

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PREMIÈRES SYNTHÈSES ÉNANTIOSÉLECTIVES
DE LA (-)-PSILOTINE ET DE SES ANALOGUES

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE ÈS SCIENCES EN CHIMIE

PAR
JULIEN MARTEL

00000

OCTOBRE 2010

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.01-2006). 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.»

Tout est poison, rien n'est poison,
c'est la dose qui fait le poison!

- Paracelse -

Je prends beaucoup plus de plaisir
à m'instruire moi-même que non pas
à mettre par écrit le peu que je sais.

- René Descartes -

Une fortune est plus à l'abri dans
une tête que dans un sac.

- Félix Leclerc -

REMERCIEMENTS

Je voudrais d'abord remercier M. le professeur René Roy de m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir donné l'entière liberté dans le choix d'un projet de maîtrise qui aurait toutes les chances de me passionner. Je voudrais aussi souligner sa grande disponibilité et sa participation toujours constante dans la recherche ainsi que ses idées et ses conseils éclairés. Merci René d'avoir été un guide exceptionnel.

Je tiens remercier particulièrement le Dr. Denis Giguère de m'avoir appris le métier de chercheur en chimie organique. Il m'a appris la persévérance qui fait un bon chimiste et je lui en serai toujours reconnaissant. Merci Denis d'avoir été le meilleur organicien avec qui j'ai eu la chance d'avoir travaillé et merci pour ta folie, ton humour et ton support. Bonne chance chez Nicolaou.

Je voudrais remercier le Dr. Yoann Chabre pour ses suggestions concernant mes obstacles de synthèse et pour son aide au labo. Merci Yo de m'avoir fait découvrir un monde musical enrichissant et pour ton humour français. Merci d'être à l'écoute.

Je veux remercier Alex Papadopoulos et Tze Chieh Shiao pour leur support technique sans égal et pour leur aide tant au niveau des produits que du matériel de labo. Merci d'être les piliers du labo et d'être présents pour donner un coup de main.

J'aimerais remercier Sylvain Rocheleau d'avoir été mon partenaire de hotte pendant plus de 2 ans. Merci de m'écouter et de t'être jamais plaint pendant tout ce temps, j'étais capable de le faire pour deux ! J'espère que cette amitié perdurera longtemps. Je n'oublie pas mes collègues Jacques, Philippe, François. Merci pour l'ambiance joyeuse de tous les jours, pour les réflexions et les cogitations qu'ont suscitées nos discussions. Merci à Daniel pour cette amitié sincère. Je te souhaite bonne chance à Chicoutimi.

Merci à tous mes collègues au labo, Subhash, Marie-Christine, Virginie, Patrick, Marie-Hélène, Amira, Alexandre, Sonia et les stagiaires du laboratoire pour leur amitié et pour m'avoir inspiré tout au long de mon cheminement.

Merci à l'équipe du professeur Breau et au Dr. Marc-André Bonin pour avoir fait germer en moi la passion de la chimie organique. Sans vous, je ne serais sûrement pas là où je suis présentement.

Je tiens à remercier mes collègues des autres laboratoires avec qui j'ai forgé de solides amitiés. Merci à vous tous d'être là pour moi.

Je voudrais remercier le personnel de l'UQAM, les techniciennes et le personnel du magasin de chimie pour leur soutien. Merci à Isabelle Rheault pour la spectrométrie de masse et à Hoa Nguyen-Lethanh pour la RMN.

Enfin, je souhaiterais remercier ma mère et mon père de m'avoir soutenu et encouragé pendant toutes mes études. Merci pour tout.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES TABLEAUX.....	x
LISTE DES SCHÉMAS.....	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SYMBOLES.....	xiv
RÉSUMÉ.....	xx
CHAPITRE I	
INTRODUCTION.....	1
1.1 Les glycosides naturels.....	1
1.1.1. L'importance biologique des sucres.....	1
1.1.2. Le cas des galectines.....	3
1.2 Les glycosides phénoliques naturels.....	4
1.2.1. Les flavonoïdes et les flavonoles.....	6
1.3 Les 5,6-dihydropyran-2-ones.....	7
1.4 La (-)-psilotine.....	9
1.4.1. La découverte de la (-)-psilotine.....	9
1.4.2. Les effets biologiques de la (-)-psilotine.....	10
1.4.3. La structure de la (-)-psilotine et les défis synthétiques.....	11
1.4.4. La biosynthèse proposée par Leete et al.....	12
1.4.5. La première synthèse racémique de la (-)-psilotine par Achenbach et Witzke.....	13
1.4.6. La stéréochimie de la (-)-psilotine et le dichroïsme circulaire.....	16
1.5 La stratégie générale de synthèse de la (-)-psilotine.....	17
1.6 La synthèse d'analogues de la (-)-psilotine.....	18
1.7 Le but de la présente recherche.....	19
1.7.1. Objectifs généraux.....	19
1.7.2. Objectifs spécifiques.....	19
CHAPITRE II	
TENTATIVES DE SYNTHÈSE DE LA (-)-PSILOTINE.....	21
2.1 Introduction.....	21
2.2 Première tentative de synthèse de la (-)-psilotine.....	21
2.2.1. Première rétrosynthèse proposée.....	21
2.2.2 Synthèse de l'aglycone (<i>S</i>)-psilotinine 6	23
2.2.2.1. Préparation de la <i>p</i> -(<i>t</i> -butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde 19	23

2.2.2.2. Alkylation stéréosélective d'aldéhyde par le complexe titane/BINOL.....	24
2.2.2.3. Alkylation de Keck de l'aldéhyde 19	26
2.2.2.4. Détermination de la stéréosélectivité de l'alkylation de Keck...	27
2.2.2.5. Formation du cycle 5,6-dihydropyran-2-one.....	29
2.2.2.6. Clivage de l'éther silylé phénolique.....	31
2.2.3. Préparation du donneur de glycosyle muni de groupements chloroacétyles 16	32
2.2.3.1. Description du groupement protecteur chloroacétyle.....	33
2.2.4. Glycosidation avec assistance anchimérique.....	34
2.2.5. Tentatives de glycosylation avec le donneur de glycosyle muni de groupements chloroacétyles 16	35
2.3 Deuxième tentative de synthèse de la (-)-psilotine.....	37
2.3.1. La deuxième rétrosynthèse proposée.....	37
2.3.2. Préparation de l'époxyde de glucal 29 comme donneur de glycosyle....	39
2.3.2.1 Préparation du bromo 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -acétyl- α -D-glucopyranose 32	39
2.3.2.2. Explication de l'effet anomérique.....	39
2.3.2.3. Élimination réductrice au zinc.....	40
2.3.2.4. Préparation du glucal muni d'éthers silylés 30	41
2.3.2.5. La formation d'époxyde par l'OXONE.....	42
2.3.2.6. Tentatives d'époxydation du 3,4,6-tri- <i>O</i> -(<i>t</i> -butyldiméthylsilyl)-D-glucal 30	43
2.3.3. L'addition nucléophile sur l'époxyde de glucal.....	44
2.4 Conclusion.....	45

CHAPITRE III

PREMIÈRE SYNTHÈSE DE LA (-)-PSILOTINE ET DE LA (-)-6-ÉPIPSILOTINE.....	47
3.1 Introduction.....	47
3.2 Première synthèse énantiosélective de la (-)-psilotine.....	47
3.2.1. Troisième rétrosynthèse proposée.....	47
3.2.2. Glycosylation d'aryles par catalyse de transfert de phase.....	49
3.2.3. Synthèse de l'aldéhyde 17 comme substrat pour l'alkylation.....	50
3.2.3.1. Détermination de la configuration de la position anomérique.	52
3.2.4. Alkylation de Keck de l'aldéhyde 36	53
3.2.5. Formation du cycle 5,6-dihydropyran-2-one.....	54
3.2.6. Étape finale de déprotection des éthers silylés.....	55
3.3 Deuxième synthèse énantiosélective de la (-)-psilotine.....	56

3.3.1. Quatrième rétrosynthèse proposée.....	56
3.3.2. Préparation du donneur de glycosyle muni de groupements acétyles 40	57
3.3.3. Glycosylation avec le donneur de glycosyle muni de groupements acétyles 40	58
3.3.4. Déacétylation sélective aux sucres.....	59
3.3.5. Étape finale de déprotection des groupements acétyles.....	61
3.4 Conclusion.....	62
CHAPITRE IV	
SYNTHÈSES D'ANALOGUES DE LA (-)-PSILOTINE.....	63
4.1 Introduction.....	63
4.2 Synthèse d'analogues glycosidiques de la (-)-psilotine.....	63
4.2.1. Synthèse des dérivés D-galactosylés et D-mannosylés.....	63
4.2.2. Synthèse du dérivé hydrogéné 49	64
4.3 Dérivatisation de la (-)-psilotine.....	65
4.3.1. Le couplage de Heck.....	65
4.3.2. Tentatives de couplage de Heck.....	66
4.4 Conclusion.....	67
CHAPITRE V	
CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES.....	68
CHAPITRE VI	
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	70
6.1 Généralités.....	70
6.1.1. Solvants.....	70
6.1.2. Chromatographies.....	71
6.1.3. Analyses physico-chimiques.....	71
6.1.4. Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	72
6.2 Protocoles généraux.....	73
6.2.1. Protocole A : Procédure générale d'allylation de Keck.....	73
6.2.2. Protocole B : Procédure générale de couplage avec le chlorure d'acide (<i>R</i>)-(-)- α -acétylmandélique.....	73
6.2.3. Protocole C : Procédure générale d'acryloylation.....	74
6.2.4. Protocole D : Procédure générale de métathèse de fermeture de cycle.....	74
6.2.5. Protocole E : Procédure générale de clivage d'éther silylé phénolique.....	75
6.2.6. Protocole F : Procédure générale de formation de trichloroacétimide.....	75

6.2.7. Protocole G : Procédure générale de clivage d'éther silylé glycosidique.....	75
6.2.8. Protocole H : Procédure générale de glycosidation avec assistance anchimérique.....	76
6.2.9. Protocole I : Procédure générale de clivage sélectif des groupements acétyles glycosidiques.....	76
6.3 Modes opératoires et caractérisation.....	76

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Exemples de l'importance biologique des sucres.....	2
Figure 1.2	Plusieurs exemples de produits naturels glycosylés.....	3
Figure 1.3	Image modélisée d'un galactoside lié au site actif de la galectine-3 ⁵	4
Figure 1.4	Plusieurs exemples de glycosides d'aryles naturels.....	5
Figure 1.5	Plusieurs exemples de glycosides de flavonoïdes et de flavonols.....	7
Figure 1.6	La structure des 5,6-dihydropyran-2-ones.....	8
Figure 1.7	Plusieurs exemples de 5,6-dihydropyran-2-ones naturelles.....	8
Figure 1.8	<i>Psilotum nudum</i> et certains de ses constituants apparentés à la (-)-psilotine.....	9
Figure 1.9	La (-)-psilotine.....	12
Figure 1.10	Le mélange anomérique de diastéréoisomères obtenu après la glycosylation par Achenbach et Witzke ¹⁴	14
Figure 1.11	Effet du dichroïsme circulaire.....	16
Figure 2.1	Les acides de Mosher.....	28
Figure 2.2	Détermination du ratio diastéréomérique de l'allylation de Keck.....	29
Figure 2.3	Quelques catalyseurs de métathèse disponibles commercialement.....	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1	Activité inhibitrice de la (-)-psilotine : valeurs de ID ₅₀ pour la germination des semences et la croissance des semis par la (-)-psilotine ¹¹	10
Tableau 1.2	Effet de la (-)-psilotine sur l'alimentation des larves au 3 ^{ème} stade de leur développement ¹²	11
Tableau 1.3	Effet de la (-)-psilotine (0,1%) sur les paramètres de développement de <i>Ostrinia nubilalis</i> ¹²	11
Tableau 1.4	Valeur de dichroïsme circulaire pour les 4 épimères obtenus par Achenbach et Witzke ¹⁴	16
Tableau 2.1	Résultats de quelques allylations énantiosélectives sur différents aldéhydes catalysées par le complexe titane/BINOL ^{17a}	25
Tableau 2.2	Résultats des tentatives de glycosylation avec le donneur de glycosyle muni de groupement chloroacétyles 16	37
Tableau 3.1	Données mesurées de la (-)-psilotine synthétique comparées à celles rapportées pour le produit naturel ^{10a}	56
Tableau 3.2	Résultats de quelques <i>O</i> -déacétylation de glycosides phénoliques substitués en <i>para</i> avec la méthode de Liu et al ⁴⁶	60

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.1	La biosynthèse proposée par Leete et al. de la (-)-psilotine 7 ¹³	12
Schéma 1.2	Synthèse racémique de l'aglycone (<i>R/S</i>)-psilotinine 6 par Achenbach et Witzke ¹⁴	13
Schéma 1.3	La glycosylation de l'aglycone (<i>R/S</i>)-psilotinine 6 par Achenbach et Witzke ¹⁴	15
Schéma 1.4	Stratégie générale de synthèse de la (-)-psilotine.....	18
Schéma 1.5	Stratégie de synthèse des analogues de la (-)-psilotine.....	19
Schéma 2.1	Première rétrosynthèse proposée de la (-)-psilotine 7	23
Schéma 2.2	Synthèse de la <i>p</i> -(<i>t</i> -butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde 19	24
Schéma 2.3	L'allylation stéréosélective d'aldéhyde de Keck et un état de transition proposé ¹⁸	26
Schéma 2.4	Allylation de Keck de l'aldéhyde 19 générant les alcools homoallyliques 18 et <i>ént</i> - 18	27
Schéma 2.5	Préparation du chlorure d'acide (<i>R</i>)-(-)- α -acétylmandélique 21	28
Schéma 2.6	Synthèse des dérivés (<i>R</i>)-(-)- α -acétylmandéloylés 22 et 23	29
Schéma 2.7	Synthèse des 5,6-dihydropyran-2-ones 24 et <i>ént</i> - 24	31
Schéma 2.8	Clivage de l'éther silylé phénolique et formation de la (<i>S</i>)-psilotinine 6 et de la (<i>R</i>)-psilotinine <i>ént</i> - 6	32
Schéma 2.9	Synthèse du donneur de glycosyle muni de groupements chloroacétyles 16 ²⁵	33
Schéma 2.10	Mécanisme de la glycosidation avec assistance anchimérique ²⁸	35
Schéma 2.11	Voie anticipée pour la synthèse de la (-)-psilotine 7 à l'aide du donneur de glycosyle muni de groupements chloroacétyles 16	36
Schéma 2.12	Deuxième rétrosynthèse proposée de la (-)-psilotine 7	38
Schéma 2.13	Synthèse du bromo 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -acétyl- α -D-glucopyranose 32	39

Schéma 2.14	Démonstration des 2 phénomènes observés dans l'effet anomérique...	40
Schéma 2.15	Mécanisme de la réaction d'élimination réductrice au zinc ³²	41
Schéma 2.16	Préparation du glucal muni d'éthers silylés 30	42
Schéma 2.17	Mécanisme d'époxydation par l'OXONE.....	43
Schéma 2.18	Voie anticipée pour la formation de l'époxyde de glucal 29 comme donneur de glycosyle pour la glycosidation avec l'aglycone (<i>S</i>)-psilotinine 6	44
Schéma 2.19	Préparation de l'époxyde de glucal 29	44
Schéma 2.10	Addition nucléophile sur l'époxyde de glucal.....	45
Schéma 3.1	Troisième rétrosynthèse proposée de la (-)-psilotine 7	49
Schéma 3.2	Réaction par catalyse de transfert de phase.....	50
Schéma 3.3	Synthèse de l'aldéhyde 36 comme substrat pour l'allylation stéréosélective de Keck.....	52
Schéma 3.4	Détermination de la configuration de la position anomérique du glycoside 36 à l'aide de la courbe de Karplus ⁴⁴	53
Schéma 3.5	Allylation de Keck de l'aldéhyde 36 générant les alcools homoallyliques 35 et <i>épi</i> - 35	54
Schéma 3.6	Synthèse des 5,6-dihydropyran-2-one 34 et <i>épi</i> - 34	55
Schéma 3.7	Dernière étape de déprotection pour la synthèse de la (-)-psilotine 7 et la (-)-épipsilotine <i>épi</i> - 7	56
Schéma 3.8	Quatrième rétrosynthèse proposée de la (-)-psilotine 7	57
Schéma 3.9	Préparation du donneur de glycosyle muni de groupements acétyles 40	58
Schéma 3.10	Glycosylation avec le donneur de glycosyle muni de groupements acétyles 40	58
Schéma 3.11	Mécanisme proposé de la réaction de <i>O</i> -déacétylation par l'oxyde de dibutylétain.....	60
Schéma 3.12	Étape finale de déprotection des groupements acétyles.....	61

Schéma 4.1	Synthèse des dérivés D-galactosylés et D-mannosylés.....	64
Schéma 4.2	Synthèse de la (-)-psilotine hydrogénée 49	65
Schéma 4.3	La réaction de Heck et son mécanisme ⁴⁷	66
Schéma 4.4	Tentatives de couplage de Heck.....	67

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SYMBOLES

Å	Angstrom
α	Alpha
Ac	Acétyle
Ac ₂ O	Anhydride acétique
acétyl-CoA	Acétyl-coenzyme A
ACN	Acétonitrile
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
AcOH•NH ₂ NH ₂	Acétate d'hydrazine
A. L.	Acide de Lewis
Ag ₂ CO ₃	Carbonate d'argent
AgO	Oxyde d'argent
Ar	Aryle
Arom.	Aromatique
β	Bêta
BF ₃ .Et ₂ O	Étherate de trifluorure de bore
BINOL	1,1'-Binaphtalène-2,2'-diol
Bn	Benzyle
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
Bu ₃ SnAllyle	Tributylstannane d'allyle
Bu ₂ SnO	Oxyde de dibutylétain
BzOH	Acide benzoïque
<i>c</i>	Concentration ou <i>cyclo</i>
C	Carbone
CCl ₃ CN	Trichloroacétonitrile

CCM	Chromatographie sur couche mince
CdCO ₃	Carbonate de cadmium
CHCl ₃	Chloroforme
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CH ₃ CN	Acétonitrile
ClAc	Chloroacétyle
cm	Centimètre
(CO) ₂ Cl ₂	Chlorure d'oxalyle
COSY	« COrelated SpectroscopY » ou spectroscopie de corrélation
CuSO ₄	Sulfate de cuivre
D	Deutérium
DCC	Dicylohexylcarbodiimide
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DIPEA	<i>N,N'</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4- <i>N,N</i> -Diméthylaminopyridine
DMDO	Diméthylodioxyrane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
D ₂ O	Eau deutérée (ou lourde)
émerg.	Émergence
<i>ént</i>	Énantiomère
<i>épi</i>	Épimère
éq.	Équivalent
EtOAc	Acétate d'éthyle
Et ₂ O	Éther diéthylique
EtOH	Éthanol
Et ₃ N	Triéthylamine

Fig.	Figure
glac.	Glacial
h	Heure
H	Hydrogène
H ₂	Dihydrogène
H ₂ O	Eau
HBr	Acide bromohydrique
HCl	Acide chlorhydrique
HgCl ₂	Chlorure de mercure(II)
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	« High Performance Liquid Chromatography » ou chromatographie liquide à haute performance
Hz	Hertz
I ₂	Iode
IC ₅₀	Concentration en inhibiteur provoquant 50% d'inhibition
ID ₅₀	Concentration en inhibiteur provoquant 50% d'effet apparent
IES	« Ionization by Electrospray » ou ionisation par nébulisation
Imid.	Imidazole
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
KHSO ₅	Monopersulfate de potassium
Litt.	Littérature

M	Molarité ; concentration (mol/L)
MALDI-TOF	« Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight » ou désorption/ionisation par laser assisté par une matrice. – temps de vol
malonyl-CoA	Malonyl-coenzyme A
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeI	Iodométhane
MeOH	Méthanol
MeONa	Méthanolate de sodium
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
min.	Minute
mL	Millilitre
mM	Millimolaire (mmol/L)
mmol	Millimole
<i>m/z</i>	Rapport masse/charge
NaBH ₄	Borohydrure de sodium
NaCl	Chlorure de sodium
Na ₂ CO ₃	Carbonate de sodium
NaH	Hydrure de sodium
NaHCO ₃	Hydrogénocarbonate de sodium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
nm	Nanomètre
nM	Nanomolaire
NOE	Effet Overhauser nucléaire
nuc.	Nucléophile

ϕ	Angle dièdre
P	Groupement protecteur
Pd(0)	Palladium(0)
Pd(II)L _n	Palladium(II) muni de n ligand(s)
Pd/C	Palladium sur charbon
Pd(OAc) ₂	Acétate de palladium(II)
p. f.	Point de fusion
Ph	Phényle
PPh ₃	Triphénylphosphine
ppm	Partie par million
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
Pyr.	Pyridine
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
σ^*	Orbitale anti-liante
SM (ESI)	Spectrométrie de masse (nébulisation)
SMHR	Spectrométrie de masse haute résolution
S _N	Sustitution nucléophile
SOCl ₂	Chlorure de thionyle
T. M.	Tamis moléculaire
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAHS	Sulfate de tétrabutylammonium hydrogéné
TBS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
TES	Triéthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TfOH	Acide trifluorométhanesulfonique
THF	Tétrahydrofurane

TiCl ₂	Chlorure de titane(II)
Ti(OiPr) ₄	Tétraisopropoxyde de titane(IV)
TosCl	Chlorure de <i>p</i> -toluènesulfonate
t. p.	Température pièce
μL	Microlitre
μM	Micromolaire
UV	Ultraviolet
X	Halogénure

RÉSUMÉ

La présence des sucres dans le milieu biologique est indéniable. Ils font partie intégrante des mécanismes vitaux du corps humains mais aussi des autres êtres vivants comme les arbres, les plantes et les bactéries. Les produits naturels comportant une ou même plusieurs unités glycosidiques sont connus depuis longtemps. Cependant, le rôle biologique que jouent ces segments n'est pas toujours clair et mérite une attention particulière. Un exemple du rôle remarquable des sucres dans les rouages de la vie est celui des galectines-1 et -3 qui influencent entre autre l'apoptose des cellules. Plus précisément, les glycosides phénoliques dont font partie les familles des flavonoïdes et des flavonoles présentent une pléiade de composés actifs affichant de fortes capacités antioxydantes ainsi que d'innombrables propriétés biologiques intéressantes. De leur côté, les 5,6-dihydropyran-2-ones, un hétérocycle de la catégorie des lactones, est un motif que l'on retrouve aussi dans une panoplie d'agents thérapeutiques. La (-)-psilotine est un produit naturel dont la structure est composée d'un glycoside phénolique et où l'aglycone est muni d'un cycle 5,6-dihydropyran-2-one. Jusqu'à maintenant, son effet connu est le ralentissement de la croissance des insectes et des plantes. Seule une synthèse racémique de ce composé avait été accomplie avant le début de ce projet. Des stratégies de synthèse ont donc été planifiées afin d'obtenir la (-)-psilotine de façon énantiosélective et de produire des dérivés analogues afin d'étudier le comportement biologique complet de cette famille de composés. La première voie, qui avait comme étapes clés une allylation stéréosélective de Keck, l'utilisation de groupements protecteurs de type chloroacétyle et une glycosidation avec assistance anchimérique, n'a pas porté fruit mais elle a tout de même permis de synthétiser efficacement le segment aglycone de façon énantiosélective. La deuxième voie se vouait à la glycosylation de ce même segment aglycone mais avec un époxyde de glucal formé notamment grâce à une élimination réductrice au zinc et une époxydation par l'OXONE. La synthèse s'est arrêtée à la formation d'un glucal silylé qui pourra toujours être utilisé pour d'autres travaux. La troisième stratégie employée représente la première synthèse achevée de la (-)-psilotine en ayant comme étapes clés plusieurs réactions déjà employées dans la première tentative mais aussi la glycosylation par catalyse de transfert de phase et l'utilisation de d'éthers silylés comme groupements protecteurs. La quatrième voie s'avère être la deuxième synthèse de la (-)-psilotine. Cette fois, le segment aglycone est glycosylé efficacement et une réaction cruciale de clivage sélectif aux groupements acétyles situés sur une unité glycosidique est employée avec succès pour une seconde synthèse très avantageuse de la (-)-psilotine. En employant cette approche, la production d'analogues s'est enchaînée avec des modifications au niveau saccharidique et au niveau du segment aglycone afin de générer une gamme de molécules pour une batterie de tests biologiques.

Mots clés : produit naturel, glycoside phénolique, 5,6-dihydropyran-2-one, (-)-psilotine, synthèse énantiosélective, allylation de Keck, glycosylation avec assistance anchimérique, glycosylation par transfert de phase, clivage sélectif aux sucres des groupements acétyles.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Les glycosides naturels

1.1.1. L'importance biologique des sucres

En plus d'être présents partout dans la nature, les sucres jouent un rôle essentiel dans les mécanismes biologiques de tous les êtres vivants. Plus près de nous, on les retrouve dans l'ADN, les parois cellulaires, les glycoprotéines, les bactéries qui tapissent notre système digestif ou notre groupe sanguin, sans parler de notre alimentation et des molécules impliquées dans notre métabolisme énergétique (fig. 1.1). Les glycosides naturels sont un rouage important de la vie. Des familles entières de molécules glycosylées ont été découvertes dans plusieurs lignées de bactéries ou dans de nombreux groupes de plantes. Plusieurs de ces produits naturels sont reconnus comme ayant des propriétés biologiques intéressantes.¹

¹ a) Ono, M.; Shiono, Y.; Yanai, Y.; Fujiwara, Y.; Ikeda, T.; Nohara, T., A New Steroidal Glycoside and a New Phenyl Glycoside from a Ripe Cherry Tomato, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1499-1501. b) Thibodeaux, Christopher J.; III, Charles E. M.; Liu, H.-w., Natural-Product Sugar Biosynthesis and Enzymatic Glycodiversification, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9814-9859. c) Barbara, S.; David, M. R.; Alexander, P.; Sithes, L.; William, T. C.; Ilya, R., A natural history of botanical therapeutics, *Metab., Clin. Exp.* **2008**, *57*, S3-S9. d) Yu, B.; Zhang, Y.; Tang, P., Carbohydrate Chemistry in the Total Synthesis of Saponins, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5145-5161. e) Saint-Jore-Dupas, C.; Faye, L.; Gomord, V., From planta to pharma with glycosylation in the toolbox, *Trends Biotechnol.* **2007**, *25*, 317-323. f) Dembitsky, Valery M., Chemistry and Biodiversity of the Biologically Active Natural Glycosides, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 673-781. g) Mithen, R., Glucosinolates – biochemistry, genetics and biological activity, *Plant Growth Regul.* **2001**, *34*, 91-103.

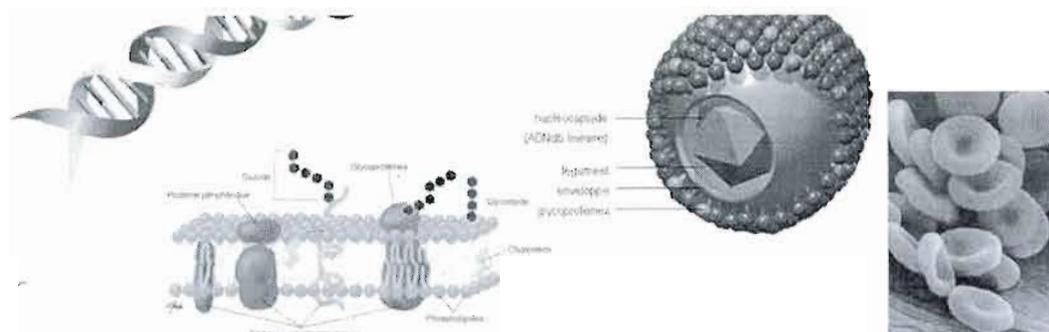


Figure 1.1 Exemples de l'importance biologique des sucres

Les produits naturels glycosylés (fig. 1.2) sont connus depuis plusieurs centaines d'années. Cependant, la recherche qui est portée sur le rôle précis de ces segments saccharidiques tend souvent à se faire rare. Généralement, la fonction attribuée au groupement glycosidique d'un médicament est relié à la pharmacocinétique, c'est-à-dire, l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion du médicament en question. Il n'est pas rare que des chimistes ajoutent des sucres sur des composés actifs pour augmenter la solubilité du médicament dans l'eau par exemple, ce qui souvent a pour effet d'augmenter sa biodisponibilité.²

² a) Ernst, B.; Magnani, J. L., From carbohydrate leads to glycomimetic drugs, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 661-677. b) Kren, V.; Ezanka, T., Sweet antibiotics - the role of glycosidic residues in antibiotic and antitumor activity and their randomization, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 858-889. c) Fu, Y.-L.; Yu, Z.-Y.; Tang, X.-M.; Zhao, Y.; Yuan, X.-L.; Wang, S.; Ma, B.-P.; Cong, Y.-W., Pennogenin glycosides with a spirostanol structure are strong platelet agonists: structural requirement for activity and mode of platelet agonist synergism, *J. Thromb. Haemost.* **2008**, *6*, 524-533. d) Infanzato, A.; Peri, G.; Doni, A.; Garlanda, C.; Mantovani, A.; Bastone, A.; Carpentieri, A.; Amoresano, A.; Pucci, P.; Roos, A.; Daha, M. R.; Vincenti, S.; Gallo, G.; Carminati, P.; De Santis, R.; Salvatori, G., Structure and Function of the Long Pentraxin PTX3 Glycosidic Moiety: Fine-Tuning of the Interaction with C1q and Complement Activation. *Biochemistry* **2006**, *45*, 11540-11551. e) Thorson, J. S.; Vogt, T., Glycosylated Natural Products dans *Carbohydrate-Based Drug Discovery*, Prof. Dr. Chi-Huey, W., Ed. **2005**; pp 685-711. f) Ikeda, T.; Miyashita, H.; Kajimoto, T.; Nohara, T., Synthesis of neosaponins having an $[\alpha]$ -l-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- $[\alpha]$ -l-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-d-glucopyranosyl glyco-linkage. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2353-2356. g) Shimamoto, T.; Imajo, S.; Honda, T.; Yoshimura, S.; Ishiguro, M., Structure-activity relationship study on N-glycosyl moieties through model building of DNA and ellipticine N-glycoside complex. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1331-1334.

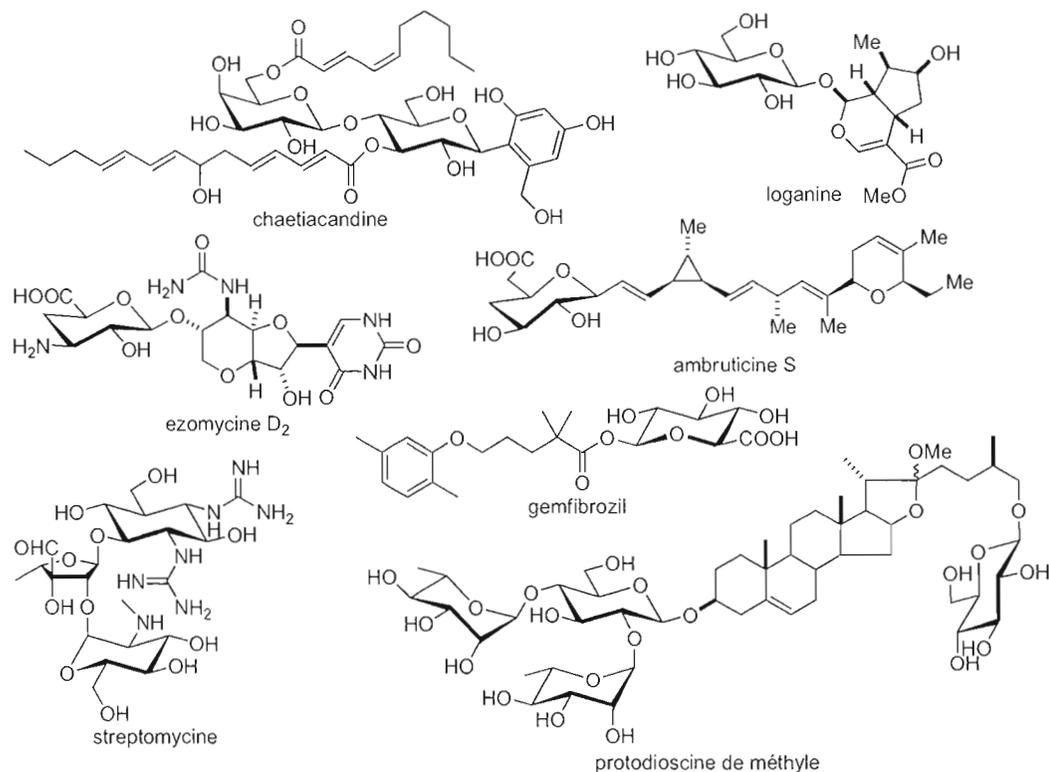


Figure 1.2 Plusieurs exemples de produits naturels glycosylés

1.1.2. Le cas des galectines

Un exemple concret de l'effet biologique complexe qu'ont les composés glycosylés dans les mécanismes cellulaires est celui des galectines. Les galectines sont des protéines de type lectine et elles ont la particularité de reconnaître les β -galactosides (fig. 1.3). De ces galectines, 14 ont été découvertes chez les mammifères jusqu'à maintenant.³ Elles jouent plusieurs rôles dans le corps humain, elles agissent sur la croissance des cellules, l'apoptose, l'adhésion des cellules, la sécrétion des cytokines, elles participent à la réponse inflammatoire, elles influencent la progression des tumeurs et des métastases. Les galectines n'ont pas tous ces rôles à la fois, la galectine-1 a un effet pro-apoptotique et elle active la production de lymphocytes T alors que galectine-3 a un effet anti-apoptotique et elle

³ Salameh, B. A.; Sundin, A.; Leffler, H.; Nilsson, U. J., Thioureido N-acetyllactosamine derivatives as potent galectin-7 and 9N inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1215-1220.

désactive la production de ces mêmes lymphocytes T.⁴ La synthèse de composés β -galactosylés qui auraient la capacité d'inhiber sélectivement certaines de ces galectines pourrait avoir un effet important sur des paramètres biologiques précis qui sont souvent surexprimés dans des cas de cancer par exemple.

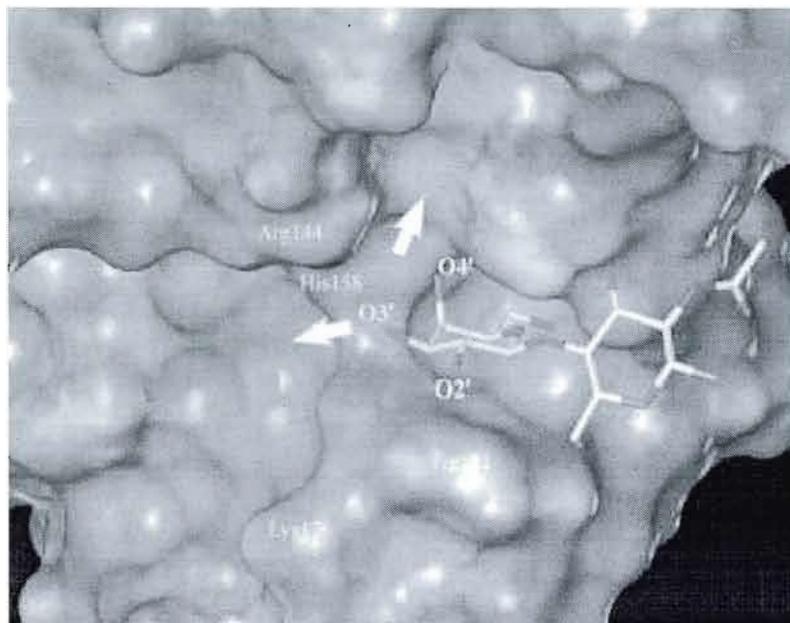


Figure 1.3 Image modélisée d'un galactoside lié au site actif de la galectine-3⁵

1.2 Les glycosides phénoliques naturels

D'un point de vue plus spécifique, les glycosides phénoliques ou glycosides d'aryles ont été découverts dans les plantes il y a plus de 150 ans. En 1845, Piria isole la salicine à partir d'espèces de plantes (*Populus* et *Spiraea*), il prouva que la salicine était la combinaison

⁴ Rabinovich, G. A.; Baum, L. G.; Tinari, N.; Paganelli, R.; Natoli, C.; Liu, F.-T.; Iacobelli, S., Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol.* **2002**, *23*, 313-320.

⁵ Sörme, P.; Qian, Y.; Nyholm, P.-G.; Leffler, H.; Nilsson, U. J., Low Micromolar Inhibitors of Galectin-3 Based on 3'-Derivatization of *N*-Acetyllactosamine. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 183-189.

du glucose avec la saligénine (alcool *o*-hydroxybenzyle) et depuis, des centaines de glycosides phénoliques naturels ont été découverts (fig. 1.4).⁶

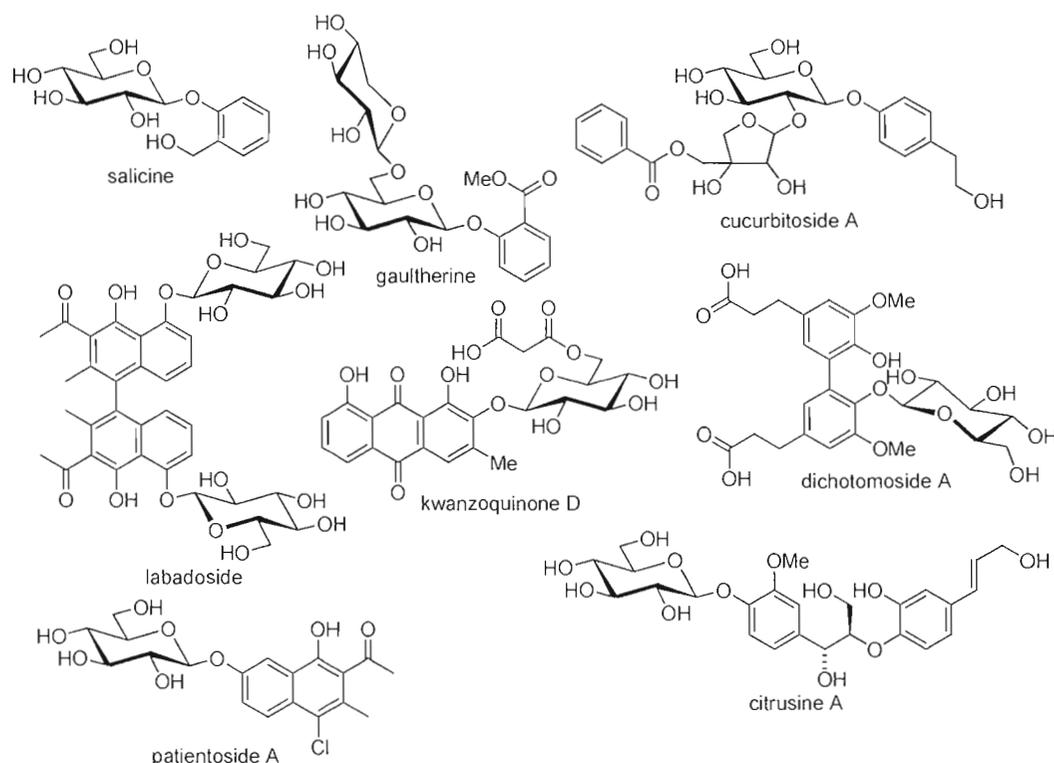


Figure 1.1 Plusieurs exemples de glycosides d'aryles naturels

Parmi cette large gamme de dérivés, plusieurs membres de cette catégorie de molécules ont été recensés comme étant des agents anticancéreux, anti-inflammatoires, cytostatiques, cytotoxiques, antimétaboliques, antiagrégants plaquettaires, antibactériens,

⁶ a) Zhou, Y.-Z.; Qiao, L.; Chen, H.; Li, R.-F.; Hua, H.-M.; Pei, Y.-H., New aromatic glucosides from *Carthamus tinctorius*, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2008**, *10*, 817-821. b) Lin, S.; Wang, S.; Liu, M.; Gan, M.; Li, S.; Yang, Y.; Wang, Y.; He, W.; Shi, J., Glycosides from the Stem Bark of *Fraxinus sieboldiana*, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 817-823. d) Kanchanapoom, T., Aromatic diglycosides from *Cladogynos orientalis*, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 692-696. e) Morikawa, T.; Matsuda, H.; Nishida, N.; Ohgushi, T.; Yoshikawa, M., Structures of New Aromatics Glycosides from a Japanese Folk Medicine, the Roots of *Angelica furcijuga*, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1387-1390. f) Kikuchi, H.; Takahashi, N.; Oshima, Y., Novel aromatics bearing 4-O-methylglucose unit isolated from the oriental crude drug *Bombyx Batryticatus*, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 367-370. g) Hopkinson, S. M., The chemistry and biochemistry of phenolic glycosides, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1969**, *23*, 98-124.

antifongiques, antioxydants ou cardioprotecteurs. Pendant l'Antiquité, les Égyptiens et les Romains avaient en leur possession, des recettes d'infusion de plantes médicinales qui sont en réalité des sources reconnues de ces composés bioactifs.⁷

1.2.1. Les flavonoïdes et les flavonoles

Les flavonoïdes et les flavonoles sont souvent accompagnés de leurs analogues glycosylés dans la nature (fig. 1.5), ces derniers représentent une vaste gamme de glycosides phénoliques. Ils sont communément retrouvés dans les fleurs, les arbres et les plantes qui sont déjà utilisés dans la médecine traditionnelle le plus souvent sous forme d'infusion. Les tests biologiques effectués sur les glycosides de flavone ont démontré d'importantes propriétés antioxydantes ou d'autres affectant le système immunitaire, le facteur de croissance neural ou l'inhibition de la xanthine oxydase. Récemment, un nombre important de glycosides de flavonoles ont été découverts, la détermination de leur structure est souvent compliquée car ils sont fréquemment dotés de plusieurs sucres et de chaînes saccharidiques. Ces nouveaux composés ont aussi montré des propriétés antioxydantes intéressantes mais aussi antileishmaniales (fièvre noire), antiplasmodales (paludisme), cytotoxiques, hépatoprotectrices et même inhibitrices de la synthèse de protéines, certains dérivés influencent la prolifération des cellules humaines.⁸

⁷ a) Hung, T. M.; Dang, N. H.; Kim, J. C.; Choi, J. S.; Lee, H. K.; Min, B.-S., Phenolic glycosides from *Alangium salviifolium* leaves with inhibitory activity on LPS-induced NO, PGE2, and TNF-[alpha] production, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4389-4393. b) Zhang, B.; Li, J.-B.; Zhang, D.-M.; Ding, Y.; Du, G.-H., Analgesic and Anti-inflammatory Activities of a Fraction Rich in Gaultherin Isolated from *Gaultheria yunnanensis*, *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 465-469. c) Dembitsky, V., Astonishing diversity of natural surfactants: 5. Biologically active glycosides of aromatic metabolites, *Lipids* **2005**, *40*, 869-900. d) Matsuda, H.; Morikawa, T.; Tao, J.; Ueda, K.; Yoshikawa, M., Bioactive Constituents of Chinese Natural Medicines. VII. Inhibitors of Degranulation in RBL-2H3 Cells and Absolute Stereostructures of Three New Diarylheptanoid Glycosides from the Bark of *Myrica rubra*, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 208-215.

⁸ a) Lee, T.-H.; Chiang, Y.-H.; Chen, C.-H.; Chen, P.-Y.; Lee, C.-K., A new flavonol galloylrhamnoside and a new lignan glucoside from the leaves of *Koelreuteria henryi* Dummer, *J. Nat. Med.* **2009**, *63*, 209-214. b) Veitch, N. C.; Grayer, R. J., Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 555-611. c) Wang, G.-J.; Tsai, T.-H.; Lin, L.-C., Prenylflavonol, acylated flavonol glycosides and related compounds from *Epimedium sagittatum*, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2455-2464. d) Malikov, V. M.; Yuldashev, M. P., Phenolic Compounds of Plants of the *Scutellaria* L. Genus. Distribution, Structure, and Properties, *Chem. Nat. Compd.* **2002**, *38*, 358-406.

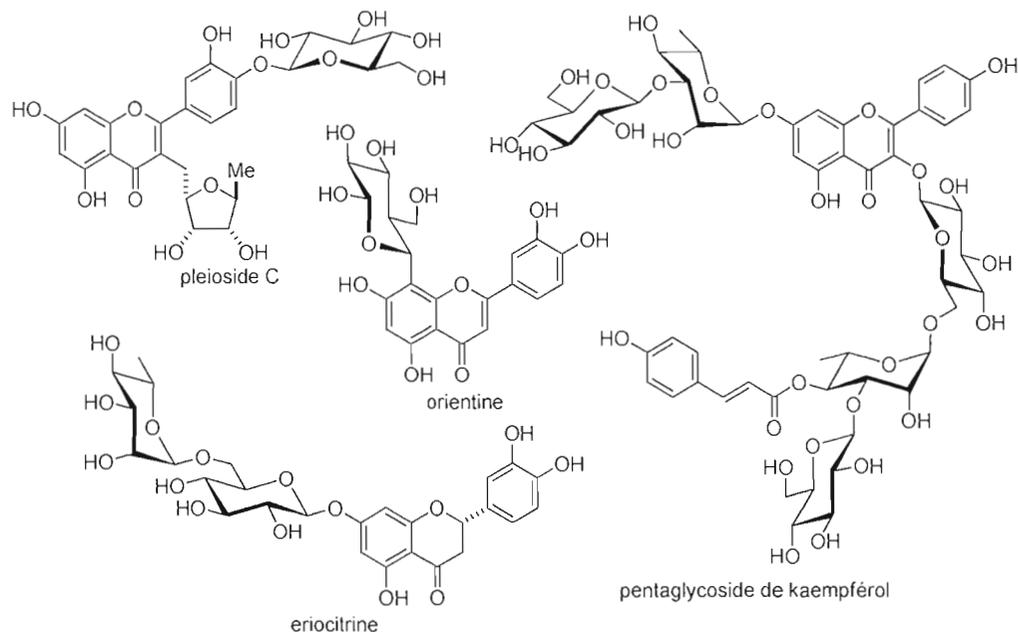


Figure 1.2 Plusieurs exemples de glycosides de flavonoïdes et de flavonols

1.3 Les 5,6-dihydropyran-2-ones

Les lactones sont des hétérocycles incluant un ester, ce motif structural est très commun en chimie organique synthétique. On en retrouve abondamment dans les produits naturels comme notamment sous forme de 5,6-dihydropyran-2-one (fig. 1.6). Cet hétérocycle est une lactone à 6 membres où le carbonyle de la fonction ester est conjugué avec une double liaison, les positions 5 et 6 ne sont pas insaturées et sont souvent substituées par divers groupements. Ils font partie de plusieurs composés biologiquement actifs qui sont des cibles d'intérêt chimique et pharmaceutique. Plusieurs de ces dérivés naturels et même synthétiques sont reconnus comme ayant des effets antibactériens, cytotoxiques, inhibiteurs de la protéase du VIH, inducteur de l'apoptose, antileucémiques, vasodilatateurs et encore plusieurs autres (fig. 1.7). Certains de ces effets sont soupçonnés d'être en partie dus à la

présence de la double liaison conjuguée avec le carbonyle de l'ester que l'on appelle aussi accepteur de Michael.⁹

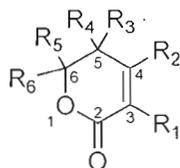


Figure 1.3 La structure des 5,6-dihydropyran-2-ones

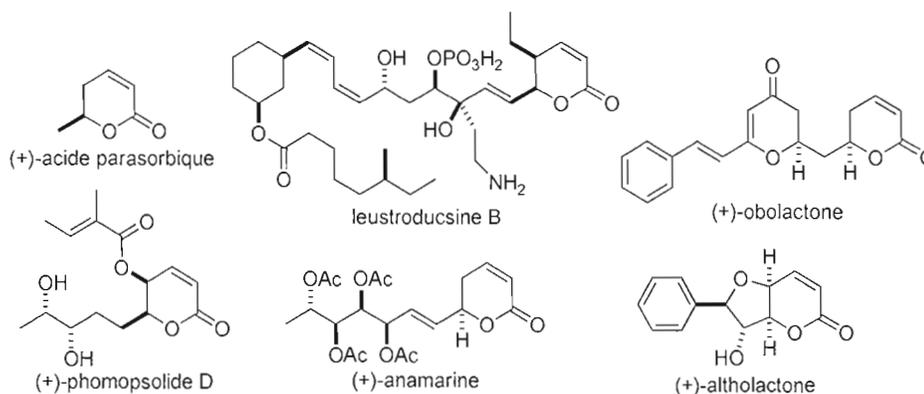


Figure 1.4 Plusieurs exemples de 5,6-dihydropyran-2-ones naturelles

⁹ a) Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Falomir, E., Stereoselective syntheses of naturally occurring 5,6-dihydropyran-2-ones, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2929-2958. b) Ouedraogo, M.; Carreyre, H.; Vandebrouck, C.; Bescond, J.; Raymond, G.; Guissou, I.-P.; Cognard, C.; Becq, F.; Potreau, D.; Cousson, A.; Marrot, J.; Coustard, J.-M., Structure Elucidation of a Dihydropyranone from *Tapinanthus dodoneifolius*, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2006-2009. c) de Fátima, Â.; Marquissolo, C.; de Albuquerque, S.; Carraro-Abrahão, A. A.; Pilli, R. A., Trypanocidal activity of 5,6-dihydropyran-2-ones against free trypomastigotes forms of *Trypanosoma cruzi*, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1210-1213. d) Maxwell, A.; Dabideen, D.; Reynolds, W. F.; McLean, S., Two 6-Substituted 5,6-Dihydropyran-2-ones from *Piper reticulatum*, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 815-816. e) Dickinson, J. M., Microbial pyran-2-ones and dihydropyran-2-ones, *Nat. Prod. Rep.* **1991**, *10*, 71-98.

1.4 La (-)-psilotine

1.4.1. La découverte de la (-)-psilotine

La (-)-psilotine a été isolée pour la première fois en 1965 par l'équipe du professeur Towers et al. à partir des pousses de *psilotum nudum* (psilotaceae) (fig. 1.8). Cette plante se retrouve dans les régions tempérées-chaudes de tous les continents. Cette fougère vascularisée présente des tiges vertes sans feuille ressemblant à des écailles avec une ramification dichotomique, elle peut atteindre 50 cm de haut. Dans la même plante, on retrouve aussi de l'amentoflavone et ses glycosides, des glycosides d'apigénine, des acides de coumarines, de la gibbérelline, des lipides, de l'acide psilotique, de l'époxyde de psilotine et des hydroxypsilotines. En médecine traditionnelle, les tiges étaient utilisées pour concocter une infusion ayant des propriétés laxative, purgative, antifongique et analgésique. Les spores de cette fougère étaient utilisés comme poudre de talc. La (-)-psilotine a aussi été découverte dans *Tmesipteris tannensis* de la même famille des psilotaceae.¹⁰

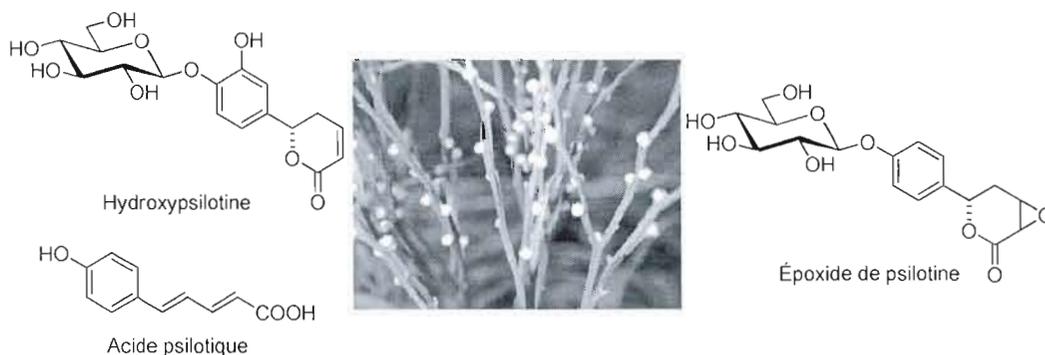


Figure 1.5 *Psilotum nudum* et certains de ses constituants apparentés à la (-)-psilotine

¹⁰ a) McInnes, A. G.; Yoshida, S.; Towers, G. H. N., A phenolic glycoside from *psilotum nudum* (L) griseb. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2939-2946. b) *Psilotum nudum* dans *Medicinal Plants in the South Pacific*, Sotheeswaran, P. S.; Doyle, D. M.; Aalbersberg, P. W.; Cordell, D. G. A., Eds. World Health Organization: Manila, **1998**. c) Tse, A.; Towers, G. H. N., The occurrence of psilotin in *Tmesipteris*, *Phytochemistry* **1967**, *6*, 149.

1.4.2. Les effets biologiques de la (-)-psilotine

En 1976, Siegel¹¹ publia une étude sur les effets biologiques de la (-)-psilotine (tableau 1.1). Ce produit naturel était déjà soupçonné comme étant un inhibiteur de croissance après la détermination de sa structure. Les travaux de Siegel ont montré effectivement que la (-)-psilotine est un inhibiteur de germination et de croissance des semis des plantes. Malgré les hautes concentrations requises pour démontrer l'effet d'inhibition, les résultats ont montré qu'ils sont en-deçà des taux de (-)-psilotine présents dans la plante, soit de 4 à 37 mmol/kg de matière végétale fraîche.

Tableau 1.1 Activité inhibitrice de la (-)-psilotine : valeurs de ID₅₀ pour la germination des semences et la croissance des semis par la (-)-psilotine¹¹

Espèces	Germination	ID ₅₀ (mM) Croissance des semis (7 jours)		
		Poids frais	Longueur des racines	Longueur des pousses
Navet	5,2 ± 0,4	2,2 ± 0,2	1,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2
Oignon	1,6 ± 0,2	3,1 ± 0,2	0,8 ± 0,1	2,6 ± 0,2
Laitue	1,6 ± 0,2	3,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,9 ± 0,1

En 1986, l'équipe de Towers¹² a fait des tests biologiques avec la (-)-psilotine sur des larves de *Ostrinia nubilalis* au troisième stade de leur développement (tableau 1.2). La (-)-psilotine se révèle comme étant un excellent agent anorexique contre les larves de ce papillon. Leurs résultats montrent que l'effet anorexique est efficace à court terme mais qu'au deuxième jour après l'exposition, l'alimentation des larves revient à la normale. Les effets à long terme d'une exposition à la (-)-psilotine (tableau 1.3) a montré d'importants changements au niveau de plusieurs paramètres de développement de ces mêmes papillons, notamment au niveau de la croissance des larves, des nymphes (chrysalides) ainsi qu'une influence sur les périodes de temps avant d'atteindre les stades de développement de la nymphe et de l'émergence des adultes.

¹¹ Siegel, S. M., Inhibitory activity of the phenolic glucoside psilotin and its reversal by gibberellic acid and thiols, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 566-567.

¹² Arnason, J. T.; Philogène, B. J. R.; Donskov, N.; Muir, A.; Towers, G. H. N., Psilotin, an insect feeding deterrent and growth reducer from *Psilotum nudum*, *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 287-289.

Tableau 1.2 Effet de la (-)-psilotine sur l'alimentation des larves au 3^{ème} stade de leur développement¹²

Concentration de (-)-psilotine en ppm	Consommation moyenne/insecte (mg)		
	Jour 1	Jour 2	Jour 3
0	31,3	39,7	31,5
0,3	12,9	59,7	62,6
1,0	7,46	38,2	30,9
3,0	6,32	33,1	31,5
10,0	0	26,1	29,4
30,0	4,42	32,4	27,4

Tableau 1.3 Effet de la (-)-psilotine (0,1%) sur les paramètres de développement de *Ostrinia nubilalis*¹²

Diète	Poids max. larvaire (mg)	Nbre de jour avant la nymphose	Poids de la nymphe (mg)	Durée (j) de la nymphose	% de nymphose	Nbre de jour avant l'émerg. des adultes	% d'émerg. des adultes
contrôle	95,25	29,74	83,32	8,32	95	38,05	95
σ	(26,15)	(3,18)	(10,83)	(2,03)		(2,74)	(100% des nymphes)
0,1%	79,93	42,12	73,42	7,00	40	48,00	25
σ	(30,49)	(7,98)	(19,08)	(2,76)		8,74	(75% des nymphes)

1.4.3. La structure de la (-)-psilotine et les défis synthétiques

La structure de la (-)-psilotine (fig. 1.9) est constituée d'un cycle 5,6-dihydropyran-2-one fixé sur un la partie aglycone, c'est-à-dire, le segment excluant l'hydrate de carbone. Elle est constituée aussi d'un β -D-glucoside phénylique. Malgré la ressemblance de la structure et la présence commune des membres de cette classe de composé dans *psilotum nudum*, la (-)-psilotine ne fait pas partie de la famille des flavonoïdes car l'ester n'est pas conjugué avec le cycle aromatique. La structure de ce produit naturel peut paraître assez simple mais néanmoins, elle n'est pas dénuée de défis synthétiques. D'abord, la stéréochimie en position 6 du cycle 5,6-dihydropyran-2-one doit être contrôlée ainsi que la configuration β en position anomérique. Selon les voies de synthèses employées, la sensibilité aux bases et la réactivité de l'accepteur de Michael limite les choix de réactifs et impose une sélection avisée des groupements protecteurs sur le segment glycosidique.

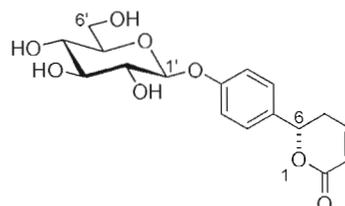
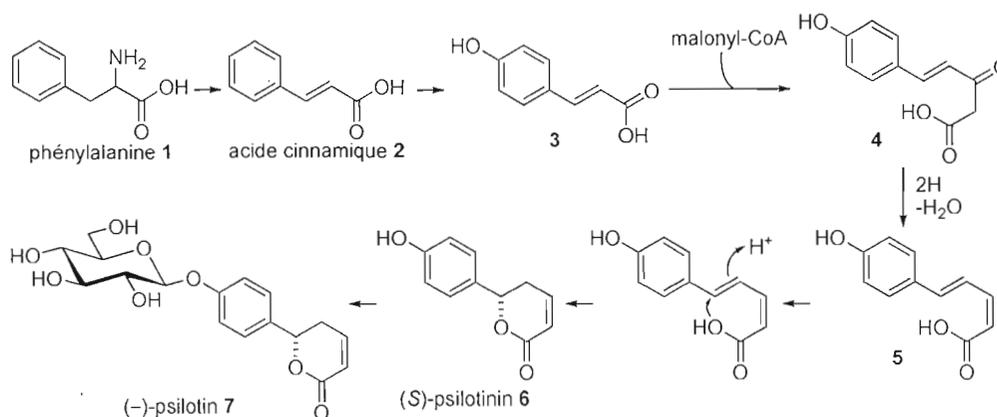


Figure 1.6 La (-)-psilotine

1.4.4. La biosynthèse proposée par Leete et al.¹³

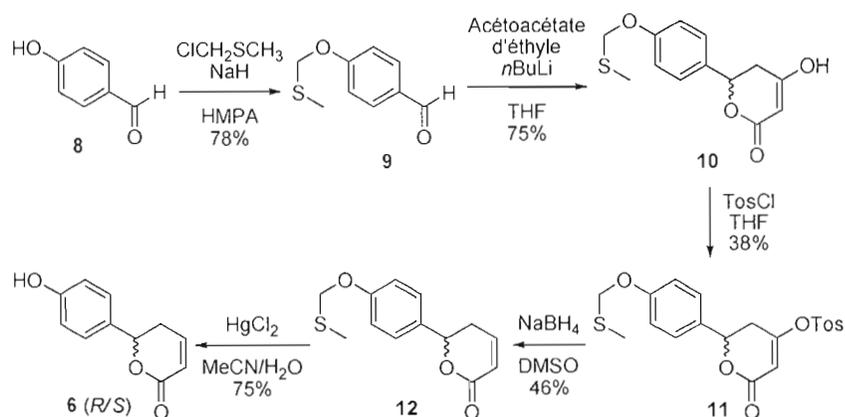
Selon les travaux de Leete et al.¹³, la biosynthèse de la (-)-psilotine (schéma 1.1) commence par la déamination de la phénylalanine **1** pour former l'acide cinnamique **2**. L'ester de coenzyme A et du dérivé hydroxylé d'acide cinnamique sert de produit de départ à un processus similaire à la biosynthèse de polycétides ou d'acide gras dans lequel l'acétyl-CoA est l'unité de départ. L'extension la plus commune est l'ajout de 3 unités acétates qui conduit à la biosynthèse des flavonoïdes, ici l'ajout d'une seule unité à l'aide de malonyl-CoA mène à la formation de la (-)-psilotine **7**.

Schéma 1.1 La biosynthèse proposée par Leete et al. de la (-)-psilotine ⁷¹³

¹³ Leete, E.; Muir, A.; Towers, G. H. N., Biosynthesis of psilotin from [2',3'-¹³C₂,1'-¹⁴C₄,3H]phenylalanine studied with ¹³C-NMR, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2635-2638.

1.4.5. La première synthèse racémique de la (-)-psilotine par Achenbach et Witzke¹⁴

En 1981, les Allemands Achenbach et Witzke ont été les premiers à s'être intéressés à la synthèse de la (-)-psilotine **7**. À cette époque, la stéréochimie de ce produit naturel n'avait pas été encore élucidée.¹⁴ Ils ont réussi à obtenir un mélange d'épimères qui sera décrit plus loin avec un rendement de 0,58% sur 7 étapes à partir de la *p*-hydroxybenzaldéhyde **8**. Le mélange d'épimères contenant le produit recherché a pu être séparé et ils ont pu en déterminer la structure exacte. Tel que montré au schéma 1.2, ils ont d'abord commencé par la synthèse de l'aglycone **6** afin de pouvoir effectuer une glycosylation en l'utilisant comme nucléophile. La première étape fut de protéger la fonction alcool de la *p*-hydroxybenzaldéhyde **8** avec un groupement éther de méthylthiométhyle pour obtenir l'aldéhyde **9**. La fonction phénolique pourra être régénérée subséquemment en traitant le groupement avec un réactif de mercure. Ensuite vient la condensation entre l'aldéhyde **9** et le dianion de l'acétoacétate d'éthyle formant le cycle 5,6-dihydropyran-2-one muni d'une fonction alcool. Cette fonction alcool superflue en position 4 sur le cycle sera enlevée en le convertissant en bon groupe partant (tosylate) et en le déplaçant par une source d'hydrure. Finalement, le groupement thioéther est retiré à l'aide du chlorure de mercure(II) et en 5 étapes, un mélange racémique de la (*R/S*)-psilotinine **6** est obtenu.¹⁴

Schéma 1.2 Synthèse racémique de l'aglycone (*R/S*)-psilotinine **6** par Achenbach et Witzke¹⁴

¹⁴ Achenbach, H.; Witzke, J., Untersuchungen an natürlichen gamma- und delta-Lactonen, XI. Synthese von Psilotin und 6-Epipsilotin, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, *12*, 2384-2391.

Ayant le fragment aglycone **6** en main pour effectuer la réaction de glycosylation, il a été observé que ce type de réaction ne s'effectue pas facilement en présence d'un nucléophile sensible aux bases. Ils ont tenté d'utiliser le bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose dans des conditions de Kœnigs-Knorr avec soit Ag_2CO_3 ou AgO , avec CdCO_3 dans le toluène à reflux ou avec des sels d'argent avec différents acides carboxyliques. Finalement, en gardant la position anomérique libre sur le donneur de glycosyle, la glycosylation a pu procéder selon un protocole de type Mitsunobu en présence d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et de triphénylphosphine (PPh_3). Les deux Allemands ont donc obtenu un mélange anomérique de diastéréoisomères de tétraacétate de psilotine (fig. 1.10) car leur méthode de glycosylation ne procure aucun contrôle à la position anomérique. De plus, le clivage de ces acétates n'a pu être mené à bien. Que ce soit avec du méthanolate de sodium dans le méthanol, la diisopropyléthylamine dans le méthanol ou avec le bicarbonate de potassium dans le méthanol, encore ici, la sensibilité aux bases de l'aglycone leur a empêché de poursuivre normalement. Ils ont donc opté pour des groupes protecteurs différents sur l'hydrate de carbone.¹⁴

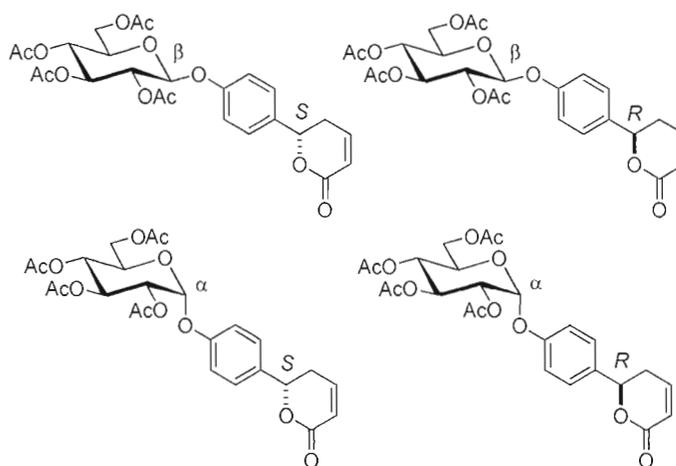


Figure 1.7 Le mélange anomérique de diastéréoisomères obtenu après la glycosylation par Achenbach et Witzke¹⁴

De la même manière mais avec des groupements protecteurs (1-éthoxyéthyl)éther sur le donneur de glycosyle **13**, la glycosylation fut accomplie suivi d'une déprotection dans des

conditions douces avec le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) dans l'éthanol (schéma 1.3). Le résultat fut un mélange de 4 diastéréoisomères et comme c'est souvent le cas lors de la présence de plusieurs isomères, chaque composé devient difficile à séparer les uns des autres. Les paires de diastéréoisomères furent donc isolés par chromatographie sur colonne et chaque épimère a pu être séparé par HPLC préparative.¹⁴

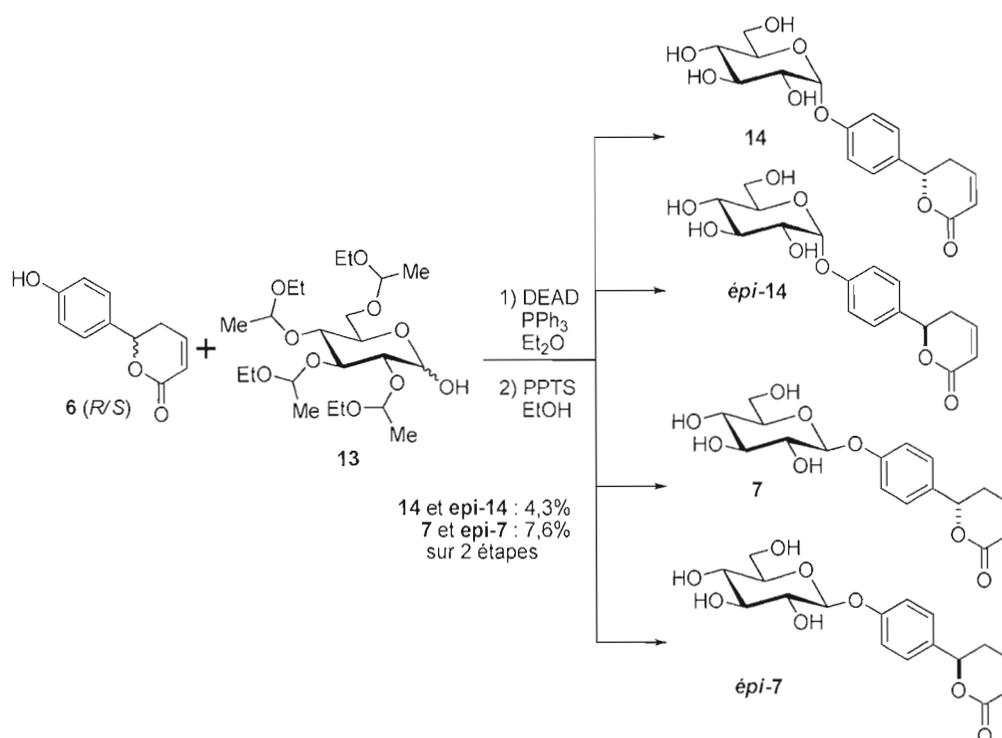


Schéma 1.3 La glycosylation de l'aglycone (*R/S*)-psilotinine **6** par Achenbach et Witzke¹⁴

Finalement, Achenbach et Witzke obtiennent la (–)-psilotine avec un nombre raisonnable d'étapes qui sont cependant accompagnées de faibles rendements. Le résultat final est aussi un mélange de diastéréoisomères qui a nécessité l'utilisation de méthodes de séparation plus poussées et moins efficaces au niveau de la récupération du produit. Il n'est pas difficile de conclure que c'est leur procédure de glycosylation qui est le point faible de leur synthèse. La sensibilité aux bases de l'aglycone (*R/S*)-psilotinine **6** a limité leur choix de

protocole, s'ils avaient pu enlever les groupements acétyles de leur tétraacétate de psilotine, ils auraient obtenu des rendements significativement supérieurs.¹⁴

1.4.6. La stéréochimie de la (-)-psilotine et le dichroïsme circulaire

Achenbach et Witzke¹⁴ se servent de la théorie sur le dichroïsme circulaire afin de déterminer la stéréochimie en position 6 sur le cycle 5,6-dihydropyran-2-one. En utilisant un rayon de lumière polarisés circulairement avec une longueur d'onde correspondante à l'absorption du chromophore ène-one du cycle 5,6-dihydropyran-2-one (tableau 1.4), ils en viennent à la conclusion que la configuration absolue du carbone en position 6 du cycle est *S*.¹⁴

Tableau 1.4 Valeur de dichroïsme circulaire pour les 4 épimères obtenus par Achenbach et Witzke¹⁴

Composés	Dichroïsme circulaire [$\Delta\epsilon$]	
	238 nm	270 nm
14	-3,2	-1,7
épi-14	+4,1	+2,5
7	-5,0	-3,3
épi-7	+4,4	+2,2

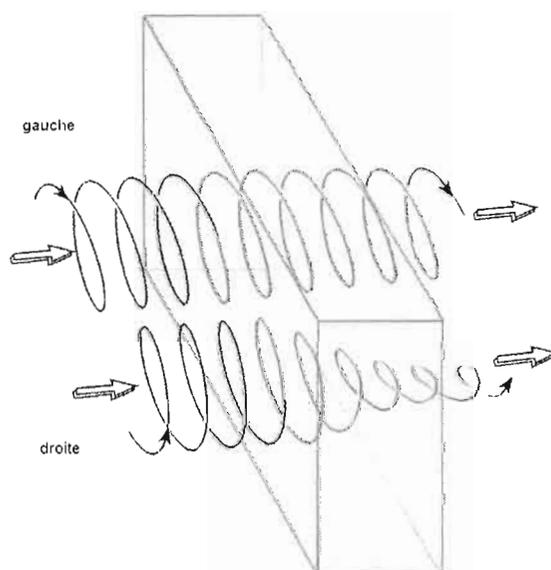


Figure 1.8 Effet du dichroïsme circulaire

Le dichroïsme circulaire est un phénomène complémentaire à l'activité optique d'une molécule chirale. Lorsqu'on fait passer une radiation polarisée de façon planaire dans une substance chirale, on mesure la déviation sur l'axe de propagation et on obtient l'activité optique. Les molécules chirales ont aussi la capacité d'absorber la lumière polarisée circulairement et différemment selon de sens de la polarisation soit par la gauche ou par la droite, c'est le dichroïsme circulaire (fig. 1.11). Ce qui veut dire qu'en comparant avec des modèles connus d'absorption de radiations polarisées circulairement avec les spectres d'absorptions mesurés, on peut déterminer la configuration absolue d'une molécule chirale.¹⁵

1.5 La stratégie générale de synthèse de la (-)-psilotine

La pertinence d'une nouvelle synthèse de la (-)-psilotine est évidente. Jusqu'à ce jour, aucune synthèse diastéréosélective et énantiosélective n'avait été accomplie, la synthèse effectuée par Achenbach et Witke n'offre aucun contrôle sur la stéréochimie du produit final et elle est peu efficace au niveau des rendements. Par conséquent, aucune synthèse d'analogue de la (-)-psilotine n'a pu être menée à bien.

La synthèse de la (-)-psilotine peut se faire de plusieurs manières. Notons d'abord les éléments structuraux à surveiller (schéma 1.4) : il faut former le lien glycosidique en obtenant la configuration β en position anomérique, il faut conserver la nature du cycle 5,6-dihydropyran-2-one, il faut induire la stéréochimie sur ce même cycle et il faut des groupements protecteurs dont le clivage est compatible avec le restant de la molécule, soit la lactone. On peut donc prévoir une glycosidation avec un dérivé phénolique comme nucléophile, une allylation stéréosélective d'aldéhyde pour créer la stéréochimie voulue et une métathèse de fermeture de cycle pour fermer le cycle bien entendu. Tout ça en songeant au clivage des groupements protecteurs sur le segment glycosyle.

¹⁵ Atkins, P. W., Circular Dichroism Spectroscopy dans *Atkins' physical chemistry*, 8th ed.; Atkins, P. W.; De Paula, J., Eds. Oxford University Press: Oxford, 2006; pp 490-492.

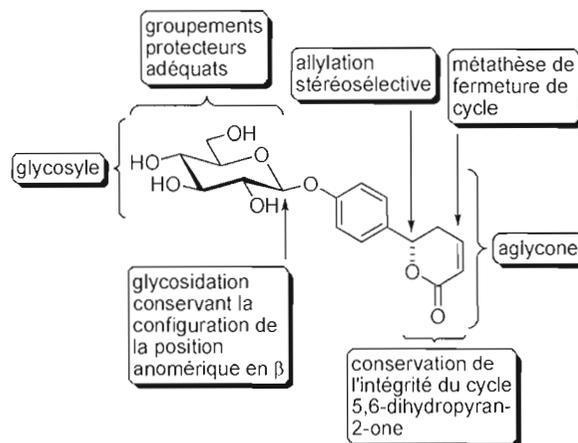


Schéma 1.4 Stratégie générale de synthèse de la (-)-psilotine

1.6 La synthèse d'analogues de la (-)-psilotine

La synthèse d'analogues synthétiques de la (-)-psilotine (Schéma 1.5) est nécessaire si on veut déterminer la relation entre la structure et l'activité biologique. Il existe une panoplie de réactions de dérivatisation afin d'effectuer cette étude. Comme principaux dérivés analogues à synthétiser, il y a d'abord la position 6 sur le cycle 5,6-dihydropyran-2-one à inverser, ce qui devrait se faire aisément en changeant les conditions de l'allylation stéréosélective choisie au début de la voie de synthèse de l'aglycone (*S*)-psilotinine **6**. Ensuite, des analogues glycosidiques pourront être formés simplement en changeant la nature du substrat donneur de glycosyle au niveau processus de glycosylation. L'inversion de la position anomérique pourrait se faire en changeant la procédure de glycosylation favorisant la configuration α . Sur le cycle 5,6-dihydropyran-2-one, la double liaison pourrait être dihydroxylée avec le tétraoxyde d'osmium ou elle pourrait être réduite par une hydrogénation catalytique à l'aide du palladium sur charbon activé. Sur le système de la double liaison conjuguée, des réactions de dérivatisation pourraient être employées. Par exemple, le couplage de Heck qui est un couplage au palladium entre une double liaison et un halogénure d'aryle serait une bonne option. Finalement, la capacité du cycle 5,6-dihydropyran-2-one à être un bon accepteur de Michael pourrait être mise à profit pour effectuer des additions de Michael.

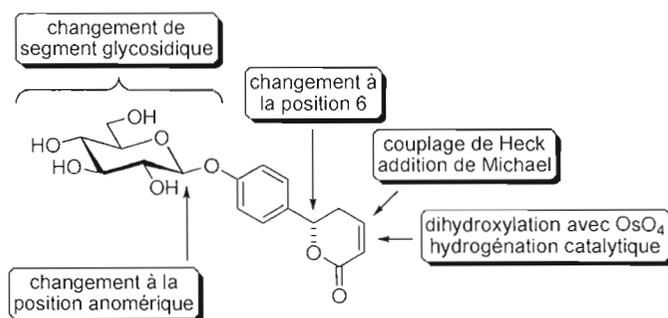


Schéma 1.5 Stratégie de synthèse des analogues de la (-)-psilotine

1.7 Le but de la présente recherche

1.7.1. Objectifs généraux

Les objectifs généraux de ce projet sont en premier lieu de synthétiser la (-)-psilotine de façon énantio/diastéréosélective. En second lieu, la synthèse de la (-)-psilotine doit être accompagnée de bons rendements, d'un nombre concis d'étapes, d'une facilité à être exécuté et d'un contrôle stéréosélectif à chaque position. Finalement, la synthèse doit offrir une versatilité au niveau de plusieurs étapes afin de permettre la formation d'analogues synthétiques à divers endroits sur la molécule et cela sélectivement.

1.7.2. Objectifs spécifiques

Dans le cadre d'une synthèse totale, les objectifs spécifiques peuvent être très nombreux car chaque étape représente un obstacle à gravir plus ou moins difficile. Toutefois, pour l'ensemble des stratégies de synthèse proposées, certaines étapes sont récurrentes et revêtent une importance particulière. Notamment, la préparation des aldéhydes servant de substrat pour l'allylation stéréosélective et cette même réaction d'allylation permettant le contrôle diastéromérique du produit final sont des éléments clés pour chaque synthèse planifiée. La détermination de la stéréosélectivité de l'allylation est à faire pour certifier l'efficacité du protocole employé. La formation du cycle 5,6-dihydropyran-2-one et la

conservation de son intégrité pour les étapes suivantes sont primordiales ainsi que l'étape finale de clivage des groupements protecteurs. Périodiquement lors de la synthèse, la caractérisation de chaque dérivé à chaque étape de la synthèse doit être effectuée pour prouver leur structure et les valeurs mesurées du produit final doivent être comparées avec les valeurs du produit naturel isolé de la plante. De plus, la synthèse d'analogues glycosidiques et d'analogues au niveau de l'aglycone serait intéressante afin d'accumuler un éventail de molécules pour des tests biologiques.

CHAPITRE II

TENTATIVES DE SYNTHÈSE DE LA (-)-PSILOTINE

2.1 Introduction

Les 2 prochaines stratégies de synthèse montrent les efforts appliqués à la synthèse stéréosélective et les premiers progrès en route vers une synthèse totale. Les chemins empruntés n'ont jamais été inutiles et les produits obtenus ont été soit réutilisés plus tard ou mis de côté pour de futurs travaux. Notamment, la préparation de l'aglycone (*S*)-psilotinine **6** impliquant la formation du centre chiral en position 6 du cycle 5,6-dihydropyran-2-one, ce qui n'avait jamais été accompli jusqu'à maintenant et la préparation d'un glucal muni de 3 éthers silylés comme groupements protecteurs. Pour des fins pratiques, les résultats de la synthèse de l'épimère en position 6 sur le cycle 5,6-dihydropyran-one de la (-)-psilotine, la (-)-6-épipsilotine, seront présentés en tandem car les 2 épimères suivent un chemin similaire à une exception près. Ici sera donc présenté les développements pour la synthèse de ce produit naturel ainsi que de son premier analogue.

2.2 Première tentative de synthèse de la (-)-psilotine

2.2.1. Première rétrosynthèse proposée

La première voie empruntée (schéma 2.1) ressemble beaucoup à la synthèse effectuée par les allemands Achenbach et Witzke¹⁴ en préparant d'abord l'aglycone (*S*)-psilotinine **6** puis en effectuant une glycosidation. Cette fois, la synthèse de l'aglycone serait effectuée de façon énantiosélective et une procédure efficace de glycosylation serait envisagée avec un donneur de glycosyle portant des groupements protecteurs différents de ceux employés dans le passé.

La stratégie pour la préparation de l'aglycone (*S*)-psilotinine **6** (Schéma 2.1) a débuté en déterminant la manière de former le cycle 5,6-dihydropyran-2-one. Le choix s'est arrêté sur une suite de réactions qui avait déjà fait ses preuves, soit dans l'ordre : allylation stéréosélective, acryloylation, métathèse de fermeture de cycle.^{9a} La réaction d'acryloylation et celle de la métathèse de fermeture de cycle utilisant le catalyseur de ruthénium de Grubbs sont classiques et elles avaient tout lieu de fonctionner, seul le choix de l'allylation stéréosélective revêtait une importance particulière car d'elle dépendait la diastéréosélectivité du produit final. Ce fut l'allylation de Keck qui fut choisi car elle présentait de bons résultats sur des aldéhydes phényles en utilisant un complexe de type titane-BINOL. Ce protocole est facile à préparer, les réactifs employés sont peu onéreux et ils sont moins sensibles aux traces d'eau ou d'oxygène que bien des catalyseurs organométalliques.

L'emploi d'un donneur de glycosyle muni d'une fonction trichloroacétimide **16** a été choisi pour une glycosylation de Schmidt, une façon classique de glycosider en condition acide. Toutefois, l'ensemble de la synthèse reposait sur la mise en place de groupements chloroacétates sur le donneur. Ces groupements ont la propriété de se cliver dans des conditions beaucoup plus douces que celles employées pour des groupements acétates. Ainsi, les problèmes rencontrés par Achenbach et Witzke auraient été contournés.

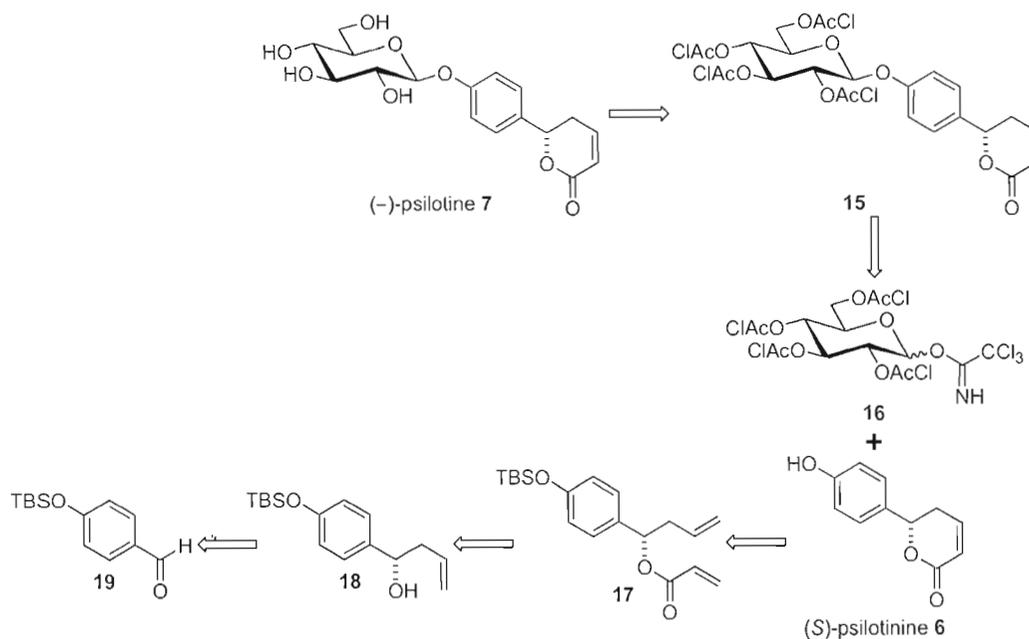


Schéma 2.1 Première rétrosynthèse proposée de la (-)-psilotine 7

2.2.2 Synthèse de l'aglycone (S)-psilotinine 6

Tel que vu au dans la rétrosynthèse illustré au schéma 2.1, la synthèse de la (-)-psilotine 7 débute par la formation de l'aglycone (S)-psilotinine 6 dérivant de l'aldéhyde phénolique 19. L'aldéhyde 19 propice à l'allylation stéréosélective de Keck est disponible commercialement mais il a été quand même préparé au laboratoire pour des raisons pratiques. Une fois l'allylation de Keck effectuée sur cet aldéhyde, il permet de procéder à la formation du cycle 5,6-dihydropyran-2-one et de présenter une fonction alcool protégée par un éther silylé en *para* facile à régénérer.

2.2.2.1. Préparation de la *p*-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde 19

Le projet a donc commencé par la protection de la fonction alcool sur la *p*-hydroxybenzaldéhyde 8 donnant la *p*-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde 19 (schéma 2.2). La réaction s'est effectuée dans le dichlorométhane en présence de chlorure de *t*-

butyldiméthylsilyle et de triéthylamine. Le rendement de 91% fut excellent pour la préparation de substrat nécessaire à l'allylation.¹⁶

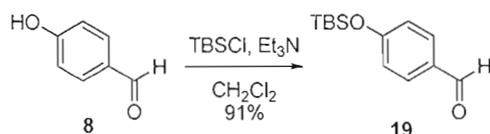


Schéma 2.2 Synthèse de la *p*-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde **19**

2.2.2.2. Allylation stéréosélective d'aldéhyde par le complexe titane/BINOL

L'aldéhyde **19** a donc servi de substrat pour l'allylation de Keck. C'est une étape clé pour la formation du produit naturel et pour le contrôle de la stéréochimie de la formation du cycle 5,6-dihydropyran-2-one, elle mérite donc d'être vue en détails.

L'allylation d'aldéhyde catalysée par acide de Lewis employant un complexe de titane composé du 1,1'-binaphthalène-2,2'-diol (BINOL) disponible commercialement et du titane(IV) comme acide de Lewis est largement exploité de nos jours. La première allylation énantiosélective par un catalyseur de type titane/BINOL a été rapportée pour la première fois par Mikami pour l'addition de silanes d'allyle et de stannanes d'allyle sur des glyoxylates. Le développement des applications du complexe titane/BINOL a progressé par la suite avec des allylations sur des aldéhydes aliphatiques et aromatiques par le groupe Umami-Ronchi, Tagliavini et le groupe de Keck. Les résultats obtenus que ce soit sur des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques sont excellents au niveau du rendement ainsi que l'énantiosélectivité des alcools homoallyliques obtenus (tableau 2.1).¹⁷

¹⁶ Kwong, Cathy K.-W.; Huang, R.; Zhang, M.; Shi, M.; Toy, Patrick H., Bifunctional Polymeric Organocatalysts and Their Application in the Cooperative Catalysis of Morita-Baylis-Hillman Reactions, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2369-2376.

¹⁷ a) Denmark, S. E.; Fu, J., Catalytic Enantioselective Addition of Allylic Organometallic Reagents to Aldehydes and Ketones, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2794. b) Yanagisawa, A., Allylation of Carbonyl groups dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds. Springer: Berlin, 2000; pp 965-979.

Keck et son équipe^{18a} ont développé une procédure employant un complexe titane/BINOL comme catalyseur préparé à partir d'une solution de tétraisopropoxyde de titane(IV) avec 2 équivalents de BINOL dans du dichlorométhane. Le tributylstannane d'allyle est ensuite ajouté comme source de groupement allyle nucléophile pour s'additionner sur l'aldéhyde catalysé à 10% mol. par le complexe titane-BINOL.

Tableau 2.1 Résultats de quelques allylations énantiosélectives sur différents aldéhydes catalysées par le complexe titane/BINOL^{17a}

a)

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H} \xrightarrow[\text{Bu}_3\text{SnAllyle, CH}_2\text{Cl}_2, \text{T. M. } 4\text{Å}]{\text{(S)-BINOL, TiCl}_2(\text{OiPr})_2} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$$

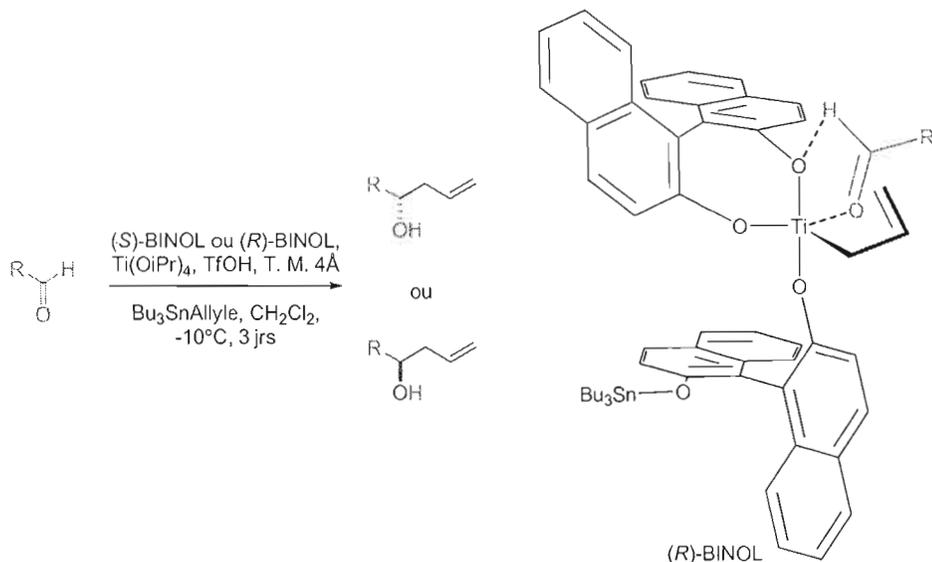
b)

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H} \xrightarrow[\text{Bu}_3\text{SnAllyle, CH}_2\text{Cl}_2, \text{T. M. } 4\text{Å}]{\text{(R)-BINOL, Ti(OiPr)}_4} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$$

R	Conditions	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	Ratio énantiomérique
Ph	a	t. p.	48	96	91/9
Ph	b	t. p.	3	85	94,4/5,6
(E)-Ph-CH=CH	a	t. p.	24	85	94,5/5,5
(E)-Ph-CH=CH	b	t. p.	43	77	92,5/7,5
c-C ₆ H ₁₁	a	t. p.	24	75	96,3/3,7
c-C ₆ H ₁₁	b	0	46	59	91,5/8,5
C ₇ H ₁₅	a	-20	24	83	98,7/1,3
PhCH ₂ CH ₂	b	0	46	91	96,5/3,5

L'état de transition proposé pour l'allylation (schéma 2.3) suggère que le catalyseur titane/BINOL s'organise selon un arrangement trigonal bipyramidal afin de minimiser les interactions stériques entre chaque composante du complexe. Il y aurait un pont hydrogène entre l'hydrogène aldéhydique et l'oxygène du BINOL qui fixerait l'alignement de l'aldéhyde.^{18b} Par conséquent, une seule approche serait libre pour l'insertion de l'allyle.

¹⁸ a) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S., Catalytic asymmetric allylation of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468. b) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W., The formyl C---H---O hydrogen bond as a critical factor in enantioselective reactions of aldehydes, part 4. Aldol, ethylation, hydrocyanation and Diels-Alder reactions catalyzed by chiral B, Ti and Al lewis acids. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 4351-4354.

Schéma 2.3 L'allylation stéréosélective d'aldéhyde de Keck et un état de transition proposé¹⁸

2.2.2.3. Allylation de Keck de l'aldéhyde **19**

La synthèse de la (-)-psilotine **7** s'est poursuivie avec l'allylation de Keck sur l'aldéhyde phénolique **19** (schéma 2.4). Dans des conditions décrites précédemment où le complexe titane/BINOL est formé à partir du tétraisopropoxyde de titane(IV) et du (*S*)-BINOL ou du (*R*)-BINOL dans le dichlorométhane en présence de tamis moléculaire sec et d'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH). L'aldéhyde **19** est ajouté pour que le complexe se mette en place. Le tributylstannane d'allyle est ensuite ajouté au mélange réactionnel comme source d'allyle nucléophile de façon à s'insérer seulement d'une manière pour obtenir les alcools homoallyliques **18** et *ént*-**18** stéréosélectivement. Les rendements obtenus de 85% et 90% sont excellents compte tenu de la simplicité du protocole et de la valeur synthétique d'une réaction clé induisant une stéréochimie cruciale pour le déroulement de la synthèse. Par contre, il faut prouver qu'un seul énantiomère est formé à ce moment-ci de la synthèse. Généralement, pour deux diastéréoisomères, on peut les dicerner par la RMN ¹H et calculer le ratio diastéréomérique (rd). Cependant, ceci est impossible pour des énantiomères car l'environnement des protons et des carbones au niveau nucléaire est identique, les déplacements chimiques en RMN ¹H et en RMN ¹³C sont alors identiques. Il a fallu choisir

une méthode de détermination de l'énantiosélectivité de l'allylation stéréosélective en question dans ce cas-ci.¹⁸

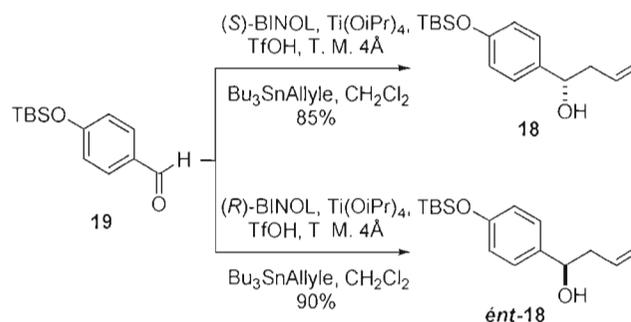


Schéma 2.4 Allylation de Keck de l'aldéhyde **19** générant les alcools homoallyliques **18** et *ént-18*

2.2.2.4. Détermination de la stéréosélectivité de l'allylation de Keck

Il est possible de mesurer un ratio énantiomérique en utilisant des techniques avancées de chimie analytique avec des colonnes de séparation chirales. Cependant, ces colonnes sont très coûteuses et elles n'offrent aucune garanti comme quoi elles séparent assez efficacement les deux énantiomères **18** et *ént-18* afin d'obtenir des résultats satisfaisants. Une technique moins onéreuse communément utilisée pour remédier à ce problème est la dérivation avec un acide chiral. Cette technique est souvent employée pour transformer des énantiomères en diastéréoisomères afin de pouvoir les différencier par des méthodes d'analyse traditionnelles. Divers composés sont utilisés afin d'arriver à cette fin. Notamment, l'acide de Mosher¹⁹ (fig. 2.1) est populaire car il est stable chimiquement dans de nombreuses conditions et donne l'accès à des analyse de RMN du fluore. Par contre, les acides de Mosher sont onéreux et un composé plus simple et moins cher comme l'acide (R)-(-)- α -acétylmandélique **20** ferait amplement le travail.

¹⁹ Kusumi, T.; Ohtani, I. I., Determination of the absolute configuration of biologically active compounds by the modified Mosher's method dans *Biology-Chemistry Interface*, Cooper, R.; Snyder, J. K., Eds. Dekker: New York, 1999; pp 103-137.



acide (*R*)-(+)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétique acide (*S*)-(-)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétique

Figure 2.1 Les acides de Mosher

Le couplage choisi est une estérification entre un alcool et un chlorure d'acide. Il faut donc préalablement préparer le chlorure d'acide **21** à partir de l'acide (*R*)-(-)- α -acétylmandélique **20** (schéma 2.5). Ce qui est effectué en présence de chlorure d'oxalyle et de *N,N*-diméthylformamide dans du dichlorométhane et le brut de cette préparation a été utilisé par la suite directement pour le couplage.²⁰

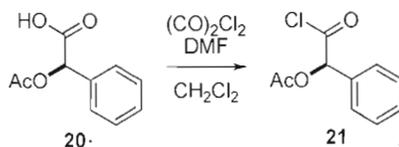


Schéma 2.5 Préparation du chlorure d'acide (*R*)-(-)- α -acétylmandélique **21**

La détermination de la stéréosélectivité de la réaction d'allylation de Keck s'est effectuée sur les alcools homoallyliques **18** et *ént*-**18** parce qu'ils sont tous les deux issus de la même réaction d'allylation mais en utilisant un complexe différent, l'un formé avec le (*S*)-BINOL et l'autre avec le (*R*)-BINOL respectivement. On peut aussi supposer que cette détermination de diastéréosélectivité peut être utilisée comme modèle pour d'autres aldéhydes similaires, la distance entre la fonction aldéhyde et le groupement en *para* sur le cycle aromatique est assez grande pour ne pas influencer la mise en place du complexe titane-BINOL qui catalyse l'allylation de Keck. Le ratio mesuré peut donc être suggéré pour l'allylation d'un autre substrat qui sera vu au chapitre III. Le couplage avec le chlorure d'acide (*R*)-(-)- α -acétylmandélique **21** s'est produit en présence de pyridine dans le dichlorométhane pour obtenir les deux diastéréoisomères **22** et **23** assez efficacement

²⁰ Sureshan, K. M.; Kiyosawa, Y.; Han, F.; Hyodo, S.; Uno, Y.; Watanabe, Y., Resolution of synthetically useful myo-inositol derivatives using the chiral auxiliary O-acetylmandelic acid, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 231-241.

(schéma 2.6). Cette fois, en RMN du proton, un ratio diastéréomérique a pu être calculé grâce à la différence de déplacement chimique ($\Delta\delta$) de différents signaux (fig. 2.2) en prenant les mesures sur les mélanges bruts provenant de chaque estérification. Pour les mélanges bruts issus des allylations utilisant le (*S*)-BINOL et le (*R*)-BINOL respectivement, des ratios diastéréomériques plus grands que 95 : 5 ont été mesurés.²⁰ Enfin, la configuration absolue de ces molécules sera établie plus tard en comparant avec les données de la littérature.

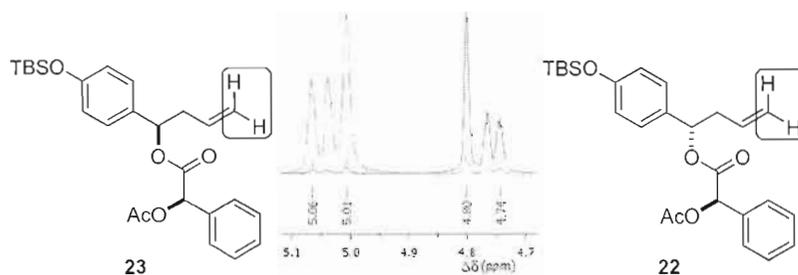
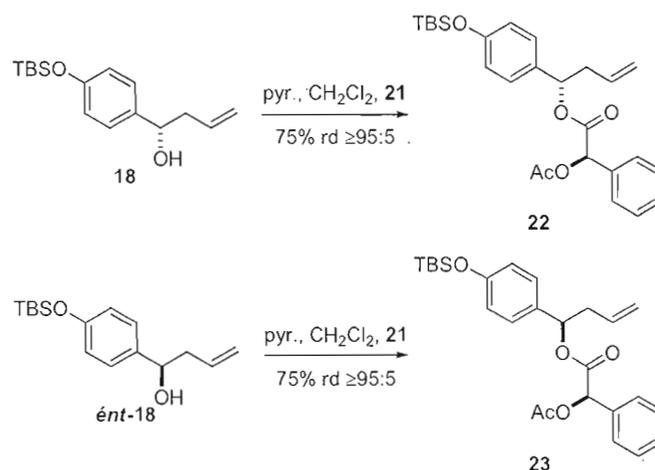


Figure 2.2 Détermination du ratio diastéréomérique de l'allylation de Keck

2.2.2.5. Formation du cycle 5,6-dihydropyran-2-one

En prévision d'effectuer une métathèse de fermeture de cycle pour créer le cycle 5,6-dihydropyran-2-one, les alcools homoallyliques **18** et *ént*-**18** doivent voir leur fonction alcool libre être couplée avec un groupement acryloyle afin de présenter les deux doubles liaisons

nécessaires à la métathèse (schéma 2.7). L'acryloylation s'est produite en présence de chlorure d'acryloyle et de diisopropyléthylamine (DIPEA) dans le dichlorométhane.²¹ Le rendement fut excellent pour les 2 diènes **17** et *ént-17* correspondant, soit 99% et 98%.

La réaction de métathèse permet de coupler 2 alcènes ensemble, dans ce cas-ci c'est une métathèse de fermeture de cycle qui permet de fusionner 2 doubles liaisons intramoléculaires pour former le cycle 5,6-dihydropyran-2-one souhaité. Plusieurs catalyseurs de ruthénium sont disponibles sur le marché mais ils sont toutefois très onéreux (fig. 2.3). C'est le catalyseur de 1^{ère} génération de Grubbs, le plus économique, qui a été employé en présence de tétraisopropoxyde de titane(IV) dans le dichlorométhane pour effectuer la fermeture de cycle (schéma 2.7).²² L'absence de tétraisopropoxyde de titane(IV), un acide de Lewis, a pour effet de ralentir considérablement la réaction. Il semble que l'acide de Lewis se lie préférentiellement au groupement acryloyle et sert à éviter que le catalyseur de Grubbs se lie au carbonyle. La réaction de métathèse a finalement donné de très bon rendement et a permis d'obtenir les 5,6-dihydropyran-2-ones **24** et *ént-24*.

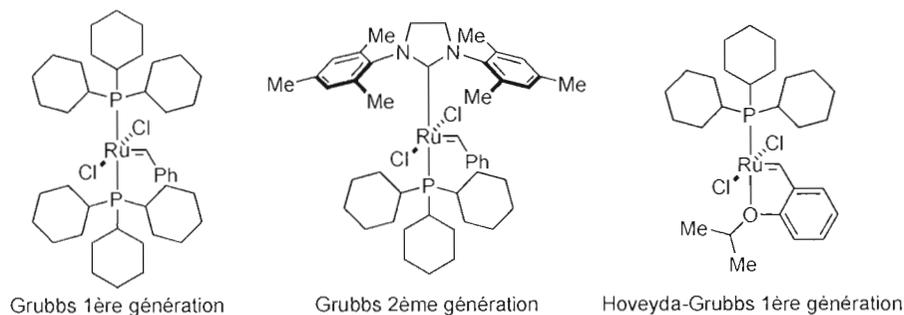
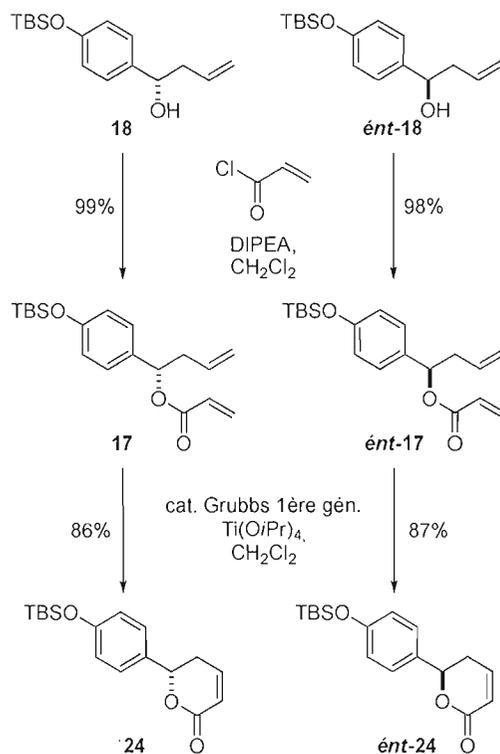


Figure 2.3 Quelques catalyseurs de métathèse disponibles commercialement

²¹ Narasimbulu, M.; Krishna, A. S.; Rao, J. V.; Venkateswarlu, Y., Stereoselective synthesis of (6S) and (6R)-5,6-dihydro-6-[(2R)-2-hydroxy-6-phenylhexyl]-2H-pyran-2-one and their cytotoxic activity against cancer cell lines, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2989-2994.

²² Ghosh, A. K.; Wang, Y.; Kim, J. T., Total Synthesis of Microtubule-Stabilizing Agent (-)-Laulimalide1, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8973-8982.

Schéma 2.7 Synthèse des 5,6-dihydropyran-2-ones **24** et *é*nt-**24**

2.2.2.6. Clivage de l'éther silylé phénolique

En position *para* du cycle 5,6-dihydropyran-2-one nouvellement formé, il y a une fonction alcool protégé par un éther silylé. Cet alcool doit être déprotégé afin d'obtenir l'aglycone (*S*)-psilotinine **6** comme nucléophile pour l'étape suivante. La façon classique de cliver cet éther silylé est d'ajouter une source d'ions fluorures qui ira se lier préférentiellement aux atomes de silicium pour laisser l'alcool libre. Un problème est survenu lors de l'application d'un protocole classique de clivage, la basicité des ions fluorure provenant de la solution de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le tétrahydrofurane (THF) entraîne une dégradation complète du produit de départ. Face à ce problème, de l'acide benzoïque a été ajouté au mélange avant l'ajout du TBAF afin de neutraliser la réaction (schéma 2.8).²³

²³ George, S.; Sudalai, A., Enantioselective synthesis of tarchonanthuslactone using proline-catalyzed asymmetric [α]-aminoxylation, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 975-981.

L'acide est ensuite éliminé par extraction aqueuse. Finalement, l'aglycone (*S*)-psilotinine **6** est synthétisé en 5 étapes avec un rendement de 59%, son énantiomère 56%, à partir de la *p*-hydroxybenzaldéhyde. Ces aglycones acquis pourront donc servir comme nucléophile pour la prochaine étape, soit la glycosylation.

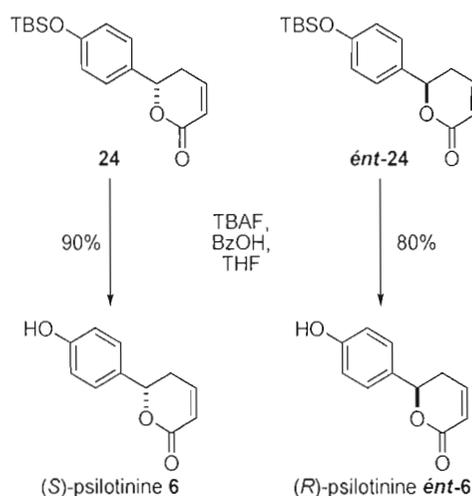


Schéma 2.8 Clivage de l'éther silylé phénolique et formation de la (*S*)-psilotinine **6** et de la (*R*)-psilotinine *é*nt-**6**

2.2.3. Préparation du donneur de glycosyle muni de groupements chloroacétyles **16**

Comme vu dans la description de la rétrosynthèse, la stratégie de synthèse de la première tentative implique le couplage de l'aglycone (*S*)-psilotinine **6** avec un donneur de glycosyle. Pour éviter les problèmes qu'ont rencontrés Achenbach et Witzke¹⁴ avec les acétyles comme groupements protecteurs, ces derniers seraient changés pour des groupements chloroacétyles afin d'être clivables dans des conditions beaucoup plus douces. Le donneur de glycosyle a donc dû être préparé (schéma 2.9).

À partir du D-glucose **25** dont toutes les fonctions alcools ont été chloroacétylées avec le chlorure de chloroacétyle en présence de pyridine dans le dichlorométhane, l'ester en position anomérique est clivé sélectivement en utilisant l'acétate d'hydrazine dans le THF. L'ajout de l'acétate d'hydrazine fournit une source d'hydrazine et d'ions hydrazinium

nucléophiles qui attaqueront l'ester en position anomérique plus rapidement que les esters aux autres positions.²⁴ Ainsi, l'alcool anomérique du glycoside **27** a pu être libéré afin d'être couplé avec le trichloroacétonitrile pour former le trichloroacétimidate **16** en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU). Le composé **16** a donc été préparé en 3 étapes à partir du D-glucose **25** avec un rendement cumulé de 34%, un mélange anomérique est obtenu mais cela n'a que peu d'importance car les formes α et β seront activées sous la forme du même ion oxonium. Le dérivé **16** servira alors de donneur de glycosyle pour la première tentative de synthèse de la (-)-psilotine **7**.²⁵

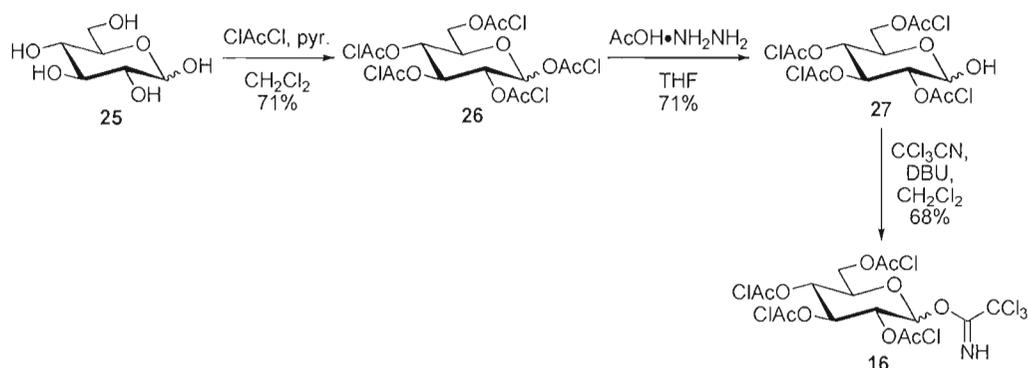


Schéma 2.9 Synthèse du donneur de glycosyle muni de groupes chloroacétyles **16**²⁵

2.2.3.1. Description du groupement protecteur chloroacétyle

Les groupements protecteurs étant ainsi mis en place, la prévision de leur départ était tout aussi importante. C'est une étape clé de cette stratégie de synthèse dont voici un bref survol des caractéristiques de cet ester substitué.

²⁴ a) Excoffier, G.; Gagnaire, D.; Uille, J.-P., Coupure sélective par l'hydrazine des groupements acétyles anomères de résidus glycosyles acétylés, *Carbohydr. Res.* **1975**, *39*, 368-373. b) Belorizky, N.; Excoffier, G.; Gagnaire, D.; Uille, J. P.; Vignon, M.; Vottero, P., Synthèse d'oligosaccharides sur polymère support. I : Le groupe β -benzoylpropionyle comme substituant temporaire, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, *12*, 4749-4753.

²⁵ Galland, S.; Mora, N.; Abert-Vian, M.; Rakotomanana, N.; Dangles, O., Chemical Synthesis of Hydroxycinnamic Acid Glucosides and Evaluation of Their Ability To Stabilize Natural Colors via Anthocyanin Copigmentation, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 7573-7579.

Le groupement chloroacétyle est reconnu pour être beaucoup plus labile qu'un simple acétyle car il est muni d'atome de chlore électronégatif qui favorise son départ. Le clivage de chloroacétyle peut généralement se faire en présence d'autres esters dans des conditions douces. Les conditions anticipées pour la stratégie de synthèse sont un mélange de pyridine et d'eau²⁵ ou la thiourée en présence de bicarbonate de sodium et d'éthanol.²⁶ Ainsi, les problèmes encourus par Achenbach et Witzke¹⁴ seraient contournés et la (-)-psilotine serait obtenue en peu d'étapes.²⁷

2.2.4. Glycosidation avec assistance anchimérique

La glycosidation profitant de l'assistance anchimérique permet la formation du lien glycosidique présent dans le produit naturel, soit un β -D-glucoside. Le contrôle de la stéréochimie est ici primordial, ce qui en fait une étape cruciale de cette synthèse.

Lorsque l'efficacité d'une attaque nucléophile ou la stéréochimie d'une substitution est influencée par un groupe se situant proche du site réactif sans que ce soit par induction, conjugaison ou encombrement stérique, il a été convenu que le groupe est directement impliqué dans la réaction. On parle ici de l'assistance anchimérique et c'est ce facteur essentiel qui guide la stéréochimie de la glycosylation (schéma 2.10) employée pour cette stratégie de synthèse.²⁸

Dans ce type de glycosidation, il y a d'abord activation du groupe partant en position anomérique par un acide de Lewis, ici le groupe partant est une fonction trichloroacétimide mais il existe une très grande variété de groupes partants. Il y a formation d'un ion oxonium et lorsqu'en position 2 sur le sucre un ester est présent, il peut y avoir une cyclisation

²⁶ Naruto, M.; Ohno, K.; Naruse, N.; Takeuchi, H., Synthesis of Prostaglandins and their congeners I. (+)-11-deoxy-11 α -hydroxymethyl prostaglandin F2 α from aucubin, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 251-254.

²⁷ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., Protection for the hydroxyl group, including 1,2- and 1,3- diols dans *Protective groups in organic synthesis*, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., Eds. Wiley: New York, **1999**; pp 17-245.

²⁸ Miljković, M., Nucleophilic Displacement and the Neighboring Group Participation dans *Carbohydrates: Synthesis, Mechanisms, and Stereoelectronic Effects*, Miljković, M., Ed. Springer: New York, **2009**; pp 169-190.

intramoléculaire très rapide avant l'addition du nucléophile. Cette cyclisation empêche le nucléophile d'approcher la position occupée par le cycle dioxolane, ainsi une seule approche est possible.

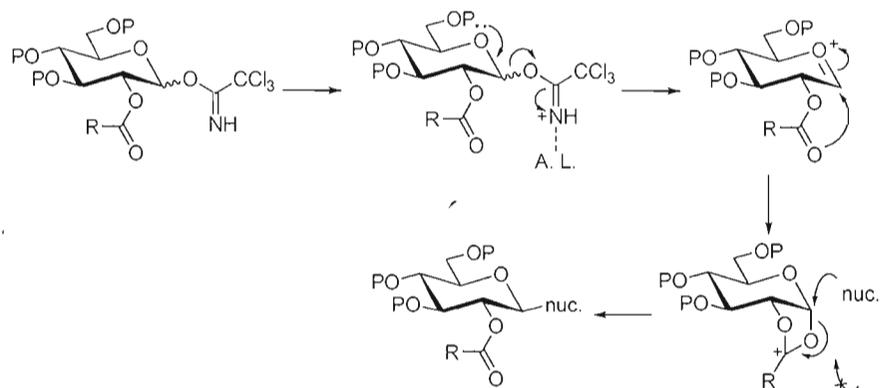


Schéma 2.10 Mécanisme de la glycosidation avec assistance anchimérique²⁸

2.2.5. Tentatives de glycosylation avec le donneur de glycosyle muni de groupements chloroacétyles **16**

Avec le donneur de glycosyle **16** et l'aglycone (*S*)-psilotinine **6**, l'étape de la glycosylation survient. Les conditions généralement employées pour activer une fonction trichloroacétimide est l'utilisation de l'étherate de trifluorure de bore comme acide de Lewis (schéma 2.11).²⁹

²⁹ a) Ono, M.; Zhao, X. Y.; Shida, Y.; Akita, H., δ -Lactone formation from δ -hydroxy-trans- α,β -unsaturated carboxylic acids accompanied by trans-cis isomerization: synthesis of (-)-tetra-O-acetylosmundalin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10140-10148. b) Mahling, J.-A.; Schmidt, R. R., Aryl C-Glycosides from O-Glycosyltrichloroacetimidates and Phenol Derivatives with Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) as the Catalyst, *Synthesis* **1993**, *3*, 325-328.

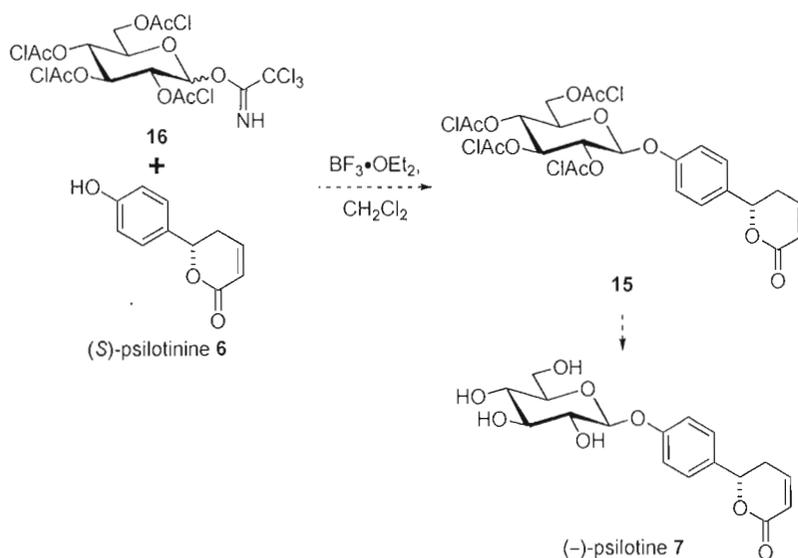
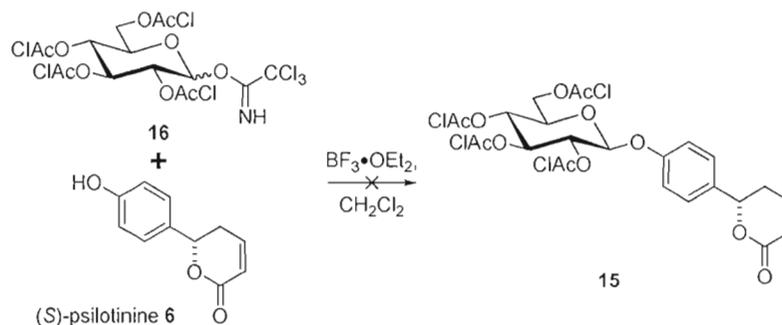


Schéma 2.11 Voie anticipée pour la synthèse de la (-)-psilotine **7** à l'aide du donneur de glycosyle muni de groupements chloroacétyles **16**

Or, les tentatives de glycosylation (tableau 2.2) dans ces conditions en modifiant les équivalents d'étherate de trifluorure de bore et les temps de réaction se sont montrées toutes infructueuses. Les paramètres ont quand même montré la relative sensibilité des produits de départs en milieu acide. Il semble qu'il n'est pas possible d'activer la fonction trichloroacétimidate avec l'étherate de trifluorure de bore sans entraîner la dégradation du donneur de glycosyle **16** ou le cycle 5,6-dihydropyran-2-one de l'aglycone (*S*)-psilotinine **6** ou les 2.

Tableau 2.2 Résultats des tentatives de glycosylation avec le donneur de glycosyle muni de groupement chloroacétyles **16**



$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (éq.)	Temps (h)	Résultats
0,4	5	pas de réaction
0,4	18	dégradation
0,6	5	pas de réaction
1	5	"
1	12	dégradation
2	3	pas de réaction
2	5	dégradation
3	1	pas de réaction
3	3	dégradation

Une étude plus poussée de tous les acides de Lewis disponibles aurait pu être effectuée à ce stade mais il a été décidé d'entreprendre la deuxième stratégie de synthèse en utilisant une méthode de glycosylation différente. Les efforts ont donc été portés vers la synthèse pour la deuxième stratégie.

2.3 Deuxième tentative de synthèse de la (-)-psilotine

2.3.1. La deuxième rétrosynthèse proposée

La deuxième rétrosynthèse (schéma 2.12) propose d'utiliser encore l'aglycone (S)-psilotinine **6** et de l'employer comme nucléophile pour une autre méthode de glycosidation. Cette fois, ce serait en s'additionnant sélectivement sur l'époxyde de glucal **29**. En empruntant cette voie, le choix des groupements protecteurs s'agrandi un peu, un ester n'étant plus nécessaire pour la sélectivité de la glycosylation.

Ainsi en regardant les antécédents de la synthèse racémique et certains exemples de la littérature, plusieurs résultats ont montré que le cycle 5,6-dihydropyran-2-one est un excellent accepteur de Michael et que la présence d'espèces nucléophiles lors de la réaction de clivage des groupements protecteurs peut causer des problèmes d'insertion et d'ouverture de la lactone. L'utilisation d'éther silylé comme groupe protecteur sur le donneur de glycosyle a été choisie afin d'augmenter l'assurance d'être déprotégé en restant inactif par rapport au cycle 5,6-dihydropyran-2-one. Le clivage d'éther silylé dans des conditions neutralisées peut se faire avec une source d'ion fluorure, un nucléophile très faible. L'éther silylé était le candidat idéal pour une déprotection douce et efficace.³⁰

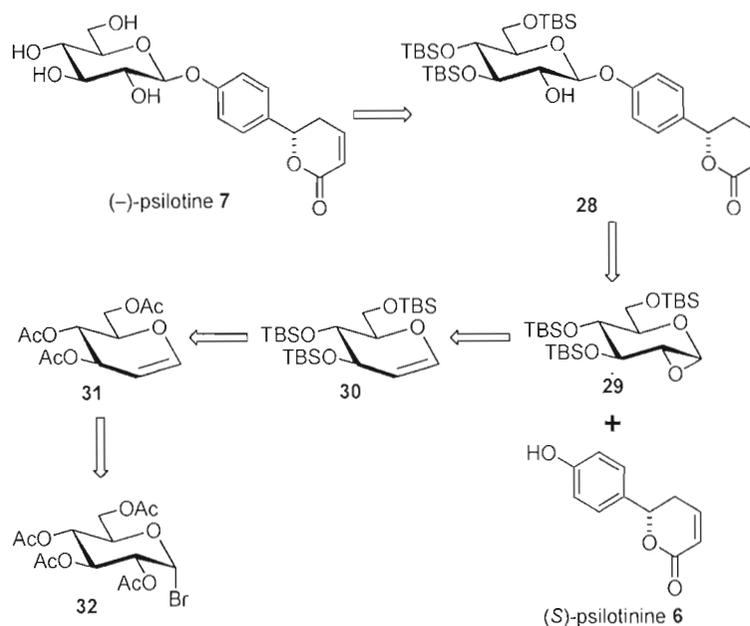


Schéma 2.12 Deuxième rétrosynthèse proposée de la (-)-psilotine 7

³⁰ a) Sliskovic, D. R.; Roth, B. D.; Wilson, M. W.; Hoefle, M. L.; Newton, R. S., Inhibitors of cholesterol biosynthesis. 2. 1,3,5-Trisubstituted [2-(tetrahydro-4-hydroxy-2-oxopyran-6-yl)ethyl]pyrazoles, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 31-38. b) Peris, E.; Cavé, A.; Estornell, E.; Zafra-Polo, M. C.; Figadère, B.; Cortes, D.; Bermejo, A., Semisynthesis of new tetrahydrofuranic alkyl ester and furano-pyrone derivatives as inhibitors of the mitochondrial complex I, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1335-1342. c) Ciampini, M.; Perlmutter, P.; Watson, K., Diastereoselective conjugate additions of a D-glucose-derived δ -lactone, *ARKIVOC* **2003**, *iii*, 146-158. d) Knappwost-Giesecke, C.; Nerenz, F.; Wartchow, R.; Winterfeldt, E., High-Pressure Selectivity Studies - A Simple Route to a Homochiral Wistarin Precursor, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3849-3858.

2.3.2. Préparation de l'époxyde de glucal **29** comme donneur de-glycosyle

Selon la stratégie prévue, la synthèse de l'époxyde de glucal **29** comme donneur de glycosyle commence par la synthèse du triacétate de glucal **31** qui s'obtient à partir de l'élimination réductrice au zinc du bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32**. Ensuite, il y a clivage des groupements acétyles pour mettre en place des éthers silylés et former l'époxyde.

2.3.2.1 Préparation du bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32**

Pour l'élimination réductrice au zinc, il faut préalablement préparer l'halogénure de sucre comme précurseur d'organozincien. Ici, le bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32** (schéma 2.13) est formé à partir du pentaacétate de glucose **33** dissous dans du dichlorométhane en ajoutant une solution d'acide bromohydrique dans l'acide acétique. Le produit le plus stable thermodynamiquement est muni de l'halogène en α à la position anomérique. Ceci s'explique par l'effet anomérique, un phénomène très important à saisir pour anticiper la sélectivité des réactions au centre anomérique des sucres.

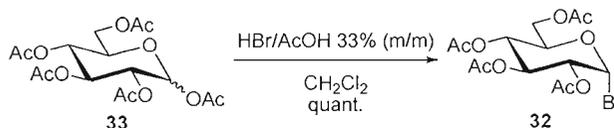


Schéma 2.13 Synthèse du bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32**

2.3.2.2. Explication de l'effet anomérique

Au centre anomérique d'un hydrate de carbone, l'effet anomérique favorise la configuration α (axiale) d'un groupement électronégatif. Ce phénomène est la combinaison de deux effets (schéma 2.14). Le premier peut s'expliquer par la rétro-donation du doublet libre de l'oxygène endocyclique dans l'orbitale σ^* antiliante du lien C-X en anomérique, ce qui contribue à stabiliser la configuration α de l'anomère contrairement à une configuration β

où la rétro-donation ne peut avoir lieu due à l'orientation de l'orbitale σ^* . Les interactions dipôle-dipôle des liaisons C-O et C-X ainsi que les doublets non-liants de l'oxygène endocyclique et de l'halogène doivent être également prises en considération. Un effet de répulsion est observé pour l'anomère β (équatoriale) où les dipôles des liaisons C-O et C-X sont presque parallèles. Chez son homologue α , l'effet de répulsion est évité grâce à l'orientation de ces dipôles. Généralement, l'effet anomérique prédispose l'obtention d'un sucre avec une configuration α à la position anomérique. L'effet peut être amoindri par la présence de certains groupements ou par l'utilisation de solvants polaires comme l'eau par exemple.³¹

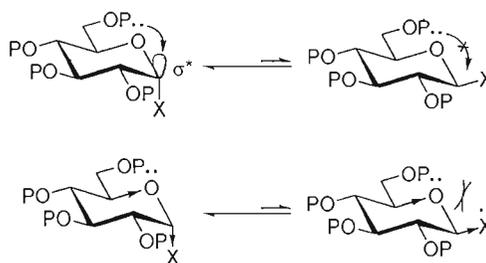


Schéma 2.14 Démonstration des 2 phénomènes observés dans l'effet anomérique

2.3.2.3. Élimination réductrice au zinc

L'élimination réductrice au zinc est une étape clé qui rend possible la formation du glucal. Un aperçu de cette réaction sera donc présenté afin d'en montrer le fonctionnement.

La première apparition de la réaction d'élimination réductrice utilisant la poudre de zinc comme agent réducteur dans l'acide acétique (schéma 2.15) s'est effectuée en 1914 par Emil Fisher, l'allemand qui découvrit le glucose.³² C'est une méthode efficace encore utilisée de nos jours pour passer du bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32** au tri-*O*-acétyl-D-glucal **31**.

³¹ Boons, G.-J. Mono- and oligosaccharide: structure, configuration and conformation. *Carbohydr. Chem.* **1998**, London (UK): Blackie Academic & Professional, 1-20.

³² Fischer, E., Über neue Reduktionsprodukte des Traubenzuckers: Glucal und Hydro-glucal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 196-210.

La réaction se déroule d'abord par l'insertion du zinc sur la liaison C-Br comme le ferait le magnésium dans une réaction de Grignard. En condition acide, l'organozincique obtenu voit alors son lien C-Br se briser et la fonction acétate adjacente est expulsée. Dans le processus donnant le glucal protégé, le zinc(0) est réduit sous sa forme zinc(II).³³

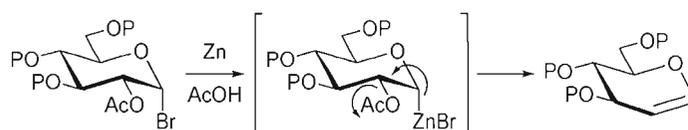


Schéma 2.15 Mécanisme de la réaction d'élimination réductrice au zinc³²

2.3.2.4. Préparation du glucal muni d'éthers silylés **30**

Les conditions d'élimination réductrice ont été appliquées au bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32** obtenu précédemment en utilisant de la poudre de zinc, du sulfate de cuivre hydraté dans l'acide acétique et l'eau. Le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal **31** a été récupéré avec un très bon rendement de 78%. La synthèse s'est poursuivie avec une *O*-déacétylation selon une procédure de type Zemplén avec méthanolate de sodium dans le méthanol³⁴ et une silylation des alcools libres avec le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle et l'imidazole dans la *N,N*-diméthylformamide pour obtenir le 3,4,6-tri-*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl)-D-glucal **30** avec un rendement de 89% sur 2 étapes (schéma 2.16).³⁵

³³ Roth, W.; Pigman, W., in *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Whistler, R. L.; Wolfrom, M. L., Eds. Academic Press: New York, 1963; Vol. 2, pp 405-410.

³⁴ Park, S.; Shin, I., Profiling of Glycosidase Activities Using Coumarin-Conjugated Glycoside Cocktails, *Org. Lett.* **2007**, 9, 619-622.

³⁵ Shuto, S.; Yahiro, Y.; Ichikawa, S.; Matsuda, A., Synthesis of 3,7-Anhydro-d-glycero-d-ido-octitol 1,5,6-Trisphosphate as an IP3 Receptor Ligand Using a Radical Cyclization Reaction with a Vinylsilyl Tether as the Key Step. Conformational Restriction Strategy Using Steric Repulsion between Adjacent Bulky Protecting Groups on a Pyranose Ring, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5547-5557.

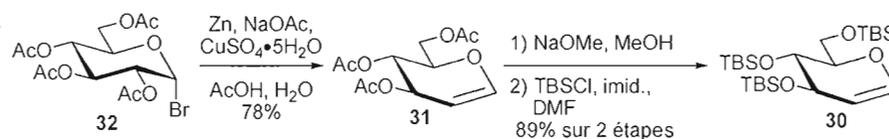


Schéma 2.16 Préparation du glucal muni d'éthers silylés 30

2.3.2.5. La formation d'époxyde par l'OXONE

L'étape suivante d'époxydation est celle qui fournirait le donneur de glycosyle voulu. Cette étape permet de prévoir la stéréochimie de la glycosylation en quelque sorte et elle est très importante. Cette étape sera donc expliquée en détails.

Le diméthyldioxirane ou DMDO est reconnu comme étant un agent d'époxydation qui donne d'excellent rendement et qui est très propre considérant que l'unique sous-produit résultant de la réaction est l'acétone. Ce réactif a de grands avantages comparativement aux méthodes plus traditionnelles avec l'acide *m*-chloroperbenzoïque par exemple. Cependant, le processus généralement utilisé pour générer le DMDO fourni une solution atteignant une concentration rarement plus élevée que 0,1 M, ceci rendant difficile la synthèse à grande échelle. L'entreposage à long terme est difficilement envisageable sans perte d'activité et des précautions pour manipuler ce peroxyde organique sont à considérer.³⁶

L'OXONE est un mélange de sels dont le monopersulfate de potassium. Ce dernier sert d'oxydant pour convertir *in situ* l'acétone en diméthyldioxirane et c'est le diméthyldioxirane qui vient réagir sur l'alcène. Le processus complet régénère de l'acétone qui peut réagir une seconde fois avec le monopersulfate de potassium (schéma 2.17), il faut cependant au moins un équivalent de monopersulfate de potassium pour compléter la réaction. Dans ce cas-ci, l'alcène est situé sur un glucal et l'approche du DMDO se fait par la

³⁶ Cheshev, P.; Marra, A.; Dondoni, A., Direct epoxidation of D-glucal and D-galactal derivatives with *in situ* generated DMDO, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2714-2716.

face la moins encombrée, soit le dessous de la molécule. Ainsi, l'époxyde est orienté vers le bas.^{36, 37}

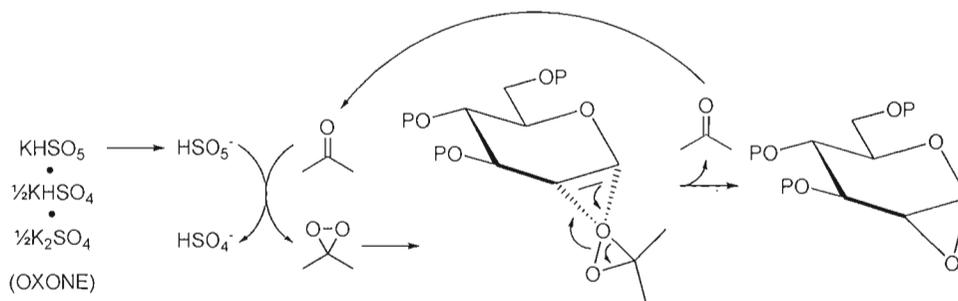


Schéma 2.17 Mécanisme d'époxydation par l'OXONE

2.3.2.6. Tentatives d'époxydation du 3,4,6-tri-*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl)-D-glucal **30**

Une fois le glucal muni d'éthers silylés **30** obtenu, l'époxydation de la double liaison devient nécessaire pour terminer la formation du donneur de glycosyle souhaité. Les conditions choisies pour effectuer cette tâche (schéma 2.18) est d'utiliser l'OXONE, en présence d'acétone et de bicarbonate de soude dans l'eau et le dichlorométhane pour former le DMDO *in situ*.³⁶

³⁷ a) Parish, E.; Qiu, Z., Dioxirane oxidation of 3β-substituted Δ⁵-steroids, *Lipids* **2004**, *39*, 805-809.
b) Yang, D., Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497-505.

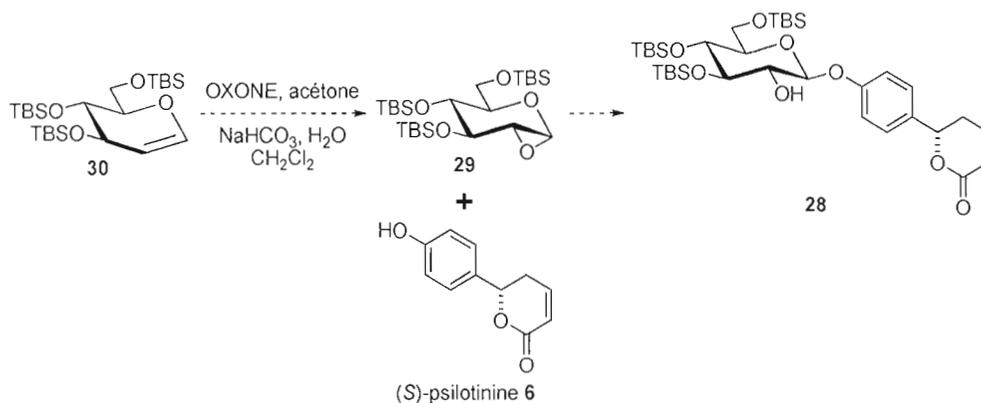


Schéma 2.18 Voie anticipée pour la formation de l'époxyde de glucal **29** comme donneur de glycosyle pour la glycosidation avec l'aglycone (S)-psilotinine **6**

La procédure a été répétée trois fois dans des conditions standards (schéma 2.19). Aucun changement ni aucune réaction n'a été observée. Les produits de départ ont été récupérés même après un temps d'agitation plus long et l'ajout supplémentaire de réactifs pour former le DMDO. Ainsi cette voie a été laissée de côté pour une stratégie plus linéaire.

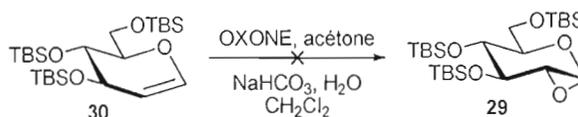


Schéma 2.19 Préparation de l'époxyde de glucal **29**

2.3.3. L'addition nucléophile sur l'époxyde de glucal

Si l'époxyde avait été formé, il aurait été prêt pour l'addition nucléophile. Les résultats antérieurs³⁸ ont montré que ce type d'addition nucléophile suit la règle de Fürst-

³⁸ a) Gervay, J.; Danishefsky, S., A stereospecific route to 2-deoxy- β -glycosides, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5448-5451. b) Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J., On the direct epoxidation of glycals: application of a reiterative strategy for the synthesis of β -linked oligosaccharides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661-6666. c) Prins, D. A., Reduction of Sugar Epoxides to Desoxysugars, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3955-3957.

Plattner pour l'ouverture d'époxyde, soit une addition *trans*-diaxiale.³⁹ Il peut y avoir addition sur les positions 1 ou 2 de l'époxyde de glucal (schéma 2.20). Cependant l'approche vers la position 2 est plus encombrée que l'approche de la position 1. Ainsi le nucléophile se retrouve majoritairement en position anomérique et comme l'orientation de l'époxyde est vers le bas grâce à l'époxydation avec le DMDO, la position anomérique est β suivant une configuration *anti*. Cette nouvelle voie de glycosylation donnerait la configuration souhaitée avec le dérivé du D-glucose ou du D-galactose. Par contre, cette technique serait plus difficile à employer pour d'autres sucres comme le D-mannose par exemple où le groupement en position 2 doit être en position axiale.

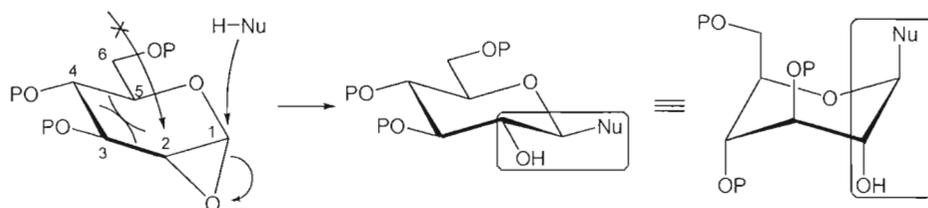


Schéma 2.20 Addition nucléophile sur l'époxyde de glucal

2.4 Conclusion

Malgré l'étape de glycosylation qui n'a pas été menée à bien, la première tentative de synthèse a permis de nombreuses avancées synthétiques. D'abord, la synthèse de l'aglycone (*S*)-psilotinine **6** et de son énantiomère (*R*)-psilotinine *ént-6* a été accomplie en 5 étapes à partir de la *p*-hydroxybenzaldéhyde avec des rendements de 59% et 56% respectivement. L'étape clé de cette préparation, l'allylation de Keck a montré une excellente diastéréosélectivité après dérivatisation avec un dérivé de l'acide mandélique soit des ratios

³⁹ a) Hanamoto, T.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M., Construction of four consecutive asymmetric centers II. Regioselective epoxide-ring opening of γ,δ -epoxy- β -methyl alcohols by alkylation, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6195-6198. b) Contreras, F. G.; Navarro, P., Diazapolycyclic compounds. XVI. Nmr stereochemical studies on the acid-catalyzed oxirane ring-opening reactions of unsubstituted, 2-methyl and 2,3-dimethyl-substituted 2,3-epoxy-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydronaphthacene-5,12-diones, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 1035-1040. c) Glotter, E.; Greenfield, S.; Lavie, D., Studies on epoxides. Part II. Abnormal lithium aluminum hydride reduction of cis 3,4-epoxy-5-hydroxycholestanes, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 5261-5263.

plus grands que 95 : 5 pour les allylations employant le (*S*)-BINOL et (*R*)-BINOL. Le donneur de glycosyle muni de groupements chloroacétyles **16** a été préparé avec succès mais il reste à trouver une méthode efficace d'activation et une étude sur les acides de Lewis comme activateur de ce type de donneur de glycosyle pourrait être nécessaire. La deuxième tentative de synthèse a permis la préparation du 3,4,6-tri-O-(*t*-butyldiméthylsilyl)-D-glucal **30** mais sans pouvoir l'employer à bon escient, la préparation externe d'une solution de DMDO pourrait être une option à envisager. Toutefois, le dérivé 3,4,6-tri-O-(*t*-butyldiméthylsilyl)-D-glucal **30** pourra toujours être utilisé dans le futur pour d'autres objectifs synthétiques.

CHAPITRE III

PREMIÈRE SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE LA (-)-PSILOTINE ET DE LA (-)-6-ÉPIPSILOTINE

3.1 Introduction

Après les tentatives de synthèse, voici les synthèses qui ont pu être accomplies avec succès. Les 2 synthèses achevées de la (-)-psilotine présentées dans ce mémoire sont diastéréosélectives et énantiosélectives, elles sont aussi accompagnées de très bons rendements pour la majorité des étapes synthétiques. Les stratégies orchestrées prennent en compte des groupements protecteurs choisis spécifiquement pour que le protocole de clivage puisse s'effectuer en présence de fonctions sensibles et des méthodes efficaces de glycosylation employées permettent le contrôle en position anomérique. De plus, la prévision d'une certaine facilité à changer les groupements fonctionnels permettent une flexibilité à produire des analogues de la (-)-psilotine. En somme, tous ces éléments permettront l'achèvement de l'étude biologique de la (-)-psilotine et de ses analogues afin de trouver parmi ces dérivés des remèdes efficaces contre les maladies modernes. Encore une fois, les résultats de la synthèse de l'épimère en position 6 sur le cycle 5,6-dihydropyran-one de la (-)-psilotine, la (-)-6-épi-psilotine, seront présentés en tandem.

3.2 Première synthèse énantiosélective de la (-)-psilotine

3.2.1. Troisième rétrosynthèse proposée

La troisième synthèse de la (-)-psilotine **7** (schéma 3.1) a été planifiée en prévoyant une méthode de glycosylation différente et une étape finale de déprotection d'éthers silylés. Comme pour la première rétrosynthèse, une allylation énantiosélective de Keck suivie d'une acryloylation et d'une métathèse de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs

permettraient la création du cycle 5,6-dihydropyran-2-one. Le choix des éthers silylés comme groupements protecteurs a été conservé de la deuxième rétrosynthèse, ce sont des groupements qui seront facilement clivable dans des conditions neutres quitte à avoir de la difficulté à les mettre en place sur le segment glycosidique.

Ensuite apparaissait le choix de la procédure de glycosylation. Dans le cas présent, la présence des éthers silylés n'était pas préférable pour avoir un parfait contrôle en position anomérique. Il valait mieux alors prévoir la glycosylation au début de la synthèse lorsque les groupements acétyles sont encore sur le glycoside. La procédure par catalyse de transfert de phase entre le bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32** et la *p*-hydroxybenzaldéhyde **8** existait déjà pour obtenir l'aldéhyde phénylique **37** avec un rendement moyen,⁴⁰ les récents développements dans les conditions de catalyse de transfert de phase présageait de meilleurs résultats.

⁴⁰ Roy, R.; Tropper, F. D.; Romanowska, A.; Letellier, M.; Cousineau, L.; Meunier, S. J.; Boratyński, J., Expedient syntheses of neoglycoproteins using phase transfer catalysis and reductive amination as key reactions, *Glycoconjugate J.* **1991**, *8*, 75-81.

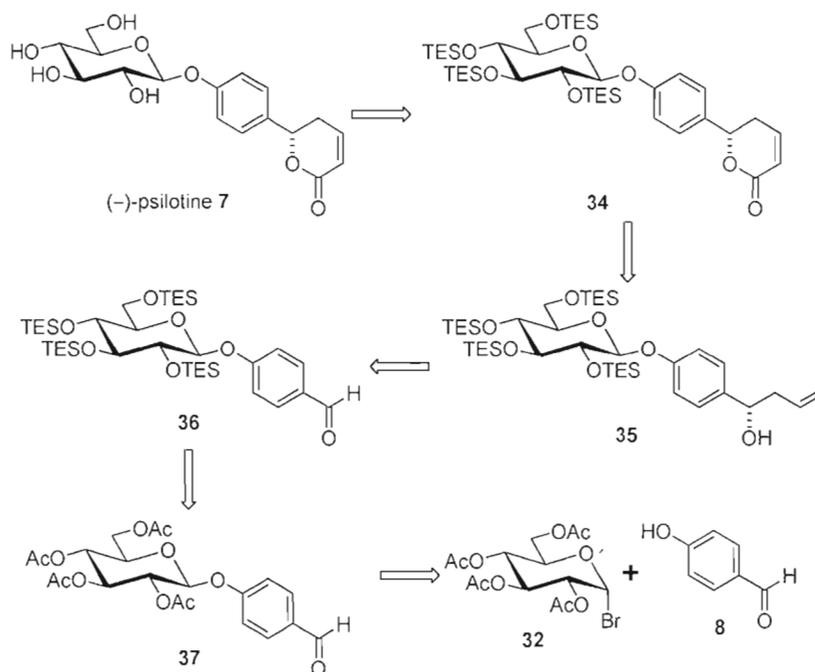


Schéma 3.1 Troisième rétrosynthèse proposée de la (-)-psilotine 7

3.2.2. Glycosylation d'aryles par catalyse de transfert de phase

La synthèse débute par l'étape clé relative à cette troisième stratégie, soit la glycosylation par transfert de phase. Elle permet le contrôle de la position anomérique au tout début de la série de réactions et ceci justifie que cette étape soit vue en détails.

De nombreux *O*-glycosides ont été synthétisés par catalyse de transfert de phase par l'équipe du professeur Roy à travers les années. En utilisant une substitution nucléophile de type S_N2 , sous des conditions de catalyse de transfert de phase, plusieurs *O*-glycosides d'aryles ont été produits avec différents groupes électrodonneurs et électroattracteurs. Cette méthode a été appliquée à divers segments glycosidiques comme le glucose, le galactose, la *N*-acétylglucosamine ainsi que de nombreux disaccharides et même à l'acide sialique. Les conditions employées pour la glycosylation par transfert de phase est un système biphasique liquide/liquide (phase organique/phase aqueuse) (schéma 3.2). Généralement, le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle sont utilisés pour la phase organique et l'hydroxyde de

sodium, un carbonate ou un bicarbonate de sodium ou de potassium comme base. Le sulfate de tétrabutylammonium hydrogéné (TBAHS) est régulièrement utilisé comme catalyseur de transfert de phase, il est préféré aux halogénures de tétrabutylammonium car le contre-anion sulfate hydrogéné n'a pas la capacité de d'effectuer la réaction secondaire de déplacement d'halogénures à la position anomérique du sucre. Cet échange d'halogénures peut provoquer le changement de configuration de la position anomérique, cela avait été observé par la passé avec les contre-anions bromures, chlorures et iodures. Habituellement, la substitution de type S_N2 est prévue et une inversion de la position anomérique est observée.^{40,41}

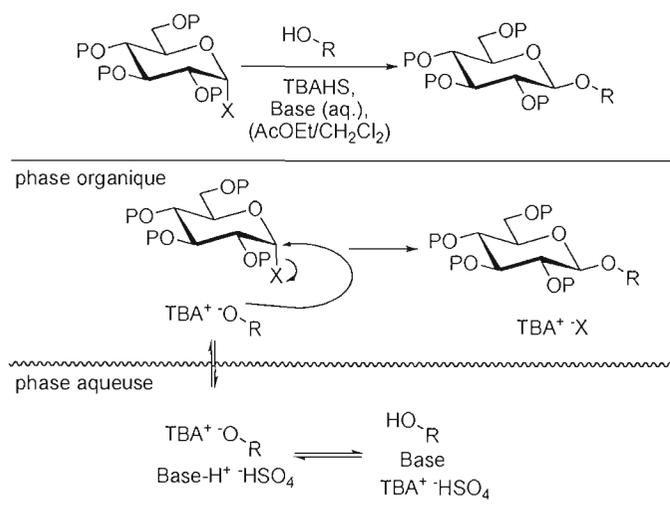


Schéma 3.2 Réaction par catalyse de transfert de phase

3.2.3. Synthèse de l'aldéhyde **17** comme substrat pour l'allylation

Pour la méthode de glycosylation par catalyse de transfert de phase, il faut préalablement préparer le donneur de glycosyle. Ici, le bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32** est formé de la même façon qu'au chapitre II à partir du pentaacétate de

⁴¹ a) Carrière, D.; Meunier, S. J.; Tropper, F. D.; Cao, S.; Roy, R., Phase transfer catalysis toward the synthesis of O-, S-, Se- and C-glycosides, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *154*, 9-22. b) Roy, R., Phase transfer catalysis in carbohydrate chemistry dans *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, Sasson, Y.; Neumann, R., Eds. Blackie/Chapman & Hall: London, UK, **1997**; 244-275.

glucose **33** dissous dans du dichlorométhane en ajoutant une solution d'acide bromohydrique dans de l'acide acétique. La synthèse du substrat pour l'allylation **36** (schéma 3.3) se poursuit en effectuant la glycosylation du nucléophile *p*-hydroxybenzaldéhyde **8** dans l'acétate d'éthyle avec le sulfate de tétrabutylammonium hydrogéné (TBAHS) comme catalyseur de transfert de phase et une solution de carbonate de sodium 1M comme base et comme phase aqueuse. Le rendement de 70% pour ce type de nucléophile est très bon et les données spectroscopiques correspondent à celles rapportées de la littérature.³⁹ Les groupements acétyles ont été clivés par une *O*-déacétylation de Zemplén³³ en employant du méthanolate de sodium dans le méthanol pour obtenir les alcools libres et laisser place à des éthers silylés. La protection des 4 alcools libres par des éthers triéthylsilylé (-OTES) a été effectuée en utilisant le nitrate d'argent comme catalyseur dans la pyridine.⁴² Ces groupements TES ont été choisis au profit des éthers *t*-butyldiméthylsilylés (-OTBS) parce qu'ils sont moins encombrants et donc plus facile à insérer sur la molécule.⁴³ Néanmoins, la mise en place de ces quatre éthers silylés à été difficile à bien réussir, fort probablement que le temps de réaction aurait pu être optimisé. Le rendement sur deux étapes est de 51% pour l'aldéhyde silylé **36**.

⁴² a) Kaburagi, Y.; Kishi, Y., Operationally Simple and Efficient Workup Procedure for TBAF-Mediated Desilylation: Application to Halichondrin Synthesis, *Org. Let.* **2007**, *9*, 723-726. b) Ogilvie, K. K.; Hakimelahi, G. H., A general method for selective silylation of primary hydroxyl groups in carbohydrates and related compounds, *Carbohydr. Res.* **1983**, *115*, 234-239.

⁴³ Jung, M. E.; Hoffmann, B.; Rausch, B.; Contreras, J.-M., Use of Hindered Silyl Ethers as Protecting Groups for the Non-aldol Aldol Process, *Org. Let.* **2003**, *5*, 3159-3161.

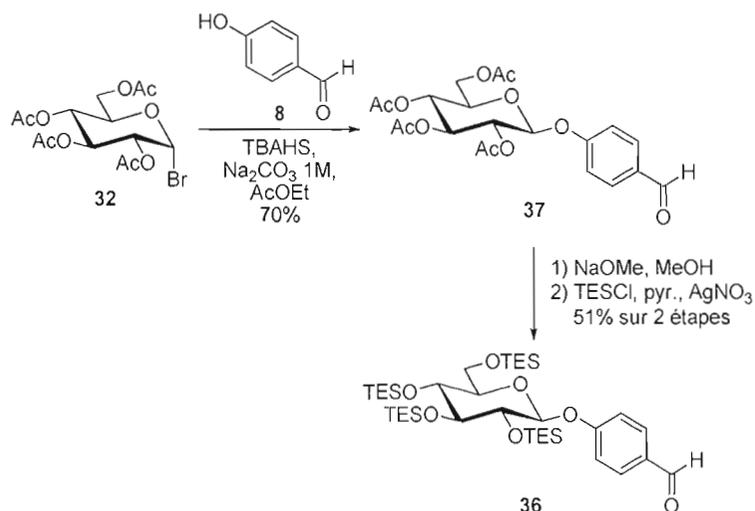


Schéma 3.3 Synthèse de l'aldéhyde **36** comme substrat pour l'allylation stéréosélective de Keck

3.2.3.1. Détermination de la configuration de la position anomérique

La constante de couplage vicinal $J_{H1,H2}$ obtenue sur le glycoside **36** en résonance magnétique nucléaire des protons (RMN ¹H) peut indiquer la configuration du centre anomérique. À l'aide de la courbe de Karplus (schéma 3.4), on peut approximer l'angle dièdre entre H et H'. La courbe de Karplus représente la relation entre la constante de couplage et l'angle dièdre de deux protons. La constante de couplage mesurée est de 6,6 Hz et qui correspond à un angle dièdre d'une envergure d'environ 110 à 140°. En suggérant que la forme du cycle de l'hydrate de carbone subi une assez grande torsion due à l'encombrement important des éthers silylés, il ne fait aucun doute que la configuration du centre anomérique du glycoside **36** est β.⁴⁴

⁴⁴ Atkins, P. W., The Magnitudes of Coupling Constants dans *Atkins' physical chemistry*, 8th ed.; Atkins, P. W.; De Paula, J., Eds. Oxford University Press: Oxford, **2006**; pp 527-528.

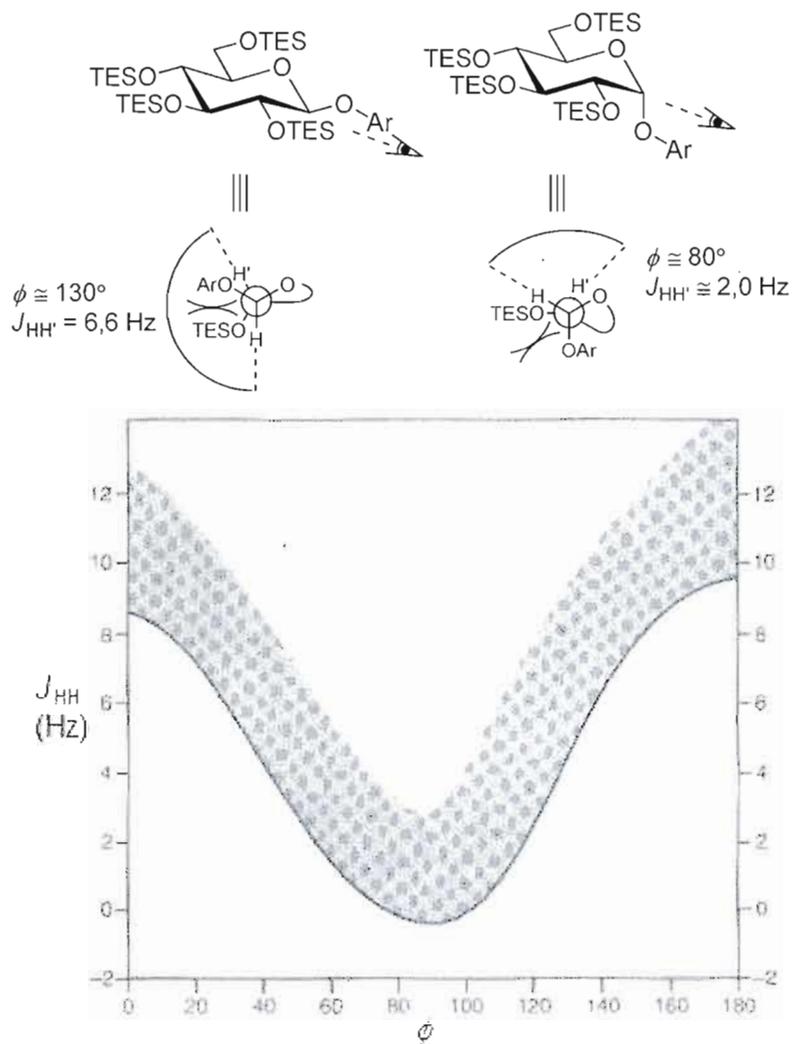


Schéma 3.4 Détermination de la configuration de la position anomérique du glycoside **36** à l'aide de la courbe de Karplus⁴⁴

3.2.4. Alkylation de Keck de l'aldéhyde **36**

La synthèse s'est poursuivie avec l'alkylation de Keck sur l'aldéhyde présent sur le glycoside **36**. De la même manière que celle employée au chapitre II où le complexe titane/BINOL est formé à partir du tétraisopropoxyde de titane(IV) et du (*R*)-BINOL ou du (*S*)-BINOL dans le dichlorométhane en présence de tamis moléculaire sec et d'acide

trifluorométhanesulfonique (TfOH). L'aldéhyde **36** est ajouté afin de former le complexe et après le tributylstannane est ajouté comme source d'allyle nucléophile de façon à obtenir les alcools homoallyliques **35** et *épi-35* stéréosélectivement (schéma 3.5). Les rendements obtenus de 76% sont encore ici très satisfaisants. Malgré que ce soient deux diastéréoisomères, les déplacements chimiques des signaux en résonance magnétique des protons n'ont pas permis de distinction appréciable pour un calcul de ratio, ainsi la diastéréosélectivité a été supposé similaire aux ratios précédents mesurés au chapitre II vu que la distance entre l'aldéhyde et les groupements en *para* du phényle est assez grande pour ne pas influencer la formation du complexe titane/BINOL.¹⁸

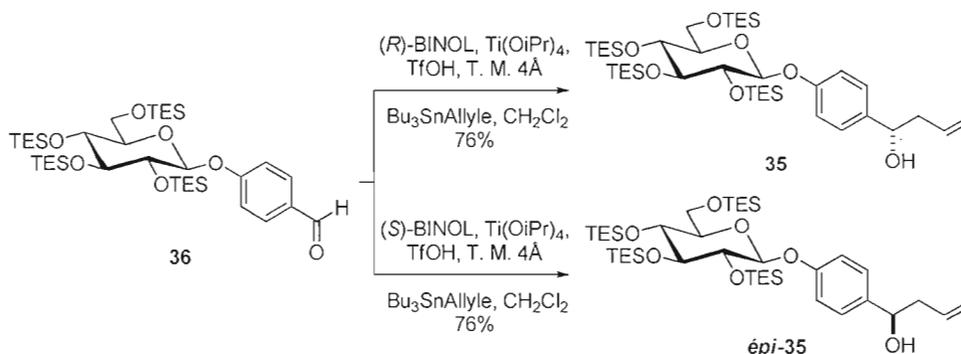
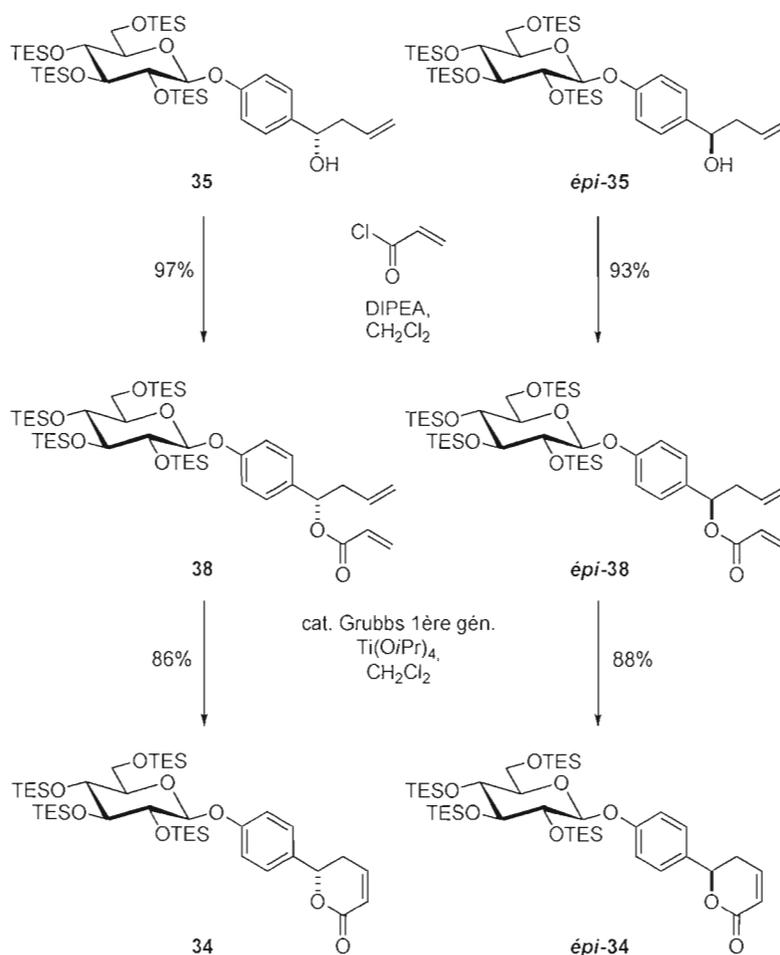


Schéma 3.5 Allylation de Keck de l'aldéhyde **36** générant les alcools homoallyliques **35** et *épi-35*

3.2.5. Formation du cycle 5,6-dihydropyran-2-one

Selon la même stratégie pour créer le cycle 5,6-dihydropyran-2-one, les alcools homoallyliques **35** et *épi-35* doivent voir leur fonction alcool être acryloylé afin de présenter les deux doubles liaisons nécessaires à la métathèse (schéma 3.6). Comme précédemment, l'acryloylation s'est produite avec le chlorure d'acryloyle et la DIPEA dans le dichlorométhane.²¹ Les rendements pour les 2 diènes **38** et *épi-38* correspondant furent encore excellents. De la même façon, la métathèse a été appliquée à ces nouveaux diènes **38** et *épi-38* en présence du catalyseur de 1^{ère} génération de Grubbs et avec le tétraisopropoxyde de titane(IV) dans le dichlorométhane. La réaction de métathèse a aussi donné de très bons rendements et a permis d'obtenir les 5,6-dihydropyran-2-ones **34** et *épi-34*.²²

Schéma 3.6 Synthèse des 5,6-dihydropyran-2-one **34** et *épi*-**34**

3.2.6. Étape finale de déprotection des éthers silylés

Pour cliver les 4 éthers silylés du segment glycosidique du composé **34**, il était évident que la basicité du réactif de TBAF revenait comme un obstacle à contourner de nouveau. Contrairement à l'acide benzoïque utilisé au chapitre II, pour simplifier le traitement de la réaction, l'acide acétique a été utilisé (schéma 3.7). Les rendements obtenus sont bons et pour la première fois de façon stéréosélective, la (-)-psilotine **7** a été synthétisée en 7 étapes à partir la *p*-hydroxybenzaldéhyde **8** avec un rendement de 14% et son analogue,

la (-)-6-épipilotine *épi-7* avec un rendement de 13%. Les données de spectroscopie de RMN et les propriétés physiques du produit obtenu (point de fusion et $[\alpha]_D^{21}$) concordent avec les données de la littérature^{10a, 14} pour le produit naturel (tableau 3.1).

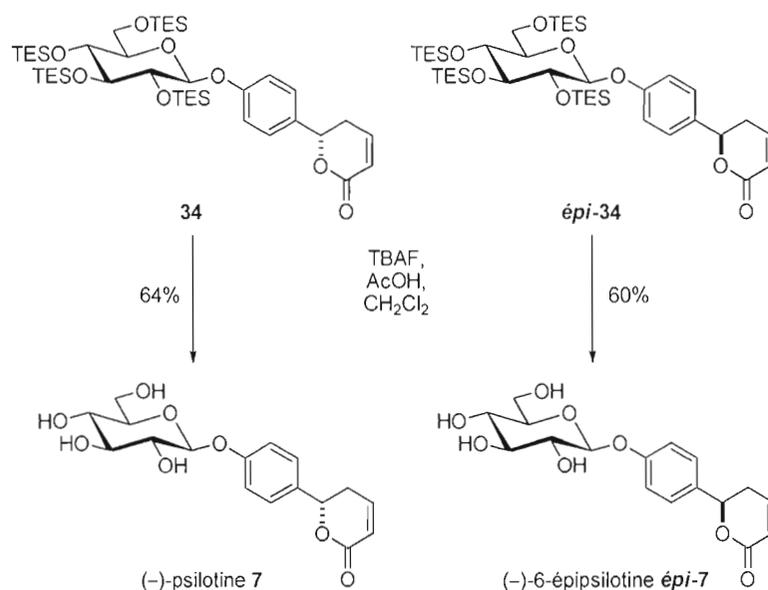


Schéma 3.7 Dernière étape de déprotection pour la synthèse de la (-)-pilotine **7** et la (-)-épipilotine *épi-7*

Tableau 3.1 Données mesurées de la (-)-pilotine synthétique comparées à celles rapportées pour le produit naturel^{10a}

	(-)-pilotine synthétique	produit naturel
point de fusion (°C)	128-129	130-131
Indice de rotation spécifique	-143	-145
$[\alpha]_D^{21}$ (c 0,50 D ₂ O)	-143	-145

3.3 Deuxième synthèse énantiosélective de la (-)-pilotine

3.3.1. Quatrième rétrosynthèse proposée

La quatrième approche de synthèse de la (-)-pilotine **7** présentée au schéma 3.7 impliquait la réutilisation l'aglycone (*S*)-pilotinine **6**. La méthode de glycosylation prévue

utilisait un donneur de glycosyle muni d'acétyles. Ces groupements protecteurs sont généralement plus faciles à mettre en place et à activer. Cette approche synthétique prévoit une déprotection sélective de la section sucre. Cette dernière synthèse serait plus convergente que la précédente. En plus d'offrir de meilleurs rendements, cette voie permettrait une plus grande flexibilité à produire des analogues.

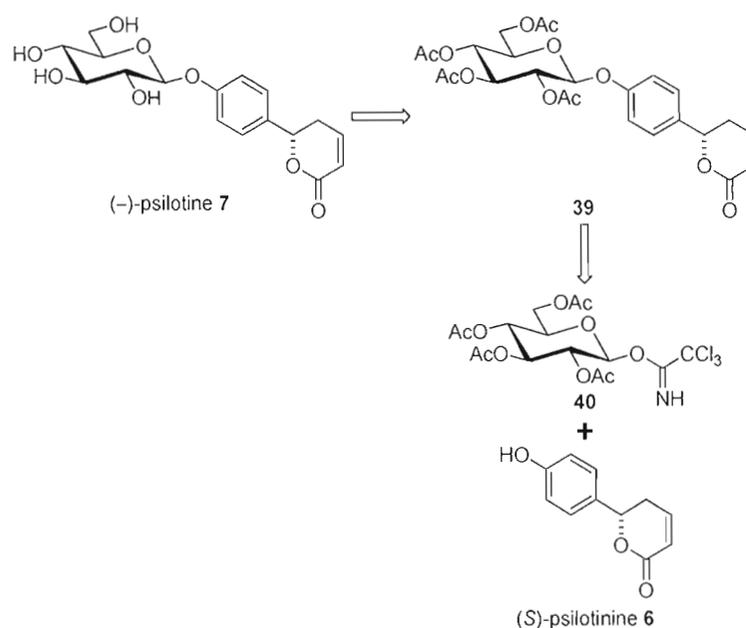


Schéma 3.8 Quatrième rétrosynthèse proposée de la (-)-psilotine 7

3.3.2 Préparation du donneur de glycosyle muni de groupements acétyles 40

Ayant déjà l'aglycone (*S*)-psilotinine 6, il reste le donneur de glycosyle 40 à préparer (schéma 3.9). Cette fois, le pentaacétate de glucose 33 voit son alcool anomérique déprotégé par un mélange de 1,2-diaminoéthane et d'acide acétique glacial dans le dichlorométhane avec un rendement de 69%.⁴⁵ Comme pour la première tentative au chapitre II, l'alcool est

⁴⁵ a) Lee, H. Y.; Kwon, J.-T.; Koh, M.; Cho, M.-H.; Park, S. B., Enhanced efficacy of 7-hydroxy-3-methoxycadalene via glycosylation in in vivo xenograft study, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6335-6339. b) Zhang, J.; Kováč, P., An Alternative Method for Regioselective, Anomeric Deacylation of Fully Acylated Carbohydrates, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 461-469.

couplé au trichloroacétonitrile en présence de DBU dans le dichlorométhane pour obtenir le trichloroacétimide **40** comme donneur de glycosyle avec un rendement de 80%.²⁴

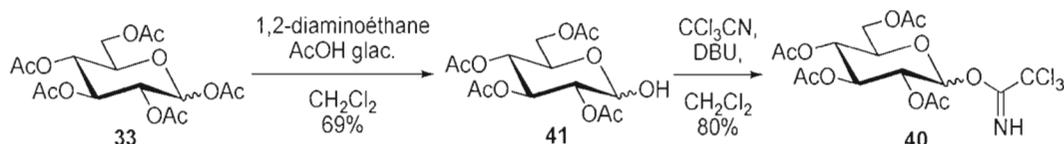


Schéma 3.9 Préparation du donneur de glycosyle muni de groupes acétyles **40**

3.3.3. Glycosylation avec le donneur de glycosyle muni de groupes acétyles **40**

Avec le trichloroacétimide **40** adéquat en main, la glycosylation de l'aglycone (*S*)-psilotinine **6** peut s'effectuer. Cette fois, le donneur de glycosyle muni de groupement acétyle **40** s'est avéré très facile à activer dans des conditions classiques de glycosidation en présence de l'étherate de trifluorure de bore comme acide de Lewis dans le dichlorométhane (schéma 3.10). Cette glycosylation avec assistance anchimérique a fourni le tétraacétate de la (-)-psilotine **39** avec un très bon rendement de 85% à une étape du produit naturel.²⁹

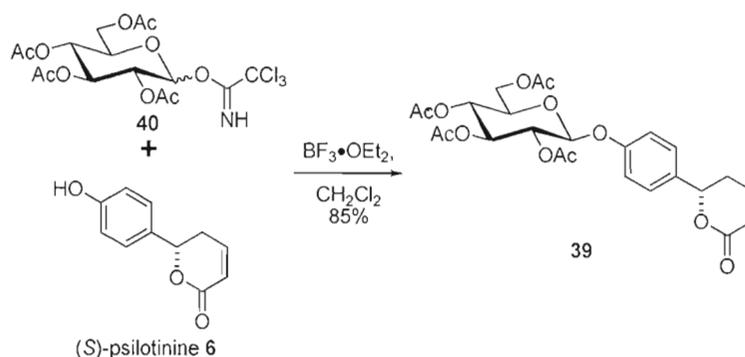


Schéma 3.10 Glycosylation avec le donneur de glycosyle muni de groupes acétyles **40**

3.3.4. Déacétylation sélective aux sucres

Permettant la récupération de la majeure partie des premiers travaux réalisés auparavant lors des premières tentatives de synthèse, la réaction de clivage des groupements acétyles avec l'oxyde de dibutylétain est sans conteste l'une des réactions les plus importantes de ce projet. Il serait alors éminemment intéressant de voir en détails le fonctionnement de cette réaction.

La déprotection sélective des hydrates de carbone dans des conditions douces est un outil de choix autant pour la synthèse de glycosides naturels que pour la synthèse de nouveaux dérivés. La déacétylation sélective des segments glycosydiques a une grande valeur quand on pense à la place qu'occupe les sucres dans la nature et dans les nombreux milieux biologiques. Les composés organiques d'étain ont souvent servi pour des acylations, des alkylations ou des oxydations sélectives dans la chimie des sucres. Désormais, depuis 2002, l'équipe de Liu et al.⁴⁶ ont développé une méthode simple et efficace pour le clivage des acétyles sélectivement sur les hydrates de carbone en utilisant une quantité minimale d'oxyde de dibutylétain comme catalyseur dans le méthanol à reflux (Tableau 3.2). Auparavant, l'oxyde de dibutylétain avait été utilisé pour des *O*-acylations sur les sucres ou pour des *N*-acylations de 1,2- ou 1,3-aminoalcools par l'utilisation du rayonnement de micro-ondes. Depuis maintenant quelques années, l'oxyde de dibutylétain est aussi reconnu pour avoir l'effet inverse, soit la réaction de *O*-déacétylation sélective.

⁴⁶ a) Liu, H.-M.; Yan, X.; Li, W.; Huang, C., A mild and selective method for cleavage of *O*-acetyl groups with dibutyltin oxide, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1763-1767. b) Wang, S.-M.; Ge, W.-Z.; Liu, H.-M.; Zou, D.-P.; Yan, X.-B., Syntheses of acetylated steroid glycosides and selective cleavage of *O*-acetyl groups in sugar moiety, *Steroids* **2004**, *69*, 599-604. c) Wang, S.-M.; Liu, H.-M., Synthesis of Andrographolide Glucopyranoside and Selective Cleavage of *O*-acetyl Groups in Sugar Moiety, *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 343-347.

Tableau 3.2 Résultats de quelques *O*-déacétylation de glycosides phénoliques substitués en *para* avec la méthode de Liu et al⁴⁶

substrat	temps (h)	produit	rendement (%)
R = -CHO	8 ^a	R = -CHO	90,5
R = -NHAc	10 ^a	R = -NHAc	82,3
R = -COCH ₃	8 ^a	R = -COCH ₃	90,1
R = -NO ₂	8 ^a	R = -NO ₂	91,5
R = -NO ₂	2 ^b	R = -NO ₂	90,3
R = -COOEt	8 ^a	R = -COOEt	92,3
R = -OAc	8 ^a	R = -OH	87,7

(a) Ratio catalyseur : substrat = 1 : 10. (b) Ratio catalyseur : substrat = 1 : 2.

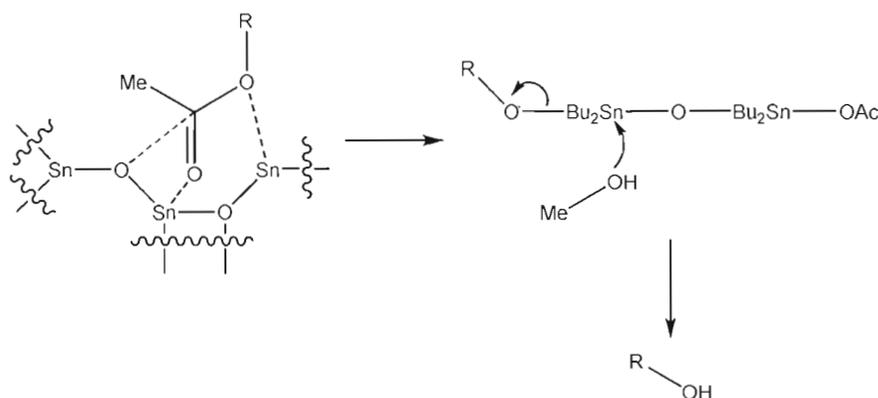


Schéma 3.11 Mécanisme proposé de la réaction de *O*-déacétylation par l'oxyde de dibutylétain

Le mécanisme proposé (schéma 3.11) suggère que les nombreuses fonctions esters présentes sur l'hydrate de carbone viennent se lier de façon multidentate à l'oxyde de dibutylétain sous sa forme polymérique. La proximité des nombreuses fonctions esters sur l'hydrate de carbone augmenterait le nombre de liaisons avec l'oxyde de dibutylétain et expliquerait pourquoi les esters sont clivés favorablement sur le segment glycosidique. Les liaisons entre les fonctions esters et l'oxyde de dibutylétain sont quand même faible, ce qui en fait une méthode douce. Ensuite, une variété de composés dimériques seraient formée et le

glycoside serait déplacé par le méthanol pour former les composés les plus stables thermodynamiquement.⁴⁷

3.3.5. Étape finale de déprotection des groupements acétyles

Pour cette dernière étape, le tétraacétate de la (-)-psilotine est dissous dans le méthanol et une quantité catalytique d'oxyde de dibutylétain est ajouté. Le tout est agité à reflux pendant 72 heures (schéma 3.12). Après traitement de la réaction, une déprotection complète est observé par une absence des signaux des groupements acétyles en RMN et la (-)-psilotine est obtenue avec un rendement de 64%. Les propriétés physiques mesurées sont identiques à celles obtenues lors de la première synthèse. À partir de la *p*-hydroxybenzaldéhyde, le produit naturel a été obtenu en 7 étapes avec un excellent rendement cumulatif de 32%.⁴⁵

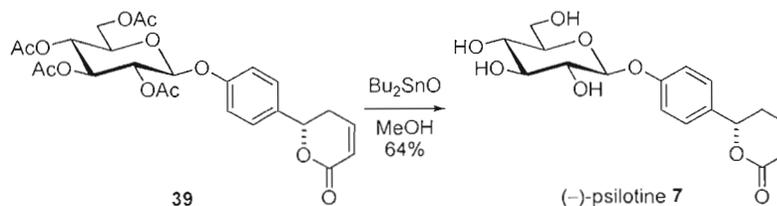


Schéma 3.12 Étape finale de déprotection des groupements acétyles

⁴⁷ a) Wang, Q.; Zhang, S.; Yang, J., Regioselective formation of 6-O-acylsucroses and 6,3'-di-O-acylsucroses via the stannylene acetal method, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2657-2663. b) Gimenez, J.; Michel, A.; Pétiard, R.; Llauro, M.-F., Reaction of dibutyltin oxide with amides in presence of traces of water: multinuclear NMR study and mechanism, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *575*, 286-300. c) Espinasse, I.; Pétiard, R.; Llauro, M.-F.; Michel, A., Multinuclear NMR Characterization of Co-cross-linking of Ethylene-co-vinylacetate and Ethylene-co-methylacrylate Polymer Blends in the Presence of Dibutyltin Oxide, *Int. J. Polym. Anal. Charact.* **1995**, *1*, 137-157. d) King, X.; Grindley, T. B., Control of regioselectivity in reactions of dialkylstannylene acetals. Part I. A dramatic reversal of regioselectivity in mono-*p*-toluenesulfonylation reactions, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2396-2404. e) Ruisi, G.; Giudice, M. T. L., Synthesis and spectroscopic characterization of organotin derivatives of *N*-benzoylglycylglycine, *Appl. Organomet. Chem.* **1991**, *5*, 385-391. f) Grindley, T. B.; Thangarasa, R., The structures and reactions of stannylene acetals from carbohydrate-derived trans-diols. Part I. In the absence of added nucleophiles, *Can. J. Chem.* **1990**, *68* (7), 1007-1019. g) Weng Ng, S.; Das, V. G. K.; Yip, W.-H.; Wang, R.-J.; Mak, T. C. W., Di-*n*-butyltin(IV) di-*o*-bromobenzoate, a weakly-bridged dimer, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *393*, 201-204.

3.4 Conclusion

Finalement, une note beaucoup plus positive est apportée au projet par la réussite de ces deux synthèses. Si on les compare, en 7 étapes chacune à partir de la *p*-hydroxybenzaldéhyde **8**, la première synthèse a donné un rendement de 12% alors que la deuxième synthèse, 32%. Une stratégie plus linéaire a permis la première synthèse alors qu'une étonnante réaction de clivage sélectif au sucre des groupements acétyles a permis la récupération d'une grande portion des premiers travaux présentés au chapitre II. De plus, les mesures de stéréosélectivité de l'allylation de Keck aussi présentées dans le chapitre précédent s'applique directement à la deuxième synthèse. En comptant la (-)-6-épipilotine *épi*-7, il reste à effectuer la synthèse d'analogues de la (-)-psilotine pour obtenir un éventail de composés et effectuer des tests biologiques.

CHAPITRE IV

SYNTHÈSES D'ANALOGUES DE LA (-)-PSILOTINE

4.1 Introduction

Comme expliqué au chapitre I, la synthèse d'analogues de la (-)-psilotine **7** est importante. Elle permet d'obtenir un éventail de molécules qui préférablement ne diffère qu'en un seul point par rapport au produit original. Ainsi, après une étude de leur activité biologique, on peut comprendre un peu mieux les mécanismes de son activité et favoriser une voie de transformation pour obtenir un composé optimal. La synthèse de l'analogue (-)-6-épipsilotine *épi-7* a déjà été exposée en détails précédemment, ici sera donc montré la synthèse des autres analogues qui a été effectuée.

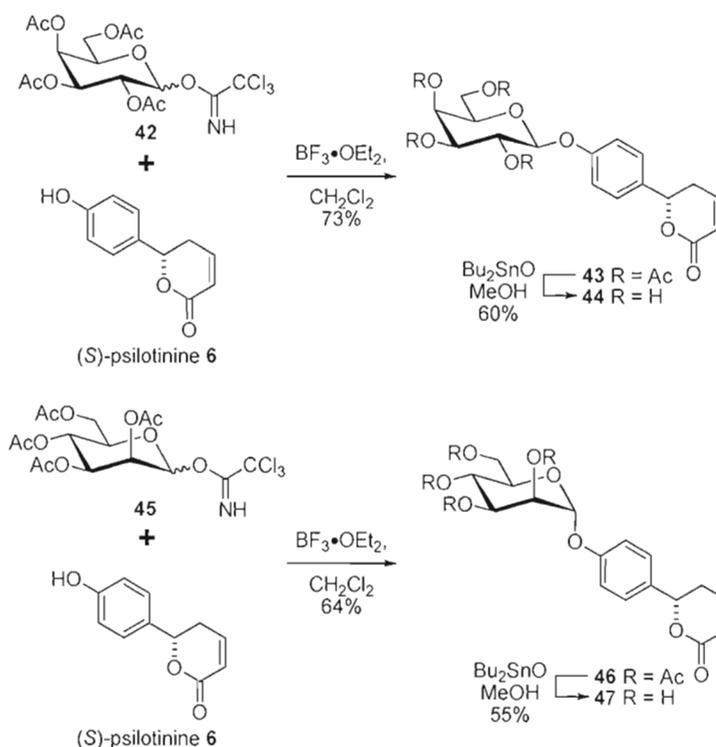
4.2 Synthèse d'analogues glycosidiques de la (-)-psilotine

La (-)-psilotine **7** ayant dans sa structure un segment glycosidique dérivant du D-glucose, il semblait tout à fait normal de faire la synthèse des autres dérivés comportant un glycosyle différent. Des dérivés du D-galactose et du D-mannose ont donc été planifiés en utilisant la même stratégie de la deuxième synthèse accomplie de la (-)-psilotine **7** qui permet une souplesse au niveau des changements de groupements glycosidiques.

4.2.1. Synthèse des dérivés D-galactosylés et D-mannosylés

L'aglycone (S)-psilotinine **6** a donc été glycosylé avec les donneurs de glycosyles muni d'acétyles correspondant au D-galactose et du D-mannose (schéma 4.1). Les couplages se sont donc produits en présence d'étherate de trifluorure de bore dans le dichlorométhane. Les 2 trichloroacétimidates **42** et **45** se sont avérés plus difficile à activer, ils ont nécessité une plus grande quantité d'acide de Lewis que pour la glycosylation employée au chapitre III

mais la réaction s'est déroulée quand même selon de bons rendements.²⁹ Il faut noter que le dérivé mannosidique **46** a sa position anomérique en α dû à l'effet de l'assistance anchimérique de la glycosylation. De même, la procédure de clivage sélectif aux acétyles des sucres avec l'oxyde de dibutylétain dans le méthanol a été appliquée aux 2 dérivés glycosidiques. La déprotection a permis d'obtenir le dérivé galactosidique **44** avec un rendement de 60% et le dérivé mannosidique **46** avec un rendement de 55%.



4.2.2. Synthèse du dérivé hydrogéné **49**

À partir de la deuxième synthèse, le tétraacétate de la (-)-psilotine **39** a été repris pour une hydrogénation catalytique sur charbon activé (schéma 4.2). La réaction s'est produite dans le dichlorométhane et le tétraacétate de la (-)-psilotine hydrogénée **48** a été isolée avec un rendement quantitatif. Ensuite, le clivage sélectif des groupements acétyles a

été effectué encore avec l'oxyde de dibutylétain dans le méthanol pour acquérir la (-)-psilotine hydrogénée **49** avec un rendement de 65%.

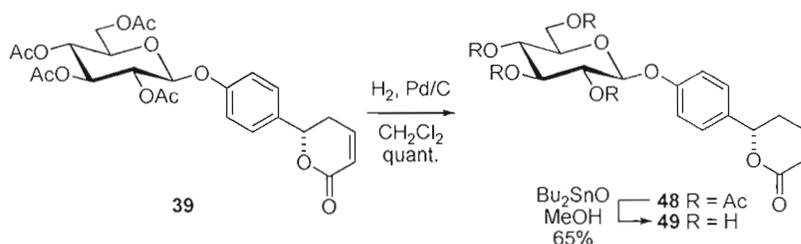


Schéma 4.2 Synthèse de la (-)-psilotine hydrogénée **49**

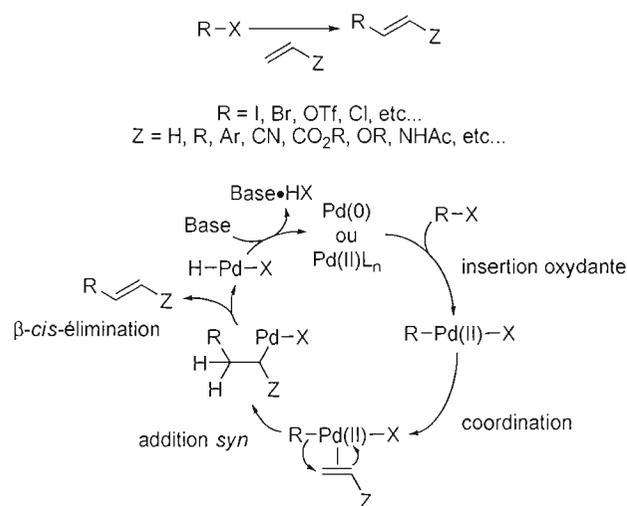
4.3 Dérivatisation de la (-)-psilotine

4.3.1. Le couplage de Heck

La réaction d'arylation de Heck est très pratique car elle permet le couplage entre un halogénure d'aryle ou un perfluorosulfonate d'aryle avec un alcène substitué au plus 3 fois. La réaction peut s'effectuer avec une grande variété de groupements aryles et permet ainsi la dérivation d'un composé simplement muni d'une double liaison.

Généralement, le mécanisme du couplage de Heck (schéma 4.3) se déroule d'abord par l'insertion oxydante de l'halogénure d'aryle ou du perfluorosulfonate d'aryle sur un catalyseur de palladium(0) ou de palladium(II) pour former un complexe σ -arylpalladium(II). Ensuite vient l'alcène qui se coordonne sur le palladium suivi d'une addition *syn* formant un nouveau complexe σ -arylpalladium(II). Rapidement alors survient une β -*cis*-élimination donnant le composé issu du couplage et un complexe d'hydridopalladium(II) qui nécessite une base pour régénérer le palladium(0) ou le catalyseur de palladium(II).⁴⁸

⁴⁸ a) Fuchter, M. J., Heck reaction dans *Name Reactions for Homologations*, Li, J. J., Ed. John Wiley&Sons, Inc.: New Jersey, 2009; Vol. pt. 1, pp 2-32.

Schéma 4.3 La réaction de Heck et son mécanisme⁴⁸

4.3.2. Tentatives de couplage de Heck

Des essais d'arylation de Heck ont été tentés sur le tétraacétate de la (–)-psilotine **39**. Dans des conditions classiques avec l'iodobenzène, l'acétate de palladium(II), le bromure de tétrabutylammonium (TBAB) et le bicarbonate de sodium dans la *N,N*-diméthylformamide.⁴⁹ Les résultats obtenus ont été des mélanges de composés non séparables. De façon préliminaire, ces mélanges ont été analysés par RMN et des changements ont été observés. Notamment, la disparition des signaux liés à l'alcène, l'apparition de nouveaux signaux pour des groupements aromatiques mais aussi l'apparition de signaux correspondant à des hydrogènes aliphatiques. Des spectres COSY appuient l'idée que lors de la réaction, un problème est survenu lors de l'étape de la β -*cis*-élimination et l'alcène a été réduit et pourrait avoir fourni le dérivé **51** et non pas le dérivé **50** voulu (schéma 4.4). Cependant, l'impossibilité à obtenir des produits purs empêche d'établir des conclusions solides, une étude plus poussée mérite d'être effectuée pour corriger le protocole et obtenir les produits de couplages désirés.

⁴⁹ Giguère, D.; Patnam, R.; Juarez-Ruiz, J. M.; Neault, M.; Roy, R., Catalytic synthesis of novel 4-C-glycosyl coumarins using a domino Heck reaction/lactonization process, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4254-4257.

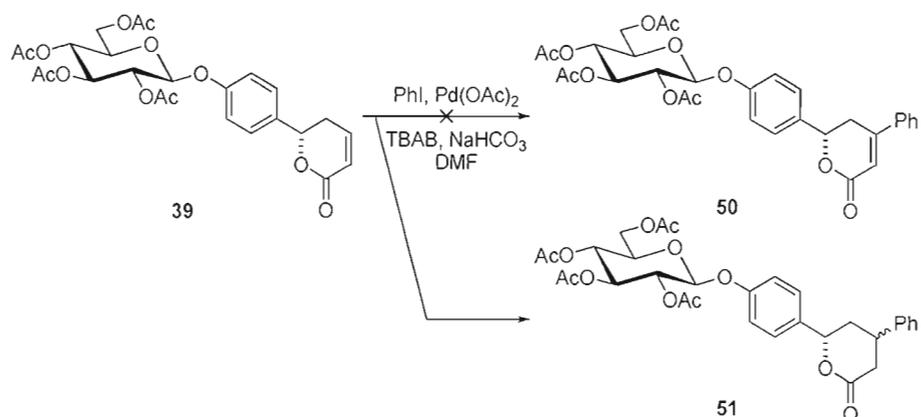


Schéma 4.4 Tentatives de couplage de Heck

4.4 Conclusion

Finalement, quelques analogues ont été synthétisés avec succès. Deux analogues glycosidiques ont été obtenus. Notamment, la synthèse des dérivés du D-galactose **44** et du D-mannose **47** a été accomplie. Le dérivé de la (-)-psilotine hydrogénée **49** a aussi été produit comme analogue. Chacune de ces synthèses a bénéficié de l'étape finale de clivage sélectif des groupements acétyles sur les sucres avec l'oxide de dibutylétain. Il reste le dérivé dihydroxylé à préparer ainsi qu'à élaborer une méthode de couplage de Heck et une méthode d'addition de Michael pour pouvoir dérivatiser davantage la (-)-psilotine **7**.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES

Les premières synthèses totales et énantiosélectives de la (-)-psilotine ont été accomplies ainsi que la préparation de plusieurs analogues structuraux. Les premières tentatives ont quand même fournis d'importantes avancées et elles ont permis d'édifier les étapes clés de ce qui allait être par la suite accomplie avec succès.

En révisant les résultats antérieurs, les premières stratégies (Chapitre II) se sont basés sur la préparation de l'aglycone (*S*)-psilotinine et de l'employer dans une glycosylation. Cette direction a procuré l'aglycone avec de très bon rendement et avec une excellente stéréochimie. Toutefois, la glycosylation s'est avérée plus ardue qu'espérer. La stratégie employant un donneur de glycosyle muni de groupements chloroacétates n'a pas porté fruit. L'option d'un donneur de glycosyle de type époxyde de glucal n'a pu se concrétiser non plus. La synthèse total de la (-)-psilotine s'est montrée moins aisée que prévu au départ. Quand même, l'aglycone a été préparé efficacement en employant une allylation de Keck dont la diastéréosélectivité à été prouvée et s'est révélée très bonne. De plus, la stéréochimie obtenue a été prouvée par la comparaison des propriétés physiques du produit final avec celles du produit naturel démontrant ainsi la pertinence de l'état de transition suggéré pour l'allylation de Keck (schéma 1.8). De l'autre côté, un glucal silylé a été préparé en peu d'étapes et pourrait servir à d'autres fins. Malgré tout, une somme considérable de travail était accomplie par ces résultats préliminaires et pouvait être récupérée ensuite.

Par la suite, une nouvelle stratégie de synthèse a été planifiée (Chapitre III). Cette fois-ci, une voie linéaire commençant par la glycosylation s'est montrée plus favorable. La plupart des étapes clés était déjà maîtrisée et la première synthèse énantiosélective de la (-)-psilotine a pu être menée à bien dans son entier. De plus, un premier analogue fut synthétisé parallèlement selon la même voie en ne changeant que le complexe catalysant l'allylation de Keck pour donner la (-)-6-épipsilotine. Or, en trouvant une méthode innovante dans la

littérature, une nouvelle stratégie rapide a pu être établie. Dans ce cas-ci, une procédure de clivage sélectif aux sucres des groupements acétyles a été prévue pour *O*-déacétyler le tétraacétate de la (-)-psilotine. Ce dernier fut obtenu par une glycosylation réussie de l'aglycone (*S*)-psilotinine à l'aide d'un donneur de glycosyle muni de simples groupements acétyles. Ainsi, l'aglycone a pu être récupéré pour une nouvelle synthèse de la (-)-psilotine. Cette deuxième synthèse offre un rendement supérieur et elle est beaucoup plus versatile au niveau de la préparation d'analogues. Le succès d'une synthèse de produit naturel peut parfois être dépendante d'une seule et unique étape cruciale.

Ayant tous ces outils en main, la synthèse d'analogues s'est organisée à partir de la deuxième synthèse de la (-)-psilotine. Un analogue galactosylé et un analogue mannosylé ont été produits en tant qu'analogues glycosidiques. De plus, une version dont l'alcène est hydrogéné a aussi été conçue au laboratoire. Pour obtenir une assez grande librairie de molécules pour les tests biologiques, il reste la version dihydroxylée à préparer et la mise au point d'une méthode d'arylation de Heck et d'addition de Michael. Ainsi plusieurs analogues au niveau de la partie aglycone seraient obtenue facilement.

CHAPITRE VI

PARTIE EXPÉRIMENTALE

6.1 Généralités

La nomenclature utilisée a été adaptée de celle publiée en anglais : "International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry and Molecular Biology" Nomenclature of carbohydrates, *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1191-1280.

6.1.1. Solvants

À moins que le contraire soit spécifié, les solvants sont distillés⁵⁰ comme indiqué ci-dessous puis conservés sur tamis moléculaire, sur hydroxyde de potassium ou sur hydrure de calcium. Le dichlorométhane est distillé sur anhydride phosphorique (P₂O₅). La pyridine est distillée sur hydroxyde de potassium. Le toluène est distillé sur hydrure de calcium. Le THF est distillé sur sodium/benzophénone et l'éther sur hydrure de lithium-aluminium. Le DMF est distillé sur ninhydrine puis conservé sur tamis moléculaire. L'acétone est séchée sur sulfate de calcium. Le méthanol est distillé sur sodium métallique et conservé sur tamis moléculaire. Lors des étapes de glycosidation et de glycosylation, les solvants utilisés ont été fraîchement distillés. Les solvants employés pour la chromatographie sont de qualité ACS ou CLHP et n'ont pas été distillés avant leur utilisation. Les solvants sont évaporés sous pression réduite (évaporateur rotatif avec vide généré par un système de trompe à eau).

⁵⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. Purification of Laboratory Chemicals. **1997**, Pergamon Press Pub.

6.1.2. Chromatographies

L'avancement des réactions est suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque de gel de silice (Merk 60 F₂₅₄) en utilisant des systèmes d'éluants appropriés. La révélation est effectuée par irradiation sous lumière UV ($\lambda = 254$ nm) et par trempage dans des révélateurs spécifiques: un mélange acide (acide sulfurique/méthanol/eau : 5/45/45 ; v/v/v) pour les composés glycosylés ou une solution oxydante de molybdate (préparée à partir de 25 g de molybdate d'ammonium et de 10 g de sulfate cérique dissous dans 900 mL d'eau et 100 mL d'acide sulfurique concentré), puis par chauffage progressif jusqu'à 300 °C. Les séparations par chromatographie rapide sont réalisées sous pression d'air comprimé sur colonne de gel de silice (Silice-P Flash Silica Gel, Silicycle) avec l'éluant indiqué. L'éluant utilisé pour la séparation de certains composés polaires contenant de multiples fonctions hydroxyles en périphérie (gradient A) est le suivant: acétonitrile puis acétonitrile/eau : 95:5 à 90:10.

6.1.3. Analyses physico-chimiques

Les réactions réalisées sous atmosphère inerte se sont faites grâce à des ballons de baudruche gonflés à l'argon ou à l'azote. Les points de fusion sont mesurés sur un appareil de type Fisher Jones et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Bomem Hartmann&Braun MB-series à transformée de Fourier et traité avec le logiciel Grams/AI. Les composés ont été analysés sous forme de film entre deux fenêtres de chlorure de sodium. Les nombres d'ondes correspondants aux bandes d'absorption caractéristiques sont exprimés en cm^{-1} . Les mesures de masse nominale sont réalisées sur un instrument LC-MSD et les mesures de masses exactes par spectroscopie de masse haute résolution sont réalisées sur un instrument LC-MSD-TOF (chromatographie liquide couplé à un spectromètre de masse – temps de vol) modèle 6210 d'Agilent technologies par le Laboratoire « Plateforme analytique pour molécules organiques » de l'Université du Québec à Montréal. La source utilisée sur le MS-TOF est la nébulisation en mode positif avec la condition de la source (capillaire à 4000V pour le balayage ; température du gaz à 350 °C ; débit du gaz à 12 L/min ; nébuliser à 35 PSI) et avec la condition du MS (fragmenteur à

100V ; sélectionneur à 60V). Un volume de 1 μ L est injecté en utilisant une phase mobile d'ACN/H₂O 50% avec 0.1% d'acide formique.

6.1.4. Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) proton (¹H) et carbone (¹³C) sont enregistrés avec des appareils Varian-Gemini 2000 ou Varian-Innova AS600. Les spectres du ¹H sont enregistrés à une fréquence de 300 MHz ou 600 MHz et ceux du ¹³C à 75 MHz ou 150 MHz.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne et en utilisant comme solvants ceux indiqués ; les constantes de couplages (J) sont mesurées en Hz. La notation utilisée pour la description des spectres est la suivante : s (singulet), sl (singulet large ou br s), d (doublet), dd (doublet de doublet), m (massif ou multiplet).

Pour les composés libres, les échantillons sont analysés dans le D₂O 99.9 %. Les mesures sont effectuées dans l'eau lourde, ≥ 99.97 %. La référence utilisée est alors le pic résiduel de l'eau pour les spectres de protons (étalonné par l'équation $\delta = 5.051 - 0.0111T$ où T correspond à la température au moment de l'acquisition en °C (21 °C), et l'acétone de qualité spectrale est utilisé pour les spectres du ¹³C (référence interne : signal méthyle de l'acétone étalonnée à $\delta = 29.8$ ppm).⁵¹

Pour les composés protégés et/ou solubles dans le chloroforme, la référence utilisée est alors le signal du CHCl₃ pour les spectres de protons (étalonné à $\delta = 7.27$ ppm quelque soit la température utilisée) ou la raie centrale du signal du CDCl₃ pour les spectres du ¹³C (étalonné à $\delta = 77.0$ ppm). Les expériences bidimensionnelles homo- ou hétéronucléaires sont calibrées par analogie avec les spectres à une dimension correspondants.

⁵¹ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

L'assignation des protons est faite à l'aide de l'expérience de corrélation de déplacement chimique bidimensionnelle homonucléaire de type COSY (CORrelated SpectroscopY). Ces séquences permettent de mettre en évidence les noyaux de même nature possédant entre eux un couplage scalaire plus ou moins fort.

6.2 Protocoles généraux

6.2.1. Protocole A : Procédure générale d'allylation de Keck

Du tamis moléculaire sec réduit en poudre (500 mg par mole d'aldéhyde) est ajouté à une solution de (*R* ou *S*)-1,1'-binaphthalène-2,2'-diol (0.2 éq.) dans le CH₂Cl₂ ([BINOL] = 0.02 M). Le tétraisopropoxyde de titane(IV) (0.1 éq.) et TfOH (0.1 éq.) sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant 1 heure et ensuite refroidi à température ambiante. Une solution de l'aldéhyde (1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ ([aldéhyde] = 1 M) est ajoutée. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 30 minutes et ensuite refroidi à -78°C. Le tributylstannane d'allyle (3 éq.) est ajouté au mélange qui est par la suite agité pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est alors réchauffé à -10°C et agité pendant 72 heures en maintenant la température constante. Après cette période, la réaction est parachevée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (volume équivalent au volume de CH₂Cl₂ employé). La phase organique est séparée et lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl (volume équivalent au volume de CH₂Cl₂ employé) pour être ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dépendant de l'aldéhyde utilisé).

6.2.2. Protocole B : Procédure générale de couplage avec le chlorure d'acide (*R*)-(-)- α -acétylmandélique

Une solution de chlorure d'acide (*R*)-(-)- α -acétylmandélique **20** (5.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ ([chlorure d'acide] = 1 M) à 0°C est ajoutée à une solution de l'alcool homoallylique (1.0 éq.) dans la pyridine ([alcool] = 0.2 M) à 0°C. Le mélange est laissé pour une période d'agitation de 3.5 heures à 0°C. La réaction est parachevée avec H₂O (volume équivalent à la

somme des volumes de pyridine et de CH_2Cl_2 employées) et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3x volume équivalent à la phase aqueuse), les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution aqueuse de HCl 1N (volume équivalent à la phase organique), avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 (volume équivalent à la phase organique) et une solution aqueuse saturée de NaCl (volume équivalent à la phase organique). La phase organique est ensuite séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 9 : 1).

6.2.3. Protocole C : Procédure générale d'acryloylation

De la DIPEA (2 éq.) est ajoutée à une solution de l'alcool homoallylique (1.0 éq.) dans du CH_2Cl_2 ([alcool] = 0.1 M) à 0°C . Le chlorure d'acryloyle (1.4 éq.) est ajouté goutte à goutte au mélange toujours à 0°C . Lors d'un retour lent à la température ambiante, le mélange est agité pendant 24 heures. La réaction est parachevée avec H_2O (volume équivalent au volume de CH_2Cl_2 employé) et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est ensuite extraite avec du CH_2Cl_2 (3x volume équivalent à la phase aqueuse). Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (volume équivalent à la phase organique). La phase organique est alors séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dépendant de l'alcool homoallylique employé).

6.2.4. Protocole D : Procédure générale de métathèse de fermeture de cycle

Le tétraisopropoxyde de titane(IV) (0.3 éq.) est ajouté à une solution de diène (1.0 éq.) dans du CH_2Cl_2 ([diène] = 0.02 M). Le mélange est porté à reflux pendant 1 heure et refroidi ensuite à la température ambiante. Le catalyseur de 1^{ère} génération de Grubbs est ajouté et le milieu réactionnel est une fois de plus porté à reflux pour une durée de 24 heures. Le mélange est refroidi à la température ambiante et concentré. Le résidu est dissous dans un minimum d'un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle 1 : 1, cette solution est passée à travers une pré-colonne de gel de silice et rincée avec le même mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle 1 : 1 (3x volume équivalent au volume de CH_2Cl_2 employé). Le mélange est

récupéré, concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dépendant du diène employé).

6.2.5. Protocole E : Procédure générale de clivage d'éther silylé phénolique

De l'acide benzoïque (2.0 éq.) est ajouté à une solution du phénol silylé (1.0 éq.) dans le THF ([phénol] = 0.05 M). Le fluorure de tétrabutylammonium (1.2 éq.) est ajouté au mélange. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante. La réaction est parachevée avec l'ajout de H₂O (volume équivalent au volume de THF employé) et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x volume équivalent au volume de THF employé). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (volume équivalent à la phase organique), séchées sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 1 : 2).

6.2.6. Protocole F : Procédure générale de formation de trichloroacétimide

Du trichloroacétonitrile (3 éq.) est ajouté goutte à goutte à une solution du glycosyle (1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ ([glycosyle] = 0.3 M) à 0°C. Le DBU (0.3 éq.) est alors ajouté goutte à goutte toujours à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 3 heures. Ensuite, le mélange est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dépendant du glycosyle employé).

6.2.7. Protocole G : Procédure générale de clivage d'éther silylé glycosidique

De l'acide acétique (8.0 éq.) est ajouté à une solution de glycoside silylé (1.0 éq.) dans le THF ([glycoside] = 0.1 M). Le fluorure de tétrabutylammonium (8.0 éq.) est ajouté au mélange. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. Le brut est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice (chloroforme/méthanol 4 : 1). Toutes les fractions contenant le produit final sont combinées et concentrées. Le résidu est dissous dans du méthanol ([glycoside] = 0.1 M) pour être ensuite agité plusieurs fois avec

de la résine Amberlite Monobed puis filtré jusqu'à l'élimination de toute trace d'ion tétrabutylammonium par RMN.

6.2.8. Protocole H : Procédure générale de glycosidation avec assistance anchimérique

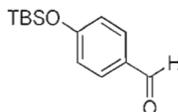
Le trichloroacétimide (2.0 éq.) est ajouté à une solution du nucléophile (1.0 éq.) dans le CH_2Cl_2 ([nucléophile] = 0.04 M). Le mélange est refroidi à 0°C et le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (nombre d'équivalent dépendant du glycosyle employé) y est ajouté. La réaction est réchauffée à température ambiante pour une agitation de 5 heures. La réaction est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (volume équivalent au volume de CH_2Cl_2 employé) et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (volume équivalent à la phase aqueuse), les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (volume équivalent à la phase organique). Ensuite, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dépendant du glycosyle employé).

6.2.9. Protocole I : Procédure générale de clivage sélectif des groupements acétyles glycosidiques

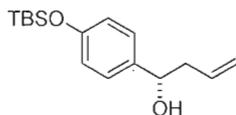
L'oxyde de dibutylétain (0.1 éq.) est ajouté à une solution du glycoside (1.0 éq.) dans le méthanol ([glycoside] = 0.075 M) à température ambiante. Le mélange est agité à reflux pendant 72 heures. Après cette période, le brut est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2 /méthanol 7 : 1).

6.3 Modes opératoires et caractérisation

À des fins pratiques, la numérotation sur les molécules est parfois différente de celle employée pour la nomenclature afin d'éviter la confusion pour l'assignation des signaux par RMN ^1H .

p-(*t*-Butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde (**19**)

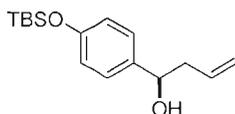
La triéthylamine (1.71 mL, 12.3 mmol, 1.5 éq.) est ajoutée à une solution de *p*-hydroxybenzaldéhyde **8** (1.0 g, 8.19 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ (14 mL) à température ambiante. Une solution de chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (1.85 g, 12.3 mmol, 1.5 éq.) dans le CH₂Cl₂ (14 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. La réaction est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl (28mL, 1N). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x 30mL) avec du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont combinées et lavé avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 9 : 1) pour donner l'aldéhyde phénolique **19** sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 91% (1.76 g, 7.45 mmol). R_f = 0.35 (hexane/AcOEt 9 : 1); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2955, 2930, 2857, 1700, 1508, 1471, 1275, 1156, 842.0, 784.3; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 9.90 (s, 1H, -C(O)H) 7.80 (d, J =8.7, 2H, Ar) 6.95 (d, J =8.5, 2H, Ar) 1.00 (s, 9H, OSi-C(CH₃)₃) 0.26 (s, 6H, OSi-CH₃); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 191.0, 160.1, 130.1, 129.2, 116.3, 21.5, 19.9, -4.4; SMHR-IES⁺: m/z calculée pour x [M + Na]⁺: 259.1130; trouvée: 259.1127.¹⁶

1-(1*S*)-[4-(*t*-Butyldiméthylsilyloxyphényl)]-but-3-én-1-ol (**18**)

À partir de l'aldéhyde **19** (30 mg, 0.13 mmol), du (*S*)-BINOL, d'un éluant de chromatographie toluène/Et₂O 15 : 1 et du Protocole A, l'alcool homoallylique **18** a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 85% (30 mg, 0.11 mmol). R_f = 0.51 (toluène/Et₂O 9 : 1); $[\alpha]_D^{21}$ -31 (c =1, CHCl₃); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3364, 2957, 2930, 2892, 2859, 1510, 1255, 914.7, 838.7; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 7.22 (d,

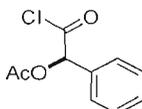
$J=8.3$, 2H, Ar) 6.82 (d, $J=8.6$, 2H, Ar) 5.87-5.74 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{}$) 5.19-5.11 (m, 2H, $=\text{CH}_2$) 4.68 (t, $J=6.5$, 1H, Ar- CH) 2.52-2.48 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$) 2.05 (bs, 1H, $-\text{OH}$) 1.00 (s, 9H, $\text{OSi}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 0.20 (s, 6H, $\text{OSi}-\text{CH}_3$); **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): $\delta = 155.1$, 136.6, 134.6, 127.0, 120.0, 118.2, 73.0, 43.8, 25.7, 18.2, -4.4; **SMHR-IES** $^+$: m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 301.1594; trouvée: 301.1589.

1-(1*R*)-[4-(*t*-Butyldiméthylsilyloxyphényl)]-but-3-én-1-ol (**ént-18**)



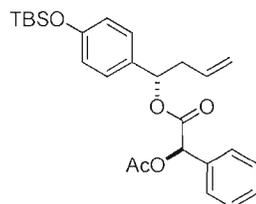
À partir de l'aldéhyde **19** (24 mg, 0.10 mmol), du (*R*)-BINOL, d'un éluant de chromatographie toluène/ Et_2O 15 : 1 et du *Protocole A*, l'alcool homoallylique **ént-18** a été obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 90% (25 mg, 0.09 mmol). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +31$ ($c=1.0$, CHCl_3); les autres données correspondent avec le composé **17**.

Chlorure d'acide (*R*)-(-)- α -acétylmandélique (**21**)



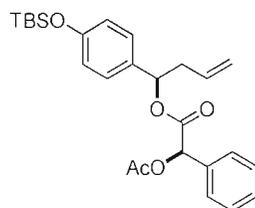
Le chlorure d'oxalyle (0.291 mL, 3.39 mmol, 1.5 éq.) est ajouté à une solution de DMF (0.262 mL, 3.39 mmol, 1.5 éq.) dans le CH_2Cl_2 (4.5 mL) à 0°C. Une solution d'acide (*R*)-(-)- α -acétylmandélique **20** (439 mg, 2.26 mmol, 1.0 éq.) dans le CH_2Cl_2 (4.5 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes jusqu'à la fin de l'effervescence. Le brut est évaporé à sec et est utilisé directement pour l'étape suivante.

1-(1S)-[(R)-O-Acétylmandélate]-1-[4-(*t*-butyldiméthylsilyloxyphényl)]but-3-ène (**22**)



À partir de l'alcool homoallylique **18** (63 mg, 0.23 mmol) et du *Protocole B*, le composé **22** a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 75% (77 mg, 0.17 mmol). $R_f = 0.24$ (hexane/AcOEt 9 : 1); $[\alpha]_D^{21} -60$ ($c=1.1$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3067, 3038, 2955, 2931, 2858, 1749, 1513, 1258, 1232, 1171, 1054, 915.1, 840.0; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.50\text{-}7.38$ (m, 5H, -Ph) 7.19 (d, $J=8.5$, 2H, -Ar-OTBS) 6.81 (d, $J=8.3$, 2H, -Ar-OTBS) 5.98 (s, 1H, AcOCH-Ph) 5.79 (dd, $J_1=5.8$, $J_2=7.6$, 1H, CH-Ar-OTBS) 5.49-5.35 (m, 1H, -CH=) 4.84 (s, 1H, =CH') 4.80-4.74 (m, 1H, =CH'') 2.56-2.38 (m, 2H, -CH₂-) 2.19 (s, 3H, -OAc) 1.00 (s, 9H, OSi-C(CH₃)₃) 0.21 (s, 6H, OSi-CH₃); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 170.1$, 168.0, 155.4, 134.0, 132.6, 131.8, 129.1, 128.6, 127.7, 127.6, 119.9, 118.0, 76.1, 74.5, 40.3, 25.6, 20.7, 18.1, -4.5; **SMHR-IES⁺**: m/z calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 477.2068; trouvée: 477.2075.

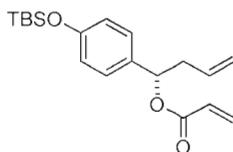
1-(1R)-[(R)-O-Acétylmandélate]-1-[4-(*t*-butyldiméthylsilyloxyphényl)]but-3-ène (**23**)



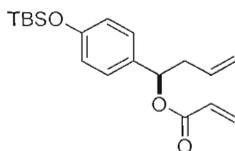
À partir de l'alcool homoallylique *ént*-**18** (63 mg, 0.23 mmol) et du *Protocole B*, le composé **23** a été obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 75% (77 mg, 0.17 mmol). $R_f = 0.24$ (hexane/AcOEt 9 : 1); $[\alpha]_D^{21} -19$ ($c=1.0$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3070, 3038, 2931, 2858, 1749, 1512, 1257, 1056, 914.8, 840.1; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.38\text{-}7.30$ (m, 5H, -Ph) 6.90 (d, $J=8.4$, 2H, -Ar-OTBS) 6.67 (d, $J=8.4$, 2H, -Ar-OTBS) 6.00 (s, 1H, AcOCH-Ph) 5.79-5.62 (m, 2H, CH-Ar-OTBS + -CH=) 5.06-5.01

(m, 2H, =CH₂) 2.70-2.49 (m, 2H, -CH₂-) 2.17 (s, 3H, -OAc) 0.99 (s, 9H, OSi-C(CH₃)₃) 0.19 (s, 6H, OSi-CH₃); **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 170.0, 167.7, 155.1, 133.4, 132.8, 131.8, 128.9, 128.5, 127.7, 127.4, 119.5, 118.0, 76.6, 74.4, 40.2, 25.5, 20.5, 18.0, -4,6; **SMHR-IES**⁺: *m/z* calculée pour C₂₆H₃₄O₅Si [M + Na]⁺: 477.2068; trouvée: 477.2067.

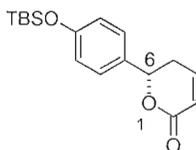
1-(1S)-(O-Acrylate)-1-[4-(*t*-butyldiméthylsilyloxyphényl)]but-3-ène (**17**)



À partir de l'alcool homoallylique **18** (79 mg, 0.28 mmol), d'un éluant de chromatographie 100% toluène et du *Protocole C*, le diène **17** a été obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 99% (93 mg, 0.17 mmol). *R_f* = 0.51 (toluène 100%); [α]_D²¹ -51 (*c*=1.0, CHCl₃); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2956, 2931, 2892, 2859, 1727, 1609, 1513, 1263, 1263, 1189, 915.4, 839.6; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 7.24 (d, *J* = 8.6, 2H, Ar) 6.82 (d, *J* = 8.6, 2H, Ar) 6.43 (dd, *J*₁ = 1.6, *J*₂ = 17.3, 1H, -C(O)-CH=CH') 6.15 (dd, *J*₁ = 10.3, *J*₂ = 17.3, 1H, -C(O)-CH=) 5.88-5.81 (m, 2H, -C(O)-CH=CH' + Ar-CH) 5.76-5.64 (m, 1H, -CH₂-CH=) 5.12-5.03 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂) 2.76-2.54 (m, 2H, -CH₂-) 1.00 (s, 9H, OSi-C(CH₃)₃) 0.21 (s, 6H, OSi-CH₃); **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 165.3, 155.4, 133.3, 132.6, 130.6, 128.7, 127.8, 119.8, 117.9, 75.0, 40.6, 25.6, 18.1, -4.5; **SMHR-IES**⁺: *m/z* calculée pour C₁₉H₂₈O₃Si [M + Na]⁺: 355.1705; trouvée: 355.1708.

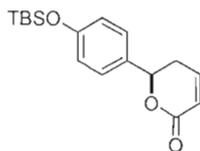
1-(1*R*)-(O-Acrylate)-1-[4-(*t*-butyldiméthylsilyloxyphényl)]but-3-ène (*ént-17*)

À partir de l'alcool homoallylique *ént-18* (434 mg, 1.56 mmol), d'un éluant de chromatographie 100% toluène et du *Protocole C*, le diène *ént-17* a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 98% (508 mg, 1.53 mmol). $[\alpha]_D^{21} +51$ ($c=1.0$, CHCl_3); les autres données correspondent avec le composé **17**.

6-(6*S*)-[4-(*t*-Butyldiméthylsilyloxyphényl)]-5,6-dihydropyran-2-onyle (**24**)

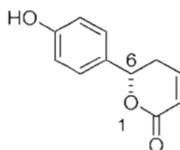
À partir du diène **23** (120 mg, 0.36 mmol), d'un éluant de chromatographie toluène/ Et_2O 9 : 1 et du *Protocole D*, le composé **24** a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 86% (94 mg, 0.31 mmol). pf: 35-36 °C; $R_f = 0.28$ (toluène/ Et_2O 9 : 1); $[\alpha]_D^{21} -120$ ($c=1.1$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2955, 2930, 2858, 1727, 1610, 1514, 1248, 910.9, 839.7; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.27$ (d, $J=8.5$, 2H, Ar) 6.99-6.93 (m, 1H, H^4) 6.85 (d, $J=8.5$, 2H, Ar) 6.11 (m, 1H, H^3) 5.37 (dd, $J_1=4.4$ $J_2=11.7$, 1H, H^6) 2.72-2.49 (m, 2H, H^5) 0.99 (s, 9H, $\text{OSi}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 0.20 (s, 6H, $\text{OSi}-\text{CH}_3$); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 164.2$, 155.9, 145.1, 131.0, 127.5, 121.4, 120.1, 79.1, 31.4, 25.6, 18.1, -4.5; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 327.1392; trouvée: 327.1393.

6-(6*R*)-[4-(*t*-Butyldiméthylsilyloxyphényl)]-5,6-dihydropyran-2-onyle (*ént*-**24**)

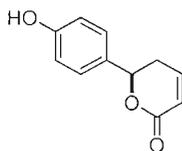


À partir du diène *ént*-**23** (116 mg, 0.35 mmol), d'un éluant de chromatographie toluène/Et₂O 9 : 1 et du *Protocole D*, le composé *ént*-**24** a été obtenu avec un rendement de 87% (92 mg, 0.30 mmol). $[\alpha]_D^{21} +119$ ($c=1.0$, CHCl₃); les autres données correspondent avec le composé **24**.

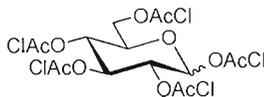
(*S*)-Psilotinine (**6**)



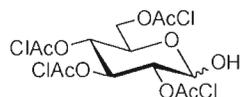
À partir du composé **24** (129 mg, 0.42 mmol) et du *Protocole E*, le phénol **6** a été obtenu avec un rendement de 90% (73 mg, 0.38 mmol). pf: 153-156 °C; $R_f = 0.44$ (toluène/Et₂O 9 : 1); $[\alpha]_D^{21} -91$ ($c=0.5$, CHCl₃); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3317, 2961, 2950, 1696, 1520, 1383, 1256, 1059, 1017, 910.3, 814.9; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm))**: $\delta = 7.28$ (d, $J=8.8$, 2H, Ar) 7.02 – 6.95 (m, 1H, H⁴) 6.87 (d, $J=8.6$, 2H, Ar) 6.20 – 6.11 (m, 1H, H³) 5.40 (dd, $J_1=4.5$ $J_2=11.7$, 1H, H⁶) 2.70-2.59 (m, 2H, H⁵); **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm))**: $\delta = 164.6, 156.1, 145.2, 133.7, 130.2, 128.5, 127.8, 121.6, 115.6, 79.2, 31.5$; **SMHR-IES⁺**: m/z calculée pour C₁₁H₁₀O₃ [M + Na]⁺: 213.0528; trouvée: 213.0525.

(R)-Psilotinine (*ént-6*)

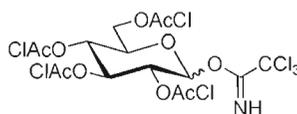
À partir du composé *ént-24* (407 mg, 1.33 mmol) et du *Protocole E*, le phénol *ént-6* a été obtenu avec un rendement de 80% (203 mg, 1.07 mmol). $[\alpha]_D^{21} +91$ ($c=0.5$, CHCl_3); les autres données correspondent avec le composé **6**.

1,2,3,4,6-Penta-*O*-chloroacétyl-D-glucopyranose (**26**)

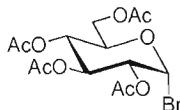
Le D-glucose **25** (1.0 kg, 5.55 mmol, 1.0 éq.) est dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 et de pyridine (25 mL, 9 : 1). Le chlorure de chloroacétyle (4.42 mL, 55.5 mmol, 10 éq.) est ajouté au mélange goutte à goutte à température ambiante. Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante. La réaction est parachevée par l'ajout de H_2O glacé. La phase organique est séparée et lavé avec une solution aqueuse de HCl (25 mL, 1N), ensuite avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 et enfin avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 3 : 1) pour obtenir le composé **26** sous forme d'huile incolore avec un rendement de 71% (2.21g, 3.94 mmol). $R_f = 0.16$ (hexanes/AcOEt 3 : 1); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2955, 2912, 2876, 1758, 1463, 1240, 1094, 940.1, 839.4; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): $\delta = 6.34$ (d, $J=2.4$, 0.56H, $\text{H}^{1\alpha}$) 5.73 (d, $J=8.6$, 0.44H, $\text{H}^{1\beta}$) 5.26-5.52 (m, 1H, H^3) 4.11-4.34 (m, 4H, $\text{H}^{2,4,5,6}$) 4.06-4.18 (m, 10H, $-\text{OClAc}$); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): $\delta = 170.6$, 169.9, 169.7, 169.4, 169.1, 99.1, 74.3, 73.2, 71.9, 69.7, 64.5, 29.6, 29.2; SMHR-IES⁺: m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_5\text{O}_{11}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 589.9473; trouvée: 589.9479. Les valeurs spectrales concordent avec celles de la littérature.²⁵

2,3,4,6-Tétra-*O*-chloroacétyl-D-glucopyrannose (**27**)

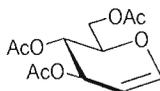
L'acétate d'hydrazine (707 mg, 7.85 mmol, 1.0 éq.) est ajouté à une solution du composé **26** (4.41g, 7.85 mmol, 1.0 éq.) dans le THF (78.5 mL). Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante. Le brut est ensuite concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 1 : 1) pour donner le composé **27** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 71% (2.73 g, 5.57 mmol). $R_f = 0.35$ (hexane/AcOEt 1 : 1); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3370, 2955, 2913, 2875, 1757, 1463, 1239, 1093, 939.5, 840.1; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 5.58\text{-}4.89$ (m, 4H, H^{1-4}) $4.28\text{-}4.23$ (m, 1H, H^5) $4.20\text{-}4.12$ (m, 10H, $-\text{OClAc} + \text{H}^6$); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 170.0, 169.7, 169.5, 169.3, 99.4, 74.6, 74.1, 72.1, 68.7, 62.1, 28.9, 27.5$; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{O}_{10}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 512.9679; trouvée: 512.9673. Les valeurs spectrales concordent avec celles de la littérature.²⁵

2,2,2-Trichloroacétimide de 2,3,4,6-tétra-*O*-chloroacétyl-D-glucopyrannosyle (**16**)

À partir du glycosyle **27** (2.69 g, 5.53 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et du *Protocole F*, le trichloroacétimide **16** a été obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 68% (2.37 g, 3.76 mmol). $R_f = 0.44$ (hexanes/AcOEt 1 : 1); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3341, 2955, 2912, 2876, 1508, 1233, 1092, 1009, 741.9; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 8.93$ (s, 1H, NH) 6.71 (d, $J=4.2$, 1H) 5.82 (t, $J=9.2$, H^3) $5.45\text{-}5.39$ (m, 2H, $\text{H}^{2,4}$) $4.51\text{-}4.44$ (m, 3H, $\text{H}^{5,6}$) $4.25\text{-}4.11$ (m, 8H, $-\text{OClAc}$); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 171.4, 169.7, 169.3, 169.0, 168.6, 98.7, 73.7, 72.8, 71.9, 68.4, 62.1, 28.3, 28.0$; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_7\text{NO}_{10}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 655.8775; trouvée: 655.8778. Les valeurs spectrales concordent avec celles de la littérature.²⁵

Bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose (**32**)

Une solution de HBr dans l'acide acétique (1.5 mL, 33% m/m) est ajoutée à une solution de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl-D-glucopyranose **33** (1.0 g, 2.56 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ (13 mL) à 0°C. Le mélange est réchauffé tranquillement à température ambiante pendant une agitation de 90 minutes. La réaction est parachevée par un ajout de H₂O glacée (10 mL) et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est séparée et lavée avec de la solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3x 20 mL). La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée pour donner le bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32** sous forme d'une mousse sèche blanche avec un rendement brute quantitatif (1.05 g, 2,56 mmol). pf: 86-88 °C (Litt.⁵² 87-89 °C); R_f = 0.44 (hexanes/AcOEt 1 : 1); $[\alpha]_D^{21}$ +190 (c =1.0, CHCl₃) [Litt. $[\alpha]_D^{22}$ +196 (c =1.9, CHCl₃)]; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2955, 1749, 1435, 1369, 1208, 1162, 1079, 1042, 911, 739.4; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 6.58 (d, J =3.9, 1H, H¹), 5.52 (t, J =9.7, 1H, H³), 5.13 (t, J =9.8, 1H, H⁴), 4.81 (dd, J_1 =4.0 J_2 =10.0, 1H, H²), 4.33-4.25 (m, 2H, H⁶), 4.09 (d, J =11.0, 1H, H⁵), 2.14- 2.00 (4 x s, 12H, 4 x -OAc); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 170.4, 169.7, 169.6, 169.3, 86.5, 72.0, 70.4, 70.0, 67.0, 60.8, 20.5, 20.5, 20.4, 20.4; SMHR-IES⁺: m/z calculée pour C₁₄H₁₉BrO₉[M + Na]⁺: 433.0110; trouvée: 433.0111.

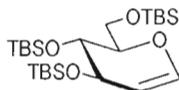
3,4,6-Tri-*O*-acétyl-D-glucal (**31**)

L'acétate de sodium (418 mg, 5.1 mmol, 2.0 éq.) est dissous dans un mélange d'acide acétique et de H₂O (10 mL, 1 : 1). CuSO₄•5H₂O (187 mg, 0.75 mmol, 0.3 éq.) et la poudre de

⁵² Nie, X.; Wang, G., Synthesis of a Ring-Oxygenated Variant of the 2-Carboxy-6-hydroxyoctahydroindole Core of Aeruginosin 298-A from Glucose, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8687-8692.

zinc (2.6 g, 40 mmol, 16 éq.) sont ajouté au mélange. Une solution de bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32** (1.05 g, 2.56 mmol, 1.0 éq.) dans l'acide acétique (3.1 mL) est ensuite ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 3.5 heures. Puis, la réaction est parachevée par une filtration sur célite en rinçant avec du CH₂Cl₂ (4x 15 mL) et une portion de H₂O glacée (20 mL) est ajoutée. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x 20 mL), les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (60 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 2 : 1) pour donner le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal **31** sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 78%. pf: 53-54 °C (Litt.⁵³ 54-55 °C); R_f = 0.24 (hexanes/AcOEt 2 : 1); $[\alpha]_D^{21}$ -11 ($c=2.0$, EtOH) [Litt. $[\alpha]_D^{22}$ -12 ($c=2$, EtOH)]; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2955, 1750, 1641, 1435, 1207, 1163; 1162, 1052, 1039, 912, 739.1 **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm))**: δ = 6.34 (d, $J=6.1$, 1H, H¹) 5.21-5.18 (m, 1H, H³) 5.07 (dd, $J_1=5.9$ $J_2=7.4$, 1H, H⁴) 4.71 (dd, $J_1=3.2$ $J_2=6.2$, 1H, H²) 4.27 (dd, $J_1=5.6$ $J_2=12.0$, 1H, H^{6'}) 4.13 (dd, $J_1=5.5$ $J_2=10.6$, 1H, H⁵) 4.05 (dd, $J_1=3.0$ $J_2=12.0$, 1H, H^{6''}) 1.95- 1.90 (3 x s, 9H, 3 x -OAc); **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm))**: δ = 170.1, 169.9, 169.1, 145.3, 98.7, 98.6, 73.6, 67.0, 66.8, 60.9, 20.6, 20.4, 20.3; **SMHR-IES⁺**: m/z calculée pour C₁₂H₁₆O₇ [M + Na]⁺: 295.0794; trouvée: 295.0789.

3,4,6-Tri-*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl)-D-glucal (**30**)

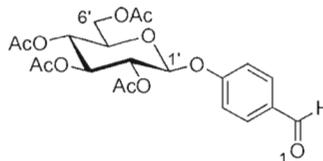


Une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol (0.12 mL, 1M, 0.12 mmol) est ajoutée à une solution du composé **31** (340 mg, 1.25 mmol, 1.0 éq.) dans le méthanol (12.5 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures. La réaction est parachevée par l'ajout de résine acide Dowex 50X8 pour atteindre un pH de 7. Le mélange est ensuite filtré et concentré. Par la suite, le résidu est dissous dans le DMF (12.5 mL). De l'imidazole (851 mg, 12.5 mmol, 10 éq.) et du chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (942 mg, 6.25 mmol, 5éq.)

⁵³ Raina, S.; Prasad, B. A. B.; Singh, V. K., A model synthetic approach towards the furanacetal component of azadirachtin: a potent insect antifeedant, *ARKIVOC* **2003**, *iii*, 16-24.

sont ajoutés au mélange. La réaction est alors amenée à 60°C pour une agitation de 24 heures. Après cette période, le mélange est refroidi à la température ambiante. Le brut est dilué avec de l'acétate d'éthyle (12 mL) pour être ensuite lavé avec plusieurs portions de H₂O (5x 20 mL) et une fois avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL). La phase organique est récupérée pour être séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/toluène 1 : 1) pour obtenir le composé **30** sous forme d'huile incolore avec un rendement de 89% (544 mg, 1.11 mmol). $R_f = 0.47$ (hexanes/toluène 1 : 1); $[\alpha]_D^{21} -28$ ($c=1.1$, CHCl₃) [Litt.⁵⁴ $[\alpha]_D^{22} -29$ ($c=1.09$, CHCl₃)]; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2955, 1642, 1472, 1408, 1362, 1254, 1173, 1007, 953, 740.0; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** $\delta = 6.34$ (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H¹) 4.72-4.69 (m, 1H, H³) 4.03-3.74 (m, 5H, H^{2, 4, 5, 6}) 0.90 (s, 27H, OSi-C(CH₃)₃) 0.11-0.06 (m, 18, OSi-CH₃); **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)):** $\delta = 145.1, 99.4, 80.1, 72.2, 66.8, 60.8, 25.8, 25.3, 17.9, 17.2, -4.3$; **SMHR-IES⁺:** m/z calculée pour C₂₄H₅₂O₄Si₃ [M + Na]⁺: 511.3071; trouvée: 511.3078.

4-Formylphényl (2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl)- β -D-glucopyranoside (**37**)

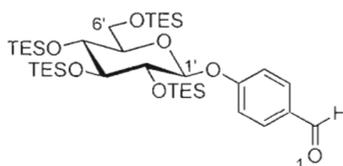


La *p*-hydroxybenzaldéhyde (379 mg, 3.1 mmol, 1.2 éq.) est ajoutée à une solution de bromo 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose **32** (1.13 g, 2.56 mmol, 1.0 éq.) dans l'acétate d'éthyle (13 mL). Le sulfate de tétrabutylammonium hydrogéné (1.3 g, 3.8 mmol, 1.5 éq.) et une solution aqueuse de carbonate de sodium 1M (13 mL, 13 mmol, 5.0 éq.) sont ajoutés au mélange et ce dernier est agité vigoureusement pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (13 mL) La phase organique est séparée, lavée avec H₂O (2x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL) puis séchée sur Na₂SO₄. Le mélange est alors filtré et concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 1 : 1) pour donner l'aldéhyde **37** sous la

⁵⁴ Anquetin, G.; Rawe, Sarah L.; McMahon, K.; Murphy, Evelyn P.; Murphy, Paul V., Synthesis of Novel Migrastatin and Dorriginocin A Analogues from D-Glucal, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1592-1600.

forme d'un solide blanc avec un rendement de 70%. pf: 138-140 °C (Litt.³⁹ 139.8-141.2 °C); $R_f = 0.21$ (hexanes/AcOEt 1 : 1); $[\alpha]_D^{21} -17.2$ ($c=1.1$, CHCl_3) [Litt. $[\alpha]_D^{22} -16.6$ ($c=1.0$, CHCl_3)]; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2972, 2928, 2880, 1685, 1588, 1401, 1240, 1070, 801; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm))**: $\delta = 9.82$ (s, 1H, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$) 7.76 (d, $J=7.6$, 2H, Ar) 7.03 (d, $J=7.7$, 2H, Ar) 5.26-5.06 (m, 4H, $\text{H}^{1'-4'}$) 4.24-3.90 (m, 3H, $\text{H}^{5'-6'}$) 1.98-1.95 (m, 12H, $-\text{OAc}$); **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm))**: $\delta = 191.1$, 171.2, 170.0, 169.5, 169.1, 160.1, 130.8, 116.9, 97.9, 73.2, 71.1, 70.5, 68.2, 62.0, 21.5, 19.1; **SMHR-IES⁺**: m/z calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 475.1216; trouvée: 475.1211.

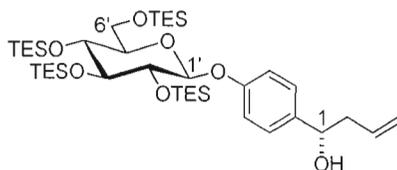
4-Formylphényl (2,3,4,6-tétra-*O*-triéthylsilyl)- β -D-glucopyranoside (**36**)



Une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol (0.45 mL, 1M, 0.45 mmol) est ajoutée à une solution de l'aldéhyde **37** (290 mg, 0.64 mmol, 1.0 éq.) dans le méthanol (10 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures. La réaction est parachevée par l'ajout de résine acide Dowex 50X8 pour atteindre un pH de 7. Le mélange est ensuite filtré et concentré. Ensuite, le résidu est dissous dans le DMF (3.2 mL). De la pyridine (0.83 mL, 10.3 mmol, 16 éq.), du chlorure de triéthylsilyle (778 mg, 5.2 mmol, 8 éq.) et du nitrate d'argent (877 mg, 5.2 mmol, 8 éq.) sont ajoutés au mélange. Le mélange réactionnel est alors agitée pendant 24 heures. La réaction est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 (3 mL) et la phase organique est séparée pour être lavée avec H_2O (5 x 3 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (3 mL). La phase organique est récupérée pour être séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Le résidu est enfin purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 14 : 1) pour donner l'aldéhyde **36** sous forme d'huile incolore avec un rendement de 51%. $R_f = 0.28$ (hexane/AcOEt 14 : 1); $[\alpha]_D^{21} -31$ ($c=1.1$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2955, 2912, 2877, 1702, 1602, 1240, 1094, 739.5; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm))**: $\delta = 9.90$ (s, 1H, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$) 7.84 (d, $J=8.7$, 2H, Ar) 7.08 (d, $J=8.7$, 2H, Ar) 5.33 (d, $J = 6.6$, 1H, $\text{H}^{1'}$) 3.86-3.67 (m, 6H, $\text{H}^{2'-6'}$) 1.03-0.87 (m, 36H, $-\text{CH}_3$) 0.73-

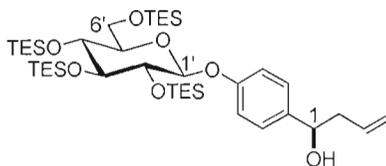
0.50 (m, 24H, OSi-CH₂-); **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 190.7, 161.7, 131.7, 116.1, 99.0, 80.8, 78.5, 76.5, 70.5, 63.0, 6.9, 6.8, 6.8, 6.6, 5.0, 4.9, 4.9, 4.3; **SMHR-IES**⁺: *m/z* calculée pour C₃₇H₇₂O₇Si₄ [M + Na]⁺: 763.4247; trouvée: 763.4240.

4-[1-(1*S*)-But-3-én-1-ol]phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-triéthylsilyl)-β-D-glucopyranoside (**35**)



À partir de l'aldéhyde **36** (164 mg, 0.22 mmol), du (*S*)-BINOL, d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 13 : 2 et du *Protocole A*, l'alcool homoallylique **35** a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 76% (130 mg, 0.17 mmol). *R_f* = 0.28 (hexanes/AcOEt 13 : 2); [α]_D²¹ -36 (*c*=1.0, CHCl₃); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3383, 2955, 2914, 2877, 1509, 1236, 1094, 1008, 742.1; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 7.26 (d, *J*=8.8, 2H, Ar) 6.96 (d, *J*=8.5, 2H, Ar) 5.85-5.72 (m, 1H, -CH=) 5.22 (d, *J*=6.3, 1H, H^{1'}) 5.16-5.10 (m, 2H, =CH₂) 4.68 (t, *J*=6.5, 1H, Ar-CH) 3.86-3.67 (m, 6H, H^{2'-6'}) 2.49 (t, *J*=6.7, 2H, -CH₂-) 2.11 (bs, 1H, -OH) 1.04-0.90 (m, 36H, -CH₃) 0.74-0.52 (m, 24H, OSi-CH₂-); **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): δ = 156.4, 137.2, 134.8, 127.0, 118.2, 115.9, 99.2, 79.1, 77.0, 73.3, 71.1, 63.3, 44.0, 7.2, 7.1, 6.9, 5.3, 5.2, 4.6; **SMHR-IES**⁺: *m/z* calculée pour C₄₀H₇₈O₇Si₄ [M + Na]⁺: 805.4717; trouvée: 805.4702.

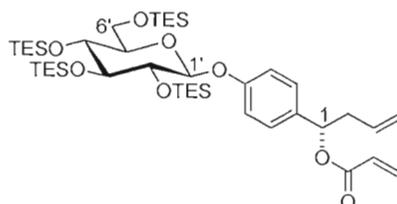
4-[1-(1*R*)-But-3-én-1-ol]phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-triéthylsilyl)-β-D-glucopyranoside (*épi*-**35**)



À partir de l'aldéhyde **36** (164 mg, 0.22 mmol), du (*R*)-BINOL, d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 13 : 2 et du *Protocole A*, l'alcool homoallylique *épi*-**35** a été obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 76% (133 mg, 0.17 mmol). *R_f* =

0.28 (hexane/AcOEt 13 : 2); $[\alpha]_D^{21}$ -9.4 ($c=1.1$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3385, 2955, 2913, 2877, 1508, 1236, 1094, 1010, 742.4; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.27$ (d, $J=8.8$, 2H, Ar) 6.96 (d, $J=8.5$, 2H, Ar) 5.86-5.72 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}'$) 5.22 (d, $J=6.6$, 1H, H^1) 5.18-5.10 (m, 2H, $=\text{CH}_2$) 4.69 (t, $J=6.6$, 1H, $\text{Ar}-\text{CH}$) 3.85-3.69 (m, 6H, $\text{H}^{2'-6'}$) 2.50 (t, $J=6.9$, 2H, $-\text{CH}_2-$) 2.04 (bs, 1H, $-\text{OH}$) 1.03-0.89 (m, 36H, $-\text{CH}_3$) 0.74-0.52 (m, 24H, $\text{OSi}-\text{CH}_2-$); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 156.2$, 137.0, 134.6, 126.8, 118.1, 115.7, 98.9, 80.3, 78.8, 76.7, 73.0, 70.8, 63.1, 43.8, 7.0, 6.9, 6.9, 6.7, 5.0, 5.0, 4.9, 4.3; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{78}\text{O}_7\text{Si}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 805.4717; trouvée: 805.4713.

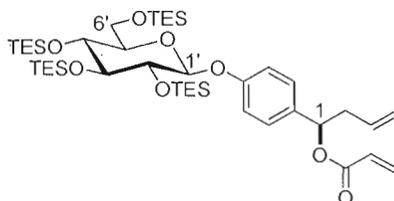
4-[1-(1S)-(1-O-Acrylate)but-3-ényl]phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-triéthylsilyl)- β -D-glucopyranoside (**38**)



À partir de l'alcool homoallylique **35** (160 mg, 0.20 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 14 : 1 et du *Protocole C*, le diène **38** a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 97% (162 mg, 0.19 mmol). $R_f = 0.26$ (hexane/AcOEt 14 : 1); $[\alpha]_D^{21}$ -46 ($c=1.1$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2955, 2912, 2877, 1729, 1512, 1404, 1237, 1093, 1006, 739.8; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.28$ (d, $J=8.8$, 2H, Ar) 6.95 (d, $J=8.5$, 2H, Ar) 6.42 (dd, $J_1=1.4$ $J_2=17.3$, 1H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}'$) 6.10 (dd, $J_1=10.4$ $J_2=17.3$, 1H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}''$) + Ar- CH) 5.90-5.80 (m, 2H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}'$ + Ar- CH) 5.76-5.63 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) 5.22 (d, $J=6.3$, 1H, H^1) 5.10-5.02 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) 3.84-3.67 (m, 6H, $\text{H}^{2'-6'}$) 2.75-2.54 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) 1.04-0.89 (m, 36H, $-\text{CH}_3$) 0.74-0.52 (m, 24H, $\text{OSi}-\text{CH}_2-$); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 165.5$, 156.7, 136.5, 130.6, 129.0, 127.9, 118.7, 118.1, 116.0, 99.2, 79.0, 76.9, 75.2, 71.0, 63.4, 40.8, 7.1, 7.1, 5.3, 5.3, 5.2, 4.6; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{Si}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 859.4822; trouvée: 859.4822.

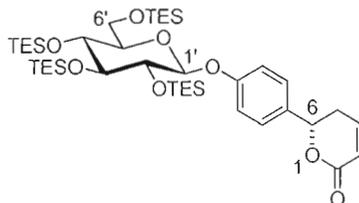
4-[1-(1*R*)-(1-*O*-Acrylate)but-3-ényl]phényl
glucopyranoside (*épi*-38)

(2,3,4,6-tétra-*O*-triéthylsilyl)- β -D-



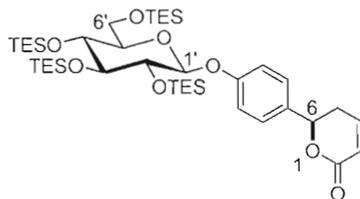
À partir de l'alcool homoallylique *épi*-35 (133 mg, 0.17 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 14 : 1 et du *Protocole C*, le diène *épi*-38 a été obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 93% (130 mg, 0.16 mmol). $R_f = 0.26$ (hexane/AcOEt 14 : 1); $[\alpha]_D^{21} 1.0$ ($c=1.0$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2955, 2913, 2876, 1729, 1511, 1404, 1236, 1092, 1006, 739.6; **RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.26$ (d, $J=8.5$, 2H, Ar) 6.94 (d, $J=8.7$, 2H, Ar) 6.42 (dd, $J_1=1.4$ $J_2=17.3$, 1H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}'$) 6.15 (dd, $J_1=10.4$ $J_2=17.3$, 1H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}''$) 5.86 (t, $J=6.8$ 1H, Ar- CH) 5.82 (dd, $J_1=1.4$ $J_2=10.4$, 1H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}''$) 5.72-5.65 (m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$) 5.21 (d, $J=6.6$, 1H, $\text{H}^{1'}$) 5.08-5.02 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) 3.84-3.66 (m, 6H, $\text{H}^{2'-6'}$) 2.71-2.56 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) 1.01-0.89 (m, 36H, $-\text{CH}_3$) 0.71-0.52 (m, 24H, $\text{OSi}-\text{CH}_2-$); **RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 170.3$, 156.7, 133.5, 130.9, 128.9, 127.9, 118.2, 116.0, 99.1, 80.6, 79.0, 76.9, 75.2, 71.1, 63.3, 40.9, 7.2, 7.1, 7.1, 6.9, 5.3, 5.3, 5.2, 4.6; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{Si}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 859.4822; trouvée: 859.4815.

4-(6-6*S*-5,6-Dihydropyran-2-onyl)phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-triéthylsilyl)- β -D-glucopyranoside
(**34**)



À partir du diène **38** (162 mg, 0.19 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 3 : 1 et du *Protocole D*, le composé **34** a été obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 86% (135 mg, 0.17 mmol). $R_f = 0.21$ (hexanes/AcOEt 3 : 1); $[\alpha]_D^{21} -72$ ($c=1.0$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2955, 2912, 2877, 1735, 1513, 1239, 1093, 816.3, 740.1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): $\delta = 7.32$ (d, $J=8.8$, 2H, Ar) 7.00-6.93 (m, 3H, Ar + H^4) 6.12 (dd, $J_1=1.6$ $J_2=9.9$, 1H, H^3) 5.40 (dd, $J_1=4.4$ $J_2=11.5$, 1H, H^6) 5.24 (d, $J=6.3$, 1H, $\text{H}^{1'}$) 3.85-3.66 (m, 6H, $\text{H}^{2'-6'}$) 2.72-2.50 (m, 2H, H^5) 1.02-0.88 (m, 36H, $-\text{CH}_3$) 0.72-0.50 (m, 24H, $\text{OSi}-\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): $\delta = 164.3$, 157.3, 145.1, 131.7, 127.6, 121.8, 116.1, 99.2, 80.0, 78.9, 79.0, 77.0, 71.0, 63.4, 31.8, 7.1, 5.3, 5.2, 5.2, 4.6; SMHR-IES $^+$: m/z calculée pour $\text{C}_{41}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{Si}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 831.4509; trouvée: 831.4502.

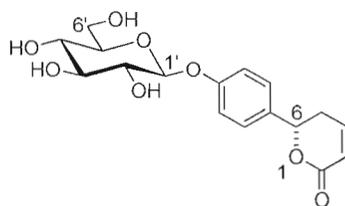
4-(6-6*R*-5,6-Dihydropyran-2-onyl)phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-triéthylsilyl)- β -D-glucopyranoside
(*épi*-**34**)



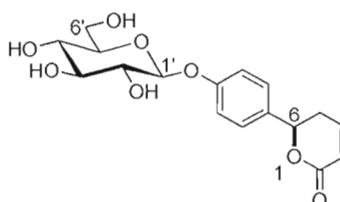
À partir du diène *épi*-**38** (116 mg, 0.14 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 3 : 1 et du *Protocole D*, le composé *épi*-**34** a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 88% (100 mg, 0.12 mmol). $R_f = 0.21$ (hexane/AcOEt 3 : 1); $[\alpha]_D^{21} +18$ ($c=1.0$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2955, 2912, 2876, 1736, 1512, 1239,

1093, 815.8, 739.1; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm))**: δ = 7.32 (d, *J*=8.6, 2H, Ar) 6.99-6.95 (m, 3H, Ar + H⁴) 6.13-6.11 (m, 1H, H³) 5.40 (dd, *J*₁=3.9 *J*₂=12.1, 1H, H⁶) 5.24 (d, *J*=6.7, 1H, H¹) 3.84-3.67 (m, 6H, H^{2'-6'}) 2.70-2.54 (m, 2H, H⁵) 1.01-0.89 (m, 36H, -CH₃) 0.70-0.53 (m, 24H, OSi-CH₂-); **RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm))**: δ = 170.1, 164.1, 157.0, 144.9, 131.4, 127.4, 121.6, 115.9, 99.0, 80.5, 79.0, 78.7, 76.7, 70.7, 63.1, 31.4, 6.8, 6.8, 5.0, 5.0, 4.9, 4.3; **SMHR-IES⁺**: *m/z* calculée pour C₄₁H₇₆O₈Si₄ [M + Na]⁺: 831.4509; trouvée: 831.4508.

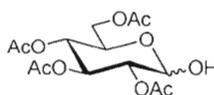
(-)-Psilotine (**7**) (par la première voie achevée)



À partir du composé **34** (135 mg, 0.17 mmol) et du *Protocole G*, la (-)-psilotine **7** a été obtenue sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 64% (38 mg, 0.11 mmol). pf: 128-129 °C (Litt.^{10a} 130-131 °C); *R_f* = 0.23 (CHCl₃/MeOH 4 : 1); [α]_D²¹ -143 (*c*=0.5, H₂O) [Litt. [α]_D²² -145.3 (*c*=5.0, H₂O)]; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3376, 2924, 2854, 1700, 1513, 1239, 1073, 817.2; **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm))**: δ = 7.42 (d, *J*=7.4, 2H, Ar) 7.15 (d, *J*=7.4, 3H, Ar + H⁴) 6.08 (d, *J*=10.2, 1H, H³) 5.50 (dd, *J*₁=4.9 *J*₂=11.3, 1H, H⁶) 5.09 (d, *J*=6.0, 1H, H¹) 3.92-3.45 (m, 6H, H^{2'-6'}) 2.74-2.57 (m, 2H, H⁵); **RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm))**: δ = 167.8, 157.0, 149.2, 132.8, 128.3, 119.4, 116.8, 100.1, 80.0, 76.2, 75.6, 73.0, 69.5, 60.6, 30.4; **SMHR-IES⁺**: *m/z* calculée pour C₁₇H₂₀O₈ [M + Na]⁺: 375.1050; trouvée: 375.1049.

(-)-6-Épipsilotine (*épi-7*)

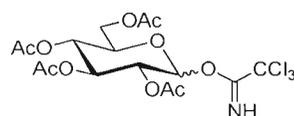
À partir du composé *épi-34* (100 mg, 0.12 mmol) et du *Protocole G*, la (-)-6-épipsilotine *épi-7* a été obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 60% (25 mg, 0.07 mmol). pf: 93-94 °C; $R_f = 0.23$ (CHCl₃/MeOH 4 : 1); $[\alpha]_D^{21} +12$ ($c=0.5$, H₂O); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3366, 2955, 2920, 2853, 1700, 1240, 1069, 818.7; **RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm))**: $\delta = 7.38$ (d, $J=8.7$, 2H, Ar) 7.13 (d, $J=8.8$, 3H, Ar + H⁴) 6.05 (d, $J=9.9$, 1H, H³) 5.44 (dd, $J_1=5.2$ $J_2=11.1$, 1H, H⁶) 5.06 (d, $J=7.1$, 1H, H^{1'}) 3.90-3.44 (m, 6H, H^{2'-6'}) 2.69-2.52 (m, 2H, H⁵); **RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm))**: $\delta = 168.4$, 157.6, 149.8, 133.3, 128.9, 120.0, 117.4, 100.8, 80.6, 80.5, 76.8, 76.2, 73.6, 70.1, 61.2, 31.0; **SMHR-IES⁺**: m/z calculée pour C₁₇H₂₀O₈ [M + Na]⁺: 375.1050; trouvée: 375.1045.

2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl-D-glucopyrannose (**41**)

Le 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl-D-glucopyrannose **33** (10 g, 25.6 mmol, 1.0 éq.) est ajouté à un mélange d'éthylène diamine (2.14 mL, 32.0 mmol, 1.25 éq.), d'acide acétique glacial (2.02 mL, 35.2 mmol, 1.375 éq.) dans le CH₂Cl₂ (128 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pour une période de 24 heures, ensuite la réaction est parachevée avec une portion de H₂O (100 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (2x 100 mL). Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 1 : 2) pour obtenir le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-glucopyrannose **41** sous forme

d'huile incolore avec un rendement de 69% (6.15 g, 17.7 mmol). $R_f = 0.26$ (hexanes/AcOEt 1 : 1); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3465, 2976, 1750, 1721, 1467, 1254, 1212, 1106, 1043; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 5.59$ (t, $J=9.8$, 1H, H^3) 5.53-5.50 (m, 1H, H^6) 5.11 (t, $J=9.7$, 1 H, H^2) 4.92 (dd, $J_1=3.6$ $J_2=9.9$, 1H, H^4) 4.35-4.28 (m, 2H, H^5) 4.19-4.13 (m, 1H, H^1) 2.09-2.01 (4 x s, 12H, 4 x -OAc); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 171.1$, 170.7, 170.3, 169.9, 94.1, 71.2, 68.4, 68.3, 67.2, 61.9, 21.3, 19.5; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 371.0954; trouvée: 371.0950. Les valeurs spectrales concordent avec celles de la littérature.⁵⁵

2,2,2-Trichloroacétimide de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-gluco-pyranosyle (**40**)

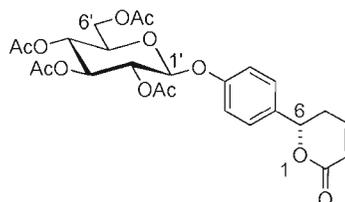


À partir du glycosyle **41** (2.12 g, 6.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 3 : 2 et du *Protocole F*, le trichloroacétimide **40** a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 80% (2.40 g, 4.87 mmol). $R_f = 0.21$ (hexanes/AcOEt 3 : 2); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 8.69$ (s, 1H, NH) 6.55 (d, $J=3.7$, 0.95H, $\text{H}^{1\alpha}$) 5.56 (t, $J=9.8$ Hz, 1H, H^6) 5.21-5.10 (m, 2H, $\text{H}^3 + \text{H}^4$) 4.30-4.14 (m, 3.05H, $\text{H}^2 + \text{H}^5 + \text{H}^{1\beta}$) 2.07-2.01 (4 x s, 12H, 4 x -OAc); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 170.7$, 170.1, 170.0, 169.6, 161.0, 93.1, 70.2, 70.0, 69.9, 68.0, 61.6, 20.8, 20.7, 20.6, 14.4; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_{10}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 514.0050; trouvée: 514.0044. Les valeurs spectrales concordent avec celles de la littérature.⁵⁶

⁵⁵ Baddeley, T.; Harrison, W.; Howie, R.; Skakle, J.; Wardell, J., Co-crystallised α - and β -Anomers of 2,3,4,6-Tetra-acetyl-d-glucopyranose, in which the α - and β -Anomers are Randomly Distributed in the Hydrogen-bonded Chains of Molecules, *J. Chem. Crystallogr.* **2007**, *37*, 853-858.

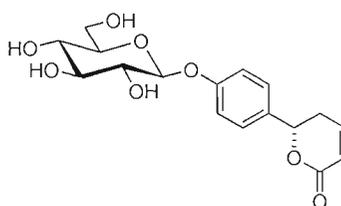
⁵⁶ Cheng, H.; Cao, X.; Xian, M.; Fang, L.; Cai, T. B.; Ji, J. J.; Tunac, J. B.; Sun, D.; Wang, P. G., Synthesis and Enzyme-Specific Activation of Carbohydrate-Geldanamycin Conjugates with Potent Anticancer Activity, *J. Med. Chem.* **2004**, *48*, 645-652.

4-(6-(6*S*)-5,6-Dihydropyran-2-onyl)phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl)-β-D-glucopyranoside (**39**)



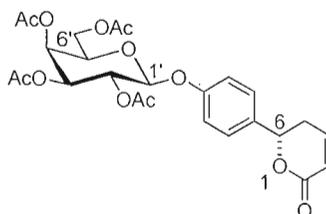
À partir du nucléophile **6** (421 mg, 2.2 mmol), du trichloroacétimide **40**, de 0.4 éq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 2 et du *Protocole H*, le composé **39** a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 85% (973 mg, 1.87 mmol). pf: 154-155 °C (Litt.^{10a} 155.5-156.5 °C); $R_f = 0.20$ (hexane/AcOEt 1 : 3); $[\alpha]_D^{21} - 104$ ($c=1.0$, CHCl_3) [Litt. $[\alpha]_D^{22} - 101.0$ ($c=3.5$, CHCl_3)]; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3018, 2922, 2854, 1750, 1378, 1228, 1062, 1038, 909.8, 817.1; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.35$ (d, $J=8.5$, 2H, Ar) 7.01 (d, $J=8.6$, 2H, Ar) 6.98-6.94 (m, 1H, H^4) 6.15-6.11 (m, 1H, H^3) 5.42 (dd, $J_1=5.3$ $J_2=10.7$, 1H, H^6) 5.34-5.09 (m, 4H, $\text{H}^{1'4'}$) 4.32-4.15 (m, 2H, H^6) 3.91-3.86 (m, 1H, H^3) 2.65-2.58 (m, 2H, H^5) 2.08-2.04 (4 x s, 12H, 4 x -OAc); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 170.5$, 170.2, 169.4, 169.2, 156.9, 144.8, 133.4, 127.5, 121.7, 117.0, 117.0, 98.9, 78.7, 72.6, 72.0, 71.1, 68.2, 61.9, 31.6, 31.5, 20.7, 20.6; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_{12}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 543.14730; trouvée: 543.14709.

(-)-Psilotine (**7**) (par la deuxième voie achevée)



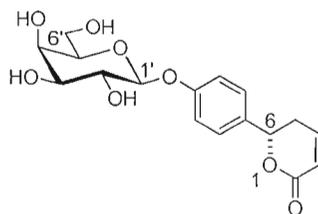
À partir du composé **39** (115 mg, 0.22 mmol) et du *Protocole I*, la (-)-psilotine **7** a été obtenue avec un rendement de 64% (50 mg, 0.14 mmol). Les données correspondent avec le composé **7** acquis par la première voie de synthèse réussie.

4-(6-(6*S*)-5,6-Dihydropyran-2-onyl)phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl)- β -D-galactopyranoside (**43**)



À partir du nucléophile **6** (40 mg, 0.21 mmol), du trichloroacétimidate **42**, de 2.0 éq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, d'un éluant de chromatographie $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ 4 : 1 et du *Protocole H*, le composé **43** a été obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 73% (80 mg, 0.15 mmol). pf: 65-69 °C; $R_f = 0.33$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ 2 : 1); $[\alpha]_D^{21}$ 9.1 ($c=1.0$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3016, 2965, 2929, 1751, 1370, 1229, 1062, 817.0, 754.1; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.31$ (d, $J=8.7$, 2H, Ar) 6.98 (d, $J=8.7$, 2H, Ar) 6.96-6.91(m, 1H, H^4) 6.10-6.05 (m, 1H, H^3) 5.47-5.35 (m, 3H, $\text{H}^{1'} + \text{H}^{2'} + \text{H}^6$) 5.11-5.03(m, 2H, $\text{H}^{3'} + \text{H}^{4'}$) 4.18-4.03 (m, 3H, $\text{H}^{6'} + \text{H}^{5'}$) 2.61-2.54 (m, 2H, H^5) 2.13-1.97 (4 x s, 12H, 4 x -OAc); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 170.1$, 170.0, 169.9, 169.2, 163.9, 156.8, 144.9, 133.1, 127.38, 121.4, 116.7, 99.1, 78.6, 70.8, 70.5, 68.4, 66.7, 61.2, 31.4, 31.3, 30.1, 20.5; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 543.14730; trouvée: 543.14723.

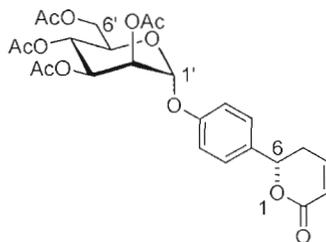
4-(6-(6*S*)-5,6-Dihydropyran-2-onyl)phényl β -D-galactopyranoside (**44**)



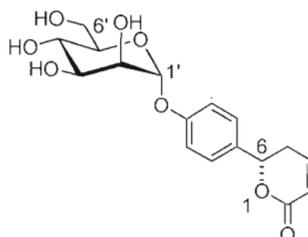
À partir du composé **43** (125 mg, 0.24 mmol) et du *Protocole I*, le dérivé galactosylé **44** a été obtenu avec un rendement de 60% (49 mg, 0.14 mmol). pf: 169-171 °C; $R_f = 0.23$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4 : 1); $[\alpha]_D^{21}$ -33 ($c=0.5$, H_2O); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3400, 2928, 2875, 1700, 1612, 1514, 1385, 1240, 1149, 1065, 916.1, 813.9; **RMN ^1H (300 MHz, D_2O , δ (ppm))**: $\delta =$

7.39 (d, $J=8.7$, 2H, Ar) 7.15-7.11 (m, 3H, Ar + H^4) 6.04 (d, $J=9.9$, 1H, H^3) 5.47 (dd, $J_1=4.5$ $J_2=11.6$, 1H, H^6) 3.96-3.69 (m, 5H, $H^{1'-5'}$) 3.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, $H^{6'}$) 2.73-2.53 (m, 2H, H^5); **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, D_2O , δ (ppm)): $\delta = 168.4, 157.8, 149.8, 133.2, 128.9, 128.7, 120.0, 117.3, 101.3, 80.626, 80.6, 76.1, 73.2, 71.1, 69.1, 61.4$; **SMHR-IES** $^+$: m/z calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 375.1050; trouvée: 375.1043.

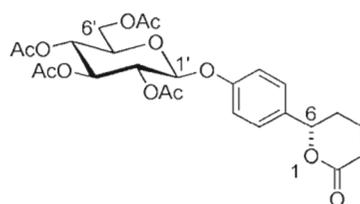
4-(6-(6*S*)-5,6-Dihydropyran-2-onyl)phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl)- α -D-mannopyranoside
(46)



À partir du nucléophile **6** (40 mg, 0.21 mmol), du trichloroacétimide **45**, de 2.0 éq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, d'un éluant de chromatographie $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ 4 : 1 et du *Protocole H*, le composé **46** a été obtenu avec un rendement de 64% (70 mg, 0.13 mmol). pf: 54-58 °C; $R_f = 0.28$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ 4 : 1); $[\alpha]_D^{21} +41$ ($c=1.0, \text{CHCl}_3$); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2960, 2934, 2919, 1748, 1513, 1371, 1224, 1058, 1035, 818.3, 753.1; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): $\delta = 7.34$ (d, $J=8.8$, 2H, Ar) 7.09 (d, $J=8.6$, 2H, Ar) 6.99-6.93 (m, 1H, H^4) 6.11 (d, $J = 9.9$, 1H, H^3) 5.55-5.31 (m, 5H, $H^{1'-4'}$ + H^6) 4.29-4.01 (m, 3H, H^5 + $H^{6'}$) 2.69-2.50 (m, 2H, H^5) 2.18-2.02 (4 x s, 12H, 4 x -OAc); **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): $\delta = 170.4, 169.9, 169.8, 169.6, 163.9, 155.6, 144.8, 133.0, 127.5, 121.5, 116.5, 116.5, 95.6, 78.7, 69.2, 68.7, 65.7, 61.9, 31.5, 20.6$; **SMHR-IES** $^+$: m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_{12}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 543.14730; trouvée: 543.14738.

4-(6-(6*S*)-5,6-Dihydropyran-2-onyl)phényl α -D-mannopyranoside (**47**)

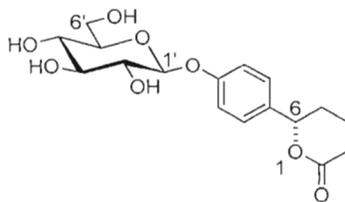
À partir du composé **46** (69 mg, 0.13 mmol) et du *Protocole I*, le dérivé mannosylé **47** a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 55% (27 mg, 0.07 mmol). pf: 69-73 °C; $R_f = 0.23$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4 : 1); $[\alpha]_D^{21} +25$ ($c=0.5$, H_2O); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3353, 2931, 2920, 2896, 1706, 1612, 1513, 1385, 1237, 1120, 1064, 1012, 978.9, 912.9, 816.8; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.33$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar) 7.14-7.08 (m, 3H, Ar + H^4) 6.03 (d, $J=9.9$ Hz, 1H, H^3) 5.41 (dd, $J_1=4.8$ $J_2=11.2$, 1H, H^6) 4.10-4.09 (m, 1H, $\text{H}^{1'}$) 4.01-3.97 (m, 1H, $\text{H}^{4'}$) 3.75-3.59 (m, 5H, $\text{H}^{2'}$, $3'$, $5'$, $6'$) 2.67-2.48 (m, 2H, H^5); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 168.3$, 156.4, 149.7, 132.9, 128.7, 119.9, 117.6, 98.6, 80.5, 80.46, 74.0, 71.0, 70.5, 67.1, 61.2; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 375.1050; trouvée: 375.1060.

4-(6-(6*S*)-Tétrahydropyran-2-onyl)phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl)- β -D-glucopyranoside (**48**)

Le palladium sur charbon activé (13 mg) est ajouté à une solution 4-(6-(6*S*)-5,6-dihydropyran-2-onyl)phényl (2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl)- β -D-glucopyranoside **39** (73 mg, 0.14 mmol, 1.0 éq.) dans le CH_2Cl_2 (3.4 mL). De l'azote gazeux (N_2) est d'abord barboté dans le mélange pendant 10 minutes. Ensuite de l'hydrogène gazeux (H_2) est barboté pendant 30 minutes. La réaction est alors agitée pendant 5 heures sous atmosphère d'hydrogène gazeux (H_2). Après cette période, le mélange est filtré sur célite et rincé avec du CH_2Cl_2 (3x 10mL).

Le filtrat est concentré pour donner le tétrahydropyrane **48** avec un rendement quantitatif. pf: 148-151 °C; $R_f = 0.33$ (hexanes/AcOEt 1 : 3); $[\alpha]_D^{21} -4.2$ ($c=1.1$, CHCl_3); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2956, 2922, 2851, 1751, 1513, 1368, 1229, 1040, 908.0, 834.2, 754.9; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.28$ (d, $J = 8.4$, 2H, Ar) 6.99 (d, $J = 8.6$, 2H, Ar) 5.33-5.08 (m, 5H, $\text{H}^{1-4} + \text{H}^6$) 4.31-4.14 (m, 2H, $\text{H}^{6'}$) 3.90-3.85 (m, 1H, $\text{H}^{5'}$) 2.76-2.51 (m, 2H, H^4) 2.17-1.76 (m, 14H, 4 x -OAc + H^5) 1.25 (s, 2H, H^3); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 170.5$, 170.2, 169.4, 169.3, 156.6, 134.7, 127.1, 116.9, 98.9, 81.1, 72.6, 72.0, 71.0, 68.2, 61.9, 30.4, 29.6, 29.4, 20.7, 20.6, 18.6; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 545.1635; trouvée: 545.1629.

4-(6-(6*S*)-Tétrahydropyran-2-onyl)phényl β -D-glucopyranoside (**49**)



À partir du composé **48** (76 mg, 0.15 mmol) et du *Protocole I*, le dérivé mannosylé **47** a été obtenu avec un rendement de 65% (33 mg, 0.09 mmol). pf: 64-67 °C; $R_f = 0.23$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4 : 1); $[\alpha]_D^{21} -53$ ($c=0.5$, H_2O); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3369, 2950, 2920, 2854, 1725, 1608, 1511, 1417, 1233, 1074, 836.1, 769.5; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 7.17$ (d, $J=8.3$, 2H, Ar) 7.01 (d, $J=8.2$, 2H, Ar) 5.02-4.98 (m, 1H, H^6) 3.86 (d, $J=12.2$, 1H, $\text{H}^{1'}$) 3.72-3.41 (m, 6H, $\text{H}^{2'-6'}$) 2.61-2.46 (m, 2H, H^4) 2.39 (m, 2H, H^5) 1.52 (s, 2H, H^3); **RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))**: $\delta = 155.3$, 138.4, 130.3, 117.3, 101.2, 76.7, 76.2, 73.6, 70.1, 61.2, 34.6, 31.2; **SMHR-IES $^+$** : m/z calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{Na} + \text{MeOH}]^+$: 409.1475; trouvée: 409.1488.