

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

+VERS LA SYNTHÈSE DE LA (+/-)- VALIOLAMINE

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAITRISE EN CHIMIE

PAR
VINCENT HAMEL

JUILLET 2019

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce projet d'envergure n'aurait pas été possible sans l'aide du professeur Sylvain Canesi à qui je tiens particulièrement à offrir mes plus sincères remerciements. Je suis aussi très reconnaissant d'avoir eu sa confiance ainsi qu'il m'ait accepté au sein de son équipe de recherche dès le premier stage d'été que j'ai effectué dans son laboratoire. Le fait de m'inclure dans votre équipe de recherche m'a permis d'approfondir mes connaissances théoriques et pratiques. Cela m'a permis de m'épanouir avec des projets forts intéressants, mais aussi de grandir en tant qu'individu.

Je tiens aussi à remercier les anciens membres du laboratoire qui m'ont accueilli comme un des leurs dès mon arrivé. Vous avez su me faire sentir comme un membre de votre équipe et ce fut grandement apprécié. C'est pourquoi je vous remercie : Chloé L'homme, qui m'a beaucoup appris, Gaëtan Maertens et Chantal Kimiaka Guérard. Je tiens aussi à remercier mes collègues que j'ai côtoyés tous les jours lors de la réalisation de mon projet. Elsa De Ruer, Samuel Blais, et certains stagiaires, ce fut un énorme plaisir de vous avoir à mes côtés pour les bons et mauvais moments. Merci pour les bonnes discussions qui m'ont permis d'élever mon niveau de compréhension à un niveau supérieur, de m'avoir écouté ainsi que de m'avoir conseillé.

J'offre aussi mes remerciements au département de chimie qui est constitué d'enseignants passionnés qui ont su me transmettre la passion de la chimie aux fils des années lors de ma formation au premier cycle. Dont notamment l'ancien directeur de programme du premier cycle Pr Daniel Chapdelaine pour ses judicieux conseils tout au long de mon premier cycle d'études, le directeur du département actuel Pr Steen Schougaard et le directeur de cycle supérieur Pr Sylvain Canesi. J'aimerais

aussi souligner le très bon travail des employés du département tel qu'Alexandre Arnold pour l'entretien de la RMN et Luc Arseneault pour l'approvisionnement de produits chimiques.

L'appart de financement fut aussi d'une aide remarquable permettant de me venir en aide financièrement lors de mes études. Je remercie donc la fondation de l'UQAM qui m'a remis des bourses d'excellences lors de mon parcours académique ainsi que la fondation C.C.V.C.

Merci aussi aux professeurs Breau et Chapdelaine d'avoir accepté de faire partie des membres du jury qui analyseront ce mémoire.

Pour terminer les remerciements, je tiens à remercier mes parents et ma petite sœur adorée, qui ont été une grande source d'encouragement, de motivation, de soutien autant financier que psychologique. Ainsi que toute ma famille qui me demandait à chaque fois si j'avais ma molécule finale. Merci aussi à mes grands-parents qui ne comprennent pas tout à fait en quoi consiste mon travail et qu'est-ce que réellement la chimie organique. Ils ont su transmettre à mes parents, qui m'ont transmis à leur tour, l'importance de travaillé fort et de valoriser le travail bien fait. Et le fameux dicton et je cite Sylvain Hamel : « Lorsque que l'on travaille on ne joue pas, mais qu'il y a un temps pour chaque chose. »

Sans oublier mes nombreux amis : Jean-Philippe, François, tous les Samuel, Félix et bien d'autres à qui j'ai refusé de nombreuses invitations sans doute bien plaisantes, car je devais consacrer mon énergie et mon temps au domaine que j'adore et dont je serai fier de faire carrière pour le restant de ma vie.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	ii
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES SCHÉMAS	vi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	viii
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	x
RÉSUMÉ	xi
ABSTRACT.....	xii
CHAPITRE I Introduction –Le diabète	13
1.1 Le diabète à l'échelle mondiale.....	14
1.2 Les diabètes et la découverte de l'insuline.....	14
1.3 Les enzymes, leurs rôles et leurs implications dans le diabète.....	16
1.4 Les médicaments pour le diabète de type 2, les inhibiteurs synthétiques d' α -glucosidases	17
1.5 Les inhibiteurs naturels d' α -glucosidases.....	18
CHAPITRE II Vers la synthèse racémique de la (+/-)-Valiolamine	22
2.1 Découverte de la (+)-Valiolamine	22
2.2 Vers la synthèse racémique de la (+/-)-Valiolamine	23
2.3 Explication détaillée de la synthèse de la (+/-)-Valiolamine.....	25
2.4 Possibilité d'une version asymétrique	32

CONCLUSION.....	34
ANNEXE A	36
ANNEXE B	62
RÉFÉRENCES	68

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.1 inhibiteur synthétique d' α -glucosidases.....	18
Schéma 1.2 Structure chimique de l'arabose	19
Schéma 1.3 Structure moléculaire de pseudooligosaccharides.....	20
Schéma 1.4 Produits naturels provenant du <i>Salacia Reticulata</i>	20
Schéma 1.5 Structure moléculaire de la Nojirimicine	21
Schéma 2.1 Structure moléculaire de carbasucres	23
Schéma 2.2 Rétrosynthèse de la (+/-) valioline protégé	24
Schéma 2.3 Formation du produit disubstitué	25
Schéma 2.4 Les premières étapes de la synthèse de la synthèse	26
Schéma 2.5 Oxydation et cyclisation intramoléculaire.....	27
Schéma 2.6 Première époxydation et oléfination de Julia	28
Schéma 2.7 Ouverture d'époxyde, déprotection, deuxième époxydation.....	28

Schéma 2.8 Ouverture du deuxième époxyde, sililation et déprotection d'intermédiaire avancé.....	30
Schéma 2.9 Mécanisme possible de la réduction de l'hémis cétal et clivage de l'amide	32
Schéma 2.10 Cyclisation intramoléculaire asymétrique.....	33

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Ac	Acétone
AcO-	Ionacétate
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
AcOK	Acétate de potassium
Anh.	Anhydre
Aq.	Aqueux
Bn	Benzyle
Cat.	Catalytique
Cs ₂ CO ₃	Carbonate de césium
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CHCl ₃	Chloroforme
DCM	Dichlorométhane
D ₂ O	Eau deutéré
DIB	Diacétoxyiodobenzène
DIBAl-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMF	Diméthylformamide
Dil.	Dilué
Éq.	Équivalent
EtOH	Éthanol
Et ₃ N	Triéthylamine
HCl	Acide chlorhydrique
H ₂ O	Eau
H ₂	Dihydrogène
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
KHMDS	Bis(triméthyl)amine de potassium
<i>m</i> -CPBA	Acide méthachloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
MeOD	Méthanol deutéré
NaCl	Chlorure de sodium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
NaBH ₃ CN	Cyanoborohydrure de sodium
NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
Pd/C	Palladium sur charbon

Ph	Phényle
PhI(OAc) ₂	Diacétyiodobenzène (DIB)
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
Sat.	Saturée
Sn ₂	Substitution nucléophile d'ordre deux
Sn ₂ ,	Substitution nucléophile d'ordre deux prime
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPSCL	Tertbutyldiphénylchlorosilane
THF	Tétrahydrofurane
Tp	Température pièce

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

A	Alpha
G	Gramme
H	Heure
Hz	Hertz
M	Concentration molaire molL ⁻¹
%	Pourcentage

RÉSUMÉ

Le but de ce mémoire était de mettre au point une nouvelle approche de synthèse courte, rapide et efficace tout en innovant dans la façon de la synthétiser. Le but était de se démarquer dans l'originalité et l'élégance de la synthèse tout en gardant en tête une perspective de chimie verte. En permettant d'offrir une nouvelle voie de synthèse pour avoir accès à cette famille de molécules.

Notre approche vers la synthèse de la (+/-)-valiolamine utilise 13 étapes et ce à partir d'un produit simple, abondant et très abordable ne possédant aucun centre stéréogénique tel que la 4-hydroxyacétophénone. La (+)-valiolamine est un produit naturel de la famille des carbasucres. Cette molécule est un composé possédant une activité biologique permettant d'inhiber des enzymes responsables de la dégradation des polysaccharides. Cette nouvelle voie de synthèse permet un accès rapide au corps principal d'un produit naturel qui est à ce jour commercialisé comme traitement contre le diabète de type deux qui affecte une grande partie de la population.

Il est donc possible de conclure que cette synthèse permet d'obtenir le produit naturel sous une forme protégée. La structure principale de la molécule a été réalisée ainsi que quatre des cinq centres stéréogéniques ont été mis en place. Il restera donc du travail à effectuer pour obtenir la confirmation du dernier centre chiral et ainsi que pour la déprotection de l'amine et de l'alcool primaire pour obtenir la (+/-)-valiolamine.

Mots clés : (+)-Valiolamine, Carbasucres, Polysaccharides, Diabète, Chimie verte, Produit naturel

ABSTRACT

The main goal of this master was to develop a new synthetic way to obtain a natural product (+/-)-valiolamine in a short, effective and innovative way. The goal was also to develop a new synthesis and at the same time to keep in mind a green chemistry perspective to get access to this molecule family.

The pathway to get access toward the main core of (+/-)-valiolamine was possible in only 13 steps from an inexpensive starting material 4-hydroxyacetophenone. The (+)-valiolamine is a natural product who belongs to the carbasugars family. This compound own the biological property to inhibit the enzymes involved in the mechanism of the degradation of polysaccharides. This new synthetic pathway was developed to give a quick and new access to this natural compound who is nowadays commercialized as a drug against type two diabetes who affects a majority of diabetics.

It is now possible to conclude that this synthesis gave us the protected natural product. The main structure of the molecule has been realized and four of the five stereogenic centers were installed. Further works need to be realized to confirm the configuration of the last chiral center and also remove the remaining protecting group on the amine and on the primary alcohol to get the (+/-)-valiolamine.

Keywords : (+)-Valiolamine, Carbasucres, polysaccharide, Diabetes, Green chemistry, Natural Product

CHAPITRE I

INTRODUCTION –LE DIABÈTE

Depuis toujours, l'être humain cohabite étroitement avec son environnement, il a toujours utilisé les ressources à sa portée dans le but de résoudre les problématiques qu'il confrontait au fil de son évolution. Pour remédier à de nombreuses maladies et infections, il a su utiliser des substances issues du règne végétal pour se guérir. De nos jours, les médicaments utilisés proviennent en grande majorité de la nature. Depuis 1981 jusqu'à 2014, 1562 nouveaux médicaments ont été approuvés par des organisations comme la « Food and Drug Administration » (FDA) au États-Unis ou d'autres organisations similaires. Ces 1562 nouveaux médicaments sont catégorisés par leur provenance respective. Les classifications sont les suivantes : macromolécules biologiques avec 250 médicaments, produits naturels non altérés 67 composés, médicaments botaniques 9 composés, dérivés de produits naturels 320 composés, médicaments synthétiques 420 composés, médicaments synthétiques avec pharmacophore provenant du milieu naturel 61 composés, vaccins 101, médicaments synthétiques dérivés de produits naturels 172 composés et médicaments synthétiques avec pharmacophores synthétiques dérivés de produits naturels 162 composés.[1]

La nature est donc un trésor regorgeant de substances avec des propriétés thérapeutiques insoupçonnées qui peuvent et qui pourront nous venir en aide pour remédier aux maladies auxquelles nous sommes tous exposés.

Un grand nombre de médicaments utilisés encore aujourd'hui proviennent directement de la nature ou en sont fortement inspirés. En combinant l'expertise des chimistes pour synthétiser ces molécules avec le savoir des professionnelles de la santé cela permet de faire la mise en marché des médicaments pour faire face à de nombreuses maladies.

Avec la croissance démographique au coeur d'une société où la consommation est omni présente, il y a certaines maladies qui se propagent à une vitesse effrayante en fonction du mode de vie de certaines personnes. Ce type de maladie porte le nom de maladie émergente.

1.1 Les diabètes et la découverte de l'insuline

Le diabète consiste en une affection chronique causée par une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas ou que cette insuline ne soit pas assez efficace.[3]

Il existe essentiellement deux grandes sortes de diabètes très répandus. Il y a le diabète de type 1 aussi connu sous le nom d'insulino-dépendant, et le diabète de type 2 aussi connu sous le nom de diabète non insulino-dépendant. Il y a par ailleurs, le diabète gestationnel chez les femmes enceintes qui est très peu fréquent.

L'insuline fut la première hormone peptidique à être découverte en 1922 et ce fut par des Canadiens qui ont obtenu le prix Nobel pour cette découverte.[2] Cette hormone a pour but de régulariser le taux de glucose dans le sang, ce que l'on nomme la glycémie.[2] Une glycémie trop variée entraîne un lot de complications majeures de santé telles que la rétinopathie diabétique et la neuropathie pour nommer que ceux-là. La neuropathie affectant les vaisseaux sanguins, cela peut entraîner des complications de santé au niveau des reins, du foie et même au niveau du cœur. Considérant le

nombre de maladies que peut entraîner le diabète, cette maladie a été catégorisée comme étant un problème de santé majeur et figure en quatrième position sur la liste des priorités des maladies non transmissibles. [3]

Dans le cas du diabète de type 1, le pancréas n'est plus en mesure de produire suffisamment l'insuline, le patient a donc besoin d'un apport externe en insuline. C'est donc le médicament de premier choix à prescrire, car le patient a absolument besoin de cette hormone pour subvenir à l'apport énergétique de ces cellules en lui acheminant du glucose via l'insuline.

Pour ce qui est du diabète de type 2, qui affecte 90% des diabétiques, le pancréas produit toujours de l'insuline, cependant le corps n'est pas en mesure de l'absorber efficacement. Le tiers de ces patients doivent s'injecter de l'insuline pour rester en homéostasie. Pour ce qui est des 60% des patients restants, d'autres solutions s'offrent à eux.[3]

Sans trop aller dans les détails de cette maladie, le but ici n'étant pas de décrire de façon exhaustive le fonctionnement complexe du diabète, mais plus tôt de simplement donner une idée générale de la problématique actuelle et de présenter les solutions existantes pour venir en aide à ces patients.

1.2 Le diabète à l'échelle mondiale

Comme c'est le cas du diabète qui touche de nombreux patients. La fédération internationale du diabète (FID) indique que les dépenses liées au diabète ont plus que triplé entre 2003 et 2013 pour atteindre à ce jour plus de 827 milliards de dollars américains à l'échelle mondiale. Il a été constaté qu'entre 1980 et 2014, la prévalence du diabète a doublé pour atteindre 422 millions de malades.[4] Selon les prédictions qui ne sont pas rassurantes, le nombre de patients qui seront atteints du diabète de

type 2 va croître considérablement étant donné le nombre de personnes à risque. Les gens à risque sont les gens en surpoids ce qui représente 33% de la population ainsi que ceux qui souffrent d'obésité ce qui représente 10% de la population.[2]

1.3 Les enzymes, leurs rôles et leurs implications dans le diabète

À ce jour, il existe d'autres types de médicaments qui peuvent être utiles pour les patients atteints du diabète de type 2. L'autre possibilité qui s'offre à eux est les inhibiteurs d'enzymes responsables de la dégradation des polysaccharides. Les enzymes sont des protéines qui ont pour but d'accélérer les réactions chimiques de l'organisme, dont notamment la libération de glucose dans le sang.[5]

Parmi les nombreuses familles d'enzymes existantes, les glycosidases ou glucosides-hydrolases sont responsables de 8600 processus biologiques connus.[6] Ici, l'accent sera plutôt mis sur les enzymes responsables de la dégradation des polysaccharides. Les polysaccharides sont des sucres complexes composés de plusieurs molécules de sucre simples.[7]

Les polysaccharides ou polyosides sont des polymères naturels constitués d'une unité de base nommée monomère. Dans le cas de l'amylose (l'amidon) qui est présente dans de nombreux végétaux tels que la pomme de terre, son unité monomérique est le glucose qui se lie par des liaisons glycosidiques pour constituer le polymère en question.

Les glycosidases appartiennent à une des grandes familles d'enzymes qui est elle-même divisée en 133 différentes familles qui sont catégorisées en fonction de leurs structures en trois dimensions.[8]

Chez les mammifères, dont l'humain, il existe six glycosidases qui sont nécessaires dans la dégradation complète des polysaccharides. Il y a deux enzymes de type α -amylase. Une étant de nature salivaire et l'autre de nature pancréatique. Elles sont tous deux des iso-enzymes endohydrolases qui s'occupe de la préhydrolyse des liaisons α -1,4 de l'amylose et de l'amylopectine.[9] Ce qui en résulte des dextrines. Les dextrines seront à leur tour dégradée par quatre types d' α -glucosidases exohydrolases qui recouvrent les parois de l'intestin grêle. Dans ces quatre enzymes, on retrouve deux types de maltases-glucoamilases et deux autres types de sucrase-isomaltase et ce sont ces enzymes qui libèrent le glucose.[10] C'est donc sur ces enzymes que les inhibiteurs d' α -glucosidases vont intervenir.

Ces enzymes, qui seront inhibées par le médicament, ne seront plus en mesure d'effectuer leur travail qui était de dégrader le polysaccharide en monomère. C'est seulement une fois que le sucre se retrouve sous la forme monomérique qu'il est en mesure de franchir la paroi intestinale pour rejoindre le système sanguin, ce qui provoque une hausse de la glycémie et cause les complications de santé énumérées précédemment. Contrairement à l'insuline qui assure le transport du glucose aux cellules, les inhibiteurs α -glucosidases interviennent en amont pour contrer la problématique d'une hyperglycémie.

1.4 Les médicaments pour le diabète de type 2, les inhibiteurs synthétiques d' α -glucosidases

Dans la catégorie des médicaments ayant la capacité d'inhiber les α -glucosidases, il est possible de les classer en deux sous-groupes. Il y a le groupe de molécules synthétiques et le groupe de molécules naturelles.

Il existe un médicament synthétique qui a été mis au point dans le but d'inhiber les α -glucosidases. C'est le cas du miglitol ou N-hydroxyéthyl-1-désoxinojirimycine (schéma 1.1) qui a été commercialisé par la compagnie Sanofi-Aventis sous le nom de diastabol contre la maladie du diabète de type deux.[11]

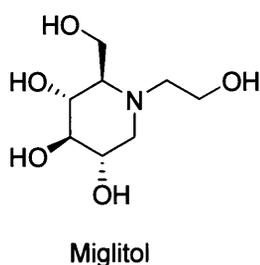


Schéma 1.1 inhibiteur synthétique d' α -glucosidases

1.5 Les inhibiteurs naturels d' α -glucosidases

Il y a une molécule qui a été isolée d'une souche bactérienne *D'actinoplane* durant la fin des années 1960 qui se nomme l'acarbose (schéma 1.2) qui se révèle être un puissant inhibiteur d' α -glucosidase intestinale.[12] Cette molécule a été commercialisée au début des années 1970 par la compagnie Bayer sous le nom de Glucor comme traitement pour le diabète de type deux.[13]

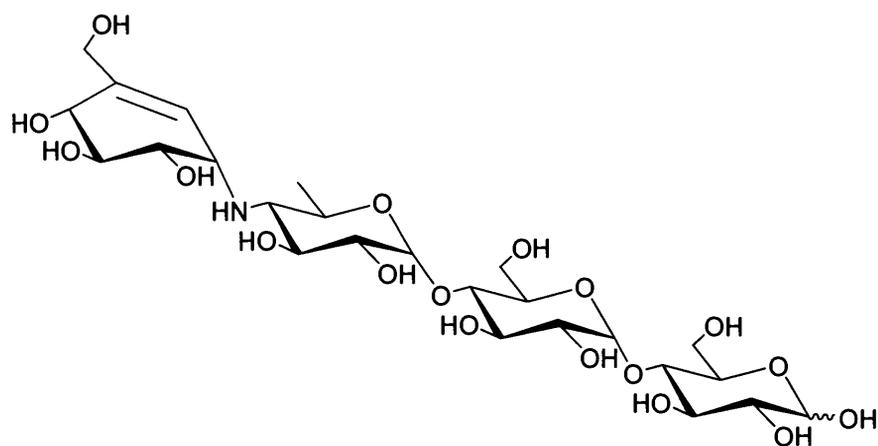


Schéma 1.2 Structure chimique de l'arcabose

Schéma 1.2 Structure chimique de l'arcabose

D'autres molécules ayant des plus petites tailles moléculaires ont aussi été étudiées. C'est le cas de ces pseudooligosaccharides (schéma 1.3) qui sont des analogues de l'arcabose. Ces molécules ont aussi démontré une inhibition des α -glucosidases, cependant leurs activités n'étaient pas assez significatives pour en faire la commercialisation. [14, 15]

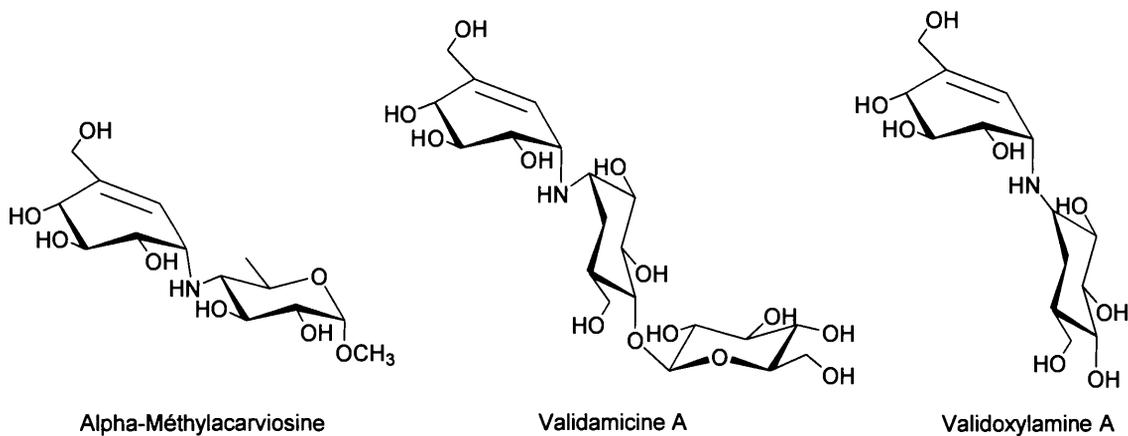


Schéma 1.3 Structure moléculaire de pseudooligosaccharides

En restant dans les inhibiteurs d' α -glucosidases de sources naturelles, d'autres plus petites molécules s'avèrent tout aussi efficaces. C'est le cas du salacinol et du kotalanol qui ont une structure zwitterionique (schéma 1.4) et qui ont été retrouvés dans les racines et les tiges de *salacia reticulata* qui se retrouve au sud de l'Inde ainsi qu'au Sri Lanka. Les biens faits de cette plante étaient connus depuis très longtemps, elle était déjà utilisée dans la médecine traditionnelle.[16-18]

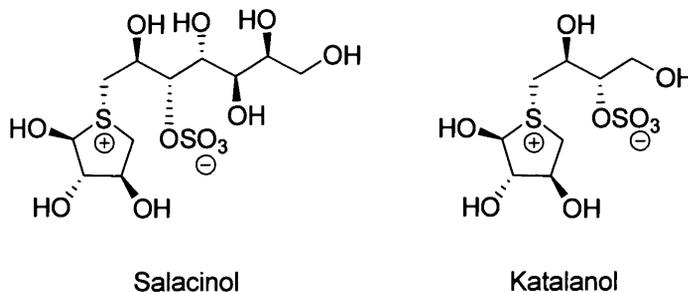


Schéma 1.4 Produits naturels provenant du *Salacia Reticulata*

Il y a d'autres molécules de petite taille qui ont démontré une activité inhibitrice intéressante d' α -glucosidases. C'est le cas de la nojirimycine, (schéma 1.5) qui est un analogue azoté du D-glucose qui a été isolé pour la première fois en 1967.[19] Cette molécule a été isolée de la souche bactérienne de *Streptomyces nojiriensis*. [20]

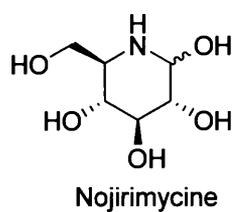


Schéma 1.5 Structure moléculaire de la Nojirimicine

CHAPITRE II

Vers la synthèse racémique de la (+/-)-Valiolamine

2.1 Découverte de la (+)-Valiolamine

Les souches bactériennes contiennent un lot de molécules intéressantes. Les chercheurs ont trouvé une famille de molécules qui se nomme les carbasucres et qui s'avère très intéressante dans une optique de traitement pour le diabète de type deux.

Cette fois-ci, ces molécules ont été isolées à partir d'un bouillon de fermentation de la bactérie *Streptomyces hygroscopicus subsp. Limoneus IFO12703*. [21] Cette famille comporte plusieurs molécules permettant l'inhibition de l' α -glucosidase. C'est le cas de la (-)-1-*epi*-valiolamine, de la (+)-valienamine et notamment la (+)-valiolamine (schéma 2.1). [22] La (+)-valiolamine est un inhibiteur d' α -glucosidases, ce qui signifie que la réaction enzymatique est ralentie, et ce sans dénaturer l'enzyme. Il est possible d'affirmer que la substance est bien inhibitrice. En venant inhiber l'enzyme, elle altère la capacité au substrat de venir s'y lier. Fréquemment, l'inhibiteur a une structure s'apparentant à la structure du substrat, donc il peut venir mimer l'action qu'effectuerait le substrat comme c'est le cas de la (+)-valiolamine.

2.2 Vers la synthèse racémique de la (+/-)-Valiolamine

La (+)-valiolamine s'est avérée la molécule la plus active des trois. De plus une alkylation de l'amine primaire présente sur la (+)-valiolamine a permis d'accroître son activité biologique et cette nouvelle molécule, la voglibose (schéma 2.1), a été commercialisée sous le nom de Basen par la compagnie Takeda au Japon.[14, 23]

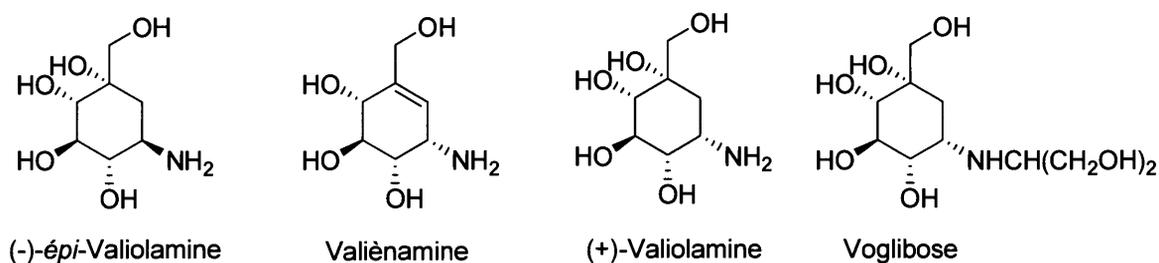


Schéma 2.1 Structure moléculaire de carbasucres

Cette molécule est donc un composé d'intérêt pharmaceutique considérant le potentiel commercial que celle-ci représente. La (+)-valiolamine est constituée de cinq centres stéréogéniques contigus ce qui représente un défi considérable de synthèse. C'est donc pour ces raisons que certains groupes de recherches se sont lancés le défi de la synthétiser à partir de différents produits de départ.

La majorité des synthèses débutent avec des substrats chiraux tels que des sucres contenant déjà de nombreux centres asymétriques. Une synthèse a déjà été effectuée avec un sucre à cinq membres du D-Arabinose.[24] Le sucre le plus populaire pour effectuer cette synthèse est le D-glucose qui a été utilisé à trois reprises.[25-27] Une

autre synthèse fut réalisée dernièrement en 2016 à partir cette fois-ci du D-mannose.[28]

Pour les autres synthèses, le produit naturel chiral de départ a été le *mio*-inositol qui a été utilisé à trois reprises.[29-31] Deux autres synthèses ont utilisé comme produits naturels l'acide (-)-quinique.[32, 33] Un autre groupe l'a effectué avec l'acide (-)-shikimique et un autre s'est laissé inspirer par l'acide D-tartrique.[21, 34] Les différentes synthèses effectuées précédemment sont aussi respectables les unes que les autres, car elles font preuve d'originalité. Certaines synthèses ont été effectuées de façon asymétriques contrairement à d'autres, cependant dans tous les cas, les produits de départ utilisés sont constitués d'au moins deux centres chiraux. Dans le cas de la synthèse qui sera présentée, le produit de départ utilisé est la 4-hydroxyacétophénone.

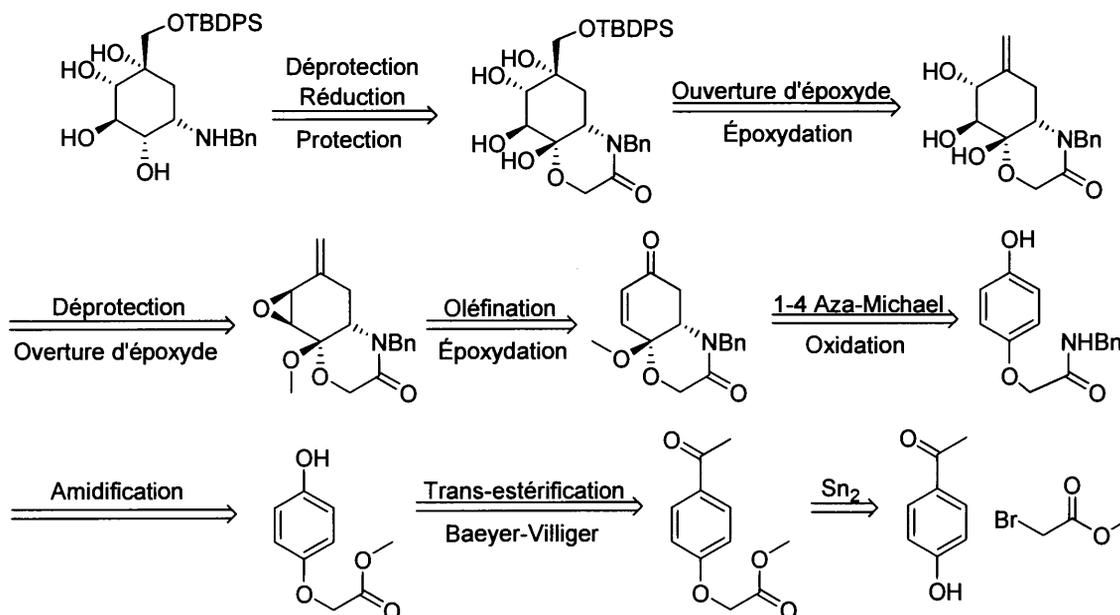


Schéma 2.2 Rétrosynthèse de la (+/-) valioline protégée

2.3 Explication détaillée de la synthèse de la (+/-)-Valiolamine

La première réaction consiste en une substitution nucléophile d'ordre deux en condition basique sur le bromométhylacétate **1A**. Quelques tentatives ont été effectuées avec l'hydroquinone en présence 0.99 éq. de méthylbromoacétate, cependant le produit formé majoritairement était le produit disubstitué **2.0** au détriment du produit désiré **3**. Le résultat obtenu pourrait s'expliquer par le fait que lorsque la formation du composé **3** est formé, il serait légèrement plus riche en électrons ce qui le rendait plus réactif que le produit de départ.

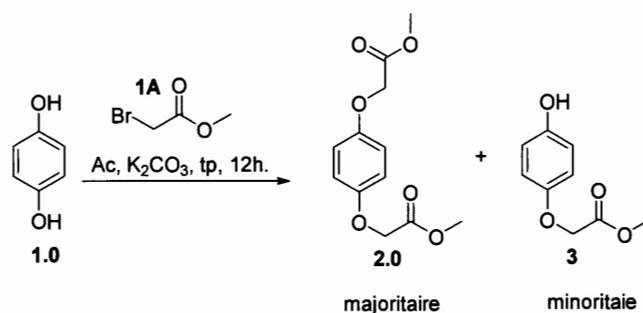


Schéma 2.3 Formation du produit disubstitué

Il était donc préférable d'utiliser une fonction nucléophile et un précurseur d'alcool de chaque côté du noyau aromatique pour effectuer la première réaction. Cette réaction a permis d'obtenir le produit **2** avec un rendement 95%.

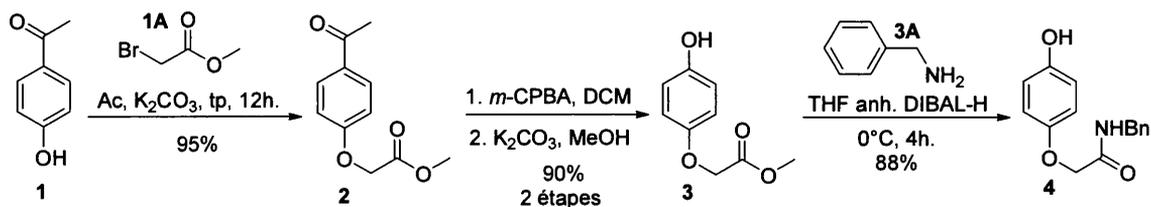


Schéma 2.4 Les premières étapes de la synthèse de la molécule 4

La seconde réaction est un réarrangement de Bayer-Viliger dans le but de transformer le carbonyle en alcool suite à une oxydation et une transestérification en milieu basique qui permet d'obtenir le phénol **3** avec un rendement de 90% sur deux étapes.

Le rendement de cette réaction est de 88%. Le composé **4** a été synthétisé en laboratoire, cependant il aurait aussi pu être acheté, car c'est un produit commercialement disponible. Le fait d'avoir réalisé les premières transformations chimiques a permis de se familiariser à travailler sur l'échelle du gramme en plus d'avoir diminué les coûts de production. La comparaison des spectres RMN a donc permis de confirmer la structure du produit. Les précurseurs de la molécule **4** sont aussi connus de la littérature, c'est donc pourquoi la caractérisation de ces produits ne se retrouve pas en annexe contrairement aux molécules qui font suite à cette réaction.

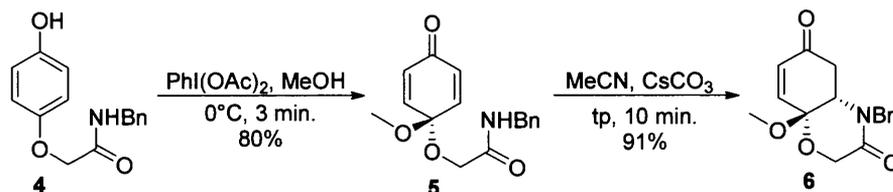


Schéma 2.5 Oxydation et cyclisation intramoléculaire

Par la suite, il s'en suit une déaromatisation oxydante qui est réalisée en présence d'iode hypervalent pour obtenir la diénone prochirale **5** avec un rendement de 80%. Cette réaction crée une charge positive dans le cycle qui est délocalisée en position *ortho* et *para* par résonance dans le cycle. La charge en position *para* sera stabilisée par les doublets de l'oxygène liés à cette position. Étant donné que la réaction s'effectue dans du méthanol, la charge positive sera captée par du méthanol en position *para* pour former un cétal. Le composé **5** est mis en condition basique, ce qui lui permet d'effectuer une cyclisation intramoléculaire de type Aza-Michael avec un rendement de 91%.

Le produit bicyclique **6** a une structure formant une concavité ce qui rend la face du devant plus accessible. Considérant le fait que la double liaison est pauvre en électron étant donné la conjugaison avec le carbonyle de la cétone, un réactif avec un caractère nucléophile doit être utilisé. Dans ce cas-ci, les réactifs de Jacobsen-Katsuki ou de Sharpless ne seraient donc pas appropriés.[35, 36] C'est donc pourquoi le peroxyde d'hydrogène en milieu basique sera utilisé. Pour cette réaction, le choix de l'isopropanol s'explique par le fait que des solvants de la même famille, mais de plus petites tailles comme l'éthanol et le méthanol entraînaient une baisse de rendement via une addition de Michael directement sur l'énone. L'isopropanol a donc permis d'effectuer la réaction pour obtenir le produit **7** avec un rendement de 78%.

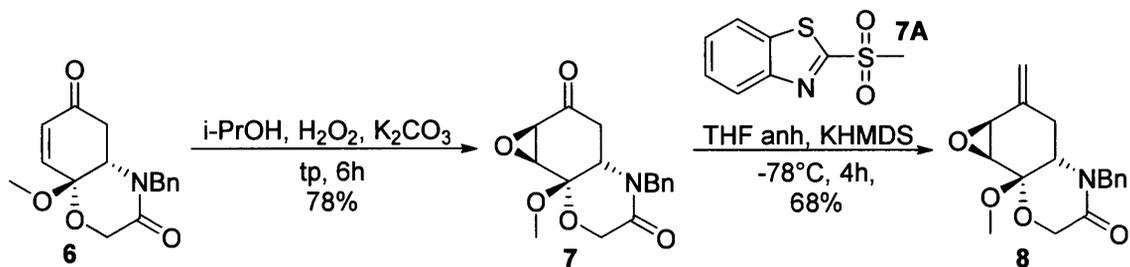


Schéma 2.6 Première époxydation et oléfination de Julia

La fonction cétone qui avait été créée lors de la déaromatisation est par la suite transformée en alcène en utilisant les conditions réactionnelles de Julia pour obtenir le composé 8.[37] Le rendement observé de 68 % est acceptable considérant le fait que de nombreuses essais ont été effectués avec différentes variantes de l'oléfination de Wittig qui fonctionnaient seulement à 50% avec récupération de produit de départ, car la réaction n'était pas en mesure de se compléter.

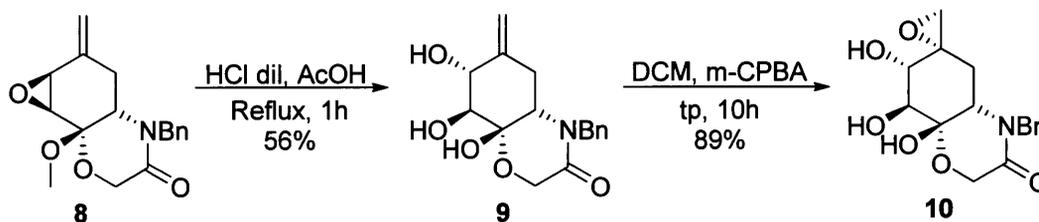


Schéma 2.7 Ouverture d'époxyde, déprotection, deuxième époxydation

Les premières tentatives d'ouverture d'époxyde ont été réalisées en présence d'acétate de potassium. Considérant que l'acétate de potassium n'est pas une substance très nucléophile, la réaction prenait deux jours pour commencer à observer le bon produit formé et la réaction n'était pas en mesure de se compléter après cinq jours. Comme le produit se formait, mais à un rythme très lent, la cinétique de la réaction a voulu être accélérée avec du chauffage. En appliquant de la chaleur à la réaction, c'est un autre produit majoritaire qui était observé. Le produit observé correspondait à la $S_N^{2'}$. Ce produit pouvait encore être utile à titre de modèle, pour la mise au point d'autre réaction. Une autre option a donc été envisagée pour opter pour l'ouverture en milieu acide. En milieu acide, à température pièce, il est possible d'effectuer l'ouverture de l'époxyde avec différentes sources de protons comme avec l'acide paratoluènesulfonique, cependant le groupement méthoxy restait en place. Le but de cette réaction était dans un premier temps d'ouvrir l'époxyde ainsi que de retirer le groupement protecteur sur le cétal. De l'énergie thermique a été fournie au mélange réactionnel dans le but de faciliter le départ du groupement protecteur du cétal. Différentes sources d'acides ont été testées pour permettre d'effectuer les deux réactions en même temps. La molécule ne supportait pas la présence de nombreux acide lors du chauffage, donc l'optimisation des conditions expérimentales a permis de mettre au point un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique pour obtenir le produit 9 avec un rendement de 56% sur deux étapes. Cette réaction a donc permis de transformer le cétal en héli-cétal ainsi que d'obtenir un diol vicinal avec une configuration anti.

La dihydroxylation sélective de la double liaison a aussi été problématique, car les premiers essais en présence d'osmium et de tétraméthylethylènediamine à titre de groupement directionnel donnaient un très faible rendement, et ce même, sur une période de quatre jours de réaction. D'autres tentatives ont aussi été effectuées avec les conditions de Sharpless, cependant seulement moins de 5% de produit était observé. Une alternative stéréosélective fut donc d'utiliser l'alcool allylique comme

point d'ancrage pour diriger dans l'espace une époxydation faite avec du m-CPBA, ce qui donne le produit **10** avec un rendement de 89% et avec une sélectivité de (5 :1).

Le produit **10** est ensuite mis en présence d'acétate de potassium et d'eau pour ouvrir l'époxyde précédemment formé. Avec les résultats obtenus ultérieurement lors de l'ouverture du premier époxyde, il était donc envisageable d'utiliser ce réactif pour obtenir le produit désiré. Cette fois-ci, l'ouverture a été réalisée comme prévu avec de l'acétate de potassium. En laissant la réaction réagir un peu plus longtemps, il a été constaté qu'il y avait une hydrolyse de l'ester menant à un polyol très polaire avec un rendement de 85% sur deux étapes.

Avec la présence de cinq groupements hydroxyyles, la molécule étant très polaire, un groupement silylé a été introduit pour faciliter les manipulations subséquentes. Celui-ci a été sélectivement introduit sur l'alcool primaire en utilisant le tert-butyldiphényl chlorosilane pour obtenir le composé **11** avec un rendement de 55%. À cette étape-ci, il était beaucoup plus facile de purifier cette molécule, car elle n'est maintenant plus soluble dans l'eau.

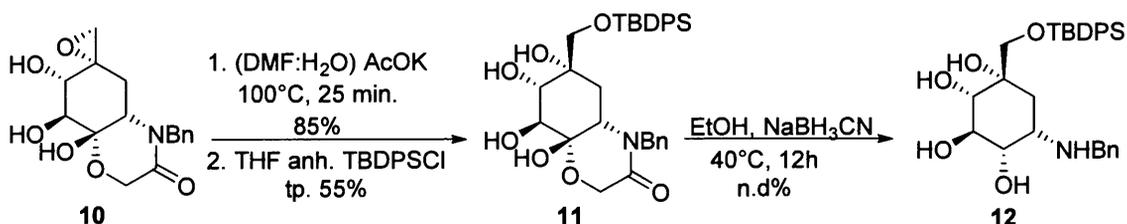


Schéma 2.8 Ouverture du deuxième époxyde, sililation et déprotection d'intermédiaire avancé

À cette étape-ci, il est possible d'affirmer que quatre des cinq centres stéréogéniques sont installés. Il reste à présent seulement un centre stéréogénique à contrôler. Ce centre sera obtenu suite à la réduction de la fonctionnalité hémicétal par une source d'hydrure. Plusieurs tentatives ont été effectuées, et ce avec différentes conditions expérimentales comme avec du borazane en présence de *n*-butyllithium, du DIBAL-H et du tétrahydruoborate de sodium. Dans tous les cas l'hémicétal n'était pas réduit. En présence cyanoborohydrure de sodium, dans l'éthanol avec du chauffage, seulement des traces de l'amine **12** ont été observées. La présence d'éthanol et d'hydrure génère la formation d'éthanoate de sodium qui aura le rôle de nucléophile. Ce nucléophile dans le milieu viendra effectuer la coupure de l'amide pour obtenir le produit **12**.

Le rendement de cette réaction est très faible, car le produit est seulement visible par spectrométrie de masse et non par résonance magnétique nucléaire. La petite quantité de produits formés ne permet donc pas de déterminer la stéréochimie du dernier centre stéréogénique formé ainsi que de poursuivre les deux dernières étapes de la synthèse.

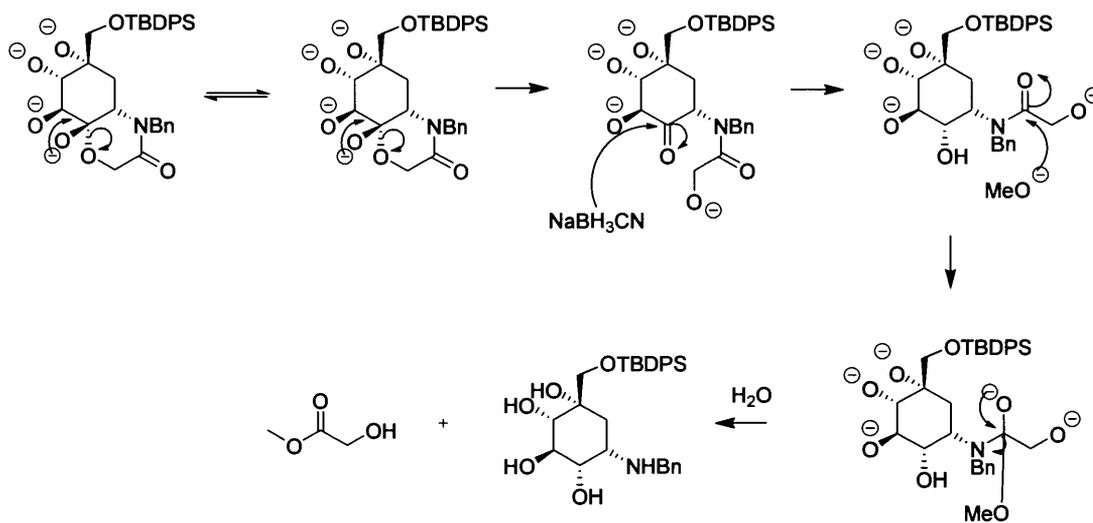


Schéma 2.9 Mécanisme possible de la réduction de l'hémis cétal et clivage de l'amide

Pour terminer, la synthèse, il resterait à tenter une déprotection de l'amine avec une hydrogénation avec du palladium sur charbon ainsi qu'une déprotection de l'alcool primaire avec une source de fluor telle que le fluorure de tétra-n-butylammonium.

2.4 Possibilité d'une version asymétrique

En même temps que la synthèse racémique a été effectuée, une approche asymétrique au aussi été mise au point dans le but de vérifier la faisabilité de l'étape clef qui consiste à la désymétrisation de la diénone pour développer une synthèse asymétrique.

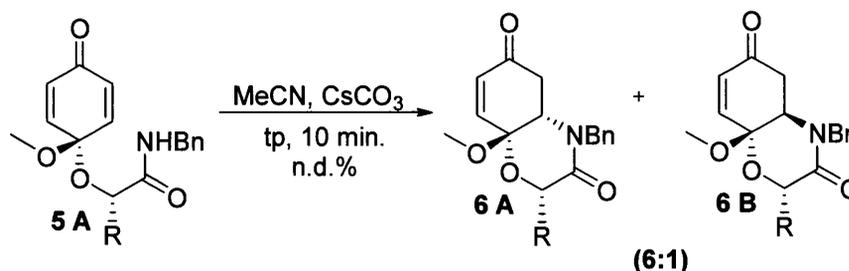


Schéma 2.10 Cyclisation intramoléculaire asymétrique

Lors de la cyclisation intramoléculaire de type Aza-Michael, dans la version racémique, le groupement R correspond à un hydrogène contrairement à un phényle dans le cas de la version asymétrique (structure **5A**). Le centre asymétrique a été introduit lors de la première étape de la synthèse lors de la toute première réaction. À ce jour, la meilleure sélectivité a été obtenue avec un groupement phényle introduit en *alpha* du carbonyle. La sélectivité de la réaction est de (6 :1). Dans un premier temps, la réaction formait le produit cinétique majoritairement avec une conformation *cis*. Dans le cas où la réaction réagissait plus longtemps, la réaction d'Aza-Michael, qui est réversible donnait le produit thermodynamique majoritaire avec une configuration *trans*. Il était donc important d'arrêter la réaction au bon moment pour obtenir majoritairement le produit **6A**.

CONCLUSION

En effectuant le bilan de cette synthèse, il est possible d'affirmer qu'en 13 étapes, à partir de la 4-hydroxyacétophénone qu'il est possible d'obtenir un intermédiaire protégé considérablement avancé de la (+/-)-Valiolamine. Cette synthèse a aussi trois réactions dites « one pot » en comptant la dernière réaction qui reste à être optimisée. Les réactions « one pot » permettent d'effectuer deux transformations dans les mêmes conditions expérimentales ce qui est très intéressant en terme d'économie d'atomes, de temps et d'argent. De plus, cette stratégie de synthèse permet d'installer quatre des cinq centres stéréogéniques, et ce avec des rendements allant d'acceptable à très bon. En plus, cette approche synthétique permet de se démarquer des autres synthèses considérant le fait que le produit de départ est achiral et qu'il n'a pas déjà été utilisé. L'utilisation d'iode hypervalent est aussi une première permettant de se démarquer puisqu'elle valorise l'utilisation de réactif qui ont un impact mineur sur l'environnement en terme de toxicité des sous-produits de réaction. Cette approche est d'autant plus innovante étant donné la façon dont la source d'azote est introduite sur la molécule, car les autres méthodes utilisaient en autre la réduction d'un groupement nitro en amine.

Pour ce qui est des perspectives de ce projet, il reste donc une partie de travail à effectuer pour optimiser la réduction de l'hémicétal ainsi que du clivage de l'amide. Par la suite, il faudra être en mesure de déterminer la stéréochimie du dernier centre chiral pour pouvoir affirmer avoir un plein contrôle des cinq centres stéréogéniques. Pour terminer cette synthèse, il restera donc la déprotection du benzyle sur l'azote ainsi que d'enlever le groupement protecteur sur l'alcool primaire pour ainsi obtenir la synthèse totale de la (+/-)-Valiolamine.

L'étude préliminaire de faisabilité de la désymétrisation de la diénone permet donc d'envisager une synthèse totale asymétrique de la (+)-valiolamine, car les mêmes conditions expérimentales pourront être utilisées. Il y aura aussi la possibilité de modifier la nature de la copule chirale dans le but d'augmenter la sélectivité lors de la cyclisation intramoléculaire.

ANNEXE A

Partie expérimentale

Contenu

AI. Information générale et matérielle

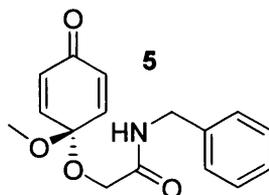
AII. Procédure expérimentale et description

AIII. Copies de spectres ^1H et ^{13}C RMN

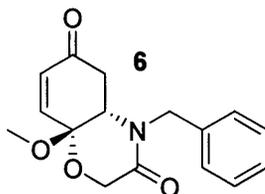
AI. Information générale et matérielle

Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés respectivement à 300 et 75 MHz dans une solution de CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, MeOD et D_2O selon la polarité de la molécule. Les déplacements chimiques sont reportés en ppm sur une échelle δ . La Multiplicité est décrite comme étant s (singulet), d (doublet), dd, ddd, etc. (doublet de doublets, doublet de doublets de doublets, ect.), t (triplet), q (quadruplet), p (pentuplet), hex (hexuplet), hept (heptuplet), m (multiplet), c (complexe). Les constantes de couplages J, sont reportées en Hz. Les spectres de masse sont effectués avec un modèle waters micromass zq 4000 en mode (ISE) dans une solution aqueuse nanopure avec une composition de 65% MeOH HPLC et 1% d'acide formique.

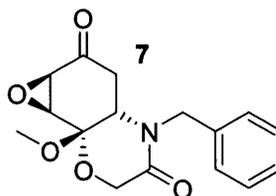
AII. Procédure expérimentale et description



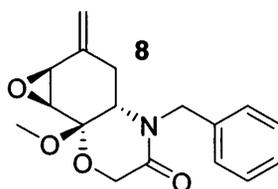
Le produit disponible commercialement, N-benzyl-2-(4-hydroxyphénoxy)acétamide (A) (4.74 g, 18.4 mmol) a été solubilisé dans du méthanol (90 mL) et a été mis à 0°C. Une solution de (diacétoxyido)benzène (DIB) (7.43 g, 23.1 mmol) a été faite avec du méthanol (90 mL). La solution de DIB a été ajoutée dans la solution de phénol commercial de départ à 0°C. Le mélange réactionnel a été agité durant 3 minutes à 0°C et a été suivi par chromatographie sur couche mince (CCM). Quelques millilitres d'acétone (30 mL) ont été ajoutés au milieu réactionnel pour arrêter la réaction. Le mélange brut a été filtré rapidement sur une petite quantité de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle et a été évaporé à pression réduite avec un évaporateur rotatif. Le mélange brut a été purifié sur gel de silice avec un mélange (n-hexane/acétate d'éthyle, 7:3) pour obtenir 4.22 g (80%) du produit **5** avait l'apparence d'une mousse blanche. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 6.93 (m, 5H), 6.73 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 6.32 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 4.52 (dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.51, 168.57, 142.08, 137.84, 130.54, 128.78, 127.73, 127.66, 92.97, 62.21, 51.04, 42.94. SMBR (ISE) Masse calculée pour C₁₆H₁₈NO₄ (M+H)⁺ : 288 trouvé 288.



Le produit **5** N-benzyl-2-(1-methoxy-4-oxo-cyclohexa-2,5-dien-1-yl)acetamide (4.22 g, 14.7 mmol) a été solubilisé dans l'acétonitrile (147 mL) à température pièce et du carbonate de césium (7.20 g, 22.1 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM). La réaction a été neutralisée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium NH_4Cl pour obtenir un pH neutre. La phase organique a été extraite et la phase aqueuse a été lavée deux fois avec de l'acétate d'éthyle (2 x 50 mL). Les phases organiques ont été mises ensemble, puis lavé avec une solution saturée de NaCl , séché avec du Na_2SO_4 et évaporé à pression réduite avec un évaporateur rotatif. Le mélange brut a été purifié sur gel de silice avec un mélange (n-hexane/acétate d'éthyle, 7:3) pour obtenir 3.84 g (91%) du produit **6** qui a l'apparence d'une mousse beige. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.24 (m, 5H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 18.0, 15.0$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.75 (ddd, $J = 28.0, 16.0, 8.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 184.51, 168.57, 142.08, 137.84, 130.54, 128.78, 127.73, 127.66, 92.97, 62.21, 51.04, 42.94. SMBR (ISE) Masse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 288 trouvé 288.

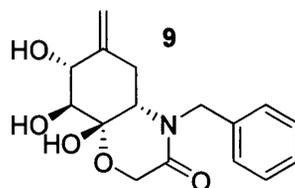


Le composé **6** (4R)-1-benzyl-4-methoxy-méthyl-4-[(Z)-3-oxobut-1-enyl]pyrrolidin-2-one (3.84 g, 13.4 mmol) a été solubilisé dans l'isopropanol (130 mL) à température pièce, puis une solution de H₂O₂ (30 % dans l'eau) a été ajoutée (4.11 mL, 40 mmol) suivie d'un ajout de K₂CO₃ (5.55 g, 40.2 mmol). La réaction a été agitée pour une période de 6 heures et suivis pas CCM. La réaction est neutralisée avec du NH₄Cl pour obtenir un pH neutre et une solution saturée de Na₂S₂O₃ (50 mL) a été ajoutée. La phase organique a été extraite et la phase aqueuse a été lavée deux fois avec de l'acétate d'éthyle (2 x 50 mL). Les phases organiques ont été mises ensemble, puis lavé avec une solution saturée de NaCl, séché avec du Na₂SO₄ et évaporé à pression réduite avec un évaporateur rotatif. Le mélange brut a été purifié sur gel de silice avec un mélange (n-hexane/acétate d'éthyle, 10:4.5) pour obtenir 3.66 g (90%) du produit **7** qui a l'apparence d'une huile beige pâle. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.16 (m, 5H), 4.96 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 10.2, 8.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.57, 165.31, 135.73, 128.75, 128.17, 127.88, 95.53, 62.50, 55.19, 53.21, 52.06, 49.86, 48.16, 41.56. SMBR (ISE) Masse calculée pour C₁₆H₁₈NO₅ (M+H)⁺ : 304 trouvé 304.



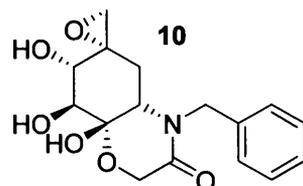
Le composé **7** acetone;(4S)-1-benzyl-4-méthoxy-5-méthyl-4-(oxiran-2-yl)pyrrolidin-2-one (3.66 g, 12.1 mmol) et 2-methanesulfonyl-1,3-benzothiazole (5.16 g, 24.2 mmol) disponible commercialement ont été solubilisés dans du THF anhydre (73 mL) à température pièce puis a été refroidis à -78°C. Une solution de KHMDS 0.5 M dans du toluène (48.4 mL, 24.2 mmol) a été ajoutée lentement au mélange réactionnel. La

réaction a été laissée une heure à -78°C et après elle est mise à température pièce pour une durée de trois heures et a été suivis par CCM. Le mélange réactionnel a été neutralisé avec une solution de NaCl saturée (100 mL) puis la phase organique a été extraite. La phase aqueuse a été lavée deux fois avec de l'acétate d'éthyle (2 x 50 mL). Les phases organiques ont été mises ensembles, puis lavé avec une solution saturée de NaCl, séché avec du Na_2SO_4 et évaporé à pression réduite avec un évaporateur rotatif. Le mélange brut a été purifié sur gel de silice avec un mélange (n-hexane/acétate d'éthyle, 10:4.5) pour obtenir 2.62 g (68%) du produit **8** qui a l'apparence d'une huile orangée. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 – 7.12 (m, 5H), 5.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 4.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.55 – 2.33 (c, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.94, 136.55, 136.21, 128.61, 127.90, 127.55, 121.13, 95.81, 62.32, 55.97, 54.86, 53.50, 49.50, 48.17, 34.28. SMBR (ISE) Masse calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 302 trouvé 302.

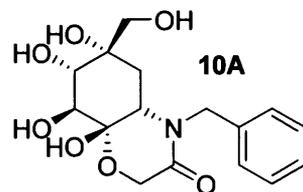


Le composé **8** (4S)-1-benzyl-4-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one;2-methylprop-1-ene (2.62 g, 8.70 mmol) a été solubilisé à température pièce avec de l'acide acétique glacial (2.5 mL, 43 mmol) puis de l'eau a été ajoutée (25 mL, 1388 mmol) et une goutte d'acide chlorhydrique 1M (0.02 mL) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été chauffé pendant 1 heure à reflux. La réaction est suivie par spectrométrie de masse. Une fois la réaction terminée, le mélange brut a été évaporé à sec et purifié sur gel de silice avec un mélange (n-hexane/acétate d'éthyle, 1:1) pour obtenir 1.48 g (56%) du produit **9** qui a l'apparence d'une huile brune. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.71 – 7.02 (m, 5H), 5.03 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 15.3$, 1H), 4.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 5.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 167.64, 142.84,

136.51, 128.21, 127.65, 127.12, 115.12, 94.54, 74.84, 73.99, 61.60, 57.79, 47.75, 33.27. SMBR (ISE) Masse calculée pour $C_{16}H_{20}NO_5$ (M+H)⁺ : 306 trouvé 306.

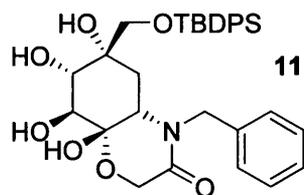


Le composé **9** (4S)-1-benzyl-4-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]-4-hydroxy-5-méthylpyrrolidin-2-one;2-méthylprop-1-ene (1.48 g, 4.87 mmol) a été solubilisé à température pièce dans un mélange (MeCN/DCM, 1:4) dans un volume total de 48 mL puis a été refroidie à 0°C pour l'addition du m-CPBA d'une pureté de 70% (2.40 g, 9.74 mmol). Après 15 minutes, le mélange a été mis à température pièce et a réagi pendant 10 heures et la réaction a été suivie par CCM. Le mélange réactionnel a été directement déposé sur une petite quantité de silice et le m-CPBA a été retiré avec un mélange (n-hexane/acétate d'éthyle, (1:1)). Une fois tout le m-CPBA retiré, le restant de la colonne a été récupéré dans un autre ballon avec un mélange (DCM/MeOH, 4:1) puis a été évaporé à sec. Par la suite le produit a été purifié sur gel de silice avec un mélange (DCM/MeOH, 10:1) pour obtenir 1.40 g (89 %) du produit **10** ayant l'apparence d'une mousse blanche. ¹H NMR (300 MHz, Acétone-d₆) δ 7.90 – 6.77 (m, 5H), 4.96 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.70 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.51 (m, 3H), 2.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.50 (dd, 4.5, 4.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, Acétone-d₆) δ 165.22, 137.62, 128.30, 127.91, 127.07, 95.20, 75.10, 74.46, 62.07, 56.63, 56.29, 52.36, 47.20, 31.92. SMBR (ISE) Masse calculée pour $C_{16}H_{20}NO_6$ (M+H)⁺ : 322 trouvé 322.



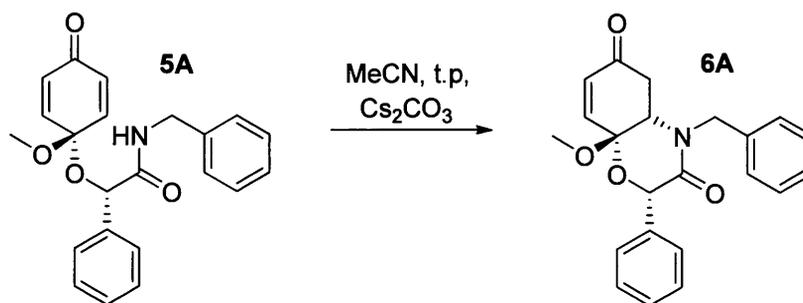
Le composé **10** (4S)-1-benzyl-4-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]-4-hydroxy-5-méthylpyrrolidin-2-one;2,2-diméthylloxirane (1.40 g 4.33 mmol) a été solubilisé à

température pièce dans le DMF (15 mL). Dans un autre ballon, l'acétate de potassium (4.25 g, 43.3 mmol) a été solubilisé dans l'eau (20 mL) et ajouté dans le premier ballon. La réaction a été chauffée à 90 °C pour une heure et la réaction a été suivie par spectrométrie de masse. L'eau a été ensuite évaporée et le restant de solution a été purifié sur gel de silice avec un mélange (DCM/MeOH, 6 :1) pour obtenir **10A** 1.24 g (85%) d'une huile brune. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.40 – 7.28 (m, 5H), 5.07 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.8 Hz 2H), 3.74 – 3.47 (m, 3H), 3.37 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.07 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 12.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 169.01, 135.73, 128.85, 127.85, 127.75, 94.33, 73.73, 72.91, 71.18, 65.19, 61.58, 56.16, 48.81, 34.56. SMBR (ISE) Masse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_7$ (M+H) $^+$: 340 trouvé 340.



Le composé **10A** (4S)-1-benzyl-4-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one;2-methylpropane-1,2-diol (1.24 g, 3.68 mmol) a été solubilisé dans du DMF (33 mL) anhydre à température pièce puis l'imidazole (0.60 g) a été ajouté ainsi que du TBDPSCl (3.5 mL, 13.5 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température pièce pour la nuit. La réaction a été neutralisée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium NH_4Cl pour obtenir un pH neutre. La phase organique a été extraite et la phase aqueuse a été lavée deux fois avec de l'acétate d'éthyle (2 x 50 mL). Les phases organiques ont été mises ensemble, puis lavé avec une solution saturée de NaCl, séché avec du Na_2SO_4 et évaporé à pression réduite avec un évaporateur rotatif. Le mélange brut a été purifié sur gel de silice avec un mélange de (DCM/MeOH, 10:0.5) pour obtenir 1.16 g (55%) du produit **11** (4S)-1-benzyl-4-[(1R)-1,2-dihydroxyethyl]-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one;1-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2-methylpropan-2-ol qui a l'apparence d'une huile translucide. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 – 7.61 (m, 3H), 7.49 – 7.41 (m, 5H), 7.33 (d, J = 4.5 Hz, 7H), 5.20 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.59 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 1.67-1.63 (c, 1H), 1.28 (s, 9

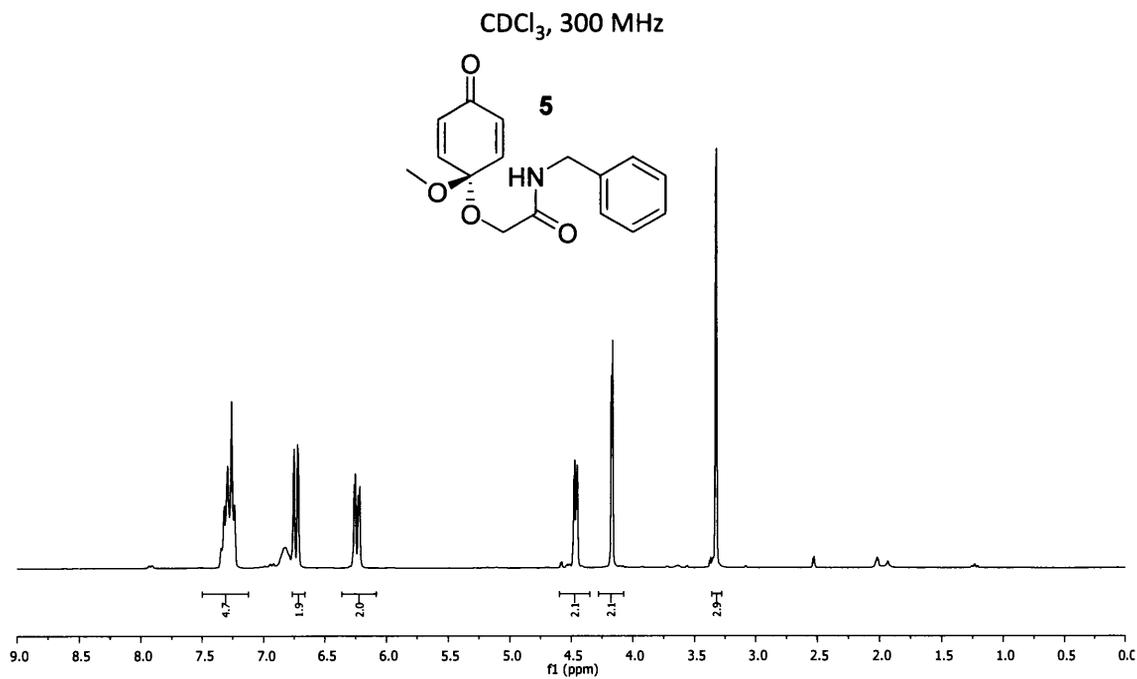
H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.05, 136.10, 135.59, 135.53, 132.40, 130.19, 128.63, 127.99, 127.85, 127.60, 93.91, 72.88, 72.37, 68.55, 62.59, 54.63, 47.86, 35.43, 26.91, 19.22. SMBR (ISE) Masse calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{NO}_7\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 578 trouvé 578.

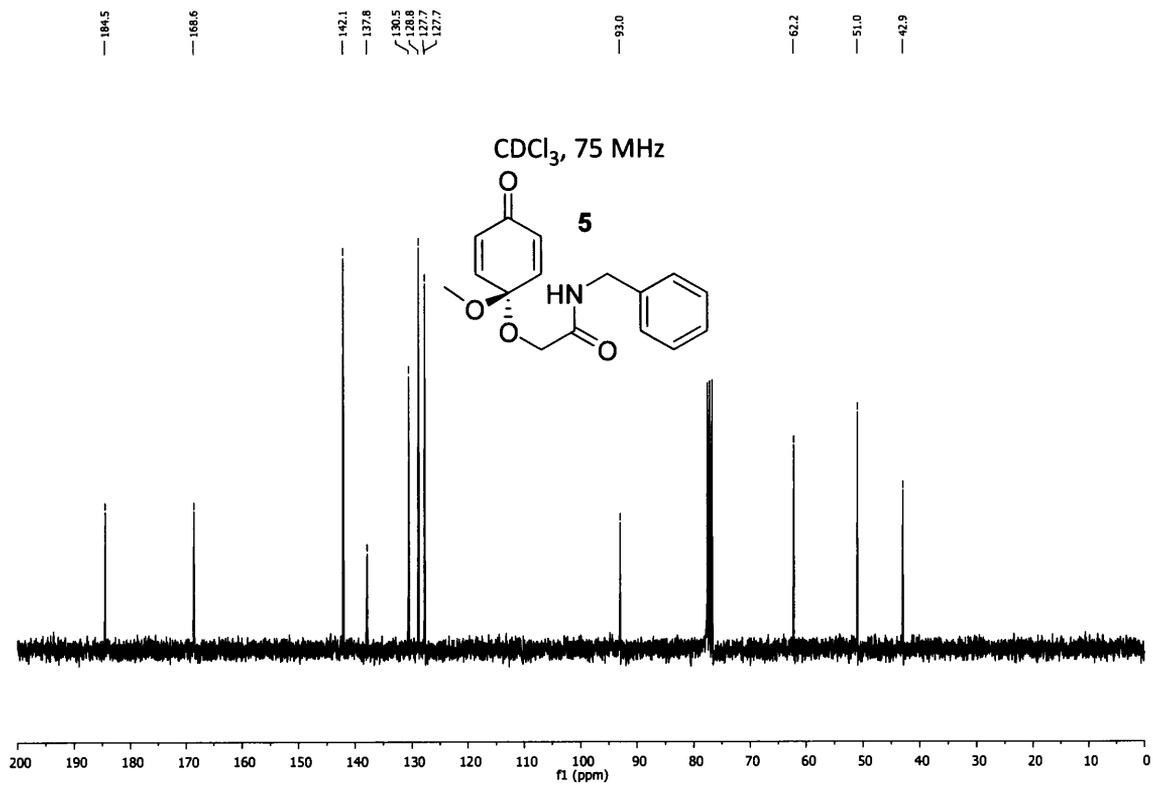


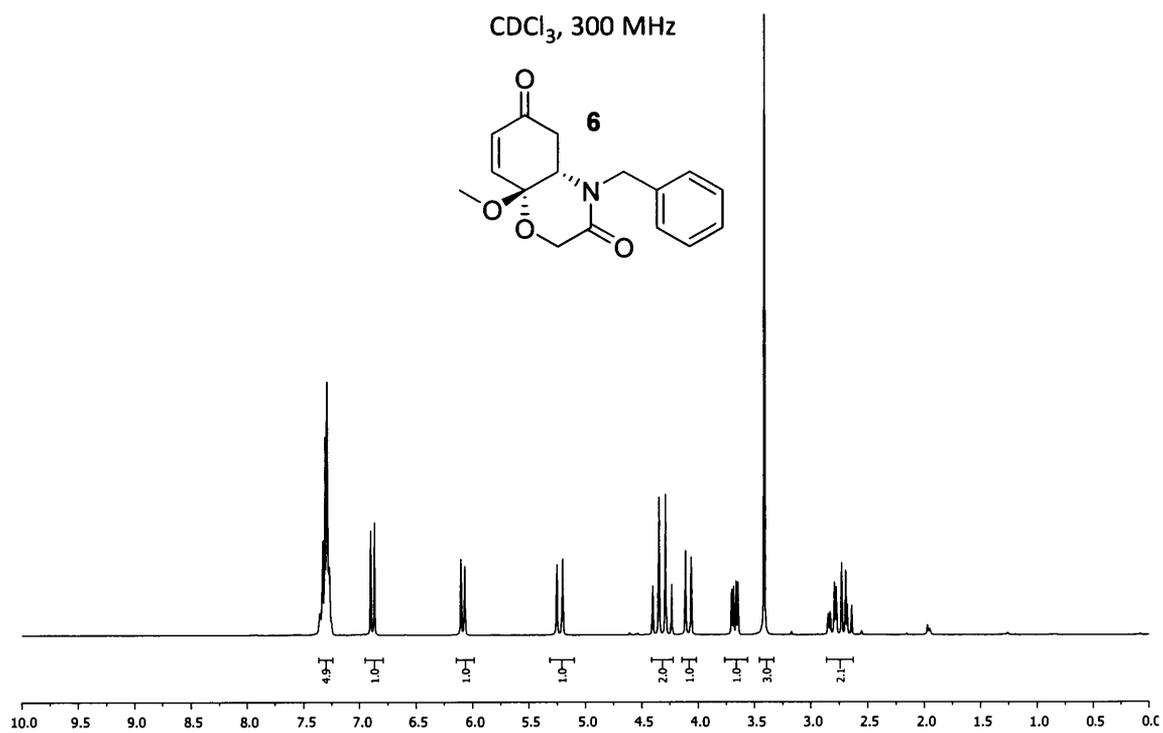
Le composé **5A** (2R)-N-benzyl-2-(1-méthoxy-4-oxo-cyclohexa-2,5-dien-1-yl)oxy-2-phenyl-acétamide (66.1 mg, 0.18 mmol) a été solubilisé à température pièce dans l'acétonitrile (1.8 mL) et du carbonate de césium (59.3 mg, 0.18 mmol). La réaction a été suivie par CCM. Après 15 minutes la réaction a été neutralisée avec une solution saturée de NH_4Cl pour obtenir un pH neutre. La phase organique a été extraite et la phase aqueuse a été lavée deux fois avec de l'acétate d'éthyle (2 x 5 mL). Les phases organiques ont été mises ensemble, puis lavé avec une solution saturée de NaCl , séché avec du Na_2SO_4 et évaporé à pression réduite avec un évaporateur rotatif pour obtenir le composé **6A** (2R,4S,8aR)-4-benzyl-8a-méthoxy-2-phenyl-4a,5-dihydro-1,4-benzoxazine-3,6-dione. Le rendement de cette réaction n'a pas été calculé. ^1H

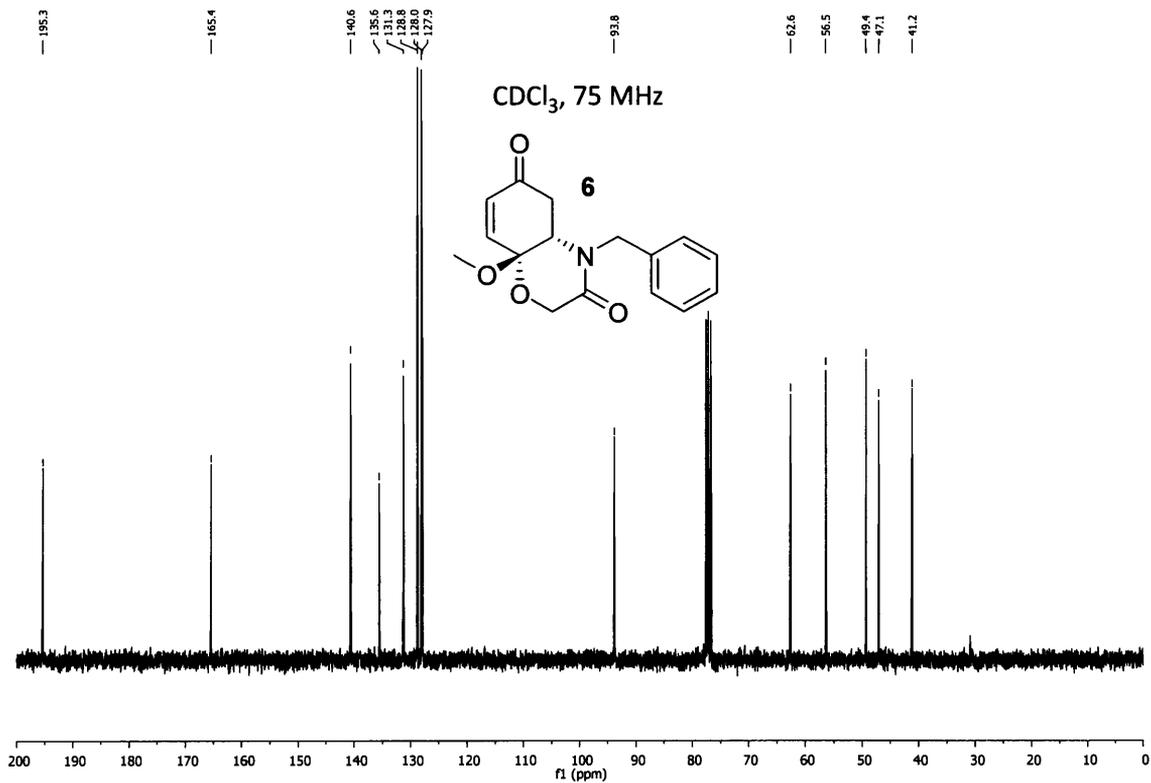
NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 – 7.31 (m, 10H), 6.92 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 9.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H).

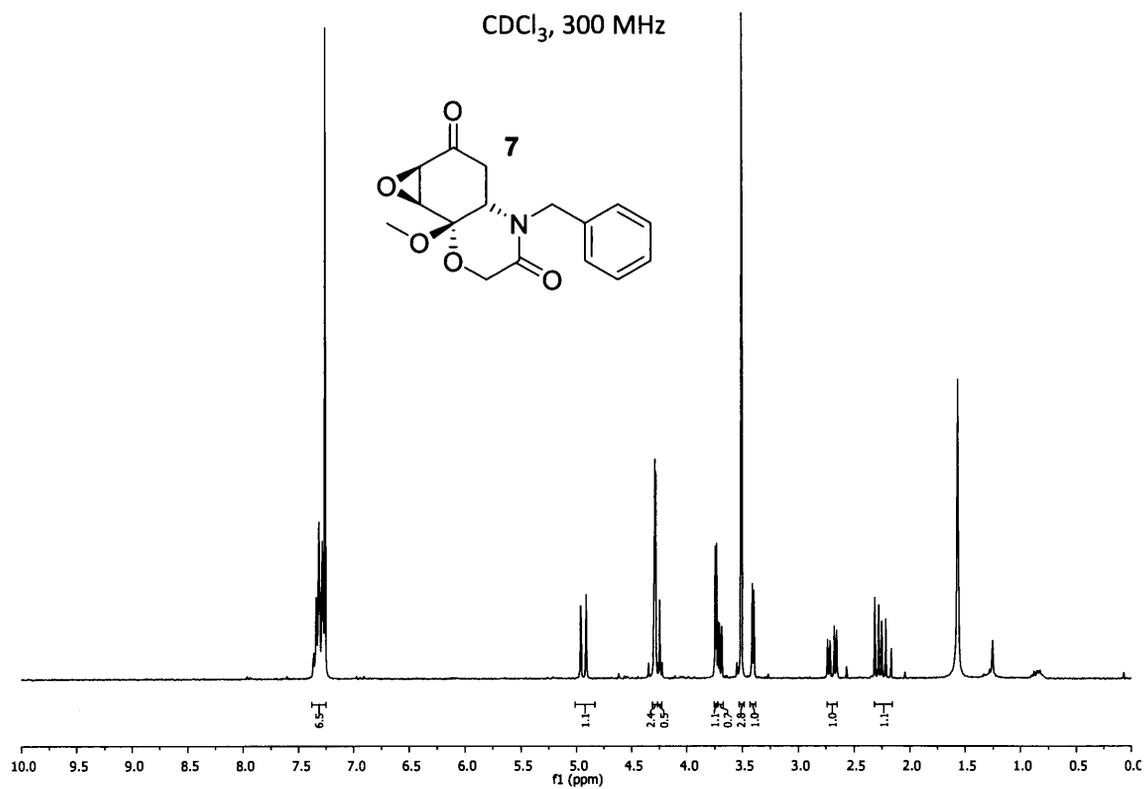
AIII. Copies des spectres RMN ^1H et ^{13}C .

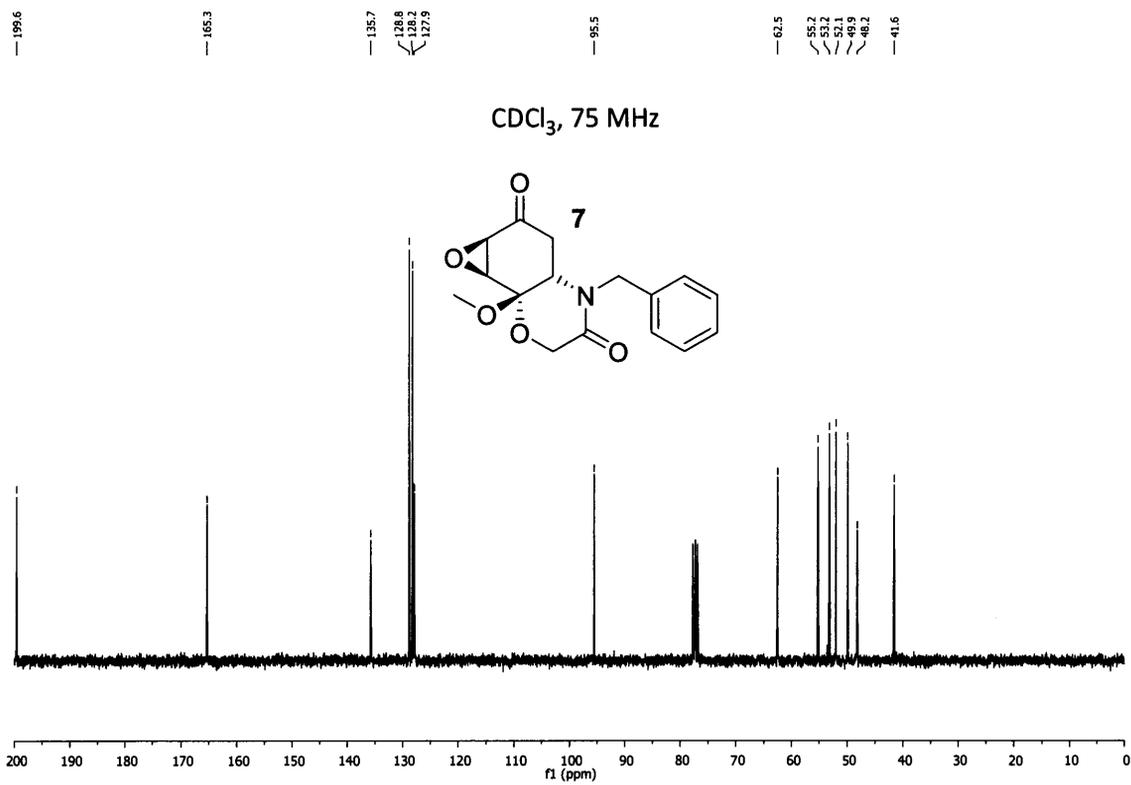


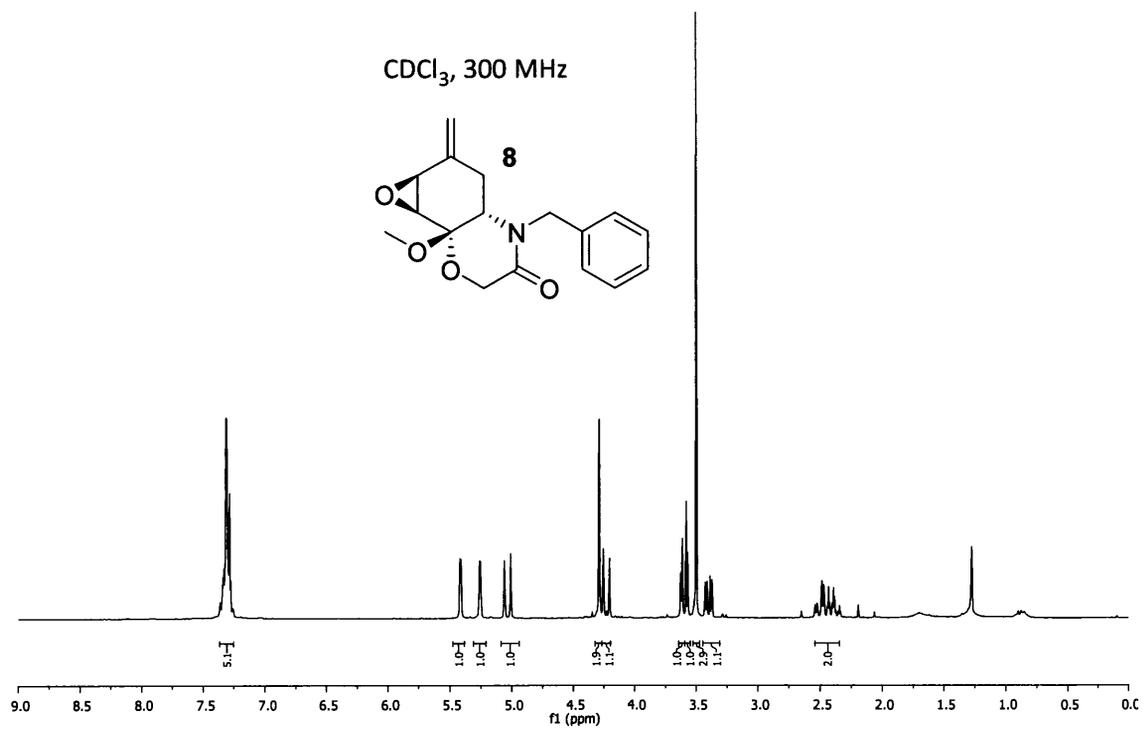


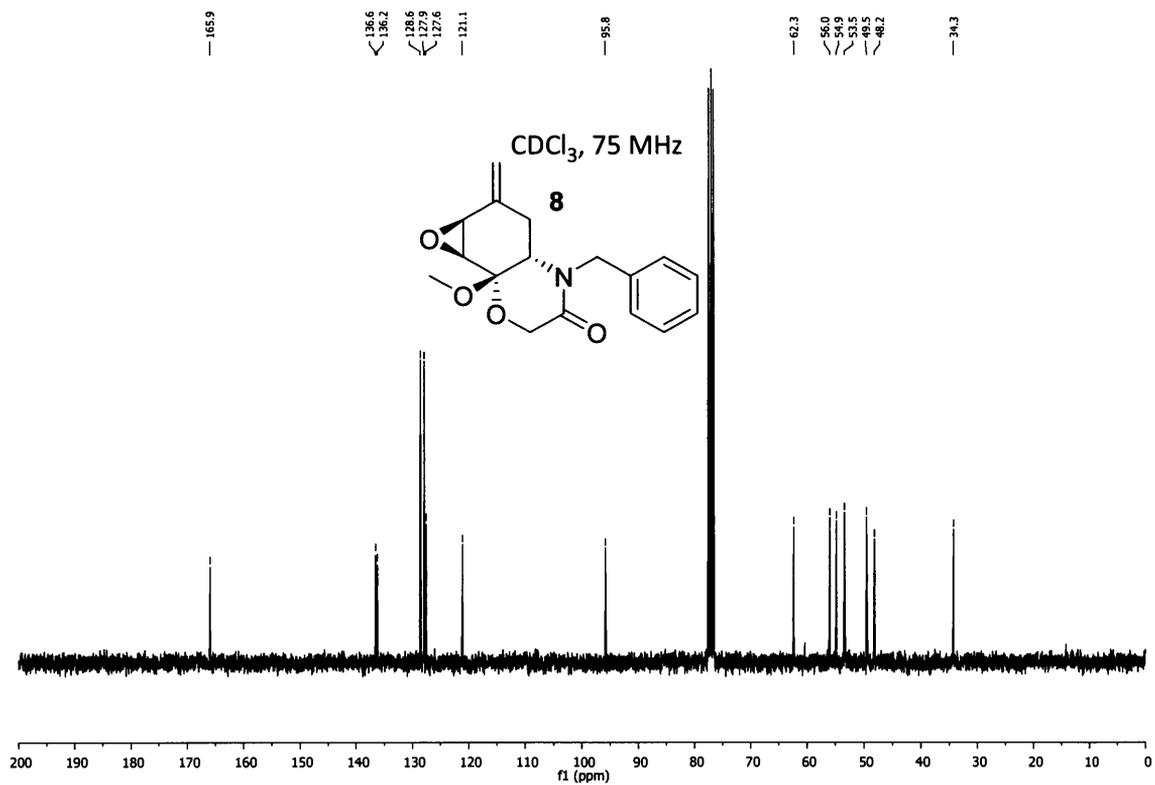


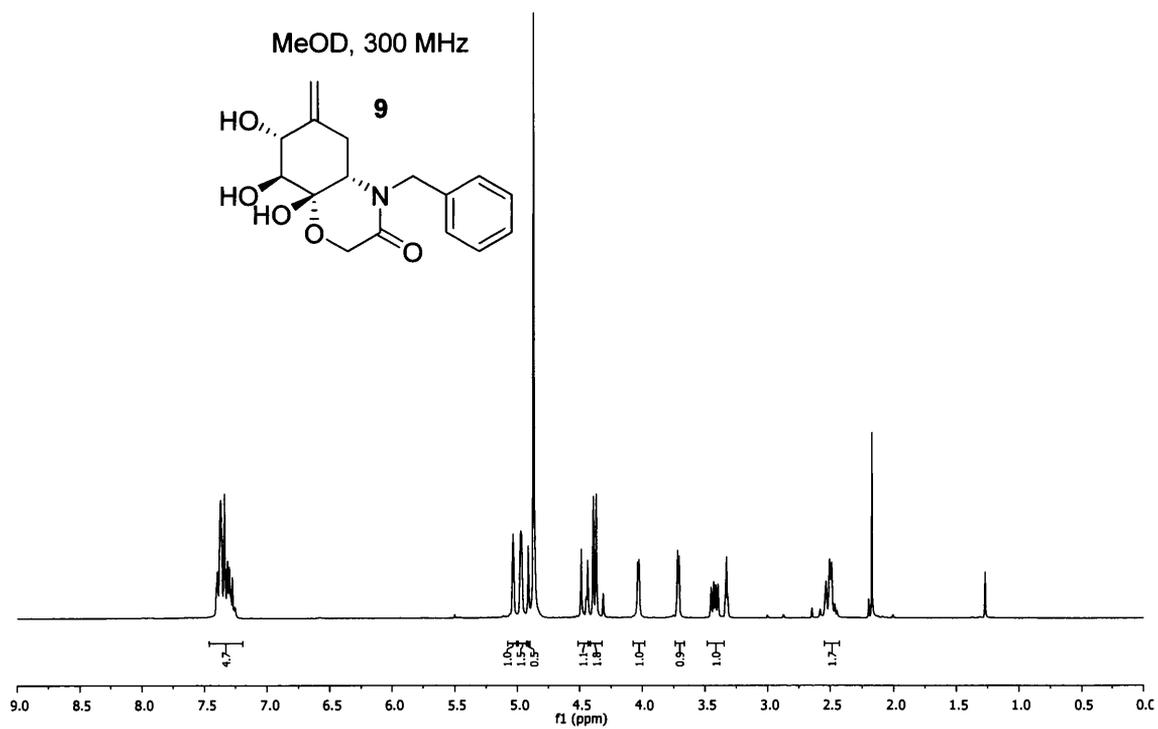


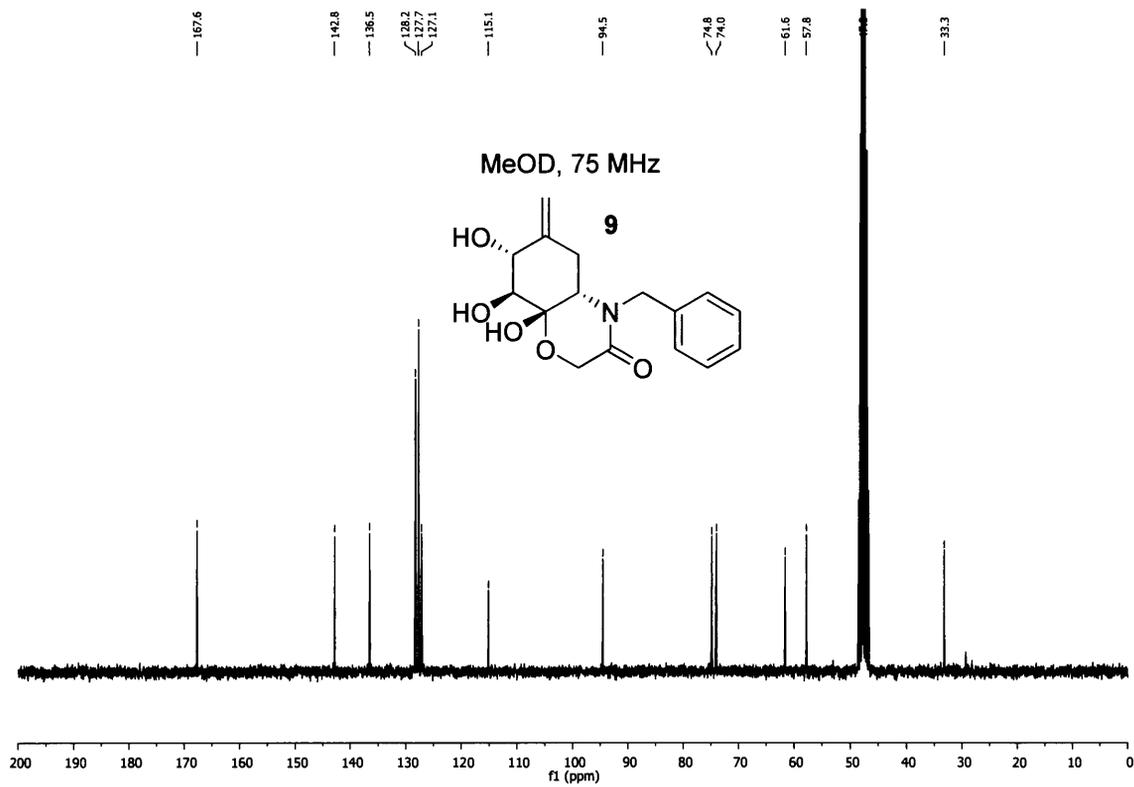


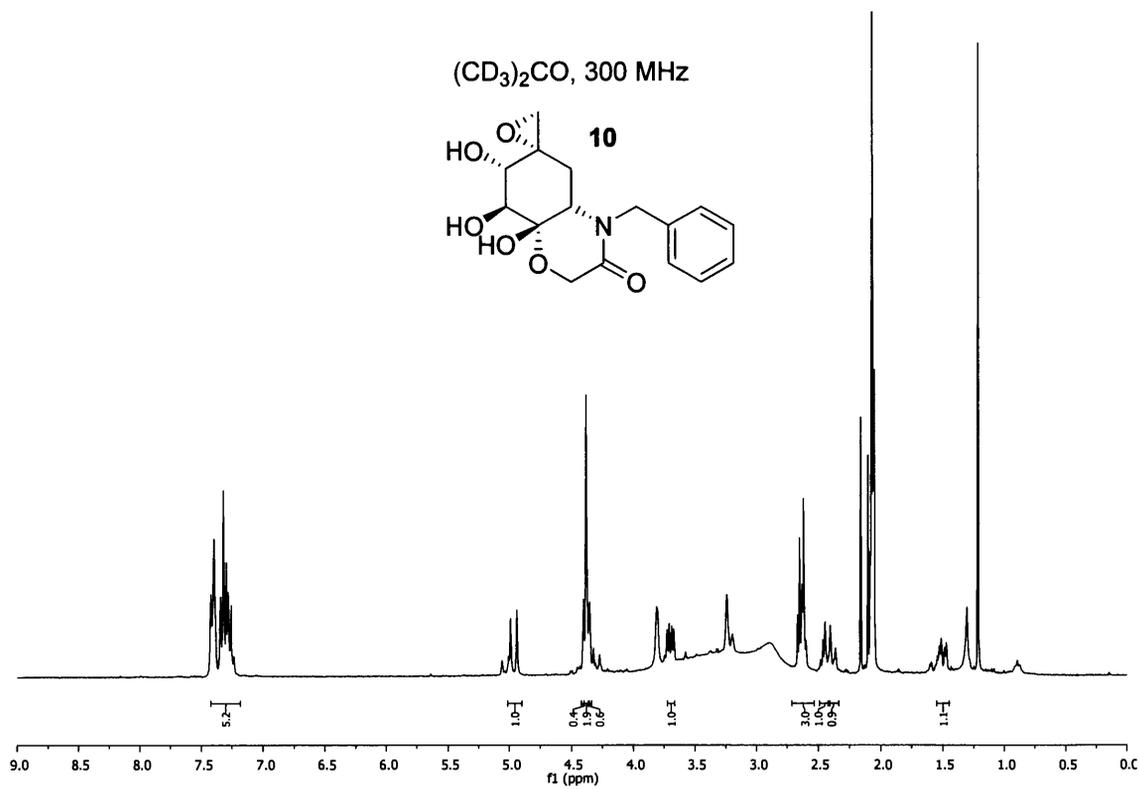


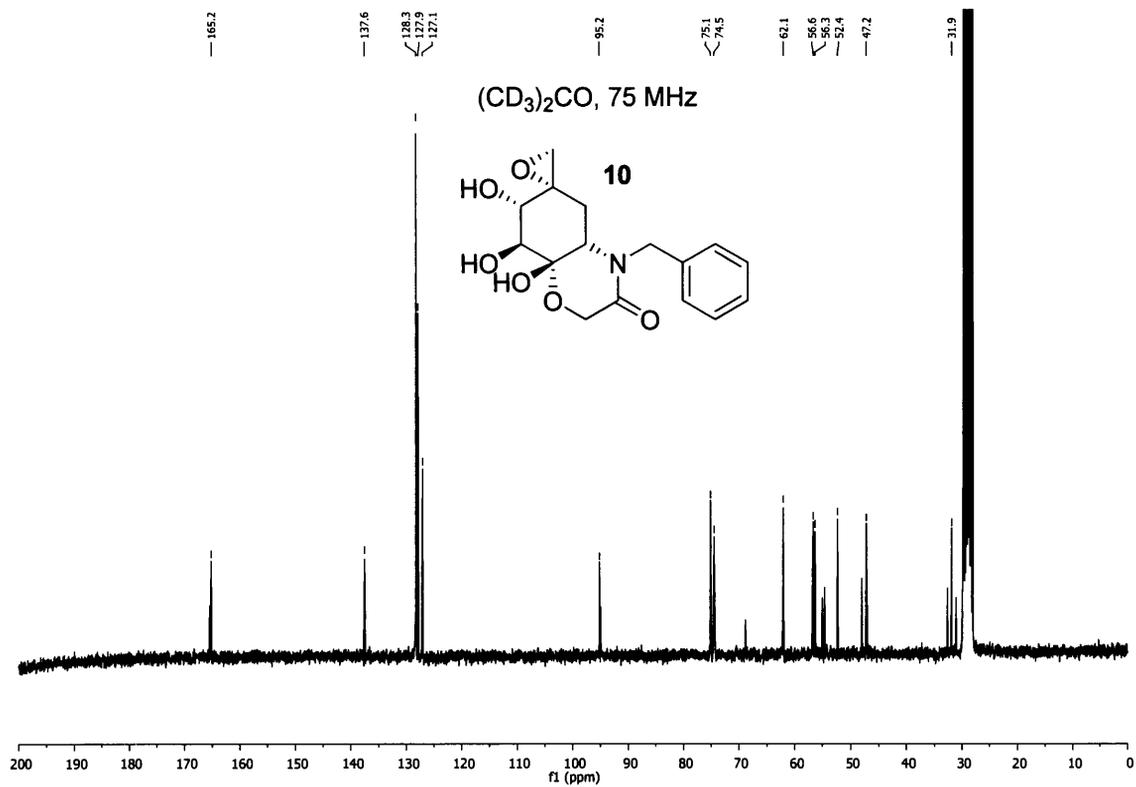


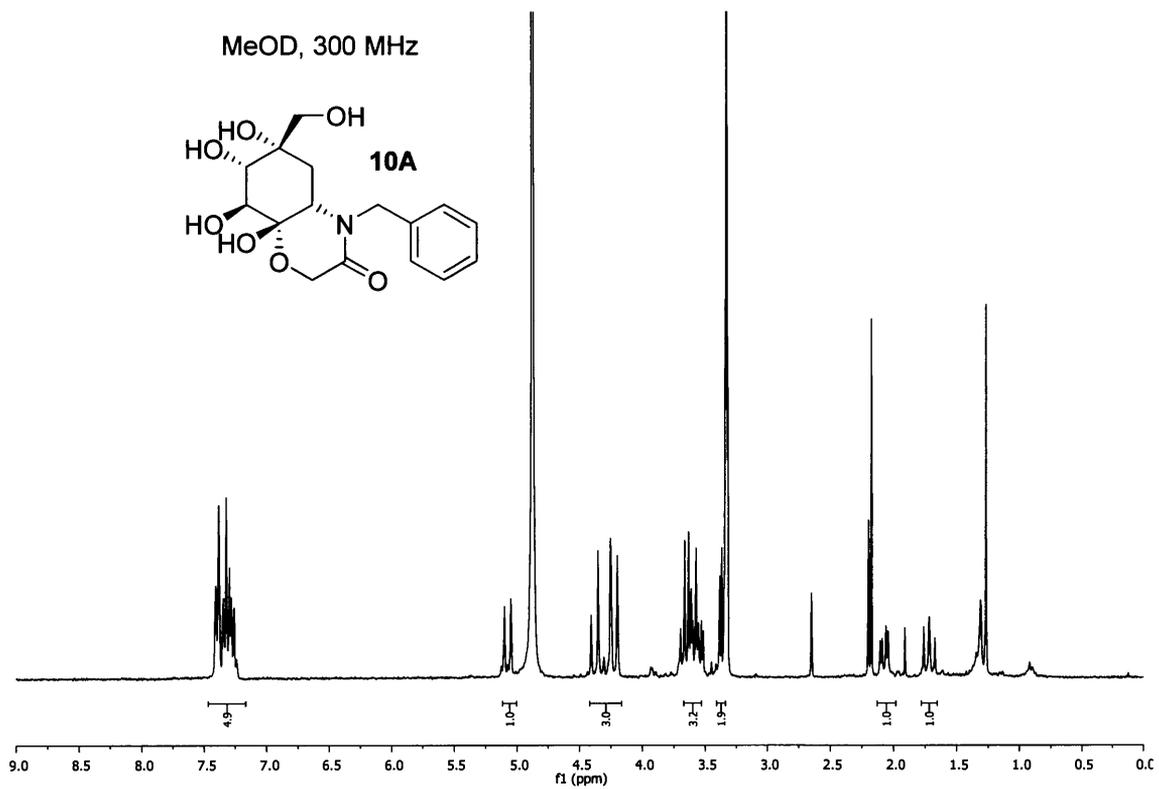


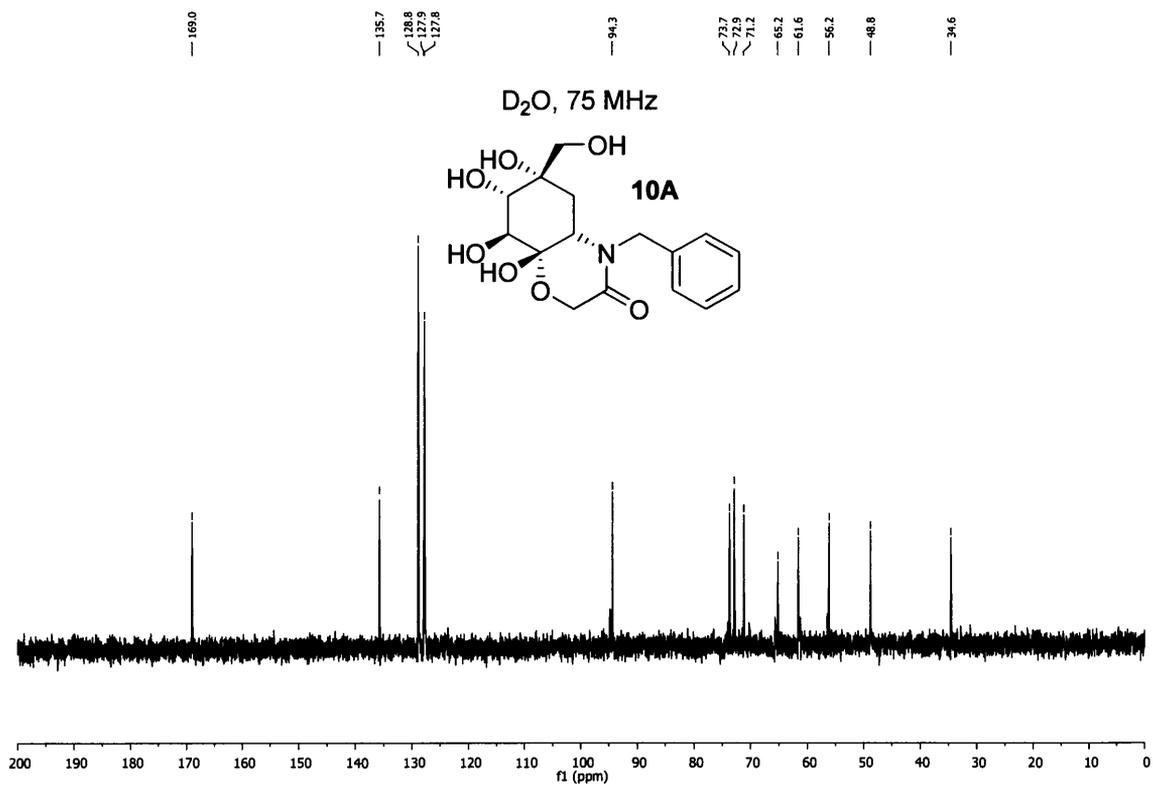


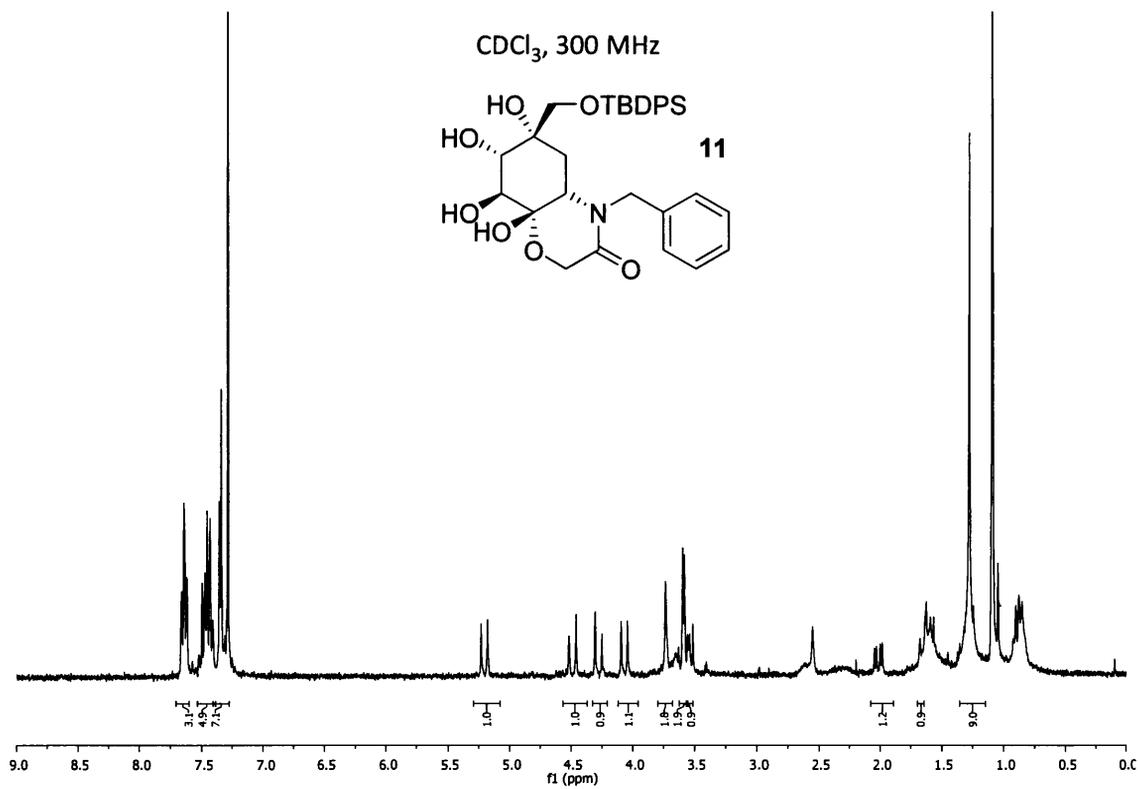


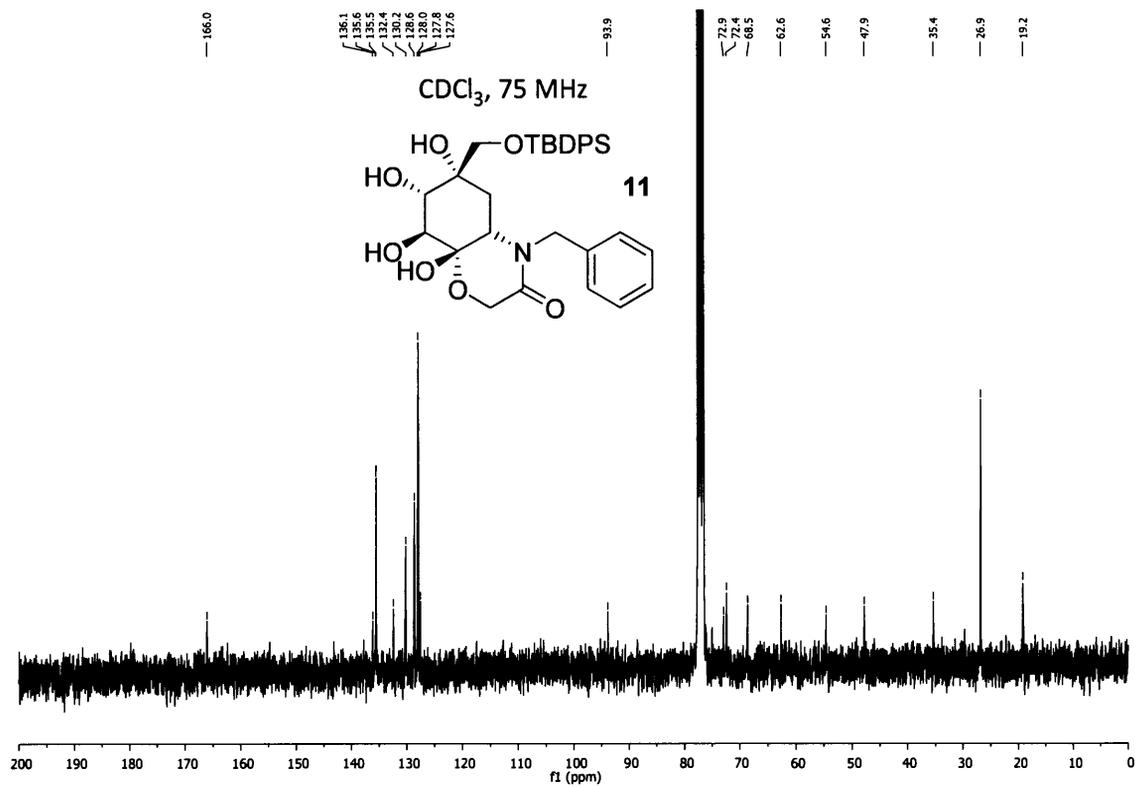


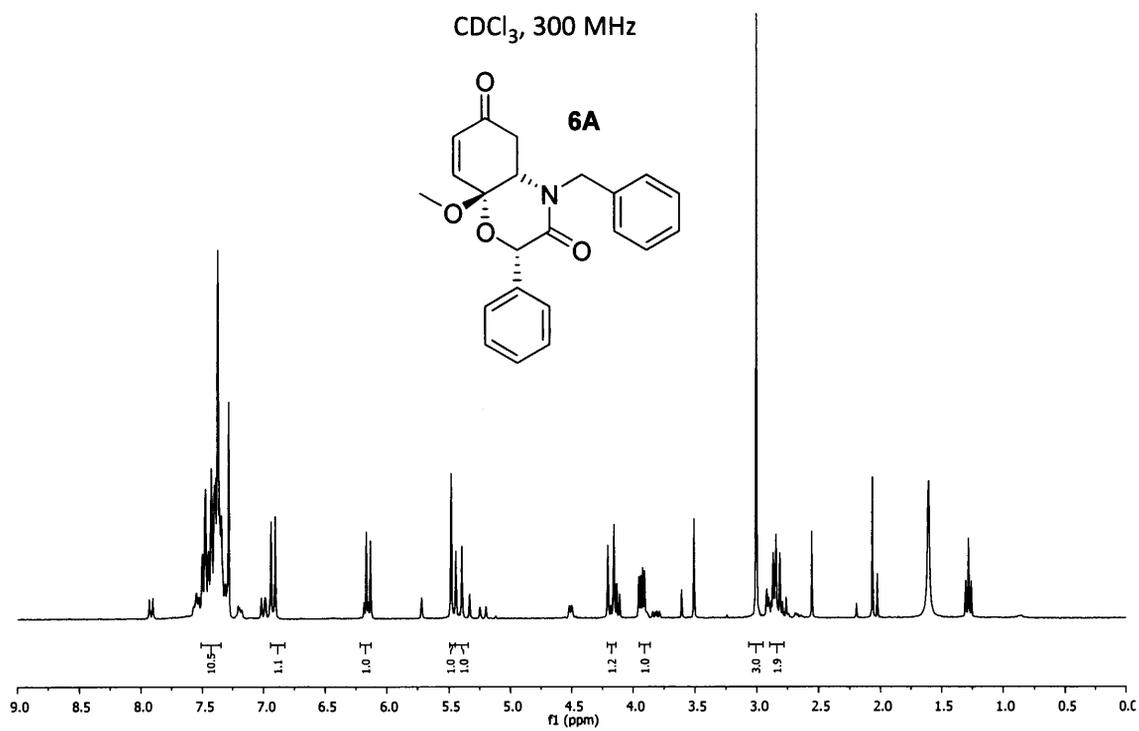


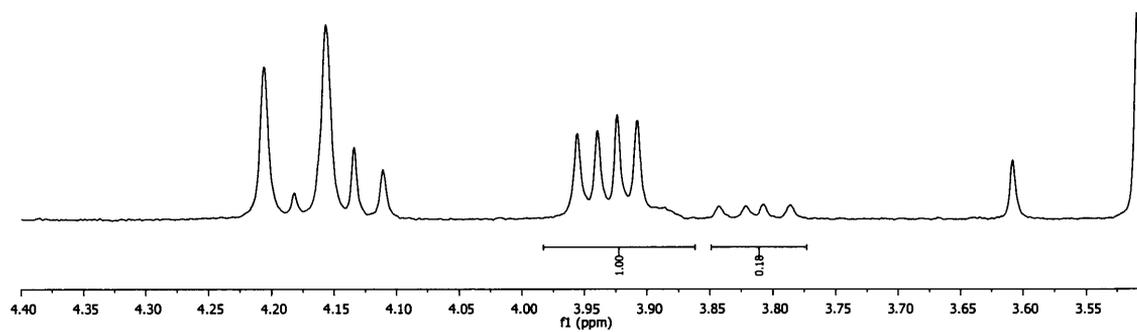
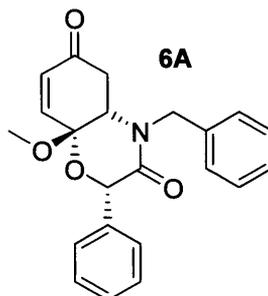










CDCl₃, 300 MHz

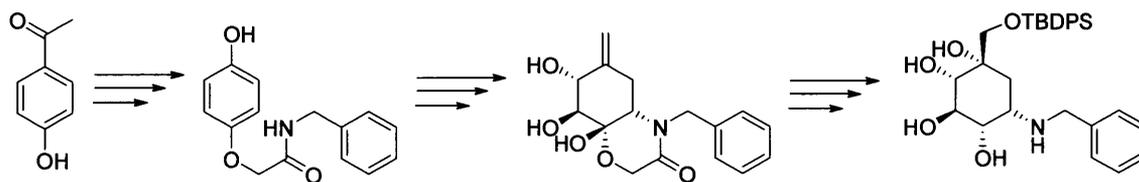
ANNEXE B

Article scientifique en préparation

Toward the synthesis of (+/-)-Vallioline

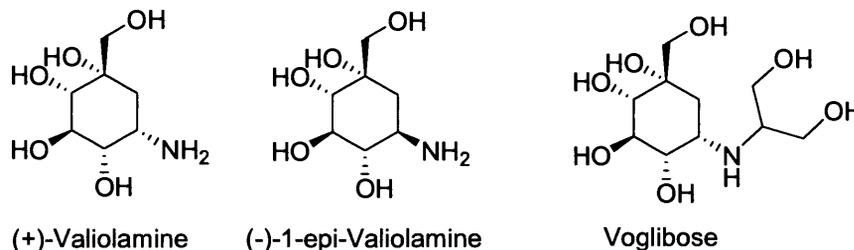
Abstract

A synthetic pathway to produce a di-protected derivative of natural product (+/-)-vallioline has been developed in 9 steps. Starting from inexpensive N-benzyl-2-(4-hydroxyphenoxy)amide this synthesis highlights the use of a hypervalent iodine reagent to promote an oxidative dearomatization process leading to a dienone system, a further Aza-Michael process followed by several epoxidations as well as a Julia Olefination process. This compound represents a synthetic challenge since there are the presence of five contiguous stereogenic centers that need to be stereocontrolled.



Introduction:

According to the diabetes international federation (DIF), in 2014, over 422 million of people in the world had diabetes and it cost over 827 billion US dollars to the society.[38] In the middle of 1970s, a couple of aminocyclitols demonstrated their high efficiency to inhibit intestinal α -D-glucosidase, an enzyme involved in the last steps of the degradation of the polysaccharide before it goes in the blood system[29]. Among potential treatments that could be used, (+)-valiolamine and (-)-1-epi-valiolamine (scheme 1) are two carbasugars that were considered for type 2 diabetes.[14] In 1984, (+)-Valiolamine was isolated from *Streptomycesnhygroscopicus* subsp. *Limoneus* IF012703.[22] Due to the effectiveness of this molecule, an analog voglibose was developed on the market to treat this serious illness (scheme. 1).[23]

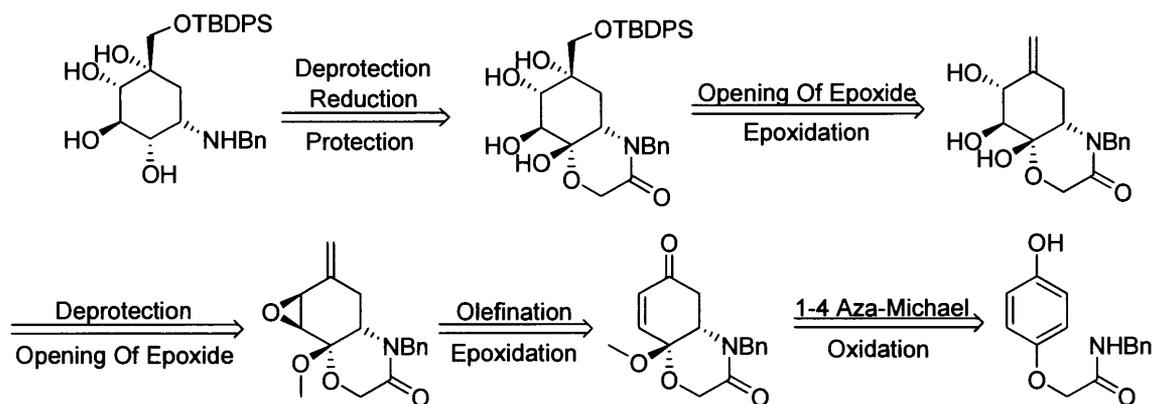


Scheme 1. Chemical structures of aminocyclitols

Our interest in total synthesis of bioactive natural product led us to envisage a potential synthesis based on a phenol dearomatization process mediated by iodane.[39] It should be stressed that this compound has attracted the interest of the scientific community since several syntheses of (+)-valiolamine have been reported in the literature. Most of these syntheses started from an elaborated and natural starting material containing several of the required stereocenters such as D-arabinose.[24] or D-glucose[25-27], D-manose.[28] *myo*-inositol[29-31], (-)-quinic acid[32, 33], (-)-shikimic acid[21] and D-tartaric acid.[34]

Our approach that is more fundamental involves the generation of each stereocenter from a planar aromatic system: our main keys steps are an oxidative dearomatization

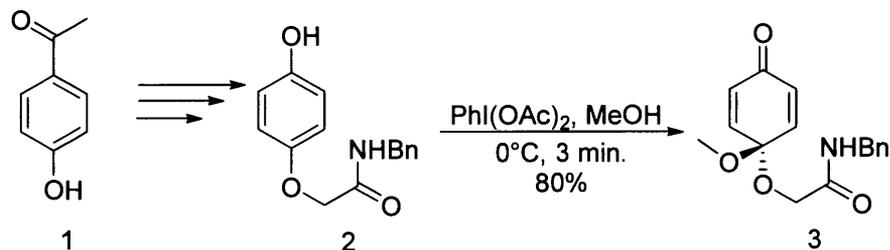
process, a further aza-Michael process on a dienone followed by several epoxidations and a Julia Olefination transformation.



Scheme 2. Retrosynthesis of protected (+/-)-Valiolamine

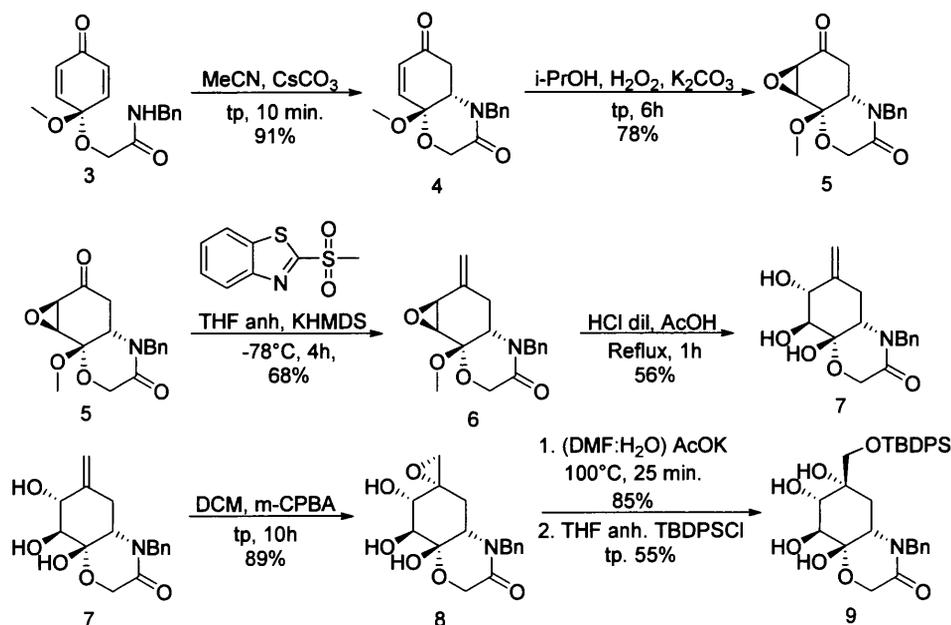
Results and discussion

The synthesis started with the inexpensive phenol **1** that was readily oxidized in the presence of DIB to produce dienone **3** in 80% yield overall.



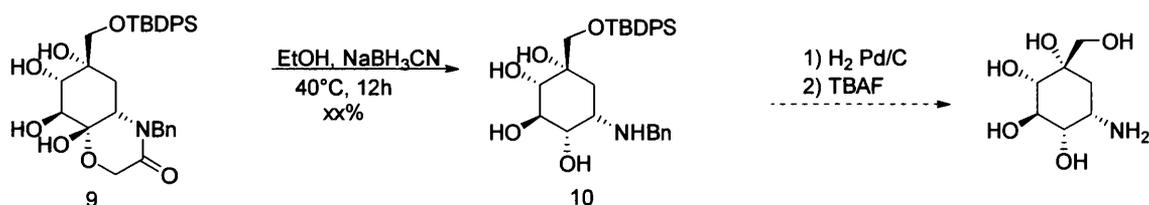
Scheme 3. First step the synthesis

A subsequent Aza-Michael process was triggered in the presence of Cs_2CO_3 at room temperature to afford the bicyclic system 4 in 91% yield. An epoxidation was performed on the remaining alkene in basic conditions and in the presence of hydrogen peroxide to yield 5 in 90% yield. The stereoselectivity observed (95:5 d. e.) during the epoxidation process was due to the bowl shape of bicycle 4. A Julia olefination on 5 led to the formation of alkene 6 in 68% yield, it should be noted that a Wittig olefination process was not successful and only a small amount of alkene 6 was obtained. In acidic condition, the epoxide was opened leading to diols 7 in 56% yield with the correct selectivity. Therefore, an epoxidation mediated by *m*-CPBA and stereocontrolled by the allylic alcohol was performed to produce 8 in 89% yield. This epoxide was opened in the presence of potassium acetate in the presence of water leading directly to a polar polyols. Therefore, a TBDPS moiety was selectively introduced on the primary alcohol segment to simplify the purification and its handling. Compound 9 was obtained in 55% yield overall.



Scheme 4. Elaboration of the main structure

At this stage, we controlled the formation of four stereocenters and the hemiketal functionality needed to be reduced as well as the cleavage of the lactam segment. Several unsuccessful attempts were tried with different reagents such as ammonia-borane and butyllithium or DIBAL-H. Furthermore, even a treatment with sodium borohydride in ethanol did not reduce the hemiketal. Only a treatment with sodium cyanoborohydride on compound 9 led smoothly to the desired amine 10 by a reduction of the hemiketal and a cleavage of the amide moiety in very low yield and the product 10 wasn't isolated.



Scheme 5. Last steps of the synthesis

At this stage, we produced a di-protected form of (+/-)-valioamine the last steps could involve a hydrogenation with palladium on charcoal in methanol and a final Silyl deprotection mediated by TBAF or its equivalent.

Meanwhile the racemic version of this synthesis was developed, an asymmetric version of the synthesis was also developed to test the feasibility of the key step. Those tests were made by using a chiral auxiliary at the beginning of the synthesis which will induce a stereoselectivity during the cyclisation. Instead of using N-benzyl-2-(4-hydroxyphenoxy)acetamide, we used (S)-N-benzyl-2-(4-hydroxyphenoxy)-2-phenylacetamide. During the cyclisation, the steric hindrance of the phenyl group induced a selectivity of (6:1) for the desired product.

Conclusion

To conclude, we developed a new synthetic way to produce the diprotected (+/-)-valiolamine starting from N-benzyl-2-(4-hydroxyphenoxy)acetamide only in 9 steps with yields with acceptable to very good yields except for the last reaction who need to be improve. Some of those reactions are made in one pot so it's a save on time, atoms and money. This synthesis is quick, efficient and it use hypervalent iodine instead of heavy metal, so it's realyse in a green chemistry perspective. This synthesis also showed the possibily to be realised in an asymmetric way.

RÉFÉRENCES

1. Newman, D.J. and G.M. Cragg, *Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014*. J Nat Prod, 2016. **79**(3): p. 629-61.
2. Bliss, M. *Découverte de l'insuline*. 2015; Available from: <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/decouverte-de-linsuline>.
3. Organisation mondiale de la santé. s.d; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/>.
4. Organisation mondiale de la santé, *Rapport mondial sur le diabète*. 2016, l'auteur: Genève, Suisse
5. Lewis, E.J., et al., *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy*. New England Journal of Medicine, 1993. **329**(20): p. 1456-1462.
6. Naumoff, D., *Hierarchical classification of glycoside hydrolases* Biochemistry (Moscow), 2011. **76**(6): p. 622-635.
7. Mcclary, B.V. and N.K. Matheson, *Enzymic analysis of polysaccharide structure*, in *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry*. 1987, Elsevier. p. 147-276.
8. Pluvinage, B., et al., *Inhibition of the exo- β -d-glucosaminidase CsxA by a glucosamine-configured castanospermine and an amino-australine analogue*. Organic & biomolecular chemistry, 2009. **7**(20): p. 4169-4172.
9. Brayer, G.D., Y. Luo, and S.G. Withers, *The structure of human pancreatic α - amylase at 1.8 Å resolution and comparisons with related enzymes*. Protein Science, 1995. **4**(9): p. 1730-1742.
10. Van Beers, E.H., et al., *Intestinal brush border glycohydrolases: structure, function, and development*. Critical reviews in biochemistry and molecular biology, 1995. **30**(3): p. 197-262.
11. Yasuda, K., et al., *New sugar-mimic alkaloids from the pods of *Angylocalyx pynaertii**. Journal of natural products, 2002. **65**(2): p. 198-202.
12. Truscheit, E., et al., *Chemistry and biochemistry of microbial α - glucosidase inhibitors*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1981. **20**(9): p. 744-761.
13. Lefebvre, P. and A. Scheen, *The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycaemia*. European journal of clinical investigation, 1994. **24**(S3): p. 40-44.
14. Horii, S., et al., *Synthesis and α -D-glucosidase inhibitory activity of N-substituted valiolamine derivatives as potential oral antidiabetic agents*. Journal of medicinal chemistry, 1986. **29**(6): p. 1038-1046.
15. Asano, N., et al., *Trehalase inhibitors, validoxylamine A and related compounds as insecticides*. The Journal of antibiotics, 1990. **43**(6): p. 722-726.
16. Yoshikawa, M., et al., *Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugar sulfonium sulfate structure from the Ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata* in Sri Lanka and India*. Tetrahedron Letters, 1997. **38**(48): p. 8367-8370.

17. Gallienne, E., et al., *Synthesis of new nitrogen analogues of salacinol and deoxynojirimycin and their evaluation as glycosidase inhibitors*. The Journal of organic chemistry, 2006. **71**(3): p. 894-902.
18. Yoshikawa, M., et al., *Kotalanol, a potent α -glucosidase inhibitor with thiosugar sulfonium sulfate structure, from antidiabetic Ayurvedic medicine Salacia reticulata*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1998. **46**(8): p. 1339-1340.
19. Inouye, S., et al., *Structure and synthesis of nojirimycin*. Tetrahedron, 1968. **24**(5): p. 2125-2144.
20. Legler, G. and E. Jülich, *Synthesis of 5-amino-5-deoxy-d-mannopyranose and 1, 5-di-deoxy-1, 5-imino-d-mannitol, and inhibition of α - and β -d-mannosidases*. Carbohydrate research, 1984. **128**(1): p. 61-72.
21. Quan, N., et al., *Total Syntheses of (+)-Valiolamine and (-)-1-epi-Valiolamine from Naturally Abundant (-)-Shikimic Acid*. European Journal of Organic Chemistry, 2013. **2013**(28): p. 6389-6396.
22. Li, F., et al., *Improved Stereoselective Syntheses of (+)-Valiolamine and (+)-Valienamine Starting from (-)-Shikimic Acid*. Chinese Journal of Chemistry, 2017. **35**(4): p. 457-464.
23. Asano, N., *Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use*. Glycobiology, 2003. **13**(10): p. 93R-104R.
24. Sellier, O., et al., *Ring closing metathesis as an efficient approach to branched cyclitols and aminocyclitols: a short synthesis of valioline*. Tetrahedron letters, 1999. **40**(5): p. 853-856.
25. Shing, T.K. and H.M. Cheng, *Intramolecular direct aldol reactions of sugar diketones: syntheses of valioline and validoxylamine G*. Organic letters, 2008. **10**(18): p. 4137-4139.
26. Fukase, H. and S. Horii, *Synthesis of valioline and its N-substituted derivatives AO-128, validoxylamine G, and validamycin G via branched-chain inosose derivatives*. The Journal of Organic Chemistry, 1992. **57**(13): p. 3651-3658.
27. Fukase, H. and S. Horii, *Synthesis of a branched-chain inosose derivative, a versatile synthon of N-substituted valioline derivatives from D-glucose*. The Journal of Organic Chemistry, 1992. **57**(13): p. 3642-3650.
28. Kumar, B.S., G.P. Mishra, and B.V. Rao, *Synthesis of some carbahexopyranoses using Mn/CrCl₃ mediated domino reactions and ring closing metathesis*. Tetrahedron, 2016. **72**(15): p. 1838-1849.
29. Ogawa, S., et al., *Convenient synthesis of (+)-valioline and (-)-1-epi-valioline from (-)-vibo-quercitol*. Organic & biomolecular chemistry, 2004. **2**(6): p. 884-889.
30. Ogawa, S. and M. Kanto, *Synthesis of valioline and some precursors for bioactive carboglycosylamines from (-)-vibo-quercitol produced by biogenesis of myo-inositol*. Journal of natural products, 2007. **70**(3): p. 493-497.
31. Jagdhane, R.C. and M.S. Shashidhar, *A formal synthesis of valioline from myo-inositol*. Tetrahedron, 2011. **67**(41): p. 7963-7970.
32. Shing, T.K. and L.H. Wan, *Enantiospecific Syntheses of Valiolamine and its (1R),(2R),(1R, 2R) Diastereomers from (-) - Quinic Acid*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1995. **34**(15): p. 1643-1645.

33. Shing, T.K. and L.H. Wan, *Facile Syntheses of Valiolamine and Its Diastereomers from (-)-Quinic Acid. 1 Nucleophilic Substitution Reactions of 5-(Hydroxymethyl) cyclohexane-1, 2, 3, 4, 5-pentol*. *The Journal of Organic Chemistry*, 1996. **61**(24): p. 8468-8479.
34. Lo, H.-J., et al., *A C2-Symmetric Pool Based Flexible Strategy: An Enantioconvergent Synthesis of (+)-Valiolamine and (+)-Valienamine*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2012. **2012**(14): p. 2780-2785.
35. Linker, T., *The Jacobsen–Katsuki epoxidation and its controversial mechanism*. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1997. **36**(19): p. 2060-2062.
36. Katsuki, T. and V. Martin, *Asymmetric epoxidation of allylic alcohols: the Katsuki–Sharpless epoxidation reaction*. *Organic Reactions*, 2004. **48**: p. 1-299.
37. Baudin, J., et al., *Stereochemistry of direct olefin formation from carbonyl compounds and lithiated heterocyclic sulfones*. *Bulletin de la Société chimique de France*, 1993. **130**(6): p. 856-878.
38. santé, O.m.d.l. *Diabète sucré*. (s.d.); Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/>.
39. Kita, Y., et al., *Hypervalent iodine-induced nucleophilic substitution of para-substituted phenol ethers. Generation of cation radicals as reactive intermediates*. *Journal of the American Chemical Society*, 1994. **116**(9): p. 3684-3691.