

**SYNTHESE TOTALE ASYMETRIQUE  
DES L-ALLOSE, L-TALOSE, D-ALLONOJIRIMYCINE  
ET DESOXPOLYOXINE C.**

**THESE No 860 (1990)**

**PRESENTEE AU DEPARTEMENT DE CHIMIE**

**ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE**

**POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES**

**PAR**

**YVES AUBERSON**

**Ingénieur chimiste diplômé EPF  
originaire de Gressy et Essertines/Yverdon (VD)**

**acceptée sur proposition du jury :**

**Prof. P. Vogel, rapporteur  
Dr Z. Brich, corapporteur  
Prof. G. Descotes, corapporteur  
Prof. M. Schlosser, corapporteur**

**Lausanne, EPFL  
1990**



*Je tiens à remercier sincèrement mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Pierre Vogel, et lui exprimer ma profonde reconnaissance pour sa disponibilité, l'enthousiasme et la compétence avec lesquelles il a guidé mes recherches.*

*Je remercie Messieurs les Professeurs Manfred Schlosser et Gérard Descotes, ainsi que Monsieur le Docteur Zdenek Brich pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Je remercie également Monsieur Jürgen Wagner pour la correction de ce manuscrit.*

*Je remercie vivement Messieurs Fabrizio Gasparini, Jürgen Wagner, et Aleksander Warm pour leurs encouragements amicaux et leurs précieux conseils pratiques.*

*Je remercie Messieurs Joseph Merckli, Ferdinando Parlato et Martial Rey pour leur assistance technique et leur gentillesse, ainsi que Messieurs Pierre-Alain Chaubert et Francisco Sepudelva pour l'exécution des spectres de masse.*

*Finalement, je tiens à exprimer toute ma sympathie à mes collègues et aux membres de l'Institut de Chimie Organique pour leur amitié, leur collaboration et leur bonne humeur.*

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le Professeur Pierre Vogel, de mars 1986 à février 1990, dans les laboratoires de l'Institut de Chimie Organique de l'Université de Lausanne.

Il a été partiellement publié :

Y. Auberson, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta*, 1989, 72, 278,  
"Total Synthesis of L-Allose, L-Talose and Derivatives"

P. Vogel, Y. Auberson, R. Bimwala, E. De Guchteneere, E. Vieira, J. Wagner, "*Trends in Synthetic Carbohydrate Chemistry*", Am. Chem. Soc. Symposium Series, Washington D. C., 1989, Chap. 13, p. 197.

Y. Auberson, P. Vogel, *Angew. Chem.* 1989, 101, 1554 (*Int. Ed. Engl.* 1989, 11, 1498),  
"Total Synthesis of Allonojirimycin (5-amino-5-deoxy-D-allopyranose)".

## SOMMAIRE

<b>1. <u>Introduction.</u></b>	<b>1</b>
1.1. La synthèse des hexoses à partir des "sucres nus".	1
1.2. But du travail.	4
<b>2. <u>La synthèse totale du L-talose.</u></b>	<b>5</b>
2.1. Avant-propos.	5
2.2. Les synthèses du talose.	6
2.3. La synthèse totale du L-talose à partir des "sucres nus".	15
<b>3. <u>La synthèse totale du L-allose</u></b>	<b>19</b>
3.1. Les synthèses de l'allose.	19
3.2. La synthèse totale du L-allose à partir des "sucres nus".	25
3.3. La synthèse totale de l'acide L-allouronique à partir des "sucres nus".	29
<b>4. <u>La synthèse totale de l'allonojirimycine.</u></b>	<b>30</b>
4.1. Les 5-amino-5-désoxyhexopyranoses.	30
4.2. La gluconojirimycine et ses isomères.	35
4.3. La synthèses de l'allonojirimycine à partir des "sucres nus".	47
<b>5. <u>La synthèse totale de la désoxypolyoxine C.</u></b>	<b>51</b>
5.1. Les polyoxines.	51
5.2. Les nikkomycines.	56
5.3. La synthèse des polyoxines.	58
5.4. La synthèse de la désoxypolyoxine C à partir des "sucres nus".	65
5.5. Essais effectués en vue de raccourcir la synthèse de la désoxypolyoxine C.	67
<b>6. <u>Conclusion.</u></b>	<b>79</b>
<b>7. <u>Partie expérimentale.</u></b>	<b>80</b>
<b>8. <u>Résumé.</u></b>	<b>188</b>
<b>8. <u>Abstract.</u></b>	<b>189</b>
<b>9. <u>Bibliographie.</u></b>	<b>190</b>



## ABREVIATIONS

Ac	acétyle
ADN	acide désoxyribonucléique
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
anh.	anhydre
aq.	aqueux
ARN	acide ribonucléique
[ $\alpha$ ]	rotation spécifique
Bn	benzyle
Boc	tert-butyloxy-carbonyle
BOM	benzyloxyméthyle
Bz	benzoyle
CAN	nitrate cérique ammoniacal
c.c.m.	chromatographie sur couche mince
CMI	concentration minimale d'inhibition
conc.	concentré
$\delta$	déplacement chimique
DBAD	azodicarboxylate de di(tert-butyle)
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
déc.	décomposition
DET	tartrate de diéthyle
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	N,N-diméthylformamide
DMP	diméthoxypropane
DMSO	diméthylsulfoxyde
él.	élargi
EP	éther de pétrole
éq.	équivalent
HIV	human immunodeficiency virus
IC	ionisation chimique
IE	ionisation électronique
IR	infrarouge
J	constante de couplage
$K_i$	constante d'inhibition

$K_i$	constante d'inhibition
$K_M$	constante de Michaelis-Menten
LDA	diisopropylamidure de lithium
mCPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
MOM	méthoxyméthyle
MPPM	monoperoxyphthalate de magnésium
Ms	méthanesulfonyle
MTBSTFA	N-[[ <i>(tert-butyl)</i> diméthylsilyl]oxy]-trifluoroacétamide
NBS	N-bromosuccinimide
NOE	Nuclear Overhauser Effect
PEP	phosphoénol de pyruvate
PF	intervalle de fusion
PM	poids moléculaire
pyr.	pyridine
rév.	révélateur
rdt.	rendement
Rf	facteur de rétention
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé
SIDA	syndrome immunodéficientaire acquis
sol.	solution
SM	spectre de masse
t.a.	température ambiante
TBA	tétra-butylammonium
TBDMS	<i>(tert-butyl)</i> diméthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFAA	acide trifluoroacétique
TFPAA	acide trifluoroperacétique
Th	thymine
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
Tr	triphénylméthyle
Ts	4-méthylbenzènesulfonyle
Tz	thiazol-2-yle
UDP	uridine diphosphate
Ur	uracyle
UV	ultraviolet

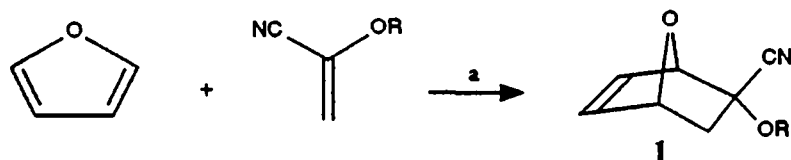


## 1. INTRODUCTION.

### 1.1. LA SYNTHÈSE DES HEXOSES À PARTIR DES "SUCRES NUS".

Les "sucres nus" (par exemple **1**) sont des structures bicycliques apparentées à la 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-one (**2**), et sont facilement accessibles par cycloaddition du furane et d'un diénophile [**1**] (schéma 1).

Schéma 1. Exemple de "sucre nu", obtenu par réaction de Diels-Alder sur le furane.



R = (-)-(S)-camphanate

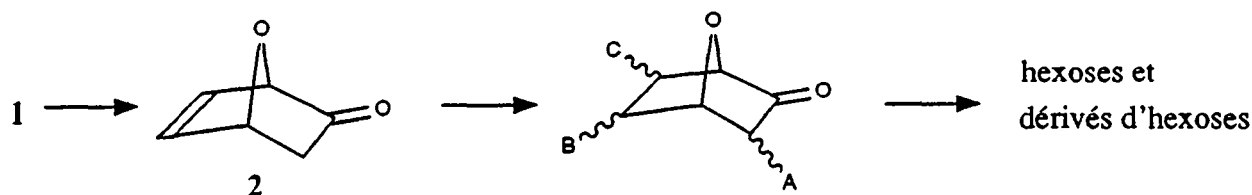
a)  $ZnI_2$ , t.a., 4 jours, 95%. Un seul des quatre diastéréomères possibles est représenté.

Il n'existe malheureusement pas de catalyseur chiral permettant d'obtenir directement ces structures optiquement pures. On peut en revanche en effectuer la résolution par des méthodes variées, soit par sélection enzymatique [**2**], soit par cristallisation [**3**]. Ces molécules possèdent l'avantage de pouvoir être fonctionnalisées régio- et stéréosélectivement sur chaque position. Les dérivés ainsi obtenus possèdent la même richesse d'information stéréochimique que les hexopyranoses (soit cinq atomes de carbone chiraux sur six). C'est de là qu'est tirée leur dénomination de "sucres nus".

### Fonctionnalisation des "sucres nus".

Pour obtenir des molécules aussi substituées que les hexoses, il faut non seulement pouvoir placer régio- et stéréospécifiquement deux fonctions sur les atomes de carbone C(5) et C(6) des "sucres nus", mais aussi en fonctionnaliser le centre C(3) (schéma 2). Les configurations de C(1) et C(4) sont quant à elles déterminées par le choix de l'un ou l'autre des diastéréomères du produit de départ. :

**Schéma 2.** Principe de la transformation des "sucres nus" en hexoses.

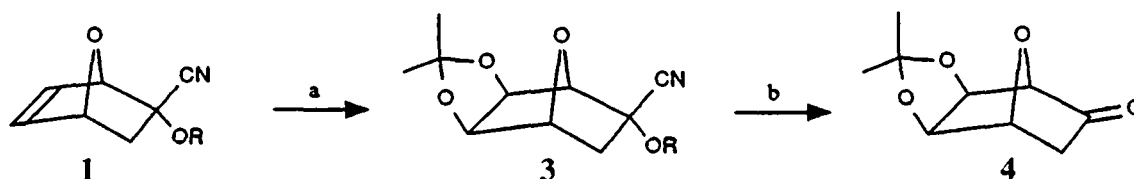


Il existe quatre schémas de fonctionnalisation de la double liaison par deux atomes d'oxygène.

**a) Fonctionnalisation en C(5-*exo*) et C(6-*exo*).**

On peut par double hydroxylation de la liaison insaturée introduire deux fonctions oxygénées en position C(5-*exo*) et C(6-*exo*) [4] (schéma 3). Cette technique a permis la réalisation de nombreuses synthèses, comme celle du L-ribose [5], de sucres à longue chaîne [6], ou de précurseurs de C-nucléosides [7]. Cette méthode sera également utilisée pour la synthèse des L-allose et L-talose, de la désoxypolyoxine C et de la D-allonojirimycine.

**Schéma 3.** Double hydroxylation C(5-*exo*) et C(6-*exo*).



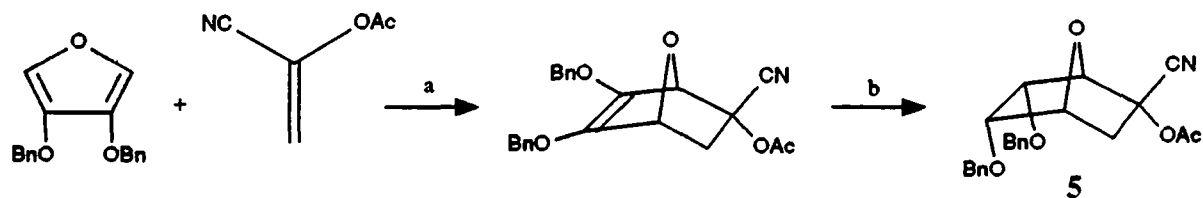
R = (-)-(S)-camphanate

a) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OsO<sub>4</sub> cat., acétone, 91%. b) MeONa, MeOH, HCHO, 1h, t.a., 88%.

**b) Fonctionnalisation C(5-*endo*) et C(6-*endo*).**

Il n'existe pas de méthode directe pour l'introduction de deux substituants en position *endo* sur la double liaison des 7-oxanorbornènes. On peut cependant partir d'un furane disubstitué par des groupes benzyloxy en position C(3) et C(4) (schéma 4). Celui-ci fournit par cycloaddition puis réduction le composé bicyclique *endo* 5 [8]. Ce procédé n'a cependant pas été utilisé avec un diénophile chiral, et il n'est pas confirmé qu'il soit applicable en série optiquement active.

**Schéma 4. Réaction de Diels-Alder du 3,4-dibenzyloxyfurane.**

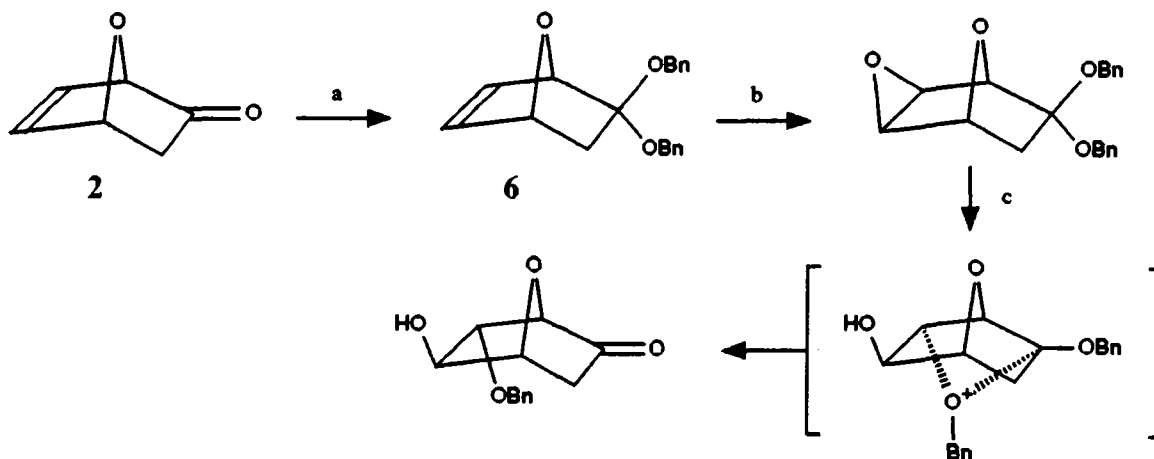


a)  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , reflux 1h, puis  $\text{ZnI}_2$  sans solvant, 1h, t.a., 95%. b)  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{AcOEt}$ ,  $\text{H}_2$ , t.a., 1h, 93%.

**c) Fonctionnalisation C(5-*exo*) et C(6-*endo*).**

On atteint ces structures à partir des "sucres nus" acétalisés de type 6 (schéma 5). La double liaison est d'abord époxydée, puis ouverte en milieu acide avec la participation du substituant alkoxy en position C(2-*endo*), qui migre sur l'atome de carbone C(6) [9].

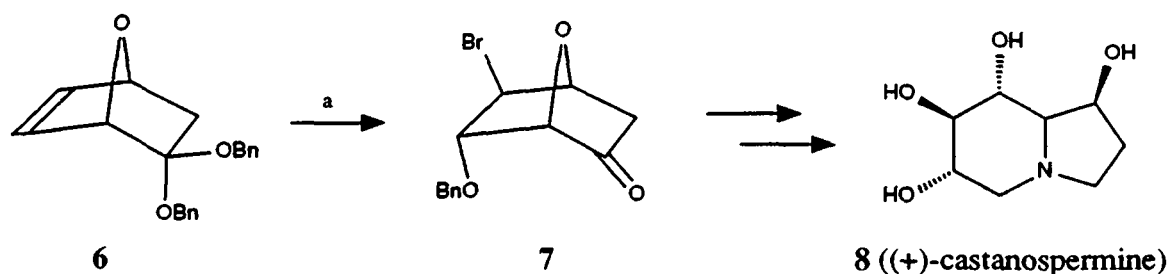
**Schéma 5. Fonctionnalisation en C(5-*exo*) et C(6-*endo*).**



a)  $\text{TMSOt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{BnOTMS}$ ; b)  $m\text{CPBA}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 87%. c)  $\text{HSO}_3\text{F}$  0.5 éq.,  $\text{BnOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 8h, 88%.

La bromation à basse température de la double liaison mène à des résultats similaires. Ce principe a été utilisé pour la synthèse de la (+)-castanospermine [10] (schéma 6).

**Schéma 6.** Synthèse de la (+)-castanospermine.



a) Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -90°C, 98%.

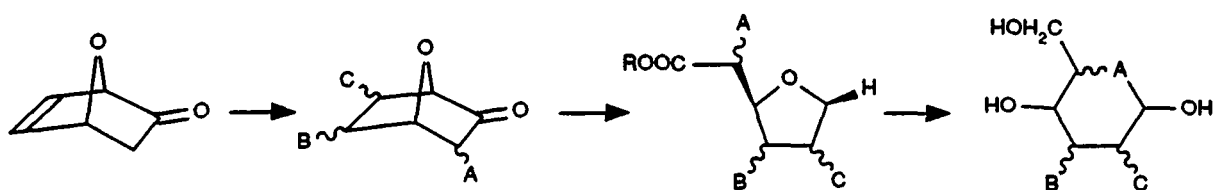
d) La fonctionnalisation en C(5-endo) et C(6-exo) par une voie directe n'a pas encore été développée.

**1.2. BUT DU TRAVAIL.**

Comme on vient de le voir, il existe différentes approches pour l'introduction régio- et stéréosélective de groupes hydroxyles sur la double liaison. En revanche, on ne sait pas encore comment fonctionnaliser le dernier centre prochiral de la molécule, l'atome de carbone C(3).

Le but de ce travail est dans un premier temps de développer de nouvelles méthodes pour l'introduction stéréospécifique d'un groupe hydroxyle sur l'atome de carbone C(3) des "sucres nus", et ainsi de permettre la synthèse totale des D- et L-hexoses (schéma 7, A = atome d'oxygène).

**Schéma 7.** Synthèse des D- et L-hexoses à partir des "sucres nus".



Dans un deuxième temps, l'introduction stéréospécifique d'une fonction aminée sur cette même position sera étudiée, afin d'ouvrir la voie à la synthèse totale des 5-amino-5-désoxy-D- et L-hexoses (schéma 7, A = fonction amine (NH)).

## 2. LA SYNTHÈSE TOTALE DU L-TALOSE.

### 2.1. AVANT-PROPOS.

Les L-hexoses, ainsi que leurs dérivés désoxy ou désoxyamino, se rencontrent à l'état naturel principalement sous la forme de glycosides et interviennent dans la composition de nombreuses molécules biologiquement importantes, telles que des antibiotiques. La découverte que les L-hexoses ont un pouvoir édulcorant aussi élevé que leurs isomères en série D, mais qu'ils sont non-caloriques [11], a renouvelé l'intérêt qui leur était porté.

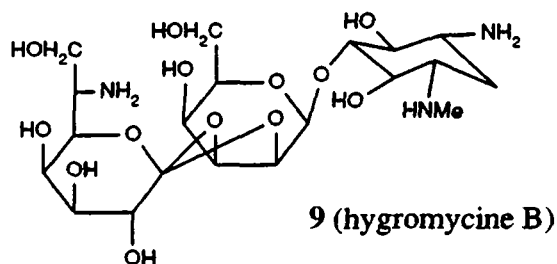
La plupart des D-hexoses sont des produits courants, alors que les sucres en série L sont rares et difficilement accessibles. Leur prix élevé est le principal obstacle à leur utilisation comme produit de départ pour la préparation des autres composés de la série L. Les synthèses totales des L-hexoses sont ainsi d'autant plus précieuses qu'elles se prêtent à leur préparation sous des formes variées, permettant aussi bien l'accès aux structures pyranosiques que furanosiques. Elles permettent également d'obtenir des dérivés dont un ou plusieurs groupes hydroxyle sont sélectivement manipulables.

Les procédures les plus anciennes pour la synthèse des sucres en série L sont l'homologation des L-pentoses (réaction de Kiliani [12c] ou de Nef [13a]) et l'interversion des extrémités des sucres dont le centre C(2) est de configuration S (les D-glucose, D-galactose, D-gulose et D-allose) [14].

Il existe plusieurs synthèses totales de ces composés. La plus générale est basée sur l'homologation des aldéhydes par une réaction de Wittig, suivie d'une oxydation asymétrique selon Sharpless [15a]. Bien qu'elle ne présente pas toujours une excellente diastéréosélectivité, elle permet d'obtenir les huit L-hexoses. Il existe une autre synthèse itérative, basée sur l'addition *anti* diastéréosélective de l'anion thiazolyle à une hydroxyaldéhyde chirale [15b], qui permet d'atteindre que les D- et L-allose et talose. Elle est cependant particulièrement longue puisque cinq étapes sont nécessaires à chaque itération, pour n'ajouter qu'un seul atome de carbone asymétrique. Le L-glucose a été préparé par cycloaddition énantiosélective de la benzaldéhyde avec un diène oxygéné, catalysée par (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub> [16]. Cette méthode peut formellement mener aux autres L-hexoses. Finalement, on mentionnera la transformation des 4-hex-2-énuloses en DL-manno- et glucopyranosides de méthyle par Achmatowicz [17a-d], puisqu'il est maintenant possible d'obtenir ces précurseurs en série optiquement active [17e]. La préparation des monosaccharides par voie enzymatique est actuellement limitée par la spécificité des substrats utilisables, ainsi que par la stéréochimie relative générée entre les centres C(3) et C(4). Celle-ci correspond nécessairement à la stéréochimie du D-thréose, et ne permet donc l'accès qu'aux D-glucose, D-mannose, L-idose et L-gulose [18]. Le détail de ces méthodes sera développé dans les chapitres suivants, en rapport avec les synthèses des L-talose et L-allose.

## 2.2. LES SYNTHÈSES DU TALOSE.

Le talose est un sucre rare que l'on rencontre dans la nature sous la forme d'un petit nombre de composés, dont les seuls représentants biologiquement importants sont les destomycines (par exemple 9). Il s'agit d'une classe d'antibiotiques produits par différentes souches de *Streptomyces*, et possédant un large spectre d'activité [19].



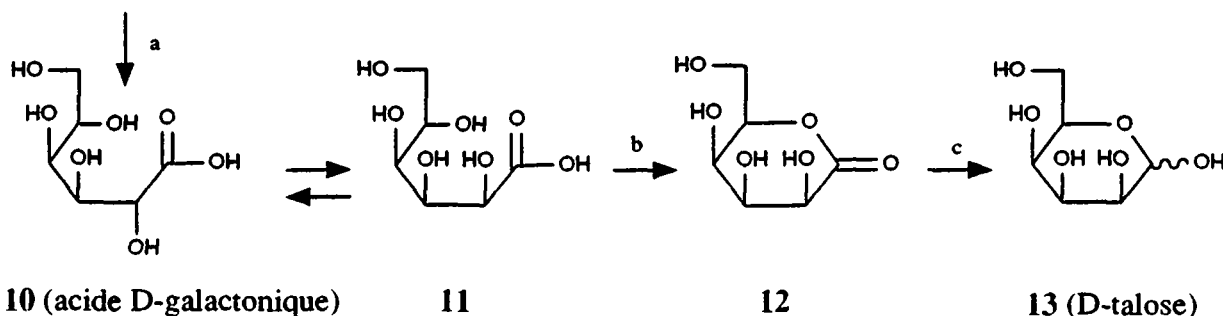
### 2.2.1 Synthèses partant d'hydrates de carbone

#### a) Synthèses à partir du galactose ou de ses dérivés.

Le D-talose a été préparé pour la première fois par E. Fischer en 1891, à partir de la D-galactonolactone [20a]. Celle-ci est épimérisée en milieu aqueux, et les deux isomères résultants séparés par cristallisation, sous la forme des sels des acides D-galactonique (10) et D-talonique (11). La D-talolactone (12) est régénérée en milieu acide, et réduite avec l'amalgame de sodium (schéma 8). Cette méthode a été reprise et améliorée par Bosshard en 1935 [20b].

Schéma 8. Synthèse du D-talose selon Fischer et Bosshard.

D-galactonolactone

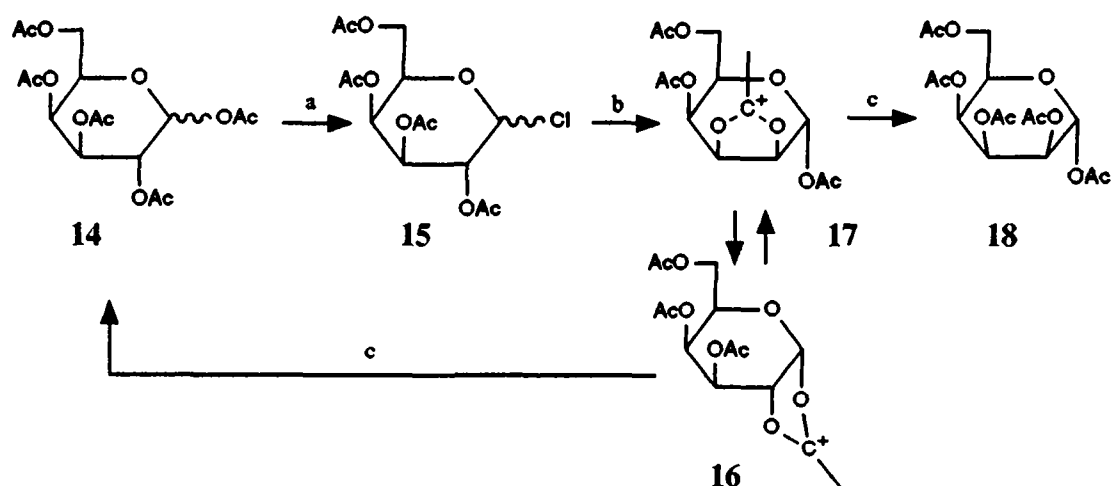


a) Pyridine, eau, reflux, 48h; b)  $\text{CdSO}_4$ , cristallisation, puis  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 éq., 2h, 100°C, 33%. c) Na / Hg 18%.

Une variante de cette synthèse consiste en une simple épimérisation du centre C(2) du galactose, pour laquelle deux méthodes sont utilisables. Dans un premier cas, le D-galactose est simplement traité par une solution d'acide molybdique et chauffé pendant dix heures à

95°C [13b]. Le mélange obtenu est fractionné par cristallisation, puis chromatographié sur une colonne échangeuse d'ions. Il fournit 64% de D-galactose, 16% de D-talose et 2.5% de D-gulose. Dans l'autre cas, le produit de départ est le pentaacétylgalactose (14) (schéma 9), qui est d'abord traité par de l'acide chlorhydrique gazeux en présence de trichlorure de phosphore, pour former le chlorure de galactopyranosyle (15) [13c]. Celui-ci est ionisé par le pentachlorure d'antimoine et fournit un mélange contenant à l'équilibre 46% d'ion acétoxonium de configuration *galacto* (16), et 54% de configuration *talo* (17). L'hydrolyse du mélange et son acétylation permettent d'isoler 31% de pentaacétyl- $\alpha$ -D-talopyranose (18), ainsi que 27% de pentaacétyl- $\alpha\beta$ -galactopyranose, qui est recyclé.

**Schéma 9.** Transformation du pentaacétyl-D-galactose (14) en pentaacétyl-D-talose (18).

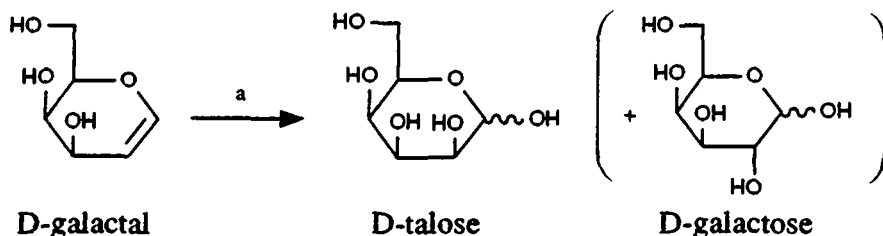


a) HCl, PCl<sub>3</sub>, 70°C, 88%. b) SbCl<sub>5</sub>, CCl<sub>4</sub>, -10°C, 90%. c) 1° H<sub>2</sub>O, AcONa, 20°C; 2° Ac<sub>2</sub>O, pyridine, 31% *talo* + 27% *galacto*.

De nos jours, le talose est encore obtenu industriellement par isomérisation du galactose. Seule la méthode de purification a été modifiée : il est séparé du mélange des deux sucres par conversion en N-(p-tolyl)-talosylamine, qui est cristallisée et décomposée par l'eau en talose et p-toluidine. Le talose est chromatographié et récupéré avec un rendement de 87.5% [21]. En série L, la limitation de ce procédé est bien entendu le prix du produit de départ.

Une autre préparation du D-talose est basée sur l'oxydation du D-galactal par l'acide perbenzoïque [22] (schéma 10). Une meilleure méthode consiste cependant à utiliser l'eau oxygénée et l'acide molybdique [23], qui permettent d'obtenir une stéréosélectivité accrue grâce à la complexation de l'oxydant (l'acide permolybdique) par l'hydroxyle en C(3) du galactal.

**Schéma 10. Oxydation du galactal en talose et galactose.**

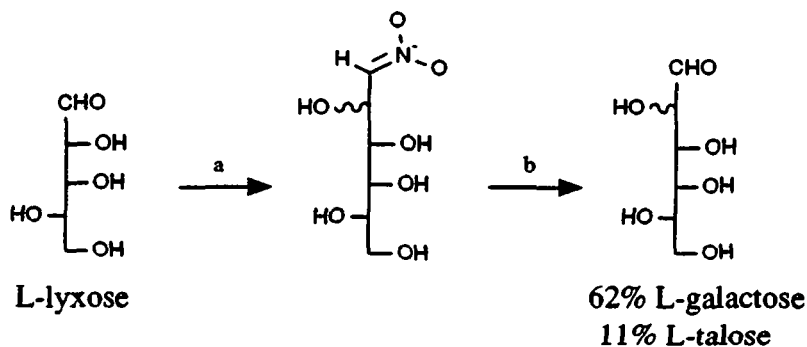


a)  $\text{PhCOO}_2\text{H}$ , 32%, ou  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$ , 90%.

**b) Synthèses à partir de substrats non apparentés au galactose.**

Le L-talose est obtenu par condensation du L-lyxose et de l'anion méthylènenitronate, puis oxydation par l'acide permolybdique (schéma 11) [13a]. Cette synthèse n'est cependant pas sélective, et fournit plus de L-galactose (62%) que de L-talose (11%). On sépare ce dernier par chromatographie.

**Schéma 11. Homologation du L-lyxose en L-galactose et L-talose.**

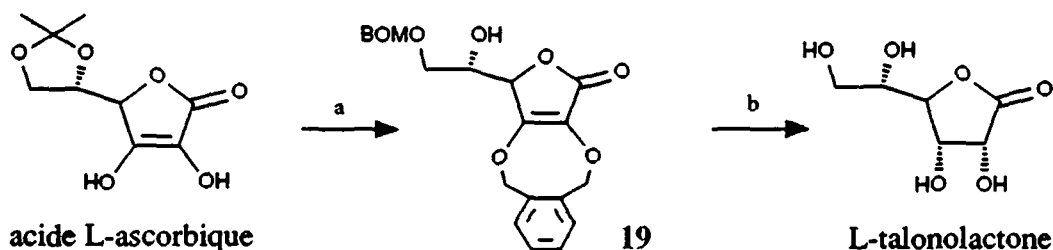


a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; b)  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

On peut aussi mentionner la préparation de la L-talonolactone à partir de l'acide ascorbique [24] (schéma 12). L'étape clef de ce schéma de synthèse est la réduction stéréosélective de la double liaison de l'acide ascorbique à l'aide d'un complexe de rhodium. L'asymétrie de la réduction est due à la complexation du catalyseur sur l'hydroxyle en C(5) de l'intermédiaire 19. Si celui-ci n'est pas libre, la réaction n'a tout simplement pas lieu.



**Schéma 12.** Préparation de la L-talonolactone à partir de l'acide ascorbique.

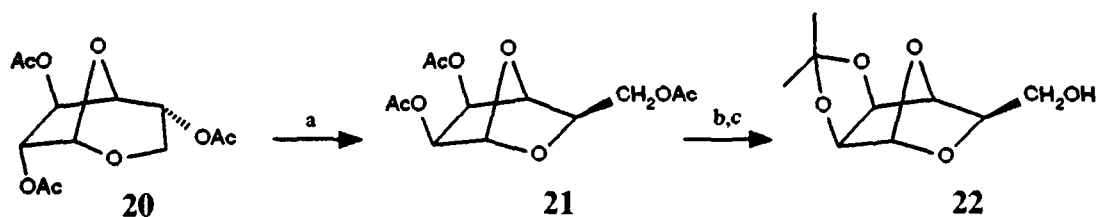


a) 1°  $K_2CO_3$ ,  $\alpha,\alpha'$ -dichloro-o-xylène,  $60^\circ C$ , 3h, 62%. 2° MeOH, HCl 1N,  $20^\circ C$ , 16h, 99%. 3° BOMCl,  $CH_2Cl_2$ ,  $iPr_2NEt$ , 16h,  $20^\circ C$ , 57%. b) 1°  $Rh(1,2\text{-bis-(diphénylphosphino)éthane})(7\text{-nitrobenzofurazane})BF_4$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $H_2$  130 atm., 90%. 2°  $Pd(OH)_2/C$ , EtOH,  $H_2$  1 atm., 100%.

**c) Préparation du 1,5-anhydro-2,3-O-isopropylidène-D-talofuranose.**

Paulsen a utilisé l'ester voisin du centre C(2) à inverser sur le 1,6-anhydrogalactofuranose (20) pour former un carbocation cyclique, dont l'hydrolyse permet de retrouver la configuration *talo* [25a]. Une contraction de cycle est observée simultanément à l'inversion de l'atome de carbone C(2) (schéma 13). Il faut noter que cette réaction n'a qu'un faible rendement, mais qu'elle nous intéresse parce qu'elle permet d'obtenir le 1,5-anhydro-2,3-O-isopropylidène-D-talofuranose (22), un intermédiaire de notre synthèse du talose. Paulsen a également obtenu le D-talose à partir du triacétate 21, par traitement à l'acide chlorhydrique, avec un rendement de 63%.

**Schéma 13.** Préparation du 1,5-anhydro-2,3-O-isopropylidène-D-talofuranose.



a) 1°  $CF_3SO_3H$ ; 2°  $Ac_2O$ , pyridine, 12%. b) MeOH, MeONa, 5h,  $20^\circ C$ , 93%. c)  $CuSO_4$ , acétone, 48h,  $20^\circ C$ , 83%.

**Tableau 1** : Comparaison des méthodes de synthèse du talose à partir d'hydrates de carbone.

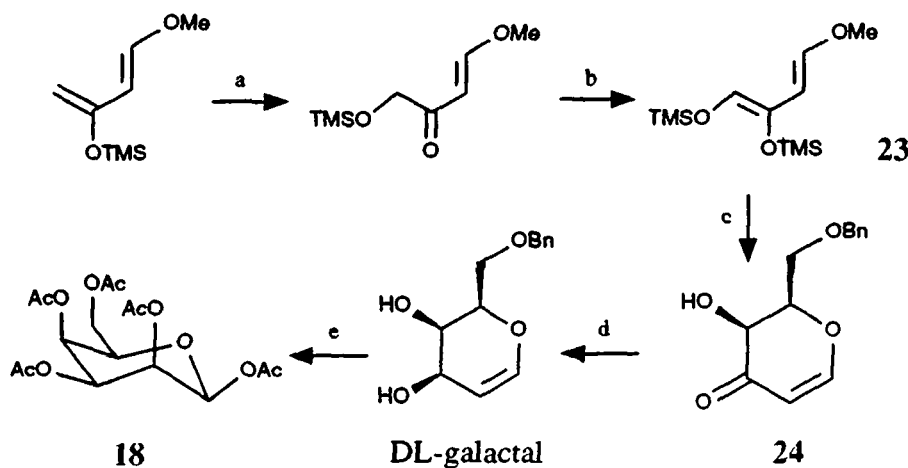
Produit de départ	Produit final	réf.	étapes	rdt	remarques
D-galactonolactone	D-talose	[20b]	3	6%	la purification est difficile
D- ou L-galactose	D- ou L-talose	[13c]	1	25%	l'épimérisation est incomplète
D-galactal	D-talose	[23]	1	90%	la plus efficace, mais pas la plus économique
L-lyxose	L-talose	[13a]	2	11%	bas rendement car la réaction fournit plus de galactose que de talose

### 2.2.2. Synthèses totales du talose

#### a) Par réaction de Diels-Alder.

La première synthèse totale du pentaacétyltalose en série racémique a été présentée en 1982 par Danishefsky et coll. [26a], et est basée sur une réaction hétéro-Diels-Alder entre une aldéhyde et le diène siloxylé **23** (schéma 14). L'énone obtenue **24** est réduite en DL-galactal, puis transformée en pentaacétyl-DL-talose **18** selon la procédure décrite plus haut.

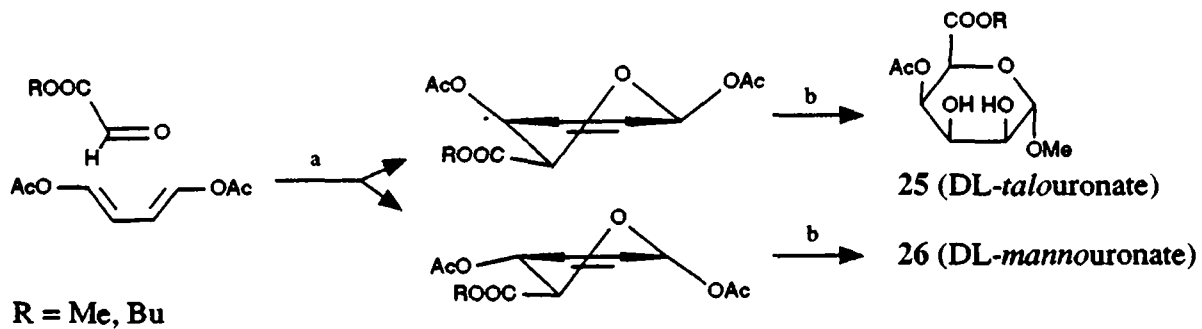
Schéma 14. Synthèse du pentaacétyl-DL-talose selon Danishefsky et coll.



a) mCPBA; b) TMSCl, Et<sub>3</sub>N, ZnCl<sub>2</sub>; c) 1° BnOCH<sub>2</sub>CHO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, -78°C; 2° CF<sub>3</sub>COOH, 42%. d) DIBAL; e) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>, 90%. Les rendements des étapes a), b), et d) n'ont pas été publiés.

Cette méthodologie est partiellement inspirée des travaux de Schmidt et coll. [26b,26c], qui avait obtenu le DL-taluronate **25** à partir du 1,4-diacétoxybutadiène (schéma 16). Cette méthode ne présentait cependant aucune sélectivité entre les produits de configuration *allo* et *talo*, alors que la réduction de l'énone **24** est stéréospécifique.

Schéma 16. Synthèse du DL-(talopyranoside de méthyle)-uronate de butyle selon Schmidt.

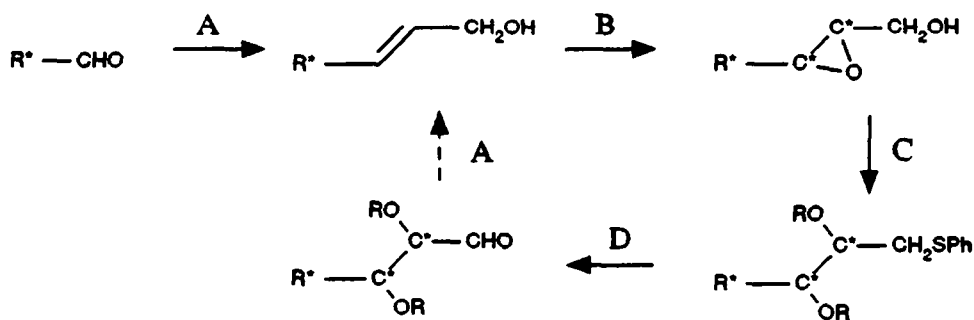


a)  $C_6H_6$ , hydroquinone, 86h, 120°C, 37% *manno* + 36% *talo*. b) 1° MeOH,  $BF_3 \cdot Et_2O$ ; 2°  $OsO_4$ ,  $H_2O_2$ , t-BuOH, 57% *manno* + 69% *talo*.

### b) Synthèses itératives

La seule synthèse totale du talose optiquement actif a été publiée par Masamune et coll. [15a] en 1983. Il s'agit d'une synthèse itérative permettant une extension de deux atomes de carbone asymétriques par cycle (schéma 17).

Schéma 17. Principe d'extension des chaînes aldéhydiques polyhydroxylées selon Masamune et coll.

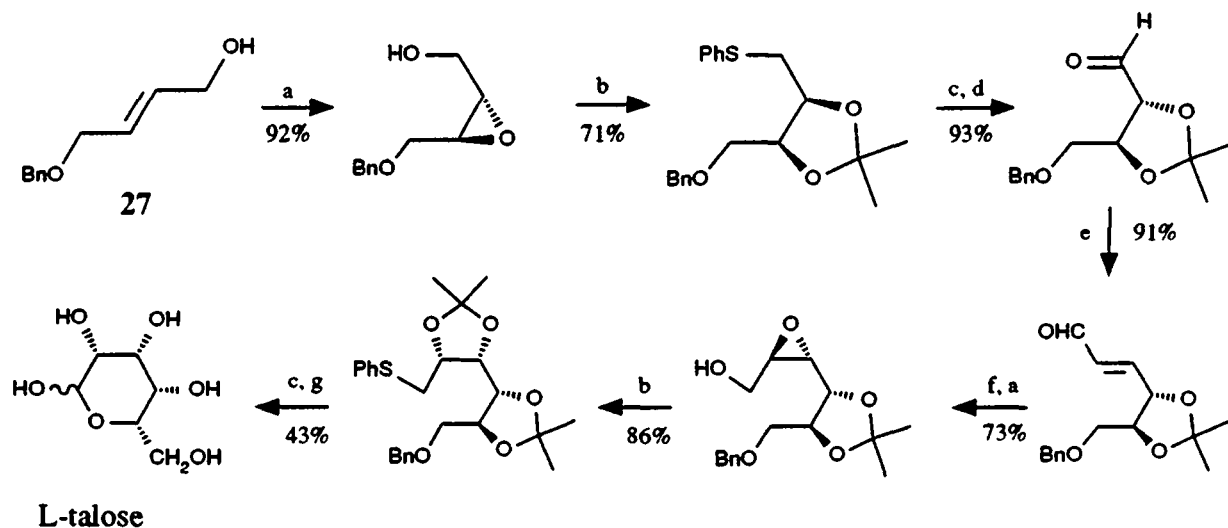


A. La chaîne aldéhydique est étendue de deux unités par une réaction de Wittig, avec le formylméthylène triphénylphosphorane. L'aldéhyde obtenu (TRANS) est réduit par  $NaBH_4$  en alcool. B. Une époxydation asymétrique de la double liaison introduit la chiralité sur les carbones insaturés. C. L'époxyde secondaire est équilibré en milieu alcalin avec l'époxyde primaire, qui est ouvert par le thiolate de benzyle. D. Le sulfure est oxydé en sulfoxyde; l'état d'oxydation du soufre est ensuite transféré au carbone par un réarrangement de Pummerer, régénérant ainsi l'aldéhyde.

Ce principe synthétique conduit à l'introduction de deux centres asymétriques ayant une relation érythro. Pour obtenir une séquence thréo, il est nécessaire d'ajouter une étape

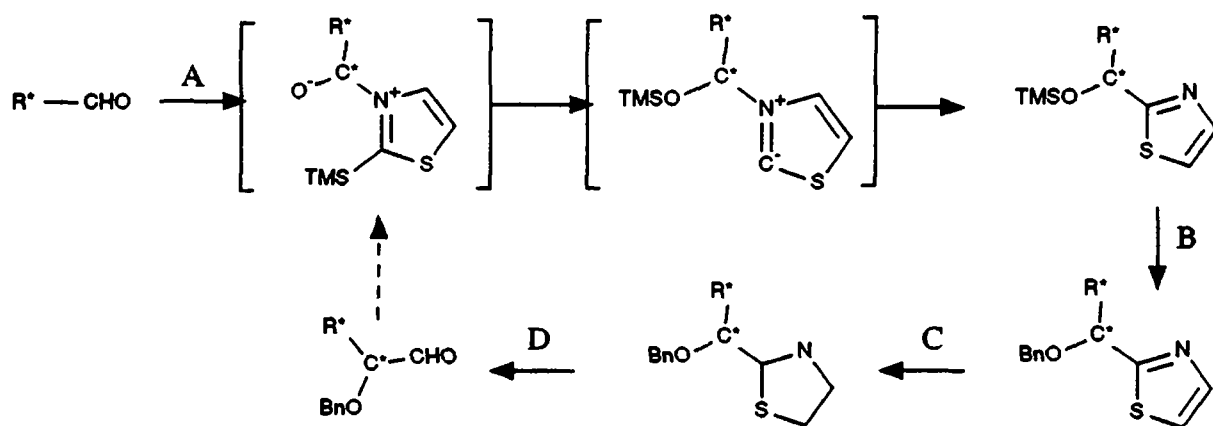
d'isomérisation de l'atome de carbone en  $\alpha$  de l'aldéhyde par le carbonate de potassium dans le méthanol. La préparation des huit L-hexoses est décrite dans le même article. Elle part du 4-benzhydryloxy-(E)-2-butén-1-ol (27), un produit dérivant directement du (Z)-2-butène-1,4-diol. Elle est illustrée ci-dessous par la synthèse du L-talose (schéma 18). On peut appliquer la même stratégie à la synthèse des D-hexoses, en changeant simplement le coordinat chiral (les (-)- ou (+)-tartrate de diéthyle) lors de l'époxydation asymétrique.

**Schéma 18.** Synthèse du L-talose selon Masamune et coll.



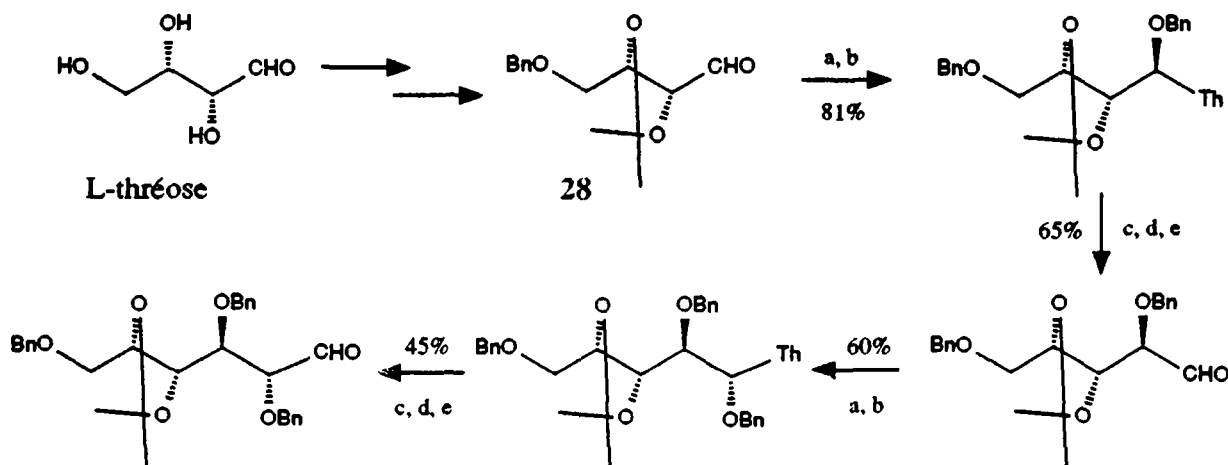
a) (-)-DET, t-BuOOH, Ti(OiPr)<sub>4</sub>; b) 1° NaOH, t-BuOH, puis PhSH, H<sub>2</sub>O; 2° 2-méthylpropène, TsOH; c) 1° H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, puis AcOH, AcONa, 45°C; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; e) Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CHO; f) NaBH<sub>4</sub>; g) 1° DIBAL; 2° CF<sub>3</sub>COOH, puis H<sub>2</sub> Pd/C.

Il existe également une synthèse itérative du 2,3,6-tri-O-benzyl-4,5-O-isopropylidène-L-talose, effectuée par Dondoni et coll. avec la 2-(triméthylsilyl)thiazole comme équivalent d'anion formyle [15b] (schéma 19). La chaîne est étendue d'un centre asymétrique à chaque cycle.

**Schéma 19.** Principe d'homologation des chaînes polyhydroxylées selon Dondoni et coll.

A. Addition *anti* diastéroselective de la 2-(triméthylsilyl)thiazole. B. Désilylation et benzoylation. C. Méthylation et réduction. D. Régénération de l'aldéhyde par hydrolyse.

Le produit de départ de cette synthèse, le 4-benzyloxy-2,3-*O*-isopropylidène- L-thréose (28), contient déjà la stéréochimie des futurs centres C(4) et C(5) du talose. On ne pourrait pas partir d'une molécule à trois atomes de carbone car cette méthode ne permet pas l'introduction d'un nouveau centre chiral avec une relation diastéromérique *syn*. Il s'agit d'une limitation importante de cette méthode, qui n'apparaissait pas dans la synthèse basée sur l'oxydation asymétrique selon Sharpless, où la stéréochimie des nouveaux centres chiraux était contrôlée par les réactifs, et non par le substrat. Formellement, il ne s'agit donc pas d'une vraie synthèse totale, mais plutôt d'une homologation du L-thréose (schéma 20).

**Schéma 20.** Synthèse du 2,3,6-tri-*O*-benzyl- 4,5-*O*-isopropylidène-L-talose selon Dondoni et coll.

a) 2-(triméthylsilyl)thiazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 12h; b) 1° TBAF, THF; 2° NaH, BnBr, TBAI, THF; c)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflux; d)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $-10^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

Il y a d'autres méthodes itératives pour l'extension stéréosélective des chaînes carbonées polyhydroxylées [27], mais elles sont limitées à des chaînes plus courtes ou à des motifs incluant des atomes de carbone non fonctionnalisés. Aucune de ces méthodes ne permet la synthèse d'hexoses.

**Tableau 2 : Comparaison des méthodes de synthèse totale du talose.**

Produit de départ	Produit final	réf.	étapes	rdt	remarques
4-méthoxy-1,2-di(triméthylsiloxy)butadiène	pentaacétyl-DL-talose	[26a]	7	?	Hétéro-Diels-Alder, le talose a été synthétisé pour prouver la configuration d'un intermédiaire. Racémique.
Diacétoxybutadiène	méthyl (4-acétyl-DL-talofuran)uronate de butyle	[26b]	3	9%	Hétéro-Diels-Alder; produit à réduire et déprotéger. Racémique.
4-benzhydryloxy-(E)-but-2-èn-1-ol	D-ou L-talose	[15a]	14	11.6%	synthèse itérative applicable à tous les D- ou L-hexoses
2,3-O-isopropylidène-L-thréose	2,3,6-tri-O-benzyl-4,5-O-isopropylidène-L-talose	[15b]	12	14.2%	synthèse itérative; le produit final est à déprotéger
<u>Notre synthèse : furane</u>	DL-talose		8	32%	Racémique
(-)- ou (+)-5,6- <i>exo</i> -(isopropylidène-dioxy)-7-oxanorbornan-2-one	D- ou L-talose		5	42%	Stratégie permettant de synthétiser aussi les D- et L-ido, galacto et gulo sont formellement accessibles, par fonctionnalisation sélective de la double liaison de la 7-oxanorbornénone.

Les deux synthèses basées sur une réaction de Diels-Alder ne permettent pas d'obtenir le talose énantiomériquement pur. En revanche, les méthodes itératives sont efficaces, et possèdent de bons rendements globaux malgré des schémas synthétiques relativement longs. La première, basée sur l'époxydation de Sharpless, permet d'obtenir les huit L-hexoses à partir du (Z)-2-butène-1,4-diol. La seconde est en revanche limitée par le fait que l'addition de la 2-(triméthylsilyl)thiazole est exclusivement *anti* par rapport au centre asymétrique adjacent de l' $\alpha$ -hydroxyaldéhyde de départ.

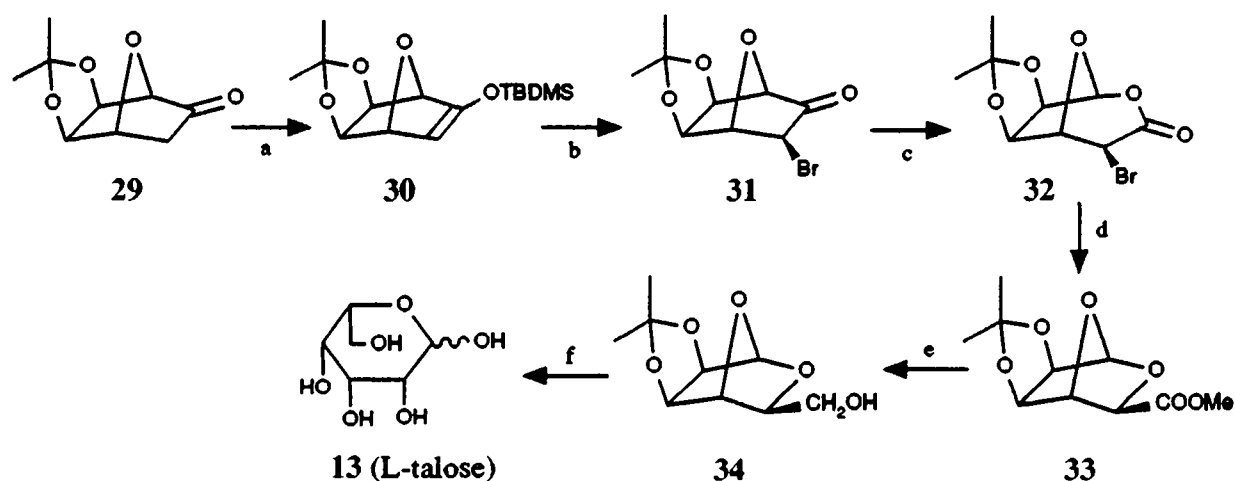
Notre synthèse présente ainsi des avantages certains sur les méthodes existantes : elle possède un meilleur rendement, elle est plus courte et permet l'accès à des structures plus variées, telles que les 1,5-anhydrofuranoses, les acides 1,5-anhydrofuranuroniques ou les acides furanuroniques. Par la même stratégie, les configurations D- et L-ido, galacto et gulo sont formellement accessibles, par fonctionnalisation sélective de la double liaison de la 7-oxanorbornénone.

## 2.3 LA SYNTHÈSE TOTALE DU L-TALOSE A PARTIR DES "SUCRES NUS".

### 2.3.1. Description de la voie synthétique.

Les D- et L-talose peuvent être obtenus à partir des (-)- et (+)-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-ones, par un schéma synthétique correspondant formellement à une hydroxylation *endo* de leur centre C(3) (schéma 21).

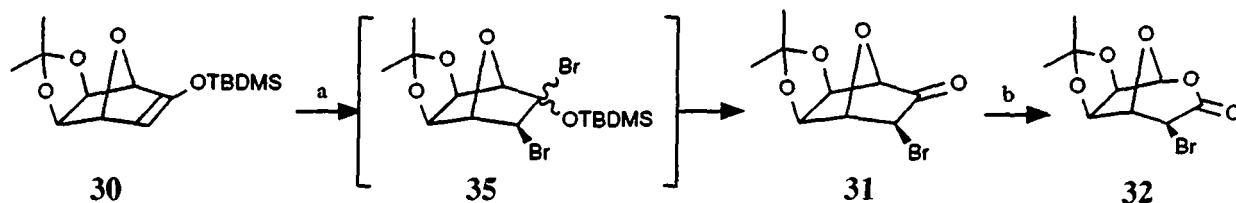
**Schéma 21.** Synthèse totale du L-talose à partir des "sucres nus".



a) MTBSTFA, Et<sub>3</sub>N, DMF, 15h, 80°C, 85%. b) Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40°C à 0°C, 1h; c) TFPAA, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 18h, 89%. d) MeOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, t.a., 45 min., 95%. e) LiAlH<sub>4</sub>, THF, t.a., 15 min., 82%. f) HCl 1N, 3 jours, t.a., 71%.

#### a) Formation de la (-)-5-bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranurono-6,1-lactone (32).

La cétone énantiomériquement pure 29 est transformée en son silylénoéthère 30 par la N-[(*tert*-butyl)diméthylsilyl]-N-méthyltrifluoroacétamide [28] et la triéthylamine dans le DMF. Après purification par chromatographie, 30 est traité par le brome pour donner l'α-bromocétone 31 (schéma 22), puis directement oxydé selon Baeyer-Villiger en lactone 32. On peut, en effectuant la réaction dans du tétrachlorure de carbone anhydre, isoler l'intermédiaire 35 résultant de l'addition du brome sur la double liaison (schéma 22). Ce produit peut être purifié par chromatographie à basse température; il est stable à -20°C sous sa forme cristalline. A température ambiante, il se fragmente lentement en bromocétone 31.

**Schéma 22.** Bromation du silylénoéthère 30 et oxydation.

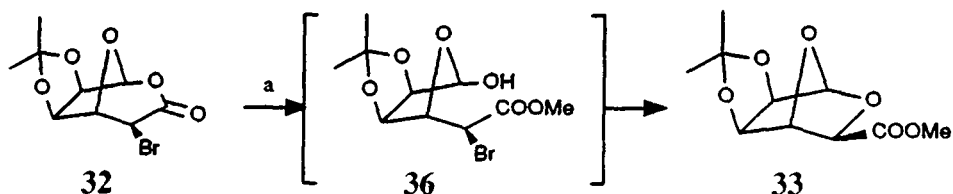
a) 1°  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1h,  $-40^\circ\text{C}$  à  $0^\circ\text{C}$ ; b) TFPAA,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 18h, 89%.

Il est à noter que les essais de bromation directe de la cétone par le brome, le bromure de phénylsélénium [29] ou la N-bromosuccinimide n'ont jamais donné de résultats exploitables. La conversion est toujours faible et il se forme de nombreux sous-produits.

L'acide trifluoroperacétique dans le chlorure de méthylène, ou l'acide *méto*-chloroperbenzoïque dans le chloroforme oxydent 31 en lactone 32. En présence de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ou de  $\text{NaHCO}_3$ , seule la bromolactone *exo* est observée, bien que celle-ci s'isomérise très facilement en présence d'une base ou d'un acide, même faibles. La régiochimie de cette réaction est telle que le produit résultant de la migration du carbone portant le substituant bromure n'a jamais été observé.

#### b) Formation du 1,5-anhydrotalofuranuronate de méthyle.

La bromolactone 32 peut facilement être méthanolysée en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , pour fournir l'hémiacétal 36, qui subit immédiatement une substitution intramoléculaire et mène à l'ester bicyclique 33 (schéma 23).

**Schéma 23.** Méthanolysé et cyclisation de l' $\alpha$ -bromolactone 32.

a)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 45 min., t.a., 95%.

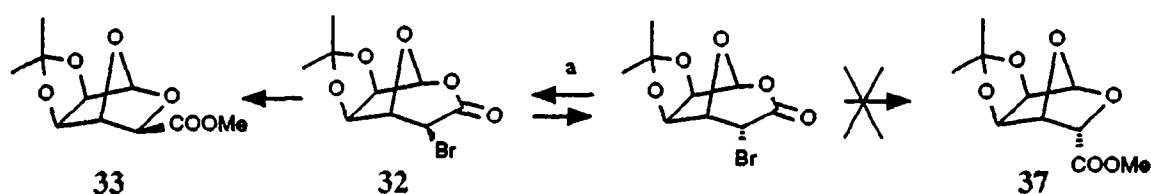
Il est possible d'isoler l'intermédiaire de cette réaction (36) en traitant la bromolactone par une suspension méthanolique de  $\text{NaHCO}_3$ , à température ambiante. L'acide qui aurait résulté de l'attaque du méthanol sur le centre C(1), plutôt que sur le carbonyle, n'est jamais observé. En utilisant un autre alcool ( $\text{EtOH}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{OH}$ , etc.), on obtient l'ester correspondant,



ou l'acide si l'on effectue la réaction dans le THF aqueux.

Il est intéressant de noter que dans ces conditions le 1,5-anhydro-L-*talofuranuronate* de méthyle 33 n'est pas contaminé par du 1,5-anhydro-D-*allofuranuronate* de méthyle 37, malgré l'isomérisation rapide du produit de départ (schéma 24). Cette sélectivité s'observe déjà au niveau de l'intermédiaire 36, ce qui signifie que la bromolactone *endo* ne subit pas de méthanolyse, et qu'elle s'isomérise en bromolactone *exo* avant de réagir. Bien que plusieurs réactions de substitution intramoléculaire analogues aient été décrites [30], aucune explication définitive n'a pu être fournie pour expliquer cette sélectivité.

**Schéma 24.** Sélectivité de la réaction de 32 en milieu alcalin.

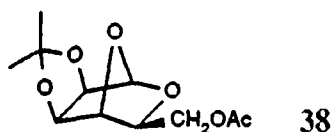


a) MeOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20°C.

37 peut être obtenu par isomérisation de 33 en milieu fortement alcalin. Ces deux esters sont facilement discernables par RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz), confirmant ainsi que le traitement de la bromolactone par une base ne fournit que le produit de configuration *talo*.

### c) Réduction et ouverture du 1,5-anhydro-2,3-O-isopropylidènetalofuranuronate de méthyle

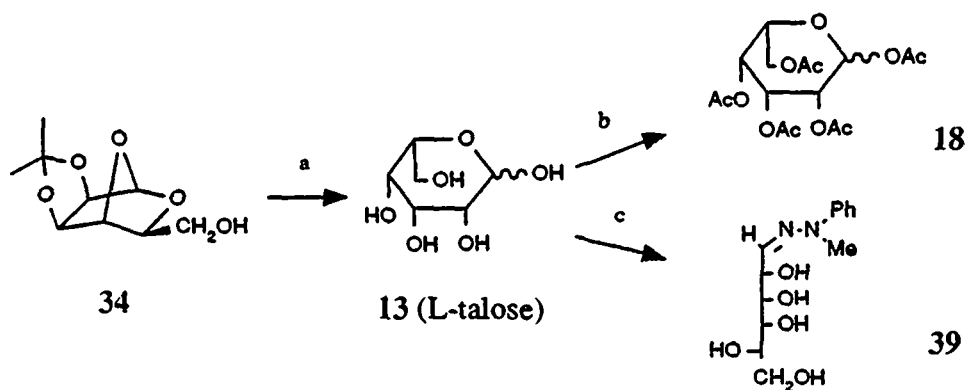
La réduction de 33 par LiAlH<sub>4</sub> ou le DIBAL dans le THF fournit le 1,5-anhydro-L-*talofuranose* protégé 34 [25a]. Ce produit a également été caractérisé sous la forme de son acétate 38 [25b], qui se forme avec une facilité surprenante. On l'obtient soit par acétylation avec l'anhydride acétique catalysée par la pyridine, soit par simple élution de l'alcool sur du gel de silice, avec de l'acétate d'éthyle.



Un traitement par l'acide chlorhydrique 1N à 20°C, ou par l'acide acétique 80%, à 80°C ouvre et déprotège l'anhydrosucre 34 pour fournir le L-*talopyranose* 13 (schéma 25). Pour caractériser le produit final de cette synthèse, celui-ci a d'abord été acétylé. Le talose est de tous les hexoses celui dont les formes furanosiques (20% α et 11% β) sont les plus importantes par rapport aux structures pyranosiques (40% α et 29% β) [31]. L'α,β-pentaacétyltalopyranose peut cependant être aisément séparé du mélange par

chromatographie sur gel de silice. La comparaison des données spectrales de l' $\alpha,\beta$ -pentaacétyltalopyranose synthétique et d'un échantillon obtenu à partir de L-talose commercial (Sigma-Chemie) en confirment la structure. Malheureusement, ce pentaacétate ne présente pas un point de fusion net, et il a été nécessaire de préparer les N-méthyl-N-phénylhydrazones (39) des deux échantillons de L-talose pour pouvoir effectuer un point de fusion mixte. Celui-ci a démontré l'identité des deux produits, le mélange fondant à la température attendue de 153-154°C [22c,32].

**Schéma 25.** Formation et caractérisation du L-talopyranose.



a) HCl 1N, 3 jours, t.a., 71%. b) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, THF, 12h, 0°C, 47%. c) N-méthyl-N-phénylhydrazine, MeOH, 60°C, 15 min.

### 3. LA SYNTHÈSE TOTALE DE L'ALLOSE

L'allose est un sucre relativement rare dans la nature. Il a été extrait des feuilles de *Protea rubropilosa* [33a], ainsi que des graines de *Helicia erratica* [33b], deux buissons de la famille des protéacées, sous la forme d'esters glycosidiques de formule relativement simple. Les dérivés 6-désoxy-2,3-*O*-diméthyl-D-allose (mycinose) [34], 6-désoxy-2-*O*-méthyl-D-allose (javose) [32] et 6-désoxy-3-*O*-méthyl-D-allose [36] sont également des produits naturels. Le mycinose est un composant des antibiotiques angolamycine, adgamycine, tylosine, mycinamycine et chalcomycine, qui sont produits par des bactéries d'espèce *Streptomyces*. Le javose se trouve sous la forme de glycosides dans les graines de *Antiaris toxicara*; son isomère le 6-désoxy-3-*O*-méthyl-D-allose est produit par les plantes tropicales *Asclepias lilacina* et *Asclepias swynnertonii*.

#### 3.1. LES SYNTHÈSES DE L'ALLOSE

Dans de nombreux cas, les méthodes employées pour la synthèse de l'allose sont les mêmes que pour la synthèse du talose, et ne seront pas détaillées à nouveau.

##### 3.1.1. Les synthèses partant d'hydrates de carbone.

La toute première préparation de l'allose [12c] a été effectuée en 1934 par homologation du L-ribose avec le cyanure de calcium. Les deux produits obtenus (le L-allonate et le L-altronate de calcium) sont séparés par cristallisation, puis réduits avec l'amalgame de sodium. Ils fournissent 31% de L-allose et 20% de L-altrose.

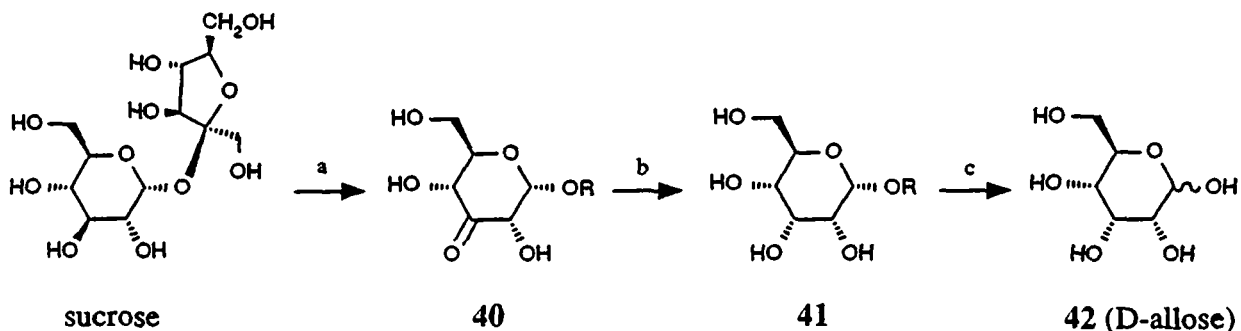
Quarante ans plus tard, Bilik [12b] a repris cette approche et traité le D-ribose avec du nitrométhane et du méthoxyde de sodium dans le méthanol. Les sels de nitrohexitols ainsi formés ont ensuite été oxydés par l'eau oxygénée et l'acide molybdique en D-allose et D-altrose. Ces deux sucres sont séparés par chromatographie; les rendements sont respectivement de 24% et 27%. Dans le même article, Bilik décrit l'épimérisation du D-altrose en D-allose, à l'aide de l'acide molybdique à 90°C, avec un rendement de 58%.

On peut aussi obtenir l'allose par inversion du centre C(3) du 1:2,5:6-di-*O*-isopropylidène-glucofuranose [37], soit par oxydation et réduction stéréosélective, soit par substitution. Différentes versions de ce schéma synthétique ont été proposées; il s'agit surtout de variations autour des réactifs possibles, les meilleurs étant pour l'oxydation  $\text{RuO}_4/\text{NaIO}_4$ , et pour la réduction  $\text{NaBH}_4$ . Le rendement global de la transformation du glucose en allose est de 60%, en quatre étapes [37e]. L'inversion par substitution permet d'arriver au même résultat [37c], à partir du 1:2,5:6-di-*O*-isopropylidène-3-*O*-toluènesulfonylglucofuranose, en trois étapes et avec un rendement de 28%.

Une préparation originale du D-allose part du sucrose (schéma 26) [38], qui est d'abord

oxydé en 3-cétosucrose (40) par fermentation avec *Aerobacter cloacae*. Une réduction avec le nickel de Raney permet d'obtenir l'alloside de fructose (41), un glycoside hydrolysable par une souche de *Paracolobactrum*. Cette méthode fournit le D-allose (42) avec un rendement de 9.5%. Elle reste cependant complexe à mettre en oeuvre, principalement en ce qui concerne la purification du 3-cétosucrose et du produit final, bien que les autres sucres (les D-fructose et D-glucose) soient métabolisés lors de la deuxième fermentation.

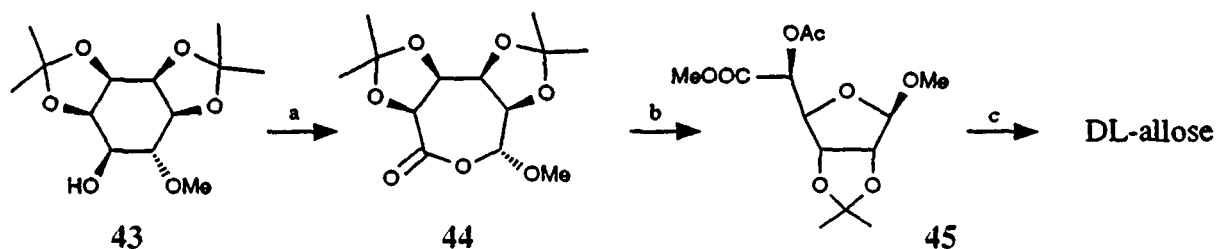
**Schéma 26.** Préparation de l'allose à partir du sucrose.



a) *Aerobacter cloacae*, 15%. b) Ra-Ni, H<sub>2</sub>; c) *Paracolobactrum*, 63%.

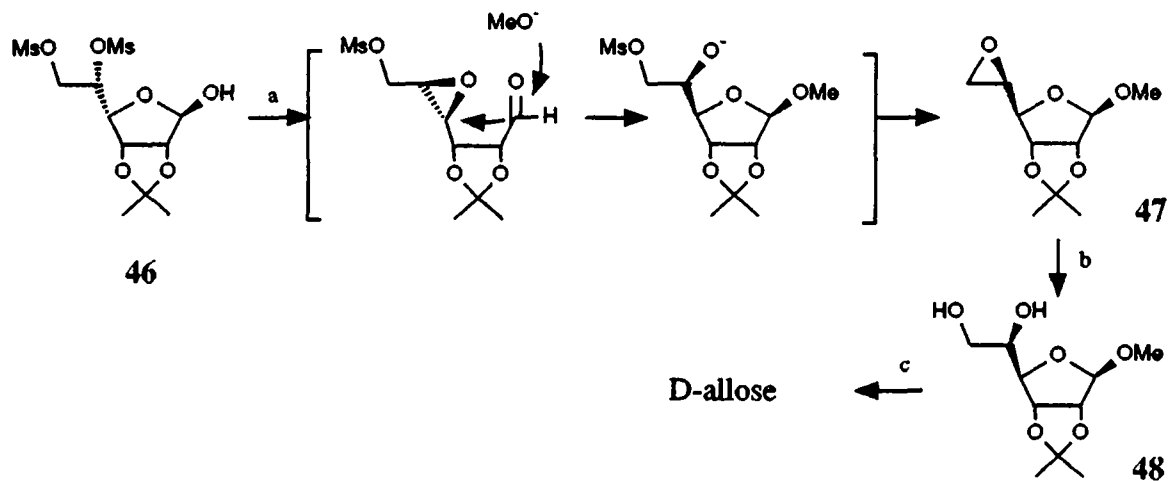
En étudiant l'oxydation des inositols, Fukami et coll. [39b] ont découvert que le 1:2,3:4-di-*O*-isopropylidène-6-*O*-méthyl-épi-inositol (43) subissait une réaction d'insertion d'oxygène lors de son traitement avec le dioxyde de manganèse activé. Afin de prouver la structure du produit résultant (44), il a été transformé en DL-allose par une suite de réactions classiques (schéma 27). Cette voie synthétique n'est cependant pas applicable à la préparation de l'allose, le rendement global étant très faible.

**Schéma 27.** Transformation de l'épi-inositol protégé en DL-allose.



a) MnO<sub>2</sub> activé, CH<sub>3</sub>CN, 21 jours, 20°C, 27%. b) 1° MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cat.; 2° Ac<sub>2</sub>O, pyridine, 48%. c) 1° LiAlH<sub>4</sub>; 2° H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N, pas de rendement publié.

Un rare exemple de manipulation stéréochimique du centre C(4) d'un furanose nous est donné par la transformation du 2,3-*O*-isopropylidène-5,6-di-*O*-méthylsulfonyl- $\alpha$ -D-mannofuranose (46) en D-allose [40]. Celui-ci peut être solvolysé par le méthanolate de sodium dans le méthanol pour fournir l'époxyde primaire 47 (schéma 28). Son ouverture en milieu alcalin libère le diol 48, un précurseur connu de l'allose.

**Schéma 28.** Passage d'un dérivé du mannose à l'allose.

a) MeOH, MeONa, 20°C, 2h, 80%. b) NaOH, H<sub>2</sub>O, reflux, 3h, 84%. c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2%, 2h, reflux.

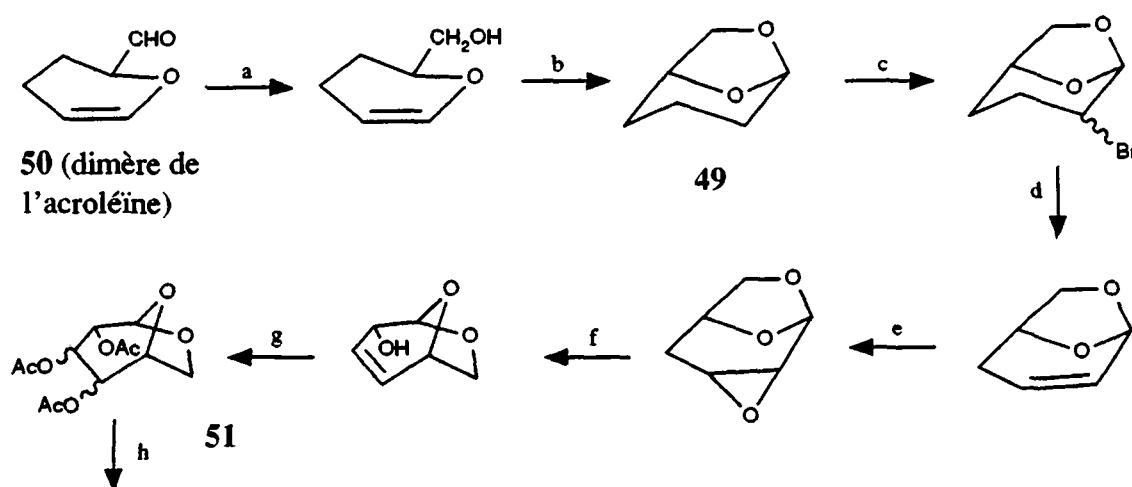
**Tableau 3 :** Comparaison des méthodes de synthèse de l'allose par modification d'hydrates de carbone.

Produit de départ	Produit final	réf.	étapes	rdt	remarques
L- ou D-ribose	L- ou D-allose	[12b]	2	34%	première préparation de l'allose
sucrose	D-allose	[38]	3	9.5%	deux étapes réalisées par fermentation
D- ou L-glucose	D- ou L-allose	[37e]	4	60%	la méthode la plus efficace
myo-inositol	DL-allose	[39b]	7	----	l'allose a été synthétisé pour prouver la configuration du produit d'oxydation du myo-inositol. Racémique, très faible rendement

### 3.1.2. Les synthèses totales de l'allose

Trois synthèses totales de l'allose ont été publiées. La plus ancienne (schéma 29), non sélective, part du composé bicyclique 49, lui-même obtenu à partir du dimère de l'acroléine (50). Après quatre étapes synthétiques, une double hydroxylation avec le tétraoxyde d'osmium fournit un mélange de 1,5-anhydrogalacto- et allopyranoses (51). Une hydrolyse acide transforme ceux-ci en  $\alpha,\beta$ -DL-allose et galactose [41].

**Schéma 29.** Synthèse du DL-allose à partir du dimère de l'acroléine 50.

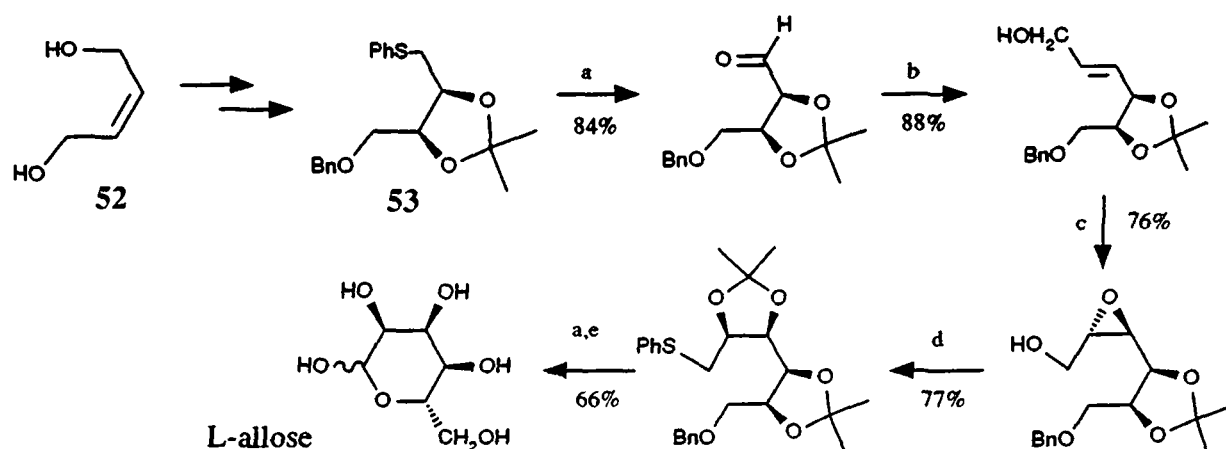


**DL-allose et DL-galactose**

a)  $\text{LiAlH}_4$ , 90%. b)  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 40-65%. c)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 73%. d)  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}$ , 24h., 60%. e)  $m\text{CPBA}$ , 76%. f)  $n\text{-BuLi}$ , 82%. g) 1°  $\text{OsO}_4$ , pyridine; 2°  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, 30% *galacto* + 36% *allo*. h)  $\text{HCl}$ , dioxane, reflux, 90% *allo*, 92% *galacto*.

Les deux dernières synthèses totales de l'allose sont itératives, et suivent les principes décrits pour le talose. La première, selon Masamune et coll. [15a], fournit le L-allose à partir du (Z)-2-butène-1,4-diol (52) en 10 étapes et avec un rendement de 23% (schéma 30). La préparation du sulfure 53, un intermédiaire de la synthèse du L-talose par ces mêmes auteurs, a déjà été décrite.

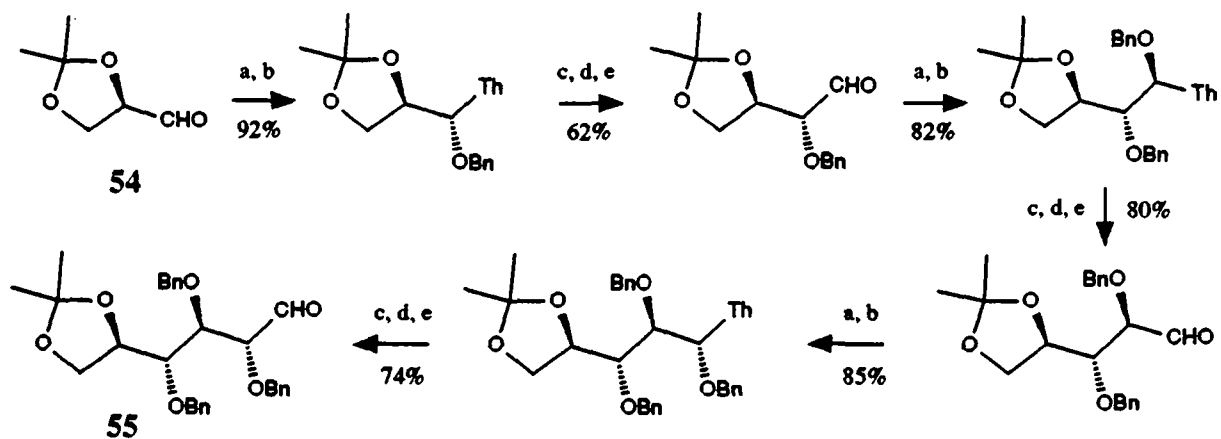
**Schéma 30.** Synthèse totale du L-allose selon Masamune et coll.



a) 1°  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 2°  $\text{AcOH}$ ,  $\text{AcONa}$ ,  $45^\circ\text{C}$ . b) 1°  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CHO}$ ; 2°  $\text{NaBH}_4$ . c) (+)-DET,  $t\text{-BuOOH}$ ,  $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ . d) 1°  $\text{NaOH}$ ,  $t\text{-BuOH}$ , puis  $\text{PhSH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; 2° 2-méthoxypropène,  $\text{TsOH}$ . e) 1° DIBAL; 2°  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , puis  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$ .

La seconde synthèse itérative, basée sur une homologation de la 2,3-*O*-isopropylidène-D-glycéraldéhyde (54) avec la 2-(triméthylsilyl)thiazole, mène au 2,3,4-tri-*O*-benzyl-5,6-*O*-isopropylidène-D-allose (55) en 15 étapes, et avec 28% de rendement [15b,15c] (schéma 31).

**Schéma 31.** Synthèse du D-allose protégé selon Dondoni et coll.



a) 2-(triméthylsilyl)thiazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 12h. b) 1° TBAF, THF; 2° NaH, BnBr, TBAI, THF. c)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflux. d)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $-10^\circ\text{C}$ . e)  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

**Tableau 4** : Comparaison des méthodes de synthèse totale de l'allose.

Produit de départ	Produit final	réf.	étapes	rdt	remarques
dimère de l'acroléine	DL-allose	[41]	8	5%	Synthèse racémique, non sélective ( <i>allo</i> et <i>galacto</i> )
(Z)-2-butèn-1,4-diol	D- ou L-allose	[15a]	10	23%	Synthèse itérative, valable pour tous les sucres
D-glycéraldéhyde	2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-5,6- <i>O</i> -isopropylidène-D-allose	[15b] [15c]	15	25%	Synthèse itérative menant au D-allose protégé
<u>Notre synthèse :</u> furane	2,3- <i>O</i> -isopropylidène-DL- <i>allo</i> furanoside de méthyle		9	23%	Racémique.
(+)- ou (-)-5,6- <i>exo</i> -(isopropylidène-dioxy)-7-oxanorbornan-2-one	2,3- <i>O</i> -isopropylidène-D- ou L- <i>allo</i> furanoside de méthyle		5	30%	Stratégie permettant de synthétiser aussi les D- et L-glucose, altrose, mannose; récupération de l'auxiliaire chiral en début de synthèse

La synthèse de l'allose à partir de l'acroléine possède un faible rendement. De plus, elle ne permet pas d'obtenir l'allose optiquement actif, ni sélectivement par rapport au galactose. La méthode itérative basée sur l'oxydation selon Sharpless est en revanche intéressante : son rendement global est excellent, pour un nombre d'étapes raisonnable. On notera que la synthèse itérative selon Dondoni et coll. partant de la D-glycéraldéhyde possède un rendement équivalent, malgré cinq étapes supplémentaires.

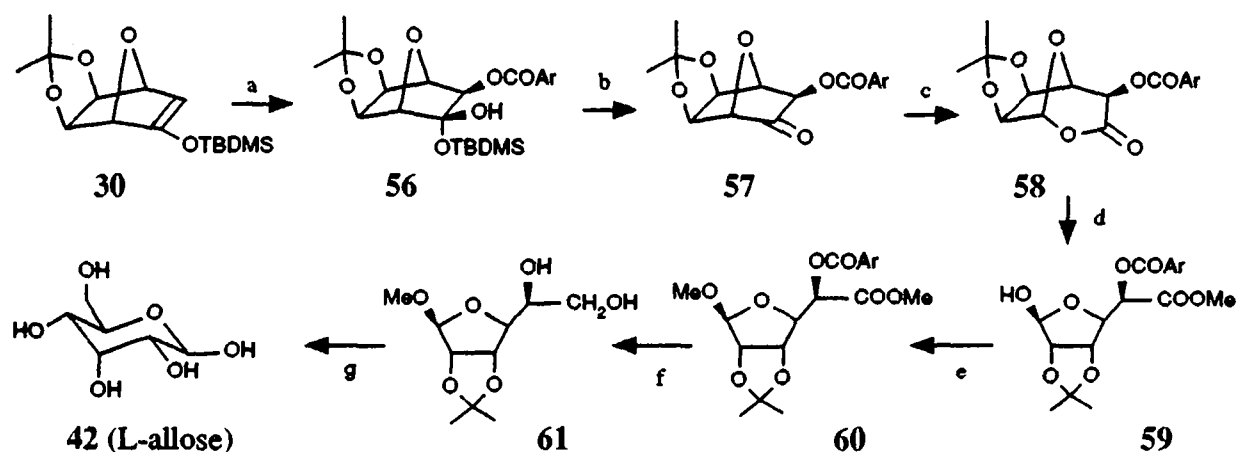
Notre synthèse à partir du furane est plus courte, et son rendement est comparable à celui des synthèses précédentes. Elle est la seule à permettre d'atteindre directement les structures *allo*furanosiques, ainsi que l'acide *allo*furanouronique. Les configurations des D- et L-glucose, altrose, et mannose sont formellement atteignables par la même stratégie, par fonctionnalisation stéréosélective de la double liaison de la 7-oxanorbornén-2-one.



### 3.2. LA SYNTHÈSE TOTALE DU L-ALLOSE A PARTIR DES "SUCRES NUS".

Les D- et L-allose sont obtenus par une hydroxylation *exo* du centre C(3) de la 5,6-*exo*-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one. Le schéma de synthèse est le suivant (schéma 32) :

Schéma 32. Synthèse du L-allose à partir du silylétholéter 30.



OCOAr = 3-chlorobenzoate

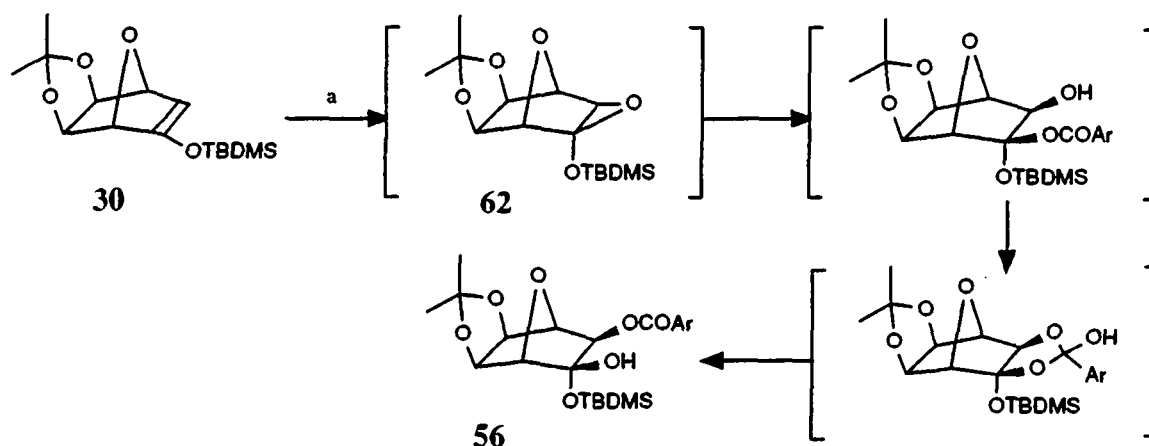
a) mCPBA, THF, 45 min., t.a., 69%. b) 200°C, 12 min.; c) mCPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15 min., t.a.; d) MeOH, NaHCO<sub>3</sub>, 1h, t.a., 78%. e) MeOH, DMP, MeSO<sub>3</sub>H, 8h, t.a., 92%. f) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 15 min., t.a., 71%. g) H<sub>2</sub>O + 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. 100°C, 2h.

#### a) Oxydation du (2)-{[(*tert*-butyl)diméthylsilyl]oxy}-5,6-*exo*-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ène (30).

L'addition d'acide *méta*-chloroperbenzoïque à la double liaison du silylétholéter 30 est très rapide, et a lieu même à l'état solide, avec un fort dégagement de chaleur. Dans les solvants chlorés, l'addition est également très vigoureuse, et il a été nécessaire d'utiliser le THF pour ralentir la réaction, afin d'éviter la formation de quantités importantes de cétone 29 comme sous-produit. Les autres solvants envisagés (acétonitrile, alcanes) n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

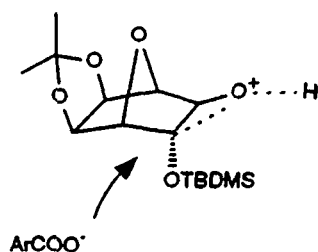
Il n'a jamais été possible d'observer le produit intermédiaire : l'addition sur l'époxide 62 de l'acide libéré par la réaction est très rapide (schéma 33).

**Schéma 33.** Addition de mCPBA sur le silylépoxylether 30.



a) mCPBA, THF, 45 min., 20°C, 69%.

La structure du produit 56 montre qu'à l'état de transition la liaison C(2)-O de l'époxyde est déjà très affaiblie, puisque le 3-chlorobenzoate vient d'abord se fixer en position C(2-*exo*) avant de migrer en C(3-*exo*) :



Si la liaison C(2)-O était virtuellement intacte, le 3-chlorobenzoate attaquerait le site le plus favorable stériquement, c'est-à-dire le centre C(3), et se trouverait dans le produit final en position C(3-*endo*). Avec l'acide trifluoroperacétique les résultats observés sont similaires, mais les rendements sont légèrement plus faibles, un résultat lié au mode de préparation du peracide qui contient nécessairement des solvants chlorés.

Des réactions apparentées ont été décrites dans plusieurs cas [42]. La structure du produit 56 a cependant dû être confirmée par effet NOE, les résultats rapportés dans la littérature montrant que le produit formé dépend des conditions réactionnelles et de la nature du substrat. On observe par RMN du proton que le 3-chlorobenzoate est fixé sur le centre C(2) en position *exo*, la constante de couplage  $J(1,2)$  étant inférieure à 0.5 Hz. De plus, les signaux des deux groupements méthyles de TBDMS montrent un effet NOE avec  $H_{\text{endo-C}(5)}$ ,  $H_{\text{endo-C}(2)}$  et OH, confirmant sa position endocyclique. Finalement, l'irradiation du signal de H-C(4) mène à l'observation d'un effet NOE avec  $H_{\text{endo-C}(5)}$  et OH.

### b) Réarrangement du 3-chlorobenzoate 56 et oxydation.

La littérature donne quelques exemples de produits de structure apparentée à 56, et l'on sait qu'il est possible de les décomposer en  $\alpha$ -hydroxycétones protégées. Cette transformation est catalysée par des acides ou effectuée par chauffage [42d], voire en laissant reposer l'adduit en solution [42b] ou en l'acétylant [42g]. Dans notre cas, seule la réaction thermique a été satisfaisante. Laisser l'adduit reposer dans l'éther de pétrole a également permis l'obtention de 57, qui a cristallisé lentement de la solution. Le temps de réaction n'est cependant pas reproductible. La scission de la liaison silicium-oxygène par l'anion fluorure est un autre moyen d'effectuer cette réaction, mais l'usage de TBAF ou de CsF n'a pas mené à un produit aussi pur que par voie thermique. Les acides n'ont quant à eux pas produit d'autre réaction que celle de la perte de l'isopropylidène.

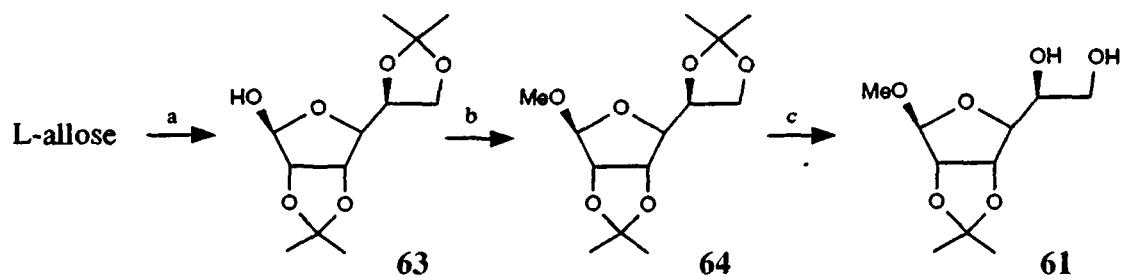
Etonnamment, le composé 57, qui supporte d'être chauffé pendant quinze minutes à 200°C, ne peut pas être purifié par chromatographie sur gel de silice car il se décompose très rapidement. On peut en revanche le cristalliser par trituration dans de l'hexane. L'oxydation de Baeyer-Villiger qui mène à la lactone 58 est effectuée par addition, dès la fin de la pyrolyse, d'un équivalent de mCPBA au composé 57 brut, en solution dans du chloroforme. Comme cette lactone est également fragile, on la traite directement par une solution méthanolique de  $K_2CO_3$ , après évaporation du solvant. L'hémiacétale 59 est séparé du milieu réactionnel par chromatographie.

### c) Réduction et caractérisation.

Le L-allose étant excessivement difficile à cristalliser proprement [43], nous avons choisi de caractériser par point de fusion mixte le produit de l'avant-dernière étape, le 2,3-*O*-isopropylidène- $\beta$ -L-allofuranoside de méthyle 61. Ce composé a été décrit dans la littérature à deux reprises, en série D [44] et en série L [40]. Sa transformation en D- et en L-allose est connue. Nous l'avons obtenu en 9 étapes à partir du furane, avec un rendement global de 9% (23% en série racémique).

Le furanoside 59 a d'abord été traité par l'acide méthanesulfonique dans le méthanol, pour générer l'acétale 60. Celui-ci est ensuite réduit en diol 61 par  $LiAlH_4$  dans le THF, et comparé (point de fusion mixte) avec le diol résultant de la modification de l'allose commercial par la séquence réactionnelle suivante (schéma 34) :

**Schéma 34.** Obtention de **61** à partir du L-allose.



a) Acétone,  $H_2SO_4$  2%, 6h, 20°C, 68% [39a]. b)  $MeSO_3H$ , DMP, MeOH, 24h, 20°C, 82%. c) AcOH 50%, 5h, 40°C, 81% [45].

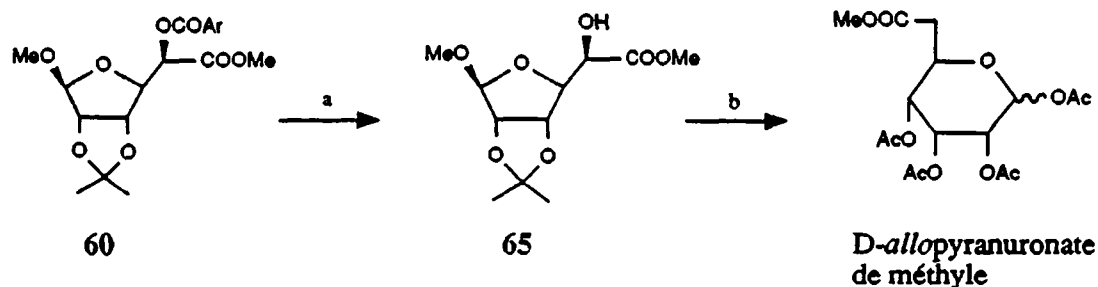
Le L-allose est d'abord traité par l'acide sulfurique dans l'acétone, puis le diacétone résultant **63** transformé en alloside de méthyle **64** par l'acide méthanesulfonique dans le méthanol. Les cristaux blancs obtenus sont chauffés dans l'acide acétique aqueux pour hydrolyser l'acétale primaire.

### 3.3 La synthèse totale de l'acide *allouronique* à partir des "sucres nus".

Les acides uroniques, dont les représentants les plus répandus sont les acides *D-galactouronique* et *D-glucouronique*, sont des substances très répandues dans la nature comme constituants d'hétéropolysaccharides. L'acide hyaluronique, les chondroïtines et les pectines en font partie. Ce sont des macromolécules qui jouent rôle important dans la détermination des propriétés viscoélastiques des tissus connectifs et des fluides biologiques.

Pour tenter de valoriser notre méthode de synthèse des hexoses à partir des "sucres nus", il était donc intéressant d'essayer de réduire sélectivement l'ester aromatique de 60 afin d'accéder aux dérivés de l'acide *allofuranuronique*. En fait, un réducteur fort tel que  $\text{LiAlH}_4$  est tout-à-fait capable de discerner entre les deux carbones réductibles, et fournit l'ester 65 avec une excellente sélectivité (schéma 35).

**Schéma 35.** Réduction sélective du diester 60.



a)  $\text{LiAlH}_4$  (2 éq.  $\text{H}^-$ ), THF, 20°C, 10 min., 80%. b) 1° AcOH 50%, 100°C, 1h30; 2°  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, 26% [39b].

La réduction sélective de l'ester 3-chlorobenzyle du composé 60 permet ainsi la synthèse totale de l'acide *D-allofuranuronique* protégé en 7 étapes et 34% de rendement, à partir de la (-)-5,6-*exo*-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one (29). L'ester 65 est un produit connu [39b,46] dont il a été montré qu'il se transformait en *allopyranuronate* de méthyle par traitement acide. On peut donc par ce schéma synthétique également accéder aux structures dérivées de l'acide *D-allopyranuronique*.



## 4. LA SYNTHÈSE TOTALE DU 5-AMINO-5-DESOXY-ALLOPYRANOSE (ALLONOJIRIMYCINE).

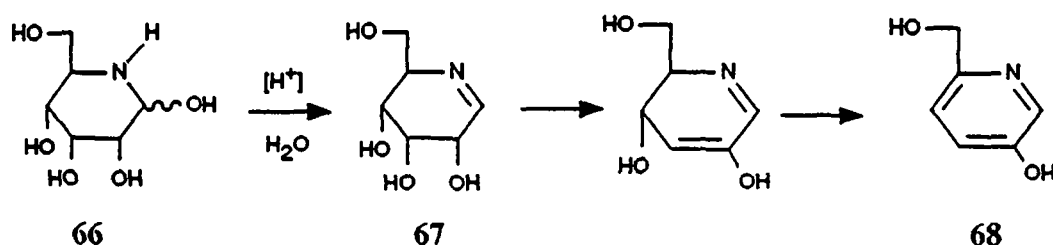
### 4.1 LES 5-AMINO-5-DESOXY-HEXOPYRANOSES.

#### 4.1.1. Avant-propos.

De nombreux travaux ont, depuis la fin des années cinquante, eu pour objectif de substituer l'atome d'oxygène du cycle des furanoses et pyranoses par d'autres hétéroatomes [47]. Dans le cas des pyranoses, quand l'hétéroatome est un atome d'azote, on obtient systématiquement des composés inhibant avec force et spécificité une grande variété de glycosidases. Le potentiel thérapeutique de ces azasucres commence à être exploité : leur activité bactéricide [48,49] et antidiabétique [50,59] est connue depuis longtemps et l'on a récemment découvert qu'ils possèdent un fort effet inhibiteur de la reproduction du virus du SIDA [51]. Ceci explique le récent regain d'intérêt noté dans la littérature pour cette classe de composés.

On observe que la tendance à entrer dans le cycle suit l'ordre  $\text{SH} > \text{NH}_2 > \text{OH} > \text{NHAc}$  [52], une conséquence de la nucléophilie de ces hétéroatomes. Puisque la fonction amine entre plus facilement dans le cycle que la fonction alcool, les 5-amino-5-désoxyhexoses existent presque exclusivement sous la forme d'une pipéridine polyhydroxylée (par exemple 66). Une de leurs caractéristiques est une extrême sensibilité à l'acidité du milieu, qui rend leur isolement difficile. En milieu protique, les 5-amino-5-désoxyhexopyranoses perdent rapidement une molécule d'eau pour former une base de Schiff (67, schéma 36); une réaction d'aromatisation prend ensuite le relais, et libère la pyridine substituée correspondante (68).

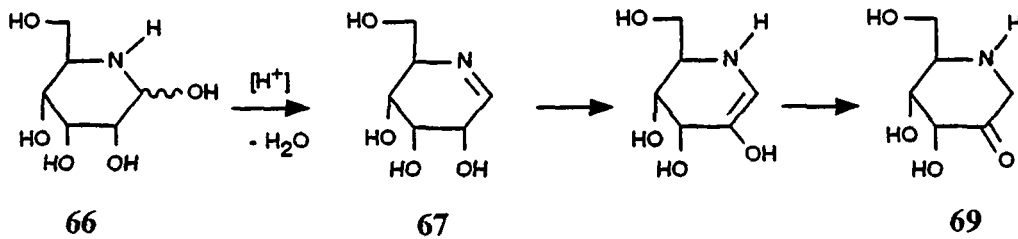
**Schéma 36.** Réaction d'aromatisation, illustrée pour le 5-amino-5-désoxyallopyranose (66).



Une deuxième réaction de dégradation peut avoir lieu (réarrangement d'Amadori, schéma 37) lorsque la réaction d'aromatisation est interrompue par la migration de la double liaison  $\text{N}=\text{C}(1)$ . Cette migration permet un réarrangement céto-énolique menant à un composé de structure 69. Le rendement de cette réaction n'est pas très élevé, sauf si la réaction d'aromatisation est bloquée par l'absence du groupement hydroxyle en C(3). Ceci s'explique

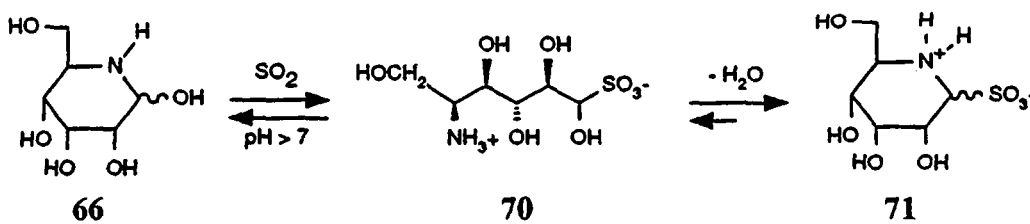
par le fait que le réarrangement d'Amadori ne commence qu'à une valeur de pH à laquelle la réaction d'aromatisation est déjà très rapide.

**Schéma 37.** Réarrangement d'Amadori, illustré pour le 5-amino-5-désoxyallopyranose (66).



Vue l'instabilité de ces azasucres, ceux-ci doivent être générés dans des conditions neutres ou alcalines. Cependant, ce procédé est compliqué par le fait que l'azasucré est toujours en équilibre avec la base de Schiff correspondante (par exemple 67). On peut également appliquer les conditions définies par Ingles [53] (schéma 38), qui observa le premier que le zwitterion formé par l'azasucré et l'anhydride sulfureux est très stable en milieu acide, bien qu'il se décompose rapidement en milieu alcalin pour redonner l'azasucré libre. En milieu aprotique, la forme acyclique est maintenue, mais dans l'eau ou en présence d'une amine, la molécule se déshydrate et se cyclise.

**Schéma 38.** Réaction du 5-amino-5-désoxyallopyranose avec l'anhydride sulfureux.



On utilise ces adduits pour le stockage et l'administration médicale des azasucres, comme par exemple pour le 5-amino-5-désoxyglucose, la gluconojirimycine [48b].

#### 4.1.1. Propriétés biochimiques.

##### a) Inhibition des glycosidases.

La plupart des 5-amino-5-désoxyhexopyranoses, ainsi que certains analogues de type heptopyranose [54] ou hexofuranose [55a,56], sont des inhibiteurs de glycosidases à la fois puissants et spécifiques. Ces caractéristiques sont illustrées par le cas tout-à-fait exceptionnel

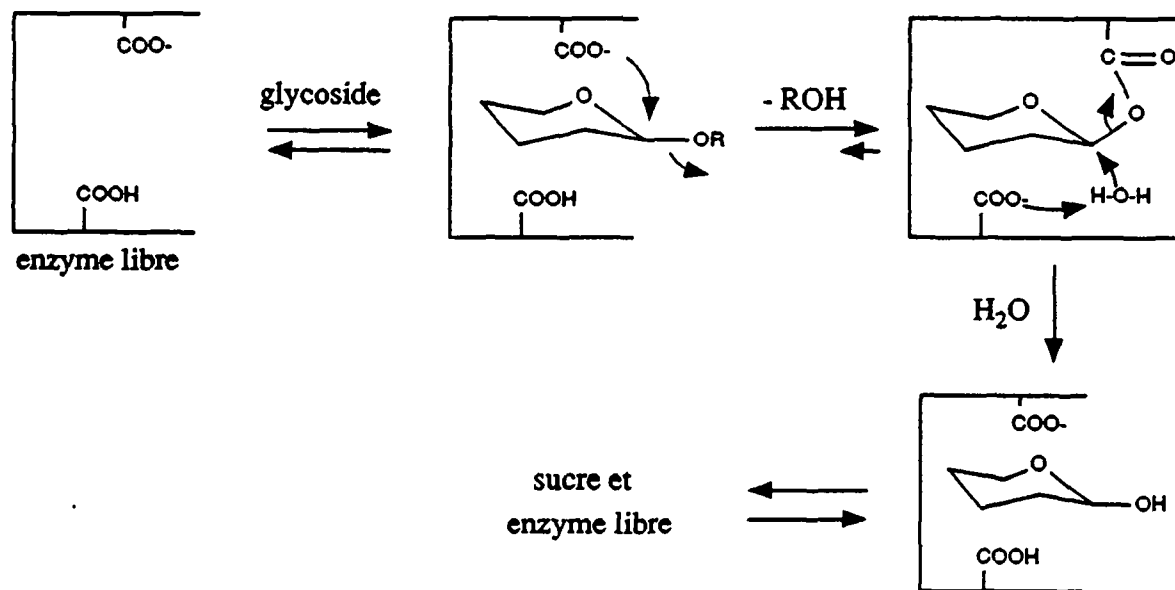


de la 1,6-didésoxygalactonojirimycine, capable d'inhiber une fucosidase canine avec une constante d'inhibition  $K_i = 10^{-11}$  M (c'est-à-dire proche de la concentration molaire de l'enzyme), sans pour autant avoir d'effet notable sur les autres glycosidases.

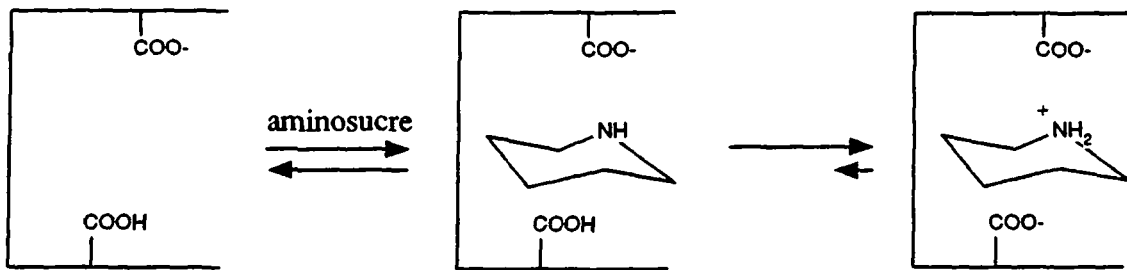
L'action de ces inhibiteurs a été étudiée par Semenza et coll. [57], sur le complexe sucrase-isomaltase intestinal du lapin. Pour la gluconojirimycine et la 1-désoxygluconojirimycine, les constantes d'inhibition  $K_i$  sont respectivement de  $1.3 \times 10^{-7}$  M et  $3.2 \times 10^{-8}$  M, ce qui les classe parmi les molécules se liant avec le plus d'affinité à la sucrase. A titre de comparaison, le substrat habituel de l'enzyme, le sucrose, ne possède qu'une affinité  $10^5$  à  $10^6$  fois plus faible ( $K_M \cong 8 \times 10^{-3}$  M [58]). Dans tous les cas, il s'agit d'une inhibition compétitive, réversible.

Le mécanisme normal d'hydrolyse des glycosides peut être représenté par le schéma 39, un modèle basé sur la structure du site actif du lysozyme. Dans un premier temps, le glycoside se lie au site actif, puis un terminal acide effectue une transacétalisation de la liaison à scinder. La réaction inverse avec une molécule d'eau libère le sucre, tout en régénérant le site hydrolytique de l'enzyme.

**Schéma 39.** Mécanisme d'hydrolyse enzymatique des glycosides.

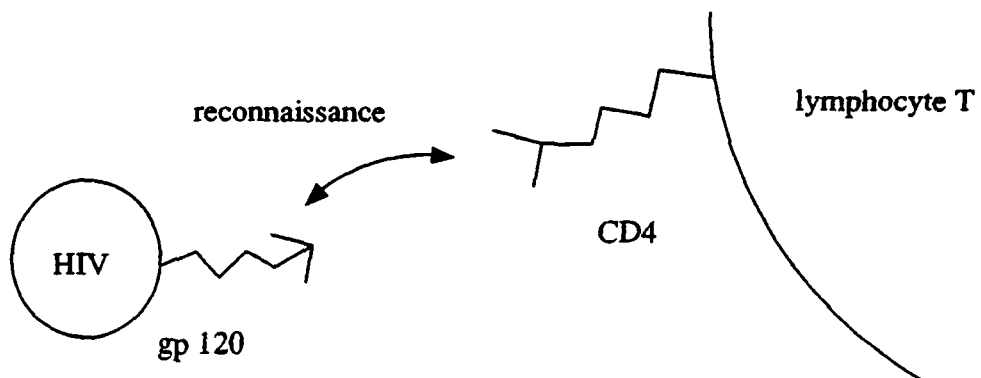


En ce qui concerne le mécanisme d'inhibition des glycosidases, il a été proposé sur la base de la structure des azasucres et de la dépendance de  $K_i$  en fonction du pH, que la forme active est l'amine libre [57]. Celle-ci pénétrerait dans le site hydrolytique de l'enzyme et serait alors protonnée. Comme elle ne possède pas de moyen intrinsèque de se libérer de sa charge positive, il lui serait alors difficile de quitter le site actif auquel elle serait fortement liée par interaction électrostatique (schéma 40).

**Schéma 40.** Mécanisme d'inhibition des glycosidases.**b) Activité anti-SIDA.**

Bien que l'effet des 5-amino-5-désoxy-hexopyranoses soit insuffisant pour des applications thérapeutiques, une N-alkylation augmente fortement leur activité. Par exemple, les N-méthyl-, N-éthyl- et N-butyl-1-désoxymannopyranoses sont de puissants inhibiteurs de la reproduction du virus HIV, responsable du SIDA, et ceci à des concentrations auxquelles ils ne présentent pas de toxicité pour les cellules [51].

On peut expliquer l'activité de ces composés par leur interférence avec la synthèse des oligosaccharides. Le virus HIV possède sur son enveloppe une glycoprotéine (gp 120), qui est responsable de la reconnaissance des récepteurs de surface (CD4) des lymphocytes T de l'organisme infecté (schéma 41).

**Schéma 41.** Principe de reconnaissance des lymphocytes T par le virus HIV.

Une fois la reconnaissance effectuée, le virus fixé au site récepteur injecte son matériel génétique dans le lymphocyte et le cycle d'infection continue. En revanche, si cette glycoprotéine n'est pas formée normalement à cause de la présence d'un inhibiteur, la reconnaissance n'est pas possible et il n'y a pas d'infection. Le virus ne pouvant se reproduire finit par disparaître de l'organisme.

**c) Activité antidiabétique.**

L'hyperglycémie qui suit la prise de nourriture chez les patients diabétiques peut être modulée en retardant la digestion (ou l'absorption) des hydrates de carbone. Certains 5-amino-5-désoxyhexoses, comme par exemple la N-( $\beta$ -hydroxyéthyl)-1-désoxyglucosaminose, permettent d'atteindre ce but, en agissant comme inhibiteur réversible des  $\alpha$ -glycosidases intestinales. Ces composés, actuellement en phase d'évaluation clinique, sont bien tolérés et ne présentent que des effets secondaires insignifiants [50,59].

## 4.2. LA GLUCONOJIRIMYCINE ET SES ISOMERES.

Plusieurs 5-amino-5-désoxy-hexopyranoses ont été décrits dans la littérature. Leurs caractéristiques principales, ainsi que les voies par lesquelles ils ont été synthétisés sont indiquées dans ce chapitre.

### 4.2.1. La gluconojirimycine (5-amino-5-désoxyglucopyranose).

La gluconojirimycine (72) fut le premier sucre de la série des hétéroses découverts dans la nature, d'abord dans le milieu de culture d'une souche de *Streptomyces* [48,49,60], puis de *Bacillus* [61b], et enfin dans les feuilles d'un arbre à baies [62]. Il s'agit d'un puissant inhibiteur réversible d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -glucosidases [7b,63,64,65], dont celles intervenant dans la transformation biochimique des glycoprotéines. Cet alcaloïde est actif envers différentes souches de bactéries, et entre autres contre *Shigella flexneri*, un microorganisme résistant à de nombreux antibiotiques comme la streptomycine, la tetracycline et le chloramphenicol [49]. Elle est également active contre *Xanthomonas oryzae*, un champignon infectant les cultures de riz. En cosmétique, elle entre dans la composition de lotions éclaircissantes pour la peau [66b].

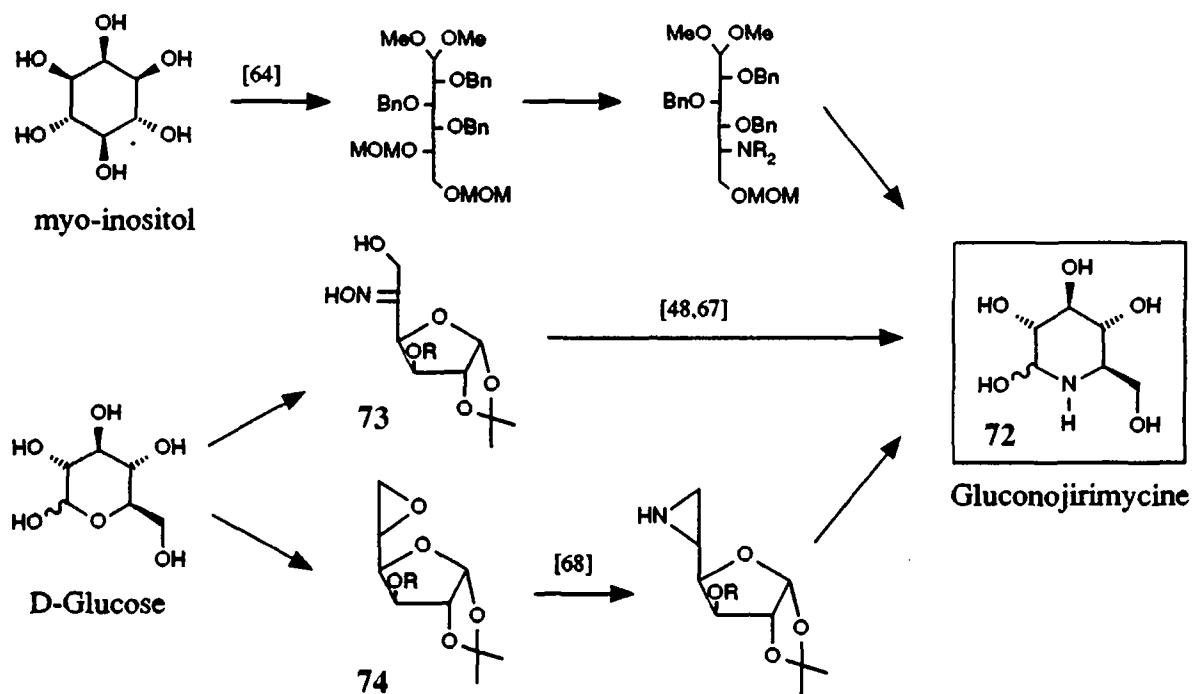
#### a) Synthèse de la gluconojirimycine par modification d'hydrates de carbone.

Inouye et coll. [48] ont prouvé la structure de cet antibiotique par sa synthèse en 1966 (schéma 42). Le centre C(5) du glucofuranose est d'abord oxydé puis transformé en oxime 73. La réduction de la fonction azotée mène à un mélange des 5-amino-5-désoxyglucose et idose protégés, dans un rapport de 9 à 1. La déprotection de l'isomère majoritaire fournit la gluconojirimycine (72). Cette synthèse a été reprise en 1988 par Tsuda et coll. [67], qui en ont supprimé les étapes de protection. La sélectivité de la réduction est cependant nettement moins bonne (2 à 1).

En 1968, Saeki et Ohki [68] ont obtenu la gluconojirimycine en traitant par l'azoture de sodium le 5,6-anhydroglucofuranose protégé 74, puis en déplaçant la fonction azotée du centre C(6) au centre C(5) par formation d'une aziridine. L'ouverture et la déprotection de celle-ci donnent le produit désiré (schéma 42).

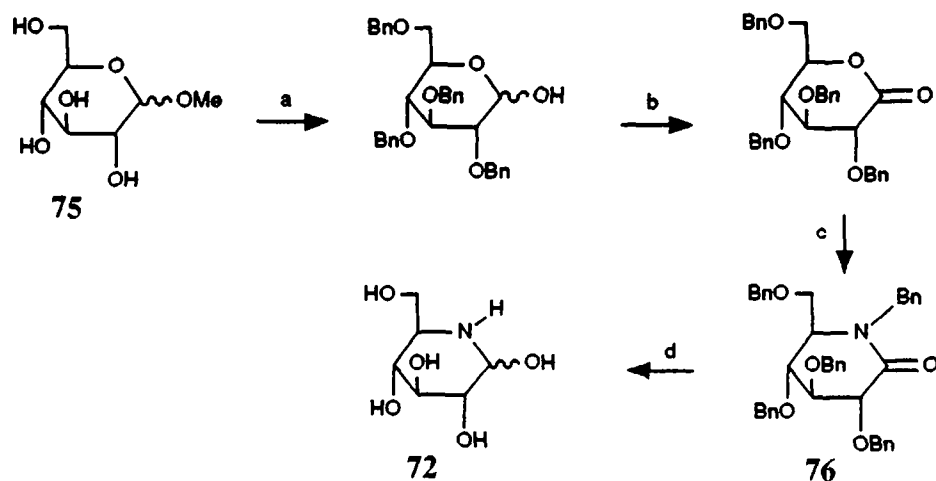
Récemment, Ogawa [64] a montré que l'on pouvait également obtenir les (+)- et (-)-gluconojirimycines à partir du *myo*-inositol. La fonction azotée est introduite sur la molécule selon les conditions de Mitsunobu (phthalimide,  $\text{PPh}_3$ , THF) (schéma 42).

**Schéma 42.** Synthèses de la gluconojirimycine à partir de sucres.



La synthèse la plus efficace serait celle de Rajanikanth et coll. [69], publiée en 1989 (schéma 43), qui auraient obtenu la gluconojirimycine avec 34% de rendement, en quatre étapes à partir du glucoside de méthyle 75. Fleet et coll. [70] n'ont cependant pas pu reproduire ces résultats, et n'observent dans ces conditions ni cyclisation de l'hydroxyamide (étape c), ni réduction du lactame 76, après avoir obtenu celui-ci par une autre voie.

**Schéma 43.** Synthèse de la gluconojirimycine selon Rajanikanth et coll.

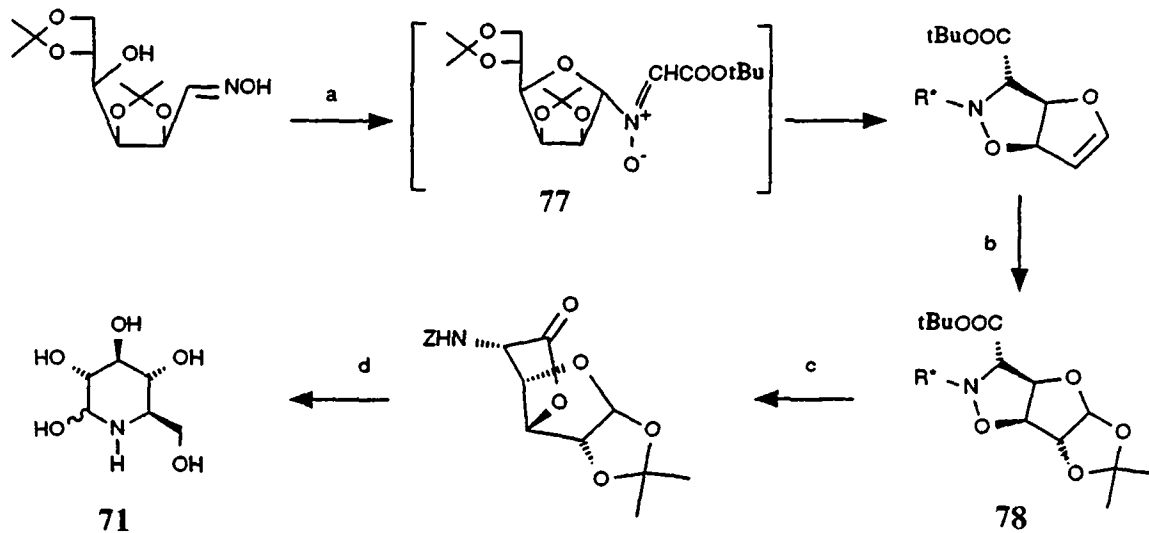


a) 1° Dioxane, BnCl, KOH, reflux; 2° AcOH, H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 24h, 100°C, puis 48h, 20°C, 70%. b) Ac<sub>2</sub>O, DMSO, t.a., 84%. c) PhCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, toluène, reflux, 3h, 80%. d) Pd/C, AcOH, H<sub>2</sub>, 72%.

### b) Synthèses totales de la gluconojirimycine.

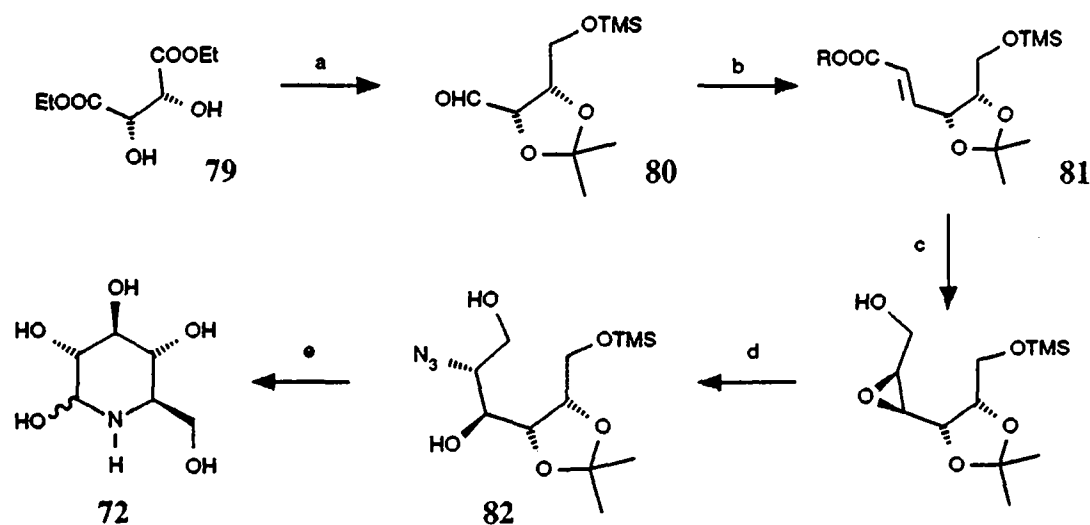
La première synthèse totale de la gluconojirimycine, par Vasella et coll. [71], est apparue en 1982 (schéma 44). L'addition de la nitronne chirale 77 au furane, suivie d'une osmylation et d'une isopropylidénation mène à une molécule bicyclique (78) qui est, pour des raisons pratiques, lactonisée avant d'être réduite et déprotégée. Cette synthèse originale possède un rendement global de 19.5%.

Schéma 44. Première synthèse totale de la gluconojirimycine, par Vasella et coll.



a) OHC-COOtBu,  $\text{CHCl}_3$ , 90 min.,  $20^\circ\text{C}$ , puis furane,  $75^\circ\text{C}$ , 17h. b)  $\text{OsO}_4$ , acétone,  $\text{H}_2\text{O}$ , 5h,  $60^\circ\text{C}$ , N-méthylmorpholine-N-oxide, 40%. c)  $1^\circ$  EtOH, Ra-Ni,  $\text{H}_2$  50 atm., 6h,  $80^\circ\text{C}$ ;  $2^\circ$   $\text{ClCOOBn}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $3^\circ$  BuCl,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , 1h.,  $20^\circ\text{C}$ , 60%. d)  $1^\circ$   $\text{LiBH}_4$ , THF,  $20^\circ\text{C}$ , 3h;  $2^\circ$  AcOEt, EtOH, Pd/C,  $20^\circ\text{C}$ ,  $\text{H}_2$ ;  $3^\circ$   $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 5 jours,  $35^\circ\text{C}$ , 81%.

Cinq ans plus tard, Kibayashi et coll. [72] ont publié une seconde synthèse totale de cette molécule, à partir du L-tartrate de diéthyle (79, schéma 45). Celui-ci est réduit et monosilylé, puis oxydé dans les conditions de Svern pour donner une aldéhyde asymétrique (80). La chaîne carbonée est ensuite allongée par condensation selon Horner-Emmons, ce qui fournit exclusivement l'alcène TRANS (81). La double liaison est ensuite oxydée dans les conditions de Sharpless, et l'époxyde résultant ouvert par l'azoture de sodium. La réduction et la déprotection de ce composé (82) mènent à la gluconojirimycine, après avoir régénéré l'aldéhyde terminal, en 14 étapes et avec un rendement de 13%.

**Schéma 45.** Synthèse totale de la gluconojirimycine par Kibayashi et coll.

a) 1° acétone,  $H^+$ ; 2°  $LiAlH_4$ , THF, 83%. 3° TBDMSCl, NaH,  $(MeOCH_2)_2$ , 99.7%. 4° DMSO,  $(COCl)_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , 85%. b) NaH,  $(MeO)_2P(O)CH_2COOMe$ ,  $CH_2Cl_2$ , 20°C, 1h, 95%. c) 1° DIBAL,  $CH_2Cl_2$ , 20°C, 14h, 81%. 2°  $Ti(OiPr)_4$ , L-DET, *t*-BuOOH,  $CH_2Cl_2$ , -20°C, 14h, 78%. d)  $NaN_3$ ,  $NH_4Cl$ ,  $(MeOCH_2)_2$ ,  $MeOCH_2CH_2OH$ ,  $H_2O$ , reflux, 6h, 75%. e) 1°  $(iPr)_2NEt$ ,  $MeOCH_2Cl$ ,  $CH_2Cl_2$ , reflux, 3h, 89%. 2° Pd/C,  $H_2$ , MeOH; 3°  $Et_3N$ , dioxane, *p*-méthoxybenzyl-5-(4,6-diméthylpyrimidin-2-yl)-thiocarbonate, 6h, 20°C; 4° TBAF, THF, 1h, 20°C, 76%. 5° DMSO,  $Et_3N$ ,  $(COCl)_2$ ; 6°  $SO_2$ ,  $H_2O$ , 60h, 63%.

#### 4.2.2. La 1-désoxygluconojirimycine.

La 1-désoxygluconojirimycine (83) possède également une importante activité biologique, liée à sa forte inhibition des  $\alpha$ - et  $\beta$ -glucosidases [51,61b,65,84]. Elle a été isolée d'une plante d'espèce *Mori cortex* [73], du milieu de culture de souches de *Bacillus* et de *Streptomyces* [61], et également d'un arbre à baies [62]. Elle n'est pas, contrairement à la gluconojirimycine, sensible à l'hydrolyse en milieu acide, et a été obtenue par Inouye en 1966 [48] par hydrogénation catalytique de la gluconojirimycine. La 1-désoxygluconojirimycine possède de multiples usages thérapeutiques [66a] : traitement du diabète, de l'obésité, de la dysenterie, comme bactéricide et pour la prévention de la carie dentaire. On peut également l'utiliser comme additif alimentaire afin de réduire la formation de graisse chez les animaux domestiques, et la quantité de protéines nécessaire à leur alimentation.

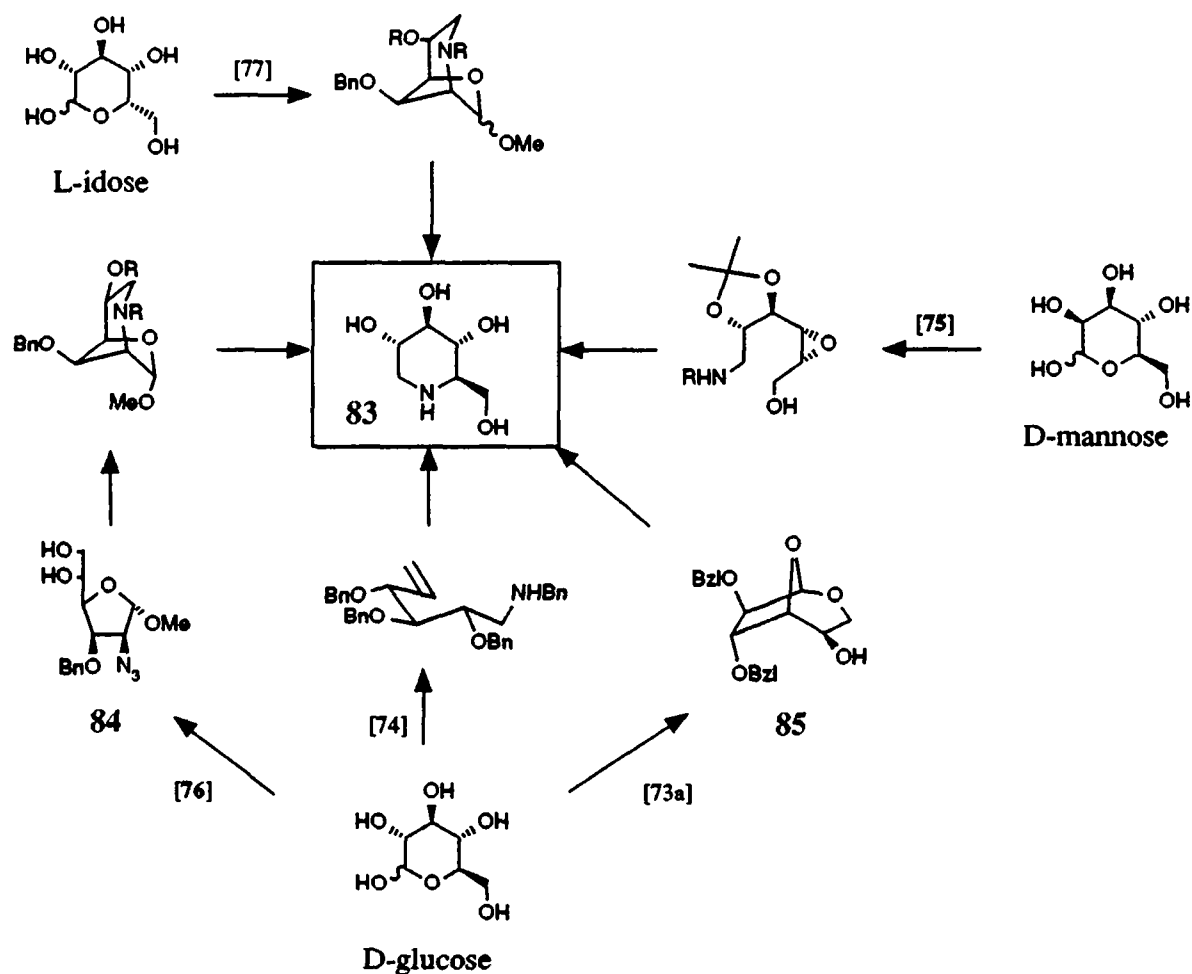
#### a) Synthèse de la 1-désoxygluconojirimycine par modification d'hydrates de carbone.

La 1-désoxygluconojirimycine a été obtenue par Inouye en 1966 [48] par hydrogénation catalytique de la gluconojirimycine, mais sa première véritable synthèse est due à Paulsen et date de 1967 [47]. Elle consiste en une substitution par l'azoture sur le centre C(6) du L-sorbose. Après introduction de la fonction azotée dans le cycle, la réduction de l'ulose en C(2) mène au produit désiré. Cette approche sera reprise en 1989 par Demailly et coll. [73b], qui arrive au même résultat en quatre étapes (schéma 46).





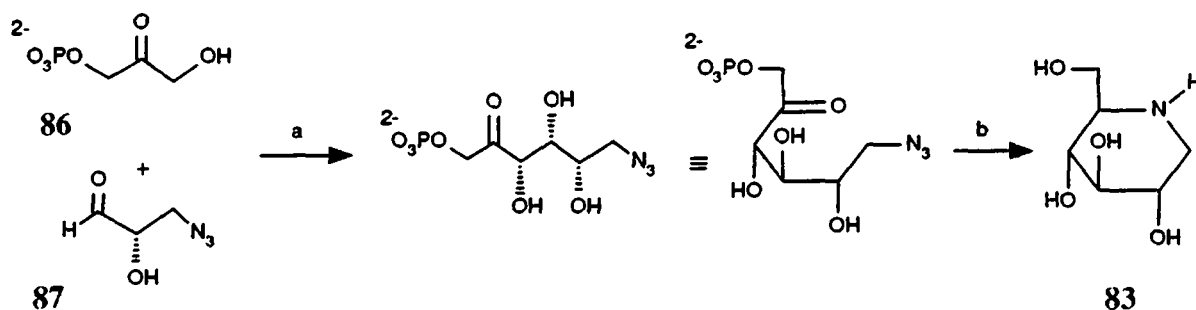
Schéma 47. Synthèses de la 1-désoxygluconojirimycine à partir de sucres.



### b) Synthèses enzymatiques.

Une approche originale est apparue en 1988 avec les synthèses de Effenberger et coll. [77] et Wong et coll. [78]. En effet, ceux-ci ont simultanément utilisé une aldolase pour obtenir le couplage de dihydroxyacétonephosphate (86) et de 3-azido-2(S)-hydroxypropanal (87), les meilleures conditions ayant été mises au point par Wong et coll. (schéma 48).

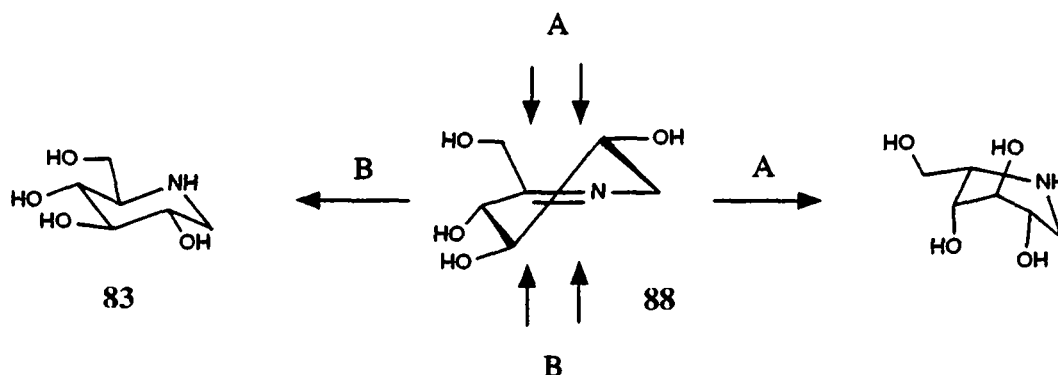
**Schéma 48.** Synthèse enzymatique de la 1-désoxygluconojirimycine par Wong et coll.



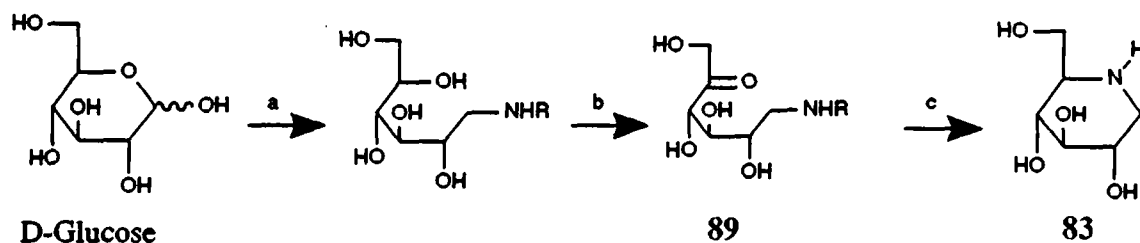
a) Fructose 1,6-diphosphate aldolase de *Escherichia coli*; le 3-azido-2(S)-hydroxypropanal est obtenu par résolution de l'ester avec la lipase de *Pseudomonas*. b) MeOH, H<sub>2</sub>O, Pd/C, H<sub>2</sub>, 80%.

Lors de l'amination réductrice, un seul diastéréomère est obtenu. Le contrôle de la stéréochimie apparaît vraisemblablement lors de l'hydrogénation de l'imine intermédiaire (88, schéma 49). L'attaque d'une molécule d'hydrogène par la face endo est favorisée : elle évite la déformation du cycle qui résulterait de l'attaque par la face supérieure.

**Schéma 49.** Amination réductrice du 6-azidofructose.



Il faut noter qu'en 1981 Schedel et coll. [79] avaient déjà utilisé une biotransformation pour raccourcir la synthèse de la 1-désoxygluconojirimycine (schéma 50). En effet, une oxydation sélective du carbone (5) du glucose par une bactérie d'espèce *Gluconobacter* leur permettait d'accéder directement au précurseur (89) du produit visé.

**Schéma 50.** Synthèse de la 1-désoxygluconojirimycine par Schedel et coll.

a) 1° H<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, Ra-Ni, MeOH, 48%. 2° PhCH<sub>2</sub>OCOCl, H<sub>2</sub>O, pH = 9, 100%. b) *Gluconobacter oxydans*, O<sub>2</sub>, 90%. c) MeOH, Pd/C, H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub> 80 atm. 3h, 50°C, 75%.

Il faut finalement mentionner que Kibayashi et coll. ont obtenu en 1987 la 1-désoxygluconojirimycine par modification de leur synthèse de la gluconojirimycine, à partir du L-tartrate de diéthyle [75].

#### 4.2.3. La 1,2-didésoxygluconojirimycine (fagomine).

La fagomine possède également une activité biologique marquée [80]. Elle a été détectée dans les graines d'une céréale japonaise (*Fagopyrum esculentum* Moench) [81], ainsi que conjuguée à un glycoside végétal [82]. Elle a été synthétisée à partir du glucose [56] ou encore par couplage enzymatique [78], selon des schémas réactionnels similaires à ceux présentés pour la synthèse de la 1-désoxygluconojirimycine.

#### 4.2.4. La mannojirimycine (5-amino-5-déoxymannose).

Isolée pour la première fois en 1984 sous la forme de son adduit avec l'acide sulfureux, la mannojirimycine provient du milieu de culture de *Streptomyces lavendulae* SF-425 [83], où elle est produite simultanément à de la gluconojirimycine. C'est un puissant inhibiteur d' $\alpha$ - et  $\beta$ -mannosidases, ainsi que de la  $\beta$ -glucosidase de l'abricot [64,65,83]. Il n'existe qu'une synthèse de la mannojirimycine [65], qui a été publiée en même temps que sa découverte dans la nature. Elle s'inspire des travaux de Niida et coll. [48] pour la synthèse de la gluconojirimycine, et utilise le mannose, à la place du glucose, comme produit de départ.

#### 4.2.5. La 1-désoxymannojirimycine.

La 1-désoxymannojirimycine (90) est aussi douée d'une intéressante activité inhibitrice des  $\alpha$ - et  $\beta$ -mannosidases [51,55b,84]. Elle a été isolée en 1979 d'un végétal d'espèce *Lonchocarpus* [83a], puis en 1984 du milieu de culture de *Streptomyces lavendulae* [83b].

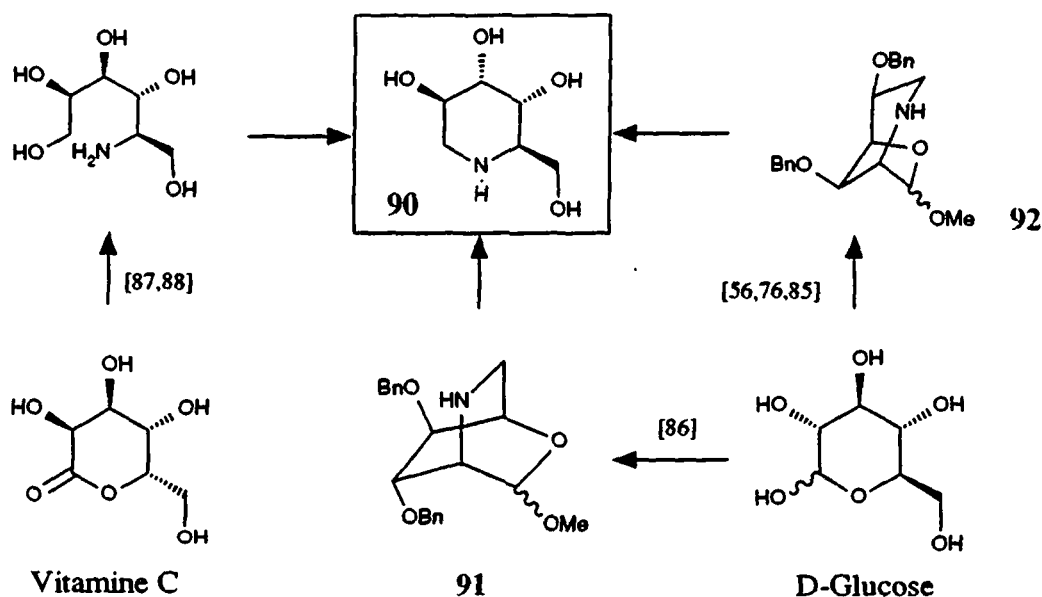
#### Synthèse de la 1-désoxymannojirimycine.

Cet alcaloïde a d'abord été obtenu par Legler et Jülich en 1984 [65], par hydrogénation

catalytique de la mannojirimycine. Plus tard Ganem et coll. [74a], Wong et coll. [78], Effenberger et coll. [77] ainsi que Hashimoto et coll. [75] ont proposé des synthèses utilisant les principes exposés plus haut pour la 1-désoxygluconojirimycine.

Fleet et coll. [56,76,85,86] ont montré que l'on peut également partir du glucose. Dans ce cas, la connection des centres C(6) et C(2) par la fonction azotée avec inversion au niveau du C(2) du glucose, permet de retrouver la configuration du mannose (voir 91 et 92, schéma 51). Il est aussi possible de partir de la vitamine C (l'acide L-gulonique) [87,88]. C'est alors le centre C(5) qui est d'abord substitué par la fonction azotée avec inversion de configuration, puis connecté à l'atome de carbone terminal après réduction de la fonction acide (schéma 51).

Schéma 51. Synthèses de la 1-désoxymannojirimycine à partir d'hydrates de carbone.



#### 4.2.6. La gulonojirimycine (5-amino-5-désoxygulose).

Seule une synthèse formelle de la gulonojirimycine est connue [65]. Ce composé est obtenu comme sous-produit lors de la préparation de la mannonojirimycine à partir du mannose.

#### 4.2.7. La galactonojirimycine (5-amino-5-désoxygalactose).

D'abord synthétisée à partir du glucose [89] selon une méthode similaire à la première synthèse de la gluconojirimycine, la galactonojirimycine ou galactostatine a ensuite été découverte dans le milieu de culture de *Streptomyces lydicus* [90]. C'est un inhibiteur des  $\alpha$ - et  $\beta$ -galactosidases [56,84], des enzymes importants pour la régulation du métabolisme des hydrates de carbone.

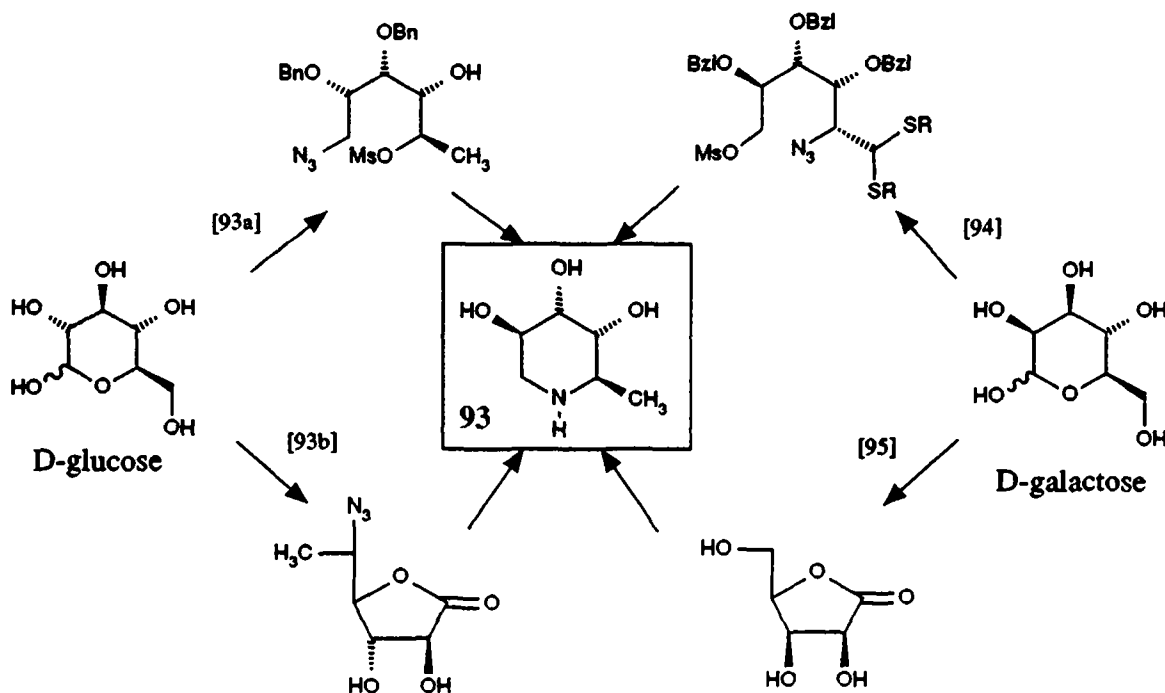
#### 4.2.8. La 1-désoxygalactonojirimycine.

La 1-désoxygalactonojirimycine est obtenue par réduction catalytique de la galactonojirimycine. Elle possède les mêmes propriétés biochimiques [84,91].

#### 4.2.9. La 1,6-didésoxygalactonojirimycine (1-désoxyfucono-jirimycine).

Produit important, puissant inhibiteur de l' $\alpha$ -fucosidase [92,93], la 1-désoxyfucono-jirimycine (93) a été obtenue par Fleet et coll. en 1985 en partant du glucose [93]. Cependant, les deux synthèses présentées sont longues et peu efficaces, le glucose n'étant pas particulièrement un bon produit de départ dans ce cas. Il faut en effet, en plus de l'introduction de la fonction azotée et de la connection des centres C(1) et C(5), effectuer une double inversion de la stéréochimie des centres C(2) et C(3). Les synthèses de Paulsen et coll. [94] et Fleet et coll. [95], connectant les carbones C(2) et C(6) du galactose, sont beaucoup plus directes et permettent d'obtenir la 1-désoxyfucono-jirimycine avec de meilleurs rendements (schéma 52).

Schéma 52. Synthèses de la 1,6-didésoxygalactonojirimycine à partir de sucres.



#### 4.2.10. L'altronojirimycine (5-amino-5-désoxyaltrose).

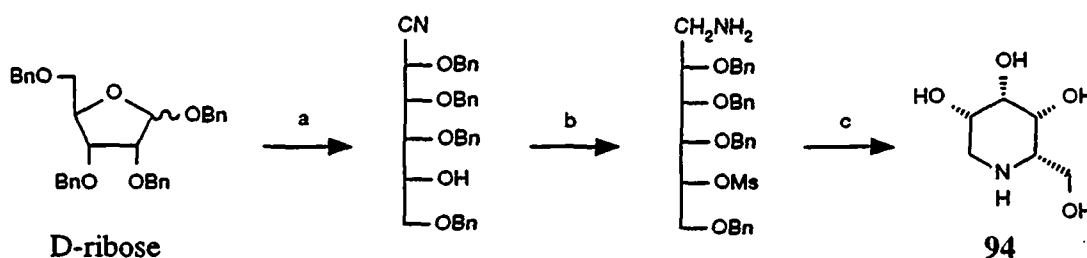
Obtenu en série L comme sous-produit de synthèse de la galactonojirimycine [89], l'altronojirimycine possède une activité inhibitrice des galactosidases nettement plus faible que cette dernière. La 1-désoxyaltronojirimycine, obtenue à partir de l'altronojirimycine par les mêmes auteurs, ainsi que sous une forme protégée par Richardson et coll. [96] comme

intermédiaire de synthèse d'un analogue de la castanospermine, ne possède pas non plus une activité biologique marquée.

#### 4.2.11. La 1-désoxytalonojirimycine (5-amino-1,5-didésoxytalose).

La 1-désoxytalonojirimycine (94) est le dernier analogue de la glucono-1,5-lactone à être apparu dans la littérature [92]. Cet azasucre est un inhibiteur efficace d' $\alpha$ -L-fucosidases. Il a été obtenu par réaction du D-ribose avec le cyanotriméthylsilane, réduction et déprotection (schéma 53). La talonojirimycine n'a quant à elle jamais été préparée.

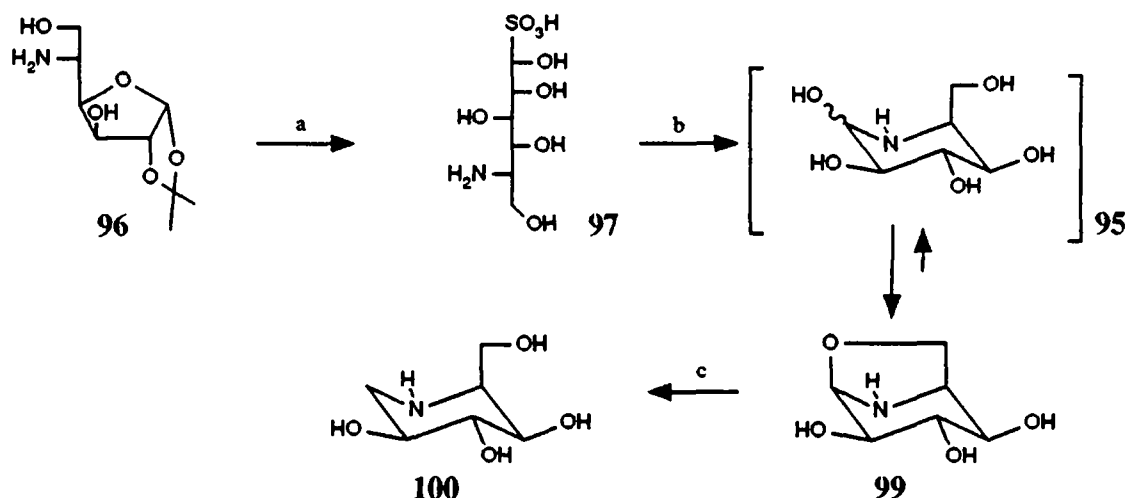
Schéma 53. Synthèse de la 1-désoxytalonojirimycine.



a) 1° TMSCN,  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ , 2h, 20°C; 2°  $\text{FeCl}_2$ , 77%. b) 1° MsCl, pyridine, 97%. 2°  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , -13°C, 12h; c) 1° EtOH, AcONa, reflux, 46%. 2° HCl 1N, Pd/C,  $\text{H}_2$ , 70%.

#### 4.2.12. L'idonojirimycine (5-amino-5-désoxyidose).

L'idonojirimycine (95) a été obtenue par Paulsen et Todt en 1966 sous sa forme acyclique [97], par traitement à l'acide sulfureux du 5-amino-5-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\beta$ -L-idofuranose (96). Cependant, le traitement de l'idonojirimycine acyclique 97 par l'hydroxyde de baryum ne permet pas d'en obtenir la forme pyranosique 95. Celle-ci forme très majoritairement le 1,6-anhydride bicyclique 99. En revanche, l'hydrogénation catalytique du mélange obtenu fournit la 1-désoxyidonojirimycine (100) [47] avec un bon rendement (schéma 54).

**Schéma 54.** Synthèse de la 1-désoxyidonojirimycine par Paulsen et coll.

a)  $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ , 20 jours, 61%. b)  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , puis  $\text{CO}_2$ , 97%. c)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd} / \text{C}$ , 65%.

#### 4.2.13. L'allonojirimycine (5-amino-5-désoxyallose).

L'allonojirimycine est le seul isomère de la famille des nojirimycines dont aucune synthèse n'a été publiée.

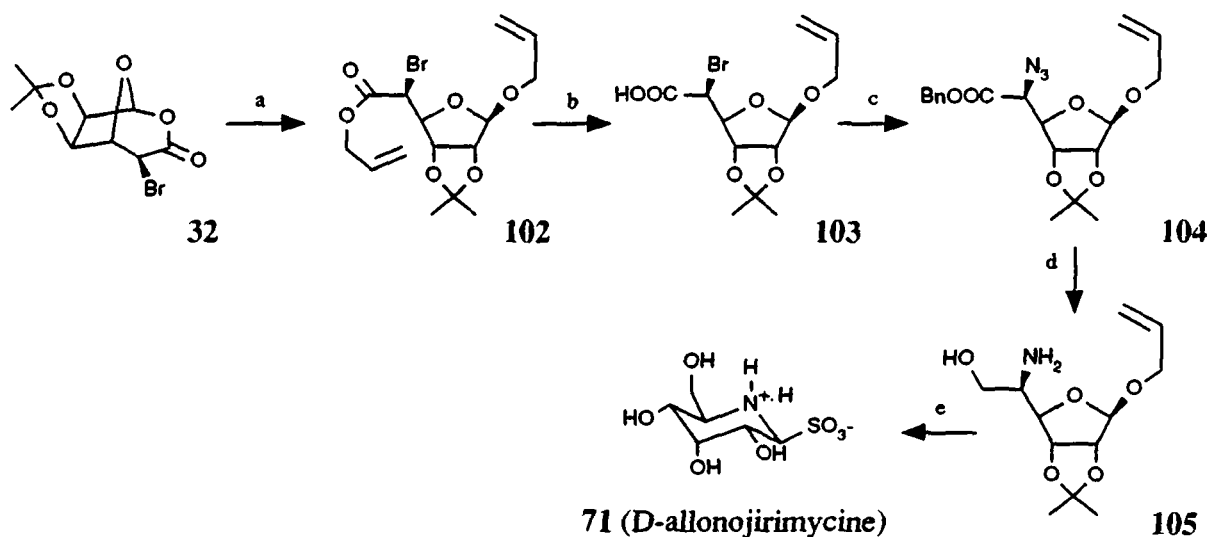
Il serait logique de préparer l'allonojirimycine à partir de l'allose en se basant sur l'une des synthèses exposées. Cependant, la rareté de ce sucre est une limitation importante à une telle voie de synthèse. Il est également concevable de rajouter une étape d'inversion du centre C(3) du glucose à l'une des méthodes connues, mais elles sont toutes déjà relativement longues et l'on voit mal laquelle pourrait être aisément modifiée. La voie enzymatique quant à elle est difficilement envisageable, les aldolases utilisées jusqu'ici fournissant systématiquement le mauvais rapport entre les stéréoisomères en C(3) et C(4) (*anti* alors qu'il les faudrait *syn* pour l'allose). De plus, elles ne permettraient d'obtenir que la forme 1-désoxy de l'allonojirimycine.

Pour les synthèses et les caractéristiques d'autres alcaloïdes polyhydroxylés biologiquement actifs, voir [54,55].

### 4.3. LA SYNTHÈSE DE L'ALLONOJIRIMYCINE A PARTIR DES "SUCRES NUS".

La synthèse de cet aminosucre est basée sur la transformation de l' $\alpha$ -bromolactone 32, qui a été décrite comme intermédiaire de synthèse du L-talose (schéma 55).

Schéma 55. Synthèse totale de l'allonojirimycine.

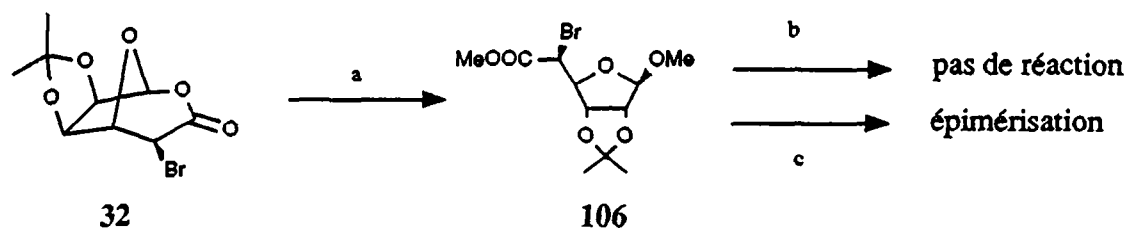


a)  $CH_2CHCH_2OH$ ,  $MeSO_3H$ , 24h, t.a., 66%. b)  $RhCl(PPh_3)_3$ , EtOH 90%, reflux, 5h; c) 1°  $Cs_2CO_3$ , DMF, 30 min., t.a.; 2°  $CsN_3$ , 8h., 60°C; 3° BnBr, 10 min., t.a., 68%. d)  $LiAlH_4$ , THF, t.a., 1h, 61%. e)  $SO_2$ ,  $H_2O$ , 3 jours, 55°C, 54%.

#### a) Formation de l'acide (-)-(5-bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène- $\beta$ -D-allofuranoside d'allyle) uronique (103).

Dans un premier temps, l' $\alpha$ -bromolactone 32 a été ouverte par l'acide méthanesulfonique, dans le méthanol, pour fournir l'acétal 106 (schéma 56). En traitant celui-ci par une base afin d'effectuer l'hydrolyse de l'ester, on s'attendait à obtenir l'acide correspondant et donc à pouvoir effectuer la substitution du brome avec rétention de configuration, en jouant avec l'effet d'assistance de l'anion carboxylate. Malheureusement, il n'a pas été possible de trouver des conditions dans lesquelles la saponification n'est pas accompagnée d'une isomérisation au niveau du centre C(5).



**Schéma 56.** Essais de saponification de l'ester 106.

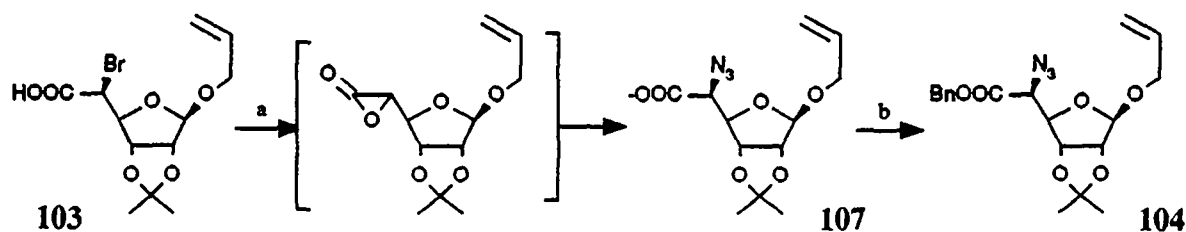
a)  $\text{MeSO}_3\text{H}$ , MeOH, DMP, 24h, t.a., 98%. b)  $\text{NaHCO}_3$  ou KCN; c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NH}_3$ , ou KOH.

L'ester 106 aurait aussi dû, par substitution du bromure avec inversion de configuration, permettre l'entrée en série talonique et rendre possible la synthèse du 5-amino-5-désoxy- $\beta$ -L-*talopyranose*. Il s'est cependant avéré impossible de substituer le bromure sans épimérisation, que ce soit par l'azoture de sodium dans le DMF ou l'azoture de tétrabutylammonium dans le THF.

Au vu de ces résultats, la bromolactone 32 a été ouverte non plus dans le méthanol mais dans l'alcool allylique. L'ester 102 a ensuite été traité par le catalyseur de Wilkinson dans l'éthanol à reflux, pour permettre l'élimination sélective du groupement allyle de l'ester, sans épimérisation [98]. On obtient ainsi l'acide 103, dont le groupement allyle anomérique est resté intact.

**b) Substitution du bromure avec rétention de configuration.**

L' $\alpha$ -bromoacide 103 est d'abord traité par un léger excès de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , de façon à en former le sel. Cela permet l'assistance de l'anion carboxylate lors de la substitution du bromure par l'azoture, et garantit ainsi la rétention de la configuration [99] (schéma 57).

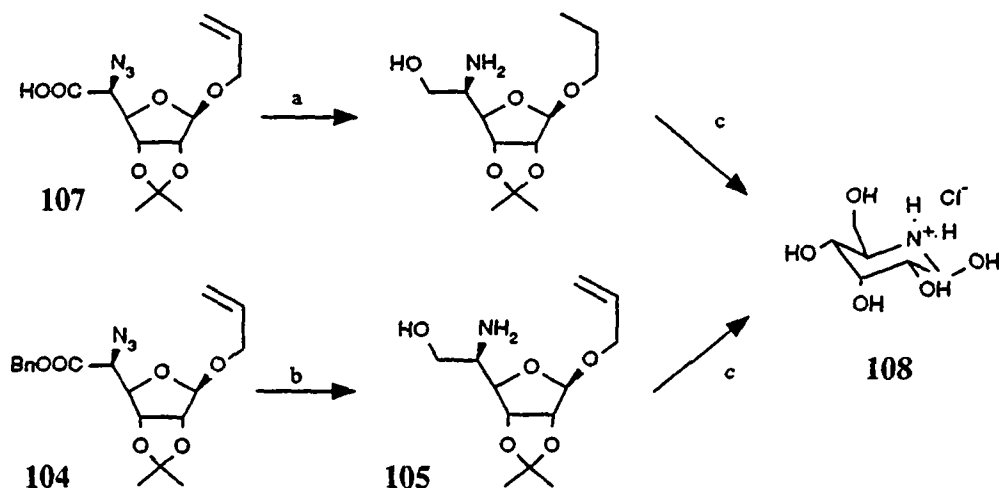
**Schéma 57.** Substitution du bromure avec rétention de configuration.

a)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 30 min., t.a., puis  $\text{CsN}_3$ , 60°C, 8h; b)  $\text{BnBr}$ , 10 min., t.a., 68%.

Le choix du sel de césium est dicté par sa capacité à réagir avec un bromure d'alkyle, et permet ainsi de protéger directement l'acide en fin de réaction. Le sel de l' $\alpha$ -azidoacide 107 est donc traité après la substitution par le bromure de benzyle [100], afin de former l'ester benzylique 104. Des essais de réduction directe de l'acide 107 ont montré qu'il est plus

rentable de passer par l'ester que de réduire directement l'acide (schéma 58). Afin de confirmer la rétention de la configuration lors de la substitution du bromure, 104 a d'abord été réduit par  $\text{LiAlH}_4$ , puis déprotégé et réarrangé par  $\text{HCl}$  1N pour former l'hydrochlorure 108.

Schéma 58. Formation de l'hydrochlorure de l'allonojirimycine.

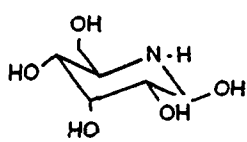


a) 1°  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{EtOH}$ , 4h, t.a.; 2°  $\text{THF}$ ,  $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$ , 1h, t.a., 48% [101]. b)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ , t.a., 1h, 61%. c)  $\text{HCl}$  1N, 18h, t.a., env. 15%.

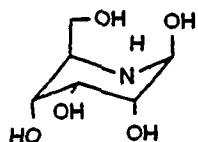
Le produit 108 est instable et s'aromatise très rapidement. Malgré cela, son spectre  $\text{RMN-}^1\text{H}$  a permis d'établir sa structure sans ambiguïté. Il ne peut pas s'agir du produit résultant d'une inversion de configuration en C(5); en effet les constantes de couplage observées  $J(1,2) = 9 \text{ Hz}$  et  $J(4,5) = 10.5 \text{ Hz}$  ne sont compatibles qu'avec la forme *allopyranosique* (tableau 5).

Tableau 5. Constantes de couplages attendues pour les formes  $\beta$ -D-*allo*- et  $\alpha$ -L-*talopyranose*.

5-Amino-5-désoxy- $\beta$ -D-*allopyranose*

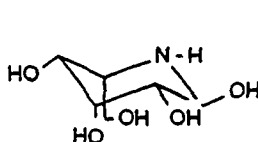


$J(1,2) = 8-10 \text{ Hz (ax.-ax.)}$   
 $J(4,5) = 8-10 \text{ Hz (ax.-ax.)}$

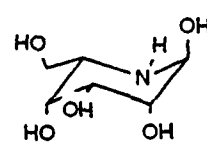


$J(1,2) = 2-3 \text{ Hz (eq.-eq.)}$   
 $J(4,5) = 2-3 \text{ Hz (eq.-eq.)}$

5-Amino-5-désoxy- $\alpha$ -L-*talopyranose*

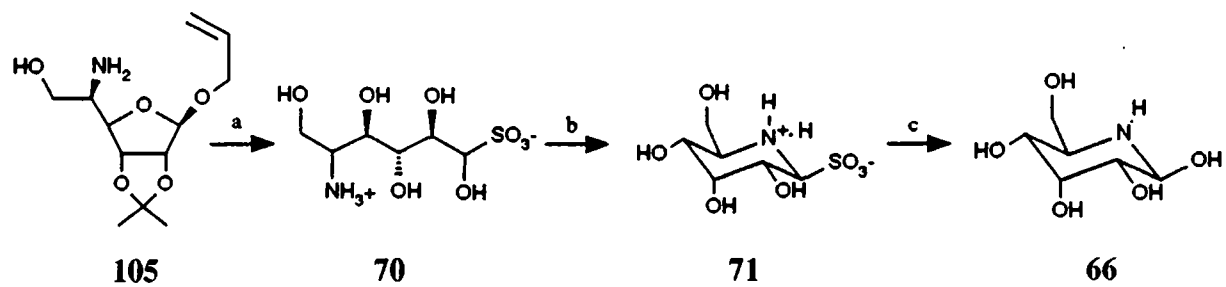


$J(1,2) = 8-10 \text{ Hz (ax.-ax.)}$   
 $J(4,5) = 2-3 \text{ Hz (ax.-eq.)}$



$J(1,2) = 2-3 \text{ Hz (eq.-eq.)}$   
 $J(4,5) = 2-3 \text{ Hz (eq.-ax.)}$

L'aminoolcool 105 a finalement été traité par  $\text{SO}_2$  en milieu aqueux, de façon à fournir le bisulfite 71 du 5-amino-5-désoxy-D-*allopyranose* [53]. Ce sel est stable en milieu acide, et reforme très facilement l'azasucre en présence d'une base faible comme l'hydroxyde de baryum (schéma 59).

**Schéma 59.** Formation du bisulfite de l'allonojirimycine.

a)  $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 72h,  $55^\circ\text{C}$ ; b) milieu protique, spontané; c)  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

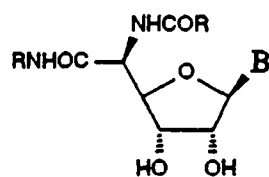


## 5. LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA DESOXYPOLYOXINE C.

Les nucléosides peptidiques [102] se trouvent dans la nature sous la forme de métabolites secondaires d'origine microbienne, et présentent fréquemment des activités biochimiques importantes. Ces substances peuvent être antifongiques, antibactériennes, antivirales ou antitumorales, voire herbicides, insecticides ou immunomodulatrices.

Cette activité variée est expliquée par le fait que les nucléosides et nucléotides jouent un rôle central dans les voies métaboliques cellulaires, par exemple en tant que cofacteurs enzymatiques, donneurs d'énergie ou transporteurs de métabolites. La synthèse des acides nucléiques, des protéines et des glycoprotéines, les mécanismes régulateurs de la croissance ou de la différenciation cellulaire sont ainsi des cibles potentielles de l'activité des antibiotiques nucléosidiques.

Parmi les nucléosides peptidiques naturels, deux classes de composés nous intéressent tout particulièrement : les polyoxines et les nikkomycines. Il s'agit d'antibiotiques aux propriétés antifongiques importantes, de structure générale 109.

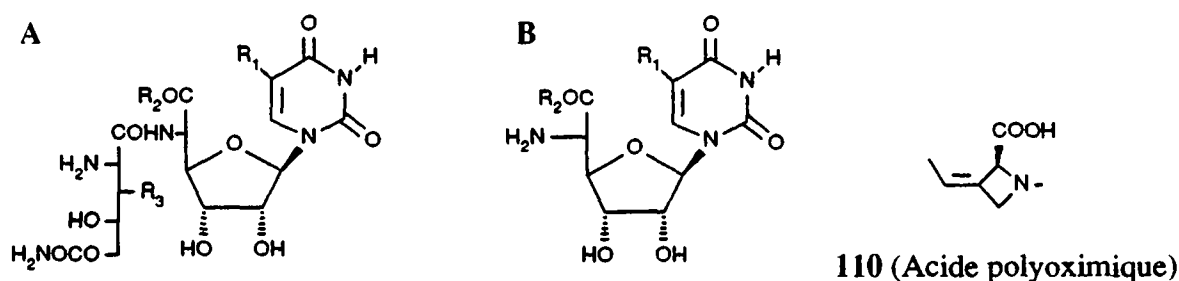


B : base hétérocyclique

109

### 5.1. LES POLYOXYNES.

Les polyoxines sont produites sous la forme d'un mélange de nucléosides peptidiques par *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis*. Elles ont été découvertes par le groupe du Professeur Isono [103] lors de la recherche d'antibiotiques permettant le traitement d'une maladie du riz, causée par le champignon pathogène *Pellicularia filamentosa* f. *sasakii*. Leur structure est donnée dans le tableau 6.

**Tableau 6.** Structure des polyoxines naturelles [103].

<b>A :</b>	<b><u>polyoxine</u></b>	<b><u>R<sub>1</sub></u></b>	<b><u>R<sub>2</sub></u></b>	<b><u>R<sub>3</sub></u></b>
	A (111)	CH <sub>2</sub> OH	110	OH
	B (112)	CH <sub>2</sub> OH	OH	OH
	D (113)	COOH	OH	OH
	E (114)	COOH	OH	H
	F (115)	COOH	110	OH
	G (116)	CH <sub>2</sub> OH	OH	H
	H (117)	CH <sub>3</sub>	110	OH
	J (118)	CH <sub>3</sub>	OH	OH
	K (119)	H	110	OH
	L (120)	H	OH	OH
<b>B :</b>	C (121)	CH <sub>2</sub> OH	OH	
	I (122)	CH <sub>2</sub> OH	110	
	désoxy-C (123)	CH <sub>3</sub>	OH	

La plupart de ces produits peuvent être synthétisés à partir de leur squelette de base, la désoxypolyoxine C (123).

D'action très sélective, les polyoxines sont sans effet sur les plantes et inoffensives pour les mammifères, ce qui en a fait depuis les années soixante des fongicides largement utilisés dans l'agriculture (tableau 7) [104].

**Tableau 7 :** Production des polyoxines pour l'agriculture (Japon, 1977, produit fini).

<u>Polyoxine</u>	<u>tonnage</u>	<u>organisme visé</u>
B	650 t	<i>Alternaria kikuchiana</i>
D	2200 t	<i>Pellicularia sasakii</i>

Des changements structurels mineurs ont une répercussion importante sur leurs propriétés inhibitrices. Par exemple, la polyoxine D (113) a trouvé une large application dans le traitement du riz atteint par *Pellicularia filamentosa sasakii* [105]. Ce n'est en revanche

qu'un mauvais antibiotique pour *Alternaria kikuchiana*, un champignon qui s'attaque aux arbres fruitiers. On utilise pour combattre ce microorganisme les polyoxines L (120) ou B (112) qui, malgré leur proximité structurale, possèdent une activité biochimique nettement différente de la polyoxine D (113).

Les polyoxines sont potentiellement utilisables pour le traitement des affections fongiques humaines, mais elles sont malheureusement inactives contre les champignons médicalement importants, tels que *Candida albicans*. Ceci est probablement dû au fait qu'elles semblent incapables de traverser la membrane cellulaire de ces parasites.

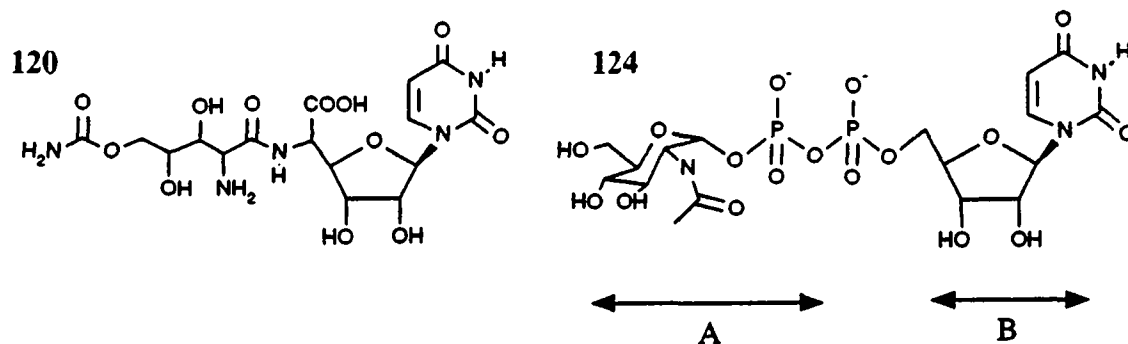
### Production et isolement.

La production des polyoxines [106] est effectuée par fermentation de *Streptomyces cacaoi* dans un milieu complexe contenant du glucose, de l'extrait de levure, de la farine de soja, de l'amidon et des sels inorganiques. La procédure d'isolement joue sur le fait que ces antibiotiques sont amphotères, et est basée sur une série de chromatographies sur Dowex 50W (H<sup>+</sup>), Amberlite IR-4B (Cl<sup>-</sup>), charbon actif et cellulose. Les polyoxines C (121) et I (122), les seules à être biologiquement inactives, sont considérées résulter de l'hydrolyse des autres polyoxines lors de la procédure d'isolement. La désoxypolyoxine C (121) est obtenue par hydrogénation catalytique de la polyoxine C (123).

### Mode d'action.

Les polyoxines sont des antibiotiques nucléosidiques inhibant la biosynthèse des parois cellulaires fongiques. Leur action est liée à une inhibition compétitive de l'UDP-N-acétylglucosaminotransférase, ou chitine synthétase. Cette inhibition découle de la ressemblance structurale des polyoxines et de l'UDP-N-acétylglucosamine (124), le substrat de croissance de la chitine (schéma 60).

**Schéma 60.** Comparaison des structures de la polyoxine L (120) et de l'UDP-N-acétylglucosamine (124).



**A :** partie interagissant avec le site catalytique chargé de transférer une molécule de N-acétylglucosamine à la chaîne en croissance.

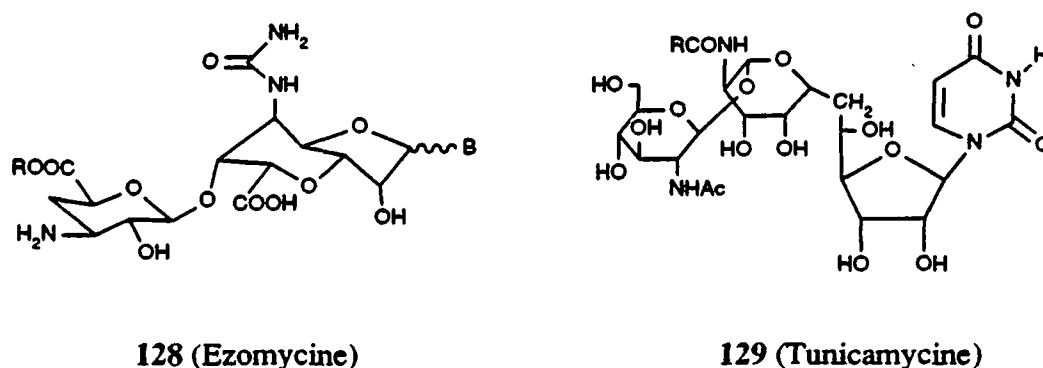
**B :** partie se fixant sur le site de liaison de la chitine transférase.

### Biosynthèse

La biosynthèse des polyoxines a été élucidée grâce à l'utilisation de mutants incapables de mener celle-ci à terme, et en analysant les intermédiaires accumulés dans le milieu de culture (schéma 62). Certains points ont également été éclaircis par l'utilisation de molécules marquées.

Le squelette nucléosidique est synthétisé par condensation d'uridine et de pyruvate, par l'intermédiaire, respectivement, de leur aldéhyde (125) et phosphoénol (126). Deux atomes de carbone sont ensuite perdus pour former le nucléoside de l'acide allouronique [107]. Cette voie biosynthétique a été suggérée par l'obtention des acides octosyles (127) dans le milieu de culture d'une souche mutante, bloquée en A. L'atome de carbone C(3) de la L-serine est introduit sur la position C(5) de l'uracyle pour former un groupe méthyle, hydroxyméthyle ou carboxylique [103]; les chaînes peptidiques proviennent de l'acide L-glutamique et de la L-isoleucine [108]. Il est vraisemblable que les antibiotiques de type ezomycine (128) sont aussi formés par cette voie biochimique, ainsi que le sucre en C<sub>11</sub> des tunicamycines (129) (schéma 61).

**Schéma 61.** Structure générale des antibiotiques nucléosidiques tunicamycine et ezomycine.

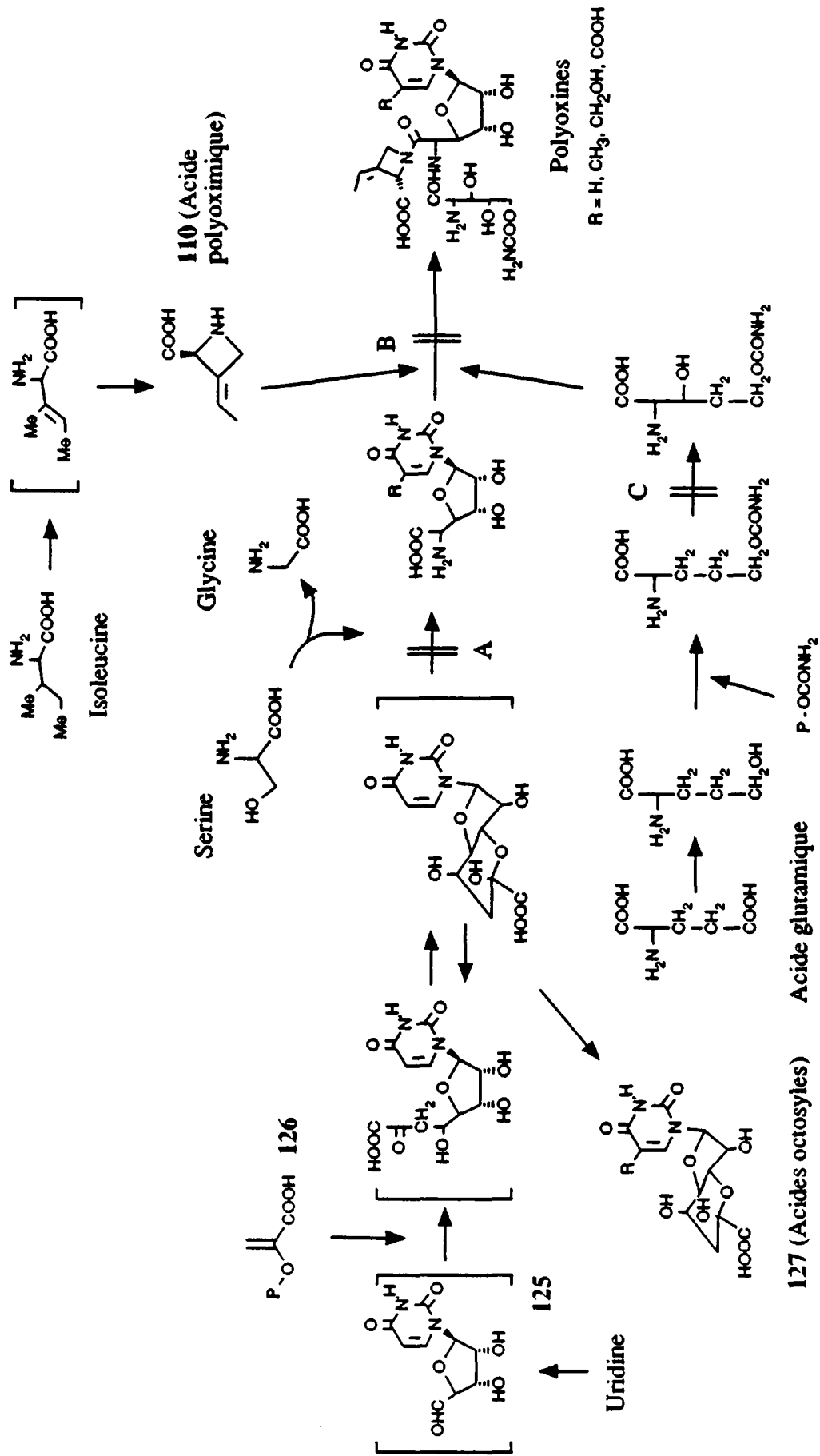


**128 (Ezomycine)**

**129 (Tunicamycine)**



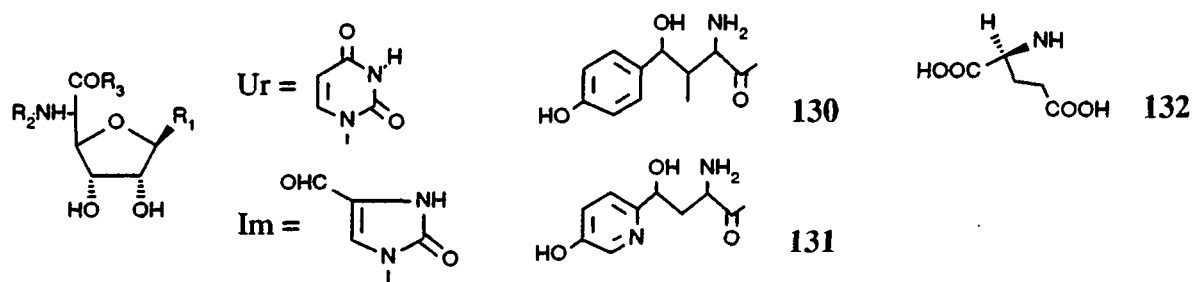
**Schéma 62.** Biosynthèse des polyoxines; les lettres A,B et C indiquent les blocages des souches mutantes.



## 5.2. LES NIKKOMYCINES.

Les nikkomycines sont les composants d'un mélange d'antibiotiques nucléosidiques, la nikkomycine, isolé en 1972 du milieu de culture de *Streptomyces tendae* Tü 901. Leur séparation et leur purification s'effectue dans des conditions sensiblement identiques à celles décrites pour les polyoxines [109]. Les structures des nikkomycines ont été déterminées par dégradation chimique (tableau 8).

Tableau 8. Structure des principales nikkomycines.



Nikkomycine	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
B	Im	130	OH
I	Im	131	132
J	Ur	131	132
M	Im	H	132
N	Ur	H	132
X (133)	Im	131	OH
Z (134)	Ur	131	OH

De par leur structure, les nikkomycines sont rattachées au groupe des polyoxines. Elles possèdent les mêmes sites et mécanismes d'action, et exhibent une très forte activité antifongique (tableaux 9 et 10) [109-111], acaricide et insecticide (tableau 11) [104]. Cette activité est due à une inhibition de la synthèse de l'ARN et surtout de la chitine; en revanche les nikkomycines n'inhibent pas la croissance des bactéries Gram-négatives ou Gram-positives, et sont très peu toxiques pour les mammifères et les plantes. La dose létale pour les rats est supérieure à 5 g/kg; il n'a pas été possible d'observer d'effet toxique sur les abeilles.

Tableau 9 : Activité antifongique de la nikkomycine (méthode de diffusion sur agar).

Organisme testé	CMI (µg/cm <sup>3</sup> )
<i>Botrytis cinerea</i>	5
<i>Sclerotinia fructicola</i>	10
<i>Coletotrichum trifolii</i>	5
<i>Fusarium oxysporum</i>	10
<i>Cercospora beticola</i>	5
<i>Rhizopus circinans</i>	1

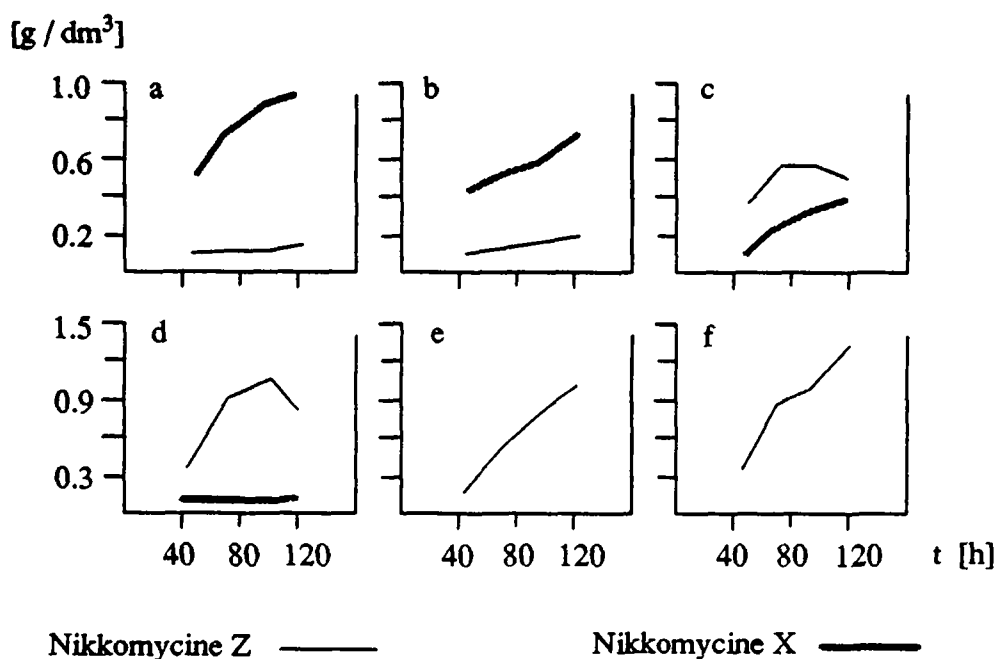
**Tableau 10** : Activité de la nikkomycine contre des champignons phytopathogènes (tests in vivo).

<u>organisme visé</u>	<u>conc. (%)</u>	<u>inhibition (%)</u>
<i>Botrytis cinerea</i>	0.0031	84 (sur haricots)
<i>Puccinia recondita</i>	0.0010	100 (sur du blé)
<i>Uromyces phaseoli</i>	0.0031	69 (sur haricots)

**Tableau 11** : Activité acaricide de la nikkomycine contre *Panonychus ulmi* (tests sur des cultures en champ).

<u>concentration (%)</u>	<u>application</u>	<u>inhibition (%)</u>
0.005	3 à 4 fois	100
0.025 à 0.05	une fois	99

Les conditions de production de la nikkomycine ont été optimisées par Fiedler et coll. [104,112], de telle façon que sa concentration finale dans le milieu de culture de *Streptomyces tendae* a passé de 100 mg/L à 3 g/L. Ils ont également réussi à modifier le rapport biosynthétique des différentes nikkomycines, au point d'obtenir la production exclusive d'un des produits du complexe (exemple de la nikkomycine Z (134), schéma 63). Pour arriver à ce résultat, ces auteurs ont sélectionné des mutants incapables de produire certaines nikkomycines, ou ajouté des précurseurs comme de l'uracyle directement dans le milieu de culture.

**Schéma 63.** Production sélective de nikkomycine Z (134) avec *Streptomyces tendae*; suppression de la nikkomycine X (133) par addition de quantités croissantes d'uracyle au milieu de culture (a : contrôle; b : 0.01 %; c : 0.1 %; d : 0.2 %; e : 0.4 %; f : 0.6 %).

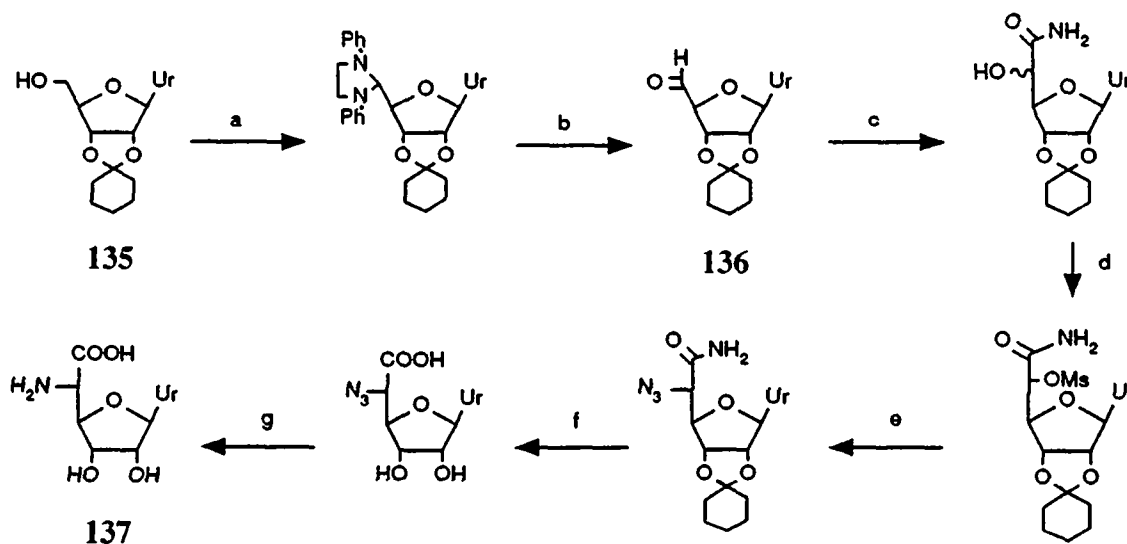
### 5.3. LA SYNTHÈSE DES POLYOXINES.

Les acides aminés constituant la chaîne peptidique des polyoxines ont été synthétisés à plusieurs reprises. Il n'existe en revanche que quatre synthèses de noyaux nucléosidiques, à partir desquels les polyoxines peuvent être préparées par condensation avec des acides aminés.

#### 5.3.1. Synthèse du nucléoside de la polyoxine L selon Moffatt et coll.

Publiée en 1971, cette synthèse utilise la 2',3'-cyclohexylidèneuridine (135) comme produit de départ [112]. Sa chaîne carbonée est allongée par la réaction de Kiliani, après oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde 136 (schéma 64).

Schéma 64. Synthèse du nucléoside de la polyoxine L selon Moffatt et coll.



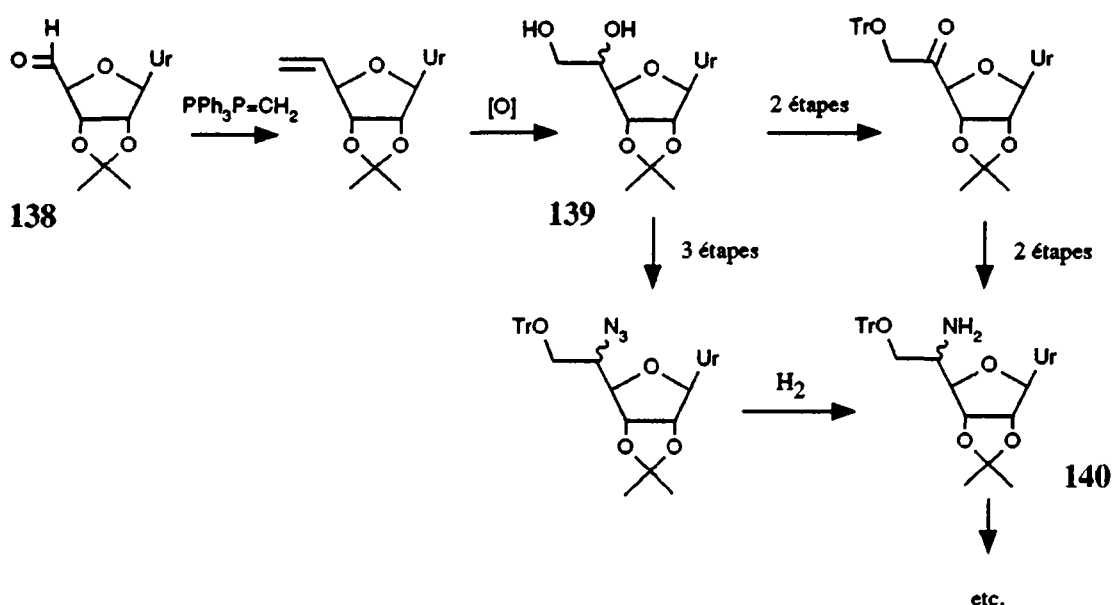
a) 1° DMSO, diisopropylcarbodiimide,  $\text{Cl}_2\text{HCCOOH}$ ; 2°  $(\text{PhNHCH}_2)_2$ , MeOH, 78%. b) p-TsOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , acétone, 20°C, 100%. c) 1°  $\text{NaCN}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH; 2°  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; d) 1° cristallisation fractionnée : 25%  $\alpha$ -L-talouronamide + 23%  $\beta$ -D-allouronamide; 2° MsCl, pyridine, 81%. e)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 60°, 6h, 86%. f) Dowex-50 ( $\text{H}^+$ ),  $\text{H}_2\text{O}$ , dioxane, 90°C, 18h, 50%. g) Pd / C,  $\text{H}_2$ , 100%.

Le désavantage de cette méthode est qu'il faut séparer par cristallisation fractionnée les deux épimères en C(5) obtenus après la réaction de Kiliani. Il n'a pas été possible d'améliorer le rapport isomérique de cette réaction au-delà de 2:1 en faveur de la configuration désirée, même en effectuant cette étape en présence d'un acide aminé chiral [113]. L'amide obtenue est mésylée, et la fonction azotée introduite sous la forme d'azoture par substitution. Une déprotection en milieu acide régénère le diol et l'acide carboxylique, puis une hydrogénation catalytique libère l'acide aminé. Le rendement global est de 7.3% pour 7 étapes seulement.

Un grand nombre d'analogues de 137 ont été synthétisés selon ce principe, dont la

déoxypolyoxine C [114]. Deux variantes de cette synthèse ont également été explorées [114], mais elles requièrent un plus grand nombre d'étapes et ne résolvent pas le problème de la séparation des deux stéréoisomères. Partant également de l'aldéhyde protégée de l'uridine (138), elles en allongent la chaîne carbonée par une réaction de Wittig. La liaison insaturée est ensuite doublement hydroxylée; malheureusement, cette réaction n'est pas stéréosélective et les deux épimères en C(5) sont obtenus indifféremment. Pour essayer de contourner ce problème, la fonction alcool primaire de 139 a été protégée par un groupe trityle et le centre C(5) oxydé en cétone, transformé en oxime et finalement réduit en amine 140. Dans ce cas non plus il n'y a pas de sélectivité lors de la réduction et un mélange est obtenu (schéma 65).

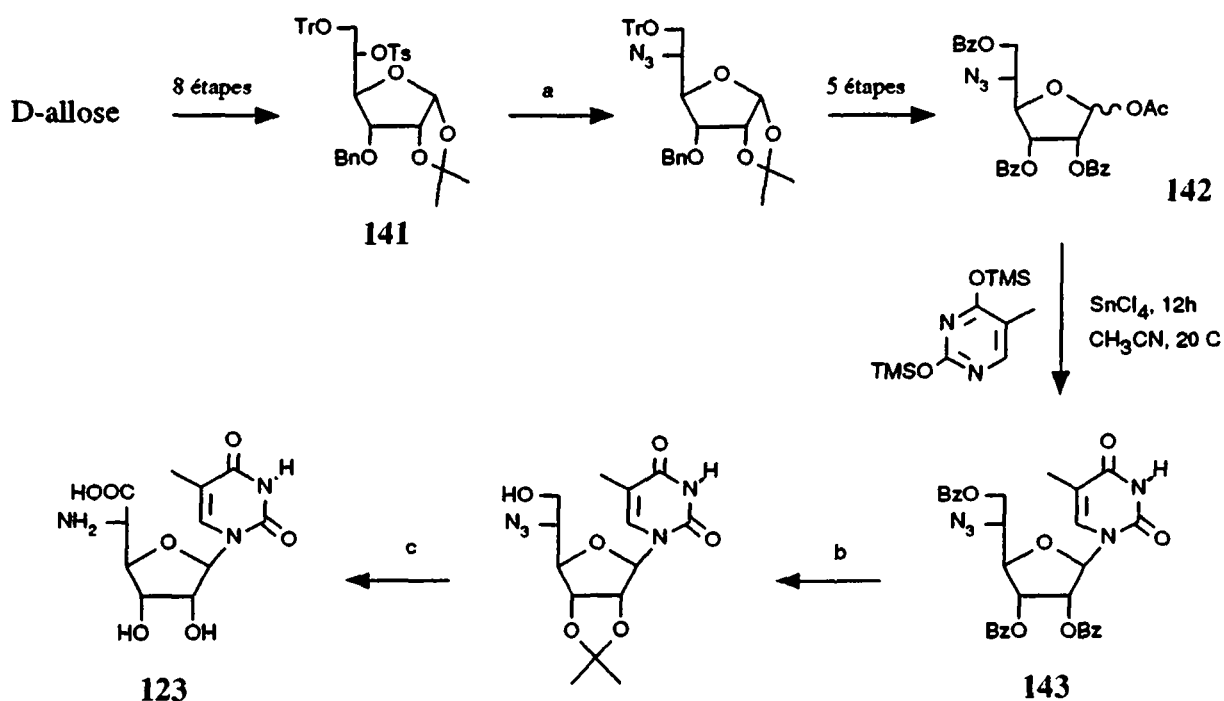
Schéma 65. Variantes de la synthèse de Moffatt et coll.



### 5.3.2. Synthèse de la polyoxine J selon Emoto et coll.

Le D-allose est modifié par un long jeu de protections, substitutions et déprotections, pour fournir le tétraester 142. La position anomérique est ensuite substituée par la thymine avec l'assistance du groupe benzoyle en position C(2), pour former le nucléoside 143 (méthode de Vorbrüggen [115a]). Après échange des groupes protecteurs du diol, l'alcool primaire est oxydé en acide. Finalement, le diol est déprotégé et l'azide réduit, ce qui mène à la désoxypolyoxine C (123, schéma 66). Les rendements de cette synthèse n'ont pas été publiés; il y a 18 étapes à partir du D-allose, un sucre rare [116].

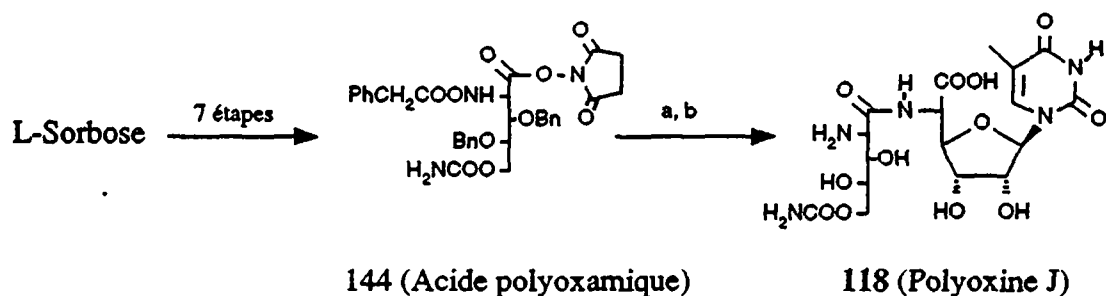
Schéma 66. Synthèse de la désoxypolyoxine C selon Emoto et coll.



a)  $\text{NaN}_3$ , HMPT, 4h, 80°C. b) 1° MeOH, MeONa; 2° p-TsOH, DMP, acétone. c) 1°  $\text{CrO}_3$ , AcOH; 2° HCOOH; 3° Pd/C,  $\text{H}_2$ .

La désoxypolyoxine C a ensuite été transformée en polyoxine J [116b] (schéma 67). En partant du L-sorbose et en utilisant les réactions classiques de la chimie des sucres, on obtient en sept étapes l'acide polyoxamique (144). Celui-ci est couplé à la désoxypolyoxine C par traitement avec de la triéthylamine, avec un rendement de 28 % après déprotection.

**Schéma 67.** Synthèse de l'acide polyoxamique et couplage à la désoxypolyoxine C.



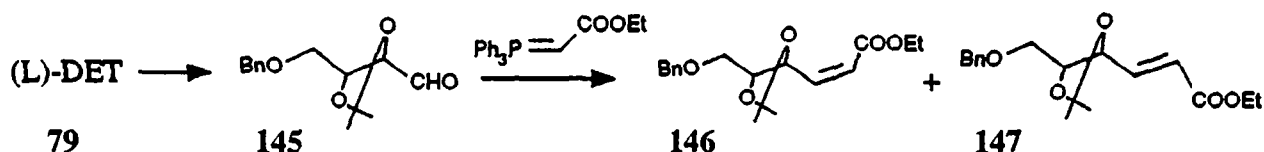
a) Désoxypolyoxine C, Et<sub>3</sub>N, DMF, 20°C, 24h. b) Pd/C, H<sub>2</sub>, 28%

**5.3.3. Synthèse de la désoxypolyoxine C selon Mukaiyama et coll.**

Une seconde synthèse totale a été présentée en 1984, par Mukaiyama et coll. [117]. Elle utilise comme intermédiaire commun à la préparation des deux fragments de la polyoxine J le 4-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidène-*L*-thréose (145), un produit facilement accessible à partir du tartrate de diéthyle (79) (4 étapes, 51% de rendement [118]).

Pour synthétiser la désoxypolyoxine C, la chaîne carbonée de l'aldéhyde 145 est d'abord allongée par une réaction de Wittig. Dans les solvants apolaires protiques, l'isomère TRANS 147 est favorisé, ce qui correspond au comportement normal des ylures stabilisés. En revanche, l'utilisation du méthanol permet d'inverser cette sélectivité (schéma 68).

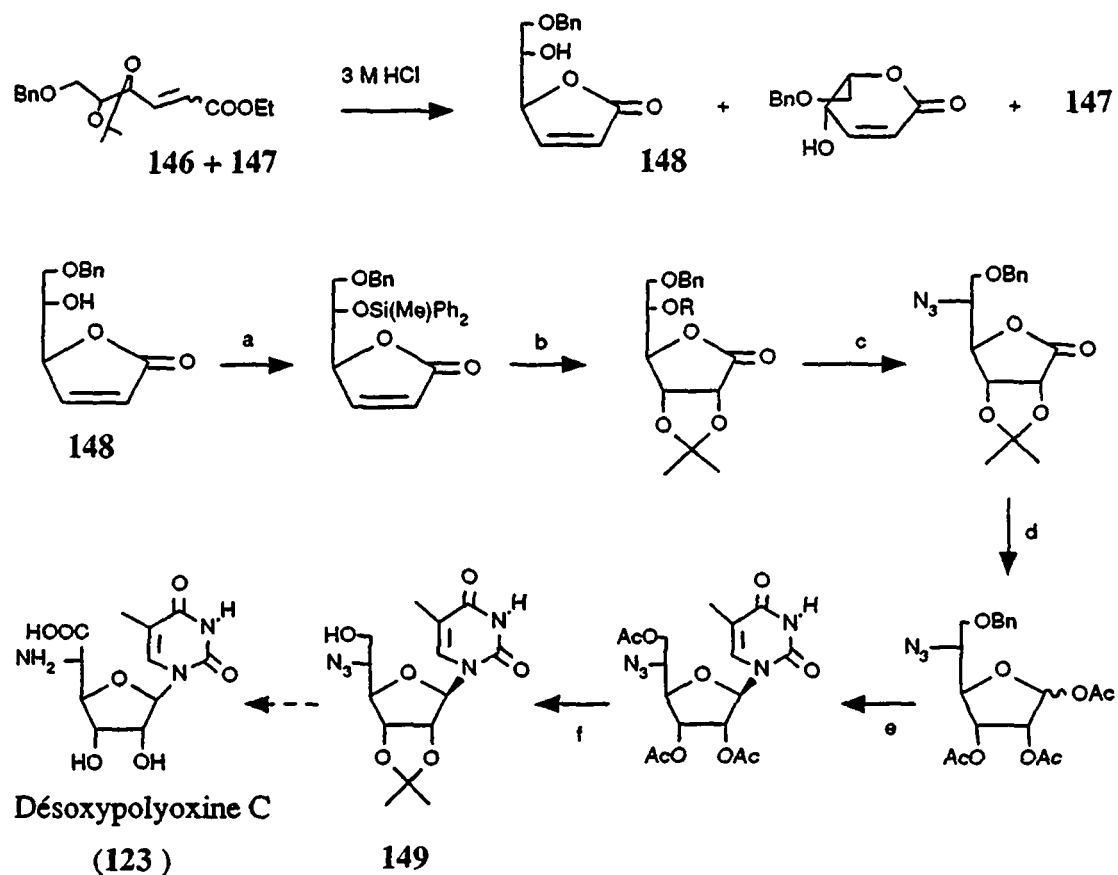
**Schéma 68.** Réaction selon Wittig du 4-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidène-*L*-thréose.



Solvant	Temp.	rendement	CIS : TRANS (147 : 148)
DMF	20°C	77	27 : 73
Benzène	reflux	83	30 : 70
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	88	65 : 35
MeOH	reflux	100	80 : 20
MeOH	20°C	88	89 : 11

Le mélange des deux produits obtenus est ensuite traité par l'acide chlorhydrique; le composé 146 se cyclise, et une chromatographie permet d'isoler la lactone insaturée 148 avec un rendement de 78% à partir de 145. Cette lactone est ensuite transformée en N-glycoside 149, un précurseur connu de la désoxypolyoxine C (schéma 69).

## Schéma 69. Synthèse formelle de la désoxypolyoxine C selon Mukaiyama et coll.



a)  $\text{Ph}_2(\text{Me})\text{SiCl}$ , 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 91%. b) 1°  $\text{KMnO}_4$ , dicyclohexano-18-crown-6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-42^\circ\text{C}$ ; 2° DMP,  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; 3°  $\text{KF}$ ,  $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 75%. c) 1° tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; 2°  $\text{LiN}_3$ , HMPA,  $80^\circ\text{C}$ , 71%. d) 1° DIBAL, toluène,  $-78^\circ\text{C}$ ; 2°  $\text{AcOH}$  70%,  $80^\circ\text{C}$ ; 3°  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine,  $0^\circ\text{C}$ , 97%. e) 1° 2,4-bis(triméthylsiloxy)-5-méthylpyrimidine, TMSOTf,  $\text{CHCl}_3$ , reflux, 98%; 2°  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-42^\circ\text{C}$ ; 3°  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine,  $0^\circ\text{C}$ , 83%. f) 1°  $\text{NH}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; 2° DMP,  $p\text{-TsOH}$ , acétone,  $20^\circ\text{C}$ , 97%.

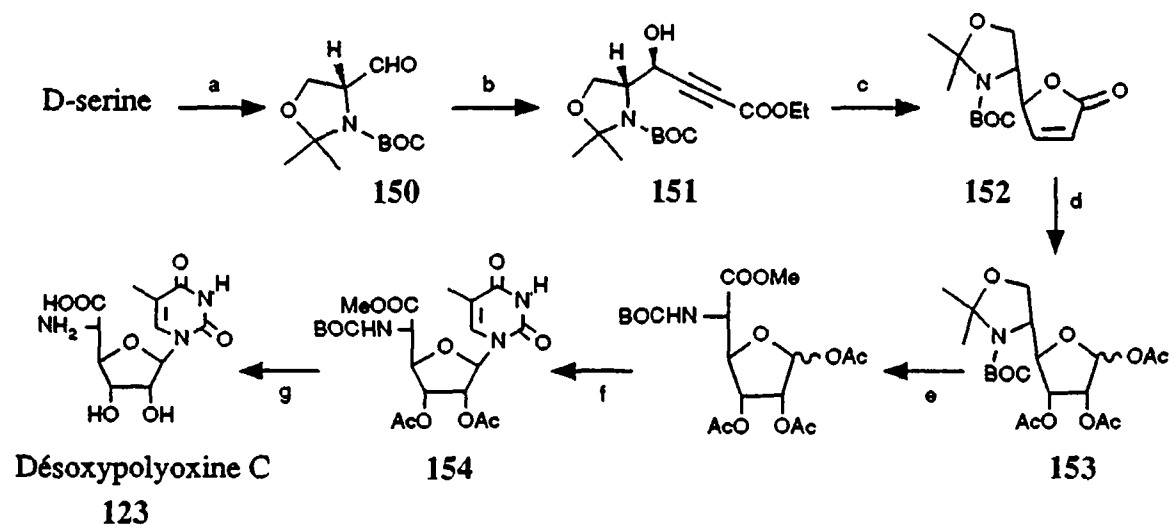
Le rendement en produit 149 est de 14.8% à partir du tartrate de diéthyle, ce qui correspond formellement à un rendement de 5.9% en désoxypolyoxine C.



### 5.3.4. Synthèse de la désoxypolyoxine C selon Garner.

Cette récente synthèse [119] (schéma 70) part de l'aldéhyde 150, obtenue avec 58% de rendement en trois étapes, à partir de la D-serine [120].

Schéma 70. Synthèse de la désoxypolyoxine C selon Garner et coll.



a) 1° (Boc)O; 2° CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C; 3° p-TsOH, DMP, 20°C; 4° DIBAL, toluène, -78°C, 58%. b) LiC<sub>2</sub>COOEt, THF, HMPA, -78°C, 78%. c) 1° KOH, EtOH, 0°C; 2° H<sub>2</sub>, Pd-BaSO<sub>4</sub>, quinoline; 3° HCl 1N; 69%. d) 1° OsO<sub>4</sub>, Me<sub>3</sub>NO, BuOH, CCl<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, 58%. 2° DIBAL, toluène, -78°C; 3° Ac<sub>2</sub>O, pyridine, 80%. e) 1° AcOH, 40°C, 77%. 2° RuO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, NaIO<sub>4</sub>, acétone; 3° CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C; 68%. 4° TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100%. 5° ClCOOBn, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 0°C; 82%. f) 2,4-bis(triméthylsiloxy)-5-méthylpyrimidine, TMSOTf, (ClCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; 75%. g) 1° LiOH, THF, 0°C; 2° H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; 54%.

L'addition d'éthylpropiolate de lithium à l'aldéhyde 150 fournit avec une bonne stéréosélectivité (13:1) le composé érythro 151. Ce résultat correspond à un état de transition prédit par le modèle de Felkin-Anh. Une séquence comprenant une saponification, une semi-hydrogénation avec le catalyseur de Lindlar et une lactonisation en milieu acide permet d'obtenir la  $\gamma$ -lactone 152. Cette substance subit ensuite une double hydroxylation stéréosélective (18:1) par le tétraoxyde d'osmium. Une réduction de la lactone en lactol par le DIBAL, puis l'acétylation du mélange anomérique des triols obtenus fournit un mélange 4:1 en faveur de l'anomère  $\beta$  du triacétate 153.

La régénération de l'acide aminé commence par l'acétolyse de la 2,2-diméthylloxazolidine, puis est suivie par l'oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique. A ce point, la synthèse se voit allongée par des étapes visant à protéger l'acide et à changer le groupe protecteur de l'amine, en prévision de la glycosidation. Celle-ci est effectuée selon les conditions mises au point par Vorbrüggen (TMSOTf, dichloroéthane [115a]). Le glycoside 154 est enfin déprotégé par saponification des acétates et hydrogénation du carbamate pour fournir la désoxypolyoxine C. Le rendement global de cette synthèse est de 4.4%, en 15 étapes à partir du D-serinal protégé 150.

**Tableau 12** : Comparaison des méthodes de synthèse de la désoxypolyoxine C.

Référence	Produit de départ	étapes	rdt.	remarques
Moffatt [112]	2',3'-cyclohexylidène-uridine	7	7.3%	épimères <i>allo</i> et <i>talo</i> à séparer, rendement indiqué pour le nucléoside de la polyoxine L (137)
Emoto [116]	D-allose	18	?	
Mukaiyama [117]	L-tartrate de diéthyle	13	5.9%	synthèse formelle
Garner [119]	D-serine	18	2.5%	
<u>Notre synthèse</u>	furane	12	4.4%	racémique
	(+)-5,6- <i>exo</i> -(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one	9	5.8%	

La méthode proposée par Moffatt et coll. est à ce jour la plus courte, et celle qui possède le meilleur rendement global. Elle souffre cependant d'un désavantage majeur, un manque de stéréosélectivité important qui requiert une séparation des isomères obtenus après la réaction de Kiliani. De plus, si l'aglycone désirée sur le nucléoside est différente de l'uracyle, le produit de départ n'est pas facilement accessible; c'est le cas de la désoxypolyoxine C dont l'aglycone est une thymine. Ce travail est protégé par une patente.

La synthèse d'Emoto et coll. ne présente quant à elle aucun intérêt pratique : elle est beaucoup trop longue, et ne part même pas du sucre qui serait le plus approprié à ce jeu de protections et déprotections, le D-talose. En revanche, la première synthèse totale présentée par Mukaiyama et coll. a le mérite d'être à la fois originale et relativement courte. Son rendement global serait même relativement élevé si elle ne s'achevait pas par une oxydation dans les conditions définies par Emoto (40% de rendement).

La dernière synthèse de la désoxypolyoxine C par Garner et coll. est aussi intéressante et originale que la précédente. En revanche, ses dix-huit étapes et ses 2.5% de rendement sont un sérieux handicap à sa mise en pratique.

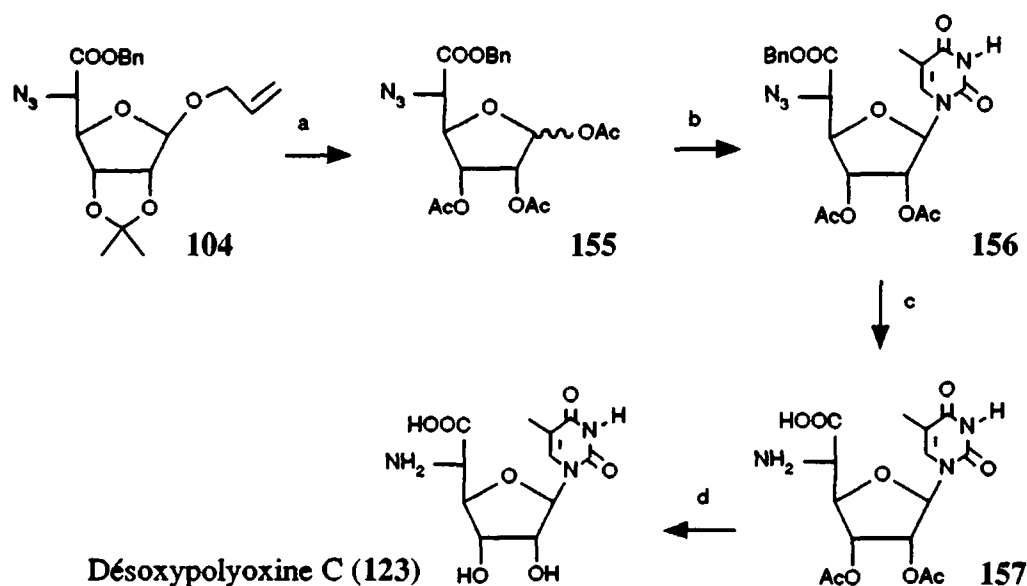
A titre de comparaison, la synthèse que nous proposons, en douze étapes à partir du furane, possède un rendement global de 4.4% en série racémique. En série optiquement active, le rendement est de 5.8% à partir de la (+)-5,6-isopropylidènedioxy-7-oxanorboman-2-one.

## 5.4. LA SYNTHÈSE DE LA DESOXYPOLYOXINE C A PARTIR DES "SUCRES NUS".

### 5.4.1. Méthode retenue.

La désoxypolyoxine C (123) est obtenue en quatre étapes à partir de l'azidoester 104 (schéma 71), un produit intermédiaire de la synthèse de l'allonojirimycine.

**Schéma 71.** Synthèse de la désoxypolyoxine C à partir de l'azidoester 104.



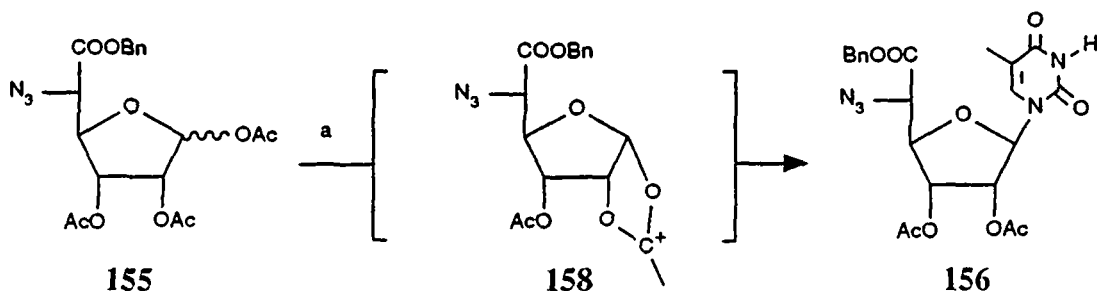
a) AcOH, H<sub>2</sub>O, HCl conc. 80:19:1, puis Ac<sub>2</sub>O, pyridine, 4°C, 12h, 43%. b) TMSOTf, CH<sub>3</sub>CN, 2,5-bis(triméthylsiloxy)-5-méthylpyrimidine, 60°C, 24h, 82%. c) Pd/C 10%, H<sub>2</sub>O, EtOH, H<sub>2</sub> 1 atm., 3h, 100%. d) MeOH, NH<sub>3</sub>, 20°C, 45 min., 54%.

Dans un premier temps, les groupes protecteurs isopropylidène et allyle sont échangés contre des acétates, afin de permettre la formation du N-glycoside 156 dans les conditions définies par Vorbrüggen [115a]. Le rendement de cette réaction est assez faible (43%), mais n'a pas pu être amélioré malgré de nombreux essais d'hydrolyse. Le problème réside dans les conditions relativement dures exigées par l'hydrolyse du furanoside d'allyle, conditions que l'azidoester ne semble pas pouvoir supporter sans décomposition. Il faut noter qu'il n'a pas été possible d'isomériser la double liaison allylique par l'action de complexes métalliques, réactifs auxquels elle est totalement inerte. L'utilisation d'une base forte n'est pas envisageable à cause de la fonction azidoester.

La réaction de glycosidation s'effectue avec un bon rendement (82%), pour autant que l'on prenne garde à la pureté des solvants et des réactifs. Dans un premier temps l'acétate anomérique de 155 est arraché par l'acide de Lewis, formant un carbocation cyclique (158) avec l'acétate voisin. La 2,4-bis[(triméthylsilyl)oxy]-5-méthylpyrimidine est ainsi obligée de

s'approcher par la face *anti*, et forme par réaction avec le carbocation exclusivement le  $\beta$ -N-glycoside 156 (schéma 72). L'anomère  $\alpha$  n'a pas été détecté dans le milieu réactionnel par RMN- $^1\text{H}$  (360 MHz).

Schéma 72. N-glycosidation du triacétate 155.



a) TMSOTf,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 2,4-bis[(triméthylsilyl)oxy]-5-méthylpyrimidine,  $60^\circ\text{C}$ , 24h, 82%.

L'étape de réduction est facile à effectuer, et quantitative. Le solvant utilisé ( $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  2:1) solubilise à la fois l'azidoester 156 et l'acide aminé 157. Ce dernier produit est pur après filtration du catalyseur; on peut cependant le recrystalliser dans un mélange eau-éthanol. La dernière étape s'effectue en suspendant l'acide aminé 157 dans le méthanol, et en le traitant par l'ammoniac gazeux. La purification de la polyoxine requiert deux cristallisations successives dans un mélange  $\text{EtOH}/\text{AcOEt}$ .

#### 5.4.2. Les critères de pureté.

**RMN- $^1\text{H}$**  P. Garner et J. Park [119] ont publié récemment le spectre RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) de la désoxypolyoxine C. Celui-ci correspond exactement à celui que nous avons obtenu, et à celui d'un échantillon préparé par hydrogénation catalytique de la polyoxine C naturelle.

**$[\alpha]_D$**  Le pouvoir rotatoire de la désoxypolyoxine C a été publié à plusieurs reprises :  $[\alpha]_D^{22} = +7^\circ$  ( $c = 0.046$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) [103],  $[\alpha]_D^{25} = +8.2^\circ$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) [116a],  $[\alpha]_D^{22} = +8.7^\circ$  ( $c = 0.204$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) [103],  $[\alpha]_D = +8.0^\circ$  ( $c = 0.37$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) [119]. Nous avons mesuré  $[\alpha]_D^{22} = +8.7^\circ$  ( $c = 0.230$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**PF** Le point de fusion est comme souvent pour les glycosides peu représentatif du composé, et varie selon le mode et le solvant de cristallisation :  $\text{H}_2\text{O}$ , PF =  $235\text{-}240^\circ\text{C}$  (déc.) [116a];  $\text{H}_2\text{O}$ , PF =  $242\text{-}244^\circ\text{C}$  (déc.) [103];  $\text{MeOH}$ , PF =  $182\text{-}185^\circ\text{C}$  (ramollissement à  $160^\circ\text{C}$ ) [119];  $\text{MeOH}$ , PF =  $190\text{-}194^\circ\text{C}$  (ramollissement à  $170^\circ\text{C}$ ) [119];  $\text{H}_2\text{O}$ , PF =  $223\text{-}226^\circ\text{C}$  (ramollissement à  $210^\circ\text{C}$ ) [119]. Nous avons obtenu PF =  $180\text{-}183^\circ\text{C}$  (ramollissement à  $165^\circ\text{C}$ ), avec  $\text{EtOH}/\text{AcOEt}$ .

## 5.5. ESSAIS EFFECTUES EN VUE DE RACCOURCIR LA SYNTHÈSE DE LA DESOXPOLYOXINE C.

### Méthodes d'amination directe.

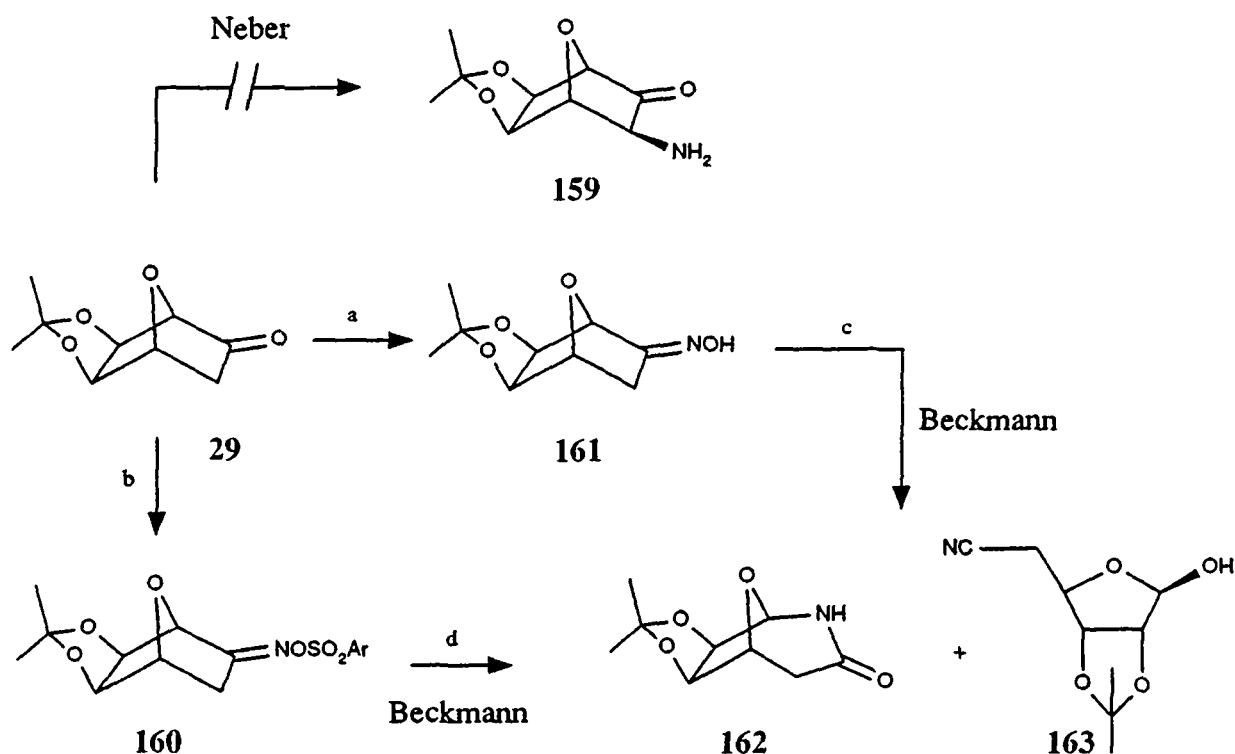
De nombreuses méthodes d'amination ont été expérimentées pour essayer de fonctionnaliser directement le centre C(3) de la 5,6-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one (29) ou de molécules équivalentes. Ces tentatives ont parfois fourni des résultats inattendus. Elles sont décrites ci-dessous.

### Amination de la 5,6-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one (29).

Avec l'espoir de réaliser un réarrangement de Neber [121] attendu fournir 159, nous avons soumis des oximes dérivées de la 5,6-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one (29) à différentes conditions connues pour induire cette réaction. Ces essais n'ont cependant mené qu'aux produits résultant des réarrangements de Beckmann de 1<sup>er</sup> et de 2<sup>ème</sup> ordre.

Deux méthodes ont été essayées : la première passe par l'oxime 161, qui est ensuite traitée par le chlorure de tosyloxy et le bicarbonate de sodium. La tosyloxime obtenue se réarrange immédiatement en nitrile 163 et en lactame 162 (schéma 73), alors que l'aminocétone 159 n'a pas été détectée. La deuxième méthode permet d'obtenir une oxime stable substituée par un bon groupe de départ, en traitant la cétone 29 par l'*O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine (MSH) dans le chlorure de méthylène. Une chromatographie sur gel de silice à 0°C permet d'isoler environ 30% de mésitylènesulfonate 160, ainsi que 10% de produit réarrangé 163. Différents essais de réaction du composé 160, en milieu alcalin n'ont donné lieu qu'aux réarrangements de Beckmann de 1<sup>er</sup> et de 2<sup>ème</sup> ordre.

**Schéma 73** : Réarrangements des oximes dérivées de la 5,6-(isopropylidènedioxy)-7-oxa-norboman-2-one (29).



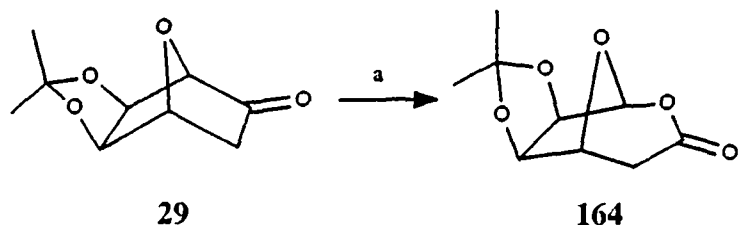
a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOH}$ , 71%. b) *O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine, 28%. c)  $\text{TsCl}$ , pyridine. d)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{EtONa}$ .

Nos essais d'amination directe de la cétone 29 n'ont donné aucun résultat. Le nitrite et le nitrate d'amyle [122], ainsi que l'*O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine [123] ne réagissent pas avec l'énolate de la 5,6-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one (29), et ce dernier se décompose lentement. En utilisant  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NK}$  ou  $\text{Et}_3\text{N}$  et l'azodicarboxylate de di(tert-butyle) (DBAD) [124], il y a une lente décomposition du réactif d'amination, qui subit probablement une dimérisation. Je n'ai pas essayé de faire réagir cet anion avec des méthoxyamines ou des chloramines dans ces conditions, car il est connu qu'un excès (env. 300%) d'énolate est nécessaire, et que le rendement n'est de toute façon pas très élevé. Pour une revue des méthodes d'amination des carbanions, voir [125].

**b) Amination de la 2,3-*O*-isopropylidène- $\beta$ -DL-allofuranurono-6,1-lactone (164).**

Les mêmes conditions que celles employées pour les essais d'amination directe de la cétone 29 ont été employées sur la lactone correspondante (164, schéma 74), avec des résultats tout aussi décevants.

**Schéma 74** : Oxydation selon Baeyer-Villiger de la 5,6-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one (29).



a) mCPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, t.a., 12h, 98% [5].

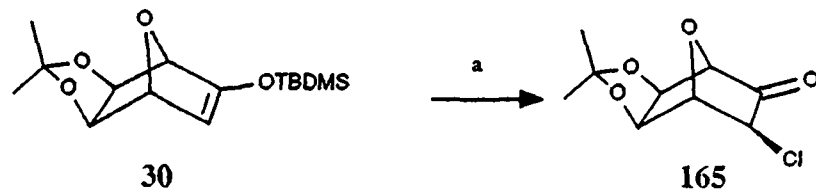
c) Amination du 2-[[*tert*-butyl]diméthylsilyloxy]-5,6-*exo*-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ène (30).

Il existe de nombreuses méthodes d'amination des doubles liaisons riches en électrons des éthers d'énols. Les méthodes les plus courantes sont décrites ci-dessous.

NO<sub>2</sub><sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> [126a] et CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (formé à partir de NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> et (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O) [126b] sont les agents de nitration les plus puissants. Malheureusement, le silylénoléther 30 reforme immédiatement la cétone 29 en leur présence, même à très basse température et dans un milieu parfaitement anhydre.

La liaison N-Cl peut se polariser dans les deux directions, grâce à sa faible polarité. Les chloramines peuvent donc agir soit comme agent chlorant, soit comme réactif d'amination [127]. En traitant différents silylénoléthers par la chloramine T (TsNCINa.H<sub>2</sub>O) en présence de 1% de tétraoxyde d'osmium, Sharpless et coll. [128] ont réussi à obtenir des aminocétone tosylées. Dans notre cas, cette réaction produit exclusivement la chlorocétone 165 (schéma 75).

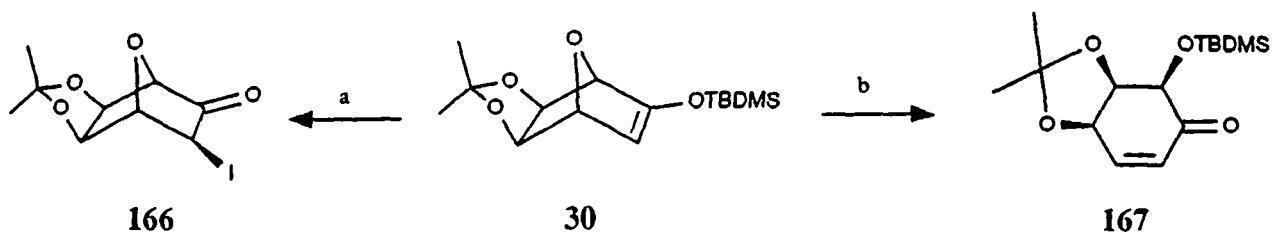
**Schéma 75.** Application de la méthode de Sharpless et coll.



a) TsNCINa.H<sub>2</sub>O, *t*-butanol, OsO<sub>4</sub> 1% éq., AgNO<sub>3</sub>.

La réaction de 30 en présence d'un acide de Lewis et de DBAD (azodicarboxylate de di(*tert*-butyle)) est rapide. Elle livre soit l'iodocétone 166 (avec ZnI<sub>2</sub>), soit le produit d'ouverture du pont oxa 167 (avec TiCl<sub>4</sub> ou SnCl<sub>4</sub>) (schéma 76). Avec le triflate de triméthylsilyle, on retrouve la cétone 29. Il faut noter que la réaction avec ZnI<sub>2</sub> seul fournit uniquement la cétone 29, et non l'iodocétone 166.

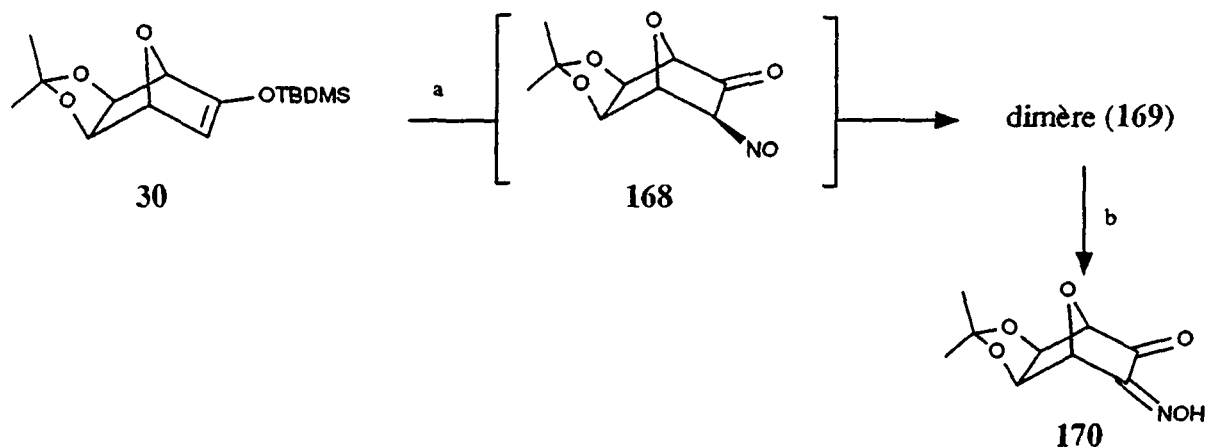
**Schéma 76.** Réaction du silylénoéthère 30 avec DBAD et un acide de Lewis.



a)  $\text{ZnI}_2$ , DBAD. b)  $\text{TiCl}_4$  ou  $\text{SnCl}_4$ , DBAD.

Le chlorure de nitrosyle réagit instantanément avec la double liaison de 30, même à très basse température (schéma 77). La nitrosocétone 168 (bleue) dimérise en quelques secondes pour fournir un solide blanc (169). Le monomère a pu être reformé en petite proportion par chauffage, mais il n'a pas pu être isolé. D'autre part, il n'a pas été possible de réduire le dimère. On peut en revanche le scinder dans la pyridine, et obtenir la cétone 170 avec un rendement malheureusement assez moyen (47%).

**Schéma 77.** Réaction avec le chlorure de nitrosyle.

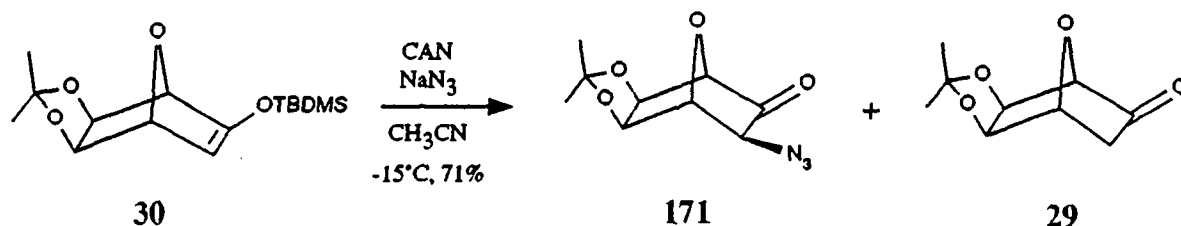


a)  $\text{NOCl}$ , 100%. b) pyridine, 47%.

La méthode de Lemieux et coll. [130] qui utilise un mélange de  $\text{NaN}_3$  et de nitrate cérique ammoniacal ( $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ ) est la seule méthode à nous avoir permis d'introduire une fonction azotée sur le silylénoéthère 30 avec un certain succès (schéma 78). Il est cependant difficile d'augmenter l'échelle de la réaction. Au-delà de 100 mg de silylénoéthère engagé, on obtient de plus en plus de cétone 29 comme sous-produit. En partant avec 1 g de silylénoéthère, l'azidocétone 171 est obtenue avec un rendement de 50%.

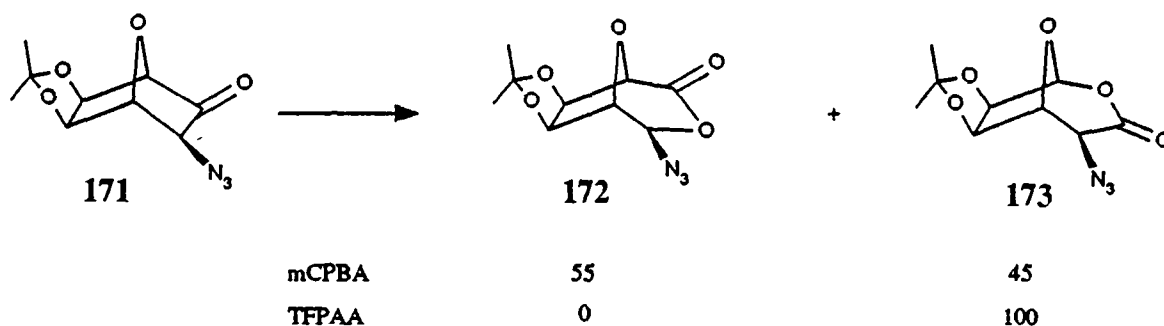


**Schéma 78.** Application de la méthode de Lemieux.



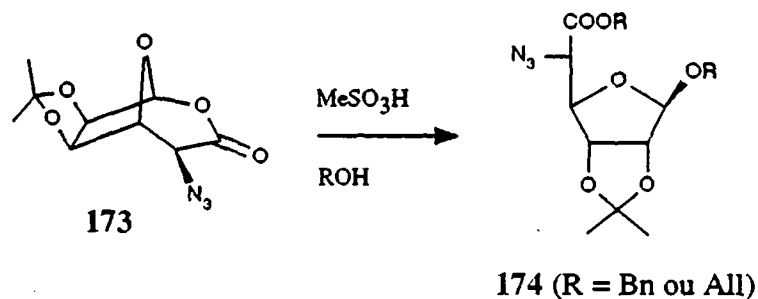
L'oxydation de l'azidocétone 171 par mCPBA / NaHCO<sub>3</sub> / CHCl<sub>3</sub> fournit un mélange des deux régioisomères possibles 172 et 173, alors que l'oxydation par TFPAA / Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ne mène qu'au produit 173 (schéma 79). Le rendement de cette réaction est élevé, mais il n'a pas été déterminé précisément car ce produit a été utilisé tel quel dans l'étape suivante.

**Schéma 79.** Oxydation de l'azidocétone 171.



L'ouverture de 173 n'est pas possible en milieu alcalin : cette lactone est stable vis-à-vis de NaHCO<sub>3</sub>, et avec 0.1 éq. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> l'azido ester formé s'isomérise immédiatement. En milieu acide (MeSO<sub>3</sub>H, 2 éq.), on peut en revanche ouvrir la lactone 173 par le méthanol, l'alcool allylique ou l'alcool benzylique (schéma 80). On obtient exclusivement les anomères β correspondants, avec de faibles rendements (17% pour l'alcool allylique; 14% pour l'alcool benzylique).

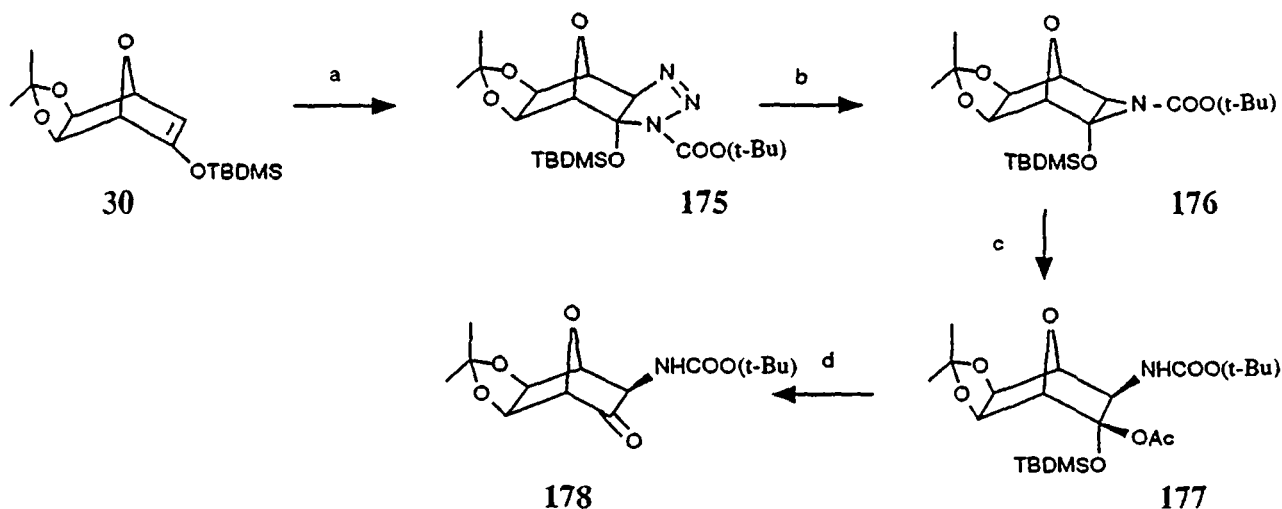
**Schéma 80.** Ouverture de l'azidolactone 173.



Les mauvais rendements obtenus lors de l'ouverture, ainsi que l'obligation d'effectuer l'étape d'azidation sur de petites quantités condamnent ce schéma synthétique.

Un deuxième procédé d'amination a été expérimenté avec succès; il s'agit de l'addition thermique d'un azoture d'alkoxycarbonyle sur l'éther d'énol 30 (schéma 81).

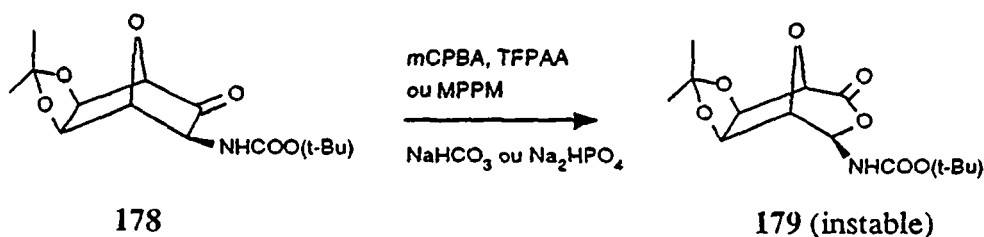
Schéma 81. Amination par l'intermédiaire des triazolines.



a)  $t\text{-BuOCON}_3$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 100%. b) HPK 125W, quartz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; c)  $\text{AcOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 53%. d) TBAF, THF, 88%.

Malheureusement, cette voie, en plus de sa longueur, ne mène pas au produit désiré lors de l'oxydation selon Baeyer-Villiger de l'aminocétone 178 (schéma 82); elle a donc été abandonnée.

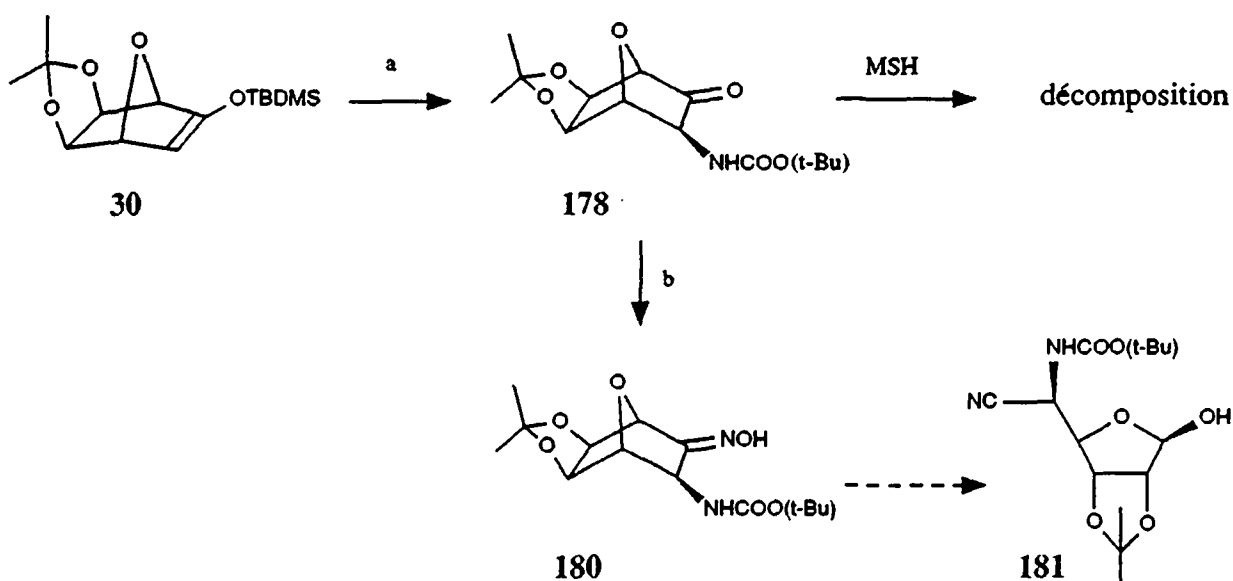
Schéma 82. Oxydation selon Baeyer-Villiger de 178.



Les mêmes résultats ont été obtenus avec les produits dérivés de la condensation des azotures de benzyloxy- et éthoxycarbonyle sur l'éther d'énol 30.

Pour contourner ce problème, le réarrangement de Beckmann de second ordre a été tenté sur des oximes dérivées de 178, mais sans succès (schéma 83).

Schéma 83. Essais de réarrangement les oximes dérivées de 178 selon Beckmann.



a) 1° t-BuOCON<sub>3</sub>, 60°C; 2° hV, quartz; 3° AcOH; 4° TBAF. b) NH<sub>2</sub>OH, pyridine.

On espérait obtenir une molécule de structure correspondant à 181, qui aurait ensuite pu être transformée en acide aminé par hydrolyse du nitrile. Cependant, l'*O*-mésitylène-sulfonylhydroxylamine ne réagit pas avec la cétone 178, et l'oxime correspondante 180 ne s'est pas laissée tosyler, rendant ainsi impossible le réarrangement. Ce manque de réactivité est vraisemblablement imputable à des effets d'encombrement stérique.

L'addition photochimique de DBAD (azodicarboxylate de di(tert-butyle)) [132], ainsi que l'addition catalysée par le Cr(II) de chloramines d'alkoxycarboxyle [133] n'ont pas été essayées; elles auraient vraisemblablement mené au même résultat que l'addition thermique des azotures d'alkoxycarboxyle, c'est-à-dire à une régiosélectivité défavorable lors de l'oxydation de Baeyer-Villiger de l'aminocétone substituée correspondante.

#### d) Amination par substitution.

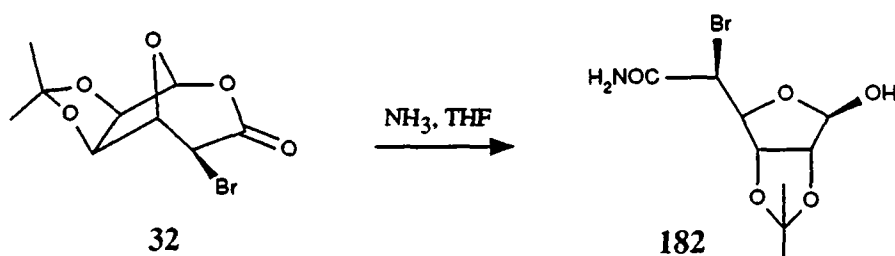
Afin d'assurer une substitution du bromure par une fonction azotée nucléophile tout en évitant les problèmes d'épimérisation, différents essais ont été effectués sur des molécules bicycliques bromées.

Nos essais d'amination de la bromocétone 31 ont dû être abandonnés, car elle est peu stable à température ambiante. Elle se décompose avant de subir la substitution par un nucléophile azoté.

Les essais de substitution sur la bromolactone 32 par la phthalimide de potassium, l'azoture de sodium ou de tétrabutylammonium ont tous donné le même résultat : il y a épimérisation du centre en  $\alpha$  de la lactone, mais pas de substitution du bromure.

Le traitement de la bromolactone 32 par des amines fournit divers produits selon la nature de l'amine. Avec la diisopropylamine seule la décomposition lente du produit de départ est observée. Avec l'ammoniac en revanche, la lactone forme l'amide correspondante 182, qui est très peu soluble et précipite sans réagir plus loin. L'incorporation de l'ammoniac sous la forme d'une fonction amide primaire est confirmée par son spectre infrarouge, ainsi que par microanalyse. Le bromure n'est pas touché (schéma 84). Cette réaction est rendue possible grâce à l'effet activateur du bromure en  $\alpha$  de la lactone; elle n'est pas observée sur la lactone non substituée.

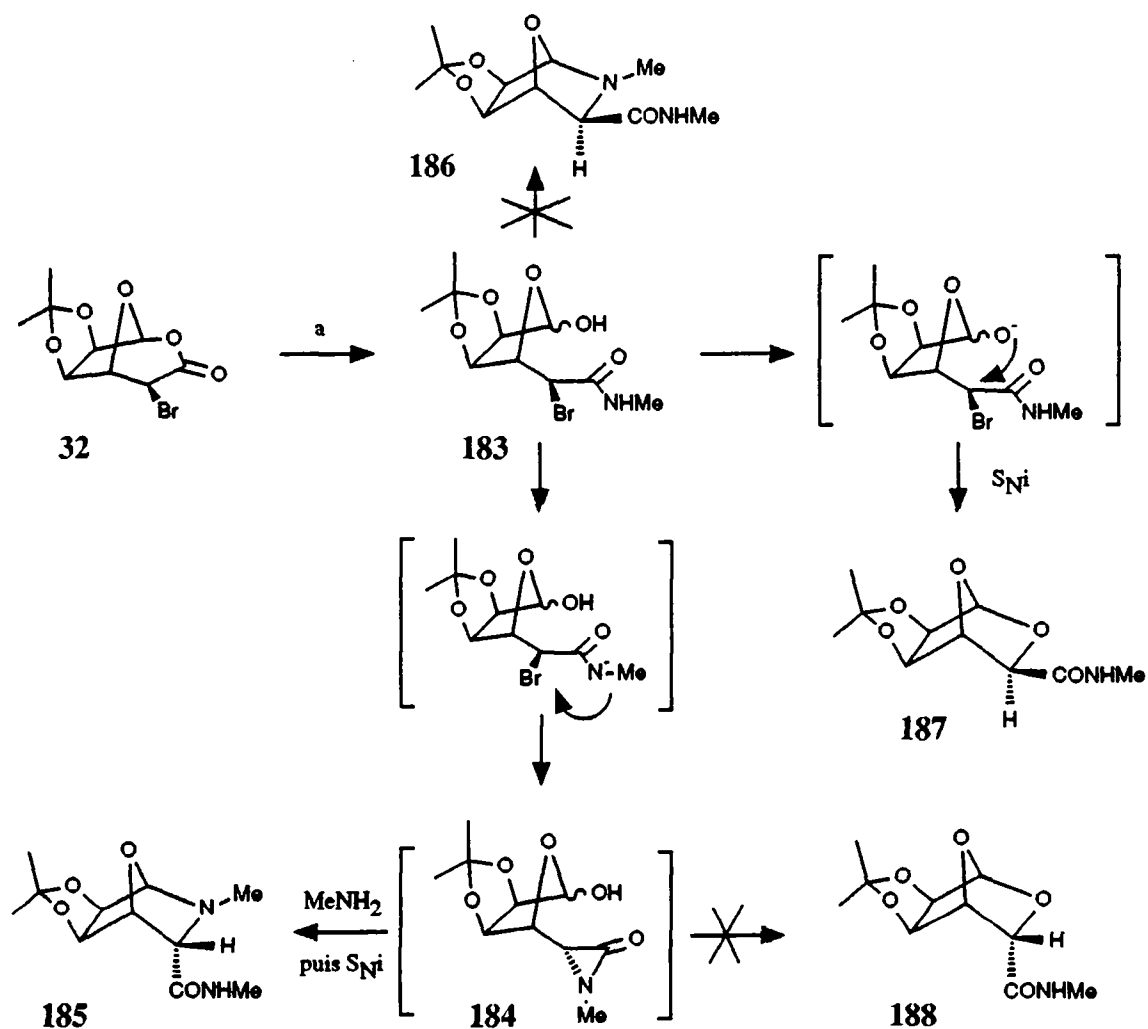
Schéma 84. Réaction de la bromolactone 32 avec l'ammoniac.



En présence de deux équivalents de méthylamine et de trois équivalents de  $K_2CO_3$  dans l'acétonitrile à  $20^\circ C$ , la lactone 32 subit une première transformation rapide en méthylamide 183 (schéma 85). En prolongeant le temps de réaction, la fonction amide de 183 est déprotonnée et forme l' $\alpha$ -lactame 184 par déplacement du bromure. Une seconde molécule de méthylamine est alors captée pour mener, après une rapide recyclisation, au produit 185.

Le déplacement direct du bromure de 183 par la méthylamine, qui fournirait le composé *exo* 186, n'a pas été observé. En revanche, une petite proportion ( $< 5\%$ ) du bromure est déplacé par l'hydroxyle anomérique pour former la molécule bicyclique 187, dont l'isomère (188) n'a pas été détecté. Pour confirmer ces observations, les amides 187 et 188 ont été préparées par cyclisation de 183 dans le chlorure de méthylène, en présence de DBU. Elles sont obtenues dans un rapport de 1:5, l'isomère *endo* étant majoritaire. Il a été contrôlé que dans les conditions réactionnelles, il n'y a pas d'isomérisation des produits 185, 187 et 188. Le composé 185 est un précurseur potentiel de l'allonjirimycine N-méthylée; sa structure a été confirmée par spectrométrie de masse (détection du pic  $M^+ - C_3H_6O$ ), ainsi que par RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ , 250 MHz), qui montre un signal singulet pour le groupe méthyle de la fonction amine (à 2.48 ppm), en plus du signal doublet de la méthylamide (à 2.81 ppm). Aucun couplage n'est observé entre H-C(1) et H-C(2), ou H-C(3) et H-C(4), un phénomène caractéristique du squelette des 1,5-anhydrofuranoses.

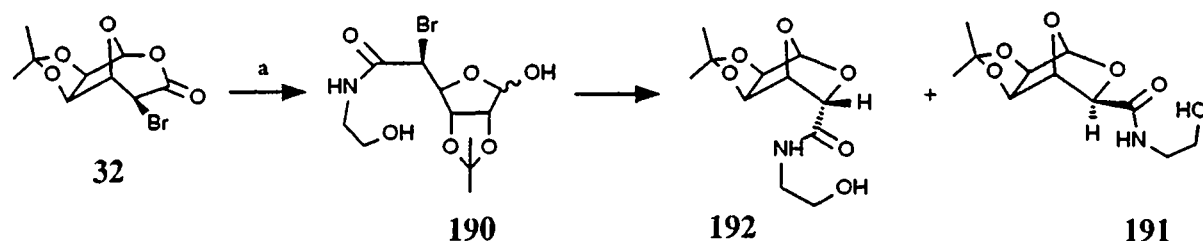
Schéma 85. Réaction de la bromolactone 32 avec la méthylamine.



a)  $MeNH_2$  2 éq.,  $K_2CO_3$ , 3éq.,  $CH_3CN$ , t.a.

Des essais ont également été faits avec deux équivalents d'éthanolamine en présence de  $K_2CO_3$ , toujours dans l'acétonitrile à  $20^\circ C$  (schéma 86). Après 5h de réaction, on observe l'ouverture de la lactone qui fournit 190 dans un rapport anomérique  $\alpha/\beta$  de 5 : 7, ainsi que les anhydrofuranuronamides 191 et 192. Après 24h, il n'y a plus qu'un mélange 1 : 4 des composés bicycliques 191 et 192. Les produits résultant du déplacement du bromure n'ont pas été observés avec l'éthanolamine; la substitution intramoléculaire par l'alcool anomérique est cette fois beaucoup plus rapide.

**Schéma 86.** Réaction de la bromolactone 32 avec l'éthanolamine.



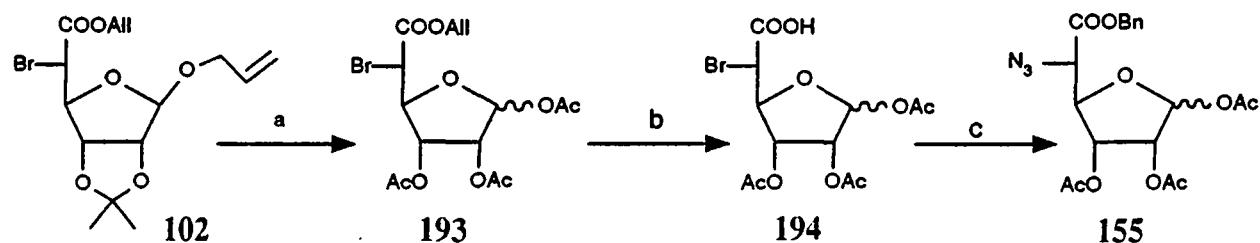
a)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , t.a..

En conclusion, aucun réactif n'a permis de déplacer le bromure sur une molécule bicyclique, et les seules réactions d'amination possibles sont basées sur le silyléthanoléther 30. Parmi les méthodes essayées, l'addition de chlorure de nitronium, la cycloaddition thermique [3+2] d'azotures d'alkoxycarbonyles, ainsi que l'azidation selon Lemieux ont seules permis d'introduire une fonction azotée en C(3) de la 7-oxanorbornanone. Aucune de ces méthodes n'a cependant mené au développement d'un schéma synthétique compétitif par rapport à la bromation du silyléthanoléther, et la substitution subséquente du bromure par l'azoture de césium, avec rétention de configuration.

**e) Intervention des étapes d'échange des groupes protecteurs et de substitution du bromure par l'azoture de sodium.**

Comme l'étape de la synthèse de la désoxypolyoxine C qui présente le moins bon rendement est celle du passage de 104 à 155 (schéma 71), on a imaginé de placer d'abord les acétates sur la molécule 102, et de ne substituer le bromure qu'après coup (schéma 87).

**Schéma 87.** Echange des groupes protecteurs avant la substitution du bromure.



a) 1°  $\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$  conc. 80:19:1; 2°  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, 12h, 4°C, 61%. b)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , THF, 92%. c)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF, puis  $\text{CsN}_3$ , 20°C, 20h, puis  $\text{BnBr}$ , 20°C, 10 min., 35%.

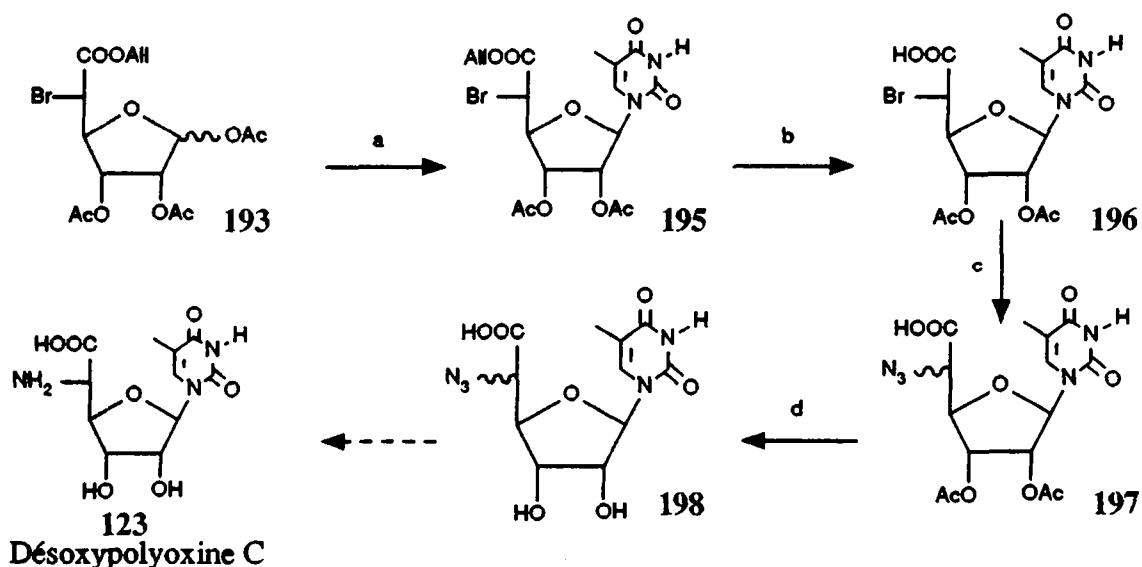
On observe effectivement une légère amélioration du rendement, qui passe à 61% lors de l'échange des groupes protecteurs. L'étape suivante, la formation de l'acide à partir de l'ester, est aisément effectuée au moyen du tétrakis(triphénylphosphine)palladium comme catalyseur et son rendement est élevé (92%). En revanche, l'étape de substitution du bromure par l'azoture avec rétention de configuration est délicate à réaliser. Il faut d'abord neutraliser

l'acide avec exactement un équivalent de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (en présence de trois fonctions acétate, dont deux au moins s'hydrolysent très facilement), puis ajouter l'azoture de césium, et agiter à  $20^\circ\text{C}$  pendant 14h. L'ester benzylique est obtenu avec un rendement de 35% après traitement par le bromure de benzyle. Ce résultat n'est pas très bon, mais l'on conçoit aisément que même dans ces conditions relativement douces, des réactions parasites aient lieu. Le rendement n'est pas amélioré par une réacétylation du mélange brut.

### f) Intervention des étapes de glycosidation et d'échange du bromure par l'azoture.

Afin d'exploiter le meilleur rendement d'échange des groupes protecteurs sur la molécule 102, la dernière combinaison réactionnelle possible est celle qui intercale la glycosidation entre l'échange des groupes protecteurs et la substitution du bromure (schéma 88).

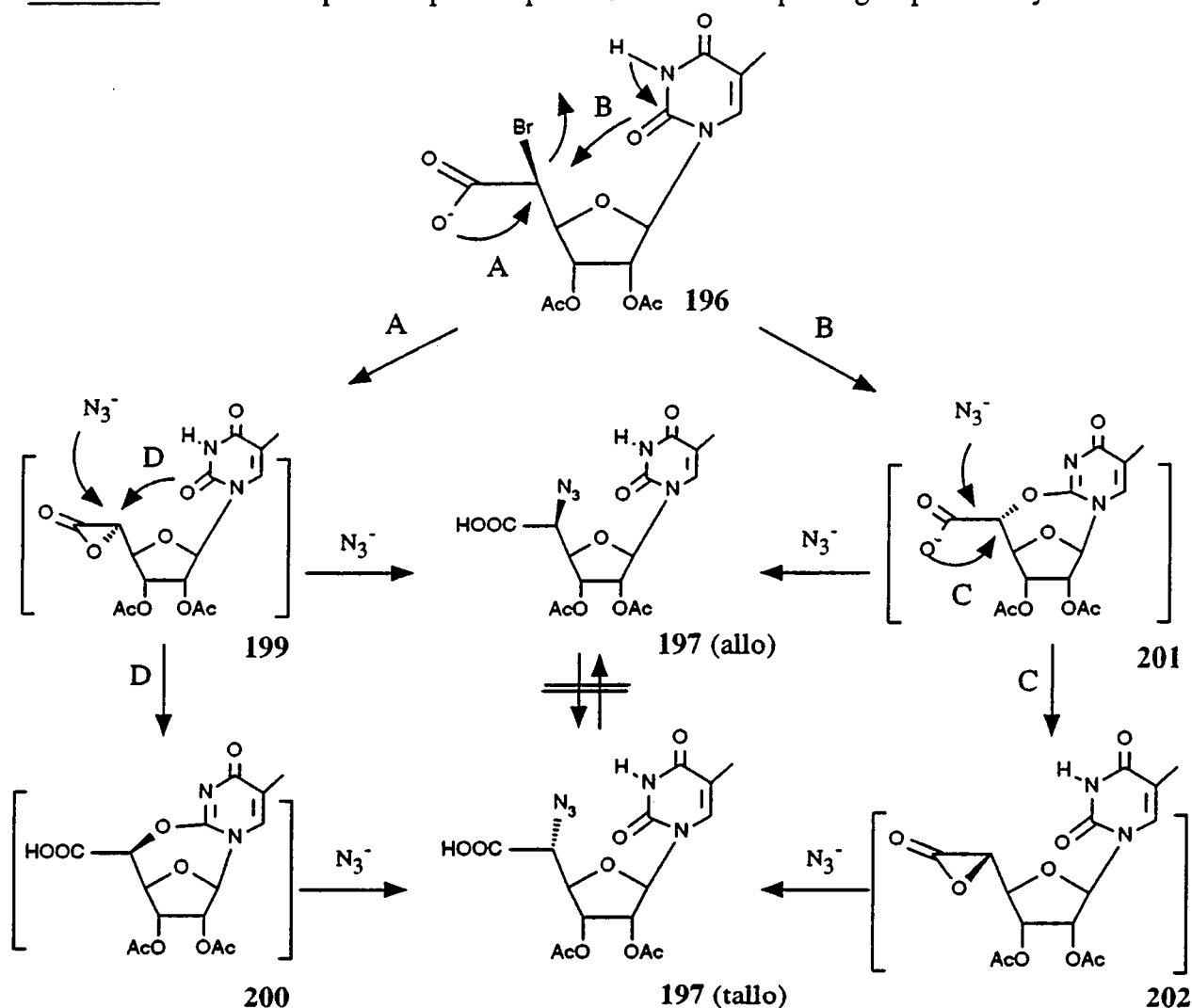
Schéma 88. Glycosidation avant la substitution du bromure.



a) 2,4-bis(triméthylsiloxy)-5-méthylpyrimidine, TMSOTf,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 24h., 75%. b)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , THF, 86%. c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, puis  $\text{NaN}_3$ , DMF,  $60^\circ\text{C}$ , 8h, 89%. d)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 45 min.

Le triacétate 193 a d'abord été glycosidé pour fournir 195 avec un rendement de 75%. Un traitement par le  $\text{Pd}(0)$  permet ensuite de libérer l'acide 196 (86%). Celui-ci est traité dans les conditions de substitution habituelles du bromure par l'azoture. On obtient un mélange des deux stéréomères 197 (89%), le centre C(5) ayant été épimérisé. Pour confirmer ce résultat, une étape supplémentaire a été effectuée. La désacétylation par  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  fournit 198 dont le spectre de RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz) confirme l'épimérisation en C(5). Le mécanisme de l'épimérisation implique peut-être une participation de l'hétérocycle [115] (schéma 89). Nous avons vérifié que le produit analogue non glycosidé 194 et le produit final 197 ne subissent pas d'isomérisation en milieu alcalin.

Schéma 89. Mécanisme possible pour l'épimérisation induite par le groupement thymine.



Dans le cas où l'hétérocycle n'intervient pas, la substitution du bromure a lieu par l'intermédiaire de l' $\alpha$ -lactone **199** pour fournir le produit **197 (allo)** avec rétention de configuration. Si au contraire le groupement thymine intervient dans le mécanisme, il peut faire soit en ouvrant l' $\alpha$ -lactone **199** pour fournir **200**, soit en déplaçant le bromure de **196** pour donner **201**. L'incorporation de l'azoture sur **199** ou **202** mène à une inversion de configuration, alors qu'en réagissant sur **199** ou **201** l'azoture est incorporé avec globalement rétention de configuration du centre C(5).

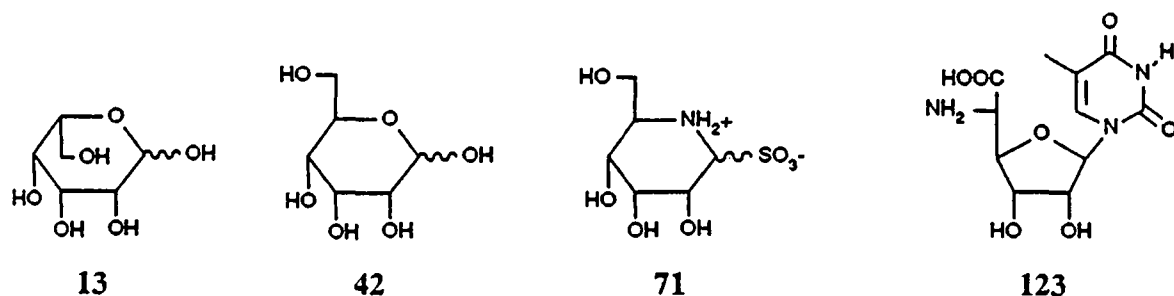
Bien que les différentes modifications testées ne permettent pas de raccourcir la synthèse de la désoxypolyoxine C, elles ont au moins le mérite de montrer qu'il n'est pas possible de développer un schéma réactionnel plus court, en partant de la 7-oxanorbornénone. En cela, elles justifient la voie retenue, et entre autres le passage par des intermédiaires bromés.



## 6. CONCLUSION.

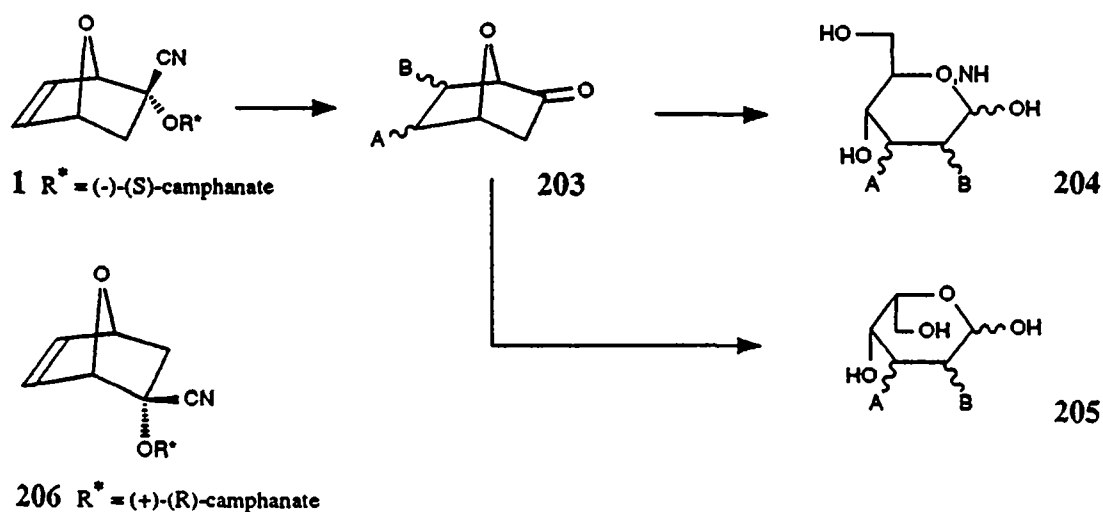
Nous avons développé trois méthodes stéréosélectives de fonctionnalisation du centre C(3) des "sucres nus", par des groupements oxygénés ou azotés.

L'introduction d'une fonction oxygénée sur l'atome de carbone C(3) a été illustrée par les synthèses totales du L-talose 13 et du L-allose 42, alors que la fonctionnalisation par un groupe azoté a été illustré par les synthèses totales de la D-allonojirimycine 71 et de la désoxypolyoxine C 123.



L'adduit selon Diels-Alder du furane et du (1S)-camphanate de 1-cyanovinyle 1 peut être substitué en C(5) et C(6) par différents groupes A et B stéréosélectivement. Notre approche est donc formellement applicable à la synthèse des D-hexoses et des 5-amino-5-désoxy-D-hexoses de type 204 ainsi que des L-hexoses de type 205 (schéma 90).

**Schéma 90.** Synthèse totale des D- et L-hexoses à partir des "sucres nus".



Les énantiomères de 204 et 205 sont accessibles à partir de l'adduit du furane et du (1R)-camphanate de 1-cyanovinyle 206. Des hexofuranoses et hexopyranoses partiellement protégés, ainsi que les acides D- et L-hexouroniques peuvent être synthétisés selon les mêmes principes.

## 7. PARTIE EXPERIMENTALE.

### Remarques générales.

Les réactifs sont des produits commerciaux Fluka, Aldrich ou Merck. Les solvants ont été purifiés et séchés selon les procédures habituelles.

Les séparations chromatographiques en phase liquide ont été effectuées sous pression (chromatographie flash sur gel de silice Merck 7734 ou 9385) ou sur colonne Lobar à basse pression (Merck, Lichroprep Si 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) ou RP-8).

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil SMP-20 de Büchi A.G. (Flawil, Suisse). Les rotations spécifiques ont été déterminées à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés par un spectromètre Perkin-Elmer 1430, les spectres d'absorption dans l'ultraviolet par un spectromètre Hewlett-Packard 8450 A.

Les spectres de RMN du proton ont été mesurés à l'aide des spectromètres Bruker WH 360 FT (360 MHz) et Bruker 250 FT (250 MHz). Les spectres de RMN du carbone ont été enregistrés sur les mêmes appareils, respectivement à 90.55 et 62.9 MHz.

Les spectres de masse ont été enregistrés en impact électronique à 70eV avec les appareils Finnigan 1020 et Nermag R10-10C. Les spectres en ionisation chimique ont été faits avec le spectromètre Nermag R10-10C (gaz ionisant :  $\text{NH}_3$ ).

Les compositions élémentaires ont été analysées par le laboratoire Ilse Beetz à Kronach (Allemagne) ou le Laboratoire Central de Microanalyse du CNRS à Vernaison (France).

Les caractéristiques spectroscopiques des composés racémiques sont identiques à celles des composés optiquement purs. Seul leur point de fusion a été indiqué.

### Description des spectres :

$[\alpha]_D^{25}$  = (solvant, concentration [g/100ml]).

IR (solvant ou KBr) :  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ].

RMN- $^1\text{H}$  (solvant, fréquence) :  $\delta$  [ppm] (multiplicité : s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, constante de couplage, attribution). Le signal du tétraméthylsilane ( $\delta = 0.00$ ), ou le signal du solvant résiduel sont utilisés comme référence interne.

RMN- $^{13}\text{C}$  comme pour RMN- $^1\text{H}$ .

UV solvant :  $\lambda$  max. [nm],  $\epsilon$  [ $\text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ ].

SM (mode d'ionisation) : m/e (intensité par rapport au pic de base [%]). Par défaut, le mode d'ionisation est par impact électronique.

**(-)-L-talose ((-)-13)**

a) 22.5 mg (0.11 mmol) de L-anhydrotalofuranose protégé (-)-34 ont été dissous dans 2 mL de HCl 1N, et laissés reposer pendant 4 jours à 20°C, donnant une solution d'indice de rotation  $[\alpha]_D^{20} = -18.2^\circ$  (H<sub>2</sub>O, c = 1.0). La même expérience répétée avec une concentration molaire identique en L-talose pur (Sigma-Chemie), c'est-à-dire 10 mg par mL, a donné un indice de rotation  $[\alpha]_D^{20} = -21.3^\circ$  (H<sub>2</sub>O, c = 1.0). Ces résultats sont comparables aux valeurs de la littérature [25a] en série D : +17.6° et +21° (H<sub>2</sub>O, c = 1.0).

b) 100 mg (0.49 mmol) du composé (-)-34 sont dissous dans 10 mL de HCl 1N et laissés reposer pendant 3 jours à 20°C. L'acide est ensuite neutralisé par un échangeur d'ions (Amberlite IRA-93, 1.5 g de résine sèche), puis le milieu est filtré et lyophilisé. On obtient après chromatographie sur colonne en phase inverse (Lobar B RP-8, AcOEt / MeOH 10:1, rév. vanilline, Rf((-)-13) = 0.37) 63 mg (71%) de L-talose, qui est caractérisé sous la forme de sa N-méthyl-N-phénylhydrazone (-)-39.

**(±)-DL-Talose ((±)-13)** : même procédé que pour (-)-13 à partir de (±)-34, caractérisation sous la forme de son pentaacétate (±)-18.

(±)-α,β-DL-Pentaacétyltalose ((±)-18)

100 mg (0.49 mmol) d'anhydrotalose (±)-34 sont dissous dans 5 mL d'acide acétique à 80% dans l'eau, et chauffés pendant 8h à 80°C. L'acide et l'eau sont ensuite évaporés et remplacés par 2 mL d'anhydride acétique et 1 mL de pyridine. Après 4 heures d'agitation à 20°C, les réactifs sont évaporés et le résidu chromatographié sur colonne (Lobar B Lichroprep Si 60, AcOEt / EP 1:1, rév. vanilline, Rf((±)-18) = 0.36) pour donner 95 mg (47%) d'une huile incolore cristallisant lentement.

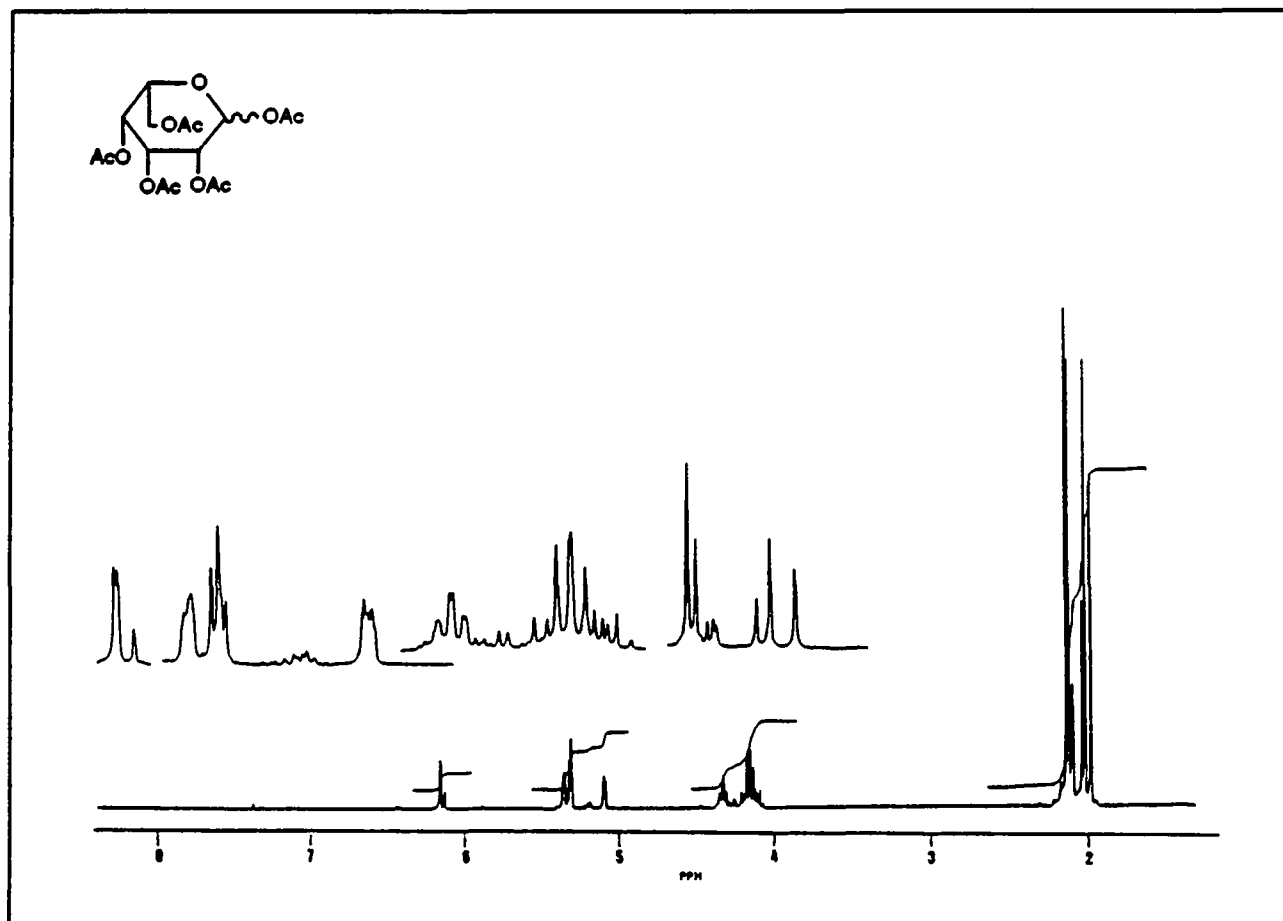
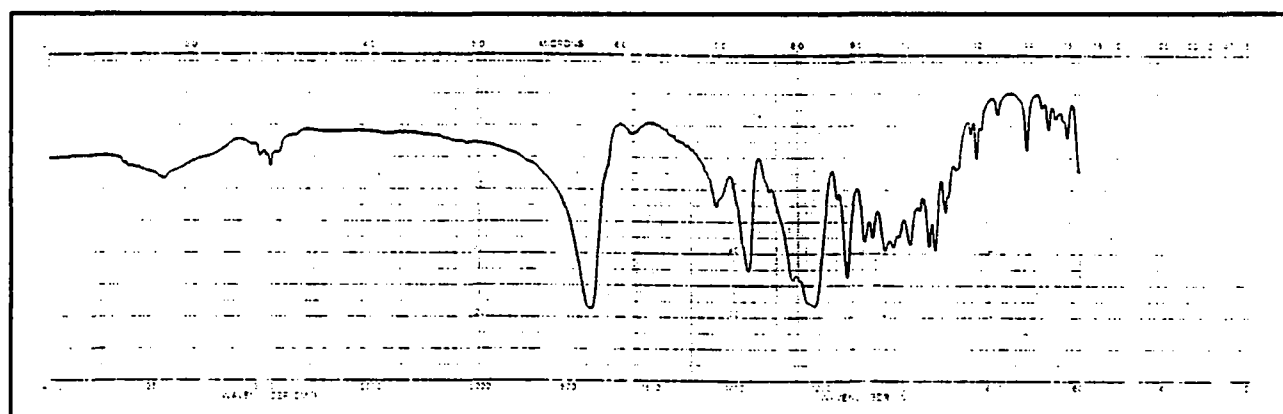
IR (KBr) : 3020, 2965, 1740, 1370, 1215, 1140.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 6.07 [d, J(1,2) = 1.5 Hz, H-C(1)]; 5.29 [dd, J(2,3) = 1.5 Hz, J(1,2) = 1.5 Hz, H-C(2)]; 5.24 [dd, J(2,3) = 1.5 Hz, J(3,4) = 3 Hz, H-C(3)]; 5.03 [dd, J(3,4) = 3 Hz, J(4,5) = 1.5 Hz, H-C(4)]; 4.26 [td, J(5,6) = 7 Hz, J(4,5) = 1.5 Hz, H-C(5)]; 4.08, 4.10 [2dd, J(5,6) = 7 Hz, J<sub>gem</sub> = 13 Hz, 2H-C(6)]; 2.08, 2.08, 2.06, 1.98, 1.94 [5s, 5Ac].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 170.36, 170.06, 169.64, 169.57, 168.0 [5s, 5C=O]; 91.43 [d, J = 179 Hz, C(1)]; 68.78 [d, J = 148 Hz], 66.29 [d, J = 153 Hz], 65.28 [d, J = 156 Hz], 65.16 [d, J = 139 Hz, C(2), C(3), C(4), C(5)]; 61.42 [t, J = 152 Hz, C(6)]; 20.79, 20.69, 20.57, 20.56, 20.49 [5q, J = 130 Hz, 5 CH<sub>3</sub>].

SM : 331 (M<sup>+</sup>-OAc, 6), 242 (29), 200 (15), 169 (23), 157 (41), 115 (100), 103 (57), 98 (94), 81 (30), 73 (33), 45 (55).

Microanalyse : (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>, PM = 390.34 g/mol)  
calculé : C 49.24 % H 5.64 %  
trouvé : C 49.66 % H 5.68 %.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du pentaacétate 18Spectre IR du pentaacétate 18

(-)-2-[[tert-Butyl]diméthylsilyl]oxy]-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-ène ((-)-30)\*).

1 g (5.4 mmol) de cétone (+)-29 est dissous dans 10 mL de DMF sous argon. 2.2 mL (3 éq.) de triéthylamine et 1.38 mL (1.1 éq.) de MTBSTFA y sont ajoutés, et le mélange est agité pendant 15h à 80°C. On peut suivre la réaction par c.c.m. (AcOEt/EP 1:3, rév. vanilline, Rf((-)-30) = 0.68, Rf((-)-29) = 0.20). Le DMF et la triéthylamine sont ensuite évaporés sous vide (0.05 Torr, 50°C). Le silyléther est purifié par chromatographie sur colonne (60g SiO<sub>2</sub> Merck 9385, AcOEt/EP 1:3) pour fournir 1.38 g (85%) d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{23} = -29.4^\circ$  (c = 1.55, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr) : 2930, 2855, 1620, 1470, 1370, 1320, 1260, 1200, 1180, 1065, 845.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 4.82 [d, J(3,4) = 2 Hz, H-C(3)]; 4.69 [dd, J(3,4) = 2 Hz, J(4,1) = 1 Hz, H-C(4)]; 4.54, 4.48 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5), H-C(6)]; 4.29 [d, J(1,4) = 1 Hz, H-C(1)]; 1.50, 1.35 [2s, Me<sub>2</sub>C]; 0.91 [s, Me<sub>3</sub>C]; 0.19, 0.16 [2s, Me<sub>2</sub>Si].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 162.06 [s, C(2)]; 115.71 [s, C<sub>quat</sub>]; 102.01 [d, J = 173 Hz, C(3)]; 82.30 [d, J = 162 Hz], 81.70 [2d, J = 167 Hz], 79.53 [d, J = 161 Hz, C(1), C(4), C(5), C(6)]; 26.32, 25.65 [2q, J = 127 Hz, Me<sub>2</sub>C]; 25.40 [3q, J = 125 Hz, Me<sub>3</sub>C]; 18.01 [s, C<sub>quat</sub>]; -4.88, -5.14 [2s, Me<sub>2</sub>Si].

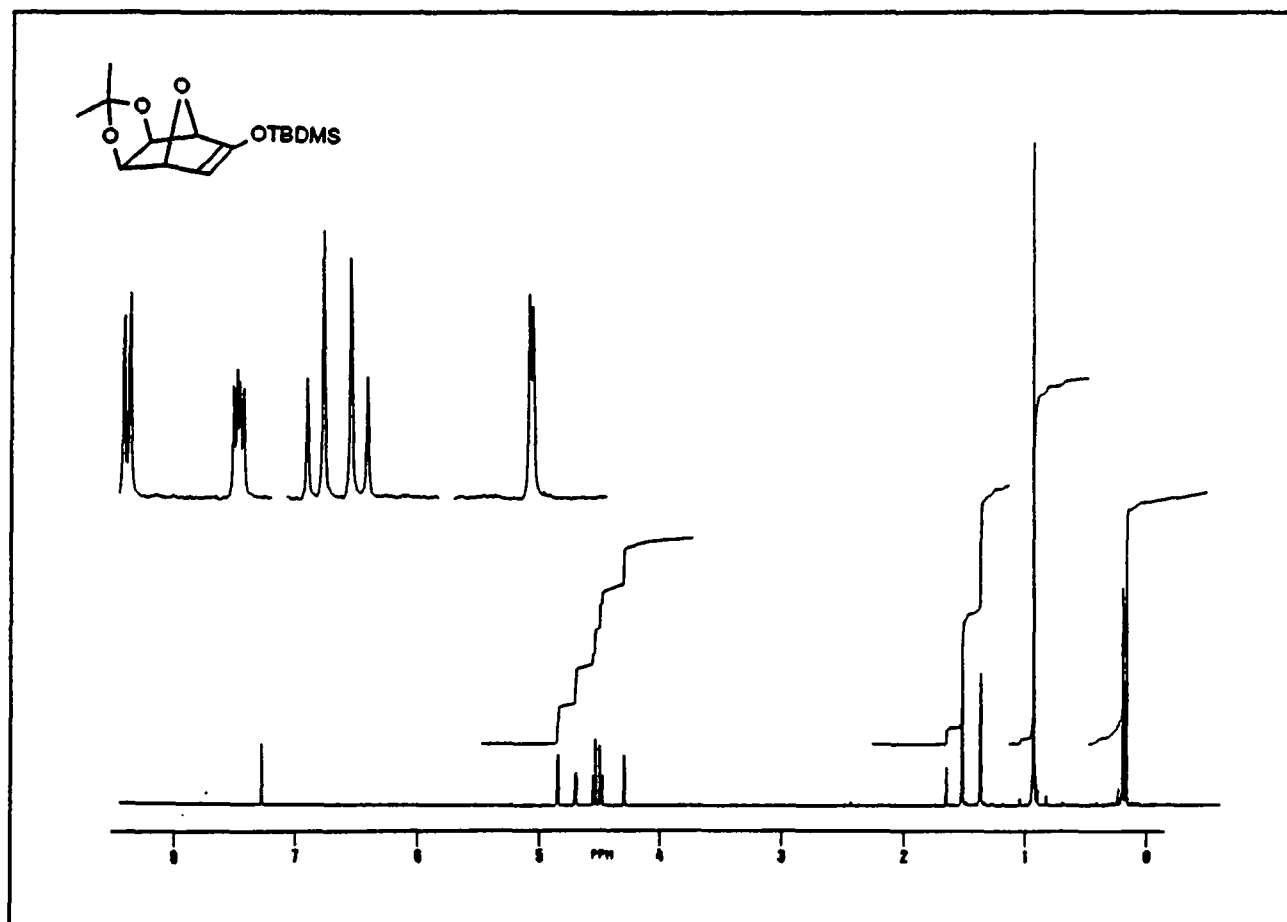
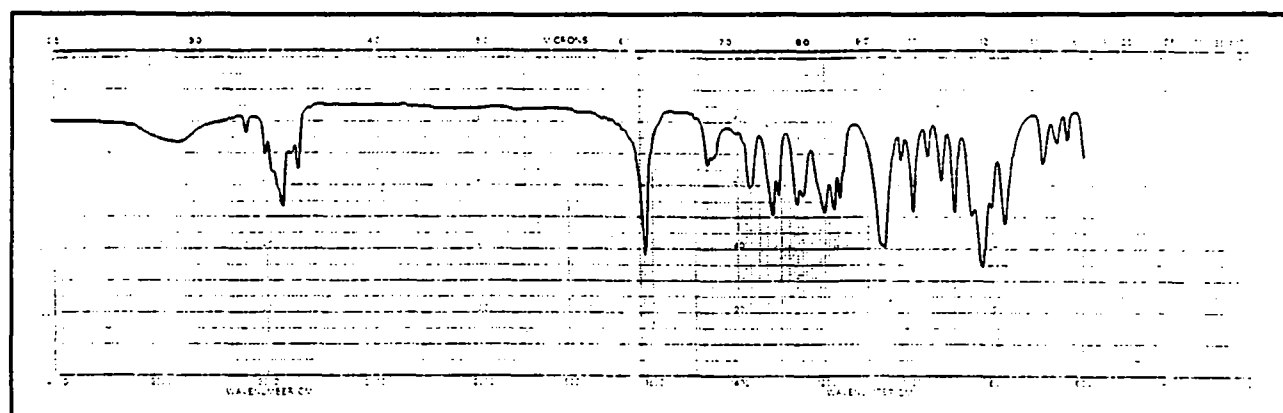
SM : 198 (6), 142 (13), 141 (16), 100 (100), 85 (46), 75 (36), 73 (36), 59 (21), 57 (28), 56 (29), 45 (21).

Microanalyse	:	(C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> Si, PM = 298.34 g/mol)
calculé	:	C 60.36 % H 8.78 % Si 9.41 %
trouvé	:	C 60.72 % H 8.80 % Si 10.20 %

(+)-2-[[tert-Butyl]diméthylsilyl]oxy]-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-ène ((+)-30) : même procédure que pour (-)-30 à partir de (-)-29, huile incolore,  $[\alpha]_D^{25} = +29.0^\circ$  (c = 1.44, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

(±)-2-[[tert-Butyl]diméthylsilyl]oxy]-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-ène ((±)-30) : même procédure que pour (-)-30 à partir de (±)-29, huile incolore prenant en masse, PF = 49.5-50.5°C.

\*) Ce produit a été synthétisé pour la première fois dans notre laboratoire par R. M. Bimwala.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'éther d'énol 30Spectre IR de l'éther d'énol 30

(+)-(1R,3S,4S,5S,6R)-3-exo-Bromo-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptan-2-one ((+)-31).

1g (3.3 mmol) de silylénoléther (-)-30 sont dissous dans 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, auxquels sont additionnés lentement une solution de Br<sub>2</sub> (0.19 mL, 1.1 éq) dans 5 mL du même solvant, à -50°C. Après avoir laissé remonter la température à 0°C, le brome excédentaire est évaporé avec le solvant. Le solide obtenu peut être purifié par chromatographie sur colonne (60g SiO<sub>2</sub> Merck 7734, AcOEt / EP 1:3, rév. vanilline, Rf((+)-31) = 0.48) pour fournir après recristallisation dans un mélange AcOEt / EP 690 mg (78%) de cristaux blancs, PF = 144.5-145.5°C. On observe parallèlement à la formation de bromocétone (+)-31 un peu de dérivé dibromé 35. Ces deux produits bruts peuvent être utilisés directement dans l'étape d'oxydation.

$[\alpha]_D^{23} = +241.7^\circ$  (c = 1.12, CHCl<sub>3</sub>).

IR (KBr) : 2990, 2940, 1780, 1380, 1275, 1205, 1140, 1065.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 4.75 [d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(1)]; 4.58, 4.53 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5), H-C(6)]; 4.45 [d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(4)]; 3.71 [s, H-C(3)]; 1.51, 1.33 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 203.1 [s, C(2)]; 114.8 [s, C<sub>quat</sub>]; 86.5, 83.5 [2d, J = 173 Hz], 80.6 [d, J = 159 Hz], 77.8 [d, J = 160 Hz, C(1), C(4), C(5), C(6)]; 39.7 [d, J = 128 Hz, C(3)]; 25.8, 25.3 [2q, J = 125 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

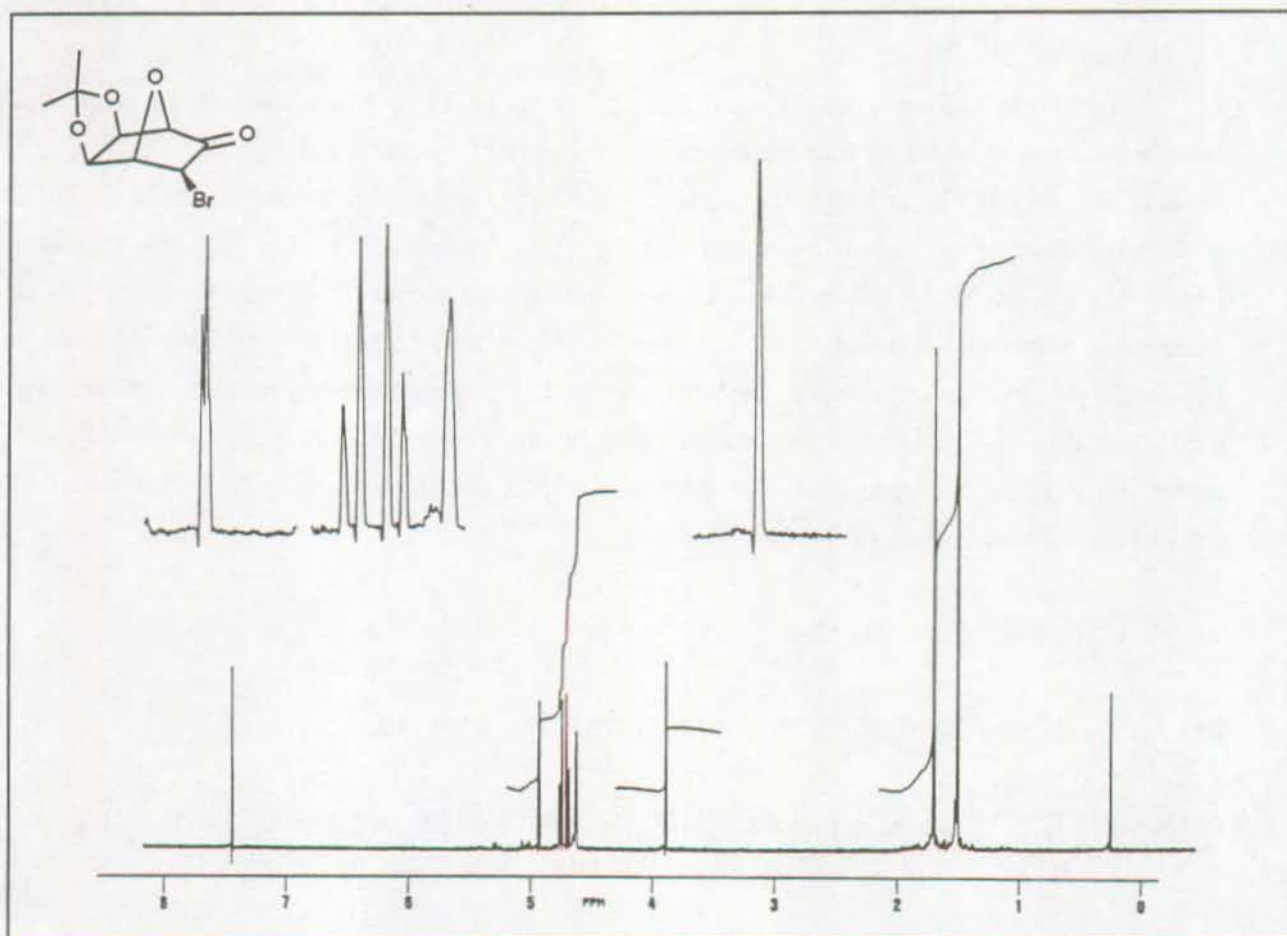
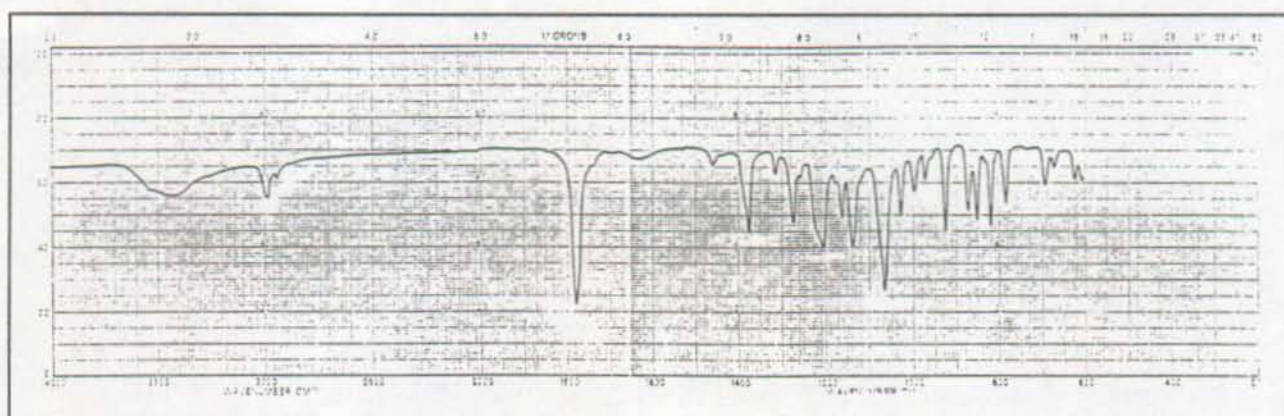
SM : 249 (16, M<sup>+</sup>-15), 247 (16, M<sup>+</sup>-15), 183 (24), 165 (48), 125 (38), 97 (100), 85 (51), 59 (69), 55 (72).

UV : EtOH :  $\lambda = 210$  nm,  $\epsilon_{\text{final}} = 850$  .

Microanalyse	:	(C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>4</sub> , PM = 263.09 g/mol)
calculé	:	C 41.09 % H 4.21 % Br 30.37 %
trouvé	:	C 41.17 % H 4.27 % Br 30.42 %

(±)-(1R,3S,4S,5S,6R)-3-exo-Bromo-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptan-2-one ((±)-31) : même procédure que pour (-)-31 à partir de (±)-30, cristaux incolores, PF = 153-154.5°C (déc.).



Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la cétone 31Spectre IR de la cétone 31

(-)-5-Bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranurono-6,1-lactone ((-)-32).

Dans un tricol muni d'un thermomètre, on ajoute à 0°C, en 30 minutes, 1.2 mL (26 mmol) d'eau oxygénée à 90% à une solution d'anhydride trifluoroacétique (4.4 mL, 31 mmol) dans 6.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre.

Après une heure d'agitation, cette solution (4 éq. de TFPAA) est additionnée au produit brut de bromation de 2.02 g (6.8 mmol) de silylénoéthère (-)-30 et à 1.8 g (2 éq.) de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> dans 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. On laisse ensuite la température remonter lentement à 20°C, et agite pendant 18h. On peut suivre la réaction par c.c.m. (AcOEt / EP 1:2, rév. vanilline, Rf((+)-31) = 0.48, Rf((-)-32) = 0.45). Lorsque celle-ci est terminée, l'excès de peroxyde est détruit par adjonction d'une sol. aq. sat. de NaHSO<sub>3</sub> à 0°C. La phase organique est séparée puis lavée par 2x20 mL d'une sol. de NaCl à 15%. Les phases aqueuses réunies sont extraites par 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les extraits sont rassemblés, séchés (MgSO<sub>4</sub>) et le solvant est évaporé. Après purification par trituration dans l'hexane à 0°C, on obtient 1.89 g (89 % à partir de (-)-30) de cristaux blancs, PF = 159-161°C.

$[\alpha]_D^{20} = -16.1^\circ$  (c = 1.52, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr) : 3030, 2990, 2930, 1750, 1370, 1205, 1105, 1085.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 5.82 [s, H-C(1)]; 4.83, 4.69 [2d, J(2,3) = 8.5 Hz, H-C(2), H-C(3)]; 4.74 [s, H-C(4)]; 4.30 [s, H-C(5)]; 1.48, 1.34 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

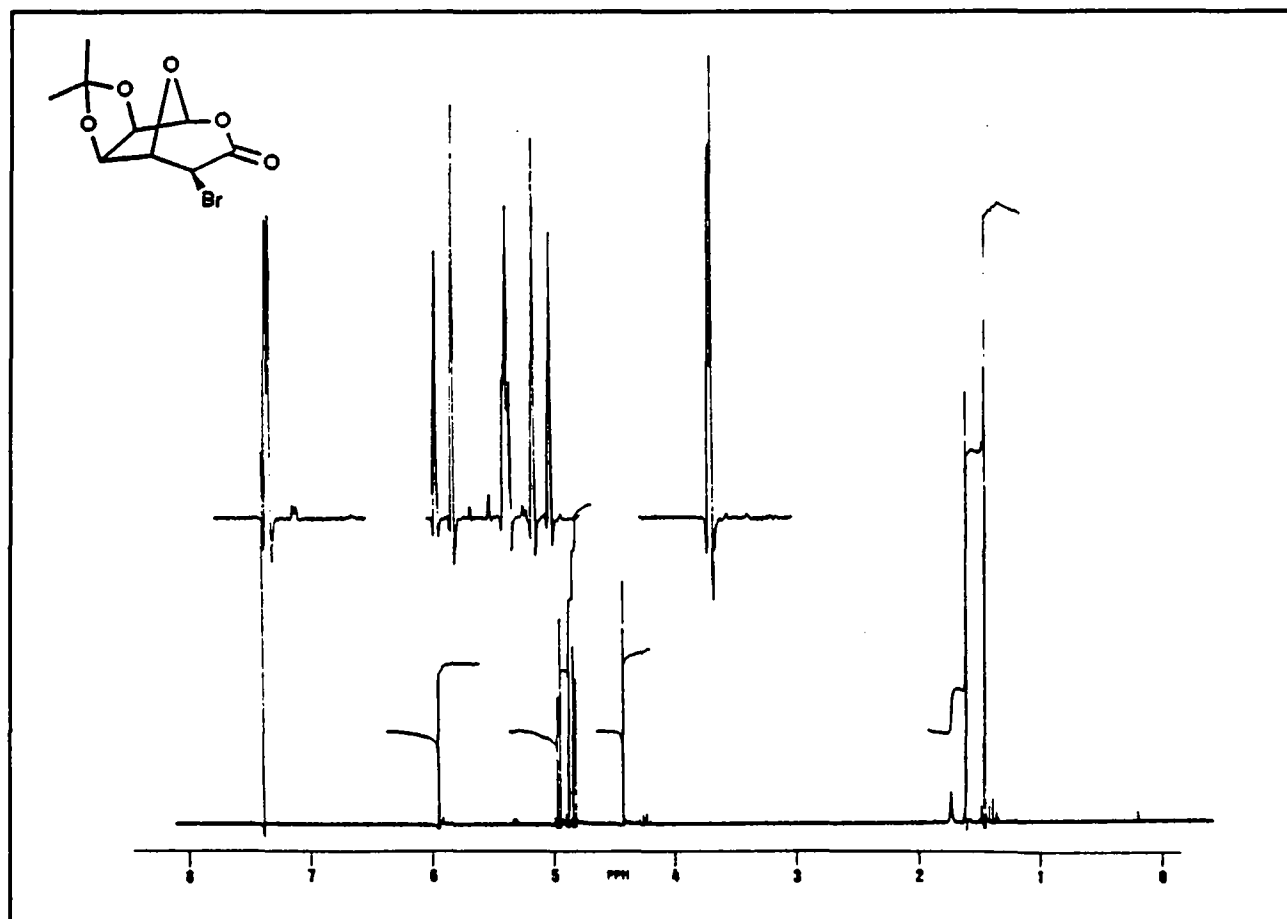
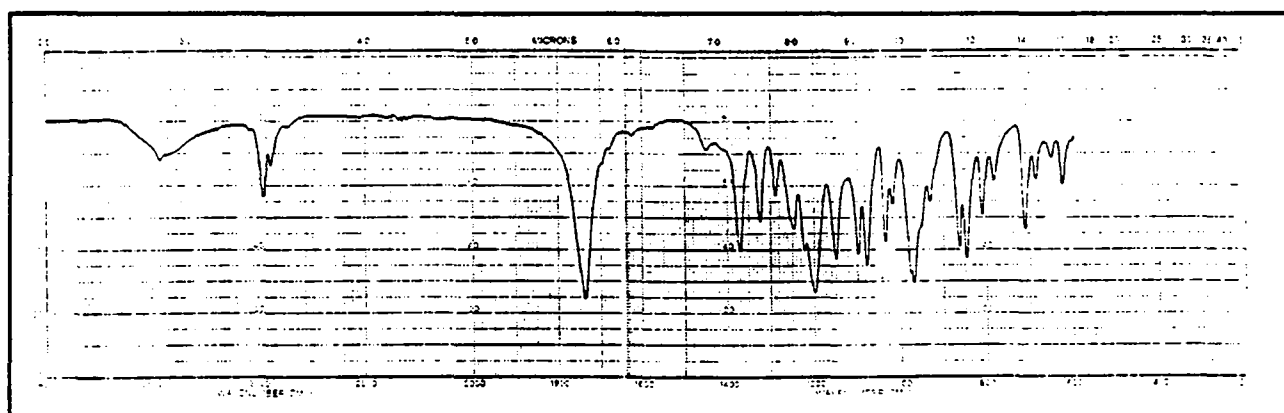
RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 161.9 [s, C(6)]; 114.4 [s, C<sub>quat</sub>]; 103.9 [d, J = 192 Hz, C(1)]; 85.4, 79.7 [2d, J = 160 Hz], 83.5 [d, J = 180 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 38.7 [d, J = 155 Hz, C(5)]; 25.9, 25.1 [2q, J = 126 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : 265 (20, M<sup>+</sup>-15), 263 (48, M<sup>+</sup>-15), 129 (29), 85 (81), 59 (100).

UV : EtOH, λ = 210 nm, ε<sub>final</sub> = 1060; isoctane, λ = 210 nm, ε<sub>final</sub> = 950.

Microanalyse	:	(C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>5</sub> , PM = 279.09 g/mol)
calculé	:	C 38.73 % H 3.97 % Br 28.63 %
trouvé	:	C 38.77 % H 3.86 % Br 28.67 %.

(±)-5-Bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranurono-6,1-lactone ((±)-32) : même procédure que pour (-)-32 à partir de (±)-30, cristaux blancs de PF = 177-179°C.

**Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la lactone 32****Spectre IR de la lactone 32**

(-)-1,5-anhydro-2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-talofuranuronate de méthyle ((-)-33).

500 mg (1.8 mmol) de bromolactone (-)-32 sont dissous dans 30 mL de méthanol saturé en  $K_2CO_3$  et agités à température ambiante pendant 45 min. La réaction peut être suivie par c.c.m. (AcOEt / EP 1:2, rév. vanilline,  $R_f((-)-32) = 0.52$ ,  $R_f((-)-33) = 0.28$ ). Après dilution par 100 mL d'eau, le produit est extrait par 100 mL, puis 2x50 mL de  $CH_2Cl_2$ . Les extraits sont réunis et séchés ( $MgSO_4$ ), puis le solvant est évaporé; on obtient après recristallisation dans l'éther 390 mg (95%) de cristaux blancs, PF = 98-100°C.

$[\alpha]_D^{23} = -14.3^\circ$  (c = 1.1,  $CH_2Cl_2$ ).

IR (KBr) : 2980, 2960, 1730, 1440, 1380, 1270, 1205, 1090, 1020.

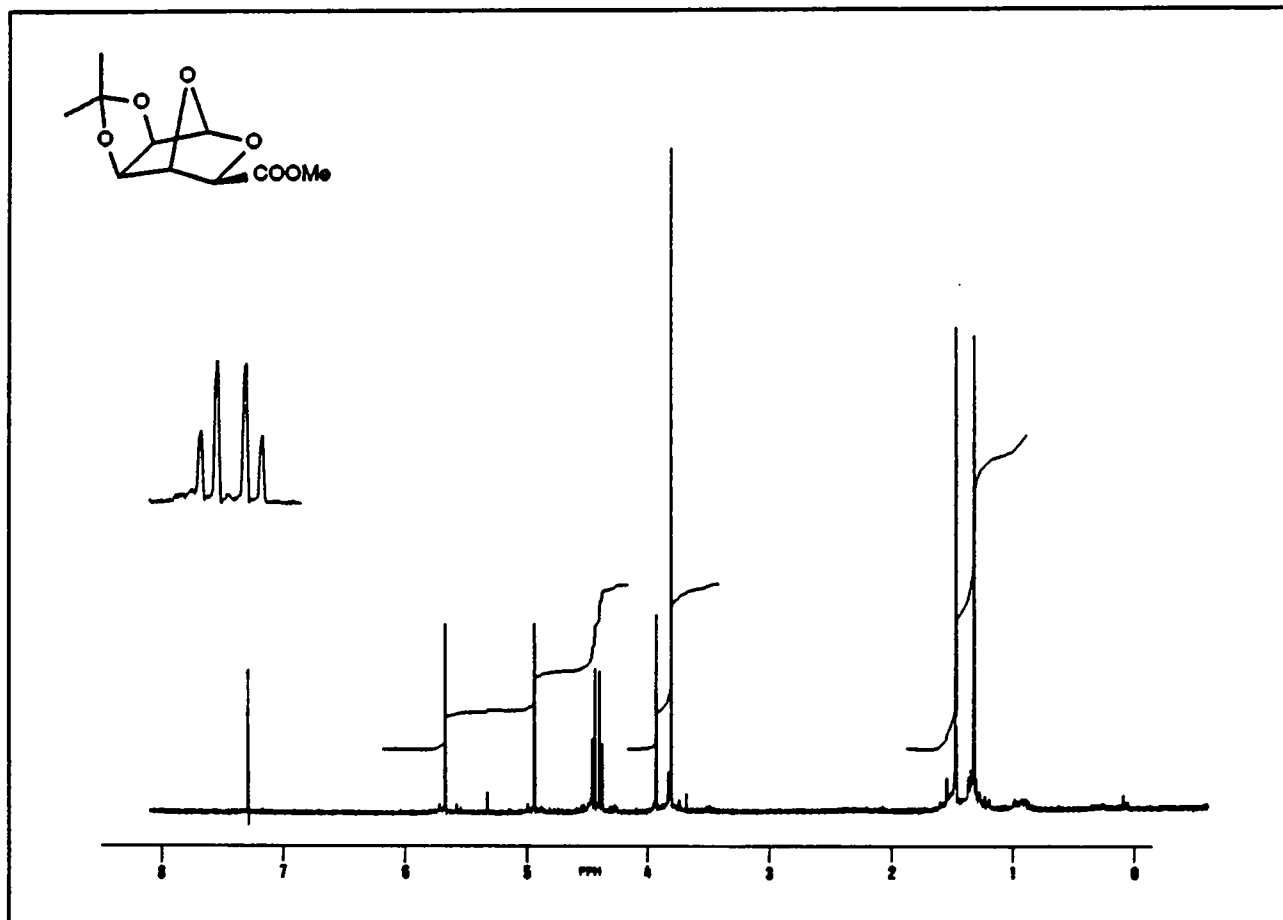
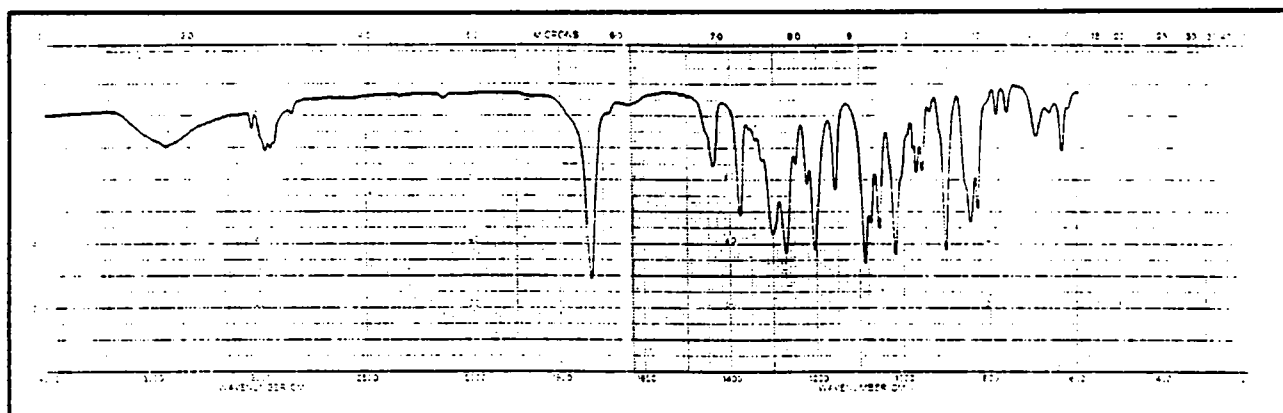
RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ , 360 MHz) : 5.65 [s, H-C(1)]; 4.91 [s, H-C(4)]; 4.44, 4.38 [2d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2,3)]; 3.91 [s, H-C(5)]; 3.79 [s, ROOCH<sub>3</sub>]; 1.45, 1.30 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN- $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 90 MHz) : 169.50 [s, C(6)]; 113.13 [s, C<sub>quat</sub>]; 101.04 [d, J = 176 Hz, C(1)]; 81.04 [d, J = 165 Hz], 80.96 [d, J = 163 Hz], 79.00 [d, J = 170 Hz], 71.30 [d, J = 154 Hz, C(2), C(3), C(4), C(5)]; 52.57 [q, J = 148 Hz, ROOCH<sub>3</sub>]; 25.94, 25.47 [2q, J = 128 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : 215 (6, M<sup>+</sup>-15), 144 (5), 127 (10), 126 (10), 112 (12), 98 (32), 85 (32), 71 (77), 59 (100).

Microanalyse	:	(C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> , PM = 230.22 g/mol)
calculé	:	C 52.17 % H 6.13 %
trouvé	:	C 52.27 % H 6.17 %.

( $\pm$ )-1,5-anhydro-2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-talofuranuronate de méthyle (( $\pm$ )-33) : même procédure que pour (-)-33 à partir de ( $\pm$ )-32, cristaux blancs, PF = 134.5-135°C.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester 33Spectre IR de l'ester 33

(-)-1,5-Anhydro-2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-talofuranose ((-)-34)

790 mg (3.66 mmol) d'ester (-)-33 sont dissous dans 20 mL de THF anhydre. Une suspension de 280 mg (2 éq.) de  $\text{LiAlH}_4$  y est ajoutée lentement. Après 15 min. à 20°C, l'excès de réactif est détruit par du méthanol, puis le milieu filtré sur Celite. Le filtre est lavé par 2x10 mL d'AcOEt, puis les solvants sont distillés. La gélatine formée est dissoute dans HCl 1N, en présence de 20 mL d'AcOEt. Le produit est extrait par 5x20 mL d'AcOEt, puis les extraits sont rassemblés, séchés ( $\text{MgSO}_4$ ), et le solvant distillé. Le résidu est sublimé (0.01 Torr, 70°C) et fournit 569 mg (82%) d'un solide blanc, PF = 67-70°C.

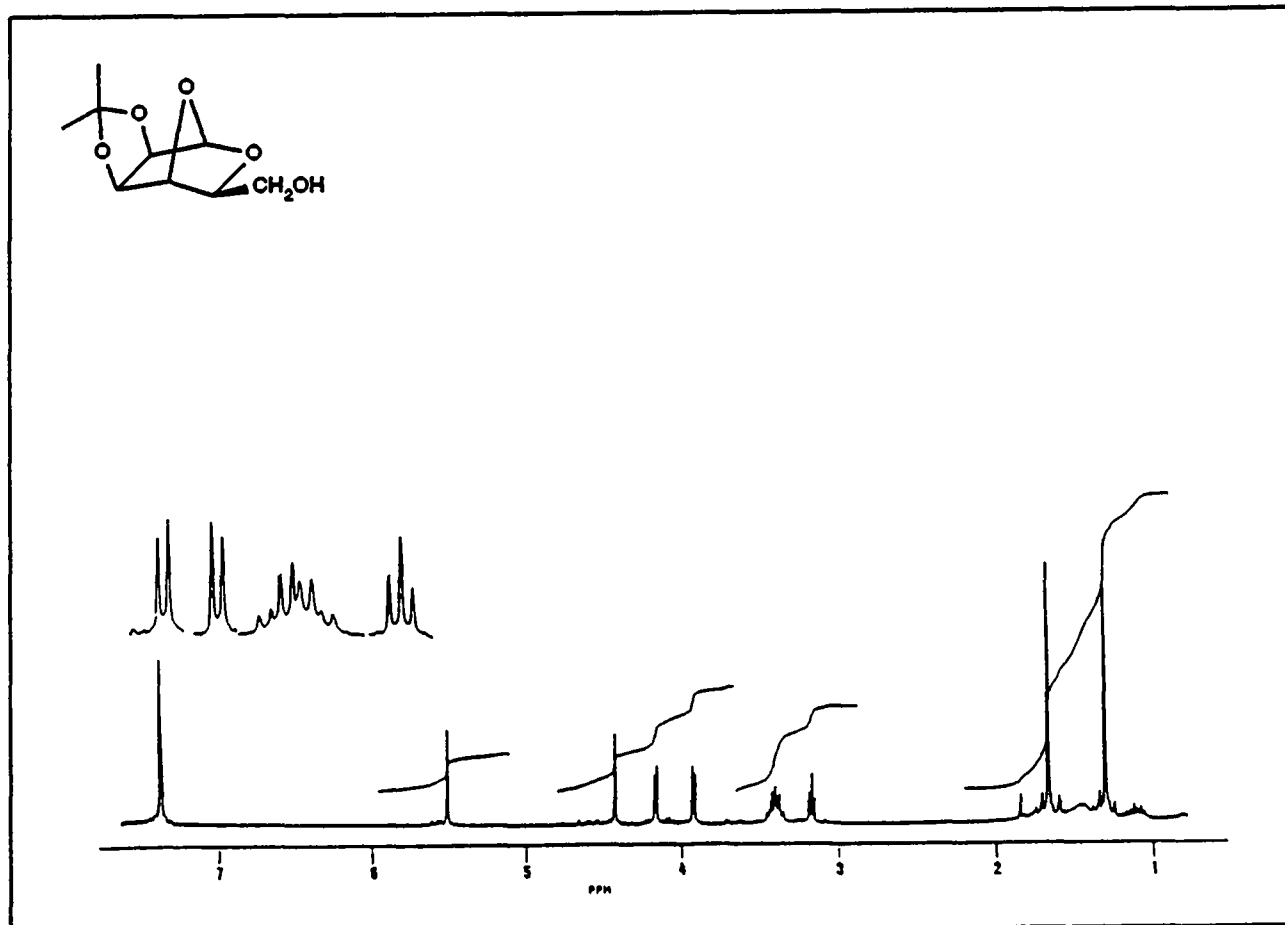
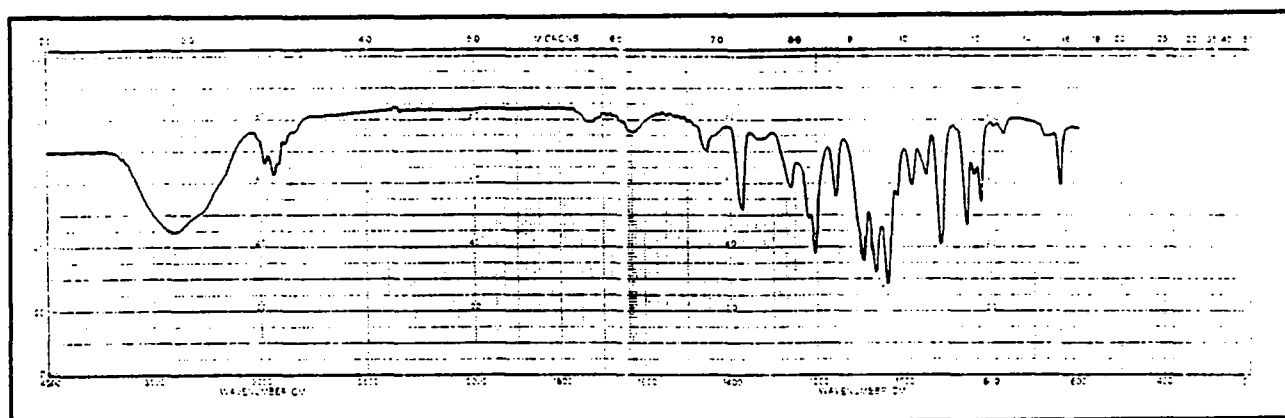
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.9^\circ$  (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr) : 3600 - 3200, 2990, 2970, 1370, 1205, 1090, 1065, 1040, 915.

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 360 MHz) : 5.46 [s, H-C(1)]; 4.38 [s, H-C(4)]; 4.12, 3.89 [2d, J(2,3) = 5.5 Hz, H-C(2), H-C(3)]; 3.40, 3.33 [2dd, J(5,6) = 6 Hz,  $J_{\text{gem}} = 11$  Hz, 2 H-C(6)]; 3.12 [t, J(5,6) = J(5,6') = 6 Hz, H-C(5)]; 2.20 [s, OH]; 1.69, 1.26 [2s, 2 $\text{CH}_3$ ].

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6 / \text{CDCl}_3$  1:10, 360 MHz) : 112.6 [s,  $\text{C}_{\text{quat}}$ ]; 100.16 [d, J = 181 Hz, C(1)]; 81.26, 79.13 [2d, J = 161 Hz]; 78.63 [d, J = 165 Hz]; 73.50 [d, J = 151 Hz, C(2), C(3), C(4), C(5)]; 63.04 [t, J = 144 Hz, C(6)]; 25.86, 25.24 [2q, J = 127 Hz, 2 $\text{CH}_3$ ].

Ce produit a été complètement caractérisé sous la forme de son acétate 38.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'alcool 34Spectre IR de l'alcool 34

(±)-2-Bromo-3-exo-bromo-2-[[tert-butyl]diméthylsilyl]oxy]-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane ((±)-35)\*.

100 mg (0.33 mmol) de silylénoléther (±)-30 sont dissous dans 1 mL de CCl<sub>4</sub>, à -20°C. Une solution de brome (19 µL, 1.1 éq.) dans 5 mL de CCl<sub>4</sub> anhydre y est ajoutée goutte à goutte. Dès la fin de l'addition, le solvant et l'excès de brome sont évaporés au Rotavap. Le résidu est chromatographié sur colonne (20g SiO<sub>2</sub> Merck 7734, 0°C, AcOEt/EP 1:2, Rf((±)-35) = 0.69, Rf((±)-31 = 0.48). On obtient 53 mg (35%) de dérivé dibromé (±)-35 après recristallisation dans l'hexane, sous la forme de cristaux blancs instables à t.a., PF > 100°C (déc.). Une deuxième fraction fournit 37 mg (40%) de bromocétone (±)-31.

IR (KBr) : 2920, 2850, 1465, 1365, 1300, 1155, 1215, 1090.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 4.71, 4.23 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5), H-C(6)]; 4.55 [d, J(3,4) = 1 Hz, H-C(4)]; 4.36 [d, J = 1 Hz, H-C(3)]; 3.45 [s, H-C(1)]; 1.23, 1.05 [2s, Me<sub>2</sub>C]; 0.56 [2s, Me<sub>3</sub>C]; 0.03, 0.02 [2s, Me<sub>2</sub>Si].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 115.2 [C<sub>quat</sub>]; 92.0, 90.6, 81.0, 77.9 [C(1), C(4), C(5), C(6)]; 55.4 [C(2)]; 38.5 [C(3)]; 23.4 [3CH<sub>3</sub>]; 23.8, 23.1 [2CH<sub>3</sub>]; 14.9 [C<sub>quat</sub>]; -0.66, -0.67 [2CH<sub>3</sub>].

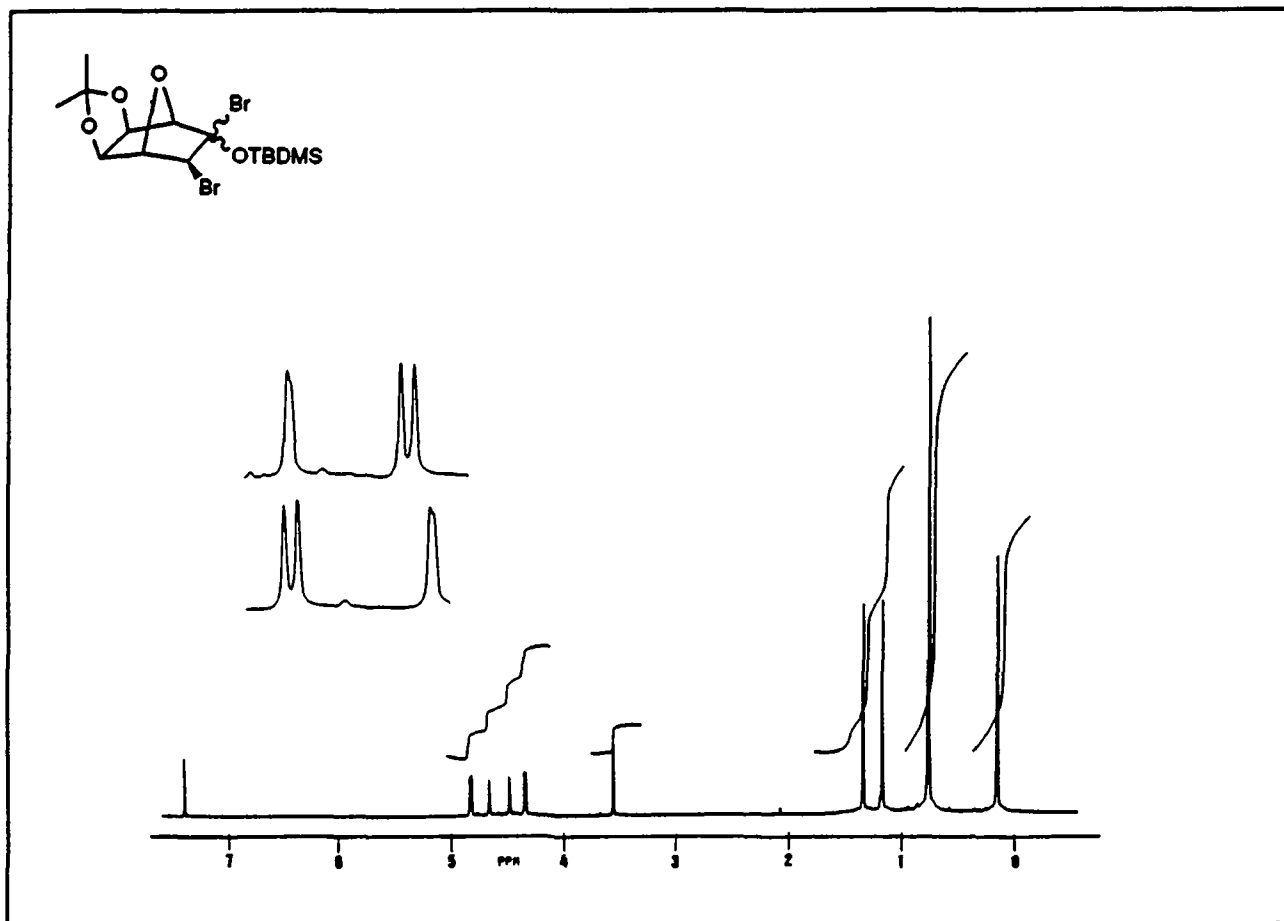
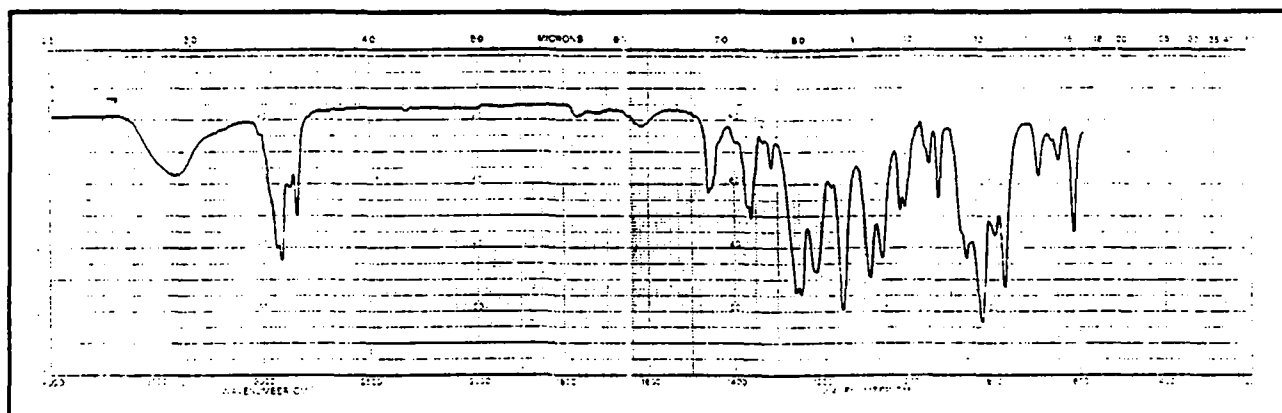
SM : 401 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>, 3), 165 (11), 139 (23), 57 (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>, 100), 56 (99).

UV : EtOH : λ = 210 nm, ε<sub>final</sub> = 2720; isoocane : λ = 210 nm, ε<sub>final</sub> = 3270.

Microanalyse	:	(C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si, PM = 458.28 g/mol)
calculé	:	C 39.31 % H 5.72 %
trouvé	:	C 39.35 % H 5.75 %

\*) La configuration relative du centre C(2) n'a pas été déterminée.



Spectre RMN-<sup>1</sup>H du composé 35Spectre IR du composé 35

(±)-5-Bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-DL-allofuranuronate de méthyle ((±)-36).

100 mg (0.36 mmol) de bromolactone (±)-32 sont dissous dans 5 mL de méthanol en présence de 10 mg (0.33 éq.) de NaHCO<sub>3</sub>. La réaction peut être suivie par c.c.m. (AcOEt / EP 1:2, rév. vanilline, Rf((±)-32) = 0.45, Rf((±)-36) = 0.30). Après 2h d'agitation, l'hémiacétal (±)-36 est extrait par 3x20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, après dilution de la solution par 50 mL d'eau. Les extraits sont rassemblés, séchés (MgSO<sub>4</sub>), puis le solvant est évaporé. On obtient après recristallisation dans l'éther 109 mg (98%) de cristaux blancs, PF = 105.5-107°C.

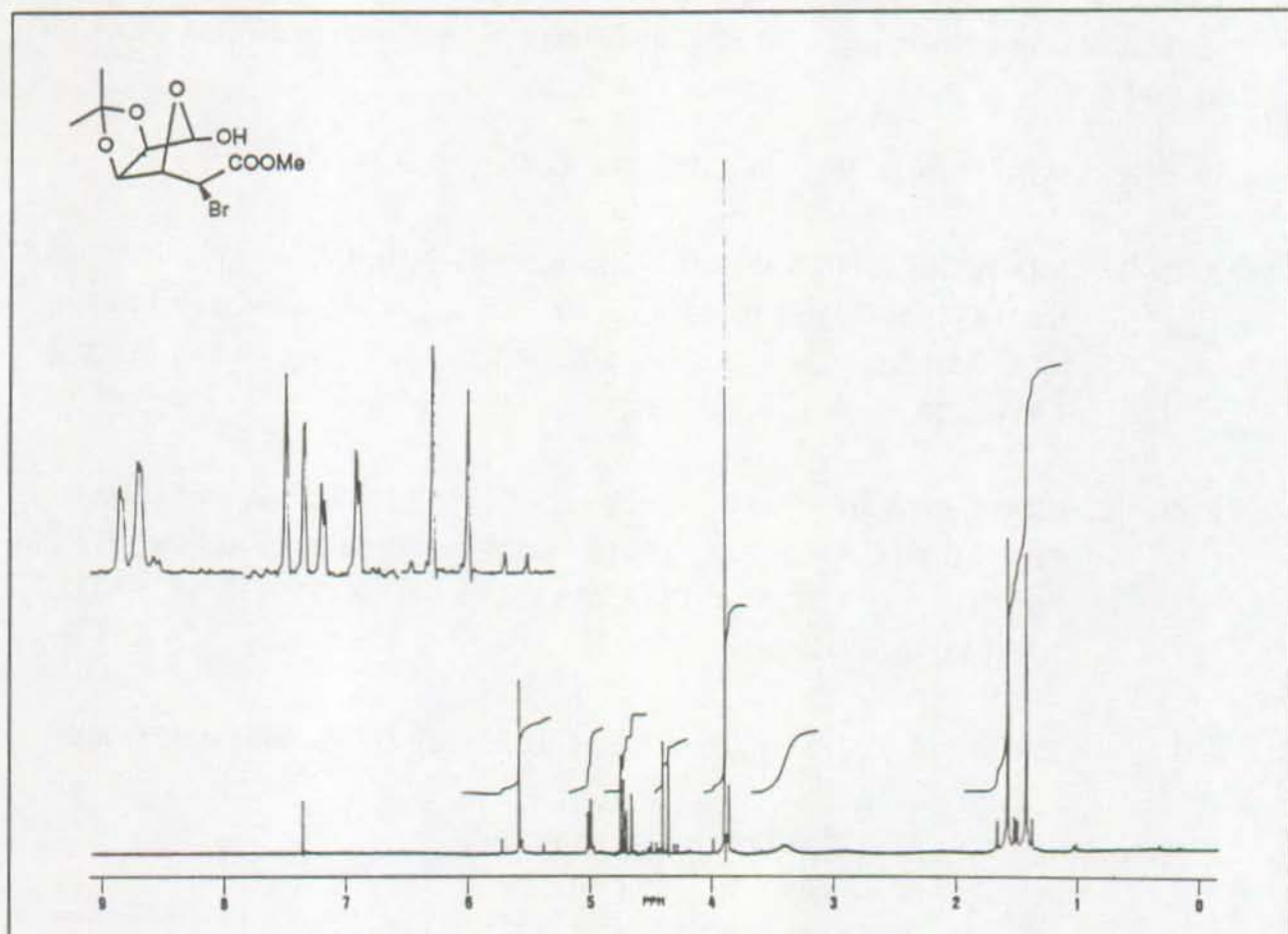
IR (KBr) : 3410, 2980, 2950, 1730, 1430, 1370, 1345, 1280, 1140, 1075.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 5.53 [s, H-C(1)]; 4.94 [dd, J(2,3) = 6 Hz, J(3,4) = 1 Hz, H-C(3)]; 4.68 [d, J(3,2) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.62 [dd, J(4,3) = 1 Hz, J(4,5) = 11.5 Hz, H-C(4)]; 4.33 [d, J(4,5) = 11.5 Hz, H-C(5)]; 3.83 [s, ROOCH<sub>3</sub>]; 2.90 [s, OH]; 1.51, 1.36 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

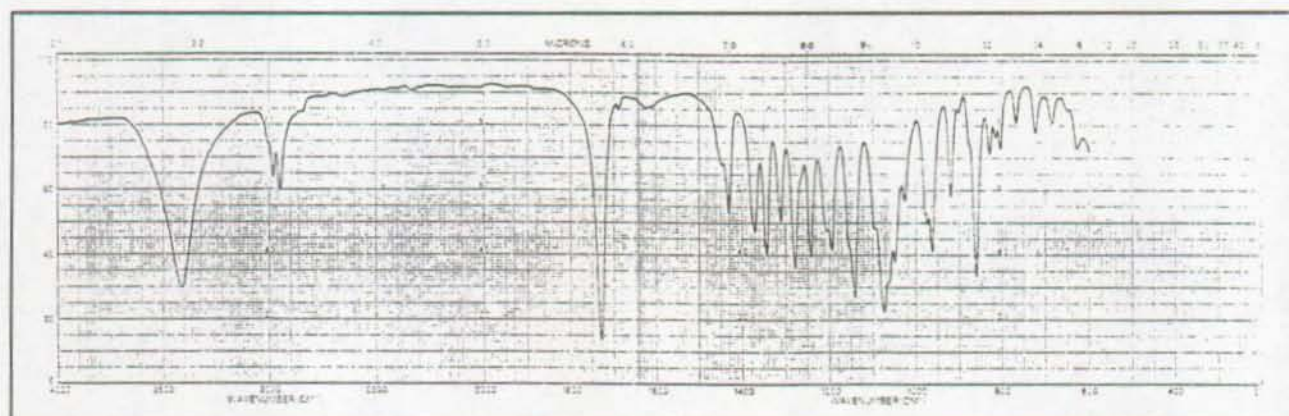
RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 168.61 [s, C(6)]; 113.11 [s, C<sub>quat</sub>]; 103.17 [d, J = 179 Hz, C(1)]; 87.54 [d, J = 173 Hz, C], 85.53 [d, J = 160 Hz]; 82.75 [d, J = 157 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 53.14 [q, J = 148 Hz, ROOCH<sub>3</sub>]; 44.80 [d, J = 158 Hz, C(5)]; 26.47, 25.05 [2q, J = 128 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : 297 (15, M<sup>+</sup>-15), 295 (17, M<sup>+</sup>-15), 254 (4), 252 (4), 173 (9), 155 (24), 127 (29), 59 (100).

Microanalyse	:	(C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>6</sub> , PM = 311.13 g/mol)								
calculé	:	C	38.60	%	H	4.86	%	Br	25.68	%
trouvé	:	C	38.70	%	H	4.85	%	Br	25.53	%

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester 36

## Spectre IR de l'ester 36



(±)-6-O-Acétyl-1,5-anhydro-2,3-O-isopropylidène-α-L-talofuranose ((±)-38).

100 mg (0.495 mmol) d'alcool (±)-34 sont dissous dans 3 mL d'anhydride acétique et 2 mL de pyridine, puis agités pendant 4h à 20°C. Après évaporation des réactifs, (±)-38 est recristallisé dans un mélange Et<sub>2</sub>O / EP pour donner 106 mg (92 %) de cristaux blancs, PF = 81.5-84°C.

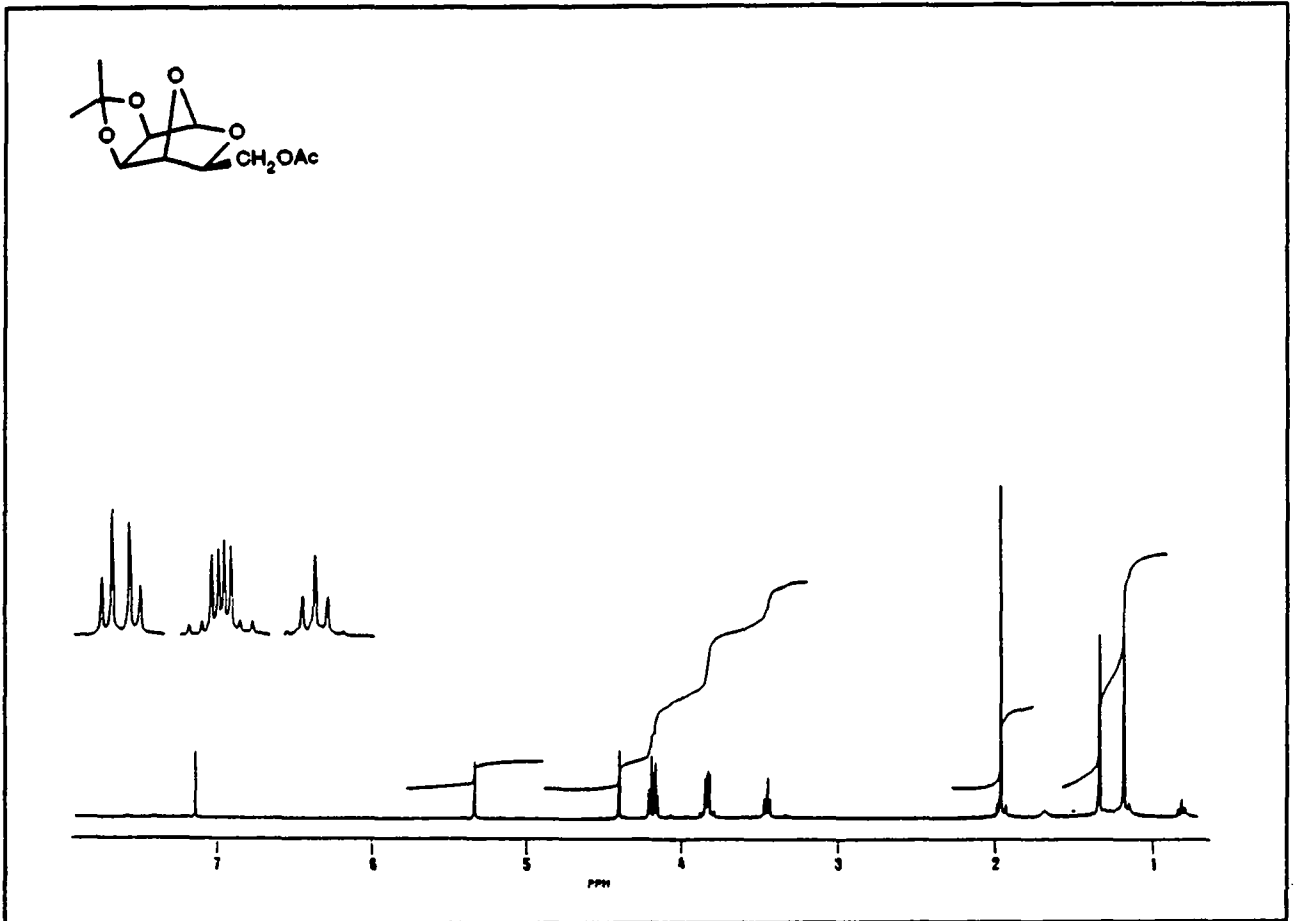
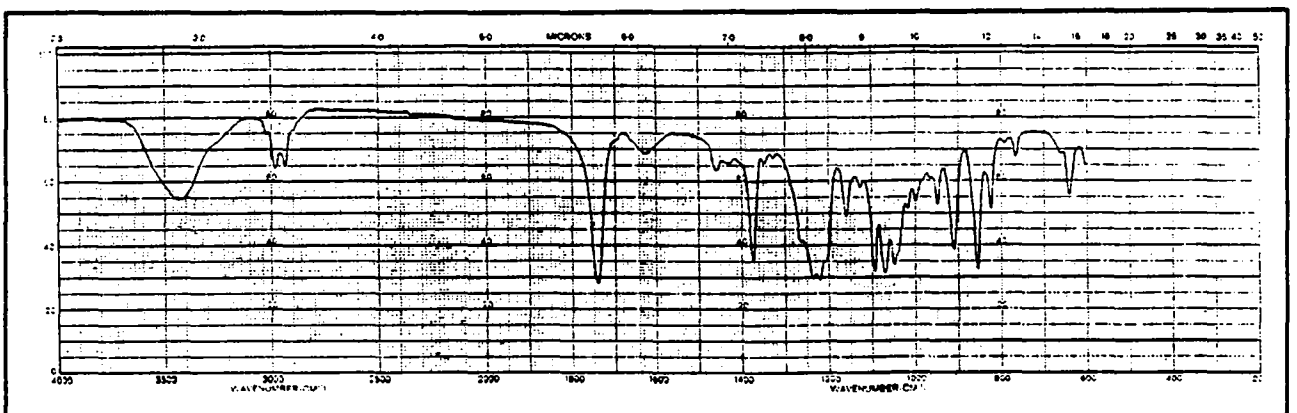
IR (KBr) : 2980, 2935, 1740, 1375, 1240, 1220, 1090, 1070, 1045.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 5.35 [s, H-C(1)]; 4.41 [s, H-C(4)]; 4.21, 4.18 [2d, J(2,3) = 5.5 Hz, H-C(2), H-C(3)]; 3.86 [dd, J(5,6) = 6.5 Hz, J<sub>gem</sub> = 11 Hz, H-C(6)]; 3.84 [dd, J(5,6) = 6.5 Hz, J<sub>gem</sub> = 11 Hz, H-C(6)]; 3.46 [t, J(5,6) = J(5,6) = 6.5 Hz, H-C(5)]; 1.96 [s, CH<sub>3</sub>]; 1.33, 1.16 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 170.51 [s, AcO]; 112.77 [s, C<sub>quat</sub>]; 100.37 [d, J = 183 Hz, C(1)]; 81.20 [d, J = 161 Hz], 79.05 [d, J = 159 Hz], 78.88 [d, J = 169 Hz], 71.02 [d, J = 150 Hz, C(2), C(3), C(4), C(5)]; 63.87 [t, J = 149 Hz, C(6)]; 25.90, 25.33 [2s, 2CH<sub>3</sub>]; 20.70 [s, OAc].

SM : 229 (M<sup>+</sup>·-15, 3), 175 (4), 109 (19), 98 (12), 85 (12), 81 (14), 58 (13), 45 (100).

Microanalyse	:	(C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> , PM = 244.24 g/mol)
calculé	:	C 54.09 % H 6.60 %
trouvé	:	C 53.71 % H 6.57 %.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'acétate 38Spectre IR de l'acétate 38

(+)-N-Méthyl-N-phénylhydrazone du L-talose ((+)-39)

100 mg (0.54 mmol) de L-talose (-)-13 sont dissous dans 4 mL de MeOH absolu, auquel on ajoute 66  $\mu$ L (1  $\text{eq.}$ ) de N-méthyl-N-phénylhydrazine. La solution est concentrée par chauffage à l'air libre (60°C) jusqu'à un volume de 0.5 mL, puis adsorbée sur une colonne de gel de silice (10g Merck 7734). L'hydrazone est lavée avec de l'acétate d'éthyle, puis éluee au méthanol ( $R_f((+)\text{-}39) = 0.66$ , rév. UV et vanilline) et recristallisée deux fois dans un mélange MeOH / Et<sub>2</sub>O pour fournir 118 mg (75%) de cristaux blancs, PF = 153-154°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 7.6^\circ$  (MeOH, c = 1.0).

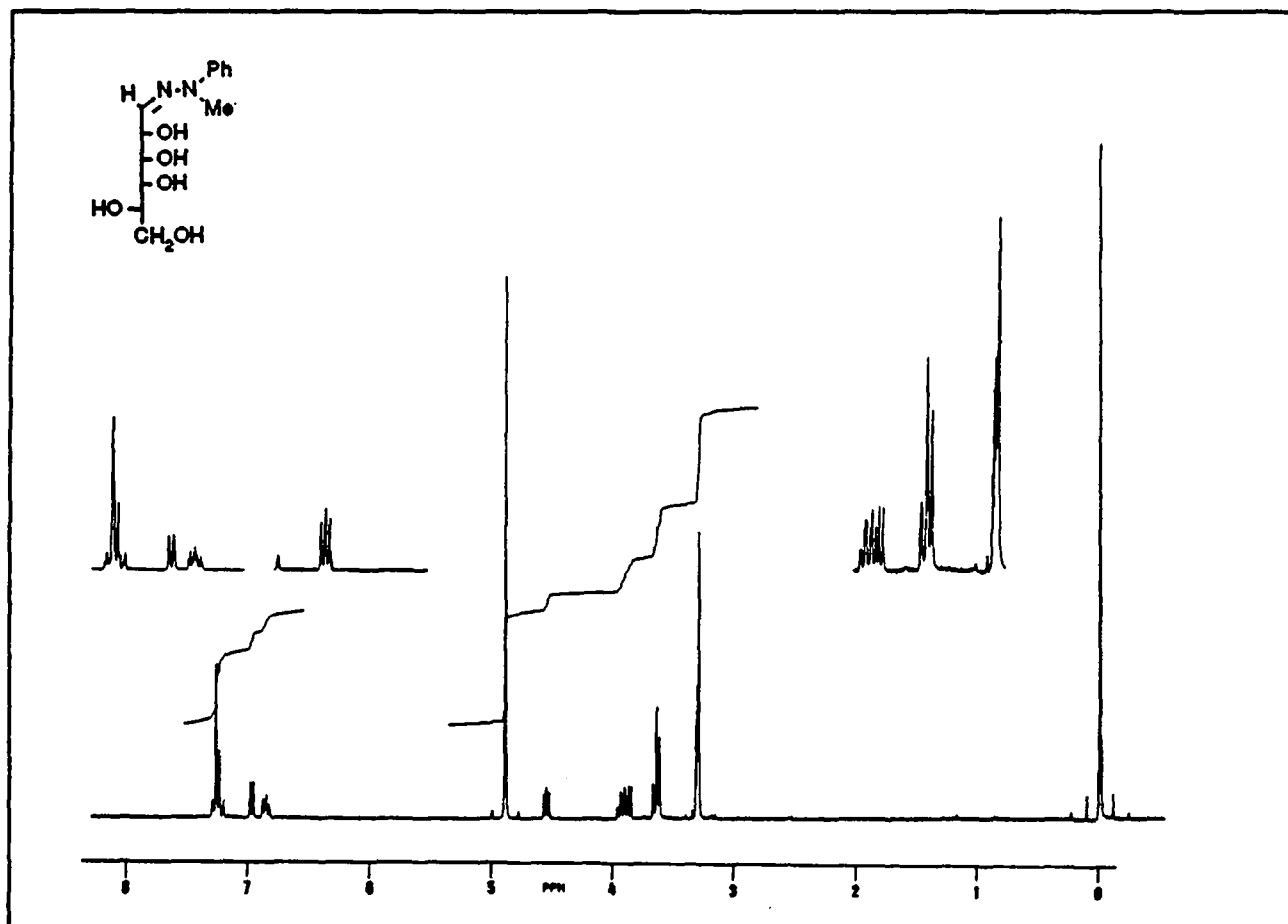
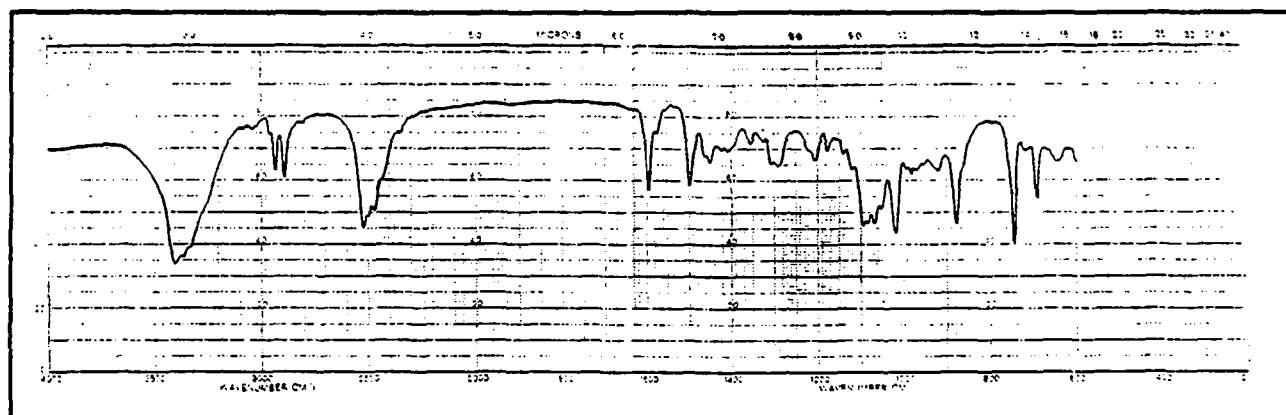
IR (KBr) : 3400, 3360, 3320, 2935, 2890, 2520, 2500, 2470, 1595, 1500, 1095, 1070, 1020, 880, 740.

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz) : 7.25 [m, 4H<sub>arom</sub>]; 6.96 [d, J(1,2) = 6 Hz, H-C(1)]; 6.85 [m, H<sub>arom</sub>]; 4.54 [dd, J(1,2) = 6 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 3.91 [td, J(5,6) = 6 Hz, J(4,5) = 1.5 Hz, H-C(5)]; 3.87 [dd, J(2,3) = 6 Hz, J(3,4) = 8.5 Hz, H-C(3)]; 3.65 [dd, J(3,4) = 8.5 Hz, J(4,5) = 1.5 Hz, H-C(4)]; 3.62 [d., J(6,5) = 6 Hz, 2H-C(6)]; 3.31 [s, CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz) : 149.9 [s, c(1)]; 136.6 [d, J = 163 Hz, C<sub>arom</sub>]; 129.9 [2d, J = 158 Hz, 2C<sub>arom</sub>]; 121.4 [d, J = 161 Hz, C<sub>arom</sub>]; 116.5 [d, J = 163 Hz, C(1)]; 75.0 [d, J = 140 Hz], 74.7 [d, J = 145 Hz], 72.7 [d, J = 148 Hz], 72.1 [d, J = 142 Hz, C(2), C(3), C(4), C(5)]; 64.8 [t, J = 141 Hz, C(6)]; 33.64 [q, J = 137 Hz, CH<sub>3</sub>].

SM : 284 (M<sup>+</sup>, 2), 163 (10), 107 (100), 106 (96), 77 (66), 61 (26), 51 (81).

Microanalyse : (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, PM = 284.31 g/mol)  
calculé : C 54.92 % H 7.09 % N 9.85 %  
trouvé : C 54.94 % H 7.14 % N 9.73 %.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'hydrazone 39Spectre IR de l'hydrazone 39

(+)-3-Chlorobenzoate de (1R,2R,3R,4S,5S,6S)-3-endo-[[tert-butyl]diméthylsilyl]oxy]-3-exo-hydroxy-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-exo-yle ((+)-56).

500 mg (1.68 mmol) de silylénoléther (+)-30 sont dissous dans 10 mL de THF anhydre. On ajoute ensuite 340 mg (1.05 éq.) de mCPBA 85% , puis agite pendant 45 min., pendant lesquelles la réaction peut être suivie par c.c.m. (AcOEt / EP 1:3, rév. vanilline, Rf((+)-30) = 0.50, Rf((+)-56) = 0.41). Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne à 0°C (50g SiO<sub>2</sub> Merck 9385, AcOEt / EP 1:3). On obtient 545 mg (69 %) d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{23} = +31.4^\circ$  (c = 1.75, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr) : 2365, 2920, 2880, 2845, 1722, 1420, 1370, 1273, 1248, 1110, 1065, 865, 833, 780, 740.

RMN-<sup>1</sup>H (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 360 MHz) : 8.03 [dd, J(2',6') = 1.5 Hz, J(2',4') = 2 Hz, H<sub>arom</sub>-C(2')]; 7.95 [dt, J(2',6') = J(4',6') = 1.5 Hz, J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(6')]; 7.58 [ddd, J(2',4') = 2 Hz, J(4',6') = 1.5 Hz, J(4',5') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(4')]; 7.42 [t, J(4',5') = J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(5')]; 4.78, 4.52 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5), H-C(6)]; 4.60, [s, H-C(1)]; 4.33, 4.03 [2d, J(3,4) = 2 Hz, H-C(3), H-C(4)]; 3.57 [s, OH]; 1.40, 1.28 [2s, 2CH<sub>3</sub>]; 0.88 [s, 3CH<sub>3</sub>]; 0.16, 0.05 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 164.34 [s, COOR]; 134.94 [s, C<sub>arom</sub>]; 134.90 [s, C<sub>arom</sub>]; 133.79 [d, J = 167 Hz, C<sub>arom</sub>]; 130.75 [s, C<sub>arom</sub>]; 130.10 [d, J = 165 Hz, C<sub>arom</sub>]; 129.80 [d, J = 174 Hz, C<sub>arom</sub>]; 127.86 [d, J = 171 Hz, C<sub>arom</sub>]; 112.71 [s, C<sub>quat</sub>]; 86.44 [d, J = 162 Hz], 84.80 [d, J = 164 Hz], 79.80 [d, J = 157 Hz], 79.80 [d, J = 156 Hz], 79.20 [d, J = 160 Hz, C(1), C(2), C(4), C(5), C(6)]; 25.90, 25.86, 25.80, 25.74, 25.12 [5q, J = 125 Hz, 5CH<sub>3</sub>]; -3.08, -3.25 [2q, J = 119 Hz, 2CH<sub>3</sub>Si].

SM : 310 (1.2), 213 (2.3), 156 (64), 139 (74), 111 (99), 75 (100), 51 (58).

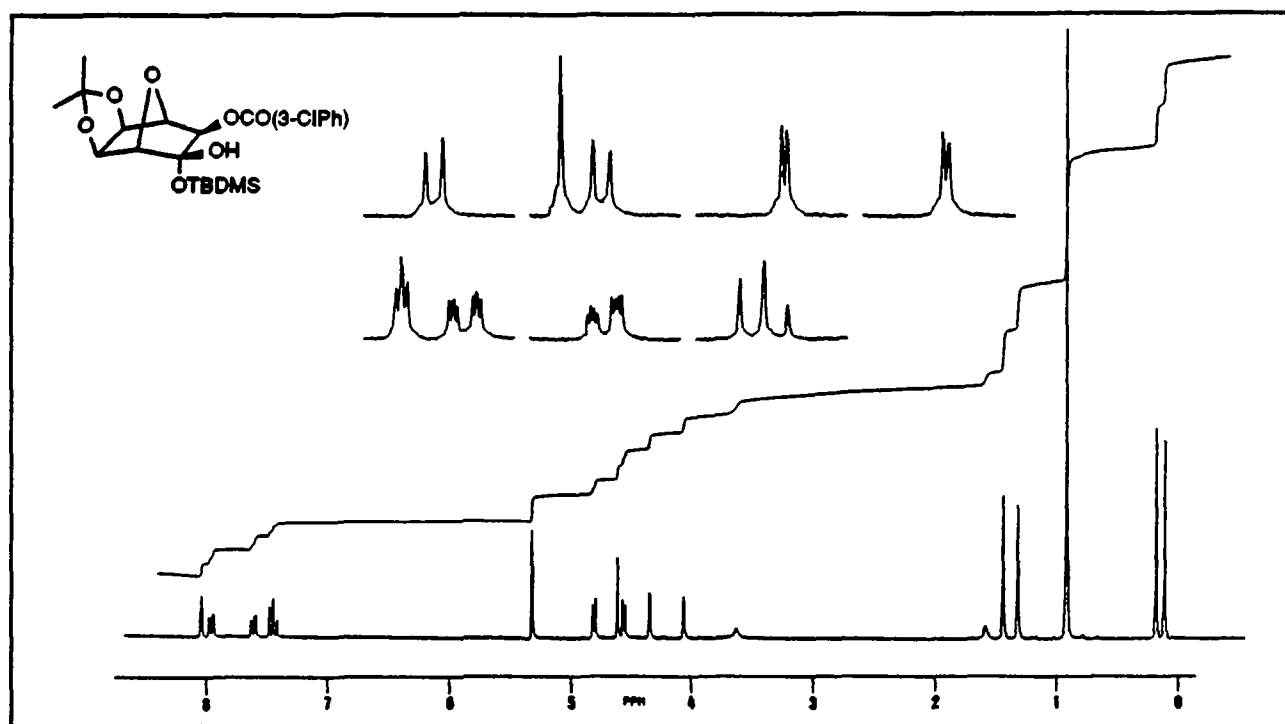
UV : CD<sub>3</sub>CN, λ = 232nm, ε = 9410; λ = 282nm, ε = 1140; λ = 291nm, ε = 850 (ép);  
EtOH, λ = 232nm, ε = 10380; λ = 283nm, ε = 1090; λ = 290nm, ε = 930.

Microanalyse : (C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>SiO<sub>7</sub>Cl, PM = 471.02 g/mol)  
calculé : C 56.10 % H 6.63 % Si 5.96 % Cl 7.53 %  
trouvé : C 55.99 % H 6.58 % Si 6.31 % Cl 7.94 %.

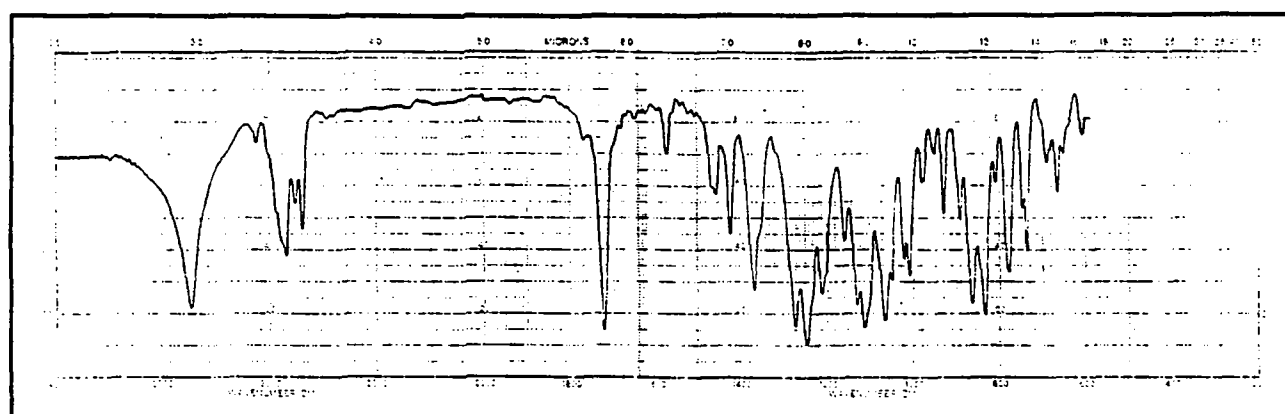


3-Chlorobenzoate de (1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR)-3-endo-[[tert-butyl]diméthylsilyloxy]-3-exo-hydroxy-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-exo-yle ((±)-56) :  
 même procédé que pour (+)-56 à partir de (±)-30, huile incolore cristallisant lentement dans l'éther de pétrole pour donner des cristaux blancs de PF = 114.5-115°C (déc).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du chlorobenzoate 56



Spectre IR du chlorobenzoate 56



(±)-3-Chlorobenzoate de 5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-3-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-exo-yle ((±)-57).

128 mg (0.27 mmol) d'adduit (±)-56 sont chauffés à pression ambiante pendant 12 min. à 200°C, puis le résidu est laissé refroidir quelques instants, avant d'être lavé avec 3x2 mL d'hexane à 0°C pour éliminer le silanol formé. Après recristallisation dans l'hexane on obtient 69 mg (74%) de cristaux blancs, PF = 135.5-136°C.

IR (KBr) : 2975, 2930, 1770, 1720, 1420, 1370, 1280, 1255, 1120, 1070.

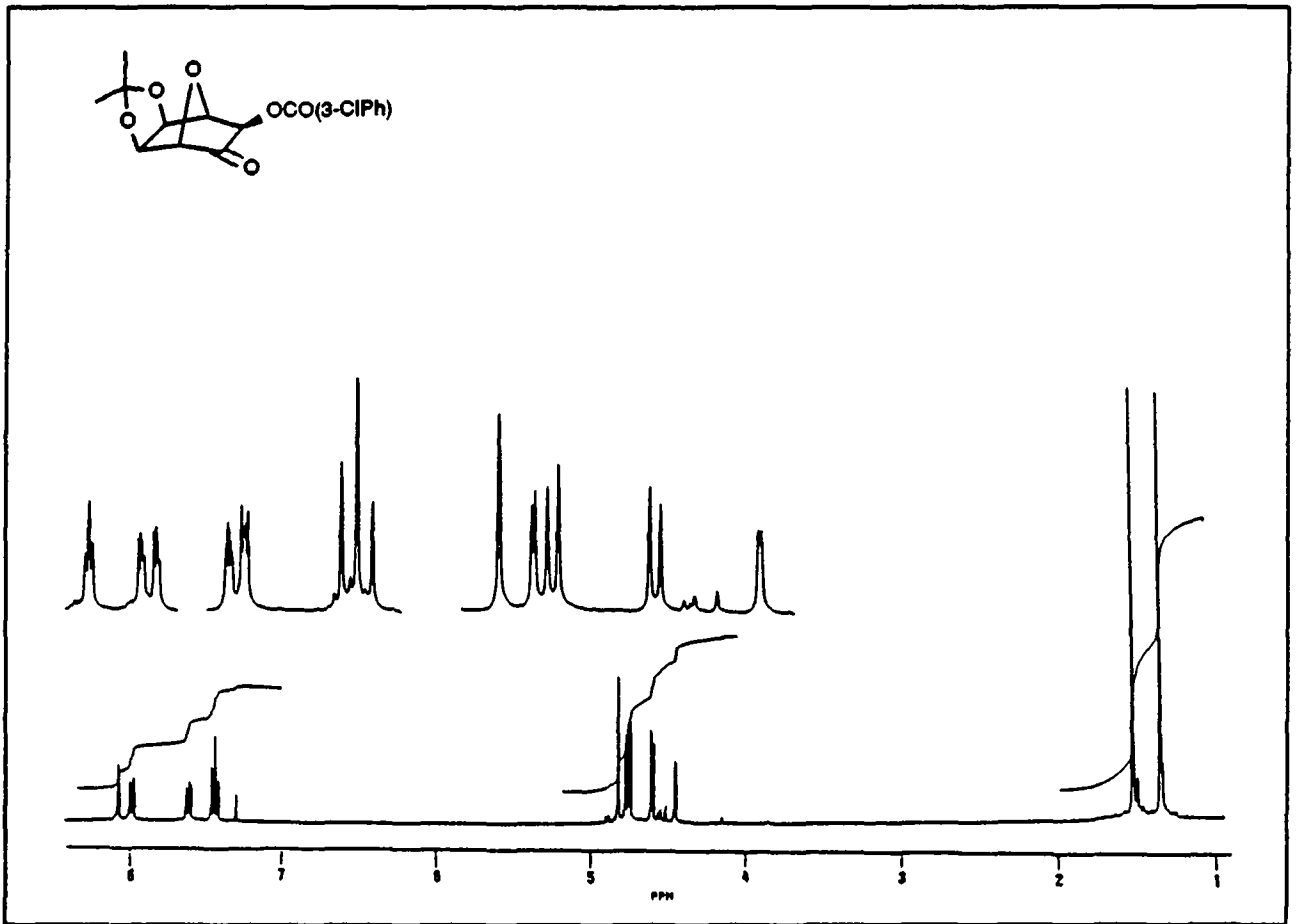
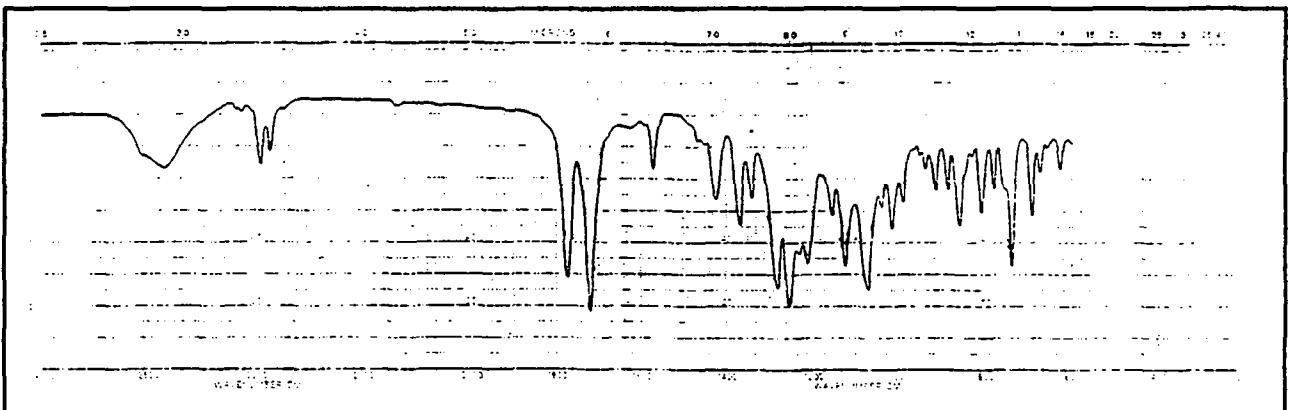
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 8.00 [dd, J(2',6') = 1.5 Hz, J(2',4') = 2 Hz, H<sub>arom</sub>-C(2')]; 7.92 [dt, J(2',6') = J(4',6') = 1.5 Hz, J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(6')]; 7.55 [ddd, J(2',4') = 2 Hz, J(4',6') = 1.5 Hz, J(4',5') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(4')]; 7.38 [t, J(4',5') = J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(5')]; 4.81, [s, H-C(1)]; 4.77 [d, J(3,4) = 1.5 Hz, H-C(3)]; 4.73, 4.59 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5), H-C(6)]; 4.44 [d, J(3,4) = 1.5 Hz, H-C(4)]; 1.51, 1.34 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 202.93 [s, C(2)]; 164.63 [s, OCO]; 134.82 [s, C<sub>arom</sub>]; 133.83 [d, J = 167 Hz, C<sub>arom</sub>]; 130.30 [s, C<sub>arom</sub>]; 130.05 [d, J = 172 Hz, C<sub>arom</sub>]; 129.87 [d, J = 165 Hz, C<sub>arom</sub>]; 128.16 [d, J = 158 Hz, C<sub>arom</sub>]; 114.50 [s, C<sub>quat</sub>]; 84.21 [d, J = 167 Hz], 83.05 [d, J = 171 Hz], 79.72 [d, J = 158 Hz], 77.96 [d, J = 162 Hz], 69.68 [d, J = 153 Hz, C(1), C(3), C(4), C(5), C(6)]; 25.71, 25.11 [2q, J = 128 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : 338 (M<sup>+</sup>, 0.18), 322 (M<sup>+</sup>-15, 2.5), 140 (30), 139 (27), 138 (100), 111 (29), 85 (68), 75 (41), 56 (34), 51 (40), 45 (75).

UV : EtOH, λ = 230nm, ε = 9160; λ = 283nm, ε = 1010; λ = 292nm, ε = 690 (ép);  
CH<sub>3</sub>CN, λ = 232nm, ε = 10320; λ = 283nm, ε = 1130; λ = 290nm, ε = 960.

Microanalyse : (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>6</sub>, PM = 338.74 g/mol)  
calculé : C 56.73 % H 4.46 % Cl 10.46 %  
trouvé : C 56.53 % H 4.58 % Cl 10.13 %.

**Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la cétone 57****Spectre IR de la cétone 57**

(±)-5-O-(3-Chlorobenzoyl)-2,3-O-isopropylidène-β-DL-allofuranurono-6,1-lactone ((±)-58).

141 mg (0.30 mmol) d'adduit (±)-56 sont chauffés 12 min. à 200°C, puis après refroidissement traités directement par 25 mg (1 éq.) de NaHCO<sub>3</sub> et 66 mg (1.1 éq) de mCPBA 85% dans 4 mL de chloroforme, et agités pendant 15 min. à t.a. La réaction peut être suivie par c.c.m. (AcOEt / EP 1:2, rév. vanilline, Rf((±)-58) = 0.56). Le mélange est ensuite concentré pour donner, après chromatographie (10g SiO<sub>2</sub>Merck 7734, AcOEt/EP 1:2) et recristallisation dans l'hexane, 72 mg (68%) de cristaux blancs, PF = 141.5-142.5°C.

IR (KBr) : 2995, 2970, 2930, 1760, 1722, 1378, 1280, 1202, 1105, 1080, 985, 860, 740.

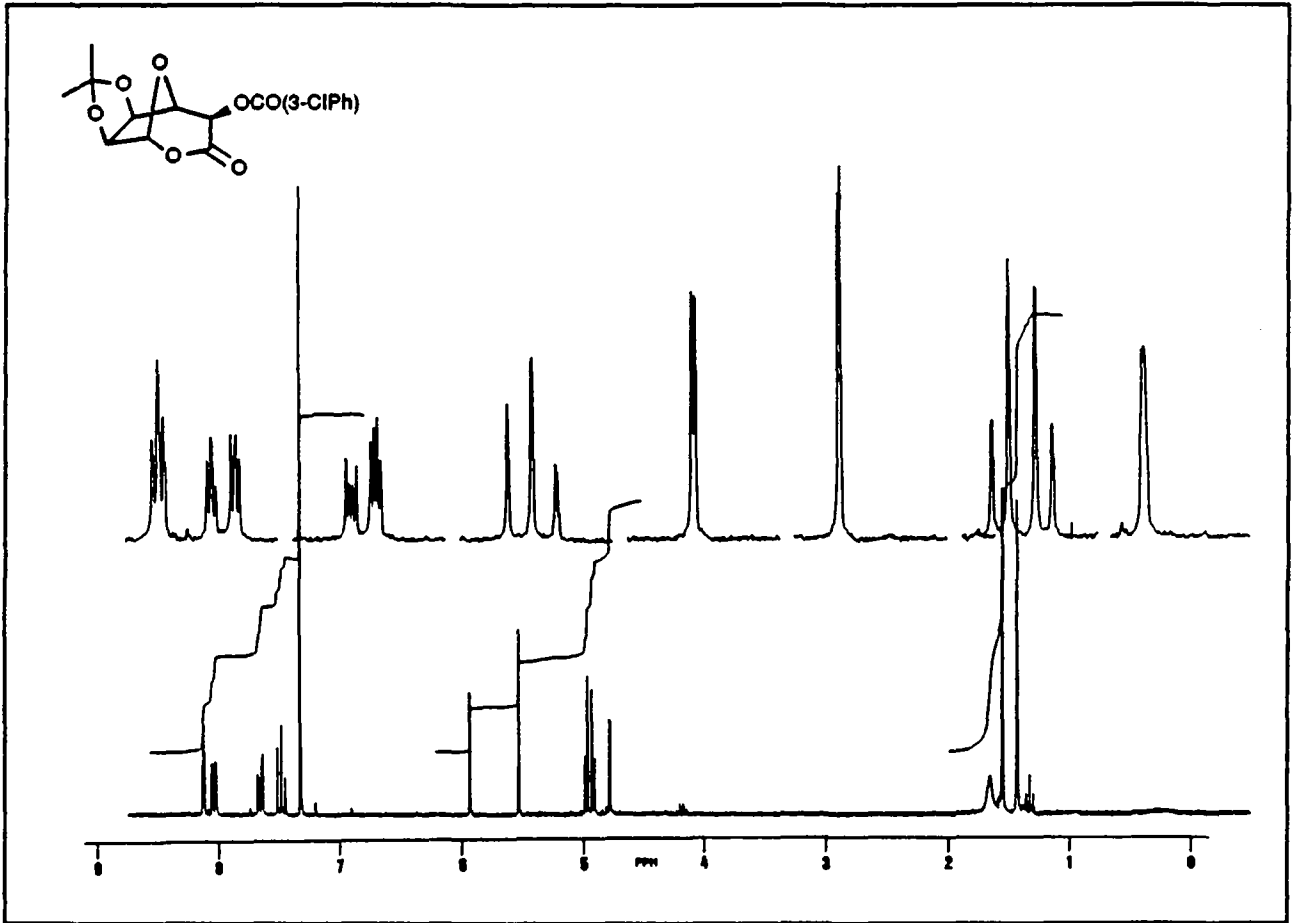
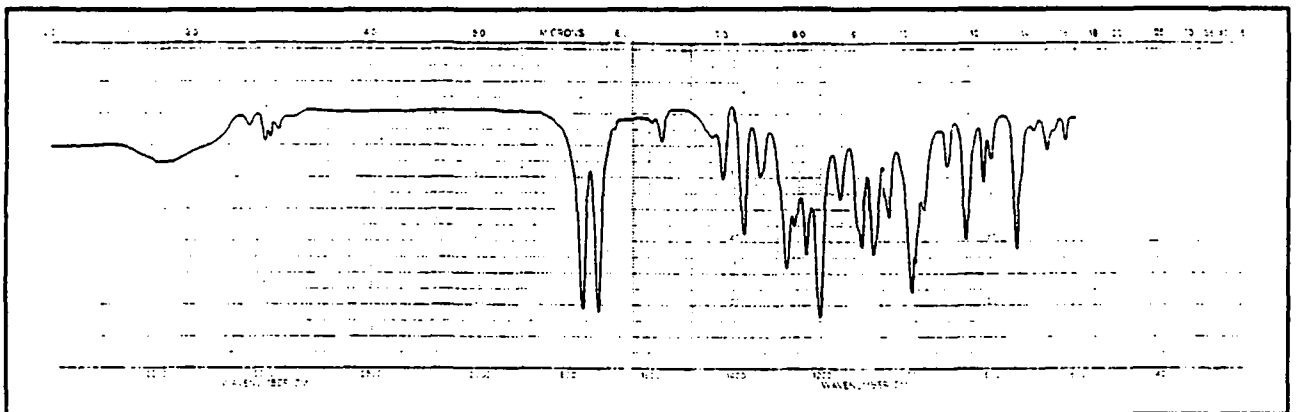
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 8.06 [dd, J(2',6') = 1.5 Hz, J(2',4') = 2 Hz, H<sub>arom</sub>-C(2')]; 7.98 [dt, J(2',6') = 1.5 Hz, J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(6')]; 7.59 [ddd, J(2',4') = 2 Hz, J(4',6') = 1.5 Hz, J(4',5') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(4')]; 7.42 [t, J(4',5') = J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(5')]; 5.88 [d, J(1,5) = 1 Hz, H-C(1)]; 5.48 [s, H-C(4)]; 4.93, 4.86 [2d, J(6,7) = 5.5 Hz, H-C(6), H-C(7)]; 4.72 [d, J(1,5) = 1 Hz, H-C(5)]; 1.50, 1.39 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 163.84, 161.58 [2s, 2COOR]; 134.81 [s, C<sub>arom</sub>]; 134.01 [d, J = 168 Hz, C<sub>arom</sub>]; 130.14 [d, J = 170 Hz, C<sub>arom</sub>]; 130.00 [s, C<sub>arom</sub>]; 129.91 [d, J = 165 Hz, C<sub>arom</sub>]; 128.28 [d, J = 173 Hz, C<sub>arom</sub>]; 114.40 [s, C<sub>quat</sub>]; 104.28 [d, J = 188 Hz, C(1)]; 83.72, 82.94, 79.26 [3d, J = 163 Hz], 69.65 [d, J = 148 Hz, C(2), C(3), C(4), C(5)]; 25.87, 24.96 [2q, J = 129 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : 356 (M<sup>+</sup>, 0.4), 354 (M<sup>+</sup>, 1.4), 341 (M<sup>+</sup>-15, 3.5), 339 (M<sup>+</sup>-15, 10), 141 (<sup>37</sup>ClPhCO<sup>+</sup>, 33), 139 (<sup>35</sup>ClPhCO<sup>+</sup>, 100), 113 (22), 111 (25), 100 (29), 85 (23), 75 (12), 59 (10).

UV : EtOH, λ = 232nm, ε = 10060; λ = 283nm, ε = 2150; λ = 293nm, ε = 1650 (ép);  
CH<sub>3</sub>CN, λ = 233nm, ε = 9500; λ = 282nm, ε = 2350; λ = 293nm, ε = 1900 (ép).

Microanalyse : (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>7</sub>, PM = 354.74 g/mol)  
calculé : C 54.17 % H 4.26 % Cl 9.99 %  
trouvé : C 53.68 % H 4.37 % Cl 10.20 %.

**Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la lactone 58****Spectre IR de la lactone 58**

(-)-5-O-(3-Chlorobenzoyl)-2,3-O-isopropylidène-β-L-allofuranuronate de méthyle ((-)-β-59).

500 mg (1.06 mmol) d'adduit (+)-56 sont transformés en lactone 58. Dès la fin de la réaction, le chloroforme est évaporé et remplacé par 10 ml de MeOH, auquel on ajoute 18 mg (0.2 éq.) de NaHCO<sub>3</sub>. La réaction peut être suivie par c.c.m. (AcOEt / EP 1:2, Rf(58) = 0.56, Rf((-)-αβ-59) = 0.39, rév. UV, vanilline). Après 1h. d'agitation à t.a., le milieu est concentré et chromatographié sur colonne (60 g SiO<sub>2</sub> Merck 7734, AcOEt / EP 1:2). On obtient une huile incolore (320 mg, 78%), contenant les deux anomères (-)-αβ-59. L'anomère β peut en être cristallisé par trituration à 40°C dans l'hexane; cristaux blancs, PF((-)-β-59) = 102.5-103.5°C.

Caractéristiques physiques de (-)-β-59 :

$[\alpha]_D^{25} = -0.54^\circ$  (c = 2.21, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr) : 3460, 3060, 2980, 2960, 1730, 1720, 1437, 1225, 1200, 1120, 1065, 860, 748.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 8.05 [dd, J(2',6') = 1.5 Hz, J(2',4') = 2 Hz, H<sub>arom</sub>-C(2')]; 7.96 [dt, J(2',6') = J(4',6') = 1.5 Hz, J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(6')]; 7.58 [ddd, J(2',4') = 2 Hz, J(4',6') = 1.5 Hz, J(4',5') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(4')]; 7.40 [t, J(4',5') = J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(5')]; 5.50 [d, J(1,OH) = 2 Hz, H-C(1)]; 5.30 [d, J(4,5) = 8 Hz, H-C(5)]; 4.91 [dd, J(2,3) = 6 Hz, J(3,4) = 1 Hz, H-C(3)]; 4.68 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.60 [dd, J(4,5) = 8 Hz, J(3,4) = 1 Hz, H-C(4)]; 3.80 [s, CH<sub>3</sub>]; 3.03 [d, J(1,OH) = 2 Hz, OH]; 1.50, 1.34 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 168.41, 164.35 [2s, 2COOR]; 134.78 [s, C<sub>arom</sub>]; 133.78 [d, J = 168 Hz, C<sub>arom</sub>]; 130.54 [s, C<sub>arom</sub>]; 130.06, 129.91 [2d, J = 164 Hz, 2C<sub>arom</sub>]; 128.20 [d, J = 173 Hz, C<sub>arom</sub>]; 113.05 [s, C<sub>quat</sub>]; 103.46 [d, J = 175 Hz, C(1)]; 85.77, 85.50, 82.14 [3d, J = 159 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 73.99 [d, J = 155 Hz, C(5)]; 52.89 [q, J = 148 Hz, CH<sub>3</sub>]; 26.53, 25.08 [2q, J = 129 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : 387 (M<sup>+</sup>, 6), 385 (M<sup>+</sup>, 17), 282 (7), 173 (10), 141 (<sup>37</sup>ClPhCO<sup>+</sup>, 32), 139 (<sup>35</sup>ClPhCO<sup>+</sup>, 100), 111 (51), 98 (25), 85 (29), 75 (28), 59 (37), 45 (24).

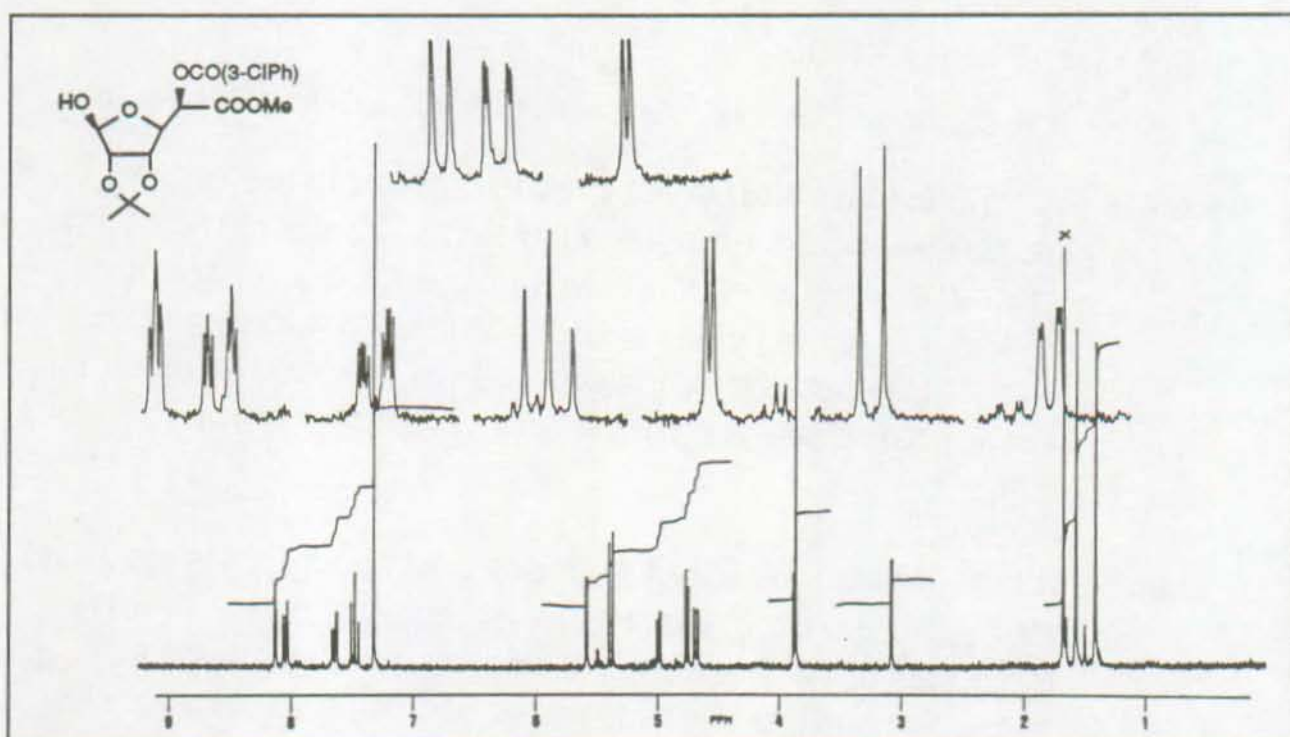
UV : CH<sub>3</sub>CN, λ = 283nm, ε = 1280; λ = 290nm, ε = 1100; λ = 231nm, ε = 10200; EtOH, λ = 232nm, ε = 10100; λ = 283nm, ε = 1200; λ = 291nm, ε = 1020.

Microanalyse	:	(C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClO <sub>8</sub> , PM = 386.78 g/mol)
calculé	:	C 52.79 % H 4.95 % Cl 9.17 %
trouvé	:	C 52.80 % H 5.03 % Cl 8.79 %

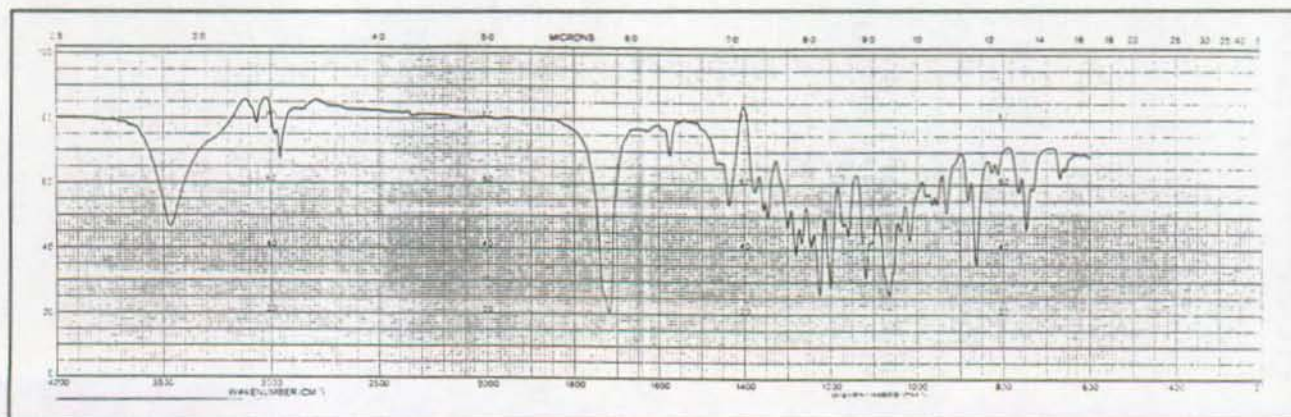
(±)-5-O-(3-Chlorobenzoyl)-2,3-O-isopropylidène-β-L-allofuranuronate de méthyle

((±)-αβ-59) : même procédé que pour (-)-59 mais à partir de (±)-56; cristaux blancs, PF((±)-αβ-59) = 90.5-91.5°C après recristallisation dans l'hexane.

### Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester 59



### Spectre IR de l'ester 59



(+)-(5-O-(3-Chlorobenzoyl)-2,3-O-isopropylidène-β-L-allofuranoside de méthyle) uronate de méthyle ((+)-60).

400 mg (1.03 mmol) de (-)-αβ-59 sont dissous dans 10 mL de MeOH anh. en présence de 4 mL (30 éq.) de diméthoxypropane et 70 μL (1.05 éq.) d'acide méthanesulfonique. La réaction peut être suivie par c.c.m. (AcOEt / EP 1:2, rév. UV, vanilline, Rf((-)-59) = 0.39, Rf((+)-60) = 0.58). Après 8h d'agitation à t.a., le milieu est traité par 20 mL d'une sol. aq. de NaHCO<sub>3</sub> à 5%, puis concentré jusqu'à un volume de 20 mL environ. Le produit est extrait par 3x20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé par 10 mL d'eau. On obtient après séchage des extraits réunis (MgSO<sub>4</sub>), évaporation du solvant et chromatographie sur colonne (60g SiO<sub>2</sub> Merck 9385, AcOEt / EP 1:2) 380 mg (92%) d'une huile incolore.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +42.9° (c = 1.44, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 2980, 2950, 2930, 1748, 1728, 1370, 1232, 1208, 1107, 1088, 862.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 8.06 [dd, J(2',4') = 2 Hz, J(2',6') = 1.5 Hz, H<sub>arom</sub>-C(2')]; 7.99 [dt, J(2',6') = J(4',6') = 1.5 Hz, J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(6')]; 7.57 [ddd, J(2',4') = 2 Hz, J(4',6') = 1.5 Hz, J(4',5') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(4')]; 7.41 [t, J(4',5') = J(5',6') = 8 Hz, H<sub>arom</sub>-C(5')]; 5.33 [d, J(4,5) = 6 Hz, H-C(5)]; 5.04 [s, H-C(1)]; 4.95 [dd, J(3,4) = 1 Hz, J(2,3) = 5.5 Hz, H-C(3)]; 4.68 [dd, J(3,4) = 1 Hz, J(4,5) = 6 Hz, H-C(4)]; 4.64 [d, J(2,3) = 5.5 Hz, H-C(2)]; 3.81 [s, COOMe]; 3.30 [s, OCH<sub>3</sub>]; 1.50, 1.35 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 168.2, 164.4 [2s, 2COOR]; 134.7 [s, C<sub>arom</sub>]; 133.6 [d, J = 167 Hz, C<sub>arom</sub>]; 130.8 [s, C<sub>arom</sub>]; 130.0 [d, J = 169 Hz, C<sub>arom</sub>]; 129.8 [d, J = 164 Hz, C<sub>arom</sub>]; 128.1 [d, J = 166 Hz, C<sub>arom</sub>]; 112.9 [s, C<sub>quat</sub>]; 110.5 [d, J = 173 Hz, C<sub>arom</sub>]; 86.0 [d, J = 155 Hz], 85.4 [d, J = 159 Hz], 81.2 [d, J = 158 Hz], 73.5 [d, J = 154 Hz, C(2), C(3), C(4), C(5)]; 55.6 [q, J = 144 Hz, OMe]; 52.6 [q, J = 148 Hz, COOMe]; 26.5, 25.1 [2q, J = 127 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : 387 ( M<sup>+</sup>-15, 2), 385 ( M<sup>+</sup>-15, 7), 282 (5), 173 (13), 141 (<sup>37</sup>ClPhCO<sup>+</sup>, 34), 139 (<sup>35</sup>ClPhCO<sup>+</sup>, 100), 126 (9), 111 (15), 98 (8), 85 (21), 75 (20), 71 (19), 59 (35), 45 (28).

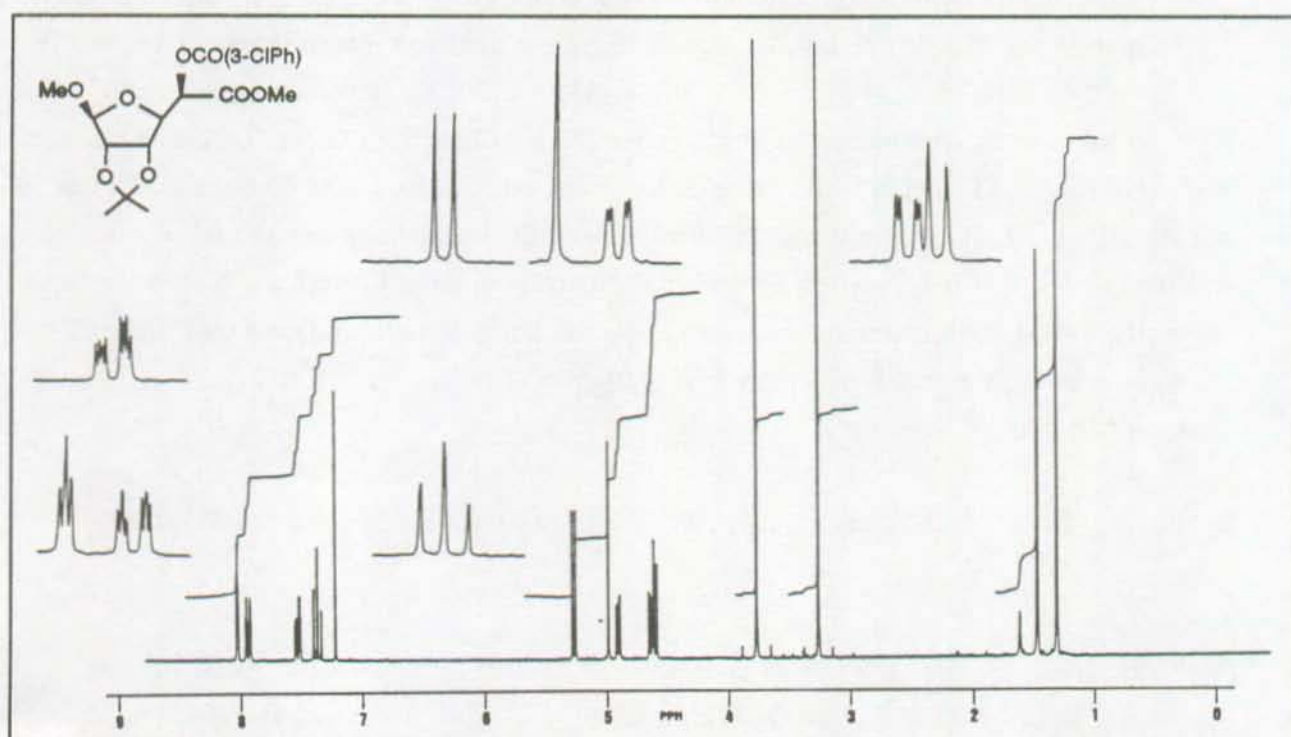
UV : EtOH, λ = 232nm, ε = 11100; λ = 284nm, ε = 1310; λ = 291nm, ε = 1140;  
CH<sub>3</sub>CN, λ = 232nm, ε = 10050; λ = 283nm, ε = 1200; λ = 290nm, ε = 1030.



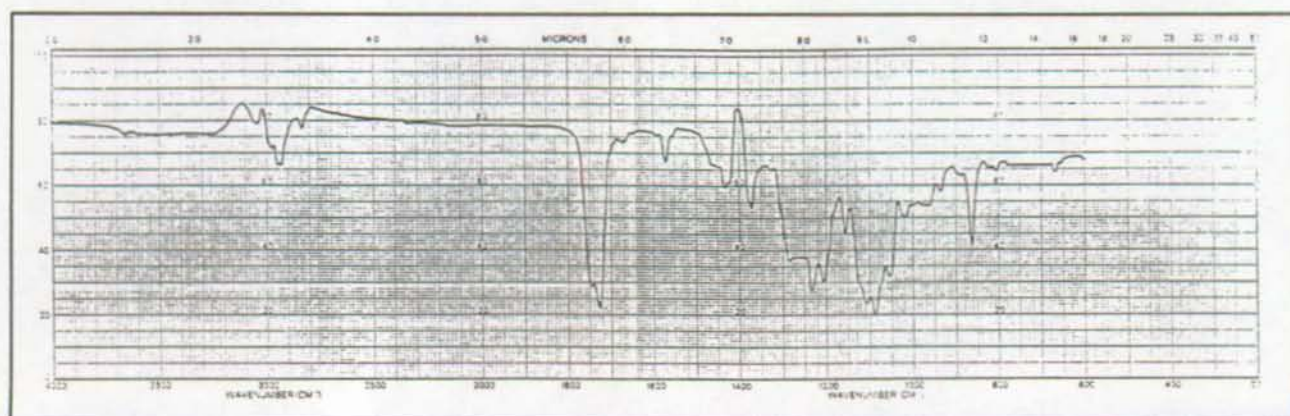
Microanalyse	:	(C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>8</sub> , PM = 400.81 g/mol)
calculé	:	C 53.94 % H 5.28 % Cl 8.84 %
trouvé	:	C 54.17 % H 5.32 % Cl 8.74 %

(±)-(5-O-(3-Chlorobenzoyl)-2,3-O-isopropylidène-β-L-allofuranoside de méthyle)uronate de méthyle ((±)-60) : même procédé que pour (+)-60 à partir de (±)-59; cristaux incolores, PF = 51-52.5°C après recristallisation dans l'hexane.

### Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester 60



### Spectre IR de l'ester 60



(+)-2,3-O-Isopropylidène-β-L-allofuranoside de méthyle ((+)-61).

a) 905 mg (0.26 mmol) de 2,3:5,6-(di-*O*-isopropylidène)-allofuranuronate de méthyle sont chauffés pendant 5h à 40°C dans 10 ml d'acide acétique 50 %. L'acide et l'eau sont ensuite évaporés à la pompe à palettes, puis les dernières traces de solvant sont enlevées en redissolvant le résidu dans du toluène et en évaporant. Le solide obtenu est chromatographié sur colonne (80g SiO<sub>2</sub> Merck 7734, injection dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, élution par AcOEt, Rf((+)-61) = 0.35). On obtient 580 mg (81%) de cristaux blancs de PF = 95.5-96°C, après recristallisation dans l'éther.  $[\alpha]_D^{25} = +71.2^\circ$  (c = 1.4, CHCl<sub>3</sub>).

b) 70 mg (0.175 mmol) d'ester (+)-60 sont dissous dans 4 mL de THF anh., puis traités à 20°C par 28 mg (4.2 éq) de LiAlH<sub>4</sub>. Après 15 min. d'agitation (contrôle par c.c.m., AcOEt, rév. UV et vanilline, Rf((+)-61) = 0.35, Rf((+)-65) = 0.70, Rf(alcool 3-chlorobenzyle) = 0.60), la solution est additionnée de 2 mL de MeOH, puis filtrée sur Celite. La Celite est lavée avec 3x10 mL de THF, et le filtrat évaporé. Le résidu est redissous dans 10 mL d'AcOEt et 10 mL de HCl 0.5N, puis extrait par 3x20 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO<sub>4</sub>), et le solvant est évaporé pour fournir (+)-61 et l'alcool m-chlorobenzyle. On purifie (+)-61 comme indiqué ci-dessus et obtient après recristallisation dans l'éther 29 mg (71%) de cristaux blancs, PF = 94.5-95.5 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +70.0^\circ$  (c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>). Point de fusion mixte : 95-95.5°C.

IR (KBR) : 3420 (large), 2985, 2960, 2920, 1440, 1380, 1280, 1205, 1085, 1057, 1025, 965, 872.

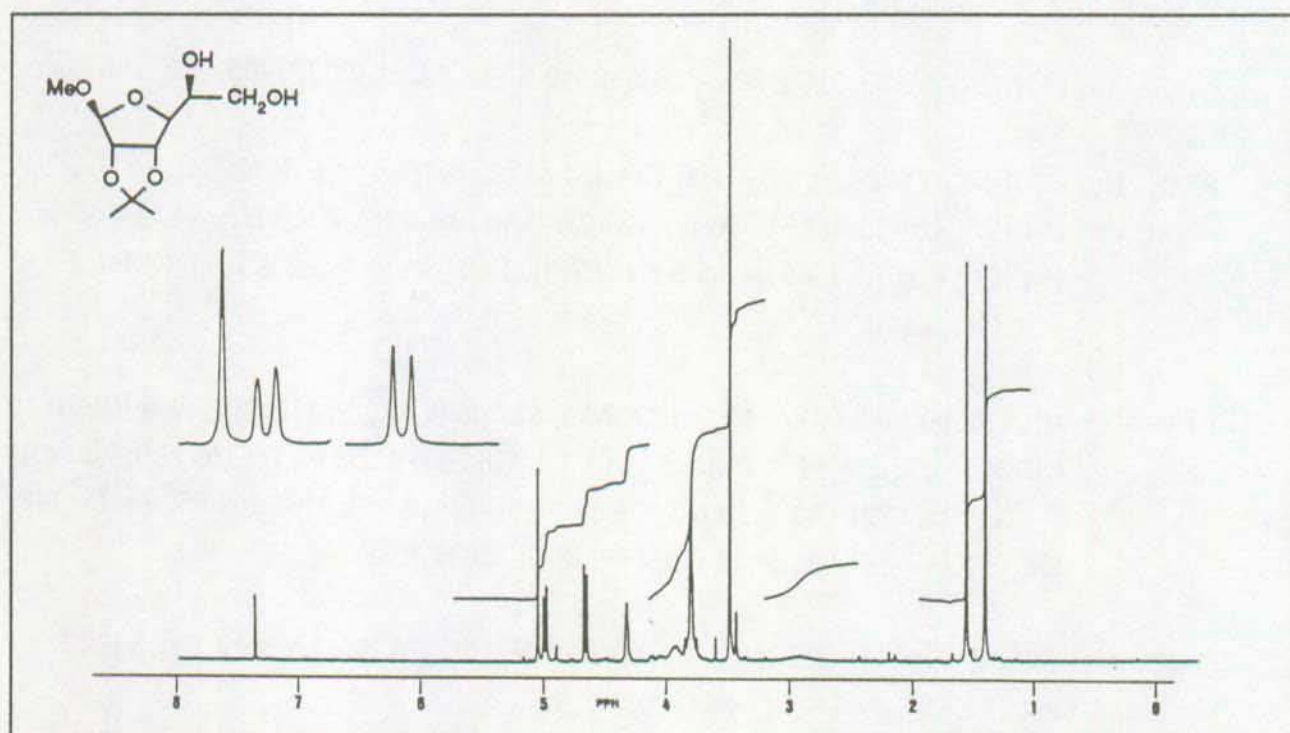
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 4.91 [s, H-C(1)]; 4.84 [d.él., J(3,4) < 1 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(3)]; 4.53 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.21 [d.él., J(3,4) < 1 Hz, J(4,5) = 3.5 Hz, H-C(4)]; 3.72 - 3.62 [m, H-C(5), 2H-C(6)]; 3.36 [s, OCH<sub>3</sub>], 2.59 [s.él., 2OH]; 1.42, 1.26 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 112.25 [s, C<sub>quat</sub>]; 109.78 [d, J = 173 Hz, C(1)]; 88.37 [d, J = 149 Hz], 85.57 [d, J = 159 Hz], 80.66 [d, J = 158 Hz], 72.52 [d, J = 145 Hz, C(2), C(3), C(4), C(5)]; 63.40 [t, J = 142 Hz, C(6)]; 55.55 [q, J = 144 Hz, OCH<sub>3</sub>]; 26.33, 24.76 [2q, J = 127 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

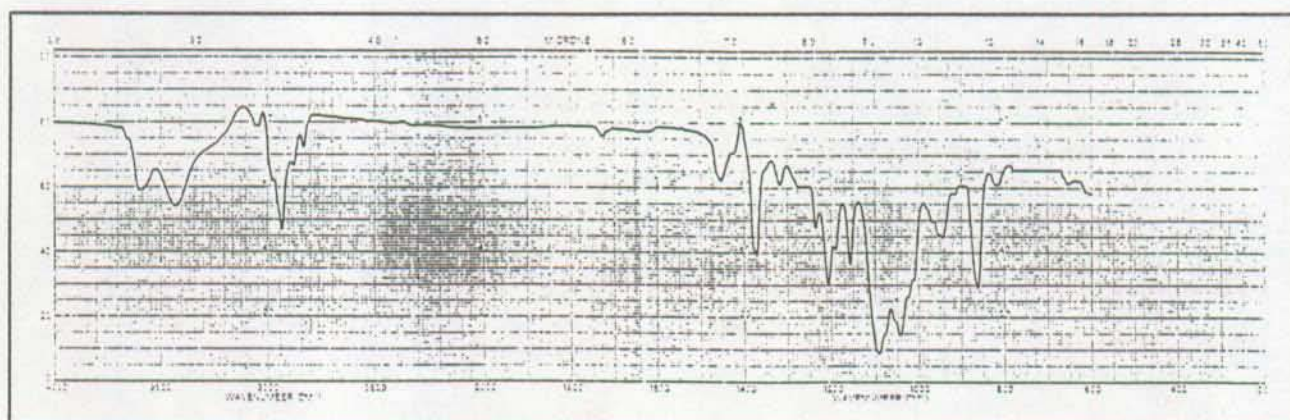
SM : 219 (M<sup>+</sup>-15, 30), 187 (14), 173 (17), 127 (14), 113 (20), 98 (18), 85 (52), 71 (20), 59 (100), 45 (48).

Microanalyse : (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>, PM = 234.25 g/mol)  
 calculé : C 51.27 % H 7.74 %  
 trouvé : C 51.32 % H 7.68 %.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'acétal 61



Spectre IR de l'acétal 61



(+)-(2,3-O-Isopropylidène-β-L-allofuranoside de méthyle)uronate de méthyle ((+)-65).

70 mg de (+)-60 sont traités 10 min. par 14 mg de LiAlH<sub>4</sub> (2 éq. H<sup>-</sup>) dans 4 mL de THF anh. à t.a. La solution est ensuite additionnée de 2 mL de MeOH puis filtrée sur Celite. La Celite est lavée par 2x10 mL de THF, et (+)-65 est extrait par 3x20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> après dilution dans 20 mL de HCl 0.5 N. Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées, puis le résidu est chromatographié sur colonne (10 g SiO<sub>2</sub> Merck 7734, AcOEt/EP 1:2, Rf((+)-65) = 0.34). On obtient 36 mg (80%) d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{25} = +49.6^\circ$  (c = 1.05, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 3520, 3390, 2980, 2940, 2840, 1740, 1438, 1373, 1205, 1090, 862 (s).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 4.99 [s, H-C(1)]; 4.88 [d.él., J(3,4) < 1 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(3)]; 4.59 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.56 [d.él., J(3,4) < 1 Hz, J(4,5) = 4.5 Hz, H-C(4)]; 4.31 [d, J(4,5) = 4.5 Hz, H-C(5)]; 3.80 [s, COOMe]; 3.42 [s, OMe]; 1.47, 1.30 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 171.18 [s, COOMe]; 112.46 [s, C<sub>quat</sub>]; 110.48 [d, J = 179 Hz, C(1)]; 89.07 [d, J = 154 Hz], 85.53 [d, J = 158 Hz], 83.56 [d, J = 159 Hz], 72.31 [d, J = 149 Hz, C(2), C(3), C(4), C(5)]; 55.78 [q, J = 143 Hz, OMe]; 52.57 [q, J = 148 Hz, COOMe]; 26.31, 24.73 [2q, J = 128 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

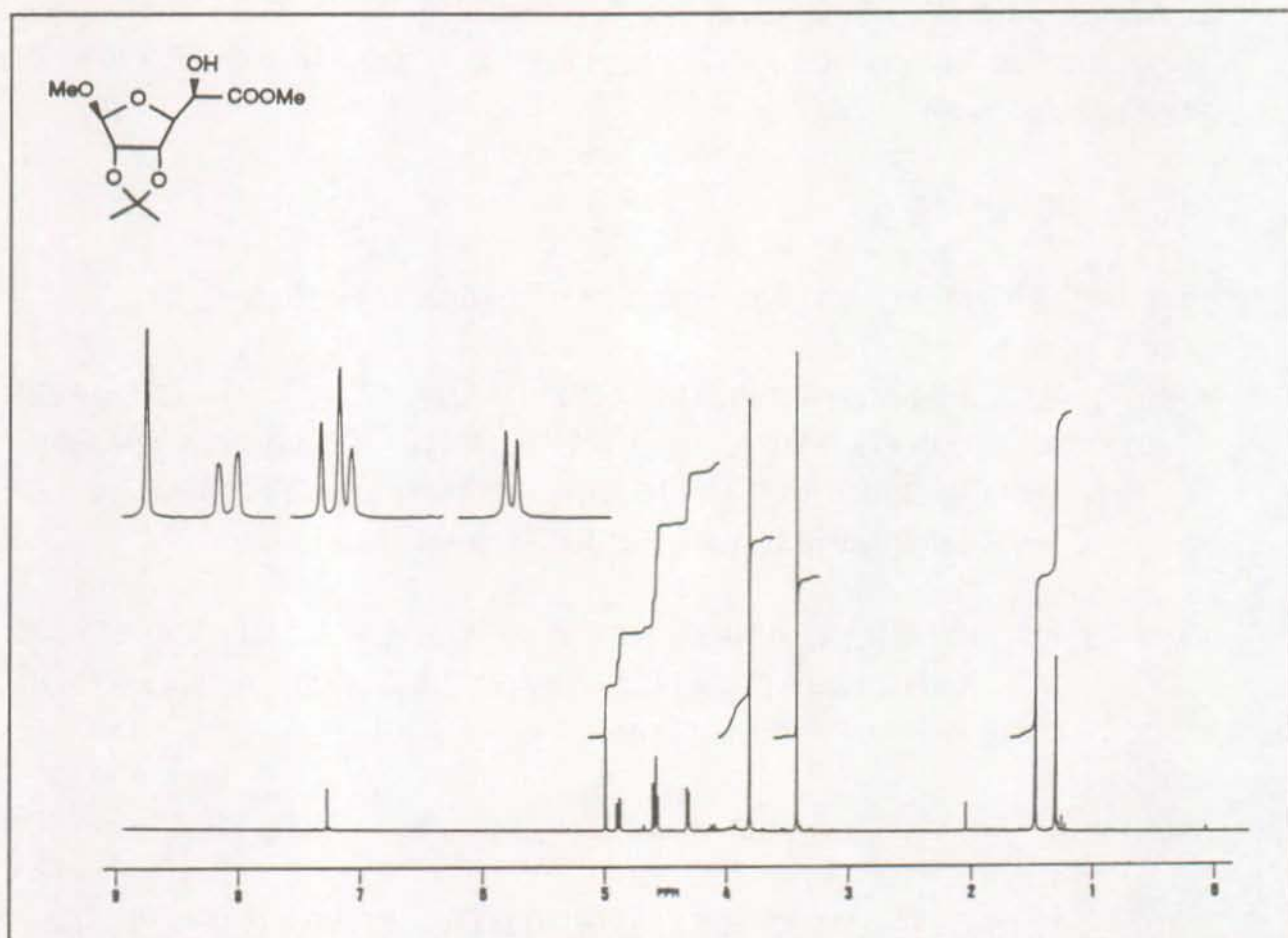
SM : 247 (M<sup>+</sup>-15, 14), 231 (6), 215 (M<sup>+</sup>-MeOH, 16), 173 (Mc Lafferty, 69), 113 (32), 98 (18), 85 (28), 71 (31), 59 (100), 45 (67).

Microanalyse : (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>, PM = 262.26 g/mol)

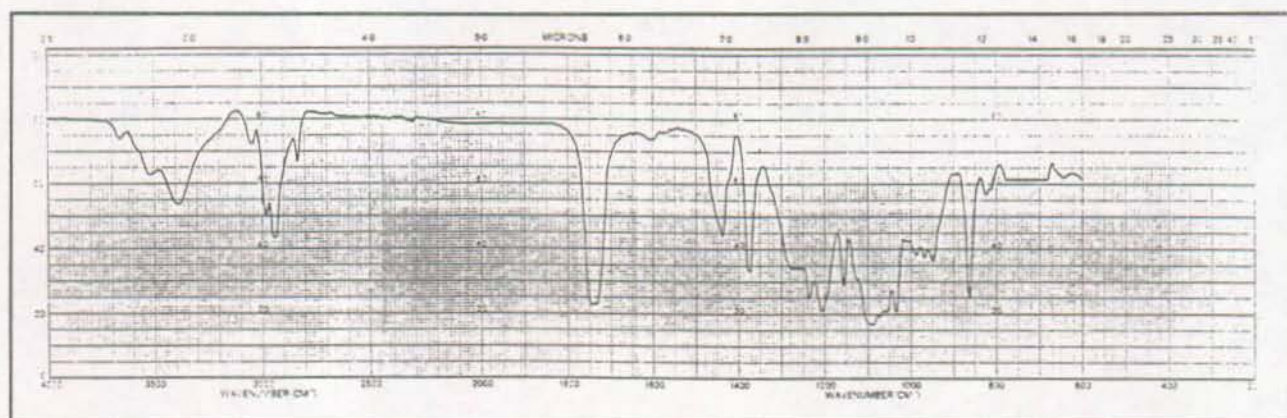
calculé : C 50.38 % H 6.92 %

trouvé : C 51.04 % H 6.84 %.

(±)-(2,3-O-Isopropylidène-β-L-allofuranoside de méthyle)uronate de méthyle ((±)-65) : même procédé que pour (-)-65 à partir de (±)-60, huile incolore.

Spectre RMN- $^1\text{H}$  de l'ester 65

## Spectre IR de l'ester 65



Acide (-)-5-amino-5-désoxy-D-allose sulfinique (bisulfite d'allonojirimycine) ((-)-71).

100 mg (0.386 mmol) d'aminoolcool (-)-105 sont dissous dans 2 mL d'eau et traités par un flux très lent de SO<sub>2</sub> à 55°C pendant trois jours. 2mL d'éthanol sont alors ajoutés au milieu, qui est saturé en SO<sub>2</sub> et refroidi à 0°C. 54 mg (54 %) de cristaux blancs de PF = 104-106°C (déc.) sont récoltés par filtration.

$[\alpha]_D^{20} = -3.8^\circ$  ( $c = 1.55$ , H<sub>2</sub>O).

IR (KBr) : 3420, 3060, 3020, 1570, 1425, 1210, 1065, 1045, 840, 825.

RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 250 MHz) : 4.19 [d, J(1,2) = 11 Hz, H-C(1)]; 4.13 [t, J(3,4) = 1.5 Hz, J(2,3) = 2.5 Hz, H-C(3)]; 4.05 [dd, J(2,3) = 2.5 Hz, J(1,2) = 11 Hz, H-C(2)]; 3.94, 3.84 [2dd J<sub>gem</sub> = 13 Hz, J(5,6) = 2.5 Hz, 2H-C(6)]; 3.84 [dd, J(4,5) = 11 Hz, J(3,4) = 1.5 Hz, H-C(4)]; 3.40 [d.él., J(4,5) = 11 Hz, J(5,6) = 2.5 Hz, H-C(5)].

RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD / D<sub>2</sub>O 1:4, 90 MHz) : 71.78 [d, J = 151 Hz]; 68.36 [d, J = 150 Hz], 68.26 [d, J = 150 Hz], 66.06 [d, J = 142 Hz, C(1), C(2), C(3), C(5)]; 58.53 [t, J = 146 Hz, C(6)]; 57.53 [d, J = 164 Hz, C(4)].

SM : IE; 149 (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>, 1.2), 90 (0.8), 66 (<sup>34</sup>SO<sub>2</sub>, 4.5), 64 (<sup>32</sup>SO<sub>2</sub>, 88), 60 (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>NO<sup>+</sup>, 2.5), 50 (<sup>34</sup>SO, 4.4), 48 (<sup>32</sup>SO, 100).

IC (NH<sub>3</sub>); 144 (11), 126 (100), 125 (80), 124 (31), 123 (15), 111 (4), 110 (6), 109 (5), 108 (8), 107 (6), 96 (28), 95 (60), 94 (31). Spectre découlant de l'aromatisation de l'aminosucré, après perte d'acide sulfureux et déshydratation.

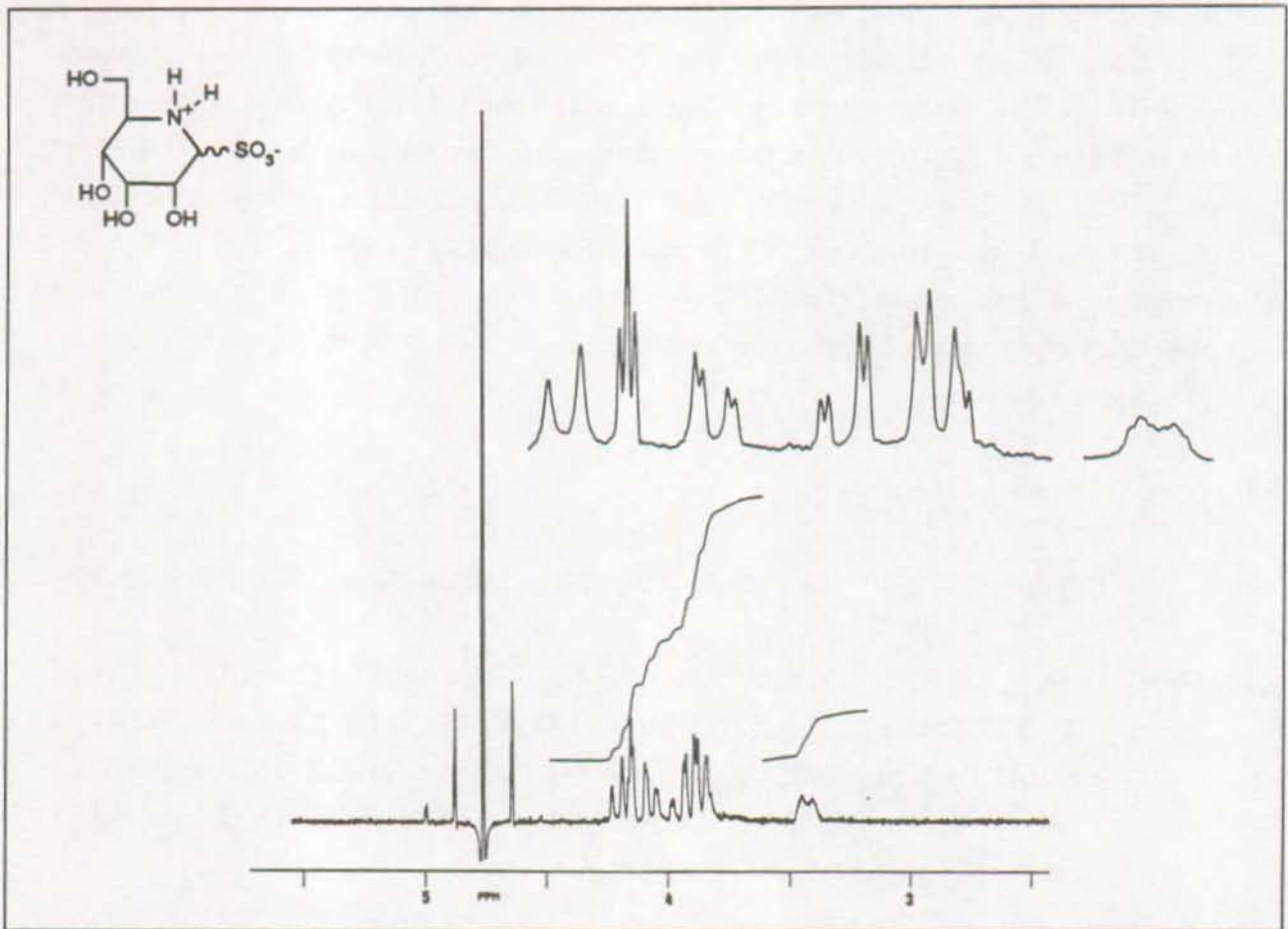
Microanalyse : (C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>8</sub>S, PM = 261.25 g/mol).

Pour (-)-71 - H<sub>2</sub>O (C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub>S, PM = 243.23 g/mol) on obtient :

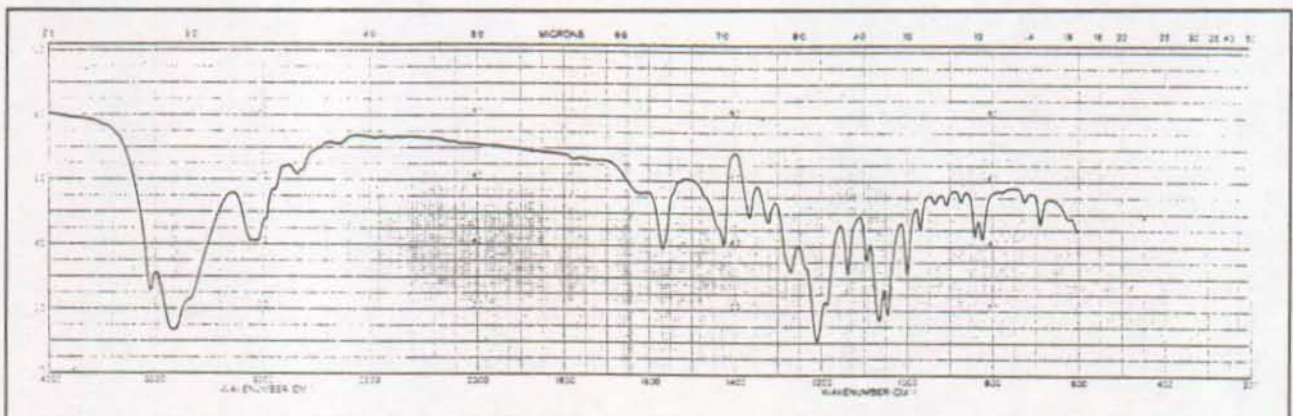
calculé	:	C	29.62	%	H	5.39	%	N	5.76	%	S	13.18	%
trouvé	:	C	29.63	%	H	5.26	%	N	5.50	%	S	13.11	%

Acide (±)-5-amino-5-désoxy-D-allose sulfinique (bisulfite d'allonojirimycine) ((±)-71) : même procédé que pour (-)-71 à partir de (±)-105, cristaux blancs, PF = 143-145°C (déc.)

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'allonojirimycine 71



Spectre IR de l'allonojirimycine 71



(-)-(5-Bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranoside d'allyle)-uronate d'allyle ((-)-102).

500 mg (1.54 mmol) de bromolactone (-)-32 sont dissous dans 10 mL d'alcool allylique, et traités par 90 µL (2 éq.) d'acide méthanesulfonique, à t.a. Après 18 h. de réaction, 20 mL d'une sol. aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés au milieu réactionnel, qui est ensuite concentré jusqu'à un volume d'environ 20 mL et extrait par 3x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les extraits réunis sont séchés (MgSO<sub>4</sub>), concentrés et chromatographiés sur colonne (30g SiO<sub>2</sub> Merck 9385, AcOEt / EP 1:2, rév. vanilline, Rf((-)-102) = 0.69). Une première fraction donne 426 mg (66%) de (-)-102, huile incolore. Une deuxième fraction fournit 95 mg (17%) de produit déprotégé sur la fonction diol (Rf = 0.30). Sans purification intermédiaire de la bromolactone, on obtient à partir de 5 g (17 mmol) d'éther d'énol (-)-30 3.86 g (61%) de (-)-102 et 539 mg (10%) d'uronate déprotégé.

$[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$  (c = 1.55, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr) : 2980, 2940, 2880, 1740, 1380, 1270, 1150, 1085, 985, 930, 865.

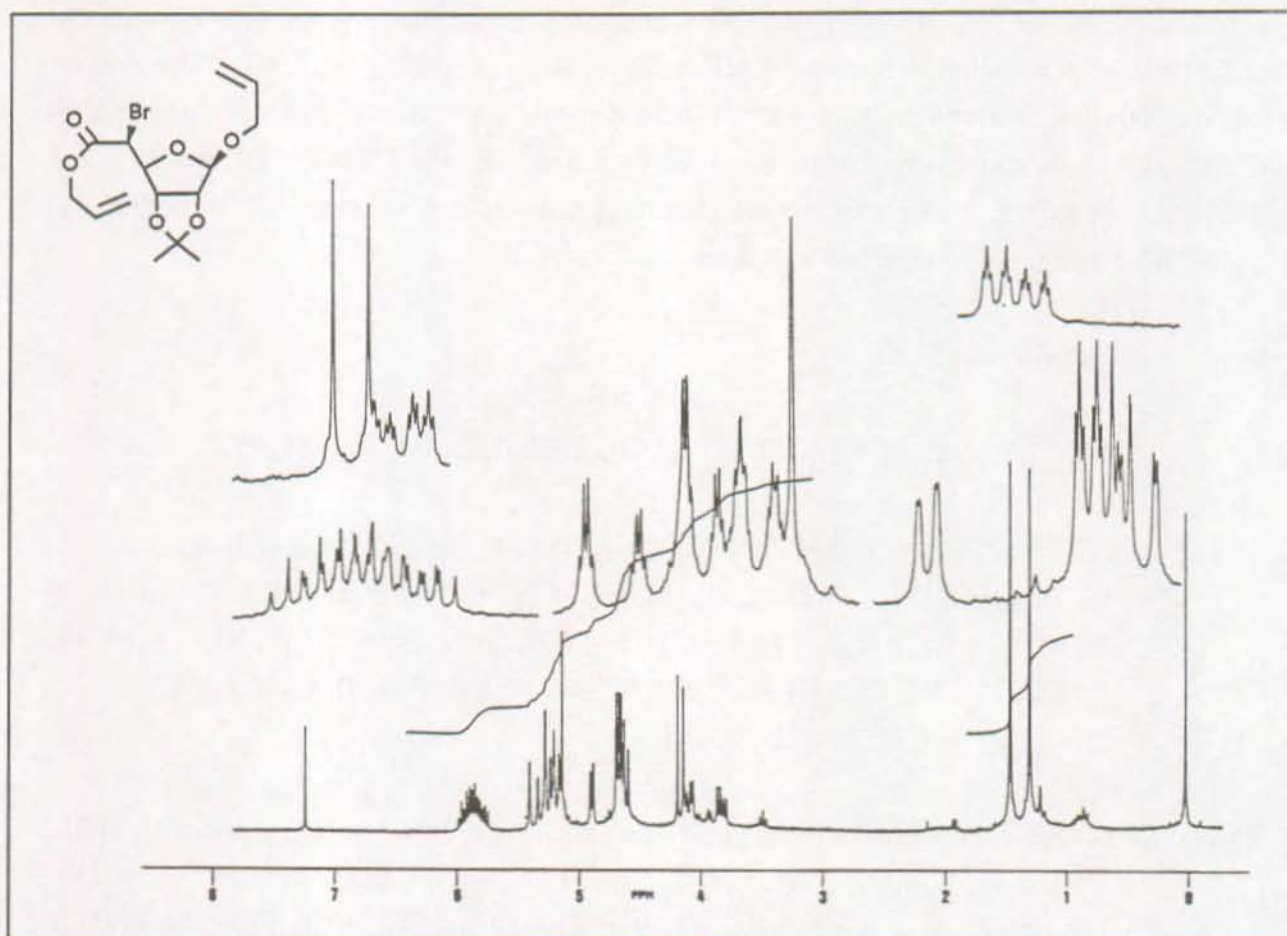
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 5.92, 5.85 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(2)]; 5.40, 5.26 [2m, 2H<sub>cis</sub>-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.27, 5.20 [2m, H<sub>trans</sub>-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.16 [s, H-C(1)]; 4.91 [dd, J(2,3) = 6 Hz, J(3,4) = 1 Hz, H-C(3)]; 4.70 [m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 4.65 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.63 [dd, J(3,4) = 1 Hz, J(4,5) = 12 Hz, H-C(4)]; 4.18 [d, J(4,5) = 12 Hz, H-C(5)]; 4.11, 3.85 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 1.48, 1.34 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 167.79 [s, COOR]; 133.24, 131.16 [2d, J = 157 Hz, 2C<sub>allyl</sub>(2)]; 119.06, 118.01 [2t, J = 157 Hz, 2C<sub>allyl</sub>(3)]; 112.96 [s, C<sub>quat</sub>]; 107.55 [d, J = 178 Hz, C(1)]; 87.21, 85.05, 82.33 [3d, J = 159 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 68.54 [t, J = 143 Hz], 66.60 [t, J = 148 Hz, 2C<sub>allyl</sub>(1)]; 44.26 [d, J = 158 Hz, C(5)]; 26.41, 24.99 [2q, J = 128 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

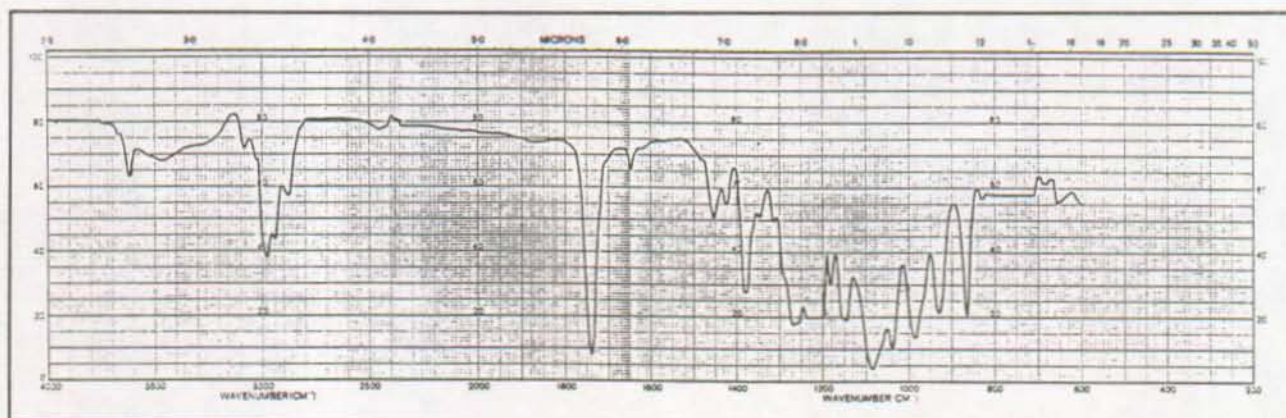
SM : (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>6</sub>, PM = 377.24 g/mol); 363 (M<sup>+</sup>-15, 11), 361 (M<sup>+</sup>-15, 9), 321 (5), 319 (7), 265 (10), 263 (11), 223 (26), 221 (29), 211 (100), 153 (26), 85 (32), 71 (30), 59 (62).

(±)-(5-Bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranoside d'allyle)-uronate d'allyle ((±)-102) : même procédé que pour (-)-102 à partir de (±)-32, huile incolore.



Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester 102

## Spectre IR de l'ester 102



Acide (-)-(5-bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranoside d'allyle)-uronique ((-)-103).

265 mg (0.70 mmol) d'ester allylique (-)-102 sont dissous dans 20 mL d'EtOH 90%, puis traités par 70 mg (0.1 éq.) de  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  et 18 mg (0.2 éq) de 1,4-diazabicyclo-[2.2.1]octane. Après 5h de chauffage à reflux, le mélange est dilué par 20 mL d'une sol. aq. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ , concentré jusqu'à un volume d'environ 20 mL et lavé par  $3 \times 15$  mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase aqueuse est ensuite acidifiée par 20 mL de HCl 1N et extraite par  $4 \times 20$  mL d'AcOEt. Les extraits sont réunis, séchés ( $\text{MgSO}_4$ ), et le solvant est évaporé. On obtient 214 mg (87%) d'acide (-)-103 sous la forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74^\circ$  (c = 0.63,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

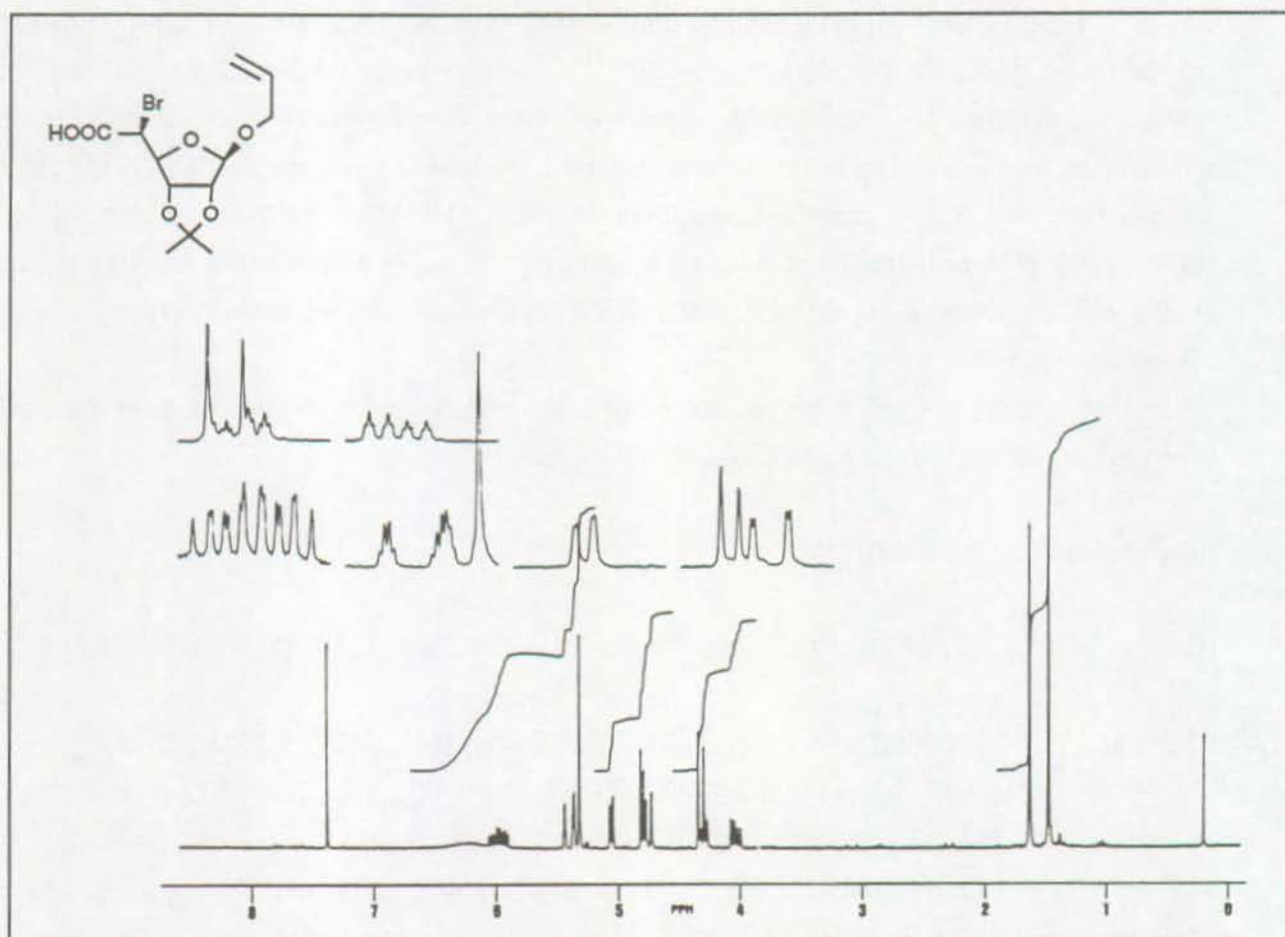
IR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2980, 2940, 1720, 1423, 1370, 1263, 1207, 1155, 1085, 862.

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) : 6.94 [s.él., COOH]; 5.85 [m, H- $\text{C}_{\text{allyl}}$ (2)]; 5.27 [m, H- $\text{C}_{\text{cis-allyl}}$ (3)]; 5.20 [m, H- $\text{C}_{\text{trans-allyl}}$ (1)]; 5.18 [s, H-C(1)]; 4.92 [dd, J(2,3) = 6 Hz, J(3,4) = 0.8 Hz, H-C(3)]; 4.68 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.62 [dd, J(3,4) = 0.8 Hz, J(4,5) = 11.5 Hz, H-C(4)]; 4.18 [d, J(4,5) = 11.5 Hz, H-C(5)]; 4.15, 3.91 [2m, 2H- $\text{C}_{\text{allyl}}$ (1)]; 1.50, 1.33 [2s, 2 $\text{CH}_3$ ].

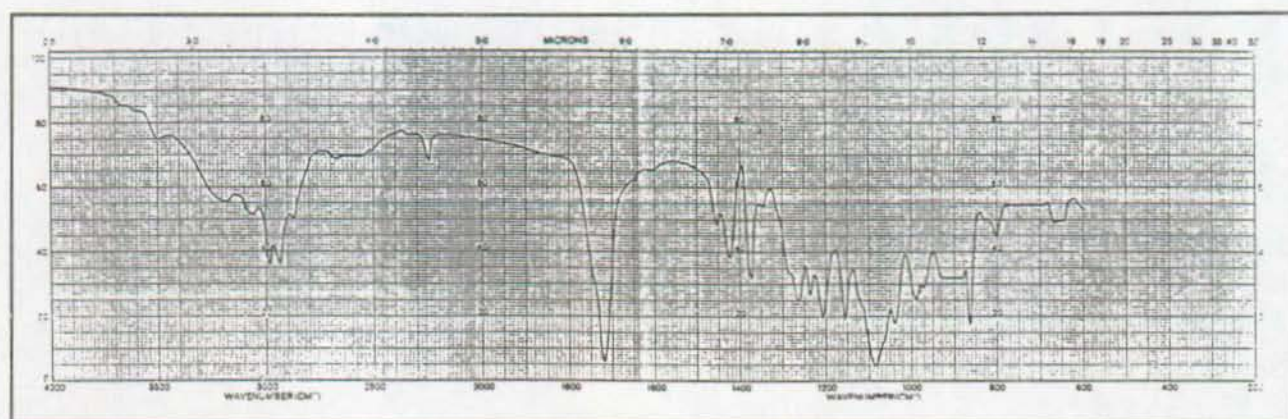
RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) : 172.88 [s, COOH]; 133.07 [d, J = 154 Hz,  $\text{C}_{\text{allyl}}$ (2)]; 118.15 [t, J = 160 Hz,  $\text{C}_{\text{allyl}}$ (3)]; 113.08 [s,  $\text{C}_{\text{quat}}$ ]; 107.61 [d, J = 175 Hz, C(1)]; 87.06 [d, J = 161 Hz], 85.01 [d, J = 159 Hz], 82.29 [d, J = 157 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 68.79 [t, J = 141 Hz,  $\text{C}_{\text{allyl}}$ (1)]; 43.75 [d, J = 158 Hz, C(5)]; 26.43, 25.05 [2q, J = 127 Hz, 2 $\text{CH}_3$ ].

SM : ( $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrO}_6$ , PM = 337.17 g/mol); 323 ( $\text{M}^+ - 15$ , 7), 321 ( $\text{M}^+ - 15$ , 7), 281 ( $\text{M}^+ - \text{allyle}$ , 4), 279 ( $\text{M}^+ - \text{allyle}$ , 4), 265 (4), 263 (4), 223 (11), 221 (12), 171 (39), 113 (18), 85 (22), 59 (100).

Acide (±)-(5-bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranoside d'allyle)-uronique ((±)-103) : même procédé que pour (-)-103 à partir de (±)-102, huile incolore.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'acide 103

## Spectre IR de l'acide 103



(-)-(5-Azido-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranoside d'allyle)-uronate de benzyle  
 ((-)-104).

378 mg (1 mmol) d'acide (-)-103 sont neutralisés par 182 mg (1 éq.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 5 mL de DMF. Après 30 min. d'agitation à 20°C, le mélange est traité par 2.2 éq. (403 mg) de CsN<sub>3</sub>, puis chauffé à 60°C pendant 8h. Après avoir laissé la température descendre à 20°C, on ajoute 500 µL (4 éq.) de PhCH<sub>2</sub>Br. 10 min. plus tard, on dilue avec 40 mL de HCl 1N et extrait par 3x20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques réunies sont lavées par 20 mL d'une sol. aq. sat. de NaCl, séchées (MgSO<sub>4</sub>) puis le solvant est évaporé. Après chromatographie sur colonne (Lobar C Lichroprep Si 60, AcOEt / EP 1:4, Rf((-)-104) = 0.50), on obtient 297 mg (68%) d'une huile incolore.

Remarque : le CsN<sub>3</sub> n'est pas un réactif commercial et a été préparé par neutralisation d'une sol. aq. de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, avec un courant de HN<sub>3</sub>, puis lyophilisé.

$$[\alpha]_D^{20} = -41^\circ \text{ (c = 0.96, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

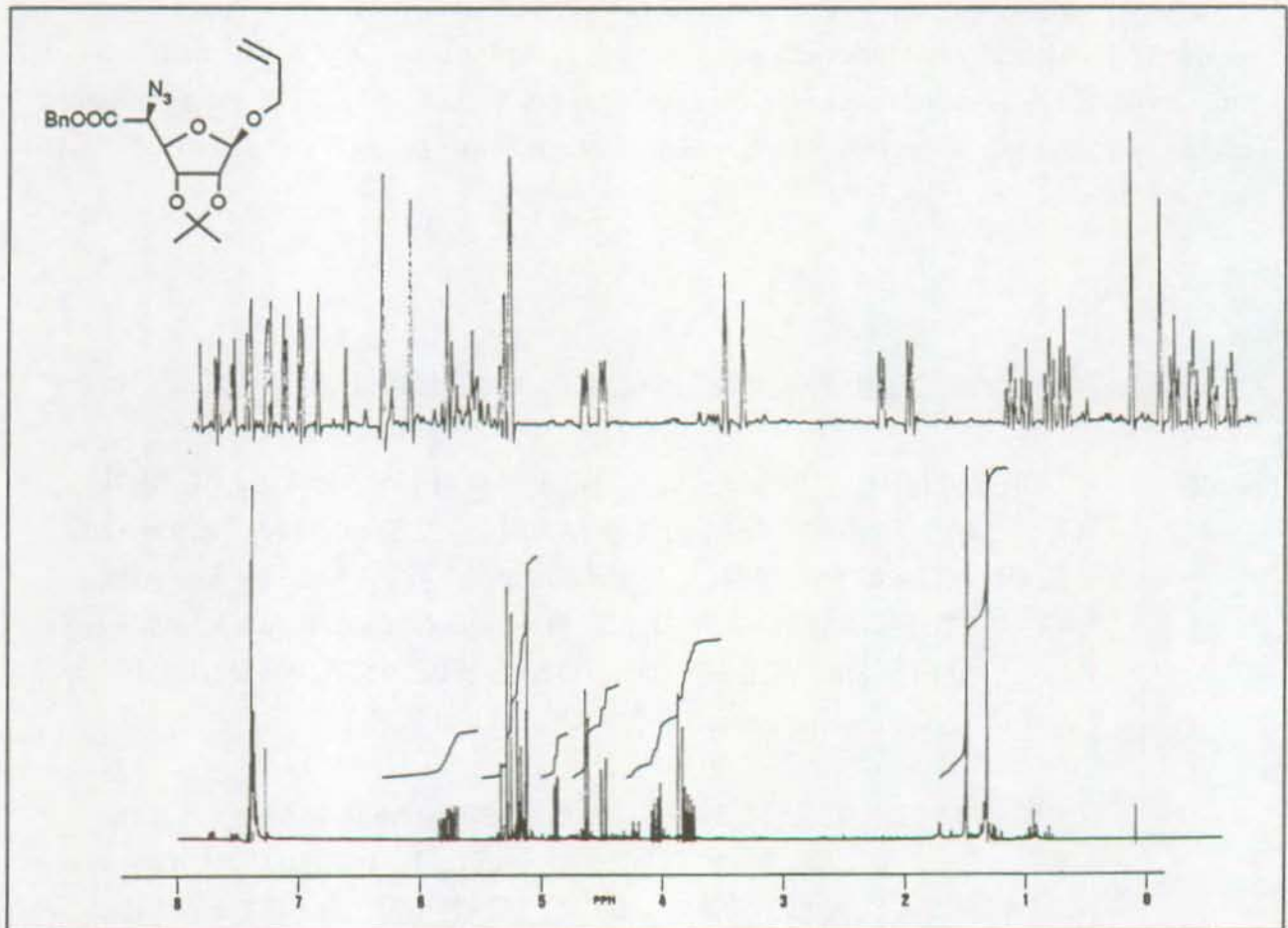
IR (CDCl<sub>3</sub>) : 2990, 2940, 2100, 1740, 1453, 1375, 1260, 1240, 1210, 1170, 1083.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 7.39 [m, 5H<sub>arom</sub>]; 5.75 [m, H-C<sub>allyl</sub>(2)]; 5.30, 5.22 [2d, J<sub>gem</sub> = 12 Hz, CH<sub>2</sub>Ph]; 5.18 [m, H<sub>cis</sub>-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.15 [m, H<sub>trans</sub>-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.11 [s, H-C(1)]; 4.88 [dd, J(3,4) = 1 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(3)]; 4.63 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.48 [dd, J(4,5) = 9 Hz, J(3,4) = 1 Hz, H-C(4)]; 4.06, 3.78 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 3.85 [d, J(4,5) = 9 Hz, H-C(5)]; 1.48, 1.31 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

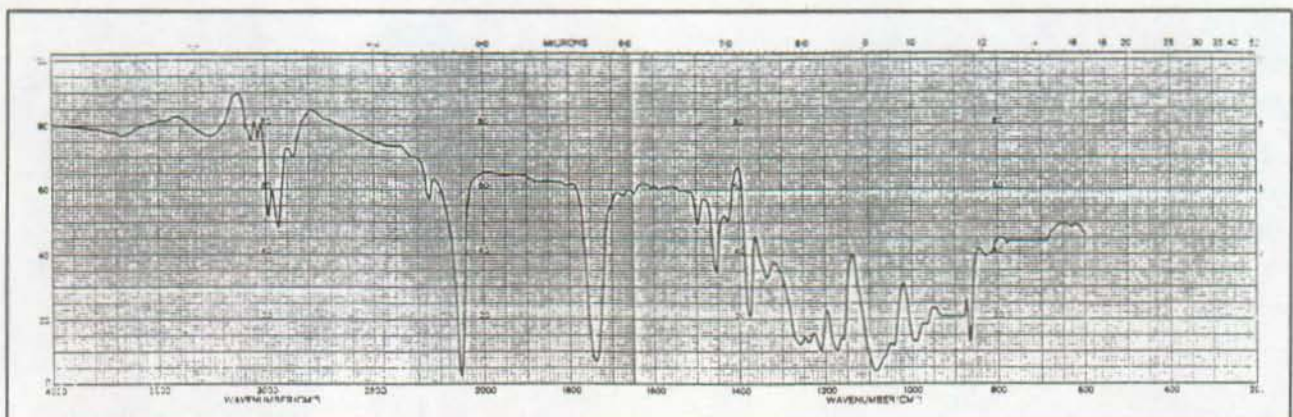
RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 168.2 [s, COOR]; 134.8 [s, C<sub>quat,arom</sub>]; 133,3 [d, J = 157 Hz, C<sub>allyl</sub>(2)]; 128.6 [d, J = 159 Hz, 5C<sub>arom</sub>]; 117.7 [t, J = 143 Hz, C<sub>allyl</sub>(3)]; 112.9 [s, C<sub>quat</sub>]; 107.9 [d, J = 173 Hz, C(1)]; 86.2, 85.0, 81.7 [3d, J = 159 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 68.7 [t, J = 153 Hz, C<sub>allyl</sub>(1)]; 67.8 [t, J = 149 Hz, CH<sub>2</sub>Ph]; 68.7 [d, J = 149 Hz, C(5)]; 26.4, 24.1 [2q, J = 130 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : (C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, PM = 389.81 g/mol): 261 (2), 199 (25, McLafferty), 113 (7), 91 (PHCH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100).

(±)-(5-Azido-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranoside d'allyle)-uronate de benzyle  
 ((±)-104) : même procédé que pour (-)-104 à partir de (±)-103, huile incolore.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester 104

## Spectre IR de l'ester 104



(-)-5-Amino-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranoside d'allyle ((-)-105).

50 mg d'azidoester (-)-104 (0.128 mmol) sont traités pendant 1h à 20°C par 14 mg (3éq) de LiAlH<sub>4</sub> dans 2 mL de THF anh. L'excès d'hydrure est ensuite éliminé par adjonction de 10 mL de HCl 1N. Le milieu est lavé deux fois par 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis basifié par 10 mL de NaOH 2N. L'aminoalcool est alors extrait par 3x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les extraits réunis et séchés (MgSO<sub>4</sub>), puis le solvant est évaporé. On obtient 21 mg (61%) d'une huile incolore qui se fige lentement.

$[\alpha]_D^{20} = -46.5^\circ$  (c = 0.72, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr) : 3380, 3300, 2990, 2940, 2860, 1460, 1378, 1210, 1080, 1020.

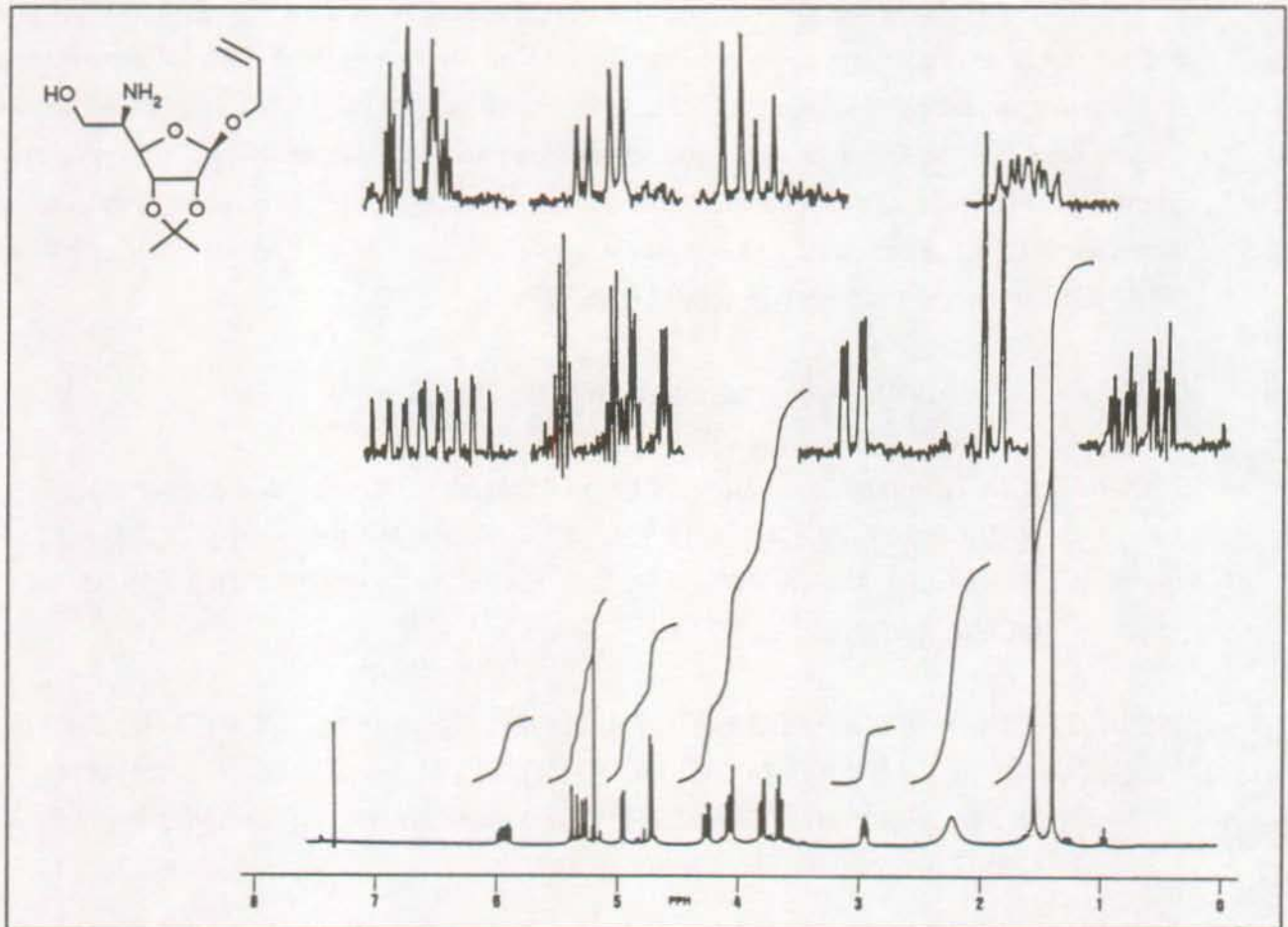
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 5.88 [m, H-C<sub>allyl</sub>(2)]; 5.30, 5.21 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 5.12 [s, H-C(1)]; 4.89 [dd, J(2,3) = 6 Hz, J(3,4) = 1.5 Hz, H-C(3)]; 4.53 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.20, 4.02 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(3)]; 4.00 [dd, J(3,4) = 1.5 Hz, J(4,5) = 9 Hz, H-C(4)]; 3.78 [dd, J(6a,5) = 4 Hz, J<sub>gem</sub> = 11 Hz, Ha-C(6)]; 3.61 [dd, J(5,6b) = 6 Hz, J<sub>gem</sub> = 11 Hz, Hb-C(6)]; 2.94 [ddd, J(5,6a) = 4 Hz, J(5,6b) = 6 Hz, J(4,5) = 9 Hz, H-C(5)]; 2.07 [s.él., OH et NH<sub>2</sub>]; 1.52, 1.36 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 133.5 [d, J = 158 Hz, C<sub>allyl</sub>(2)]; 117.6 [t, 155 Hz, C<sub>allyl</sub>(3)]; 112.7 [s, C<sub>quat</sub>]; 107.6 [d, J = 176 Hz, C(1)]; 88.5 [d, J = 147 Hz, C(4)]; 85.4, 81.8 [2d, J = 159 Hz, C(2), C(3)]; 68.8 [t, J = 157 Hz, C<sub>allyl</sub>(1)]; 64.0 [t, J = 142 Hz, C(6)]; 54.8 [d, J = 137 Hz, C(5)]; 25.8, 25.0 [2q, J = 130 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

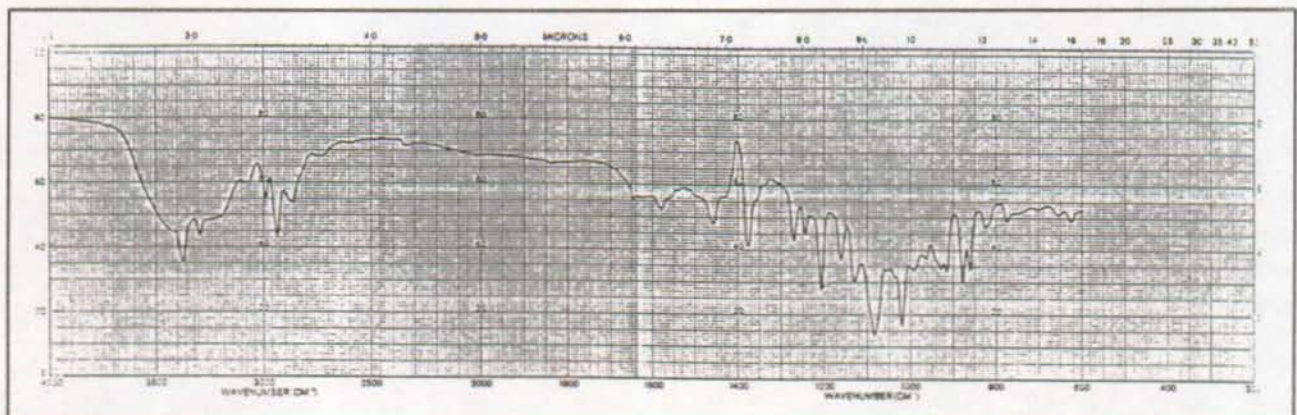
SM : 244 (M<sup>+</sup>-15, 3), 228 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>OH, 63), 202 (M<sup>+</sup>-allyle, 8), 100 (26), 60 (scission α, 100).

Microanalyse	:	(C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> , PM = 259.30 g/mol)
calculé	:	C 55.58 % H 8.16 % N 5.40 %
trouvé	:	C 55.75 % H 8.25 % N 5.29 %

(±)-5-Amino-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-D-allofuranoside d'allyle ((±)-105) : même procédé que pour (-)-105 à partir de (±)-104, cristaux blancs, PF = 83.5 - 84.5°C après recristallisation dans AcOEt / EP.

Spectre RMN- $^1\text{H}$  de l'aminoolcool 105

## Spectre IR de l'aminoolcool 105



(5-Bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-DL-allofuranoside de méthyle)-uronate de méthyle ((±)-106).

500 mg (1.54 mmol) de bromolactone (±)-32 sont dissous dans 10 mL de MeOH anh., et 5 mL de diméthoxypropane, en présence de 1.16 mL (2 éq.) de MeSO<sub>3</sub>H. La réaction peut être suivie par c.c.m. (AcOEt / EP 1:2, rév. vanilline, Rf((±)-106) = 0.55). Après 24h d'agitation à t.a., le mélange est neutralisé par une sol. aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, concentré à environ 20 mL, puis extrait par 4x30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 10 mL d'eau, puis séchées (MgSO<sub>4</sub>). Le solvant est évaporé pour fournir 570 mg (98%) d'une huile qui se fige en un solide blanc, PF = 50-51.5°C.

IR (KBr) : 2980, 2940, 1740, 1440, 1380, 1260, 1100.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 5.01 [s, H-C(1)]; 4.90 [dd, J(3,4) = 1 Hz, J(2,3) = 5.5 Hz, H-C(3)]; 4.63 [dd, J(4,5) = 11.5 Hz, J(3,4) = 1 Hz, H-C(4)]; 4.61 [d, J(2,3) = 5.5 Hz, H-C(2)]; 4.16 [d, J(4,5) = 11.5 Hz, H-C(5)]; 3.84 [s, COOCH<sub>3</sub>]; 3.30 [s, OCH<sub>3</sub>]; 1.50, 1.34 [2s, 2CH<sub>3</sub>C].

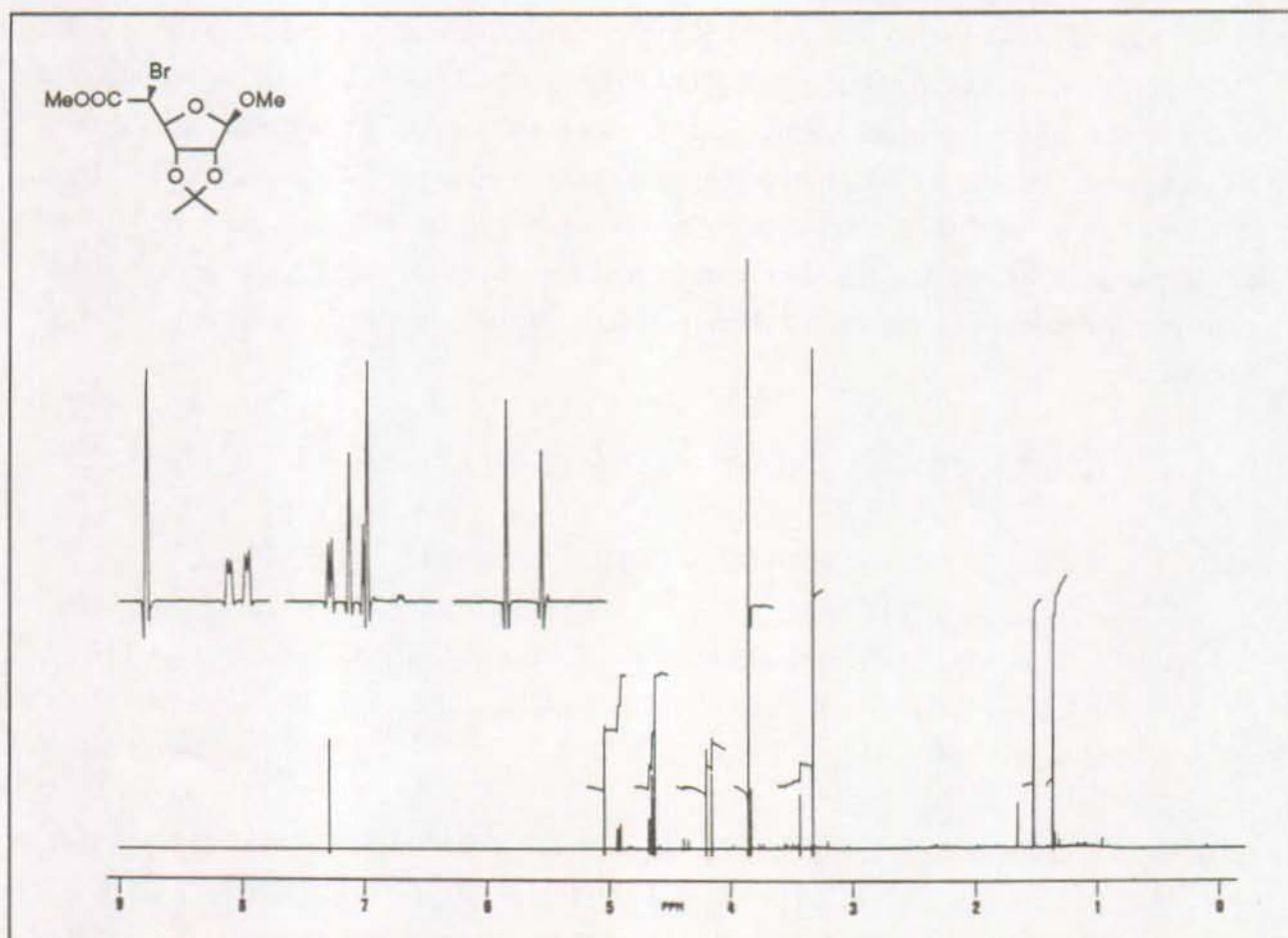
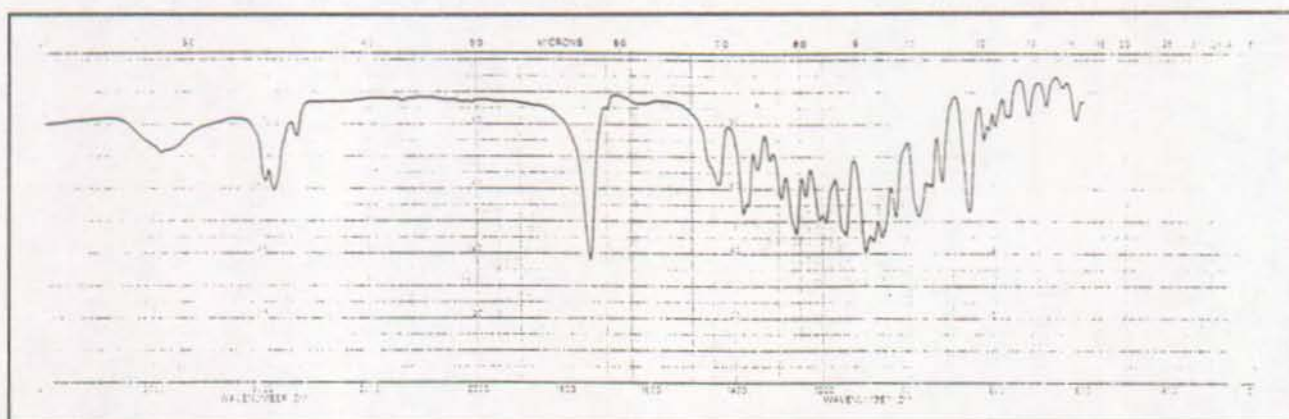
RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 168.6 [s, C(6)]; 113.0 [s, C<sub>quat</sub>]; 109.8 [d, J = 174 Hz, C(1)]; 87.2 [d, J = 160 Hz], 84.9 [d, J = 159 Hz], 82.2 [d, J = 157 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 55.5 [q, J = 145 Hz, COOCH<sub>3</sub>]; 53.0 [q, J = 148 Hz, OCH<sub>3</sub>]; 44.0 [d, J = 159 Hz, C(5)]; 26.4, 25.0 [2q, J = 128 Hz, 2CH<sub>3</sub>C].

SM : 311 (M<sup>+</sup>-15, 9), 309 (M<sup>+</sup>-15, 6), 185 (27), 169 (34), 127 (27), 85 (33), 59 (54), 43 (100).

UV : EtOH : λ = 210 nm, ε<sub>final</sub> = 500.

Microanalyse	:	(C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> O <sub>6</sub> Br, PM = 325.16 g/mol)
calculé	:	C 40.63 % H 5.27 % Br 24.58 %
trouvé	:	C 40.30 % H 5.41 % Br 25.06 %.



Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester 106Spectre IR de l'ester 106

Acide (+)-(5-azido-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-DL-allofuranoside d'allyle)-uronique  
(±)-107).

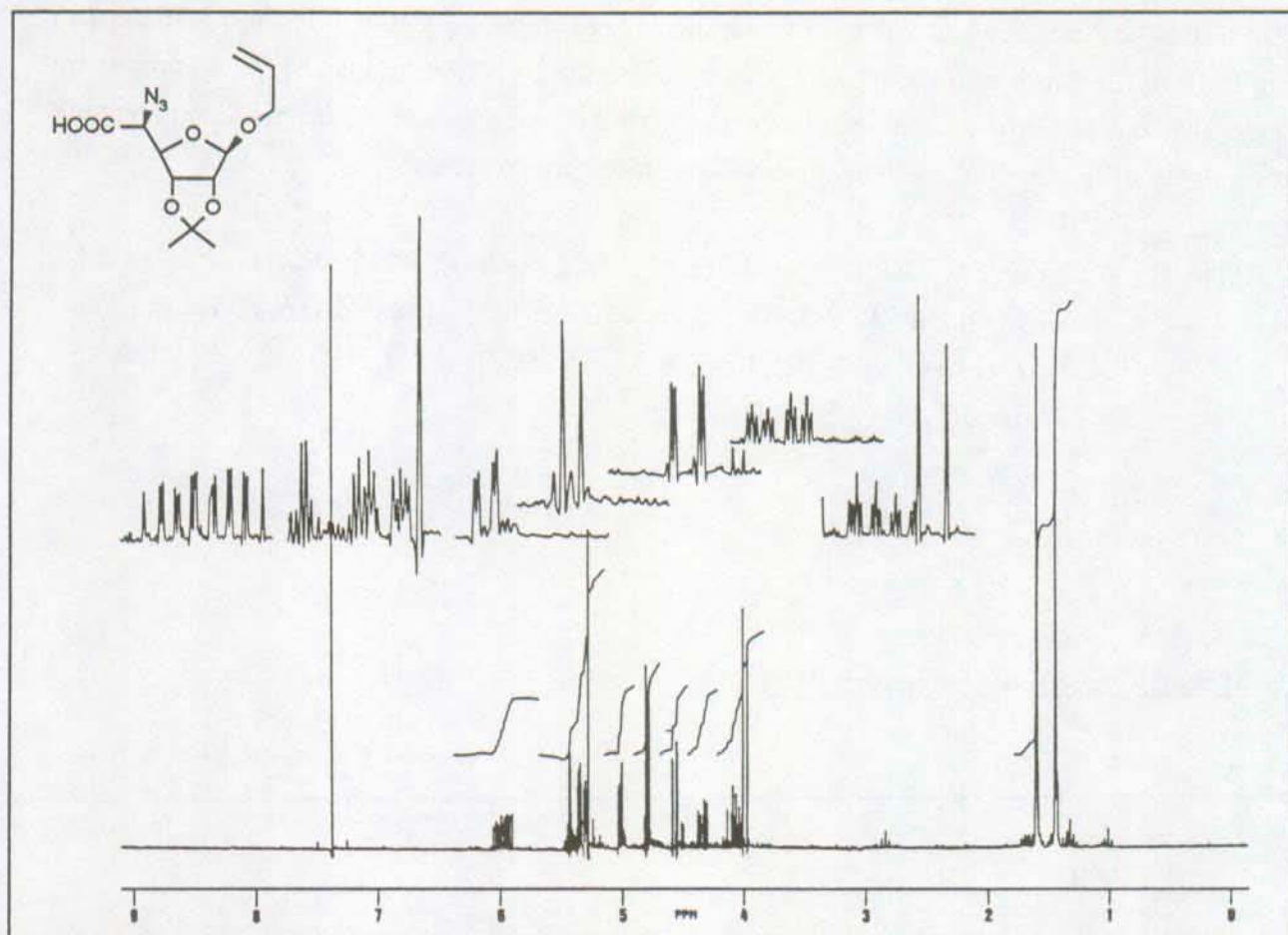
143 mg (0.42 mmol) d'acide (±)-103 brut sont dissous dans 2 mL de THF et 2 mL d'eau, puis traités par 58 mg (1 éq.) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après 5 min. d'agitation à t.a., les solvants sont évaporés, et le résidu repris par 2.5 mL de DMF, auquel 61 mg (2.2 éq.) de NaN<sub>3</sub> sont ajoutés. Le mélange est chauffé à 60°C; huit heures plus tard, on dilue par 20 mL de NaOH 0.5N, et lave avec 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après acidification par 20 mL de HCl 1N, l'acide (±)-107 est extrait par 3x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les extraits réunis sont séchés (MgSO<sub>4</sub>), et le solvant est évaporé. On obtient 114 mg (90%) d'acide sous la forme d'une huile jaunâtre qui se fige lentement.

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 2990, 2940, 2105, 1720, 1375, 1210, 1087.

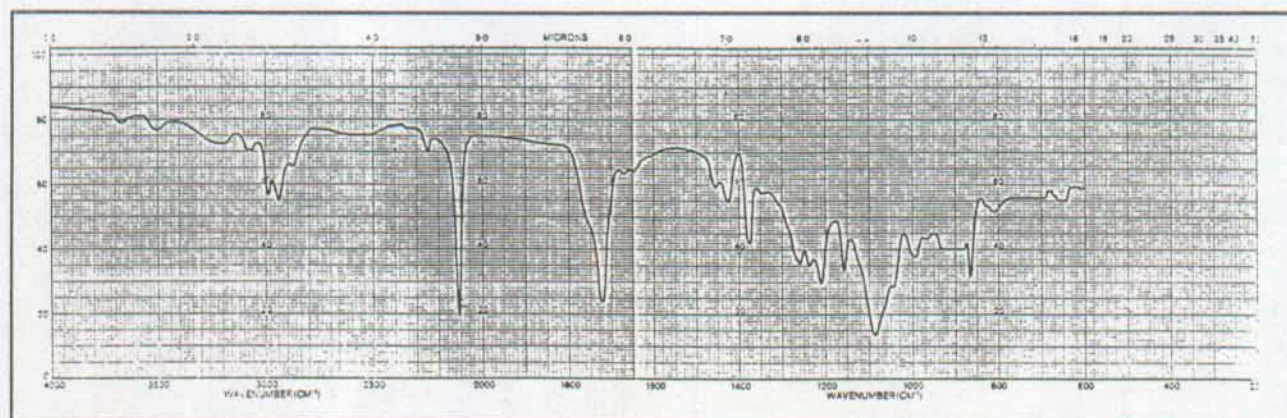
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 9.50 [s.él., COOH]; 5.85 [m, H-C<sub>allyl</sub>(2)]; 5.27 [m, H<sub>cis</sub>-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.18 [m, H<sub>trans</sub>-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.15 [s, H-C(1)]; 4.90 [dd, J(2,3) = 5.5 Hz, J(3,4) = 1 Hz, H-C(3)]; 4.68 [d, J(2,3) = 5.5 Hz, H-C(2)]; 4.45 [dd, J(3,4) = 1 Hz, J(4,5) = 9 Hz, H-C(4)]; 4.22, 3.94 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 3.88 [d, J(4,5) = 9 Hz, H-C(5)]; 1.50, 1.35 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 171.8[s, COOH]; 133.4 [d, J = 157 Hz, C<sub>allyl</sub>(2)]; 118.0 [t, J = 158 Hz, C<sub>allyl</sub>(3)]; 113.0 [s, C<sub>quat</sub>]; 108.0 [d, J = 167 Hz, C(1)]; 86.0 [d, J = 158 Hz], 85.1 [d, J = 162 Hz], 81.7 [d, J = 158 Hz, C(2),C(3),C(4)]; 69.0 [t, J = 144 Hz, C<sub>allyl</sub>(1)]; 63.3 [d, J = 148 Hz, C(5)]; 26.5, 25.0 [2q, J = 130 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, PM = 299.38 g/mol); 243 (6), 227 (M<sup>+</sup>-allyle-Me, 30), 212 (27), 199 (25, McLafferty), 127 (27), 100 (32, McLafferty), 85 (39), 70 (51), 59 (100).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'acide 107

## Spectre IR de l'acide 107

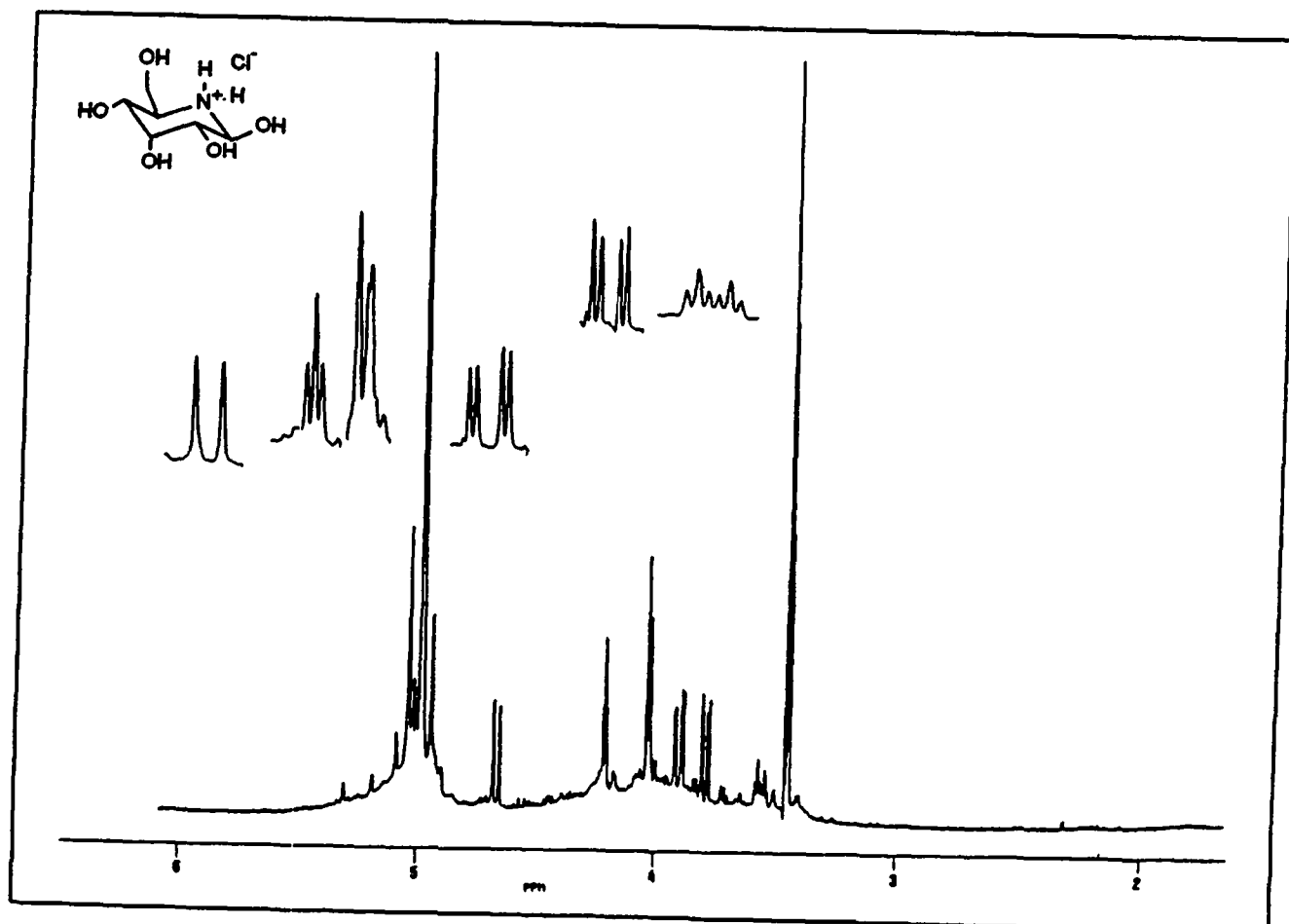


Hydrochlorure de ( $\pm$ )-5-amino-5-désoxy- $\beta$ -DL-allopyranose (( $\pm$ )-108).

100 mg (0.38 mmol) d'aminoalcool protégé ( $\pm$ )-105 sont dissous dans 2 mL de HCl 1N et laissés au repos pendant 18h à 20°C. Le mélange est filtré sur Celite et le filtre lavé par 2x2 mL d'eau. Le filtrat est évaporé sous vide pour fournir 10 à 20 mg (env. 15 %) d'aminosucres ( $\pm$ )-108 sous la forme de cristaux blancs. Ce produit est comme attendu instable à température ambiante, et forme rapidement la pyridine substituée correspondante.

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz) : 4.59 [d, J(1,2) = 9 Hz, H-C(1)]; 4.14 [t, J(2,3) = J(3,4) = 2.5 Hz, H-C(3)]; 3.96 [d, J(5,6) = 3.5 Hz, 2H-C(6)]; 3.82 [dd, J(3,4) = 2.5 Hz, J(4,5) = 10.5 Hz, H-C(4)]; 3.71 [dd, J(2,3) = 2.5 Hz, J(1,2) = 9 Hz, H-C(2)]; 3.49 [dt, J(4,5) = 10.5 Hz, J(5,6) = 3.5 Hz, H-C(5)].

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'aminosucres 108



Acide (+)-1-(5-amino-5-désoxy- $\beta$ -D-allofuranosyluronique)-thymine ((+)-Désoxypolyoxine C)  
 ((+)-123).

15.5 mg (0.042 mmol) d'acide (+)-157 sont suspendus dans 2.5 mL de MeOH, dans lequel on fait passer un léger courant d'ammoniac à 0°C pendant 10 min., puis à 20°C pendant 1/2h. Après évaporation, le résidu est recristallisé deux fois dans EtOH/AcOEt pour fournir 6.5 mg (54%) d'une poudre blanche, PF = 180-183°C, ramollissement à 165°C. On peut suivre cette réaction par c.c.m. (BuOH / AcOH / H<sub>2</sub>O 4:1:1, Rf((+)-123) = 0.16, Rf((+)-157) = 0.26).

$[\alpha]_D^{22} = +8.7^\circ$  (c = 0.230, H<sub>2</sub>O).

IR (KBr) : 3480, 3360, 3050 - 2900, 2500, 1730, 1690, 1660, 1480, 1380, 1270, 1115, 1052.

RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O / DCl, pD = 0.68, T<sub>amb.</sub>, 250 MHz) : 7.17 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, HC=C]; 5.60 [d, J(1,2) = 4 Hz, H-C(1)]; 4.55 [t, J(3,2) = J(4,3) = 6.5 Hz, H-C(3)]; 4.42 [d, J(4,5) = 2.8 Hz, H-C(5)]; 4.28 [dd, J(1,2) = 4 Hz, J(2,3) = 6.5 Hz, H-C(2)]; 4.22 [dd, J(3,4) = 6.5 Hz, J(4,5) = 2.5 Hz, H-C(4)]; 1.73 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

RMN-<sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O / DCl, pD = 0.68, T<sub>amb.</sub>, référence externe CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) : 168.45, 166.50 [2s, 2C=O]; 151.69 [s, COOH]; 138.58 [d, J = 175 Hz, HC=C]; 137.59 [s, MeC=C]; 91.71 [d, J = 168 Hz, C(1)]; 80.59 [d, J = 151 Hz], 72.61 [d, J = 153 Hz], 72.23 [d, J = 150 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 52.63 [d, J = 147 Hz, C(5)]; 11.56 [q, J = 130 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

SM : IE; 126 (80), 95 (50), 68 (30), 55 (100), 54 (46).

IC (NH<sub>3</sub>); 302 (M<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>, 2), 258 (M<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>, 5), 199 (16), 144 (36), 127 (81), 110 (20), 96 (100), 77 (95).

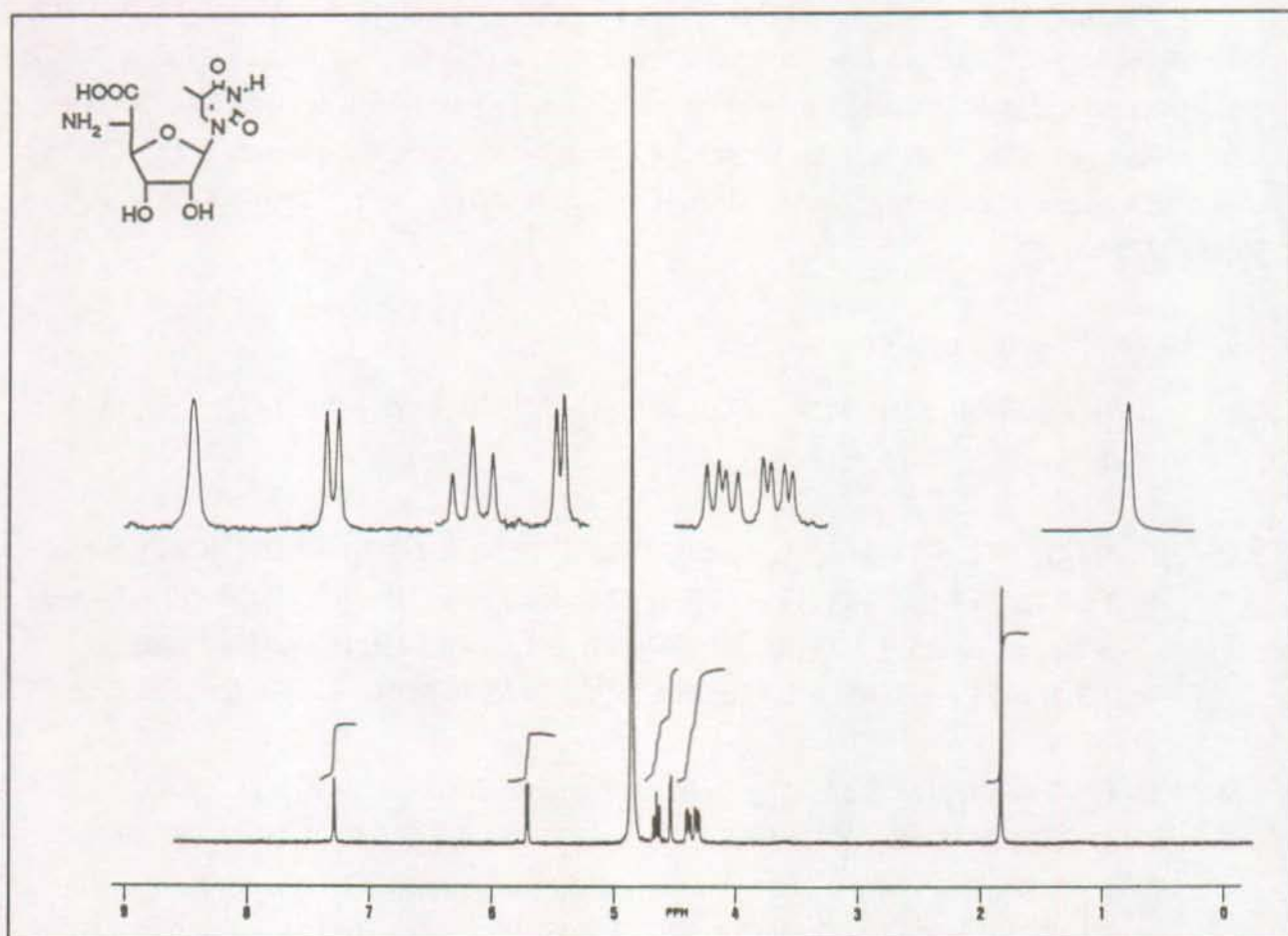
UV : MeOH,  $\lambda = 207$ ,  $\epsilon = 6425$ ;  $\lambda = 264$ ,  $\epsilon = 6085$ .

Microanalyse : (C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·1/2(H<sub>2</sub>O), PM = 310.26 g/mol)

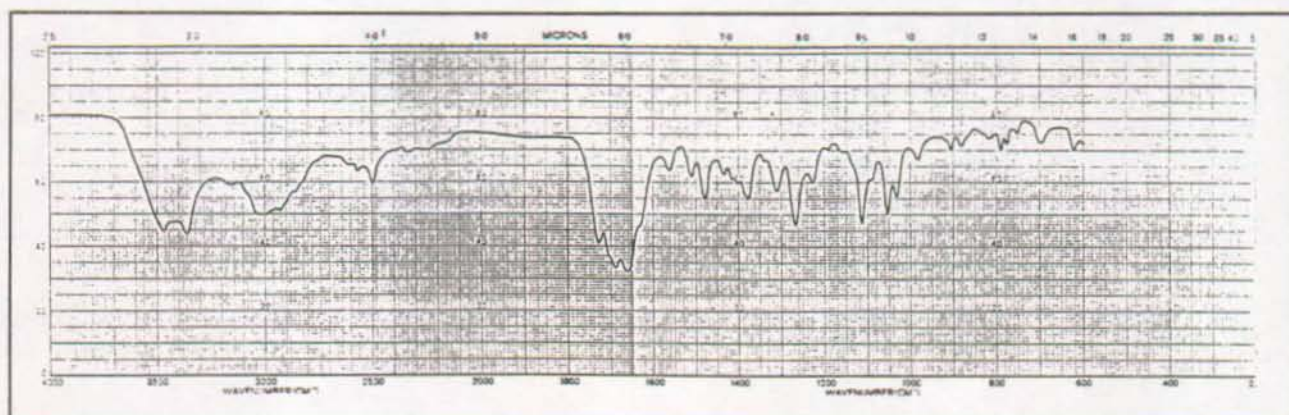
calculé : C 42.58 % H 5.20 %

trouvé : C 42.31 % H 5.48 %

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la désoxypolyoxine C 123



Spectre IR de la désoxypolyoxine C 123



1,2,3-O-triAcétyl-5-azido-5-désoxy- $\alpha$ - et  $\beta$ -D-allofuranosiduronate de benzyle ( $\alpha$ - et  $\beta$ -155).

a) 931 mg (2.39 mmol) d'ester (-)-104 sont dissous dans 10 mL de AcOH 80% contenant 1% de HCl conc., puis chauffés à 60°C pendant 3h. L'eau et les acides sont évaporés, puis le résidu redissous deux fois dans 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / toluène 1:1 et rééaporé à sec. L'acétylation est effectuée par 7 mL (10 éq.) Ac<sub>2</sub>O et 5 mL (10 éq.) de pyridine dans 10 mL de THF à 4°C, pendant une nuit. Les réactifs et le solvant sont ensuite évaporés, puis le produit purifié par chromatographie sur colonne (Lobar C, Lichroprep Si 60, AcOEt / EP 1:2, Rf( $\alpha$ -155) = 0.18, Rf((-)- $\beta$ -155) = 0.28) après filtration sur 5 g de gel de silice. Une première fraction fournit 280 mg (27%) de (-)- $\beta$ -155, huile légèrement brunâtre. Une deuxième fraction livre 166 mg (16%) de  $\alpha$ -155, huile légèrement brunâtre.

b) 90 mg (0.235 mmol) d'acide 194 sont neutralisés par 38 mg (1 éq.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 2 mL de DMF, à 20°C. Après 15 min. d'agitation, 82 mg (2 éq.) de CsN<sub>3</sub> sont ajoutés et le mélange est encore agité pendant 14h à t.a. On ajoute ensuite 60  $\mu$ L (4 éq.) de PhCH<sub>2</sub>Br, et dilue par 10 mL de HCl 1N après 10 min. On extrait par 3x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lave les extraits réunis par 10 mL d'une sol. aq. sat. de NaCl et les sèche (MgSO<sub>4</sub>), puis évapore le solvant. L'huile brunâtre obtenue est purifiée comme sous a). On obtient 34 mg (34%) de (-)- $\beta$ -155 incolore.

Caractéristiques de (-)- $\beta$ -155 :

$[\alpha]_D^{25} = -5.1^\circ$  (c = 1.36, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3020, 2105, 1750, 1370.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 7.40 [s, Ph]; 6.19 [d, J(1,2) = 1 Hz, H-C(1)]; 5.58 [dd, J(3,4) = 6.5 Hz, J(2,3) = 5 Hz, H-C(3)]; 5.39 [dd, J(1,2) = 1 Hz, J(2,3) = 5 Hz, H-C(2)]; 5.26, 5.21 [2d, J<sub>gem</sub> = 12 Hz, CH<sub>2</sub>]; 4.65 [dd, J(3,4) = 7 Hz, J(4,5) = 4.5 Hz, H-C(4)]; 4.10 [d, J(4,5) = 4.5 Hz, H-C(5)]; 2.16, 2.11, 1.97 [3s, 3Ac].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 169.27, 169.18, 168.98 [3s, 3OAc]; 166.67 [s, COOR]; 134.37 [s, C<sub>arom</sub>(1)]; 128.73 [d, J = 157 Hz], 128.38 [d, J = 161 Hz, 5C<sub>arom</sub>]; 97.95 [d, J = 183 Hz, C(1)]; 80.89 [d, J = 153 Hz], 74.10 [d, J = 164 Hz], 69.91 [d, J = 153 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 67.90 [t, J = 149 Hz, CH<sub>2</sub>]; 63.02 [d, J = 146 Hz, C(5)]; 20.90, 20.45, 20.30 [3q, J = 130 Hz, 3Ac].

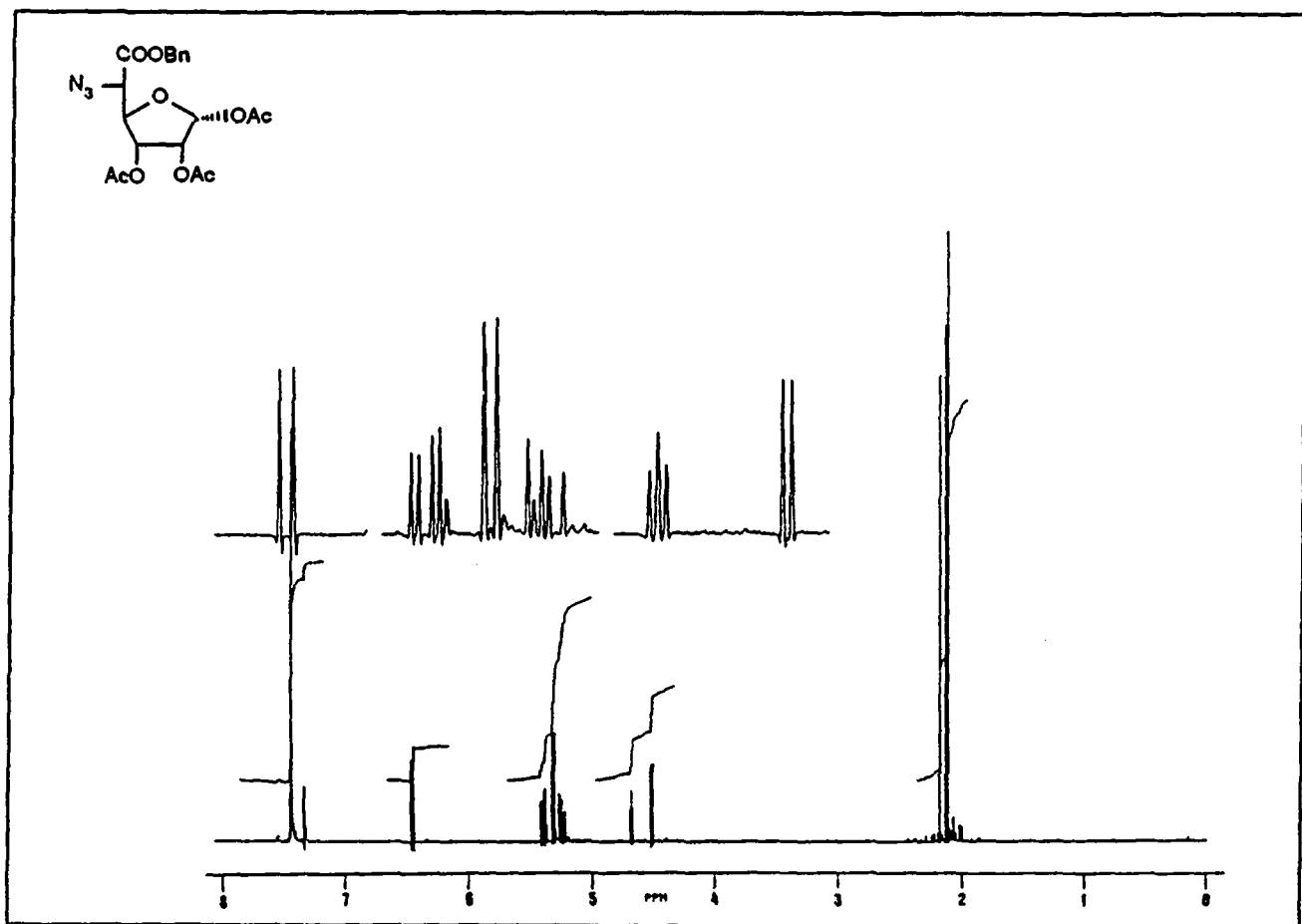
SM : (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>, PM = 435.39 g/mol); 245 (Mc Lafferty, 12), 203 (5), 143 (23), 91 (PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100).

Caractéristiques de  $\alpha$ -155 :

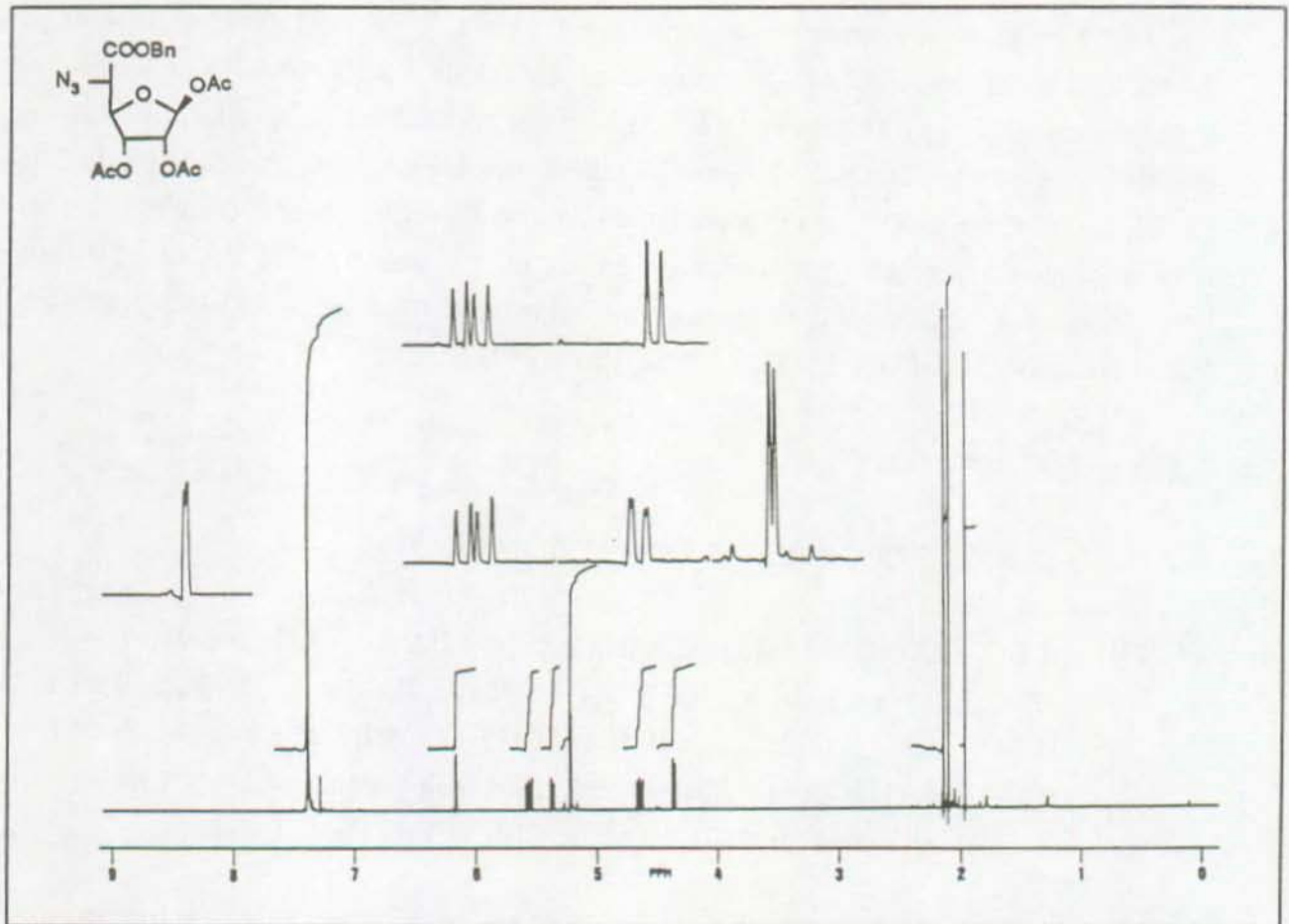
RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) : 7.36 [s, Ph]; 6.39 [d,  $J(1,2) = 4.5$  Hz, H-C(1)]; 5.33 [dd,  $J(3,4) = 2.5$  Hz,  $J(2,3) = 7$  Hz, H-C(3)]; 5.28, 5.20 [2d,  $J_{\text{gem}} = 12$  Hz,  $\text{CH}_2$ ]; 5.16 [dd,  $J(1,2) = 4.5$  Hz,  $J(2,3) = 7$  Hz, H-C(2)]; 4.60 [t,  $J(3,4) = J(4,5) = 2.5$  Hz, H-C(4)]; 4.44 [d,  $J(4,5) = 2.5$  Hz, H-C(5)]; 2.10, 2.05, 2.03 [3s, 3OAc].

( $\pm$ )-1,2,3-O-triAcétyl-5-azido-5-désoxy- $\alpha$ - et  $\beta$ -D-allofuranosiduronate de benzyle (( $\pm$ )-155) : même procédé que pour (-)-155 à partir de ( $\pm$ )-104 ou ( $\pm$ )-155, huiles incolores.

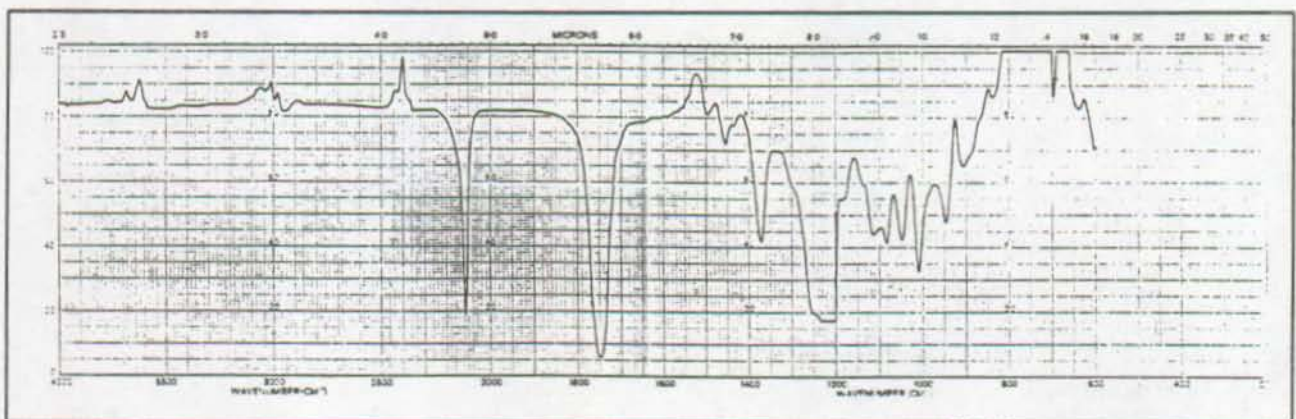
Spectre RMN- $^1\text{H}$  de l'ester  $\alpha$ -155





Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester β-155

## Spectre IR de l'ester β-155



(-)-1-(2,3-O-diAcétyl-5-azido-5-désoxy-β-D-allofuranosyluronate de benzyle)thymine ((-)-156).

350 mg (0.804 mmol) de triacétate (-)-α-155 et 193 mg (1.1 éq.) de 2,4-bis(triméthylsiloxy)-5-méthylpyrimidine sont dissous dans 2 mL de CH<sub>3</sub>CN (distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> puis CaH<sub>2</sub>). 157 μL (1.2 éq.) de TMSOTf distillés sont ensuite rajoutés au milieu, qui est chauffé à 60°C pendant 20h puis chromatographié sur colonne (20g SiO<sub>2</sub> Merck 9385, AcOEt / EP 2:1, Rf((-)-156) = 0.50) après évaporation de l'acétonitrile. On obtient 330 mg (82%) d'une huile incolore. La réaction peut être suivie par c.c.m. (toluène / AcOH / H<sub>2</sub>O 5:5:1, pour l'utilisation des éluants biphasiques, voir [134]; Rf((-)-156) = 0.43, Rf(2,4-bis(triméthylsiloxy)-5-méthylpyrimidine) = 0.22, Rf((-)-155) = 0.58).

$[\alpha]_D^{25} = -38.3^\circ$  (c = 1.165, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3020, 2930, 2105, 1750, 1720, 1690, 1375.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 8.36 [s.él., NH]; 7.35 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, HC=C]; 7.34 [s, 5H<sub>arom</sub>]; 6.19 [d, J(1,2) = 7 Hz, H-C(1)]; 5.38 [dd, J(3,4) = 2.5 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(3)]; 5.32, 5.20 [2d, J<sub>gem</sub> = 12 Hz, CH<sub>2</sub>]; 5.27 [dd, J(1,2) = 7 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.55 [t, J(4,5) = J(3,4) = 2.5 Hz, H-C(4)]; 4.49 [d, J(4,5) = 2.5 Hz, H-C(5)]; 2.13, 2.08 [2s, 2CH<sub>3</sub>]; 1.92 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz) : 169.51, 169.35, 166.51, 163.25, 150.56, [5s, 5C=O]; 134.70 [d, J = 184 Hz, HC=C]; 134.26 [s, C<sub>arom</sub>(1)]; 128.85 [d, J = 160 Hz, C<sub>arom</sub>(4)]; 128.71, 128.60 [2d, J = 160 Hz, 4C<sub>arom</sub>]; 112.28 [s, HC=C]; 85.22 [d, J = 168 Hz], 81.54 [d, J = 158 Hz], 71.55 [d, J = 155 Hz], 69.84 [d, J = 168 Hz, C(1), C(2), C(3), C(4)]; 68.42 [t, J = 150 Hz, CH<sub>2</sub>]; 62.89 [d, J = 146 Hz, C(5)]; 20.39, 20.33 [2q, J = 130 Hz, 2Ac]; 12.79 [q, J = 129 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

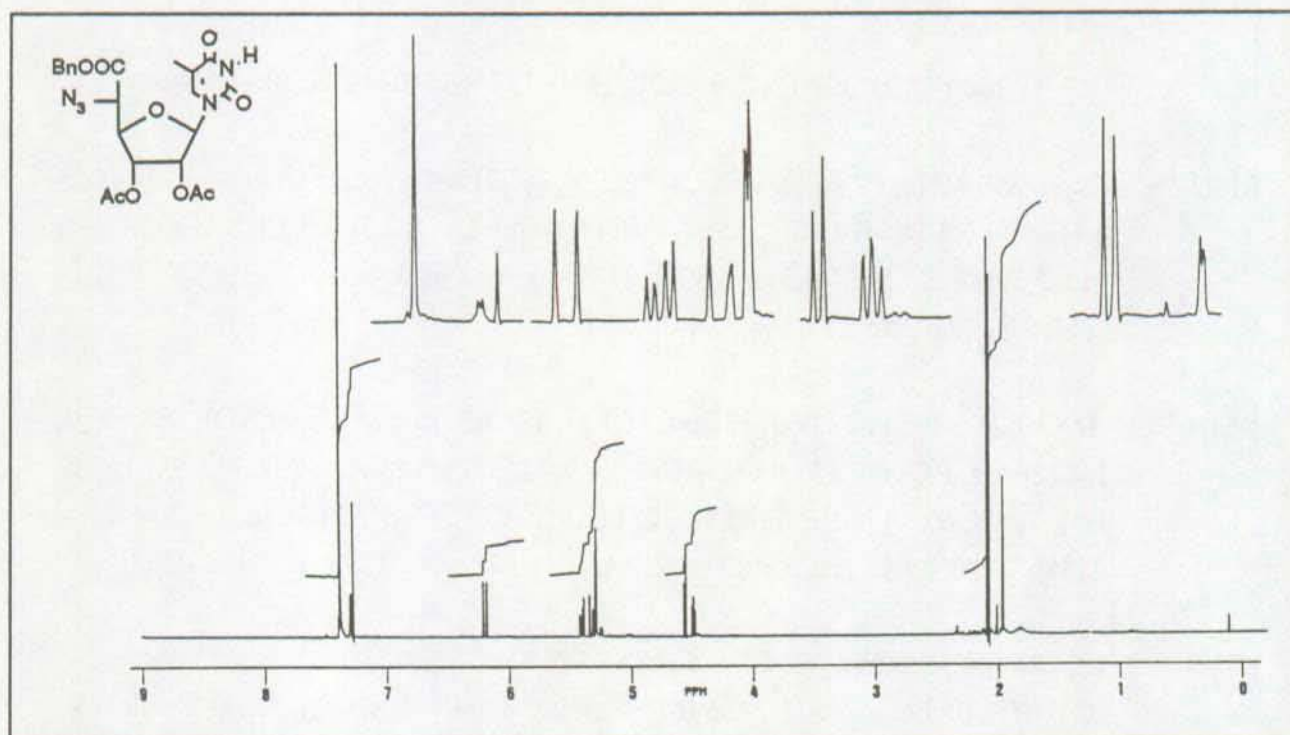
SM : 376 (M<sup>+</sup>-Th, 3), 209 (2), 153 (3), 149 (3), 126 (Th<sup>+</sup>, 13), 91 (PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100).

UV : CHCl<sub>3</sub>, λ = 263 nm, ε = 9090;  
MeOH, λ = 207 nm, ε = 19500; λ = 262, ε = 9395.

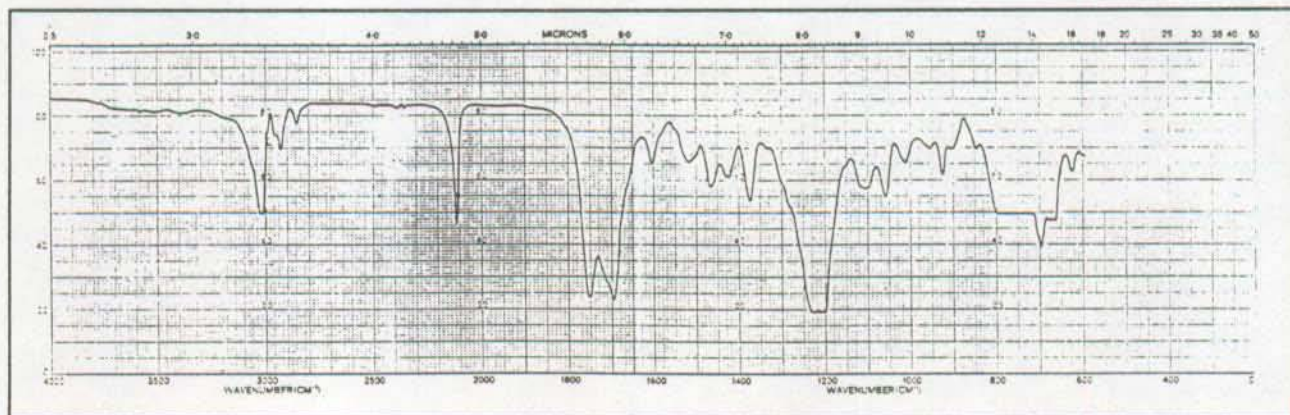
Microanalyse : (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>, PM = 501.45 g/mol)  
calculé : C 52.69 % H 4.62 % N 13.97 %  
trouvé : C 52.69 % H 4.81 % N 13.15 %.

(±)-1-(2,3-*O*-diAcétyl-5-azido-5-désoxy-β-*D*-allofuranosyluronate de benzyle)thymine ((±)-156) :  
 même procédé que pour (-)-156 à partir de (±)-155, solide cristallin blanc, PF = 120-121°C (déc.).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du glycoside 156



Spectre IR du glycoside 156



Acide (+)-1-(2,3-O-diacétyl-5-amino-5-désoxy-β-D-allofuranosyluronic)thymine ((+)-157).

21 mg (0.042 mmol) d'azidoester (-)-156 sont dissous dans 1 mL d'EtOH à 90% en présence de 4.5 mg (0.1 éq.) de Pd/C 10%, et hydrogénés à 20°C sous 1 atm. d'hydrogène pendant 3h. Le milieu est dilué par 2 mL d'eau et filtré (Acrodisk n° 4192, Gelman Sciences, hydrophile, 0.2 μm). Après avoir lavé le filtre par 2x0.5 mL d'eau, on évapore le filtrat et obtient 15.5 mg (quantitatif) d'acide aminé, sous la forme d'une poudre blanche, PF = 170-175°C (déc.) après recristallisation dans un mélange eau / éthanol. On peut suivre la formation de cet acide aminé par c.c.m. (BuOH / AcOH / H<sub>2</sub>O 4:1:1, Rf((+)-157) = 0.26).

$[\alpha]_D^{25} = +7.6^\circ$  (c = 1.04, H<sub>2</sub>O).

IR (KBr) : 3600-2800, 1740, 1720, 1670, 1640, 1375, 1240, 1095, 1060, 1045.

RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 250 MHz) : 7.42 [s, HC=C]; 5.95 [d, J(1,2) = 4.5 Hz, H-C(1)]; 5.73 [t, J(2,3) = J(3,4) = 6.5 Hz, H-C(3)]; 5.52 [dd, J(1,2) = 4.5 Hz, J(2,3) = 6.5 Hz, H-C(2)]; 4.63 [dd, J(3,4) = 6.5 Hz, J(4,5) = 2.8 Hz, H-C(4)]; 4.28 [d, J(4,5) = 2.8 Hz, H-C(5)]; 2.14, 2.12 [2s, 2Ac]; 1.88 [s, CH<sub>3</sub>C=C].

RMN-<sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 62.9 MHz) : 172.66, 172.64, 169.41, 166.45, 151.75 [5s, 5C=O]; 138.69 [d, J = 186 Hz, HC=C]; 111.85 [s, HC=C]; 89.90 [d, J = 168 Hz]; 79.65 [d, J = 154 Hz]; 72.89, 69.49 [2d, J = 161 Hz, C(1), C(2), C(3), C(4)]; 54.88 [d, J = 147 Hz, C(5)]; 20.00, 19.91 [2q, J = 131 Hz, 2Ac]; 11.61 [q, J = 129 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

SM : IE; 126 (54), 95 (39), 60 (52), 55 (48), 45 (100).  
IC (NH<sub>3</sub>); 388 (3), 387 (3), 386 (M<sup>+</sup>+1, 4), 371 (M<sup>+</sup>+1-Me, 3), 370 (M<sup>+</sup>-Me, 3), 369 (M<sup>+</sup>, 2), 343 (4), 342 (M<sup>+</sup>+1-CO<sub>2</sub>, 3), 294 (2), 144 (17), 138 (72), 127 (100).

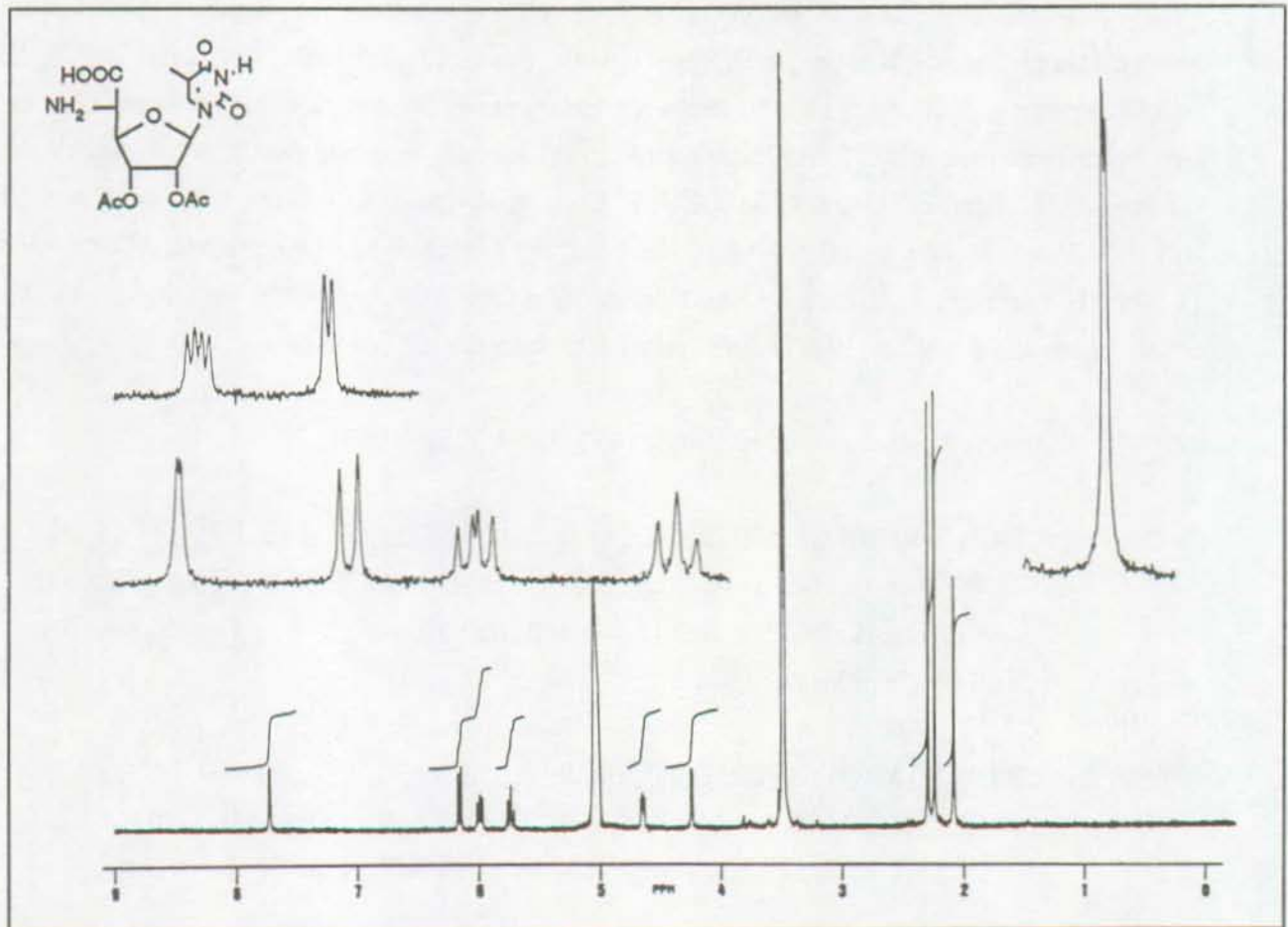
UV : MeOH, λ = 210 nm, ε = 8200; λ = 263 nm, ε = 9870.

Microanalyse : (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>, PM = 385.33 g/mol)  
calculé : C 46.76 % H 4.97 % N 10.90 %  
trouvé : C 46.11 % H 5.11 % N 10.50 %.

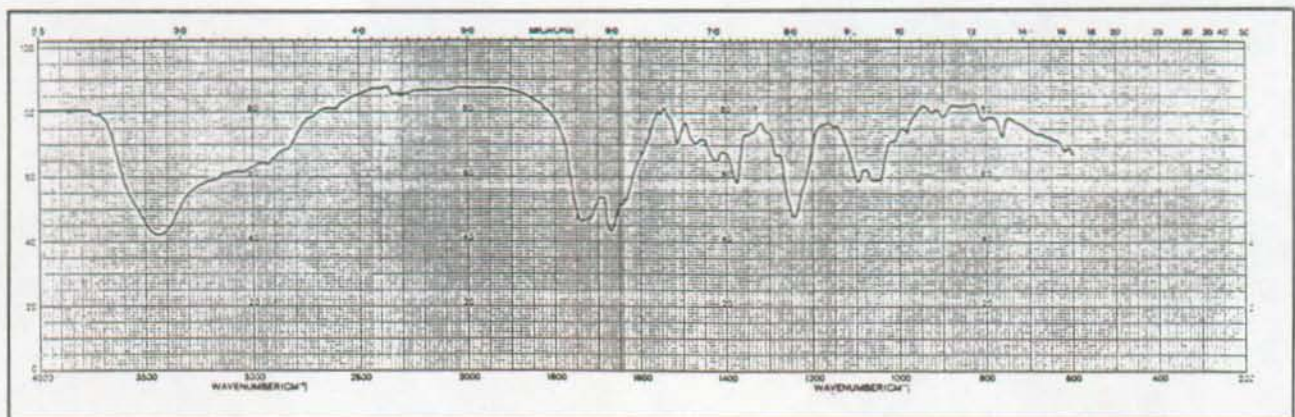
Acide (±)-1-(2,3-O-diacétyl-5-amino-5-désoxy-β-D-allofuranosyluronic)thymine

((±)-157) : même procédé que pour (+)-157 à partir de (±)-156, poudre blanche, PF = 153-153.5°C (déc.).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'acide aminé 157



Spectre IR de l'acide aminé 157



(±)-5,6-exo-(Isopropylidènedioxy)-2-mésitylènesulfonylimino-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptane  
((±)-160).

1 g (5.43 mmol) de cétone (±)-29 et 1.09 g (1 éq.) de *O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine sont dissous séparément dans deux fois 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après refroidissement à 0°C, les deux solutions sont mélangées et agitées pendant 1h, la température remontant lentement à 20 °C. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne (SiO<sub>2</sub>, Merck 7734, 0°C, AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4, Rf((±)-160) = 0.60, Rf((±)-29) = 0.80, Rf((±)-163) = 0.75, rév. vanilline). On obtient 580 mg (28%) de (±)-160, cristaux blancs, PF = 117-119°C après recristallisation dans l'éther, ainsi que 108 mg (10%) de nitrile (±)-163, cristaux blancs, PF = 127-129.5°C après recristallisation dans le chloroforme.

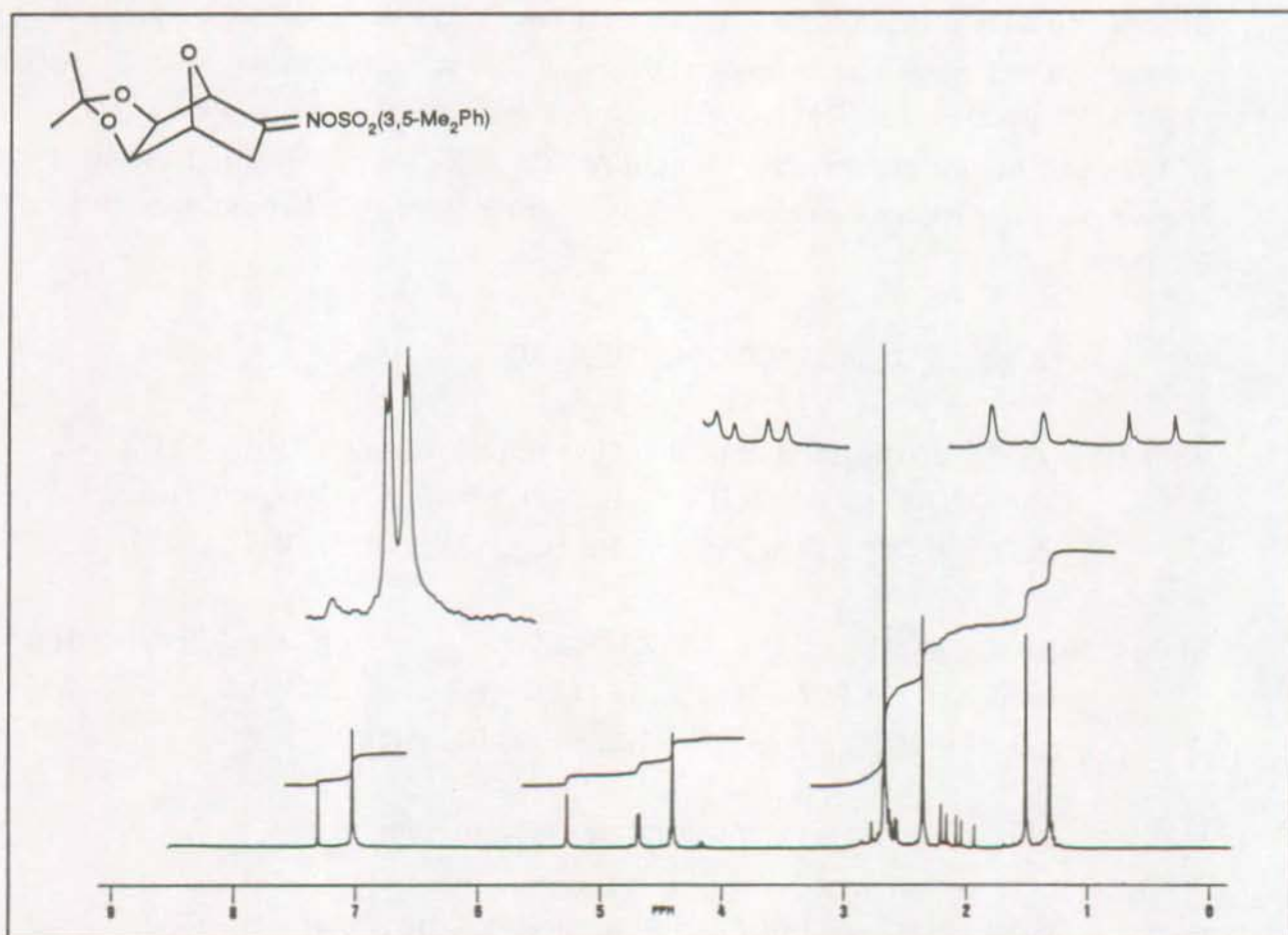
IR (KBr) : 3040, 2990, 2940, 1600, 1455, 1360, 1190, 1075.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 7.00 [s, 2H<sub>arom</sub>]; 5.25 [s, H-C(1)]; 4.54 [d, J(3<sub>exo</sub>,4) = 6 Hz, H-C(4)]; 4.36 [s, H-C(5), H-C(6)]; 2.63 [s, 2o-Me(Ar)]; 2.56 [dd, J(3<sub>exo</sub>,4) = 6 Hz, J<sub>gem</sub> = 17 Hz, H<sub>exo</sub>-C(3)]; 2.33 [s, p-Me(Ar)]; 2.16 [d, J<sub>gem</sub> = 17 Hz, H<sub>endo</sub>-C(3)]; 1.50, 1.30 [2s, 2Me].

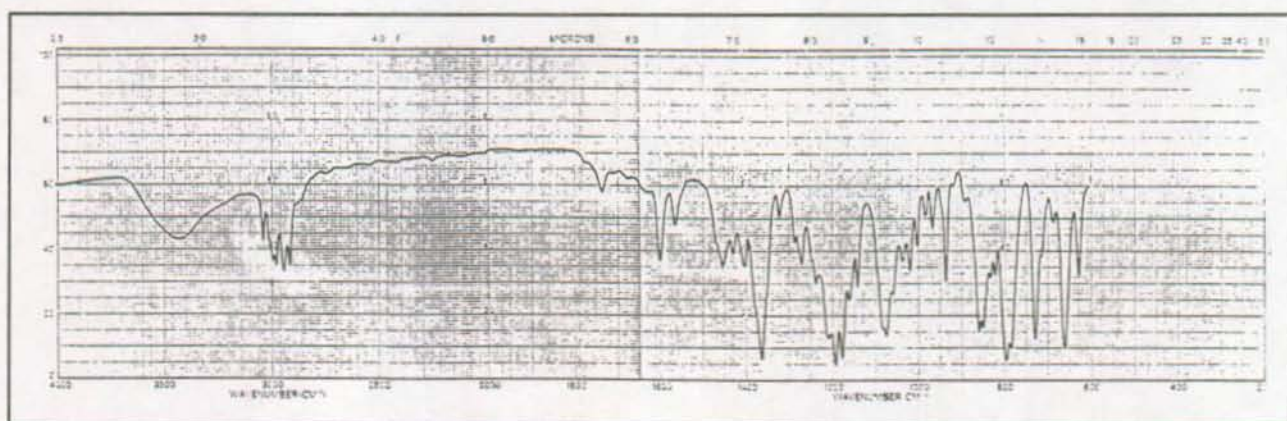
RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 167.2 [C(2)]; 143.8 [C<sub>arom</sub>]; 140.7 [2C<sub>arom</sub>]; 131.7 [2C<sub>arom</sub>]; 131.6 [C-SO<sub>3</sub>]; 113.7 [C<sub>quat</sub>]; 81.6, 79.5, 79.06, 77.20, [C(1), C(4), C(5), C(6)]; 31.97 [C(3)]; 25.77, 25.15 [2 Me<sub>2</sub>C]; 22.77 [2o-Me(Ar)]; 21.08 [p-Me(Ar)].

SM : 366 (M<sup>+</sup>-15, 10), 198 (12), 182 (59), 140 (88), 119 (88), 91 (100).

UV : dioxane λ = 234 nm, ε = 11800; λ = 278 nm, ε = 2200; λ = 286 nm, ε = 2100;  
isooctane λ = 232 nm, ε = 9050; λ = 277 nm, ε = 1610; λ = 285 nm, ε = 1590.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'oxime 160

## Spectre IR de l'oxime 160



(±)-2-Isonitroso-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane ((±)-161).

500 mg (2.71 mmol) de cétone (±)-29 sont mélangés avec 280 mg (1.5 éq.) de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  dans 6 mL d'éthanol à 85%. 540 mg (5 éq.) de NaOH sont additionnés au mélange, qui est chauffé à reflux pendant 30 min. On peut suivre la réaction par c.c.m. (AcOEt / EP 1:1,  $R_f((\pm)\text{-}29) = 0.53$ ,  $R_f((\pm)\text{-}161) = 0.45$ ). La solution est ensuite versée dans 20 mL de HCl 1N, puis extraite par trois fois 15 mL d'AcOEt. Après séchage ( $\text{MgSO}_4$ ), le solvant est évaporé et l'oxime recristallisée dans l'éther pour fournir 384 mg (71%) de cristaux blancs, PF = 159-160.5°C.

IR (KBr) : 3300, 3005, 2990, 2945, 1490, 1370, 1205, 1065.

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz) : 4.73 [s, H-C(1)]; 4.65 [d,  $J(4,3_{\text{exo}}) = 6$  Hz, H-C(4)]; 4.42, 4.38 [2d,  $J(5,6) = 5.5$  Hz, H-C(5), H-C(6)]; 2.54 [dd,  $J(4,3_{\text{exo}}) = 6$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 17$  Hz,  $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(3)$ ]; 2.18 [d,  $J_{\text{gem}} = 17$  Hz,  $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(3)$ ]; 1.51, 1.30 [2s, 2 $\text{CH}_3$ ].

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz) : 158.2 [s, C(2)], 112.8 [s,  $\text{C}_{\text{quat}}$ ]; 82.1 [d,  $J = 153$  Hz], 80.6 [d,  $J = 160$  Hz], 79.8 [d,  $J = 168$  Hz], 79.4 [d,  $J = 165$  Hz, C(1), C(4), C(5), C(6)]; 29.7 [t,  $J = 138$  Hz, C(3)]; 26.7, 23.9 [2q,  $J = 127$  Hz, 2Me].

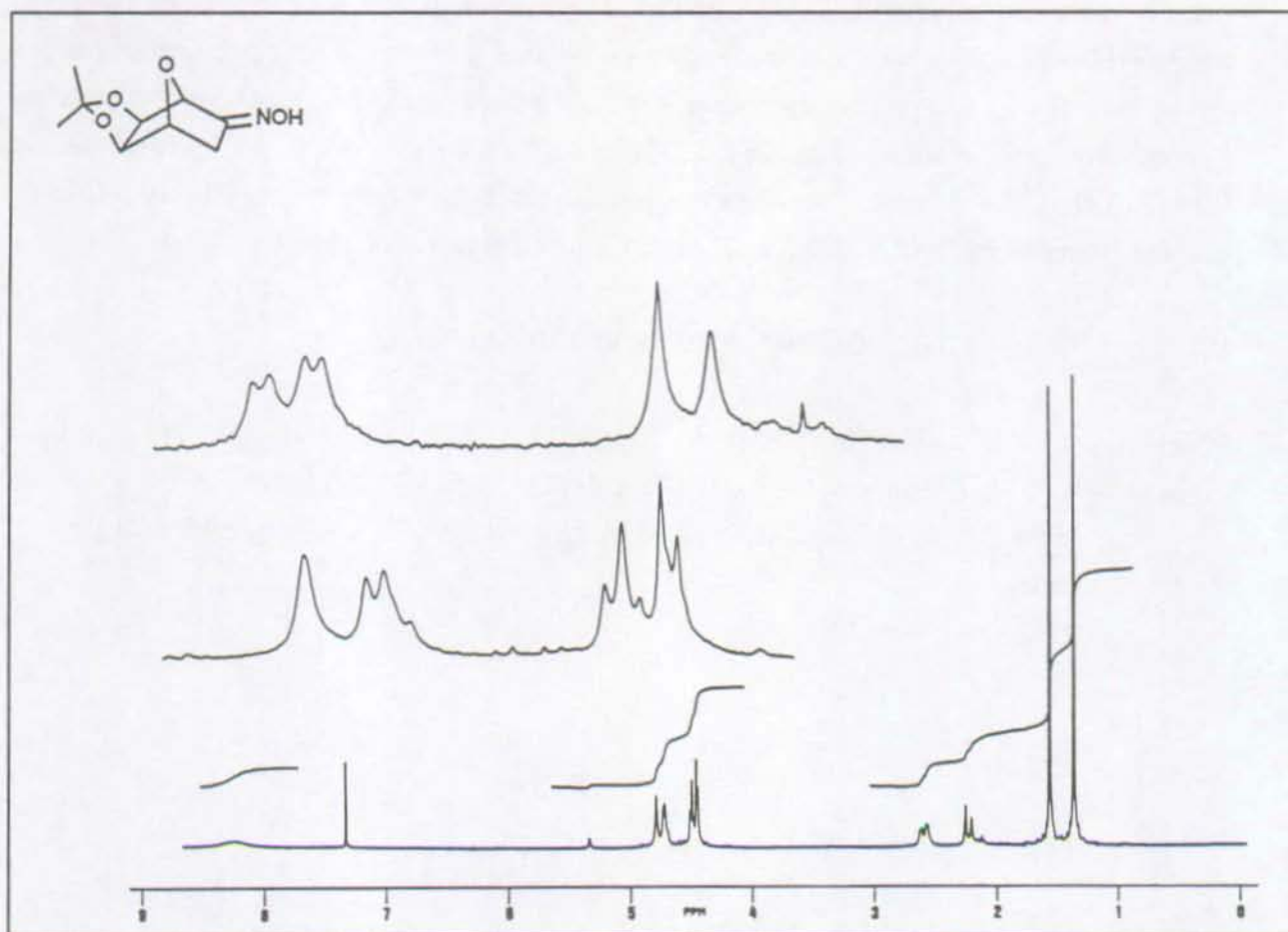
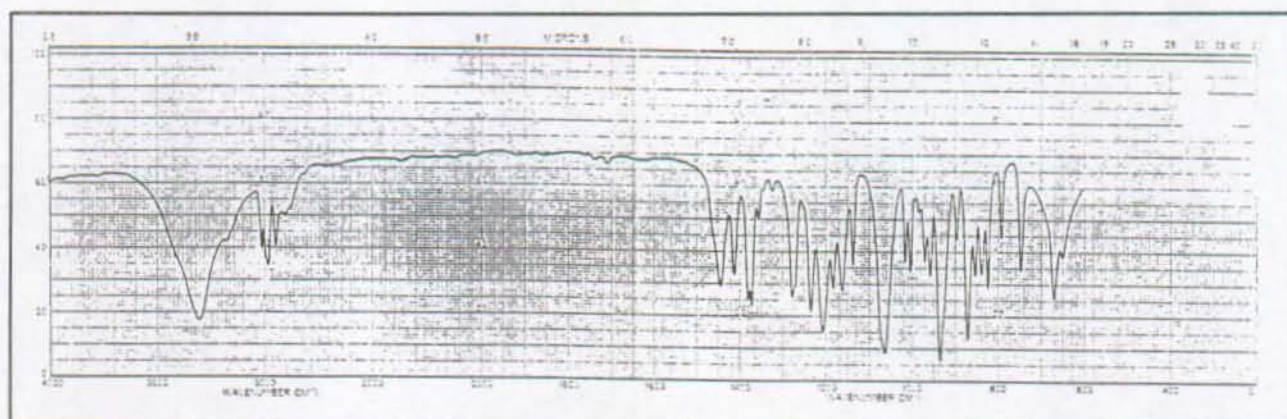
SM : 184 ( $\text{M}^+ - 15, 26$ ), 112 (20), 96 (21), 68 (43), 59 (100).

UV : EtOH  $\lambda = 210$  nm,  $\epsilon(\text{final}) = 525$ ; isoocane  $\lambda = 210$  nm,  $\epsilon(\text{final}) = 1950$ .

Microanalyse : ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$ , PM = 199.21 g/mol).

calculé	:	C	54.26	%	H	6.58	%	N	7.03	%
trouvé	:	C	54.30	%	H	6.63	%	N	6.89	%.



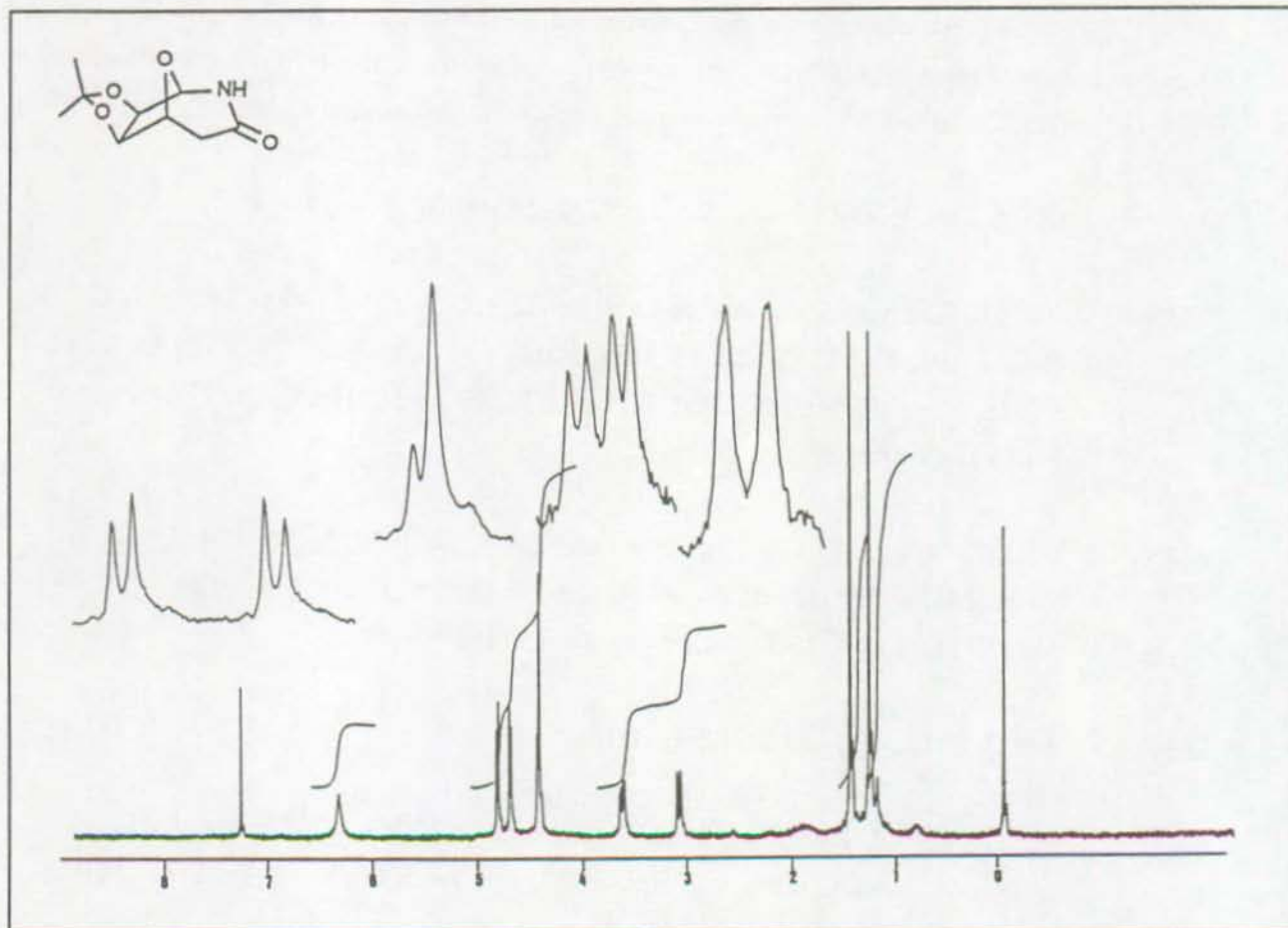
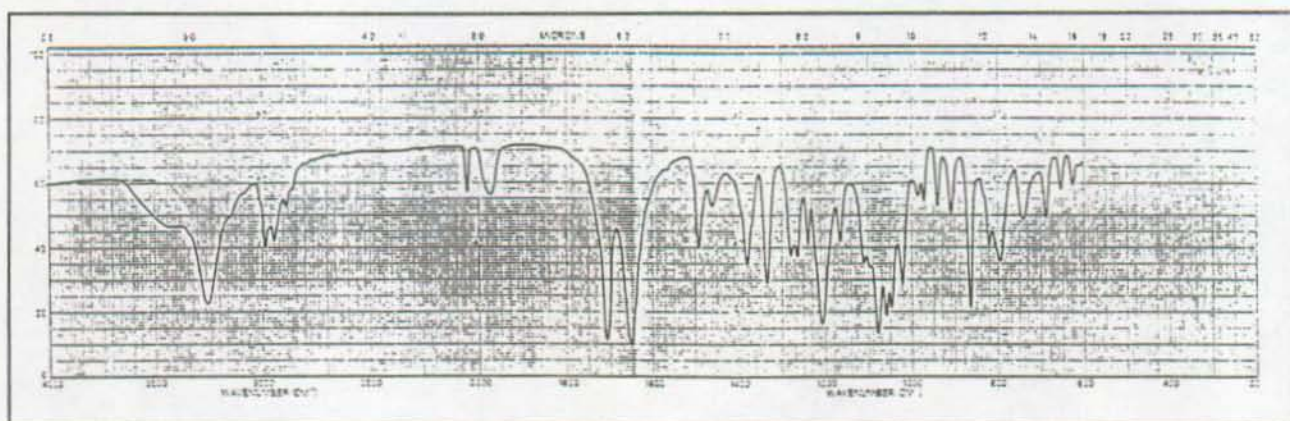
Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'oxime 161Spectre IR de l'oxime 161

(±)-2,3-O-isopropylidène-β-D-ribohexofuranurono-6,1-lactame ((±)-162).

100 mg (0.5 mmol) d'oxime (±)-161 sont traités à 20°C par 150 mg (1.5 éq.) de TsCl dans 10 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O / dioxane 3:1, en présence de 100 mg (2.5 éq.) de NaHCO<sub>3</sub>, pendant 12h. Le milieu est concentré jusqu'à un volume d'environ 5 mL, puis extrait par 3 x 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Une chromatographie sur colonne (20 g SiO<sub>2</sub> Merck 7734, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt 4:1, Rf((±)-162) = 0.33, Rf((±)-163) = 0.75) fournit après recristallisation dans le chloroforme 30 mg (30%) de cristaux blancs de PF = 127-129°C, ainsi que 21 mg (21%) de nitrile (±)-163.

IR (KBr) : 3260, 2985, 2945, 1710, 1650, 1210, 1075, 862.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 6.37 [s. él., NH]; 4.78, 4.28 [2d, J(6,7) = 5.5 Hz, H-C(6,7)]; 4.39 [d, J(4<sub>exo</sub>,5) = 4.5 Hz, H-C(5)]; 4.38 [s, H-C(1)]; 3.59 [dd, J(5,4<sub>exo</sub>) = 4.5 Hz, J<sub>gem</sub> = 11 Hz, H<sub>exo</sub>-C(4)]; 3.05 [d, J<sub>gem</sub> = 11 Hz, H<sub>endo</sub>-C(4)]; 1.42, 1.24 [2s, 2Me].

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du lactame 162Spectre IR du lactame 162

(±)-(2'SR,3'SR,4'SR,5'RS)-3',4'-Isopropylidènedioxy-5'-hydroxy-2'-tetrahydrofuranylacétonitrile  
 ((±)-163).

Ce produit est obtenu lors de la synthèse du mésitylènesulfonate (±)-160, comme sous-produit de la réaction (10% de cristaux blancs après recristallisation dans le chloroforme, PF = 127-129.5°C), suite à un réarrangement de Beckmann de deuxième ordre.

IR (KBr) : 3400, 3000, 2960, 2270, 1380, 1210, 1070.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 5.53 [s, H-C(5')]; 4.72, 4.68 [2d, J(3',4') = 5.5 Hz, H-C(3'), H-C(4')], 4.45 [dd, J(2a,2') = 8.5 Hz, J(2b,2') = 7 Hz, H-C(2')]; 2.82 [dd, J(2b,2') = 7 Hz, J<sub>gem</sub> = 17 Hz, Hb-C(2)]; 2.71 [dd, J(2a,2') = 8.5 Hz, J<sub>gem</sub> = 17 Hz, Ha-C(2)]; 1.48, 1.33 [2s, 2Me].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 117.1 [s, CN]; 113.1 [s, C<sub>quat</sub>]; 103.5 [d, J = 174 Hz, C(5')]; 96.56, [d, J = 179 Hz], 85.60, 83.55 [2d, J = 158 Hz, C(2'), C(3'), C(4')]; 26.96 [t, J = 130 Hz, C(2)]; 25.55, 24.29 [2q, J = 130 Hz, Me<sub>2</sub>C].

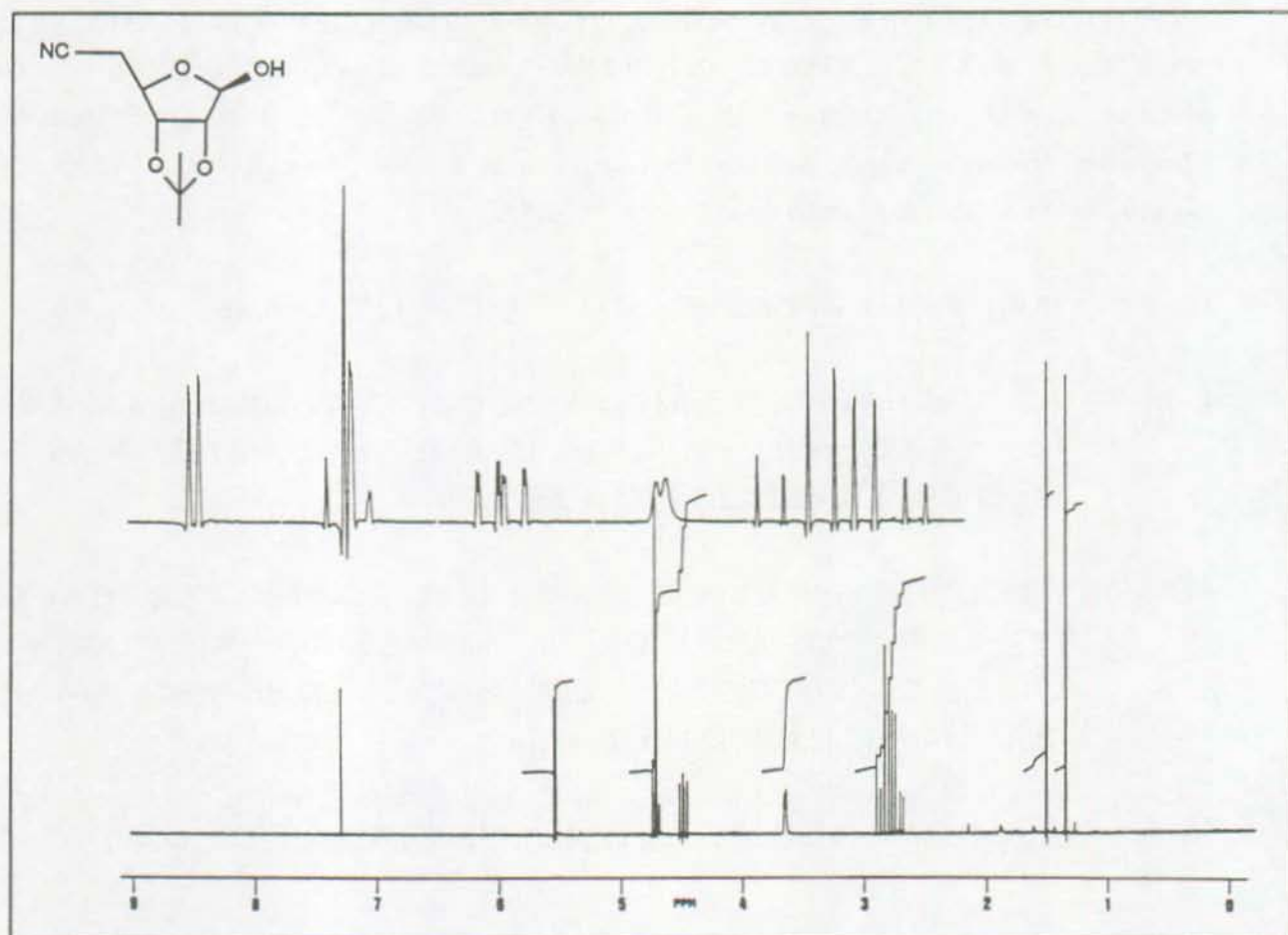
SM : 184 (M<sup>+</sup>-15, 42), 124 (22), 59 (100).

UV : Ethanol : λ = 232 nm, ε = 5340; λ = 278 nm, ε = 870; λ = 285 nm, ε = 810.

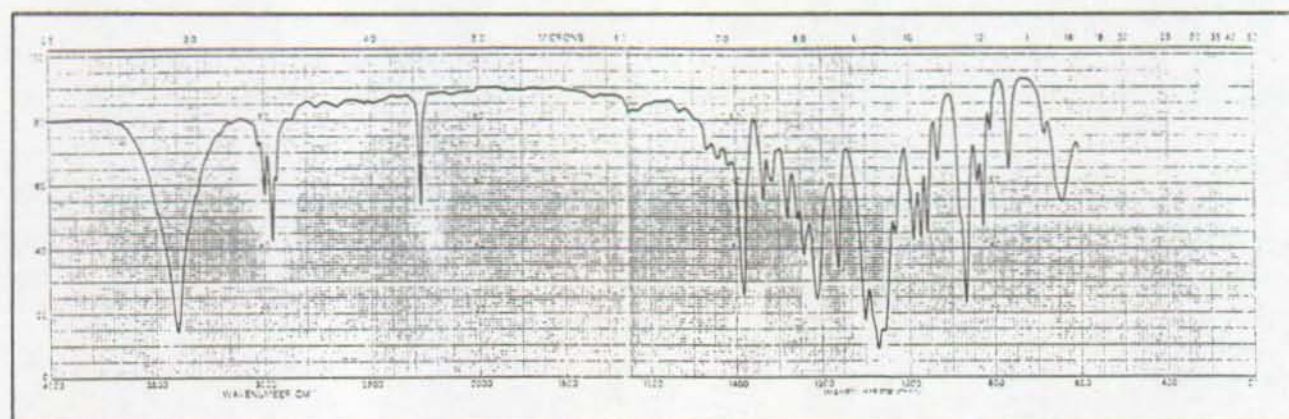
Isooctane : λ = 232 nm, ε = 5750; λ = 277 nm, ε = 1000; λ = 285 nm, ε = 1010.

Microanalyse : (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>, PM = 199.21 g/mol).

calculé	:	C	54.26	%	H	6.58	%	N	7.03	%
trouvé	:	C	54.33	%	H	6.52	%	N	6.94	%

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du nitrile 163

## Spectre IR du nitrile 163



Dimère du (±)-2-[[tert-butyl]diméthylsilyl]oxy}-2-chloro-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-3-exo-nitroso-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane ((±)-169)\*.

710 mg (2.38 mmol) de silyléoléther (±)-30 sont dissous dans 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. et refroidis à -20°C. 120 µL (1.05 éq.) de NOCl 97% y sont ajoutés rapidement. Une coloration bleu-vert apparaît immédiatement (le monomère), puis disparaît après quelques secondes (formation du dimère). Après une minute d'agitation, le solvant est évaporé. On obtient 866 mg (100%) d'une poudre blanche de PF = 139.5-140.5°C.

IR (KBr) : 2960, 2935, 2860, 1625, 1470, 1380, 1265, 1220, 1160, 1095, 1063, 840.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 4.95 [d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(1)]; 4.89 [s, H-C(3)]; 4.86, 4.48 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5,6)]; 4.36 [d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(4)]; 1.48, 1.30 [2s, Me<sub>2</sub>C]; 0.95 [s, Me<sub>3</sub>C]; 0.32, 0.28 [2s, 2MeSi].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 113.31 [s, C<sub>quat.</sub>]; 102.95 [s, C(2)]; 88.69 [d, J = 168 Hz], 81.70 [d, J = 181 Hz], 79.73 [d, J = 160 Hz], 78.57 [d, J = 162 Hz], 77.08 [d, J = 152 Hz, C(1), C(3), C(4), C(5); C(6)]; 25.82, 25.35 [4q et 1q, J = 127 Hz, 5MeC]; 17.96 [s, CSi]; -2.74, -3.03 [2q, J = 120 Hz, 2MeSi].

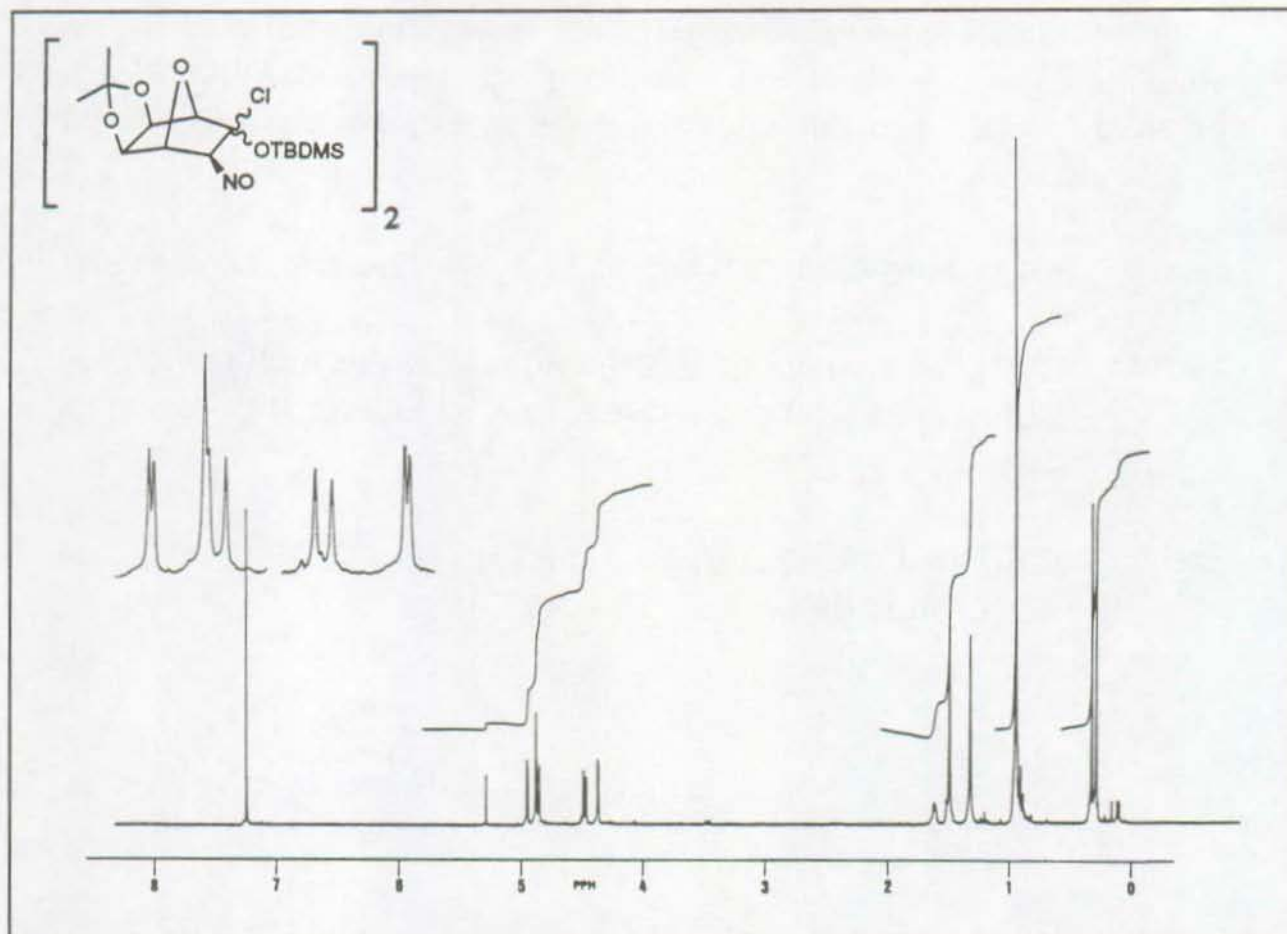
SM 725 (M<sup>+</sup>, 16), 646 (17), 207 (11), 170 (12), 133 (13), 125 (16), 119 (15), 91 (20), 84 (72), 49 (100).

Microanalyse : (C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>2</sub>, PM = 724.8 g/mol).

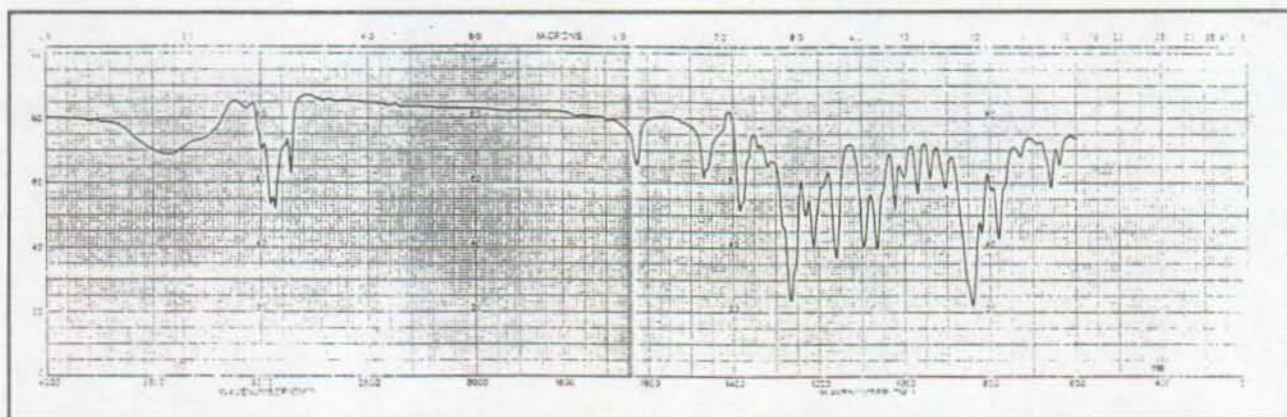
calculé : C 49.64 % H 6.94 % N 3.86 % Si 7.74 %  
Cl 9.77 %,

trouvé : C 49.88 % H 7.36 % N 4.15 % Si 8.13 %  
Cl 10.24 %.

\*) La configuration relative de C(2) n'a pas été déterminée.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du dimère 169

## Spectre IR du dimère 169



(±)-3-Isonitroso-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one ((±)-170).

200 mg (0.55 mmol) de dimère (±)-169 sont dissous dans 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., puis traités par 270 µL (6 éq.) de pyridine. Après 2h. de réaction à 20°C, le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie sur colonne (30 g SiO<sub>2</sub>, Merck 9385, AcOEt / EP 1:2, rév. 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ MeOH, Rf((±)-170) = 0.33). On obtient 55 mg (47%) d'un solide blanc, PF = 59-61°C (déc.).

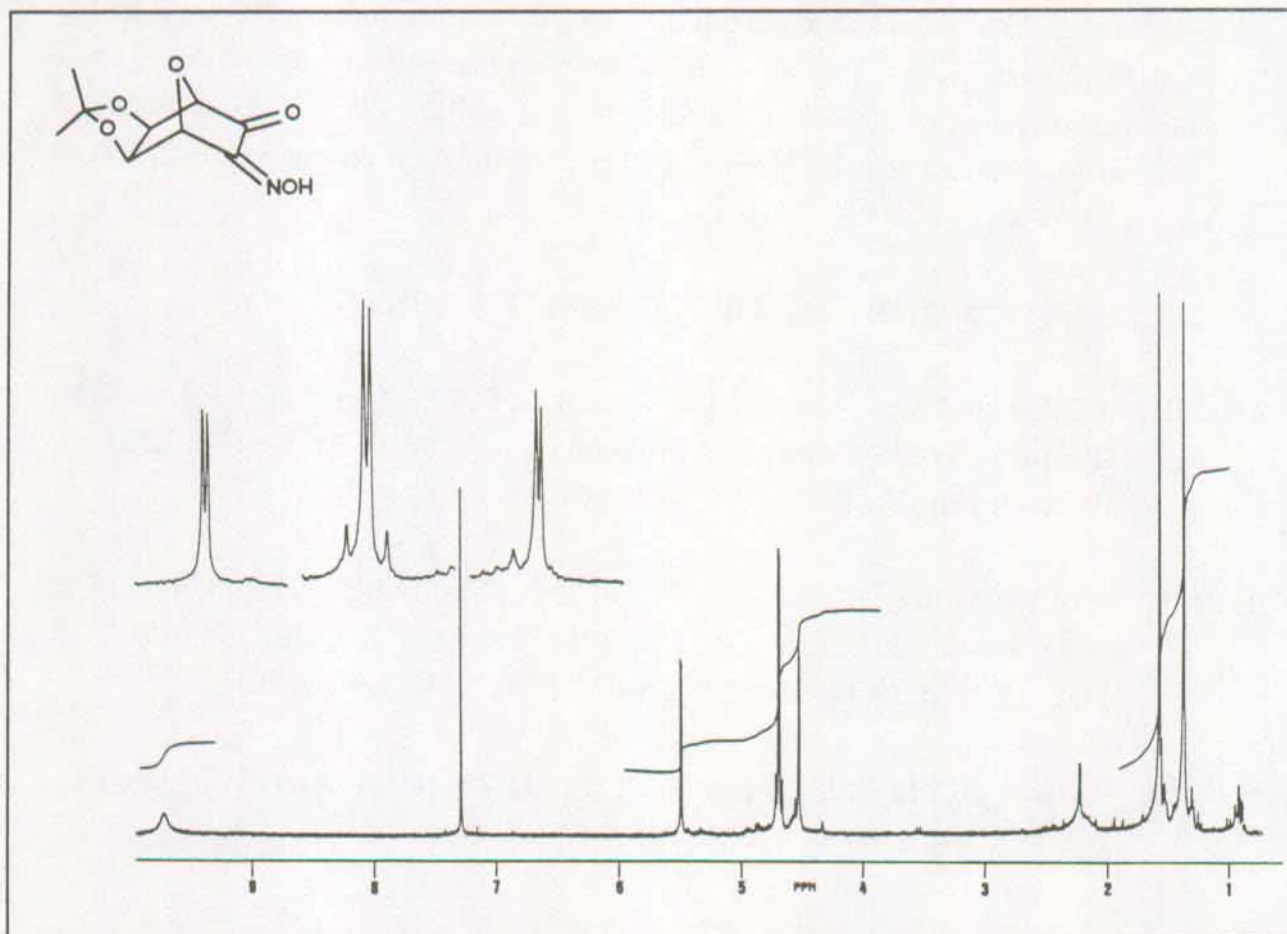
IR (KBr) : 3600-3300, 3000, 2940, 1770, 1650, 1380, 1210, 1155, 1070, 860, 820.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 9.82 [s. él., OH]; 5.44 [d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(1)]; 4.66, 4.63 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5,6)]; 4.48 [d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(4)]; 1.50, 1.31 [2s, 2Me].

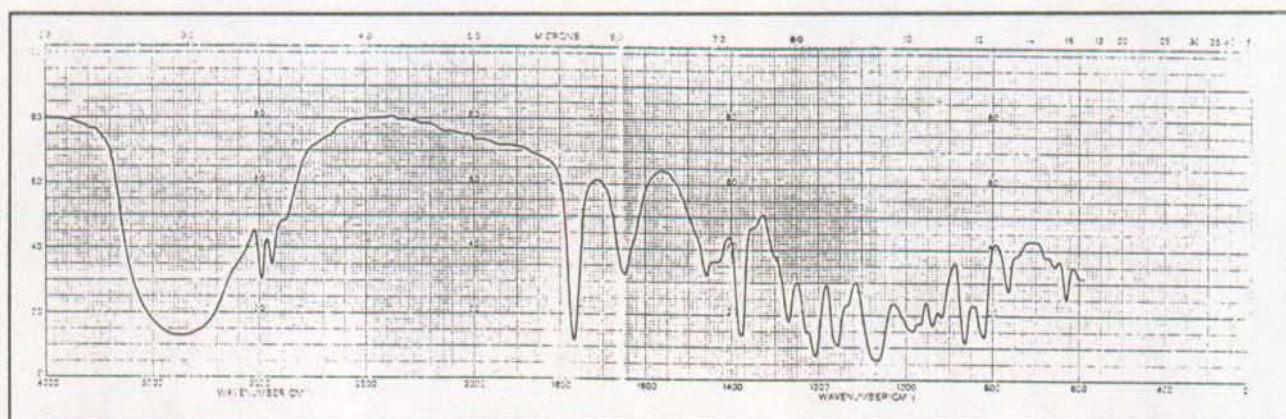
SM : (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>, PM = 213.19 g/mol); 213 (M<sup>+</sup>, 1), 198 (M<sup>+</sup>-15, 10), 184 (15), 166 (9), 110 (38), 59 (100).



Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la cétone 170



Spectre IR de la cétone 170



(±)-3-exo-Azido-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one ((±)-171).

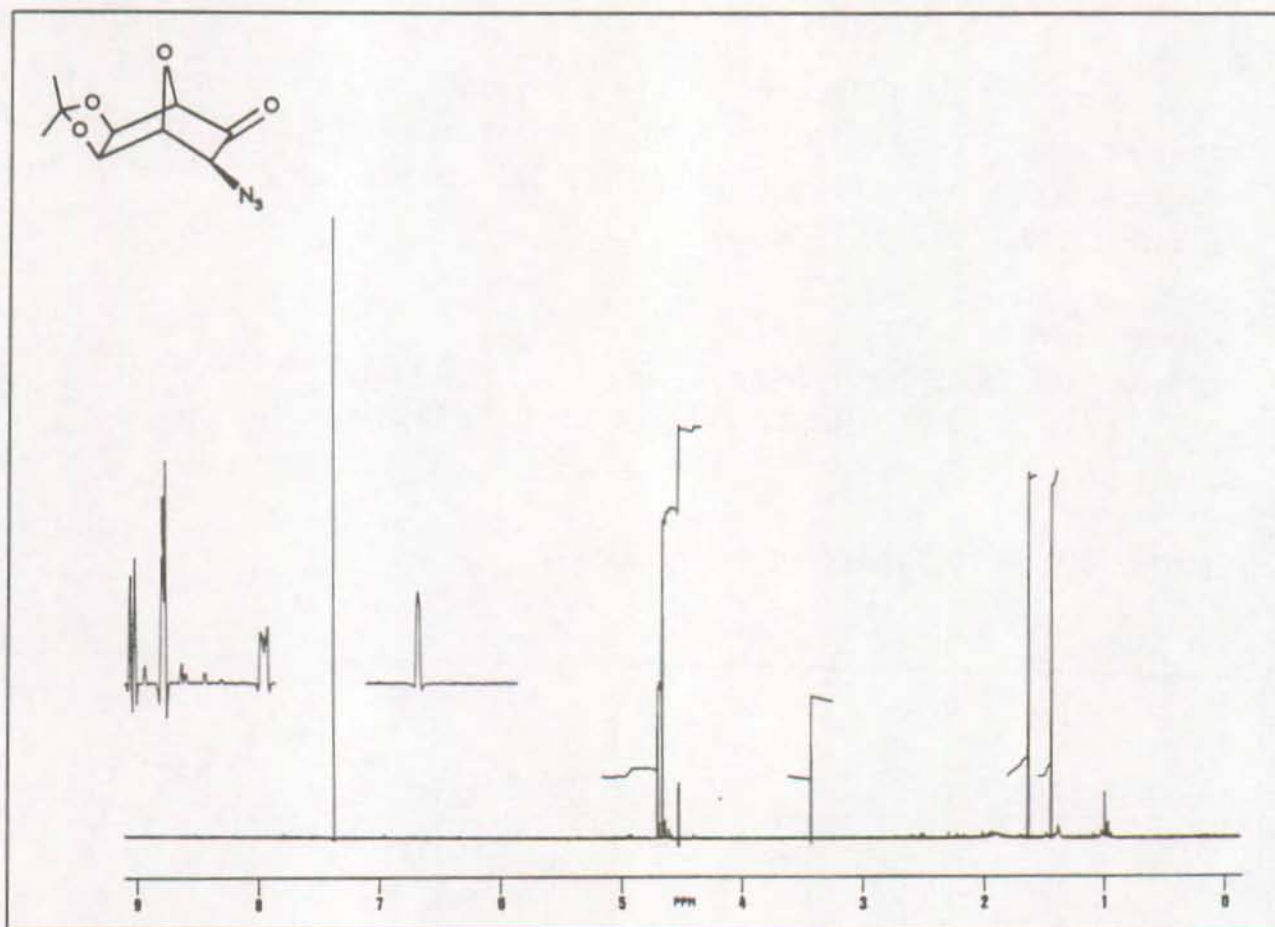
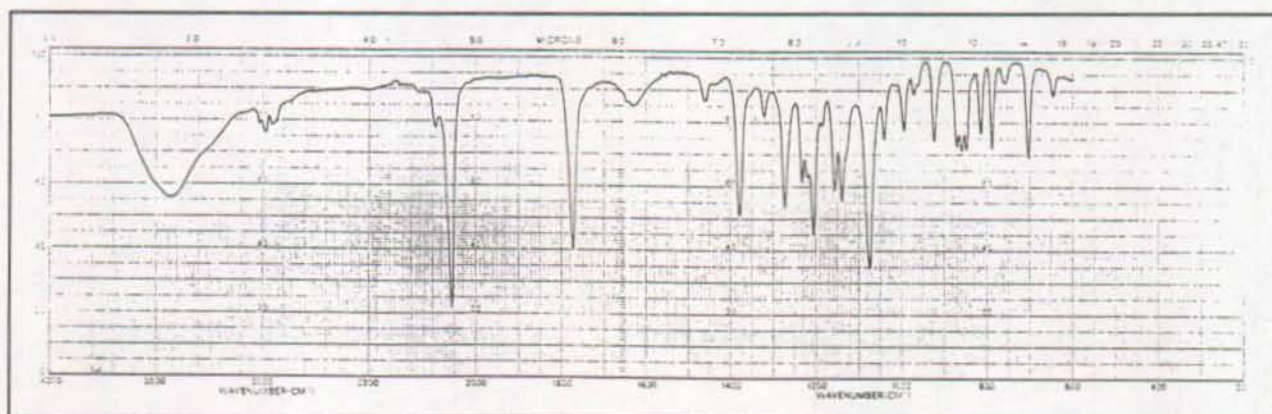
100 mg (0.34 mmol) de silylénoléther (±)-30 dans 5 mL d'acétonitrile sont ajoutés goutte-à-goutte, à -15°C et sous forte agitation, à 33 mg (1.5 éq.) de NaN<sub>3</sub> et 550 mg (3 éq.) de Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, sous argon. Après 2h, on laisse remonter la température à 0°C. Après 4h de réaction supplémentaires, on dilue le milieu dans 20 mL d'AcOEt / EP 1:2 et filtre sur 10g de gel de silice. Après recristallisation dans de l'éther de pétrole, on obtient 54 mg (71%) de cristaux blancs, PF = 122-124°C.

IR (KBr) : 3020, 2985, 2960, 2110, 1770, 1380, 1270, 1205, 1075.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 4.60 [d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(1)]; 4.58, 4.56 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5), H-C(6)]; 4.42 [dd, J(1,4) = 1.5 Hz, J(3,4) = 0.5 Hz, H-C(4)]; 3.33 [d, J(3,4) = 0.5 Hz, H-C(3)]; 1.53, 1.34 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 222.48 [s, C=O]; 114.49 [s, C<sub>quat.</sub>]; 84.15 [d, J = 169 Hz], 82.83 [d, J = 175 Hz], 80.08 [d, J = 158 Hz], 77.96 [d, J = 158 Hz, C(1), C(4), C(5), C(6)]; 58.53 [d, J = 148 Hz, C(3)]; 25.67, 25.08 [2q, J = 128 Hz, 2CH<sub>3</sub>].

SM : (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, PM = 225.20 g/mol); 225 (M<sup>+</sup>, 1), 210 (M<sup>+</sup>-15, 4), 197 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 3), 168 (7), 110 (7), 100 (49), 85 (100), 59 (47), 55 (64).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la cétone 171Spectre IR de la cétone 171

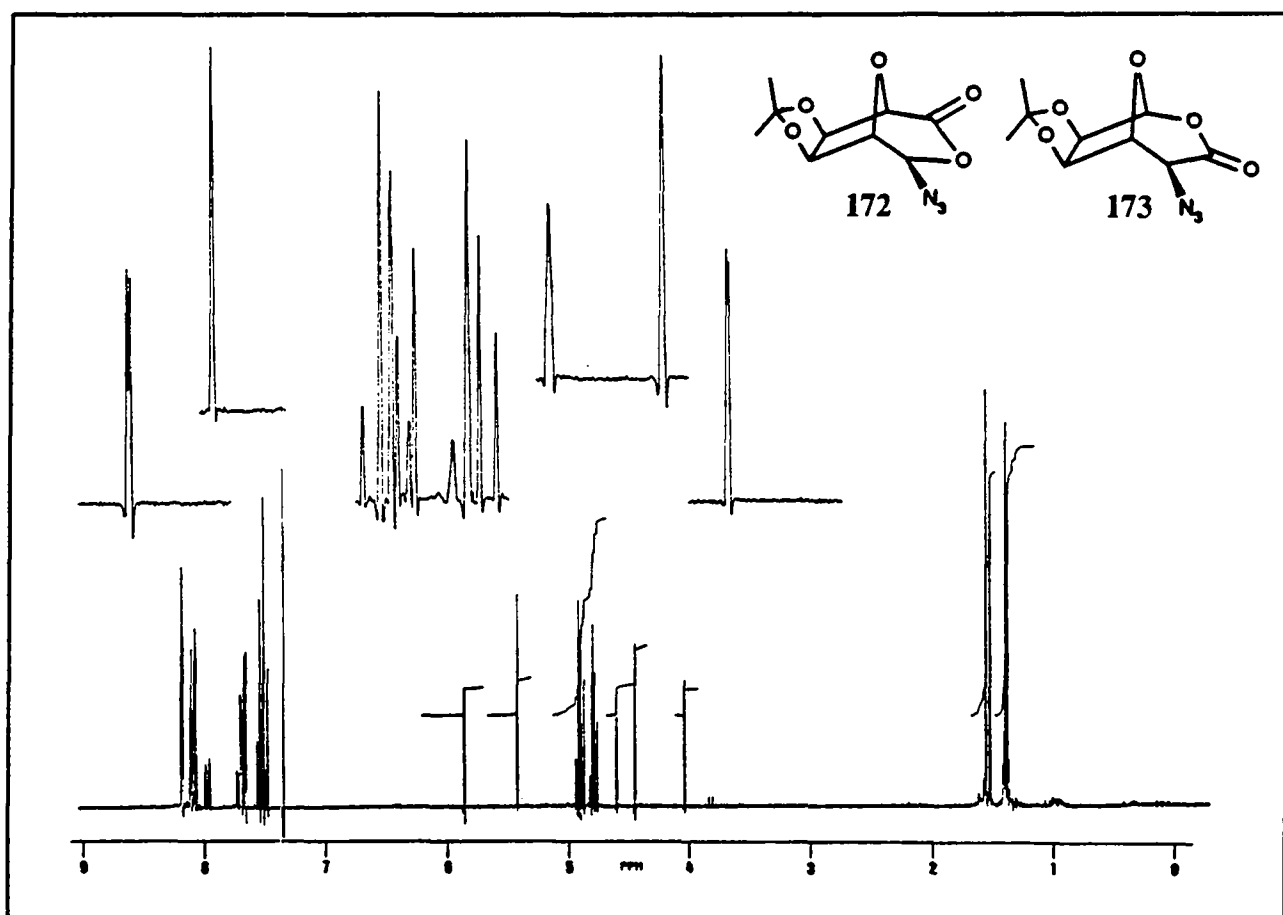
Mélange de (±)-4-exo-Azido-6,7-exo-(isopropylidènedioxy)-3,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-one ((±)-172) et de (±)-5-Azido-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-DL-allofuranuronono-6,1-lactone ((±)-173).

20 mg (0.09 mmol) d'azido-cétone (±)-171 sont dissous dans 0.5 mL de CDCl<sub>3</sub>, puis traités par 8 mg (1.1 éq.) de NaHCO<sub>3</sub> et 20 mg (1.1 éq.) de mCPBA à 85%. Après 5h de réaction à 20°C, le spectre RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz) du mélange brut montre la formation des produits (±)-173 (45%) et (±)-172 (55%).

Caractéristiques de (±)-172 :

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 5.41 [s, H-C(4)]; 4.92, 4.88 [2d, J(6,7) = 5.5 Hz, H-C(6), H-C(7)]; 4.80 [s, H-C(1)]; 4.43 [s, H-C(5)]; 1.58, 1.40 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du mélange des composés 172 et 173



(±)-5-Azido-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-DL-allofuranurono-6,1-lactone ((±)-173).

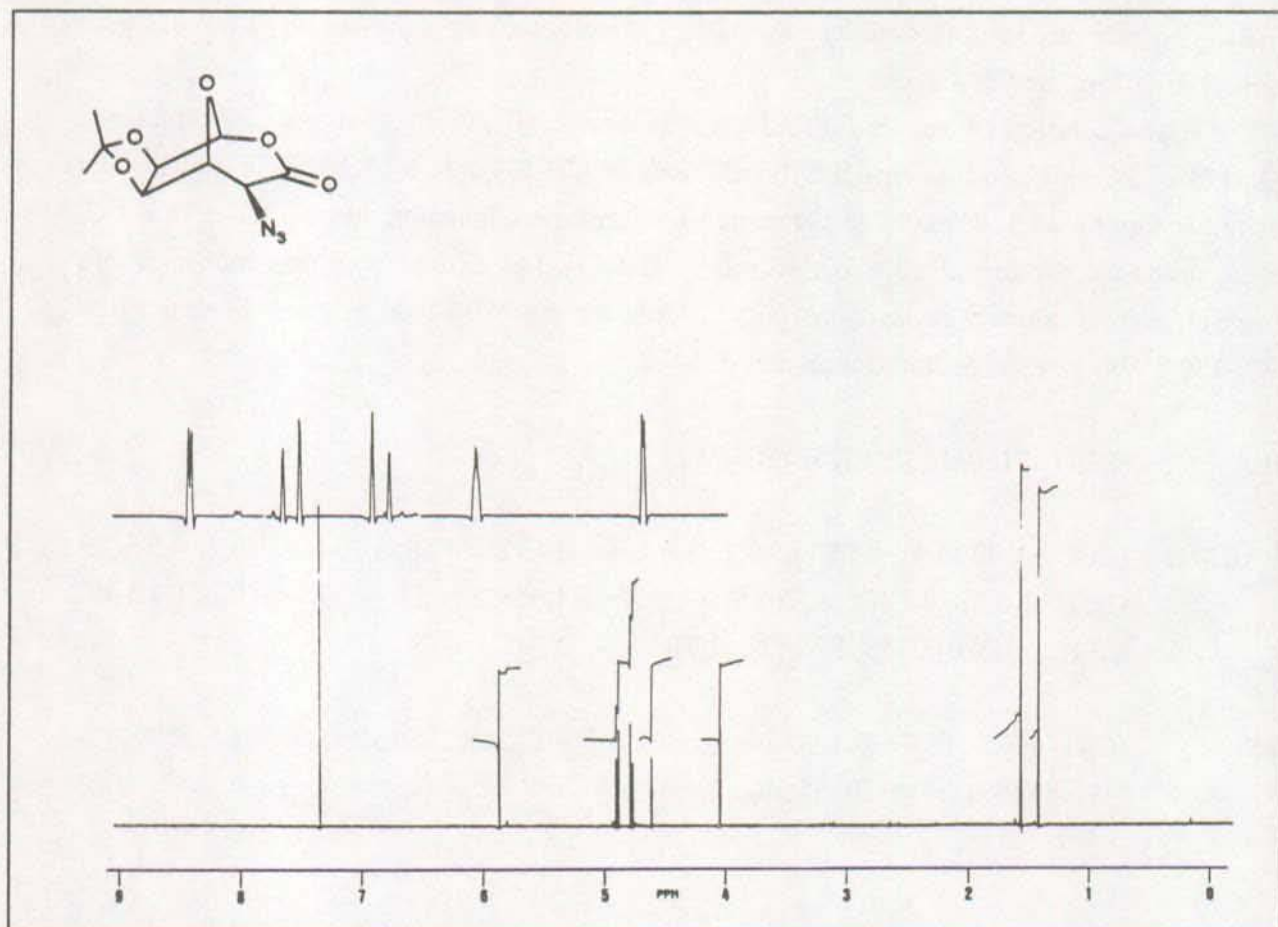
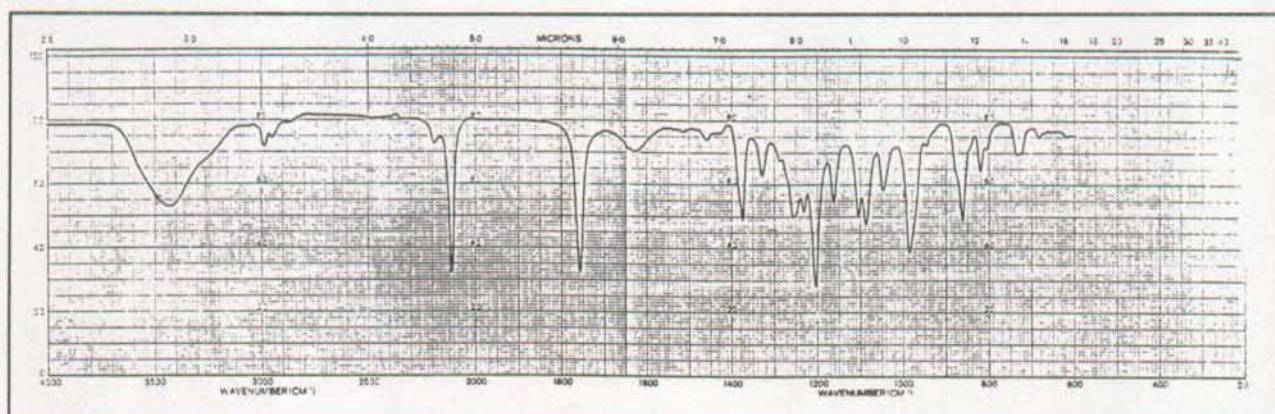
On prépare de l'acide trifluoroperacétique par agitation pendant une heure à 0°C d'un mélange d'anhydride trifluoroacétique (140 µL, 1 mmol) et d'eau oxygénée 90 % (46 µL, 0.89 mmol) dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh.

Cette solution (4 éq. de TFPAA) est ajoutée à 50 mg (0.22 mmol) d'azidocétone (±)-171 et 59 mg (2 éq.) de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. à 0°C, puis le mélange est agité pendant 6h à t.a.. L'excès de peroxyde est détruit par adjonction de NaHSO<sub>3</sub> 1 N à 0°C, et le milieu est extrait par trois fois 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les extraits sont rassemblés, séchés (MgSO<sub>4</sub>), et le solvant est évaporé pour fournir 43 mg (80%) de cristaux blancs, PF = 128-130°C. Il n'y a pas de trace du produit (±)-172.

IR (KBr) : 2110, 1765, 1375, 1205, 985.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 5.85 [d, J(1,5) = 1 Hz, H-C(1)]; 4.88, 4.76 [2d, J(6,7) = 5.5 Hz, H-C(6,7)]; 4.60 [s él., J(4,5) = 0.5 Hz, J(1,5) = 1 Hz, H-C(5)]; 4.03 [d, J(4,5) = 0.5 Hz, H-C(4)]; 1.55, 1.37 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

SM : (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, PM = 241.20 g/mol); 226 (M<sup>+</sup>-15, 26), 198 (M<sup>+</sup>-15-N<sub>2</sub>, 25), 100 (47), 85 (97), 59 (100), 55 (46).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la lactone 173Spectre IR de la lactone 173

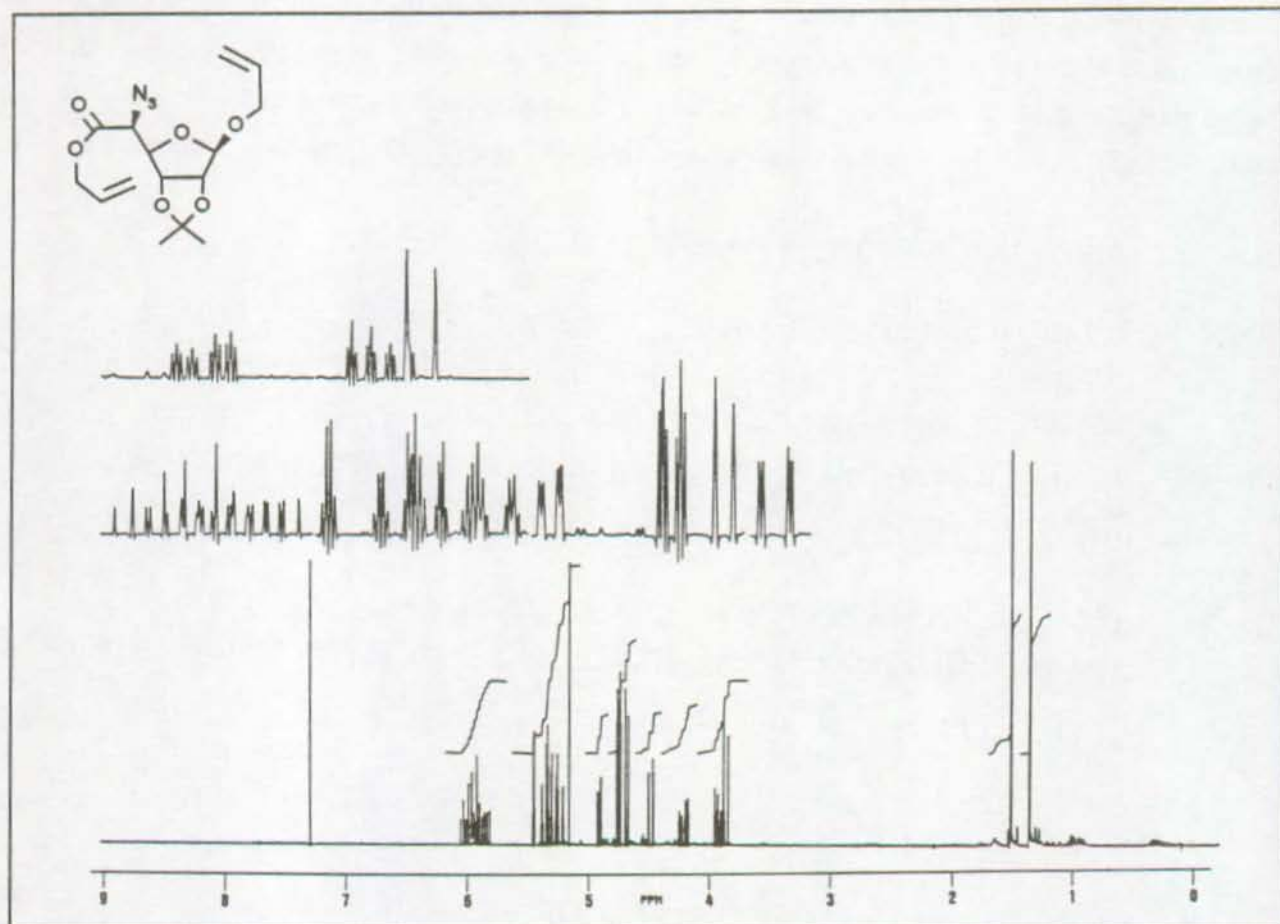
(±)-(5-Azido-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-β-DL-allofuranoside d'allyle) uronate d'allyle  
 ((±)-174).

50 mg (0.21 mmol) d'azidolactone (±)-173 brute sont traités par 26 µL de MeSO<sub>3</sub>H dans 2 mL d'alcool allylique, à t.a. pendant 24h. Le milieu est neutralisé par 10 mL d'une sol. aq. de NaHCO<sub>3</sub> à 5% et extrait par 3x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies et séchées (MgSO<sub>4</sub>), puis le solvant est évaporé. On obtient 15 mg (21%) d'une huile incolore.

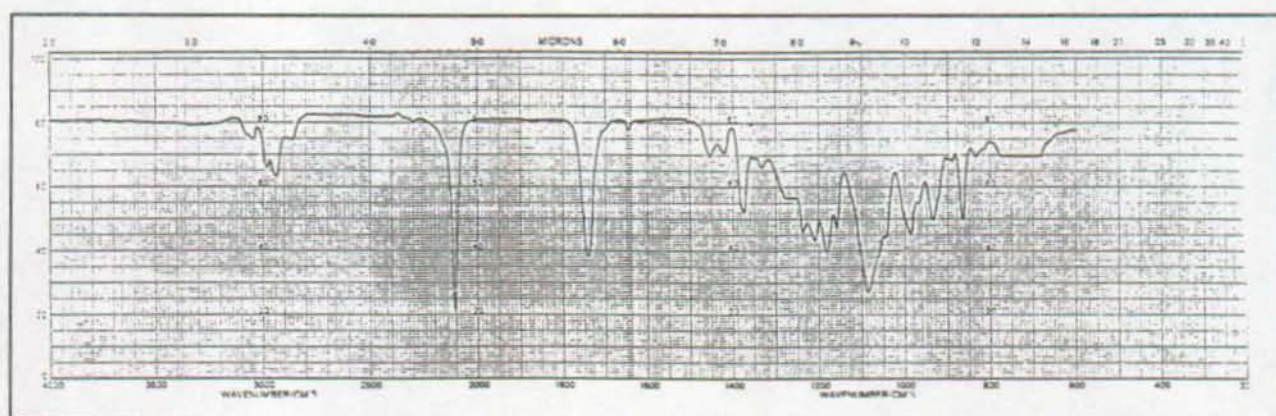
IR (KBr) : 2980, 2940, 2105, 1740, 1375, 1180, 1085.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 5.93 [m, 2H-C<sub>allyl</sub>(2)]; 5.39, 5.28 [2m, H<sub>cis</sub>-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.31, 5.22 [2m, 2H<sub>trans</sub>-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.14 [s, H-C(1)]; 4.89 [dd, J(3,4) = 1.2 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(3)]; 4.73 [m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 4.65 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.46 [dd, J(3,4) = 1.2 Hz, J(4,5) = 9.5 Hz, H-C(4)]; 4.20, 3.91 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 3.84 [d, J(4,5) = 9.5 Hz, H-C(5)]; 1.50, 1.34 [2s, 2CH<sub>3</sub>].

SM : (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, PM = 339.35 g/mol); 324 (M<sup>+</sup>-15, 7), 311 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 6), 296 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>-15, 1), 199 (Mc Lafferty, 91), 113 (59), 99 (44), 85 (55), 71 (68), 59 (100).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester 174

## Spectre IR de l'ester 174





(±)-{3,4,5-triAza-2-endo-[[tert-butyl]diméthylsilyl]oxy}-8,9-exo-(isopropylidènedioxy)-10-oxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-én-3-yl} carboxylate de tert-butyle ((±)-175).

1g (3.36 mmol) de silylénoléther (±)-30 est chauffé à 60°C à l'abri de la lumière avec 500 mg (1.05 éq.) d'azidoformate de tertbutyle, jusqu'à durcissement du milieu (env. 36h). Après évaporation de l'excès de réactif, on obtient quantitativement la triazoline (±)-175. Ce produit peut être recristallisé dans l'hexane pour donner 1.26g (85%) de cristaux blancs, PF = 140.5°C (déc.).

IR (KBr) : 2960, 2940, 2860, 1732, 1360, 1260, 1140, 1030, 870.

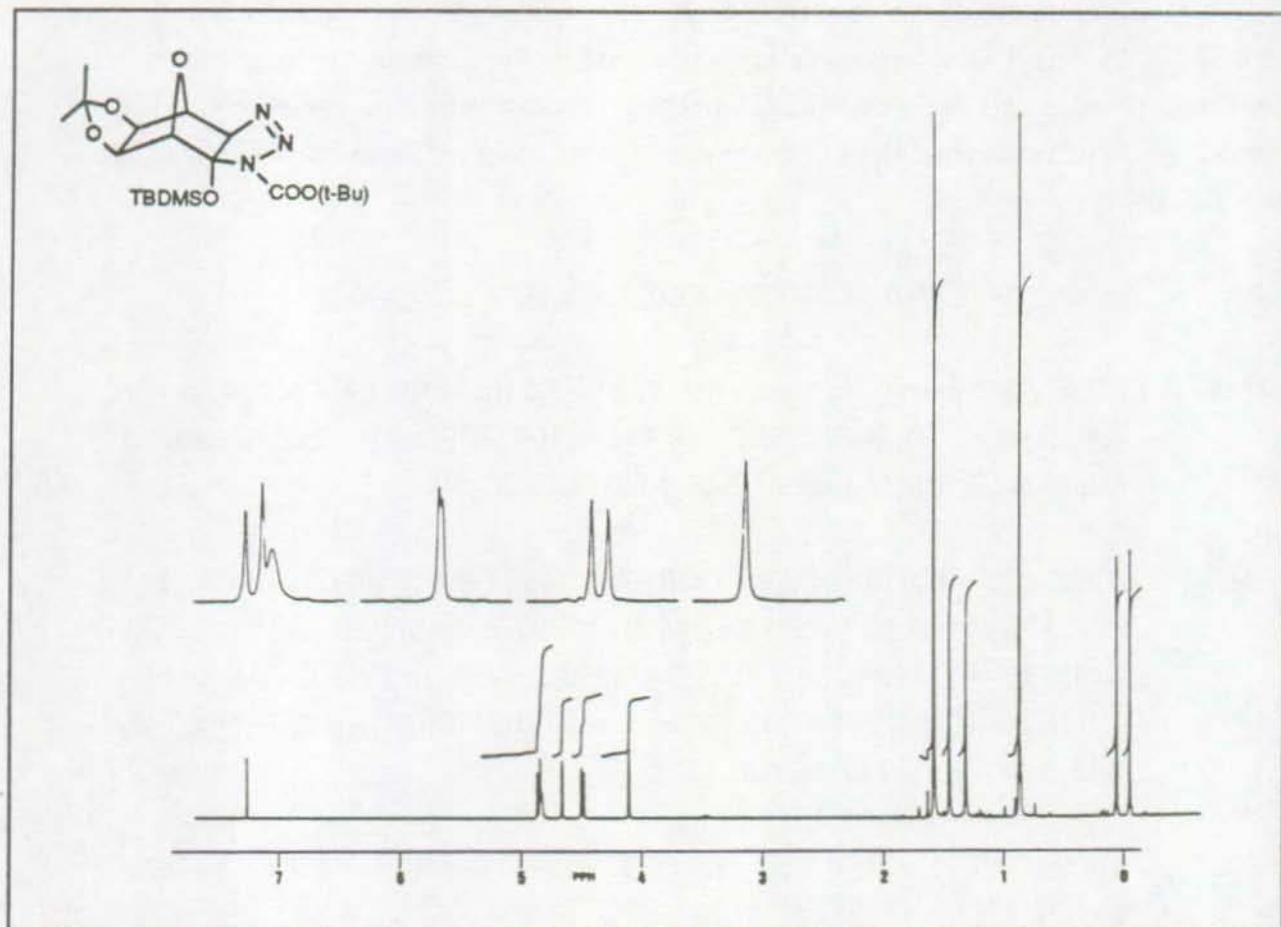
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 4.85, 4.50 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5), H-C(6)]; 4.84, 4.68 [2d, J(1,4) = 1 Hz, H-C(1), H-C(4)]; 4.11 [s, H-C(3)]; 1.60 [s, t-butO]; 1.46, 1.32 [2s, 2CH<sub>3</sub>C]; 0.88 [s, t-butSi]; 0.06, -0.03 [2s, 2CH<sub>3</sub>Si].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 148.66 [s, COOR]; 112.38 [s, C(Me)<sub>2</sub>]; 91.53 [s, C(2)]; 84.09 [s, COOC]; 88.11 [d, J = 151 Hz], 84.31, 84.30 [2d, J = 165 Hz, C(1), C(3), C(4)]; 82.48 [d, J = 176 Hz, C(3)]; 80.56, 79.21 [2d, J = 160 Hz, C(5), C(6)]; 28.14 [q, J = 130 Hz, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 25.83, 25.02 [2q, J = 127 Hz, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 17.73 [s, CSi]; 3.36, 3.04 [2q, J = 120 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si].

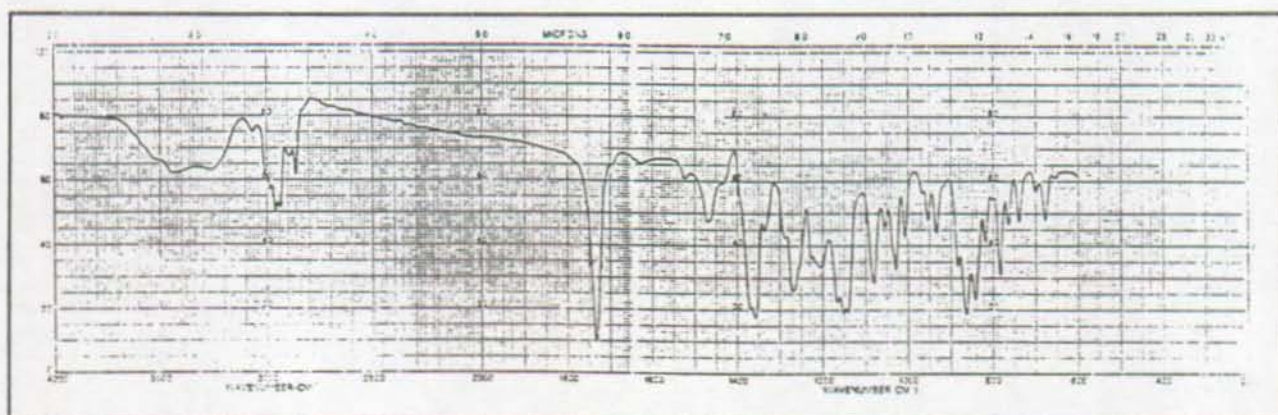
SM : 426 (M<sup>+</sup>-15, 2), 300 (3), 256 (6), 213 (22), 198 (17), 140 (11), 128 (14), 100 (12), 85 (12), 75 (35), 73 (38), 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>, 100).

Microanalyse : (C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>SiO<sub>6</sub>, PM = 441.60 g/mol)

calculé	:	C	54.40	%	H	7.99	%	N	9.52	%	Si	6.36	%
trouvé	:	C	54.25	%	H	7.89	%	N	9.27	%	Si	6.93	%

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la triazoline 175

## Spectre IR de la triazoline 175



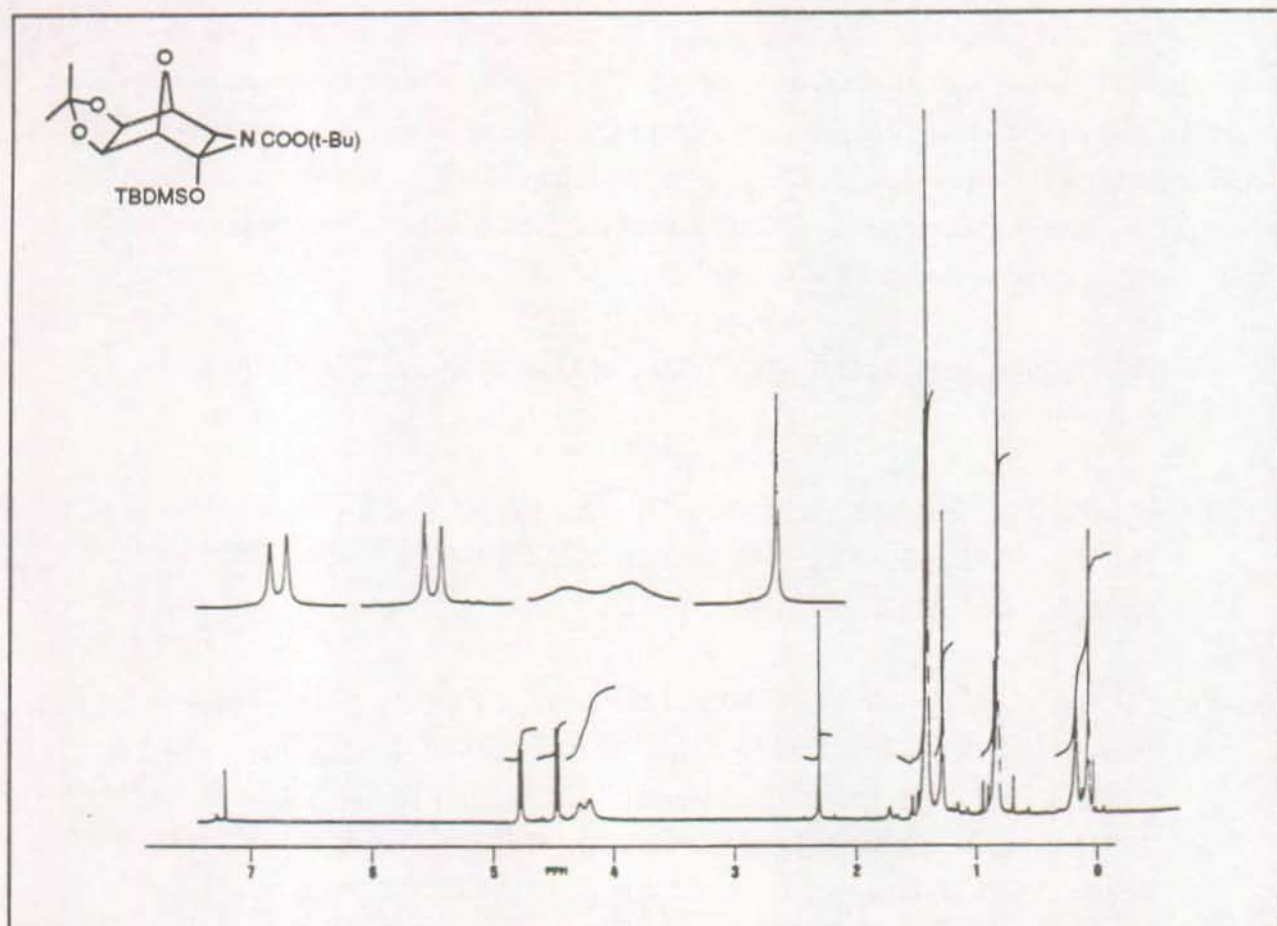
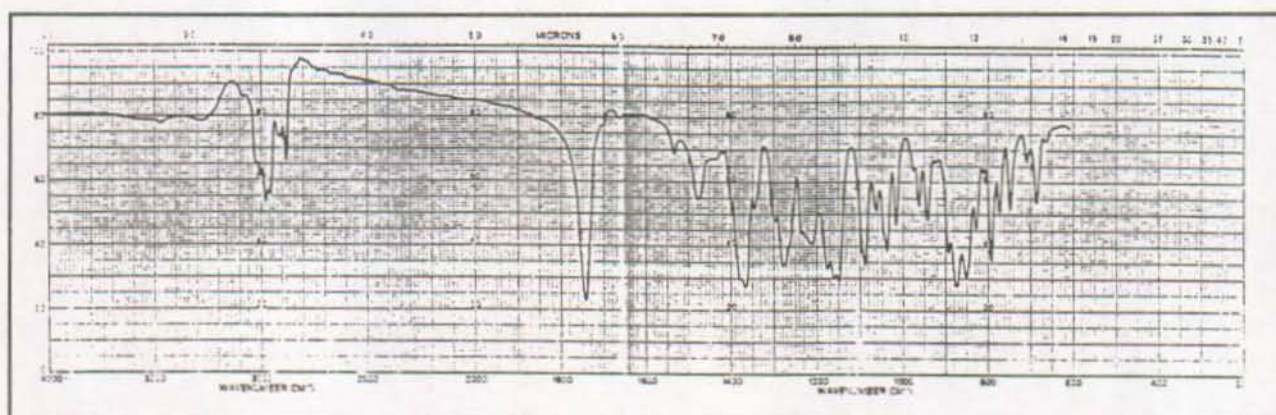
(±)-{3-Aza-2-endo-[[tert-butyl]diméthylsilyl]oxy}-6,7-exo-(isopropylidènedioxy)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octan-3-yl}carboxylate de tert-butyle((±)-176).

145 mg (0.49 mmol) de silylénoléther (±)-30 sont transformés en triazoline (±)-175 par chauffage à l'abri de la lumière avec 73 mg (1.05 éq.) d'azidoformate de tertbutyle jusqu'à durcissement du milieu (env. 36h), puis dissous dans 150 mL de CH<sub>3</sub>CN anh., refroidis à 0°C et irradiés pendant 30 min. sous barbottage d'argon (lampe HP Hg 125W, quartz). Après évaporation du solvant, l'aziridine (±)-176 est ensuite recristallisée dans l'hexane pour donner 159 mg (79 %) de cristaux blancs, PF = 98.5-99°C.

IR (KBr) : 2980, 2960, 2880, 1740, 1370, 1280, 1175, 1160, 1150, 1090, 1040, 870, 850, 790.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 4.83, 4.53 [d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5,6)]; 4.34, 4.24 [2s.él., H-C(1,4)]; 2.35 [s, H-C(3)]; 1.48, 1.34 [2s, 2CH<sub>3</sub>C]; 1.47 [s, t-butO]; 0.88 [s, t-butSi]; 0.23, 0.12 [2s, 2CH<sub>3</sub>Si].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 148.7 [s, COOR]; 112.42 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 91.56 [s, C(2)]; 88.14 [d, J = 151 Hz], 84.35 [d, J = 166 Hz], 82.52 [d, J = 165 Hz], 80.60 [d, J = 161 Hz], 79.25 [d, J = 160 Hz, C(1), C(3), C(4), C(5), C(6)]; 84.17 [s, COOC]; 28.18 [q, J = 127 Hz, t-butO]; 25.86, 25.04 [2q, J = 128 Hz, 2CH<sub>3</sub>C]; 25.45 [q, J = 125 Hz, t-butSi]; 17.78 [s, CSi]; -4.36, -4.70 [2q, J = 119 Hz, 2CH<sub>3</sub>Si].

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'aziridine 176Spectre IR de l'aziridine 176

Acétate de (±)-2-[[tert-butyl]diméthylsilyloxy]-3-exo-[N-[(tert-butyloxy)carbonyl]amino]-5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yle ((±)-177a et (±)-177b)\*.

5 g (16.8 mmol) de silyléoléther (±)-30 sont traités jusqu'à solidification du mélange par 2.5 mL (1.05 éq.) d'azoture de tertbutoxycarbonyle, à 60°C sous argon et à l'abri de la lumière. Après évaporation de l'excès de réactif, le solide blanc obtenu est irradié (lampe Hg HP 125W, quartz) dans l'acétonitrile, pendant 4h à 0°C. Le solvant est évaporé et remplacé par 100 mL de mélange AcOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1. On laisse la solution reposer pendant 1h à 20°C puis évapore le solvant et l'acide. Le résidu est chromatographié sur colonne (200g SiO<sub>2</sub> Merck 9385, AcOEt / EP 1:4, Rf((±)-177a) = 0.47, Rf((±)-177b) = 0.28). On récolte dans la première fraction 2.8 g (35%) de (±)-177a, cristaux blancs, PF = 137-139°C. La deuxième fraction fournit 1.4 g (18%) de (±)-177b, cristaux blancs, PF = 153-156°C.

Caractéristiques de (±)-177a :

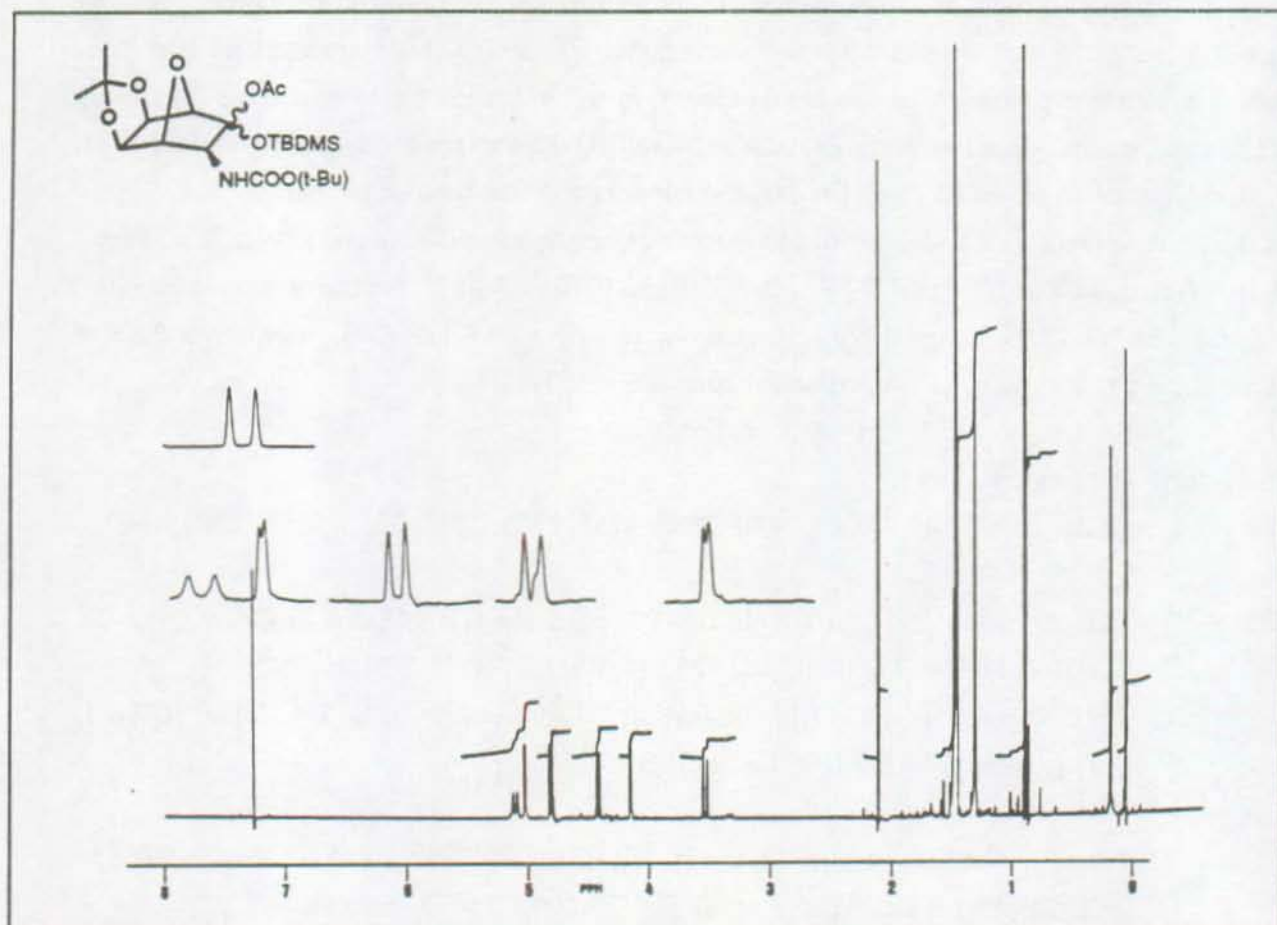
IR (KBr) : 3300-3450, 2980, 2940, 2860, 1755, 1705, 1525, 1370, 1255, 1210, 1160.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 5.10 [d.él., J(NH,3) = 8.5 Hz, NH]; 5.02, 4.15 [2d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(1), H-C(4)]; 4.80, 4.41 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5), H-C(6)]; 3.52 [d, J(3,NH) = 8.5 Hz, H-C(3)]; 2.08 [s, OAc]; 1.45 [s, t-butO]; 1.45, 1.30 [2s, 2CH<sub>3</sub>C]; 0.87 [s, t-butSi]; 0.17, 0.06 [2s, 2CH<sub>3</sub>Si].

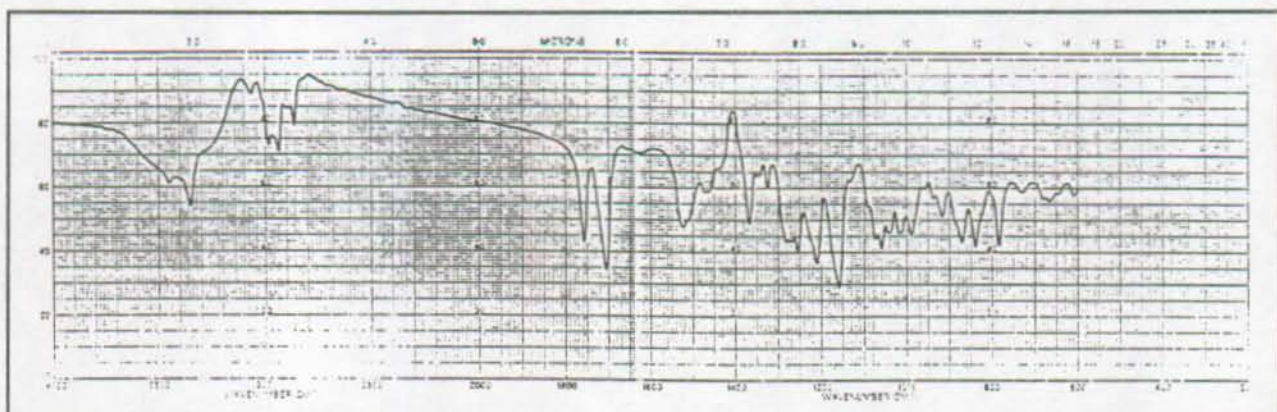
RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 167.77 [s, OAc]; 155.09 [s, COOR]; 112.15 [s, Me<sub>2</sub>C]; 103.93 [s, C(2)]; 86.17, 82.20 [2d, J = 167 Hz], 79.60 [d, J = 157 Hz], 78.54 [d, J = 162 Hz, C(1), C(4), C(5), C(6)]; 79.89 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 60.22 [d, J = 144 Hz, C(3)]; 41.61 [s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 28.26 [q, J = 127 Hz, t-butO]; 25.82, 24.93 [2q, J = 125 Hz, 2CH<sub>3</sub>C]; 25.44 [q, J = 128 Hz, t-butSi]; 22.14 [q, J = 130 Hz, OAc]; 17.84 [s, C<sub>quat</sub>Si]; -4.13, -4.31 [2q, J = 119 Hz, 2CH<sub>3</sub>Si].

SM : (C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>Si, PM = 473.64 g/mol); 458 (M<sup>+</sup>-15, 1), 430 (M<sup>+</sup>-Ac, 3), 360 (10), 330 (10), 300 (21), 243 (13), 117 (28), 100 (12), 85 (17), 75 (57), 73 (41), 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>, 100).

\* Les deux isomères en C(2) ont été obtenus ((±)-177a et (±)-177b), mais leur configuration relative n'a pas été déterminée.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'acétate 177a

## Spectre IR de l'acétate 177a



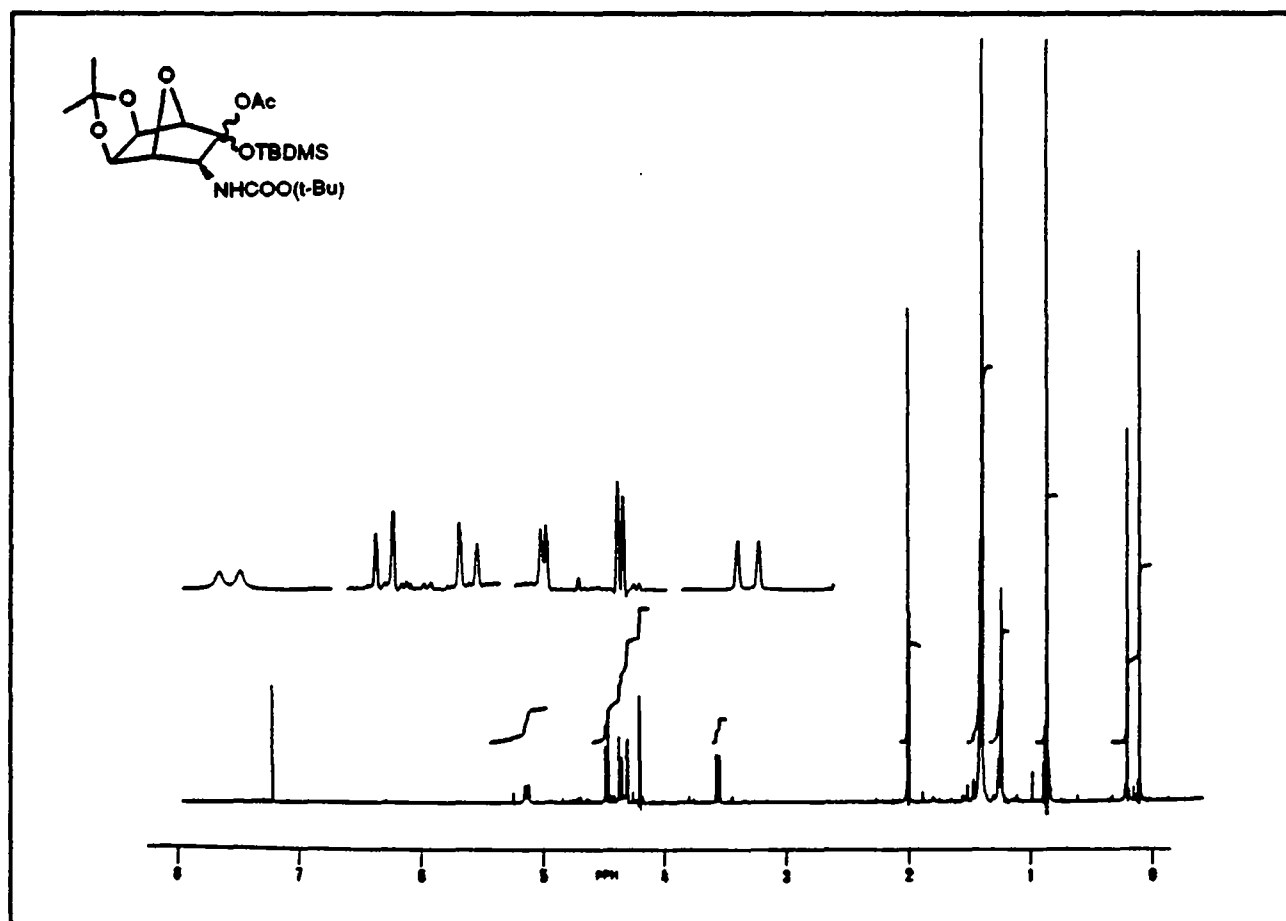
Caractéristiques de (±)-177b : 165

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 5.15 [d.él., J(NH,3) = 6.5 Hz, NH]; 4.50, 4.39 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5,6)]; 4.33, 4.23 [2d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(1,4)]; 3.32 [d, J(3,NH) = 6.5 Hz, H-C(3)]; 2.01 [s, OAc]; 1.43 [s, t-butO]; 1.44, 1.25 [2s, 2CH<sub>3</sub>C]; 0.88 [s, t-butSi]; 0.23, 0.10 [2s, 2CH<sub>3</sub>Si].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 168.53 [s, OAc]; 155.59 [s, COOR]; 112.34 [s, Me<sub>2</sub>C]; 102.94 [s, C(2)]; 85.70, 84.33 [2d, J = 166 Hz], 79.80 [d, J = 159 Hz]; 77.95 [d, J = 165 Hz, C(1), C(4), C(5), C(6)]; 79.52 [s, O<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)]; 58.13 [d, J = 144 Hz, C(3)]; 28.32 [q, J = 127 Hz, t-butO]; 25.78, 25.01 [2q, J = 127 Hz, 2CH<sub>3</sub>C]; 25.48 [q, J = 125 Hz, t-butSi]; 21.58 [q, J = 129 Hz, OAc]; 18.18 [s, CSi]; -3.21, -3.54 [2q, J = 119 Hz, 2CH<sub>3</sub>Si].

SM : (C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>Si, PM = 473.64 g/mol); 430 (M<sup>+</sup>-Ac, 2), 360 (10), 330 (10), 300 (18), 243 (12), 117 (17), 100 (10), 85 (13), 75 (40), 73 (38), 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>, 100).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'acétate 177b



(±)-(5,6-exo-(isopropylidènedioxy)-7-oxa-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-exo-yl)carbamate de tert-butyle ((±)-178).

500 mg (1.1 mmol) des composés (±)-177a ou (±)-177b sont dissous dans 2.5 mL de THF anh., puis traités par 1.05 mL (1 éq.) de TBAF 1N dans du THF, à 20°C pendant 30 min. Une extraction par trois fois 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> après dilution dans 20 mL d'eau, suivie d'un lavage par 10 mL d'eau des extraits réunis, fournit après évaporation du solvant une poudre blanche. Celle-ci est sublimée (0.01 Torr, 140°C) pour donner 278 mg (88%) d'α-aminocétone protégée (±)-178 sous la forme de cristaux blancs, PF = 203.5-204.5°C.

IR (KBr) : 3400, 2990, 2940, 1770, 1710, 1560, 1370, 1335, 1245, 1165, 1150, 1070.

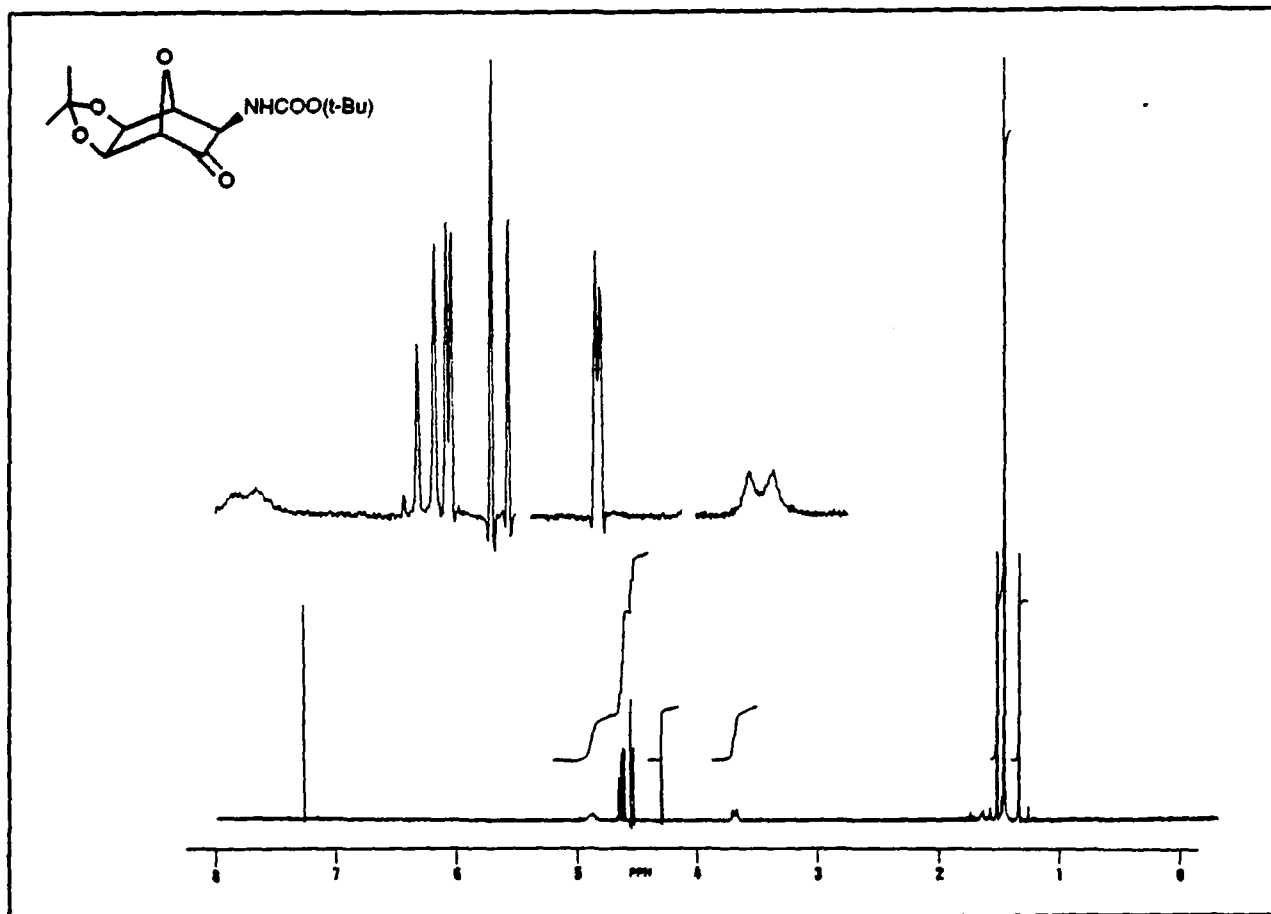
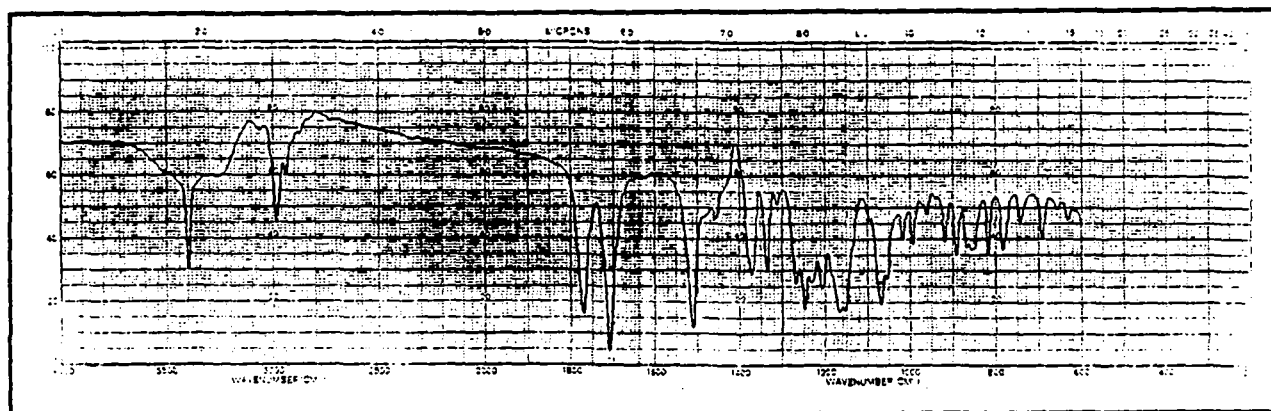
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 4.86 [d.él., J(NH,2) = 8 Hz, NH]; 4.64, 4.54 [2d, J(5,6) = 5.5 Hz, H-C(5), H-C(6)]; 4.60, 4.30 [2d, J(1,4) = 1.5 Hz, H-C(1), H-C(4)]; 3.69 [d.él., J(NH,2) = 8 Hz, H-C(2)]; 1.53, 1.33 [2s, 2CH<sub>3</sub>]; 1.45 [s, t-but].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 206.21 [s, C(3)]; 155.43 [s, COOR]; 114.08 [s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C]; 85.31 [d, J = 167 Hz], 82.93 [d, J = 172 Hz], 80.31 [d, J = 158 Hz], 77.70 [d, J = 159 Hz, C(1), C(4), C(5), C(6)]; 84.23 [s, COOC]; 53.63 [d, J = 145 Hz, C(2)]; 28.21 [q, J = 126 Hz, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 25.69, 25.00 [2q, J = 126 Hz, 2CH<sub>3</sub>C].

SM : 284 (M<sup>+</sup>-15,1), 243 (2), 226 (3), 100 (55), 85 (37), 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>, 100).

Microanalyse	:	(C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub> , PM = 299.32 g/mol)
calculé	:	C 56.18 % H 7.07 % N 4.68 %
trouvé	:	C 56.29 % H 6.99 % N 4.83 %.



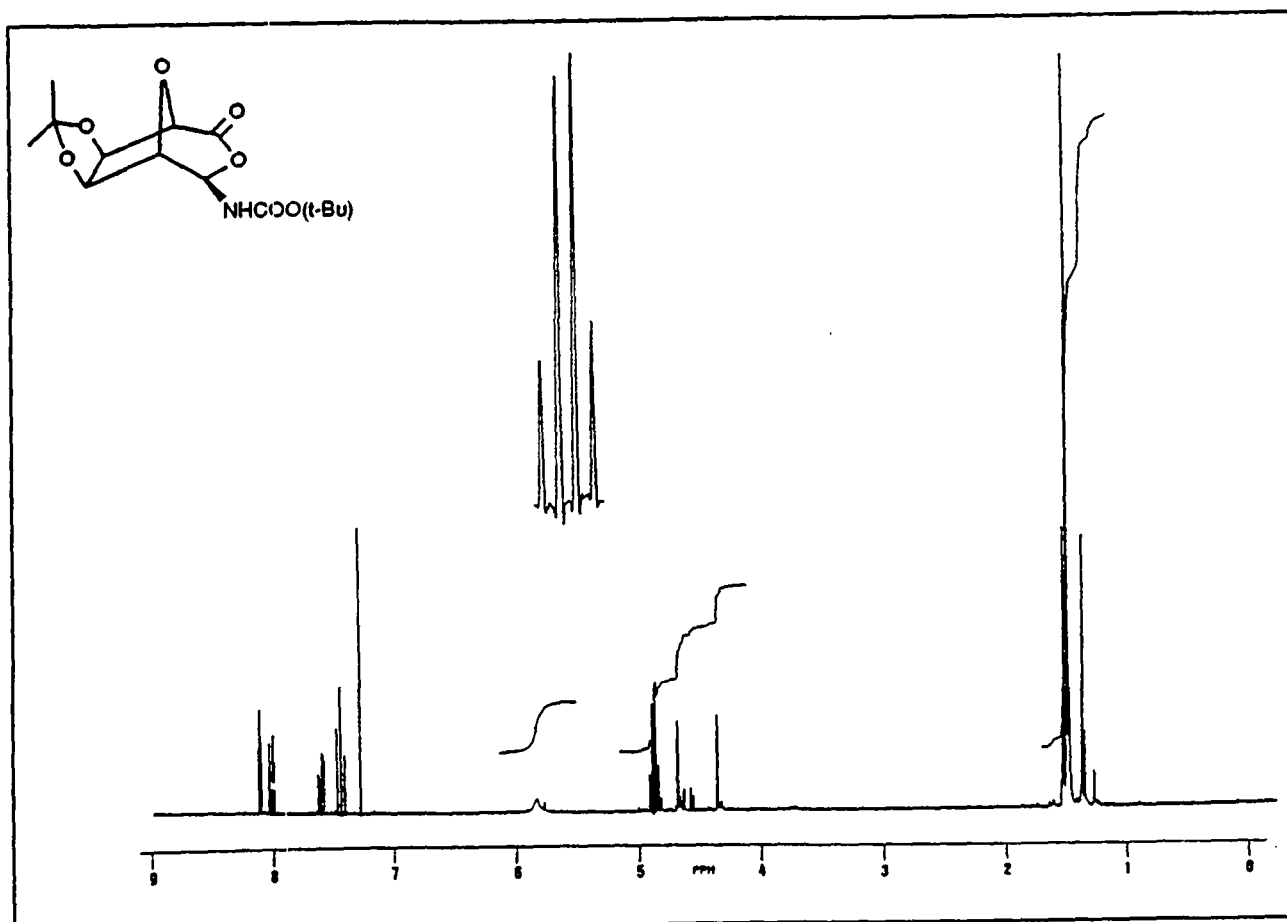
Spectre RMN-<sup>1</sup>H de la cétone 178Spectre IR de la cétone 178

(±)-4-exo-[N-[(tert-Butoxy)carbonyl]amino]-6,7-exo-(isopropylidènedioxy)-3,8-dioxabicyclo-[3.2.1]octan-2-one (±)-179.

20 mg (0.07 mmol) de cétone (±)-178 sont dissous dans 0.5 mL de  $\text{CDCl}_3$ , puis traités par 6 mg (1.1 éq.) de  $\text{NaHCO}_3$  et 15 mg (1.1 éq.) de mCPBA à 85%. Après 6h de réaction à  $20^\circ\text{C}$ , le spectre RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz) du mélange brut montre l'obtention unique de (±)-179. Ce produit est instable et n'a pas pu être isolé. Les mêmes résultats ont été obtenus avec TFPAA et  $\text{NaHPO}_4$  ou avec le sel de magnésium de l'acide monoperoxyphthalique et  $\text{NaHCO}_3$ .

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) : 5.82 [s.él., H-C(4) et NH]; 4.89, 4.85 [2d,  $J(6,7) = 6$  Hz, H-C(6), H-C(7)]; 4.68, 4.35 [2s, H-C(1), H-C(5)]; 1.52, 1.38 [2s, 2Me]; 1.50 [s, t-Bu].

Spectre RMN- $^1\text{H}$  du composé 179 dans le mélange réactionnel



(±)-5-Bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-αβ-DL-allofuranuronamide de méthyle ((±)-αβ-183).

100 mg (0.36 mmol) de bromolactone (±)-32, 48 mg (2 éq.) de MeNH<sub>2</sub>.HCl et 75 mg (1.5 éq.) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont agités à t.a. dans 5 mL de CH<sub>3</sub>CN pendant 2h30. Le mélange est ensuite filtré sur 5 g de gel de silice, le filtre est lavé par 2 x 10 mL d'AcOEt, et le filtrat évaporé. Le résidu est chromatographié sur colonne (Lobar B Lichroprep Si 60, AcOEt / EP 2 : 1, Rf((±)-183) = 0.31). La première fraction fournit 57 mg (51%) de cristaux blancs, PF = 163-165°C (déc.). L'autre produit principal ((+)-186) n'a pas été isolé à ce stade de la réaction.

## Caractéristiques de (±)-β-183 :

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 6.50 [s.él., NH]; 5.44 [d, J(1,OH) = 8.5 Hz, H-C(1)]; 5.10 [dd, J(3,4) = 1 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(3)]; 4.70 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.51 [d, J(4,5) = 6.5 Hz, H-C(5)]; 4.49 [dd, J(4,5) = 6.5 Hz, J(3,4) = 1 Hz, H-C(4)]; 4.33 [d, J(1,OH) = 8.5 Hz, OH]; 2.86 [d, J(NH,CH<sub>3</sub>) = 5 Hz, CH<sub>3</sub>]; 1.51, 1.35 [2s, 2Me].

## Caractéristiques de (±)-α-183 :

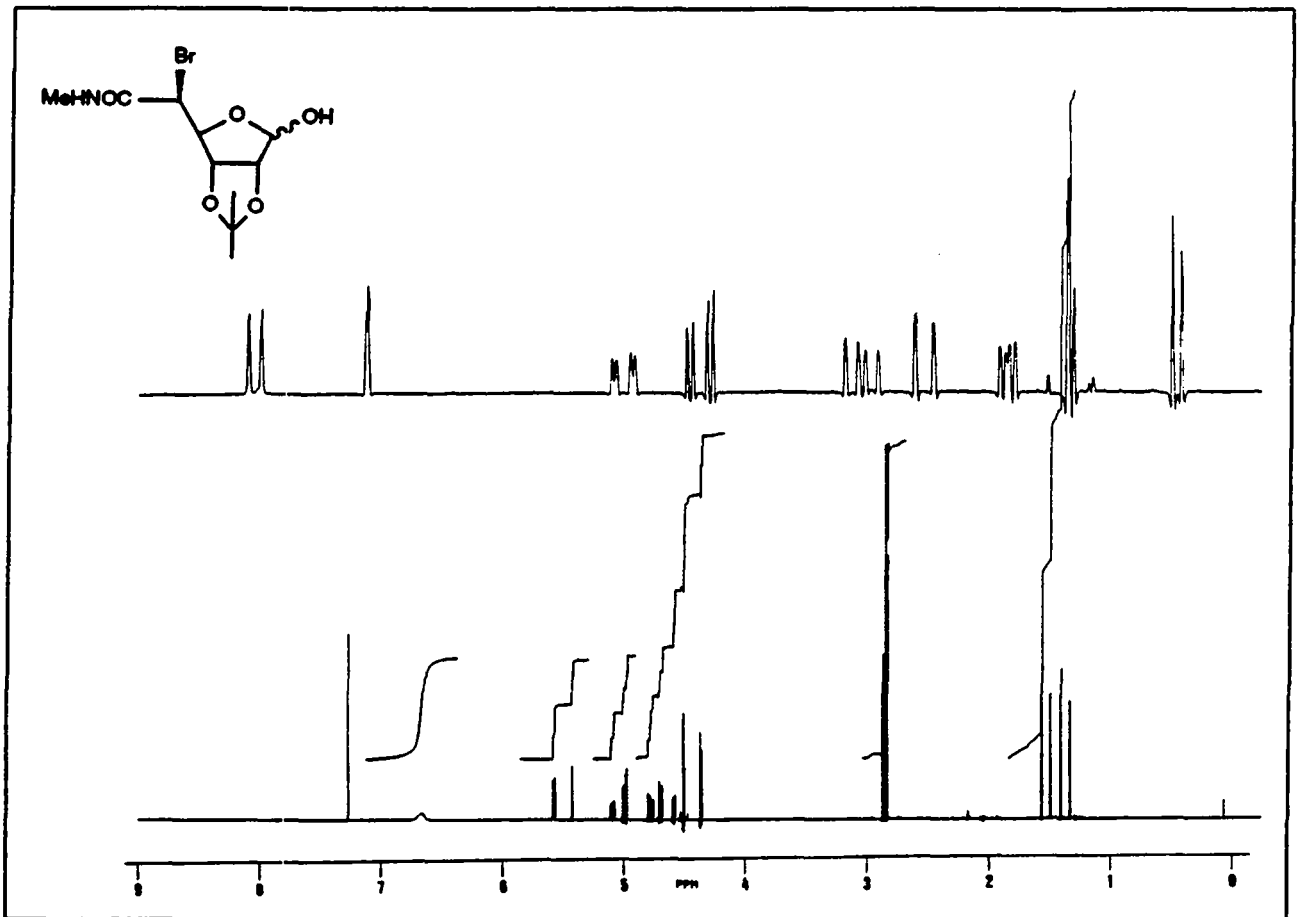
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 6.52 [s.él., NH]; 5.60 [dd, J(1,OH) = 10.5 Hz, J(1,2) = 4 Hz, H-C(1)]; 4.97 [dd, J(2,3) = 6 Hz, J(3,4) = 1.5 Hz, H-C(3)]; 4.79 [dd, J(2,3) = 6 Hz, J(1,2) = 4 Hz, H-C(2)]; 4.60 [dd, J(4,5) = 2 Hz, J(3,4) = 1.5 Hz, H-C(4)]; 4.35 [d, J(4,5) = 2 Hz, H-C(5)]; 4.12 [d, J(1,OH) = 10.5 Hz, OH]; 2.84 [d, J(NH,CH<sub>3</sub>) = 5 Hz, CH<sub>3</sub>]; 1.58, 1.41 [2s, 2Me].

## Caractéristiques de (±)-αβ-183 :

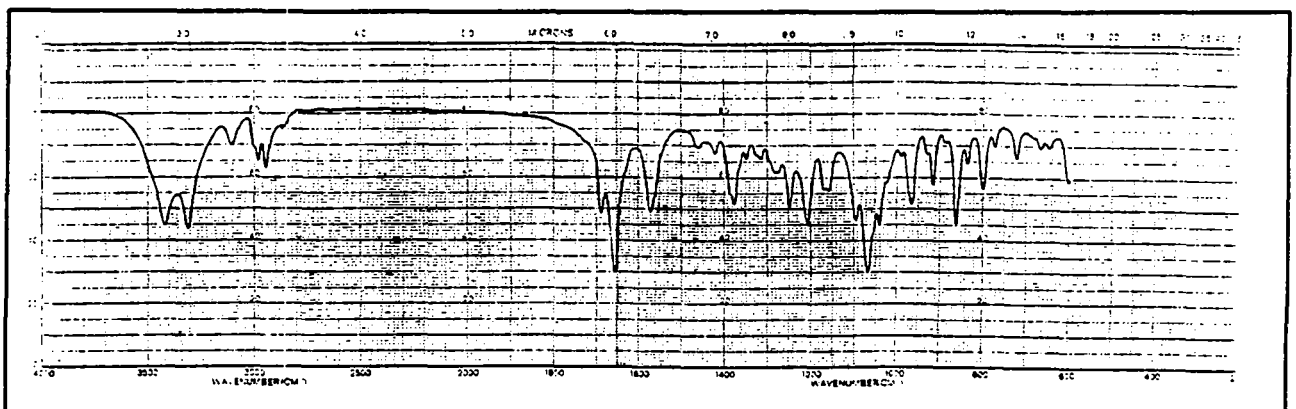
IR (KBr) : 3420, 3310, 2980, 2940, 1690, 1655, 1570, 1375, 1208, 1070.

SM : (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>5</sub>, PM = 310.15 g/mol); 296 (M<sup>+</sup>-15, 18), 294 (M<sup>+</sup>-15, 16), 184 (10), 172 (16), 151 (35), 126 (59), 102 (100), 98 (44), 97 (40), 85 (37), 71 (31).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'amide αβ-183



Spectre IR de l'amide αβ-183



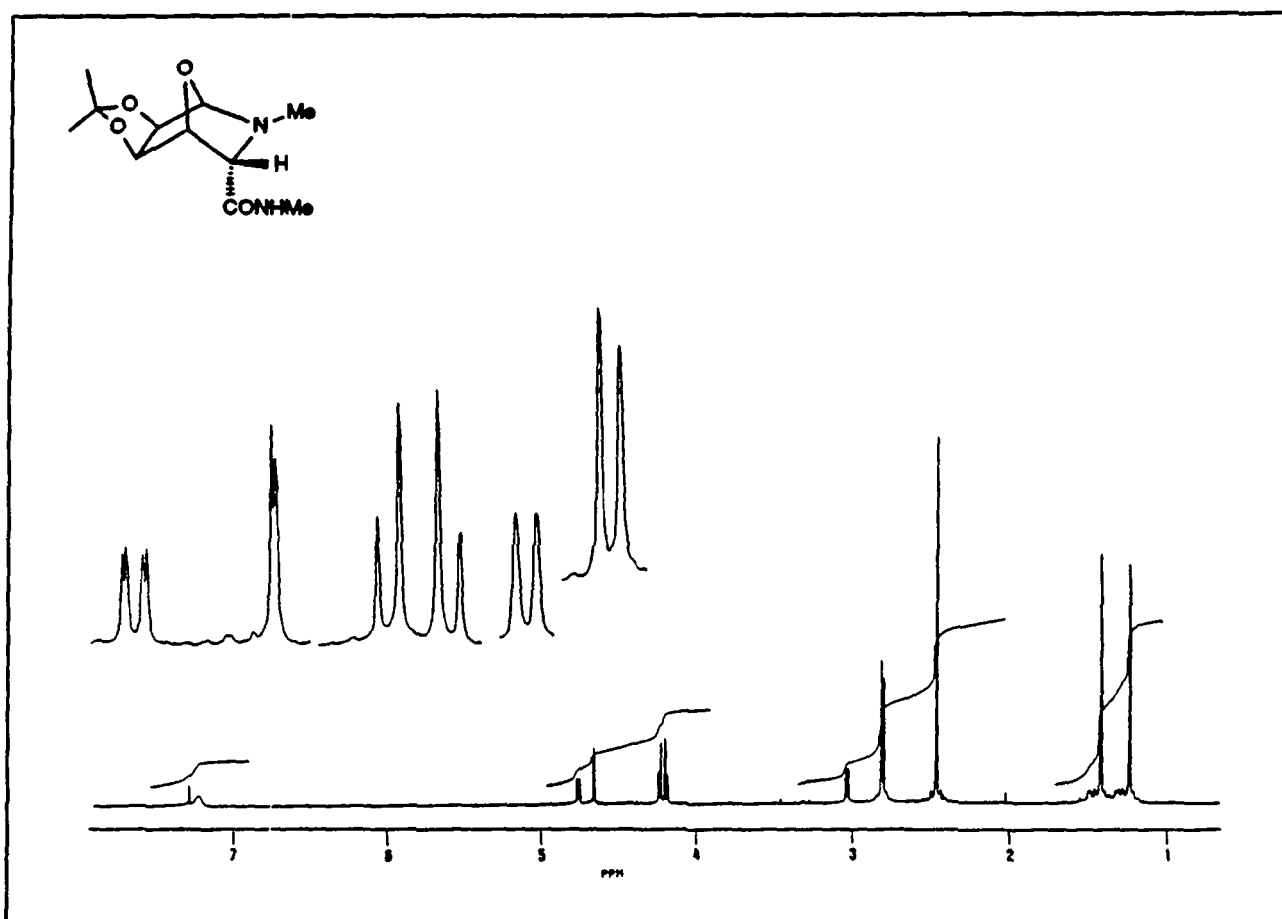
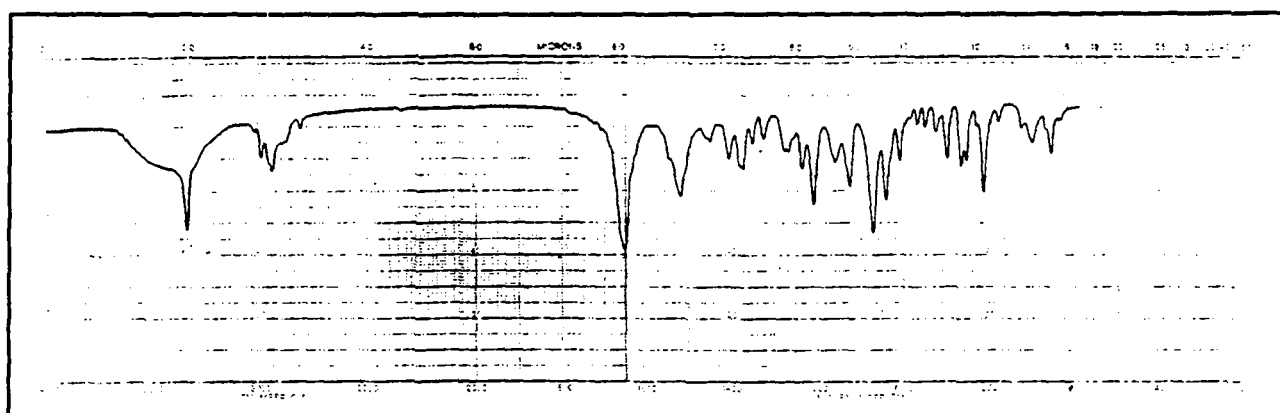
(±)-1,5-anhydro-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-5-(N-méthylamino)-DL-allofuranuronamide de méthyle ((±)-185).

150 mg (0.54 mmol) de bromolactone (±)-32, 48 mg (2 éq.) de MeNH<sub>2</sub>.HCl et 225 mg (3 éq.) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont agités à 20°C pendant 24h dans 10 mL de CH<sub>3</sub>CN. Le milieu est ensuite filtré sur Celite, le filtre est lavé par 2x5 mL de CH<sub>3</sub>CN, puis le filtrat est évaporé et le produit recristallisé dans un mélange AcOEt / EP. On obtient 80 mg (62%) de cristaux blancs, PF > 150°C (déc.).

IR (KBr) : 3340, 3000, 2940, 1650, 1520, 1380, 1210, 1070.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) : 7.20 [m, NH]; 4.76 [dd, J(4,5) = 5.5 Hz, J(1,5) = 0.5 Hz, H-C(5)]; 4.66 [d, J(1,5) = 0.5 Hz, H-C(1)]; 4.24, 4.19 [2d, J(2,3) = 5.5 Hz, H-C(2), H-C(3)]; 3.04 [d, J(4,5) = 5.5 Hz, H-C(4)]; 2.81 [d, J(NH, Me) = 5 Hz, NHMe]; 2.48 [s, MeN]; 1.40, 1.24 [2s, 2Me].

SM : (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, PM = 242.28 g/mol); 184 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O, 2), 126 (2), 112 (2), 98 (4), 84 (10), 58 (100), 49 (60).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'amide 185Spectre IR de l'amide 185

Mélange de (±)-1,5-Anhydro-2,3-O-isopropylidène-DL-talofuranuronamide de méthyle ((±)-187) et de (±)-1,5-Anhydro-2,3-O-isopropylidène-DL-allofuranuronamide de méthyle ((±)-188).

30 mg (0.10 mmol) d'amide (±)-183 sont traités pendant 2h par 10  $\mu$ L (0.7  $\text{éq.}$ ) de DBU dans 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à t.a. Le mélange est ensuite filtré sur 1g de gel de silice, le filtré est lavé par 2x3 mL d'AcOEt et le filtrat est évaporé. On obtient 24 mg (98%) du mélange de (±)-187 et (±)-188 dans un rapport 1:5, huile incolore.

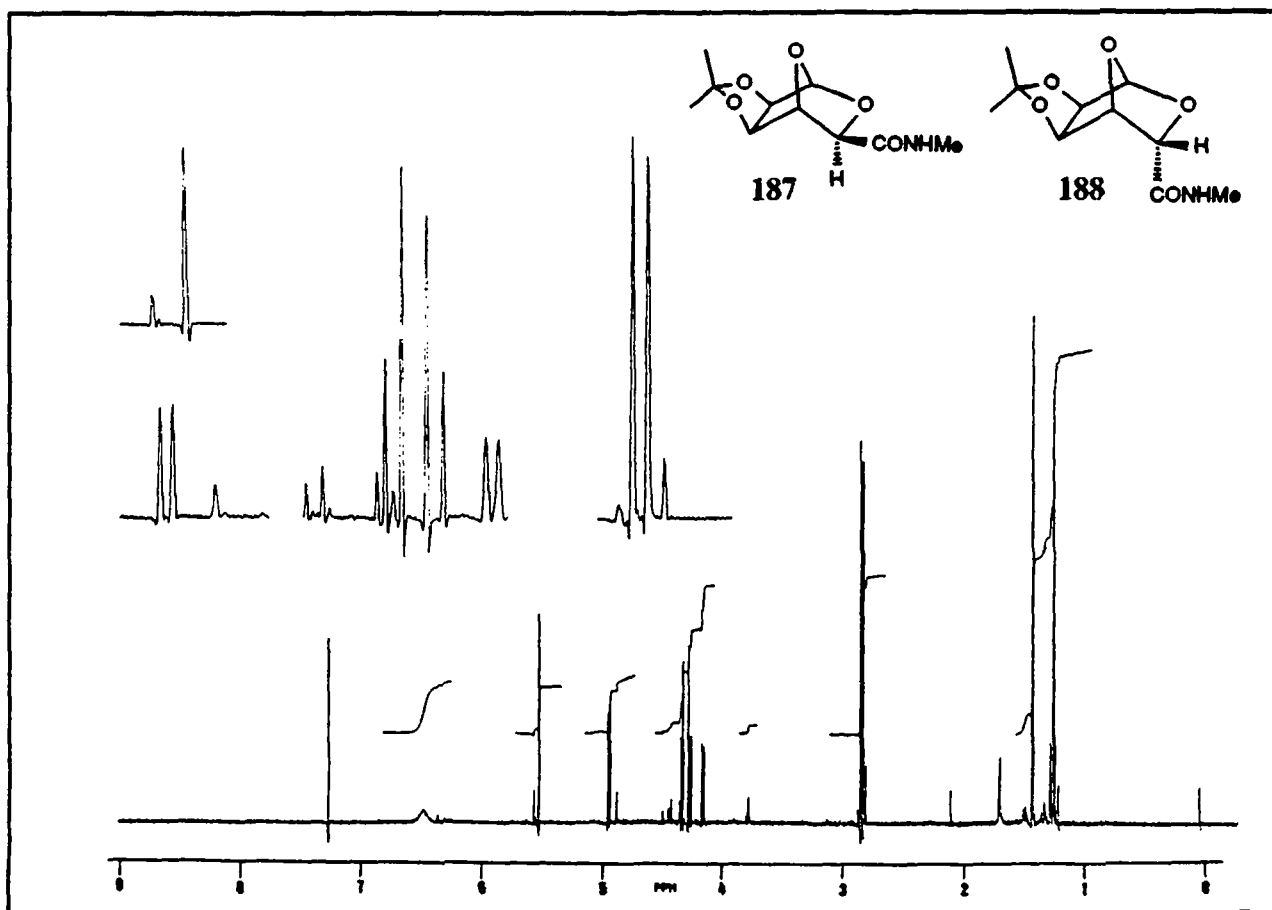
Caractéristiques de (±)-187 :

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) : 6.50 [s.él., NH]; 5.58 [s, H-C(1)]; 4.88 [s, H-C(5)]; 4.43, 4.35 [2d,  $J(2,3) = 5.5$  Hz, H-C(2), H-C(3)]; 3.79 [s, H-C(4)]; 2.83 [d,  $J(\text{NH}, \text{CH}_3) = 5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{N}$ ]; 1.43, 1.28 [2s,  $2\text{CH}_3\text{C}$ ].

Caractéristiques de (±)-188 :

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) : 6.50 [s.él., NH]; 5.53 [s, H-C(1)]; 4.96 [d,  $J(4,5) = 4$  Hz, H-C(5)]; 4.36, 4.27 [2d,  $J(2,3) = 5.5$  Hz, H-C(2), H-C(3)]; 4.17 [d,  $J(4,5) = 4$  Hz, H-C(4)]; 2.85 [d,  $J(\text{NH}, \text{CH}_3) = 5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{N}$ ]; 1.43, 1.28 [2s,  $2\text{CH}_3\text{C}$ ].

Spectre RMN- $^1\text{H}$  des amides 187 et 188



(±)-5-Bromo-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-αβ-DL-talofuranuronamide de 2-hydroxyéthyle ((±)-190).

100 mg (0.36 mmol) de bromolactone (±)-32, 44 µL (2 éq.) d'éthanolamine et 75 mg (1.5 éq.) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont agités à t.a. dans 5 mL dCH<sub>3</sub>CN pendant 5h. Le mélange est ensuite filtré sur 5 g de gel de silice, le filtre est lavé par 2 x 20 mL de AcOEt, et le filtrat évaporé. Le résidu est chromatographié sur colonne (Lobar B Lichroprep Si 60, AcOEt, Rf((±)-αβ-190) = 0.23) pour fournir 39 mg (32%) d'une huile incolore. Les autres produits ((±)-191 et (±)-192) n'ont pas été isolés à ce stade de la réaction.

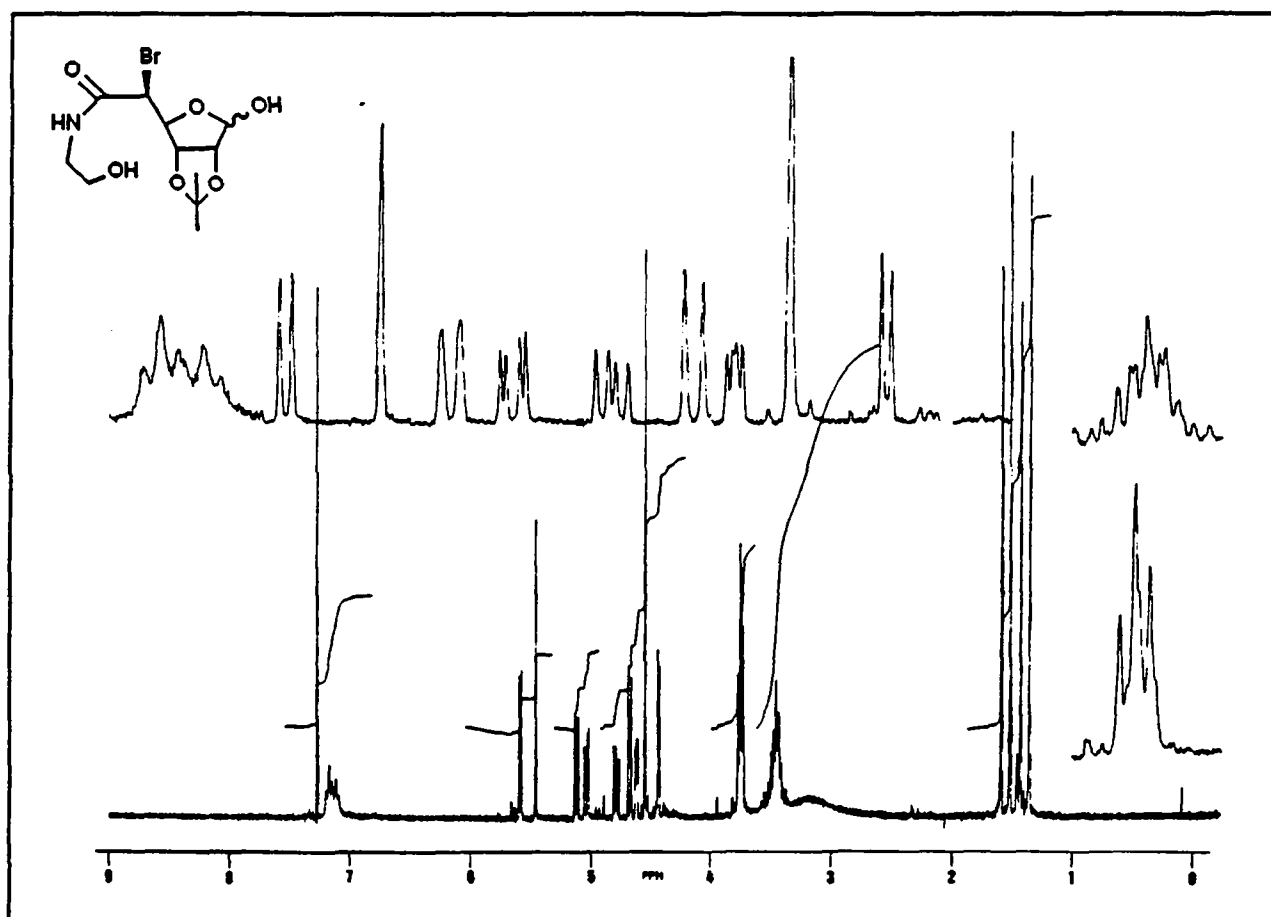
Caractéristiques de (±)-α-190 :

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 7.10 [m, NH]; 5.58 [d, J(1,2) = 4 Hz, H-C(1)]; 5.03 [dd, J(3,4) = 2 Hz, J(2,3) = 6.5 Hz, H-C(3)]; 4.78 [dd, J(2,3) = 6.5 Hz, J(1,2) = 4 Hz, H-C(2)]; 4.60 [dd, J(4,5) = 3 Hz, J(3,4) = 2 Hz, H-C(4)]; 4.42 [d, J(4,5) = 3 Hz, H-C(5)]; 3.73 [m, CH<sub>2</sub>O]; 3.44 [m, CH<sub>2</sub>N]; 3.15 [s.él., OH]; 1.58, 1.44 [2s, 2Me].

Caractéristiques de (±)-β-190 :

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 7.17 [m, NH]; 5.47 [s, H-C(1)]; 5.11 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(3)]; 4.65 [d, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 4.55, 4.53 [2d, J(4,5) = 9.5 Hz, H-C(5), H-C(4)]; 3.73 [m, CH<sub>2</sub>O]; 3.44 [m, CH<sub>2</sub>N]; 3.15 [s.él., OH]; 1.51, 1.35 [2s, 2Me].



Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'amide αβ-190

1,5-Anhydro-2,3-O-isopropylidène-DL-talofuranuronamide de 2-hydroxyéthyle ((±)-191).

20 mg (0.072 mmol) de bromolactone (±)-32 sont dissous dans 0.5 mL de CDCl<sub>3</sub>, en présence de 9 µL (2 éq.) d'éthanolamine et de 15 mg (2 éq.) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après 24h. d'agitation à t.a., le spectre RMN-<sup>1</sup>H du mélange montre la formation des amides (±)-191 et (±)-192 dans un rapport de 1 : 4. Le produit (±)-191 n'a pas été isolé.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 6.93 [s.él., CONH]; 5.61 [s, H-C(1)]; 4.89 [s, H-C(5)]; 4.45, 4.35 [2d, J(2,3) = 5.5 Hz, H-C(2,3)]; 3.80 [s, H-C(4)]; 3.72 [m, CH<sub>2</sub>O]; 3.43 [m, CH<sub>2</sub>N]; 3.05 [s.él., OH]; 1.45, 1.30 [2s, 2Me].

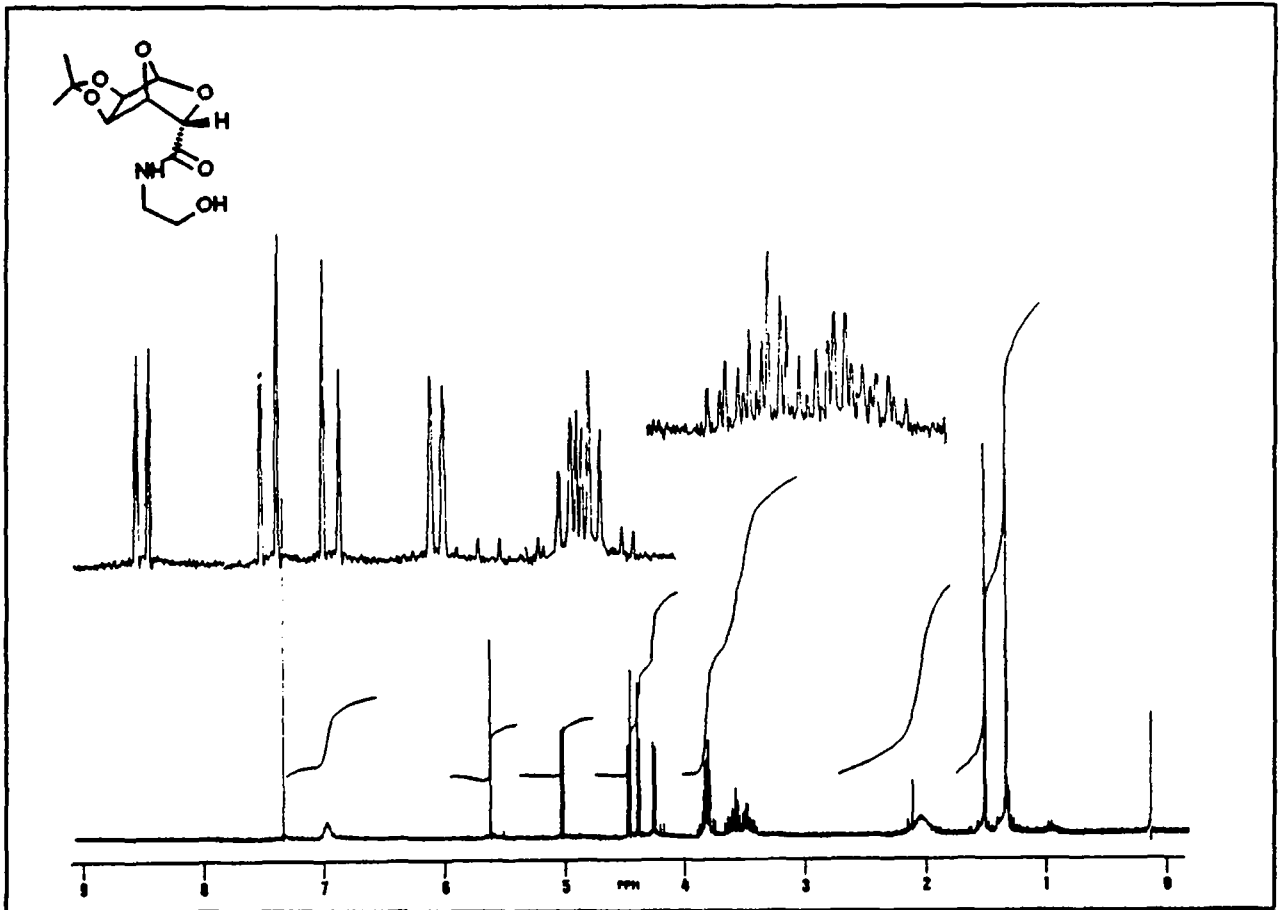
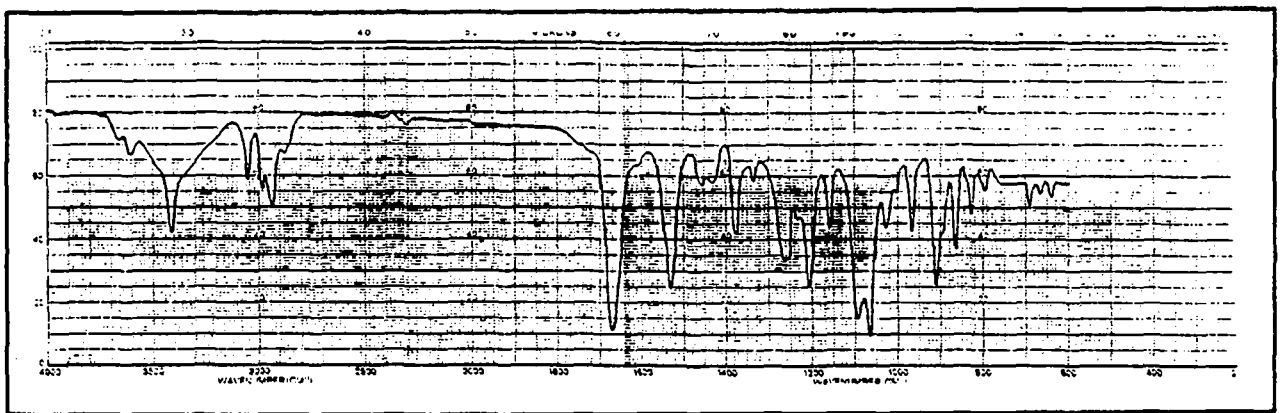
(±)-1,5-Anhydro-2,3-O-isopropylidène-DL-allofuranuronamide de 2-hydroxyéthyle ((±)-192).

100 mg (0.36 mmol) de bromolactone (±)-32 sont traités par 44 µL (2 éq.) d'éthanolamine et 75 mg (1 éq.) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pendant 24h dans de l'acétonitrile à 20°C. On peut suivre l'apparition du produit par c.c.m. (Et<sub>2</sub>O / MeOH / AcOEt 2:1:3, rév. vanilline, Rf((±)-192) = 0.54). Une chromatographie sur colonne (Lobar B Lichroprep Si 60, Et<sub>2</sub>O / MeOH / AcOEt 2:1:3) permet d'obtenir 57 mg (61%) d'amide (±)-192, huile incolore.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 3415, 3050, 2980, 2940, 1673, 1530, 1375, 1260, 1907, 1093, 1066, 910.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 6.90 [s.él., CONH]; 5.55 [s, H-C(1)]; 4.95 [d, J(4,5) = 4 Hz, H-C(5)]; 4.40, 4.32 [2d, J(2,3) = 5 Hz, H-C(2,3)]; 4.17 [d, J(4,5) = 4 Hz, H-C(4)]; 3.75 [m, CH<sub>2</sub>O]; 3.48 [m, CH<sub>2</sub>N]; 1.95 [s.él., OH]; 1.45, 1.28 [2s, 2Me].

SM : (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>, PM = 259.27 g/mol); 244 (M<sup>+</sup>-15, 64), 156 (34), 155 (25), 114 (100), 100 (37), 88 (71), 86 (69), 85 (48), 71 (59), 70 (39), 59 (52), 57 (40), 55 (34).

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'amide 192Spectre IR de l'amide 192

(-)-1,2,3-O-triAcétyl-5-bromo-5-désoxy- $\alpha$ - et  $\beta$ -D-allofuranosiduronate d'allyle ((-)-193).

200 mg (0.55 mmol) d'ester (-)-102 sont chauffés pendant 3h à 60°C dans 2 mL de AcOH 80% contenant 1% de HCl conc. Les acides et l'eau sont ensuite évaporés, puis le résidu repris dans le toluène et évaporé à sec deux fois. On le traite ensuite par 2 mL de THF, 1 mL d'Ac<sub>2</sub>O et 1 mL de pyridine, laisse reposer pendant 4h. à 4°C et évapore à sec. Après filtration sur gel de silice (AcOEt / EP 1:2), on obtient 188 mg (80%) de triacétates. Par chromatographie sur colonne (Lobar B Lichroprep Si 60, AcOEt/EP 1:2, Rf((-)- $\beta$ -193) = 0.31, Rf((-)- $\alpha$ -193) = 0.25), on obtient dans une première fraction 112 mg (48%) de (-)- $\beta$ -193, huile incolore. Une deuxième fraction livre 30 mg (13%) de  $\alpha$ -193, huile incolore.

Caractéristiques de (-)- $\beta$ -193 :

$[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$  (c = 1.10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr) : 3020, 2950, 1750, 1380, 1257, 1225, 1205, 1155, 1095, 1078, 1035, 980, 945, 880.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 6.18 [s, H-C(1)]; 5.90 [m, H-C<sub>allyl</sub>(2)]; 5.55 [dd, J(3,4) = 6 Hz, J(2,3) = 5 Hz, H-C(3)]; 5.38, 5.29 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.36 [d, J(2,3) = 5 Hz, H-C(2)]; 4.70 [dd, J(4,5) = 9.5 Hz, J(3,4) = 6 Hz, H-C(4)]; 4.69, 4.68 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 4.21 [d, J(4,5) = 9.5 Hz, H-C(5)]; 2.13, 2.11, 2.08 [3s, 3Ac].

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) : 169.18, 169.05, 168.37, 166.71 [4s, 4C=O]; 130.87 [d, J = 157 Hz, C<sub>allyl</sub>(2)]; 118.97 [t, J = 158 Hz, C<sub>allyl</sub>(3)]; 98.25 [d, J = 183 Hz, C(1)]; 81.03 [d, J = 161 Hz], 74.21 [d, J = 163 Hz], 72.57 [d, J = 153 Hz, C(2), C(3), C(4)]; 66.66 [t, J = 149 Hz, C<sub>allyl</sub>(1)]; 44.81 [d, J = 157 Hz, C(5)]; 20.85, 20.29, 20.28 [3q, J = 130 Hz, 3CH<sub>3</sub>].

SM : 365 (M<sup>+</sup>-AcO, 7), 363 (M<sup>+</sup>-AcO, 7), 283 (M<sup>+</sup>-AcO-HBr, 12), 263 (15), 161 (14), 245 (Mc Lafferty, 59), 223 (30), 143 (75), 100 (100).

Microanalyse	:	(C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> BrO <sub>9</sub> , PM = 423.22 g/mol)
calculé	:	C 42.57 % H 4.53 % Br 18.88 %
trouvé	:	C 42.55 % H 4.56 % Br 18.90 %

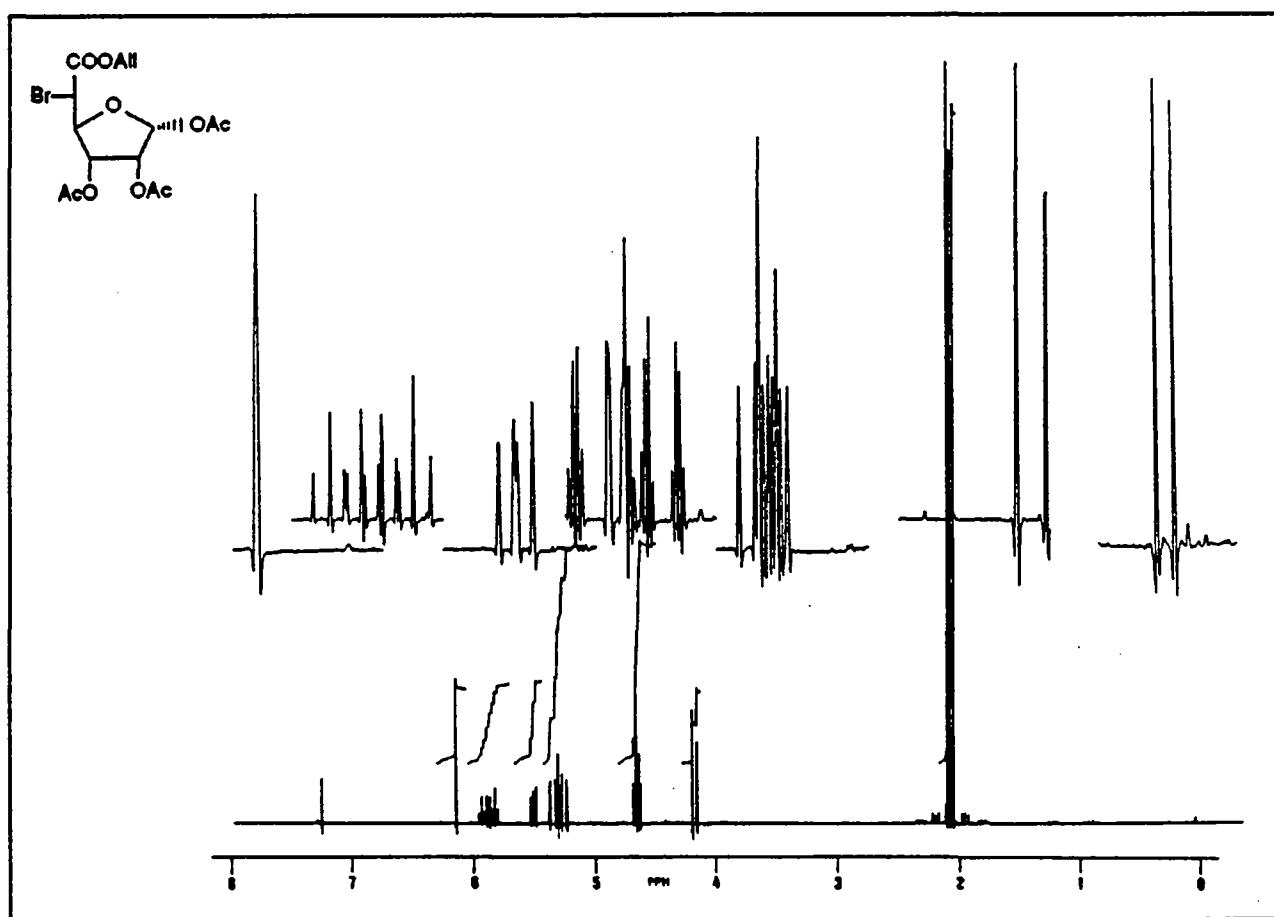
Caractéristiques de  $\alpha$ -193 :

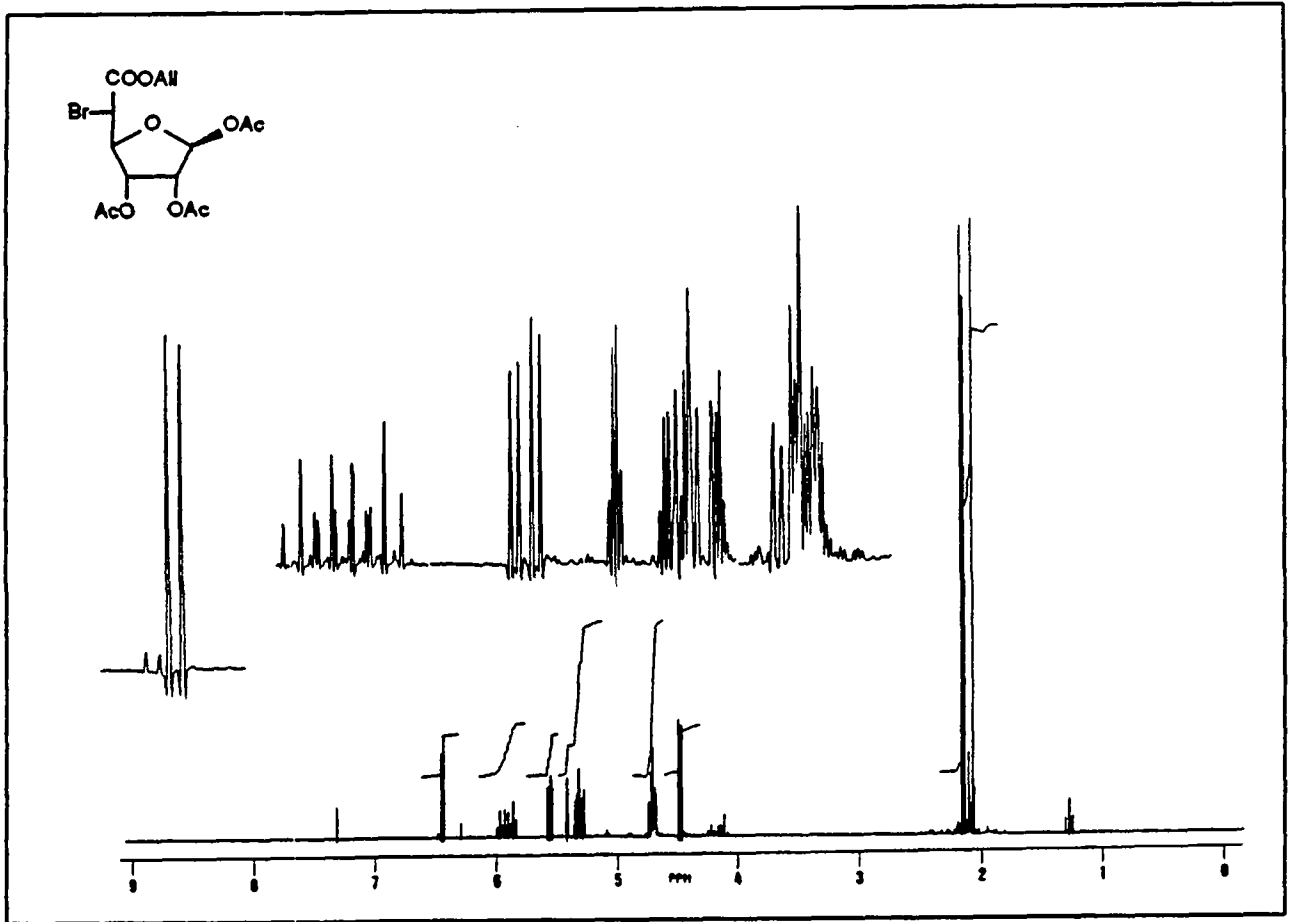
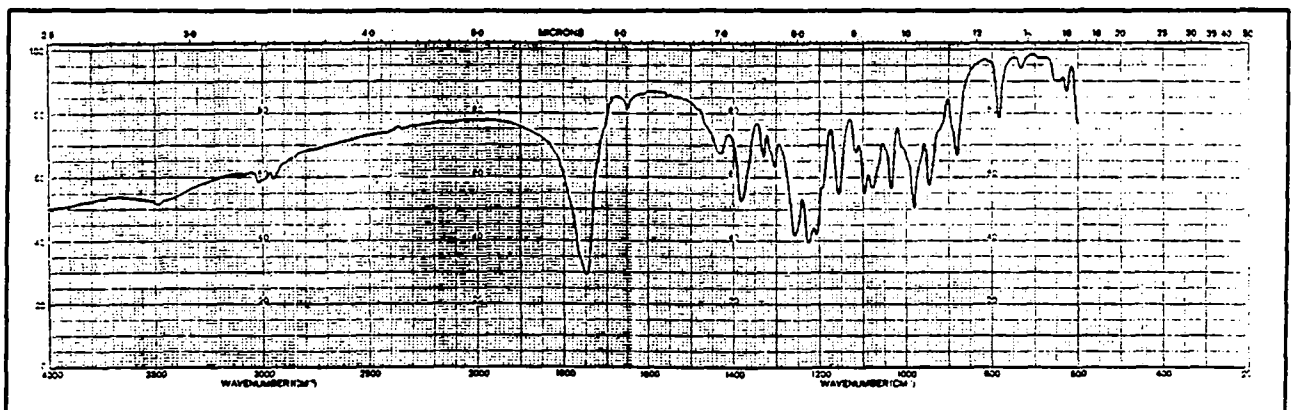
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 6.39 [d, J(1,2) = 4.5 Hz, H-C(1)]; 5.85 [m, H-C<sub>allyl</sub>(2)]; 5.50 [dd, J(2,3) = 7 Hz, J(3,4) = 3 Hz, H-C(3)]; 5.30, 5.13 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(3)]; 5.25 [dd,

$J(1,2) = 4.5 \text{ Hz}$ ,  $J(2,3) = 7 \text{ Hz}$ , H-C(2)]; 4.66 [dd,  $J(3,4) = 3 \text{ Hz}$ ,  $J(4,5) = 6 \text{ Hz}$ , H-C(4)]; 4.64 [m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 4.42 [d,  $J(5,4) = 6 \text{ Hz}$ , H-C(5)]; 2.10, 2.06, 2.00 [3s, 3Ac].

(±)-1,2,3-O-triAcétyl-5-bromo-5-désoxy-α et β-D-allofuranosiduronate d'allyle (±)-193 :  
 même procédé que pour (-)-193 à partir de (±)-102; (±)-α-193, huile incolore; (±)-β-193, huile incolore se figeant lentement en un solide blanc, PF = 83-84.5°C.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester α-193



Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'ester β-193Spectre IR de l'ester β-193

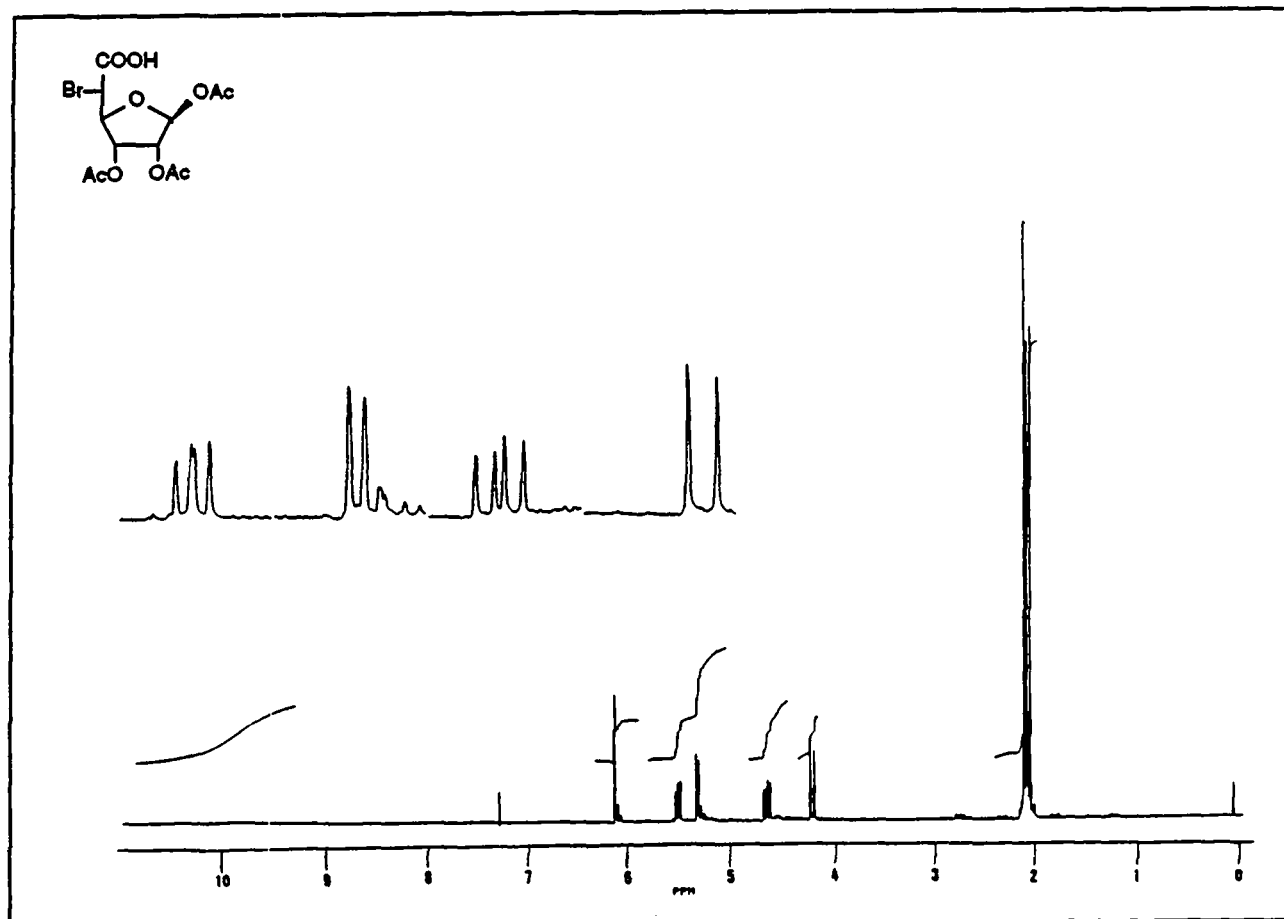
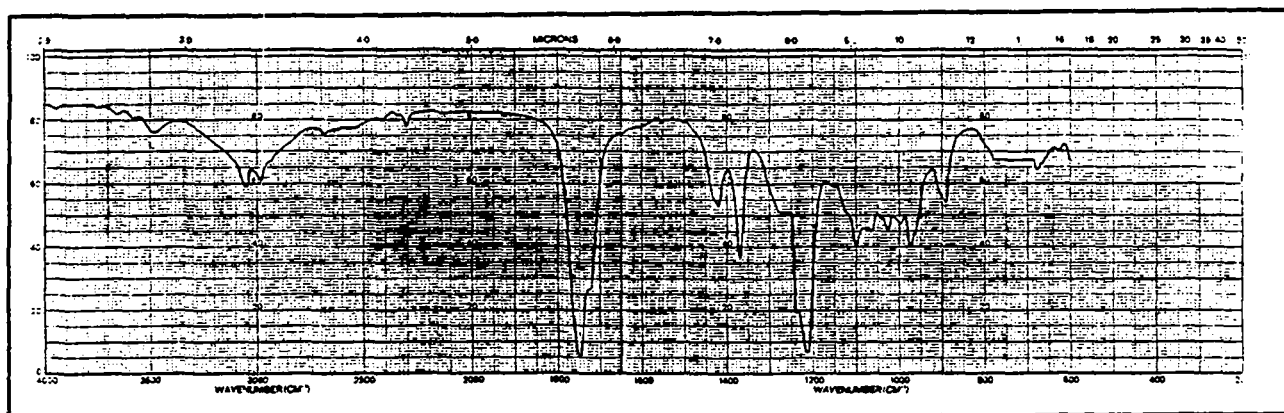
Acide ( $\pm$ )-1,2,3-*O*-triacétyl-5-bromo-5-désoxy- $\beta$ -DL-*allofuranosiduronique* (( $\pm$ )- $\beta$ -194).

100 mg (0.236 mmol) de triacétate ( $\pm$ )- $\beta$ -193 sont dissous dans 14 mL d'EtOH 90%, puis traités par 47 mg (0.1 éq.) de  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  et 12 mg (0.2 éq.) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane. Après 6h de chauffage à reflux, le milieu est dilué par 10 mL d'une sol. aq. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ , concentré à environ 10 mL et lavé par 2x10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase aqueuse est ensuite acidifiée par 20 mL de HCl 2N et extraite par 4x20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Ces fractions sont réunies et séchées ( $\text{MgSO}_4$ ), décolorées au charbon actif, filtrées sur Celite, puis le solvant est évaporé. On obtient 71 mg (78%) d'acide ( $\pm$ )- $\beta$ -194 sous la forme d'une huile incolore.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 3050, 2980, 1750, 1725, 1420, 1370, 1235, 1215.

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) : 8.25 [s.él., COOH]; 6.18 [s, H-C(1)]; 5.56 [dd,  $J(2,3) = 5$  Hz,  $J(3,4) = 6.5$  Hz, H-C(3)]; 5.35 [d,  $J(2,3) = 5$  Hz, H-C(2)]; 4.68 [dd,  $J(3,4) = 6.5$  Hz,  $J(4,5) = 9.5$  Hz, H-C(4)]; 4.20 [d,  $J(4,5) = 9.5$  Hz, H-C(5)]; 2.14, 2.11, 2.08 [3s, 3 $\text{CH}_3$ ].

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz) : 170.49, 169.54, 169.42, 168.80 [4s, 4C=O]; 98.12 [d,  $J = 184$  Hz, C(1)]; 80.75 [d,  $J = 158$  Hz], 74.4 [d,  $J = 163$  Hz], 72.40 [d,  $J = 154$  Hz, C(2), C(3), C(4)]; 44.36 [d,  $J = 156$  Hz, C(5)]; 20.78, 20.24, 20.24 [3q,  $J = 130$  Hz, 3  $\text{CH}_3$ ].

Spectre RMN-<sup>1</sup>H de l'acide 194Spectre IR de l'acide 194



(±)-1-(2,3-O-Diacétyl-5-bromo-5-désoxy-β-DL-allofuranosyluronate d'allyle)thymine ((±)-195).

100 mg (0.236 mmol) de triacétate (±)-193 et 56 mg (1.1 éq.) de 2,4-bis-(triméthylsiloxo)-5-méthylpyrimidine distillée sont dissous dans 4 mL d'acétonitrile (distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> puis CaH<sub>2</sub>), puis traités par 46 µL (1.2 éq.) de TMSOTf dans 2 mL de CH<sub>3</sub>CN. Après 18h de chauffage à 60°C le solvant est évaporé, puis le résidu filtré sur 5 g de gel de silice (AcOEt / EP 2:1, Rf((±)-195) = 0.37). On obtient après trituration avec 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 87 mg (75%) de (±)-195, cristaux blancs de PF = 98.5-99.5°C.

IR (KBr) : 3600, 3470, 3180, 3060, 2840, 1755, 1730, 1705, 1470, 1375, 1275, 1245, 1220, 1045.

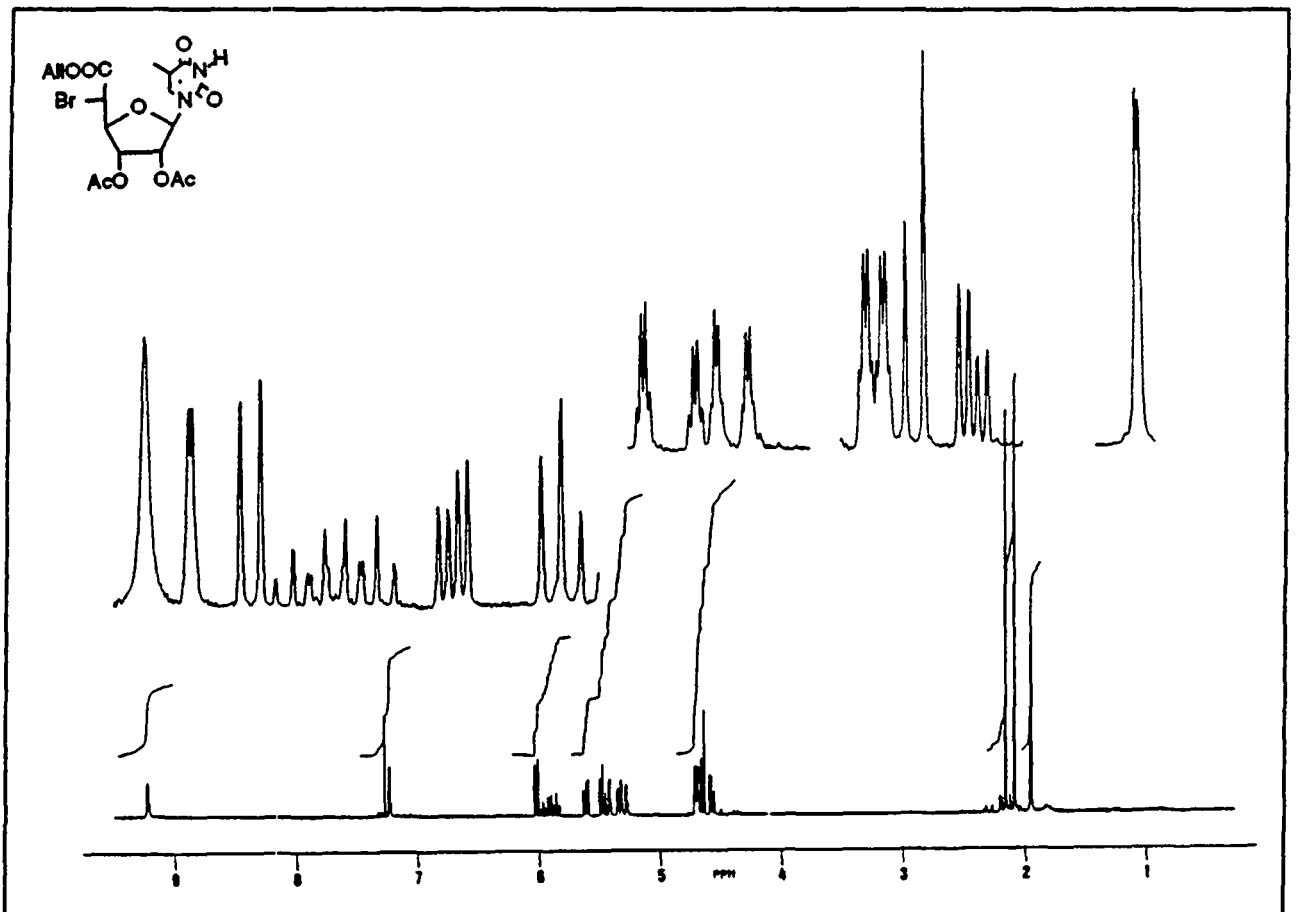
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 9.40 [s.él., NH]; 7.22 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, HC=C]; 6.01 [d, J(1,2) = 6.5 Hz, H-C(1)]; 5.87 [m, H-C<sub>allyl</sub>(2)]; 5.60 [dd, J(3,4) = 3 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(3)]; 5.48 [t, J(1,2) = 6.5 Hz, J(2,3) = 6 Hz, H-C(2)]; 5.37, 5.27 [2m, 2H-C<sub>allyl</sub>(3)]; 4.69 [m, 2H-C<sub>allyl</sub>(1)]; 4.66 [d, J(4,5) = 6 Hz, H-C(5)]; 4.56 [dd, J(3,4) = 3 Hz, J(4,5) = 6 Hz, H-C(4)]; 2.13, 2.07 [2s, 2Ac]; 1.90 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz) : 171.17, 170.91, 168.52, 166.01, 152.22 [5s, 5C=O]; 138.62 [d, J = 181 Hz, HC=C]; 132.6 [d, J = 155 Hz, C<sub>allyl</sub>(2)]; 119.09 [t, J = 158 Hz, C<sub>allyl</sub>(3)]; 112.41 [s, C=CH]; 90.50 [d, J = 167 Hz], 83.49, 73.27 [2d, J = 157 Hz], 73.09 [d, J = 162 Hz, C(1), C(2), C(3), C(4)]; 67.73 [t, J = 146 Hz, C<sub>allyl</sub>(1)]; 44.41 [d, J = 158 Hz, C(5)]; 20.42, 20.21 [2q, J = 130 Hz, 2Ac]; 12.33 [q, J = 129 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

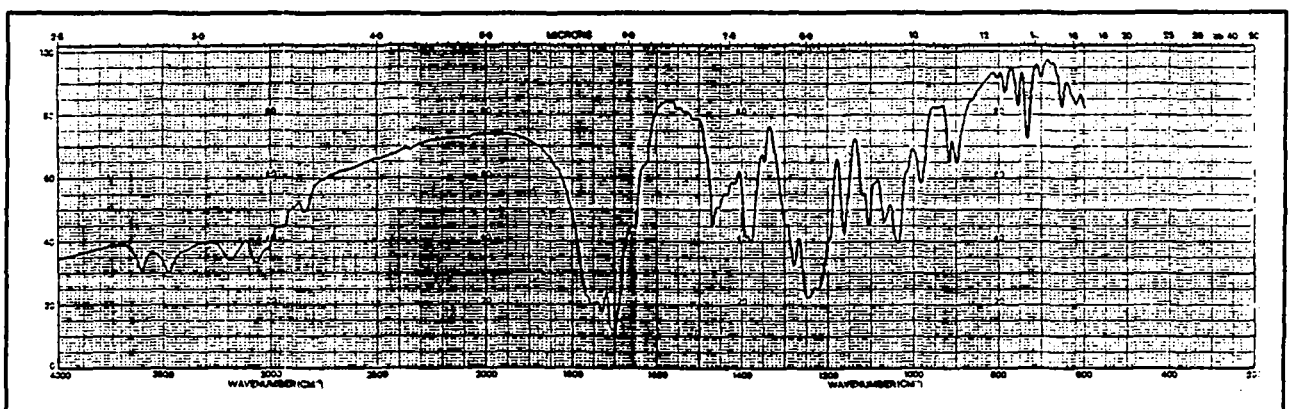
SM : 365 (18), 363 (18), 263 (23), 261 (20), 223 (34), 183 (26), 126 (58), 102 (50), 57 (89), 55 (100).

Microanalyse : (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>, PM = 489.28 g/mol)  
calculé : C 44.56 % H 4.56 % N 5.30 % Br 15.88 %  
trouvé : C 44.19 % H 4.32 % N 5.72 % Br 16.33 %.

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du glucoside 195



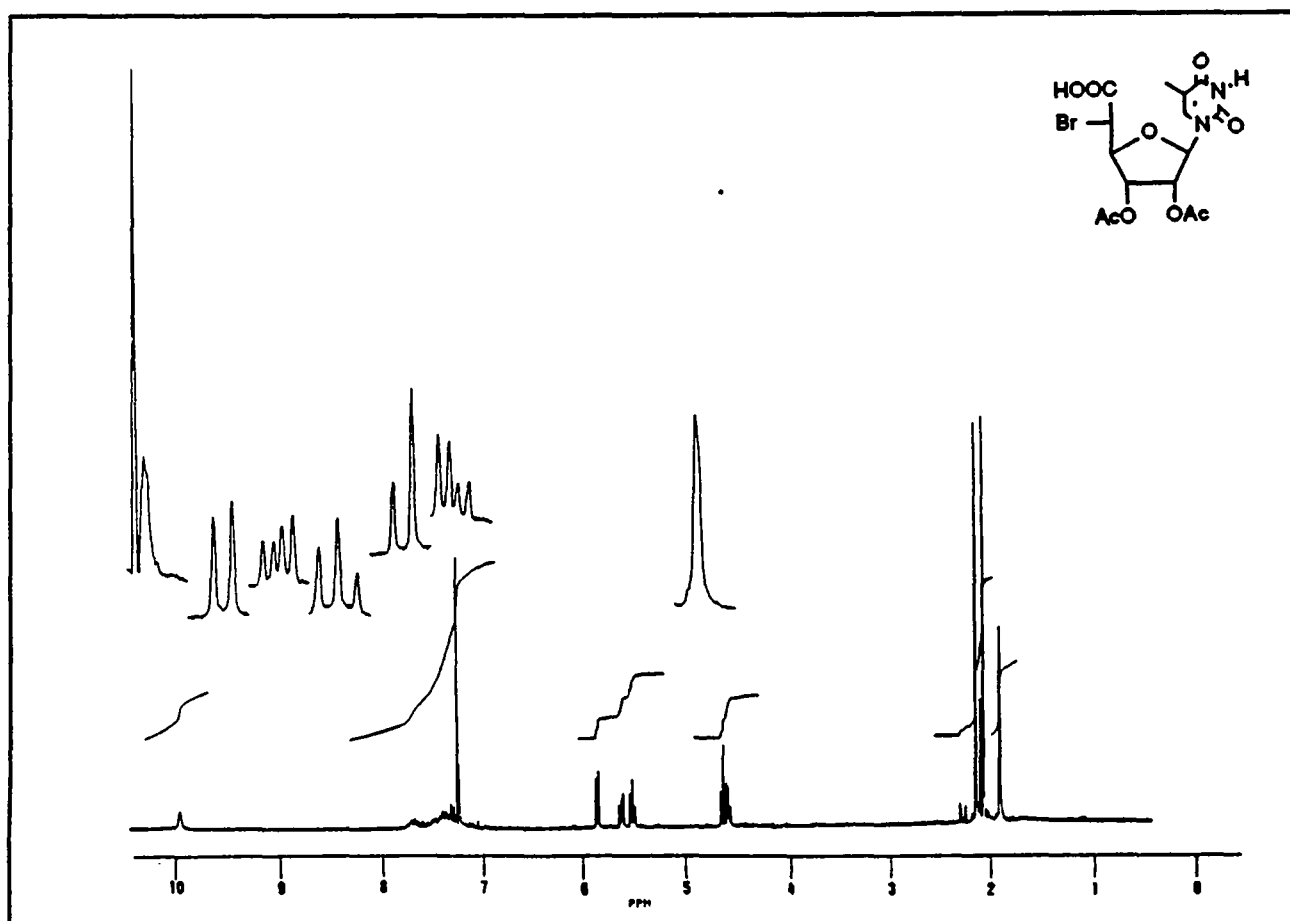
Spectre IR du glucoside 195



(±)-(Acide 2,3-O-diacétyl-5-bromo-5-désoxy-β-DL-allofuranosyluronique)thymine ((±)-196).

6 mg (6.6 μmol) de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium rouge et 13 mg (4 éq.) de PPh<sub>3</sub> sont agités dans 2 mL de THF anh. pendant 15 min. La solution devenue jaune pâle (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) est additionnée à 53 mg (0.11 mmol) d'ester allylique (±)-195 et 90 μL (10 éq.) de morpholine dans 2 mL de THF anh. Après 1h d'agitation sous argon, le solvant et la morpholine sont évaporés, puis le résidu dissous dans 20 mL d'une sol. aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub> et lavé par 3x5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après acidification de la phase aqueuse par 20 mL de HCl 1N, le produit est extrait par 4x20 mL d'AcOEt; les phases organiques sont réunies et séchées (MgSO<sub>4</sub>) puis le solvant est évaporé. On obtient 42 mg (86%) d'acide (±)-196 sous la forme de cristaux blancs jaunâtres. On peut également purifier cet acide par chromatographie sur colonne en phase inverse (Lobar A RP-8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rf((±)-196) = 0.0, puis Et<sub>2</sub>O, Rf((±)-196) = 0.78).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 10.0 [s.él., COOH]; 7.25 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, HC=C]; 5.90 [d, J(1,2) = 6.5 Hz, H-C(1)]; 5.65 [dd, J(3,4) = 3.5 Hz, J(2,3) = 6.5 Hz, H-C(3)]; 5.53 [t, J(1,2) = J(2,3) = 6.5 Hz, H-C(2)]; 4.67 [d, J(4,5) = 6.5 Hz, H-C(5)]; 4.60 [dd, J(3,4) = 3.5 Hz, J(4,5) = 6.5 Hz, H-C(4)]; 2.17, 2.09 [2s, 2Ac]; 1.92 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du glucoside 196

Mélange de (±)-1-(Acide 2,3-O-diacétyl-5-azido-5-désoxy-β-DL-allo- et talofuranosyluronique)-thymine ((±)-197).

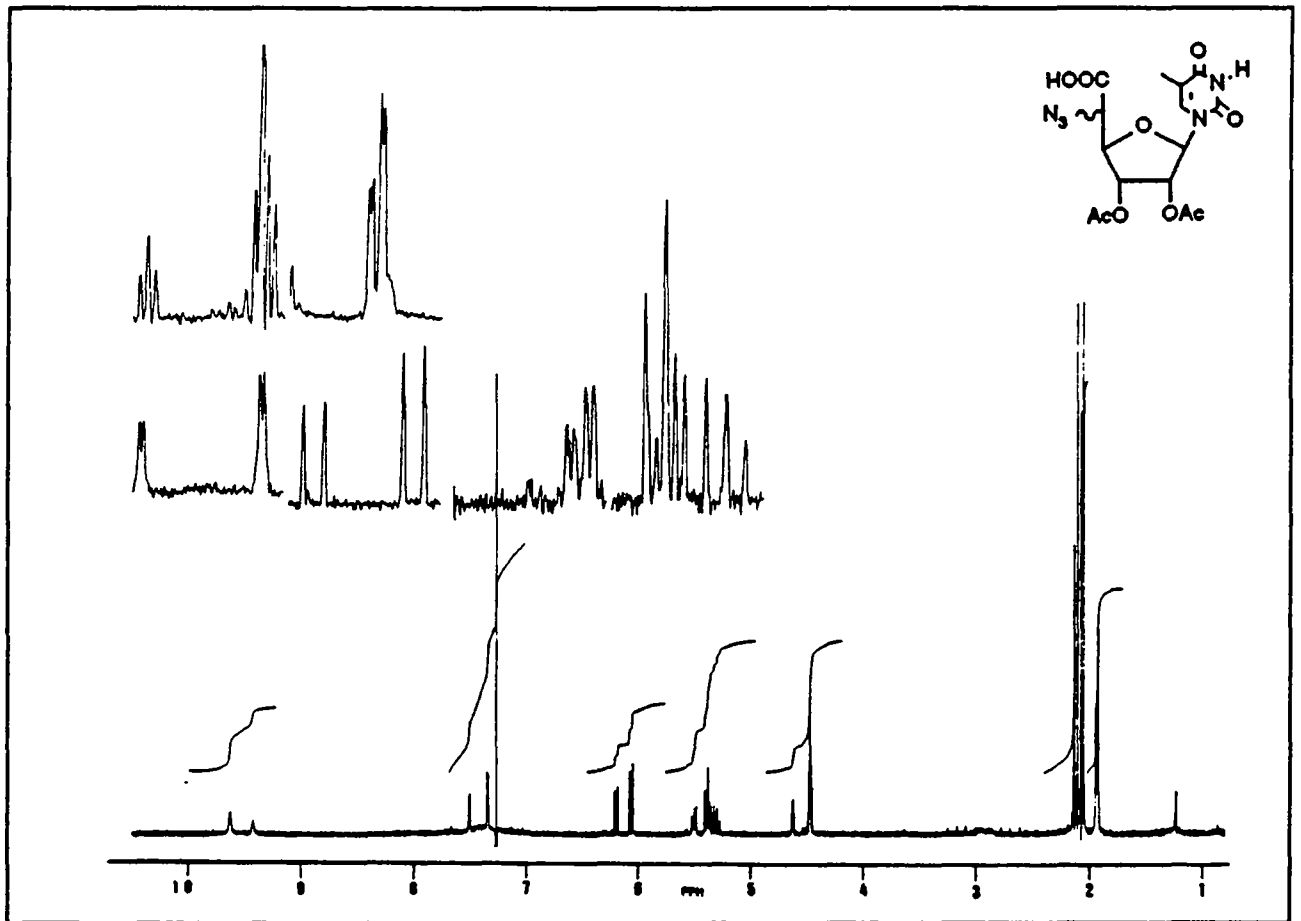
100 mg (0.22 mmol) d'acide (±)-196 sont dissous dans 1 mL de THF et 1 mL d'eau, puis neutralisés par 16 mg (1 éq.) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après 5 min. d'agitation à 20°C, les solvants sont évaporés et le résidu repris par 2 mL de DMF. On ajoute 32 mg (2.2 éq.) de NaN<sub>3</sub> et agite à t.a. pendant 16h. Après dilution par 10 mL de NaHCO<sub>3</sub> 5%, on lave le milieu par 2x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, l'acidifie avec 20 mL de HCl 1N et extrait le produit par 4x10 mL d'AcOEt. Les extraits sont réunis, séchés (MgSO<sub>4</sub>), puis le solvant est évaporé pour fournir 92 mg (89%) d'une huile incolore.

Caractéristiques de l'isomère majoritaire du mélange (±)-197 :

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 9.64 [s. él., COOH]; 7.37 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, HC=C]; 6.09 [d, J(1,2) = 7 Hz, H-C(1)]; 5.54 [dd, J(3,4) = 2.5 Hz, J(2,3) = 6.5 Hz, H-C(3)]; 5.40 [t, J(1,2) = 7 Hz, J(2,3) = 6.5 Hz, H-C(2)]; 4.47 [s, H-C(4,5)]; 2.12, 2.08 [2s, 2Ac]; 1.95 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

Caractéristiques de l'isomère minoritaire du mélange (±)-197 :

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 9.44 [s. él., COOH]; 7.52 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, HC=C]; 6.21 [d, J(1,2) = 7 Hz, H-C(1)]; 5.40 [dd, J(3,4) = 6.5 Hz, J(2,3) = 6.5 Hz, H-C(3)]; 5.32 [t, J(1,2) = 7 Hz, J(2,3) = 6.5 Hz, H-C(2)]; 4.65 [t, J(3,4) = J(4,5) = 2.5 Hz, H-C(4)]; 4.47 [d, J(4,5) = 2.5 Hz, H-C(5)]; 2.16, 2.10 [2s, 2Ac]; 1.96 [d, J(H,CH<sub>3</sub>) = 1 Hz, CH<sub>3</sub>C=C].

Spectre RMN-<sup>1</sup>H du mélange 197

## 8. RESUME.

Les dérivés du 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-yle ("sucres nus") sont facilement accessibles par cycloaddition du furane à un diénophile approprié. Il existe différentes méthodes qui permettent d'obtenir ces molécules sous une forme optiquement pure, et celles-ci ont été utilisées à plusieurs reprises comme produit de départ pour la synthèse de produits naturels.

Pour exploiter pleinement le potentiel synthétique des "sucres nus", il faut être capable d'en fonctionnaliser régio- et stéréosélectivement la double liaison, ainsi que la position C(3). Bien qu'il existe plusieurs voies permettant d'introduire un ou deux groupes fonctionnels sur la double liaison en C(5)=C(6), aucune technique n'avait été développée pour la manipulation du centre C(3).

Ce travail a permis dans un premier temps la mise au point de deux méthodes stéréosélectives de fonctionnalisation de l'atome de carbone C(3) par une fonction oxygénée, et leur illustration par les synthèses totales du L-allose et du L-talose.

Dans le cas du L-talose, qui correspond à l'introduction d'un groupe hydroxyle en C(3) par la face *endo* de la (+)-5,6-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one (+)-29, une bromation *exo* en  $\alpha$  de la cétone a d'abord été effectuée, suivie d'une inversion de configuration par substitution intramoléculaire. Cette méthode permet d'obtenir le L-talose (-)-13 en 5 étapes à partir de la cétone (+)-29, avec 42% de rendement.

Dans le cas du L-allose, l'introduction de la fonction oxygénée a été effectuée par l'intermédiaire du silylénoléther de la (-)-5,6-(isopropylidènedioxy)-7-oxanorboman-2-one (-)-29, dont la double liaison a été oxydée avec un peracide. Le précurseur direct de ce sucre rare, le (+)-2,3-*O*-isopropylidène-L-allofuranoside de méthyle (+)-61, est ainsi préparé en 6 étapes et avec un rendement de 30% à partir de la cétone (-)-29.

Dans un deuxième temps, l'objectif a été de fonctionnaliser stéréosélectivement le centre C(3) des "sucres nus" par une fonction azotée. Les résultats obtenus ont mené aux synthèses totales du 5-amino-5-désoxy-D-allopyranose (-)-107 (allonojirimycine) et de la désoxypolyoxine C (+)-123.

Le 5-amino-5-désoxy-D-allopyranose (-)-107 est le dernier isomère de la glucono-jirimycine à avoir été décrit; il est potentiellement intéressant comme inhibiteur de glycosidases. La fonction azotée a été introduite dans cette molécule à partir d'un produit intermédiaire bromé de la synthèse du L-talose, par substitution avec rétention de configuration. L'allonojirimycine a été obtenue en 7 étapes à partir de (+)-29, avec un rendement de 9.7%.

Le même principe a été utilisé pour l'obtention de la désoxypolyoxine C, la structure de base des antibiotiques de type polyoxine et nikkomycine. La désoxypolyoxine C a été synthétisée en 9 étapes à partir de (+)-29, avec 5.8% de rendement.

## 8. ABSTRACT.

Derivatives of 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl ("naked sugars") are readily available through Diels-Alder cycloaddition of furan to an appropriate dienophile. Several methods allow one to obtain these molecules in optically pure form. They have been used as starting material for the syntheses of numerous natural products.

In order to fully exploit the synthetic potential of "naked sugars", one must be able to functionalize regio- and stereoselectively their C(5)=C(6) double bond, as well as their C(3) position. Although several means for functionalizing the double bond had already been developed, no method was available for the C(3) center manipulation.

The first objective of this work was to develop two stereoselective pathways for the functionalization of the C(3) atom by oxygen-containing groups, illustrated by the total syntheses of L-allose and L-talose.

In the case of L-talose, which formally corresponds to the introduction of an hydroxyl group on C(3) by the *endo* face of (+)-5,6-(isopropylidenedioxy)-7-oxanorboman-2-one (+)-29, the synthesis is based on the *exo*  $\alpha$ -bromination of the ketone and is followed by an intramolecular substitution, with inversion of the configuration at C(3). L-talose ((-)-13) was obtained in five steps starting from ketone (+)-29 with a 42% overall yield.

In the case of L-allose, the introduction of the oxygen-containing function came from the oxidation of the double bond of the (-)-5,6-(isopropylidenedioxy)-7-oxanorboman-2-one silylenolether ((+)-30) with a peracid. The direct precursor of this rare sugar, (+)-methyl 2,3-*O*-isopropylidène-L-allofuranoside (+)-61, was obtained in six steps from (-)-29 with a 30% overall yield.

In the second part of this work, the objective was to introduce a nitrogen-containing function on the C(3) center of the "naked sugars" stereoselectively. The total syntheses of 5-amino-5-deoxy-D-allopyranose (-)-107 (allonjirimycin) and of deoxypolyoxin C (+)-123 are applications of the method developed.

Allonjirimycin was the last isomer of gluconojirimycin which had not yet been characterized; it belongs to a class of potential glycosidase inhibitors. The starting molecule was a brominated intermediate from the synthesis of L-talose, to which a nitrogen-containing function was introduced by substitution with retention of configuration at C(3). Allonjirimycin was obtained in seven steps from (+)-29, in a 9.7% overall yield.

The same principle was used in the synthesis of deoxypolyoxin C, the core structure of polyoxin and nikkomycin antibiotics. Deoxypolyoxin C was synthesized in nine steps from (+)-29 with an overall yield of 5.8%.

**9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] a) E. Vieira, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta.* 1982, 65, 1700; b) F. Brion, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 5299; c) pour une mise au point sur les "sucres nus", voir P. Vogel, Y. Auberson, R. M. Bimwala, E. DeGuchteneere, E. Vieira, J. Wagner, "Trends in Synthetic Organic Carbohydrate Chemistry, Am. Chem. Soc. Symposium Series, Washington D.C. 1989, chap. 13, p. 197 et d) P. Vogel, D. Fattori, C. Le Drian, F. Gasparini, *Synlett*, 1990, 173.
- [2] a) R. Saf, K. Faber, G. Penn, H. Griengl, *Tetrahedron* 1988, 44, 389; b) M. Ohno, Y. Ito, M. Arita, T. Shibata, *Tetrahedron* 1984, 40, 145.
- [3] a) A. Warm, P. Vogel, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5348; b) A. Warm, P. Vogel, *Tetrahedron* 1985, 26, 5127; c) E. Vieira, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta.* 1983, 66, 1865; d) K. A. Black, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta.* 1984, 67, 1612; e) J.-L. Reymond, P. Vogel, en préparation.
- [4] R. R. Schmidt, C. Beitzke, A. K. Forrest, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1982, 902.
- [5] J. Wagner, E. Vieira, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta.* 1988, 71, 624.
- [6] S. Jeganathan, P. Vogel, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1989, 993.
- [7] R. M. Bimwala, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta.* 1989, 72, 1825.
- [8] M. Koreeda, K.-Y. Jung, J. Ichita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1989, 2129.
- [9] C. Le Drian, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta.* 1987, 70, 1703.
- [10] a) J.-L. Reymond, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 705; b) J.-L. Reymond, P. Vogel, *Swiss Patent Appl.* N°4326/88, 1988.
- [11] a) Biospherics, Inc., *Jpn Kokai Tokkyo Koho, Jap. Patent* 82.129.671, 1982 (CA 1982, 97, 197120w); b) R. Shalenberger, T. Acree, C. Lee, *Nature* 1969, 221, 555.
- [12] a) J. W. Pratt, N. K. Richtmyer, *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 1906; b) V. Bilik, *Chem. Zvesti* 1975, 29, 114; c) W. C. Austin, F. L. Humoller, *J. Am. Chem. Soc.* 1934, 56, 1153; d) F. T. Humoller, *Meth. Carbohydr. Chem.* 1962, 1, 102.
- [13] a) V. Bilik, *Collect. Czech., Chem. Commun.* 1974, 39, 1621 et *Czech. Patent* 155028, 1974 (CA 1975, 82, 98339h); b) V. Bilik, W. Voelter, E. Bayer, *Liebigs. Ann. Chem.* 1974, 1162 et *Czech. Patent* 157429, 1975 (CA 1975, 83, 164510f); c) H. Paulsen, F. Garrida Espinosa, W. P. Trautwein, *Chem. Ber.* 1968, 101, 186.
- [14] a) E. Fischer, O. Pilotoy, *Chem. Ber.* 1891, 24, 521; b) D. Minster, S. Hecht, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 3987.
- [15] a) S. Y. Ko, A. W. M. Lee, S. Masamune, L. A. Reed, III, K. B. Sharpless, F. Walker, *J. Sci.* 1983, 220, 949 et *Tetrahedron* 1990, 46, 245; b) A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 693; c) A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, *Angew. Chem.* 1986, 98, 822 (*Int.*



*Ed. Engl.* 1986, 25, 835).

- [16] a) M. Bednarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6968; b) M. Bednarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7060.
- [17] a) O. Achmatowicz, P. Bukowsky, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* 1971, 27, 1973; b) O. Achmatowicz, P. Bukowski, *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.* 1971, 19, 305; c) O. Achmatowicz, R. Bielski, *Carbohydr. Res.* 1977, 55, 165; d) N. L. Holder, *Chem. Rev.* 1982, 82, 287.
- [18] F. M. Hauser, S. Ellenberger, W. Ellenberger, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4939.
- [19] a) P. Wiley, M. V. Sigal, Jr., O. Weaver, *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2793; b) S. Kondo, *J. Antibiotics Ser A* 1966, 19, 139; S. Kondo, *J. Antibiotics Ser A* 1975, 28, 79; c) N. Neuss, *Helv. Chim. Acta* 1970, 53, 2314.
- [20] a) E. Fischer, *Chem. Ber.* 1891, 24, 3622; b) W. Bosshard, *Helv. Chim. Acta* 1935, 18, 482.
- [21] J. Kubala, J. Caplovic, J. Svec, *Czech. Patent* 224985, 1984 (CA 1985, 102, 222435j).
- [22] a) P. Levene, R. Tipson, *J. Biol. Chem.* 1931, 93, 631; b) W. Pigman, H. Isbell, *J. Research Natl Bur. Standards* 1937, 19, 189; c) R. S. Tipson, H. S. Isbell, *Meth. Carbohydr. Chem.* 1962, 1, 157.
- [23] a) V. Bilik, *Chem. Zvesti* 1972, 26, 76; *Czech. Patent* 146465, 1972 (CA 1973, 78, 148189z); b) V. Bilik, S. Kucár, *Carbohydr. Res.* 1970, 13, 311; *Czech. Patent* 139125, 1970 (CA 1972, 76, 46461y).
- [24] A. Poss, M. Smyth, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5201.
- [25] a) P. L. Durette, P. Köll, H. Meyborg, W. Paulsen, *Chem. Ber.* 1973, 106, 2333; b) P. Köll, H.-G. John, J. Kopf, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 639.
- [26] a) S. Danishefsky, J. F. Kerwing, Jr., S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 358; b) R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 250; c) R. Schmidt, R. Angerbauer, *Carbohydr. Res.* 1981, 89, 159.
- [27] a) S. Danishefsky, M. DeNinno, *Angew. Chem.* 1987, 99, 15 (*Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 15); b) G. Soladié, H. Hutt, C. Fréchou, *Tetrahedron Lett.* 1985, 28, 61 et 797; c) D. Matteson, M. Peterson, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5116; d) S. Hanessian, S. Sahoo, P. Murray, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5623, 5627 et 5631.
- [28] a) T. P. Mawhinney, M. A. Madson, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3336; b) M. Donike, J. Zimmermann, *J. Chromatogr.* 1980, 202, 483; c) A. C. Bazan, D. R. Knapp, *J. Chromatogr.* 1982, 236, 201.
- [29] Y. J. Abdul-Hajj, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3380.
- [30] a) J. S. Brimacombe, L. C. N. Tucker, *Carbohydr. Res.* 1967, 5, 36 et références citées; b) J. S. Brimacombe, F. Hunedy, A. Al-Rahdi, *Carbohydr. Res.* 1969, 11, 331.

- [31] S. J. Angyal, *Angew. Chem.* 1969, 81, 172.
- [32] J. Blanksma, W. Alberda van Ekenstein *Chem. Weekblad* 1908, 5, 771.
- [33] a) P. Beylis, A. S. Howard, G. W. Perold, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1971, 597; b) C. Wei-shin, L. Shi-de, E. Breitmaier, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 1893; c) R. J. Ferrier, dans "*Rodd's Chem. of Carbon Compounds*" 1983, 1F et 1G, 2<sup>ème</sup> éd., M.F. Ansell, Londres, Elsevier.
- [34] a) H. Dion, P. Woo, Q. Bartz, *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 880; b) J. Brimacombe, O. Ching, M. Stacey, *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 197; c) M. Brufani, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta*, 1966, 49, 1942.
- [35] a) J. Brimacombe, A. Husain, *J. Chem. Soc. (C)* 1967, 1503; b) S. Hoffman, *Helv. Chim. Acta*, 1966, 49, 2209; c) P. Muhlrardt, E. Weiss, T. Reichstein, *Liebigs Ann. Chem.* 1965, 685, 253.
- [36] a) L. Sawlewicz, E. Weiss, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 1967, 50, 530; b) J. Brimacombe, D. Portsmouth, *J. Chem. Soc. (C)* 1966, 499.
- [37] a) G. H. Thomas, W. Sowa, *Can. J. Chem.* 1966, 44, 836; b) P. J. Beynon, P. M. Collins, P. T. Doganges, W. G. Overend, *J. Chem. Soc. (C)* 1966, 1131; c) R. Ahluwalia, S. Angyal, M. H. Randall, *Carbohydr. Res.* 1967, 4, 478; d) R. Fuertes, M. Cesar, *Bol. Soc. Quim. Peru* 1971, 37, 161; e) D. C. Baker, D. Horton, C. G. Tindall, Jr., *Carbohydr. Res.* 1972, 24, 192 et *Meth. Carbohydr. Chem.* 1976, 7, 3; f) P. A. Levene, J. Compton, *J. Biol. Chem.* 1936, 116, 169.
- [38] M. J. Bemaerts, J. Furnelle, J. de Ley, *Biochim. Biophys. Acta* 1963, 69, 322.
- [39] a) M. Haga, M. Takano, S. Tejima, *Carbohydr. Res.* 1970, 14, 237; b) H. Fukami, H.-S. Koh, T. Sakata, T. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* 1967, 4771.
- [40] J. S. Brimacombe, F. Hunedy, A. Husain, *J. Chem. Soc. C* 1970, 1273.
- [41] U. P. Singh, R. K. Brown, *Can. J. Chem.* 1971, 49, 1179.
- [42] a) E. W. Colvin, *Chem. Soc. Rev.* 1978, 7, 15; b) C. L. Stevens, S. J. Dykstra, *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5975; c) C. L. Stevens, J. Tajuma, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 715; d) H. House, dans "*Modern Synthetic Reactions*", 2<sup>ème</sup> éd., W. A. Benjamin, Menlo Park, Californie 1972, p. 314; e) G. Rubottom, M. Vasquez, D. Pelegrino, *Tetrahedron Lett.* 1974, 49, 4319; f) A. Hassner, R. Reuss, H. Pinnick, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1785; g) E. Colvin, "*Silicon in Organic Chemistry*", Butterworth 1981, p. 236.
- [43] L. Kroon-Batenburg, P. van der Sluis, J. Kanters, *Acta Cryst.* 1984, C40, 1863.
- [44] J. M. Williams, *Carbohydr. Res.* 1970, 13, 281.
- [45] P. Köll, *Tetrahedron Lett.* 1978, 51.
- [46] N. Berg, O. Kjolberg, *Carbohydr. Res.* 1977, 57, 65.
- [47] H. Paulsen, I. Sangster, K. Heyns, *Chem. Ber.* 1967, 100, 802.
- [48] a) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Niida, *J. Antibiot. Ser. A* 1966, 19, 288

- (communication préliminaire); b) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron* 1968, 24, 2125; c) T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *U.S. Patent* 3519683, 1970 (CA 1970, 73, 88136q) et *Jap. Patent* 16931, 1970 (CA 1970, 73, 110077v).
- [49] N. Ishida, K. Kumagai, T. Niida, T. Tsuruoka, H. Yumoto, *J. Antibiot. Ser. A* 1967, 20, 66.
- [50] a) M. Yagi, T. Kuono, Y. Aoyagi, H. Murai, *Nippon Nogei Kagaku Kaishi* 1976, 50, 571 (CA 1976, 86, 167831r); b) Y. Yoshikuni, K. Monji, M. Nakame, H. Yoshioka, H. Enomoto, *Agric. Chem. Soc. Jpn, Annual Meeting Abs.* 1984, 367.
- [51] a) G. W. J. Fleet, A. Karpas, R. A. Dwek, L. E. Fellows, A. S. Tyms, S. Petursson, S. K. Namgoong, N. G. Ramsden, P. W. Smith, J. C. Son, F. Wilson, D. R. Witty, G. S. Jacob, T. W. Rademacher, *Fed. Eur. Biochem. Soc. Letters* 1988, 237, 128; b) A. Karpas, G. W. J. Fleet, R. A. Dwek, S. Petursson, S. K. Namgoong, N. S. Ramsden, G. S. Jacob, T. W. Rademacher, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988, 85, 922; c) D. Montefoiori, W. Robinson, W. Mitchell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988, 85, 92; d) A. Tyms, E. Berrie, T. Ryder, R. Nash, M. Hegarthy, D. Taylor, M. Mobberley, J. Davis, D. Jeffries, D. Taylor-Robinson, L. E. Fellows, *The Lancet* 1987, 1025; e) R. Gruters, J. J. Neefjes, M. Tersmette, R. E. Y. de Goede, A. Tulp, H. G. Huisman, F. Miedema, H. L. Ploegh, *Nature* 1987, 330.
- [52] H. Paulsen, K. Todt, *Adv. Carbohydr. Chem.* 1968, 23, 115.
- [53] D. Ingles, *Aust. J. Chem.* 1966, 19, 667.
- [54] a) G. W. J. Fleet, L. E. Fellows, G. C. Kite, P. S. Liu, A. M. Scofield, N. G. Smith, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 6483; b) G. W. J. Fleet, S. K. Namgoong, C. Baker, S. Baines, G.S. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4439.
- [55] a) L. E. Fellows, *Pestic. Sci.* 1986, 17, 602; b) L. E. Fellows, *Chem. in Britain* 1987, 842; c) G. W. J. Fleet, *Chem. in Britain* 1989, 287.
- [56] G. W. J. Fleet, P. Smith, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1469.
- [57] G. Semenza, G. Hanozet, H.-P. Pircher, P. Vanni, B. Oesch, *J. Biol. Chem.* 1981, 256, 3703.
- [58] a) G. Semenza, A. Cogoli, *J. Biol. Chem.* 1975, 250, 7802; b) G. Semenza, A.-K. V. Balthazar, *Eur. J. Biochem.* 1974, 41, 149.
- [59] a) P. Holt, D. Thea, M. Yang, D. Kotler, *Metab., Clin. Exp.* 1988, 37, 1163; b) M. Cauderay, L. Tappy, E. Temler, E. Jequier, I. Hillebrand, J. Felber, *Metab., Clin. Exp.* 1986, 35, 472; c) R. Taylor, H. Barker, E. Bowey, J. Canfield, *Gut* 1986, 27, 1471.
- [60] T. Nishikawa, N. Ishida, *J. Antibiot. Ser. A* 1965, 18, 132.
- [61] a) A. Murao, S. Miyata, *Agric. Biol. Chem.* 1980, 44, 219; b) D. Schmidt, W. Frommer, L. Müller, E. Truscheit, *Naturwissenschaften* 1979, 66, 584.
- [62] K. Daigo, Y. Inamori, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34, 2243.

- [63] a) pour une mise au point sur les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases : D. Schmidt, W. Frommer, L. Müller, E. Truscheit, B. Junge, W. Wingender, *Angew. Chem.* 1981, 93, 738 (*Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 744); b) T. Niwa, S. Inouye, T. Tsuruoka, K. Koake, T. Niida, *Agric. Biol. Chem.* 1970, 34, 9; c) E. Reese, F. Parrish, M. Ertliger, *Carbohydr. Res.* 1971, 18, 381.
- [64] N. Chida, Y. Furuno, S. Ogawa, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1989, 1230.
- [65] a) G. Legler, E. Jülich, *Carbohydr. Res.* 1984, 128, 61; b) M. Dale, H. Ensley, K. Kern, K. Sastry, L. Byers, *Biochem.* 1985, 24, 3530.
- [66] a) W. Frommer, L. Mueller, D. Schmidt, W. Puls, H.-P. Krause, *Ger. Offen.* 2.658.561, 1978 (CA 1978, 89, 152713); b) G. Imokawa, M. Kawai, N. Otake, *Jpn Kokay Tokkyo Koho Jap. Patent* 62.205.026, 1987 (CA 1988, 108, 209992t).
- [67] Y. Tsuda, Y. Okuno, K. Kanemitsu, *Heterocycles* 1988, 27, 63.
- [68] H. Saeki, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.* 1968, 16, 2477.
- [69] B. Rajanikanth, R. Seshadri, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 755.
- [70] G. W. J. Fleet, N. G. Ramsden, N. M. Carpenter, S. Petursson, R. T. Aplin, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 405.
- [71] A. Vasella, R. Voeffray, *Helv. Chim. Acta* 1982, 65, 1134.
- [72] H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3337.
- [73] a) R. Schmidt, J. Michel, E. Rücker, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 423; b) D. Beaupère, B. Stasik, R. Uzan, G. Demailly, *Carbohydr. Res.* 1989, 191, 163.
- [74] a) R. Bernotas, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1123; b) R. Bernotas, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 165.
- [75] H. Setoi, H. Takeno, M. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34, 2642.
- [76] a) G. W. J. Fleet, L. E. Fellows, P. W. Smith, *Tetrahedron Lett.* 1987, 43, 979; b) G. W. J. Fleet, N. G. Ramsden, N. M. Carpenter, S. Petursson, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 409.
- [77] T. Ziegler, A. Straub, F. Effenberger, *Angew. Chem.* 1988, 100, 737 (*Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 716).
- [78] a) R. Pederson, M.-J. Kim, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4645; b) C. von der Osten, A. Sinskey, C. Barbas III, R. Pederson, Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3924.
- [79] G. Kinast, M. Schedel, *Angew. Chem.* 1981, 93, 799 (*Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 805).
- [80] A. Scofield, L. E. Fellows, R. Nash, G. W. J. Fleet, *Life Sci.* 1986, 39, 645.
- [81] M. Koyama, S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.* 1974, 38, 1111.
- [82] F. Evans, A. Hayman, L. E. Fellows, M. Shing, A. Derome, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1465.
- [83] a) L. E. Fellows, E. Bell, D. Lynn, F. Pilkiewicz, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1979, 977; b) T. Niwa, T. Tsuruoka, H. Goi, Y. Kodama, T. Niida, J. Itoh, S. Inouye, Y.

- Yamada, M. Nobe, Y. Ogawa, *J. Antibiot.* 1984, 37, 1579.
- [84] a) S. Evans, L. E. Fellows, T. Shing, G. W. J. Fleet, *Phytochemistry* 1985, 24, 1953; b) U. Fuhrmann, E. Bause, G. Legler, H. Ploegh, *Nature* 1984, 307, 7; c) U. Fuhrmann, E. Bause, H. Ploegh, *Biochim. Biophys. Acta* 1985, 825, 95.
- [85] G. W. J. Fleet, N. G. Ramsden, D. Witty, *Tetrahedron* 1989, 45, 327.
- [86] G. W. J. Fleet, P. Smith, T. Shing, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4029.
- [87] G. W. J. Fleet, N. G. Ramsden, D. Witty, *Tetrahedron* 1989, 45, 319.
- [88] G. W. J. Fleet, N. G. Ramsden, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2871.
- [89] G. Legler, S. Pohl, *Carbohydr. Res.* 1986, 155, 119.
- [90] a) Y. Miyake, M. Ebata, *J. Antibiot.* 1987, 40, 122; b) Y. Miyake, M. Ebata, *Agric. Biol. Chem.* 1988, 52, 153; c) Y. Miyake, M. Ebata, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jap. Patent* 61.280.472, 1986 (CA 1986, 106, 194799t).
- [91] H. Paulsen, Y. Hayauchi, V. Sinnwell, *Chem. Ber.* 1980, 113, 2601.
- [92] H. Hashimoto, M. Hayakawa, *Chem. Lett.* 1989, 1881.
- [93] G. W. J. Fleet, A. Shaw, S. Evans, L. E. Fellows, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1985, 841.
- [94] H. Paulsen M. Matske, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 1121.
- [95] G. W. J. Fleet, et coll., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, en préparation.
- [96] D. Hendry, L. Hough, A. Richardson, *Tetrahedron Lett.* 1987, 26, 4601.
- [97] H. Paulsen, K. Todt, *Chem. Ber.* 1966, 99, 3450.
- [98] E. Corey, J. Suggs, *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3224.
- [99] E. Grunwald, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 841.
- [100] a) S.-S. Wang, B. Gisin, *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1286; b) W. Kruizinga, R. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 5183.
- [101] G. Pointdexter, A. Meyers, *Tetrahedron Lett.* 1977, 40, 3527.
- [102] a) R. Suhadolnik, *Progr. in Nucleic Acid Res. and Mol. Biol.* 1979 22 193; b) R. Suhadolnik, "Nucleosides as Biological Probes" 1979, Ed. Wiley, New York, Chap. 1; c) J. Buchanan, R. Wightman, *Topics in Antibiotics Chem.* 1982, 6, 22; d) K. Isono, *J. of Antibiotics* 1988, 41, 1711; e) P. Worthington, *Natural Prod. Rep.* 1988, 47; f) J. Goodchild, *Topics in Antibiotics Chemistry* 1982, 6, 105.
- [103] K. Isono, K. Asahi, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 7490.
- [104] H.-P. Fiedler, H. Zähler, R. Kurth, J. Langhärig, J. Delzer, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 1982, 32, 271.
- [105] K. Isono, S. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.* 1972, 36, 1229.
- [106] K. Isono, S. Suzuki, *Heterocycles* 1979, 13, 333.
- [107] a) K. Isono, S. Suzuki, T. Sato, K. Hirasawa, S. Funayama, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3937; b) K. Isono, T. Sato, K. Hirasawa, S. Funayama, *Nucleic Acid Research* 1977, 91.

- [108] a) K. Isono, S. Funayama, R. Suhadolnik, *Biochemistry* 1975, 14, 2992; b) K. Isono, S. Funayama, *Biochemistry* 1975, 14, 5568; c) K. Isono, S. Funayama, *Biochemistry* 1977, 16, 3121.
- [109] a) U. Dähn, H. Hagenmaier, W. A. König, G. Wolf, H. Zähler, *Arch. Microbiol.* 1976, 107, 143; b) C. Bormann, W. Huhn, H. Zähler, R. Rathmann, H. Hahn, W. A. König, *J. Antibiotics* 1985, 38, 9; c) H. Hagenmaier, A. Keckeisen, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1494; d) H. Hagenmaier, A. Keckeisen, W. Dehler, H.-P. Fiedler, H. Zähler, W. A. König, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 1018.
- [110] H. Müller, R. Furter, H. Zähler, D. Rast, *Arch. Microbiol.* 1981, 130, 195.
- [111] J. Delzer, H.-P. Fiedler, H. Müller, H. Zähler, R. Rathmann, K. Ernst, W. A. König, *J. Antibiotics* 1984, 80.
- [112] N. Damodaran, G. Jones, J. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 3812.
- [113] J. Fiandor, M.-T. García-López, F. G. De las Heras, P. P. Méndez-Castrillón, *Synthesis* 1987, 978.
- [114] N. Damodaran, G. Jones, J. Moffatt, G. Howarth, Syntex Corp. Panama, *Ger. Offen.* 2.208.542, 1972 (CA 1973, 78, 16453w).
- [115] H. Vorbrüggen, K. Kroliekiewicz, B. Bennua, *Chem. Ber.* 1981, 114, 1234.
- [116] a) H. Ohruï, H. Kuzuhara, S. Emoto, *Tetrahedron lett.* 1971, 45, 4267; b) H. Ohruï, H. Kuzuhara, S. Emoto, *Tetrahedron lett.* 1973, 50, 5055.
- [117] F. Tabusa, T. Yamada, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1984, 405.
- [118] a) P. Feit, *J. Med. Chem.* 1964, 7, 14; b) E. Hungerbühler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 687.
- [119] P. Garner, J. Park, *Tetrahedron lett.* 1989, 30, 5065.
- [120] P. Garner, J. Park, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 52, 2361.
- [121] a) C. O'Brien, *Chem. Rev.* 1964, 64, 81; b) C. Mc Carty, in Patai "The Chemistry of the CN Double Bond" Interscience Publisher, New York 1970, p. 447; c) R. Conley, S. Ghosh, *Mech. Mol. Migr.* 1971, 4, 289; d) Y. Tamura, H. Fujiwara, K. Sumoto, M. Ikeda, Y. Kita, *Synthesis* 1973, 215.
- [122] H. Feuer, P. Pivawer, *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3152.
- [123] T. Oguri, T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 1975, 23, 167.
- [124] D. Evans, T. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6681.
- [125] E. Erdik, M. Ay, *Chem. Rev.* 1989, 89, 1947.
- [126] a) P. Dampawan, W. Zajac, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1176; b) P. Dampawan, W. Zajac, *Synthesis* 1983, 545.
- [127] Y. Inouye, J. Oda, M. Ohno, M. Horiike, *Agric. Biol. Chem.* 1969, 33, 292.
- [128] a) K. B. Sharpless, A. O. Chong, K. Oshima, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 177; b) K. B. Sharpless, D. W. Patrick, L. K. Truesdale, S. A. Biller, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2628; c) K. B. Sharpless, E. Herranz, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2544; d) K. B.

Sharpless, E. Herranz, S. A. Biller, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3596.

[129] A. Hassner, J. Rasmussen, *J. Org. Chem.* 1974, 34, 2558.

[130] R. Lemieux, R. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* 1979, 57, 1244.

[131] a) L. Pellacani, P. Tardella, A. Loreto, A. Cipollone, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2584;  
b) J. Keana, S. Keana, D. Beetham, *J. Org. Chem.* 1967, 32, 3057; c) F. Scheinmann, J. Oakland, *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* 1973, 800; d) P. Scheiner, *Tetrahedron* 1968, 24, 2757; e) W. Lwowski, T. Mattingly Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1947.

[132] B. Fitzsimmons, Y. Leblanc, J. Rokash, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 285.

[133] J. P. Vermes, J. Lessard, H. Driguez, *Tetrahedron Lett.* 1970, 56, 4887.

[134] H. Vorbrüggen, P. Strehlke, *Chem. Ber.* 1973, 106, 3039.





## CURRICULUM VITAE

Yves Patrick AUBERSON

*Nationalité :* Suisse  
*Date de naissance :* 06.12.1962  
*Origine :* Genève  
*Etat civil :* marié

**Etudes :** 1986 - 1990 : thèse de doctorat intitulée "*Synthèse totale asymétrique des L-talose, L-allose, D-allonjirimycine et désoxypolyoxine C*" à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, sous la direction du Professeur Pierre Vogel; assistant à l'Institut de Chimie Organique de l'Université de Lausanne.

1984 - 1986 : Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, diplôme d'ingénieur chimiste;

1983 - 1984 : troisième année universitaire à Carnegie - Mellon University (Pittsburgh, USA), dans le cadre d'un échange d'étudiants;

1981 - 1983 : Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne;

1977 - 1981 : Collège de Candolle, Genève, maturité scientifique.

### **Expérience professionnelle :**

mai 1985 : stage de marketing chez Procter & Gamble, Genève;

été 1982 : stage au laboratoire pilote de l'usine de La Plaine, Firmenich S.A., Genève;

été 1981 : stage d'informatique au département de logistique de Firmenich S.A., Genève;

printemps 1981 : rédaction d'un cours de programmation en Pascal pour le Centre de Calcul de l'Enseignement Supérieur, Genève.

**Publications :** voir la liste annexée au début du mémoire.

