



Synthèse de C-aryl glycosides par voie intramoléculaire

Cyril Rousseau

► To cite this version:

Cyril Rousseau. Synthèse de C-aryl glycosides par voie intramoléculaire. Autre. Université d'Orléans, 2002. Français. NNT: . tel-00168483

HAL Id: tel-00168483

<https://theses.hal.science/tel-00168483>

Submitted on 28 Aug 2007

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

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



THESE

Présentée à :

l'Université d'Orléans

pour obtenir le grade de :

Docteur de l'Université d'Orléans

Spécialité :

Chimie et physicochimie des composés d'intérêt biologique

Par :

Cyril Rousseau

Synthèse de C-aryl glycosides par voie intramoléculaire

Directeur de thèse :

Olivier R. Martin

Soutenue publiquement le 17 décembre 2002 devant le jury :

Président :	A. Brack , Directeur de recherche, CBM, CNRS, Orléans
Rapporteurs :	J.-M. Beau , Professeur, Université de Paris XI J.-M. Valéry , Professeur, Université de Paris VI
Examineurs :	J.-C. Jacquinet , Directeur de recherche, INSERM, Orléans O. R. Martin , Professeur, Université d'Orléans

Remerciements

Je souhaite remercier le Professeur Gérald Guillaumet qui m'a accueilli au sein de l'institut qu'il dirige et m'a permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance au Professeur Olivier Martin. Je le remercie de m'avoir confié ce thème de recherche intéressant et pour son soutien constant durant ces trois années de thèse.

J'adresse ma sincère reconnaissance à Monsieur J.-M. Beau, Professeur à l'Université de Paris XI, et Monsieur J.-M. Valéry, Professeur à l'Université de Paris VI, pour m'avoir accordé un peu de leur temps précieux en acceptant de juger ce travail.

Je remercie également Monsieur A. Brack, Directeur de recherche au CNRS et Monsieur J. C. Jacquinet pour l'honneur qu'ils me font en prenant part à ce jury.

Mes remerciements s'adressent enfin à toutes les personnes ayant contribué à l'ambiance chaleureuse du laboratoire : Pat, Philou et Sabine, Sophinette et Jean-Luc, Natacha, Jeanive, Tat e cardi, Charlotte, David et Nadia, Nicolas, Corrine, Les 2 Francky, Benoit, Chonchon, Winz, Mr Blu, Bertrand, Greg, Julien et Adeline, France-aimée, Dr Bouët et mimi, la Dream-Team (Richard et Guitou), Jean-Marie.....et surtout Jolanta pour sa patience et son courage.

Ac	acétate
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcOEt	acétate d'éthyle
ADN	acide déoxyribonucléique
AIBN	2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile)
All	allyle
APTS	acide <i>p</i> -toluène sulfonique
Bn	benzyle
BOM	Butyloxyméthyle
Cbz	benzyloxycarbonyle
CCM	chromatographie sur couche mince
CSA	acide camphresulfonique
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMTSF	tétrafluoroborate de diméthyl(méthylthio)sulfonium
EP	éther de pétrole
Eq	équivalent
Et	éthyle
Et ₃ N	triéthylamine
IDCP	iodonium dicollidine perchlorate
<i>i</i> Pr	isopropyle
Me	méthyle
MTMCl	chlorure de méthylthiométhyle
NBS	N-bromosuccinimide
NIS	N-iodosuccinimide
Pent	pentényle
Ph	Phényle
ppm	partie par million
Pyr	pyridine
Rdt	rendement
Rfx	reflux
RMN	raisonance magnétique nucléaire
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
TfOAg	triflate d'argent
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
TMSOTf	triflate de triméthylsilyle

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LES C-ARYL GLYCOSIDES.	4
1 PRESENTATION ET PROPRIETES BIOLOGIQUES	5
1.1 Définition du terme "C-aryl glycoside"	5
1.2 Structures et activités biologiques	6
1.2.1 Aglycone de type anthraquinone ou angucycline	6
1.2.2 Aglycone de type flavonoïde	12
1.2.3 Aglycone de type benzylique	13
2 METHODES DE SYNTHESE	17
2.1 Couplage de Friedel et Crafts	17
2.2 Arylation avec des arylmétaux	18
2.3 Couplage au palladium	19
2.4 Méthodes basées sur la construction de l'unité glycosyle	20
2.5 Réarrangement O→C-glycoside	21
2.6 Glycosylation intramoléculaire	22
3 CONCLUSION	23
CHAPITRE II : SYNTHESSES DE DERIVES DE LA BERGENINE	25
1 SYNTHESSES DECRITES DANS LA LITTERATURE	26
1.1 Synthèse de Hay et Haynes	26
1.2 Synthèse de Schmidt	27
1.3 Synthèse de Seeberger	28
1.4 Comparaison des méthodes existantes	29
2 SYNTHESSES DE DERIVES ET D'ANALOGUES DE LA BERGENINE	30
2.1 Analyse rétro-synthétique	30
2.2 Présentation du glycoside de pentényle	32
2.2.1 Formation du glycoside de pentényle	33

2.2.2	Activation du pentényle	34
2.2.3	Réactivité des glycosides de pentényle	35
2.3	Préparation des intermédiaires 2-OH libre	37
2.3.1	Obtention de l'orthoester	37
2.3.2	Ouverture de l'orthoester	38
2.4	Etude de la réaction intramoléculaire	39
2.4.1	Etude en série Glucopyranose	39
2.4.2	Conclusion	45
2.4.3	Etude en série Mannopyranose	46
3	CONCLUSION	54
CHAPITRE III : SYNTHESSES DE C-ARYL GLYCOSIDES AU MOYEN D'AGRAFES		55
1	INTRODUCTION AU CONCEPT DE L'AGRAFE	56
2	EXEMPLES D'AGRAFES	57
2.1	Agrafes au carbone	57
2.1.1	Agrafes de type acétalique	58
2.1.2	Agrafes de type succinyle ou malonyle	60
2.1.3	Agrafes de types aromatiques	61
2.1.4	Agrafes de type peptidique	63
2.2	Agrafe de type phosphoramide	63
2.3	Agrafe au silicium	64
2.3.1	Participation active du substituant du silicium	64
2.3.2	Agrafe silylée comme lien temporaire	65
3	CONCLUSION	66
4	ETUDES DE DIFFERENTES AGRAFES	67
4.1	Agrafe de type acétalique	67
4.1.1	Agrafe isopropylidène	68
4.1.2	Agrafe méthylène	73
4.1.3	Agrafe p-méthoxybenzylidène	77
4.1.4	Conclusion	78

4.2	Agrafe phosphonodiester	79
4.2.1	Formation de l'agrafe phosphonodiester	79
4.2.2	Essais de cyclisation	80
4.3	Agrafe de type bisbenzylique	80
4.3.1	Formation des agrafes de type xylylène	81
4.3.2	Essais de cyclisation	83
4.3.3	Conclusion	85
4.4	Agrafe de type silacétalique	86
4.4.1	Agrafe diméthylsilyle	86
4.4.2	Agrafe diéthylsilyl	90
4.4.3	Conclusion	91
5	CONCEPTION D'UNE NOUVELLE AGRAFE DE TYPE ARYLSILYLE	91
5.1	Objectifs	91
5.2	Etudes du schéma réactionnel avec des composés modèles	93
5.2.1	Agrafe p-tolyldiméthylsilyle	93
5.2.2	Agrafe p- et o-méthoxyphényldiméthylsilyle	95
5.2.3	Conclusion	100
5.3	Essais de mise en place d'agrafes avec des aglycones complexes	100
5.3.1	Structure des aglycones	100
5.3.2	Essais d'agrafe avec des structures de type flavonoïde	101
5.3.3	Essais d'agrafe avec des structures de type anthraquinone	108
	CONCLUSION GENERALE	116
	CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE	119
	BIBLIOGRAPHIE	205

INTRODUCTION

De par leurs propriétés biologiques remarquables, les *C*-aryl glycosides ont suscité l'intérêt de nombreuses équipes de synthèse organique et ont donné lieu à des stratégies d'approche très diversifiées. Les premières synthèses de *C*-aryl glycosides ont été publiées dans la littérature en 1945 mais ce n'est qu'au début des années 80 que la synthèse de molécules naturelles plus complexes a été réalisée. La difficulté de ces synthèses réside principalement dans la création de la liaison *C*-glycosidique de façon régio- et stéréocontrôlée. Elles se font généralement de façon intermoléculaire et conduisent le plus souvent aux dérivés de stéréochimie 1,2-*trans* avec des degrés de diastéréosélectivité variables selon la méthode de synthèse employée.

L'objectif de ce travail est la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse de *C*-aryl glycosides par voie intramoléculaire qui soit générale, efficace et stéréocontrôlée.

Dans le **premier chapitre**, nous présenterons les structures et les propriétés biologiques des *C*-aryl glycosides naturels les plus étudiés. Les principales méthodes de synthèse utilisées pour l'obtention de ces composés naturels seront ensuite détaillées et discutées.

Le **deuxième chapitre** sera consacrée à la synthèse totale de la Bergénine et des ses dérivés (Figure 1). Nous avons atteint ces structures à l'aide d'une *C*-arylation intramoléculaire réalisée dans des conditions douce par activation d'un glycoside de pentényle.

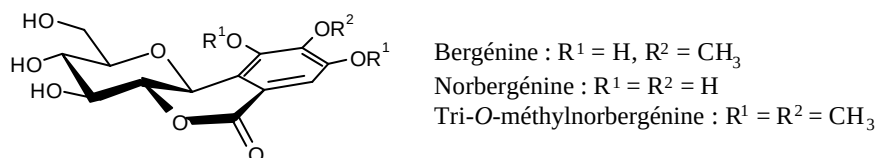


Figure 1

Cette méthode qui a été développée en série gluco- et mannopyranose (Schéma 1), nous a conduit à des produits de cyclisation inattendus en série mannopyranose. Nous discuterons et proposerons un mécanisme pour essayer d'expliquer ces résultats.

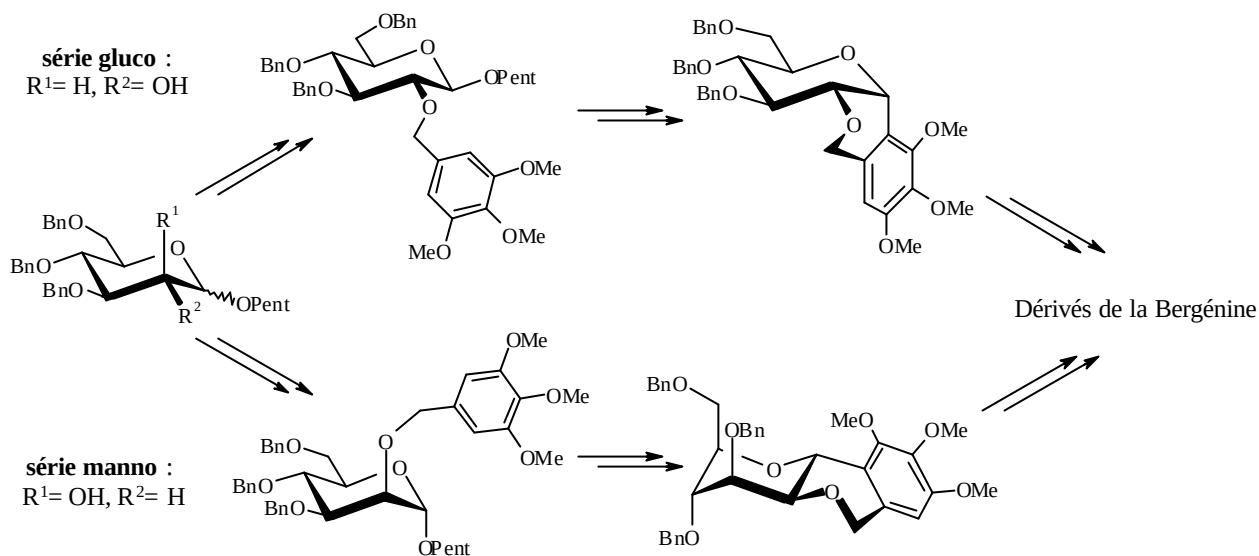


Schéma 1

Après la présentation du concept d'agrafe, méthodologie récemment introduite en chimie des sucres, **le troisième chapitre** sera consacrée à l'étude de la synthèse de *C*-aryl glycosides à l'aide de ces liens temporaires. Cette étude nous a permis de mettre au point une nouvelle agrafe de type arylsilyle et a conduit à l'obtention d' α -*C*-aryl glucosides avec un excellent stéréocontrôle et de bons rendements (Schéma 2).

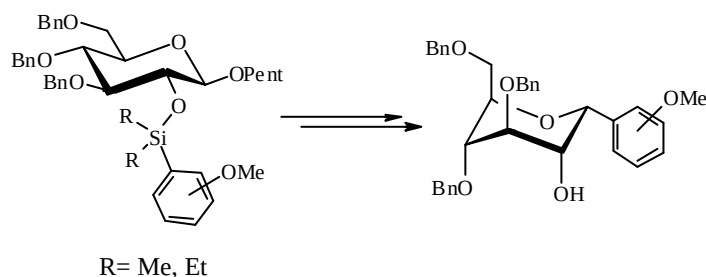


Schéma 2

CHAPITRE I :
LES C-ARYL GLYCOSIDES.

1 PRESENTATION ET PROPRIETES BIOLOGIQUES

1.1 Définition du terme "C-aryl glycoside"

Les C-aryl glycosides forment un groupe de produits naturels possédant des propriétés chimiques et biologiques particulièrement intéressantes. Ce sont des pseudo glycosides où le carbone anomère est directement lié à une aglycone (partie non osidique) aromatique par une liaison carbone-carbone.

L'absence d'atome d'oxygène entre la partie osidique et l'aglycone aromatique (Figure 1) confère à cette famille de composés une très grande stabilité vis à vis de l'hydrolyse acide comparé à leurs analogues O-glycosidiques. Cette stabilité accrue est due au fait que l'acétal au niveau du carbone anomère est supprimé et que la liaison C-O exocyclique est remplacée par une liaison C-C.¹

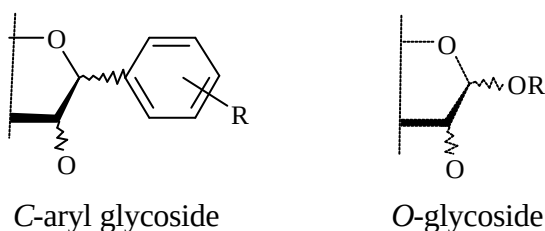


Figure 1

¹ Jaramillo C. et Knapp S., *Synthesis*, (1994) 1-20.

1.2 Structures et activités biologiques

La grande diversité structurale des C-aryl glycosides, autant au niveau du sucre que de l'aglycone, est accompagnée de propriétés biologiques variées² qui seront illustrées par quelques exemples significatifs pour chaque famille. Leur classification peut se faire selon la structure de l'aglycone aromatique.

1.2.1 Aglycone de type anthraquinone ou angucycline

Un grand nombre d'antibiotiques de cette famille ont été décrit depuis que l'équipe d'Ohno a publié en 1970³ la structure de l'aquayamycine. Leur nom d'angucycline provient de la structure caractéristique de leur aglycone qui est angulaire, ce qui les différencie des anthracyclines qui possèdent une aglycone linéaire.

1.2.1.1 Aquayamycine-urdamicine⁴

Ces antibiotiques de la classe des angucyclines sont isolés de bactéries *Streptomyces misawanensis*³ et forment l'une des familles les plus développées. Trois types d'aglycones existent, qui peuvent être liées à diverses structures osidiques, multipliant ainsi le nombre de composés possibles. Quelques exemples sont représentés dans la Figure 2. Ces composés possèdent des propriétés anti-tumorales remarquables associées à une faible toxicité.

² Suzuki K. et Matsumoto T., Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products, G. Lukacs ed, Springer Verlag, Vol. 2 (1993) 352-403.

³ Sezaki M., Kondo S., Maeda K., Umezawa H. et Ohno M., *Tetrahedron*, 26 (1970) 5171-5190.

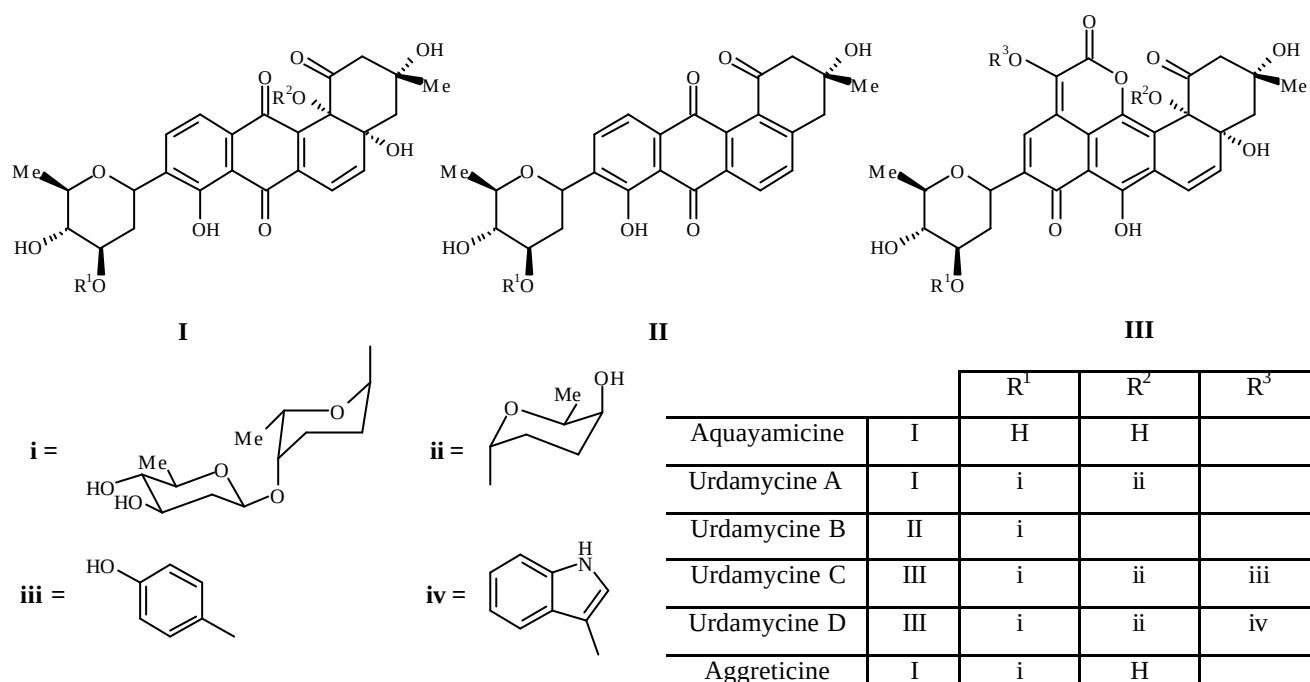
⁴ (a) Matsumoto T., Yamaguchi H., Hamura T., Tanabe M., Kuriyama Y. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 8383-8387. Yamaguchi H., Konegawa T., Tanabe M., Nakamura T., Matsumoto T. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 8389-8392. Matsumoto T., Yamaguchi H., Tanabe M., Yasui Y. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 8393-8396.

(b) Krohn K., Frese P. et Flörke U., *Chem. Eur. J.*, 21 (2000) 3887-3896.

(c) Krohn K. et Frese P., *Tetrahedron Lett.*, 42 (2001) 681-682.

(d) Yamaguchi M., Okuma T., Horiguchi A., Ikeura C. et Minami T., *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 1647-1649.

(e) Matsumoto T., Sohma T., Yamaguchi H., Kurata S. et Suzuki K., *Tetrahedron*, 27 (1995) 7347-7360.

**Figure 2**

1.2.1.2 Gilvocarcine-ravidomycine ⁵

Les Gilvocarcines sont extraites de cultures de *Streptomyces* telles que *Streptomyces gilvotanareus*,^{6a} *Streptomyces arenae*,^{6b} et *Streptomyces anandii*.^{6c} La ravidomycine quant à elle est extraite de *Streptomyces ravidus*.⁷ Les Chrysomycines sont extraites elles aussi de *Streptomyces*.⁸

⁵ Exemples de synthèses de Gilvocarcines :

- (a) Jain T. C., Simolike G. C., Jackman L. M., *Tetrahedron*, 4 (1983) 599-605.
- (b) Matsumoto T., Hosoya T. et Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 3568-3570.
- (c) Farr R. N., Kwok D.-I. et Daves G. D. Jr., *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 2093-2100.

Exemples de synthèses de Ravidomycines :

- (d) Carter G. T., Fantini A. A., James J. C., Borders D. B., White R. J., *Tetrahedron Lett.*, 3 (1984) 255-258.
- (e) Futagami S., Ohashi Y., Imura K., Hosoya T., Ohmori K., Matsumoto T. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 1063-1067.
- (f) Keyes R. F. et Kingston D. G. I., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 6127-6129.
- (g) Kwok D.-I. et Daves G. D. Jr., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 4496-4497.

⁶ (a) Nakano H., Matsuda Y., Ito K., Ohkubo S., Morimoto M. et Tomita F., *J. Antibiot.*, 34 (1981) 266-270.

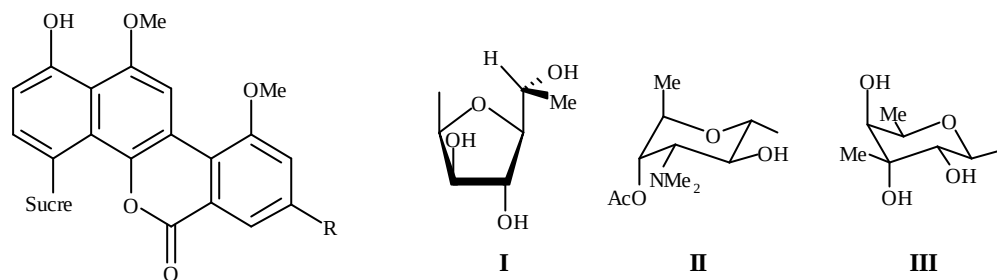
(b) Wei T. T., Chan J. A., Roller P. P., Weiss U., Stroshane R., White R., Byrne K., *J. Antibiot.*, 35 (1982) 529-532.

(c) Balitz D. M., O'Herron F. A., Bush J., Vyas D. M., Nettleton D. E., Grulich R. E., Bradner W. T., Doyle T. W., Arnold E. et Jackman L. M., *J. Antibiot.*, 34 (1981) 1544-1555.

⁷ Sehgal S. N., Czerkawski H., Kudelski A., Pandev K., Saucier R. et Vezina C., *J. Antibiot.*, 36 (1983) 355-361.

⁸ Strelitz F., Flon H. et Asheshov I. N., *J. Bacteriol.*, 69 (1955) 280-283.

Tous les composés de ce groupe possèdent la même aglycone aromatique, une 6*H*-benzo[*d*]naphtho[1,2-*b*]pyran-6-one et seul le sucre varie (Figure 3). Les Gilvocarcines et la ravidomycine sont actives contre les bactéries Gram-positives et les composés de cette classe agissent comme intercalant de l'ADN, ce qui leur confère des propriétés anti-tumorales.⁹ Le faible niveau de toxicité de ces composés en fait des cibles d'autant plus intéressantes.



	Sucre	R
Gilvocarcine M	I	Me
Gilvocarcine E	I	Et
Gilvocarcine V	I	Vinyl
Ravidomycine	II	Vinyl
Chrysomycine A	III	Vinyl
Chrysomycine B	III	Me

Figure 3

1.2.1.3 Hedamycine-Pluramycine¹⁰

Ces produits sont issus de la fermentation de *Streptomyces griseoruber* et leurs structures ont été déterminées par l'équipe de Sequin grâce à l'analyse cristallographique par diffraction des rayons X.¹¹

⁹ Tomita F., Takahashi K. et Tamaoki T., *J. Antibiot.*, 35 (1982) 1038-1041.

¹⁰ Exemples de synthèses : (a) Parker K. A. et Koh Y.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 11149-11150.

(b) Sun D., Hansen M. et Hurley L., *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 2430-2440.

(c) Lee S.-J. et Hurley L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 8971-8977.

¹¹ (a) Sequin U., Bedford C. T., Chung S. K. et Scott A. I., *Helv. Chim. Acta*, 60 (1977) 896-906.

(b) Sequin U., *Tetrahedron*, 34 (1978) 761-767.

(c) Ceroni M. et Sequin U., *Helv. Chim. Acta*, 65 (1982) 2525-2533.

(d) Sequin U., Furukawa M., *Tetrahedron*, 34 (1978) 3623-3629.

Les composés de cette famille se distinguent par deux unités sucres liées chacune par une liaison C-aryl glycosidique sur un squelette polycyclique de type angucycline. Ils diffèrent par la nature de la chaîne latérale fixée sur l'aglycone (Figure 4).

Ils sont anti-bactériens. De plus, ils forment de fortes liaisons avec l'ADN, vraisemblablement par intercalation et provoquent aussi des alkylations. Les différents substituants sucres liés à l'aglycone renforceraient cette interaction et favoriseraient les alkylations.

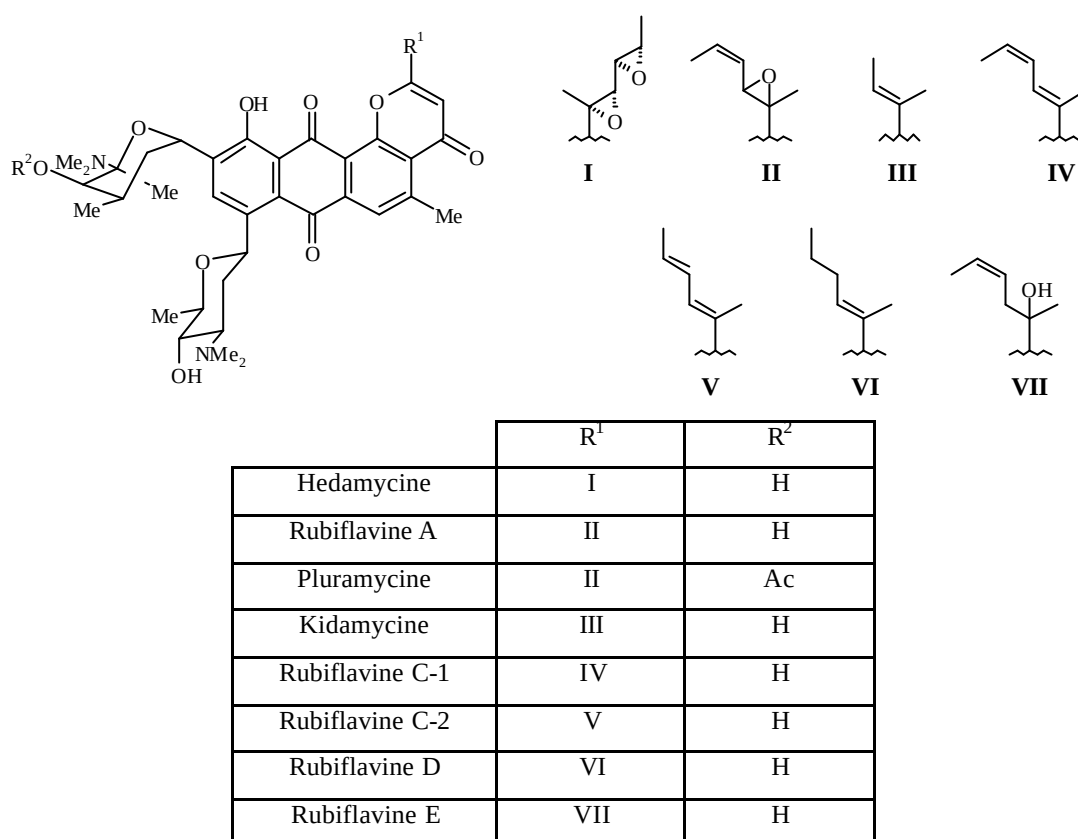
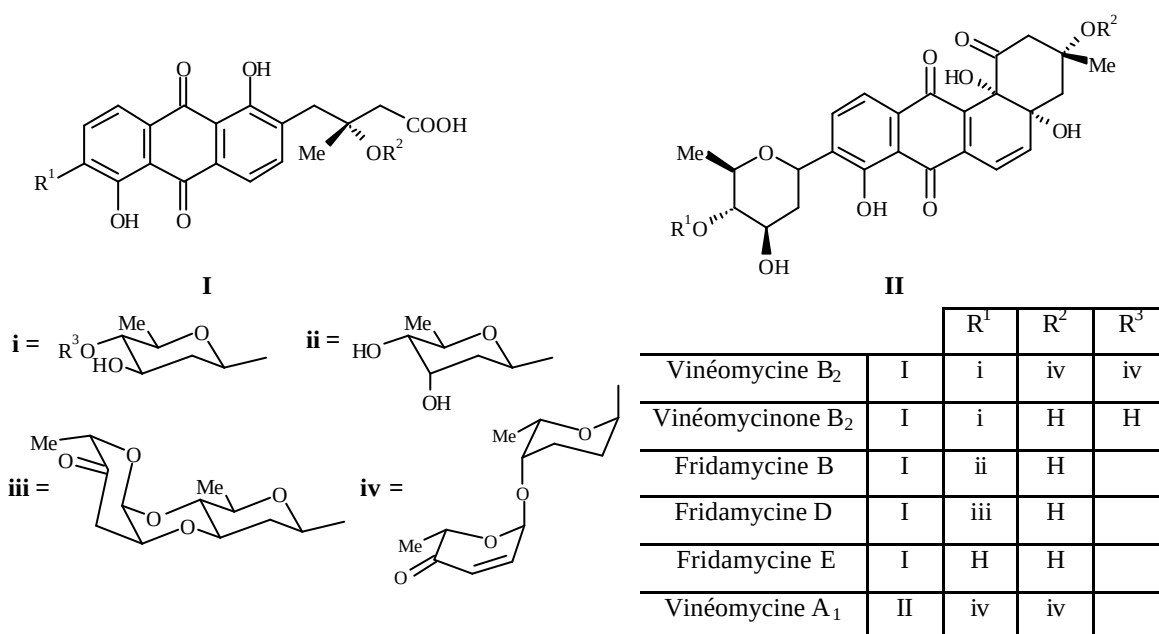


Figure 4

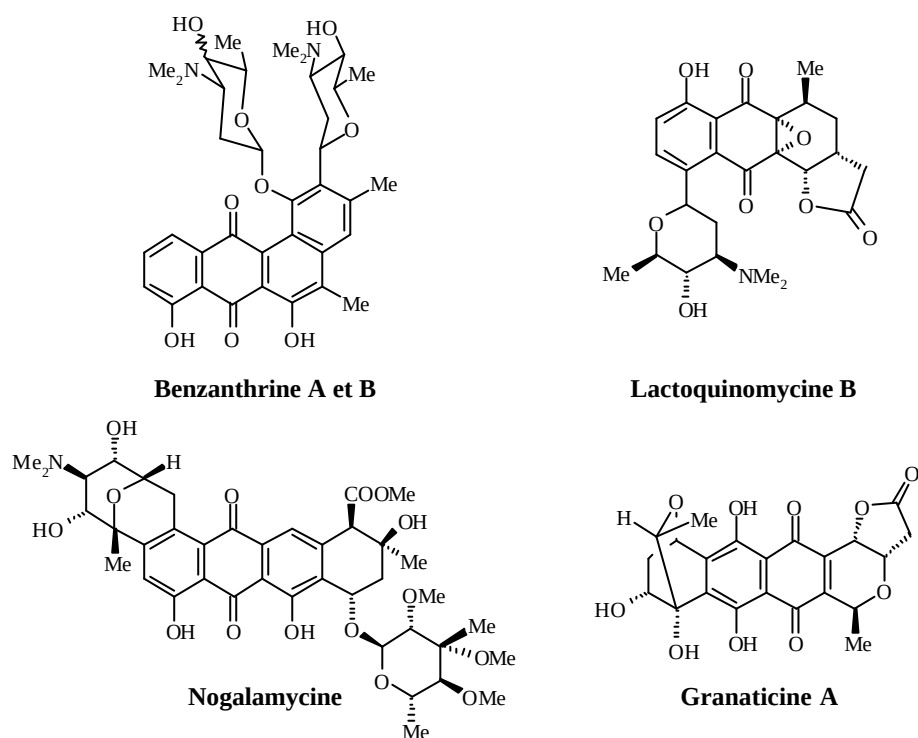
1.2.1.4 Vinéomycine-Fridamycine¹²

Ces composés sont extraits de cultures de *Streptomyces matensis* et plus particulièrement de la sous-espèce *vineus*.¹³ Ils possèdent des propriétés inhibitrices contre les bactéries Gram-positives. Ils sont également intercalants de l'ADN, ce qui leur confère des propriétés anti-tumorales. Ce groupe se caractérise par une aglycone de type anthraquinone possédant une partie sucre liée par une liaison C-glycosidique et une chaîne alkyle fonctionnalisée qui peut ou non être cyclisée pour former dans ce cas un quatrième cycle non aromatique (Figure 5).

**Figure 5**¹² Exemples de synthèses :(a) Danishefsky S. J., Uang B. J., Quallich G. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 1285-1293.(b) Tius M., Gomez-Galeno J., Gu X.-Q. et Zaidi J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 5775-5783.(c) Matsumoto T., Katsuki M., Jona H. et Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 6982-6992.(d) Bolitt V. et Mioskowski C., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 6320-6321.(e) Hauser F. M. et Hu X., *Org. Lett.*, 4 (2002) 977-978.¹³ Imamura N., Kakinuma K., Ikekawa N., Tanaka H. et Omura S., *J. Antibiot.*, 34 (1981) 1517-1518.

1.2.1.5 Structures mixtes¹⁴

Quelques composés ne peuvent pas être classés dans les groupes précédents car ils présentent des structures variées et à chaque fois différentes. Ils peuvent par exemple porter deux unités osidiques, l'une d'entre elles étant présente sous forme de *O*-glycoside (Benzanthrine). Le sucre peut être fusionné (Nogalamycine, Granaticine). L'aglycone aromatique peut également posséder un squelette ne rentrant pas dans les classifications précédentes (Lactoquinomycine) (Figure 6).

**Figure 6**

¹⁴ (a) Snipes C. E., Chang C.-J. et Floss H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 701-706.
 (b) Nomura K., Okazaki K., Hori K. et Yoshii E., *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 3402-3408.
 (c) Parker K. A. et Ding Q.-J., *Tetrahedron*, 56 (2000) 10255-10261.
 (d) Léo P.-M., Morin C. et Philouze C., *Org. Lett.*, 4 (2002) 2711-2714.

1.2.2 Aglycone de type flavonoïde^{15,16}

Les C-glycosyl flavonoïdes sont présents dans de très nombreux végétaux que ce soit dans les tiges,¹⁷ les feuilles¹⁸ ou les fruits.¹⁹ Ils possèdent des propriétés anti-agrégantes, des activités hypotensives et anti-oxydantes.

Ils peuvent être divisés en quatre groupes selon le nombre d'unités osidiques qu'ils portent et le type de glycoside :

Les mono-C-glycosyl flavonoïdes

Les di-C-glycosyl flavonoïdes

Les O-glycosyl-C-glycosyl flavonoïdes

Les O-acétyl-C-glycosyl flavonoïdes

A l'intérieur de chaque groupe, une distinction peut être faite selon le squelette de l'aglycone (Figure 7).

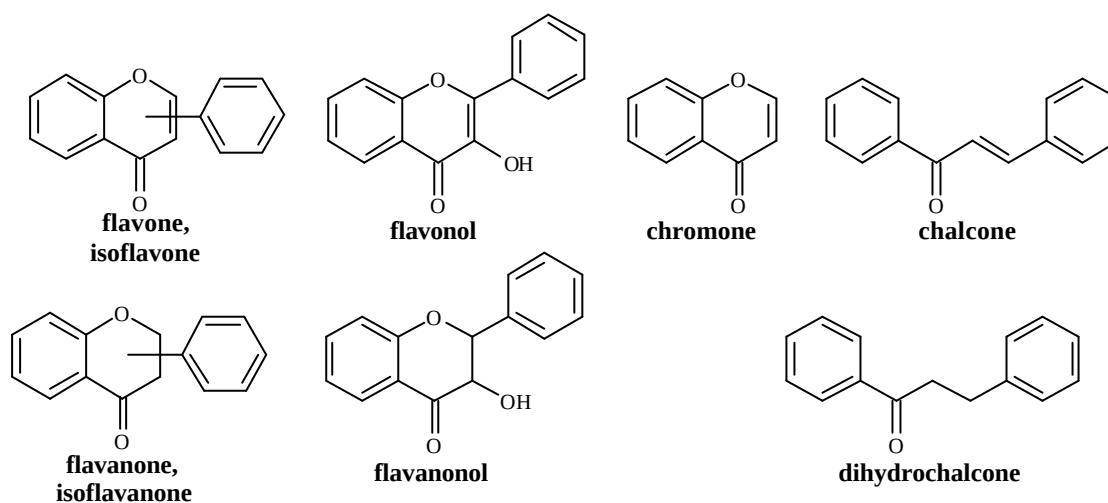


Figure 7

¹⁵ Chopin J., Bouillant M. L. et Besson E, in FLAVONOIDS : Advances in Research, Harborne et *al.*, (1982) 449-503.

¹⁶ Jay M., Flavonoïds, (1994) 57-93

¹⁷ (a) Kuo S.-H., Yen M.-H., Chung M.-I. et Lin C.-N., *Phytochemistry*, 41 (1996) 309-312.

(b) Lin C.-N., Kuo S.-H. et Chung M.-I., *J. Nat. Prod.*, 60 (1997) 851-853.

¹⁸ (a) Leitao S. et Delle Monache F., *Phytochemistry*, 49 (1998) 2167-2169.

(b) Afifi F. U., Khalil E. et Abdalla S., *J. Ethnopharmacol.*, 65 (1999) 173-177.

(c) Moreira D., Guimaraes E. F. et Kaplan M. A. C., *Phytochemistry*, 55 (2000) 783-786.

¹⁹ (a) Miyake Y., Yamamoto K., Morimitsu Y. et Osawa T., *J. Agric. Food Chem.*, 45 (1997) 4619-4623.

(b) Cheng G., Bai Y., Zhao Y., Tao J., Liu Y., Tu G., Ma L., Liao N. et Xu X., *Tetrahedron*, 56 (2000) 8915-8920.

Dans chaque groupe un grand nombre de monosaccharides ont été identifiés comme constituants osidiques (Figure 8) ; ils peuvent être parmi les plus courants comme des glucopyranosides ou plus rares comme des fuco- ou oliopyranosides.

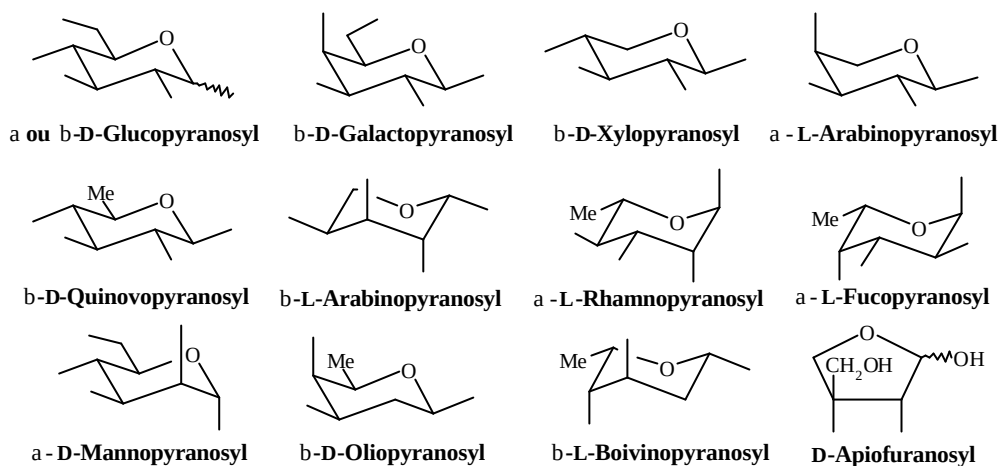


Figure 8

1.2.3 Aglycone de type benzylique

Dans ce groupe, nous pouvons distinguer deux familles importantes, celle des Papulacandines et celle de la Bergénine.

1.2.3.1 Famille des Papulacandines

Les Papulacandines sont obtenues à partir de la fermentation du champignon *Papularia sphaerosperma*. Cette famille se caractérise par une fonction spiroacétal²⁰ sur le carbone anomère d'un glucose (Figure 9). Il ne s'agit pas de C-aryl glycosides au sens strict

²⁰ Exemple de synthèse totale :

(a) Barrett A. G. M., Pena M. et Willardsen J. A., *J. Org. Chem.*, 61 (1996) 1082-1100.

Exemples de formation du système spiranique :

(b) Balachari D. et O'Doherty G. A., *Org. Lett.*, 2 (2000) 4033-4036.

(c) Dubois E. et Beau J.-M., *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 5165-5168.

Dubois E. et Beau J.-M., *Carbohydr. Res.*, 223 (1992) 157-167.

(d) Friesen R. W., Sturino C. F., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 5808-5810.

(e) Schmidt R. R. et Frick W., *Tetrahedron*, 44 (1988) 7163-7169.

(f) Danishefski S., Philips G. et Ciufolini M., *Carbohydr. Res.*, 171 (1987) 317-327.

puisque la liaison C-O exocyclique est conservée et c'est en fait la liaison C-H en position anomérique qui est remplacée par une liaison C-C. Leurs structures varient seulement sur la position C-3 du glucose et C-6 du galactose.

Les composés de cette famille possèdent une forte activité anti-fongique, en particulier contre *Candida albicans* et *Candida tropicalis*, mais aussi contre des champignons responsables de maladies opportunistes liées au SIDA.

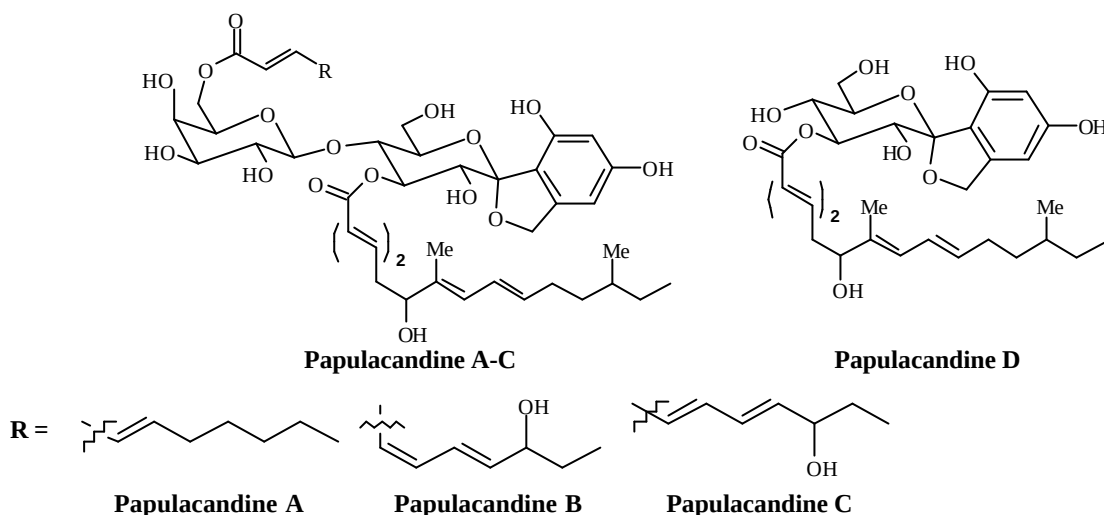


Figure 9

1.2.3.2 Famille de la Bergénine

Ces dérivés de la famille des gallotannins (Bergénine) et des ellagitannins²¹ (Castacrénines) sont caractérisés par un squelette tricyclique incorporant une unité osidique (Figure 10).

La Bergénine et ses dérivés (norbergénine, tri-O-méthylnorbergénine) (Figure 10), sont des produits naturels isolés de nombreux végétaux tels que *Bergenia crassifolia*,²² *Bergenia purpurascens*,²³ *Mallotus japonicus*,²⁴ et *Marcara peltata*.²⁵ Ils constituent les

²¹ Haslam E., *Plant Polyphenols*, Ed. R. W. Hemingway and P.E. Laks, Plenum Press, New York, 1992.

²² Tschitschibabin A. E., Kirssanov A. W., Korolev A. J. et Woroschzow N. N., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 469 (1929) 93-127.

²³ Xin-Min C., Yoshida T., Hatano T., Fukushima M. et Okuda T., *Phytochemistry*, 26 (1987) 515-517.

²⁴ Yoshida T., Seno K., Takama Y. et Okuda T., *Phytochemistry*, 21 (1982) 1180-1182.

²⁵ Ramaiah P. A., Row L. R., Reddy D. S., Anjaneyulu A. S. R., Ward R. S. et Pelter A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, (1979) 2313-2316.

principes actifs de plantes utilisées en médecine traditionnelle indienne comme antitussif,²³ antiulcéreux,²⁴ et pour le traitement de maladies vénériennes.²⁵ Ils possèdent également des activités *in vitro* anti-HIV.²⁶ Leur métabolisation par l'organisme passe par une dégradation enzymatique par la flore intestinale.²⁷

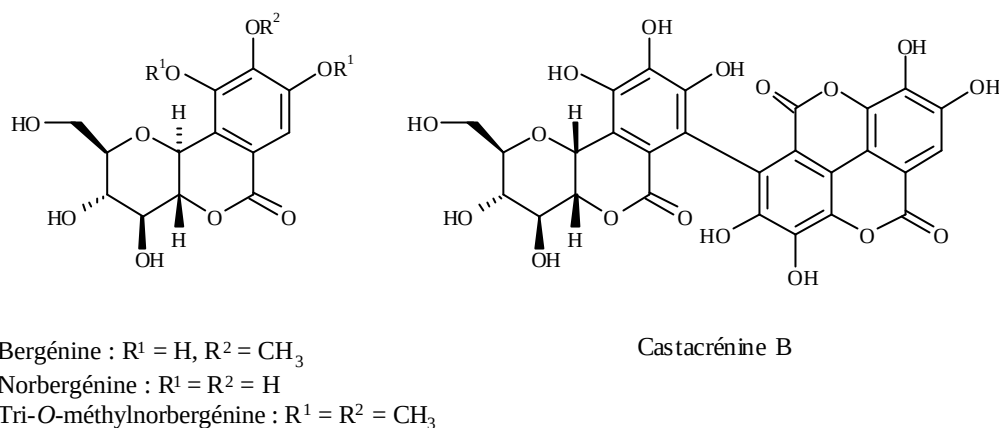


Figure 10

La Bergénine et ses dérivés sont construits sur la base d'un squelette tricyclique comportant un glucopyranose et une unité acide gallique liée au sucre en C-1 par une liaison C-C de configuration β , et en O-2 par une fonction δ -lactone.

Récemment l'équipe de Tanaka²⁸ a isolé d'un arbuste japonais la Castacrénine B (Figure 10) et a montré que l'épimère α de la norbergénine faisait partie du squelette de ce composé. La configuration au niveau de la liaison $C_{Ar}-C_{Ar}$ est inconnue.

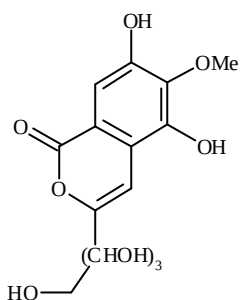
Les premières structures de la bergénine publiées dans la littérature sont longtemps restées fausses. La première structure avait été proposée en 1929 par Tschitschibabin²² qui attribua à la bergénine la structure suivante (Figure 11). Une deuxième structure fut proposée par Shimokoriyama²⁹ en 1950 (Figure 11).

²⁶ Piacente S., Pizza C. et De Tommasi N., *J. Nat. Prod.*, 59 (1996) 565-569.

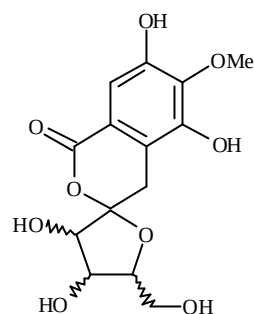
²⁷ Hattori M., Shue Y.-Z., Tomimori T., Kobashi K. et Namba T., *Phytochemistry*, 28 (1989) 1289-1290.

²⁸ Tanaka T., Ueda N., Shinohra H., Nonaka G.-I., Fujioka T., Mihashi K., Kouno I., *Chem. Pharm. Bull.*, 44 (1996) 2236-2242.

²⁹ Shimokoriyama M., *Chem. Abstr.*, 46 (1952) 8103.



Structure de Tschitschibabin



Structure de Shimokoriyama

Figure 11

En 1958, ces structures furent révisées indépendamment par deux équipes. Celle de Posternak³⁰ attribua une structure correspondant à la δ -lactone d'un acide glycopyranosyl-2-O-(4-O-méthyl)-gallique.

La même année, l'équipe de Haynes³¹ identifia la structure en réalisant sa synthèse par couplage entre le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyle et l'ester de méthyle de l'acide 4-O-méthylgallique.

La structure de cette famille de composés a été confirmée de façon certaine par l'équipe de Schmidt³² grâce à l'étude par la diffraction des rayons X de dérivés synthétiques.

³⁰ Posternak T. et Dürr K., *Helv. Chim. Acta*, 41 (1958) 1159-1162.

³¹ Hay J. E. et Haynes L. J., *J. Chem. Soc.*, (1958) 2231-2238.

³² Frick W., Hofmann J., Fischer H. et Schmidt R. R., *Carbohydr. Res*, 210 (1991) 71-77.

2 METHODES DE SYNTHÈSE

Les C-aryl glycosides possédant des propriétés biologiques intéressantes, de nombreuses équipes ont travaillé sur l'élaboration de méthodes permettant de créer la liaison C-aryl glycosidique de façon régio- et stéréospécifique.^{1,2,33} Nous allons détailler ci-après quelques unes de ces études.

2.1 Couplage de Friedel et Crafts

Les premiers travaux de synthèse dans le domaine des C-aryl glycosides ont fait appel à la réaction de Friedel et Crafts.

En 1945, Hurd et Bonner ont décrit la première synthèse du glucopyranosylbenzène,³⁴ en faisant réagir le chlorure de tetra-O-acétylglucopyranosyle dans le benzène en présence de chlorure d'aluminium (Schéma 1). Le faible rendement de cette réaction est dû à la coupure, non souhaitée dans ces conditions, des acétates utilisés comme groupes protecteurs du sucre.

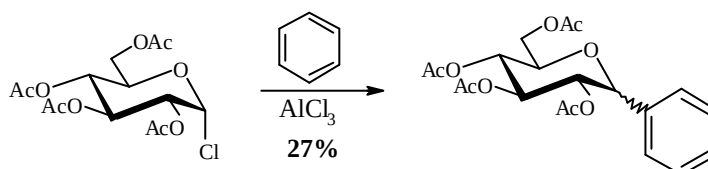


Schéma 1

Après ces premières tentatives, un grand nombre de réactions utilisant des dérivés osidiques halogénés ou acétylés en position anomérique a été rapporté.³⁵ Une multitude d'acides de Lewis ont été testés donnant des résultats variables selon la nature de l'aglycone.

³³ Du Y. et Linhardt R., *Tetrahedron*, 54 (1998) 9913-9959.

³⁴ (a) Hurd C. D. et Bonner W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 1664-1668.

(b) Hurd C. D. et Bonner W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 1759-1764.

³⁵ (a) Yagen B., Levy S., Mechoulam R. et Ben-Zvi Z., *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 6444-6446.

(b) Kumazawa T., Ishida M., Matsuba S., Sato S. et Onodera J.-I., *Carbohydr. Res.*, 297 (1997) 379-383.

(c) Garcia B. A., Poole J. L. et Gin D. Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 7597-7598.

(d) Farr R. N., Kwok D.-I. et Daves G. D., *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 2093-2100.

Par exemple, la synthèse d'un analogue de la Gilvocarcine a été réalisée grâce à un couplage entre le peracétate de ribofuranosyle et une aglycone aromatique benzonaphtopyranone en présence de SnCl_4 ^{35d} (Schéma 2).

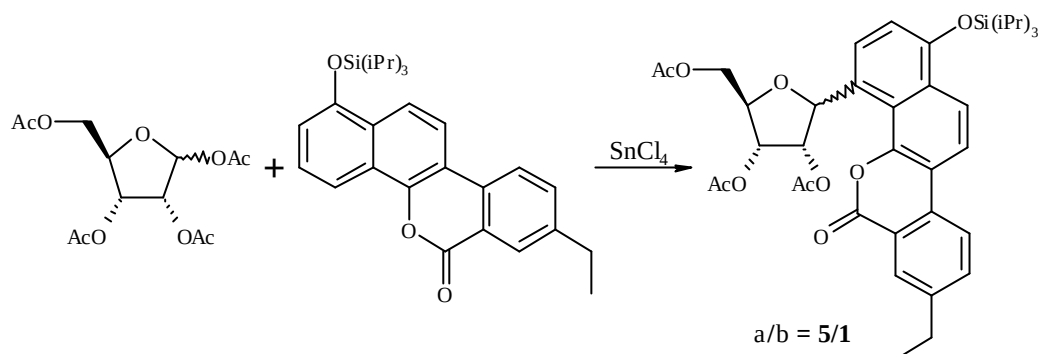


Schéma 2

Quelques couplages ont été tentés avec des glycols,³⁶ mais l'absence de substituant en C-2 n'a pas permis un bon contrôle de la stéréosélectivité de la réaction.

De nouvelles méthodes, mises au point pour la synthèse d'O-glycosides, ont alors été appliquées à la synthèse de C-aryl glycosides. L'activation du carbone anomère par un trichloroacétimide³⁷ ou par un pyridyl thioglycoside³⁸ par exemple, a permis d'améliorer l'étape de C-arylation dans des conditions plus douces.

2.2 Arylation avec des arylmétaux

Les premiers essais d'arylation furent réalisés entre un halogénure de glycosyle et un réactif de Grignard.³⁹ Ces essais ont conduit aux C-aryl glycosides attendus avec de faibles rendements et une mauvaise diastéréosélectivité. Les variations du groupe partant sur le sucre ou celles du métal sur l'organométallique n'apportèrent que très peu d'améliorations.⁴⁰ Dans

³⁶ Casiraghi G., Cornia M., Colombo L., Rassu G., Fava G. G., Belicchi M. F. et Zetta L, *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 5549-5552.

³⁷ (a) Schmidt R. R. et Hoffman M, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 409-412.

(b) Mahling J.-A. et Schmidt R. R., *Synthesis*, (1993) 325-328.

³⁸ (a) Williams R. M. et Stewart A. O., *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 2715-2718.

(b) Stewart A. O. et Williams R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 4289-4296.

³⁹ (a) Hurd C. D. et Bonner W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 1972-1977.

(b) Hurd C. D. et Holysz R. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (1950) 1732-1734.

⁴⁰ (a) Hurd C. D. et Holysz R. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (1950) 1735-1738.

(b) Hurd C. D. et Holysz R. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (1950) 2005-2008.

(c) Hurd C. D. et Miles T. H., *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 2976-2979.

(d) Bihovsky R., Selick C. et Giusti I., *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 4026-4031.

tous les cas, la protection des hydroxyles par des fonctions éther améliore le rendement de la réaction en évitant diverses réactions parasites.

Deux autres approches se sont avérées très efficaces : la réaction d'un organométallique sur un époxyde en 1,2 ou sur une aldolactone.⁴¹

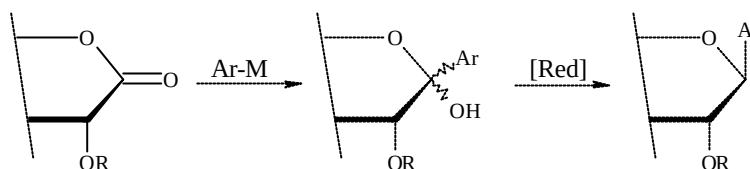


Schéma 3

La réaction avec une aldolactone, en deux étapes (Schéma 3), est très bien contrôlée grâce à la réduction stéréosélective de l'hémicétal formé lors de la première étape.

Une dernière méthode consiste à faire réagir des sels de bromomagnésium de phénols avec des glycols ou des sucres non protégés, ce qui conduit à la formation du C-aryl glycoside correspondant.⁴² Cette glycosylation se fait en ortho de l'hydroxyle avec une grande régio- et stéréosélectivité.

2.3 Couplage au palladium

Le couplage entre un glycol et un dérivé aromatique en présence de palladium conduit généralement à un mélange de C-aryl glycosides en raison de la faible régiosélectivité du couplage sur la partie aromatique.⁴³

Une amélioration a été apportée en utilisant des dérivés aromatiques mercuriques,⁴⁴ stannylés,⁴⁵ ou boroniques⁴⁶ et une quantité catalytique de palladium. La position du substituant contrôle la régiosélectivité de la C-glycosylation sur l'aglycone.

⁴¹ (a) Kraus G. A. et Molina M. T., *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 752-753.

(b) Czernecki S. et Ville G., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 610-612.

(c) Rosenblum S. B. et Bihovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 2746-2748.

⁴² (a) Casiraghi G., Cornia M., Rassu G., Zetta L., Gasparri Fava G., Ferrari Belicchi M., *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 3323-3326.

(b) Casiraghi G., Cornia M., Rassu G., Zetta L., Gasparri Fava G., Ferrari Belicchi M., *Carbohydr. Res.*, 191 (1989) 243-251.

(c) Cornia M., Casiraghi G., Zetta L., *Tetrahedron*, 46 (1990) 3071-3076.

⁴³ Czernecki S. et Gruy F., *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 437-440.

⁴⁴ Outten R. A. et Daves D. Jr., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 29-35.

Un des désavantages de cette méthode réside dans la perte du substituant en C-3 lors de l'étape de β -élimination du palladium (Schéma 4). Plusieurs étapes sont alors nécessaires pour refunctionaliser les positions C-2 et C-3.

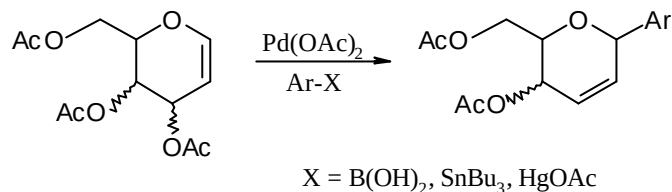


Schéma 4

La réaction de couplage de Stille entre un glycol stannylé et une aglycone aromatique halogénée conduit, après élimination du palladium, à la formation d'un 1,2-glycol qui peut être plus facilement refunctionalisé de façon stéréocontrôlée (Schéma 5).⁴⁷

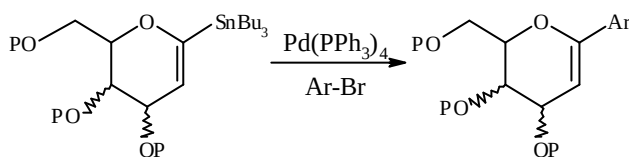


Schéma 5

2.4 Méthodes basées sur la construction de l'unité glycosyle

La formation de cycles pyranose ou furanose, après la mise en place de l'aglycone aromatique sur un précurseur acyclique a été réalisée de diverses manières. Les premières approches sont basées sur des cycloadditions de type hétéro Diels-alder.⁴⁸

Des fermentures de cycles par sélénocyclisation,⁴⁹ métathèse⁵⁰ et plus récemment des cyclisations par déshydratation de diol⁵¹ et à partir d'isoxazole⁵² furent également réalisées.

⁴⁵ Outten R. A. et Daves D. Jr., *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 5064-5066.

⁴⁶ Ramnauth J., Poulin O., Rakhit S. et Maddaford S. P., *Org. Lett.*, 3 (2001) 2013-2015.

⁴⁷ (a) Friesen R. W. et Sturino C. F., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 2572-2574 ; Friesen R. W. et Sturino C. F., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 5808-5810 ; Friesen R. W. et Loo R. W., *J. Org. Chem.*, 56 (1991) 2572-2574.

(b) Dubois E. et Beau J.-M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990) 1191-1192.

⁴⁸ (a) Danishefsky S. J., Uang B. J. et Quallich G., *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 2453-2455.

(b) Kraus G. A. et Shi J., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 4922-4925.

Ces méthodes nécessitent une mise au point importante pour contrôler la stéréosélectivité lors de l'étape de cyclisation. De plus, elles conduisent généralement à la formation de glycols diversement substitués qui nécessitent encore plusieurs étapes de fonctionnalisation.

2.5 Réarrangement O → C-glycoside

Une stratégie de synthèse de C-aryl glycosides faisant appel à un réarrangement de type Fries, appliqué à la chimie des sucres, a été développée au début des années 90 indépendamment par les équipes de Suzuki⁵³ et de Kometani.⁵⁴

Un O-glycoside phénolique est formé par une réaction de glycosylation en présence d'un acide de Lewis à -78°C puis il subit un réarrangement en *ortho*-C-glycosylphénol lors du réchauffement à 0°C (Schéma 6).

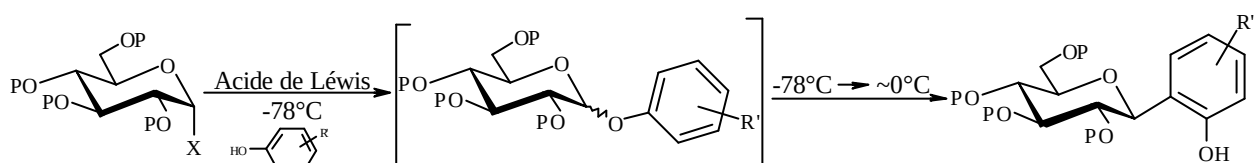


Schéma 6

Cette méthode a suscité un grand engouement de la part de nombreux groupes de glycochimie. Le donneur de glycoside peut être activé de plusieurs façons. Le groupe activateur le plus souvent utilisé est le fluorure,^{47,55} mais on trouve aussi des hydroxyles

⁴⁹ (a) Hart D. J., Leroy V., Merriman G. H. et Young D. G. J., *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 5670-5680.

(b) Hart D. J., Merriman G. H. et Young D. G. J., *Tetrahedron*, 52 (1996) 14437-14458.

⁵⁰ Schimdt B., *Org. Lett.*, 2 (2000) 791-794.

⁵¹ Sharma G. V. M., Kumar K. R., Sreenivas P., Krishna P. R. et Chorghade M. S., *Tetrahedron : Asymmetry*, 13 (2002) 687-690.

⁵² Hauser F. M. et Hu X., *Org. Lett.*, 4 (2002) 977-978.

⁵³ Matsumoto T., Katsuki M. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 6935-6938.

⁵⁴ Kometani T., Kondo H. et Fujimori Y., *Synthesis*, (1988) 1005-1007.

⁵⁵ (a) Matsumoto T., Hosoya T. et Suzuki K., *Synlett*, (1991) 709-711.

(b) Kumazawa T., Minatogawa T., Matsuba S., Sato S. et Onodera J.-I., *Carbohydr. Res*, 329 (2000) 507-513.

anomériques libres,^{48,56} des glycosides de méthyle,⁵⁰ des trichloroacétimides,^{20b,57} des acétates⁵⁸ et plus récemment des phosphates.⁵⁹

Cette méthode offre l'avantage de créer une liaison C-aryl glycosidique en *ortho* par rapport à une fonction phénol avec une très grande régiosélectivité. De plus les C-aryl glycosides sont obtenus de configuration β avec une haute stéréosélectivité.

2.6 Glycosylation intramoléculaire

Ce procédé a été décrit pour la première fois en 1985 par le groupe de Martin,⁶⁰ comme une réaction inattendue survenant lors de l'activation, par un acide de Lewis, d'un donneur de glycosyle portant un groupe benzyle en position O-2. Le même type de réaction a été observé par la suite, par les groupes de Williams⁶¹ et de Araki⁶² comme réaction parasite lors de réactions de O- et de C-glycosylation en milieu acide de Lewis (Schéma 7).

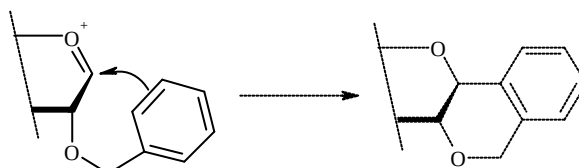


Schéma 7

Cette C-glycosylation présente l'avantage de conduire à la formation d'un produit de configuration relative 1,2-*cis* de façon complètement stéréocontrôlée.

Les conditions de C-glycosylation intramoléculaire ont ensuite été améliorées par les équipes de Martin⁶³ et d'Anastasia⁶⁴ en faisant varier les acides de Lewis et les donneurs de

⁵⁶ Toshima K., Matsuo G., Ishizuka T., Ushiki Y., Nakata M. et Matsumura S., *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 2307-2313.

⁵⁷ El Telbani E., El Desoky S., Hammad M. A., Rahman A. et Schmidt R. R., *Eur. J. Org. Chem.*, (1998) 2317-2322.

⁵⁸ (a) Hosoya T., Takashiro E., Matsumoto T. et Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 1004-1015.

(b) Matsumoto T., Sohma T., Yamaguchi H., Kurata S. et Suzuki K., *Synlett*, (1995) 263-266.

(c) Matsumoto T., Yamaguchi H. et Suzuki K., *Tetrahedron*, 53 (1997) 16533-16544.

⁵⁹ (a) Palmacci E. R. et Seeberger P. H., *Org. Lett.*, 3 (2001) 1547-1550.

⁶⁰ Martin O. R., *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 2055-2058.

⁶¹ Stewart A. O. et Williams R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 4289-4296.

⁶² Araki Y., Mokubo E., Kobayashi N., Nagasawa J. I. et Ishido Y., *Tetrahedron Lett.*, 30 (1989) 1115-1118.

⁶³ Martin O. R. et Mahnken R. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1986) 497-498.

⁶⁴ Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P., Fiecchi A. et Scala A., *Carbohydr. Res.*, 208 (1990) 264-266.

glycosyles pour optimiser les rendements et ainsi généraliser cette réaction à la formation de C-aryl glycosides.

Pour s'affranchir du lien benzylique entre l'oxygène en position O-2 du sucre et le groupe aromatique, le groupe de Martin eut l'idée d'utiliser une agrafe temporaire au silicium⁶⁵ de type arylsilyle sans que cet intermédiaire soit toutefois isolé (Schéma 8). Grâce à cette nouvelle méthode, des C-aryl furanosides ont été obtenus avec une stéréosélectivité 1,2-*cis* totale.

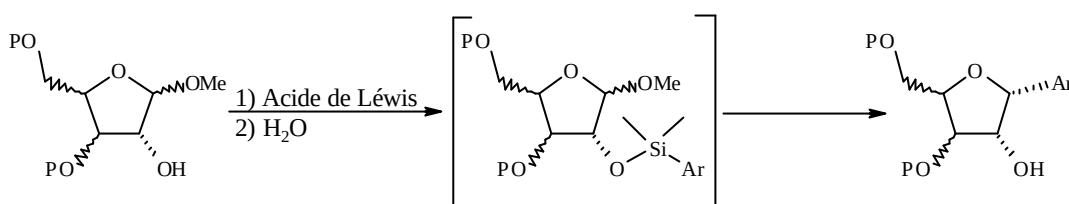


Schéma 8

Les premières applications en série pyranoside ont également été réalisées par l'équipe de Martin⁶⁶ qui a réussi à obtenir, dans des conditions drastiques, des dérivés β-C-aryl mannopyranosides à partir d'α-mannosides portant, en O-2, un groupe 3-méthoxybenzyle, avec des rendements voisins de 50%. Dans des conditions plus douces, l'équipe de Veyrières⁶⁷ a réussi à obtenir un α-C-aryl glucopyranoside avec un rendement de 74%.

3 CONCLUSION

Nous venons de voir dans ce chapitre que l'intérêt biologique, ainsi que la grande diversité structurale des C-aryl glycosides, ont amené un grand nombre d'équipes à développer différentes stratégies pour former la liaison C-aryl glycosidique de façon stéréocontrôlée.

Toutes ces méthodes ont été appliquées avec succès à la synthèse totale de molécules naturelles, mais elles présentent des inconvénients qui ne les rendent pas généralisables :

⁶⁵ Martin O. R., Rao S. P., Kurz K. G. et El-Shenawy H. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 8698-8700.

⁶⁶ Martin O. R., Hendricks C. A. V., Deshpande P. P., Cutler A. B., Kane S. A. et Rao S. P., *Carbohydr. Res.*, 196 (1990) 41-58.

⁶⁷ Verlhac P., Leteux C., Toupet L. et Veyrières A., *Carbohydr. Res.*, 291 (1996) 11-20.

- Les couplages de type Friedel et Crafts ont pour avantage de pouvoir être réalisés avec un grand nombre d'aromatiques, mais nécessitent que ceux-ci soient activés pour obtenir des rendements satisfaisants.
- Les arylations nécessitent la préparation d'un organométallique pas toujours compatible avec une aglycone complexe.
- L'utilisation du palladium conduit à la formation d'un glycal que l'on doit refunctionaliser par la suite.
- Les réarrangements O→C glycosidiques permettent d'avoir une grande stéréosélectivité mais nécessitent de n'avoir qu'une fonction phénol libre sur l'aglycone.

La méthode de glycosylation intramoléculaire, encore peu étudiée actuellement, nous a semblé pouvoir offrir un certain nombre d'avantages. En effet, elle permet d'obtenir une très bonne stéréosélectivité, en particulier grâce à l'utilisation d'agrafe. En utilisant une méthode douce pour activer le carbone anomère du sucre (utilisation d'un acide de Lewis "mou"), on peut espérer réaliser la cyclisation de dérivés benzyliques et ainsi obtenir des dérivés de la bergénine et de la castacrénine de façon parfaitement stéréocontrôlée.

Avec une agrafe temporaire, on pourrait également obtenir de façon stéréocontrôlée des C-aryl glycosides possédant des stéréochimies inhabituelles (ex. α -C-aryl glucoside) grâce à une cyclisation 1,2-*cis*.

CHAPITRE II :
SYNTHESES DE DERIVES DE LA BERGENINE

1 SYNTHÈSES DECRIRES DANS LA LITTÉRATURE

Malgré l'intérêt biologique potentiel de ces composés, seules trois synthèses de la bergénine ou de ses dérivés ont été développées à ce jour.

1.1 Synthèse de Hay et Haynes

La première synthèse de la Bergénine a été réalisée par Hay et Haynes en 1958³¹ dans un but purement analytique pour en déterminer sa structure. Elle consiste à faire réagir le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyle avec l'ester méthylique de l'acide 4-*O*-méthylgallique en présence de méthylate de sodium dans le méthanol. La bergénine est alors obtenue en 1 étape (Schéma 1).

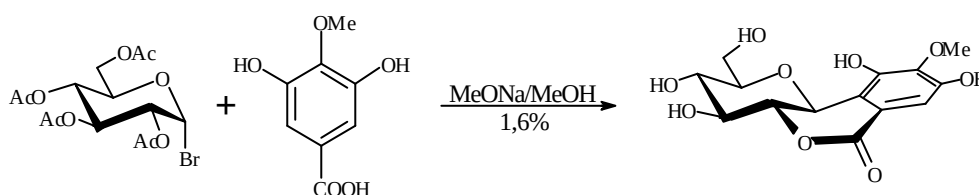


Schéma 1

Malgré son faible rendement (1,6%), cette synthèse est la seule qui permette l'obtention de la Bergénine elle-même.

1.2 Synthèse de Schmidt

La deuxième synthèse a été développée par l'équipe de Schmidt. Elle est basée sur le même schéma stratégique dans lequel la liaison C-glycosidique est formée au début de la synthèse.

La première stratégie envisagée consistait à réaliser une C-glycosylation intramoléculaire^{32,68} avec le dérivé du 3,4,6-tri-O-benzyl-D-glucopyranose portant, en O-2, un groupe tri-O-méthyl galloyle. Dans un premier temps,⁶⁸ Schmidt pensa avoir obtenu le dérivé de la Bergénine attendu mais l'étude RMN approfondi montra que le composé obtenu était en fait un produit de dimérisation indésirable (Schéma 2).³²

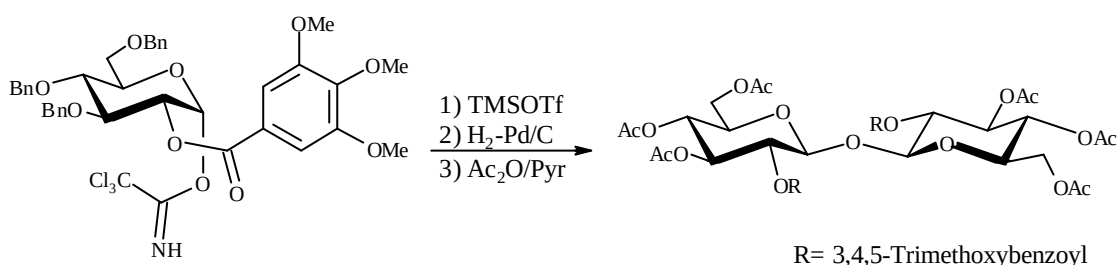


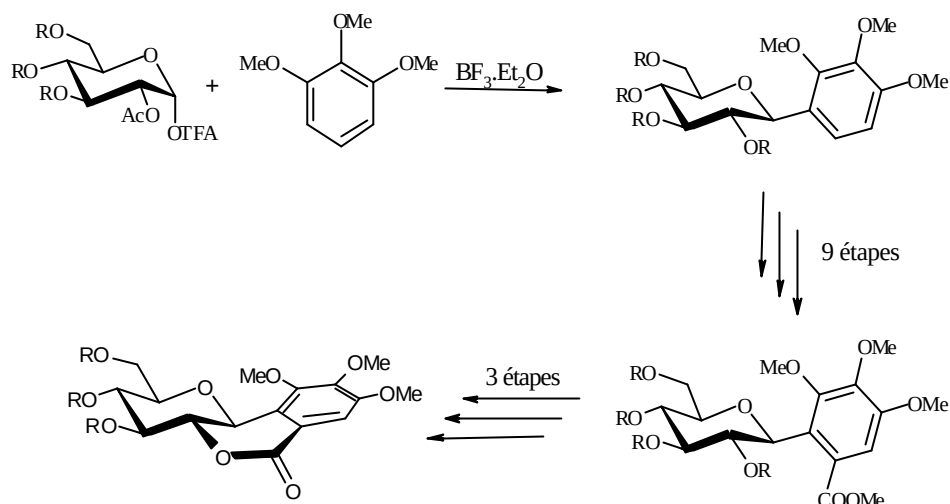
Schéma 2

Dans une seconde approche, l'équipe de Schmidt fit appel à une stratégie basée sur une étape de C-glycosylation intermoléculaire (Schéma 3).⁶⁹

La création de la liaison C-aryl glycosidique est effectuée dans un premier temps par réaction entre le trifluoroacétate de 2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyle et le 1,2,3-triméthoxybenzène. Une fois la partie aglycone greffée, il fallut 9 étapes pour introduire la fonction ester en C-5 de l'aglycone, puis encore 3 étapes pour former la lactone.

⁶⁸ Schmidt R. R. et Effenberger G., *Carbohydr. Res.*, 171 (1987) 59-79.

⁶⁹ Frick W. et Schmidt R. R., *Carbohydr. Res.*, 209 (1991) 101-107.

**Schéma 3**

Cette stratégie conduit à un dérivé de la bergénine en 14 étapes et avec un rendement global inférieur à 9%.

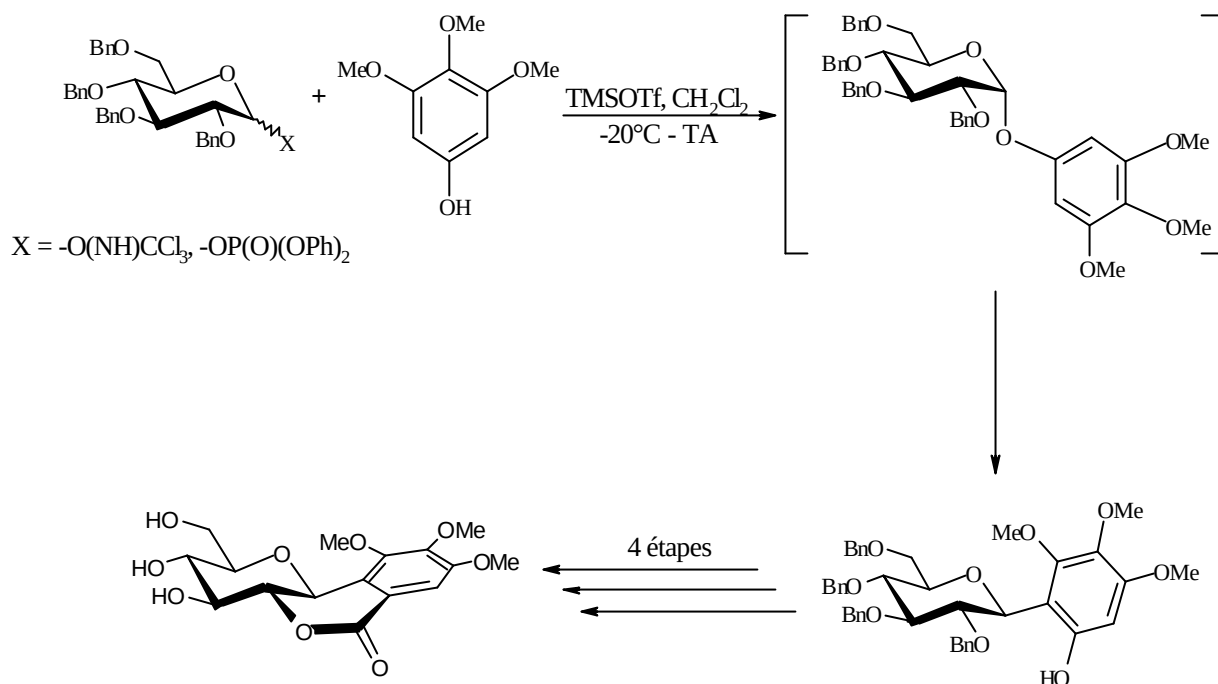
1.3 Synthèse de Seeberger

Tout récemment, Seeberger et son équipe ont mis au point une nouvelle synthèse de la tri-*O*-méthylnorbergénine.⁷⁰

Leur stratégie est basée sur un réarrangement de type Fries. Cela permet de passer d'un *O*-aryl glycoside à un *ortho*-hydroxyaryl *C*-glycoside (Schéma 4) par action d'un acide de Lewis et d'une élévation de température.⁷¹

⁷⁰ Herzner H., Palmacci E. R. et Seeberger P. H., *Org. Lett.*, 4 (2002) 2965-2967.

⁷¹ (a) Kometani T., Kondo H. et Fujimori Y., *Synthesis*, (1988) 1005-1007.
(b) Mahling J.-A. et Schmidt R. R., *Synthesis*, (1993) 325-328.

**Schéma 4**

Ce réarrangement a été réalisé à partir du trichloroacétimide de 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyle ou du diphénylphosphate correspondant et de 3,4,5-triméthoxyphénol, en présence de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle comme catalyseur. Cette séquence a permis à Seeberger d'obtenir l'*ortho*-hydroxyaryl C-glycoside de configuration β .

Cette fonction phénol en *ortho* de la liaison C-aryl glycosidique permet de raccourcir considérablement la synthèse par rapport à celle de Schmidt. En effet, l'introduction de la fonction acide ne nécessite plus que 2 étapes au lieu de 9 grâce à une carbonylation par substitution de la fonction phénolique sous forme de triflate. Grâce à cette amélioration, la tri-O-méthylnorbergénine a été obtenue en 7 étapes à partir du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucose avec un rendement global de 30%.

1.4 Comparaison des méthodes existantes

Les 3 synthèses décrites dans la littérature ont pour inconvénient soit un faible rendement, soit le fait qu'elles ne conduisent qu'à un seul dérivé de la bergénine et qu'elles ne sont pas généralisable.

De plus, toutes ces synthèses suivent la même stratégie : la liaison C-glycosidique est formée avant la lactone ce qui entraîne une manipulation délicate pour introduire la fonction acide sur la partie aromatique.

Nous proposons une nouvelle stratégie de synthèse générale pouvant donner accès à la bergénine et à de nouveaux dérivés.

2 SYNTHÈSES DE DÉRIVÉS ET D'ANALOGUES DE LA BERGENINE

Le squelette original des dérivés de la bergénine nous a semblé être une cible intéressante pour tester et développer une approche par C-glycosylation intramoléculaire.

2.1 Analyse rétro-synthétique

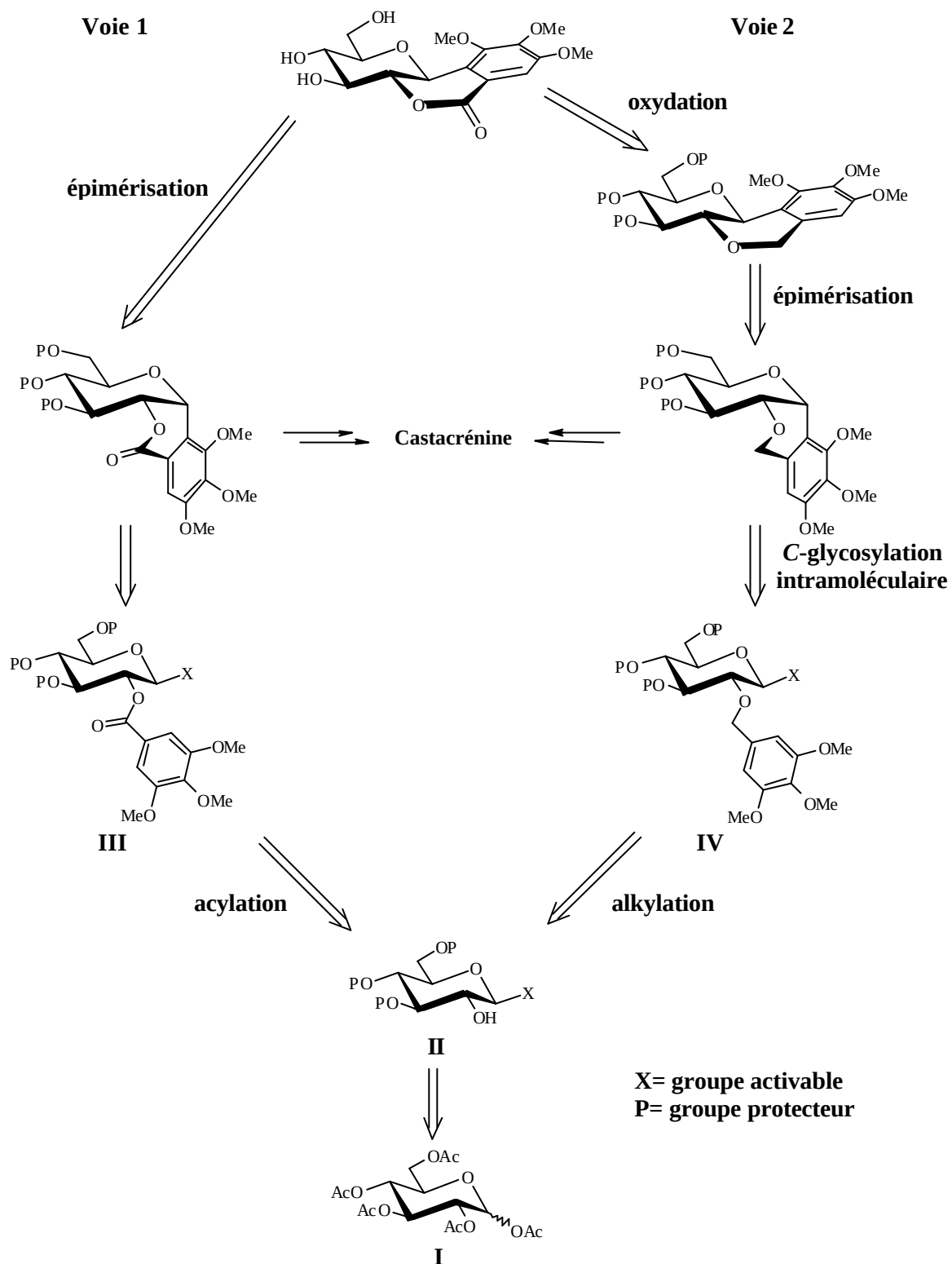
L'analyse rétro-synthétique est présentée en série *gluco* (Schéma 5). Il est à noter que cette stratégie pourra également s'appliquer en série *manno*.

La synthèse peut être envisagée selon deux voies, toutes les deux basées sur l'étape clé de C-aryl glycosylation par réaction intramoléculaire.

Les précurseurs peuvent être soit un dérivé de type 2-O-benzoyl (**III**), qui permettrait de former la lactone en même temps que la liaison C-glycosidique (voie 1), soit un dérivé de type 2-O-benzyle (**IV**), et dans ce cas la lactone serait formée par oxydation lors d'une étape ultérieure (voie 2).

Étant donné que l'étape clé de cyclisation conduit à des composés de configuration relative 1,2-*cis*, ces deux méthodes permettraient d'obtenir des dérivés de type α -C-aryl glucopyranosides et ainsi donneraient accès à des composés tels que la Castacrénine B. Il serait alors possible de passer aux dérivés de la bergénine par épimérisation du carbone anomère.

Le point de départ commun de ces deux voies serait le dérivé **II** possédant une fonction hydroxyle libre en position 2 et le carbone anomère facilement activable. Ce composé pourrait être obtenu à partir du dérivé peracétylé **I** commercial.

**Schéma 5**

En tenant compte de cette analyse rétro-synthétique, nous avons choisi d'utiliser le glycoside de pentényle comme groupe activable car il peut facilement être introduit tout en

permettant de différencier la position O-2 du sucre. De plus il peut être activé de façon chimiosélective.

2.2 Présentation du glycoside de pentényle

C'est l'équipe de Fraser-Reid qui décrit pour la première fois l'utilisation d'un glycoside de pentényle comme groupe protecteur du carbone anomère.⁷² Ce groupe permet par exemple la différenciation de la position anomérique grâce à une déprotection sélective par l'action du N-bromosuccinimide (NBS) (Schéma 6).

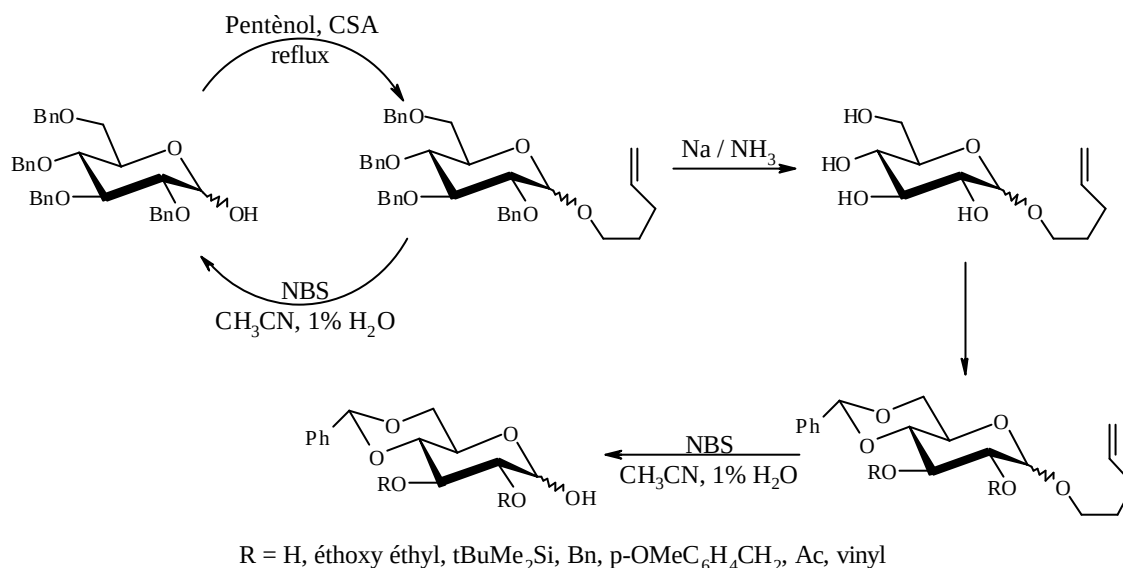


Schéma 6

L'eau fut remplacée par un alcool lors de l'étape de coupure et le glycoside de pentényle a été utilisé non plus comme un groupe protecteur mais comme un groupe activateur du carbone anomère.⁷³ Le mécanisme proposé par l'équipe de Fraser-Reid commence par l'activation de la double liaison du pentényle par l'électrophile, pour former un ion halonium. Cet ion active le glycoside sous forme d'un sel d'oxonium, et le système élimine une molécule de 2-halométhyl-tétrahydrofurane, pour conduire à l'ion oxocarbénium.

⁷² Mootoo D. R., Date V. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 2662-2663.

⁷³ Fraser-Reid B., Konradsson P., Mootoo D. R., Udodong U., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1988) 823-825.

Le nucléophile présent dans le milieu (eau ou alcool) réagit avec cet ion pour former un hémiacétal ou un glycoside (Schéma 7).

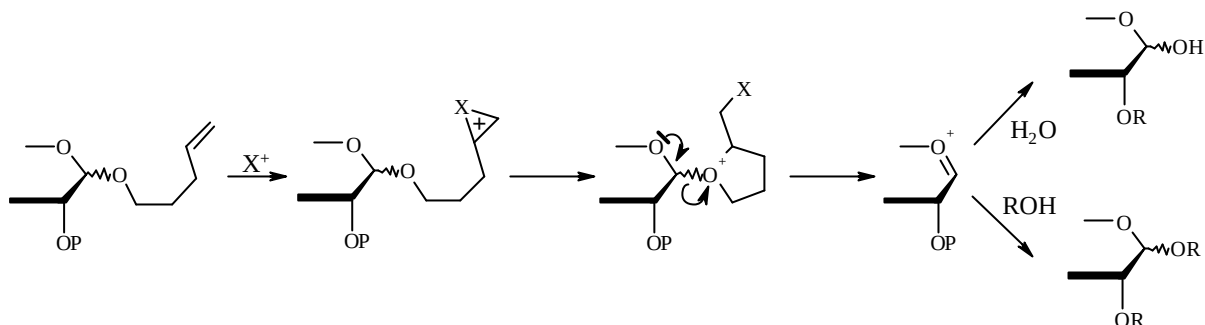


Schéma 7

Depuis sa mise au point, la technique du glycoside de pentényle a connu un grand succès comme groupement activateur dans la synthèse d'oligosaccharides,⁷⁴ malgré une stéréosélectivité parfois médiocre de la réaction de glycosylation.

2.2.1 Formation du glycoside de pentényle

La préparation du glycoside de pentényle se fait par les méthodes classiques de O-glycosylation : glycosylation directe du sucre nu par catalyse acide,⁷⁵ glycosylation de type Koenigs-Knorr⁷⁶ ou ouverture d'un orthoester.⁷⁷ Cette dernière nous a particulièrement intéressé (Schéma 8).

⁷⁴ Exemples récents d'utilisation du pentényle :

(a) Clausen M. H., Jorgensen M. R., Thorsen J. et Madsen R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (2001) 543-551.

(b) Gurjar M. K., Reddy L. K et Hotha S., *J. Org. Chem.*, 66 (2001) 4657-4660.

(c) Allen J. R. et Danishefsky S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 10875-10882.

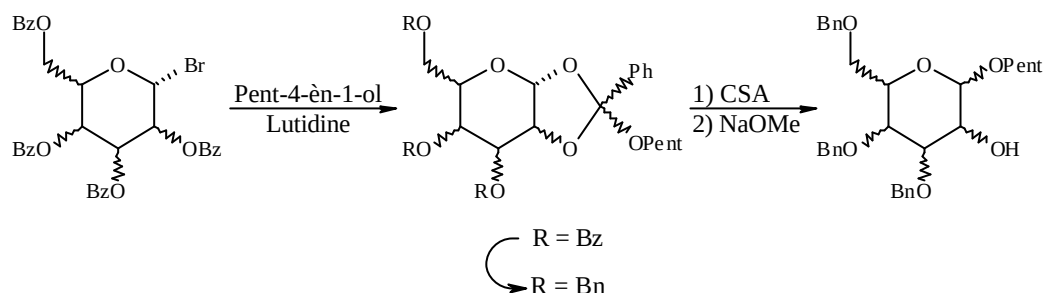
(d) Velly R., Benveniste T., Gelin M., Privat E., Plusquellec D., *Carbohydr. Res.*, 299 (1997) 7-14.

⁷⁵ Wilson B. G. et Fraser-Reid B., *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 317-320.

⁷⁶ Allen J. R., Harris C. R. et Danishefsky S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 123 (2001) 1890-1897.

⁷⁷ (a) Roberts C., Madsen R. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 1546-1553.

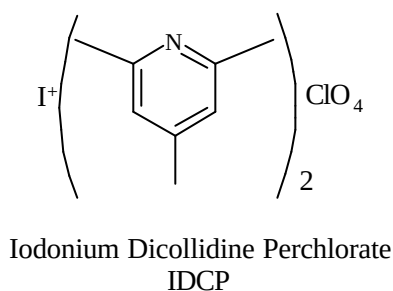
(b) Allen J. G. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 468-469.

**Schéma 8**

En effet, cette méthode nous permet à la fois de différencier la position O-2 du sucre des autres positions et d'introduire un groupe activateur sur le carbone anomère. La différenciation de la position O-2 du sucre est essentielle pour nous permettre de fixer soit une agrafe temporaire, soit un groupe benzylique pour réaliser les réactions de C-arylation intramoléculaire.

2.2.2 Activation du pentényle

L'activation du pentényle peut se faire de façon sélective avec une source d'halogène électrophile. Le N-bromosuccinimide initialement utilisé⁷² fut rapidement remplacé par un meilleur activateur, l'Iodonium Dicollidine Perchlorate (IDCP) (Figure 1). Ce donneur d'iodonium qui avait été employé pour la première fois en chimie des sucres par Lemieux,⁷⁸ avait montré une réactivité intéressante sur les doubles liaisons.⁷⁹

**Figure 1**

⁷⁸ Lemieux R. U. et Morgan A. R., *Can. J. Chem.*, 43 (1965) 2190-2198.

⁷⁹ (a) Iley D. E. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 2563-2565.

(b) Pauls H. W. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 3956-3957.

(c) Pauls H. W. et Fraser-Reid B., *J. Carbohydr. Chem.*, 4 (1985) 1-14.

La comparaison des réactivités du NBS et d'IDCP montre que l'IDCP est environ six fois plus réactif que NBS.⁷³ L'IDCP a été utilisé dans de nombreuses synthèses de disaccharides.⁷³

Cependant, lorsque les substrats sont désactivés IDCP se révèle inefficace. Dans ce cas, il faut utiliser NIS en présence d'acide triflique⁸⁰ ou de triflate de triéthylsilyle pour avoir une source d'ions iodonium encore plus réactive (Schéma 9).⁸¹

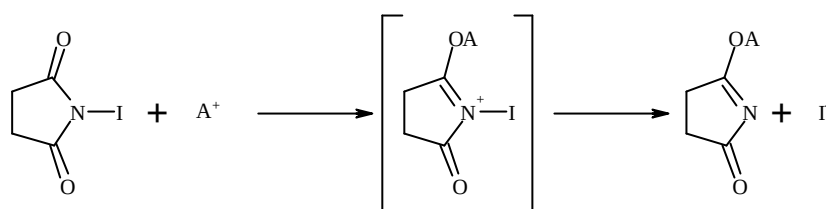


Schéma 9

2.2.3 Réactivité des glycosides de pentényle

La réactivité du glycoside de pentényle ne dépend pas seulement de l'activateur, mais aussi des groupes protecteurs du sucre, et surtout de celui en O-2. Les glycosides O-acylés en O-2 (désactivés) sont beaucoup moins réactifs que leurs homologues 2-O-benzylés (activés).⁸² Des observations sur les différences de réactivité avaient déjà été rapportées selon les groupes protecteurs utilisés⁸³ pour l'hydrolyse des glycosides,⁸⁴ ou lors de glycosylations.⁸⁵

Le groupe de Fraser-Reid proposa une interprétation de ces résultats qui sont similaires⁸⁶ à ceux observés avec d'autres groupes activateurs du carbone anomère (Schéma 10).⁸⁷

⁸⁰ Konradsson P., Mootoo D. R., McDevitt R. E. et Fraser-Reid B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990) 270-272.

⁸¹ Konradsson P., Udodong U. E. et Fraser-Reid B., *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 4313-4316.

⁸² Mootoo D. R., Konradsson P., Udodong U. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 5583-5584.

⁸³ Capon B., *Chem. Rev.*, 69 (1969) 407-498.

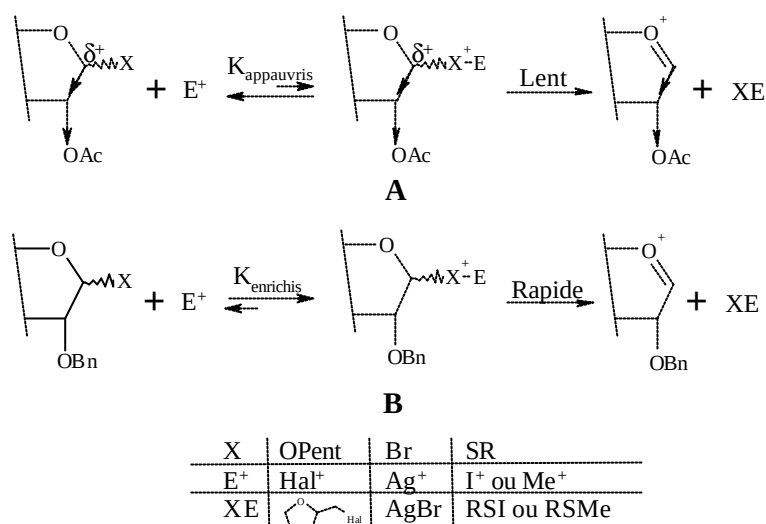
⁸⁴ Feather M. S. et Harris J. F., *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 153-157.

⁸⁵ Halcomb R. L. et Danishefsky S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 6661-6666.

⁸⁶ Fraser-Reid B., Wu Z., Udodong U. E. et Ottosson H., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 6068-6070.

⁸⁷ (a) Veeneman G. H., Van Leeuwen S. H. et Van Boom J. H., *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 1331-1334.

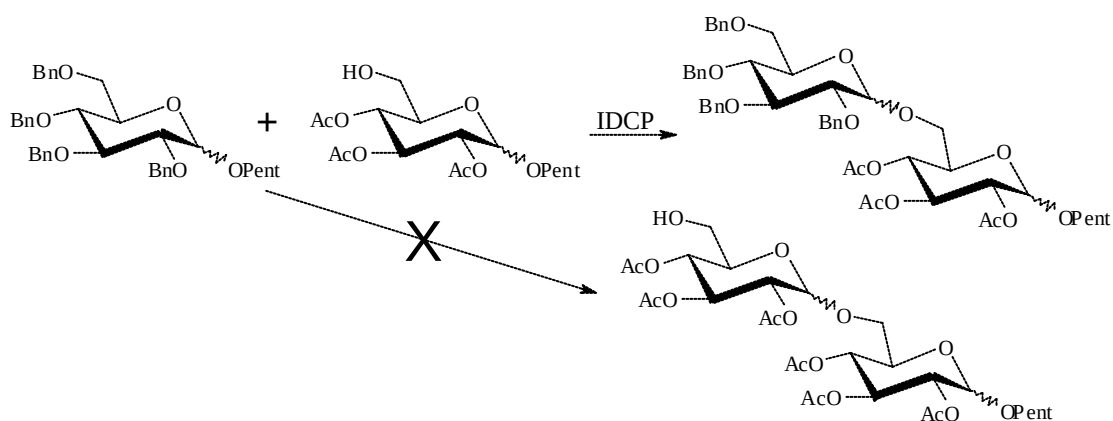
(b) Veeneman G. H. et Van Boom J. H., *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 275-278.

**Schéma 10**

La différence de réactivité entre les substrats "enrichis" et ceux "appauvris" peut être expliquée par l'effet électronique des substituants alkoxy ou acyloxy en C-2.

En effet, dans les substrats "appauvris" le groupe protecteur en O-2, électro-attracteur (ester), crée par effet inductif une charge positive partielle au niveau du carbone anomère qui se trouve, dans l'espèce activée (**A**), voisine d'une charge positive entière. Cette contiguïté entre deux charges positives défavorise la formation de l'espèce activée. Dans le cas des substrats "enrichis", ces doubles charges positives contiguës n'existent pas ou sont moins importantes, et ne s'opposent pas à la formation de l'espèce activée (**B**).

Une application intéressante de cette théorie est la glycosylation sélective de deux glucosides de pentényle, l'un "enrichi", l'autre "appauvri" : seule la formation du disaccharide mixte résultant de l'activation du donneur de glycoside activé est observée (Schéma 11).⁸²

**Schéma 11**

Cet exemple démontre que le choix des groupes protecteurs du sucre donneur est extrêmement important pour notre étude, car un substrat désactivé pourrait nuire à la formation du C-aryl glycoside souhaité par manque de réactivité.

2.3 Préparation des intermédiaires 2-OH libre

Nous venons de voir que le glycoside de pentényle peut subir une activation de façon douce. Sa mise en place, grâce à l'ouverture d'un orthoester, pourrait nous permettre de libérer facilement l'oxygène en position 2 du sucre et permettre ainsi la fixation de différents groupes aromatiques.

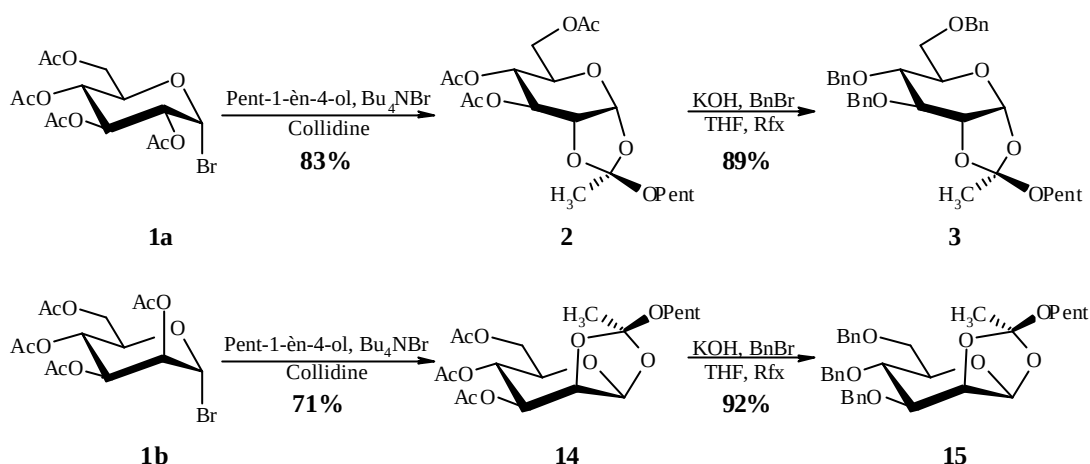
De plus, son activation possible par IDCP (acide de Lewis "mou") nous permettrait de réaliser une C-glycosylation intramoléculaire avec des futures aglycones aromatiques ne résistant pas à des conditions plus drastiques.

2.3.1 Obtention de l'orthoester

Les bromures de glycosyle *gluco* **1a** et *manno* **1b** sont obtenus selon la méthode décrite par E. Fischer⁸⁸ avec un rendement quantitatif. Ils conduisent en présence de pent-1-èn-4-ol et de bromure de tétrabutylammonium dans la collidine aux orthoesters peracétylés **2** et **14**⁸⁹ avec des rendements respectifs de 83 et 71% (Schéma 12).

⁸⁸ Fischer E. et Armstrong E. F., *Ber.* 35 (1902) 836.

⁸⁹ Lichtenthaler F. W. et Schneider-Adams T., *J. Org. Chem.*, 59 (1994) 6728-6734.

**Schéma 12**

L'échange des groupes protecteurs, qui permettra de différencier ultérieurement la position O-2 du sucre, s'effectue en 1 étape, en présence de potasse et de bromure de benzyle⁸⁹ dans le THF à reflux, pour conduire aux orthoesters perbenzylés **3** et **15** avec des rendements respectifs de 89 et 92%.

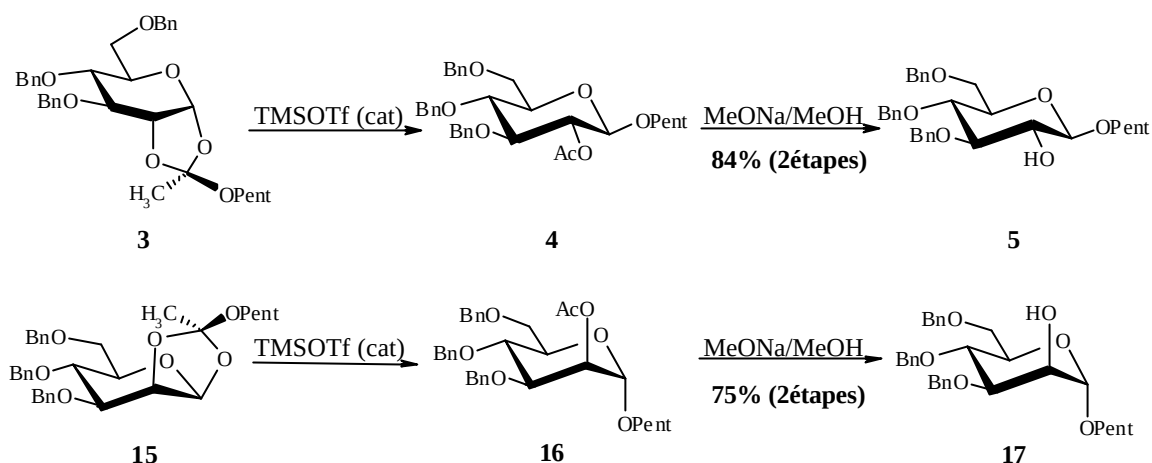
2.3.2 Ouverture de l'orthoester

Les alcools **5** et **17** sont obtenus en deux étapes par ouverture des orthoesters **3** et **15** (Schéma 13) puis désacétylation des intermédiaires **4** et **16**.

Une première tentative d'ouverture de l'orthoester en présence d'acide camphresulfonique nous a conduit à un mélange contenant l'alcool attendu mais également les épimères α et β acétylés en position 2.

L'orthoester est préférablement ouvert à l'aide d'une quantité catalytique de triflate de triméthylsilyle.⁹⁰ Cette réaction de réarrangement conduit aux glycosides acétylés en position O-2 **4** et **16**. Ces composés sont alors désacétylés en présence de méthylate de sodium dans le méthanol pour conduire aux intermédiaires **5** et **17** avec des rendements de 84 et 75 % respectivement sur les 2 étapes.

⁹⁰ Sznajdman M. L., Johnson S. C., Casto C. et Hecht S. M., *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 3942-3943.

**Schéma 13**

2.4 Etude de la réaction intramoléculaire

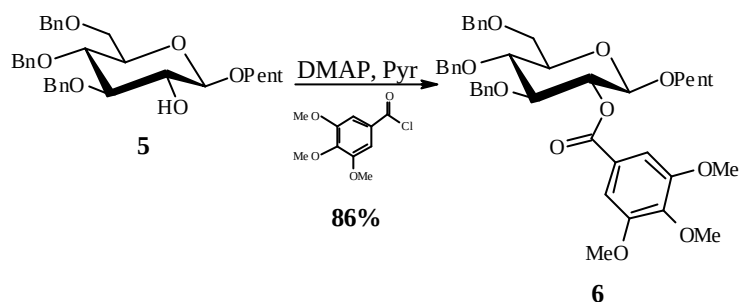
Pour la suite de l'exposé, et dans un but de clarté, les séries *gluco* et *manno* seront traitées séparément.

2.4.1 Etude en série Glucopyranose

2.4.1.1 Voie de synthèse 1

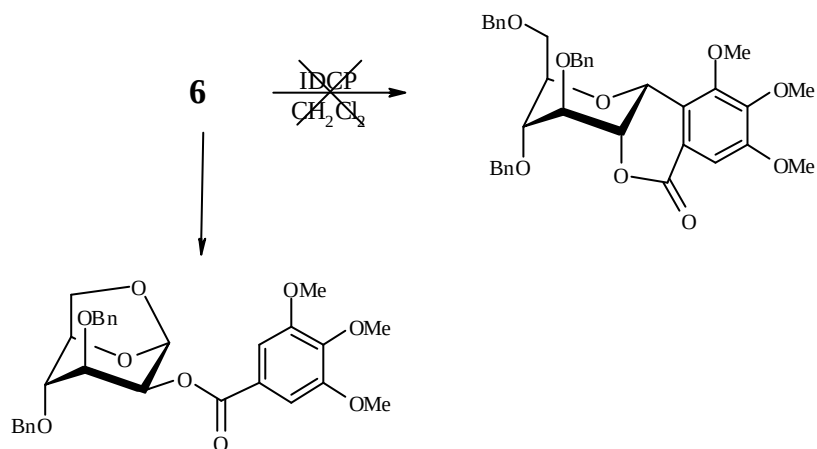
- *Mise en place du substituant triméthoxybenzoyle*

Nous avons essayé tout d'abord la voie de synthèse 1 la plus courte pour obtenir les dérivés de la bergénine. L'introduction de l'aglycone se fait dans des conditions classiques d'acylation (Schéma 14), l'alcool en solution dans la pyridine réagit avec le chlorure de triméthoxybenzoyle en présence de diméthylaminopyridine pour donner le composé **6** avec un rendement de 86%.

**Schéma 14**

• *Cyclisation*

L'étape de cyclisation est ensuite réalisée dans le dichlorométhane en présence d'IDCP. Malheureusement, le produit attendu n'est pas obtenu. Cette réaction conduit à une dégradation du substrat et seul un sous-produit de type 1,6-anhydro est isolé (Schéma 15).

**Schéma 15**

La formation du dérivé 1,6-anhydro peut être expliquée de la façon suivante (Schéma 16) : après formation de l'ion oxocarbenium, deux modes d'attaque nucléophile par le groupe en O-2 peuvent avoir lieu : l'attaque par l'aromatique ou par le carbonyle. Le cycle aromatique étant désactivé par la fonction carbonyle, il n'est pas assez nucléophile pour pouvoir attaquer le carbone anomère, c'est donc le carbonyle qui dans un premier temps joue le rôle de nucléophile et conduit à un équilibre entre la forme ouverte **A** et la forme cyclisée **B**

(Schéma 16). Dans un second temps, en absence de nucléophile externe, l'oxygène en position 6 devient le seul nucléophile à pouvoir attaquer le carbone anomère pour former finalement un dérivé de type 1,6-anhydro après le départ du groupe benzyle.

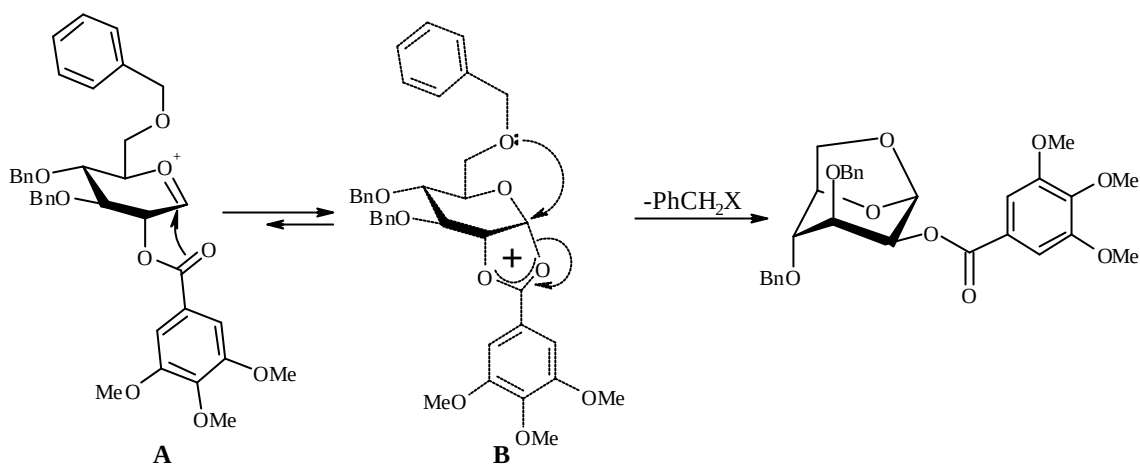


Schéma 16

2.4.1.2 Voie de synthèse 2

La première voie de synthèse n'ayant pas conduit au résultat attendu, nous avons donc opté pour la voie de synthèse 2. Nous avons remplacé le groupe benzyle par un groupe benzyle. Le groupe benzyle étant non-participant, la formation de l'intermédiaire cyclique **B** ne pourra se produire.

- *Mise en place du substituant benzylique*

Le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle est très réactif et doit être préparé juste avant utilisation par action du chlorure de thionyle dans le tétrahydrofurane sur l'alcool correspondant ; il est utilisé sans purification. Le chlorure est mis en solution dans le *N,N*-diméthylformamide en présence de l'alcoolate du composé 5 pour conduire à l'éther 7 avec un rendement de 80% (Schéma 17).

- *Cyclisation*

La réaction est réalisée dans le dichlorométhane en présence d'IDCP et conduit uniquement au produit de cyclisation **8**, de configuration 1,2-*cis* avec un rendement de 84% (Schéma 17).

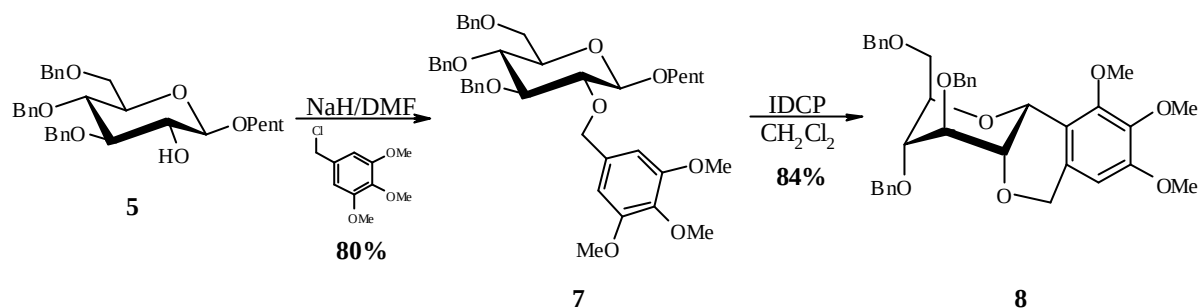


Schéma 17

Cette réaction intramoléculaire conduit comme attendu à des composés de configuration α . Il est à noter que cet épimère, analogue de la bergénine, va nous servir de synthon pour la construction de la partie osidique de la Castacrénine B.

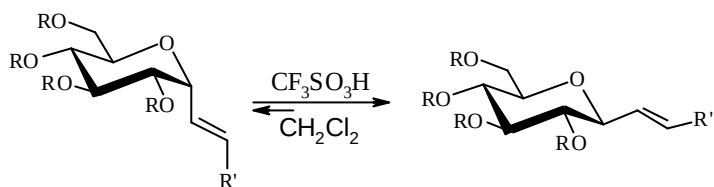
- *Epimérisation*

Afin d'accéder aux dérivés de la Bergénine, une étape d'épimerisation est nécessaire pour obtenir la configuration β , thermodynamiquement plus stable dans le cas des *C*-aryl glycosides.

L'équipe de Shapiro avait observé que l'isomérisation de certains composés possédant une aglycone aromatique riche en électrons était possible en milieu acide.⁹¹ Kende et al en 1991⁹² utilisèrent l'isomérisation en milieu acide protique de *C*-glycosides vinyliques pour augmenter la stéréosélectivité de la réaction de *C*-glycosylation et forcer la formation de l'épimère β (Schéma 18).

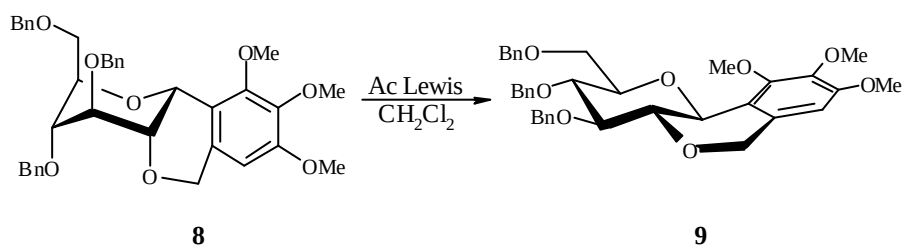
⁹¹ Chambers R. W., Kurkov V et Shapiro R, *Biochemistry*, 2 (1963) 1192-1203.

⁹² Kende A. S. et Fujii Y., *Tetrahedron lett.*, 32 (1991) 2199-2202.

**Schéma 18**

La liaison C-O endocyclique du composé **8** est hautement réactive en raison de son caractère benzylique, activé par deux groupes méthoxy. De plus, l'épimérisation du composé α **8** devrait conduire au composé tricyclique *trans* β **9** qui est le produit thermodynamiquement le plus stable. Les premiers essais d'épimérisation ont été tentés dans les conditions décrites par Kende et n'ont conduit qu'à des produits de dégradation.

Les essais suivants ont été réalisés avec des acides de Lewis en quantité catalytique, pour limiter la dégradation du milieu réactionnel. Parmi les acides de Lewis testés, c'est l'éthérate de trifluorure de bore qui nous a donné les meilleurs résultats (Schéma 19). Le composé **8** est épimérisé dans le dichlorométhane en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et de tamis moléculaire 4 Å, pour conduire au produit *trans* **9**.



Acide de Lewis	Quantité (%mol)	Conditions	Rendement
SnCl_4	10%	0°C	Dégradation
TMSOTf	10%	0°C	Dégradation
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	10%	0°C ® TA	48%

Schéma 19

L'épimérisation implique la rupture de la liaison benzylique entre le carbone anomère et l'oxygène endocyclique O-5 du sucre (Schéma 20). Le carbocation benzylique ainsi formé sur le carbone anomère est stabilisé par les substituants électrodonneurs du cycle phényle.

Lors de la refermeture du pyranose, l'équilibre thermodynamique conduit à la formation de l'épimère β , ce qui permet à l'aglycone aromatique d'occuper une position équatoriale et de former le produit de jonction *trans*.

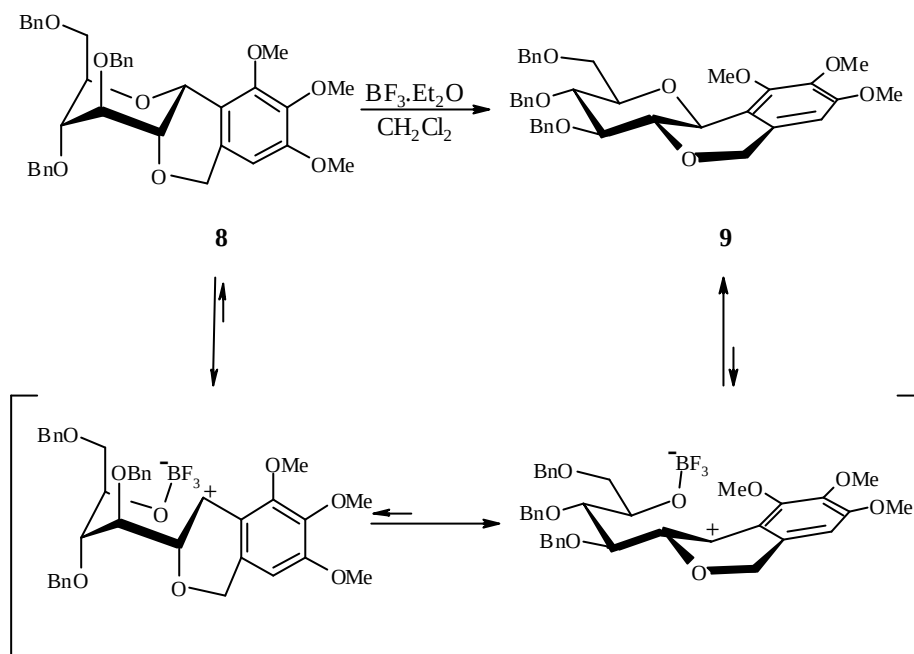


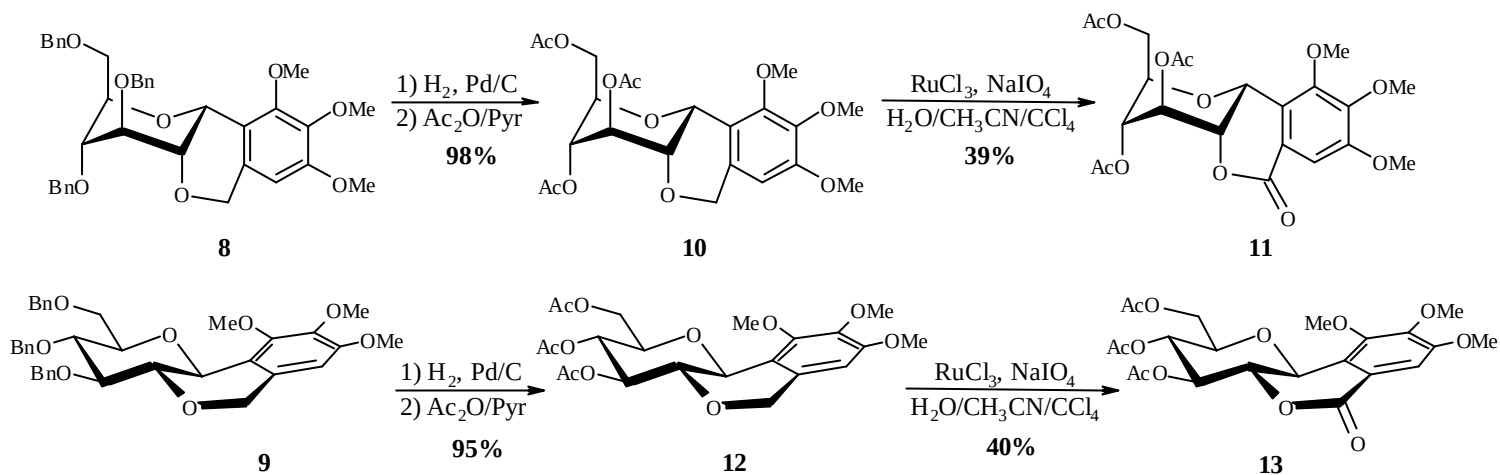
Schéma 20

• Oxydation de la position benzylique

La dernière étape clé de cette voie de synthèse consiste à oxyder la position benzylique pour obtenir la lactone. Nous avons choisi une méthode décrite par Sharpless qui utilise l'oxyde de ruthénium (VIII) formé *in situ* par action du periodate de sodium sur le trichlorure de ruthénium.⁹³

Afin d'éviter toute complication liée à la présence des groupes benzyles, il devient nécessaire de changer au préalable de groupes protecteurs (Schéma 21).

⁹³ Carlsen H. J., Katsuki T., Martin V. S., Sharpless K. B., *J. Org. Chem.*, 19 (1981) 3996-3998.

**Schéma 21**

L'hydrogénolyse sélective des groupements benzyliques sur les positions 3, 4, et 6 peut se faire dans des conditions classiques. En effet, il a été démontré que les liaisons éthers benzyliques d'isochromanes sont plus résistantes à l'hydrogénolyse que celles des éthers benzyliques acycliques.⁹⁴ Les composés **8** et **9** sont débenzylés en présence d'une quantité catalytique de Palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène. Les hydroxyles libres sont ensuite acétylés dans un mélange anhydride acétique/pyridine (1/1), ce qui conduit aux composés **10** et **12** avec des rendements respectifs de 98 et 95%. La position benzylique restante sur les produits **10** et **12** est alors oxydée dans un mélange bi-phasique de solvants eau, acétonitrile, tétrachlorure de carbone (3/2/2), ce qui conduit au précurseur de la castacrénine et **11** et au dérivé de la bergénine **13** avec des rendements de 39 et 40%.

L'activité optique et les données spectrales du composé **13** concordent avec celles décrites pour le peracétate de la tri-*O*-methylnorbergénine.⁶⁹

De même les paramètres de RMN de **11** sont très voisins de ceux décrits pour le dérivé correspondant de la castacrénine B.²⁸

2.4.2 Conclusion

Nous avons mis au point et optimisé l'étape de *C*-arylation intramoléculaire qui permet de former un *C*-aryl glycoside avec un bon rendement (84%). Il est important de noter

⁹⁴ Hirsch J. A. et Schwartzkopf G., *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 3534-3536.

que les conditions de C-arylation développées sont compatibles avec la présence de l'éther triméthoxybenzylique, très sensible et susceptible de coupure en milieu acide de Lewis dur.

Grâce à cette C-glycosylation, nous avons obtenu la tri-O-méthylnorbergénine et réalisé la première synthèse du squelette osidique de la Castacrénine B en 8 étapes avec un excellent stéréocontrôle lors de la C-glycosylation avec des rendements respectifs de 8% et 16%.

2.4.3 Etude en série Mannopyranose⁹⁵

Fort de notre expérience en série *gluco*, nous avons décidé d'appliquer directement la voie 2 en série mannopyranose.

2.4.3.1 Mise en place du substituant benzylique

Les conditions d'alkylation sont les mêmes que celles décrites en série *gluco*. L'alcoolate du composé **17**, en solution dans le DMF, réagit sur le chlorure de triméthoxybenzyle pour donner le produit **18** avec un rendement de 70% (Schéma 22).

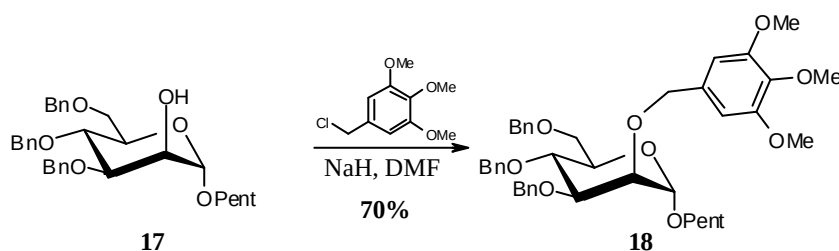


Schéma 22

⁹⁵ Etude réalisée en partie par Girard N., Etude de la synthèse de C-aryl mannopyranosides par voie intramoléculaire, DEA Conception, synthèse, analyse et structure de composés d'intérêts biologique, 2002, Université d'Orléans.

2.4.3.2 Cyclisation

La cyclisation de l'éther **18** a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment. Au vu des résultats en série *gluco*, nous pensions obtenir exclusivement le composé de cyclisation 1,2-*cis*, soit ici de configuration β -*manno*.

Le composé **18** dans le dichlorométhane en présence de tamis 4 Å est traité avec IDCP pour donner un mélange inattendu de produits de cyclisation *trans* **19** et *cis* **20** dans des proportions 5/1 (Schéma 23). Le rendement global de la cyclisation est de 87%.

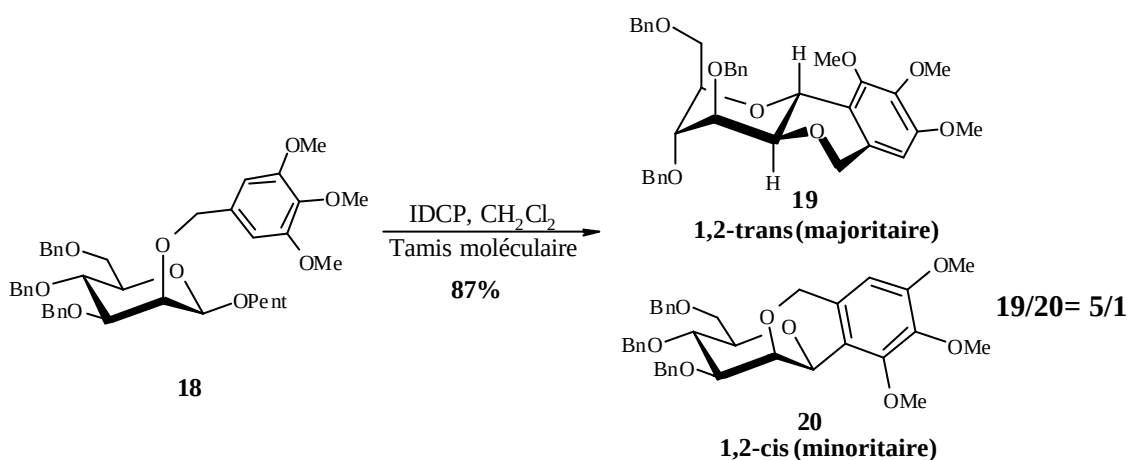


Schéma 23

La configuration de ces deux composés a pu être déterminée par RMN ¹H grâce aux constantes de couplages $J_{1,2}$. Pour le composé **19** ($J_{H1,H2} = 9,5$ Hz), cette valeur est caractéristique d'un couplage *trans*-diaxial, associée à une structure osidique qui a adopté une configuration chaise inversée ¹C₄. Pour le composé **20** cette valeur ($J_{H1,H2} < 1$ Hz) est caractéristique de composés de jonction *cis* de configuration β -*manno* sous forme ⁴C₁.

• Mécanisme de cyclisation

La formation majoritaire, surprenante, du produit de jonction *trans*, nous oblige à nous poser des questions sur le mécanisme habituellement proposé pour les réactions avec les glycosides de pentényles.

En effet, le passage par un intermédiaire oxocarbenium (Figure 2) suivi de la cyclisation directe devrait nécessairement conduire à la formation du composé *cis*.

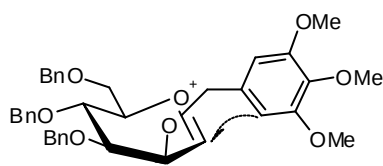


Figure 2

La formation du produit *trans*, nous indique qu'un intermédiaire réactionnel doit se former entre l'ion oxocarbenium et le produit de cyclisation. Cet intermédiaire serait de configuration β et forcerait le nucléophile aromatique à attaquer par la face opposée et à former l'épimère α .

Dans la littérature,⁹⁶ il est montré que des réactions de glycosylations réalisées dans des solvants fortement nucléophiles (éther, pyridine...) peuvent avoir comme intermédiaires des espèces de type oxonium ou ammonium (Figure 3). Ces espèces existent majoritairement dans la configuration qui permet au substituant chargé d'adopter une disposition équatoriale (effet anomère inverse).

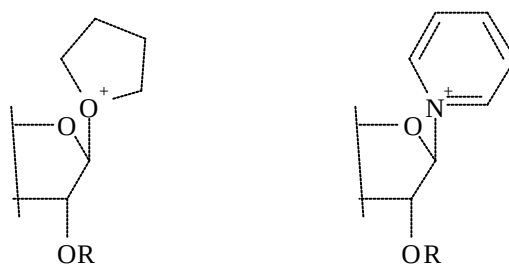


Figure 3

Dans notre cas, le solvant (dichlorométhane) n'est pas nucléophile, mais la collidine libérée par IDCP pourrait jouer ce rôle et ainsi former un intermédiaire de type pyridinium.

Dans le but de mieux comprendre ce mécanisme réactionnel, une étude a été réalisée en faisant varier les conditions de la cyclisation.

⁹⁶ Wulff G. et Röhle G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 13 (1974) 157-216.

► Cyclisation en milieu acide protique_

Par cette méthode d'activation, il est probable que le seul intermédiaire réactionnel possible soit l'ion oxocarbenium et la cyclisation devrait se faire de façon *cis*. La liaison benzylique étant fragilisée par le groupe méthoxy en *para*, les essais de cyclisation seront réalisés avec le substituant 3,5-diméthoxybenzylique beaucoup plus stable en milieu acide.

L'éther benzylique **21** est obtenu par action de l'alcoolate **17** dans le DMF sur le bromure de 3,5-diméthoxybenzyle avec un rendement de 80% (Schéma 24).

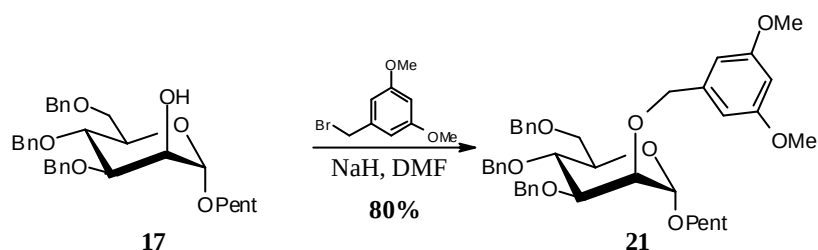


Schéma 24

Nous avons tout d'abord voulu vérifier que la cyclisation avec IDCP donnait les mêmes résultats. Elle a été effectuée dans les mêmes conditions qu'en série triméthoxy. Les résultats obtenus sont en accord avec les précédents (Schéma 25), le composé de cyclisation 1,2-*trans* **22** étant favorisé. Il est à noter que dans ce cas, le groupe benzyle activé subit également une réaction d'iodation sous l'effet d'IDCP.

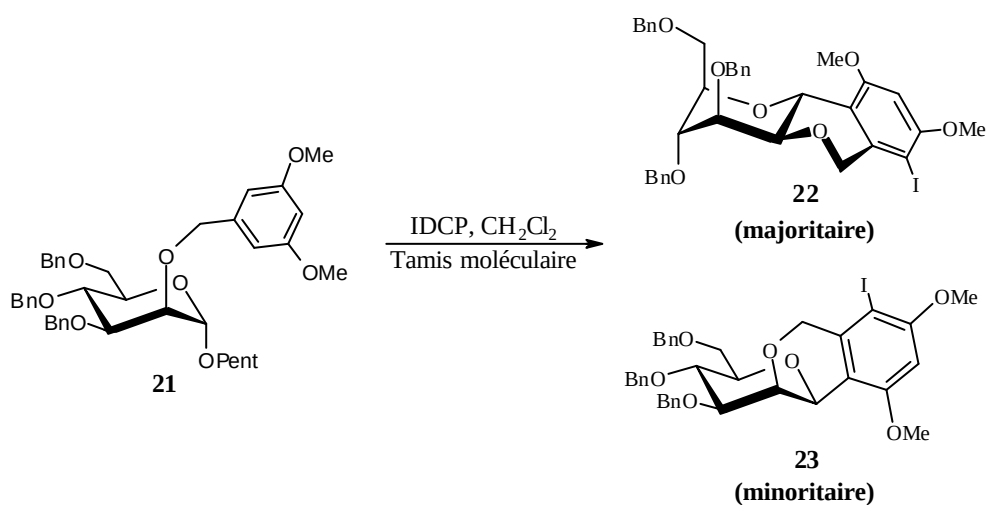
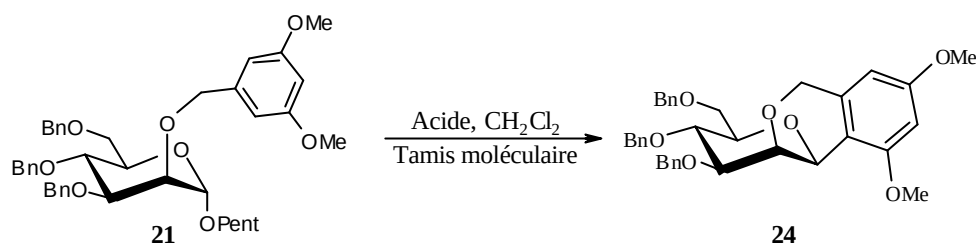


Schéma 25

Nous avons, ensuite, tenté la cyclisation avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et H_2SO_4 (Schéma 26) et dans les deux cas, nous n'avons obtenu que le composé de jonction *cis* (l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince ne montre aucune trace de composé *trans*).



Acide	Stœchiométrie	Rdt%
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	2 eq	20%
H_2SO_4	2 eq	43%

Schéma 26

Les rendements modestes lors de ces cyclisations peuvent être expliqués par la forte dégradation qui se produit dans les conditions utilisées.

Suite à ces résultats, nous avons décidé de placer le composé **19** en milieu acide de Lewis pour voir si une épimérisation était possible (Schéma 27). Nous avons choisi $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ car, en série *gluco*, c'est l'acide de Lewis qui nous a donné les meilleurs résultats.

L'épimérisation du composé **19** dans le dichlorométhane en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ conduit *quasiment instantanément* au composé de cyclisation *cis* **20** avec un très bon rendement de 80%.

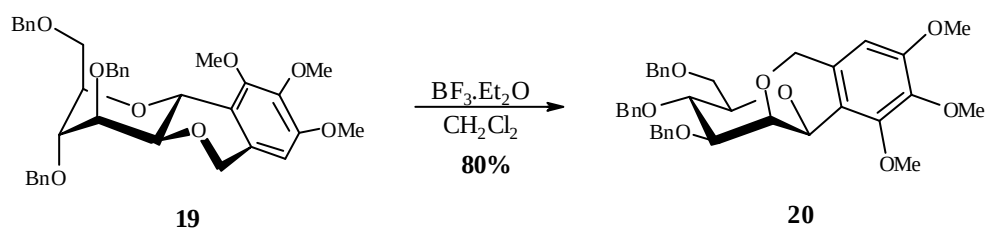


Schéma 27

Ces résultats sur l'épimérisation et la cyclisation en conditions acides nous apportent quelques renseignements :

- Le composé de jonction *trans* **19** est le produit cinétique et le composé de jonction *cis* **20** est le produit thermodynamique.
- Le passage par un intermédiaire ammonium (collidinium) avec IDCP semble probable car, en absence de nucléophile externe lors de la cyclisation, seul le composé **20** se forme.

► Variations des conditions de cyclisation avec IDCP

Pour essayer de mieux comprendre le mécanisme de cyclisation, quelques essais supplémentaires peuvent être envisagés :

- Réaliser la cyclisation à d'autres températures.
- Faire varier la teneur en collidine dans le milieu.

Les résultats des expériences à des températures inférieures à l'ambiante sont réunis dans le tableau ci-dessous :

Température	Temps de réaction	Rendement de cyclisation	Rapport <i>cis/trans</i>
-78°C	6 heures	Pas de réaction	/
-20°C	5 heures	8%	Pas de trace de composé <i>cis</i>
0°C	5 heures	68%	1/7,6
TA	4 heures	87%	1/5

La réaction ne se fait que très lentement à -20°C ; au bout de 5 heures, aucune trace de composé *cis* n'est détectable sur CCM. A 0°C, le rendement ne baisse que très peu et on peut constater que la proportion des produits a sensiblement augmenté en faveur du composé *trans*.

Ces réactions à différentes températures confirment le fait que le composé *trans* est le produit cinétique de la C-glycosylation.

Si la réaction a comme intermédiaire un collidinium, limiter sa formation devrait favoriser la formation du composé *cis* **20**. Au contraire la proportion de composé *trans* **19** devrait être augmentée en présence d'un excès de collidine.

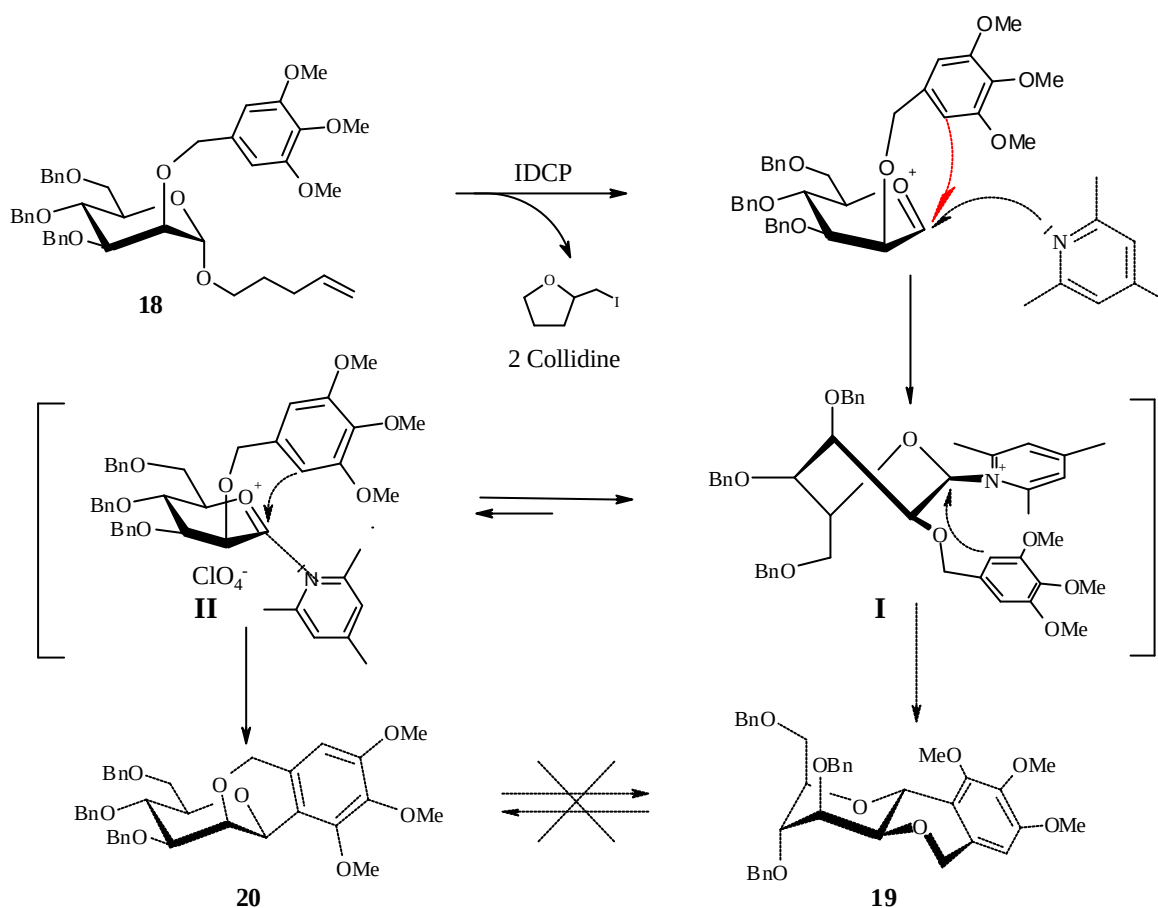
Dans un premier temps, nous avons réalisé la cyclisation en ajoutant un excès de collidine dans le milieu. Mais dans ces conditions, la réaction n'a plus lieu.

Nous avons alors essayé de limiter la quantité de collidine. Comme chaque mole d'IDCP libère dans le milieu deux moles de collidine, il nous faut donc travailler avec moins de 0,5 équivalent d'IDCP par rapport au sucre. Nous avons réalisé la cyclisation avec 0,3 équivalent d'IDCP. Après 5 heures, nous avons arrêté la réaction et nous avons constaté que le seul produit obtenu est le produit de cyclisation *trans* **19** avec un rendement de 12%. Le composé **18** qui n'a pas réagi est récupéré.

D'après ce résultat, il semblerait qu'un intermédiaire collidinium de configuration β se forme avant l'attaque de l'aglycone aromatique favorisant ainsi la formation du produit de cyclisation *trans* **19**.

► Mécanisme proposé

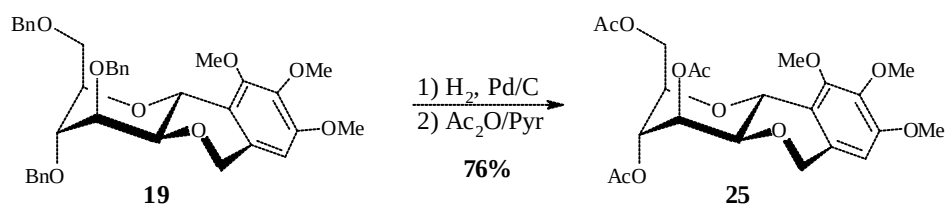
L'activation du composé **18** par IDCP (Schéma 29) devrait conduire à un intermédiaire oxocarbénium. Cet intermédiaire est soumis à une compétition entre l'attaque de l'aglycone aromatique, qui conduirait au composé de jonction *cis* **20**, et l'attaque de la collidine, qui formerait l'intermédiaire collidinium. La collidine semblerait plus réactive que l'aglycone et favoriserait la formation de cet intermédiaire. Cette espèce pourrait se trouver en équilibre avec une forme oxocarbénium où il y aurait une forte interaction avec la collidine (**II**). Pour que l'alkylation du groupe benzyle en O-2 puisse avoir lieu, la forme covalente (**I**) devrait adopter une conformation bateau croisé (*skew*) dans l'attaque en *trans* est possible. L'oxocarbénium (**II**) resterait sous forme demi-chaise où l'aglycone en position 2 serait toujours sur la face supérieure et pourrait conduire au composé **20**.

**Schéma 29**

2.4.3.3 Formation de la lactone

• *Echange des groupes protecteurs*

Comme en série *gluco*, pour pouvoir former la lactone par oxydation, il faut échanger au préalable les groupes benzyles qui protègent les positions 3, 4, et 6 par des acétates (Schéma 30).

**Schéma 30**

Le composé **19** est débenzylé en présence de palladium sous atmosphère d'hydrogène, puis acétylé dans un mélange anhydride acétique/pyridine pour conduire au composé **25** avec un rendement de 76% sur les deux étapes.

• Oxydation de la position benzylique

La lactone est formée par oxydation du composé **25** en présence de trichlorure de ruthénium et de periodate de sodium pour donner le composé **26** avec un rendement de 41% (Schéma 31).

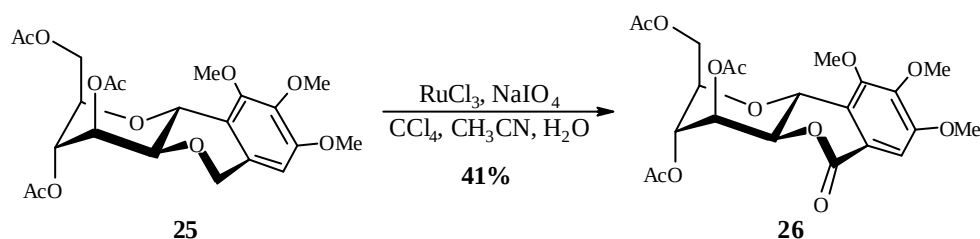


Schéma 31

Nous avons ainsi réalisé la première synthèse de l'épimère α -D-manno du triacétate de la tri-O-méthylnorbergénine **26**, en 8 étapes avec un rendement global de 9%.

3 CONCLUSION

Nous avons mis au point une nouvelle synthèse de C-aryl glycosides au moyen d'une alkylation intramoléculaire de l'aglycone. Grâce à cette méthode, nous avons obtenu de nouveaux dérivés de la bergénine et le squelette osidique de la castacrénine B.

De plus, en utilisant la même méthode, nous pouvons, grâce à l'étape d'épimérisation, obtenir plusieurs analogues de la famille de la bergénine.

CHAPITRE III :
SYNTHESES DE C-ARYL GLYCOSIDES AU MOYEN
D'AGRAFES

Nous venons de voir que l'étape de C-arylation intramoléculaire avec un groupement triméthoxybenzyle et le pentényle comme groupe activateur du carbone anomère est possible. Cette méthode nous a permis d'obtenir des C-aryl glycosides tricycliques de la famille de la Bergénine et de la Castacrénine. Pour généraliser cette stratégie à d'autres C-aryl glycosides, il est nécessaire de s'affranchir de la liaison benzylique. C'est pour cette raison que nous avons recherché un lien temporaire entre le sucre et la partie aromatique, pour réaliser des C-arylations stéréocontrôlées par voie intramoléculaire.

1 INTRODUCTION AU CONCEPT DE L'AGRAFE

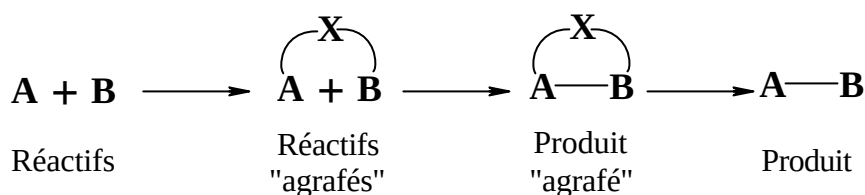
Le principe de cette stratégie consiste à relier de façon temporaire deux sites réactifs afin de réaliser la réaction par voie intramoléculaire et ainsi imposer la stéréochimie. Ce concept, utilisé dans un grand nombre de réactions telles que des cycloadditions^{97a} ou des réactions radicalaires^{97b} a été introduit en chimie des sucres par Stork⁹⁸ et Hindsgaul⁹⁹ en 1991. Grâce à cette méthode, ces chercheurs ont pu obtenir pour la première fois des β -mannosides de façon complètement stéréocontrôlée. Cette technique se déroule en trois temps détaillés dans le schéma suivant : mise en place de l'agrafe, réalisation de la réaction, coupure de l'agrafe.

⁹⁷ (a) Batey R. A., Thadani A. N. et Lough A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 450-451.

(b) Craig D. et Reader J. C., *Tetrahedron Lett.*, 33 (1992) 4073-4076.

⁹⁸ Stork G., Suh H. S. et Kim G., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 7054-7056.

⁹⁹ Barresi F. et Hindsgaul O., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 9376-9377.

**Schéma 1**

L'agrafe doit présenter les caractéristiques suivantes :

- L'étape de liaison avec les réactifs doit être facile, rapide et quantitative.
- L'agrafe doit être stable et inerte dans les conditions de la réaction.
- la coupure et l'élimination de l'agrafe, après la réaction, doivent pouvoir être réalisées facilement.

Plusieurs types de fonctions répondant à ces caractéristiques ont déjà été étudiées dans la littérature. Ces agrafes possèdent soit une structure carbonée (acétals, peptides, aromatiques...), soit une structure hétéroatomique (silicium, phosphore).

Dans la partie qui va suivre, nous allons examiner brièvement les principaux types d'agrafes utilisées en chimie des sucres pour contrôler la stéréochimie de la réaction de glycosylation.

2 **EXEMPLES D'AGRAFES**¹⁰⁰

2.1 **Agrafes au carbone**

Les agrafes au carbone sont les plus variées. Plusieurs types ont été mises au point depuis celles utilisant une fonction acétal jusqu'à celles utilisant des chaînes peptidiques.

¹⁰⁰ Jung K.-H., Müller M. et Schmidt R. R., *Chem. Rev.*, 100 (2000) 4423-4442.

2.1.1 Agrafes de type acétalique

2.1.1.1 Isopropylidène

La première agrafe de type acétal fut développée par Hindsgaul^{99,101} pour la synthèse de β -mannosides. La formation de l'acétal mixte isopropylidène se fait par la réaction d'un éther de vinyle avec un alcool en présence d'un catalyseur acide. Une fois l'acétal formé, la réaction intramoléculaire favorise le transfert du groupe alkoxy en relation 1,2-*cis* (Schéma 2).

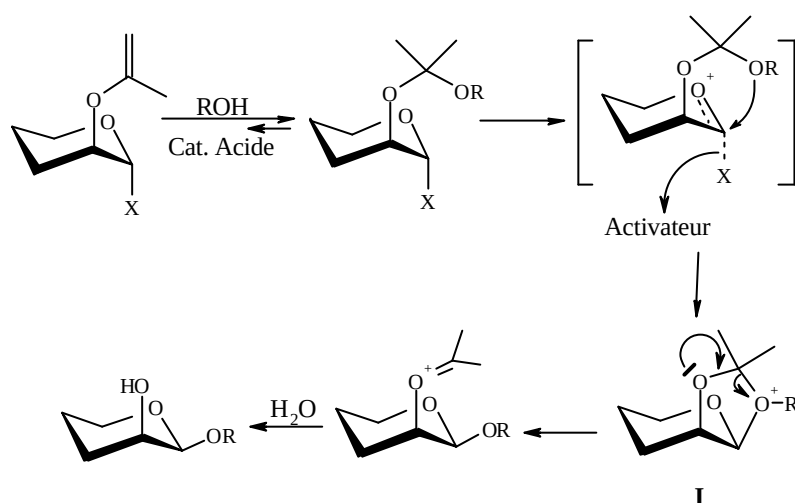


Schéma 2

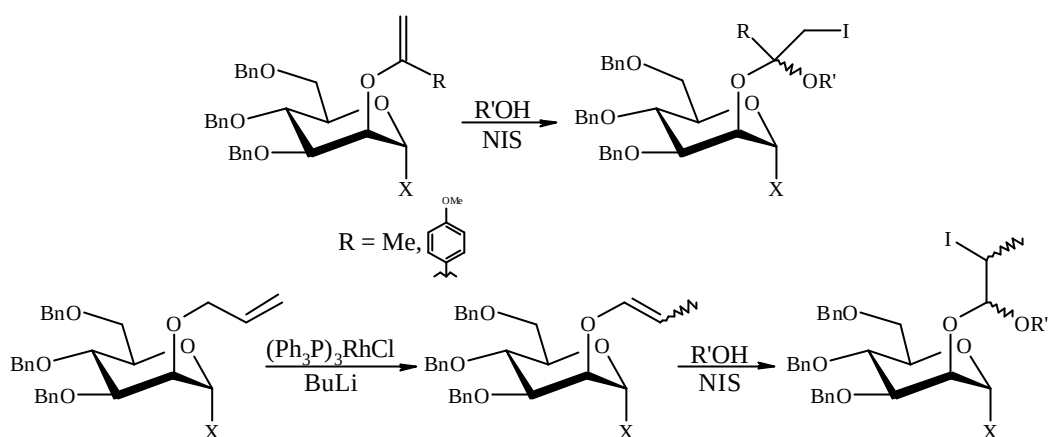
L'équipe de Fairbanks apporta quelques modifications à la formation¹⁰² et à la structure de l'acétal.¹⁰³ Dans leur étude, la formation se fait par l'activation d'un éther d'énol de type propényle ou *p*-méthoxyphénylvinyle par NIS (Schéma 3). La glycosylation se déroule alors selon le même principe, l'acétal mixte formé sert à orienter la réaction en délivrant l'aglycone de façon stéréocontrôlée.

¹⁰¹ Barresi F. et Hindsgaul O., *Synlett*, (1992) 759-761.

¹⁰² Ennis S. C., Fairbanks A. J., Tennant-Eyles R. J. et Yeates H. S., *Synlett*, (1999) 1387-1390.

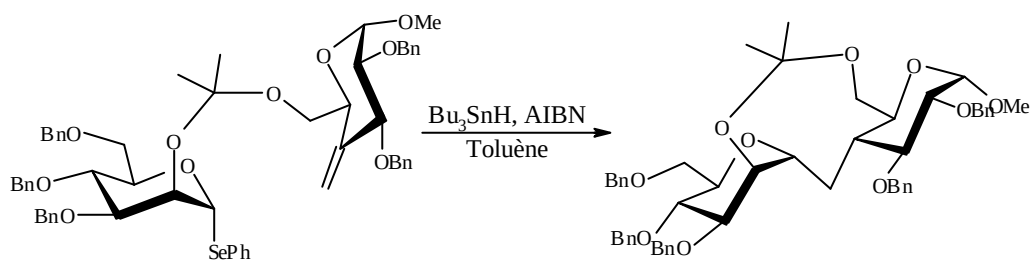
¹⁰³ (a) Seward C. M. P., Cumpstey I., Aloui M., Ennis S. C., Redgrave A. J. et Fairbanks A.J., *Chem. Commun.*, (2000) 1409-1410.

(b) Ennis S. C., Fairbanks A. J., Slinn C. A., Tennant-Eyles R. J. et Yeates H. S., *Tetrahedron*, 57 (2001) 4221-4230.

**Schéma 3**

Ces agrafes ont été utilisées dans différentes synthèses d' α -glucosides et de β -mannosides.¹⁰⁴

Sinaÿ et son équipe ont utilisé une agrafe isopropylidène pour réaliser la synthèse de C-disaccharides par réaction radicalaire.¹⁰⁵ Dans ce cas, l'agrafe sert de lien entre les deux unités monosaccharidiques mais n'intervient pas directement dans l'étape de C-glycosylation (Schéma 4).

**Schéma 4**

¹⁰⁴ Aloui M., Chambers D. J., Cumpstey I., Fairbanks A. J., Redgrave A. J. et Seward C. M. P., *Chem. Eur. J.*, 8 (2002) 2608-2621.

¹⁰⁵ Vauzeilles B., Cravo D., Mallet J.-M. et Sinaÿ P., *Synlett*, (1993) 522-524.

2.1.1.2 p-Méthoxybenzylidène

Cette agrafe mise au point par le groupe d'Ogawa¹⁰⁶ a comme avantage d'utiliser comme précurseur le groupe *p*-méthoxybenzyle : ce groupe est d'abord introduit comme groupement protecteur puis son activation par oxydation permet la formation de l'agrafe (Schéma 5).

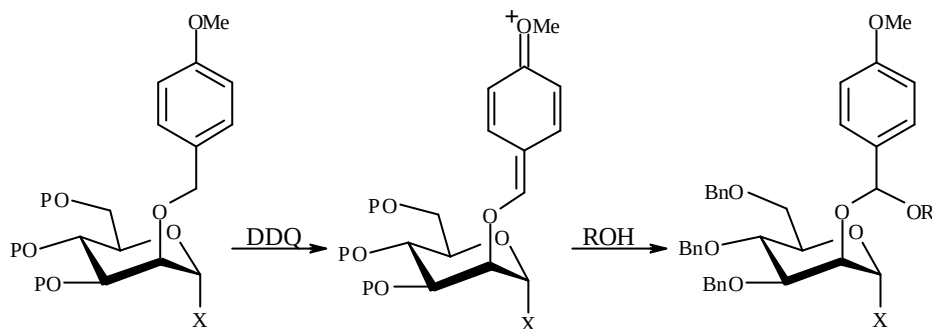


Schéma 5

Initialement, l'activation du sucre était faite par un fluorure de glycoside (X= F). Le manque de réactivité de ces donneurs de glycosyle avec des substrats désactivés a amené les auteurs à utiliser un thioglycoside comme groupe activateur¹⁰⁷ ce qui a permis d'augmenter le rendement des glycosylations.

Cette méthode a alors été appliquée avec succès à la synthèse de β -mannosides¹⁰⁸ et surtout à la synthèse de glycoprotéines β -mannosylées.¹⁰⁹

2.1.2 Agrafes de type succinyle ou malonyle

Malgré la grande flexibilité de l'agrafe, ce type de connection a donné des résultats remarquables lors de la préparation de β -rhamnosides avec un rendement de l'ordre de 60% et

¹⁰⁶ Ito Y. et Ogawa T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33 (1994) 1765-1767.

¹⁰⁷ Dan A., Ito Y. et Ogawa T., *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 4680-4681.

¹⁰⁸ Ito Y., Ohnishi Y., Ogawa T. et Nakahara Y., *Synlett*, (1998) 1102-1104.

¹⁰⁹ (a) Lergenmüller M., Nukada T., Kuramochi K., Dan A., Ogawa T., Ito Y., *Eur. J. Org. Chem.*, (1999) 1367-1376.

(b) Ohnishi Y., Ando H., Kawai T., Nakahara Y., Ito Y., *Carbohydr. Res.*, 328 (2000) 263-276.

(c) Ito Y., Ando H., Wada M., Kawai T., Ohnishi Y. et Nakahara Y., *Tetrahedron*, 57 (2001) 4123-4132.

une stéréosélectivité β/α voisine de 85/15. La stéréochimie de la glycosylation dépend du site d'attache de l'agrafe sur les sucres, mais aussi de la longueur de celle-ci.¹¹⁰ Par exemple, la glycosylation entre un thiomannoside et un glucose liés entre eux par une agrafe succinyle donne, si elle lie les positions O-2' et O-3, l' α -mannoside avec un rendement de 54% alors que le β -mannoside est obtenu avec un rendement de 66% si l'agrafe est située entre O-3' et O-3. De même, lors du passage d'une agrafe succinyle à une agrafe malonyle, la stéréochimie de la réaction peut être inversée.

Ces agrafes ont été utilisées pour la synthèse d' α -rhamnosides, d' α -glucosides et aussi de β -mannosides.¹¹¹

2.1.3 Agrafes de types aromatiques

2.1.3.1 Phthaloyle et isophthaloyle

Mises au point par l'équipe de Valverde,¹¹² ces agrafes ont été utilisées dans la synthèse d'oligosaccharides.¹¹³ Des résultats totalement différents ont été observés selon l'agrafe utilisée, et comme dans le cas des agrafes malonyle et succinyle, la stéréosélectivité peut être inversée.¹¹⁴

L'agrafe de type phthaloyle a été utilisée récemment par l'équipe de Valverde pour préparer un trisaccharide en réalisant de façon remarquable en une seule étape une double glycosylation intra- et intermoléculaire (Schéma 6).¹¹⁵

¹¹⁰ Lemanski G. et Ziegler T., *Tetrahedron*, 56 (2000) 563-579.

¹¹¹ Exemples d'utilisation de l'agrafe succinyle : (a) Ziegler T., Lemanski G et Rakoczy A., *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 8973-8976. (b) Ziegler T., Ritter A. et Hürttlen J., *Tetrahedron Lett.*, 38 (1997) 3715-3718. (c) Ziegler T., Dettmann R. Ariffadhillah et Zettl U., *J. Carb. Chem.*, 18 (1999) 1079-1095.

Exemples d'utilisation de l'agrafe malonyle : Ziegler T. et Lemanski G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37 (1998) 3129-3132.

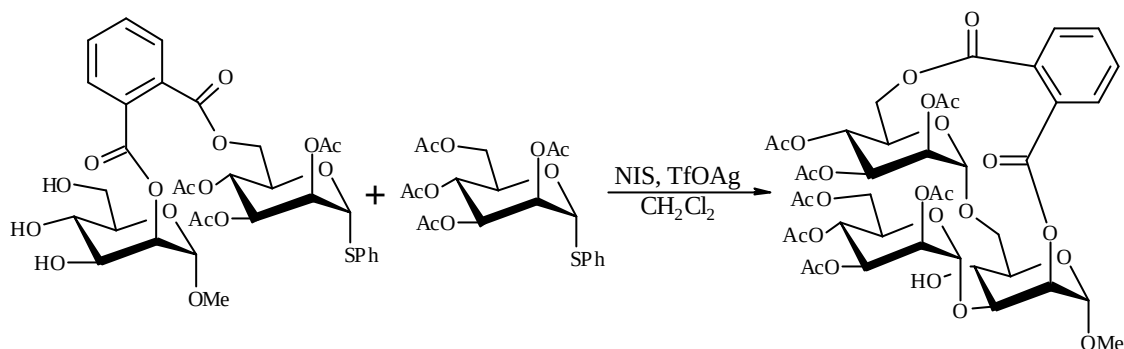
¹¹² Valverde S., Gomez A. M., Lopez J. C. et Herradon B., *Tetrahedron Lett.*, 37 (1996) 1105-1108.

¹¹³ (a) Yamada H., Imamura K. et Takahashi T., *Tetrahedron Lett.*, 38 (1997) 391-394.

(b) Wakao M., Fukase K. et Kusumoto S., *Synlett*, (1999) 1911-1914.

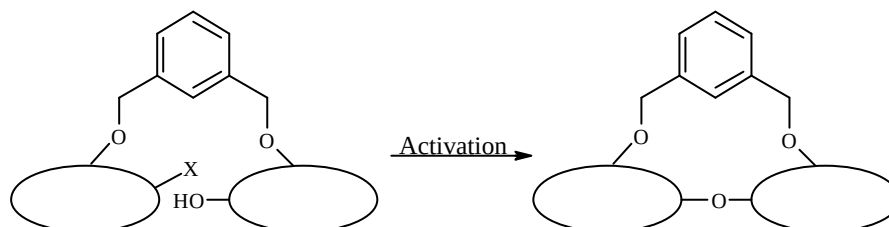
¹¹⁴ Valverde S., Garcia M., Gomez A. M. et Lopez J. C., *Synlett*, (2000) 22-26.

¹¹⁵ Valverde S., Garcia M., Gomez A. M. et Lopez J. C., *Chem. Commun.*, (2000) 813-814.

**Schéma 6**

2.1.3.2 m-Xylyle

L'équipe de Schmidt¹¹⁶ a développé ce type d'agrafe pour tenter de mimer l'étape de glycosylation à l'intérieur du site actif d'une transférase. L'idée étant, grâce à la rigidité de l'agrafe, de rapprocher les sites réactifs du donneur et de l'accepteur pour contrôler la stéréochimie de la glycosylation (Schéma 7).

**Schéma 7**

Cette technique a été appliquée à la synthèse d'oligosaccharides, la stéréochimie de la glycosylation dépendant cette fois encore des sites d'ancrage de l'agrafe et de la taille du cycle formé.¹¹⁷ Cette méthode a permis par exemple l'obtention d'un trisaccharide avec des rendements de 84 et 75% et un excellent stéréocontrôle lors des étapes de glycosylation.

¹¹⁶ Huchel U. et Schmidt R. R., *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998) 7693-7694.

¹¹⁷ (a) Müller M., Huchel U., Geyer A. et Schmidt R. R., *J. Org. Chem.*, 64 (1999) 6190-6201.

(b) Müller M. et Schmidt R. R., *Eur. J. Org. Chem.*, (2001) 2055-2066.

2.1.4 Agrafes de type peptidique

Récemment, une agrafe de type peptidique a été développée par l'équipe de Fairbanks. Les sucres sont liés aux peptides sous forme d'esters par leurs atomes d'oxygènes en position 6 (Figure 1).

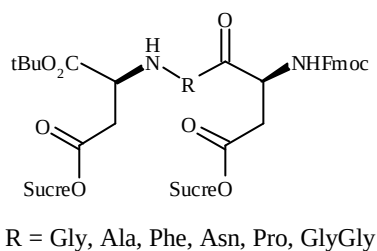


Figure 1

Pour le moment, cette stratégie n'a été appliquée qu'à la synthèse de disaccharides.¹¹⁸ Peu sélective, elle conduit à un mélange de composés liés par divers oxygènes du sucre et de stéréochimies différentes au niveau du carbone anomère.

Pour augmenter l'intérêt de cette méthode, Fairbanks propose un passage sur support solide, l'accrochage sur la résine pouvant se faire sur le fragment peptidique.

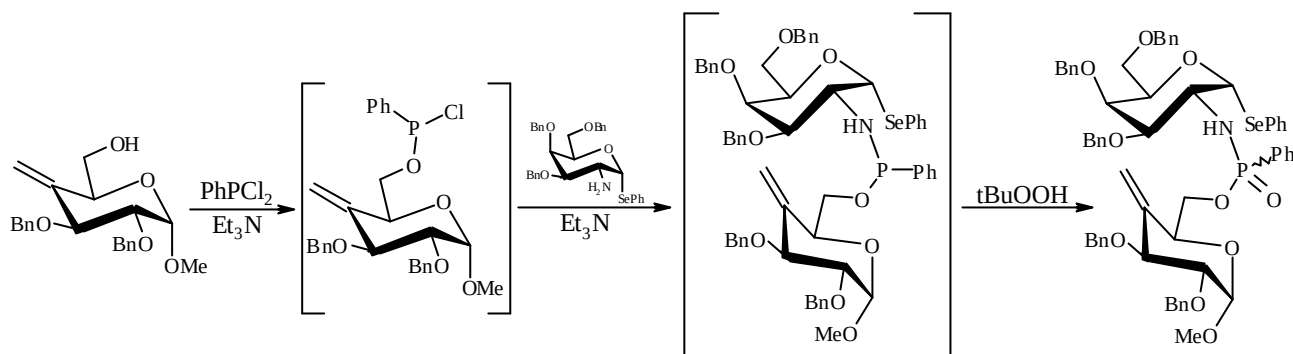
2.2 Agrafe de type phosphoramidate

Un exemple d'agrafe phosphorylée a été décrit dans la littérature par l'équipe de Sinaÿ.¹¹⁹ Cette agrafe a été utilisée pour la synthèse d' α -C-disaccharides contenant la N-acétyl galactosamine. L'agrafe est préparée par substitution successive des chlores de la dichlorophénylphosphine par l'alcool du premier sucre puis par l'amine du second (Schéma 8).

¹¹⁸ (a) Tennant-Eyles R. J., Davis B. G. et Fairbanks A. J., *Chem. Commun.*, (1999) 1037-1038.

(b) Tennant-Eyles R. J., Davis B. G. et Fairbanks A. J., *Tetrahedron : Asymmetry*, 11 (2000) 231-243.

¹¹⁹ Rubinstenn G., Esnault J., Mallet J.-M. et Sinaÿ P., *Tetrahedron Asymmetry*, 8 (1997) 1327-1336.

**Schéma 8**

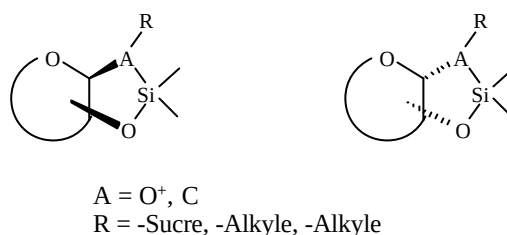
L'agrafe phosphonamidite ainsi formée est oxydée *in situ* en phosphonamidate plus stable. Cette oxydation conduit à la formation de deux diastéréoisomères non séparables qui seront engagés dans l'étape de C-glycosylation intramoléculaire. Cette méthode est particulièrement intéressante car elle est la seule qui permette la liaison entre une fonction amine et une fonction alcool portées par deux unités sucres indépendantes.

2.3 Agrafe au silicium

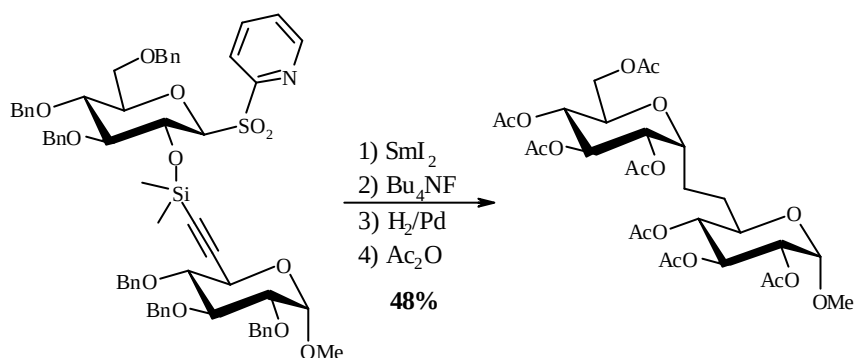
Deux approches ont été développées pour les agrafes basées sur le silicium. Une première où celle-ci joue le rôle de nucléophile et une deuxième où l'agrafe silylée joue le rôle de lien temporaire et n'intervient dans la réaction que pour améliorer le stéréocontrôle.

2.3.1 Participation active du substituant du silicium

Le principe de cette agrafe est le même que celui de l'agrafe acétalique. Le transfert du groupe porté par le silicium nécessite le passage par un intermédiaire cyclique qui impose une configuration relative 1,2-*cis* (Figure 2).

**Figure 2**

Stork est le premier à avoir utilisé cette agrafe pour réaliser la synthèse de C-glycosides⁹⁸ et de β -mannopyranosides.¹²⁰ L'équipe de Bols a ensuite appliqué cette stratégie pour former des α -glucosides.¹²¹ L'équipe de Beau utilisa cette méthode dans une synthèse d'un C-isomaltoside ; la C-glycosylation intramoléculaire a lieu avec une très bonne stéréosélectivité (Schéma 9).¹²²

**Schéma 9**

2.3.2 Agrafe silylée comme lien temporaire

Dans ce cas, l'agrafe sert de lien temporaire entre les deux partenaires de réactions et ne participe pas de façon active lors de la glycosylation. Cette stratégie a été employée pour la première fois par l'équipe de Sinaÿ lors de la synthèse de C-disaccharides par réactions

¹²⁰ (a) Stork G. et Kim G., *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 1087-1088.

(b) Stork G. et La Clair J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 247-248.

¹²¹ (a) Bols M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1992) 913-914.

(b) Bols M., *Acta Chem. Scand.*, 47 (1993) 829-834.

(c) Bols M., *Tetrahedron*, 49 (1993) 10049-10060.

¹²² Mazéas D., Skrydstrup T., Doumeix O. et Beau J.-M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 33 (1994) 1383-1386.

radicalaires.¹²³ Cette méthode a été développée et utilisée pour la synthèse d' α ou de β -C-disaccharides¹²⁴ et d'analogues de la tunicamycine (Schéma 10).¹²⁵

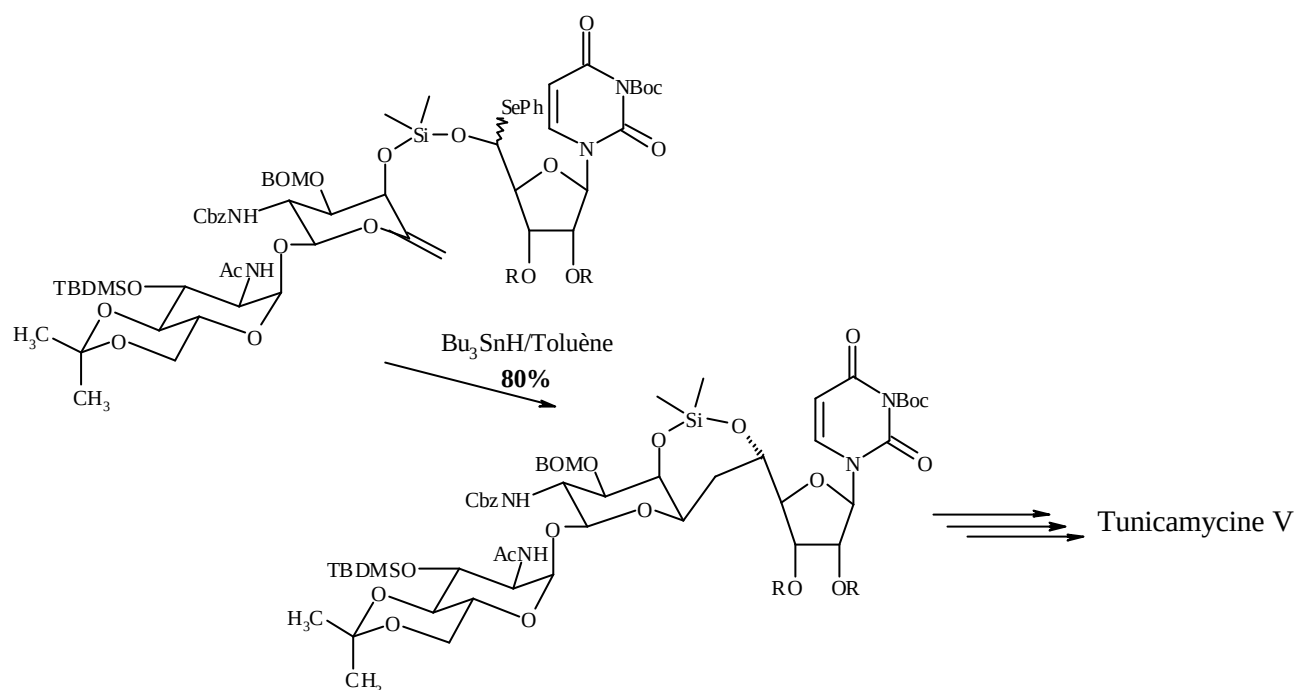


Schéma 10

3 CONCLUSION

Les nombreux exemples de *O*- et *C*-glycosylation intramoléculaire démontrent que l'utilisation d'une agrafe permet un excellent contrôle de la stéréosélectivité de ces réactions ainsi que, dans un certain nombre de cas, de leur régiosélectivité.

Le choix de l'agrafe est capital pour notre stratégie de synthèse. Il nous semble donc nécessaire de rechercher des conditions et une agrafe adaptées pour la réalisation de *C*-arylation. Cette agrafe devra nous permettre d'obtenir une bonne stéréosélectivité et aussi de contrôler le site de la *C*-arylation sur l'aglycone aromatique.

¹²³ (a) Xin Y. C., Mallet J.-M. et Sinaÿ P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1993) 864-865.

(b) Chénéde A., Perrin E., Rekaï E. D. et Sinaÿ P., *Synlett*, (1994) 420-422.

¹²⁴ (a) Mallet A., Mallet J.-M. et Sinaÿ P., *tetrahedron : Asymmetry*, 5 (1994) 2593-2608.

(b) Abe H., Shuto S. et Matsuda A., *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 4315-4325.

¹²⁵ Myers A. G., Gin D. Y. et Rogers D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 4697-4718.

4 ETUDES DE DIFFÉRENTES AGRAFES

Pour choisir le type d'agrafe que nous allons utiliser, il faut tenir compte de la réactivité du pentényle. En effet, il faudra, dans la mesure du possible, éviter les agrafes de type ester (succinyle, malonyle, phthaloyle...) car cette fonction appauvrirait le sucre en électrons (situation de glycoside "appauvri") et rendrait l'activation par le pentényle moins efficace.

Les agrafes de type acétalique, bisbenzylique, silacétal et phosphonodiester, peuvent quant à elles être utilisées (Figure 3).

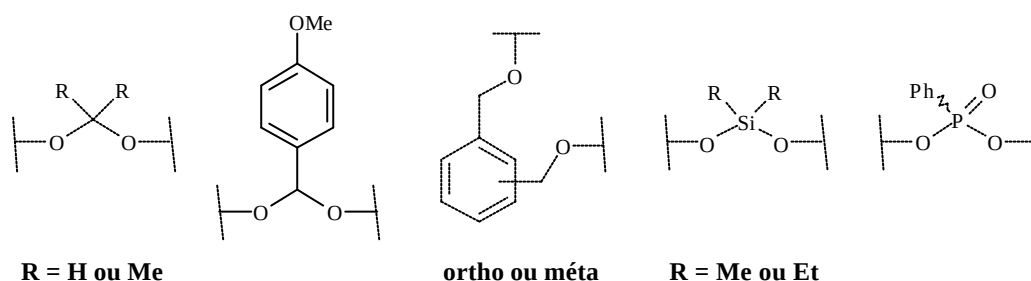


Figure 3

En effet, ces agrafes répondent aux différents critères imposés par ce type de réaction. Elles devraient être inertes dans les conditions de la réaction, l'activation du pentényle se faisant avec IDCP qui est un acide de Lewis "mou". De plus, elles "enrichissent" le sucre favorisant ainsi l'activation du pentényle (sauf dans le cas du phosphonodiester).

Nous allons maintenant détailler les différents essais de mise en place des agrafes et les cyclisations réalisés avec les liens temporaires sélectionnés.

Cette étude a nécessité un grand nombre d'essais différents pour trouver une agrafe susceptible de conduire à la réaction souhaitée.

4.1 Agrafe de type acétalique

Notre but est d'utiliser des agrafes de type acétalique comme lien temporaire entre la partie sucre et une aglycone phénolique. Il faudra cependant envisager la possibilité de

formation d'un O-glycoside phénolique par participation intramoléculaire de l'oxygène de l'agrafe. Ce type de réaction est exploité pour la synthèse de glycosides par voie intramoléculaire (β -mannosides en particulier) mais l'incorporation d'un phénol dans l'acétal mixte n'a jamais été étudiée.

4.1.1 Agrafe isopropylidène

Nous avons tout d'abord essayé d'utiliser l'agrafe isopropylidène, déjà exploitée en chimie des sucres par Hindsgaul.^{99,101} C'est un acétate introduit dans un premier temps comme groupe protecteur de l'oxygène O-2 du sucre, qui sert de précurseur du lien isopropylidène.

4.1.1.1 Essais de formation de l'éther d'énol avec le réactif de Tebbe

● *Présentation du réactif de Tebbe*

L'acétate doit être d'abord transformé en éther d'énol par action du réactif de Tebbe.¹²⁶ Ce réactif est un complexe de titane et d'aluminium (Figure 4) très utile pour l'homologation des carbonyles (ex. : esters,¹²⁷ lactones,¹²⁸ cétones¹²⁹). Il fut introduit la première fois en chimie des sucres par l'équipe de Collins¹³⁰ puis par d'autres équipes pour former des éthers d'énol à partir d'esters.^{105,131}

¹²⁶ Tebbe F. N., Parshall G. W. et Reddy G. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 3611-3613.

¹²⁷ (a) Paquette L. A. et Sweeney T. J., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 1703-1704.

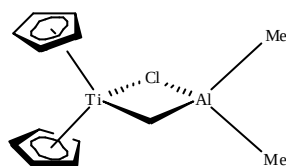
¹²⁸ Pine S. H., Zahler R., Evans D. A. et Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 3270-3272.

¹²⁹ Pine S. H., Pettit R. J., Geib G. D., Cruz S. G., Gallego C. H., Tijerina T. et Pine R. D., *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 1212-1216.

¹³⁰ Ali M. H., Collins P. M. et Overend W. G., *Carbohydr. Res.*, 205 (1990) 428-434.

¹³¹ (a) Barrett A. G. M., Bezuidenhout B. C. B., Gasieki A. F., Howell A. R. et Russell M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 1392-1396.

(b) Marra A., Esnault J., Veyrière A. et Sinaÿ P., *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 6354-6360.



Réactif de Tebbe :
[μ-chloro-μ-méthylène[Bis(cyclopentadiène)titanium]diméthylaluminium]

Figure 4

Nos premiers essais de méthylation furent réalisés sur le composé **4** possédant un acétate en position O-2.

• *Essais de formation de l'éther d'énol*

Malgré de nombreux essais où nous avons fait varier les solvants utilisés et les températures de réactions (-78°C à température ambiante), nous n'avons jamais observé la formation de l'éther d'énol attendu **27** (Schéma 11). Dans certains cas, lorsque la pyridine est utilisée comme co-solvant, on observe l'apparition d'un produit de méthylation de la double liaison du pentényle (Schéma 11). Cette réaction d'alkylation, déjà observée par l'équipe de Sinaÿ,^{131b} est due à la formation d'un intermédiaire titanacyclobutane qui subit ensuite une protolyse. Ce type de transformation a été observé, par exemple, lorsque des cétones réagissent avec un excès de réactif de Tebbe.¹³²

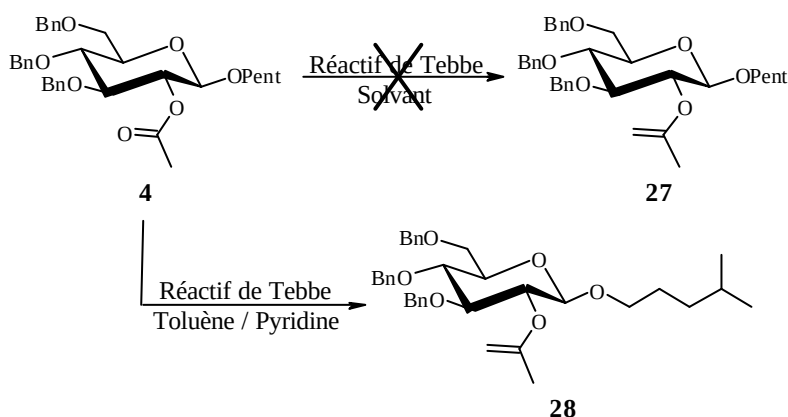


Schéma 11

¹³² Trumtel M., Tavecchia P., Veyrières A. et Sinaÿ P., *Carbohydr. Res.*, 202 (1990) 257-275.

Au vu de ces résultats, nous avons cherché d'autres méthodes permettant la méthylation de l'acétate tout en préservant intacte la double liaison du pentényle.

4.1.1.2 Essais de formation de l'éther d'énol avec le réactif de Pétašis

• *Présentation du réactif de Petasis*

L'équipe de Pétašis a mis au point un complexe de titane,¹³³ le bis(cyclopentadiényl)diméthyltitane (Cp_2TiMe_2) qui génère, par chauffage et élimination de méthane, la même espèce réactive que le réactif de Tebbe (Schéma 12).¹³⁴ Ce complexe est plus aisément manipulable car il est stable en solution dans le toluène ou le tétrahydrofurane pendant plusieurs mois à -20°C , et n'est pas sensible à l'air.

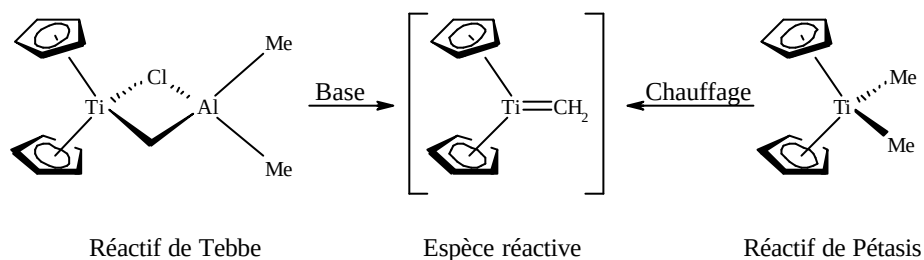


Schéma 12

Comme le réactif de Tebbe, le réactif de Pétašis est utilisé en synthèse pour la méthylation de fonctions carbonyles.¹³⁵ En chimie des sucres l'équipe de Glänzer l'a mis en jeu pour réaliser la méthylation d'aldonolactones,¹³⁶ avec de meilleurs rendements que ceux obtenus par l'équipe de Collins.¹³⁰

¹³³ Petasis N. A. et Bzowej E. I., *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 6392-6394.

¹³⁴ Petasis N. A. et Fu D.-K., *Organometallics*, 12 (1993) 3776-3780.

¹³⁵ (a) Swenton J. S., Bradin D. et Gates B. D., *J. Org. Chem.*, 56 (1991) 6156-6163.

(b) DeShong P. et Rybczynski P. J., *J. Org. Chem.*, 56 (1991) 3207-3210.

(c) Barluenga J., del Pozo Losada C. et Olano B., *Tetrahedron Lett.*, 33 (1992) 7579-7580.

¹³⁶ Csuk R. et Glänzer B. I., *Tetrahedron*, 47 (1991) 1655-1664.

Contrairement au réactif de Tebbe, le réactif de Petasis n'est pas commercial. Sa synthèse se fait facilement en une étape par action du méthyllithium sur une suspension de dichlorobis(cyclopentadiényl)titane dans l'éther (Schéma 13).¹³⁷ Les cristaux oranges, obtenus après traitement et évaporation, sont stockés en solution dans le toluène ou le tétrahydrofurane.

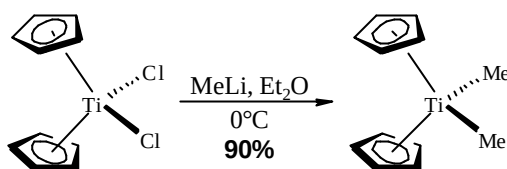


Schéma 13

• *Essais de formation de l'éther d'énol*

Les premiers essais sur le composé **4** avec le réactif de Pétasis en solution dans le toluène furent réalisés à 75°C pendant 10 heures. Ils nous conduisirent à un mélange du produit de départ **4**, et de l'éther d'énol **27** attendu, accompagné de divers produits de dégradation.

Afin d'éviter l'apparition de produits secondaires, nous avons essayé d'abaisser la température de réaction. Le composé **4** en solution dans le toluène fut donc traité par Cp₂TiMe₂ à 65°C, à l'abri de la lumière, pendant 18 heures, ce qui conduit à l'éther d'énol **27** attendu avec un rendement de 39% (Schéma 14), après purification.

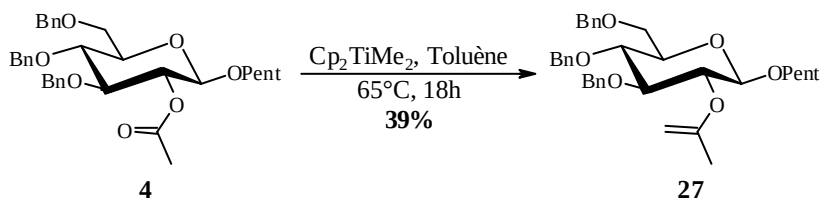


Schéma 14

¹³⁷ Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Paquette L. A., Ed. ; Wiley, New York., 1995, Vol. 1, pp 470-473.

Le rendement modeste de la réaction est sans doute dû à la dégradation de l'éther d'énol **27** pendant la purification. En effet le suivi de la réaction par CCM n'indiquait pas de produits de dégradation.

• *Formation de l'agrafe isopropylidène*

La formation de l'agrafe isopropylidène à partir de l'éther d'énol **27**, a été étudiée dans des conditions classiques de catalyse acide, avec différents types d'alcools et de phénols : l'alcool 3,4,5-triméthoxybenzylique, le 3-méthoxyphénol, et le 3,5-diméthoxyphénol. Les différents essais sont résumés dans le schéma 15.

Toutes les expériences réalisées, quels que soient les solvants et les conditions opératoires, nous ont conduit *quasi* quantitativement au composé **5** possédant la fonction alcool libre en O-2. Nous n'avons jamais observé la formation de l'acétal mixte.

Cela peut être expliqué par l'instabilité de l'acétal mixte formé entre le sucre et les alcools de type benzylique ou phénolique, dans les conditions de la réaction.

L'équipe de Fairbanks avait rencontré le même problème d'hydrolyse de l'éther d'énol¹⁰² dans les conditions acides de formation de l'agrafe. C'est la raison pour laquelle une nouvelle approche pour former l'acétal avait été mise au point. Cependant, la méthode de Fairbanks ne peut être utilisée sur nos substrats, l'activation au NIS n'étant malheureusement pas compatible avec le glycoside de pentényle.

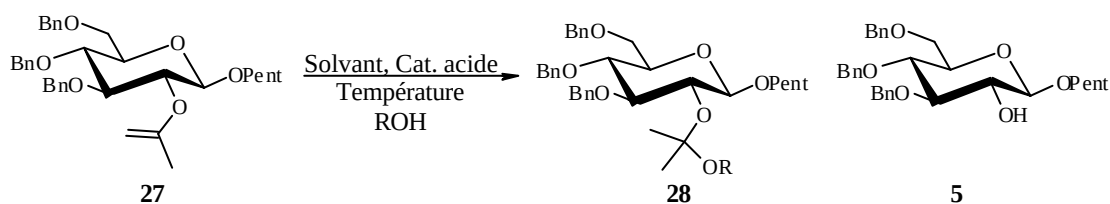
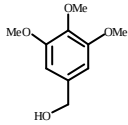
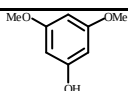


Schéma 15

ROH	Solvant	Catalyseur	Température	Produit
	CH ₂ Cl ₂	CSA	-20°C ou 0°C	5
		APTS	-20°C ou 0°C	5
	DMF	CSA	-20°C ou 0°C	5
		APTS	-20°C ou 0°C	5
	CH ₂ Cl ₂	CSA	-20°C ou 0°C	5
		APTS	-20°C ou 0°C	5
	DMF	CSA	-20°C ou 0°C	5
		APTS	-20°C ou 0°C	5
	CH ₂ Cl ₂	CSA	-20°C ou 0°C	5
		APTS	-20°C ou 0°C	5

Face à ces résultats décevants, nous avons cherché à nous orienter vers un autre type d'agrafe acétalique pouvant être introduite sans catalyse acide protique.

4.1.2 Agrafe méthylène

L'équipe de Hashimoto a réussi à lier deux sucres par un lien méthylène en utilisant l'éther de méthylthiométhyle comme précurseur par activation au triflate de méthyle (Schéma 16).¹³⁸

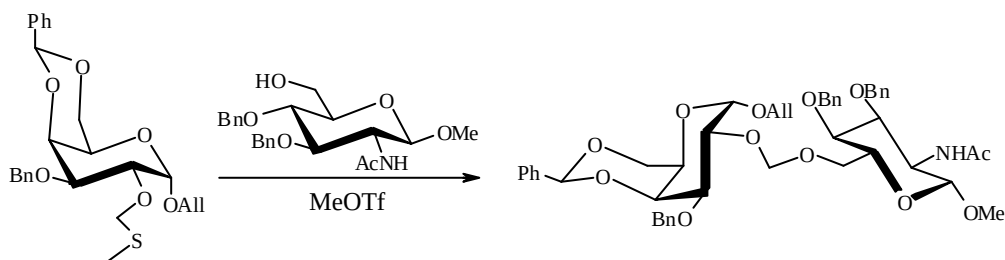


Schéma 16

L'éther de méthylthiométhyle est introduit par action de l'alcoolate correspondant sur le chlorure de méthylthiométhyle en présence de NaI (Schéma 17).¹³⁹

¹³⁸ Hashimoto H., Endo T. et Kajihara Y., *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 1914-1915.

¹³⁹ Corey E. J. et Bock M. G., *Tetrahedron Lett.*, 38 (1975) 3269-3270.

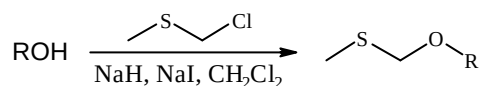


Schéma 17

La très haute toxicité du triflate de méthyle nous a poussé à chercher d'autres moyens d'activation de la fonction soufrée. Dans un premier temps, les équipes de Trost¹⁴⁰ et de Garegg¹⁴¹ ont activé divers groupements soufrés par le tétrafluoroborate de diméthyl(méthylthio)sulfonium (DMTSF) puis le contre-ion tétrafluoroborate fut remplacé par le triflate (DMTST) pour améliorer la réactivité lors d'activation de thioglycosides.

Malheureusement, l'utilisation de ces agents pour l'activation de l'éther de méthylthiométhyle est impossible sur nos substrats. En effet, d'après les travaux de Trost et Martin,¹⁴² on peut penser que la double liaison du pentényle de notre substrat réagirait avec le DMTSF, réactif activateur d'alcène lors d'additions ou de substitutions électrophiles.

Nous avons donc décidé d'activer l'éther de méthylthiométhyle avec le tétrafluoroborate de triméthylloxonium, agent méthylant qui ne réagit pas avec les doubles liaisons.¹⁴³

4.1.2.1 Introduction de l'éther de méthylthiométhyle

Dans un premier temps, nous avons le choix d'introduire l'éther de méthylthiométhyle soit sur la partie sucre, soit sur l'aglycone aromatique.

Les premiers essais nous montrèrent que le suivi de la réaction était facilité et les rendements meilleurs si l'éther était formé d'abord sur la partie sucre.

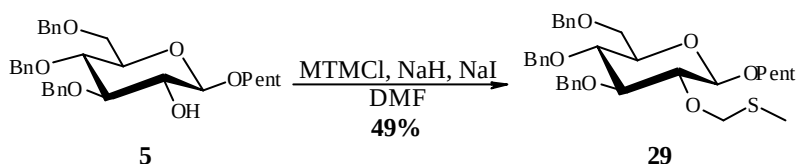
L'éther de méthylthiométhyle **29** est ainsi obtenu par action de l'alcoolate du composé **5** sur l'iodure de méthylthiométhyle avec un rendement de 49% (Schéma 18).

¹⁴⁰ Trost B. M. et Sato T., *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 719-721.

¹⁴¹ Fügedi P. et Garegg P. J., *Carbohydr. Res.*, 149 (1986) C9-C12.

¹⁴² Trost B. M. et Martin S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 4263-4265.

¹⁴³ Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Paquette L. A., Ed. ; Wiley, New York, 1995, Vol. 7, pp 5213-5216.

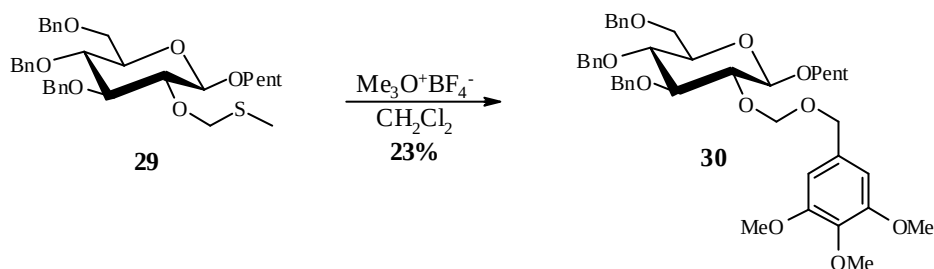
**Schéma 18**

4.1.2.2 Formation de l'agrafe méthylène

La formation de l'agrafe méthylène fut examinée avec différents phénols et avec l'alcool 3,4,5-triméthoxybenzylique.

Dans le cas des phénols, aucune trace des produits désirés n'a pu être détectée.

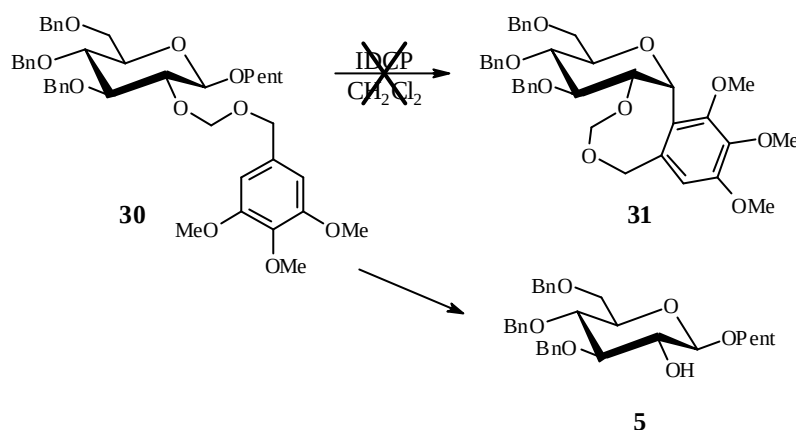
La seule agrafe méthylène qui a pu être isolée est celle obtenue par action du tétrafluoroborate de triméthylloxonium sur l'éther **29** en présence de l'alcool 3,4,5-triméthoxybenzylique (Schéma 19).

**Schéma 19**

4.1.2.3 Essais de cyclisation

Les essais de cyclisation ont été réalisés, dans un premier temps, dans les conditions classiques d'activation du pentényle avec IDCP (Schéma 20).

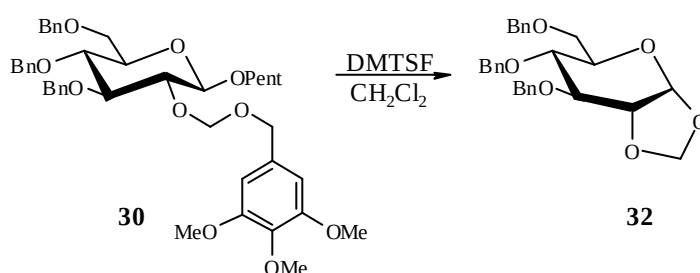
La réaction du composé **30** avec IDCP ne nous a pas permis d'obtenir le C-aryl glycoside **31** attendu, mais l'acool **5** résultant de l'hydrolyse de la fonction acétalique.

**Schéma 20**

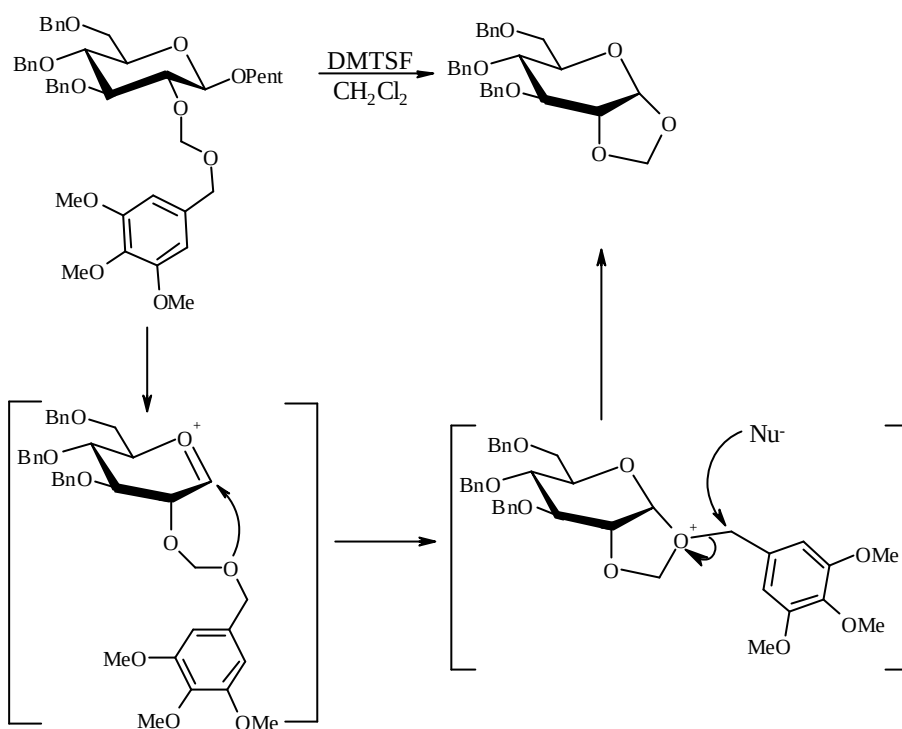
Ce résultat surprenant indique qu'il existe une interaction entre l'acétal et l'IDCP qui conduit à son hydrolyse après traitement. Cette réaction peut être mise en parallèle avec l'hydrolyse des acétals en présence d'iode. Ceci nous a obligé à trouver une autre méthode d'activation du pentényle.

L'équipe de Trost ayant utilisé le tétrafluoroborate de diméthyl(méthylthio)sulfonium pour activer des doubles liaisons,¹⁴² nous avons voulu tester la réactivité du composé **30** face à ce réactif.

L'acétal **30** en présence de DMTSF dans le dichlorométhane conduit à l'acétal cyclique **32** et à des produits d'hydrolyse (Schéma 21).

**Schéma 21**

La formation du composé **32** résulte sans doute de la participation de l'oxygène benzylique de l'acétal suivie de la coupure de la liaison benzylique par attaque nucléophile pouvant survenir lors de l'hydrolyse (Schéma 22).

**Schéma 22**

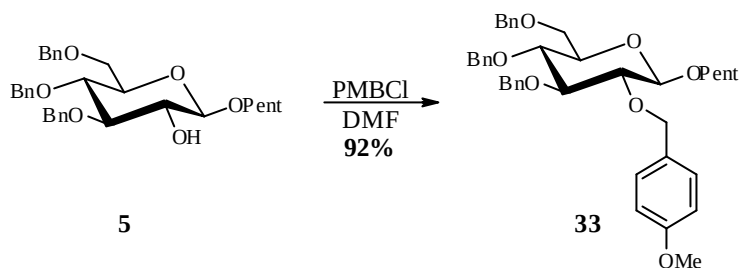
Cette réaction montre que le DMTSF active sélectivement la double liaison mais que la réaction de glycosylation par l'oxygène de l'acétal semble plus rapide et plus favorable que la réaction du cycle aromatique, probablement trop éloigné.

4.1.3 Agrafe *p*-méthoxybenzylidène

Cette agrafe, introduite en chimie des sucres par l'équipe d'Ogawa,¹⁰⁶ utilise le groupe *p*-méthoxybenzyle comme point d'ancrage et présente l'avantage de pouvoir être créée en milieu non acide.

4.1.3.1 Introduction du groupe *p*-méthoxybenzyle

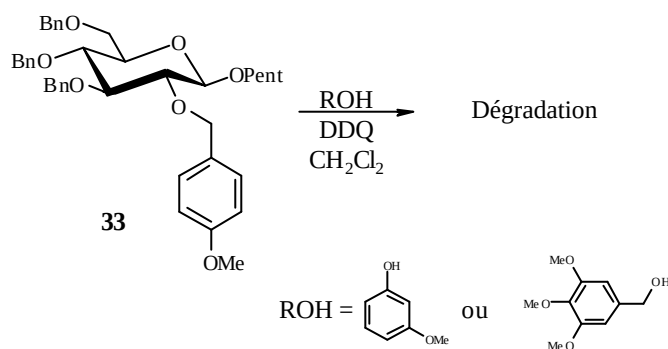
La benzylation se fait dans des conditions classiques. L'alcoolate du composé **5** obtenu par action de l'hydruure de sodium dans le diméthylformamide réagit avec le chlorure de *p*-méthoxybenzyle pour donner le composé **33** avec un rendement de 92% (Schéma 23).

**Schéma 23**

4.1.3.2 Formation de l'agrafe p-méthoxybenzylidène

Cette agrafe n'a jamais été utilisée pour lier un sucre à une aglycone aromatique. Nous avons testé les conditions développées par l'équipe d'Ogawa pour greffer le 3-méthoxyphénol et l'alcool 3,4,5-triméthoxybenzylrique.

Le composé **33** et l'aglycone aromatique en solution dans le dichlorométhane sont mis en présence de dichlorodicyanobenzoquinone. Malheureusement, ce mélange ne conduit pas, aux acétals attendus mais à un mélange de produits non séparables (Schéma 24).

**Schéma 24**

4.1.4 Conclusion

Les résultats décevants obtenus avec les différents acétals testés, en ce qui concerne leur formation comme leur comportement lors de la réaction avec IDCP, nous a amené à explorer d'autres types d'agrafes.

En effet, la formation d'acétals mixtes avec des phénols, semble être un problème quelle que soit la méthode utilisée (conditions acides, ou oxydante). De plus, une fois obtenu, leur fragilité les rend difficiles à manipuler.

4.2 Agrafe phosphonodiester

Cette agrafe, développée par l'équipe de Sinaÿ,¹¹⁹ nous a semblé intéressante car c'est la seule agrafe qui ait été utilisée pour faire le lien entre un alcool et une amine, toutes les autres étant créées entre deux alcools.

De plus, cette agrafe sert de lien temporaire. Elle n'intervient pas dans la réaction, ce qui présente un avantage par rapport aux agrafes acétaliques. Cependant, il est à noter qu'en raison de son caractère électroattracteur le groupe phosphoryle devrait désactiver, dans une certaine mesure, le carbone anomère.

4.2.1 Formation de l'agrafe phosphonodiester

Les trois étapes de formation de l'agrafe se font en "un pot" sans isoler les produits intermédiaires (Schéma 25).

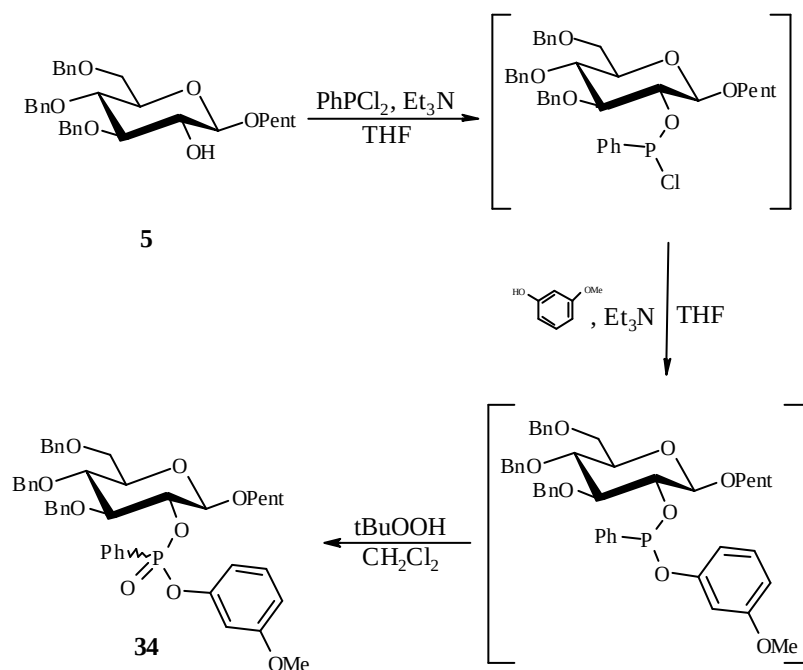


Schéma 25

L'alcool **5**, en présence de triéthylamine réagit avec la dichlorophénylphosphine dans le tétrahydrofurane à -78°C pour former la première partie de l'agrafe. Le chlorophosphonite obtenu est directement traité par le phénol en présence de triéthylamine. Le phosphonite est alors immédiatement oxydé par action du *tert*-butylhydroperoxyde, ce qui conduit à un mélange de phosphonates diastéréoisomères **34**.

Les phosphonates **34** seront engagés en mélange dans l'étape de cyclisation.

4.2.2 Essais de cyclisation

Les différents essais de cyclisation en présence d'IDCP n'ont conduit qu'à des produits de dégradations (Schéma 26).

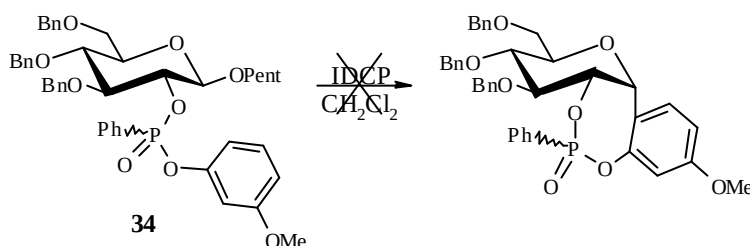
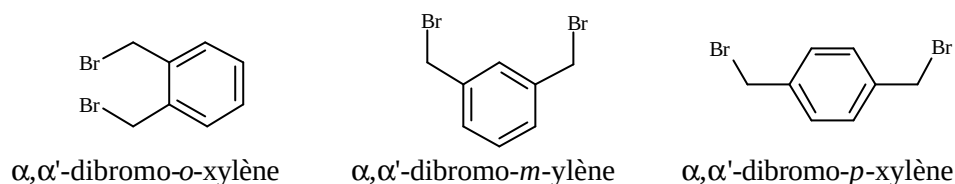


Schéma 26

Cette nouvelle agrafe ne nous permettant pas de former des C-aryl glycosides par voie intramoléculaire, nous avons donc décidé de nous orienter vers un nouveau type d'agrafe.

4.3 Agrafe de type bisbenzylique

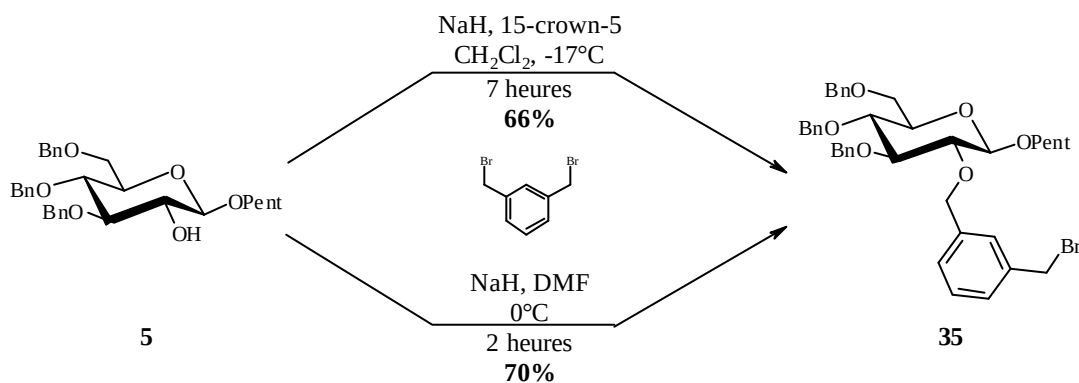
L'équipe de Schmidt a mis au point un type d'agrafe rigide¹¹⁶ utilisant le lien temporaire *m*-xylylène, formé à partir du *a,a'*-dibromo-*mé*ta-xylène. Nous allons examiner cette agrafe, ainsi que celle "*ortho*" correspondante (*o*-xylylène) qui devrait rapprocher davantage les deux partenaires de réaction. Nous ne testerons pas le *a,a'*-dibromo-*para*-xylène, ce composé éloignerait trop les deux unités réactives (Figure 5).

**Figure 5**

La formation de ces agrafes se fait en deux étapes. Les produits intermédiaires de mono-*O*-alkylation étant stables, leur purification sur colonne de silice est aisée.

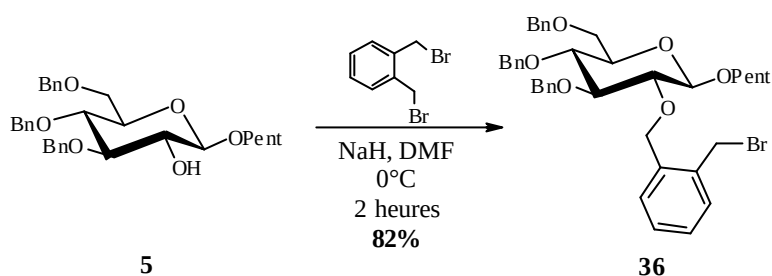
4.3.1 Formation des agrafes de type xylylène

Nous avons testé deux méthodes à partir de l'alcool **5** afin d'introduire le groupe *m*-(bromométhyl)benzyle (Schéma 27).

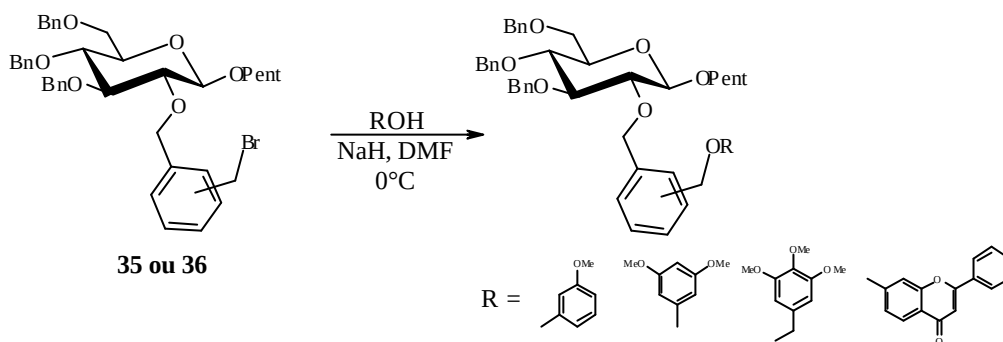
**Schéma 27**

Au vu de ces résultats, les agrafes de type *m*-xylylène seront réalisées par action de l'alcoolate de **5** dans le diméthylformamide à 0°C sur le α, α' -dibromo-*mé*ta-xylène, méthode simple qui a donné le meilleur rendement.

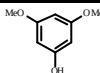
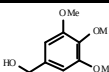
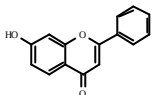
Dans les mêmes conditions, la réaction avec l' α, α' -dibromo-*ortho*-xylène conduit au produit **36** portant un groupe *o*-(bromométhyl)benzyle avec un rendement de 82% (Schéma 28).

**Schéma 28**

Nous avons ensuite greffé sur les composés **35** et **36** les composés aromatiques suivants : le 3-méthoxyphénol, le 3,5-diméthoxyphénol, l'alcool 3,4,5-triméthoxybenzylique, et la 7-hydroxyflavone (Schéma 29).

**Schéma 29**

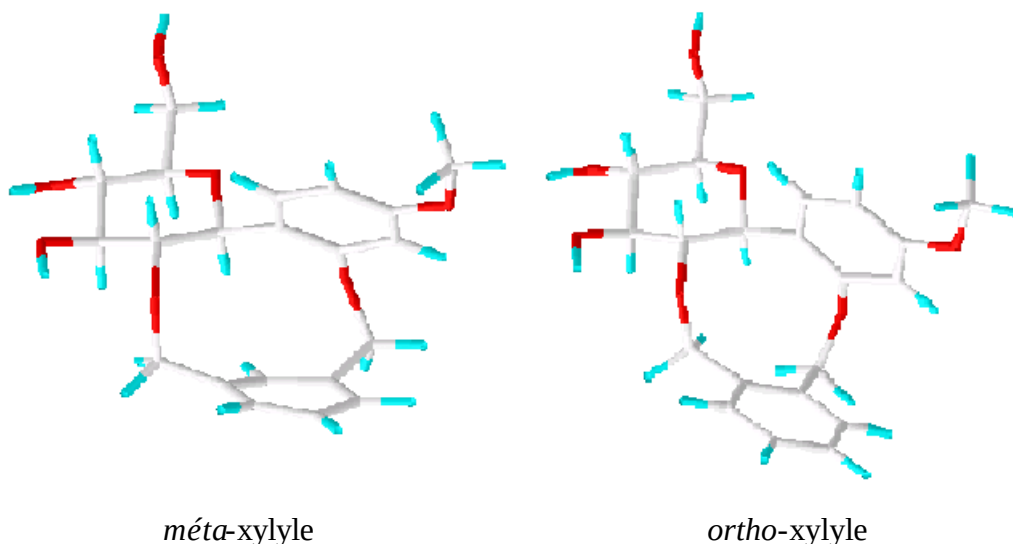
Composé de départ	ROH	Temps de réaction	Produit	Rdt %
35		1 heure	37	81
		1 heure	38	79
		1 nuit	39	77
		30 minutes	40	72

36		1 heure	41	86
		1 heure	42	87
		10 minutes	43	86
		30 minutes	44	57

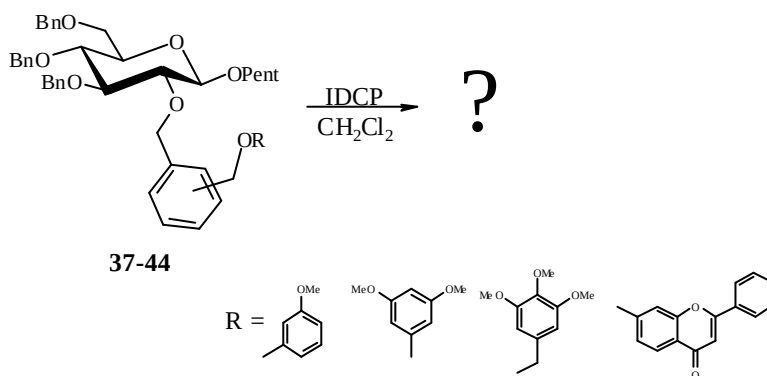
Ces aglycones sont introduites par réaction de l'alcoolate, formé préalablement en présence d'hydruure de sodium, avec les composés **35** ou **36**. Les résultats de ces couplages sont résumés dans le tableau précédent. L'introduction des composés aromatiques se fait avec de bons rendements, variant de 57 à 87% avec un temps de réaction court.

4.3.2 Essais de cyclisation

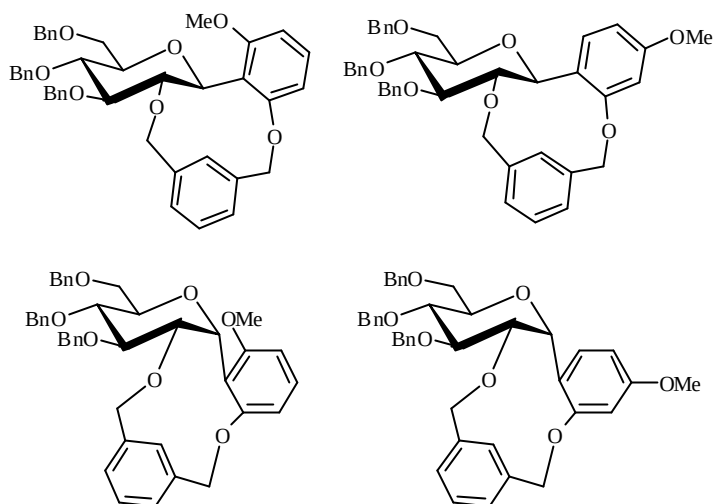
L'étape de C-arylation a été ensuite examinée sur les composés **37-44**. Une brève étude, par modélisation moléculaire des produits cyclisés montre que le produit le plus favorable semble être le composé de configuration β issu de la réaction du dérivé *ortho*-xylyle. On note une différence d'énergie de formation de 6 kcal/mol entre le produit du dérivé *ortho*-xylyle par rapport à celui du dérivé *mé*ta-xylyle (calcul par Alchemy 2000 après minimisation) (Figure 6).

**Figure 6**

Nous avons tenté dans un premier temps, la cyclisation des composés **37-44** avec IDCP comme activateur du glycoside de pentényle (Schéma 30). Malheureusement, ces réactions nous ont conduit à un mélange de composés non séparables et non identifiables par analyse RMN.

**Schéma 30**

Toutefois, l'analyse par spectrométrie de masse du mélange des produits obtenus a montré, pour tous les essais, la présence de composés dont la masse moléculaire correspond à celle des produits de cyclisations. Plusieurs structures isomères peuvent être envisagées : régioisomères au niveau de l'aglycone, épimères α ou β (Figure 7).



Exemples de produits de cyclisation possible avec l'aglycone 3-méthoxyphénol

Figure 7

Nous avons également examiné, comme moyen d'activation, le *N*-iodosuccinimide couplé avec le triflate de triméthylsilyle. En effet, l'équipe de Fraser-Reid avait démontré une meilleure activation du pentényle dans ces conditions.^{80,81} Malheureusement, une fois de plus, la tentative de *C*-glycosylation intramoléculaire des produits **37-44** ne nous a pas conduit aux produits attendus mais à un mélange de produits inséparables et non identifiants.

4.3.3 Conclusion

Les problèmes rencontrés avec ce système proviennent probablement de la longueur de l'agrafe. La réaction des dérivés *o*- et *m*-xylylène devant conduire théoriquement à la formation d'un cycle à 10 et 11 membres respectivement, cinétiquement défavorable. La complexité du mélange réactionnel peut-être due à la formation d'isomères (α/β , *o* et *p* sur l'aglycone) et à la *C*-glycosylation éventuelle du groupe benzyle de l'agrafe.

Nous avons donc décidé de nous orienter vers une nouvelle agrafe plus courte limitant ainsi le nombre d'isomères possible à former.

4.4 Agrafe de type silacétalique

Ce type d'agrafe, développé initialement par Stork,⁹⁸ a été mis en œuvre pour réaliser des réactions de *O*- et *C*-glycosylations avec une très haute diastéréosélectivité. Elle a été récemment exploitée par l'équipe de Sinaÿ comme lien temporaire entre deux unités saccharidiques, lors de la synthèse de *C*-disaccharides par des réactions radicalaires.¹²³

4.4.1 Agrafe diméthylsilyle

4.4.1.1 Formation de l'agrafe

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature, le principe étant généralement le même, seule la base utilisée pour générer l'alcoolate diffère. Les bases les plus couramment employées sont l'imidazole,^{120b,122} la pyridine,^{121a,b} la triéthylamine,^{121c} et le butyllithium.^{120a,123b}

Nous avons choisi d'utiliser le butyllithium pour simplifier l'isolement du chlorosilane **45** formé lors de la première étape de silylation (Schéma 31). En effet, ce composé très réactif n'est pas isolé ; l'utilisation des bases comme la pyridine, l'imidazole, ou la triéthylamine nous obligerait à éliminer les sels formés lors de la réaction.

Les premiers essais ont été réalisés avec le 3-méthoxyphénol et le 3,5-diméthoxyphénol comme aglycone aromatique ainsi que le dichlorodiméthylsilane comme précurseur de l'agrafe (Schéma 31).

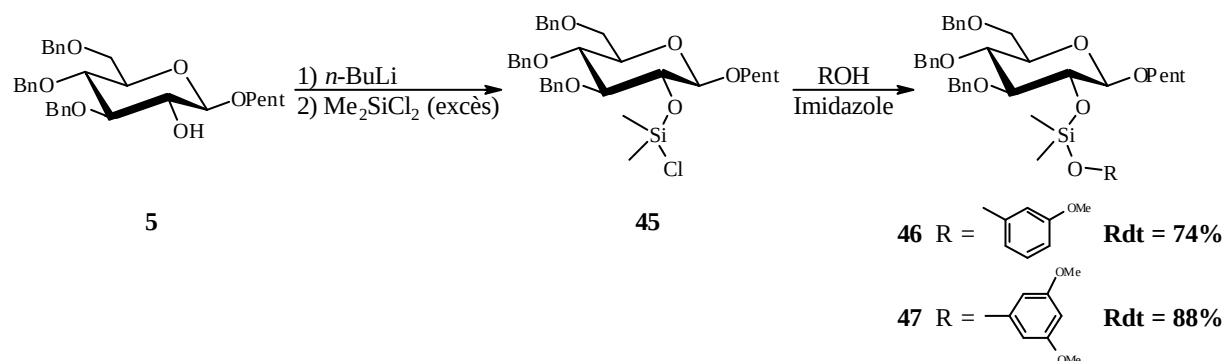


Schéma 31

Le dérivé 2-O-chlorodiméthylsilyl **45** est obtenu par action du butyllithium, puis du dichlorodiméthylsilane sur l'alcool **5**. Après évaporation du solvant et de l'excès de réactif, le composé **45** est traité avec le *m*-méthoxyphénol ou le 3,5-diméthoxyphénol en présence d'imidazole pour conduire aux silacétals **46** et **47** avec des rendements de 74 et 88% respectivement sur les deux étapes (Schéma 31).

4.4.1.2 Essais de cyclisation

Les essais de C-arylation intramoléculaire des composés **46** et **47** ont été réalisés avec l'IDCP. La réaction du composé **47** n'a conduit qu'à des produits de dégradation, ceci pouvant provenir d'une rupture prématurée de la liaison Si-OAr ou de l'iodation du noyau aromatique hautement activé.

Le composé **46**, quant à lui, conduit en présence d'IDCP à un mélange de trois produits de cyclisation **48**, **49**, **50** (Schéma 32).

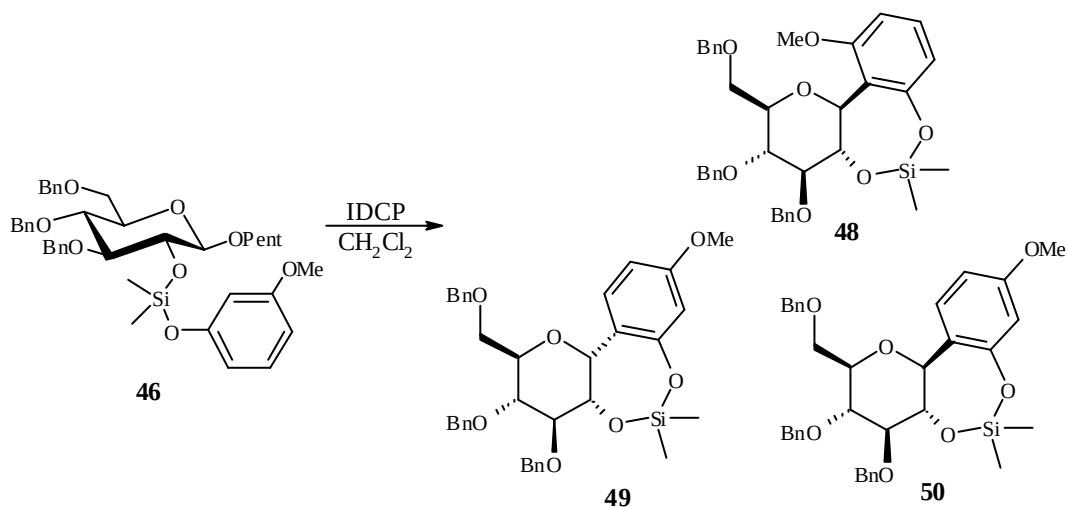
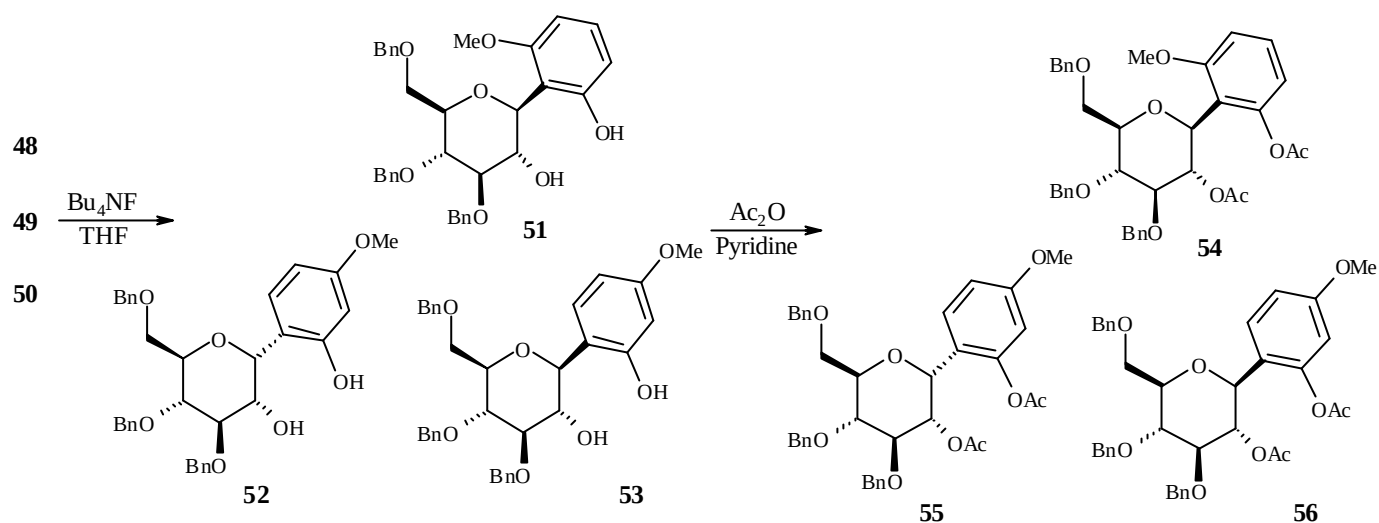


Schéma 32

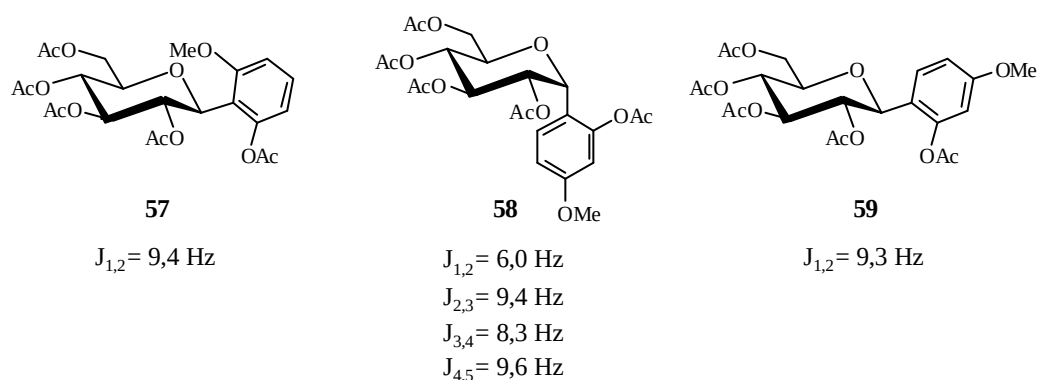
A ce stade de la synthèse, les composés **48**, **49**, et **50** sont très difficilement séparables. Il a donc été nécessaire de les désilyler par traitement au fluorure de tétrabutylammonium. Les produits **51**, **52**, **53** ainsi obtenus sont ensuite acétylés pour donner les acétates **54**, **55**, et **56** qui sont aisément séparables sur gel de silice (Schéma 33).

**Schéma 33**

Les composés **54**, **55**, **56** sont obtenus avec un rendement global de 39% sur les 3 étapes en proportion 2/1/2, ce qui correspond à un rapport en épimères β/α de 4/1.

La stéréochimie des composés a été déterminée par RMN du proton sur les peracétates **57**, **58**, **59** obtenus par débenzylation et acétylation (Figure 8).

Il est à noter que les composés **54** et **57** sont sujets à un phénomène de rotation lente autour de la liaison C_1-C_{Ar} . La présence de rotamères est visible en RMN à température ambiante. Les spectres ont donc dû être réalisés à 80°C dans le DMSO.

**Figure 8**

La réaction de **46** avec IDCP est intéressante puisque seuls des produits de C-arylation intramoléculaire sont obtenus ; l'absence de O-glycosides est remarquable car les réactions

décrites dans la littérature sur les silacétals de ce type donnent généralement les produits de *O*-glycosylation. La compétition apparaît donc nettement en faveur du *C*-nucléophile aromatique malgré la plus grande distance du carbone anomère par rapport à l'oxygène de l'agrafe.

De plus, il se forme très majoritairement les produits β , c'est à dire les produits issus de cyclisation 1,2-*trans*. Ceci contraste également avec les réactions de *O*-glycosylation *via* un silacétal, qui conduisent toujours aux produits 1,2-*cis* (cf. synthèse de β -mannosides). Comme les conditions de la réaction ne permettent pas l'isomérisation du produit final, les produits de configuration β sont favorisés cinétiquement : il semble donc que l'état de transition cyclique à 7 membres soit plus favorable en relation 1,2-*trans* qu'en relation 1,2-*cis*.

Pour améliorer la stéréosélectivité de la réaction, et peut-être accroître son rendement, nous avons décidé d'augmenter la taille des groupes alkyles portés par le silicium. Nous espérons ainsi diriger la réaction grâce à la gêne stérique engendrée par l'agrafe.

Il existe plusieurs dichlorodialkylsilanes commerciaux (Figure 9), mais la réaction de formation de l'agrafe nous impose l'utilisation d'un dérivé silylé ayant un faible point d'ébullition.

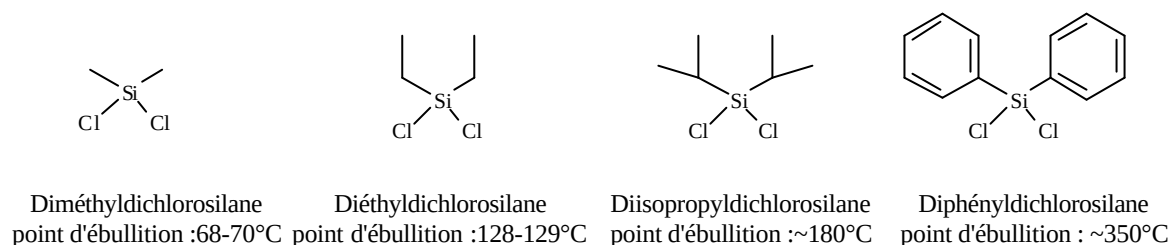


Figure 9

On constate donc que seuls le diméthyl- et le diéthyldichlorosilane ont un point d'ébullition assez bas pour être évaporés sans appliquer un chauffage excessif. Nous avons donc décidé d'examiner l'agrafe de type diéthylsilyl pour de nouveaux essais de cyclisation.

4.4.2 Agrafe diéthylsilyl

4.4.2.1 Formation de l'agrafe

L'alcool **5** est traité par du butyllithium puis par du diéthylchlorosilane pour conduire à l'intermédiaire **60**. Après évaporation du solvant et de l'excès de réactif, le composé **60** est mis en présence de 3-méthoxyphénol et d'imidazole, ce qui conduit au composé **61** avec un rendement de 71% sur les deux étapes (Schéma 34).

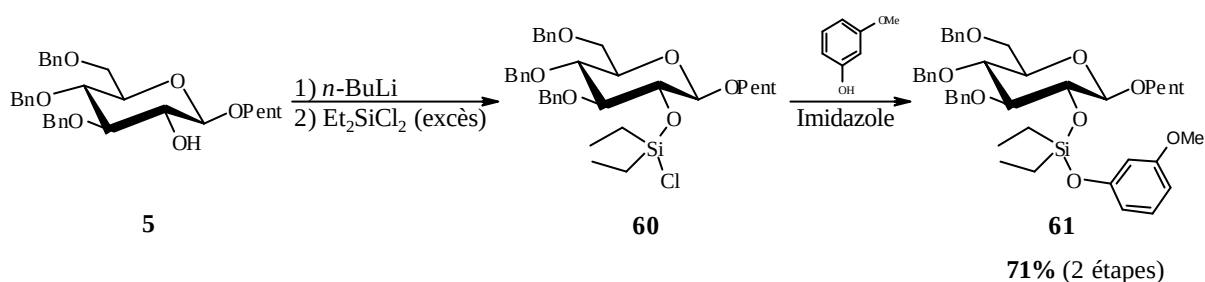


Schéma 34

4.4.2.2 Essais de cyclisation

Les essais de cyclisation du composé **61** ont été réalisés en présence d'IDCP dans les mêmes conditions que pour l'agrafe diméthylsilyle. L'analyse des produits obtenus a été réalisée après désilylation et acétylation des composés formés (Schéma 35).

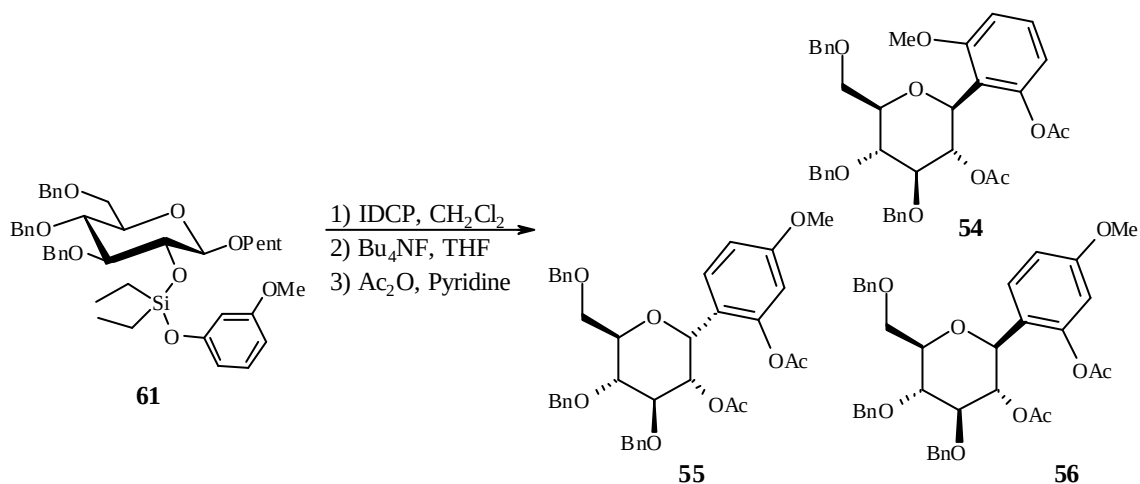


Schéma 35

La séquence de réactions a conduit à un mélange des composés **54**, **55**, et **56** dans des proportions 2,5/1/5 avec un rendement global de 30 % sur les 3 étapes. Le rapport des épimères β/α est de 7/1, ce qui implique que la stéréosélectivité 1,2-*trans* a été améliorée par la présence de groupes plus volumineux sur le silicium.

4.4.3 Conclusion

Les cyclisations avec les agrafes temporaires de type silacétal nous ont permis de mieux cerner les points clés de la réaction :

Dans un premier temps, ces cyclisations nous ont montré qu'il était possible d'obtenir des C-aryl glycosides de façon intramoléculaire avec un lien temporaire pouvant facilement être coupé.

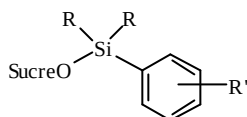
Nous avons obtenu des produits de cyclisation 1,2-*trans* qui n'avaient jamais été observés avec ce type d'agrafe silacétalique. En outre, nous avons pu nous apercevoir que les groupes alkyles présents sur le silicium jouaient un rôle pour le contrôle de la stéréochimie de la réaction. En effet, l'encombrement stérique de ces groupes nous a permis d'améliorer le rapport entre les isomères β et α .

5 CONCEPTION D'UNE NOUVELLE AGRAFE DE TYPE ARYLSILYLE

5.1 Objectifs

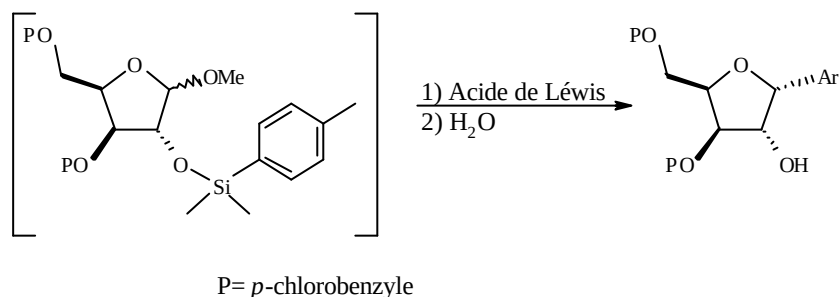
L'agrafe de type aryloxysilyle décrite précédemment favorise la formation d'un produit de C-arylation 1,2-*trans* résultant de la création d'un cycle à 7 membres. Afin de modifier la stéréosélectivité du procédé et d'obtenir le produit 1,2-*cis*, il faudrait que la nouvelle agrafe fasse intervenir un cycle à 6 ou 5 membres.

Une solution permettant de réduire la taille du cycle formé consiste à lier directement le silicium sur l'aglycone aromatique et ainsi former une agrafe de type arylsilyle (Figure 10).

**Figure 10**

Cette agrafe nous permettrait un contrôle parfait du site de glycosylation de l'aglycone grâce à une réaction d'*ipso*-substitution.

En effet, dans la littérature, des transferts d'aryl du Si→C ont été utilisés dans le cadre de réactions intramoléculaires. Dès 1988, l'équipe de Martin réalisait la synthèse d'un C-arylglycoside, grâce à cette migration, sans toutefois isoler le dérivé arylsilyle (schéma 36).⁶⁵

**Schéma 36**

Depuis, ces réactions d'arylsilanes furent utilisées occasionnellement en isolant les composés silylés, dans un premier temps en phase liquide,¹⁴⁴ et aussi sur support solide.¹⁴⁵

Très récemment, l'équipe de Tomooka a réalisé des transferts d'aglycones aromatiques sur des hémiaminaux d'iminosucres.¹⁴⁶ Cette technique leur permis, en partant d'un substrat portant un groupement *t*-butyldiarylsilyle en O-2, de préparer des C-aryl glycosides d'iminosucres.

La cyclisation se fait de façon 1,2-*cis*, et la position de glycosylation sur l'aglycone est entièrement contrôlée grâce au mécanisme d'*ipso*-substitution (Schéma 37).

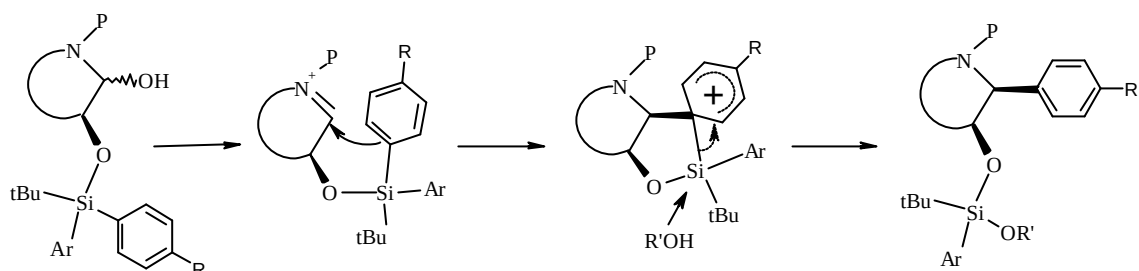
¹⁴⁴ (a) Hioki H., Izawa T., Yoshizuka M., Kunitaké R. et Itô S., *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 2289-2292.

(b) Morihata K., Horiuchi Y., Taniguchi M., Oshima K. et Utimoto K., *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 5555-5558.

¹⁴⁵ (a) Plunkett M. J. et Ellman J. A., *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 2885-2893.

(b) Spirey A. C., Diaper C. M. et Adams H., *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 5253-5263.

¹⁴⁶ Tomooka K., Nakazaki A. et Nakai T., *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 408-409.

**Schéma 37**

Cet exemple nous conforte dans notre idée de substitution intramoléculaire, car le mécanisme proposé par l'équipe de Tomooka passe par un intermédiaire iminium, similaire à l'intermédiaire oxocarbénium intervenant dans notre cas.

Le passage par un intermédiaire cyclique à 5 membres semble assurer un parfait contrôle de la configuration du carbone anomère.

Au vu de ce résultat, nous avons décidé d'appliquer cette stratégie à la synthèse de C-aryl glycosides par voie intramoléculaire.

5.2 Etudes du schéma réactionnel avec des composés modèles

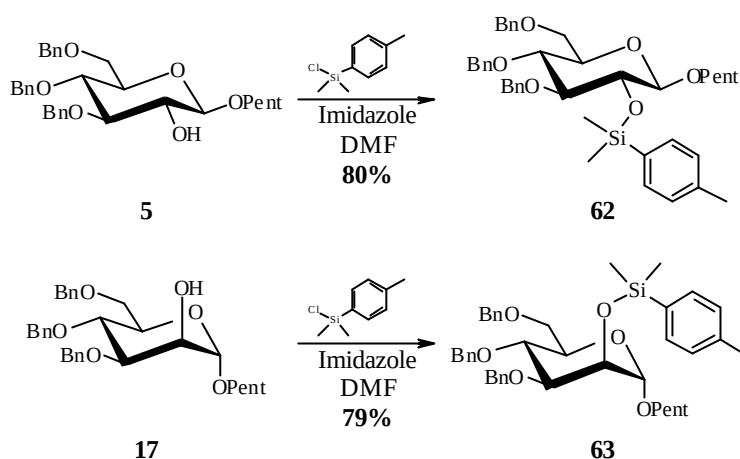
5.2.1 Agrafe *p*-tolyl diméthylsilyle

Les dérivés aryldialkylchlorosilanes commerciaux étant peu nombreux, nous avons réalisé des essais préliminaires avec le chlorodiméthyl-*p*-tolylsilane en série gluco- et mannopyranose.

5.2.1.1 Formation de l'agrafe

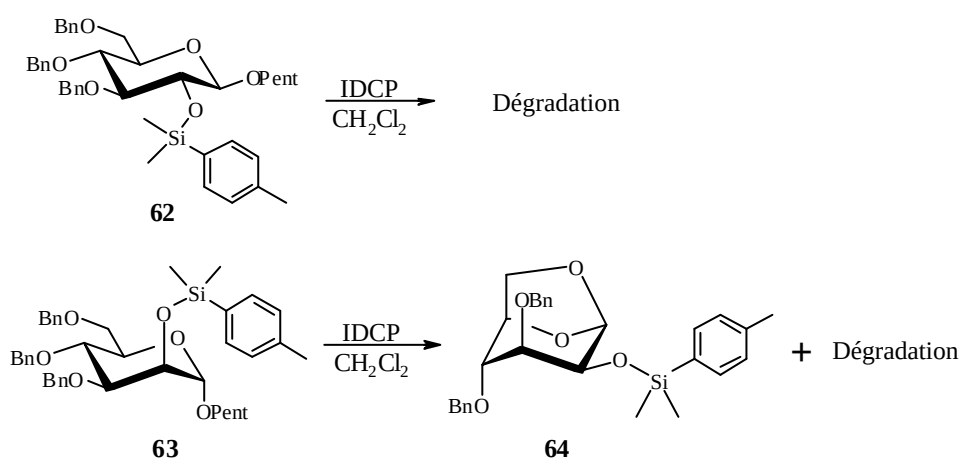
Les essais ont été réalisés avec les alcools **5** et **17** mis en présence d'imidazole et de chlorure de *p*-tolyl diméthylsilyle dans le DMF. Les dérivés 2-*O*-arylsilyles **62** et **63** sont ainsi obtenus avec des rendements respectifs de 80 et 79% (Schéma 38).

Ces composés sont assez stables pour être purifiés par chromatographie sur gel de silice.

**Schéma 38**

5.2.1.2 Essais de cyclisation

Les composés **62** et **63** sont soumis aux conditions classiques de cyclisation avec IDCP. Le dérivé **62** ne conduit pas au produit de cyclisation attendu mais à un mélange de produits non identifiants. Le composé **63**, conduit à un mélange de composés parmi lesquels on peut identifier le dérivé 1,6-anhydro **64** possédant toujours le groupe silyle en position 2 du sucre (Schéma 39).

**Schéma 39**

La faible réactivité du groupe *p*-tolyle en substitution électrophile peut expliquer le fait que l'on n'obtienne que des produits de dégradation ou issus de réactions parasites. Pour rendre la réaction plus favorable, il va falloir travailler avec des aglycones enrichies en électrons.

Les précurseurs silylés n'étant pas commerciaux, il a été nécessaire de mettre au point une méthode pour former l'agrafe arylsilyle avec des aromatiques porteurs de groupes électrodonneurs.

5.2.2 Agrafe *p*- et *o*-méthoxyphényldiméthylsilyle

5.2.2.1 Formation de l'agrafe

Dans la littérature, peu de méthodes de formation d'arylsilanes sont présentées. Les exemples concernent généralement la formation de composés symétriques par bisubstitutions d'arylmétaux sur un dichlorosilane.

La préparation des précurseurs recherchés (Figure 11) a été décrite par voie électrochimique,¹⁴⁷ et par voie thermique,¹⁴⁸ ces techniques demandant un appareillage spécial dont nous ne disposons pas au laboratoire.

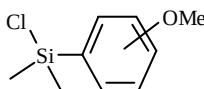


Figure 11

Il nous a paru plus simple de créer le substituant arylsilyle par réaction d'un glycoside portant un groupe chlorodialkylsilyle en O-2 facilement accessible, avec un arylmétal obtenu par échange métal-halogène sur les *o*- et *p*-bromoanisoles.

Pour les raisons que nous avons évoquées dans le paragraphe précédent concernant l'élimination par distillation de l'excès de réactif silylé, les essais seront réalisés avec les dichlorodiméthylsilane et dichlorodiéthylsilane.

¹⁴⁷ Moreau C., Serein-Spirau F., Bordeau M. et Biran C., *Organometallics*, 20 (2001) 1910-1917.

¹⁴⁸ Rich J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 9886-9893.

• *Essais avec le dichlorodiméthylsilane*

L'intermédiaire **45** est obtenu comme précédemment, puis mis en présence de 2- et 4-lithioanisole pour conduire aux dérivés 2-O-anisylsilyl **65** et **66** avec des rendements respectifs de 52 et 49% (Schéma 40).

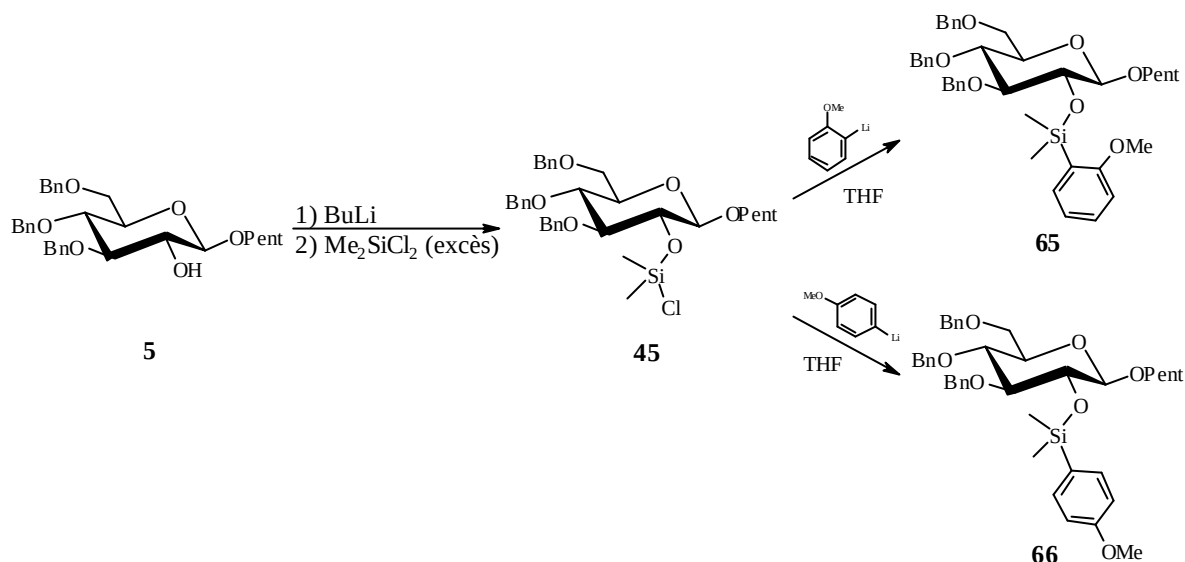


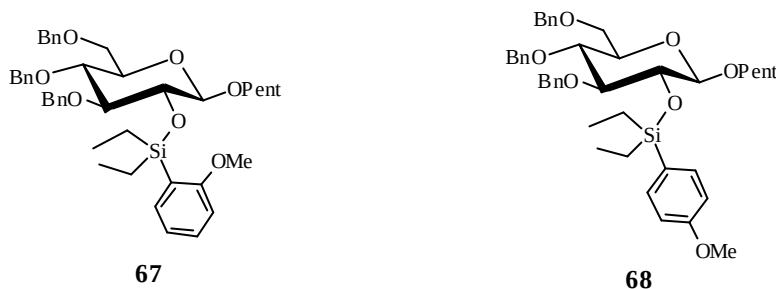
Schéma 40

La lithiation se fait dans des conditions douces et très rapidement à partir des bromoanisoles correspondants et le butyllithium, l'échange métal-halogène est *quasiment* instantané même à très basse température.

Cette voie de synthèse nous assure également un parfait contrôle du site d'attache de l'agrafe sur l'aglycone aromatique.

• *Essais avec le dichlorodiéthylsilane*

Dans les mêmes conditions que précédemment, les dérivés 2-O-anisyl-diéthylsilyl **67** et **68** (Figure 12) ont été obtenus avec des rendements respectifs de 54 et 64%.

**Figure 12**

Il est à noter que le moins bon rendement pour la formation des agrafes aryl diméthylsilyles est peut être dû à leur moins grande stabilité, ce qui a pu entraîner une dégradation lors de leur purification sur gel de silice.

5.2.2.2 Essais de C-Arylation

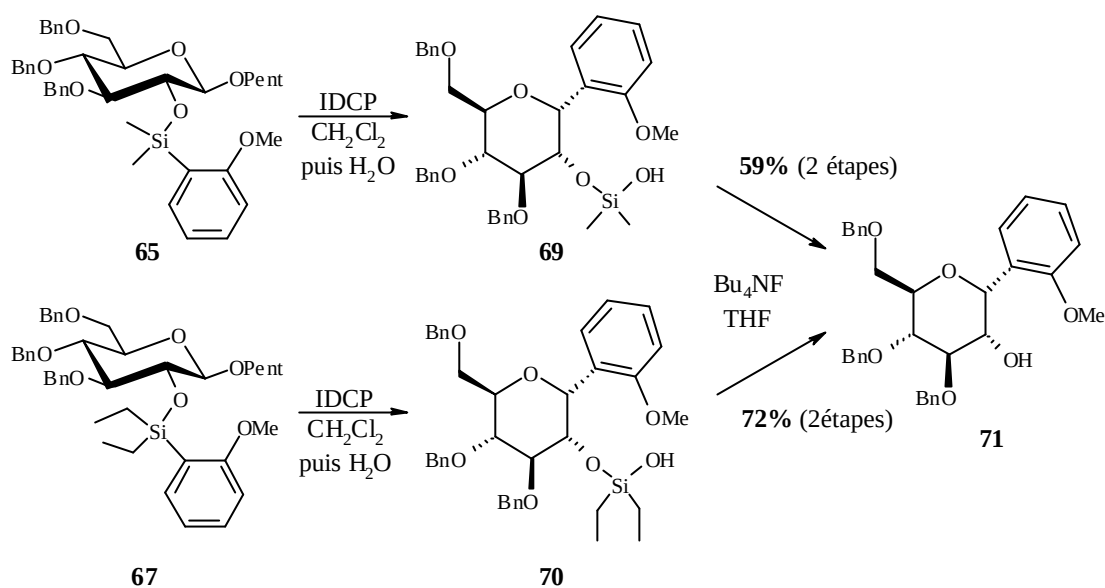
Les essais de C-arylation seront réalisés dans les conditions habituelles en présence d'IDCP dans le dichlorométhane.

• Réaction des agrafes de type *o*-méthoxyarylsilyl

Les composés **65** et **67** sont mis en présence d'IDCP dans le dichlorométhane et conduisent respectivement aux composés **69** et **70**. Ces deux composés résultent de la substitution électrophile intramoléculaire du groupe silyle par le carbone anomère. Cette réaction conduit probablement dans un premier temps à un dérivé 2-OSiR₂X (X=succinyl) qui subit une hydrolyse lors du traitement. Ces dérivés sont alors désilylés par réaction avec du fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane pour conduire au C-aryl glycoside **71** avec des rendements de 59 et 72% sur les deux étapes sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 41).

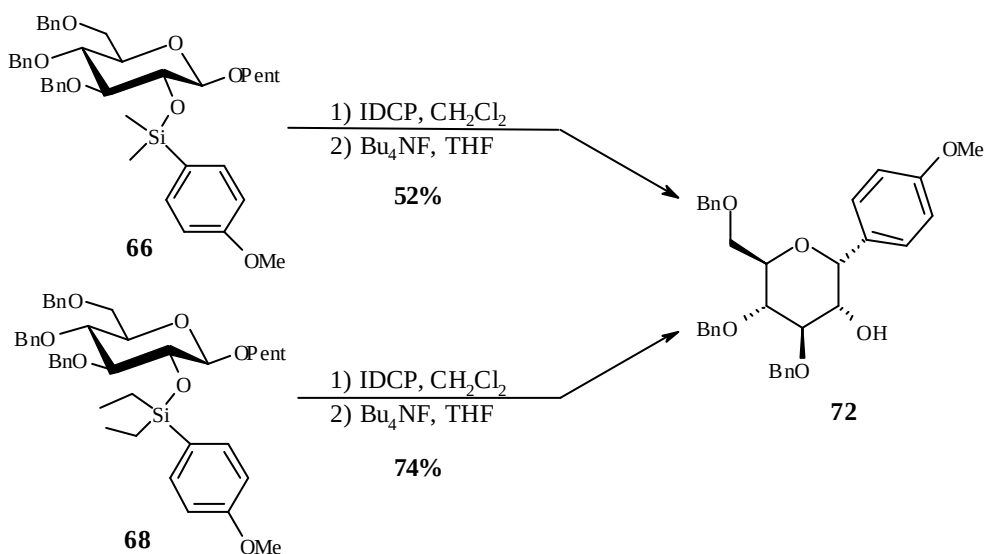
Le C-aryl glycoside obtenu est de conformation α uniquement, aucune trace de composé β n'a pu être détectée.

On constate par RMN que la conformation de la chaise passe de 4C_1 à 1C_4 en raison du caractère fortement encombrant du substituant C-aryl en position α .

**Schéma 41**

• Réaction des agrafes de type *para*-méthoxy

Les mêmes conditions de C-arylation sont appliquées aux dérivés 2-O-(*p*-anisyl)silyle **66** et **68** sans toutefois isoler les dérivés silylés intermédiaires. La désilylation a lieu sans purification et conduit ainsi en une étape au composé **72** avec des rendements de 52 et 74% (Schéma 42).

**Schéma 42**

Cette fois encore, le seul composé obtenu est de configuration α et ce produit adopte la conformation 1C_4 .

• *Bilan des réactions de C-arylation*

Les C-arylations ont été réalisées avec succès. Les rendements sont bons et l'on constate que la réaction est plus favorable avec l'agrafe diéthylsilyle. La plus grande stabilité de cette agrafe pourrait expliquer les meilleurs rendements obtenus.

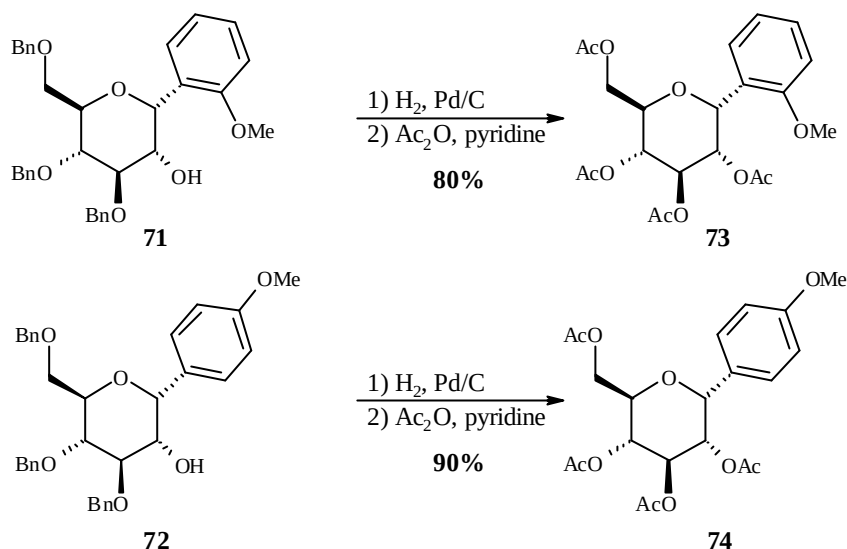
Le mécanisme de substitution *ipso* est confirmé par le fait que la position de C-glycosylation de l'aglycone aromatique est parfaitement contrôlée par le site d'ancrage du groupe silyle.

Nous obtenons exclusivement des dérivés de configuration α sur le carbone anomère. Cette méthode est la seule à ce jour à permettre l'obtention stéréocontrôlée de C-aryl glycosides possédant configuration.

Dans le but d'obtenir des C-aryl glycosides naturels, nous devons maintenant examiner la débenzylation sélective des hydroxyles du sucre et déterminer si la liaison pseudo-glycosidique résiste aux conditions de débenzylation.

5.2.2.3 Etude de la stabilité dans les conditions de débenzylation

Les composés **71** et **72** sont soumis aux conditions de débenzylation classiques en présence de palladium sur charbon et sous atmosphère d'hydrogène. Les produits résultants sont ensuite acétylés, pour faciliter l'analyse RMN, dans un mélange pyridine/anhydride acétique pour donner les composés **73** et **74** avec de bons rendements (Schéma 43). L'hydrogénolyse dans des conditions douces n'affecte pas la liaison C-O endocyclique.

**Schéma 43**

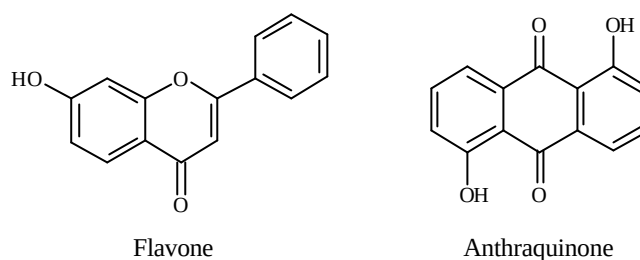
5.2.3 Conclusion

Les réactions de mise en place de l'agrafe et la C-arylation intramoléculaire ont été réalisées avec de bons rendements avec les aglycones modèles que sont l'*ortho*- et le *para*-bromoanisole. Suite à ces résultats positifs, nous avons envisagé des C-arylations avec des aglycones plus complexes de type flavone ou de type anthraquinone pour accéder à des C-aryl glycosides naturels.

5.3 Essais de mise en place d'agrafes avec des aglycones complexes

5.3.1 Structure des aglycones

Dans ce but, nous avons choisi des structures de type flavone ou anthraquinone (Figure 13) ce qui devait nous permettre d'obtenir des dérivés flavonoïdes C-glycosylés et le squelette des composés de la famille des Vinéomycines.

**Figure 13**

Pour ces deux structures aromatiques, les difficultés sont assez semblables puisqu'elles présentent au moins une fonction phénol qu'il faudra protéger pour éviter qu'elle ne réagisse lors de la formation de l'agrafe.

Mais la fonction la plus problématique est le carbonyle qui pourrait lui aussi réagir en présence de butyllithium lors de la formation de l'agrafe, d'où la nécessité de protéger momentanément cette fonction.

La formation de l'agrafe, nécessite l'introduction d'un halogène sur la partie aromatique pour permettre sa fixation de façon sélective.

5.3.2 Essais d'agrafe avec des structures de type flavonoïde

Les travaux existant sur la synthèse de C-glycosides favonoïdes ont montré qu'un échange métal-halogène sur des flavones était possible.¹⁴⁹ L'équipe de Schmidt a ainsi effectué la synthèse d'un C-aryl glycoside avec une flavanone en suivant cette stratégie.¹⁵⁰

¹⁴⁹ Muller D. et Fleury J.-P., *Tetrahedron Lett.*, 32 (1991) 2229-2232.

¹⁵⁰ Frick W. et Schmidt R. R., *Liebigs Ann. Chem.*, (1989) 565-570.

5.3.2.1 Essais avec la 5,7-dihydroxyflavone

• *Introduction de l'halogène*

Les dérivés aromatiques halogénés étant très souvent utilisés pour la création de liaisons C-aromatiques, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour introduire sur leur squelette un halogène.¹⁵¹

Sur les dérivés flavonoïdes, la position C-8 est la plus réactive vis à vis de la substitution par un halogène, ce qui nous permettra une réaction sélective par des méthodes classiques.

L'introduction de l'halogène en position C-6 se fera par une méthode de iododethallation qui permet la fonctionnalisation en α d'un oxygène.¹⁵²

Les essais seront réalisés sur la 5,7-dihydroxyflavone commerciale (figure 14).

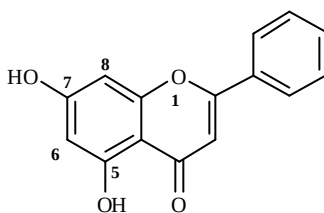


Figure 14

Dans un premier temps, nous avons décidé de protéger les phénols en position 5 et 7 avec un groupement méthyle pour suivre la méthode utilisée par Schmidt.¹⁵⁰ L'équipe de Fleury¹⁴⁹ ayant démontré que l'échange métal-halogène se faisait mieux avec des groupes isopropyles, nous avons également utilisé ce mode de protection.

La 5,7-dihydroxyflavone est méthylée en présence d'un excès de diméthylsulfate et de carbonate de potassium pour conduire à la flavone diméthylée **76**. Il est à noter qu'en utilisant un seul équivalent de diméthylsulfate, la flavone **75**, uniquement méthylée en position O-7, est obtenue (Schéma 44).

¹⁵¹ Merkushev E. B., *Synthesis*, (1988) 923-937.

¹⁵² Zembower D. E. et Zhang H., *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 9300-9305.

Le groupe isopropyle, quant à lui, est introduit en présence de bromure d'isopropyle et de carbonate de potassium pour conduire au produit **77**.

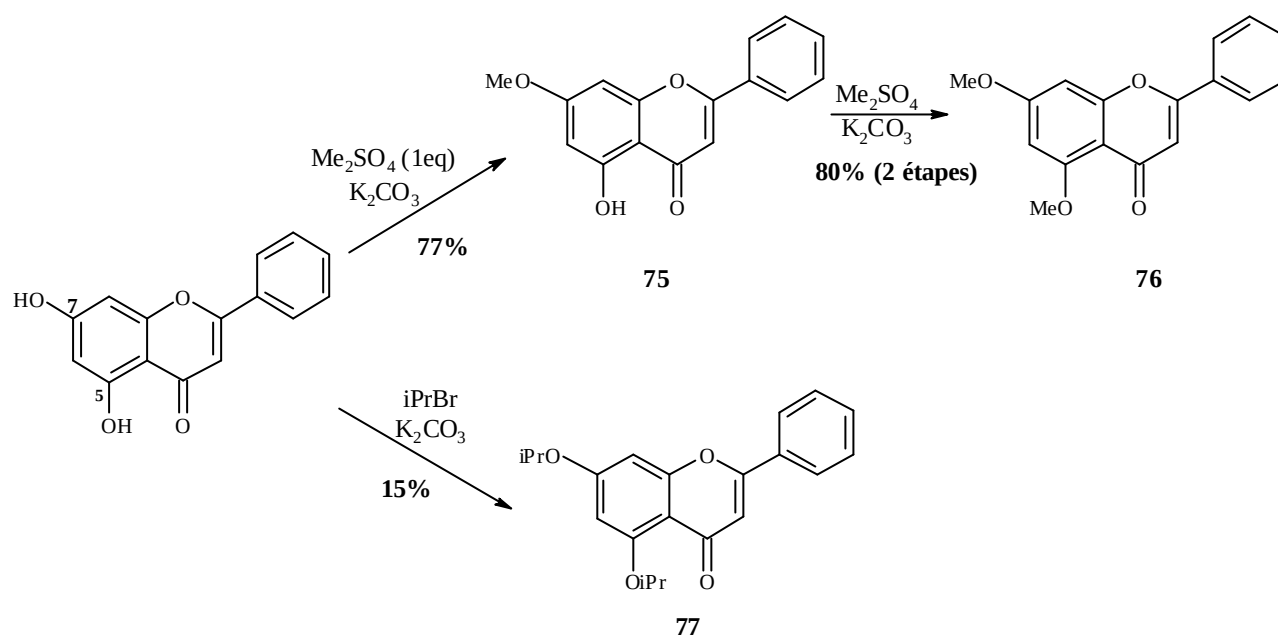


Schéma 44

La méthylation sélective de la position O-7 peut être due à la désactivation de la position O-5 par formation de liaison hydrogène avec la fonction carbonyle en β .

Les composés **76** et **77** sont ensuite bromés en position C-8 par action du N-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone pour conduire aux flavones halogénées **78** et **79** avec des rendements de 59 et 89% (Schéma 45).

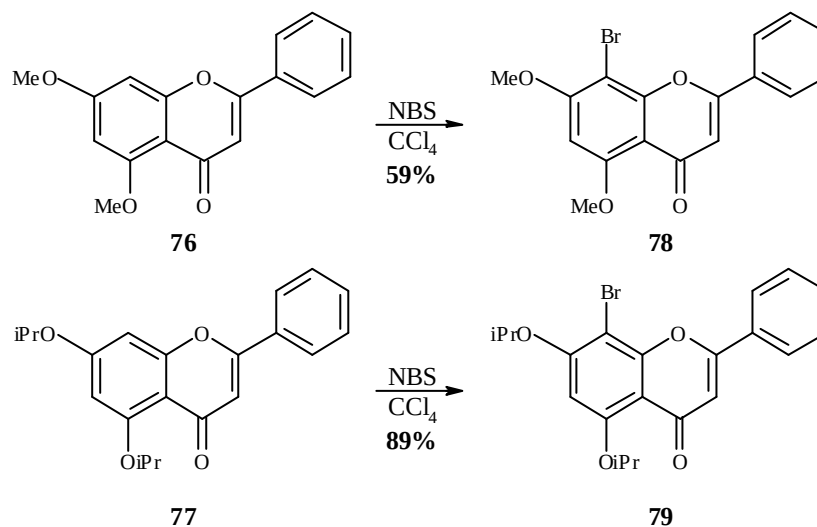


Schéma 45

La iodation du composé **75** en position C-6 se fait par iododéthallation comme décrit par l'équipe de Zembower.¹⁵²

La flavone **75**, mise en présence d'acétate de thallium (I) et d'iode dans le dichlorométhane, conduit au produit **80** iodé en position C-6 avec un rendement de 75%. Le composé **81** est ensuite obtenu par méthylation de l'alcool **80** dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 46).

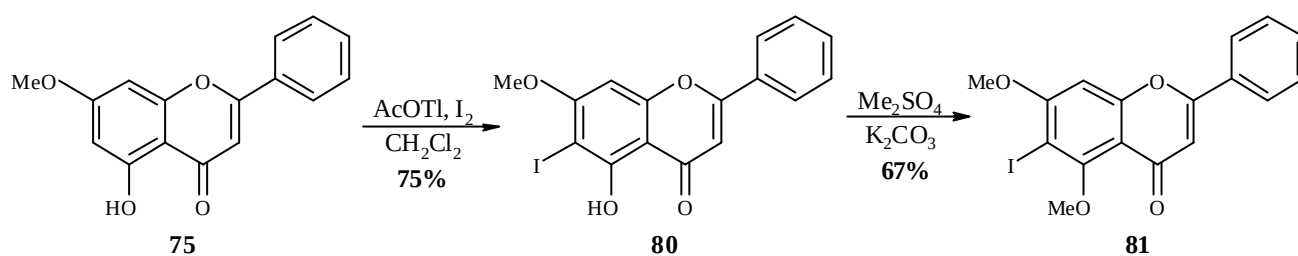


Schéma 46

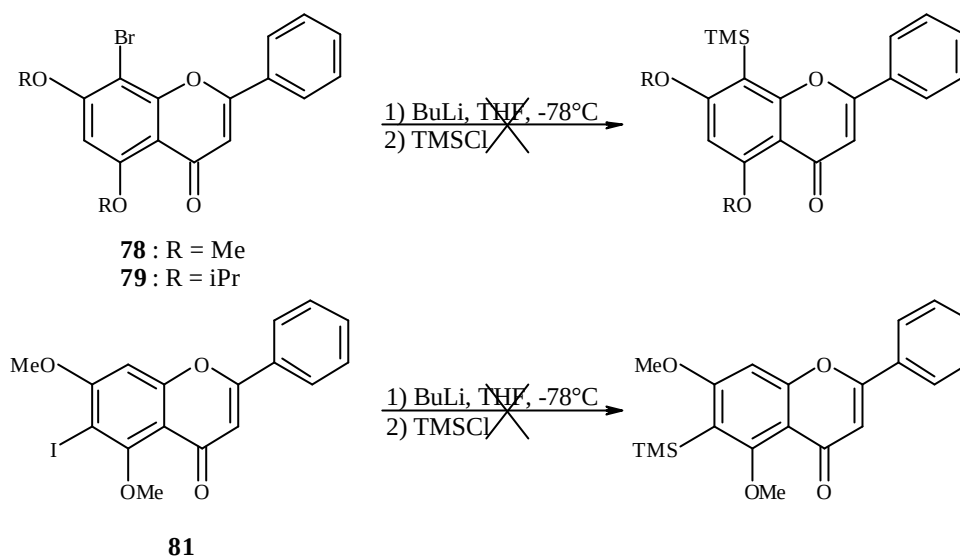
La iodation se fait sélectivement en *ortho* de la fonction phénol, car l'oxygène dirige l'insertion du thallium par chélation, l'iode venant ensuite substituer le thallium.¹⁵¹

• Formation de l'agrafe

Avant de tenter la formation de l'agrafe avec la partie sucre, nous avons essayé d'introduire le groupe triméthylsilyle afin de vérifier la faisabilité de la liaison C-Si dans ces conditions.

L'équipe de Fleury ayant montré que l'on pouvait réaliser la lithiation directe des flavones halogénées,¹⁴⁹ nous avons tenté, dans un premier temps, d'introduire le triméthylsilyle sans protection de la fonction carbonyle.

Les composés **78**, **79**, et **81** sont mis en présence de butyllithium à -78°C , puis le chlorure de triméthylsilyle est ajouté. Malheureusement, aucune trace des produits silylés attendus n'a été observée (Schéma 47) et seuls des produits de dégradations ont été obtenus.

**Schéma 47**

Le groupe de Schmidt a rapporté les mêmes problèmes lors de l'étape de lithiation de flavones nécessitant la protection du carbonyle.¹⁵⁰

Nous avons donc essayé de protéger cette fonction sur les composés **78**, **79**, et **81**, mais dans aucun cas nous ne sommes parvenus à protéger le carbonyle par un acétal.

Nous avons donc décidé d'utiliser une flavanone, ce qui devrait nous permettre de pouvoir protéger la fonction carbonyle.

5.3.2.2 Essais avec la 5,7,4'-trihydroxyflavanone

• *Introduction de l'halogène*

La même stratégie de synthèse que pour la 5,7-dihydroxyflavone a été appliquée à la 5,7,4'-trihydroxyflavanone. Une étape de protection de la fonction carbonyle aura lieu entre la protection des phénols et l'introduction de l'halogène.

La 5,7,4'-trihydroxyflavanone est mise en présence de diméthylsulfate et de carbonate de potassium pour conduire à la flavanone triméthylée **82** avec un rendement de 67%. La protection de la fonction carbonyle se fait en présence d'éthylène glycol avec une catalyse

acide par l'acide camphresulfonique. Le produit **83** est ainsi obtenu avec un rendement de 73%. L'introduction du brome en position C-8 est réalisée avec le *N*-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone pour conduire au composé **84** avec un rendement de 64% (Schéma 48).

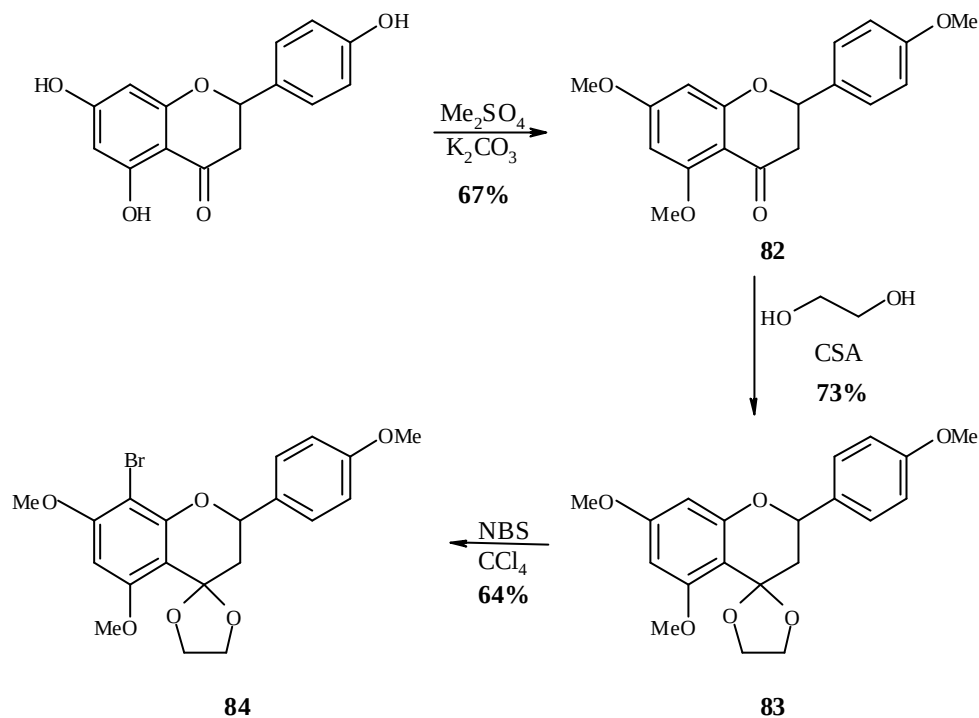


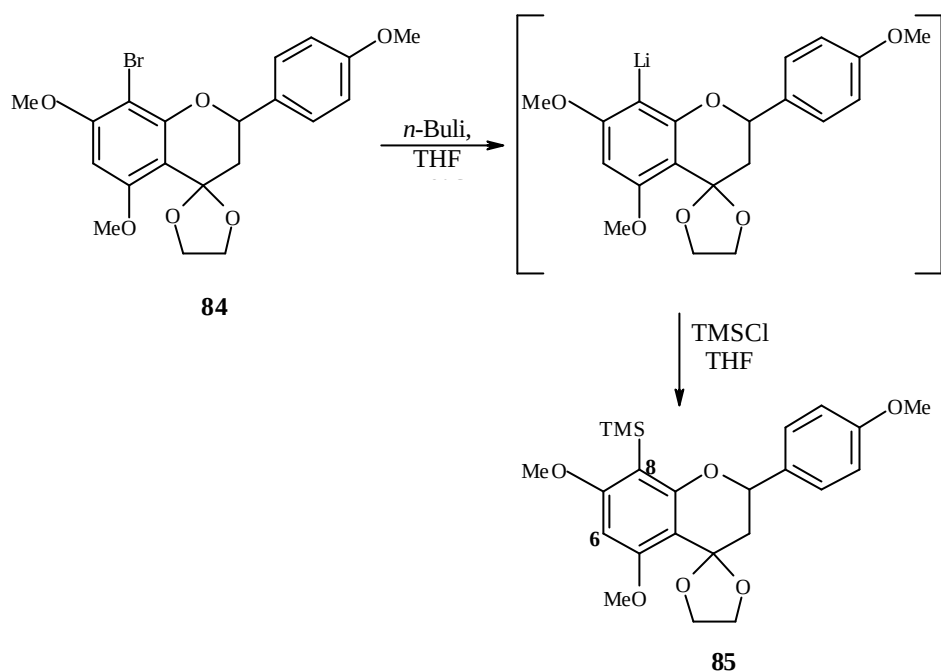
Schéma 48

Le composé **84** ainsi obtenu, nous avons tenté de réaliser l'échange métal-halogène dans les mêmes conditions que l'équipe de Schmidt¹⁴⁹ pour créer ensuite la liaison C-Si.

• Formation de l'agrafe

Dans un premier temps, nous avons donc décidé de tester l'échange métal-halogène en piégeant le dérivé lithié avec le chlorure de triméthylsilyle.

La flavanone halogénée **84**, en solution dans le tétrahydrofurane à -78°C, est mise en présence de butyllithium, puis d'un excès de chlorure de triméthylsilyle. La flavanone silylée **85** est alors obtenue sans isoler l'intermédiaire lithié (Schéma 49).

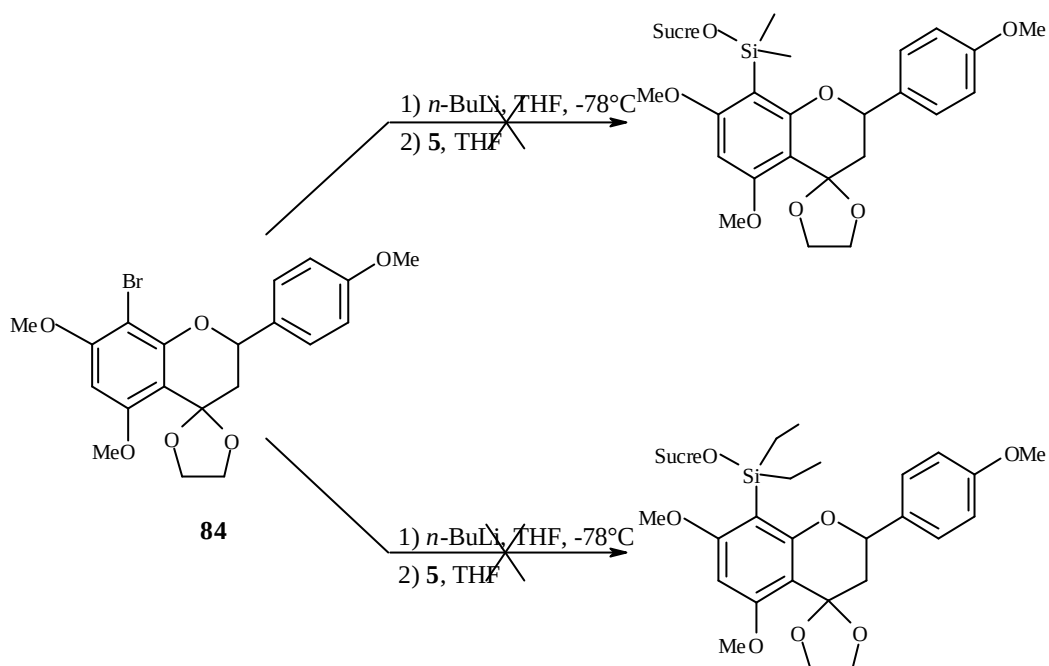
**Schéma 49**

Il est à noter que le composé **85** n'a pas été isolé à l'état de pureté, car il se dégrade très rapidement lors de la purification. Cependant, la formation de ce composé est confirmée par spectrométrie de masse et analyse RMN, les signaux du TMS étant caractéristiques, ainsi que celui du H-6 qui est plus blindé que celui du dérivé bromé **84**.

L'échange métal-halogène et la création de la liaison C-Si ayant fonctionné, nous avons donc tenté de réaliser les agrafes de type diméthyl- et diéthylsilyle entre le sucre et la flavanone bromée **84**.

La flavanone bromée **84** est mise en solution dans le tétrahydrofurane à -78°C en présence de butyllithium. A ce mélange est ajouté soit le composé chlorodiméthylsilyle **45**, soit son analogue diéthyloxy (Schéma 50).

Malheureusement, la réaction n'a pas lieu et les produits obtenus sont le sucre **5** et de la flavanone triméthylée **82** dont les signaux sont identifiables en RMN.

**Schéma 50**

L'échange métal-halogène se faisant toujours, le problème viendrait de la stabilité de la liaison C-Si. Nous avons donc décidé de tester la cyclisation directement après la tentative de mise en place de l'agrafe, sans aucune purification, ni contrôle.

Les mêmes conditions sont appliquées, le tétrahydrofurane est évaporé puis remplacé par du dichlorométhane et IDCP est ajouté. Lors des essais, les C-aryl glycosides attendus n'ont pu être ni détectés, ni isolés.

5.3.2.3 Conclusion

D'après les différents essais réalisés, il semblerait que la liaison C-Si en *ortho* de 2 substituants ne soit pas assez stable pour permettre de former une agrafe.

Pour renforcer la stabilité de cette liaison, nous pourrions remplacer les deux méthoxy, où au moins l'un d'entre eux, par des groupes moins électrodonneurs, par exemple par des acétates. Dans ces conditions, la protolyse du groupe triméthylsilyl devrait être moins facile.

5.3.3 Essais d'agrafe avec des structures de type anthraquinone

Plusieurs stratégies ont déjà été envisagées pour la synthèse de dérivés de la famille des Vinéomycines.

L'introduction de l'aglycone aromatique a été réalisée soit directement avec une structure anthraquinone diversement protégée,¹⁵³ soit en utilisant une structure anthracène pour s'affranchir des problèmes liés aux quinones.¹⁵⁴

Nous avons opté pour la stratégie de Suzuki¹⁵³ qui nécessite simplement une protection des quinones par réduction et méthylation des alcools formés, alors que la méthode de Tius¹⁵⁴ nécessite 4 étapes pour obtenir l'anthracène protégé.

5.3.3.1 Protection de l'anthracène

La structure de la 1,5-dihydroxyanthraquinone étant symétrique, la différenciation des positions C-2 et C-6 se fait par protection des phénols puis par déprotection sélective de l'un des deux phénols. Cette méthode mise au point par l'équipe de Morley¹⁵⁵ consiste, dans un premier temps, à méthyler les deux fonctions phénols puis à réaliser une coupure sélective de l'un des phénols en présence d'éthérate de trifluorure de bore (Schéma 51).

Nous espérons que cette méthode nous permette de protéger sélectivement le phénol libre avec un groupe méthoxyméthyle dont le rôle est d'orienter la lithiation en *ortho* de la fonction phénol, nous donnant ainsi sélectivement un site unique pour la fixation de l'agrafe de type arylsilane.

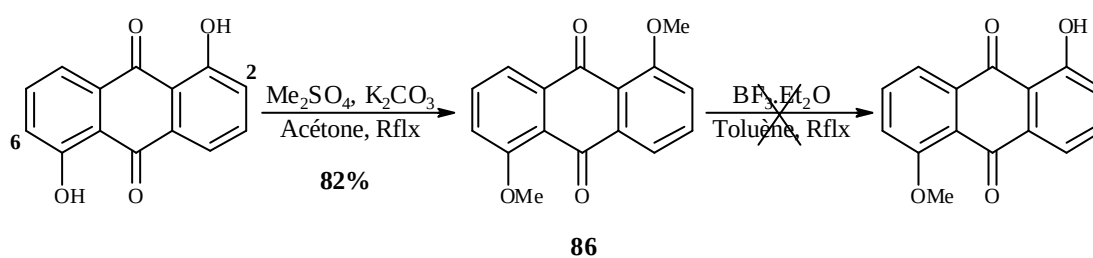


Schéma 51

¹⁵³ (a) Matsumoto T., Katsuki M., Jona H. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 30 (1989) 6185-6188.

(b) Matsumoto T., Katsuki M., Jona H. et Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 6982-6992.

¹⁵⁴ (a) Tius M. A., Gomez-Galeno J. et Zaidi J. H., *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 6909-6912.

(b) Tius M. A., Gu X.-Q. et Gomez-Galeno J., *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 8188-8189.

¹⁵⁵ Preston P. N., Winwick T. et Morley J. O., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1983) 1439-1441.

Le composé **86** est obtenu par chauffage au reflux de l'acétone de la 1,5-dihydroxyanthraquinone en présence de carbonate de potassium et de diméthylsulfate avec un rendement de 82%.

Les différents essais de déprotection sélective en chauffant l'anthraquinone **86** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, n'ont pas permis d'obtenir le produit attendu.

Nous avons donc décidé de ne plus différencier les positions grâce aux protections des phénols, mais de désymétriser la molécule par fonctionnalisation sélective en *ortho* du phénol.

La protection des fonctions phénols est donc réalisée avec le diméthylsulfate et le chlorure de méthoxyméthyle (MOM-Cl) et conduit aux produits **86** et **87** avec des rendements de 82 et 60% respectivement (Schéma 52).

La protection des quinones se fait par réduction sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon, puis méthylation des alcools formés en présence d'hydruure de sodium et de diméthylsulfate pour conduire, avec des rendements de 71 et 50% aux composés **88** et **89** respectivement (Schéma 52).

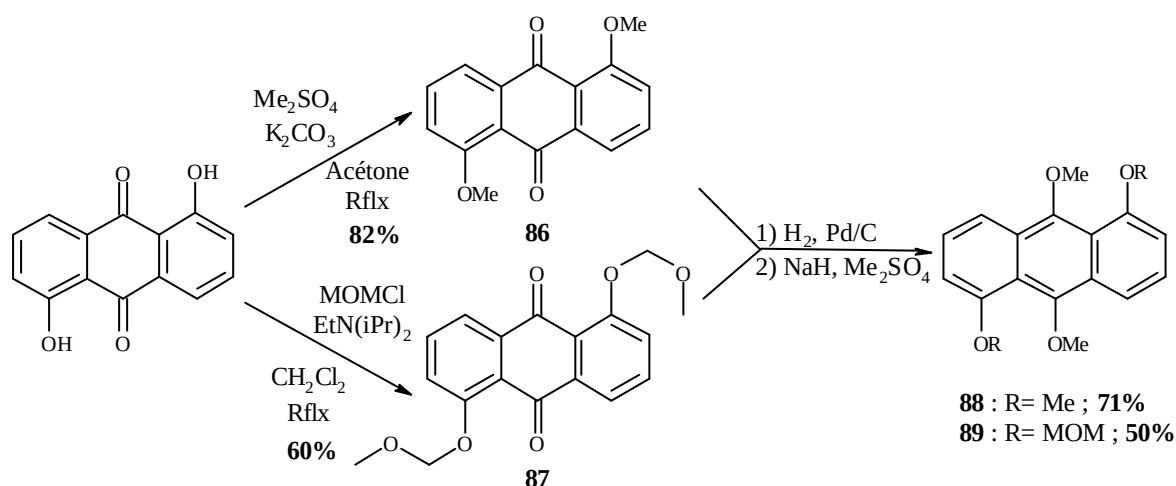


Schéma 52

5.3.3.2 Essais de formation de l'agrafe

La formation de l'agrafe de type arylsilane ne pourra se faire, cette fois ci encore, que par échange métal-métal ou métal-halogène, la formation directe du dérivé lithié étant impossible. En effet, l'équipe de Suzuki a décrit que l'action de *n*-Buli ou *t*-Buli dans le

tétrahydrofurane ne conduisait pas aux dérivés lithiés attendus mais aux produits de substitution ou d'addition d'anion butyl sur les carbones C-9 ou C-10 (Figure 15).^{153b}

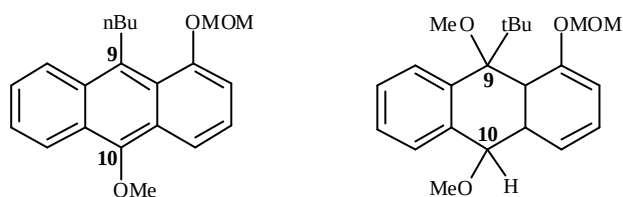


Figure 15

Pour contourner cet obstacle, le groupe de Suzuki utilise la base de Schlosser. C'est un mélange de *tert*-butanolate de potassium et de *n*-butyllithium qui permet d'arracher le proton en *ortho* de la fonction phénol protégée par l'éther de méthoxyméthyle (Schéma 53). Les essais d'échanges du proton par un atome de deutérium ont été réalisés avec un taux de conversion supérieur à 95%.

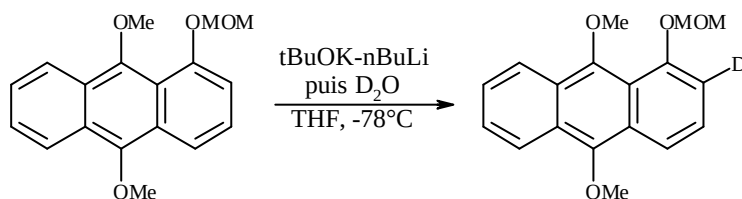


Schéma 53

Nous avons utilisé cette méthode pour essayer de fixer l'agrafe de type arylsilane. Les composés **88** et **89** sont donc traités par la base de Schlosser, puis un excès de chlorure de triméthylsilyl est ajouté. Dans ces conditions, les produits silylés attendus n'ont pas été observés (Schéma 54).

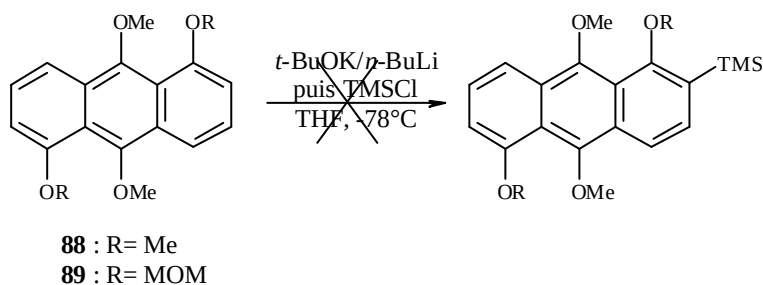


Schéma 54

Malgré le fait que nous n'ayons pas obtenu la formation du dérivé silylé avec le chlorure de triméthylsilyle, nous avons décidé de tenter de former l'agrafe avec le sucre dans les mêmes conditions. Cette fois encore les produits attendus n'ont pas été isolés.

Ce système de base ne nous ayant pas permis de créer l'agrafe, nous avons cherché d'autres moyens de former l'espèce lithiée. Notre attention fut attirée par les travaux de l'équipe de Caubère et de Fort, qui avec une base complexe composée de *n*-butyllithium et de *N,N*-diméthylaminoéthanol, réalisèrent la lithiation en α de l'azote de pyridines et de quinoléines diversement substituées.¹⁵⁶ Les résultats obtenus avec cette base complexe lors de la lithiation de pyridine sont différents de la lithiation avec le méthyllithium où le butyllithium (Schéma 55).¹⁵⁷

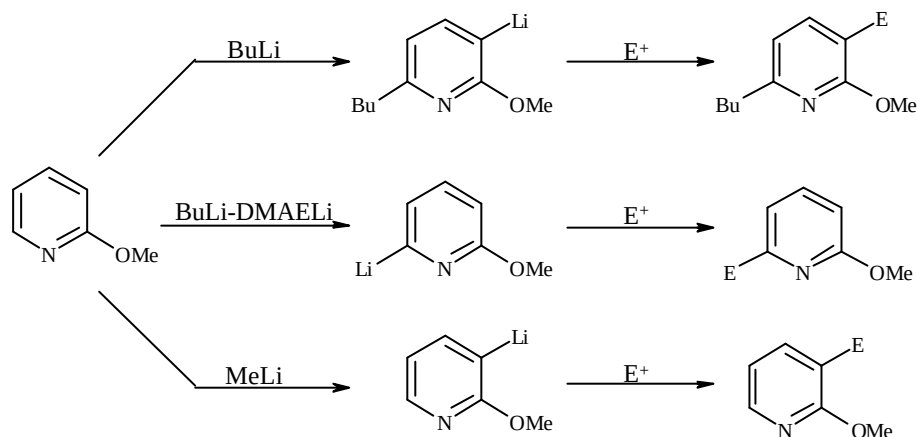


Schéma 55

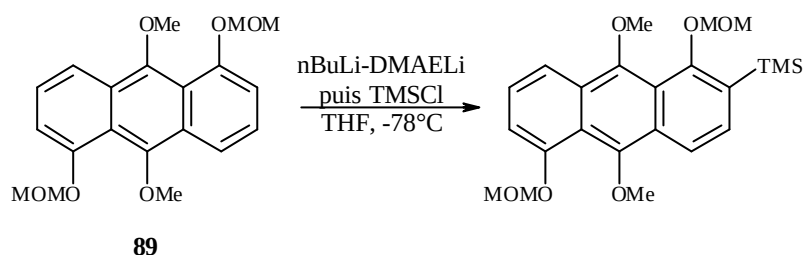
L'utilisation d'un excès de base pour former l'espèce lithiée, nous oblige à former la première partie de l'agrafe sur l'aglycone aromatique, plutôt que sur la partie sucre plus coûteuse en terme d'étapes de synthèse.

Nous avons donc décidé d'utiliser cette base complexe afin de réaliser la lithiation du composé **89**. L'anthracène est soumis à l'action de la base *n*-Buli-DMAELi à -78°C , puis un excès de chlorure de triméthylsilyle est ajouté (Schéma 56).

¹⁵⁶ (a) Choppin S., Gros P. et Fort Y., *Org. Lett.*, 2 (2000) 803-805.

(b) Gros P., Fort Y. et Caubère P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1997) 3597-3600.

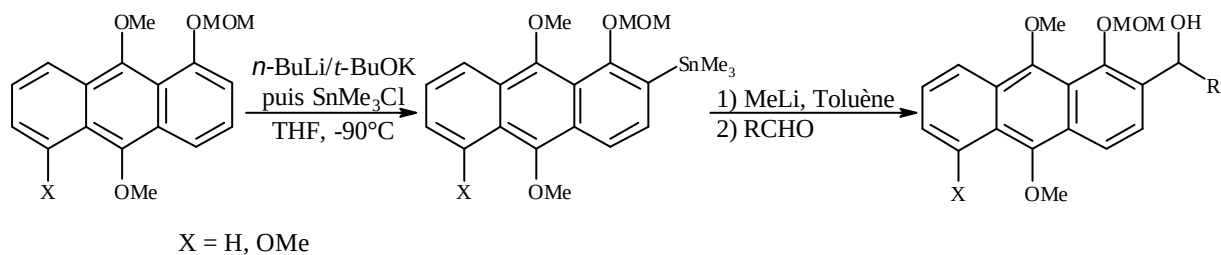
¹⁵⁷ Gros P., Fort Y. et Caubère P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1998) 1685-1689.

**Schéma 56**

Le suivi de cette réaction par CCM a indiqué que la conversion du composé **88** en dérivé silylé attendu était quasiment totale. La purification du produit silylé formé entraînant sa dégradation, celui-ci n'a jamais pu être caractérisé correctement. L'utilisation d'un excès de base complexe nous a en effet obligé à réaliser une purification.

N'ayant pas réussi à obtenir les produits attendus, nous avons décidé de chercher une méthode nous permettant de réaliser la lithiation de l'aglycone sans utiliser un excès de base. Si nous pouvions travailler dans des conditions stœchiométriques, nous pourrions introduire cette fois ci directement le sucre avec le chlorosilyle en O-2, sans qu'il soit détruit par l'excès de base restant dans le milieu.

Dans le but de faciliter la lithiation de l'aglycone aromatique, l'équipe de Suzuki utilisait un dérivé stannylé formé par action de la base de Schlosser et de chlorure de triméthylétain.^{153b} Ce composé pouvant être purifié, l'échange étain-lithium se fait avec un équivalent de méthyllithium à basse température (Schéma 57).

**Schéma 57**

Une autre possibilité pour faciliter la lithiation serait de former dans un premier temps un dérivé monohalogéné. Dans la littérature, un seul cas de monobromation de dérivé de cette

famille est rapporté par l'équipe de Krohn.¹⁵⁸ Il réalise la bromation d'une anthraquinone en présence de *N*-bromosuccinimide et de diisopropylamine (Schéma 58).

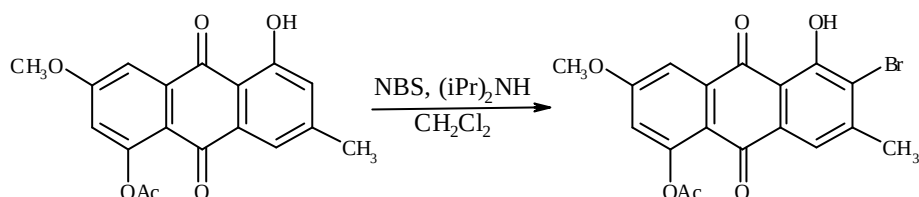


Schéma 58

Nous avons donc tout d'abord testé la méthode de Suzuki. Le dérivé stannylé **90** a été obtenu par action de la base de Schlosser et ajout d'un excès de chlorure de triméthylétain avec un rendement de 30% (Schéma 59). Le faible rendement observé est dû à une dégradation partielle de **90** lors de la purification.

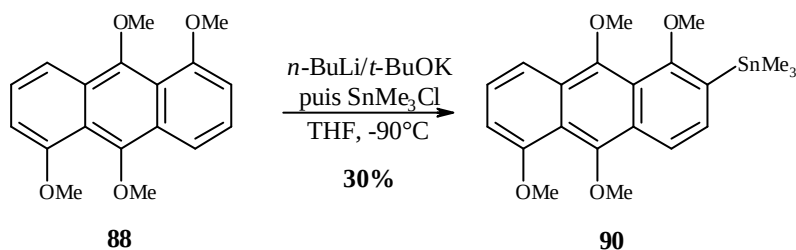


Schéma 59

Un essai de couplage entre le composé **90** et le sucre possédant le chlorosilyle sur la position O-2 a été réalisé en présence de butyllithium dans le toluène mais l'agrafe de type arylsilane attendue n'a pas été observée (Schéma 60).

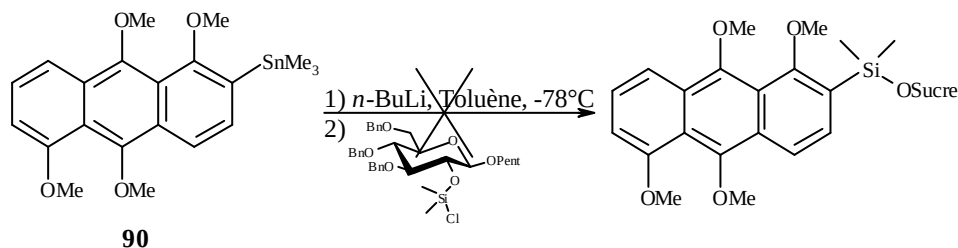


Schéma 60

¹⁵⁸ Krohn K., Bernhard S., Flörke U. et Hayat N., *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 3218-3222.

Nous avons aussi tenté l'halogénéation de l'anthracène afin de pouvoir ensuite réaliser un échange métal-halogène.

L'halogénéation a été effectuée sur les composés **88** et **89** en suivant la méthode décrite par l'équipe de Krohn. Les composés **88** ou **89** ont été soumis à l'action de *N*-bromosuccinimide en présence de diisopropylamine dans le dichlorométhane. Dans ces conditions, seul le composé **88** conduit à son dérivé bromé **91** avec un rendement de 27% et une mauvaise reproductibilité (Schéma 61).

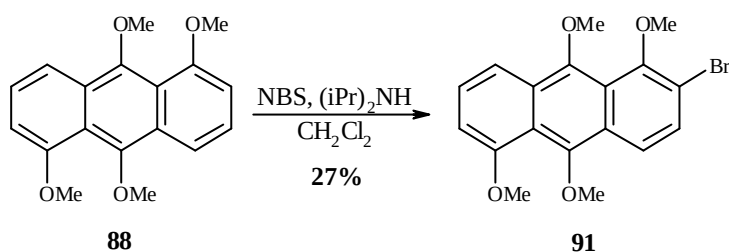


Schéma 61

Nous avons tenté de bromer l'anthracène en utilisant le *N*-bromosuccinimide seul dans le tétrachlorure de carbone et les résultats obtenus furent tout aussi décevants.

Un essai de silylation par le chlorure de triméthylsilyle du dérivé **91** a été tenté sans succès.

5.3.3.3 Conclusion

Contrairement au cas des méthoxyphényles, la formation de l'agrafe de type arylsilane n'a pas encore pu être réalisée avec des aglycones aromatiques de type flavones ou anthracènes. L'emploi des bases complexes nous a permis d'observer la formation de dérivés silylés des anthracènes. Cependant, cela ne semble pas compatible avec la formation d'agrafe de type arylsilyle.

Afin d'éviter l'utilisation d'un excès de base lors de la formation de l'agrafe, le passage par des intermédiaires stannylés ou halogénés semblerait être une bonne solution. La mise au point de l'étape de couplage reste encore à optimiser.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de notre travail était de mettre au point une nouvelle stratégie de synthèse de *C*-aryl glycosides. Pour ce faire, nous avons développé une méthode de *C*-arylation intramoléculaire afin de mieux contrôler la réactivité et la diastéréosélectivité de cette étape clé.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés au squelette tricyclique des composés de la famille de la Bergénine. Nous avons optimisé la synthèse d'intermédiaires clés en série gluco- et mannopyranose **5** et **17** possédant à la fois un glycoside de pentényle pouvant être activé dans des conditions douces, et un hydroxyle libre en position 2 pour fixer la partie aromatique à glycosyler. En fixant le 3,4,5-triméthoxybenzyle nous avons obtenu en série glucopyranose, un produit α de cyclisation 1,2-*cis* **8** avec une complète stéréosélectivité. Nous avons ensuite épimérisé le composé **8** par action de l'étherate de trifluorure de bore pour accéder à l'épimère β de cyclisation 1,2-*trans* **9**. Ces composés nous permettent d'obtenir le squelette osidique de la Castacrénine B **11** et le triacétate de la triméthoxynorbergénine **13** (Schéma 1).

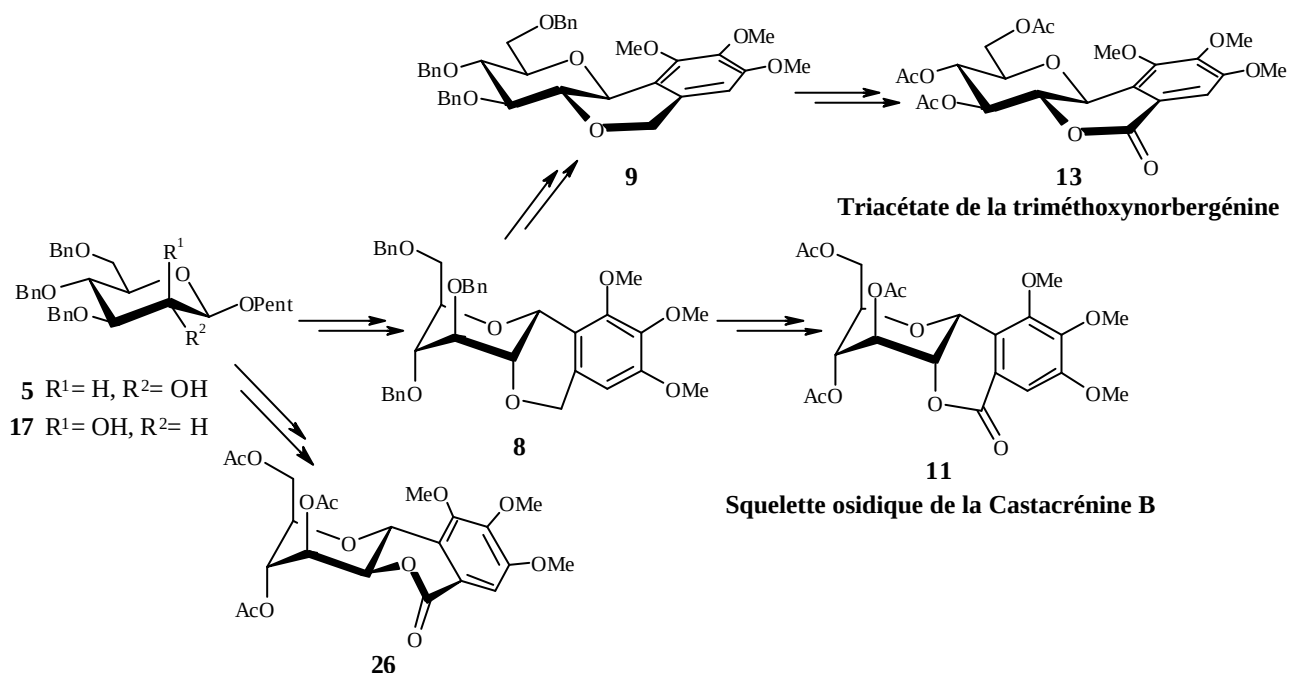


Schéma 1

L'application de ce schéma réactionnel en série mannopyranose nous a permis d'obtenir des analogues non naturels de la Bergénine **26**.

Dans un second temps, afin généraliser cette méthode, nous avons mis au point une nouvelle agrafe de type arylsilyle. Cette agrafe nous a permis d'obtenir les α -C-aryl glycosides **73** et **74** avec de bon rendements et une diastéréosélectivité totale (Figure 1).

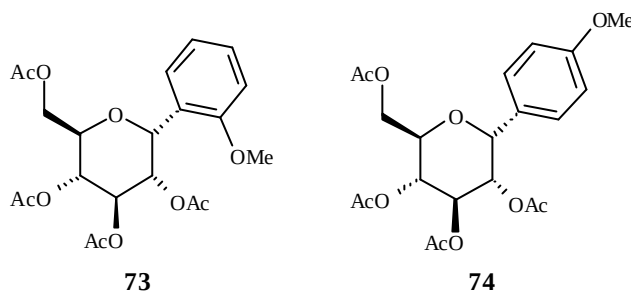


Figure 1

Nous avons donc essayé de transposer cette méthode à des structures plus complexes de type anthraquinone et flavone mais sans avoir obtenu des résultats satisfaisant pour le moment.

Pour étendre l'intérêt de cette agrafe, les essais sur ces structures plus complexes reste donc à optimiser. La fragilité de la liaison Si-C pourrait expliquer les problèmes rencontrés lors de l'introduction directe de l'agrafe sur ces composés. En effet, cette technique nous a obligé à mettre en œuvre des conditions drastiques incompatibles avec ce type d'agrafe. Le passage par un intermédiaire stannylé ou halogéné nous permettrait d'introduire l'agrafe, grâce à un échange Sn-Si ou halogène-Si, dans les mêmes conditions que celles utilisées avec succès pour les composés modèles (Schéma 2).

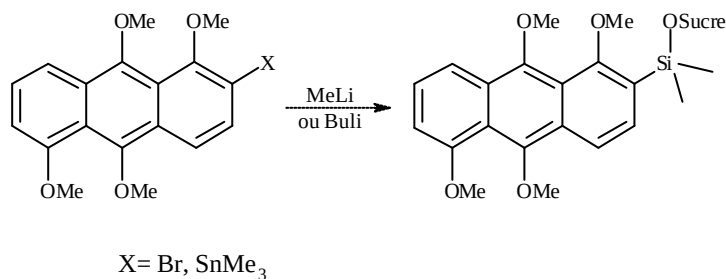


Schéma 2

CHAPITRE IV :
PARTIE EXPERIMENTALE

Les manipulations en milieu anhydre sont effectuées dans de la verrerie séchée à l'étuve, avec des solvants anhydres et sous atmosphère inerte (argon). Les solvants sont distillés selon les procédés décrits par D. D. Perrin, W. L. F. Armarego et D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon, Oxford, 1986.

Le dichlorométhane est distillé sur P_2O_5 .

Le toluène est distillé sur CaH_2 .

Le THF est distillé sur sodium/benzophénone.

Les contrôles chromatographiques sur couche mince sont réalisés sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm). La visualisation est effectuée sous une lampe UV à 254 nm et 365 nm puis la révélation se réalise par immersion dans une solution d'acide phosphomolybdique suivie d'un chauffage au moyen d'un épiradiateur.

La purification des produits est réalisée par chromatographie flash sur gel de silice Merck 40-63 μm sous pression d'azote.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés à 250 MHz pour le proton (**RMN 1H**) et à 62,89 MHz pour le carbone (**RMN ^{13}C**) avec un spectromètre Bruker AVANCE DPX250.

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en ppm par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant¹⁵⁹ et de noyau :

- TMS (0 ppm) dans le $CDCl_3$, signal du solvant résiduel (7,16 ppm) dans le C_6D_6 , signals du solvant résiduel (2,50 ppm) dans le DMSO pour le proton.

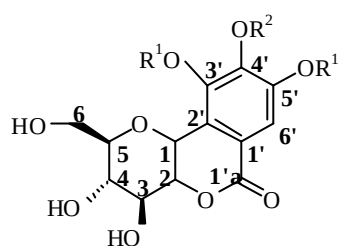
- $CDCl_3$ (raie centrale à 77,16 ppm), C_6D_6 (raie centrale à 128,06 ppm), DMSO (raie centrale à 39,52 ppm) pour le carbone.

Les constantes de couplage (**J**) sont exprimées en Hz et la multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (**s**), singulet large (**sl**), doublet (**d**), doublet de doublet (**dd**), triplet (**t**), triplet large (**tl**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**).

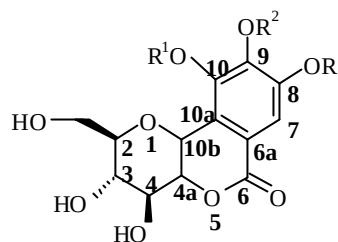
¹⁵⁹ Gottlieb H. E., Kotlyar V. et Nudelman A., *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 7512-7515.

Pour la partie synthèse des analogues de la Bergénine, deux système de numérotations seront utilisées :

- une pour l'attribution des spectres RMN en conservant la numérotation de la partie glucidique.
- et une pour la nomenclature en utilisant une numérotation systématique.



Numérotation RMN



Numérotation selon nomenclature systématique

Les pouvoirs rotatoires (**[α]_D**) sont déterminés à température ambiante au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer (modèle 241).

Les points de fusion (**F**) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.

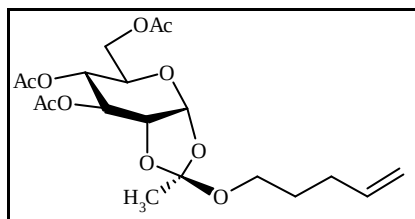
Les spectres de masse (**SM**) sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX API 300, les échantillons sont ionisés par des techniques ion spray en mode positif (**IS pos**)

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS à Vernaison (69).

L'hydrure de sodium est libéré de l'huile protectrice par lavage avec de l'hexane.

Le *n*-Butyllithium est dosé par titrage direct en présence de *N*-pivaloyl-*o*-benzylaniline.¹⁶⁰

¹⁶⁰ Suffert J., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 509-510.

3,4,6-Tri-O-acétyl-1,2-O-[1-(pent-4-én-yloxy)éthylidène]- α -D-glucopyranose (2) :**Formule brute** $C_{19}H_{28}O_{10}$ **Masse molaire**

416,42

Le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyle **1a** (5,24 g; 12,7 mmol) et le bromure de tétrabutylammonium (1,3 g; 0,3 eq) sont mis en solution dans de la collidine (20 ml). Le pent-4-èn-1-ol (4 ml; 3 eq) est alors ajouté. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 1 nuit. Après dilution avec du $CHCl_3$ (100 ml), le mélange est lavé successivement à l'eau, avec HCl aqueux (0,5 M) et avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner l'orthoester **2** sous forme d'une huile incolore (4,4 g ; Rdt= 83%).

$[\alpha]_D^{+30,3}$ (c=1,0 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 439 ($M+Na$)⁺ ; 434 ($M+NH_4$)⁺ ; 331 ($M-OC_5H_9$)⁺.

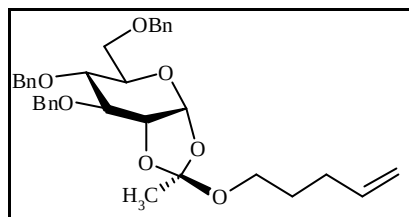
Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,56 à 1,70 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; 1,71 (s, 3H, CH_3) ; de 2,02 à 2,11 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 2,09 ; 2,11 (2s, 9H, $CH_3C=O$) ; 3,49 (t, 2H, J= 6,5 Hz, $CH_{2\alpha pent}$) ; de 3,90 à 4,00 (m, 1H, H_5) ; 4,18 (dd, 1H, $J_{6b,6a}= 12$ Hz, $J_{6b,5}= 3,5$ Hz, H_{6b}) ; 4,22 (dd, 1H, $J_{6a,5}= 5,0$ Hz, H_{6a}) ; 4,32 (ddd, 1H, $J_{2,3}= 3,0$ Hz, $J_{2,4}= 1,0$ Hz, $J_{2,1}= 5,0$ Hz, H_2) ; 4,89 (ddd, 1H, $J_{4,3}= 2,5$ Hz, H_4) ; de 4,93 à 5,07 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,18 (t, 1H, H_3) ; 5,70 (d, 1H, H_1) ; 5,78 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon}= 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon}= 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma}= 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 19,69 ; 20,06 ($CH_3C=O$) ; 23,28 (CH_3) ; 27,95 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 29,35 ($CH_{2\beta pent}$) ; 61,72 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 62,26 (C_6) ; 66,25 (C_5) ; 67,42 (C_4) ; 69,46 (C_3) ; 72,44 (C_2) ; 95,08 (C_1) ; 114,07 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 137,15 ($CH_{2\delta pent}$) ; 156,44 (Cq) ; 168,11 ; 168,57 ; 169,42 (C=O).

Analyse élémentaire :

Calculée (%) C 54,80 H 6,78

Trouvée (%) C 54,67 H 6,80

3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-[1-(pent-4-ényloxy)éthylidène]- α -D-glucopyranose (3) :**Formule brute** $C_{34}H_{40}O_7$ **Masse molaire**

560,69

L'orthoester **2** (4,3 g; 10 mmol) est mis en solution dans du THF (20 ml). Du bromure de benzyle (3,9 ml; 3 eq) et du KOH en poudre (5,6 g; 10 eq) sont alors ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après dilution avec du CH_2Cl_2 (30 ml), le mélange est lavé à l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) pour donner le composé **3** sous forme d'une huile incolore (4,86 g; Rdt= 89%).

$[\alpha]_D^{+60,5}$ (c=2,0; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 583,5 ($M+Na$)⁺.

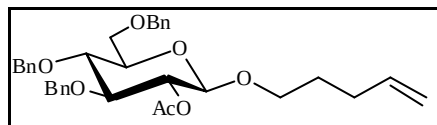
Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,54 à 1,75 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; 1,65 (s, 3H, CH_3) ; de 2,05 à 2,18 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 3,48 (ddt, 2H, $J_{\alpha,\alpha'} = 10,0$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 3,4$ Hz, $J_{\alpha',\beta} = 6,5$ Hz, $CH_{2\alpha pent}$) ; de 3,62 à 3,67 (m, 2H, H_{6a} , H_{6b}) ; 3,71 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4,0$ Hz, $J_{4,5} = 9,5$ Hz, H_4) ; 3,80 (dt, 1H, $J_{5,6a} = 3,0$ Hz, $J_{5,6b} = 9,5$ Hz, H_5) ; 3,87 (t, 1H, $J_{3,2} = 4,0$ Hz, H_3) ; 4,38 et 4,59 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,5$ Hz, CH_2-ph) ; 4,40 (dd, 1H, H_2) ; 4,49 et 4,58 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,0$ Hz, CH_2-ph) ; 4,59 et 4,70 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,0$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,92 à 5,08 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,76 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,0$ Hz, H_1) ; 5,80 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,14 à 7,45 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 21,74 (CH_3) ; 28,86 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 30,28 ($CH_{2\beta pent}$) ; 62,50 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,17 (C_6) ; 70,48 ; 72,90 ; 73,40 (CH_2-ph) ; 71,92 (C_5) ; 74,92 (C_4) ; 75,70 (C_2) ; 78,66 (C_3) ; 97,78 (C_1) ; 114,99 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 121,02 (C_q) ; 127,62 ; 127,81 ; 127,88 ; 127,93 ; 128,04 ; 128,06 ; 128,38 ; 128,48 (CH_{Ar}) ; 137,96 ($CH_{2\delta pent}$) ; 137,82 ; 137,98 ; 138,06 (C_{qAr}).

Analyse élémentaire :

Calculée (%) C 72,83 H 7,19

Trouvée (%) C 72,77 H 7,09

2-O-Acétyle-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside de pent-4-ène (4):**Formule brute** $C_{34}H_{40}O_7$ **Masse molaire**

560.68

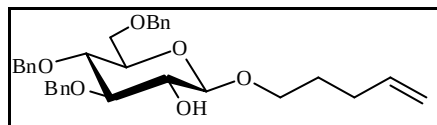
Une solution de l'orthoester **3** (2,00 g; 3,5 mmol) dans du CH_2Cl_2 (30 ml) est agitée en présence de tamis moléculaire 4 Å pendant 1 heure. Le triflate de triméthylsilyle (400 μ l; cat) est alors ajouté à 0°C. Le mélange est agité pendant 2 heures en laissant revenir à température ambiante. Après filtration sur célite, le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ puis à l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) pour donner le composé **4** sous forme d'une huile incolore (1,6 g ; Rdt= 80%).

$[\alpha]_D^{20}$ -9,5 (c=1,3 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 584,0 ($M+Na$)⁺ ; 561,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,55 à 1,78 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; 1,95 (s, 3H, $CH_3C=O$) ; de 2,01 à 2,15 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,40 à 3,54 (m, 2H, H_5 , $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,60 à 3,89 (m, 4H, H_3 , H_4 , H_{6a} , H_{6b}) ; 3,87 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,8$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,1$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; 4,34 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,1$ Hz, H_1) ; de 4,51 à 4,84 (m, 6H, 3x CH_2 -ph) ; de 4,91 à 5,07 (m, 3H, H_3 , $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,78 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,12 à 7,39 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,91 ($CH_3C=O$) ; 28,70 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 29,94 ($CH_{2\beta pent}$) ; 68,98 ; 69,51 (C_6 , CH_2) ; 73,17 (C_2) ; 73,47 ; 74,99 (3x CH_2 -ph) ; 75,16 ; 78,04 ; 82,97 (C_3 , C_4 , C_5) ; 101,00 (C_1) ; 114,91 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,61 ; 127,72 ; 127,84 ; 128,02 ; 128,36 ; 128,42 (CH_{Ar}) ; 138,21 ($CH_{2\delta pent}$) ; 137,91 ; 138,04 ; 138,14 (Cq_{Ar}) ; 169,42 ($C=O$).

3,4,6-Tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (5) :

Formule brute
C₃₂H₃₈O₆

Masse molaire
518.65

Une solution de l'orthoester **3** (4,76 g; 8,5 mmol) dans du CH₂Cl₂ (30 ml) est agitée en présence de tamis moléculaire 4 Å pendant 1 heure. Le triflate de triméthylsilyle (700 µl; cat) est alors ajouté à 0°C. Le mélange est agité pendant 2 heures en laissant revenir à température ambiante. Après filtration sur célite, le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le résidu est repris dans du MeOH (20 ml) et désacétylé par addition de MeONa (1 g; 2,5 eq). Le mélange est alors agité pendant une nuit à température ambiante, puis neutralisé par de la résine H⁺ (Amberlite IR-120). Après filtration, la phase organique est concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) pour donner le composé **5** sous forme d'une poudre blanche (3,7 g; Rdt= 84%).

[α]_D -3,5 (c=1,04; CHCl₃).

F : 51-52°C (éther).

SM (IS pos) m/z : 557,5 (M+K)⁺ ; 541,5 (M+Na)⁺ ; 536,0 (M+NH₄)⁺.

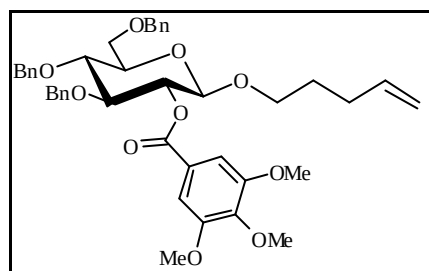
Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) de 1,62 à 1,82 (m, 2H, CH₂ β _{pent}) ; de 2,08 à 2,22 (m, 2H, CH₂ γ _{pent}) ; 2,38 (s, 1H, OH) ; de 3,44 à 3,80 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H_{6a}, H_{6b}, CH α _{pent}) ; de 3,87 à 3,97 (m, 1H, CH α _{pent}) ; 4,24 (d, 1H, J_{1,2}= 7,0 Hz, H₁) ; 4,53 et 4,62 (2d, AB, 2H, J_{AB}= 12,5 Hz, CH₂-ph) ; 4,52 et 4,22 (2d, AB, 2H, J_{AB}= 12,4 Hz, CH₂-ph) ; 4,83 et 4,93 (2d, AB, 2H, J_{AB}= 11,0 Hz, CH₂-ph) ; de 4,93 à 5,10 (m, 2H, CH₂ ϵ _{pent}) ; 5,82 (ddt, 1H, J _{δ,ϵ} = 10,5 Hz, J _{δ,ϵ'} = 17,0 Hz, J _{δ,γ'} = 6,5 Hz, CH δ _{pent}) ; de 7,09 à 7,52 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 28,85 (CH₂ γ _{pent}) ; 30,29 (CH₂ β _{pent}) ; 68,98 (C₆) ; 69,51 (CH₂ α _{pent}) ; 73,58 ; 74,82 ; 75,18 (CH₂-ph) ; 71,10 ; 75,23 ; 77,21 ; 84,59 (C₂, C₃, C₄, C₅) ; 102,84 (C₁) ; 115,02 (CH₂ ϵ _{pent}) ; 127,71 ; 127,79 ; 127,86 ; 127,88 ; 128,02 ; 128,06 ; 128,44 ; 128,48 ; 128,54 (CH_{Ar}) ; 138,22 (CH₂ δ _{pent}) ; 138,16 ; 138,69 (C_{qAr}).

Analyse élémentaire :

Calculée (%) C 74,11 H 7,38
Trouvée (%) C 73,99 H 7,29

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (6) :

**Formule brute** $C_{42}H_{48}O_{10}$ **Masse molaire**

712,83

Une solution d'alcool 5 (2 g ; 3,8 mmol) dans de la pyridine (30 ml) est agitée à température ambiante en présence de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle (1,8 g ; 2 eq) pendant 1 nuit. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans du CH_2Cl_2 (20 ml), la phase organique est lavée avec de l' H_2O , séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner le composé 6 sous forme d'une huile incolore (2,03 g ; Rdt = 86%).

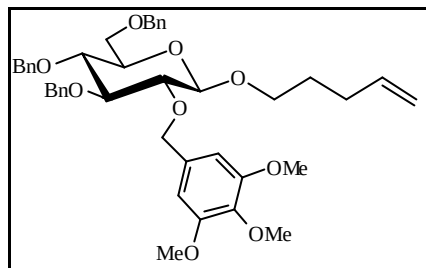
$[\alpha]_D^{+26,8}$ (c=1,7 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : m/z 736,0 ($M+Na$)⁺ ; 713,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,54 à 1,69 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 1,91 à 2,03 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 3,47 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,79$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,53 à 3,94 (m, 6H, H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,88 ; 3,91 (2s, 9H, OCH_3) ; 4,52 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, H_1) ; de 4,54 à 4,89 (m, 8H, 3x CH_2 -ph, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,24 (t, 1H, $J_{2,3} = 8,2$ Hz, H_2) ; 5,67 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,08 à 7,39 (m, 17H, H_2' , H_6' , CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 28,73 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 29,96 ($CH_{2\beta pent}$) ; 56,35 ; 60,90 (OCH_3) ; 68,90 ; 68,96 ($CH_{2\alpha pent}$, C_6) ; 73,62 (C_2) ; 74,11 ; 74,93 ; 75,06 (CH_2 -ph) ; 75,33 ; 78,18 ; 82,72 (C_3 , C_4 , C_5) ; 101,13 (C_1) ; 107,14 (C_2' , C_6') ; 114,83 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 125,16 (Cq) ; 127,69 ; 127,73 ; 127,87 ; 127,92 ; 128,05 ; 128,33 ; 128,47 ; 128,51 (CH_{Ar}) ; 138,08 ($CH_{\delta pent}$) ; 137,96 ; 138,20 ; 142,41 ; 152,97 (Cq_{Ar}) ; 164,93 ($C=O$).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-(3,4,5-triméthoxybenzyl)- β -D-glucopyranoside de pent-4-ène (7) :

**Formule brute** $C_{42}H_{50}O_9$ **Masse molaire**

698,85

Le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle est préparé par chauffage à reflux de $SOCl_2$ (1,3 ml ; 10 eq) et de l'alcool triméthoxybenzylique (1,07 g ; 3 eq) dans le THF (100 ml) pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est évaporé. Le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle est mis en solution dans du DMF (2 ml).

Une solution de l'alcool **5** (930 mg ; 1,8 mmol) dans du DMF (5 ml) est agitée à 0°C en présence de NaH (95 mg ; 2,2 eq) pendant 1 heure. La solution de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle est alors ajoutée. Le mélange est agité pendant 4 heures en laissant revenir à température ambiante. L'excès de NaH est détruit par ajout de MeOH (5 ml). Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans du CH_2Cl_2 (20 ml), la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 5/1) pour donner le composé **7** sous forme d'une huile incolore (1 g ; Rdt = 80%).

$[\alpha]_D^{+10,8}$ (c=2 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : m/z 721,5 ($M+Na$)⁺ ; 699,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,70 à 1,85 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,14 à 2,27 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,40 à 3,84 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,71 ; 3,81 (2s, 9H, OCH_3) ; de 3,92 à 4,04 (m, 1H, $CH_{\alpha pent}$) ; 4,40 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,5$ Hz, H_1) ; 4,53 et 4,88 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,5$ Hz, CH_2-ph) ; 4,55 et 4,63 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,5$ Hz, CH_2-ph) ; 4,65 et 4,80 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,5$ Hz, CH_2-ph) ; 4,82 et 4,98 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,0$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,93 à 5,10 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,83 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\beta} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,54 (s, 2H, $H_{6'}$, $H_{2'}$) ; de 7,10 à 7,46 (m, 15H, CH_{Ar}).

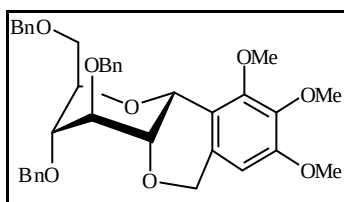
Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 29,50 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 30,31 ($CH_{2\beta pent}$) ; 55,87 ; 60,79 (OCH_3) ; 68,91 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,24 (C_6) ; 73,55 ; 74,78 ; 75,00 ; 75,52 (CH_2-ph) ; 75,19 ; 81,11 ; 82,56 ; 84,67 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) ; 103,50 (C_1) ; 115,01 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,38 ; 127,69 ; 127,75 ; 127,82 ; 127,96 ; 128,05 ; 128,35 ; 128,42 ; 128,51 ; 128,64 (CH_{Ar}) ; 133,91 ($CH_{\delta pent}$) ; 137,95 ; 138,13 ; 138,69 ; 153,20 (C_{qAr}).

Analyse élémentaire :

Calculée (%) C 72,18 H 7,21

Trouvée (%) C 71,93 H 7,09

(2*R*,3*S*,4*S*,4*aR*,10*bR*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-benzyloxyméthyl-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydro-8,9,10-triméthoxypyrano[3,2-*c*][2]benzopyrane (8) :



Formule brute



Masse molaire

612,72

Une solution de composé **5** (223 mg ; 3,2 mmol) dans du CH_2Cl_2 (20 ml) est agitée en présence de tamis moléculaire 4 Å pendant 1 heure. IDCP (285 mg ; 2 eq) est alors ajouté. Le mélange est agité à l'abri de la lumière et à température ambiante pendant 3 heures. Après filtration, le filtrat est lavé successivement avec une solution de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, HCl aqueux (0,5 M) puis avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , la phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner le composé **8** sous forme d'une poudre blanche (195 mg ; Rdt = 84%).

$[\alpha]_{\text{D}} -18,6$ ($c=1,1$; CHCl_3).

F : 96-98°C (AcOEt / EP).

SM (IS pos) : m/z 651,5 ($\text{M}+\text{K}^+$) ; 635,5 ($\text{M}+\text{Na}^+$) ; 630,5 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$) ; 613,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Spectre RMN- ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) de 3,71 à 4,07 (m, 6H, **H**₂, **H**₃, **H**₄, **H**₅, **H**_{6a}, **H**_{6b}) ; 3,82 ; 3,84 ; 3,91 (3s, 9H, **OCH**₃) ; 4,49 et 4,58 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 12,0$ Hz, **CH**₂-ph) ; 4,56 et 4,77 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 11,5$ Hz, **CH**₂-ph) ; 4,59 et 4,82 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 15,0$ Hz, **CH**₂-ph) ; 4,66 et 4,73 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 11,5$ Hz, **CH**₂-ph) ; 4,91 (d, 1H, $J_{1,2} = 2,0$ Hz, **H**₁) ; 6,30 (s, 1H, **H**_{6'}) ; de 7,20 à 7,43 (m, 15H, **CH**_{Ar}).

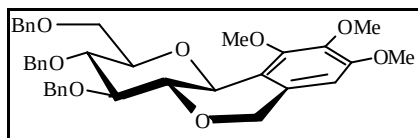
Spectre RMN- ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 55,89 ; 61,51 ; 61,67 (**OCH**₃) ; 70,00 (**C**₆) ; 67,11 ; 72,52 ; 73,11 ; 73,56 (**CH**₂-ph) ; 73,52 ; 74,78 ; 77,56 ; 81,30 (**C**₂, **C**₃, **C**₄, **C**₅) ; 102,43 (**C**₁) ; 114,21 ; 118,35 ; 131,23 ; 138,12 ; 138,63 ; 139,36 ; 141,28 ; 153,42 (**C**_{qAr}) ; 127,41 ; 127,69 ; 127,73 ; 127,87 ; 127,92 ; 128,15 ; 128,63 ; 128,77 ; 128,91 (**CH**_{Ar}).

Analyse élémentaire :

Calculée (%) C 72,53 H 6,58

Trouvée (%) C 72,09 H 6,46

(2*R*,3*S*,4*S*,4*aR*,10*bS*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-benzyloxyméthyl-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydro-8,9,10-triméthoxyprano[3,2-*c*][2]benzopyrane (9) :



Formule brute

$C_{37}H_{40}O_8$

Masse molaire

612,72

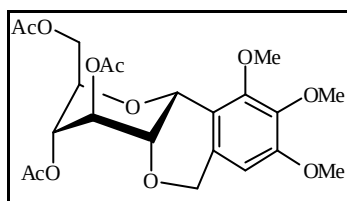
Le composé **8** (52 mg ; 0,08 mmol) est dissous dans du CH_2Cl_2 (10 ml). Du $BF_3 \cdot Et_2O$ (10 μ l) est alors ajouté à 0°C. Le mélange est agité pendant 10 minutes à 0°C, puis 2 heures à température ambiante. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, puis avec H_2O , séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner le composé **9** sous forme d'une huile incolore (25mg ; Rdt= 48%).

SM (IS pos) m/z : 635,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 3,70 à 3,99 (m, 6H, **H**₂, **H**₃, **H**₄, **H**₅, **H**_{6a}, **H**_{6b}) ; 3,82 ; 3,84 ; 3,86 (3s, 9H, OCH_3) ; 4,42 (d, 1H, $J_{1,2} = 9,0$ Hz, **H**₁) ; 4,51 et 4,60 (2d, AB, 4H, $J_{AB} = 12,0$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,72 et 4,85 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 15,0$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,90 et 5,05 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,0$ Hz, CH_2 -ph) ; 6,29 (s, 1H, **H**_{6'}) ; de 7,15 à 7,50 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 56,19 ; 60,89 ; 61,45 (OCH_3) ; 69,33 (**C**₆) ; 69,01 ; 73,45 ; 75,12 ; 75,33 (CH_2 -ph) ; 72,57 ; 78,36 ; 79,88 ; 80,70 ; 84,45 (**C**₁, **C**₂, **C**₃, **C**₄, **C**₅) ; 102,91 (**C**_{6'}) ; 119,94 ; 131,65 ; 138,29 ; 138,48 ; 139,07 ; 141,97 ; 153,57 (**C**_{qAr}) ; 127,49 ; 127,42 ; 127,65 ; 127,78 ; 128,14 ; 128,29 ; 128,51 ; 128,71 (CH_{Ar}).

(2*R*,3*R*,4*R*,4*aS*,10*bR*)-3,4-Bis(acétoxy)-2-acétoxyméthyl-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydro-8,9,10-triméthoxypyrano[3,2-*c*][2]benzopyrane (10) :



Formule brute

$C_{22}H_{28}O_{11}$

Masse molaire

468,46

Une solution de composé **8** (460 mg ; 0,75 mmol) dans du MeOH (30 ml) est agitée en présence de Palladium sur charbon (10% ; 20 mg) sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. Après filtration et évaporation, le résidu est repris dans un mélange Ac_2O /pyridine (1/1 ; 14 ml) et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/ $AcOEt$: 2/1) pour donner le composé **10** sous forme d'un solide blanc (343 mg ; Rdt= 98%).

$[\alpha]_D^{+25} +3,6$ ($c=1,1$; $CHCl_3$).

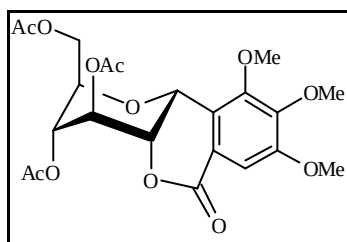
F : 60-62°C ($AcOEt$ /EP).

SM (IS pos) : m/z 491,0 ($M+Na$)⁺ ; 486,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 2,09 ; 2,10 ; 2,14 (3s, 9H, $CH_3C=O$) ; 3,76 (t, 1H, **H₂**) ; 3,85 ; 3,96 (2s, 9H, OCH_3) ; de 4,09 à 4,18 (m, 1H, **H₅**) ; 4,35 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 4,5$ Hz, $J_{6a,6b} = 12,0$ Hz, **H_{6a}**) ; 4,62 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 6,5$ Hz, **H_{6b}**) ; 4,61 et 4,87 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 15,0$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,98 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,0$ Hz, **H₁**) ; 5,04 (t, 1H, $J_{4,3} = 5,5$ Hz, **H₄**) ; 5,28 (t, 1H, $J_{3,2} = 4,5$ Hz, **H₃**) ; 6,36 (s, 1H, **H_{6'}**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,05 ; 20,16 ($CH_3C=O$) ; 55,56 ; 60,54 (OCH_3) ; 61,32 (OCH_3 , **C₁**) ; 62,10 (**C₆**) ; 66,56 (CH_2 -ph) ; 67,29 (**C₄**) ; 70,14 (**C₃**) ; 71,59 (**C₅**) ; 72,94 (**C₂**) ; 102,25 (**C_{6'}**) ; 116,82 ; 130,67 ; 140,89 ; 152,78 ; 154,20 (**C_{qAr}**) ; 169,03 ; 169,64 ; 170,42 ($C=O$).

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aS*,10*bR*)-3,4-Bis(acétoxy)-2-acétoxyméthyl-3,4,4*a*,10*b*-tétrahydro-8,9,10-triméthoxy-2*H*-pyrano[3,2-*c*][2]benzopyran-6-one (11) :



Formule brute

$C_{22}H_{26}O_{12}$

Masse molaire

482,45

Le composé **10** (100 mg ; 0,2 mmol) est dissous dans un mélange de CCl_4 (2 ml), CH_3CN (2 ml), et H_2O (3 ml). A ce mélange biphasique est ajouté $NaIO_4$ (123 mg ; 3 eq) et $RuCl_3$ (1 mg ; 0,02 eq). Le mélange est agité vigoureusement pendant 1 nuit. Après ajout de CH_2Cl_2 (10 ml), la phase aqueuse est séparée et extraite par du CH_2Cl_2 (3x10ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1) pour donner le composé **11** sous forme d'un solide blanc (40 mg ; Rdt= 39%).

$[\alpha]_D^{20} +20,8$ (c=1,5 ; $CHCl_3$).

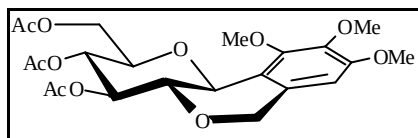
F : 141-142°C (AcOEt /EP).

SM (IS pos) m/z : 505,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 2,19 ; 2,23 (2s, 9H, $CH_3C=O$) ; 3,96 ; 3,99 ; 4,01 (3s, 9H, OCH_3) ; de 4,16 à 4,26 (m, 1H, **H₅**) ; 4,41 (dd, 1H, $J_{6a,5}= 4,5$ Hz, **H_{6a}**) ; 4,54 (t, 1H, $J_{2,3}= 3,5$ Hz, **H₂**) ; 4,62 (dd, 1H, $J_{6b,5}= 7,0$ Hz, $J_{6b,5}= 12,0$ Hz, **H_{6b}**) ; 5,04 (t, 1H, $J_{4,5}= 4,5$ Hz, **H₄**) ; 5,29 (d, 1H, $J_{1,2}= 3,0$ Hz, **H₁**) ; 5,40 (t, 1H, $J_{3,4}= 4,0$ Hz, **H₃**) ; 7,40 (s, 1H, **H_{6'}**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,67 ($CH_3C=O$) ; 56,36 ; 60,89 (OCH_3) ; 61,40 (**C₆**) ; 61,39 ; 65,78 ; 68,13 ; 73,15 ; 73,67 (**C₁**, **C₂**, **C₃**, **C₄**, **C₅**) ; 108,78 (**C_{6'}**) ; 120,80 ; 122,49 (**C_{Ar}**) ; 147,45 ; 150,88 ; 154,83 (**C_{qAr}**) ; 162,25 (**C_{1'a}**) ; 168,71 ; 169,99 ; 170,56 (**C=O**).

(2*R*,3*R*,4*R*,4*aS*,10*bS*)-3,4-Bis(acétoxy)-2-acétoxyméthyl-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydro-8,9,10-triméthoxypyrano[3,2-*c*][2]benzopyrane (12) :



Formule brute

$C_{22}H_{28}O_{11}$

Masse molaire

468,46

Une solution de composé **9** (130 mg ; 0,22 mmol) dans du MeOH (20 ml) est agitée en présence de Palladium sur charbon (10% ; 25 mg) sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. Après filtration et évaporation, le résidu est repris dans un mélange Ac_2O /pyridine (1/1 ; 12 ml) et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/ $AcOEt$: 2/1) pour donner le composé **12** sous forme d'une poudre blanche (98 mg ; Rdt= 95%).

$[a]_D -59,0$ ($c=1,0$; $CHCl_3$).

F : 156-158°C ($AcOEt$ /EP).

SM (IS pos) m/z : 492,0 ($M+Na$)⁺ ; 469,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 2,13 ; 2,16 ; 2,17 (3s, 9H, CH_3) ; 3,56 (t, 1H, $J_{2,3}=J_{2,1}=9,0$ Hz, H_2) ; 3,89 ; 3,91 ; 3,96 (3s, 9H, OCH_3) ; de 3,85 à 4,05 (m, 1H, H_5) ; 4,25 (dd, 1H, $J_{6a,5}=5,0$ Hz, H_{6a}) ; 4,34 (dd, 1H, $J_{6b,5}=2,5$ Hz, $J_{6b,6}=12,0$ Hz, H_{6b}) ; 4,60 (d, 1H, H_1) ; 4,76 et 4,86 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=15,0$ Hz, CH_2 -ph) ; 5,18 (t, 1H, $J_{4,5}=9,0$ Hz, H_4) ; 5,39 (t, 1H, $J_{3,4}=10,0$ Hz, H_3) ; 6,37 (s, 1H, $H_{6'}$).

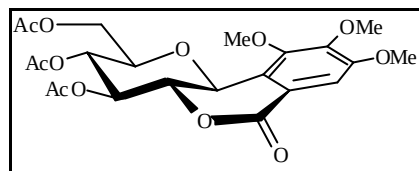
Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,27 ; 20,81 ; 20,89 ($CH_3C=O$) ; 56,00 ; 60,81 ; 61,42 (OCH_3) ; 62,91 (C_6) ; 69,19 (CH_2 -ph) ; 69,54 ; 72,72 ; 73,80 ; 76,62 ; 77,00 (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5) ; 102,67 ($C_{6'}$) ; 118,61 ; 131,28 ; 141,90 ; 153,25 ; 153,38 (C_{qAr}) ; 169,92 ; 170,64 ; 170,74 ($C=O$).

Analyse élémentaire :

Calculée (%) C 56,41 H 6,02

Trouvée (%) C 56,37 H 6,15

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aS*,10*bS*)-3,4-Bis(acétoxy)-2-acétoxyméthyl-3,4,4*a*,10*b*-tétrahydro-8,9,10-triméthoxy-2*H*-pyrano[3,2-*c*][2]benzopyran-6-one (13) :
(Peracétate de la tri-*O*-méthylnorbergénine)

**Formule brute** $C_{22}H_{26}O_{12}$ **Masse molaire**

482,45

Le composé **12** (13 mg ; 0,03 mmol) est dissous dans un mélange de CCl_4 (2 ml), CH_3CN (2 ml), et H_2O (3 ml). A ce mélange biphasique est ajouté $NaIO_4$ (123 mg ; 3 eq) et $RuCl_3$ (1 mg ; 0,02 eq). Le mélange est agité vigoureusement pendant 1 nuit. Après ajout de CH_2Cl_2 (5 ml), la phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 (3x10ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1) pour donner le composé **13** sous forme d'un solide blanc (5 mg ; Rdt= 40%).

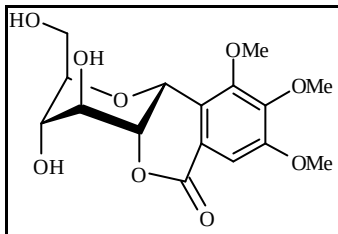
 $[a]_D -8,7$ (c=1,5 ; $CHCl_3$).Lit¹⁶¹ $[a]_D -8,0$ (c=1,0 ; $CHCl_3$).**SM** (IS pos) m/z : 505,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 2,08 ; 2,11 ; 2,12 (3s, 9H, $CH_3C=O$) ; 3,86 ; 3,92 ; 3,95 (3s, 9H, OCH_3) ; de 3,90 à 4,05 (m, 1H, **H₅**) ; 4,31 (t, 1H, **H₂**) ; de 4,25 à 4,37 (m, 2H, **H_{6a}**, **H_{6b}**) ; 4,84 (d, 1H, $J_{1,2}= 10,5$ Hz, **H₁**) ; 5,13 (t, 1H, $J_{4,3}= 9,6$ Hz, **H₄**) ; 5,53 (t, 1H, **H₃**) ; 7,46 (s, 1H, **H_{6'}**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,61 ; 20,67 ; 20,79 ($CH_3C=O$) ; 61,09 ; 61,69 (OCH_3) ; 62,44 (**C₆**) ; 56,13 ; 68,89 ; 72,39 ; 72,56 ; 77,43 (**C₁**, **C₂**, **C₃**, **C₄**, **C₅**) ; 109,91 (**C_{6'}**) ; 118,84 ; 124,92 ; 148,88 ; 150,76 ; 154,02 (**C_{qAr}**) ; 169,34 ; 170,17 ; 170,68 (**C=O**).

¹⁶¹ Frick W. et Schmidt R. R., *Carbohydr. Res.*, 209 (1991) 101-107

(2*R*,3*S*,4*S*,4*aR*,10*bR*)-3,4-Dihydroxy-2-hydroxyméthyl-3,4,4*a*,10*b*-tétrahydro-8,9,10-triméthoxy-2*H*-pyrano[3,2-*c*][2]benzopyran-6-one :
(Isomère a de la Tri-*O*-méthylnorbergénine)



Formule brute
 $C_{16}H_{20}O_9$

Masse molaire
 356,33

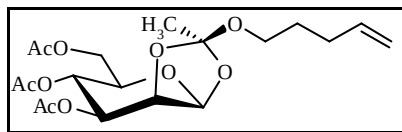
Le composé **10** (15 mg ; 0,03 mmol) est dissous dans du MeOH (8 ml). Du MeONa (5 mg ; 3 eq) est alors ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 1 nuit. Après neutralisation par de la résine H^+ (Amberlite IR-120), puis filtration, la phase organique est concentrée pour donner le composé **9** sous forme d'une huile incolore.

SM (IS pos) m/z : 379,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN-¹H (CD₃OD) : δ (ppm) de 3,88 à 4,16 (m, 5H, **H₃**, **H₄**, **H₅**, **H_{6a}**, **H_{6b}**) ; 3,98 ; 3,99 ; 4,03 (3s, 9H, OCH₃) ; 4,52 (t, 1H, $J_{2,3} = 4,0$ Hz, **H₂**) ; 5,34 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,0$ Hz, **H₁**) ; 7,53 (s, 1H, **H_{6'}**).

Spectre RMN-¹³C (CD₃OD) : δ (ppm) 57,2 ; 61,4 ; 62,0 (OCH₃) ; 62,5 (**C₆**) ; 63,1 ; 69,6 ; 73,5 ; 80,9 ; 81,6 (**C₁**, **C₂**, **C₃**, **C₄**, **C₅**) ; 109,9 (**C_{6'}**) ; 121,8 ; 126,1 (**C_{qAr}**) ; 149,4 ; 152,9 ; 156,5 (**C_{Ar}**-OMe) ; 166,0 (**C_{1'a}**).

3,4,6-Tri-O-acétyl-1,2-O-[1-(pent-4-énilyoxy)éthylidène]- α -D-mannopyranose (14) :

**Formule brute** $C_{19}H_{28}O_{10}$ **Masse molaire**

416,42

Le pentaacétate du mannopyranose (8,4 g ; 21,5 mmol) est dissous dans une solution d'acide bromhydrique à 33% dans de l'acide acétique (100 ml). Le mélange est agité 3 heures à température ambiante. La solution est diluée avec du $CHCl_3$ (100 ml). La phase organique est lavée avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, et séchée sur $MgSO_4$. Le solvant est évaporé et le résidu est mis en solution dans de la collidine (35 ml). Du bromure de tétrabutylammonium (2,1 g ; 0,3 eq) et le pent-4-èn-1-ol (6,5 ml ; 3 eq) sont alors ajoutés. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 1 nuit. Après ajout de $CHCl_3$ (100 ml), le mélange est lavé à l'eau, avec de l'HCl aqueux (0,5 M), puis avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1) pour donner l'orthoester **14** sous forme d'une poudre blanche (6,4 g ; Rdt= 71 %).

$[\alpha]_D^{+25} +4,1$ (c=1,1 ; $CHCl_3$).

F : 84-86 °C (AcOEt /EP).

SM (IS pos) m/z : 439,0 ($M+Na$)⁺ ; 434,0 ($M+NH_4$)⁺ ; 418,0 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,56 à 1,70 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; 1,73 (s, 3H, CH_3) ; de 2,02 à 2,11 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 2,05 ; 2,08 ; 2,12 (3s, 9H, $CH_3C=O$) ; de 3,42 à 3,58 (m, 2H, $CH_{2\alpha pent}$) ; 3,72 (ddd, 1H, H_5) ; 4,13 (dd, 1H, $J_{6b,6a}=12,1$ Hz, $J_{6b,5}=2,6$ Hz, H_{6b}) ; 4,24 (dd, 1H, $J_{6a,5}=4,6$ Hz, H_{6a}) ; 4,59 (dd, 1H, $J_{2,3}=3,7$ Hz, $J_{2,1}=2,4$ Hz, H_2) ; de 4,91 à 5,07 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,17 (dd, 1H, $J_{3,4}=9,9$ Hz, H_3) ; 4,89 (t, 1H, H_4) ; 5,50 (d, 1H, H_1) ; 5,79 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon}=10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon}=17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma}=6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$).

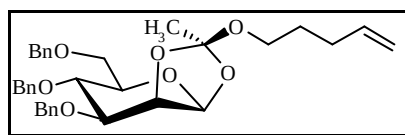
Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,32 ; 20,53 ; 20,57 ($CH_3C=O$) ; 24,48 (CH_3) ; 28,39 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 29,86 ($CH_{2\beta pent}$) ; 61,59 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 62,10 (C_6) ; 65,43 (C_4) ; 70,43 (C_3) ; 71,19 (C_5) ; 76,24 (C_2) ; 97,23 (C_1) ; 114,76 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 124,06 (C_q) ; 137,82 ($CH_{2\delta pent}$) ; 169,24 ; 170,09 ; 170,45 ($C=O$).

Analyse élémentaire :

Calculée (%) C 74,11 H 7,38

Trouvée (%) C 73,99 H 7,29

3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-[1-(pent-4-ényloxy)éthylidène]- α -D-mannopyranose (15) :

**Formule brute** $C_{34}H_{40}O_7$ **Masse molaire**

560,69

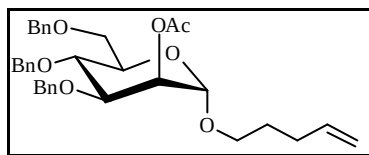
L'orthoester **14** (6,4 g ; 10 mmol) est dissous dans du THF (40 ml). Du bromure de benzyle (10 ml ; 5 eq) et KOH en poudre (9,2 g ; 10 eq) sont alors ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après dilution par du CH_2Cl_2 (50 ml), le mélange est lavé à l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) pour donner le composé **15** sous forme d'une huile incolore (7,9 g ; Rdt= 92%).

$[\alpha]_D +30,0$ (c=1,2 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 599,5 ($M+K$)⁺ ; 583,5 ($M+Na$)⁺ ; 578,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,61 à 1,77 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; 1,74 (s, 3H, CH_3) ; de 2,07 à 2,21 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 3,80 (ddd, 1H, $J_{5,6a} = 3,9$ Hz, $J_{5,6b} = 2,4$ Hz, H_5) ; de 3,45 à 3,57 (m, 2H, $CH_{2\alpha pent}$) ; de 3,64 à 3,79 (m, 3H, H_3 , H_{6a} , H_{6b}) ; 3,92 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9,3$ Hz, H_4) ; 4,37 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,7$ Hz, $J_{2,1} = 2,7$ Hz, H_2) ; 4,52 et 4,60 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,76 (s, 2H, CH_2-ph) ; 4,60 et 4,89 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,8$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,94 à 5,12 (m, 2H, $CH_{2\delta pent}$) ; 5,76 (d, 1H, H_1) ; 5,83 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,15 à 7,40 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 24,66 (CH_3) ; 28,76 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 30,27 ($CH_{2\beta pent}$) ; 61,72 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,01 (C_6) ; 72,48 ; 73,42 ; 75,34 (CH_2-ph) ; 74,28 (C_5) ; 74,39 (C_4) ; 76,90 (C_2) ; 79,12 (C_3) ; 97,52 (C_1) ; 115,04 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 123,83 (Cq) ; 128,72 ; 128,85 ; 129,11 ; 129,21 ; 129,32 ; 129,54 ; 129,68 ; 129,87 ; 129,99 (CH_{Ar}) ; 138,12 ($CH_{2\delta pent}$) ; 137,82 ; 138,29 (Cq_{Ar}).

2-O-Acétyle-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranoside de pent-4-ényle (16) :**Formule brute** $C_{34}H_{40}O_7$ **Masse molaire**

560,69

Une solution de l'orthoester **15** (1,85 g; 3,3 mmol) dans du CH_2Cl_2 (15 ml) est agitée en présence de tamis moléculaire 4 Å pendant 1 heure. Du triflate de triméthylsilyle (74 μ l) est alors ajouté à 0°C. Le mélange est agité pendant 2 heures en laissant revenir à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) pour donner le composé **16** sous forme d'une huile incolore (1,41 g ; Rdt= 76%).

$[\alpha]_D^{+27,4}$ (c=1,1 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 583,5 ($M+Na$)⁺ ; 578,5 ($M+NH_4$)⁺ ; 561 ($M+H$)⁺.

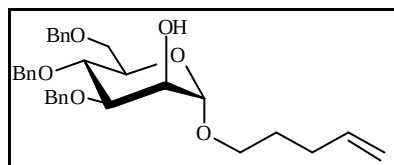
Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,60 à 1,71 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,04 à 2,17 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 2,14 (s, 3H, $CH_3C=O$) ; 3,41 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha}=9,7$ Hz, $J_{\alpha,\beta}=6,4$ Hz $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,62 à 3,85 (m, 4H, H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,89 (t, 1H, $J_{4,3}=J_{4,5}=9,1$ Hz, H_4) ; 3,99 (dd, 1H, $J_{2,3}=3,3$ Hz, H_3) ; 4,47 et 4,85 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=11,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,51 et 4,68 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=12,0$ Hz, CH_2-ph) ; 4,53 et 4,71 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=11,0$ Hz, CH_2-ph) ; 5,76 (d, 1H, H_1) ; de 4,92 à 5,07 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,36 (dd, 1H, $J_{2,1}=3,0$ Hz, H_2) ; 5,78 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon}=10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon}=17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma}=6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,15 à 7,40 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 21,21 ($CH_3C=O$) ; 28,58 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,29 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 67,34 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 68,88 (C_2 , C_6) ; 71,42 (C_5) ; 71,90 ; 73,49 ; 75,31 (CH_2-ph) ; 74,42 (C_4) ; 78,26 (C_3) ; 97,84 (C_1) ; 115,07 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 128,60 ; 128,71 ; 129,02 ; 129,23 ; 129,39 ; 129,46 ; 129,58 ; 129,68 ; 129,79 (CH_{Ar}) ; 138,01 ($CH_{2\delta pent}$) ; 138,13 ; 138,35 ; 138,57 (C_{qAr}) ; 170,62 ($C=O$).

Analyse élémentaire :

Calculée (%) C 72,84 H 7,19

Trouvée (%) C 73,05 H 7,20

3,4,6-Tri-O-benzyl-*b*-D-mannopyranoside de pent-4-ènyle (17) :**Formule brute** $C_{32}H_{38}O_6$ **Masse molaire**

518.65

Une solution de méthylate de sodium dans du MeOH (20 ml) est ajoutée à l'acétate **16** (1,3 g ; 2,3 mmol). Le mélange est alors agité pendant 2 heures, puis neutralisé par de la résine H⁺ (Amberlite IR-120). Après filtration, la phase organique est concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner le composé **17** sous forme d'une huile incolore (1,2 g ; Rdt= 99%).

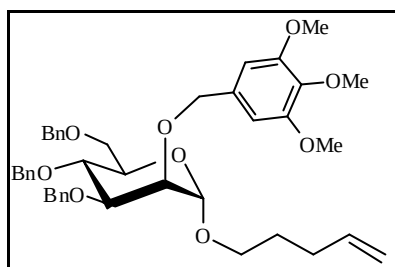
$[\alpha]_D^{25} +49,0$ (c=1,0 ; CHCl₃).

SM (IS pos) m/z : 541,0 (M+Na)⁺ ; 536,0 (M+NH₄)⁺ ; 519,5 (M+H)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) de 1,58 à 1,73 (m, 2H, CH₂ $_{\beta}$ pent) ; de 2,08 à 2,22 (m, 2H, CH₂ $_{\gamma}$ pent) ; 2,60 (s, 1H, OH) ; 3,93 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,7$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,3$ Hz, CH $_{\alpha'}$ pent) ; de 3,63 à 3,94 (m, 6H, H₃, H₄, H₅, H_{6a}, H_{6b}, CH $_{\alpha}$ pent) ; 4,01 (sl, 1H, H₂) ; 4,52 et 4,65 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH₂-ph) ; 4,66 et 4,71 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 13,0$ Hz, CH₂-ph) ; 4,49 et 4,81 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,8$ Hz, CH₂-ph) ; 4,87 (d, 1H, $J_{1,2} = 1,5$ Hz, H₁) ; de 4,91 à 5,06 (m, 2H, CH₂ $_{\epsilon}$ pent) ; 5,82 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, CH $_{\delta}$ pent) ; de 7,09 à 7,52 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 28,42 (CH₂ $_{\alpha}$ pent) ; 30,34 (CH₂ $_{\beta}$ pent) ; 66,25 (CH₂ $_{\gamma}$ pent) ; 68,23 (C₂) ; 68,88 (C₆) ; 71,83 ; 73,34 ; 75,09 (CH₂-ph) ; 71,10 ; 74,31 (C₄, C₅) ; 80,18 (C₃) ; 99,32 (C₁) ; 114,93 (CH₂ $_{\epsilon}$ pent) ; 128,68 ; 128,79 ; 129,08 ; 129,13 ; 129,29 ; 129,43 ; 129,52 ; 129,71 ; 129,73 (CH_{Ar}) ; 137,9 (CH₂ $_{\delta}$ pent) ; 138,0 ; 138,2 ; 138,3 (C_qAr).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-(3,4,5-triméthoxybenzyl)- α -D-mannopyranoside de pent-4-ène (18) :

**Formule brute** $C_{42}H_{50}O_9$ **Masse molaire**

698,85

Le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle est préparé par chauffage à reflux de SOCl_2 (1,5 ml ; 10 eq) et de l'alcool triméthoxybenzylique (1,26 g ; 3 eq) dans le THF (100 ml) pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est évaporé. Le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle est mis en solution dans du DMF (2 ml).

Une solution de l'alcool **17** (1,1 g ; 2,1 mmol) dans du DMF (8 ml) est agité à 0°C en présence de NaH (102 mg ; 2,1 eq) pendant 2 heures. La solution de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle est alors ajoutée. Le mélange est agité pendant 3 heures en laissant revenir à température ambiante. L'excès de NaH est détruit par ajout de MeOH (5 ml). Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans du CH_2Cl_2 (30 ml). La phase organique est lavée avec H_2O , séchée sur MgSO_4 et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner le composé **18** sous forme d'une huile incolore (1,04 g ; Rdt = 70%).

$[\alpha]_D^{+29}$ (c=1,0 ; CHCl_3).

SM (IS pos) : m/z 716,5 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ ; 699,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Spectre RMN- ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) de 1,56 à 1,71 (m, 2H, $\text{CH}_{2\beta\text{pent}}$) ; de 2,00 à 2,15 (m, 2H, $\text{CH}_{2\gamma\text{pent}}$) ; 3,38 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,7$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,4$ Hz, $\text{CH}_{\alpha\text{pent}}$) ; de 3,63 à 4,09 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $\text{CH}_{\alpha\text{pent}}$) ; 3,75 ; 3,81 (2s, 9H, OCH_3) ; de 4,46 à 4,91 (m, 9H, $4\times\text{CH}_2\text{-ph}$, H_1) ; de 4,92 à 5,05 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{epent}}$) ; 5,78 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $\text{CH}_{\delta\text{pent}}$) ; 6,60 (s, 2H, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{2'}$) ; de 7,20 à 7,51 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 28,59 ($\text{CH}_{2\gamma\text{pent}}$) ; 30,31 ($\text{CH}_{2\beta\text{pent}}$) ; 56,04 ; 60,87 (OCH_3) ; 66,93 ($\text{CH}_{2\alpha\text{pent}}$) ; 69,32 (C_6) ; 73,05 ; 73,42 ; 75,00 ; 75,57 ($\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 72,29 ; 75,13 ; 80,44 ; 98,12 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) ; 104,48 (C_1) ; 114,89 ($\text{CH}_{2\text{epent}}$) ; 128,43 ; 128,56 ; 128,93 ; 129,11 ; 129,46 ; 129,49 ; 129,61 ; 129,74 ; 129,88 (CH_{Ar}) ; 138,04 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$) ; 134,27 ; 137,36 ; 138,29 ; 138,38 ; 138,61 153,24 (C_{qAr}).

Analyse élémentaire :

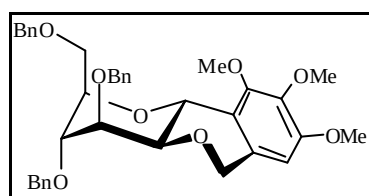
Calculée (%) C 72,18 H 7,21

Trouvée (%) C 71,62 H 7,28

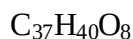
Réaction du composé **18** avec IDCP :

Une solution du composé **18** (1,3 g ; 1,9 mmol) dans du CH_2Cl_2 (65 ml) est agitée en présence de tamis moléculaire 4 Å pendant 1 heure. IDCP (1,7 g ; 2 eq) est alors ajouté. Le mélange est agité à l'abri de la lumière et à température ambiante pendant 3 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est lavé successivement avec une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), avec de l'HCl aqueux (0,5 M), puis avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner les composés **19** et **20** en proportions environ 5/1 sous forme d'huiles incolores (**19** : 803 mg ; Rdt= 70% ; **20** : 184 mg ; Rdt= 16%).

(2*R*,3*S*,4*S*,4*a**S*,10*b**R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-benzyloxyméthyl-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydro-8,9,10-triméthoxypyran[3,2-*c*][2]benzopyrane (**19**) :



Formule brute



Masse molaire

612,72

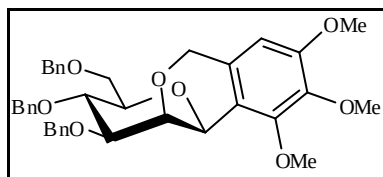
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +29$ (c=1,4 ; CHCl_3).

SM (IS pos) : 635,5 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ ; 613,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl_3) : δ (ppm) de 3,77 à 4,11 (m, 5H, **H**₂, **H**₃, **H**₄, **H**_{6a}, **H**_{6b}) ; 3,80 ; 3,84 ; 3,88 (3s, 9H, OCH_3) ; 4,30 (tl, 1H, $J_{5,6} = 6,8$ Hz, **H**₅) ; 4,48 et 4,58 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 12,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 4,53 et 4,59 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 11,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 4,54 et 4,72 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 12,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 4,70 et 4,88 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 14,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 5,14 (d, 1H, $J_{1,2} = 9,5$ Hz, **H**₁) ; 6,29 (s, 1H, **H**_{6'}) ; de 7,20 à 7,43 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl_3) : δ (ppm) 56,21 ; 61,10 ; 61,55 (CH_3O) ; 62,78 (**C**₁) ; 68,89 (**C**₆) ; 69,72 ; 71,75 ; 73,12 ; 73,52 ($\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 75,10 (**C**₄) ; 75,88 ; 76,27 (**C**₃, **C**₅) ; 102,87 (**C**_{6'}) ; 121,01 (**C**_{2'}) ; 127,75 ; 127,81 ; 127,85 ; 128,01 ; 128,13 ; 128,60 ; 128,65 (CH_{Ar}) ; 138,14 ; 138,58 ; 138,65 (C_{qAr}) ; 153,54 ; 153,82 (**C**_{3'}, **C**_{4'}).

(2*R*,3*S*,4*S*,4*aS*,10*bS*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-benzyloxyméthyl-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydro-8,9,10-triméthoxypyrano[3,2-*c*][2]benzopyrane (20) :



Formule brute

$C_{37}H_{40}O_8$

Masse molaire

612,72

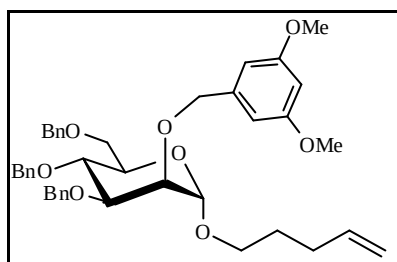
$[\alpha]_D -16,4$ ($c=1,2$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : 635,5 ($M+Na$)⁺ ; 613,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 3,63 à 3,96 (m, 6H, **H₂**, **H₃**, **H₄**, **H₅**, **H_{6a}**, **H_{6b}**) ; 3,81 ; 3,84 ; 3,89 (3s, 9H, OCH_3) ; 4,41 (s, 1H, **H₁**) ; 4,46 et 4,53 (2d, AB, 2H, $J_{AB}= 10,6$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,60 et 4,97 (2d, AB, 2H, $J_{AB}= 10,7$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,63 et 4,98 (2d, AB, 2H, $J_{AB}= 15,1$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,78 (s, 2H, CH_2 -ph) ; 6,33 (s, 1H, **H_{6'}**) ; de 7,20 à 7,45 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 56,46 ; 61,35 ; 62,67 (OCH_3) ; 68,61 ; 70,35 ; 72,32 ; 73,62 ; 75,70 (**C₆**, 4x CH_2 -ph) ; 67,10 ; 74,17 ; 75,70 ; 79,26 ; 82,40 (**C₁**, **C₂**, **C₃**, **C₄**, **C₅**) ; 103,14 (**C_{6'}**) ; 120,47 ; 132,43 ; 139,54 ; 139,72 ; 139,81 ; 142,45 ; 154,06 ; 155,48 (**C_{qAr}**) ; 128,70 ; 128,98 ; 129,03 ; 129,15 ; 129,36 ; 129,42 ; 129,50 ; 129,68 ; 129,76 (CH_{Ar}).

2-O-(3,5-Diméthoxybenzyl)-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranoside de pent-4-ènyle (21) :



Formule brute

$C_{41}H_{48}O_8$

Masse molaire

668,82

Une solution d'alcool **17** (930 mg ; 1,8 mmol) dans du DMF (5 ml) est agitée à 0°C en présence de NaH (95 mg ; 2,2 eq) pendant 1 heure. Du bromure de 3,5-diméthoxybenzyle (755 mg ; 2 eq) est alors ajouté. Le mélange est agité en laissant revenir à température ambiante pendant 4 heures. L'excès de NaH est détruit par ajout de MeOH (5 ml). Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans du CH_2Cl_2 (20 ml). La phase organique est lavée avec H_2O , séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 5/1) pour donner le composé **21** sous forme d'une huile incolore (1 g ; Rdt = 80%).

$[\alpha]_D^{25} +34,0$ (c=1,1 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : 670,0 (M+H)⁺.

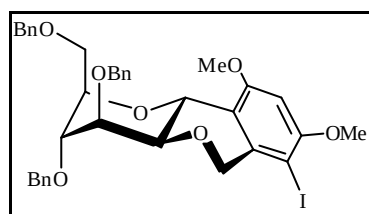
Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,56 à 1,76 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,00 à 2,18 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 3,37 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,7$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,4$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,63 à 4,10 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,72 (s, 6H, OCH_3) ; 4,45 à 4,90 (m, 9H, 4x CH_2 -ph, H_1) ; de 4,91 à 5,03 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,77 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,38 (t, 1H, $J_{4',2'} = J_{4',6'} = 2,5$ Hz, $H_{4'}$) ; 6,55 (d, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$) ; de 7,14 à 7,42 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,01 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 30,69 ($CH_{2\beta pent}$) ; 55,68 (OCH_3) ; 67,33 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,75 ; 72,61 ; 73,09 ; 73,78 ; 75,57 (C_6 , CH_2 -ph) ; 72,19 ; 75,18 ; 75,47 ; 80,73 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) ; 98,44 (C_1) ; 100,16 ($C_{4'}$) ; 106,03 ($C_{2'}$, $C_{6'}$) ; 115,29 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,89 ; 127,95 ; 128,05 ; 128,22 ; 128,44 ; 128,70 ; 128,74 (CH_{Ar}) ; 126,28 ; 138,44 ; 138,81 ; 138,86 ; 138,95 ; 141,26 ; 161,23 (C_{qAr}).

Cyclisation du composé 21 avec IDCP :

Le composé **21** (550 mg ; 1,5 mmol) est cyclisé en présence d'IDCP (670 mg ; 2 eq) dans les mêmes conditions que le composé **7**. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) pour donner un mélange de composés **22** et **23** sous forme d'huile incolore (**22** : 164 mg, Rdt= 18% ; **23** : 40 mg , Rdt= 4%).

(2*R*,3*S*,4*S*,4*aS*,10*bR*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-benzyloxyméthyl-7-iodo-8,10-diméthoxy-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydropyrano[3,2-*c*][2]benzopyrane (**22**) :



Formule brute

$C_{36}H_{37}IO_7$

Masse molaire

708,60

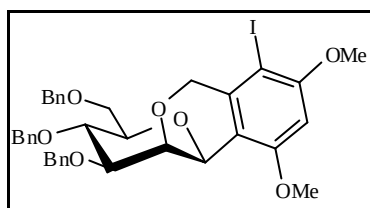
$[\alpha]_D^{+58,2}$ (c=1,1 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : 710,0 (M+H)⁺.

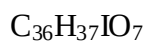
Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 3,79 à 4,14 (m, 5H, **H**₂, **H**₃, **H**₄, **H**_{6a}, **H**_{6b}) ; 3,80 ; 3,87 (2s, 6H, OCH₃) ; 4,29 (t, 1H, $J_{5,6} = J_{5,4} = 6,8$ Hz, **H**₅) ; de 4,43 à 4,81 (m, 8H, CH₂-ph) ; 5,12 (d, 1H, $J_{1,2} = 9,8$ Hz, **H**₁) ; 6,35 (s, 1H, **H**_{6'}) ; de 7,12 à 7,47 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 57,16 ; 57,46 (OCH₃) ; 62,47 (**C**₁) ; 69,40 (**C**₆) ; 72,21 ; 73,85 ; 74,11 ; 76,56 (CH₂-ph) ; 75,95 (**C**₄) ; 76,58 (**C**₅, **C**₂) ; 76,96 (**C**₃) ; 97,85 (**C**_{5'}) ; 127,02 ; 127,35 ; 128,05 ; 128,13 ; 128,37 ; 128,79 ; 128,94 (CH_{Ar}) ; 128,84 ; 144,72 ; 141,13 ; 141,32 ; 142,72 ; 160,83 ; 163,63 (C_{qAr}).

(2*R*,3*S*,4*S*,4*aS*,10*bS*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-benzyloxyméthyl-7-iodo-8,10-diméthoxy-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydropyrano[3,2-*c*][2]benzopyrane (23) :



Formule brute



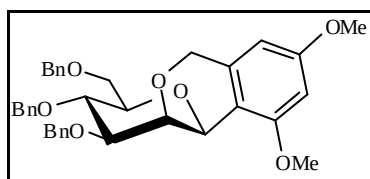
Masse molaire

708,60

SM (IS pos) : 710,0 (M+H)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) de 3,66 à 3,95 (m, 6H, **H₂**, **H₃**, **H₄**, **H₅**, **H_{6a}**, **H_{6b}**) ; 3,82 ; 3,89 (2s, 6H, OCH₃) ; de 4,37 à 5,04 (m, 9H, **H₁**, 4xCH₂-ph) ; 6,36 (s, 1H, **H_{5'}**) ; de 7,26 à 7,43 (m, 15H, CH_{Ar}).

(2*R*,3*S*,4*S*,4*aS*,10*bS*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-benzyloxyméthyl-8,10-diméthoxy-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydropyrano[3,2-*c*][2]benzopyrane (24**) :**



Formule brute

$C_{36}H_{38}O_7$

Masse molaire

582,70

Une solution du composé **21** (94 mg ; 0,13 mmol) dans de l'acide acétique (3 ml) est agitée en présence de H_2SO_4 concentré (180 μ l ; 2 eq) pendant 1 nuit. Après évaporation du milieu réactionnel, le résidu est repris dans l'AcOEt (10 ml). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 7/3) pour donner le composé **24** sous forme d'une huile incolore (35 mg ; Rdt= 43%).

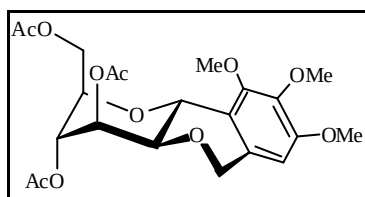
$[\alpha]_D^{25} -10$ (c=1,0 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : 584,0 (M+H)⁺.

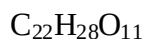
Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 3,63 à 3,95 (m, 12H, **H**₂, **H**₃, **H**₄, **H**₅, **H**_{6a}, **H**_{6b}, 2xOCH₃) ; 4,40 (s, 1H, **H**₁) ; de 4,50 à 5,08 (m, 8H, CH₂-ph) ; 6,13 (d, 1H, $J_{5',3'} = 2,0$ Hz, **H**_{5'}) ; 6,31 (d, 1H, **H**_{3'}) ; de 7,50 à 7,85 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 55,86 ; 56,15 (OCH₃) ; 68,81 ; 70,25 ; 72,21 ; 73,66 ; 75,72 (C₆, CH₂-ph) ; 66,81 ; 74,35 ; 75,78 ; 79,76 ; 82,50 (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅) ; 97,76 ; 99,77 (C_{3'}, C_{5'}) ; 114,52 (C_{1'}) ; 127,68 ; 128,03 ; 128,12 ; 128,17 ; 128,41 ; 128,53 ; 128,57 ; 128,75 ; 128,81 (CH_{Ar}) ; 138,12 ; 138,72 ; 139,63 ; 139,23 ; 159,72 ; 161,34 (C_{qAr}).

(2*R*,3*R*,4*R*,4*aR*,10*bR*)-3,4-Diacétoxy-2-acétoxyméthyl-2,3,4,4*a*,6,10*b*-hexahydro-8,9,10-triméthoxypyrano[3,2-*c*][2]benzopyrane (25) :



Formule brute



Masse molaire

468,46

Une solution du composé **19** (260 mg ; 0,42 mmol) dans du MeOH (10 ml) est agitée en présence de Palladium sur charbon (10% ; 25 mg) sous atmosphère d'hydrogène pendant 3 heures. Après filtration et évaporation, le résidu est repris dans un mélange Ac₂O/pyridine (1/1 ; 15 ml) et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner le composé **25** sous forme d'une huile incolore (150 mg ; Rdt= 76%).

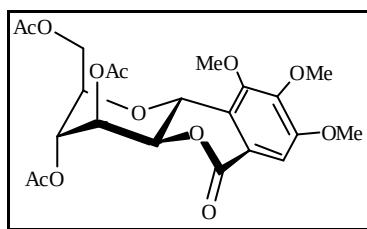
[α]_D +47 (c=1,1 ; CHCl₃).

SM (IS pos) : 491,0 (M+Na)⁺ ; 469,5 (M+H)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 2,10 ; 2,16 ; 2,17 (3s, 9H, CH₃C=O) ; 3,83 ; 3,85 ; 3,93 (3s, 9H, OCH₃) ; de 3,80 à 3,95 (m, 1H, **H**₂) ; 4,24 (t, 1H, **H**₅) ; 4,53 (dd, 1H, J_{6a,5}= 6,7 Hz, **H**_{6a}) ; 4,71 (dd, 1H, J_{6b,5}= 7,8 Hz, J_{6b,6a}= 11,6 Hz, **H**_{6b}) ; 4,71 et 4,92 (2d, AB, 2H, J_{AB}= 14,9 Hz, CH₂-ph) ; 5,01 (d, 1H, J_{4,3}= 3,2 Hz, **H**₄) ; 5,11 (d, 1H, J_{1,2}= 9,78 Hz, **H**₁) ; 5,39 (t, 1H, J_{3,2}= 2,7 Hz, **H**₃) ; 6,32 (s, 1H, **H**_{6'}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 20,83 ; 20,91 (CH₃C=O) ; 55,96 (OCH₃) ; 60,65 (C₆) ; 60,75 ; 61,25 (OCH₃) ; 62,22 (C₁) ; 68,58 (C₃) ; 69,33 (CH₂-ph, C₄) ; 73,25 (C₂) ; 74,73 (C₅) ; 102,68 (C_{6'}) ; 119,33 ; 131,32 ; 141,77 ; 153,38 ; 153,67 (C_{qAr}) ; 169,33 ; 169,38 ; 170,64 (C=O).

(2*R*,3*R*,4*S*,4*aR*,10*bR*)-3,4-Diacétoxy-2-acétoxyméthyl-3,4,4*a*,10*b*-tétrahydro-8,9,10-triméthoxy-2*H*-pyrano[3,2-*c*][2]benzopyran-6-one (26) :



Formule brute

$C_{22}H_{26}O_{12}$

Masse molaire

482,45

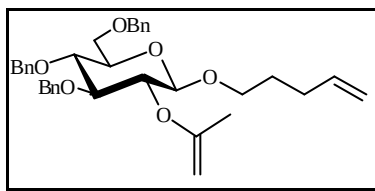
Le composé **25** (155 mg ; 0,33 mmol) est mis en solution dans un mélange de CCl_4 (3 ml), CH_3CN (3 ml) et H_2O (4,5 ml). A ce mélange biphasique est ajouté $NaIO_4$ (212 mg ; 3 eq) et $RuCl_3$ (1,5 mg ; 0,02 eq). Le mélange est agité vigoureusement pendant 2 jours. Après ajout de CH_2Cl_2 , la phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 (3x10ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1) pour donner le composé **26** sous forme d'une mousse blanche (65 mg ; Rdt= 41 %).

$[a]_D^{25} -4,2$ ($c=1,7$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : 483,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN- 1H (C_6D_6) : δ (ppm) 1,53 ; 1,71 ; 1,82 (3s, 9H, $CH_3C=O$) ; 3,26 ; 3,69 ; 3,75 (3s, 9H, OCH_3) ; 4,09 (dd, 1H, $J_{6a,6b}= 11,9$ Hz, $J_{6a,5}= 5,8$ Hz, **H_{6a}**) ; 4,34 (dd, 1H, **H₅**) ; 4,58 (dd, 1H, $J_{2,3}= 2,8$ Hz, $J_{2,1}= 10,7$ Hz, **H₂**) ; 4,93 (dd, 1H, **H_{6b}**) ; 5,08 (d, 1H, **H₄**) ; 5,30 (d, 1H, **H₁**) ; 5,61 (t, 1H, **H₃**) ; 7,52 (s, 1H, **H_{6'}**).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,42 ; 20,57 ($CH_3C=O$) ; 56,01 ; 61,17 ; 62,20 (OCH_3) ; 60,14 (**C₆**) ; 63,8 (**C₁**) ; 67,79 (**C₃**) ; 69,33 (**C₄**) ; 74,95 (**C₂**) ; 75,64 (**C₅**) ; 110,69 (**C_{6'}**) ; 120,48 ; 127,39 ; 149,89 ; 152,78 ; 154,80 (**C_{qAr}**) ; 169,37 ; 169,41 ; 169,62 ; 170,72 (**C=O**).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-(prop-2-ényl)- β -D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (27) :**Formule brute** $C_{35}H_{42}O_6$ **Masse molaire**

558,71

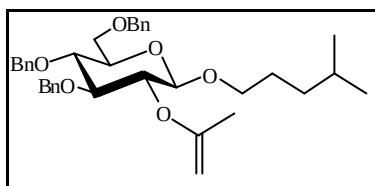
Le réactif de Pétasis est préparé à partir de dichlorure de dicyclopentadiényltitanocène (1g ; 4 mmol) dans de l'éther (16 ml) auquel est ajouté à 0°C et à l'abri de la lumière du méthyllithium (6 ml ; 1,4 M dans l'hexane ; 2,1 eq). Le mélange est agité pendant 1 heure. L'excès de méthyllithium est détruit par ajout d'eau (20 ml). La phase organique est séparée, puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le réactif de Pétasis est obtenu sous forme d'un solide orange (751 mg ; Rdt= 90%). Il est stocké en solution dans le toluène à 4°C.

A une solution de l'acétate **4** (518 mg ; 1,1 mmol) dans du toluène (5,4 ml) est ajouté le réactif de Pétasis en solution dans le toluène (~0,5M) (3,9 ml ; 1,7 eq). Le mélange est agité à l'abri de la lumière pendant 18 heures à 65°C. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt/Et₃N : 4/1/0,01) pour donner le composé **27** sous forme d'une huile incolore (200 mg ; Rdt= 39%).

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,45 à 1,58 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; 1,69 (s, 3H, CH_3) ; de 1,94 à 2,08 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 3,37 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,7$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,42 à 3,68 (m, 6H, H_2 , H_3 , H_5 , H_4 , H_{6a} , H_{6b}) ; 3,73 (dt, 1H, $CH_{\alpha' pent}$) ; 3,85 (tl, 2H, $J = 8,0$ Hz, $CH_2=C$) ; 4,32 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,5$ Hz, H_1) ; de 4,38 à 4,76 (m, 6H, CH_2-ph) ; de 4,89 à 4,95 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,71 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,08 à 7,28 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,97 (CH_3) ; 29,58 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 30,32 ($CH_{2\beta pent}$) ; 68,89 ; 69,55 ; 73,28 ; 74,86 ; 75,06 (C_6 , $CH_{2 pent}$, CH_2-ph) ; 75,13 ; 78,19 ; 79,65 ; 84,74 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) ; 84,50 ($CH_2=C$) ; 102,56 (C_1) ; 114,65 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,61 ; 127,74 ; 127,84 ; 128,22 ; 128,39 ; 128,54 (CH_{Ar}) ; 138,75 ($CH_{\delta pent}$) ; 139,17 ; 139,40 (C_{qAr}) ; 159,39 ($C=CH_2$).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-(prop-2-ényl)- β -D-glucopyranoside de 4-méthylpentyle (28) :



Formule brute

$C_{36}H_{46}O_6$

Masse molaire

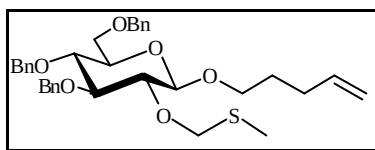
574,75

A une solution de l'acétate **4** (90 mg ; 0,16 mmol) dans un mélange toluène/pyridine (2/1 ; 2 ml) à -78°C est ajouté le réactif de Tebbe (Aldrich) en solution dans le toluène ($\sim 0,5\text{M}$) (481 μl ; 1,5 eq). Le mélange est agité à l'abri de la lumière à -78°C . après avoir laissé le mélange réactionnel revenir à température ambiante, le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt/Et₃N: 4/1/0,01) pour donner le composé **28** sous forme d'une huile incolore (11 mg ; Rdt= 12%).

SM (IS pos) m/z : 576,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Spectre RMN- ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 0,87 ; 0,89 ; 1,25 (3s, 9H, CH_3) ; de 1,48 à 1,72 (m, 5H, $\text{CH}_{2\beta\text{pent}}$, $\text{CH}_{2\gamma\text{pent}}$, $\text{CH}_{\epsilon\text{pent}}$) ; de 3,44 à 3,78 (m, 9H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $\text{CH}_{\alpha\text{pent}}$, $\text{CH}_2=\text{C}$) ; de 3,84 à 3,96 (m, 1H, $\text{CH}_{\alpha\text{pent}}$) ; 4,24 (d, 1H, $J_{1,2}=6,8\text{ Hz}$, H_1) ; de 4,49 à 4,66 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; de 4,76 à 4,98 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; de 7,11 à 7,44 (m, 15H, CH_{Ar}).

**3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-méthylthiométhyl- β -D-glucopyranoside de pent-4-ènyle
(29) :**



Formule brute

$C_{34}H_{42}O_6S$

Masse molaire

578,76

A une solution d'alcool **5** (200 mg ; 0,38 mmol) dans du CH_2Cl_2 (8 ml) à 0°C est ajouté NaH (18 mg ; 2 eq). Le mélange est agité pendant 15 minutes puis NaI (58 mg ; 1 eq) et le chlorure de méthylthiométhyle (32 μ l ; 1 eq) sont ajoutés. Après agitation à 0°C pendant 1 heure, le mélange est agité 4 heures supplémentaires à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau, séché sur $MgSO_4$, puis évaporé. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 5/1) pour donner le composé **29** sous forme d'une huile incolore (110 mg ; Rdt= 49%).

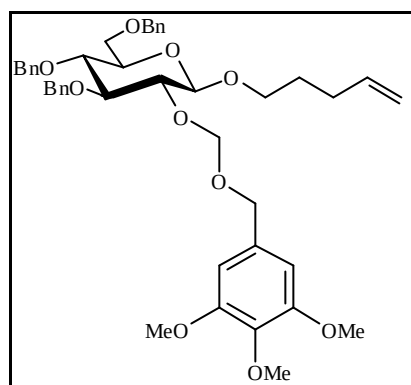
$[\alpha]_D^{+20}$ +0,3 (c=0,9 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 601,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,65 à 1,79 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,08 à 2,20 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 2,13 (s, 3H, CH_3) ; de 3,40 à 3,78 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_5 , H_4 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,93 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,4$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; de 4,29 à 4,37 (m, 1H, H_1) ; 4,52 et 4,79 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,8$ Hz, CH_2-ph) ; 4,54 et 4,62 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,90 (s, 2H, CH_2S) ; 4,83 et 4,95 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,1$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,93 à 5,09 (m, 2H, $CH_{2\delta pent}$) ; 5,78 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,09 à 7,48 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 14,77 (CH_3) ; 29,02 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 30,33 ($CH_{2\beta pent}$) ; 68,97 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,34 (C_6) ; 73,59 (CH_2S) ; 75,11 ; 75,70 ; 76,39 (CH_2-ph) ; 75,03 ; 78,10 ; 79,52 ; 84,46 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) ; 103,36 (C_1) ; 115,10 ($CH_{2\delta pent}$) ; 127,70 ; 127,80 ; 127,86 ; 128,08 ; 128,46 ; 128,49 (CH_{Ar}) ; 138,09 ($CH_{2\delta pent}$) ; 138,12 ; 138,27 ; 138,62 (C_{qAr}).

2-O-(3,4,5-Triméthoxybenzyloxyméthyl)-3,4,6-tri-O-benzyl-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ène (30) :



Formule brute

$C_{43}H_{52}O_{10}$

Masse molaire

728,87

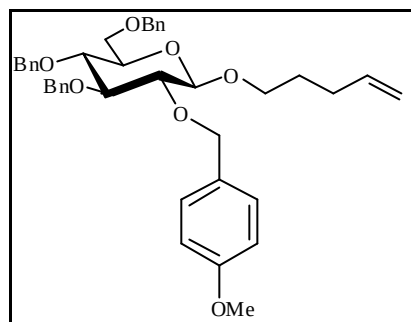
A une solution du composé **29** (85 mg ; 0,15 mmol) et d'alcool 3,4,5-triméthoxybenzylique (58 mg ; 2 eq) dans du CH_2Cl_2 (5 ml) est ajouté du tamis moléculaire 4Å. Après 1 heure d'agitation, le tétrafluoroborate de triméthoxyxonium (49 mg ; 2,2 eq) est ajouté à 0°C. Le mélange est agité 3 heures à 0°C puis une nuit à température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) pour donner le composé **30** sous forme d'une huile incolore (25 mg ; Rdt= 23%).

SM (IS pos) m/z : 746,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,54 à 1,81 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,05 à 2,18 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,42 à 4,00 (m, 8H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{2a pent}$) ; 3,78 ; 3,82 (2s, 9H, OCH_3) ; de 4,31 à 4,41 (m, 1H, H_1) ; de 4,52 à 4,67 (m, 5H, $O-CH_2-O$, CH_2-ph) ; de 4,76 à 5,08 (m, 7H, CH_2-ph , $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,79 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,44 (s, 2H, $H_{6'}$, $H_{2'}$) ; de 7,10 à 7,41 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 29,06 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 30,33 ($CH_{2\beta pent}$) ; 56,17 ; 60,95 (OCH_3) ; 68,94 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,36 (C_6) ; 73,03 ; 73,63 ; 75,13 ; 75,71 (CH_2-ph) ; 75,71 ; 78,04 ; 78,29 ; 84,70 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) ; 95,30 ($O-CH_2-O$) ; 103,28 (C_1) ; 104,60 ($C_{2'}$, $C_{6'}$) ; 115,11 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,63 ; 127,66 ; 127,77 ; 127,90 ; 127,95 ; 128,09 ; 128,48 ; 128,50 ; 128,55 (CH_{Ar}) ; 138,06 ($CH_{\delta pent}$) ; 133,83 ; 137,30 ; 138,10 ; 138,26 ; 138,59 ; 153,26 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-(4-méthoxybenzyl)- β -D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (33) :



Formule brute

$C_{40}H_{46}O_7$

Masse molaire

638,80

A une solution d'alcool **5** (500 mg ; 0,96 mmol) et de chlorure de 4-méthoxybenzyle (170 μ l ; 1,3 eq) dans du DMF (15 ml) à 0°C est ajouté du NaH (50 mg ; 1,3 eq). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. De l'AcOEt (20 ml) est ajouté. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 5/1) pour donner le composé **33** sous forme d'une huile incolore (613 mg ; Rdt= 92%).

$[\alpha]_D^{25} +12,2$ (c=0,8 ; $CHCl_3$).

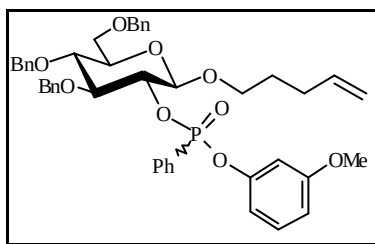
F : 65-66°C.

SM (IS pos) m/z : 662,0 ($M+Na$)⁺ ; 640,0 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,71 à 1,84 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,12 à 2,25 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,39 à 3,74 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , CH_{apent}) ; 3,79 (s, 3H, OCH_3) ; 3,97 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,5$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,4$ Hz, CH_{apent}) ; 4,37 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,82$ Hz, H_1) ; 4,52 et 4,81 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,9$ Hz, CH_2-ph) ; 4,55 et 4,61 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,66 et 4,87 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,6$ Hz, CH_2-ph) ; 4,77 et 4,92 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,0$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,95 à 5,10 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,84 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,83 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_3' , H_5') ; de 7,11 à 7,39 (m, 17H, H_2' , H_6' , CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 28,85 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 30,10 ($CH_{2\beta pent}$) ; 54,88 (OCH_3) ; 68,74 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,01 (C_6) ; 73,21 ; 74,24 ; 74,75 ; 75,40 (CH_2-ph) ; 74,65 ; 77,79 ; 81,72 ; 84,55 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) ; 103,54 (C_1) ; 113,57 (C_3' , C_5') ; 114,86 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,35 ; 127,39 ; 127,52 ; 127,57 ; 127,60 ; 127,75 ; 128,16 (CH_{Ar}) ; 129,64 (C_2' , C_6') ; 138,58 ($CH_{\delta pent}$) ; 130,46 ; 137,84 ; 138,03 ; 159,06 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-*O*-benzyl-2-*O*-[3-méthoxyphénoxy(phénylphosphoryl)]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ène (34)



Formule brute
C₄₅H₄₉O₉P

Masse molaire
764,85

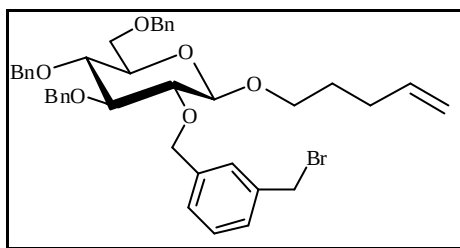
A une solution d'alcool **5** (300 mg ; 0,58 mmol) dans du THF (8 ml) à -78°C est ajouté un mélange de dichlorophénylphosphine (393 µl ; 5 eq) et de Et₃N (125 µl ; 1,5 eq) dans du THF (8 ml). Le mélange est agité pendant 24 heures en laissant la température revenir à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans du THF (10 ml), et un mélange de 3-méthoxyphénol (72 mg ; 1 eq) et de Et₃N (161 µl ; 2 eq) est ajouté. Après agitation pendant 72 heures à température ambiante, le mélange est refroidi à -10°C et une solution de *t*-BuOOH dans le CH₂Cl₂ (223 µl, ~3,9 M, 1,5 eq) est ajouté. Après agitation pendant 2 heures, le milieu réactionnel est traité avec un excès de NaHCO₃, filtré, séché avec MgSO₄ et évaporé. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) pour donner le composé **34** sous forme d'une huile incolore (25 mg ; Rdt= 6%).

SM (IS pos) *m/z* : 787,5 (M+Na)⁺ ; 782,5 (M+NH₄)⁺ ; 765,5 (M+H)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) de 1,20 à 1,43 (m, 2H, CH_{2βpent}) ; de 1,56 à 1,74 (m, 2H, CH_{2βpent}) ; de 1,80 à 1,93 (m, 2H, CH_{2γpent}) ; de 2,00 à 2,14 (m, 2H, CH_{2γpent}) ; de 3,07 à 3,18 (m, 1H, CH_{a pent}) ; de 3,42 à 3,90 (m, 21H, 2xH₂, 2xH₃, 2xH₄, 2xH₅, 2xH_{6a}, 2xH_{6b}, 3xCH_{a pent}, 2xOCH₃) ; 4,40 (d, 1H, J_{1,2}= 7,8 Hz, H₁) ; 4,47 et 5,03 (m, 16H, 6xCH_{2-ph}, 2xCH_{2epent}) ; de 5,55 à 5,82 (m, 2H, 2xCH_{δpent}) ; 6,40 à 6,75 (m, 8H, 2xH_{2'}, 2xH_{4'}, 2xH_{5'}, 2xH_{6'}) ; de 6,95 à 7,55 (m, 34H, CH_{Ar}) ; de 7,80 à 7,91 (m, 4H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl₃) : Signaux dédoublés en raison de la présence de diastéréoisomères dûs au phosphore stéréogène : δ (ppm) 28,70 ; 29,70 (CH_{2γpent}) ; 30,31 ; 30,45 (CH_{2βpent}) ; 55,66 ; 55,71 (OCH₃) ; 69,07 ; 69,12 ; 69,61 ; 69,78 ; 73,87 ; 75,30 ; 75,35 ; 75,39 (2xCH_{2αpent}, 2xC₆, 6xCH_{2-ph}) ; 75,44 ; 78,27 ; 78,35 ; 78,75 ; 78,93 ; 84,06 (2xC₂, 2xC₃, 2xC₄, 2xC₅) ; 101,65 ; 101,71 (2xC₁) ; 106,83 ; 106,91 ; 111,10 ; 111,16 ; 111,18 ; 113,11 ; 113,18 ; 113,20 (2xC_{2'}, 2xC_{4'}, 2xC_{5'}, 2xC_{6'}) ; 114,96 ; 115,07 (2xCH_{2epent}) ; 127,48 ; 127,76 ; 127,78 ; 128,01 ; 128,03 ; 128,05 ; 128,20 ; 128,30 ; 128,37 ; 128,52 ; 128,82 ; 132,47 ; 132,53 ; 132,64 ; 132,69 ; 132,79 ; 132,95 (CH_{Ar}) ; 138,24 ; 138,27 ; 138,47 ; 138,50 ; 138,54 ; 138,60 ; 138,67 ; 151,74 ; 151,83 ; 151,98 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-(3-bromométhylbenzyl)-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (35) :

**Formule brute** $C_{40}H_{45}O_6Br$ **Masse molaire**

701,69

A une solution de l'alcool **5** (500 mg ; 0,96 mmol) dans du DMF (4 ml) est ajouté à 0°C du NaH (47 mg ; 2 eq). Après agitation pendant 1 heure à cette température, le mélange est transféré sur une solution de *a-a'*-dibromo-*méta*-xylène (509 mg ; 2 eq) dans du DMF (10 ml). Le mélange est agité pendant 1 heure en laissant la température revenir à température ambiante. L'excès de NaH est hydrolysé par ajout d'eau (15 ml) puis de l'AcOEt est ajouté (50 ml). La phase organique est séparée, lavée à l'eau (4x 15 ml), séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) pour donner le composé **35** sous forme d'une huile incolore (471 mg ; Rdt = 70%).

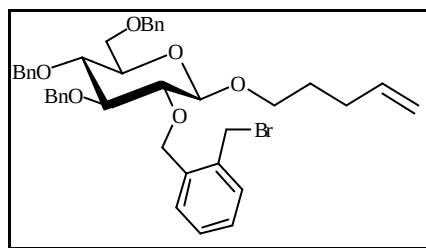
$[a]_D^{25} +11,3$ (c=1,6 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 720,5 ; 718,5 ($M+NH_4$)⁺ ; 703,5 ; 701,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,68 à 1,83 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,10 à 2,23 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,38 à 3,79 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,97 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 9,4$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,4$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; 4,35 (s, 2H, CH_2-ph) ; 4,39 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,8$ Hz, H_1) ; 4,53 et 4,81 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,0$ Hz, CH_2-ph) ; 4,54 et 4,62 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,1$ Hz, CH_2-ph) ; 4,70 et 4,93 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,0$ Hz, CH_2-ph) ; 4,82 et 4,91 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,5$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,93 à 5,07 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,82 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,11 à 7,39 (m, 19H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 29,04 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,29 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 33,46 (CH_2-Br) ; 68,98 (C_6) ; 69,37 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 73,53 ; 74,41 ; 75,05 ; 75,64 (CH_2-ph) ; 74,92 ; 77,97 ; 82,35 ; 84,72 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 103,62 (C_1) ; 115,04 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,65 ; 127,70 ; 127,83 ; 128,04 ; 128,11 ; 128,40 ; 128,44 ; 128,63 ; 128,85 (CH_{Ar}) ; 137,90 ; 138,14 ; 138,23 ; 138,71 ; 139,25 (C_{qAr}) ; 138,07 ($CH_{\delta pent}$).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-(2-bromométhylbenzyl)- β -D-glucopyranoside de pent-4-ène (36) :



Formule brute
C₄₀H₄₅O₆Br

Masse molaire
701,69

Le composé **36** est obtenu à partir de l'alcool **5** et de α,α' -dibromo-*ortho*-xylène selon la même procédure que pour le composé **35** avec un rendement de 83% sous forme d'une huile incolore.

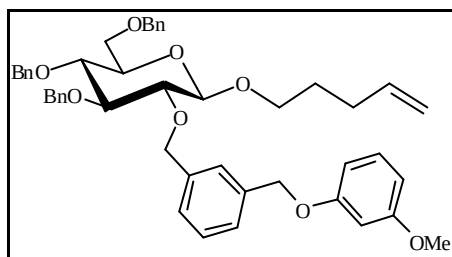
[α]_D +7,4 (c=1,5 ; CHCl₃).

SM (IS pos) m/z : 720,5 ; 718,5 (M+NH₄)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) de 1,78 à 1,93 (m, 2H, CH₂ β pent) ; de 2,16 à 2,28 (m, 2H, CH₂ γ pent) ; de 3,46 à 3,84 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H_{6a}, H_{6b}, CH α pent) ; 4,02 (dt, 1H, J _{α,β} = 9,6 Hz, J _{α,β} = 6,8 Hz, CH α pent) ; 4,45 (d, 1H, J_{1,2} = 7,6 Hz, H₁) ; de 4,54 à 4,72 (m, 5H, CH₂-ph) ; de 4,80 à 5,20 (m, 5H, CH₂-ph) ; de 4,97 à 5,13 (m, 2H, CH₂ ϵ pent) ; 5,83 (ddt, 1H, J _{δ,ϵ} = 10,5 Hz, J _{δ,ϵ} = 17,0 Hz, J _{δ,γ} = 6,5 Hz, CH δ pent) ; de 7,12 à 7,49 (m, 19H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 29,06 (CH₂ β pent) ; 30,34 (CH₂ γ pent) ; 31,09 (CH₂-Br) ; 68,94 (C₆) ; 69,43 (CH₂ α pent) ; 72,02 ; 73,56 ; 75,05 ; 75,59 (CH₂-ph) ; 74,98 ; 78,15 ; 82,17 ; 84,78 (C₅, C₄, C₃, C₂) ; 103,44 (C₁) ; 115,00 (CH₂ ϵ pent) ; 127,64 ; 127,65 ; 127,68 ; 127,84 ; 128,04 ; 128,43 ; 128,47 ; 128,57 ; 128,89 ; 130,4 ; 130,64 (CH_{Ar}) ; 136,53 ; 137,01 ; 138,13 ; 138,25 ; 138,62 (C_{qAr}) ; 138,11 (CH δ pent).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[3-(3-méthoxyphénoxyméthyl)benzyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (37) :

**Formule brute** $C_{47}H_{52}O_8$ **Masse molaire**

744,93

A une solution de 3-méthoxyphénol (86 μ l, 2 eq) dans du DMF (5 ml) est ajouté à 0°C du NaH (35 mg ; 2,2 eq). Après agitation pendant 1 heure à cette température, le mélange est transféré sur une solution de composé **35** (280 mg ; 0,4 mmol) dans du DMF (5 ml). Le mélange est agité pendant 1 heure en laissant revenir à température ambiante. L'excès de NaH est détruit par ajout d'eau (10 ml) puis de l'AcOEt est ajouté (30 ml), la phase organique est lavée à l'eau (4x 10 ml), séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 9/1) pour donner le composé **37** sous forme d'une huile incolore (270 mg ; Rdt = 81%).

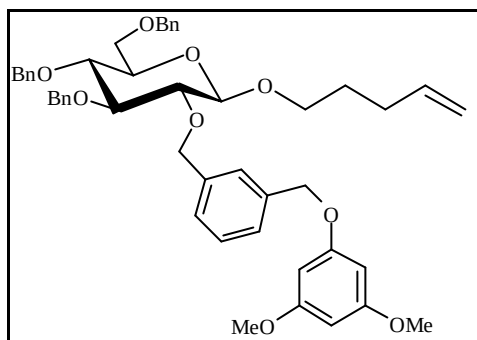
$[\alpha]_D^{+25} +6,6$ (c=1,7 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 767,5 ($M+Na$)⁺ ; 762,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,69 à 1,84 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,09 à 2,24 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,39 à 3,81 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,75 (s, 3H, OCH_3) ; 3,97 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,4$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,3$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; 4,39 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,8$ Hz, H_1) ; de 4,48 à 4,66 (m, 3H, CH_2-ph) ; de 4,69 à 4,86 (m, 3H, CH_2-ph) ; 4,94 (s, 4H, CH_2-ph) ; 4,88 et 5,07 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,82 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 6,46 à 6,61 (m, 3H, $H_{6'}$, $H_{5'}$, $H_{4'}$) ; de 7,10 à 7,44 (m, 20H, CH_{Ar} , $H_{2'}$).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 29,12 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,36 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 55,36 (OCH_3) ; 69,08 (C_6) ; 69,48 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,97 ; 73,61 ; 74,75 ; 75,13 ; 75,74 (CH_2-ph) ; 74,97 ; 78,04 ; 82,41 ; 84,81 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 103,73 (C_1) ; 101,46 ; 106,67 ; 107,01 ; 107,03 ($C_{6'}$, $C_{5'}$, $C_{4'}$) ; 115,06 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 126,94 ; 127,30 ; 127,71 ; 127,84 ; 127,89 ; 128,11 ; 128,50 ; 128,74 ; 129,97 (CH_{Ar}) ; 138,17 ($CH_{\delta pent}$) ; 138,21 ; 138,31 ; 138,76 ; 160,15 ; 160,93 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[3-(3,5-diméthoxyphénoxyméthyl)benzyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (38) :



Formule brute

 $C_{48}H_{54}O_9$

Masse molaire

774,95

Le composé **38** est obtenu à partir du bromure benzylique **35** et de 3,5-diméthoxyphénol selon la même procédure que pour le composé **37**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 7/1). Le composé **38** est obtenu avec un rendement de 79% sous forme d'une huile incolore.

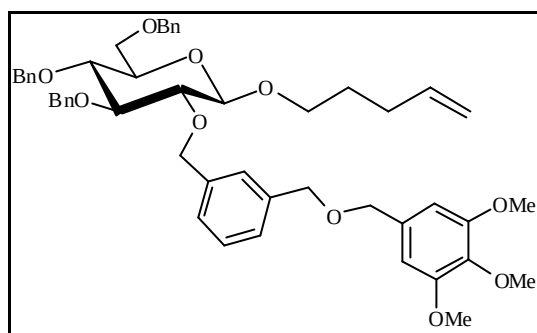
$[\alpha]_D^{+6,9}$ (c=1,7 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 813,5 ($M+K$)⁺ ; 797,5 ($M+Na$)⁺ ; 792,5 ($M+NH_4$)⁺ ; 775,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,69 à 1,83 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,10 à 2,22 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,41 à 3,80 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,71 (s, 6H, OCH_3) ; 3,97 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,4$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,4$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; 4,39 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,1$ Hz, H_1) ; de 4,49 à 4,65 (m, 3H, CH_2-ph) ; 4,49 et 5,07 (m, 9H, CH_2-ph , $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,81 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,08 (t, 1H, $J_{4',2'} = J_{4',6'} = 1,9$ Hz, $H_{4'}$) ; 6,13 (d, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$) ; de 7,12 à 7,43 (m, 19H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 29,12 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,36 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 55,43 (OCH_3) ; 69,08 (C_6) ; 69,47 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 70,03 ; 73,60 ; 74,73 ; 75,12 ; 75,74 (CH_2-ph) ; 74,97 ; 78,02 ; 82,41 ; 84,80 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 93,29 ($C_{4'}$) ; 93,83 ($C_{6'}$, $C_{2'}$) ; 103,72 (C_1) ; 115,06 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,00 ; 127,36 ; 127,71 ; 127,84 ; 127,88 ; 128,09 ; 128,47 ; 128,74 (CH_{Ar}) ; 138,16 ($CH_{\delta pent}$) ; 137,08 ; 138,22 ; 138,31 ; 138,75 ; 139,00 ; 160,80 ; 161,59 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[3-(3,4,5-triméthoxybenzyloxyméthyl)benzyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (39) :



Formule brute
C₅₀H₅₈O₁₀

Masse molaire
819,00

Le composé **39** est obtenu à partir du bromure benzylique **35** et d'alcool 3,4,5-triméthoxybenzylique selon la même procédure que pour le composé **37**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 8/1). Le composé **39** est obtenu avec un rendement de 77% sous forme d'une huile incolore.

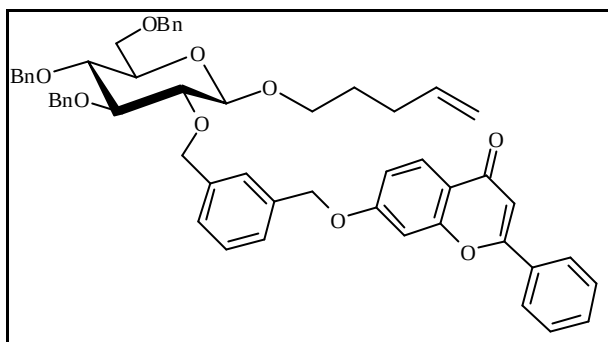
[α]_D +6,1 (c=1,3 ; CHCl₃).

SM (IS pos) m/z : 837,5 (M+NH₄)⁺ ; 820,0 (M+H)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) de 1,68 à 1,83 (m, 2H, CH₂ β _{pent}) ; de 2,10 à 2,22 (m, 2H, CH₂ γ _{pent}) ; de 3,40 à 3,78 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H_{6a}, H_{6b}, CH α _{pent}) ; 3,83 (s, 9H, OCH₃) ; 3,97 (dt, 1H, J _{α,α'} = 9,4 Hz, J _{α,β} = 6,4 Hz, CH α _{pent}) ; 4,39 (d, 1H, J_{1,2} = 7,8 Hz, H₁) ; 4,45 (s, 2H, CH₂-ph) ; 4,50 (s, 2H, CH₂-ph) ; de 4,51 à 4,66 (m, 3H, CH₂-ph) ; 4,69 et 4,85 (m, 3H, CH₂-ph) ; de 4,88 à 5,07 (m, 4H, CH₂-ph, CH₂ ϵ _{pent}) ; 5,82 (ddt, 1H, J _{δ,ϵ} = 10,5 Hz, J _{δ,ϵ} = 17,0 Hz, J _{δ,γ} = 6,5 Hz, CH δ _{pent}) ; 6,56 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}) ; de 7,11 à 7,36 (m, 19H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 29,11 (CH₂ β _{pent}) ; 30,36 (CH₂ γ _{pent}) ; 56,19 ; 60,95 (OCH₃) ; 69,06 (C₆) ; 69,45 (CH₂ α _{pent}) ; 72,23 ; 72,41 ; 73,60 ; 74,84 ; 75,12 ; 75,73 (CH₂-ph) ; 74,97 ; 78,03 ; 82,43 ; 84,80 (C₅, C₄, C₃, C₂) ; 103,71 (C₁) ; 104,73 (C_{6'}, C_{2'}) ; 115,05 (CH₂ ϵ _{pent}) ; 127,23 ; 127,63 ; 127,68 ; 127,71 ; 127,88 ; 128,09 ; 128,47 ; 128,50 ; 128,66 ; 134,08 (CH_{Ar}) ; 138,16 (CH δ _{pent}) ; 137,47 ; 138,20 ; 138,29 ; 138,42 ; 138,74 ; 138,83 ; 153,38 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[3-(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yloxyméthylbenzyl)]- β -D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (40) :



Formule brute
C₅₅H₅₄O₉

Masse molaire
859,02

Le composé **40** est obtenu à partir du bromure benzylique **35** et de la 7-hydroxyflavone selon la même procédure que pour le composé **37**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 7/1). Le composé **40** est obtenu avec un rendement de 72% sous forme d'un solide blanc.

[α]_D +6,6 (c=1,4 ; CHCl₃).

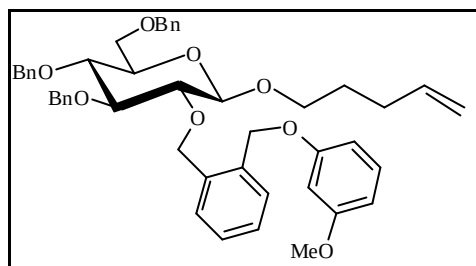
F : 98-100°C (AcOEt /EP).

SM (IS pos) m/z : 881,5 (M+Na)⁺ ; 860,0 (M+H)⁺.

Spectre RMN-¹H (C₆D₆) : δ (ppm) de 1,54 à 1,71 (m, 2H, CH₂ β _{pent}) ; de 2,01 à 2,15 (m, 2H, CH₂ γ _{pent}) ; de 3,35 à 3,47 (m, 1H, CH α _{pent}) ; de 3,56 à 3,80 (m, 6H, H₂, H₃, H₄, H₅, H_{6a}, H_{6b}) ; 3,93 (dt, 1H, J _{α,α'} = 9,4 Hz, J _{α,β} = 6,3 Hz, CH α _{pent}) ; 4,37 (d, 1H, J_{1,2} = 7,5 Hz, H₁) ; de 4,54 à 4,63 (m, 3H, CH₂-ph) ; de 4,76 à 5,13 (m, 8H, CH₂-ph, CH₂ ϵ _{pent}) ; 5,73 (ddt, 1H, J _{δ,ϵ} = 10,5 Hz, J _{δ,ϵ'} = 17,0 Hz, J _{δ,γ} = 6,5 Hz, CH δ _{pent}) ; de 6,68 à 6,81 (m, 3H, CH_{Ar}) ; de 7,00 à 7,59 (m, 25H, CH_{Ar}) ; 8,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (C₆D₆) : δ (ppm) 29,48 (CH₂ β _{pent}) ; 30,63 (CH₂ γ _{pent}) ; 69,07 (C₆) ; 69,44 (CH₂ α _{pent}) ; 70,32 ; 73,58 ; 74,46 ; 75,01 ; 75,55 (CH₂-ph) ; 75,47 ; 78,38 ; 82,68 ; 85,16 (C₅, C₄, C₃, C₂) ; 104,14 (C₁) ; 101,98 ; 108,31 ; 114,65 (CH_{Ar}) ; 114,66 (CH₂ ϵ _{pent}) ; 118,98 (C_{qAr}) ; 126,11 ; 126,30 ; 126,72 ; 127,22 ; 127,71 ; 127,75 ; 127,90 ; 127,96 ; 128,33 ; 128,51 ; 128,58 ; 128,77 ; 128,90 (CH_{Ar}) ; 130,96 (CH δ _{pent}) ; 136,48 ; 138,30 ; 138,99 ; 139,22 ; 139,56 ; 140,03 ; 158,10 ; 162,47 ; 163,21 (C_{qAr}) ; 176,71 (C=O).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[2-(3-méthoxyphénoxyméthyl)benzyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (41) :

**Formule brute** $C_{47}H_{52}O_8$ **Masse molaire**

744,93

Le composé **41** est obtenu à partir du bromure benzylique **36** et du 3-méthoxyphénol selon la même procédure que pour le composé **37**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 9/1). Le composé **41** est obtenu avec un rendement de 86% sous forme d'une huile incolore.

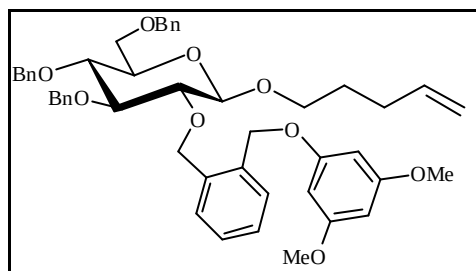
$[\alpha]_D^{+1,1}$ (c=1,0 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 762,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,58 à 1,74 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 1,98 à 2,11 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,39 à 3,81 (m, 7H, $H_2, H_3, H_4, H_5, H_{6a}, H_{6b}, CH_{\alpha pent}$) ; 3,75 (s, 3H, OCH_3) ; 3,91 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,5$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,8$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; 4,36 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,5$ Hz, H_1) ; de 4,49 à 4,65 (m, 3H, CH_2-ph) ; de 4,73 à 4,88 (m, 4H, CH_2-ph) ; de 4,88 à 5,01 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; de 5,03 à 5,14 (m, 3H, CH_2-ph) ; 5,73 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 6,47 à 6,54 (m, 3H, $H_{6'}, H_{4'}, H_{2'}$) ; de 7,09 à 7,44 (m, 20H, $CH_{Ar}, H_{5'}$).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 29,09 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,31 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 55,40 (OCH_3) ; 67,87 (C_6) ; 69,10 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,48 ; 72,29 ; 73,65 ; 75,14 ; 75,73 (CH_2-ph) ; 75,04 ; 78,17 ; 82,45 ; 84,88 (C_5, C_4, C_3, C_2) ; 101,52 (C_1) ; 101,56 ; 103,62 ; 106,71 ; 107,03 ($C_{6'}, C_{5'}, C_{4'}, C_{2'}$) ; 114,98 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,64 ; 127,71 ; 127,76 ; 127,88 ; 127,92 ; 128,15 ; 128,19 ; 128,30 ; 128,50 ; 128,52 ; 128,56 ; 128,76 ; 129,50 ; 130,00 ; 135,92 ; 136,83 (CH_{Ar}) ; 138,19 ($CH_{\delta pent}$) ; 138,25 ; 138,37 ; 138,71 ; 160,19 ; 160,98 (C_{qAr}).

3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-*O*-[2-(3,5-diméthoxyphénoxyméthyl)benzyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (42) :



Formule brute

$C_{48}H_{54}O_9$

Masse molaire

774,96

Le composé **42** est obtenu à partir du bromure benzylique **36** et du 3,5-diméthoxyphénol selon la même procédure que pour le composé **37**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 7/1). Le composé **42** est obtenu avec un rendement de 87% sous forme d'une huile incolore.

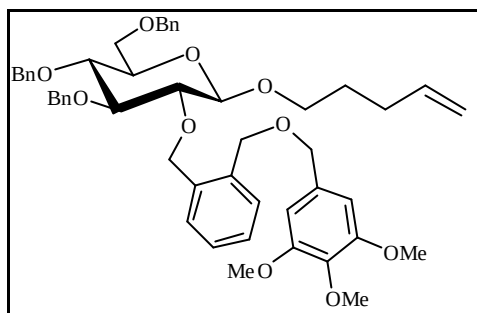
$[\alpha]_D^{+1,2}$ (c=1,0 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 797,5 ($M+Na$)⁺ ; 792,5 ($M+NH_4$)⁺ ; 775,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,57 à 1,76 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 1,98 à 2,12 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,39 à 3,78 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,70 (s, 6H, OCH_3) ; 3,89 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,7$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,7$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; 4,36 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,5$ Hz, H_1) ; de 4,49 à 4,66 (m, 3H, CH_2-ph) ; de 4,73 à 4,88 (m, 4H, CH_2-ph) ; de 4,88 à 5,01 (m, 3H, CH_2-ph) ; de 5,03 à 5,14 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,74 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,08 (t, 1H, $J_{4',2'} = J_{4',6'} = 2,2$ Hz, $H_{4'}$) ; 6,14 (d, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$) ; de 7,09 à 7,46 (m, 19H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 28,97 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,17 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 55,31 (OCH_3) ; 67,81 (C_6) ; 68,97 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,34 ; 72,19 ; 73,50 ; 74,99 ; 75,61 (CH_2-ph) ; 74,91 ; 78,03 ; 82,38 ; 84,76 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 93,18 ; 93,81 ($C_{6'}$, $C_{4'}$, $C_{2'}$) ; 103,49 (C_1) ; 114,85 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,58 ; 127,64 ; 127,80 ; 128,00 ; 128,08 ; 128,22 ; 128,34 ; 128,37 ; 128,40 ; 128,43 ; 128,74 ; 129,42 (CH_{Ar}) ; 136,8 ($CH_{\delta pent}$) ; 135,12 ; 138,07 ; 138,15 ; 138,24 ; 138,58 ; 160,71 ; 161,52 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[2-(3,4,5-triméthoxybenzyloxyméthyl)benzyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (43) :



Formule brute

$C_{50}H_{58}O_{10}$

Masse molaire

819,00

Le composé **43** est obtenu à partir du bromure benzylique **36** et de l'alcool 3,4,5-triméthoxybenzylique selon la même procédure que pour le composé **37**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 8/1). Le composé **43** est obtenu avec un rendement de 86% sous forme d'une huile incolore.

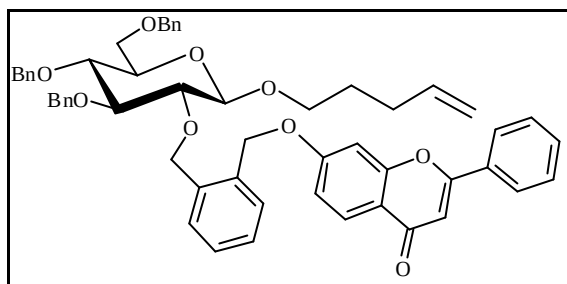
$[\alpha]_D^{+3,5}$ (c=1,1 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 836,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,67 à 1,77 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,03 à 2,17 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,39 à 3,99 (m, 8H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{2\alpha pent}$) ; 3,83 (s, 9H, OCH_3) ; 4,36 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,8$ Hz, H_1) ; 4,39 (s, 2H, CH_2-ph) ; 4,53 et 5,06 (2d, 2H, $J_{AB} = 11,6$ Hz, CH_2-ph) ; 4,55 et 4,62 (2d, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,61 (s, 2H, CH_2-ph) ; 4,78 et 4,80 (2d, 2H, $J_{AB} = 10,9$ Hz, CH_2-ph) ; 4,77 et 5,81 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,2$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,90 à 5,03 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,77 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,55 (s, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$) ; de 7,12 à 7,49 (m, 19H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 29,10 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,32 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 56,19 ; 60,95 (OCH_3) ; 69,01 (C_6) ; 69,42 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,89 ; 72,01 ; 72,45 ; 73,57 ; 75,08 ; 75,60 (CH_2-ph) ; 74,95 ; 78,12 ; 82,35 ; 84,79 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 103,62 (C_1) ; 104,64 ($C_{6'}$, $C_{2'}$) ; 115,03 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,63 ; 127,71 ; 127,79 ; 127,87 ; 127,97 ; 128,06 ; 128,42 ; 128,46 ; 128,49 ; 128,77 (CH_{Ar}) ; 138,10 ($CH_{\delta pent}$) ; 134,14 ; 136,18 ; 137,06 ; 138,42 ; 138,16 ; 138,27 ; 138,69 ; 153,34 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[3-(4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yloxy)méthylbenzyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ényle (44) :



Formule brute

$C_{55}H_{54}O_9$

Masse molaire

859,02

Le composé **44** est obtenu à partir de bromure benzylique **36** et de 7-hydroxyflavone selon la même procédure que pour le composé **37**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 6/1). Le composé **44** est obtenu avec un rendement de 57% sous forme d'un solide blanc.

$[\alpha]_D^{+20}$ +2,9 (c=1,2 ; $CHCl_3$).

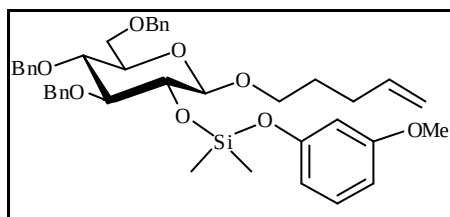
F : 108-110°C (AcOEt /EP).

SM (IS pos) m/z : 860,0 (M+H)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 1,60 à 1,75 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 1,99 à 2,11 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,40 à 3,78 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,92 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,4$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,7$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; 4,40 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,5$ Hz, H_1) ; de 4,48 à 4,64 (m, 3H, CH_2-ph) ; de 4,76 à 4,99 (m, 6H, CH_2-ph , $CH_{2\epsilon pent}$) ; de 5,05 à 5,29 (m, 3H, CH_2-ph) ; 5,72 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,74 (s, 1H, $H_{3'}$) ; de 6,94 à 7,02 (m, 2H, CH_{Ar}) ; de 7,10 à 7,54 (m, 22H, CH_{Ar}) ; de 7,81 à 7,89 (m, 2H, CH_{Ar}) ; 8,12 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 29,90 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,09 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 68,21 (C_6) ; 68,74 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,15 ; 72,21 ; 73,40 ; 74,91 ; 75,46 (CH_2-ph) ; 74,84 ; 78,00 ; 82,11 ; 84,69 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 103,31 (C_1) ; 101,45 ; 107,49 ; 114,85 (CH_{Ar}) ; 114,91 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 117,94 (C_{qAr}) ; 126,08 ; 127,00 ; 127,45 ; 127,52 ; 127,56 ; 127,70 ; 127,88 ; 128,29 ; 128,33 ; 128,44 ; 128,48 ; 128,94 ; 129,73 ; 131,33 ; 131,77 (CH_{Ar}) ; 137,73 ($CH_{\delta pent}$) ; 136,53 ; 137,96 ; 138,06 ; 138,43 ; 157,83 ; 162,89 ; 163,15 (C_{qAr}) ; 177,67 (C=O).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[diméthyl(3-méthoxyphénoxy)silyl]- β -D-glucopyranoside de pent-4-ène (46) :

**Formule brute** $C_{41}H_{50}O_8Si$ **Masse molaire**

698,94

A une solution d'alcool **5** (1 g ; 1,93 mmol) dans du THF (15 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté du n -BuLi (848 μ l ; 2,5 M dans du THF ; 1,1 eq). Après agitation pendant 30 minutes, Me_2SiCl_2 (1,64 ml ; 7 eq) fraîchement distillé est ajouté à $-78^{\circ}C$, puis le mélange est agité 2 heures à température ambiante et le solvant est évaporé sous vide pendant 1 heure. Une solution de 3-méthoxyphénol (480 mg ; 2 eq) et d'imidazole (395 mg ; 3 eq) dans du THF (3 ml) est alors transférée sur le dérivé 2-O-chlorodiméthylsilyle. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans de l'AcOEt (20 ml), la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 6/1) pour donner le composé **46** sous forme d'une huile incolore (1 g ; Rdt = 74%).

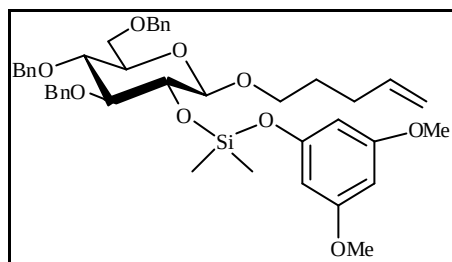
$[a]_D -9,1$ ($c=1,4$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : m/z 716,5 ($M+NH_4$) $^{+}$.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,29 ; 0,33 (2s, 6H, CH_3Si) ; de 1,60 à 1,79 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,01 à 2,17 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,30 à 4,05 (m, 11H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{2a pent}$, OCH_3) ; 4,28 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,5$ Hz, H_1) ; 4,52 et 4,81 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,52 et 4,61 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,78 et 4,93 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,5$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,90 à 5,03 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,74 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 6,44 à 6,59 (m, 3H, $H_{6'}$, $H_{2'}$, $H_{4'}$) ; 7,06 (t, 1H, $J_{5',6'} = J_{5',4'} = 8,0$ Hz, $H_{5'}$) ; de 7,10 à 7,39 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) -1,75 ; -1,51 (CH_3Si) ; 28,88 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 30,26 ($CH_{2\beta pent}$) ; 55,26 (OCH_3) ; 69,04 (C_6) ; 69,60 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 73,60 ; 75,06 ; 75,65 (CH_2-ph) ; 75,02 ; 76,25 ; 77,90 ; 85,74 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) ; 103,04 (C_1) ; 106,11 ; 107,17 ; 112,37 ($C_{2'}$, $C_{4'}$, $C_{6'}$) ; 114,85 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,57 ; 127,71 ; 127,84 ; 127,89 ; 128,04 ; 128,38 ; 128,46 ; 128,48 (CH_{Ar}) ; 129,75 ($C_{5'}$) ; 138,21 ($CH_{\delta pent}$) ; 138,25 ; 138,72 ; 155,92 ; 160,76 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[diméthyl(3,5-diméthoxyphénoxy)silyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (47) :

**Formule brute** $C_{42}H_{52}O_9Si$ **Masse molaire**

728,95

Le composé **47** est obtenu à partir de l'alcool **5**, de dichlorodiméthylsilane et du 3,5-diméthoxyphénol selon la même procédure que pour le composé **46**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 6/1). Le composé **47** est obtenu avec un rendement de 57% sous forme d'une huile incolore.

SM (IS pos) : m/z 747,0 ($M+NH_4$)⁺.

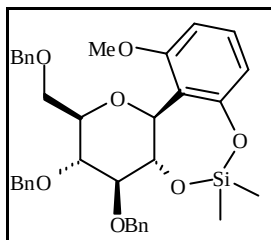
Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 0,39 ; 0,43 (2s, 6H, CH₃Si) ; de 1,57 à 1,79 (m, 2H, CH₂ β _{pent}) ; de 2,05 à 2,18 (m, 2H, CH₂ γ _{pent}) ; de 3,39 à 3,93 (m, 14H, H₂, H₃, H₄, H₅, H_{6a}, H_{6b}, CH_{2a}_{pent}, 2xOCH₃) ; 4,30 (d, 1H, J_{1,2}= 7,6 Hz, H₁) ; 4,56 et 4,83 (2d, AB, 2H, J_{AB}= 10,8 Hz, CH₂-ph) ; 4,56 et 4,64 (2d, AB, 2H, J_{AB}= 12,2 Hz, CH₂-ph) ; 4,79 et 4,96 (2d, AB, 2H, J_{AB}= 10,8 Hz, CH₂-ph) ; de 4,91 à 5,07 (m, 2H, CH₂ ϵ _{pent}) ; 5,80 (ddt, 1H, J _{δ,ϵ} = 10,5 Hz, J _{δ,ϵ} = 17,0 Hz, J _{δ,γ} = 6,5 Hz, CH δ _{pent}) ; de 6,10 à 6,19 (m, 3H, H_{6'}, H_{2'}, H_{4'}) ; de 7,11 à 7,47 (m, 15H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) -0,25 ; 0,01 (CH₃Si) ; 30,42 (CH₂ γ _{pent}) ; 31,81 (CH₂ β _{pent}) ; 56,87 (OCH₃) ; 70,58 ; 71,17 (C₆, CH₂ α _{pent}) ; 75,13 ; 76,61 ; 77,21 (CH₂-ph) ; 76,56 ; 77,20 ; 77,82 (C₃, C₄, C₅) ; 87,29 (C₂) ; 95,52 ; 100,26 (C_{2'}, C_{4'}, C_{6'}) ; 104,56 (C₁) ; 116,38 (CH₂ ϵ _{pent}) ; 129,13 ; 129,25 ; 129,42 ; 129,48 ; 129,58 ; 129,91 ; 130,02 (CH_{Ar}) ; 139,81 (CH δ _{pent}) ; 139,75 ; 139,82 ; 158,04 ; 162,88 (C_{qAr}).

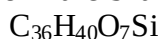
Réaction du composé **46** avec IDCP :

Une solution du composé **46** (320 mg ; 0,46 mmol) dans du CH_2Cl_2 (15 ml) est agitée en présence de tamis moléculaire 4 Å pendant 1 heure. IDCP (409 mg ; 2 eq) est alors ajouté. Le mélange est agité à l'abri de la lumière et à température ambiante pendant 4 heures. Après filtration, lavage avec une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), HCl aqueux (0,5 M), puis avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , la phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée. Le résidu contenant les produits **48**, **49** et **50** est soumis à une séparation sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1) ce qui a permis d'isoler un échantillon de **48** suffisamment pur pour l'analyse.

2-(3,4,6-Tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-3-méthoxyphénol, O-1,O-2'-diméthylsilylène (**48**) :



Formule brute



Masse molaire

612,70

$[\alpha]_{\text{D}} +44,5$ ($c=1,1$; CHCl_3).

SM (IS pos) : m/z 631,5 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ ; 613,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

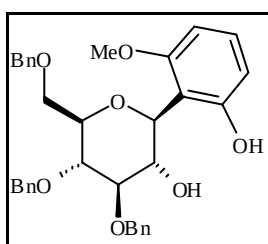
Spectre RMN-¹H (CDCl_3) : δ (ppm) -0,42 ; -0,11 (2s, 6H, CH_3Si) ; de 3,58 à 3,86 (m, 7H, **H**₃, **H**₅, **H**_{6a}, **H**_{6b}, OCH_3) ; 3,93 (t, 1H, $J_{4,3}=J_{4,5}=9,42$ Hz, **H**₄) ; 4,05 (t, 1H, $J_{2,3}=J_{2,1}=9,42$ Hz, **H**₂) ; 4,46 et 4,60 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}}=11,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 4,56 et 4,83 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}}=10,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 4,85 et 5,00 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}}=11,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 5,08 (d, 1H, **H**₁) ; 6,44 (dd, 1H, $J_{4',5'}=8,48$ Hz, $J_{4',6'}=0,9$ Hz, **H**_{4'}) ; 6,57 (dd, 1H, $J_{6',5'}=8,5$ Hz, **H**_{6'}) ; de 7,11 à 7,42 (m, 16H, **H**_{5'}, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl_3) : δ (ppm) -2,68 ; -1,44 (CH_3Si) ; 56,04 (OCH_3) ; 67,95 (**C**₆) ; 73,61 ; 75,24 ; 75,94 ($\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 73,12 ; 75,85 ; 77,37 ; 78,80 ; 86,64 (**C**₁, **C**₂, **C**₃, **C**₄, **C**₅) ; 102,71 ; 110,93 (**C**_{4'}, **C**_{6'}) ; 127,68 ; 127,93 ; 127,98 ; 128,00 ; 128,11 ; 128,62 ; 128,71 (CH_{Ar}) ; 130,12 (**C**_{5'}) ; 137,87 ; 138,01 ; 138,23 ; 157,55 ; 158,37 (C_{qAr}).

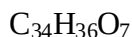
Désilylation des composés 48, 49 et 50 :

A une solution des composés **48**, **49** et **50** (120 mg ; 0,2 mmol) dans du THF (10 ml) est ajouté à 0°C du fluorure de tétrabutylammonium (102 mg ; 2 eq). Le mélange est agité pendant 1 heure puis le solvant est évaporé. Le résidu contenant les produits **51**, **52** et **53** est soumis à une séparation sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) ce qui a permis d'isoler un échantillon des composés **51** et **53** suffisamment purs pour l'analyse.

2-(3,4,6-Tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-3-méthoxyphénol (**51**) :



Formule brute



Masse molaire

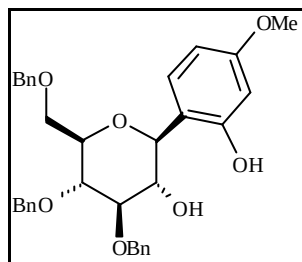
556,65

$[\alpha]_{\text{D}} +45,9$ ($c=1,0$; CHCl_3).

SM (IS pos) : m/z 579,5 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ ; 574,5 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ ; 557,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl_3) : δ (ppm) 2,29 (d, 1H, $J_{\text{OH},2} = 3,7$ Hz, OH) ; de 3,65 à 4,10 (m, 9H, **H**₂, **H**₃, **H**₄, **H**₅, **H**_{6a}, **H**_{6b}, OCH₃) ; 4,53 et 4,67 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 12,1$ Hz, CH₂-ph) ; 4,61 et 4,94 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 11,0$ Hz, CH₂-ph) ; 4,97 et 5,07 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 11,2$ Hz, CH₂-ph) ; 5,13 (d, 1H, $J_{1,2} = 10,0$ Hz, **H**₁) ; 6,54 (dd, 1H, $J_{4',5'} = 8,3$ Hz, $J_{4',6'} = 0,7$ Hz, **H**_{4'}) ; 6,67 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,5$ Hz, **H**_{6'}) ; de 7,12 à 7,43 (m, 16H, **H**_{5'}, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl_3) : δ (ppm) 56,22 (OCH₃) ; 67,98 (**C**₆) ; 73,54 ; 75,31 ; 75,47 (CH₂-ph) ; 74,36 (**C**₂) ; 75,61 (**C**₁) ; 77,00 (**C**₄) ; 78,83 (**C**₅) ; 86,61 (**C**₃) ; 102,79 ; 111,31 (**C**_{4'}, **C**_{6'}) ; 127,75 ; 127,87 ; 127,88 ; 127,94 ; 128,15 ; 128,56 ; 128,58 (CH_{Ar}) ; 130,15 (**C**_{5'}) ; 137,89 ; 138,22 ; 138,89 ; 157,34 ; 157,72 (**C**_{qAr}).

2-(3,4,6-Tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-5-méthoxyphénol (53) :**Formule brute** $C_{34}H_{36}O_7$ **Masse molaire**

556,65

SM (IS pos) : m/z 579,5 ($M+Na$)⁺ ; 574,5 ($M+NH_4$)⁺ ; 557,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 2,18 (s, 1H, OH) ; de 3,56 à 3,93 (m, 9H, **H**₂, **H**₃, **H**₄, **H**₅, **H**_{6a}, **H**_{6b}, OCH₃) ; 4,31 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 9,3 Hz, **H**₁) ; 4,48 et 4,61 (2d, AB, 2H, J_{AB} = 12,0 Hz, CH₂-ph) ; 4,56 et 4,85 (2d, AB, 2H, J_{AB} = 11,0 Hz, CH₂-ph) ; 4,85 et 4,93 (2d, AB, 2H, J_{AB} = 11,0 Hz, CH₂-ph) ; 6,42 (dd, 1H, $J_{4',3'}$ = 8,3 Hz, $J_{4',6'}$ = 2,45 Hz, **H**_{4'}) ; 6,48 (d, 1H, **H**_{3'}) ; 7,02 (d, 1H, **H**_{6'}) ; de 7,14 à 7,46 (m, 15H, CH_{Ar}).

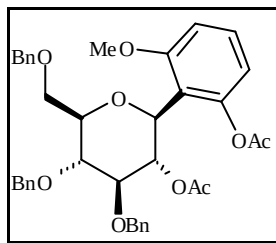
Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 55,42 (OCH₃) ; 68,14 (**C**₆) ; 73,59 ; 75,27 ; 75,42 (CH₂-ph) ; 74,05 ; 77,30 ; 78,84 ; 85,96 (**C**₂, **C**₃, **C**₄, **C**₅) ; 81,64 (**C**₁) ; 103,31 (**C**_{3'}) ; 106,05 (**C**_{5'}) ; 115,25 (**C**_{1'}) ; 126,01 ; 127,91 ; 127,95 ; 128,02 ; 128,16 ; 128,60 ; 128,73 (CH_{Ar}) ; 129,38 (**C**_{6'}) ; 137,95 ; 138,11 ; 138,71 ; 156,72 ; 161,12 (C_{qAr}).

Acétylation du mélange de composés 51 52, et 53 :

Une solution du mélange des composés **51**, **52** et **53** (220 mg ; 0,39 mmol) est agitée dans un mélange Ac_2O /Pyridine (1/1 ; 10 ml) pendant une nuit. Le solvant est évaporé et le résidu est soumis à une séparation sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner les composés **54** (44 mg), **55** (22 mg) et **56** (48 mg) sous forme d'huiles incolores.

Les composés **54**, **55** et **56** sont obtenus en proportion de 2/1/2 avec un rendement global 39% sur les trois étapes (cyclisation, coupure de l'agrafe, et acétylation) à partir du composé **46**.

Acétate du 2-(2-O-acétyl-3,4,6-tri-O-benzyl-*b*-D-glucopyranosyl)-3-méthoxyphénol (**54**) :



Formule brute
 $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_9$

Masse molaire
640,74

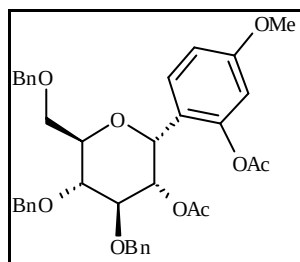
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2,0$ ($c=1,1$; CHCl_3).

SM (IS pos) : m/z 758,5 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ ; 641,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Spectre RMN-¹H (DMSO à 80°C) : δ (ppm) 1,65 ; 2,18 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) ; de 3,58 à 3,71 (m, 4H, **H₄**, **H₅**, **H_{6a}**, **H_{6b}**) ; de 3,77 à 3,87 (m, 4H, **H₃**, OCH_3) ; 4,46 et 4,52 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}}=12,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 4,65 et 4,81 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}}=11,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 4,66 et 4,76 (2d, AB, 2H, $J_{\text{AB}}=10,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 4,84 (d, 1H, **H₁**) ; 5,52 (t, 1H, $J_{2,3}=J_{2,1}=9,5$ Hz, **H₂**) ; 6,66 (dd, 1H, $J_{4',5'}=8,2$ Hz, $J_{4',6'}=0,9$ Hz, **H_{4'}**) ; 6,88 (dd, 1H, **H_{6'}**) ; de 7,21 à 7,39 (m, 16H, **H_{5'}**, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (DMSO à 80°C) : δ (ppm) 18,55 ; 19,11 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) ; 54,81 (OCH_3) ; 67,66 (**C₆**) ; 69,87 ; 70,74 (**C₁**, **C₂**) ; 71,07 ; 72,37 ; 72,54 ($\text{CH}_2\text{-ph}$) ; 76,56 ; 77,24 (**C₄**, **C₅**) ; 82,64 (**C₃**) ; 103,61 ; 107,46 (**C_{4'}**, **C_{5'}**) ; 116,16 (**C_{1'}**) ; 125,72 ; 125,78 ; 125,86 ; 125,96 ; 126,08 ; 126,41 ; 126,52 ; 126,55 (CH_{Ar}) ; 127,79 (**C_{4'}**) ; 136,70 ; 136,80 ; 137,00 ; 148,88 ; 166,80 (**C_{qAr}**).

Acétate du 2-(2-O-acétyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-5-méthoxyphénol (55) :

**Formule brute** $C_{38}H_{40}O_9$ **Masse molaire**

640,74

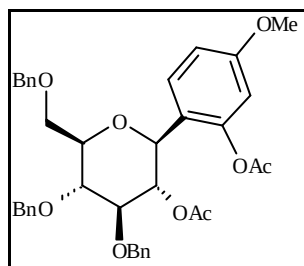
$[\alpha]_D +51,6$ ($c=1,2$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : m/z 663,5 ($M+Na$)⁺ ; 641,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1,88 ; 2,15 (2s, 6H, $CH_3C=O$) ; de 3,55 à 3,91 (m, 7H, **H**₄, **H**₅, **H**_{6a}, **H**_{6b}, OCH_3) ; 4,11 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 6,4$ Hz, **H**₃) ; 4,48 et 4,59 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,54 et 4,68 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,1$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,76 et 4,81 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,8$ Hz, CH_2 -ph) ; 5,22 (dd, 1H, $J_{2,1} = 4,5$ Hz, **H**₂) ; 5,34 (d, 1H, **H**₁) ; 6,60 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,5$ Hz, **H**_{6'}) ; 6,73 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 8,8$ Hz, **H**_{4'}) ; de 7,14 à 7,40 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 7,54 (d, 1H, **H**_{3'}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,99 ; 21,06 ($CH_3C=O$) ; 55,55 (OCH_3) ; 68,15 (**C**₁) ; 68,70 (**C**₆) ; 72,08 (**C**₂) ; 73,43 (**C**₅) ; 73,66 ; 73,90 (CH_2 -ph) ; 77,37 (**C**₄) ; 79,11 (**C**₃) ; 108,11 (**C**_{3'}) ; 111,29 (**C**_{4'}) ; 121,09 (C_{qAr}) ; 127,74 ; 127,86 ; 127,96 ; 128,47 ; 128,50 ; 128,58 (CH_{Ar}) ; 130,11 (**C**_{6'}) ; 138,21 ; 138,25 ; 149,98 ; 159,93 (C_{qAr}) ; 169,45 ; 170,12 ($C=O$).

Acétate du 2-(2-O-acétyl-3,4,6-tri-O-benzyl-*b*-D-glucopyranosyl)-5-méthoxyphénol (56) :



Formule brute

$C_{38}H_{40}O_9$

Masse molaire

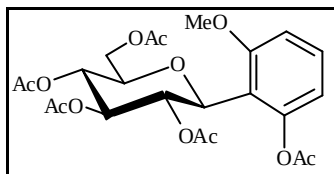
640,74

$[\alpha]_D +11,3$ ($c=1,6$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : m/z 663,5 ($M+Na$)⁺ ; 641,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1,71 ; 2,23 (2s, 6H, $CH_3C=O$) ; de 3,51 à 3,59 (m, 1H, H_5) ; de 3,69 à 3,92 (m, 7H, H_4 , H_3 , H_{6a} , H_{6b} , OCH_3) ; 4,84 (d, 1H, $J_{1,2}=10,0$ Hz, H_1) ; 4,50 et 4,59 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=12,1$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,64 et 4,85 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=10,9$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,69 et 4,83 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=11,5$ Hz, CH_2 -ph) ; 5,32 (t, 1H, $J_{2,3}=10,0$ Hz, H_2) ; 6,58 (d, 1H, $J_{6',4'}=2,4$ Hz, $H_{5'}$) ; 6,75 (dd, 1H, $J_{4',3'}=8,5$ Hz, $H_{4'}$) ; de 7,18 à 7,38 (m, 16H, $H_{3'}$, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,78 ; 21,13 ($CH_3C=O$) ; 55,54 (OCH_3) ; 69,03 (C_6) ; 73,51 (C_2) ; 73,65 ; 75,22 ; 75,33 (CH_2 -ph) ; 78,26 ; 82,24 ; 84,87 (C_1 , C_3 , C_4) ; 79,73 (C_5) ; 108,84 ($C_{6'}$) ; 112,66 ($C_{4'}$) ; 121,05 (C_{qAr}) ; 127,74 ; 127,84 ; 127,91 ; 127,96 ; 128,11 ; 128,49 ; 128,56 ; 128,58 (CH_{Ar}) ; 130,00 ($C_{3'}$) ; 138,22 ; 138,42 ; 149,92 (C_{qAr}) ; 169,32 ; 169,44 ($C=O$).

Acétate du 2-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-*b*-D-glucopyranosyl)-3-méthoxyphénol (57) :**Formule brute** $C_{23}H_{28}O_{12}$ **Masse molaire**

496,46

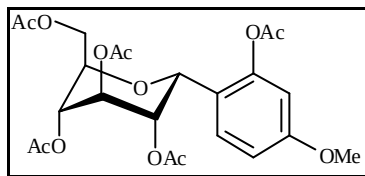
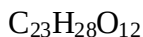
Une solution du dérivé benzylé **54** (100 mg ; 0,16 mmol) dans du MeOH (10 ml) est agitée en présence de Palladium sur charbon (10% ; 15 mg) sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. Après filtration et évaporation, le résidu est repris dans un mélange Ac_2O /pyridine (1/1 ; 10 ml) et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/ $AcOEt$: 2/1) pour donner le composé **57** sous forme d'une huile incolore (68 mg ; Rdt= 88%).

$[a]_D^{+20}$ (c=1,1 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : m/z 519,5 ($M+Na$)⁺ ; 497,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H (DMSO à 80°C) : δ (ppm) 1,68 ; 1,94 ; 1,99 ; 2,01 ; 2,30 (5s, 15H, $CH_3C=O$) ; 3,84 (s, 3H, OCH_3) ; de 3,95 à 4,07 (m, 2H, **H₅**, **H_{6a}**) ; de 4,08 à 4,20 (m, 1H, **H_{6b}**) ; 5,00 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9,42$ Hz, **H₄**) ; de 4,97 à 5,08 (m, 1H, **H₁**) ; 5,30 (t, 1H, **H₃**) ; 5,58 (t, 1H, $J_{2,1} = 9,42$ Hz, **H₂**) ; 6,69 (d, 1H, $J_{4',5'} = 8,2$ Hz, **H_{4'}**) ; 6,91 (d, 1H, **H_{6'}**) ; 7,32 (t, 1H, **H_{5'}**).

Spectre RMN-¹³C (DMSO à 80°C) : δ (ppm) 19,47 ; 19,83 ; 19,87 ; 19,94 ; 20,31 ($CH_3C=O$) ; 56,11 (OCH_3) ; 61,84 (**C₆**) ; 68,27 (**C₄**) ; 69,72 (**C₂**) ; 70,91 (**C₁**) ; 73,79 (**C₃**) ; 74,65 (**C₅**) ; 115,70 ; 116,41 ; 149,98 (C_{qAr}) ; 129,52 (**C_{6'}**, **C_{5'}**, **C_{4'}**) ; 167,91 ; 168,02 ; 168,80 ; 169,06 ; 169,40 ($C=O$).

Acétate du 2-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyl)-5-méthoxyphénol (58) :**Formule brute****Masse molaire**

496,46

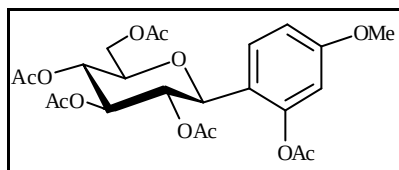
Une solution du dérivé benzylé **55** (100 mg ; 0,16 mmol) dans du MeOH (10 ml) est agitée en présence de Palladium sur charbon (10% ; 10 mg) sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. Après filtration et évaporation, le résidu est repris dans un mélange Ac_2O /pyridine (1/1 ; 10 ml) et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 2/1) pour donner le composé **58** sous forme d'une huile incolore (62 mg ; Rdt= 80%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +51,6$ ($c=1,2$; CHCl_3).

SM (IS pos) : m/z 519,5 ($\text{M}+\text{Na}^+$) ; 497,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Spectre RMN- ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 1,96 ; 2,00 ; 2,07 ; 2,09 ; 2,29 (5s, 15H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) ; 3,54 (dt, 1H, $J_{5,6}=3,2$ Hz, $J_{5,4}=9,6$ Hz, H_5) ; 3,81 (s, 3H, OCH_3) ; 3,99 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=12,4$ Hz, H_{6a}) ; 4,16 (dd, 1H, H_{6b}) ; 5,14 (dd, 1H, $J_{4,3}=8,3$ Hz, H_4) ; 5,31 (dd, 1H, $J_{2,1}=6,0$ Hz, $J_{2,3}=9,4$ Hz, H_2) ; 5,49 (d, 1H, H_1) ; 5,77 (dd, 1H, H_3) ; 6,65 (d, 1H, $J_{6',4'}=2,8$ Hz, $\text{H}_{6'}$) ; 6,83 (dd, 1H, $J_{4',3'}=8,6$ Hz, $\text{H}_{4'}$) ; 7,68 (d, 1H, $\text{H}_{3'}$).

Spectre RMN- ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 20,82 ; 20,91 ; 21,08 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) ; 55,62 (OCH_3) ; 61,47 (C_6) ; 68,64 (C_4) ; 69,53 (C_1) ; 69,87 (C_5) ; 70,32 (C_2) ; 71,09 (C_3) ; 110,05 ($\text{C}_{3'}$) ; 111,31 ($\text{C}_{4'}$) ; 118,87 (C_{qAr}) ; 130,47 ($\text{C}_{6'}$) ; 151,46 ; 160,65 (C_{qAr}) ; 169,68 ; 169,80 ; 170,45 ; 170,81 ($\text{C}=\text{O}$).

Acétate du 2-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-*b*-D-glucopyranosyl)-5-méthoxyphénol (59) :**Formule brute** $C_{23}H_{28}O_{12}$ **Masse molaire**

496,46

Une solution du dérivé benzylé **56** (100 mg ; 0,16 mmol) dans du MeOH (10 ml) est agitée en présence de Palladium sur charbon (10% ; 15 mg) sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. Après filtration et évaporation, le résidu est repris dans un mélange Ac_2O /pyridine (1/1 ; 10 ml). Le milieu est agité à température ambiante pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/ $AcOEt$: 2/1) pour donner le composé **59** sous forme d'une huile incolore (72 mg ; Rdt= 93%).

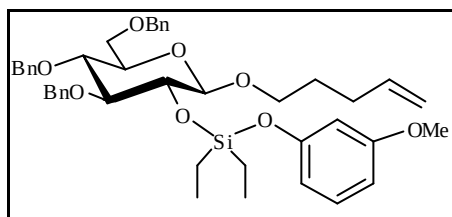
$[\alpha]_D^{+11,3}$ (c=1,6 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : m/z 519,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1,80 ; 2,01 ; 2,05 ; 2,08 ; 2,35 (5s, 15H, $CH_3C=O$) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; de 3,80 à 3,88 (m, 1H, **H₅**) ; 4,08 (dd, 1H, $J_{6a,6b}= 12,3$ Hz, $J_{6a,5}= 2,0$ Hz, **H_{6a}**) ; 4,30 (dd, 1H, $J_{6b,5}= 4,6$ Hz, **H_{6b}**) ; 4,55 (d, 1H, $J_{1,2}= 9,3$ Hz, **H₁**) ; de 5,14 à 5,34 (m, 3H, **H₄**, **H₃**, **H₂**) ; 6,60 (d, 1H, $J_{6',4'}= 2,4$ Hz, **H_{6'}**) ; 6,79 (dd, 1H, $J_{4',3'}= 8,8$ Hz, **H_{4'}**) ; 7,34 (d, 1H, **H_{3'}**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 20,52 ; 20,77 ; 20,80 ; 20,90 ; 21,22 ($CH_3C=O$) ; 55,58 (OCH_3) ; 62,44 (**C₆**) ; 68,70 (**C₄**) ; 71,80 (**C₂**) ; 74,58 (**C₃**) ; 75,13 (**C₁**) ; 76,33 (**C₅**) ; 108,73 (**C_{3'}**) ; 112,40 (**C_{4'}**) ; 120,07 (**C_{qAr}**) ; 129,42 (**C_{6'}**) ; 149,71 ; 160,63 (**C_{qAr}**) ; 168,98 ; 169,39 ; 169,67 ; 170,54 ; 170,85 ($C=O$).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[diéthyl(3-méthoxyphénoxy)silyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ène (61) :



Formule brute

$C_{43}H_{54}O_8Si$

Masse molaire

726,98

A une solution d'alcool **5** (0,5 g; 0,97 mmol) dans du THF (5 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté du *n*-BuLi (663 μ l; 1,6 M dans le THF; 1,1 eq). Après agitation pendant 30 minutes, Et_2SiCl_2 (721 μ l; 5 eq) fraîchement distillé est ajouté à $-78^{\circ}C$, puis le mélange est agité 2 heures à température ambiante, puis le solvant est évaporé sous vide pendant 1 heure. Une solution de 3-méthoxyphénol (359 mg; 3 eq) et d'imidazole (230 mg; 2,5 eq) dans du THF (3 ml) est alors transférée sur le dérivé 2-O-chlorodiéthylsilyle. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé, puis le résidu est repris dans de l'AcOEt (20 ml), la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 8/1) pour donner le composé **61** sous forme d'une huile incolore (475 mg; Rdt= 71%).

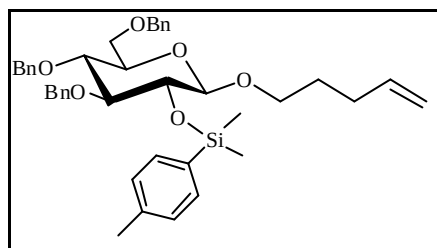
$[a]_D -6,5$ ($c=1,7$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) : m/z 744,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 0,75 à 0,88 (m, 4H, CH_2Si); de 0,91 à 1,05 (m, 6H, CH_3CH_2Si); de 1,57 à 1,82 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$); de 2,01 à 2,18 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$); de 3,30 à 3,80 (m, 11H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , OCH_3 , $CH_{2\alpha pent}$); 4,27 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,6$ Hz, H_1); 4,52 et 4,78 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,9$ Hz, CH_2-ph); 4,54 et 4,61 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2-ph); 4,76 et 4,92 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,15$ Hz, CH_2-ph); de 4,86 à 5,05 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$); 5,76 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$); de 6,44 à 6,61 (m, 3H, $H_{2'}$, $H_{4'}$, $H_{6'}$); de 7,05 à 7,38 (m, 16H, $H_{5'}$, CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 4,80; 4,88 (CH_2Si); 6,54; 6,57 (CH_3CH_2Si); 28,87 ($CH_{2\gamma pent}$); 30,29 ($CH_{2\beta pent}$); 55,25 (OCH_3); 69,06 (C_6); 69,55 ($CH_{2\alpha pent}$); 73,50; 75,02; 75,56 (CH_2-ph); 74,96; 77,99; 85,91 (C_3 , C_4 , C_5); 76,36 (C_2); 103,07 (C_1); 105,93; 106,89; 112,23 ($C_{2'}$, $C_{4'}$, $C_{6'}$); 114,77 ($CH_{2\epsilon pent}$); 127,49; 127,70; 127,81; 127,88; 127,91; 128,00; 128,32; 128,46; 128,50; 128,52 (CH_{Ar}); 129,69 ($C_{5'}$); 138,23 ($CH_{\delta pent}$); 138,29; 138,33; 138,80; 156,30; 160,73 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[diméthyl(*p*-tolyl)silyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ène (62) :



Formule brute

$C_{41}H_{50}O_6Si$

Masse molaire

666,94

A un mélange d'alcool **5** (0,5 g; 0,96 mmol) et d'imidazole (198 mg; 3 eq) dans du DMF (20 ml) est ajouté le chlorure de *p*-tolyl diméthylsilyle (531 μ l; 3 eq). Le mélange est agité pendant 5 heures à 60°C. De l'AcOEt (20 ml) est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est lavé avec de l'eau, séché sur $MgSO_4$ et concentré. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 5/1) pour donner le composé **62** sous forme d'une huile incolore (514 mg; Rdt= 80%).

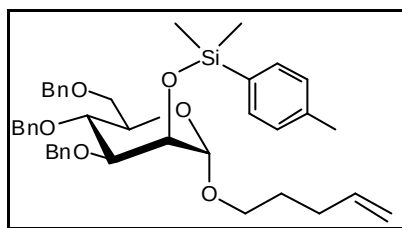
$[\alpha]_D -7,5$ ($c=1$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 690,0 ($M+Na$)⁺ ; 685,0 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,28 ; 0,38 (2s, 6H, CH_3Si) ; de 1,50 à 1,70 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,00 à 2,15 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 2,21 (s, 3H, CH_3) ; de 3,30 à 3,88 (m, 8H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{2\alpha pent}$) ; 4,24 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,1$ Hz, H_1) ; 4,50 et 4,77 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,8$ Hz, CH_2-ph) ; 4,54 et 4,61 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,76 et 4,86 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,2$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,92 à 5,07 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,79 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,08 à 7,40 (m, 17H, H_2' , H_6' , CH_{Ar}) ; 7,50 (d, 2H, H_3' , H_5').

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) -0,61 ; -0,43 (CH_3Si) ; 21,56 (CH_3) ; 28,67 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,29 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 69,11 (C_6) ; 69,38 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 73,56 ; 75,03 ; 75,55 (CH_2-ph) ; 74,91 ; 76,02 ; 78,10 ; 86,07 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 103,37 (C_1) ; 114,79 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,42 ; 127,51 ; 127,77 ; 127,89 ; 127,99 ; 128,12 ; 128,34 ; 128,42 ; 128,56 (CH_{Ar}) ; 133,69 ($C_{3'}$, $C_{5'}$) ; 138,23 ($CH_{\delta pent}$) ; 135,14 ; 138,32 ; 138,89 ; 139,25 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[diméthyl(*p*-tolyl)silyl]- α -D-mannopyranoside de pent-4-ène (63) :

**Formule brute** $C_{41}H_{50}O_6Si$ **Masse molaire**

666,94

A un mélange d'alcool **17** (155 mg ; 0,96 mmol) et d'imidazole (61 mg ; 3 eq) dans du DMF (15 ml) est ajouté le chlorure de *p*-tolyl diméthylsilyl (165 μ l ; 3 eq). Le mélange est agité pendant 1 nuit à 60°C. De l'AcOEt (20 ml) est ajouté, le mélange est lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 5/1) pour donner le composé **63** sous forme d'une huile incolore (157 mg ; Rdt= 79%).

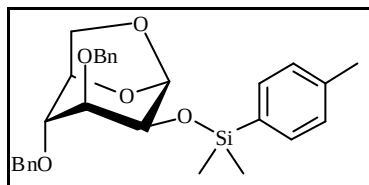
$[\alpha]_D^{+21,1}$ (c=1,2 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 689,5 ($M+Na$)⁺ ; 684,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,30 (s, 6H, CH_3Si) ; de 1,45 à 1,59 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 1,90 à 2,04 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; 2,24 (s, 3H, CH_3) ; 3,26 (dt, 1H, $J_{\alpha,\alpha'} = 9,7$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,50 à 3,75 (m, 5H, H_3 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,81 à 3,94 (m, 1H, H_4) ; 3,87 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{2,1} = 2,1$ Hz, H_2) ; 4,40 et 4,72 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,8$ Hz, CH_2-ph) ; 4,45 et 4,59 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,1$ Hz, CH_2-ph) ; 4,49 (s, 2H, CH_2-ph) ; 4,60 (d, 1H, H_1) ; de 4,82 à 4,97 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,69 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; de 7,00 à 7,47 (m, 19H, H_2' , H_3' , H_5' , H_6' , CH_{Ar}).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) -0,88 ; -0,54 (CH_3Si) ; 21,59 (CH_3) ; 28,69 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,36 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 66,84 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 69,46 (C_6) ; 70,11 (C_2) ; 72,31 ; 73,29 ; 75,01 (CH_2-ph) ; 72,24 ; 80,15 (C_5 , C_3) ; 74,83 (C_4) ; 100,41 (C_1) ; 114,92 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,41 ; 127,43 ; 127,71 ; 127,66 ; 127,68 ; 128,09 ; 128,25 ; 128,31 ; 128,36 ; 128,62 ; 133,83 (CH_{Ar}) ; 138,57 ($CH_{\delta pent}$) ; 134,62 ; 138,13 ; 138,66 ; 138,69 ; 139,35 (C_{qAr}).

3,4-Di-O-benzyl-2-O-[diméthyl(paratolyl)silyl]-1,6-anhydro-*b*-D-mannopyranose (64) :

**Formule brute** $C_{29}H_{34}O_5Si$ **Masse molaire**

490,67

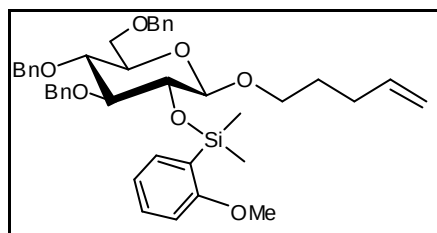
Le composé **64** est obtenu à partir du dérivé **63** en présence d'IDCP selon la même procédure que pour le composé **46**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 4/1). Le composé **64** est obtenu avec un rendement de 19% sous forme d'une huile incolore.

SM (IS pos) m/z : 509,0 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,41 ; 0,45 (2s, 6H, CH_3Si) ; 2,36 (s, 3H, CH_3) ; 3,37 (sl, 1H, H_4) ; de 3,51 à 3,57 (m, 1H, H_3) ; 3,68 (tl, 1H, $J_{5,6} = 6,5$ Hz, H_5) ; de 3,76 à 3,81 (m, 1H, H_2) ; de 4,20 à 4,48 (m, 6H, CH_2 -ph, H_6) ; 5,15 (sl, 1H, H_1) ; de 7,10 à 7,52 (m, 14H, H_2' , H_3' , H_5' , H_6' , CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) -1,56 ; -1,20 (CH_3Si) ; 21,67 (CH_3) ; 65,02 (C_6) ; 69,19 (C_2) ; 71,39 ; 73,91 (CH_2 -ph) ; 74,28 (C_5) ; 76,06 (C_3) ; 77,14 (C_4) ; 102,08 (C_1) ; 127,84 ; 127,92 ; 128,04 ; 128,43 ; 128,52 ; 128,62 ; 128,92 (CH_{Ar}) ; 133,65 ; 133,82 ; 137,81 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[diméthyl(2-méthoxyphényl)silyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ène (65) :



Formule brute

$C_{41}H_{50}O_7Si$

Masse molaire

682,94

A une solution d'alcool **5** (0,2 g ; 0,39 mmol) dans le THF (4 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté du *n*-BuLi (177 μ l ; 2,4 M dans le THF ; 1,1 eq). Après agitation pendant 30 minutes, Me_2SiCl_2 (328 μ l ; 7 eq) fraîchement distillé est ajouté à $-78^{\circ}C$. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante, puis le solvant est évaporé sous vide pendant 1 heure. A une solution d'*o*-bromoanisole (145 mg ; 2 eq) dans le THF (4 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté du *n*-BuLi (355 μ l ; 2,4 M dans le THF ; 2,2 eq). Après agitation pendant 30 minutes, une solution de sucre 2-O-chlorodiméthylsilyle dans le THF (1 ml) est transférée dans la solution d'aryllithien. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé, puis le résidu est repris dans de l'AcOEt (20 ml), la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 8/1) pour donner le composé **65** sous forme d'une huile incolore (137 mg ; Rdt= 52%).

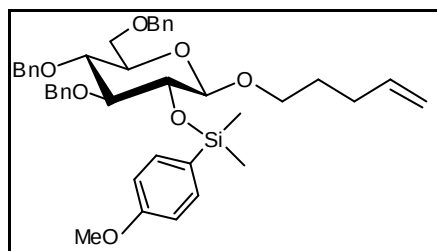
$[a]_D -15,4$ (c=1,4 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 705,5 ($M+Na$)⁺ ; 700,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,38 ; 0,44 (2s, 6H, CH_3Si) ; de 1,45 à 1,64 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 1,96 à 2,08 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,31 à 3,43 (m, 1H, $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,48 à 3,91 (m, 10H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$, OCH_3) ; 4,32 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,2$ Hz, H_1) ; 4,54 et 4,83 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,7$ Hz, CH_2-ph) ; 4,58 et 4,64 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,4$ Hz, CH_2-ph) ; 4,80 et 4,94 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,9$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,91 à 5,05 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,77 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\beta} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,82 (d, 1H, $J_{2',3'} = 8,3$ Hz, $H_{2'}$) ; 6,94 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 6,9$ Hz, $H_{4'}$) ; de 7,12 à 7,46 (m, 16H, CH_{Ar} , $H_{3'}$) ; 7,58 (d, 1H, $J_{5',3'} = 1,8$ Hz, $H_{5'}$).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,12 ; 0,28 (CH_3Si) ; 28,76 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,27 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 55,11 (OCH_3) ; 69,24 (C_6) ; 69,46 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 73,61 ; 75,04 ; 75,48 (CH_2-ph) ; 75,04 ; 75,95 ; 78,05 ; 86,13 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 103,53 (C_1) ; 109,71 ($C_{1'}$) ; 114,70 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 120,42 ($C_{4'}$) ; 126,88 ; 127,39 ; 127,68 ; 127,75 ; 127,79 ; 127,88 ; 128,05 ; 128,30 ; 128,45 ; 128,5 (CH_{Ar}) ; 131,09 ($C_{3'}$) ; 135,57 ($C_{5'}$) ; 138,40 ($CH_{\delta pent}$) ; 138,32 ; 138,38 ; 138,96 ; 163,96 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[diméthyl(4-méthoxyphényl)silyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ène (66) :



Formule brute

$C_{41}H_{50}O_7Si$

Masse molaire

682,94

Le composé **66** est obtenu à partir de l'alcool **5** et de *p*-bromoanisol selon la même procédure que pour le composé **65**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 8/1). Le composé **66** est obtenu avec un rendement de 49% sous forme d'une huile incolore.

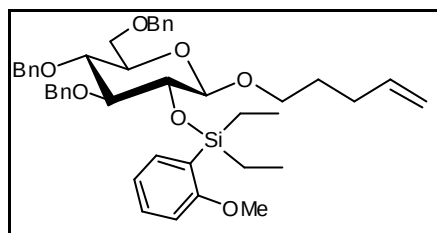
$[\alpha]_D -13,7$ ($c = 1,1$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 705,5 ($M+Na$)⁺ ; 700,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,39 ; 0,41 (2s, 6H, CH_3Si) ; de 1,55 à 1,72 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 2,00 à 2,14 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,32 à 3,89 (m, 11H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{2\alpha pent}$, OCH_3) ; 4,23 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,2$ Hz, H_1) ; 4,49 et 4,76 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,6$ Hz, CH_2-ph) ; 4,52 et 4,60 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,4$ Hz, CH_2-ph) ; 4,76 et 4,85 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,3$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,91 à 5,06 (m, 2H, $CH_{2\delta pent}$) ; 5,78 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon'} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,83 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, $H_{2'}$, $H_{6'}$) ; de 7,10 à 7,36 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 7,51 (d, 2H, $H_{3'}$, $H_{5'}$).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) -0,51 ; -0,44 (CH_3Si) ; 28,84 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,26 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 54,98 (OCH_3) ; 69,04 (C_6) ; 69,38 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 73,53 ; 74,99 ; 75,41 (CH_2-ph) ; 74,92 ; 75,87 ; 77,98 ; 85,96 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 103,33 (C_1) ; 113,42 ($C_{2'}$, $C_{6'}$) ; 114,82 ($CH_{2\delta pent}$) ; 127,36 ; 127,41 ; 127,64 ; 127,76 ; 127,84 ; 128,01 ; 128,27 ; 128,41 ; 129,58 (CH_{Ar}) ; 135,20 ($C_{3'}$, $C_{5'}$) ; 138,15 ($CH_{\delta pent}$) ; 138,24 ; 138,30 ; 138,85 ; 160,68 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[diéthyl(2-méthoxyphényl)silyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (67) :

**Formule brute** $C_{43}H_{54}O_7Si$ **Masse molaire**

710,99

A une solution d'alcool 5 (0,5 g ; 0,96 mmol) dans du THF (4 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté du *n*-BuLi (0,66 ml ; 1,6 M dans le THF ; 1,1 eq). Après agitation pendant 30 minutes, Et_2SiCl_2 (577 μ l ; 4 eq) fraîchement distillé est ajouté à $-78^{\circ}C$. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante puis le solvant est évaporé sous vide pendant 1 heure. A une solution d'*o*-bromoanisole (541 mg ; 3 eq) dans du THF (3 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté du *n*-BuLi (1,87 ml ; 1,6 M dans le THF ; 3,1 eq). Après agitation pendant 30 minutes, une solution de sucre 2-O-chlorodiéthylsilyle dans le THF (1 ml) est transférée dans la solution d'aryllithien. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé, puis le résidu est repris dans de l'AcOEt (20 ml), la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 8/1) pour donner le composé **67** sous forme d'une huile incolore (369 g ; Rdt= 54%).

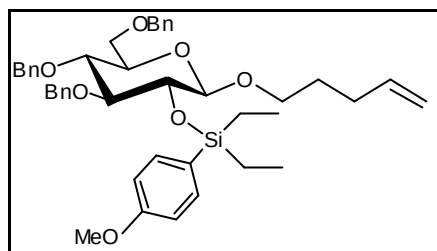
$[a]_D -17,2$ ($c=1,6$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 733,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,89 (s, 6H, CH_3CH_2Si) ; 0,98 (s, 4H, CH_3CH_2Si) ; de 1,40 à 1,61 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 1,89 à 2,03 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,18 à 3,30 (m, 1H, $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,43 à 3,85 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$) ; 3,72 (s, 3H, OCH_3) ; 4,26 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,2$ Hz, H_1) ; 4,50 et 4,78 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,7$ Hz, CH_2-ph) ; 4,53 et 4,60 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,78 et 4,93 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 10,9$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,87 à 5,02 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,73 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10,5$ Hz, $J_{\delta,\epsilon} = 17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma} = 6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,78 (d, 1H, $J_{6',5'} = 8,5$ Hz, $H_{6'}$) ; 6,89 (t, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,1$ Hz, $H_{4'}$) ; de 7,08 à 7,40 (m, 16H, CH_{Ar} , $H_{5'}$) ; 7,49 (dd, 1H, $J_{3',5'} = 1,6$ Hz, $H_{3'}$).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 6,07 ; 6,34 (CH_2Si) ; 7,11 ; 7,16 (CH_3CH_2Si) ; 28,71 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,30 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 54,94 (OCH_3) ; 69,27 (C_6 , $CH_{2\alpha pent}$) ; 73,60 ; 74,97 ; 75,40 (CH_2-ph) ; 74,93 ; 76,12 ; 78,16 ; 86,38 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 103,51 (C_1) ; 109,43 ($C_{6'}$) ; 114,62 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 120,32 ($C_{4'}$) ; 125,03 (C_{qAr}) ; 127,34 ; 127,41 ; 127,64 ; 127,68 ; 127,76 ; 127,89 ; 128,02 ; 128,26 ; 128,45 (CH_{Ar}) ; 130,89 ($C_{5'}$) ; 136,41 ($C_{3'}$) ; 138,37 ($CH_{\delta pent}$) ; 138,45 ; 139,09 ; 163,91 (C_{qAr}).

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-[diéthyl(4-méthoxyphényl)silyl]-*b*-D-glucopyranoside de pent-4-ènyle (68) :

**Formule brute** $C_{43}H_{54}O_7Si$ **Masse molaire**

710,99

A une solution d'alcool **5** (0,2 g ; 0,39 mmol) dans du THF (4 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté du *n*-BuLi (312 μ l ; 1,36 M dans le THF ; 1,1 eq). Après agitation pendant 30 minutes, Et_2SiCl_2 (288 μ l ; 5 eq) fraîchement distillé est ajouté à $-78^{\circ}C$. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante puis le solvant est évaporé sous vide pendant 1 heure. A une solution de *p*-bromoanisol (216 mg ; 3 eq) dans du THF (3 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté du *n*-BuLi (709 μ l ; 1,36 M dans le THF ; 2,5 eq). Après agitation pendant 30 minutes, une solution du sucre 2-O-chlorodiéthylsilyle dans le THF (1 ml) est transférée dans la solution d'aryllithien. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé, le résidu est repris dans de l'AcOEt (20 ml), la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 9/1) pour donner le composé **68** sous forme d'une huile incolore (175 mg ; Rdt= 64%).

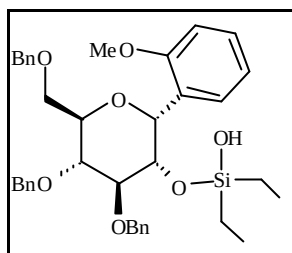
$[\alpha]_D^{25} -18,9$ ($c=1,3$; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 734,0 ($M+Na$)⁺ ; 728,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 0,88 à 1,03 (m, 10H, CH_3CH_2Si) ; de 1,50 à 1,69 (m, 2H, $CH_{2\beta pent}$) ; de 1,97 à 2,11 (m, 2H, $CH_{2\gamma pent}$) ; de 3,24 à 3,27 (m, 1H, $CH_{\alpha pent}$) ; de 3,41 à 3,86 (m, 10H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_{6a} , H_{6b} , $CH_{\alpha pent}$, OCH_3) ; 4,23 (d, 1H, $J_{1,2}=7,1$ Hz, H_1) ; 4,49 et 4,75 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=10,9$ Hz, CH_2-ph) ; 4,52 et 4,59 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=12,2$ Hz, CH_2-ph) ; 4,80 et 4,90 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=11,4$ Hz, CH_2-ph) ; de 4,89 à 5,08 (m, 2H, $CH_{2\epsilon pent}$) ; 5,78 (ddt, 1H, $J_{\delta,\epsilon}=10,5$ Hz, $J_{\delta,\gamma}=17,0$ Hz, $J_{\delta,\gamma}=6,5$ Hz, $CH_{\delta pent}$) ; 6,83 (d, 2H, $J=8,6$ Hz, $H_{2'}$, $H_{6'}$) ; de 7,05 à 7,42 (m, 15H, CH_{Ar}) ; 7,49 (d, 2H, $H_{3'}$, $H_{5'}$).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 5,39 ; 5,72 (CH_2Si) ; 6,95 ; 6,99 (CH_3CH_2Si) ; 28,80 ($CH_{2\beta pent}$) ; 30,30 ($CH_{2\gamma pent}$) ; 54,97 (OCH_3) ; 69,10 (C_6) ; 69,27 ($CH_{2\alpha pent}$) ; 73,55 ; 74,94 ; 75,33 (CH_2-ph) ; 74,88 ; 75,97 ; 78,08 ; 86,18 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2) ; 103,37 (C_1) ; 113,38 ($C_{2'}$, $C_{6'}$) ; 114,75 ($CH_{2\epsilon pent}$) ; 127,31 ; 127,34 ; 127,48 ; 127,64 ; 127,74 ; 127,99 ; 128,25 ; 128,41 (CH_{Ar}) ; 135,74 ($C_{3'}$, $C_{5'}$) ; 139,01 ($CH_{\delta pent}$) ; 138,23 ; 138,28 ; 160,7 (C_{qAr}).

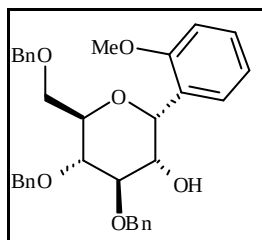
3,4,6-Tri-O-benzyl-2-[(2-O-diéthyl-hydroxysilyl)-*α*-D-glucopyranosyl]anisole (70) :

**Formule brute** $C_{38}H_{46}O_7Si$ **Masse molaire**

642,86

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 0,21 à 0,42 (m, 4H, CH_3CH_2Si) ; de 0,68 à 0,81 (m, 6H, CH_3CH_2Si) ; de 3,72 à 3,88 (m, 3H, **H₄**, **H_{6a}**, **H_{6b}**) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 3,92 (t, 1H, $J_{3,4} = 4,55$ Hz, **H₃**) ; de 4,13 à 4,23 (m, 1H, **H₅**) ; 4,43 (t, 1H, $J_{2,1} = 3,4$ Hz, **H₂**) ; 4,52 et 4,60 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 12,2$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,54 et 4,67 (2d, AB, 2H, $J_{AB} = 11,3$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,71 (s, 2H, CH_2 -ph) ; 5,44 (d, 1H, **H₁**) ; 6,85 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,5$ Hz, **H_{3'}**) ; 6,96 (t, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,1$ Hz, **H_{4'}**) ; de 7,18 à 7,42 (m, 16H, CH_{Ar} , **H₅**) ; 7,65 (dd, 1H, **H_{6'}**).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 3,93 ; 4,12 (CH_3CH_2Si) ; 5,34 ; 5,42 (CH_3CH_2Si) ; 54,50 (OCH_3) ; 69,07 (**C₆**) ; 71,81 ; 72,11 ; 72,42 (CH_2 -ph) ; 68,94 ; 69,41 ; 72,51 ; 76,30 ; 86,32 (**C₅**, **C₄**, **C₃**, **C₂**, **C₁**) ; 109,11 ; 119,26 ; 125,01 ; 126,51 ; 126,79 ; 126,96 ; 127,06 ; 127,37 ; 127,49 ; 127,62 (CH_{Ar}) ; 137,34 ; 137,66 ; 155,32 (**C_{qAr}**).

2-(3,4,6-Tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)anisole (71) :**Formule brute** $C_{34}H_{36}O_6$ **Masse molaire**

540,66

-Obtention à partir de l'agrafe diéthylsilyle :

A une solution du composé **67** (73 mg ; 0,10 mmol) dans du CH_2Cl_2 (10 ml) est ajouté du tamis moléculaire 4 Å. Après 1 heure à température ambiante, IDCP (92 mg ; 2 eq) est ajouté. Le mélange est agité 1 heure à l'abri de la lumière. Après filtration sur célite, le milieu réactionnel est lavé successivement avec une solution aqueuse de $Na_2S_2O_3$ (10%), HCl aqueux (0,5 M), et avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est repris dans du THF (15 ml). Du fluorure de tétrabutylammonium (54 mg ; 2 eq) est ajouté à 0°C et le mélange est agité pendant 2 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans l'AcOEt (10 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 6/1) pour donner le composé **71** sous forme d'une huile incolore (40 mg ; Rdt= 72%).

-Obtention à partir de l'agrafe diméthylsilyle :

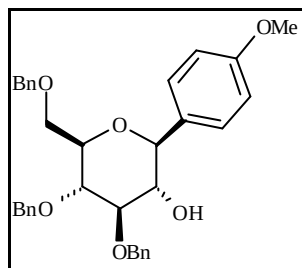
Le composé **71** est obtenu à partir du composé **65** selon la même procédure que pour le composé **67**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 5/1). Le composé **71** est obtenu avec un rendement de 59% sous forme d'une huile incolore.

$[a]_D$ -30,5 (c=1,3 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 558,5 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN- 1H (C_6D_6) : δ (ppm) 3,42 (s, 3H, OCH_3) ; 3,77 (d, 1H, $J_{OH,2}=11,5$ Hz, OH) ; 3,97 (t, 1H, $J_{4,3}=1,5$ Hz, H_4) ; 4,06 (dd, 1H, $J_{6a,5}=6,3$ Hz, $J_{6a,6b}=9,5$ Hz, H_{6a}) ; 4,16 (dd, 1H, $J_{6b,5}=7,3$ Hz, H_{6b}) ; de 4,17 à 4,22 (m, 1H, H_3) ; 4,44 et 4,63 (2d, AB, 2H, $J_{AB}=11,7$ Hz, CH_2 -ph) ; 4,43 (s, 2H, CH_2 -ph) ; 4,50 (s, 2H, CH_2 -ph) ; de 4,51 à 4,55 (m, 1H, H_2) ; 4,85 (t, 1H, H_5) ; 5,90 (s, 1H, H_1) ; 6,85 (d, 1H, $J_{3',4'}=7,6$ Hz, $H_{3'}$) ; de 7,14 à 7,46 (m, 17H, CH_{Ar} , $H_{5'}$, $H_{4'}$) ; 8,25 (dd, 1H, $J_{6',4'}=1,5$ Hz, $H_{6'}$).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 55,23 (OCH_3) ; 67,86 (C_6) ; 71,87 ; 71,98 ; 73,13 (CH_2 -ph) ; 66,07 ; 67,18 ; 73,65 ; 74,96 ; 75,55 (C_5 , C_4 , C_3 , C_2 , C_1) ; 109,64 ; 120,60 ; 126,51 ; 126,79 ; 126,96 ; 127,06 ; 127,37 ; 127,49 ; 127,62 (CH_{Ar}) ; 125,96 ; 137,39 ; 138,08 ; 138,41 ; 155,37 (C_{qAr}).

4-(3,4,6-Tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)anisole (72) :**Formule brute** $C_{34}H_{36}O_6$ **Masse molaire**

540,66

-Obtention à partir de l'agrafe diéthylsilyle :

A une solution du composé agrafé **68** (118 mg ; 0,17 mmol) dans du CH_2Cl_2 (15 ml) est ajouté du tamis moléculaire 4Å. Après 1 heure à température ambiante, IDCPC (154 mg ; 2 eq) est ajouté. Le mélange est agité 4 heures à l'abri de la lumière. Après filtration sur célite, le milieu réactionnel est lavé successivement avec une solution aqueuse de $Na_2S_2O_3$ (10%), HCl aqueux (0,5 M), puis avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu est repris dans du THF (15 ml). Du fluorure de tétrabutylammonium (90 mg ; 2 eq) est ajouté à 0°C. Le mélange est agité pendant 2 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans l'AcOEt (15 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 7/1) pour donner le composé **72** sous forme d'une huile incolore (69 mg ; Rdt= 74%).

-Obtention à partir de l'agrafe diméthylsilyle :

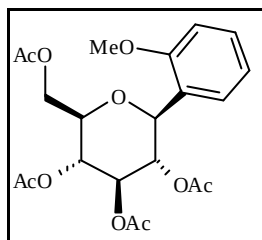
Le composé **72** est obtenu à partir du composé **66** selon la même procédure que pour le composé **68**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 7/1). Le composé **72** est obtenu avec un rendement de 39% sous forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{25} -4,2$ (c=1,2 ; $CHCl_3$).

SM (IS pos) m/z : 563,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 3,23 (d, 1H, $J_{OH,2}=9,5$ Hz, OH) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; de 3,69 à 3,97 (m, 5H, H_{6a} , H_{6b} , H_5 , H_4 , H_2) ; 4,29 (dd, 1H, $J_{3,4}=2,6$ Hz, $J_{3,2}=6,1$ Hz, H_3) ; de 4,50 à 4,67 (m, 6H, CH_2 -ph) ; 4,91 (d, 1H, $J_{1,2}=1,5$ Hz, H_1) ; 6,87 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H_{3'}$, $H_{5'}$) ; de 7,22 à 7,43 (m, 17H, CH_{Ar} , $H_{2'}$, $H_{6'}$).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 55,38 (OCH_3) ; 67,92 (C_6) ; 71,22 (C_1) ; 70,48 ; 73,68 ; 76,25 (C_5 , C_4 , C_2) ; 72,36 ; 70,90 ; 73,29 (CH_2 -ph) ; 74,82 (C_3) ; 113,64 ($C_{3'}$, $C_{5'}$) ; 127,79 ; 128,08 ; 128,11 ; 128,33 ; 128,50 ; 128,65 ; 128,70 (CH_{Ar} , $C_{2'}$, $C_{6'}$) ; 131,15 ; 137,43 ; 137,96 ; 138,31 ; 158,94 (C_{qAr}).

2-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyl)anisole (73) :**Formule brute** $C_{21}H_{26}O_{10}$ **Masse molaire**

438,43

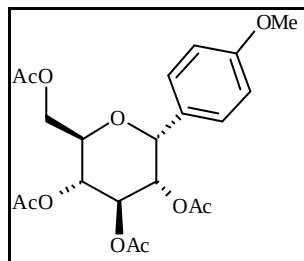
Une solution de dérivé benzylé **71** (100 mg ; 0,18 mmol) dans du MeOH (10 ml) est agité sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon (10% ; 15 mg) pendant 1 heure. Après filtration et évaporation, le résidu est mis en solution dans un mélange Ac₂O/Pyridine (1/1 ; 10 ml) et la solution est agité pendant une nuit. Le solvant est évaporé, puis le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 2/1) pour donner le composé **73** sous forme d'une huile incolore (71 mg ; Rdt= 80%).

$[\alpha]_D^{+24,7}$ (c=1,0 ; CHCl₃).

SM (IS pos) m/z : 461,5 (M+Na)⁺.

Spectre RMN-¹H (C₆D₆) : δ (ppm) 1,43 ; 1,62 ; 1,63 ; 1,67 (4s, 12H, CH₃C=O) ; 3,30 (s, 3H, OCH₃) ; 4,34 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ = 11,6 Hz, $J_{6a,5}$ = 4,0 Hz, **H_{6a}**) ; de 4,42 à 4,52 (m, 1H, **H₅**) ; 4,61 (dd, 1H, $J_{6b,5}$ = 6,1 Hz, **H_{6b}**) ; 5,47 (t, 1H, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 5,6 Hz, **H₄**) ; 5,76 (tl, 1H, $J_{3,2}$ = 4,6 Hz, **H₃**) ; 5,88 (tl, 1H, **H₂**) ; 5,94 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 2,9 Hz, **H₁**) ; 6,56 (d, 1H, $J_{6',5'}$ = 8,3 Hz, **H_{6'}**) ; 6,99 (tl, 1H, $J_{5',4'}$ = 7,6 Hz, **H_{5'}**) ; 7,17 (t, 1H, **H_{4'}**) ; 7,96 (d, 1H, $J_{3',4'}$ = 7,6 Hz, **H_{3'}**).

Spectre RMN-¹³C (C₆D₆) : δ (ppm) 20,04 ; 20,24 ; 20,30 (CH₃C=O) ; 55,10 (OCH₃) ; 62,06 (**C₆**) ; 67,78 ; 67,94 ; 69,66 ; 71,10 ; 73,10 (**C₁**, **C₂**, **C₃**, **C₄**, **C₅**) ; 110,48 ; 120,36 ; 125,66 ; 129,10 (**C_{2'}**, **C_{3'}**, **C_{5'}**, **C_{6'}**) ; 156,62 (Cq_{Ar}) ; 168,82 ; 169,06 ; 170,05 (C=O).

4-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyl)anisole (74) :**Formule brute** $C_{21}H_{26}O_{10}$ **Masse molaire**

438,43

Le composé **74** est obtenu à partir du dérivé **72** selon la même procédure que pour le composé **73**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 2/1). Le composé **74** est obtenu avec un rendement de 90% sous forme d'un solide blanc.

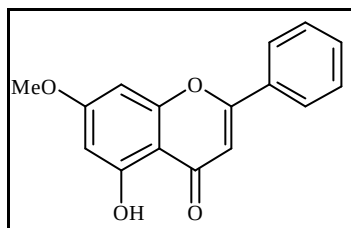
$[\alpha]_D^{25} +86,5$ (c=1,1 ; $CHCl_3$).

F : 104-105°C (AcOEt /EP).

SM (IS pos) m/z : 461,0 ($M+Na$)⁺ ; 456,0 ($M+NH_4$)⁺.

Spectre RMN-¹H (C_6D_6) : δ (ppm) 1,53 ; 1,63 ; 1,69 ; 1,74 (4s, 12H, $CH_3C=O$) ; 3,27 (s, 3H, OCH_3) ; 3,86 (ddd, 1H, $J_{5,4}=8,6$ Hz, $J_{5,6a}=2,9$ Hz, $J_{5,6b}=5,1$ Hz, H_5) ; 4,08 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=12,2$ Hz, H_{6a}) ; 4,31 (dd, 1H, H_{6b}) ; de 5,34 à 5,44 (m, 2H, H_4 , H_1) ; 5,55 (dd, 1H, $J_{2,1}=5,3$ Hz, $J_{2,3}=8,4$ Hz, H_2) ; 5,97 (t, 1H, H_3) ; 6,71 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H_{3'}$, $H_{5'}$) ; 7,52 (d, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$).

Spectre RMN-¹³C (C_6D_6) : δ (ppm) 20,13 ; 20,22 ; 20,29 ; 20,36 ($CH_3C=O$) ; 54,79 (OCH_3) ; 62,09 (C_6) ; 69,22 (C_4) ; 70,68 (C_5) ; 71,17 (C_3) ; 71,57 (C_2) ; 73,29 (C_1) ; 114,27 ($C_{3'}$, $C_{5'}$) ; 129,93 ($C_{2'}$, $C_{6'}$) ; 159,94 (C_{qAr}) ; 169,09 ; 169,29 ; 169,82 ; 170,03 ($C=O$).

5-Hydroxy-7-méthoxyflavone (75) :**Formule brute** $C_{16}H_{12}O_4$ **Masse molaire**

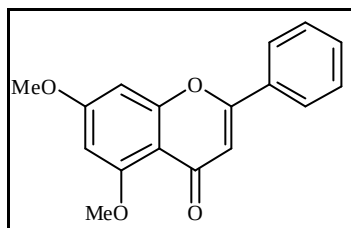
268,27

A une solution de 5,7-dihydroxyflavone (1 g; 3,9 mmol) dans de l'acétone (50 ml) sont ajoutés du K_2CO_3 (1,09 g; 2 eq) et du Me_2SO_4 (525 μ l; 1,2 eq). Le mélange est agité à reflux pendant une nuit. Après filtration le milieu réactionnel est évaporé. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1) pour donner le composé **75** sous forme d'un solide jaune (812 mg ; Rdt= 77%).

F : 162-164°C (éther).**SM** (IS pos) m/z : 291,5 ($M+Na$)⁺ ; 269,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 3,89 (s, 3H, OCH_3) ; 6,38 (d, 1H, $J_{6,8} = 2,2$ Hz, **H₆**) ; 6,51 (d, 1H, **H₈**) ; 6,67 (s, 1H, **H₃**) ; de 7,46 à 7,53 (m, 3H, **CH'_{Ar}**) ; de 7,84 à 7,93 (m, 3H, **CH'_{Ar}**) ; 12,72 (s, 1H, **OH**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 55,97 (OCH_3) ; 92,84 (**C₈**) ; 98,35 (**C₆**) ; 106,04 (**C₃**) ; 126,45 (**C_{2'}**, **C_{6'}**) ; 129,23 (**C_{3'}**, **C_{5'}**) ; 131,99 (**C_{4'}**) ; 140,10 (**C_{1'}**) ; 156,75 ; 160,37 ; 161,54 ; 164,19 (**C_{qAr}**) ; 182,65 (**C=O**).

5,7-Diméthoxyflavone (76) :**Formule brute** $C_{17}H_{14}O_4$ **Masse molaire**

282,29

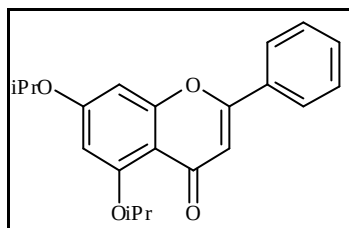
A une solution de 5,7-dihydroxyflavone (1 g ; 3,9 mmol) dans l'acétone (50 ml) est ajouté du K_2CO_3 (1,09 g ; 2 eq) et du Me_2SO_4 (963 μ l ; 2,2 eq). Le mélange est agité à reflux pendant une nuit. Après filtration et le milieu réactionnel est évaporé. le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1) pour donner le composé **76** sous forme d'un solide jaune (880 mg ; Rdt= 80%).

F : 145-147°C (dégradation) (éther).

SM (IS pos) m/z : 305,0 ($M+Na$)⁺ ; 283,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 3,92 ; 3,96 (2s, 6H, OCH_3) ; 6,38 (d, 1H, $J_{6,8} = 2,2$ Hz, **H₆**) ; 6,58 (d, 1H, **H₈**) ; 6,68 (s, 1H, **H₃**) ; de 7,46 à 7,54 (m, 3H, **CH'_{Ar}**) ; de 7,82 à 7,91 (m, 2H, **CH'_{Ar}**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 55,91 ; 56,60 (OCH_3) ; 92,97 (**C₈**) ; 96,34 (**C₆**) ; 109,25 (**C₃**) ; 126,09 (**C_{2'}**, **C_{6'}**) ; 129,08 (**C_{3'}**, **C_{5'}**) ; 131,32 ; 131,71 (**C_{4'}**, **C_{1'}**) ; 156,84 ; 160,08 ; 161,08 ; 164,20 (**C_{qAr}**) ; 177,78 (**C=O**).

5,7-Diisopropyloxyflavone (77) :**Formule brute** $C_{21}H_{22}O_4$ **Masse molaire**

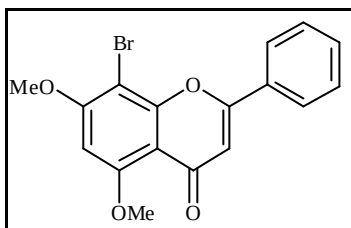
338,40

A une solution de 5,7-dihydroxyflavone (2,0 g ; 7,9 mmol) dans le *N-N* diméthylformamide (15 ml) sont ajoutés du K_2CO_3 (3,26 g ; 3 eq) et du bromure de d'isopropyle (2,95 ml ; 4 eq). Le mélange est agité à 40°C pendant une nuit. Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans de l'AcOEt (30 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1) pour donner le composé **77** sous forme d'une gomme marron (400 mg ; Rdt= 15%).

SM (IS pos) m/z : 361,5 ($M+Na$)⁺ ; 339,0 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1,41 ; 1,44 ; 1,47 ; 1,50 (4s, 12H, CH_3) ; de 4,53 à 4,76 (m, 2H, CH_{iPr}) ; 6,39 (d, 1H, $J_{6,8} = 1,9$ Hz, H_6) ; 6,56 (d, 1H, H_8) ; 6,62 (s, 1H, H_3) ; de 7,44 à 7,54 (m, 3H, CH'_{Ar}) ; de 7,81 à 7,99 (m, 2H, CH'_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 21,81 ; 21,84 (CH_3) ; 70,97 ; 72,31 (CH_{iPr}) ; 94,35 (C_8) ; 100,57 (C_6) ; 108,86 (C_3) ; 110,00 (C_{qAr}) ; 125,80 ; 128,78 ; 130,75 ($C_{2'}$, $C_{3'}$, $C_{4'}$, $C_{5'}$, $C_{6'}$) ; 131,58 ($C_{1'}$) ; 159,34 ; 159,86 ; 160,25 ; 162,11 (C_{qAr}) ; 177,20 ($C=O$).

8-Bromo-5,7-diméthoxyflavone (78) :**Formule brute** $C_{17}H_{13}BrO_4$ **Masse molaire**

361,19

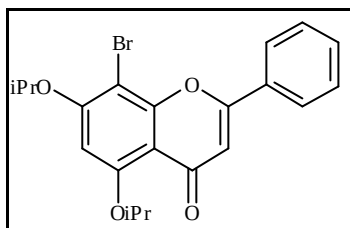
A une solution de flavone **76** (500 mg ; 0,56 mmol) dans du CCl_4 (10 ml) est ajouté du *N*-bromosuccinimide (104 mg ; 1,05 eq). Le mélange est agité et chauffé à reflux pendant 1 heure. Après un lavage à l'eau, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1) pour donner le composé **78** sous forme d'une solide blanc (184 mg ; Rdt= 91%).

F : 254-256°C (dégradation) (éther).

SM (IS pos) m/z : 384,0 ; 383,0 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 4,02 (s, 6H, OCH_3) ; 6,70 (s, 1H, **H₆**) ; 6,68 (s, 1H, **H₃**) ; de 7,47 à 7,55 (m, 3H, CH_{Ar}) ; de 7,74 à 8,03 (m, 2H, CH_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 56,65 ; 56,69 (OCH_3) ; 91,13 (**C₈**) ; 92,24 (**C₆**) ; 108,36 (**C₃**) ; 109,87 (**C_q**) ; 126,27 (**C_{2'}**, **C_{6'}**) ; 129,08 (**C_{3'}**, **C_{5'}**) ; 131,15 (**C_{1'}**) ; 131,55 (**C_{4'}**) ; 155,31 ; 160,28 ; 160,46 ; 160,81 (**C_{qAr}**) ; 177,37 (**C=O**).

8-Bromo-5,7-diisopropyloxyflavone (79) :**Formule brute** $C_{21}H_{21}BrO_4$ **Masse molaire**

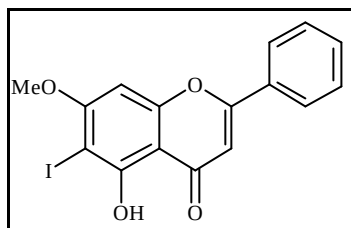
417,30

Le composé **79** est obtenu à partir du dérivé **77** selon la même procédure que pour le composé **78**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 2/1). Le composé **79** est obtenu avec un rendement de 89% sous forme d'une gomme jaune.

SM (IS pos) m/z : 340,0 ; 439,9 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1,47 ; 1,49 ; 1,50 ; 1,52 (4s, 12H, CH_3) ; de 4,55 à 4,82 (m, 2H, CH_{iPr}) ; 6,53 (s, 1H, H_6) ; 6,69 (s, 1H, H_3) ; de 7,44 à 7,60 (m, 3H, CH'_{Ar}) ; de 7,91 à 8,03 (m, 2H, CH'_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 21,43 ; 21,45 (CH_3) ; 72,66 ; 74,12 (CH_{iPr}) ; 99,55 (C_8) ; 99,97 (C_6) ; 105,47 (C_3) ; 111,98 (C_{qAr}) ; 125,44 ; 128,38 ; 130,12 ($C_{2'}$, $C_{3'}$, $C_{4'}$, $C_{5'}$, $C_{6'}$) ; 132,08 ($C_{1'}$) ; 159,21 ; 160,16 ; 160,85 ; 162,54 (C_{qAr}) ; 179,74 ($C=O$).

5-Hydroxy-6-iodo-7-méthoxyflavone (80) :**Formule brute** $C_{16}H_{11}IO_4$ **Masse molaire**

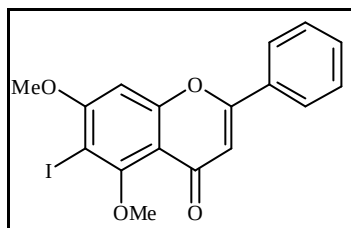
394,16

A un mélange de composé **75** (1 g; 3,9 mmol) et d'acétate de thallium (I) (1,18 g; 1,2 eq) est ajouté goutte à goutte pendant une heure une solution d'I₂ (0,95 g; 1 eq) dans du CH₂Cl₂ (60 ml). Le mélange est agité une heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré sur célite, lavé à l'eau, séché sur MgSO₄, puis évaporé. Le résidu est recristallisé dans un mélange d'AcOEt et d'éther de pétrole pour donner le composé **80** sous forme d'un solide jaune pâle (1,1 g; 75%).

SM (IS pos) m/z : 417,0 (M+Na)⁺ ; 395,0 (M+H)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 3,83 (s, 3H, OCH₃) ; 6,64 (s, 1H, **H**₃) ; 6,67 (s, 1H, **H**₈) ; de 7,43 à 7,51 (m, 3H, CH'_{Ar}) ; de 7,79 à 7,86 (m, 2H, CH'_{Ar}) ; 12,96 (s, 1H, OH).

Spectre RMN-¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 56,99 (OCH₃) ; 78,62 (**C**₆) ; 95,53 (**C**₈) ; 106,63 (**C**₃) ; 111,22 (**C**_q) ; 126,24 (**C**_{2'}, **C**_{6'}) ; 129,27 (**C**_{3'}, **C**_{5'}) ; 131,89 (**C**_{1'}) ; 131,98 (**C**_{4'}) ; 158,45 ; 160,27 ; 161,61 ; 163,11 (**C**_{qAr}) ; 178,12 (**C**=O).

6-Iodo-5,7-diméthoxyflavone (81) :**Formule brute** $C_{17}H_{13}IO_4$ **Masse molaire**

408,19

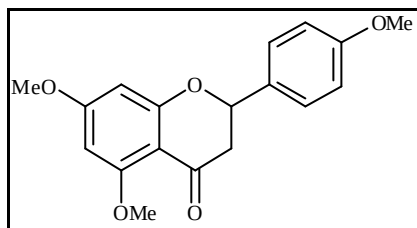
Le composé **81** est obtenu à partir du dérivé **80** selon la même procédure que pour le composé **75**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 2/1). Le composé **81** est obtenu avec un rendement de 67% sous forme d'un solide blanc.

F : 180-182°C (dégradation) (éther).

SM (IS pos) m/z : 431,0 ($M+Na$)⁺ ; 409,0 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 3,95 ; 4,01 (2s, 6H, OCH₃) ; 6,71 (s, 1H, **H**₃) ; 6,81 (s, 1H, **H**₈) ; de 7,48 à 7,56 (m, 3H, CH'_{Ar}) ; de 7,85 à 7,92 (m, 2H, CH'_{Ar}).

Spectre RMN-¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 57,12 ; 62,04 (OCH₃) ; 83,32 (C₆) ; 96,17 (C₈) ; 108,93 (C₃) ; 113,40 (C_q) ; 126,19 (C_{2'}, C_{6'}) ; 129,18 (C_{3'}, C_{5'}) ; 131,44 (C_{1'}) ; 131,63 (C_{4'}) ; 159,93 ; 160,52 ; 161,42 ; 162,11 (C_{qAr}) ; 176,02 (C=O).

4',5,7-Triméthoxyflavanone (82) :**Formule brute** $C_{18}H_{18}O_5$ **Masse molaire**

314,33

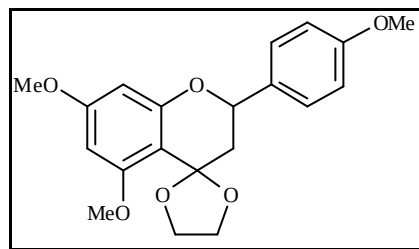
A une solution de 4',5,7-trihydroxyflavanone (500 mg ; 1,84 mmol) dans de l'acétone (10 ml) sont ajoutés du K_2CO_3 (1,9 g ; 7,5 eq) et du Me_2SO_4 (1,13 ml ; 6 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit. Après filtration, le solvant est évaporé. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1) pour donner le composé **82** sous forme d'un solide marron (388 mg ; Rdt= 67%).

F : 120-122°C (éther).**SM** (IS pos) m/z : 315,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 2,79 (dd, 1H, $J_{3a,3b}= 16,5$ Hz, $J_{3a,2}= 3,0$ Hz, **H_{3a}**) ; 3,07 (dd, 1H, $J_{3b,2}= 13,1$ Hz, **H_{3b}**) ; 3,82 ; 3,84 ; 3,92 (3s, 9H, **OCH₃**) ; 5,38 (dd, 1H, **H₂**) ; 6,12 (d, 1H, $J_{6,8}= 2,3$ Hz, **H₆**) ; 6,17 (d, 1H, **H₈**) ; 6,98 (d, 2H, $J= 8,8$ Hz, **H_{3'}**, **H_{5'}**) ; 7,42 (d, 2H, **H_{2'}**, **H_{6'}**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 45,38 (**C₃**) ; 55,33 ; 55,58 ; 56,13 (**OCH₃**) ; 78,94 (**C₂**) ; 93,07 (**C₆**) ; 93,55 (**C₈**) ; 105,94 (**C_q**) ; 114 12 (**C_{3'}**, **C_{5'}**) ; 127,71 (**C_{2'}**, **C_{6'}**) ; 130,79 (**C_{1'}**) ; 159,88 ; 162,25 ; 165,06 ; 165,91 (**C_q**) ; 189,42 (**C=O**).

4',5,7-Triméthoxyflavanone éthylène acétal (83) :
(Selon ref¹⁶²)

**Formule brute** $C_{20}H_{22}O_6$ **Masse molaire**

358,39

A une solution de flavanone **82** (1,59 g ; 5,0 mmol) dans de l'éthylène glycol (30 ml) sont ajoutés du triéthylorthoformiate (15 ml) et de la résine H^+ (amberlite IR-120 ; 320 mg). Le mélange est agité pendant 1h30 à 90°C. Après ajout d'AcOEt (30 ml), le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 2/1). Après recristallisation dans un mélange d'AcOEt/éther de pétrole, le composé **83** est obtenu sous forme d'un solide jaune (1,33 g ; Rdt= 73%).

F : 111-112°C (éther).

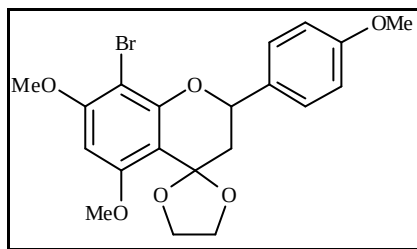
SM (IS pos) m/z : 381,0 ($M+Na$)⁺ ; 359,0 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 2,25 (dd, 1H, $J_{3a,3b}= 13,7$ Hz, $J_{3a,2}= 1,5$ Hz, **H_{3a}**) ; 2,44 (dd, 1H, $J_{3b,2}= 13,2$ Hz, **H_{3b}**) ; 3,79 ; 3,87 ; 3,88 (3s, 9H, **OCH₃**) ; de 3,97 à 4,40 (m, 4H, **CH₂-CH₂**) ; 5,19 (dl, 1H, **H₂**) ; 6,14 (d, 1H, $J_{6,8}=2,4$ Hz, **H₆**) ; 6,18 (d, 1H, **H₈**) ; 6,98 (d, 2H, $J= 8,6$ Hz, **H_{3'}, H_{5'}**) ; 7,46 (d, 2H, **H_{2'}, H_{6'}**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 41,64 (**C₃**) ; 54,03 ; 54,08 ; 54,69 (**OCH₃**) ; 63,85 ; 64,64 (**CH₂-CH₂**) ; 75,74 (**C₂**) ; 92,09 (**C₆**) ; 92,13 (**C₈**) ; 103,94 (**C_q**) ; 104,30 (**C₄**) ; 112 76 (**C_{3'}, C_{5'}**) ; 126,70 (**C_{2'}, C_{6'}**) ; 130,91 (**C_{1'}**) ; 157,51 ; 158,43 ; 158,73 ; 160,42 (**C_q**).

¹⁶² Frick W. et Schmidt R. R., *Liebigs Ann. Chem.*, (1989) 565-570.

8-Bromo-4',5,7-triméthoxyflavanone éthylène acétal (84) :
(Selon ref⁴)



Formule brute

$C_{20}H_{21}BrO_6$

Masse molaire

437,28

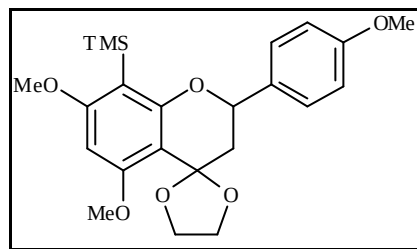
Le composé **84** est obtenu à partir du dérivé **83** selon la même procédure que pour le composé **78**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 1/1). Le composé **84** est obtenu avec un rendement de 79% sous forme d'un solide jaune.

F : 155-157°C (éther).

SM (IS pos) m/z : 460,0 ; 459,0 ($M+Na$)⁺ ; 439,0 ; 437,0 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) de 2,22 à 2,31 (m, 2H, **H**₃) ; 3,81 ; 3,86 ; 3,88 (3s, 9H, **OCH**₃) ; de 3,98 à 4,36 (m, 4H, **CH**₂-**CH**₂) ; 5,20 (dd, 1H, $J_{2,3a}=4,6$ Hz, $J_{2,3b}=9,8$ Hz, **H**₂) ; 6,18 (s, 1H, **H**₆) ; 6,92 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, **H**_{3'}, **H**_{5'}) ; 7,43 (d, 2H, **H**_{2'}, **H**_{6'}).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 42,86 (**C**₃) ; 55,37 ; 56,19 ; 56,40 (**OCH**₃) ; 65,28 ; 66,01 (**CH**₂-**CH**₂) ; 77,12 (**C**₂) ; 90,14 (**C**₆) ; 91,86 (**C**₈) ; 105,48 (**C**_q) ; 106,15 (**C**₄) ; 113,95 (**C**_{3'}, **C**_{5'}) ; 127,49 (**C**_{2'}, **C**_{6'}) ; 131,95 (**C**_{1'}) ; 154,87 ; 157,80 ; 159,08 ; 159,49 (**C**_q).

8-Triméthylsilyl-4',5,7-triméthoxyflavanone éthylène acétal (85) :**Formule brute** $C_{23}H_{30}O_6Si$ **Masse molaire**

430,57

A une solution de flavanone bromée **84** (100 mg ; 0,23 mmol) dans du THF (9,2 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté du *n*-BuLi (171 μ l ; 1,6 M dans le THF ; 1,2 eq). Après agitation pendant 1 heure à cette température, une solution de chlorure de triméthylsilyle (35 μ l ; 1,2 eq) dans du THF (0,8 ml) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est ensuite agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu est analysé immédiatement par RMN.

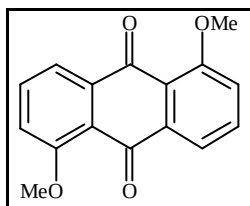
On peut déterminer grâce à la RMN du proton que le produit brut est composé d'un mélange 2/1 de produit silylé **85** et de **83**.

SM (IS pos) m/z : 431,0 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,08 (s, 9H, $(CH_3)_3Si$) ; de 1,98 à 2,32 (m, 2H, **H₃**) ; 3,67 ; 3,72 ; 3,76 (3s, 9H, OCH_3) ; de 3,89 à 4,26 (m, 4H, CH_2-CH_2) ; 5,98 (d, 1H, $J_{2,3} = 12,6$ Hz, **H₂**) ; 5,99 (s, 1H, **H₆**) ; 6,78 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, **H_{3'}**, **H_{5'}**) ; 7,30 (d, 2H, **H_{2'}**, **H_{6'}**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) :

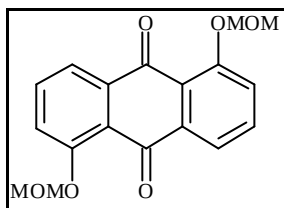
Inexploitable

1,5-Diméthoxyanthraquinone (86) :**Formule brute** $C_{16}H_{12}O_4$ **Masse molaire**

268,27

A une solution de 1,5-dihydroxyanthraquinone (5 g ; 20,8 mmol) dans de l'acétone (200 ml) sont ajoutés du K_2CO_3 (7,19 g ; 2,5 eq) et du Me_2SO_4 (9,3 ml ; 4 eq). Le mélange est chauffé à reflux et agité une nuit. Après filtration, le milieu réactionnel est évaporé, le composé **86** est recristallisé dans de l'éthanol pour donner un solide jaune (4,6 g ; Rdt= 82%).

F : 210-215 (dégradation) (éther).**SM** (IS pos) m/z : 291,5 ($M+Na$)⁺.**Spectre RMN-¹H** ($CDCl_3$) : δ (ppm) 4,04 (s, 6H, OCH_3) ; 7,28 (dd, 2H, **H₂**, **H₆**) ; 7,70 (t, 2H, J_{ortho} = 7,8 Hz, **H₃**, **H₇**) ; 7,92 (dd, 2H, $J_{méta}$ = 1,1 Hz, **H₄**, **H₈**).**Spectre RMN-¹³C** ($CDCl_3$) : δ (ppm) 56,67 (OCH_3) ; 116,88 (**C₂**, **C₆**) ; 119,90 (**C₄**, **C₈**) ; 135,23 (**C₃**, **C₇**) ; 137,61 (**C_q**) ; 151,21 (**C₁**, **C₅**) ; 159 88 (**C=O**).

1,5-Bis(méthoxyméthoxy)anthraquinone (87) :**Formule brute** $C_{18}H_{16}O_6$ **Masse molaire**

328,32

A une suspension de 1,5-dihydroxyanthraquinone (500 mg ; 2,4 mmol) dans le CH_2Cl_2 (100 ml) sont ajoutés de la $(iPr)_2NEt$ (5,8 ml ; 16 eq) et du chlorure de méthoxyméthyle (1,3 ml ; 8 eq). Le mélange est chauffé à reflux et agité pendant une nuit. Après filtration sur célite, le milieu réactionnel est lavé à l'eau. Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans de l'AcOEt puis précipité par ajout d'éther de pétrole. Le composé **87** est obtenu sous forme d'un solide orange (468 mg ; Rdt= 60%).

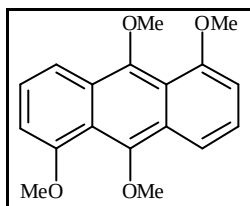
F : 201-203°C (dégradation) (éther).

SM (IS pos) m/z : 351,5 ($M+Na$)⁺ ; 329,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 3,55 (s, 6H, OCH_3) ; 5,46 (s, 4H, $O-CH_2-O$) ; 7,35 (dd, 2H, J_{ortho} = 7,4 Hz, **H₂**, **H₆**) ; 7,57 (dd, 2H, J_{ortho} = 8,7 Hz, **H₃**, **H₇**) ; 8,00 (d, 2H, **H₄**, **H₈**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 56,78 ; (OCH_3) ; 95,39 ($O-CH_2-O$) ; 114,54 (**C₂**, **C₆**) ; 118,70 (**C₄**, **C₈**) ; 121,18 (**C_q**) ; 129,10 (**C₃**, **C₇**) ; 131,19 (**C_q**) ; 153,39 (**C₁**, **C₅**) ; 179,61 (**C₉**, **C₁₀**).

1,5,9,10-Tetraméthoxyanthracène (88) :
(Selon Ref¹⁶³)

**Formule brute** $C_{18}H_{18}O_4$ **Masse molaire**

298,34

Une suspension du composé **85** (1 g ; 3,7 mmol) et de palladium sur charbon (10% ; 100 mg) dans le *N,N* diméthylformamide (30 ml) est agité pendant 15 minutes sous atmosphère d'hydrogène. Le mélange est ensuite placé sous atmosphère d'argon, et du NaH (895 mg ; 6 eq) est ajouté à 0°C. Après agitation 15 minutes à température ambiante du Me_2SO_4 (2,1 ml ; 6 eq) est ajouté. Le mélange est agité 30 minutes à température ambiante. Du MeOH (10 ml) est ajouté pour détruire l'excès de NaH. Le milieu réactionnel est filtré sur célite, de l'AcOEt (30 ml) est ajouté, et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 3/1) pour donner le composé **88** sous forme d'un solide jaune (784 mg ; Rdt= 71%).

F : 156-158°C (dégradation) (éther).

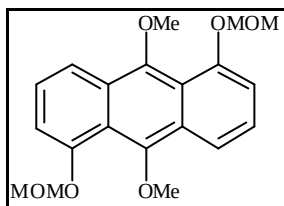
SM (IS pos) m/z : 321,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 3,97 ; 4,04 (2s, 12H, OCH_3) ; 6,78 (d, 2H, $J_{ortho} = 7,3$ Hz, **H₂**, **H₆**) ; 7,33 (dd, 2H, $J_{ortho} = 8,8$ Hz, **H₃**, **H₇**) ; 8,00 (dd, 2H, $J_{méta} = 0,7$ Hz, **H₄**, **H₈**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 56,20 ; 63,26 (OCH_3) ; 104,27 (**C₂**, **C₆**) ; 115,72 (**C₄**, **C₈**) ; 118,67 (**C_q**) ; 125,01 (**C₃**, **C₇**) ; 128,41 (**C_q**) ; 148,54 (**C₁**, **C₅**) ; 156 11 (**C₉**, **C₁₀**).

¹⁶³ Matsumoto T, Katsuki M., Jona H. et Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 6982-6992.

1,5-Bis(méthoxyméthoxy)-9,10-diméthoxyanthracène (89) :
(Selon Ref⁵)



Formule brute

$C_{20}H_{22}O_6$

Masse molaire

358,39

Le composé **89** est obtenu à partir du dérivé **87** selon la même procédure que pour le composé **88**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 2/1). Le composé **89** est obtenu avec un rendement de 50% sous forme d'un solide jaune.

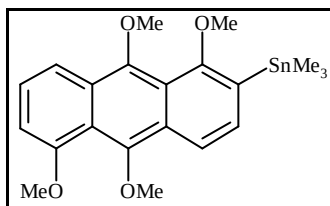
F : 119-121°C (éther).

SM (IS pos) m/z : 381,5 ($M+Na$)⁺ ; 359,5 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 3,64 ; 4,01 (2s, 12H, OCH_3) ; 5,40 (s, 4H, $O-CH_2-O$) ; 7,10 (dd, 2H, $J_{ortho} = 7,2$ Hz, **H₂**, **H₆**) ; 7,35 (dd, 2H, $J_{ortho} = 8,8$ Hz, **H₃**, **H₇**) ; 8,06 (dd, 2H, $J_{méta} = 0,9$ Hz, **H₄**, **H₈**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 56,64 ; 63,35 (OCH_3) ; 96,29 ($O-CH_2-O$) ; 110,38 (**C₂**, **C₆**) ; 117,32 (**C₄**, **C₈**) ; 118,98 (**C_q**) ; 125,20 (**C₃**, **C₇**) ; 128,59 (**C_q**) ; 148,44 (**C₁**, **C₅**) ; 153,23 (**C₉**, **C₁₀**).

2-Triméthylstannyl-1,5,9,10-tétraméthoxyanthracène (90) :
(Selon Ref⁵)

**Formule brute** $C_{21}H_{26}O_4Sn$ **Masse molaire**

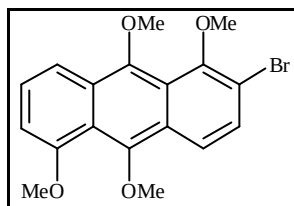
461,03

A une solution de *t*-BuOK (188 mg ; 2 eq) dans du THF (30 ml) à $-78^{\circ}C$ est ajouté goutte à goutte du *n*-BuLi (1,29 ml ; 1,3 M dans le THF ; 2 eq). Après 10 minutes d'agitation à cette température, une solution du composé **88** (250 mg ; 0,84 mmol) dans du THF (5,7 ml) est ajouté goutte à goutte et le mélange est agité 10 minutes. Une solution de Me_3SnCl (1,1 g ; 6 eq) dans du THF (2 ml) est ajoutée. Après agitation 10 minutes, de l'AcOEt (10 ml) est ajouté et le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$, séché sur $MgSO_4$, et évaporé. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt/ Et_3N : 4/1/0,01) pour donner le composé **90** sous forme d'une huile jaune (116 mg ; Rdt= 30%).

SM (IS pos) m/z : 462,0 ($M+H$)⁺.

Spectre RMN- 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,42 (s, 9H, CH_3-Sn) ; 3,89 ; 3,98 ; 4,02 ; 4,08 (4s, 12H, OCH_3) ; 6,82 (d, 1H, $J_{6,7}=7,3$ Hz, H_6) ; 7,47 (t, 1H, H_7) ; 7,53 (d, 1H, $J_{3,4}=7,7$ Hz, H_3) ; 8,04 (d, 1H, H_8) ; 8,21 (d, 1H, H_4).

Spectre RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) $-8,32$ (CH_3-Sn) ; 56,26 ; 63,32 ; 63,46 (OCH_3) ; 104,12 (C_6) ; 115,63 (C_8) ; 119,27 (C_7) ; 125,25 (C_4) ; 126,01 ; 129,65 (C_q) ; 131,30 (C_3) ; 146,54 ; 149,09 ; 149,37 (C_{10} , C_9 , C_5) ; 156,28 (C_1).

2-Bromo-1,5,9,10-tétraméthoxyanthracène (91) :**Formule brute** $C_{18}H_{17}BrO_4$ **Masse molaire**

377,23

Le composé **91** est obtenu à partir du dérivé **88** selon la même procédure que pour le composé **78**. La purification est réalisée sur une colonne de gel de silice (EP/AcOEt : 2/1). Le composé **91** est obtenu avec un rendement de 27% sous forme d'un solide orange.

F : 195-197°C (dégradation) (éther).

SM (IS pos) m/z : 400,5 ; 399,5 ($M+Na$)⁺.

Spectre RMN-¹H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 3,99 ; 4,01 ; 4,08 (3s, 12H, OCH_3) ; 6,84 (d, 1H, $J_{6,7} = 7,4$ Hz, **H₆**) ; 7,42 (dd, 1H, $J_{7,8} = 8,8$ Hz, **H₇**) ; 7,53 (d, 1H, $J_{3,4} = 9,3$ Hz, **H₃**) ; 7,99 (d, 1H, **H₈**) ; 8,05 (d, 1H, **H₄**).

Spectre RMN-¹³C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 56,31 ; 63,89 ; 63,67 ; 63,70 (OCH_3) ; 104,51 (**C₆**) ; 115,29 (**C₂**) ; 115,49 (**C₈**) ; 118,75 (**C_q**) ; 121,12 (**C₇**) ; 126,12 (**C₃**) ; 127,56 ; 129,22 (**C_q**) ; 129,31 (**C₄**) ; 146,92 (**C₁**, **C₅**) ; 151,93 ; 156,33 (**C₉**, **C₁₀**).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Jaramillo C. et Knapp S., *Synthesis*, (1994) 1-20.
- ² Suzuki K. et Matsumoto T., Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products, G. Lukacs ed, Springer Verlag, Vol. 2 (1993) 352-403.
- ³ Sezaki M., Kondo S., Maeda K., Umezawa H. et Ohno M., *Tetrahedron*, 26 (1970) 5171-5190.
- ⁴ (a) Matsumoto T., Yamaguchi H., Hamura T., Tanabe M., Kuriyama Y. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 8383-8387. Yamaguchi H., Konegawa T., Tanabe M., Nakamura T., Matsumoto T. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 8389-8392. Matsumoto T., Yamaguchi H., Tanabe M., Yasui Y. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 8393-8396.
 (b) Krohn K., Frese P. et Flörke U., *Chem. Eur. J.*, 21 (2000) 3887-3896.
 (c) Krohn K. et Frese P., *Tetrahedron Lett.*, 42 (2001) 681-682.
 (d) Yamaguchi M., Okuma T., Horiguchi A., Ikeura C. et Minami T., *J. Org. Chem*, 57 (1992) 1647-1649.
 (e) Matsumoto T., Sohma T., Yamaguchi H., Kurata S. et Suzuki K., *Tetrahedron*, 27 (1995) 7347-7360.
- ⁵ Exemples de synthèses de Gilvocarcines :
 (a) Jain T. C., Simolike G. C., Jackman L. M., *Tetrahedron*, 4 (1983) 599-605.
 (b) Matsumoto T., Hosoya T. et Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 3568-3570.
 (c) Farr R. N., Kwok D.-I. et Daves G. D. Jr., *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 2093-2100.
 Exemples de synthèses de Ravidomycines :
 (d) Carter G. T., Fantini A. A., James J. C., Borders D. B., White R. J., *Tetrahedron Lett.*, 3 (1984) 255-258.
 (e) Futagami S., Ohashi Y., Imura K., Hosoya T., Ohmori K., Matsumoto T. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 1063-1067.
 (f) Keyes R. F. et Kingston D. G. I., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 6127-6129.
 (g) Kwok D.-I. et Daves G. D. Jr., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 4496-4497.
- ⁶ (a) Nakano H., Matsuda Y., Ito K., Ohkubo S., Morimoto M. et Tomita F., *J. Antibiot.*, 34 (1981) 266-270.
 (b) Wei T. T., Chan J. A., Roller P. P., Weiss U., Stroschane R., White R., Byrne K., *J. Antibiot.*, 35 (1982) 529-532.
 (c) Balitz D. M., O'Herron F. A., Bush J., Vyas D. M., Nettleton D. E., Grulich R. E., Bradner W. T., Doyle T. W., Arnold E. et Jackman L. M., *J. Antibiot.*, 34 (1981) 1544-1555.
- ⁷ Sehgal S. N., Czerkawski H., Kudelski A., Pandev K., Saucier R. et Vezina C., *J. Antibiot.*, 36 (1983) 355-361.
- ⁸ Strelitz F., Flon H. et Asheshov I. N., *J. Bacteriol.*, 69 (1955) 280-283.
- ⁹ Tomita F., Takahashi K. et Tamaoki T., *J. Antibiot.*, 35 (1982) 1038-1041.
- ¹⁰ Exemples de synthèses : (a) Parker K. A. et Koh Y.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 11149-11150.

- (b) Sun D., Hansen M. et Hurley L., *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 2430-2440.
- (c) Lee S.-J. et Hurley L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 8971-8977.
- ¹¹ (a) Sequin U., Bedford C. T., Chung S. K. et Scott A. I., *Helv. Chim. Acta*, 60 (1977) 896-906.
- (b) Sequin U., *Tetrahedron*, 34 (1978) 761-767.
- (c) Ceroni M. et Sequin U., *Helv. Chim. Acta*, 65 (1982) 2525-2533.
- (d) Sequin U., Furukawa M., *Tetrahedron*, 34 (1978) 3623-3629.
- ¹² Exemples de synthèses :
- (a) Danishefsky S. J., Uang B. J., Quallich G. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 1285-1293.
- (b) Tius M., Gomez-Galeno J., Gu X.-Q. et Zaidi J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 5775-5783.
- (c) Matsumoto T., Katsuki M., Jona H. et Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 6982-6992.
- (d) Bolitt V. et Mioskowski C., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 6320-6321.
- (e) Hauser F. M. et Hu X., *Org. Lett.*, 4 (2002) 977-978.
- ¹³ Imamura N., Kakinuma K., Ikekawa N., Tanaka H. et Omura S., *J. Antibiot.*, 34 (1981) 1517-1518.
- ¹⁴ (a) Snipes C. E., Chang C.-J. et Floss H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 701-706.
- (b) Nomura K., Okazaki K., Hori K. et Yoshii E., *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 3402-3408.
- (c) Parker K. A. et Ding Q.-J., *Tetrahedron*, 56 (2000) 10255-10261.
- (d) Léo P.-M., Morin C. et Philouze C., *Org. Lett.*, 4 (2002) 2711-2714.
- ¹⁵ Chopin J., Bouillant M. L. et Besson E, FLAVONOIDS : Advances in Research, Harborne et *al.*, (1982) 449-503.
- ¹⁶ Jay M., Flavonoïds, (1994) 57-93
- ¹⁷ (a) Kuo S.-H., Yen M.-H., Chung M.-I. et Lin C.-N., *Phytochemistry*, 41 (1996) 309-312.
- (b) Lin C.-N., Kuo S.-H. et Chung M.-I., *J. Nat. Prod.*, 60 (1997) 851-853.
- ¹⁸ (a) Leitao S. et Delle Monache F., *Phytochemistry*, 49 (1998) 2167-2169.
- (b) Afifi F. U., Khalil E. et Abdalla S., *J. Ethnopharmacol.*, 65 (1999) 173-177.
- (c) Moreira D., Guimaraes E. F. et Kaplan M. A. C., *Phytochemistry*, 55 (2000) 783-786.
- ¹⁹ (a) Miyake Y., Yamamoto K., Morimitsu Y. et Osawa T., *J. Agric. Food Chem.*, 45 (1997) 4619-4623.
- (b) Cheng G., Bai Y., Zhao Y., Tao J., Liu Y., Tu G., Ma L., Liao N. et Xu X., *Tetrahedron*, 56 (2000) 8915-8920.
- ²⁰ Exemple de synthèse totale :
- (a) Barrett A. G. M., Pena M. et Willardsen J. A., *J. Org. Chem.*, 61 (1996) 1082-1100.
- Exemples de formation du système spiranique :
- (b) Balachari D. et O'Doherty G. A., *Org. Lett.*, 2 (2000) 4033-4036.
- (c) Dubois E. et Beau J.-M., *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 5165-5168.
- Dubois E. et Beau J.-M., *Carbohydr. Res.*, 223 (1992) 157-167.
- (d) Friesen R. W., Sturino C. F., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 5808-5810.
- (e) Schmidt R. R. et Frick W., *Tetrahedron*, 44 (1988) 7163-7169.

- (f) Danishefski S., Philips G. et Ciufolini M., *Carbohydr. Res.*, 171 (1987) 317-327.
- ²¹ Haslam E., *Plant Polyphenols*, Ed. R. W Hemingway and P.E. Laks, Plenum Press, New York, 1992.
- ²² Tschitschibabin A. E., Kirssanov A. W., Korolev A. J. et Woroschzow N. N., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 469 (1929) 93-127.
- ²³ Xin-Min C., Yoshida T., Hatano T., Fukushima M. et Okuda T., *Phytochemistry*, 26 (1987) 515-517.
- ²⁴ Yoshida T., Seno K., Takama Y. et Okuda T., *Phytochemistry*, 21 (1982) 1180-1182.
- ²⁵ Ramaiah P. A., Row L. R., Reddy D. S., Anjaneyulu A. S. R., Ward R. S. et Pelter A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, (1979) 2313-2316.
- ²⁶ Piacente S., Pizza C. et De Tommasi N., *J. Nat. Prod.*, 59 (1996) 565-569.
- ²⁷ Hattori M., Shue Y.-Z., Tomimori T., Kobashi K. et Namba T., *Phytochemistry*, 28 (1989) 1289-1290.
- ²⁸ Tanaka T., Ueda N., Shinohra H., Nonaka G.-I., Fujioka T., Mihashi K., Kouno I., *Chem. Pharm. Bull.*, 44 (1996) 2236-2242.
- ²⁹ Shimokoriyama M., *Chem. Abstr*, 46 (1952) 8103.
- ³⁰ Posternak T. et Dürr K., *Helv. Chim. Acta*, 41 (1958) 1159-1162.
- ³¹ Hay J. E. et Haynes L. J., *J. Chem. Soc.*, (1958) 2231-2238.
- ³² Frick W., Hofmann J., Fischer H. et Schmidt R. R., *Carbohydr. Res*, 210 (1991) 71-77.
- ³³ Du Y. et Linhardt R., *Tetrahedron*, 54 (1998) 9913-9959.
- ³⁴ (a) Hurd C. D. et Bonner W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 1664-1668.
(b) Hurd C. D. et Bonner W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 1759-1764.
- ³⁵ (a) Yagen B., Levy S., Mechoulam R. et Ben-Zvi Z., *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 6444-6446.
(b) Kumazawa T., Ishida M., Matsuba S., Sato S. et Onodera J.-I., *Carbohydr. Res.*, 297 (1997) 379-383.
(c) Garcia B. A., Poole J. L et Gin D. Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 7597-7598.
(d) Farr R. N., Kwok D.-I. et Daves G. D, *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 2093-2100.
- ³⁶ Casiraghi G., Cornia M., Colombo L., Rassu G., Fava G. G., Belicchi M. F. et Zetta L., *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 5549-5552.
- ³⁷ (a) Schmidt R. R. et Hoffman M, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 409-412.
(b) Mahling J.-A. et Schmidt R. R., *Synthesis*, (1993) 325-328.
- ³⁸ (a) Williams R. M. et Stewart A. O., *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 2715-2718.
(b) Stewart A. O. et Williams R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 4289-4296.
- ³⁹ (a) Hurd C. D. et Bonner W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 1972-1977.
(b) Hurd C. D. et Holysz R. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (1950) 1732-1734.
- ⁴⁰ (a) Hurd C. D. et Holysz R. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (1950) 1735-1738.
(b) Hurd C. D. et Holysz R. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (1950) 2005-2008.

- (c) Hurd C. D. et Miles T. H., *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 2976-2979.
- (d) Bihovsky R., Selick C. et Giusti I., *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 4026-4031.
- ⁴¹ (a) Kraus G. A. et Molina M. T., *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 752-753.
- (b) Czernecki S. et Ville G., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 610-612.
- (c) Rosenblum S. B. et Bihovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 2746-2748.
- ⁴² (a) Casiraghi G., Cornia M., Rassu G., Zetta L., Gasparri Fava G., Ferrari Belicchi M., *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 3323-3326.
- (b) Casiraghi G., Cornia M., Rassu G., Zetta L., Gasparri Fava G., Ferrari Belicchi M., *Carbohydr. Res.*, 191 (1989) 243-251.
- (c) Cornia M., Casiraghi G., Zetta L., *Tetrahedron*, 46 (1990) 3071-3076.
- ⁴³ Czernecki S. et Gruy F., *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 437-440.
- ⁴⁴ Outten R. A. et Daves D. Jr., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 29-35.
- ⁴⁵ Outten R. A. et Daves D. Jr., *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 5064-5066.
- ⁴⁶ Ramnauth J., Poulin O., Rakhit S. et Maddaford S. P., *Org. Lett.*, 3 (2001) 2013-2015.
- ⁴⁷ (a) Friesen R. W. et Sturino C. F., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 2572-2574 ; Friesen R. W. et Sturino C. F., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 5808-5810 ; Friesen R. W. et Loo R. W., *J. Org. Chem.*, 56 (1991) 2572-2574.
- (b) Dubois E. et Beau J.-M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990) 1191-1192.
- ⁴⁸ (a) Danishefsky S. J., Uang B. J. et Quallich G., *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 2453-2455.
- (b) Kraus G. A. et Shi J., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 4922-4925.
- ⁴⁹ (a) Hart D. J., Leroy V., Merriman G. H. et Young D. G. J., *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 5670-5680.
- (b) Hart D. J., Merriman G. H. et Young D. G. J., *Tetrahedron*, 52 (1996) 14437-14458.
- ⁵⁰ Schimdt B., *Org. Lett.*, 2 (2000) 791-794.
- ⁵¹ Sharma G. V. M., Kumar K. R., Sreenivas P., Krishna P. R. et Chorghade M. S., *Tetrahedron : Asymmetry*, 13 (2002) 687-690.
- ⁵² Hauser F. M. et Hu X., *Org. Lett.*, 4 (2002) 977-978.
- ⁵³ Matsumoto T., Katsuki M. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 6935-6938.
- ⁵⁴ Kometani T., Kondo H. et Fujimori Y., *Synthesis*, (1988) 1005-1007.
- ⁵⁵ (a) Matsumoto T., Hosoya T. et Suzuki K., *Synlett*, (1991) 709-711.
- (b) Kumazawa T., Minatogawa T., Matsuba S., Sato S. et Onodera J.-I., *Carbohydr. Res.*, 329 (2000) 507-513.
- ⁵⁶ Toshima K., Matsuo G., Ishizuka T., Ushiki Y., Nakata M. et Matsumura S., *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 2307-2313.
- ⁵⁷ El Telbani E., El Desoky S., Hammad M. A., Rahman A. et Schmidt R. R., *Eur. J. Org. Chem.*, (1998) 2317-2322.
- ⁵⁸ (a) Hosoya T., Takashiro E., Matsumoto T. et Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 1004-1015.
- (b) Matsumoto T., Sohma T., Yamaguchi H., Kurata S. et Suzuki K., *Synlett*, (1995) 263-266.

- (c) Matsumoto T., Yamaguchi H. et Suzuki K., *Tetrahedron*, 53 (1997) 16533-16544.
- ⁵⁹ (a) Palmacci E. R. et Seeberger P. H., *Org. Lett.*, 3 (2001) 1547-1550.
- ⁶⁰ Martin O. R., *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 2055-2058.
- ⁶¹ Stewart A. O. et Williams R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 4289-4296.
- ⁶² Araki Y., Mokubo E., Kobayashi N., Nagasawa J. I. et Ishido Y., *Tetrahedron Lett.*, 30 (1989) 1115-1118.
- ⁶³ Martin O. R. et Mahnken R. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1986) 497-498.
- ⁶⁴ Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P., Fiecchi A. et Scala A., *Carbohydr. Res.*, 208 (1990) 264-266.
- ⁶⁵ Martin O. R., Rao S. P., Kurz K. G. et El-Shenawy H. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 8698-8700.
- ⁶⁶ Martin O. R., Hendricks C. A. V., Deshpande P. P., Cutler A. B., Kane S. A. et Rao S. P., *Carbohydr. Res.*, 196 (1990) 41-58.
- ⁶⁷ Verlhac P., Leteux C., Toupet L. et Veyrières A., *Carbohydr. Res.*, 291 (1996) 11-20.
- ⁶⁸ Schmidt R. R. et Effenberger G., *Carbohydr. Res.*, 171 (1987) 59-79.
- ⁶⁹ Frick W. et Schmidt R. R., *Carbohydr. Res.*, 209 (1991) 101-107.
- ⁷⁰ Herzner H., Palmacci E. R. et Seeberger P. H., *Org. Lett.*, 4 (2002) 2965-2967.
- ⁷¹ (a) Kometani T., Kondo H. et Fujimori Y., *Synthesis*, (1988) 1005-1007.
- (b) Mahling J.-A. et Schmidt R. R., *Synthesis*, (1993) 325-328.
- ⁷² Mootoo D. R., Date V. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 2662-2663.
- ⁷³ Fraser-Reid B., Konradsson P., Mootoo D. R., Udodong U., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1988) 823-825.
- ⁷⁴ Exemples récents d'utilisation du pentényle :
- (a) Clausen M. H., Jorgensen M. R., Thorsen J. et Madsen R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (2001) 543-551.
- (b) Gurjar M. K., Reddy L. K et Hotha S., *J. Org. Chem.*, 66 (2001) 4657-4660.
- (c) Allen J. R. et Danishefsky S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 10875-10882.
- (d) Velly R., Benvegnu T., Gelin M., Privat E., Plusquellec D., *Carbohydr. Res.*, 299 (1997) 7-14.
- ⁷⁵ Wilson B. G. et Fraser-Reid B., *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 317-320.
- ⁷⁶ Allen J. R., Harris C. R et Danishefsky S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 123 (2001) 1890-1897.
- ⁷⁷ (a) Roberts C., Madsen R. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 1546-1553.
- (b) Allen J. G. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 468-469.
- ⁷⁸ Lemieux R. U. et Morgan A. R., *Can. J. Chem.*, 43 (1965) 2190-2198.
- ⁷⁹ (a) Iley D. E. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 2563-2565.
- (b) Pauls H. W. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 3956-3957.
- (c) Pauls H. W. et Fraser-Reid B., *J. Carbohydr. Chem.*, 4 (1985) 1-14.
- ⁸⁰ Konradsson P., Mootoo D. R., McDevitt R. E. et Fraser-Reid B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990) 270-272.

- ⁸¹ Konradsson P., Udodong U. E. et Fraser-Reid B., *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 4313-4316.
- ⁸² Mootoo D. R., Konradsson P., Udodong U. et Fraser-Reid B., *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 5583-5584.
- ⁸³ Capon B., *Chem. Rev.*, 69 (1969) 407-498.
- ⁸⁴ Feather M. S. et Harris J. F., *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 153-157.
- ⁸⁵ Halcomb R. L. et Danishefsky S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 6661-6666.
- ⁸⁶ Fraser-Reid B., Wu Z., Udodong U. E. et Ottosson H., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 6068-6070.
- ⁸⁷ (a) Veeneman G. H., Van Leeuwen S. H. et Van Boom J. H., *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 1331-1334.
(b) Veeneman G. H. et Van Boom J. H., *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 275-278.
- ⁸⁸ Fischer E. et Armstrong E. F., *Ber.* 35 (1902) 836.
- ⁸⁹ Lichtenthaler F. W. et Schneider-Adans T., *J. Org. Chem.*, 59 (1994) 6728-6734.
- ⁹⁰ Sznajdman M. L., Johnson S. C., Casto C. et Hecht S. M., *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 3942-3943.
- ⁹¹ Chambers R. W., Kurkov V et Shapiro R., *Biochemistry*, 2 (1963) 1192-1203.
- ⁹² Kende A. S. et Fujii Y., *Tetrahedron lett.*, 32 (1991) 2199-2202.
- ⁹³ Carlsen H. J., Katsuki T., Martin V. S., Sharpless K. B., *J. Org. Chem.*, 19 (1981) 3996-3998.
- ⁹⁴ Hirsch J. A. et Schwartzkopf G., *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 3534-3536.
- ⁹⁵ Girard N., Etude de la synthèse de C-aryl mannopyranosides par voie intramoléculaire, DEA Conception, synthèse, analyse et structure de composés d'intérêts biologique, 2002, Université d'Orléans.
- ⁹⁶ Wulff G. et Röhle G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 13 (1974) 157-216.
- ⁹⁷ (a) Batey R. A., Thadani A. N. et Lough A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 450-451.
(b) Craig D. et Reader J. C., *Tetrahedron Lett.*, 33 (1992) 4073-4076.
- ⁹⁸ Stork G., Suh H. S. et Kim G., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 7054-7056.
- ⁹⁹ Barresi F. et Hindsgaul O., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 9376-9377.
- ¹⁰⁰ Jung K.-H., Müller M. et Schmidt R. R., *Chem. Rev.*, 100 (2000) 4423-4442.
- ¹⁰¹ Barresi F. et Hindsgaul O., *Synlett*, (1992) 759-761.
- ¹⁰² Ennis S. C., Fairbanks A. J., Tennant-Eyles R. J. et Yeates H. S., *Synlett*, (1999) 1387-1390.
- ¹⁰³ (a) Seward C. M. P., Cumpstey I., Aloui M., Ennis S. C., Redgrave A. J. et Fairbanks A.J., *Chem. Commun.*, (2000) 1409-1410.
(b) Ennis S. C., Fairbanks A. J., Slinn C. A., Tennant-Eyles R. J. et Yeates H. S., *Tetrahedron*, 57 (2001) 4221-4230.
- ¹⁰⁴ Aloui M., Chambers D. J., Cumpstey I., Fairbanks A. J., Redgrave A. J. et Seward C. M. P., *Chem. Eur. J.*, 8 (2002) 2608-2621.
- ¹⁰⁵ Vauzeilles B., Cravo D., Mallet J.-M. et Sinaÿ P., *Synlett*, (1993) 522-524.
- ¹⁰⁶ Ito Y. et Ogawa T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33 (1994) 1765-1767.
- ¹⁰⁷ Dan A., Ito Y. et Ogawa T., *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 4680-4681.

- ¹⁰⁸ Ito Y., Ohnishi Y., Ogawa T. et Nakahara Y., *Synlett*, (1998) 1102-1104.
- ¹⁰⁹ (a) Lergenmüller M., Nukada T., Kuramochi K., Dan A., Ogawa T., Ito Y., *Eur. J. Org. Chem.*, (1999) 1367-1376.
 (b) Ohnishi Y., Ando H., Kawai T., Nakahara Y., Ito Y., *Carbohydr. Res.*, 328 (2000) 263-276.
 (c) Ito Y., Ando H., Wada M., Kawai T., Ohnishi Y. et Nakahara Y., *Tetrahedron*, 57 (2001) 4123-4132.
- ¹¹⁰ Lemanski G. et Ziegler T., *Tetrahedron*, 56 (2000) 563-579.
- ¹¹¹ Exemples d'utilisation de l'agrafe succinyle : (a) Ziegler T., Lemanski G. et Rakoczy A., *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 8973-8976. (b) Ziegler T., Ritter A. et Hürttlen J., *Tetrahedron Lett.*, 38 (1997) 3715-3718. (c) Ziegler T., Dettmann R., Ariffadhillah et Zettl U., *J. Carb. Chem.*, 18 (1999) 1079-1095.
 Exemples d'utilisation de l'agrafe malonyle : Ziegler T. et Lemanski G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37 (1998) 3129-3132.
- ¹¹² Valverde S., Gomez A. M., Lopez J. C. et Herradon B., *Tetrahedron Lett.*, 37 (1996) 1105-1108.
- ¹¹³ (a) Yamada H., Imamura K. et Takahashi T., *Tetrahedron Lett.*, 38 (1997) 391-394.
 (b) Wakao M., Fukase K. et Kusumoto S., *Synlett*, (1999) 1911-1914.
- ¹¹⁴ Valverde S., Garcia M., Gomez A. M. et Lopez J. C., *Synlett*, (2000) 22-26.
- ¹¹⁵ Valverde S., Garcia M., Gomez A. M. et Lopez J. C., *Chem. Commun.*, (2000) 813-814.
- ¹¹⁶ Huchel U. et Schmidt R. R., *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998) 7693-7694.
- ¹¹⁷ (a) Müller M., Huchel U., Geyer A. et Schmidt R. R., *J. Org. Chem.*, 64 (1999) 6190-6201.
 (b) Müller M. et Schmidt R. R., *Eur. J. Org. Chem.*, (2001) 2055-2066.
- ¹¹⁸ (a) Tennant-Eyles R. J., Davis B. G. et Fairbanks A. J., *Chem. Commun.*, (1999) 1037-1038.
 (b) Tennant-Eyles R. J., Davis B. G. et Fairbanks A. J., *Tetrahedron : Asymmetry*, 11 (2000) 231-243.
- ¹¹⁹ Rubinstenn G., Esnault J., Mallet J.-M. et Sinaÿ P., *Tetrahedron Asymmetry*, 8 (1997) 1327-1336.
- ¹²⁰ (a) Stork G. et Kim G., *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 1087-1088.
 (b) Stork G. et La Clair J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 247-248.
- ¹²¹ (a) Bols M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1992) 913-914.
 (b) Bols M., *Acta Chem. Scand.*, 47 (1993) 829-834.
 (c) Bols M., *Tetrahedron*, 49 (1993) 10049-10060.
- ¹²² Mazéas D., Skrydstrup T., Doumeix O. et Beau J.-M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 33 (1994) 1383-1386.
- ¹²³ (a) Xin Y. C., Mallet J.-M. et Sinaÿ P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1993) 864-865.
 (b) Chénéde A., Perrin E., Rekaï E. D. et Sinaÿ P., *Synlett*, (1994) 420-422.
- ¹²⁴ (a) Mallet A., Mallet J.-M. et Sinaÿ P., *Tetrahedron : Asymmetry*, 5 (1994) 2593-2608.
 (b) Abe H., Shuto S. et Matsuda A., *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 4315-4325.
- ¹²⁵ Myers A. G., Gin D. Y. et Rogers D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (19¹94) 4697-4718.

- ¹²⁶ Tebbe F. N., Parshall G. W. et Reddy G. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 3611-3613.
- ¹²⁷ (a) Paquette L. A. et Sweeney T. J., *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 1703-1704.
- ¹²⁸ Pine S. H., Zahler R., Evans D. A. et Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 3270-3272.
- ¹²⁹ Pine S. H., Pettit R. J., Geib G. D., Cruz S. G., Gallego C. H., Tijerina T. et Pine R. D., *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 1212-1216.
- ¹³⁰ Ali M. H., Collins P. M. et Overend W. G., *Carbohydr. Res.*, 205 (1990) 428-434.
- ¹³¹ (a) Barrett A. G. M., Bezuidenhout B. C. B., Gasieki A. F., Howell A. R. et Russell M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 1392-1396.
- (b) Marra A., Esnault J., Veyrière A. et Sinaÿ P., *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 6354-6360.
- ¹³² Trumtel M., Tavecchia P., Veyrières A. et Sinaÿ P., *Carbohydr. Res.*, 202 (1990) 257-275.
- ¹³³ Petasis N. A. et Bzowej E. I., *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 6392-6394.
- ¹³⁴ Petasis N. A. et Fu D.-K., *Organometallics*, 12 (1993) 3776-3780.
- ¹³⁵ (a) Swenton J. S., Bradin D. et Gates B. D., *J. Org. Chem.*, 56 (1991) 6156-6163.
- (b) DeShong P. et Rybczynski P. J., *J. Org. Chem.*, 56 (1991) 3207-3210.
- (c) Barluenga J., del Pozo Losada C. et Olano B., *Tetrahedron Lett.*, 33 (1992) 7579-7580.
- ¹³⁶ Csuk R. et Glänzer B. I., *Tetrahedron*, 47 (1991) 1655-1664.
- ¹³⁷ Encyclopedia of Reagents for Organics Synthesis, Paquette L. A., Ed. ; Wiley, New York, 1995 ; Vol. 1, pp 470-473.
- ¹³⁸ Hashimoto H., Endo T. et Kajihara Y., *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 1914-1915.
- ¹³⁹ Corey E. J. et Bock M. G., *Tetrahedron Lett.*, 38 (1975) 3269-3270.
- ¹⁴⁰ Trost B. M. et Sato T., *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 719-721.
- ¹⁴¹ Fügedi P. et Garegg P. J., *Carbohydr. Res.*, 149 (1986) C9-C12.
- ¹⁴² Trost B. M. et Martin S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 4263-4265.
- ¹⁴³ Encyclopedia of Reagents for Organics Synthesis, Paquette L. A., Ed. ; Wiley, New York, 1995 ; Vol. 7, pp 5213-5216.
- ¹⁴⁴ (a) Hioki H., Izawa T., Yoshizuka M., Kunitaké R. et Itô S., *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 2289-2292.
- (b) Morihata K., Horiuchi Y., Taniguchi M., Oshima K. et Utimoto K., *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 5555-5558.
- ¹⁴⁵ (a) Plunkett M. J. et Ellman J. A., *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 2885-2893.
- (b) Spirey A. C., Diaper C. M. et Adams H., *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 5253-5263.
- ¹⁴⁶ Tomooka K., Nakazaki A. et Nakai T., *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 408-409.
- ¹⁴⁷ Moreau C., Serein-Spirau F., Bordeau M. et Biran C., *Organometallics*, 20 (2001) 1910-1917.
- ¹⁴⁸ Rich J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 9886-9893.
- ¹⁴⁹ Muller D. et Fleury J.-P., *Tetrahedron Lett.*, 32 (1991) 2229-2232.
- ¹⁵⁰ Frick W. et Schmidt R. R., *Liebigs Ann. Chem.*, (1989) 565-570.
- ¹⁵¹ Merkushev E. B., *Synthesis*, (1988) 923-937.

- ¹⁵² Zembower D. E. et Zhang H., *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 9300-9305.
- ¹⁵³ (a) Matsumoto T., Katsuki M., Jona H. et Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, 30 (1989) 6185-6188.
(b) Matsumoto T., Katsuki M., Jona H. et Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 6982-6992.
- ¹⁵⁴ (a) Tius M. A., Gomez-Galeno J. et Zaidi J. H., *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 6909-6912.
(b) Tius M. A., Gu X.-Q. et Gomez-Galeno J., *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 8188-8189.
- ¹⁵⁵ Preston P. N., Winwick T. et Morley J. O., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1983) 1439-1441.
- ¹⁵⁶ (a) Choppin S., Gros P. et Fort Y., *Org. Lett.*, 2 (2000) 803-805.
(b) Gros P., Fort Y. et Caubère P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1997) 3597-3600.
- ¹⁵⁷ Gros P., Fort Y. et Caubère P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1998) 1685-1689.
- ¹⁵⁸ Krohn K., Bernhard S., Flörke U. et Hayat N., *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 3218-3222.
-

Résumé

De par leurs propriétés biologiques et leur structure remarquables, les *C*-aryl glycosides ont suscité l'intérêt de nombreuses équipes de recherche. La création de la liaison *C*-glycosidique de façon régio- et stéréocontrôlée constitue la principale difficulté de la synthèse de ces composés.

L'objectif de ce travail est la mise au point d'une synthèse de *C*-aryl glycosides par voie intramoléculaire. Nous avons développé une méthode de *C*-arylation intramoléculaire efficace et stéréocontrôlée basée sur l'activation d'un glycoside de pentényle. Cette méthode a été appliquée à la synthèse de dérivés de la Bergénine et a conduit à des produits de cyclisation inattendus en série mannopyranose.

Pour généraliser la méthode, nous avons exploré plusieurs liens temporaires entre l'aglycone et la copule glucidique : les agrafes de type arylsilyle nous ont permis de mettre au point la première méthode de synthèse d' α -*C*-aryl glucosides avec un stéréocontrôle total et de bons rendements.

Synthesis of *C*-aryl glycosides by a way of an intramolecular reaction

C-Aryl glycosides are attractive natural products exhibiting a wide range of antibiotic and antitumor activities. These compounds are challenging synthetic targets, which require the availability of a stereo- and regioselective *C*-glycosylation method.

We have developed a new, stereocontrolled synthesis of *C*-aryl glycosides based on the intramolecular reactions of 2-*O*-benzylated pentenyl glycosides. This strategy was applied to the synthesis of Bergenine derivatives. Some unexpected cyclisations were observed in the mannopyranoside series.

In order to generalise the strategy, we have investigated several tethers between a sugar and an aromatic moiety: we have found that glucosides carrying 2-*O*-arylsilyl substituents gave exclusively the corresponding α -*C*-aryl glucosides thus providing the first method of stereocontrolled synthesis of *C*-aryl glycosides in this configuration.

Mots-clés

Glycochimie ; *C*-aryl glycosides ; Agrafes ; arylsilanes ; Glycosylation ; Bergénine ; Silacétals

Laboratoire

I. C. O. A., UFR Sciences, Université d'Orléans.