



ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Institut de Chimie Organique et Analytique / Laboratoire de Chimie Physique & Chimie Bioorganique

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Mohamed ZAKI

soutenue le : 25 juillet 2015
pour obtenir le grade de :

**Docteur de l'université d'Orléans
et docteur national de l'Université Hassan II de Casablanca**

Discipline : Chimie Organique

Réactivité et hémisynthèse des constituants majoritaires, de type eudesmanes, contenus dans des extraits de *Dittrichia Viscosa*

THÈSE dirigée par :

Mme Sabine BERTEINA-RABOIN

Professeur, Université d'Orléans

M Mohamed AKSSIRA

Professeur, Université Hassan II de Casablanca

RAPPORTEURS :

M Mohamed SAFI

Professeur, Université Hassan II de Casablanca

Mme Marie-Christine SCHERRMANN

Professeur, Université Paris - sud 11

M El Mostapha RAKIB

Professeur, Université Sultan Moulay Slimane

JURY

M Ahmed EL HAKMAOUI

Professeur, Université Hassan II de Casablanca

M Mohamed SAFI

Professeur, Université Hassan II de Casablanca

Mme Marie-Christine SCHERRMANN

Professeur, Université Paris - sud 11

M El Mostapha RAKIB

Professeur, Université Sultan Moulay Slimane

Mme Marie-Aude HIEBEL

Maitre de conférence, Université d'Orléans

Mme Marie-Claude VIAUD-MASSUARD

Professeur, Université de Tours

M Mohamed AKSSIRA

Professeur, Université Hassan II de Casablanca

Mme Sabine BERTEINA-RABOIN

Professeur, Université d'Orléans

Remerciements

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés au Laboratoire de Chimie Physique & Chimie Bioorganique de la faculté des sciences et techniques à Mohammedia et l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'université d'Orléans sous la direction des professeurs Mohammed Akssira et Sabine Berteina-Raboin.

En premier lieu, j'aimerais remercier sincèrement les Professeurs Mohammed Akssira et Sabine Berteina-Raboin de m'avoir accueilli au sein de leurs équipes. Merci de m'avoir permis de réaliser ces travaux. Merci de m'avoir également accordé une très grande liberté dans mes travaux ainsi que pour la disponibilité, la confiance et le soutien au cours de ces années de thèse.

J'aimerais aussi remercier le docteur Marie-Aude Hiebel d'avoir participé à l'encadrement de ce travail, pour son aide précieuse, sa patience, sa gentillesse et ses encouragements.

J'adresse mes remerciements aussi au professeur Ahmed El Hakmaoui pour avoir accepté de prendre part à l'évaluation et la correction de ce travail et pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent ensuite à tous les membres de jury, le professeur Mohamed Safi, le professeur Marie-Christine Scherrmann, le professeur El Mostapha Rakib et le professeur Marie-Claude Viaud-Massuard pour avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Je voudrais aussi remercier tous mes amis du laboratoire pour leur soutien et pour les bons moments passé ensemble: Geoffrey, Aziz, Jabrane, Zahira, Rabia, Loubidi, Naas, Audrey, Ibtissam, El Hafi, Amina, Badr

j'aimerais adresser mes plus sincères remerciements à tous les personnels du laboratoire qui nous a permis de travailler dans les meilleures conditions: Yann, Marie-Madeleine, Laoges, Alain-Michel et Nicolas.....

Je souhaite remercier mes amis, Hassan, Mahmoud, Jmix, Abdelouahd, Kamal, Anas et Abdelatif pour le soutien qu'ils m'ont apporté durant ces années de thèse. merci d'avoir été là.

Enfin, un grand merci à mes parents, mes frères et soeurs pour le soutien pendant toutes mes années d'études.

sommaire

Sommaire

SOMMAIRE	3
ABRÉVIATIONS	8
INTRODUCTION GÉNÉRALE	15
CHAPITRE 1: BIBLIOGRAPHIE	18
I- PRESENTATION BOTANIQUE DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i>	19
I-1- REPARTITION ET TAXONOMIE DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i>	19
I-2- DESCRIPTION BOTANIQUE DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i>	20
II- DESCRIPTION PHYTOCHIMIQUE DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i>	22
II-1- TERPENOÏDES	22
II-1-1- Monoterpènes	22
II-1-2- Sesquiterpènes	25
II-1-2-1- Sesquiterpènes non cycliques	25
II-1-2-2- Sesquiterpène bicycliques	25
II-1-2-3- Les acides sesquiterpéniques	28
II-1-2-4- Lactones sesquiterpéniques	31
II-1-2-5- Autres dérivés sesquiterpéniques	33
II-1-3- - Triterpènes et stérols.....	33
II-2- FLAVONOÏDES	35
II-3- PHENYLPROPANOÏDES.....	40
II-4- POLYCETIDES.....	41
III- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i>	41
III-1- ETUDES FAITES SUR L'HUILE ESSENTIELLE ET EXTRAITS DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i>	41
III-1-1- Activité antibactérienne	41
III-1-2- Activité antimycosique	42
III-1-3- Activité hypoglycémique et hypolipidémique	42
III-1-4- Activité antifongique	42
III-1-5- Activité antiulcère.....	43
III-1-6- Activité antivirale	43
III-1-7- Activité anticancéreuse	43
III-1-8- Activité anti-oxydante.....	44
III-2- ETUDES FAITES SUR DES PRODUITS EXTRAITS DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i>	44
III-2-1- Activité anticancéreuse	44
III-2-2- Activité anti-oxydante.....	46
III-2-3- Activité anti-inflammatoire.....	47
III-2-4- Activité élastase, cyclooxygénase et phospholipase	47
III-2-5- Activité antifongique	48
III-2-6- Activité anti-ulcère.....	48
IV- CONCLUSION	49

Sommaire

CHAPITRE 2: EXTRACTION ET VALORISATION PAR HEMISYNTHESE DES ACIDES EUDESMANES MAJORITAIRES DE *DITTRICHIA VISCOSA*..... 50

I- INTRODUCTION	51
I-1- EUDESMENES.....	51
I-2- EUDESMANES OXYGENES.....	52
I-2-1- Eudesmanes hydroxylés	52
I-2-1-1- Eudesmanols.....	52
I-2-1-2- Eudesmandiols.....	53
I-2-1-3- Eudesmantriols.....	53
I-2-1-4- Eudesmanes polyhydroxylés	53
I-2-2- Eudesmanes peroxydes	54
I-2-3- Eudesmanes époxydes.....	54
I-2-4- Eudesmanes carbonylés et acides carboxyliques eudesmanes.....	55
I-2-5- Autres types d'eudesmanes.....	56
II- EXTRACTION DES PRODUITS MAJORITAIRES DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i>	57
II-1- RECOLTE ET PREPARATION DE LA MATIERE VEGETALE	57
II-2- EXTRACTION ET SEPARATION DES COMPOSES SESQUITERPENIQUES MAJORITAIRES DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i>	57
III- ETUDE DES REARRANGEMENTS DES EPOXY-EUDESMANES ISSUS DE <i>DITTRICHIA VISCOSA</i> PAR CATALYSE ACIDE: SYNTHESE DE NOUVEAUX ANALOGUES EUDESMANES	59
III-1- ESTERIFICATION DE L'ACIDE α -COSTIQUE II-1	59
III-2- SYNTHESE DE L'EPOXYDE II-6 ET II-7	62
III-3- SYNTHESE DE NOUVEAUX EUDESMANES PAR L'ACTION DES ACIDES DE LEWIS ET BRÖNSTED SUR LES EPOXYDES II-6 ET II-7.....	64
III-3-1- Rappels bibliographiques.....	64
III-3-1-1- Ouverture des époxydes par les acides de Lewis.....	65
III-3-1-2- Ouverture des époxydes par les acides de Bronsted	69
III-3-2- Etude de la réactivité des époxydes II-6 et II-7 <i>vis-à-vis</i> des acides de Lewis et de Brönsted ..	73
III-3-2-1- Ouverture de l'époxyde II-6 par les acides de Lewis et de Brönsted	73
III-3-2-2- Ouverture de l'époxyde II-7 par les acides de Lewis et de Brönsted	76
III-4- SYNTHESE DE L'ALDEHYDE α -COSTAL ET SES ANALOGUES.....	81
III-4-1- Rappel bibliographique.....	81
III-4-2- Synthèse de l'aldéhyde α -costal à partir de l'acide α -costique II-1	86
III-4-3- Tentatives de synthèse des isomères β et γ du costal.....	88
III-4-4- Synthèse d'autres dérivés du costal	89
IV- FONCTIONNALISATION DE LA DOUBLE LIAISON C₁₁-C₁₃ PAR COUPLAGE DE HECK.....	91
IV-1- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE COUPLAGE DE HECK.....	91
IV-2- FONCTIONNALISATION DE LA DOUBLE LIAISON C ₁₁ -C ₁₃ DE L'ESTER II-16 VIA LE COUPLAGE DE HECK	96
IV-2-1- Optimisation des conditions de couplage	96
IV-2-2- Protection de l'alcool.....	97
IV-2-3- Optimisation des conditions de couplage de Heck sur le produit II-31	99
IV-2-4- Exemplification de la réaction de Heck sur le produit II-31	101
IV-2-5- Déprotection du groupement MOM	104
IV-3- FONCTIONNALISATION DE LA DOUBLE LIAISON C ₁₁ -C ₁₃ DE L'ESTER II-5 VIA LE COUPLAGE DE HECK	107

Sommaire

IV-3-1- Optimisation des conditions de couplage	107
IV-3-2- Exemple de la réaction de Heck sur l'époxyde II-6 avec des aryles bromés	108
IV-3-3- Exemple de la réaction de Heck sur l'époxyde II-6 avec des aryles iodés.....	111
V- CONCLUSION	114
CHAPITRE 3: VALORISATION HEMISYNTHÉTIQUE DE LA TOMENTOSINE	115
I- INTRODUCTION	116
II- ADDITION DE MICHAEL DES AMINES SECONDAIRES SUR LA DOUBLE LIAISON EXO-CYCLIQUE DE LA TOMENTOSINE: SYNTHÈSE DES 13-AMINOTOMENTOSINES	118
II-1- RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE.....	118
II-2- SYNTHÈSE DES 13-AMINO-TOMENTOSINES.....	121
II-2-1- Optimisation des conditions d'addition de Michael.....	121
II-2-2- Généralisation de la réaction d'addition de Michael des amines secondaires sur la tomentosine	122
III- FONCTIONNALISATION DE LA DOUBLE LIAISON CONJUGUÉE EXO-CYCLIQUE DE LA TOMENTOSINE PAR CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE	126
III-1- GÉNÉRALITÉS SUR LA CYCLOADDITION 1,3 DIPOLAIRE	126
III-1-1- Les principaux dipôles-1,3	127
III-1-2- La régiosélectivité dans les additions 1,3 dipolaire	130
III-1-3- La stéréosélectivité	132
III-2- SYNTHÈSE DES TOMENTOSINE-TRIAZOLES.....	132
III-2-1- Le concept de « click chemistry »	132
III-2-2- La cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne: Version non catalytique.....	135
III-2-3- La cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne: Version catalytique.....	136
III-2-4- Principaux systèmes catalytiques	137
III-2-4-1- Réduction <i>in situ</i> de sels de Cu(II).....	137
III-2-4-2- Oxydation du cuivre métallique	138
III-2-4-3- Utilisation directe de sels de Cuivre (I).....	138
III-2-5- Synthèse de l'azido-tomentosine	139
III-2-6- Synthèse des tomentosine-triazoles.....	142
III-2-6-1- Optimisation des conditions de la réaction click.....	142
III-2-6-2- Généralisation de la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire sur le produit III-16 et III-17 .	143
IV- ADDITION 1,3-DIPOLAIRE DES NITRONES SUR LA DOUBLE LIAISON CONJUGUÉE EXOCYCLIQUE DE LA TOMENTOSINE: SYNTHÈSE DES SPIROISOXAZOLIDINES DÉRIVÉS DE LA TOMENTOSINE	146
IV-1- INTRODUCTION	146
IV-2- RAPPELS SUR LA CHIMIE DES NITRONES.....	147
IV-2-1- Préparation.....	147
IV-2-2- Réactivité des nitrones	148
IV-3- SYNTHÈSE DES NITRONES	150
IV-4- SYNTHÈSE DES SPIRO-ISOXAZOLIDINES DÉRIVÉS DE LA TOMENTOSINE	154
V- SYNTHÈSE DES SPIRO-ISOXAZOLINES DÉRIVÉS DE LA TOMENTOSINE.....	160
V-1- RAPPEL SUR LES SPIRO-ISOXAZOLINES.....	160
V-2- SYNTHÈSE DE SPIRO-ISOXAZOLINES PAR CYCLOADDITION SUR DES SYSTÈMES α -MÉTHYLENE- γ -BUTYROLACTONE	161

Sommaire

V-2-1- Synthèse des oxydes de nitrile	162
V-2-2- Synthèse des spiro-isoxazolines par cycloaddition entre la tomentosine et les oxydes de nitrile.	163
VI- CONCLUSION	167
CONCLUSION GÉNÉRALE	169
PARTIE EXPÉRIMENTALE	172
I- METHODES GENERALES	173
I-1- PURIFICATION DES SOLVANTS.....	173
I-2- PURIFICATIONS DES PRODUITS.....	173
I-3- TECHNIQUES D'ANALYSES ET APPAREILLAGES	173
II- PROCEDURES GENERALES	174
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	305

Abréviations

Abréviations

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
A. solani	Alernaria solani
ABTS ⁺	2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid
AcOEt	Acétate d'éthyle
AMS	Acide méthanesulfonique
APTS	Acide para-toluènesulfonique
Ac ₂ O	Anhydride acétique
AgOAc	Acétate d'argent
B. cinerea	Botrytis cinerea
BF ₃ -Et ₂ O	Trifluorure de bore étherate
BF ₃ .MeOH	Trifluorure de bore solution dans le méthanol
Bi(OTf) ₃	Bismuth tris(trifluoromethanesulfonate)
BINAP	2,2'-bis-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Cladosporium sp	Cladosporium species
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
COX	Cyclo-oxygénase
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CDI	1,1'-carbonyldiimidazol
°C	Degré celsius
CH ₃ CO ₂ H	Acide acétique
Cu	Cuivre
C ₂ O ₂ Cl ₂	Chlorure d'oxalyle
CH ₃ CN	Acétonitrile
CuAAc	Copper catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition
CuSO ₄ .5H ₂ O	Sulfate de cuivre pentahydrate
Cu(OAc) ₂	Acétate de cuivre

Abréviations

CuI	Copper iodide
cellules Hep	cellule hépatique
DCM	Dichlorométhane
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DPPh	1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl
DCU	Dicyclohexyl-urée
DEPT	Distortionless Enhanced Polarization Transfer
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPA	Diisopropylamine
d	doublet
da	doublet large
dd	doublet de doublet
dq	doublet de quadruplet
dt	doublet de triplet
dddd	doublet de doublet de doublet dédoublé
ddt	doublet de doublet de triplet
dqd	doublet de quadruplet de doublet
dtd	doublet de triplet de doublet
dddt	doublet de doublet de doublet de triplet
ddd	doublet de doublet dédoublé
éq	équivalent molaire
E. coli	Escherichia coli
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
Et ₃ N	Triéthylamine

Abréviations

ED ₅₀	Dose efficace pour 50% des personnes recevant le médicament
Et ₂ O	Ether diéthylique
EtOH	Ethanol
FeCl ₃	Chlorure de fer (III)
<i>F. oxysporum f. sp. melonis</i>	<i>Fusarium oxysporum</i> Forma specialis melonis
g	gramme
ΔG	Enthalpie libre
HCl	Acide chlorhydrique
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
HSV-1	Herpes simplex virus type 1
h	heure
H ₂ O ₂	Péroxyde d'hydrogène
Het(Ar)	Hétéroaryle
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
HOMO	Highest occupied molecular orbital
CI ₅₀	Concentration entraînant 50% d'inhibition
InCl ₃	Indium chloride
I ₂	Diode
J	Constante de couplage
PKC	Protéine kinase C
Kg	Kilogramme
KOAc	Acétate de potassium
5-LOX	5-lipoxygénase
LiAlH ₄	Tétrahydruroaluminate de lithium
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
LDA	diisopropylamidure de lithium
LTB ₄	Leucotriène B ₄

Abréviations

ml	millilitre
Me	Méthyle
M	Mol.L ⁻¹
min	minute
MIC	Concentration inhibitrice minimale
μM	Micromole
mg	milligramme
MeOH	Méthanol
m-CPBA	Acide méta-chloroperbenzoïque
MnO ₂	Oxyde de manganèse
MsCl	Chlorure de mésyle
MOMCl	Méthyle chlorométhyle éther
m	multiplet
MT	Microtubule
MTT	Bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
NBS	<i>N</i> -Bromosucinimide
NCS	<i>N</i> -Chlorosucinimide
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Na ₂ CO ₃	Carbonate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
N ₂ H ₄ .H ₂ O	Hydrazine monohydrate
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
NaBH ₄	Tétrahydruroborate de sodium
nM	nanomole
NaOAc	Acétate de sodium
NH ₂ OH.HCl	Hydroxylamine hydrochloride
NaOCl _{aq}	Hypochlorite de sodium

Abréviations

OBBA	Acide 4-(4-octadécylphényle)-4-oxobutenoïque
Penicillium sp.	Penicillium species
ppm	partie par million
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PMO	Pyéloperoxydase
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytrypyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
PDC	Dichromate de pyridinium
PCC	Chlorochromate de pyridinium
POCl ₃	Trichlorure de phosphore
Pd	Palladium
Pd(OAc) ₂	Palladium acétate
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphine)palladium
PMP	1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine
P(<i>o</i> -tol) ₃	Tri(<i>o</i> -tolyl) phosphine
q	quadruplet
qd	quadruplet de doublet
qdd	quadruplet de doublet dédoublé
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	Rayons X
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SOCl ₂	Chlorure de thionyle
SiHEt ₃	Triéthylsilane
s	singulet
sa	singulet large
t.a	température ambiante
THF	Tétrahydrofurane
TROLOX	6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthylchroman-2-carboxyli acid
TPA	12- <i>o</i> -tetradecanoylphorbol 3-acétate

Abréviations

TSTU	<i>O</i> -(<i>N</i> -succinimidyl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl- <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)uronium tetrafluoroborate
TMSCHN ₂	Trimethylsilyldiazomethane
TfOH	Acide trifluorométhanesulfonique
TFA	Acide trifluoroacétique
TBAF	Fluorure de tetra- <i>n</i> -butylammonium
TMS	Triméthylsilyl
TMSOTf	Triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
tBuOH	tert-Butyl alcool
TMSN ₃	Azoture de triméthylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
t	triplet
td	triplet de doublet
tt	triplet de triplet
tdd	triplet de doublet dédoublé
tdt	triplet de doublet de triplet
V. dahlia	Verticillium dahlia
VSV	Virus de la stomatite vésiculaire
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIH-1	Virus de l'immunodéficience humaine type 1
ZnBr ₂	Bromure de zinc

Introduction générale

Les plantes ont toujours occupé une place importante dans la vie de l'homme et sont, à ce titre l'un des points fort de l'évolution de la médecine moderne.

Ces dernières années, les substances naturelles connaissent un intérêt croissant dans de nombreux domaines industriels (cosmétique, pharmaceutique, agroalimentaire...) et la valorisation des principes actifs d'origine naturelle représente donc un potentiel économique énorme. Dans ce cadre, l'industrie pharmaceutique moderne s'appuie encore largement sur la diversité des métabolites secondaires végétaux dans le but de trouver de nouvelles molécules aux propriétés biologiques intéressantes.¹ Il est par ailleurs aujourd'hui reconnu que les plantes constituent une source importante de molécules bioactives.² Les plus grandes firmes pharmaceutiques savent que les forêts tropicales, les champs et les haies abritent des sources potentielles de médicaments précieux. Elles investissent d'importants capitaux pour trouver de nouvelles substances afin d'en faire des candidats médicament et dans certains cas de les commercialiser. La recherche dans ce domaine devient automatique et les entreprises pharmaceutiques auront bientôt la possibilité d'étudier des millions de substances chimiques par semaine.³ De plus, les progrès de la biochimie et de l'analyse organique et pharmacologique, ainsi que de la physiologie végétale, ont permis de commencer un tri rationnel dans la masse des actions attribuées aux plantes, détruisant certaines légendes, mais établissant solidement certains usages anciens. Ces produits, de structure chimique souvent complexe et très différents selon les espèces. L'exploration du monde végétal est toujours capitale à l'heure actuelle.

Vu sa situation géographique particulière, le Maroc bénéficie d'un bioclimat permettant une végétation très riche et diversifiée et il est parmi les cinq premiers pays floristiquement les plus riches à l'échelle du bassin méditerranéen. L'étude nationale sur la biodiversité au Maroc estime la richesse de la flore du pays à environ 4500 espèces et sous-espèces indigènes ou naturalisées, réparties entre 940 genres et 135 familles.⁴

Ce travail de thèse, s'inscrit dans le cadre du projet " Valorisation des plantes aromatiques et médicinales de la région de Meknès-Tafilalet au Maroc" dont l'objectif global

¹ F. E. Koehn, G.T. Carter, The evolving role of natural products in drug discovery, *Nature Review Drug Discovery*, **2005**, 4, 206 - 220.

² K. Hostettmann, A. Marston, *Phytochemistry reviews*, **2002**, 1, 275-285.

³ A. Chevallier, *Encyclopédie des plantes médicinales* : identification, préparation, soins, 2ème édition Larousse. **2001**.

⁴ M. Bounejmate, (Programme Fourage, I. N. R. A-Rabat), *Terre et Vie*. **1995**, 14.

est de contribuer à l'amélioration des conditions de vie des populations locales. Une meilleure connaissance scientifique de ces plantes doit favoriser leur exploitation durable et raisonnée et apporter à la filière des solutions pour assurer son développement qui est actuellement limité par une irrégularité de la production artisanale et de la qualité des huiles essentielles proposées sur le marché. La démarche scientifique mise en œuvre par les partenaires universitaires marocains et français, va couvrir les étapes suivantes:

- Inventaire, sélection et récolte des espèces.
- Identification botanique puis caractérisation génétique et maîtrise des techniques de multiplication.
- Développement de méthodes d'extraction efficaces et caractérisation des composés bioactifs associés à chaque espèce.
- Détermination de l'activité biologique des extraits.
- Obtention et caractérisation des huiles essentielles avec le développement de techniques d'analyse pour en assurer le contrôle qualité.
- Recherche de conditions de culture favorisant la production de molécules bioactives.
- Réaliser des réactions de transformation chimique à partir des produits naturels isolés avec l'objectif d'obtenir des analogues à haute valeur ajoutée.

Le travail que nous présentons est réparti sur 3 chapitres :

Dans le premier chapitre, une étude bibliographique est réalisée sur l'aspect botanique et phytochimique de *Dittrichia viscosa* ainsi qu'un rappel sur les propriétés pharmacologiques des différents constituants issus de *Dittrichia viscosa*.

Le deuxième chapitre évoquera l'extraction des trois constituants majoritaires de *Dittrichia viscosa*: l'acide α -costique, l'acide ilicique et la tomentosine. Nous aborderons aussi les différentes transformations chimiques réalisées sur les deux premiers composés.

Dans le dernier chapitre, nous examinerons la réactivité de la tomentosine vis à vis des additions nucléophiles et des additions 1,3 dipolaires.

Chapitre 1: Bibliographie

I- Présentation botanique de *Dittrichia viscosa*

Les inules appartiennent à la famille des Astéracées. C'est une importante famille de plantes dicotylédones qui regroupe 20000 espèces.

Le genre Inule comprend une variété d'environ 90 espèces (*inula viscosa*, *inula helvetica*, *inula montana*, *inula salicina*, *inula ensifolia*...). Ce sont des plantes herbacées vivaces, à feuilles alternes, capitules jaunes, contenant à la fois des fleurs tubuleuses et des fleurs ligulées, bractées en plusieurs séries de fleurs à périphériques pistillées, à ligules tridentées, anthères sagittées à la base, à chaînes munies de côtes, aigrettes simples.

Les inules sont largement utilisées en médecine traditionnelle. Elles ont des propriétés antiseptiques, antibiotiques, antispasmodiques, anti-inflammatoires, anti-diabétiques.^{5, 6, 7, 8}

Le genre Inule est largement distribué dans le bassin méditerranéen,⁹ en Europe (Espagne, Italie, France, Grèce ...), Asie (Chine, Japon...) et en Afrique (Maroc, Algérie, Tunisie...). On le trouve dans les sols salés, les prairies humides et les bords de cours d'eau et de routes.

I-1- Répartition et taxonomie de *Dittrichia viscosa*

Dittrichia viscosa est très fréquente dans les régions méditerranéennes. On la trouve dans les côtes sud de l'Europe (France, Espagne, Grèce, Italie, Bulgarie et Turquie), le Moyen-Orient (Palestine, Jordanie et Syrie) ainsi que l'Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Egypte et Libye). *Dittrichia viscosa* se rencontre dans les lieux incultes: bords de chemins, décombres, terrains abandonnés, jachères, arrières dunes ou garrigues bien ouvertes. Elle affectionne les milieux fraîchement perturbés par des travaux ou le passage du feu. Elle se rencontre autant sur sols argileux que sableux.¹⁰

⁵ M. A. Al-Yahya, I. Muhammad, H. H. Mirza, S. F. El-Ferally, *Phytother. Res.* **1998**, *12*, 335-339.

⁶ E. Lev, Z. Amar, *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *72*, 191-205.

⁷ Z. Yaniv, A. Dafni, J. Friedman, D. Palevitch, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *19*, 145-151.

⁸ C. Lastra, A. Lopez, V. Motilva, *Planta Med.* **1983**, *59*, 497-501.

⁹ S. Pignatti, *Flora d'Italia*, Edagricole, Bologna, **1982**, vol. 3.

¹⁰ S. Benayache, F. Benayach, H. Dendougui, M. Jay, *Plantes médicinales et phytothérapie*, **1991**, Tome XXV, *4*, 170-176.

La taxonomie de *Dittrichia viscosa*¹¹ est donnée dans le tableau suivant (tableau 1) :

Tableau 1: Taxonomie de *Dittrichia viscosa*

Règne	Plantae
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	<i>Asterales</i>
Famille	<i>Asteraceae</i>
Sous-famille	<i>Asteroideae</i>
Genre	<i>Dittrichia</i>
Espèce	<i>D. viscosa</i>
Synonymie	<i>INULA</i>
Nom commun	INULE, AUNEE VISQUEUSE
Noms vernaculaires	<i>MAGRAMANE, TERHLA</i> ou <i>AMAGRAMANE</i> . (En Afrique du Nord)

I-2- Description botanique de *Dittrichia viscosa*

Plante vivace,¹² à racine pivotante, l'inule visqueuse est dressée, d'assez grande taille (jusqu'à 1.50 mètre) et peut former d'assez vastes populations (photo 1). Ses tiges sont assez ramifiées et pourvues d'un feuillage dense. Avec l'âge, elles deviennent ligneuses et foncées à la base. La plante est collante et très odoriférante, à odeur de camphre. Les feuilles, alternées, allongées à lancéolées, sont insérées directement sur la tige, sans pétioles. La base du limbe des feuilles de la tige semble l'entourer partiellement (feuilles embrassantes). Leur marge est lisse ou dentée, et le sommet aigu. Toute la plante est couverte de poils glanduleux qui libèrent une résine odoriférante et collante.

¹¹ P. FOURNIER, *Livre des plantes médicinales et vénéneuses de France*, Encyclopédie Biologique, 1947.

¹² P. Quezel, S. Santa, *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques Méridionales*, CNRS, 1963, Tome 2, 218-940.



Photo 1: Un champ de *Dittrichia viscosa*

La floraison commence à partir du mois de septembre et comme chez toutes les Asteracées, les fleurs sont regroupées en capitules (d'environ 10-20 mm de diamètre), entourées par un involucre de bractées, qui peuvent être en partie membraneuses et ciliées.

Chez *Dittrichia viscosa*, on trouve deux types de fleurs : des fleurs à pétales soudées en languettes jaunes (fleurs ligulées) à l'extérieur du capitule, et des fleurs en tubes (fleurs tubulées), jaune orangé au centre du capitule (photo 2).



Photo 2: Les deux types de fleurs de *Dittrichia viscosa*

Dittrichia viscosa est connue aussi par son intérêt apicole et elle est réputée être un "insecticide végétal" qui combat la mouche de l'olivier.

Dans la suite de ce chapitre nous donnons une description phytochimique ainsi qu'une étude des propriétés pharmacologiques de *Dittrichia viscosa*.

II-Description phytochimique de *Dittrichia viscosa*

L'espèce de *Dittrichia viscosa* est riche en métabolites secondaires. Ces derniers ont fait l'objet de plusieurs travaux. Nous citons ici les différents constituants de *Dittrichia viscosa* regroupés suivant les catégories structurales suivantes: terpénoïdes, flavonoïdes, phenylpropanoïdes et polycétides.

II-1- Terpénoïdes

Les terpènes sont des hydrocarbures naturels, de structure soit cyclique soit à chaîne ouverte : leur formule brute est $(C_5H_x)_n$ dont le x est variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule et n peut prendre des valeurs (1-8) sauf dans les polyterpènes où il peut atteindre plus de 100 (le caoutchouc). La molécule de base est l'isoprène de formule C_5H_8 .

Le terme terpénoïde désigne un ensemble de substances présentant le squelette des terpènes avec une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide, lactone, etc.)

II-1-1- Monoterpènes

Le groupe de Shtacher a réussi à isoler pour la première fois des dérivés monoterpéniques du 3-méthoxy-*p*-cymen-7-ol: **L1**, **L2** et **L3** à partir de l'extrait de la racine de *Dittrichia viscosa*.¹³ Ensuite, Bohlmann *et al.* ont isolé un dérivé du thymol **L4** de ces mêmes extraits (Figure 1).¹⁴

¹³ G. Shtacher, Y. Kashman, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 1343-1349.

¹⁴ F. Bohlmann, R. K. Gupta, *Phytochemistry*, **1982**, 21, 1443-1445.

Les feuilles fraîches de *Dittrichia viscosa* contiennent l'eucalyptol **L5**, ce qui explique les propriétés apaisantes et antiseptiques attribuées à la plante (Figure 1).¹⁵

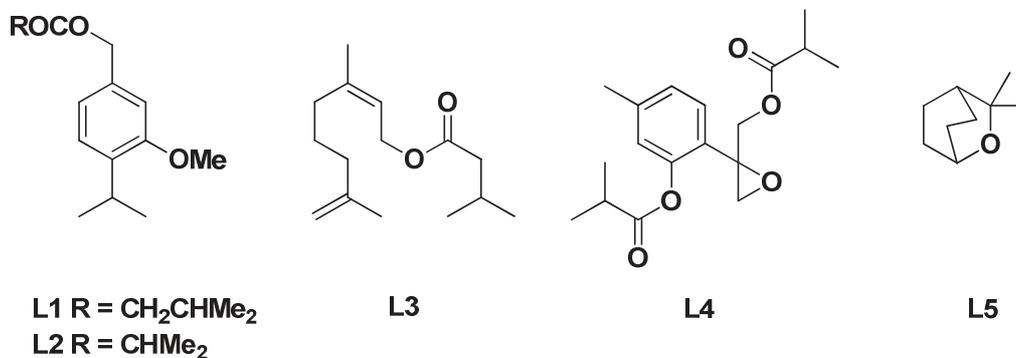


Figure 1: Monoterpènes extrait à partir des racines et feuille de *Dittrichia viscosa*

L'huile essentielle de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa* a été aussi étudiée, les principales molécules isolées de cette huile sont: le bornéol **L6** (25.2 %), l'acétate de bornyle **L7** (19.5 %), l'acétate d'isobornyle **L8** (22.5 %)¹⁶ et le carvacrol **L9** (18.6 %) (Figure 2).¹⁷

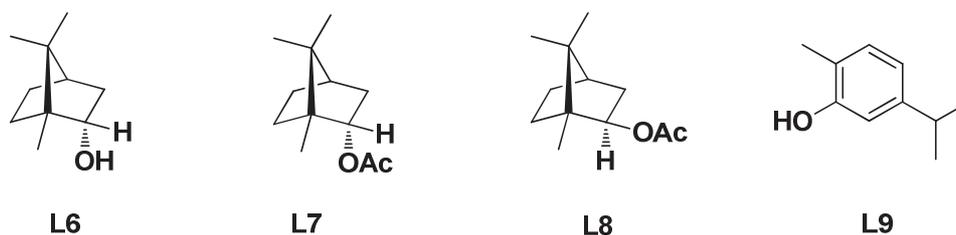


Figure 2: Monoterpènes extrait à partir de l'huile essentielle de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa*

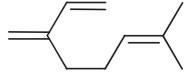
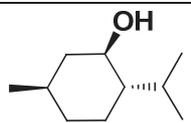
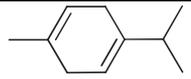
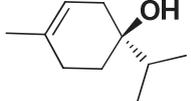
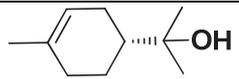
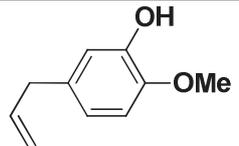
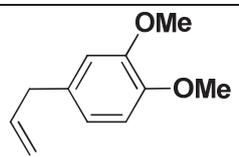
¹⁵ L. Lauro, C. Rolih, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **1990**, *66*, 829-834.

¹⁶ M. J. Perez-Alonso, A. Velasco-Negueruela, M. E. Duru, M. Harmandar, M. C. G. Vallejo, *Flavour Fragr. J.*, **1996**, *11*, 349-351.

¹⁷ C. Karamenderes, U. Zeybek, *J. Fac. Phar. Istanbul Univ.*, **2000**, *33*, 1-5.

Les équipes de Mueller-Riebau¹⁸ et Grande¹⁹ ont aussi étudié l'huile essentielle de *Dittrichia viscosa*, leurs études ont montré que cette huile contient aussi les structures suivantes (Tableau 2).

Tableau 2: Monoterpènes extrait à partir de l'huile essentielle de *Dittrichia viscosa*

Référence	Nom	Structure
L10	La linalool	
L11	le β -myrcène	
L12	le menthol	
L13	le γ -terpinène	
L14	le <i>p</i> -mentha-1,5-diène-8-ol	
L15	le terpinen-4-ol	
L16	le α -terpinéol	
L17	l'eugénol	
L18	le méthyleugénol	

¹⁸ F. Mueller-Riebau, B. Berger, O. Yegen, *J. Agric. Food Chem.*, **1995**, 43, 2262-2266.

¹⁹ M. Grande, I. S. Bellido, P. Torres, F. Piera, *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1074-1079.

II-1-2- Sesquiterpènes

Il s'agit de la classe la plus diversifiée des terpènes puisqu'elle contient plus de 3000 molécules. Les sesquiterpènes se divisent en plusieurs catégories structurales: non cyclique, monocyclique, bicyclique, tricyclique et polycyclique.

II-1-2-1- Sesquiterpènes non cycliques

L'huile essentielle de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa* est très riche en produits sesquiterpéniques comme le nérolidol **L19**, les esters **L20-L24**, les diols **L25** et **L26**.¹⁹ D'autres dérivés sesquiterpéniques ont été isolés tels que le β -farnésène **L27**²⁰ et le fokienol **L28** (Figure 3).²¹

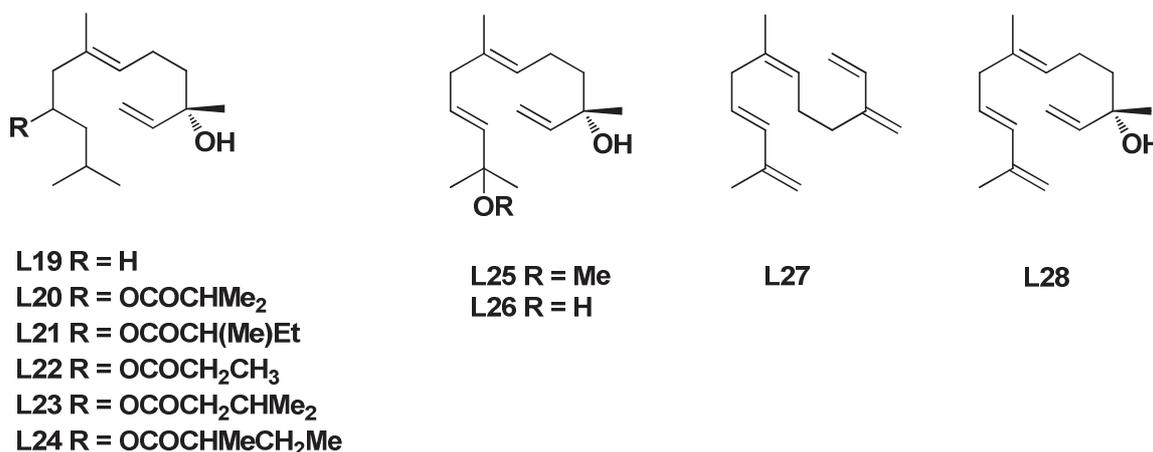


Figure 3: Exemple de sesquiterpènes non cycliques

II-1-2-2- Sesquiterpène bicycliques

Plusieurs études ont montré que l'huile essentielle de *Dittrichia viscosa* contient aussi des sesquiterpènes bicycliques, comme le globulol **L29** (15.0 %) extrait par la méthode de CO₂ supercritique dans les conditions de 90 bars de pression et une température de 50 °C,²² le chamazulène **L30** et le 1,4-diméthylazulène **L31** (Figure 4).²³

²⁰ J. Chahboun, H. Casabianca, V. Jeannot, *Riv. Ital. EPPOS.*, **1998**, 701-707.

²¹ A. Chamacho, A. Fernandez, C. Fernandez, J. Altarejos, R. Laurent, *Riv. Ital. EPPOS.*, **2000**, 29, 3-8.

²² B. Marongiu, A. Piras, F. Pani, S. Porcedda, M. Ballero, *Flavour Fragr. J.*, **2003**, 18, 505-509.

²³ B. Chiarlo, *Boll. Chim. Farm.*, **1968**, 107, 370-382.

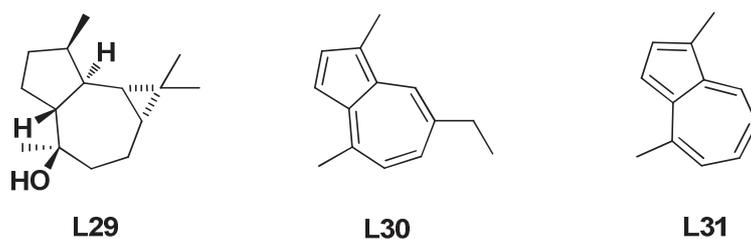


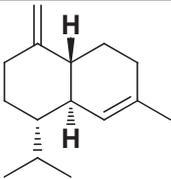
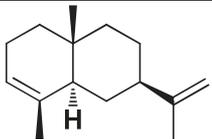
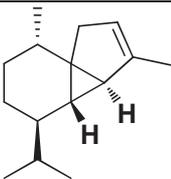
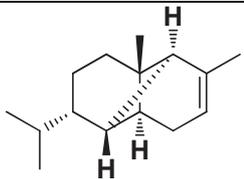
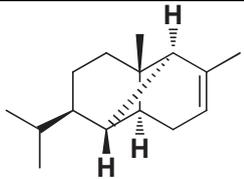
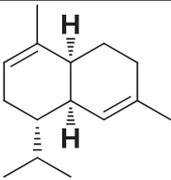
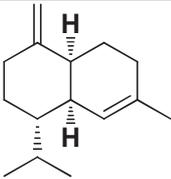
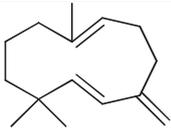
Figure 4: Exemple de sesquiterpènes bicycliques

Par ailleurs, d'autres sesquiterpènes bicycliques ont été isolés aussi de l'huile essentielle de *Dittrichia viscosa* (Tableau 3).^{14, 20, 24}

Tableau 3: Série de sesquiterpènes bicycliques

Référence	Nom	Structure
L32	le γ -curcumène	
L33	l' α -caryophyllène	
L34	le β -caryophyllène	
L35	l'oxyde de caryophyllène	
L36	le δ -cadinène	

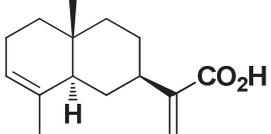
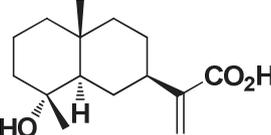
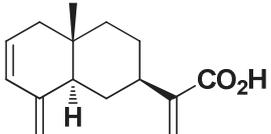
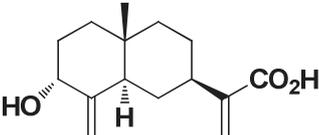
²⁴ G. Cum, A. Spadaro, R. Gallo, M. Rossitto, *Essenze Derivati Agrumari*, **2001**, 71, 151-170.

L37	le γ -cadinène	
L38	l' α -selinène	
L39	l' α -cubebène	
L40	l' α -copaène	
L41	l' α -ylangène	
L42	l' α -muurolène	
L43	le γ -muurolène	
L44	le γ -humulène	

II-1-2-3- Les acides sesquiterpéniques

L'acide α -costique²⁵ est considéré comme le premier produit isolé à partir de l'extrait de l'éther de pétrole des feuilles de *Dittrichia viscosa*, ce produit a montré une activité antiparasitaire.²⁶ D'autres acides sesquiterpéniques ont été aussi isolés (Tableau 4).^{18,27,28,29,30,31,32,33,34}

Tableau 4: Acides sesquiterpéniques de *Dittrichia viscosa*

Référence	Nom	Structure
II-1	L'acide α -costique	
II-2	L'acide ilicique	
L45	L'acide dihydrocostique	
L46	L'acide 3 α -hydroxycostique	

²⁵ G. Shtacher, Y. Kashman, *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 1221-1223.

²⁶ a) C. Susplugas, G. Balansard, J. Julien, M. Gasquet, P. Timon-David, J. C. Rossi, *Herba Hungarica.*, **1980**, *19*, 19-33; b) P. Azoulay, J. P. Reynier, G. Balansard, M. Gasquet, P. Timon-David, *Pharm. Acta Helv.*, **1986**, *61*, 345-352.

²⁷ a) W. Herz, H. Chikamatsu, L. R. Tether, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1632-1634; b) T. A. Geissman, F. P. Toribio, *Phytochemistry*, **1967**, *6*, 1563-1567; c) F. P. Toribio, T. A. Geissman, *Phytochemistry*, **1969**, *8*, 313-314; d) P. Barbetti, I. Chiappini, G. Fardella, A. Menghini, *Planta Medica.*, **1985**, *5*, 471-472.

²⁸ P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, A. Menghini, *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 2987-2989.

²⁹ A. Ulubelen, S. Oksuz, N. Goren, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 1223-1224.

³⁰ A. Rustaiyan, J. Jakupovic, T. V. Chau-Thi, F. Bohlmann, A. Sadjadi, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 2603-2606.

³¹ M. H. Abu Zarga, E. M. Hamed, S. S. Sabri, W. Voelter, K. Zeller, *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 798-800.

³² J. F. Sanz, C. Ferrando, J. A. Marco, *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3653-3655.

³³ M. H. Abu Zarga, S. S. Sabri, E. M. Hamed, M. A. Khanfar, K. Zeller, Atta-ur-Rahman, *Nat. Prod. Res.*, **2003**, *17*, 99-102.

³⁴ G. Fontana, S. La Rocca, S. Passannanti, M. P. Paternostro, *Nat. Prod. Res.*, **2007**, *21*, 824-827.

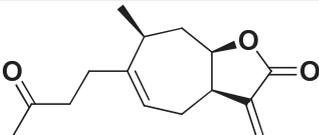
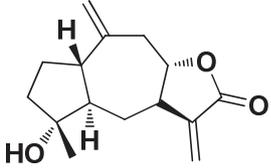
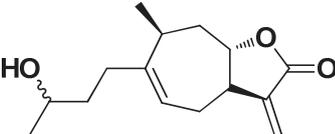
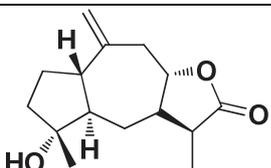
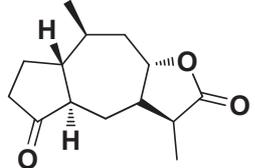
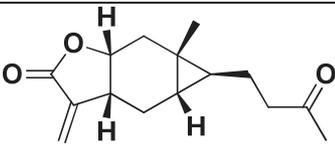
L47	L'acide 2 α -hydroxy-3,4-déhydro- α - costique	
L48	L'acide β -costique	
L49	L'acide γ -costique	
L50	L'acide viscique	
L51	L'acide viscosique	
L52	L'acide 2-oxo- α -costique	
L53	L'acide 2 α -isobutyrate- α -costique	
L54	L'acide 3 β -hydroxyilicique	
L55	L'acide 3 α -hydroxyepiilicique	
L56	L'acide 2 α -hydroxyilicique	

L57	L'acide 9 β -hydroxy-2-oxoisocostique	
L58	L'acide 2,5-peroxy-eudesma-3,11(13)-diène-12-oïque	
L59	L'acide 4 β -hydroxy-5 α H-eudesma-2,11(13)-diène-12-oïque	
L60	L'acide méthoxy-5 α -H-eudesma-3,11(13)-diène-12-oïque	
L61	L'acide 1 β -hydroxyilicique	
L62	L'acide 2 β -hydroxyilicique	
L63	L'acide 2,5- dihydroxyisocostique	
L64	L'acide 2,3-dihydroxycostique	

II-1-2-4- Lactones sesquiterpéniques

La partie aérienne de *Dittrichia viscosa* contient également des sesquiterpènes de la famille des lactones (Tableau 5).^{32,35,36,37}

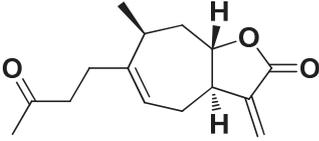
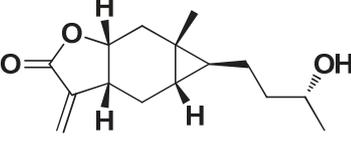
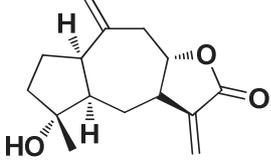
Tableau 5: Lactones sesquiterpéniques extraites à partir de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa*

Référence	Nom	Structure
II-3	La tomentosine	
L65	L'inuviscolide	
L66	La 2-desacetyl xantuminol (4H-tomentosine)	
L67	La 11 α ,13-dihydroinuviscolide	
L68	La 11 α H,13-dihydroconfertine	
L69	La carabrone	

³⁵ F. Bohlmann, H. Czerson, S. Schoeneweiss, *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 1330-1334.

³⁶ W. M. Daniewski, W. Kroszczyński, E. Bloszyk, B. Drozd, J. Nawrot, U. Rychlewska, M. Budesinsky, M. Holub, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1986**, *51*, 1710-1721.

³⁷ A. Rustaiyan, J. Jakupovic, T.V. Chau-Thi, F. Bohlmann, A. Sadjadi, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 2603-2606.

L70	La dihydroxanthatine	
L71	La 4-dihydrocarabrone	
L72	La 1-epi inuviscolide	

Des dérivés des germacranolides ont été extraits aussi des racines de *Dittrichia viscosa*: les ineupatorolides **L73-L77**, l'iso-butyrate, le valérate et l'iso-2-méthyl butyrate ditrichiolide **L78-L80**.²⁴ En revanche, le tayunine **L81** a été isolée à partir des feuilles et présente une activité antifongique (Figure 5).³⁸

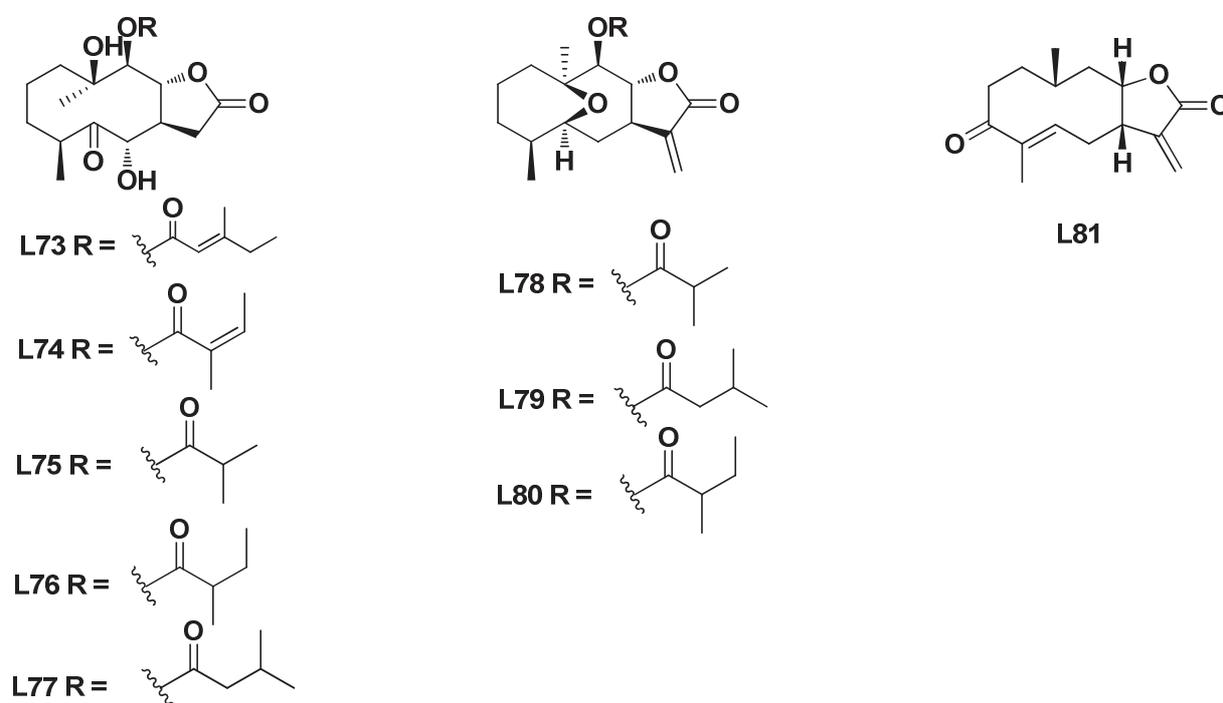


Figure 5: Dérivés des germacranolides extraits à partir de *Dittrichia viscosa*

³⁸ M. Maoz, Y. Kashman, I. Neeman, *Planta Medica.*, **1999**, *65*, 281-282.

D'autres lactones sesquiterpéniques ont été également isolées de *Dittrichia viscosa* comme la santonine **L82**, l'helenine **L83**³⁹ et le naphtho [2,3-*b*] furanne-2 (3*H*)-one **L84** (Figure 6).²⁰

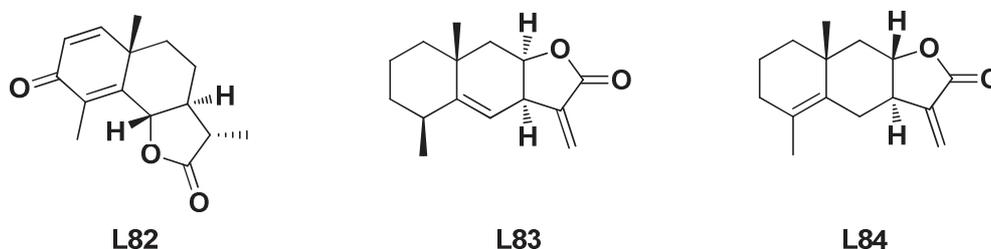


Figure 6: Exemples d'autres lactones sesquiterpéniques

II-1-2-5- Autres dérivés sesquiterpéniques

En 1987, Rustaiyan *et al*³⁷ ont isolé de *Dittrichia viscosa* le cétoacide **L85**, alors que l'équipe de Chahboun *et al*²⁰ a décrit son isomère acide ciperanique **L86**, ainsi que d'autres sesquiterpènes comme le germacrène **L87** et le (-)-ciperene **L88** (Figure 7).

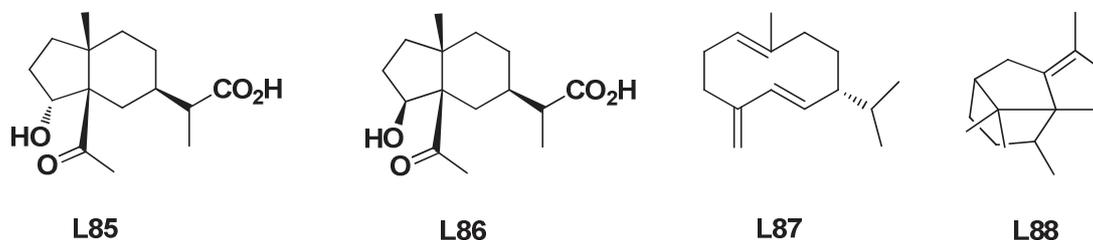


Figure 7: Exemples d'autres dérivés sesquiterpéniques

II-1-3- - Triterpènes et stérols

Des études faites par les équipes de Grande et Cum ont montré que l'extrait acétonique de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa* est constitué de plusieurs composés triterpéniques comme l'acétate de damaradiénile **L89**, le friedeline **L90**, le 3β-hydroxyfriedelane **L91**, le 3β-monoacétate triterpenoïdes **L92**, les esters de faradiols **L93** et les esters de calenduladiol **L94** (Figure 8).^{24,40}

³⁹ P. Azoulay, J. P. Reynier, G. Balansard, M. Gasquet, *Pharm. Acta Helv.*, **1986**, *61*, 345-352.

⁴⁰ M. Grande, P. Torres, F. Piera, I. S. Bellido, *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 1826-1828.

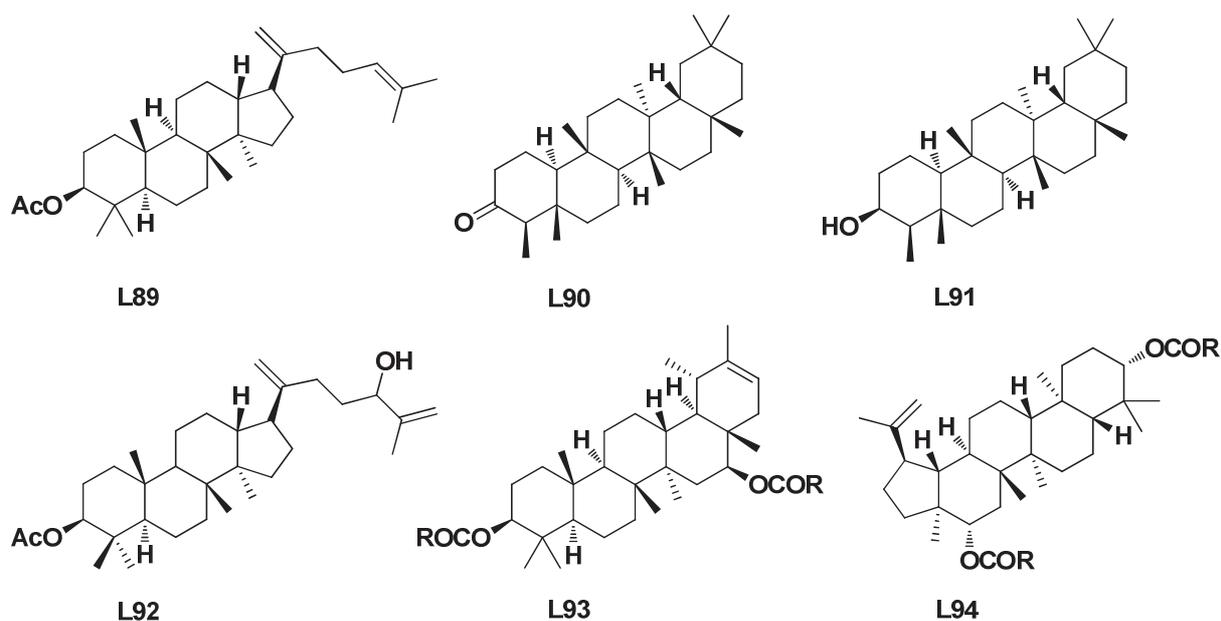


Figure 8: Série de triterpènes issus de l'extrait acétonique de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa*

Des travaux de recherche réalisés antérieurement sur les feuilles de *Dittrichia viscosa* ont permis d'isoler une série de stérols (Figure 9) : le ψ - taraxastérol **L95**, l'acétate de ψ -taraxastérol **L96**,⁴¹ le taraxastérol **L97** et son acétate **L98**,⁴¹ le (-)- β -sitostérol **L99** et son glucoside **L100**,³¹ le stigmastanol **L101** et le stigmastérol **L102**.⁴²

⁴¹ S. Oksuz, *Planta Medica*, **1976**, 29, 343-345.

⁴² F. Simoes, J. Nascimento, *Fitoterapia*, **1990**, 61, 553-554.

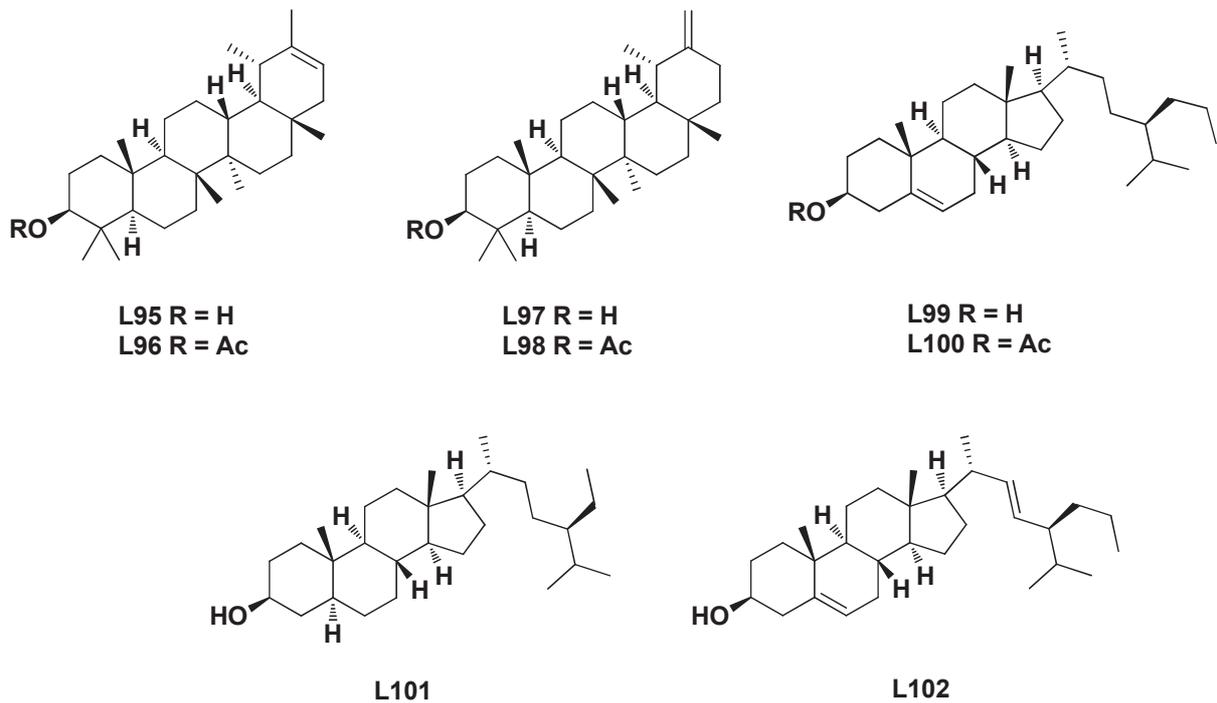


Figure 9: Série de stérols extraits à partir des feuilles de *Dittrichia viscosa*

II-2- Flavonoïdes

Le terme « flavonoïde » désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont considérés comme les pigments quasiment universels des végétaux. Tous les flavonoïdes (plus de 4000) possèdent le même élément structural de base, à savoir l'enchaînement 2-phénylchromane (Figure 10).

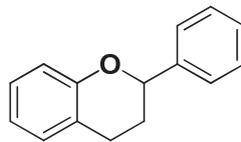


Figure 10: 2-phénylchromane

Les flavonoïdes comme les terpénoïdes, sont très répondeu chez *Dittrichia viscosa*, en particulier dans les extraits obtenus à partir de la partie aérienne de la plante. Dans les années 1977, l'équipe d'Oksuz a réussi à isoler la quercétine **L103**, la 3-méthoxyquercétine **L104**, la 3-méthoxyquercétin-7-glucoside **L105** à partir de l'extrait des fleurs de *Dittrichia viscosa*.⁴³

⁴³ S. Oksuz, *Planta Medica*, **1977**, *31*, 270-273.

S'en sont suivis les travaux de Taillade qui a réussi à extraire le 4-méthoxykaenferol **L106**.⁴⁴ Quelques années plus tard, l'équipe de Chiappini a isolé le 3,3'-diméthoxyquercetine **L107** et le 2,3-dihydro-7-méthoxykaenferol **L108**⁴⁵ (Figure 11).

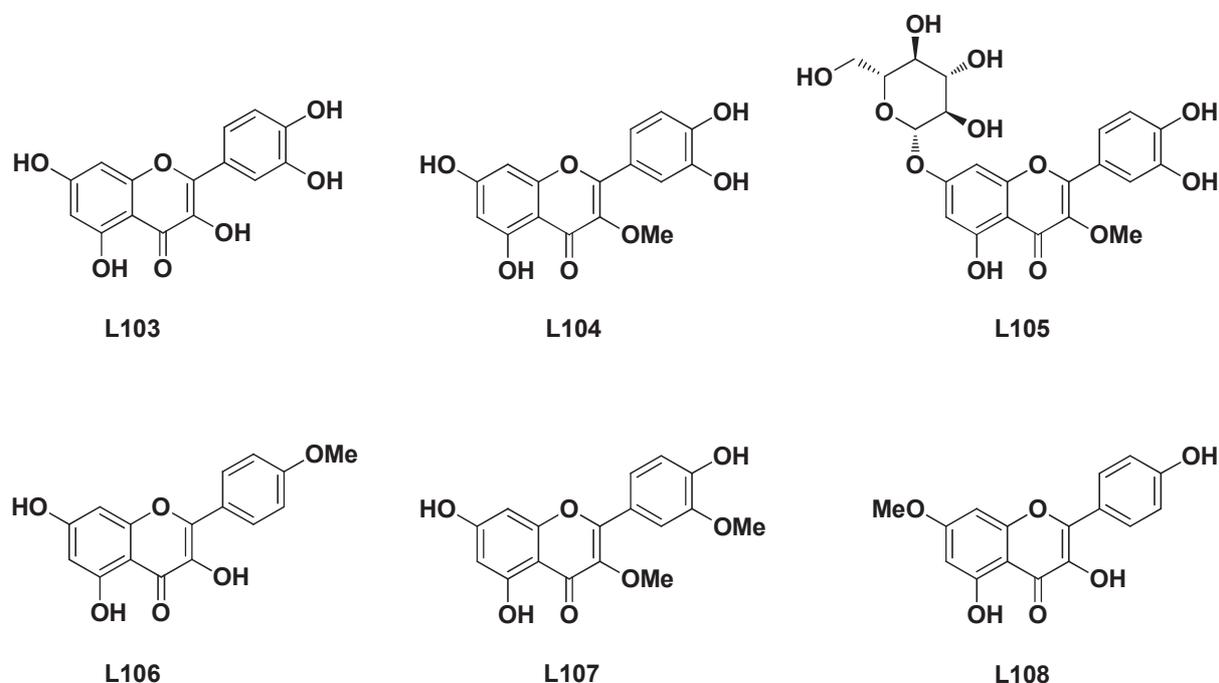


Figure 11: Première série de flavonoïdes isolés de *Dittrichia viscosa*

De leur côté, en 1985, Grande *et al* ont extrait à partir de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa* six composés flavonoïdiques: le 3-*O*-acétyl padmatine **L109**, le padmatine **L110**, l'apigénine **L111**, le 7-méthoxylapigénine **L112**, la naringénine **L113** et le 3-*O*-acétyl-7-*O* méthylaromadendrine **L114** (Figure 12).⁴⁶

⁴⁴ C. Taillade, P. Susplugas, G. Balansard, *Plantes Medicinales et Phytotherapie*, **1980**, 14, 26-28.

⁴⁵ I. Chiappini, G. Fardella, A. Menghini, C. Rossi, *Planta Medica*, **1982**, 44, 159-161.

⁴⁶ M. Grande, F. Piera, A. Cuenca, P. Torres, I. S. Bellido, *Planta Medica*, **1985**, 5, 414-419.

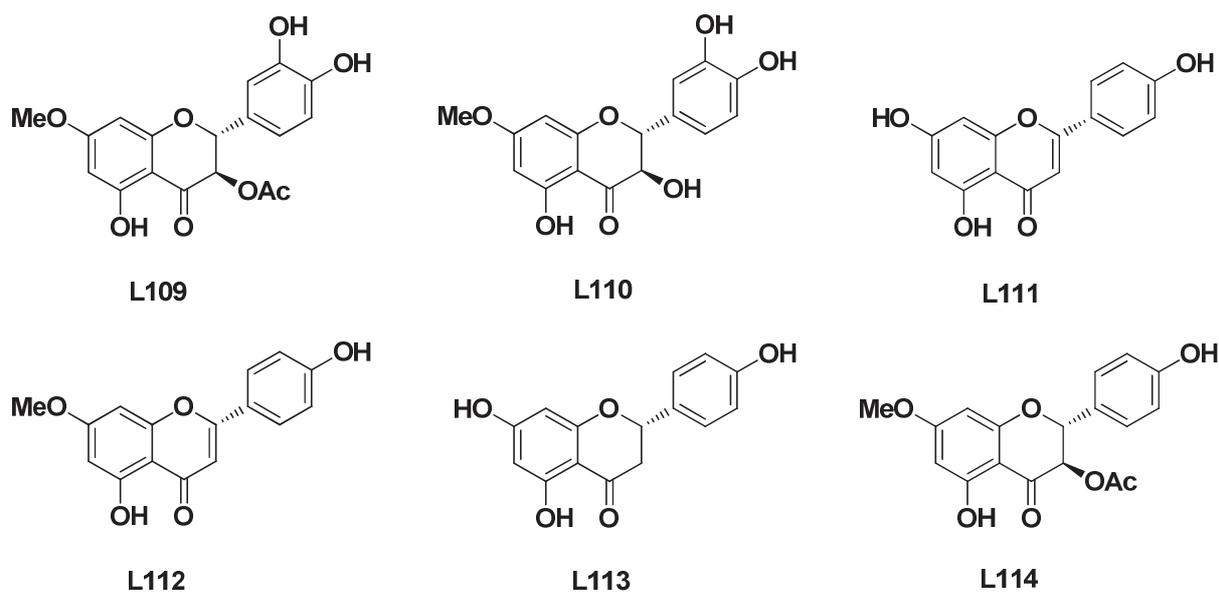


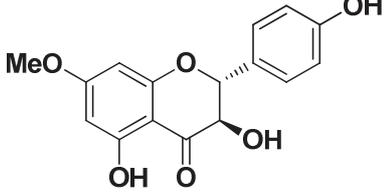
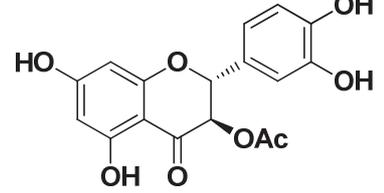
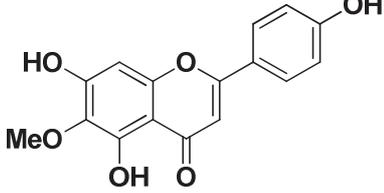
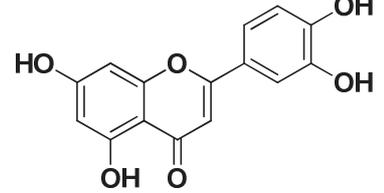
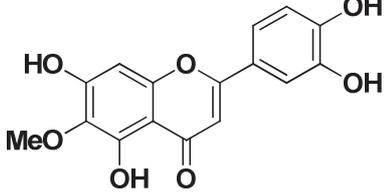
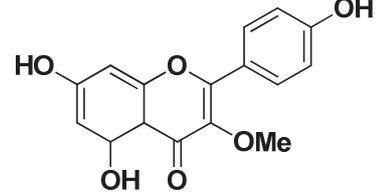
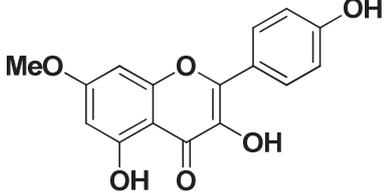
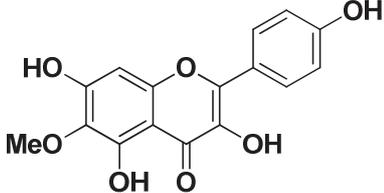
Figure 12: Série de flavonoïdes isolés par l'équipe de Grande

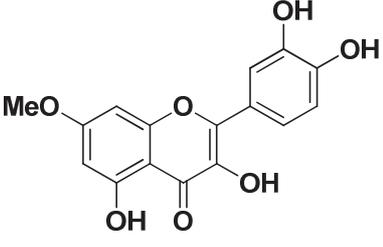
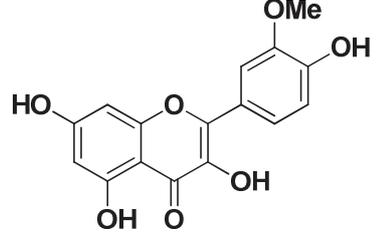
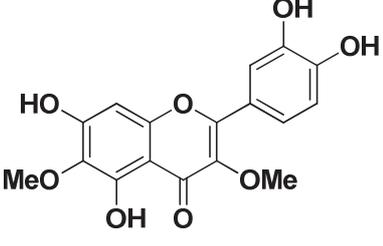
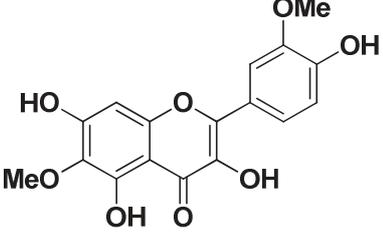
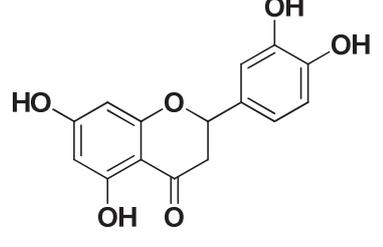
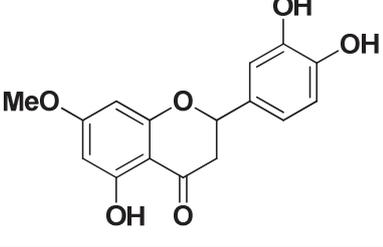
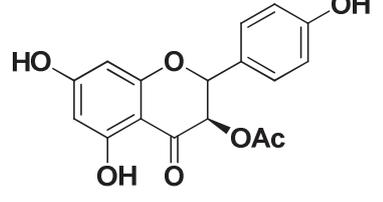
D'autres travaux ont permis de caractériser un grand nombre de dérivés flavonoïdiques (Tableau 6).^{29, 31, 47}

Tableau 6: Autres exemples de flavonoïdes isolés de *Dittrichia viscosa*

Référence	Nom	Structure
L115	Le 3-acétolyhesperitine	
L116	Le 3,7,4-triméthoxyquercétine	
L117	Le sakuranétine	

⁴⁷ E. Wollenweber, K. Mayer, J. N. Roitman, *Phytochemistry*, **1991**, 30, 2445-2446.

L118	Le 7-méthoxyaromadendrine	
L119	Le 3-O-acétyl taxifoline	
L120	L'hispiduline	
L121	La lutéoline	
L122	La népétine (6-méthoxyluteoline)	
L123	L'isokaempferide	
L124	Le rhamnocitrine (7-méthoxykaempferol)	
L125	Le 6-méthoxykaempferol	

L126	Le rhamnetin (7-méthoxyquercetine)	
L127	L'isorhamnétin (3'-méthoxyquercetine)	
L128	Le 3,6-diméthoxyquercetagine	
L129	Le 6,3' diméthoxylquercetagine	
L130	L'ériodictyol	
L131	Le 7-méthoxyériodictiol	
L132	Le dihydroflavonol-3-O-acétyl aromadendrine	

Parallèlement, d'autres dérivés flavonoïdiques ont été isolés et caractérisés à partir des extraits d'acétate d'éthyle de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa*¹⁰: le 6,3'-diméthoxylutéoline **L133**, le tomentine (3,7-diméthoxyquercetagenine) **L134**, le 3,6,3'-triméthoxyquercetagenine **L135**, le 3-*O*-glucoside de quercétine **L136** et le 7-*O*-β-D-glucoside de quercétine **L137** (Figure 13).

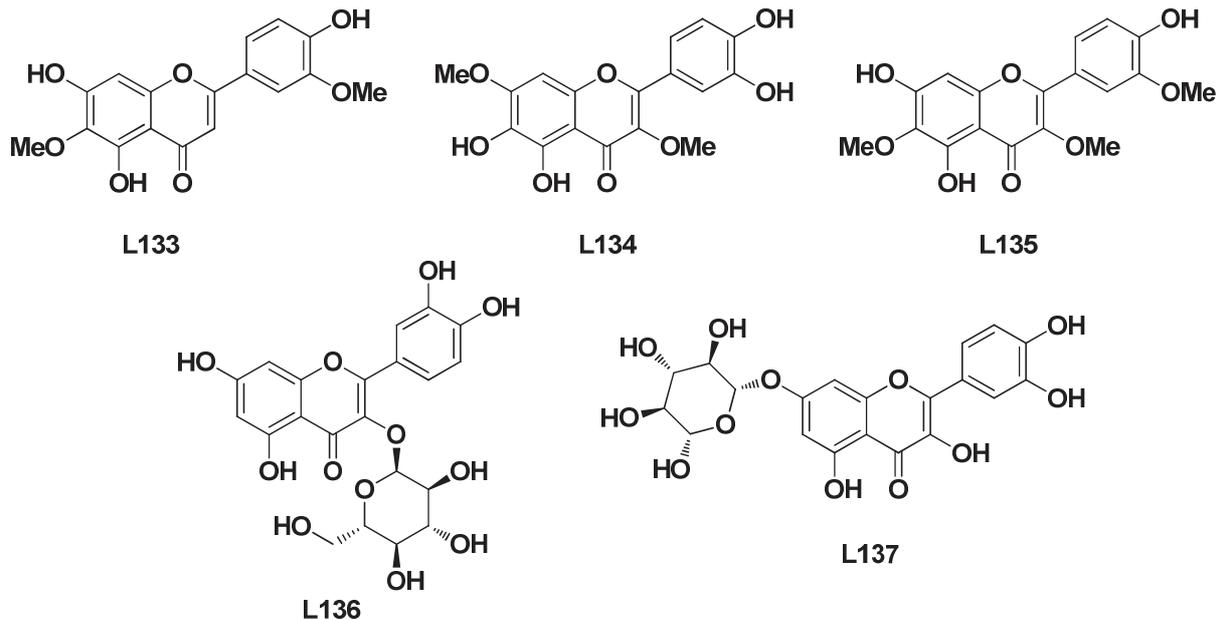


Figure 13: flavonoïdes isolés à partir des extraits d'acétate d'éthyle de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa*

II-3- Phénylpropanoïdes

Des dérivés phénylpropanoïdiques ont été isolés à partir de l'extrait des inflorescences de *Dittrichia viscosa*: le cinnamaldéhyde **L138** par Grande *et al*⁴⁶ et l'acide caféique **L139** et l'acide chlorogénique **L140** par Alarcon *et al* (Figure 14).⁴⁸

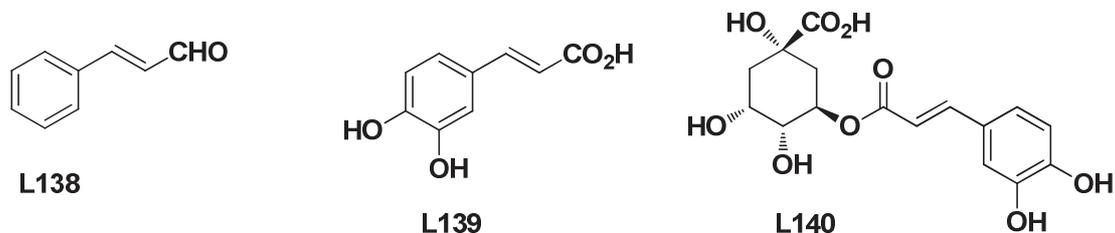


Figure 14: Dérivés phénylpropanoïdiques isolés de *Dittrichia viscosa*

⁴⁸ C. Alarcon de la Lastra, M. J. Martin, F. Delgado, E. Marhuenda, M. Menendez, *Plantas Medicinales et Phytotherapie*, **1988**, 22, 11-16.

II-4- Polycétides

Plusieurs polycétides ont été caractérisés dans des extraits de *Dittrichia viscosa* tels que le 4-hydroxyphenyléthanol **L141**,⁴¹ des acides myristique, palmitique, stéarique, oléique et linoléique⁴⁹ et du résorcinol **L142** (Figure 15).⁵²

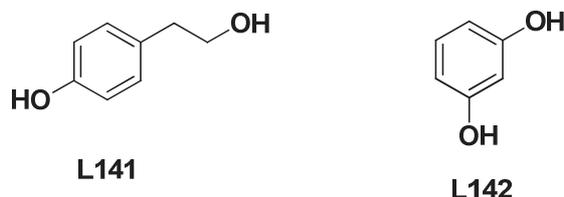


Figure 15: Exemples de polycétides extraits de *Dittrichia viscosa*

III- Propriétés pharmacologiques de *Dittrichia viscosa*

Dittrichia viscosa est une plante ancienne, qui a déjà été utilisée au moyen âge pour ses vertus médicinales très variées.¹¹ Les études phytochimiques et biologiques ont démontré son efficacité dans le traitement de l'arthrite en tant qu'agent anti-inflammatoire, mais aussi des activités antibactériennes, antifongiques et anti-oxydantes.⁵⁰ Au niveau de l'appareil respiratoire, elle agit comme sédatif de la toux et des spasmes bronchiques, c'est un antiseptique certain de l'appareil respiratoire.¹⁰

III-1- Etudes faites sur l'huile essentielle et extraits de *Dittrichia viscosa*

III-1-1- Activité antibactérienne

En 2009, l'équipe de Bssaibis a réalisé une étude sur *Dittrichia viscosa* d'origine marocaine dans le but de confirmer l'activité antibactérienne des différents extraits des feuilles et des fleurs vis-à-vis de trois souches bactériennes d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. Les résultats obtenus montrent que les activités antibactériennes sont en relation avec l'origine de l'extrait (feuille ou fleur), la nature du solvant et la souche testée. En effet, les extraits au méthanol sont les plus actifs, suivis par

⁴⁹ a) B. Chiarlo, I. Trevisani, P. Ambrosetti, *Relata Technica di Chimica e Biologia Applicata*, **1972**, 4, 369- 374; b) G. Cum, A. Spadaro, R. Gallo, M. Rossitto, *Essenze Derivati Agrumari*, **2001**, 71, 151-170.

⁵⁰ a) F. Bssaibis, N. Gmira, M. Meziane, *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn.*, **2009**, 13, 44-55; b) U. Finkelstein, (Avisco Ltd., Israel). *PCT Int. Appl.*, **2005**, 37.

ceux à l'éthanol, puis ceux à l'acétone. La souche *Escherichia coli* a montré la plus grande sensibilité aux différents extraits, suivie par les deux *Staphylocoques*.⁵¹

III-1-2- Activité antimycosique

Les extraits d'éther de pétrole et de méthanol de neuf espèces des plantes libanaises ont été examinés *in vitro* pour leurs activités antimycosiques contre huit mycètes phytopathogéniques. Cette étude montre que l'extrait d'éther de pétrole de *Dittrichia viscosa* a montré une efficacité modérée contre la croissance du mycélium de sept (*Botrytis cinerea*, *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporum f. sp. melonis*, *Phytophthora infestans*, *Rhizoctonia solani*, *Penicillium sp.*, *Verticillium dahlia*) parmi huit champignons testés, avec une efficacité comprise entre 52 et 66%.⁵²

III-1-3- Activité hypoglycémique et hypolipidémique

La partie aérienne de la plante a fait l'objet d'une autre recherche faite par l'équipe de Zeggwagh qui a pu évaluer l'activité hypoglycémique et hypolipidémique d'extraits aqueux de *Dittrichia viscosa* sur le glucose du sang, du plasma, du cholestérol et sur les taux de triglycérides chez les rats normaux et diabétiques. L'étude conclue que l'extrait aqueux de *Dittrichia viscosa* à une dose de 20 mg/Kg possédait une activité hypoglycémique chez les rats normaux et diabétiques. Cependant, aucune activité hypolipidémique n'a été observée. Des administrations par voie orale simples et répétées ont été employées dans cette étude.⁵³

III-1-4- Activité antifongique

En 1992, Yegen *et al* ont rapporté l'activité antifongique de l'huile essentielle de *Dittrichia viscosa* contre quatre espèces de champignons phytopathogènes (*Fusarium moniliforme*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum* et *Phytophthora capsici*). Ce travail a montré que la fraction phénolique de l'huile essentielle est responsable de la toxicité fongique.⁵⁴ Une autre étude sur l'activité antifongique a montré que des extraits d'éther de pétrole de *Dittrichia viscosa* sont efficaces (> 88%) sur l'inhibition de la germination des spores de cinq champignons (*A. solani*, *B. cinerea*, *Cladosporium sp.*, *F. oxysporum f. sp. melonis* et *V. dahlia*).⁵²

⁵¹ F. Bssaibis, N. Gmira, M. Meziane, *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn.*, **2009**, 3, 44-55.

⁵² Y. Abou-Jawdah, H. Sobh, A. Salameh, *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, 50, 3208-3213.

⁵³ N. A. Zeggwagh, M. L. Ouhadi, A. Lemhadri, M. Eddouks, *J. Ethno.*, **2006**, 108, 223-227.

⁵⁴ O. Yegen, B. Berger, R. Heitefuss, *Zeitschrift fuer Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*. **1992**, 99, 349-359.

III-1-5- Activité antiulcère

Par ailleurs des études ont été effectuées sur la capacité des diverses fractions des extraits méthanoïque et d'éther de pétrole de *Dittrichia viscosa* sur la prévention des ulcères gastriques. Elles ont montré la réduction significative des blessures gastriques provoquées par les agents nécrosants et l'augmentation de la production des mucus qui contiennent les glycoprotéines.⁵²

III-1-6- Activité antivirale

Il a été rapporté que l'extrait aqueux de *D. viscosa* montre une activité antivirale contre trois virus différents: HSV-1, VSV et poliovirus de type 1 (50-125 µg/mL).⁵⁵

Dans une autre étude sur l'effet anti-VIH *in vitro* d'extraits de 15 plantes différentes, il a été constaté que seulement l'extrait hydro-alcoolique à 50% de *Hysopp officinalis* et l'extrait aqueux de *Dittrichia viscosa* ont montré des effets inhibiteurs contre le VIH-1 induites dans les cellules MT-2 à des concentrations allant de 50 à 100 µg/ml et de 25 à 400 µg/ml, respectivement. Les deux extraits n'ont montré aucune cytotoxicité appréciable à ces concentrations.⁵⁶

III-1-7- Activité anticancéreuse

Dans une étude de l'équipe de Talib, quarante-quatre extraits de seize plantes traditionnellement utilisées comme agents anticancéreux ont été évalués *in vitro* pour leur activité antiproliférative contre les cellules Hep-2 (larynx carcinoma), MCF-7 (breast epithelial adenocarcinoma) et Vero (african green monkey kidney). Les fractions méthanoïques de *Ononis hirta* (parties aériennes) et *Dittrichia viscosa* (fleurs) étaient les fractions les plus actives contre les cellules MCF-7 avec des CI₅₀ de 27.96 et 15.78 µg / ml respectivement. Cependant, l'extrait chloroformique de *Dittrichia viscosa* a montré une activité antiproliférative moyenne contre la lignée cellulaire Vero avec une valeur d'CI₅₀ de 44.82 µg/ml, alors que l'activité anti proliférative contre la lignée cellulaire Hep-2 n'as pas été déterminée. Les autres extraits ont montré une activité plus faible contre les lignées cellulaires cancéreuses.⁵⁷

⁵⁵ M. J. Abad, J. A. Guerra, P. Bermejo, A. Irurzun, L. Carrasco, *Phytoter. Res.*, **2000**, *14*, 604-607.

⁵⁶ L. M. Bedoya, S. Palomino, M. J. Abad, P. Bermejo, J. Alcami, *Phytother. Res.*, **2002**, *16*, 550-554.

⁵⁷ W. H. Talib, A. M. Mahasneh, *Sci Pharm.*, **2010**, *78*, 33-45.

En 2012, l'équipe de Benbacer a réalisé une étude sur les effets cytotoxiques des extraits méthanoïques de sept différentes plantes. En effet, les cellules de cancer du col utérin SiHa et HeLa ont été traitées avec des extraits végétaux à différentes concentrations allant de 15 à 500 µg/ml pendant 48 heures. La viabilité des cellules a été déterminée par un dosage MTT. Parmi les sept extraits de plantes, l'extrait méthanoïque de *Dittrichia viscosa* et *Retama monosperma* a un effet cytotoxique marquant sur les deux lignées cellulaires SiHa et HeLa avec des valeurs d'CI₅₀ de 54 ± 12 et 99 ± 1 µg/ml dans les cellules SiHa et de 60 ± 8 et 112 ± 4 µg/ml dans les cellules HeLa respectivement.⁵⁸

III-1-8- Activité anti-oxydante

Récemment en 2014, une étude faite par l'équipe de Weiss montre que les extraits des différents tissus végétaux (fleurs, feuilles, tiges et racines) de *Dittrichia viscosa* présentent une importante activité anti-oxydante.⁵⁹

L'activité anti-oxydante a été déterminée en utilisant le test DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl). L'activité anti-oxydante des extraits varie de façon significative, les racines de *Dittrichia viscosa* possèdent le plus fort pouvoir anti-oxydant, suivi par les feuilles, les tiges et les fleurs.

III-2- Etudes faites sur des produits extraits de *Dittrichia viscosa*

III-2-1- Activité anticancéreuse

En 2013, l'équipe de Andolfi a décrit l'acide α-costique ainsi que 4 nouveaux produits isolés de *Dittrichia viscosa* comme des composés possédant des activités phytotoxiques (Figure 16).⁶⁰

L'activité phytotoxique d'inuloxins **L143**, **L144**, **L145** et **L146**, ainsi que celle de l'acide α-costique ont été évaluées contre les deux espèces de plantes parasites: *orobanche crénelée* (*Orobanche crenata*) et le *cuscuta* (*Cuscuta campestris*). Les inuloxins **L143**, **L145** et **L146** sont les plus actifs sur les deux parasites causant jusqu'à 100% d'inhibition de la germination des graines. L'inuloxin **L144** était moins actif sur *Cuscuta* et complètement

⁵⁸ L. Benbacer, N. Merghoub, H. El Btaouri, S. Gmouh, M. Attaleb, H. Morjani, S. Amzazi, M. El Mzibri, **2012**, Rajamanickam Rajkumar, ISBN: 978-953-51-0183-3.

⁵⁹ I.Trimech, E. K. Weiss, V. S. Chedea, D. Marin, A. Detsi, E. Loannou, V. Roussis, P. Kefalas, *Phytochem. Anal.*, **2014**, 25, 421–428.

⁶⁰ A. Andolfi, N. Zermane, A. Cimmino, F. Avolio, A. Boari, M. Vurro, A. Evidente, *Phytochemistry*, **2013**, 86, 112-120.

inactif contre *l'orobanche*. L'acide α -costique a eu un effet suppressif sur la germination des graines de *cuscuta*, mais avait une action stimulante sur la germination des graines d'*orobanche*.

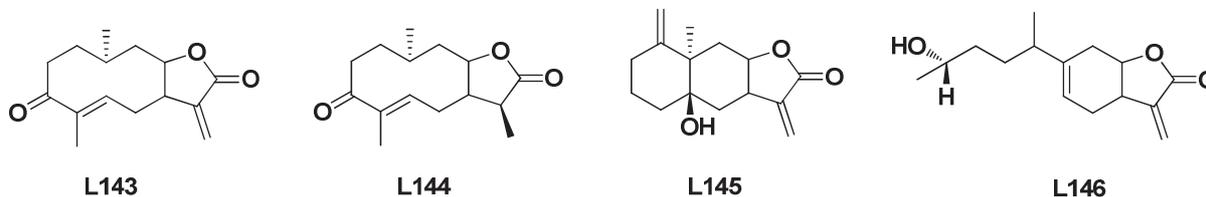


Figure 16: Structure des inuloxins **L143**, **L144**, **L145** et **L146**

Par ailleurs, une étude a été réalisée sur 30 produits extraits de *Dittrichia viscosa*, cette étude montre que parmi les composés testés, quatre flavonoïdes présentaient une activité antiproliférative élevée contre différentes lignées cellulaires. Ces flavonoïdes sont: népétine **L122**, 3-méthoxyquercetin **L104**, le 3,3'-diméthoxyquercetin **L107** et la hispiduline **L120**.

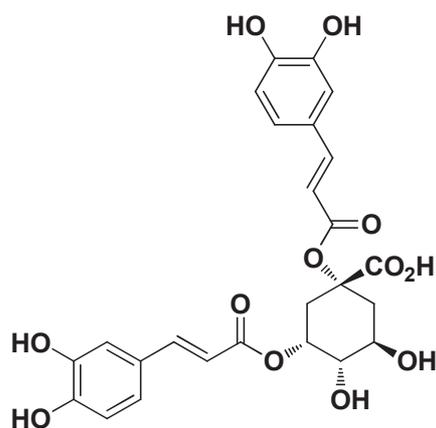
Le composé le plus actif était la népétine **L122**, avec des valeurs d' CI_{50} de 5.87, 11.33 et 103.54 $\mu\text{g/ml}$ contre les cellules MCF-7, Hep-2 et des lignées de cellules Vero, respectivement. L'hispiduline montre également une activité antiproliférative significative contre les lignées cellulaires MCF-7 et Hep-2 avec des valeurs d' CI_{50} de 10.35 et 19.50 $\mu\text{g/ml}$ respectivement. Cependant, son activité antiproliférative contre la lignée cellulaire Vero a été limitée avec une valeur de CI_{50} de 105.48 $\mu\text{g/ml}$. De même les deux produits **L104** et **L107** ont montré une activité antiproliférative élevée contre la lignée cellulaire MCF-7, avec des valeurs d' CI_{50} de 11.23 et 10.11 $\mu\text{g/ml}$ respectivement. Ces deux composés sont également actifs contre la lignée de cellules Hep-2 avec des valeurs d' CI_{50} de 26.12 et 28.01 $\mu\text{g/ml}$ respectivement. D'autre part, la toxicité de ces deux composés a été limitée contre la lignée cellulaire Vero avec des valeurs d' CI_{50} supérieures à 150 $\mu\text{g/ml}$.

La deuxième partie de cette étude, concerne les testes de l'activité antimicrobienne des composés de *Dittrichia viscosa* contre différents micro-organismes pathogènes. Tous les composés étaient inactifs contre *E. coli* et le SARM sauf les composés **L107** et **L122** qui ont inhibé la croissance de SARM à 250 $\mu\text{g/mL}$. Les deux flavonoïdes **L104** et **L107** inhibent *Salmonella typhimurium* à 125 $\mu\text{g/mL}$. D'autre part, la concentration inhibitrice minimale (MIC) du composé **L107** contre *Bacillus cereus* était de 62.5 $\mu\text{g/ml}$, tandis que le produit

L104 inhibe la même bactérie à 125 µg/mL. *Candida albicans* est inhibée seulement par les deux produits **L104** et **L107** à MIC de 250 µg/ml.⁶¹

III-2-2- Activité anti-oxydante

Par la suite l'équipe de Danino a étudié l'activité anti-oxydante de l'acide 1,3-dicaffeoylquinique **L147** (Figure 17) isolé de l'extrait méthanoïque des feuilles de *Dittrichia viscosa* au moyen de deux radicaux ABTS^{•+} et DPPH.⁶²



L147

Figure 17: Acide 1,3-dicaffeoylquinique

Pour le test ABTS^{•+}, l'activité anti-oxydante totale a été mesurée par la capacité du composé **L147** de réduire ABTS^{•+} par rapport aux autres antioxydants connus. L'utilisation de 21 µM du produit **L147** permet la réduction de 80% d' ABTS^{•+} avec une activité plus forte par rapport a celle de la norme (Trolox), avec une valeur d'CI₅₀ de 12 µM et 25 µM respectivement.

Dans la deuxième expérience, il s'agit de déterminer la capacité du produit **L147** à piéger les radicaux libres et de comparer avec ceux de la norme tels que l'acide caféique et la Trolox. Le pouvoir de piégeage des radicaux d'un antioxydant est déterminé par la mesure de la diminution de l'absorbance de DPPH à 517 nm. Sur la base des données obtenues, **L147** (IC₅₀ = 40 µM) avait la plus forte activité anti-radicalaire par rapport à Trolox et l'acide caféique, avec des valeurs CI₅₀ de 50 et 70 µM respectivement.

⁶¹ W. H. Talib, M. H. Abu Zarga, A. M. Mahasneh, *Molecules*, **2012**, *17*, 3291-3303.

⁶² O. Danino, H. E. Gottlieb, S. Grossman, M. Bergman, *Food Res Int.*, **2009**, *42*, 1273–1280.

III-2-3- Activité anti-inflammatoire

Les propriétés anti-inflammatoires de 3 flavonoïdes **L107**, **L114** et **L118** extraits de *Dittrichia viscosa* ont été évaluées *in vivo* et *in vitro* par l'équipe de Hernandez.⁶³

In vivo l'inflammation aigüe a été induite au moyen d'une application topique de 12-*o*-tétradécanoylphorbol 3-acétate (TPA) dans les oreilles des souris ou par injection sous-cutanée de la phospholipase A₂ (PLA₂) dans les pattes des souris. Les composés ont été évalués *in vitro* pour leurs effets sur le métabolisme à la fois de l'acide arachidonique et de la libération et/ou l'activité d'enzymes impliquées dans la réponse inflammatoire telle que l'élastase, la myéloperoxydase (PMO) et la protéine kinase C (PKC).

Les composés les plus actifs *in vivo* contre la PLA₂ oedème de la patte étaient les composés **L118** (ED₅₀= 8 mg/kg) et **L107** (ED₅₀= 18 mg/kg). Par contre, le composé le plus actif contre l'oedème induit par la TPA de l'oreille était le produit **L114** (ED₅₀= 18 µg/oreille) suivi par le produit **L107** (ED₅₀= 205 µg/oreille).

In vitro le produit **L107** est l'inhibiteur le plus puissant de leucotriène (LT) B₄ par la production de neutrophiles péritonéaux du rat (CI₅₀= 9µM). Il est aussi le seul composé qui inhibe directement l'activité de la 5-lipoxygénase (5-LOX). En revanche, le produit **L114** inhibe aussi LTB₄ (CI₅₀= 15µM), mais n'a aucun effet sur l'activité 5-LOX. Le seul composé qui inhibe l'activité de la PLA sécrétion *in vitro* était **L107**. Enfin, aucun des trois composés ne présente des effets sur les activités PMO et PKC.

III-2-4- Activité élastase, cyclooxygénase et phospholipase

L'équipe de Hernandez a montré en 2005 que l'acide dihydrocostique **L45** isolé de l'extrait acétonique de la partie aérienne de *Dittrichia viscosa* inhibe la production de leucotriène B₄ avec une CI₅₀ = 22 µM, alors que le test MTT indique que à 100 µM, l'acide dihydrocostique n'a eu aucun effet toxique sur les cellules.

Dans le dosage de l'élastase humaine, l'acide dihydrocostique a été responsable de l'inhibition de l'activité enzymatique à 100 µM, avec une valeur de CI₅₀ de 43 µM considéré significatif, tandis que le médicament standard 1-antitrypsine a montré 84% d'inhibition à 90 µg/ml.

⁶³ V. Hernandez, M. C. Recio, S. Manez, R. M. Giner, J. Rios, *Life Sciences*, **2007**, *81*, 480–488.

Dans les essais avec la phospholipase A₂ de venin d'abeille, l'acide dehydrocostic a montré une inhibition de 85% à 100 µM, avec une valeur CI₅₀ de 17 µM considéré significatif. Dans le cas de la phospholipase A₂ de *Naja mossambica*, l'effet inhibiteur était nettement plus faible (38% à 100 µM). Le médicament de référence l'acide 4-(4-octadécylphényle)-4-oxobutenoïque (OBBA) affecte légèrement les deux types de phospholipases (33% et 45% d'inhibition respectivement) à 100 µM.⁶⁴

Parallèlement, la même équipe a montré en 2007 que l'inuviscolide **L65** est capable d'inhiber de manière significative la libération de l'élastase leucocytaire humaine de 51% à 100 µM.

Lors d'un essai contre la sécrétoire PLA₂ (sPLA₂) à partir de venin d'abeille, l'inuviscolide a montré une inhibition de 70 % au bout de 2 min, avec une valeur d'IC₅₀ de 80,5 µM, alors que l'effet inhibiteur sur la sPLA₂ de *Naja mossambica* était plus faible.

L'inuviscolide inhibe d'une manière significative la COX-1 à 50 µM (40 %), alors qu'il était inactif sur la forme inductible de la COX-2.⁶⁵

III-2-5- Activité antifongique

Le tayunine germacranolide **L81**, isolé à partir de l'extrait méthanolique des feuilles de *Dittrichia viscosa*, a montré une activité antifongique contre *Microsporium canis* (MIC 10 µg/mL) et *Trichophyton rubrum* (MIC 50 µg/mL).⁶⁶

III-2-6- Activité anti-ulcère

L'activité anti-ulcère des fractions riches en flavonoïdes avec une haute teneur en quercétine **L103** a été étudiée. En effet, 0.05 ml d'acide acétique (20 %) a été injecté dans les rats, ensuite 500 mg de l'extrait étheré de *Dittrichia viscosa*, 100 mg de la quercétine et 100 mg de ranitidine utilisé comme médicament standard ont été administrés successivement par voie orale pendant 7 jours. Par la suite, les estomacs ont été prélevés et les lésions ont subi un examen macroscopique pour mesurer l'indice des ulcères produits. Les résultats de cette étude indiquent que l'extrait étheré a été plus efficace dans la prévention de l'apparition des ulcères et que la quercétine présente une activité anti-ulcérogène qui exerce un effet curatif dans le traitement prolongé.⁶⁷

⁶⁴ V. Hernandez, S. Manez, M. C. Recto, R. M. Giner, J. L. Rios, *Eur. J. pharm Sci.*, **2005**, 26, 162-169.

⁶⁵ S. Manez, V. Hernandez, R. M. Giner, J. Rios, M. C. Recio, *Fitoterapia.*, **2007**, 78, 329–331.

⁶⁶ M. Maoz, Y. Kashman, I. Neeman, *Planta Med.*, **1999**, 65, 281-282.

⁶⁷ a) M. J. Martín, C. Alarcón de la Lastra, E. Marhuenda, B. Jiménez, *Phytother. Res.*, **1988**, 2, 183-186; b) C. Alarcon de la Lastra, A. Lopez, V. Motilva, *Planta Medica.*, **1993**, 59, 497-501.

IV- Conclusion

Au cours de ce chapitre, *Dittrichia viscosa* a été décrite pour sa richesse en terme de métabolites secondaires, d'une part, et ses propriétés biologiques intéressantes, d'autre part. Dans la suite de ce travail, nous avons étudié les différentes transformations chimiques réalisées sur les produits majoritaires extrait de *Dittrichia viscosa*.

**Chapitre 2: Extraction et
valorisation par hemisynthèse des
acides eudesmanes majoritaires de
*Dittrichia Viscosa***

I- Introduction

Au cours de ces dernières années, les sesquiterpénoïdes de type eudesmane et leurs activités biologiques font l'objet de nombreuses études phytochimiques et pharmacologiques, ainsi que des recherches de voies de synthèse et d'hemisynthèse.⁶⁸

Les eudesmanes sont biosynthétisés à partir de farnésyl pyrophosphate,⁶⁹ et environ 1000 eudesmanes naturelles ont été identifiés à partir de la famille des Astéracées, avec différents emplacements des atomes d'oxygènes et différents modèles de clivage. La numérotation des eudesmanes (1, 2-isopropyl-4a, 8-diméthyl décahydronaphtalène) est indiquées dans la figure 18.

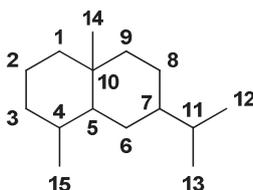


Figure 18: Structure de base d'un produit eudesmane

I-1- Eudesmenes

Ce sont des sesquiterpénoïdes eudesmanes non-oxygénés et ils sont très répandus chez la famille des Astéracées. L'eudesmene **L148** a été isolé de *Ursinia trifida*,⁷⁰ alors que son isomère, 10-épi-eudesma 3,5-diène **L149** a été préparé à partir de santonin (Figure 19).⁷¹ Des synthèses totales d'autres produits eudesmenes ont été rapportées dans la littérature.⁷²

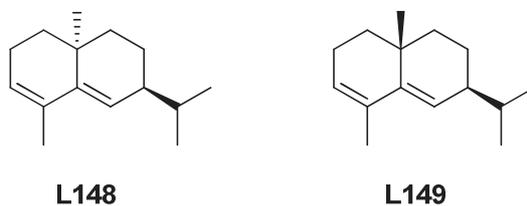


Figure 19: Exemples d'eudesmene

⁶⁸ Q. X. Wu, Y. P. Shi, Z. J. Jia, *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 699–734.

⁶⁹ X. S. Yao, *Natural Pharmic Chemistry, Renmin Weisheng*, **2001**, 222.

⁷⁰ J. Jakupovic, U. Ganzer, P. Pritschow, L. Lehmann, F. Bohlmann, R. M. King, *Phytochemistry*, **1992**, 31, 863.

⁷¹ G. Blay, L. Cardona, B. Garcia, J. R. Pedro, J. J. Sanchez, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10507.

⁷² G. Blay, R. Schrijvers, J. B. P. A. Wijnberg, Ae. de Groot, *J. Org. Chem*, **1995**, 60, 2188.

I-2- Eudesmanes oxygénés

Les eudesmanes oxygénés constituent la principale classe de sesquiterpènes de la famille des Astéracées, et comprennent des alcools, éthers, époxydes, peroxydes, aldéhydes, cétones, acides carboxyliques et des lactones. Les différents groupes fonctionnels sont importants pour déterminer les activités biologiques individuelles des différents sesquiterpènes. Nous citons ci-dessous quelques exemples d'eudesmanes oxygénés.

I-2-1- Eudesmanes hydroxylés

Largement trouvés chez les Astéracées, des exemples sont mentionnés ci dessous selon le nombre d'hydroxyle présent dans la molécule.

I-2-1-1- Eudesmanols

Un grand nombre d'eudesmanols sont décrits dans la littérature tels que: le produit **L149** isolé de *Kleinia pendula*,⁷³ **L150** isolé de *Laggera pterodonta*,⁷⁴ **L151** isolé de *Helichrysum italicum*⁷⁵ et **L152** isolé de *Cassinia subtropica* (Figure 20).⁷⁶

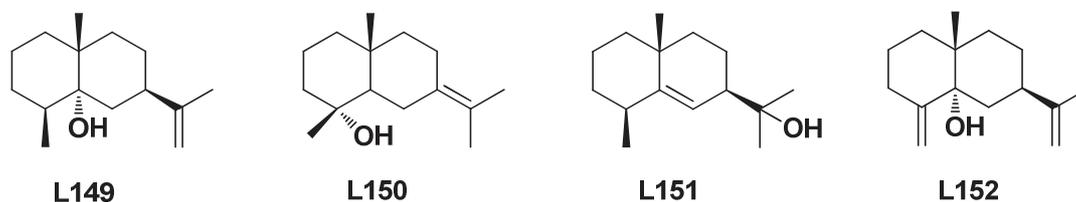


Figure 20: Exemples d'eudesmanols

⁷³ A. H. Elmi, M. H. Farah, E. Fattorusso, S. Magno, L. Mayol, *Phytochemistry*, **1987**, 26, 3069.

⁷⁴ Y. Zhao, J. Yue, Y. He, Z. Lin, H. Sun, *Phytochemistry*, **1997**, 44, 459.

⁷⁵ A. Bianchini, F. Tomi, P. Richomme, A. F. Bernardini, J. Casanova, *Magn. Reson. Chem*, **2004**, 42, 983.

⁷⁶ J. Jakupovic, L. Lehmann, F. Bohlmann, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 3831.

I-2-1-2- Eudesmandiols

Plusieurs travaux ont permis d'extraire les eudesmandiols de différentes plantes: le produit **L153** est isolé d'*Isodon grandifolia*,⁷⁷ **L154** de *Jasonia glutinosa*,⁷⁸ **L155** de *Cassinia uncatata*,⁷⁵ et **L156** de *Laggera alata* (Figure 21).⁷⁹

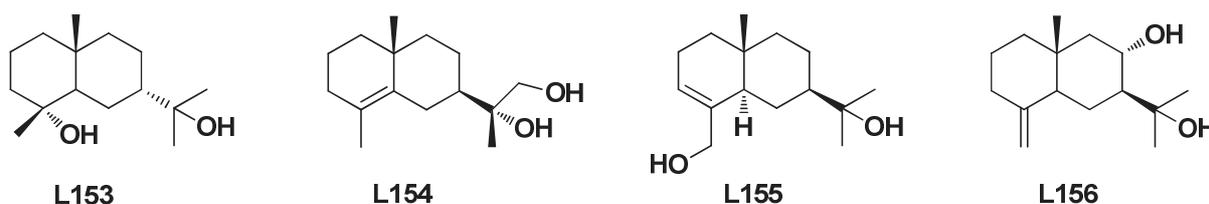


Figure 21: Exemples d'eudesmandiols

I-2-1-3- Eudesmantriols

Parmi les eudesmantriols décrits dans la littérature on peut citer: **L157** isolé de *Saussurea laniceps*,⁸⁰ **L158** d'*Artemisia eriopoda*,⁸¹ **L159** de *Jasonia glutinosa*,⁷⁷ et **L160** de *Pluchea indica* (Figure 22).⁸²

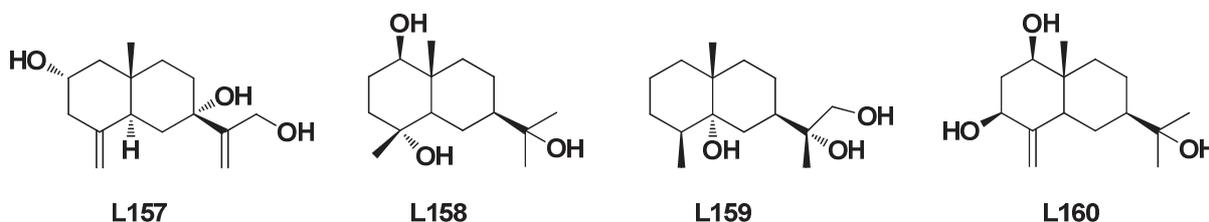


Figure 22: Exemples d'eudesmantriols

I-2-1-4- Eudesmanes polyhydroxylés

Nous citons dans cette catégorie le produit **L161** isolé de l'extrait méthanolique de *Tessaria integrifolia*,⁸³ et **L162** isolé de *Senecio flammeus* (Figure 23).^{84,85}

⁷⁷ S. H. Wu, H. J. Zhang, Z. W. Lin, H. D. Sun, *Phytochemistry*, **1993**, *34*, 1176.

⁷⁸ R. Sanchez-Martinez, L. Villaescusa-Castillo, M. Bernabe, A. N. Diaz-Lanza, *Z. Naturforsch., C: Biosci.*, **2000**, *55*, 693.

⁷⁹ C. Zdero, F. Bohlmann, *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 3097.

⁸⁰ H. B. Wang, H. P. Zhang, Y. Zhou, J. P. Zuo, G. W. Qin, *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 762.

⁸¹ J. F. Hu, S. P. Bai, Z. J. Jia, *Phytochemistry*, **1996**, *43*, 815.

⁸² T. Uchiyama, T. Miyase, A. Ueno, K. Usmanhani, *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 655.

⁸³ M. Ono, C. Masuoka, Y. Otake, Y. Ito, T. Nohara, *Phytochemistry*, **2000**, *54*, 479.

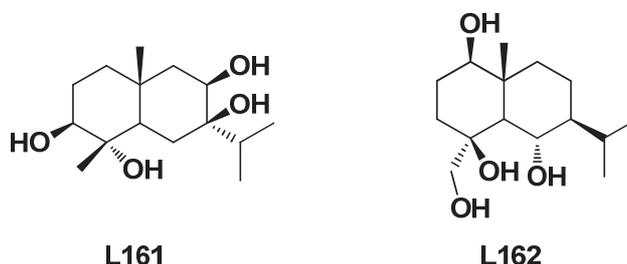


Figure 23: Exemple d'eudesmanes polyhydroxylés

I-2-2- Eudesmanes peroxydes

Les eudesmanes peroxydes ont aussi été identifiés dans plusieurs plantes : le produit **L163** est isolé d'*Aster oharai*,⁸⁶ **L164** d'*Artemisia annua*,⁸⁷ **L165** d'*Artemisia douglasiana*,⁸⁸ et **L166** est isolé de *Calea prunifolia* (Figure 24).⁸⁹

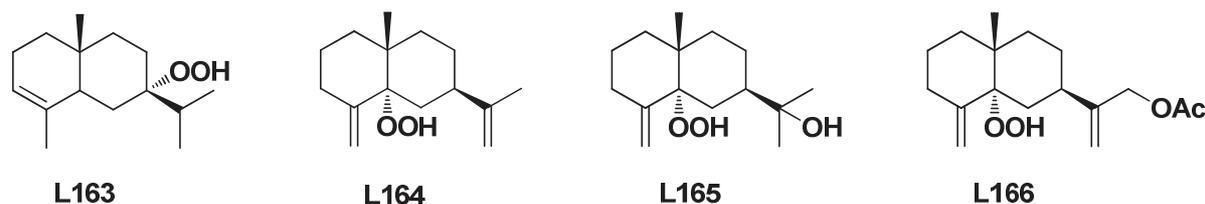


Figure 24: Exemples d'eudesmanes peroxydes

I-2-3- Eudesmanes époxydes

Les Astéracées contiennent aussi des eudesmanes époxydes comme: le produit **L167** isolé de *Liabum floribundum*,⁹⁰ **L168** de *Curculigo capitulata*,⁹¹ et **L169** de *Baccharis dracunculifolia* (Figure 25).⁹²

⁸⁴ J. F. Hu, S. P. Bai, Z. J. Jia, *Chin. Chem. Lett.*, **1996**, 7, 913.

⁸⁵ J. F. Hu, S. P. Bai, Q. X. Zhu, Z. J. Jia, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **1998**, 37, 607.

⁸⁶ S. Z. Choi, S. O. Lee, S. U. Choi, K. R. Lee, *Arch. Pharmacol Res.*, **2003**, 26, 521.

⁸⁷ P. J. Biju, K. Parmod, G. S. R. S. Rao, *ARKIVOC*, **2003**, 88, 103.

⁸⁸ J. Jakupovic, T. V. Chau-Thi, U. Warning, F. Bohlmann, H. Greg, *Phytochemistry*, **1986**, 25, 1663.

⁸⁹ V. Castro, G. Tamayo-Castillo, J. Jakupovic, *Phytochemistry*, **1989**, 28, 2415.

⁹⁰ F. Bohlmann, K. Umemoto, J. Jakupovic, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry*, **1984**, 23, 1800.

⁹¹ N. Li, J. J. Chem, J. Zhou, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2005**, 7, 279.

⁹² P. Weyerstahl, C. Christiansen, H. Marschall, *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1039.

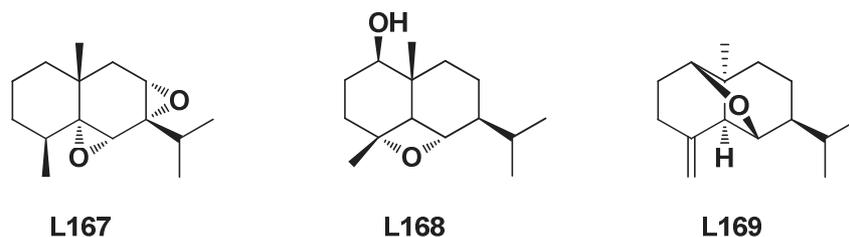


Figure 25: Exemple d'eudesmanes époxydes

I-2-4- Eudesmanes carbonylés et acides carboxyliques eudesmanes

Les eudesmanes carbonylés et les acides carboxyliques eudesmanes sont aussi largement étudiés et rapportés dans la littérature. Le produit **L170** à été trouvé dans *Vernonia glabra*,⁹³ alors que d'autre aldéhydes α,β -insaturés **L171**, **L172** et **L173** ont été identifiés respectivement dans *Cassinia uncata*,⁷⁵ *Tetragonotheca ludoviciana*,⁹⁴ et *Chrysanthemum indicum*.⁹⁵ Par ailleurs, la cétone **L174** a été isolée de *Solidago gigantea*,⁹⁶ **L175** d'*Atractylodes japonica*,⁹⁷ **L176** d'*Artemisia afra*,⁹⁸ et **L177** de *Parthenium argentatum*.⁹⁹ Les acides carboxyliques **L178**, **L179**, **L180** et **L181** sont isolés respectivement de *Laggera pterodonta*,¹⁰⁰ *Helianthus annuus*,¹⁰¹ *Apalochlamys spectabilis*,^{102,103} et *Laggera pterodonta* (Figure 26).⁷³

⁹³ F. Bohlmann, N. Ates, J. Jakupovic, *Phytochemistry*, **1983**, 22, 1159.

⁹⁴ J. Jakupovic, S. Hafez, F. Bohlmann, X. A. Dominguez, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 3881.

⁹⁵ M. Yoshikawa, T. Morikawa, T. Murakami, I. Toguchida, S. Harima, H. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 340.

⁹⁶ D. Kalemba, H. Marschall, P. Brades, *Flavour Fragrance J.*, **2001**, 16, 19.

⁹⁷ K. Hatano, Y. Shoyama, I. Nishiota, *Planta Med.*, **1990**, 56, 131.

⁹⁸ J. Jakupovic, H. Klemeyer, F. Bohlmann, E. H. Graven, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 1129.

⁹⁹ G. T. Maatooq, D. K. Stumpf, J. J. Hoffmann, L. K. Hutter, B. T. Timmermann, *Phytochemistry*, **1996**, 41, 519.

¹⁰⁰ S. Lin, J. Ding, *Yunnan Zhiwu Yanjiu*, **1996**, 18, 349.

¹⁰¹ A. A. Alfatafta, C. Mulin, *Phytochemistry*, **1992**, 31, 4109.

¹⁰² A. A. Ahmed, J. Jakupovic, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3658.

¹⁰³ C. Zdero, F. Bohlmann, R. M. King, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3201.

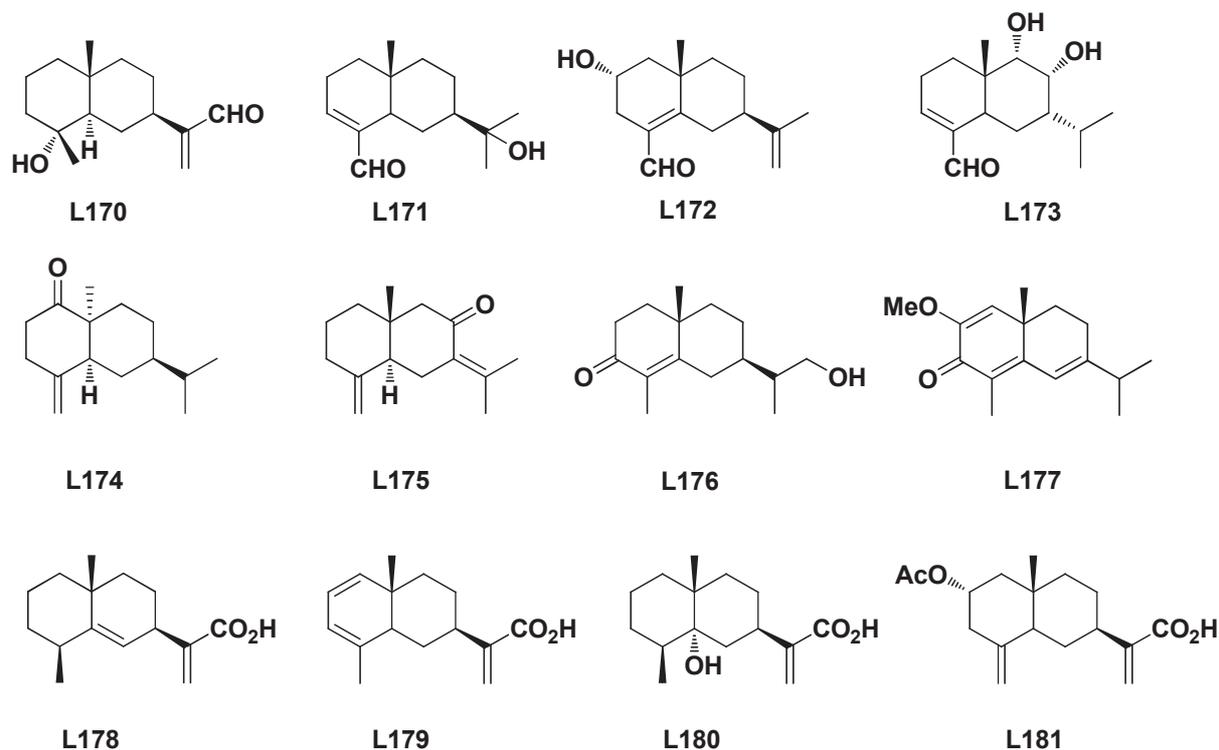


Figure 26: Exemples d' eudesmanes carbonylés et acides carboxyliques eudesmanes

I-2-5- Autres types d'eudesmanes

D'autre types de dérivés d'eudesmanes sont aussi rapportés dans la littérature tels que les eudesmane-12,6-olides,^{104,105,106,107} eudesmane-12,8 olides,^{108,109,110,111} et les secoeudesmanes.^{112,113}

¹⁰⁴ J. A. Marco, J. F. Saenz-Cervera, V. Garcia-Lliso, N. Batlle, *Phytochemistry*, **1997**, *45*, 755.

¹⁰⁵ A. Ruiz-Cancino, A. E. Cano, G. Delgado, *Phytochemistry*, **1993**, *33*, 1113.

¹⁰⁶ A. M. Dawidar, M. A. Metwally, M. Abou-Elzahab, M. Abdel-Mogib, *Pharmazie*, **1990**, *45*, 70.

¹⁰⁷ I. D. Shamyayov, B. Tashkhodzhaev, R. F. Mukhamatkhanova, M. Y. Antipin, *Chem. Nat. Compd.*, **2000**, *36*, 369

¹⁰⁸ K. Hatano, Y. Shoyama, I. Nishiota, *Planta Med.*, **1990**, *56*, 131.

¹⁰⁹ C. Zdero, F. Bohlmann, *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 1653.

¹¹⁰ C. Yang, Y. Zhu, Z. J. Jia, *Aust. J. Chem.*, **2003**, *56*, 621.

¹¹¹ A. G. Over, N. H. Fischer, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 848.

¹¹² J. Jakupovic, A. Schuster, F. Bohlmann, R. M. King, N. S. Lander, *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 3181.

¹¹³ N. Bai, B. N. Zhou, L. Zhang, S. Sang, K. He, Q. Y. Zheng, *ACS Symp. Ser.*, **2003**, *859*, 271.

II-Extraction des produits majoritaires de *Dittrichia viscosa*

II-1- Récolte et préparation de la matière végétale

La récolte de *Dittrichia viscosa* a été effectuée aux alentours de la ville de Mohammedia, entre mi-juillet et mi-août de chaque année, ce qui correspond à la période végétative de *Dittrichia viscosa*. La plante a été ensuite séchée à l'air libre et à l'abri de la lumière pendant 7 jours en moyenne et les feuilles ont été broyées séparément.

II-2- Extraction et séparation des composés sesquiterpéniques majoritaires de *Dittrichia viscosa*

Après broyage des feuilles, 200 g de la matière sèche obtenue est extraite au dichlorométhane au moyen d'un Soxhlet pendant 8 heures (Schéma 1). Après une simple filtration et évaporation du solvant, l'extrait dichlorométhanique obtenu (36 g, 18%) est traité avec une solution de Na₂CO₃ (10%) et extrait au dichlorométhane. Ce traitement permet de faire passer les acides sesquiterpéniques sous forme de sels et de les récupérer après une simple décantation dans la phase aqueuse que l'on appelle également la partie acide (17 g, 8.5%).

Le résidu obtenu après évaporation de la phase organique où partie neutre (18 g, 9%) a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un mélange hexane : AcOEt (7:3) ce qui a permis d'isoler la tomentosine **II-3** avec un rendement massique de 1.5 % par rapport à la matière sèche de départ. Les données spectrales de la tomentosine sont en accord avec celles de la littérature.¹¹⁴ En effet Bohlmann a isolé la tomentosine ainsi que son isomère la dihydroxanthatine **L70**, cependant une différence au niveau des déplacements chimiques des protons H-7 et H-8 a été remarquée; pour la tomentosine, les déplacements sont à 3.34 et 4.67 ppm, alors que pour la dihydroxanthatine ils sont à 2.50 et 4.24 ppm.

Concernant la partie acide, elle est neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique (10%) puis extraite 3 fois par du dichlorométhane. Le solvant est éliminé par concentration sous pression réduite et le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec un mélange hexane : AcOEt (95:5), ce qui a permis d'isoler l'acide α -costique **II-1** et l'acide

¹¹⁴ F. Bohlmann, P. K. Mahanta, J. Jakupovic, R. C. Rastogi, A. A. Natu, *Phytochemistry*, **1978**, *17*, 1165-1172.

ilicique **II-2** avec des rendements massiques de 2.1 et 2.5 % respectivement toujours par rapport à la matière végétale sèche de départ.

Les produits isolés sont caractérisés par des analyses RMN et le pouvoir rotatoire et sont bien en accord avec les données de la littérature.¹¹⁵

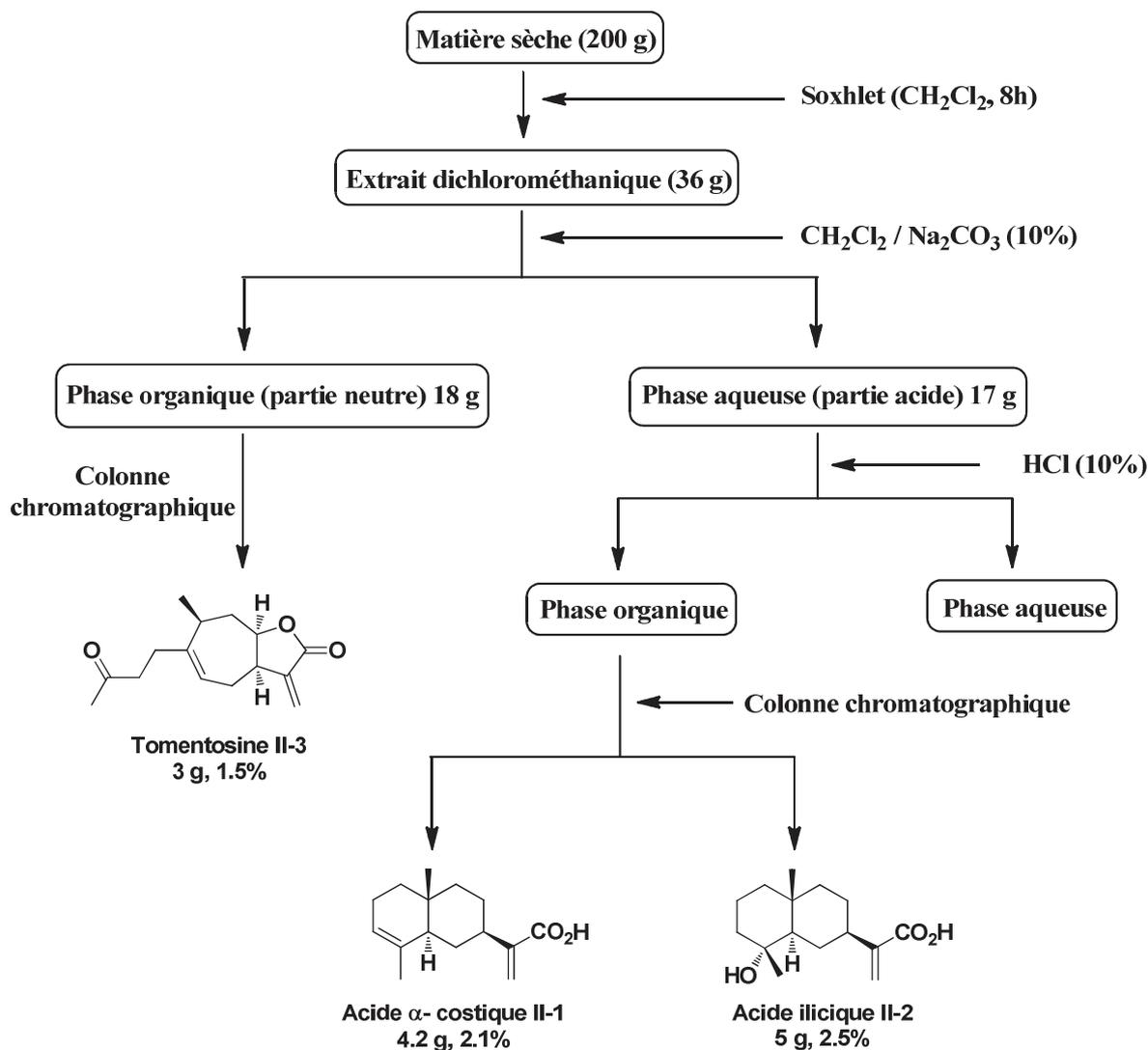


Schéma 1: Protocole d'extraction et séparation des produits majoritaires de *Dittrichia viscosa*

¹¹⁵ G. Shtacher, Y. Kashman, *J. Med. Chem.*, **1970**, 13, 1221-1223.

III- Etude des réarrangements des époxy-eudesmanes issus de *Dittrichia viscosa* par catalyse acide: synthèse de nouveaux analogues eudesmanes

L'objectif du présent chapitre réside dans la synthèse de nouveaux produits à squelette eudesmane en partant de l'acide α -costique **II-1** comme synthon de départ. Nous avons décidé de travailler avec l'ester correspondant avant d'effectuer la réaction d'époxydation de la double liaison 3-4. L'ouverture de cet époxyde par différents acides de Lewis et de Brønsted sera ensuite étudiée.

III-1- Estérification de l'acide α -costique **II-1**

Le premier test d'estérification de l'acide **II-1** est réalisé par une méthode classique. Il a été chauffé à reflux dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique (Schéma 2). Après 24 heures de réaction, l'ester **II-4** qui ne correspond pas au produit attendu est obtenu avec un rendement de 85 %. En effet l'estérification de la fonction acide est accompagnée de la migration de la double liaison de la position 3-4 vers la 4-5.

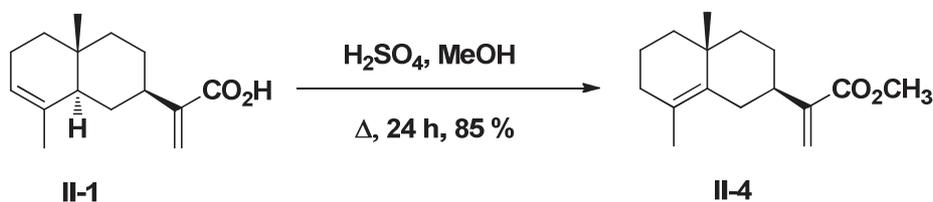


Schéma 2: Estérification du produit **II-1** en présence de H_2SO_4

Le spectre RMN proton du produit **II-4** montre bien la disparition du singulet à 5.31 ppm correspondant au proton H-3 ainsi que du multiplet entre 2.06 et 2.18 ppm provenant du proton H-5 de la jonction de cycle. Par ailleurs, le spectre RMN du carbone montre la disparition des signaux à 121.5 et 47.3 ppm qui correspondent au carbone C-3 et C-5 respectivement et cela s'accompagne de l'apparition d'un carbone quaternaire à 134.4 ppm que l'on attribue au carbone C-5 du produit **II-4**. Ces données spectrales obtenues sont identiques à celles décrites dans la littérature.¹¹⁶

¹¹⁶ P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3809-3818.

Dans une deuxième tentative d'estérification de **II-1** sans isomérisation de la double liaison en 3-4, l'acide est chauffé à reflux du méthanol en présence du chlorure de thionyle pendant 12 heures (Schéma 3). Malheureusement la réaction est accompagnée également de la migration de la double liaison vers la position 4-5. Ce résultat peut s'expliquer par la température de la réaction et l'acidité du milieu réactionnel..

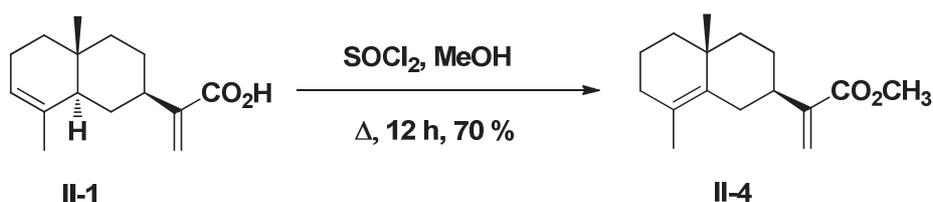
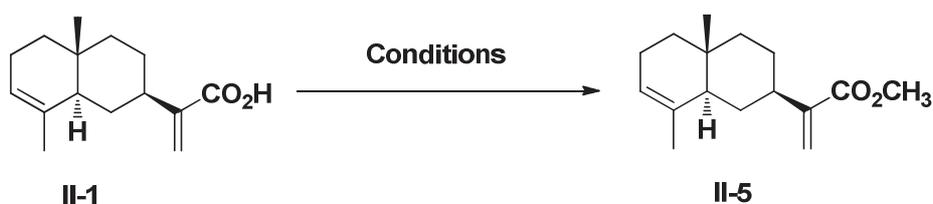


Schéma 3: Estérification du produit **II-1** en présence de SOCl_2

Face à cet échec, nous avons voulu tester d'autres conditions plus douces. Nous avons, dans un premier temps, envisagé de faire appel au condition d'un couplage peptidique. Ce qui nous a permis d'obtenir le composé souhaité et plusieurs agents de couplage ont été testés dans le but d'augmenter la pureté et le rendement du produit obtenu (tableau 7).

Tableau 7: Conditions d'optimisation de la réaction d'estérification du produit **II-1**



Entrée	Conditions	Rendement
1	DCC (1.1 éq), DMAP (0.5 éq), MeOH (1.5 éq), CH_2Cl_2 , t.a, 4 h	75% ^a
2	EDC (1.05 éq), DMAP (0.5 éq), MeOH (1.1 éq), CH_2Cl_2 , t.a, 4 h	62 %
3	TSTU (1.3 éq), Et_3N (3 éq), MeOH (10 éq), t.a, DMF/Dioxane/eau (2/2/1), t.a, 12 h	Pas de réaction
4	PyBOP (1éq), Et_3N (1 éq), MeOH (10 éq), DMF, t.a, 12 h	36 %

Chapitre 2 : Extraction et valorisation par hemisynthèse des acides eudesmanes majoritaires de *Dittrichia Viscosa*

5	CDI (1.3 éq), DMAP (0.5 éq), MeOH (6 éq), CH ₂ Cl ₂ , t.a, 12 h	45 %
6	TBTU (2.5 éq), Et ₃ N (2 éq), MeOH (6 éq), AcOEt, t.a, 12 h	70 %

a: produit isolé contenant une impureté non séparable.

Le premier essai est réalisé avec le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) comme réactif peptidique en présence de 4-diméthylaminopyridine (DMAP), le produit **II-5** est isolé avec un rendement de 75 % (entrée 1). Malheureusement le spectre RMN montre la présence des traces de dicyclohexyl-urée (DCU) formée lors de la réaction, cela peut s'expliquer par la faible solubilité de celui ci dans l'eau lors de l'étape d'extraction et des polarités similaires qui rendent la purification par colonne difficile.

En utilisant le 1-ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) et le 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) le produit désiré est isolé avec un rendement de 62 et 45 % respectivement (entrées 2 et 5).

L'utilisation du benzotriazol-1-yl-oxytritypyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) n'apporte rien à la réaction, le produit désiré est obtenu avec un faible rendement de 36% (entrée 4).

Seul le *O*-(*N*-succinimidyl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TSTU) n'a pas permis la réaction, la totalité du produit de départ est récupéré (entrée 3).

Le meilleur rendement est donc obtenu avec le *N,N,N',N'*-tetramethyl-*O*-(benzotriazol-1-yl)uronium tetrafluoroborate (TBTU) en présence de Et₃N (entrée 6).

Les données spectrales du produit **II-5** sont bien en accord avec celles de la littérature.¹¹⁷ En effet, le spectre proton montre toujours la présence d'un seul proton en position 3 (signal à 5.31 ppm), de même le spectre du carbone confirme la présence d'un CH à 121.2 ppm qui correspond au carbone C-3, la double liaison 3-4 n'a donc pas migrée.

Dans le but d'augmenter encore le rendement de la réaction, nous avons fait réagir l'acide **II-1** avec le trimethylsilyldiazomethane (TMSCHN₂) dans un mélange de solvant : toluène / MeOH (4:1) à 0 °C (schéma 4).¹¹⁸ L'ester **II-5** a été isolé, dans ce cas, avec un rendement de 75 % sans aucune isomérisation.

¹¹⁷ J. Sanz, E. Falco, J. A. Marcon, *J. Nat. Pro.*, **1991**,53, 940-945.

¹¹⁸ N. Hasimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 1475-1478.

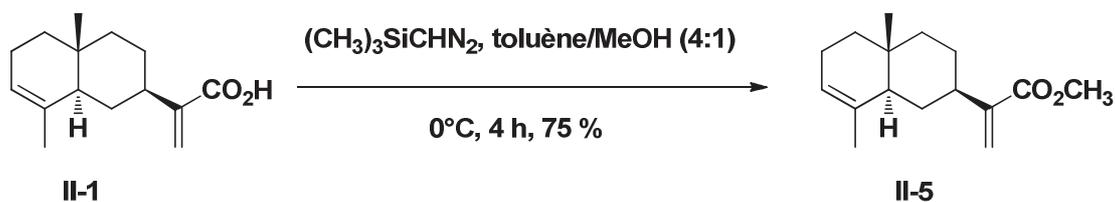


Schéma 4: Estérification du produit **II-1** en présence de $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$

III-2- Synthèse de l'époxyde **II-6** et **II-7**

La réaction d'époxydation est très intéressante en synthèse asymétrique puisqu'elle peut conduire en une seule étape à des produits possédant deux carbones chiraux.

La réaction de formation de l'époxyde **II-6** désiré a lieu très aisément au départ de l'ester **II-5** et d'une quantité stœchiométrique d'acide méta-chloroperbenzoïque (m-CPBA). Au terme de 3 heures de réaction à température ambiante dans le dichlorométhane, l'époxyde **II-6** est isolé avec un bon rendement de 70% sous forme d'un seul diastérisomère après purification sur colonne de gel de silice (Schéma 5). Ceci est dû à la conformation spécifique du produit de départ.

Des études RMN ont mis en évidence la présence de différentes corrélations NOESY dont, notamment la corrélation entre le proton H-3 et les protons H-15 d'une part et la corrélation entre les protons H-15 et les protons H-14 d'autre part. Ces corrélations nous permettent de confirmer la stéréochimie du composé **II-6** (Figure 27).

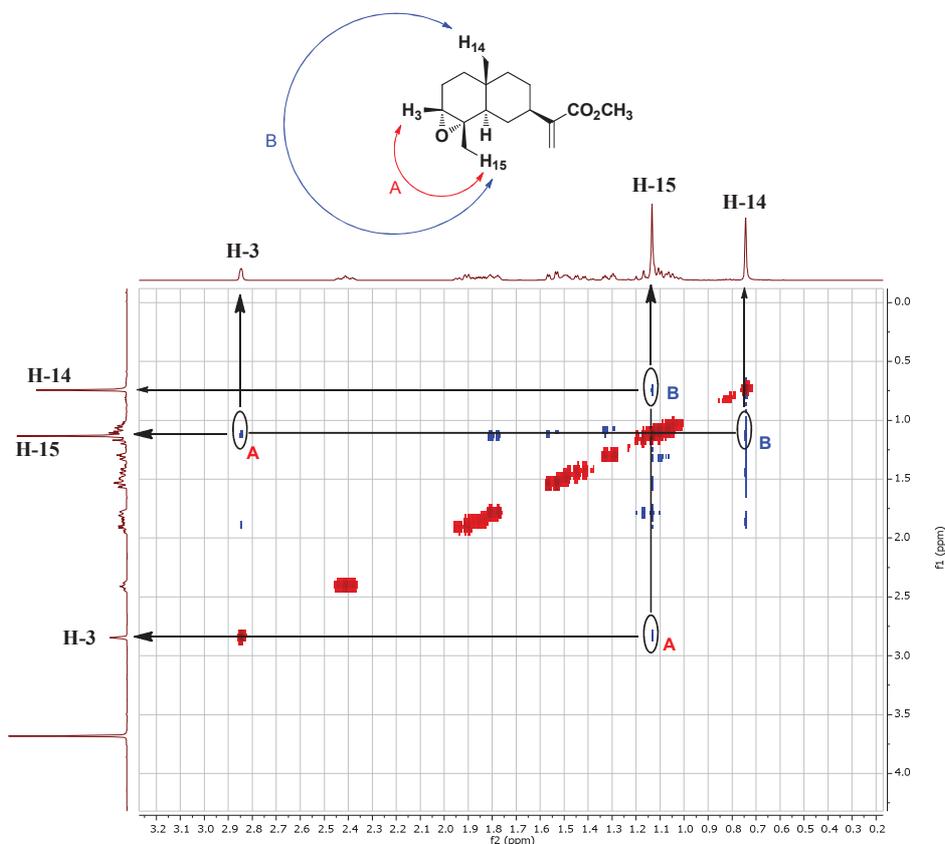


Figure 27: Corrélations NOESY du composé **II-6**

Cette stratégie a également été utilisée pour préparer l'époxyde **II-7**, faisant réagir cette fois-ci l'ester **II-4** avec l'acide méta-chloroperbenzoïque. L'époxyde **II-7** a été isolé avec un rendement de 70% sous forme de deux diastérisomères (α : β) dont un ratio (4:3) est calculé d'après le spectre RMN du proton par intégration du signal correspond au groupement OCH_3 .

Chaque isomère a été identifié grâce à la comparaison de ses données RMN ^1H avec celles de la littérature.¹¹⁹ L'équipe de King a décrit l'époxyde ($4\alpha,5\alpha$) avec un signal de H-7 à 2,54 ppm, alors que pour l'époxyde ($4\beta,5\beta$) ce même proton présente un signal à 2,79 ppm.

Nous observons ces deux déplacements distincts dans le spectre du proton, une proportion relative en composé α et β a pu donc être estimée car nous n'avons pas réussi à les séparer par colonne.

¹¹⁹ C. Zdero, F. Bohlmann, R. M. King, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3201.

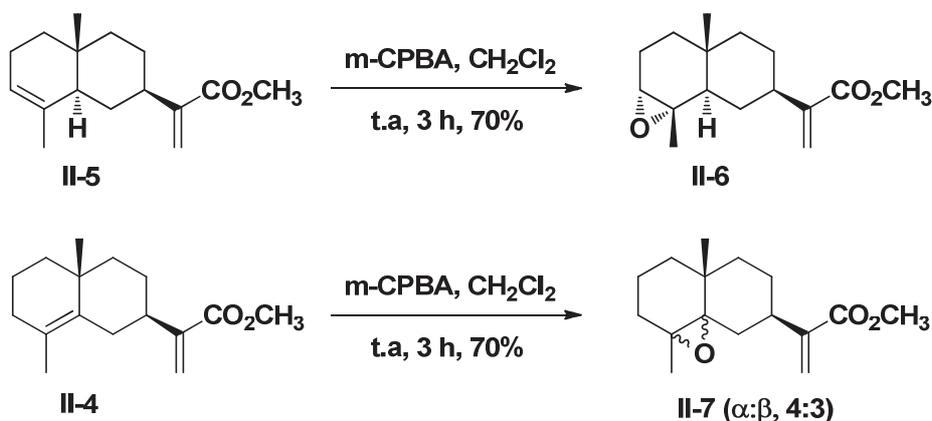


Schéma 5: Réaction d'époxydation

III-3- Synthèse de nouveaux eudesmanes par l'action des acides de Lewis et Brönsted sur les époxydes II-6 et II-7

Les époxydes sont connus comme synthons naturels importants en synthèse organique et sont une matière première de base pour l'élaboration de molécules à haute valeur ajoutée. Ils subissent facilement des réactions stéréospécifiques d'ouverture de cycle.¹²⁰

Ces ouvertures présentent l'avantage d'engendrer une grande diversité de fonctions dont quelques composés polyfonctionnels utiles (alcools, cétones, aldéhydes). C'est dans cette optique que nous allons étudier dans cette partie le comportement des époxydes II-6 et II-7 obtenus précédemment, en présence de différents catalyseurs acides (Lewis et Brönsted) et cela après un rappel bibliographique.

III-3-1- Rappels bibliographiques

L'intérêt des époxydes provient du fait qu'ils sont susceptibles de réagir avec un grand nombre de réactifs suivant une grande variété de conditions opératoires : nucléophiles, acides, bases, agents réducteurs et oxydants (Schéma 6).^{121,122}

¹²⁰ G. A. Kraus, K. Landgrebe, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 4039.

¹²¹ G. J. Matthews, A. Hassner, «*Organique Reactions in Steroid Chemistry*», Editors J. Fried, J. A. Edwards, 2, 1, «*Van Nostrand Reinhold company*», **1972**.

¹²² C. Djerassi, «*Steroid Reactions*» Holden-Day, Inc, San Francisco, **1963**, 76-79.

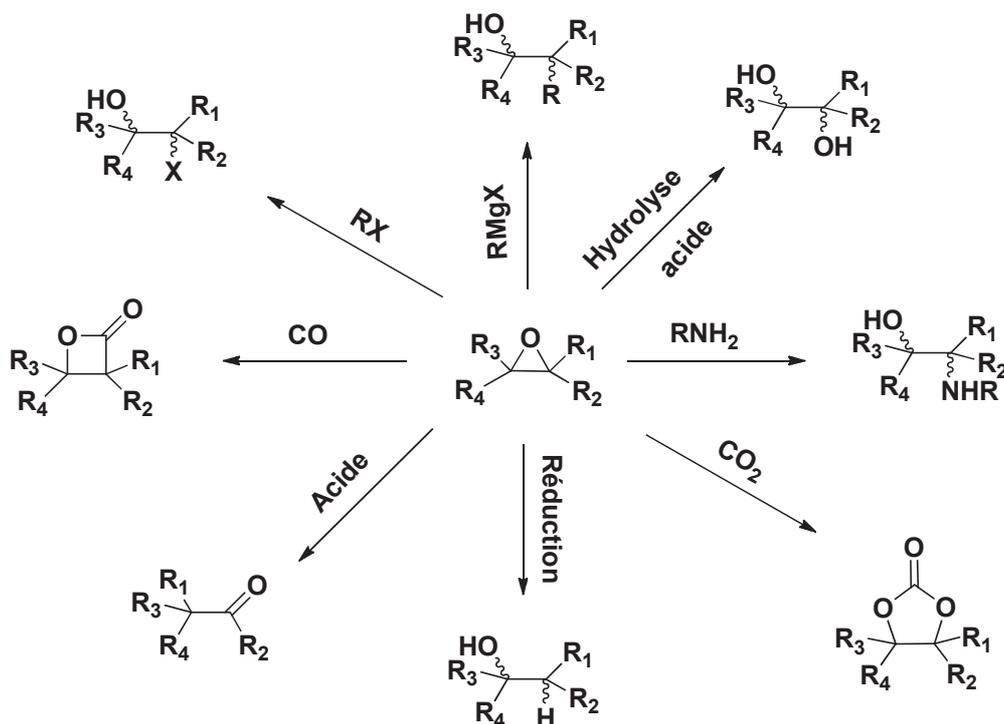


Schéma 6: Réactivité des époxydes

III-3-1-1- Ouverture des époxydes par les acides de Lewis

En 1969, l'équipe de Hikino¹²³ a étudié l'ouverture de l'époxyde **L182** par le $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, ils obtiennent après réarrangement, les cétones originales suivantes : l'épifauringan-4-one **L183**, l'1(*R*)-isopropyl-3-(1'-méthyl-5-oxohéxylisène)cyclopentane **L184** et le 1(*S*),7(*S*)-diméthyl-4*R* isopropyl bicyclo[5.3.0]decane-6- one **L185** (Schéma 7).

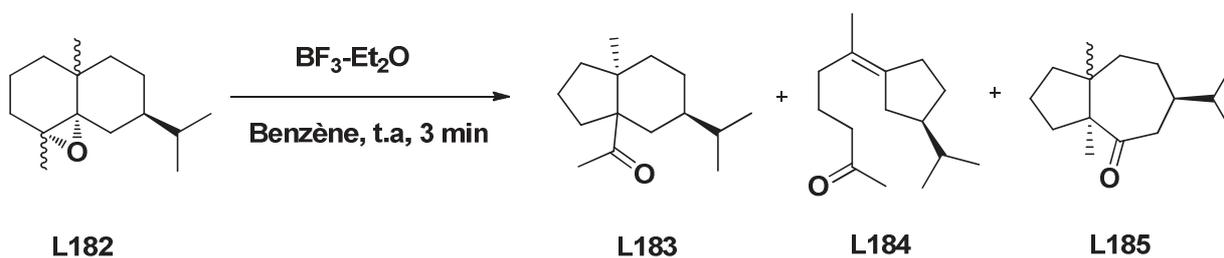


Schéma 7: Ouverture de l'époxyde **L182** par $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$

¹²³ H. Hikino, T. Kohama, T. Takemoto, *Tetrahedron*, **1969**, 25, 1037-1045.

De même l'équipe de Ceccherelli¹²⁴ a réalisé l'ouverture de l'époxyde **L186** dans le benzène en présence de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$. Après 5 min de réaction à température ambiante, il a obtenu deux produits majoritaires **L187** (18%) et **L188** (60%) résultant d'une migration 1,2-carbonyl et 1,2 méthyle respectivement (Schéma 8).

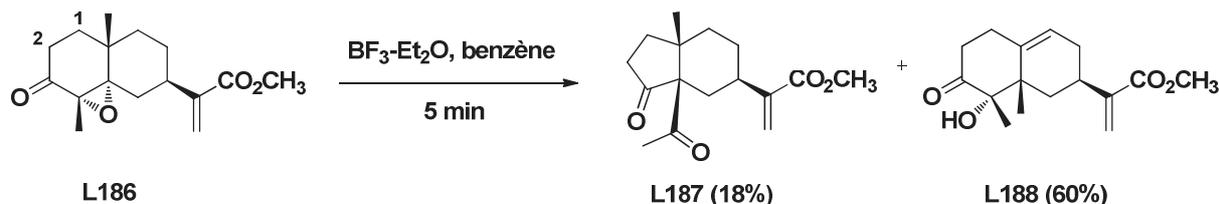


Schéma 8: Ouverture de l'époxyde **L186** par $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$

En 2011, l'équipe d'El Haib¹²⁵ a étudié l'ouverture de l'époxyhimachalène **L189** dans le dichlorométhane à température ambiante en présence d'une quantité catalytique des acides de Lewis suivant $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, $\text{BF}_3\text{-MeOH}$, InCl_3 , FeCl_3 et $\text{Bi}(\text{OTf})_3$. Pour les 4 premiers acides, la cétone **L190** est obtenue majoritairement par rapport à l'alcool **L191** (entrées 1,2,3 et 4). Dans le cas de l'utilisation de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, l'alcool **L191** est le produit majoritaire et la cétone **L190** est obtenue sous forme de traces (entrée 5).

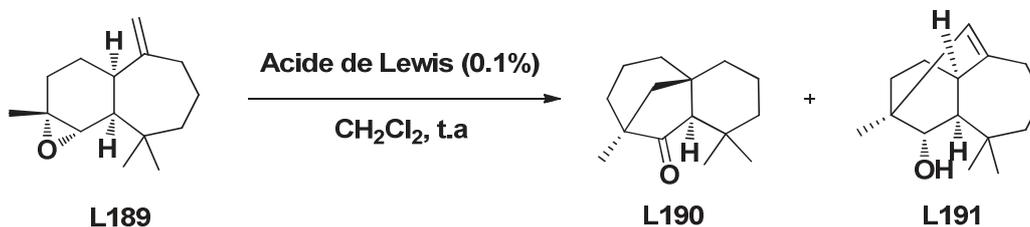
La comparaison des différents essais montre l'effet de l'acide de Lewis sur la vitesse et la sélectivité de la réaction. Avec $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, $\text{BF}_3\text{-MeOH}$ et $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, une conversion complète et rapide de l'époxyde est observée (entrées 1, 2 et 5) alors que le temps de la réaction doit être augmenté jusqu'à 6 h ou 9 h 30 pour obtenir une conversion totale du substrat avec FeCl_3 et InCl_3 (entrées 3 et 4).

Le rapport cétone/alcool varie selon l'acide de Lewis utilisé. Le catalyseur $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ donne la meilleure sélectivité en cétone **L190** (71 %). De façon surprenante, l'emploi de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ conduit à une chimiosélectivité inverse (entrée 5). En effet dans ce cas, l'alcool **L191** est le produit majoritaire obtenu avec un rendement de 88%.

¹²⁴ P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3809-3818.

¹²⁵ A. El Haib, A. Benharref, S. Parrès-Maynadié, E. Manoury, M. Urrutigoïty, M. Gouygou, *Tetrahedron Asymmetry*, **2011**, 22, 101-108.

Tableau 8: Ouverture de l'époxyhimachalène **L189** par des acides de Lewis



Entrée	Acide de Lewis	Temps	Rendement	
			L190	L191
1	BF ₃ .Et ₂ O	45 min	71%	18%
2	BF ₃ .MeOH	90 min	46%	29%
3	InCl ₃	9 h et 30 min	67%	12%
4	FeCl ₃	6 h	58%	36%
5	Bi(OTf) ₃	30 min	8%	88%

Pour expliquer la formation des produits **L190** et **L191**, l'équipe d'El Haib a proposé le mécanisme ci dessous.

Deux réactions compétitives sont possibles à partir du carbocation intermédiaire **1c** obtenu par ouverture de l'époxyde **L189** suivi par l'attaque nucléophile de la double liaison C=C sur le carbocation obtenu **1b**. La voie **a** implique que le carbocation **1c** se réarrange pour former un autre cycle à 7 chaînons **1d**. La cétone **L190** est obtenue par un déplacement d'hydrure. La voie **b** implique l'élimination d'un proton du carbocation intermédiaire **1c** due probablement à la présence de la base conjuguée pour conduire à l'alcool **L191**.

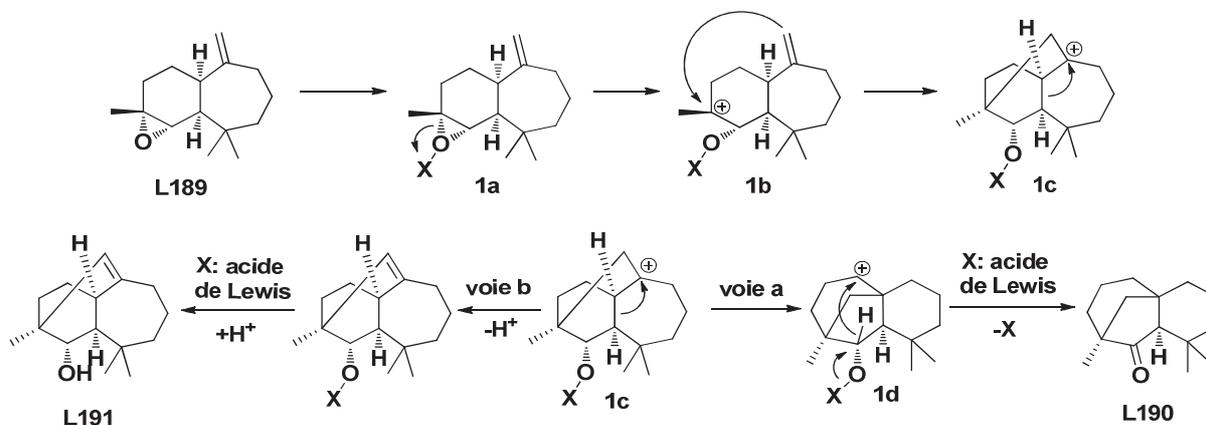


Schéma 9: Mécanisme de formation des produits **L190** et **L191** à partir de l'époxyde **L189**

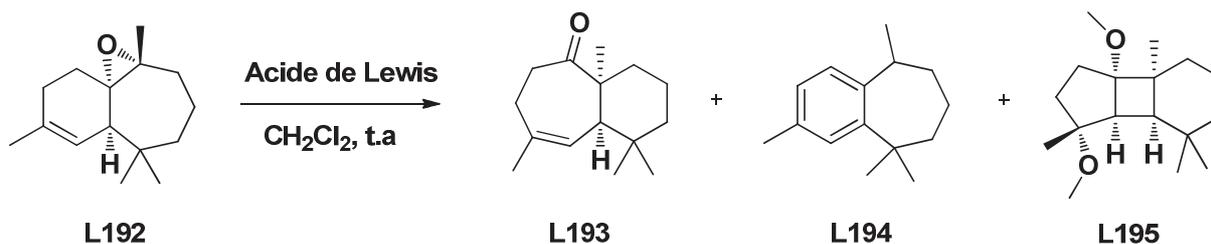
Chapitre 2 : Extraction et valorisation par hemisynthèse des acides eudesmanes majoritaires de *Dittrichia Viscosa*

Les mêmes acides de Lewis ont été testés dans des conditions identiques (température ambiante dans le dichlorométhane) avec l'époxyde **L192**. Les résultats sont consignés dans le tableau 9.

La consommation totale de cet époxyde nécessite des temps de réaction plus longs (entre 6 et 24 h) que dans le cas de l'époxyde **L189**. La comparaison des différents essais met en évidence l'effet de la nature de l'acide de Lewis sur la vitesse et la sélectivité de la réaction.

Avec tous les acides de Lewis utilisés, la cétone **L193** est formée majoritairement sauf avec $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$. Dans ce dernier cas, l'époxyde conduit à un mélange de trois produits **L193**, **L194** et **L195** avec une sélectivité en faveur du composé **L195** (entrée 2). Le meilleur résultat est obtenu avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ puisqu'on observe une conversion totale au bout de 6 h de réaction conduisant à la cétone **L193** (62 %) et au composé **L194** (16 %) (entrée 1).

Tableau 9: Ouverture de l'époxyhimachalène **L192** par des acides de Lewis



Entrée	Acide de Lewis	Temps	Rendements		
			L193	L194	L195
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	6 h	62%	16%	0%
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$	12 h	18%	29%	40%
3	InCl_3	12 h	46%	35%	0%
4	FeCl_3	12 h	56%	26%	0%
5	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	24 h	49%	25%	0%

Pour expliquer la formation des produits **L193**, **L194** et **L195**, le mécanisme ci dessous a été proposé. Le composé **L193** provient de l'ouverture de l'époxyde **L192** par attaque de l'acide sur l'oxygène de l'époxyde suivie d'un réarrangement du carbocation **2b**

pour donner le carbocation **2c** et de l'élimination de l'acide. Le composé **L195** étant obtenu uniquement lorsque la réaction est effectuée en présence de méthanol, l'équipe a pensé que le méthanol stabilise le carbocation **2c** qui se réarrange en carbocation **2d**. Le réarrangement de ce dernier conduit au composé **L195** par élimination d'un proton suivie d'une substitution nucléophile de la fonction alcool. Le composé **L194** peut être obtenu à partir du carbocation **2b** par une élimination de H^+ , H_2O et l'acide pour conduire à l'aromatisation du cycle à six chaînons.

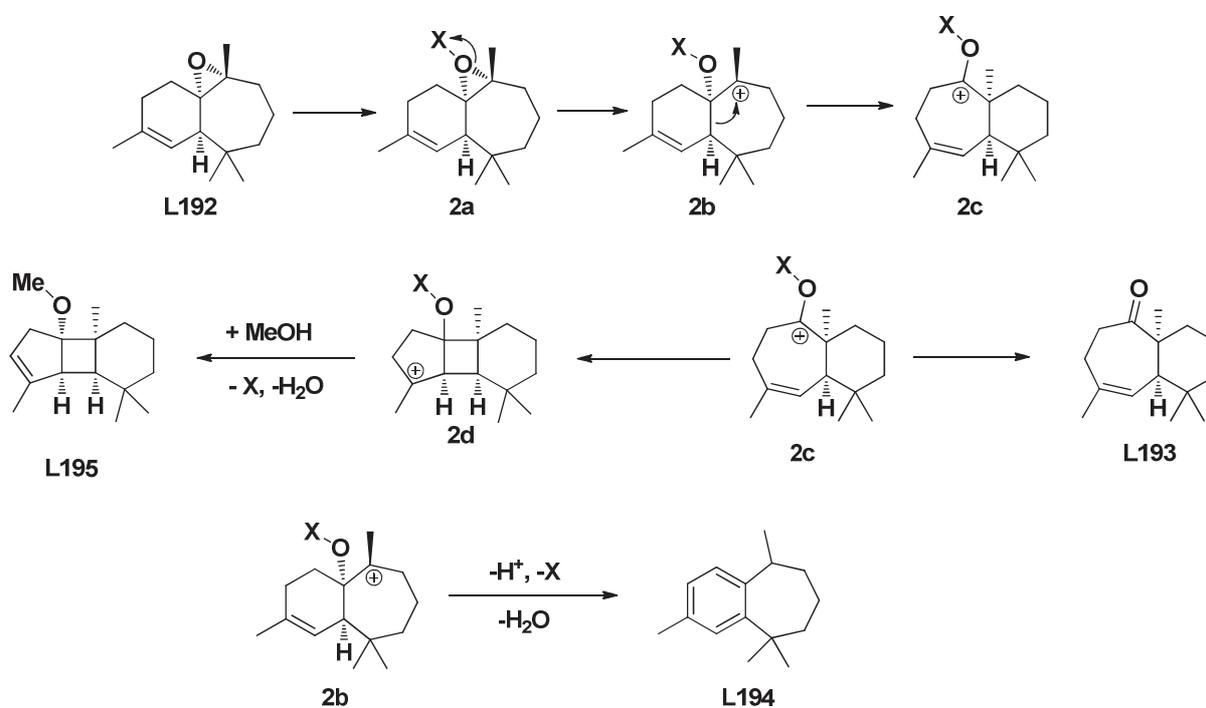


Schéma 10: Mécanisme de formation des produits **L193**, **L194** et **L195** à partir de l'époxyde **L192**

III-3-1-2- Ouverture des époxydes par les acides de Bronsted

La même équipe d'El Haib¹²⁰ a étudié la réactivité et la sélectivité des acides de Brønsted vis à vis des époxyhimachalènes **L189** et **L192** afin de les comparer à celles des acides de Lewis.

La réaction de l'époxyhimachalène **L189** a été étudiée en présence d'une quantité catalytique d'acide méthanesulfonique (AMS) et d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS), trois produits ont été isolés; l'alcool **L191** et/ou les produits **L196** et/ou **L197** avec des rendements variant selon les conditions de température et de solvant utilisées (Tableau 10).

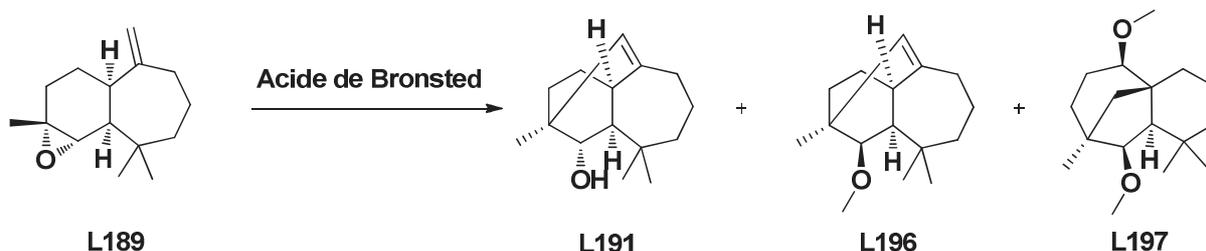
Chapitre 2 : Extraction et valorisation par hemisynthèse des acides eudesmanes majoritaires de *Dittrichia Viscosa*

Les résultats du tableau 10 montrent que la conversion totale de l'époxyde nécessite des temps de réaction plus longs qu'avec les acides de Lewis.

La chimiosélectivité de la réaction est dépendante du solvant, de la température, et dans une moindre mesure de la nature du catalyseur. Dans le dichlorométhane, seul l'alcool **L191** est obtenu avec de très bons rendements de l'ordre de 72-80 % à température ambiante (entrées 1 et 2). Ces rendements peuvent atteindre 90 % à une température de 60 °C (entrées 3 et 4).

La chimiosélectivité de la réaction est affectée de manière significative par le changement de solvant. En effet, dans le méthanol, les catalyseurs AMS et APTS conduisent à l'alcool **L191** et à la formation des deux produits **L196** et **L197** (entrée 5, 6, 7 et 8). De plus, la sélectivité en faveur du composé **L196** augmente avec le chauffage à 60 °C (entrées 7 et 8).

Tableau 10: Ouverture de l'époxyhimachalène **L189** par des acides de Bronsted



Entrée	Acide de Bronsted	Solvant	Température (°C)	Temps	Rendements		
					L191	L196	L197
1	AMS	CH ₂ Cl ₂	t.a	14 h	80%	0%	0%
2	APTS	CH ₂ Cl ₂	t.a	24 h	72%	0%	0%
3	AMS	CH ₂ Cl ₂	60	7 h	83%	0%	0%
4	APTS	CH ₂ Cl ₂	60	15 h	90%	0%	0%
5	AMS	MeOH	t.a	8.5 h	57%	40%	0%
6	APTS	MeOH	t.a	16 h	49%	36%	0%
7	AMS	MeOH	60	24 h	35%	44%	10%
8	APTS	MeOH	60	24 h	0%	63%	0%

Le mécanisme présenté dans le schéma 11 explique la formation des produits **L191**, **L196** et **L197**. La formation du composé **L196** observée en présence d'acide de Brönsted dans le méthanol résulte de la substitution nucléophile du groupement OX par CH₃O⁻. La formation du produit **L197** via la voie **a** peut s'expliquer par la diminution de la sélectivité de la réaction avec le chauffage.

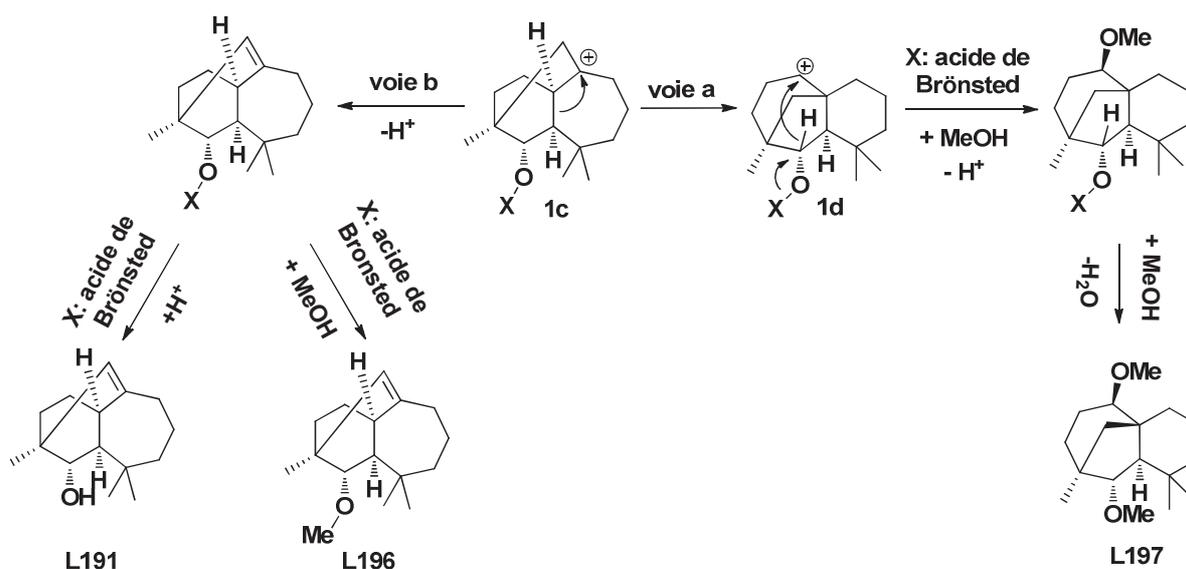
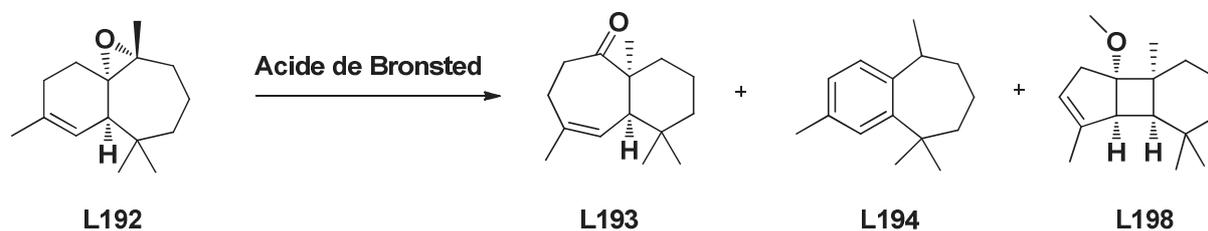


Schéma 11: Mécanisme de formation des produits **L191**, **L196** et **L197** à partir de l'époxyde **L189**

Par ailleurs, dans le cas de l'époxyhimachalène **L192**, trois produits **L193**, **L194** et **L198** ont été aussi isolés. Les rendements varient suivant les conditions opératoires employées (tableau 11).

Tableau 11: Ouverture de l'époxyhimachalène **L192** par des acides de Brönsted



Entrée	Acide de Brönsted	Solvant	Température (°C)	Temps	Rendements		
					L193	L194	L198
1	AMS	CH ₂ Cl ₂	t.a	16 h	47%	30%	0%
2	APTS	CH ₂ Cl ₂	t.a	24 h	49%	25%	0%
3	AMS	CH ₂ Cl ₂	60	12 h	55%	37%	0%
4	APTS	CH ₂ Cl ₂	60	18 h	50%	22%	0%
5	AMS	MeOH	t.a	24 h	40%	27%	24%
6	APTS	MeOH	t.a	24 h	58%	10%	27%
7	AMS	MeOH	60	24 h	60%	19%	11%
8	APTS	MeOH	60	24 h	51%	15%	31%

Les acides AMS et APTS donnent une sélectivité similaire en faveur de la cétone **L193** dans le dichlorométhane à température ambiante (Tableau 11, entrées 1, 2). A 60 °C, la sélectivité augmente légèrement pour la cétone **L193** (entrées 3, 4). Quand la réaction est réalisée dans le méthanol, un mélange de trois produits **L193**, **L194** et **L198** est obtenu avec une sélectivité en faveur de la cétone **L193** (entrées 5, 6, 7 et 8).

La formation du composé **L198** est expliquée par le réarrangement du carbocation **2d** par addition d'un groupement méthoxy suivie de l'élimination de BF₃ par substitution par un groupement méthoxy (Schéma 12).

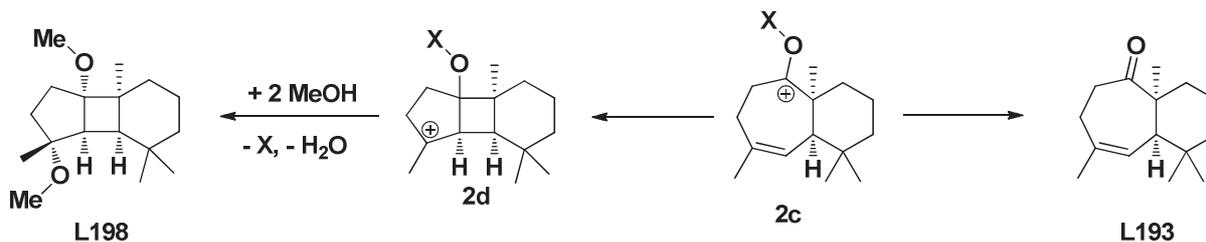


Schéma 12: Formation du produit **L193** et **L198** à partir du carbocation **2c** et **2d**
respectivement

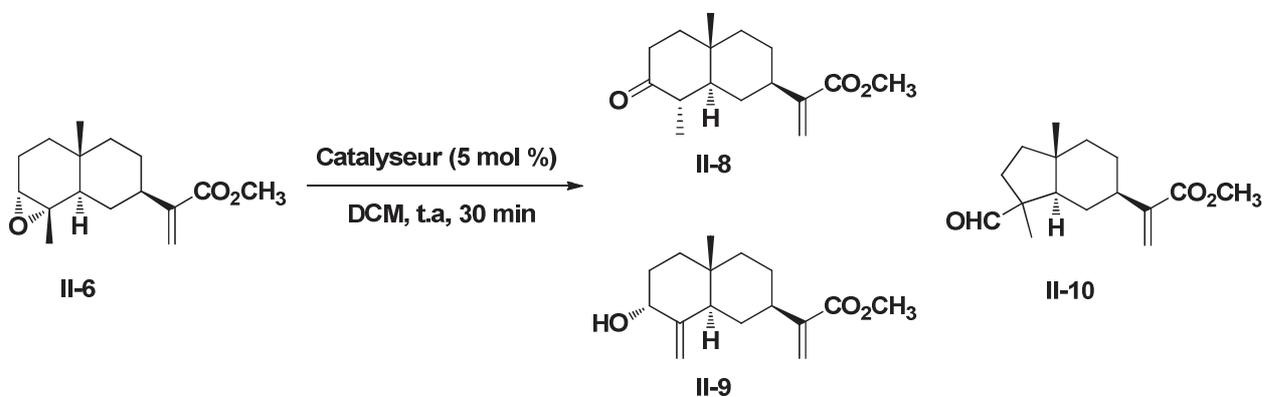
III-3-2- Etude de la réactivité des époxydes II-6 et II-7 *vis-à-vis* des acides de Lewis et de Brönsted

Dans la suite de ce chapitre, nous allons décrire les travaux d'ouverture menés sur les époxydes **II-6** et **II-7** précédemment synthétisés.

III-3-2-1- Ouverture de l'époxyde II-6 par les acides de Lewis et de Brönsted

Afin d'étudier la réactivité et la sélectivité de l'époxyde **II-6** vis a vis des acides de Lewis et de Brönsted, nous avons fait réagir ce dernier avec des quantités catalytiques de différents acides dans le dichlorométhane pendant 30 minutes. Les résultats de cette étude sont consignés dans le tableau 12.

Tableau 12: Etude de la réactivité de **II-6** *vis-à-vis* la catalyse acide



Chapitre 2 : Extraction et valorisation par hemisynthèse des acides eudesmanes majoritaires de *Dittrichia Viscosa*

Entrée	Catalyseur	II-8	II-9	II-10
1	BF ₃ .Et ₂ O	70%	-	-
2	InCl ₃	71%	-	3%
3	ZnBr ₂	48%	38%	-
4	Bi(OTf) ₃	-	56%	35%
5	PTSA	-	72%	-
6	TFA	-	52%	-
7	TfOH	63%	-	-

En utilisant le BF₃.Et₂O, la cétone **II-8** a été formée sélectivement avec un rendement de 70%. Les données spectrales RMN ¹³C ont confirmé la présence de la cétone par le signal à 213.2 ppm qui correspond au carbone quaternaire C-3. Le composé **II-8** est également caractérisé par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP ci-dessous confirme sa structure.

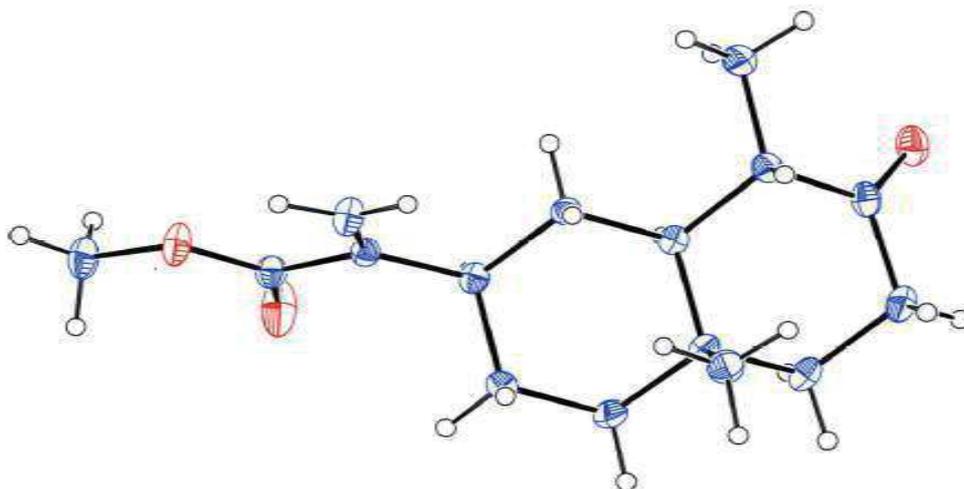


Figure 28 : Représentation ORTEP du composé **II-8**

Le même résultat a été observé en présence d'InCl₃ (entrée 2) avec quelques traces du produit **II-10**.

Lorsque ZnBr_2 est utilisé, **II-8** est le produit majoritaire isolé (48%), toutefois, un nouveau composé **II-9** s'est formé. En effet on peut noter l'apparition d'un signal supplémentaire de double liaison en RMN ^1H (deux singulets à 4,52 et 4,89 ppm) et RMN ^{13}C (CH_2 à 112,9 ppm). La position axiale de l'alcool est très probable compte tenu du signal singulet H-3 à 4,25 ppm en RMN ^1H , qui pourrait confirmer la position équatoriale de H-3.

Ensuite, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ a été testé et le produit **II-9** est majoritairement isolé, mais avec l'aldéhyde **II-10** qui a été isolé avec un rendement de 35% (entrée 4). La fonction aldéhyde est confirmée par RMN ^1H avec la présence d'un singulet caractéristique à 9.36 ppm et en RMN ^{13}C avec un signal correspondant à un carbone tertiaire à 204,3 ppm.

Dans le but de comparer la réactivité et la sélectivité, des acides de Brønsted ont été ensuite étudiés. Seul l'alcool insaturé **II-9** est obtenu en utilisant l'acide *p*-toluènesulfonique (PTSA) et l'acide trifluoroacétique (TFA). Cependant, avec un acide plus fort tel que l'acide triflique (TfOH), **II-8** a été obtenu comme seul produit (entrée 7).

Pour expliquer la formation de ces composés, nous avons proposé le mécanisme présenté dans la figure ci dessous.

La formation des produits peut s'expliquer par le transfert du doublet électronique libre de l'oxygène du pont oxiranique vers l'orbitale vide du catalyseur ce qui favorise la formation d'un carbocation.

Le produit **II-8** est obtenu après une migration du proton H-3 vers la position du carbocation du côté occasionnant le moins de gêne stérique. L'élimination du catalyseur avec H-15 conduit à l'alcool **II-9**. L'obtention de produit **II-10** peut s'expliquer par un réarrangement du carbocation par l'ouverture de la liaison $\text{C}_2\text{-C}_3$ et la migration du carbone C-2 vers le carbone C-4.

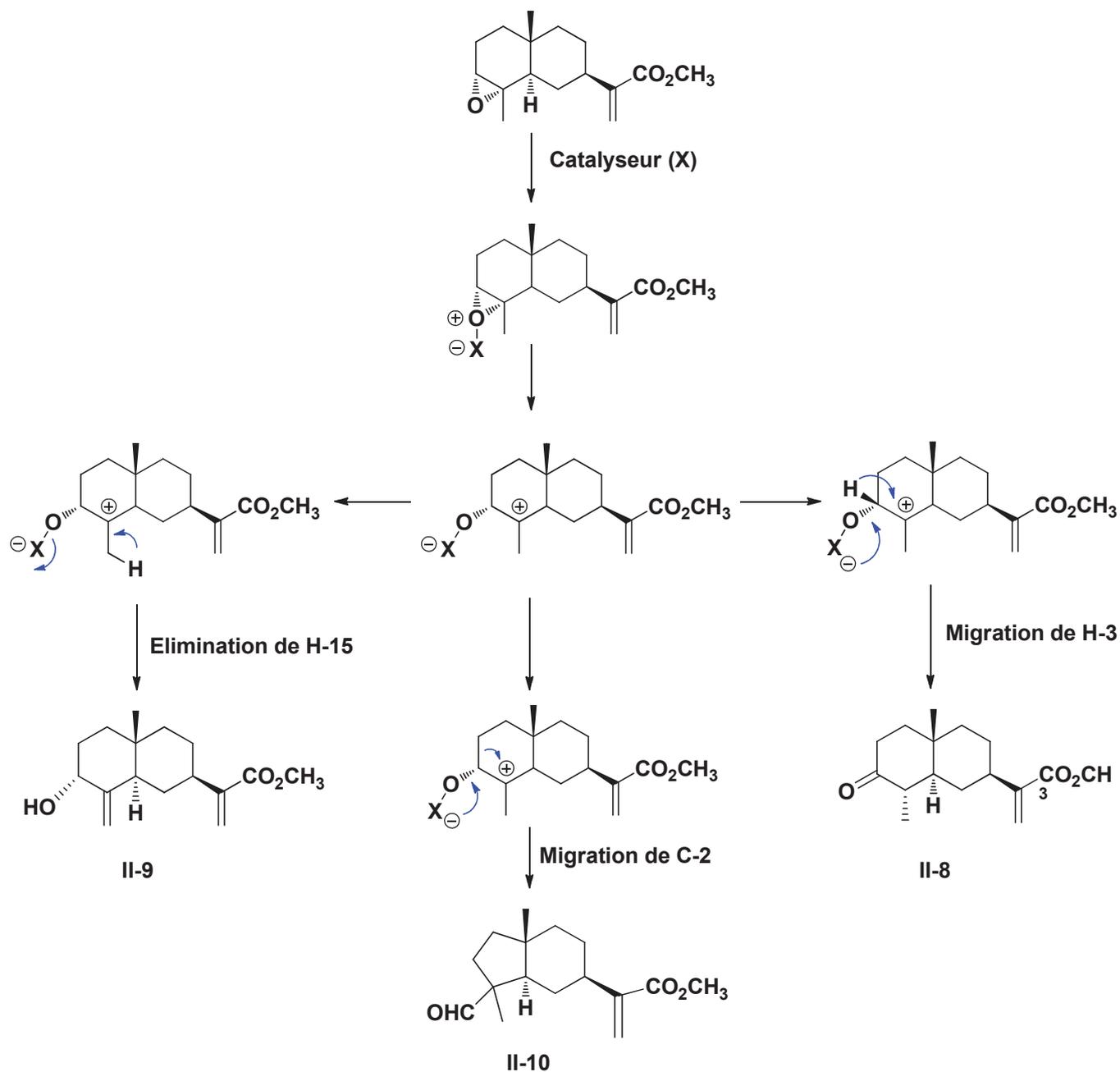
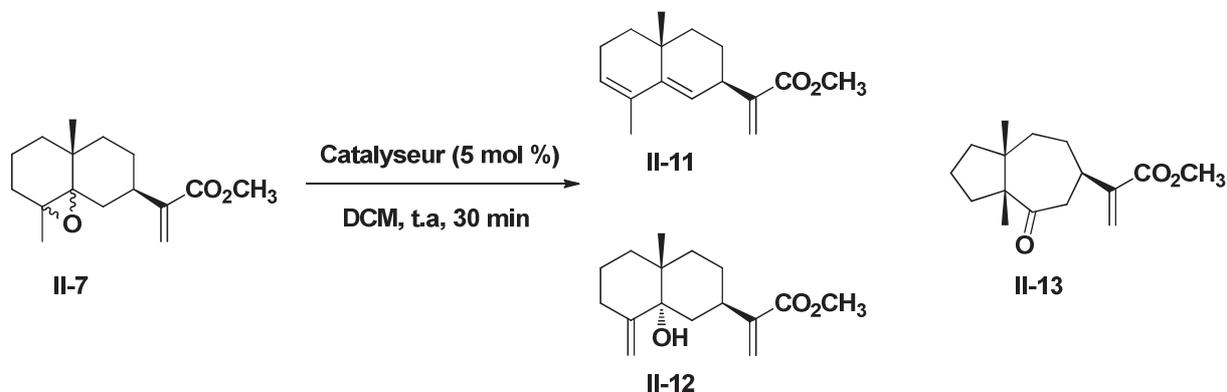


Schéma 13: Mécanisme proposé pour la formation des produits **II-8**, **II-9** et **II-10**

III-3-2-2- Ouverture de l'époxyde **II-7** par les acides de Lewis et de Brönsted

La même étude est réalisée sur l'époxyde **II-7** (α/β , 4/3) et les résultats sont consignés dans le tableau 13.

Tableau 13: Etude de la réactivité de **II-7** vis-à-vis de la catalyse acide



Entrée	Catalyseur	II-11	II-12	II-13
1	BF ₃ .Et ₂ O	-	-	76%
2	InCl ₃	47%	-	47%
3	ZnBr ₂	42%	-	25%
4	Bi(OTf) ₃	48%	-	50%
5	TfOH	43%	-	46%
6	PTSA	38%	60%	-
7	TFA	36%	28%	-

Le traitement de **II-7** par le BF₃.Et₂O dans le dichlorométhane à température ambiante a donné seulement la cétone **II-13** sous forme d'un seul diastéréoisomère (entrée 1). Ce produit a été entièrement caractérisé par RMN, IR et spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS). L'analyse HRMS de **II-13** montre le pic correspond à [M+H]⁺ à m/z 265.1801, ce qui correspond bien à la formule moléculaire correcte C₁₆H₂₅O₃. Le spectre IR a montré les bandes caractéristiques d'un ester α,β-insaturé (1725, 1620 cm⁻¹) et une bande à 1710 cm⁻¹, qui correspond à la fonction cétone. Le spectre ¹³C RMN confirme la présence de ces fonctionnalités avec les signaux à 214,8 (C-4), 167,0 (C-11), 144,8 (C-9) et 123,9 (C-10) ppm (Figure 29).

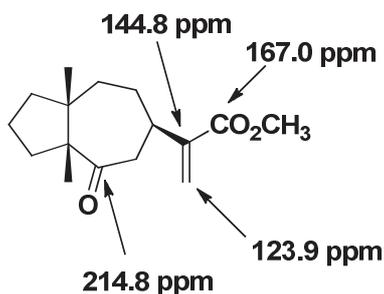


Figure 29: Déplacements chimiques des carbones caractéristiques du produit **II-13**

La structure du composé **II-13** est enfin confirmée par sa représentation ORTEP ci-dessous.

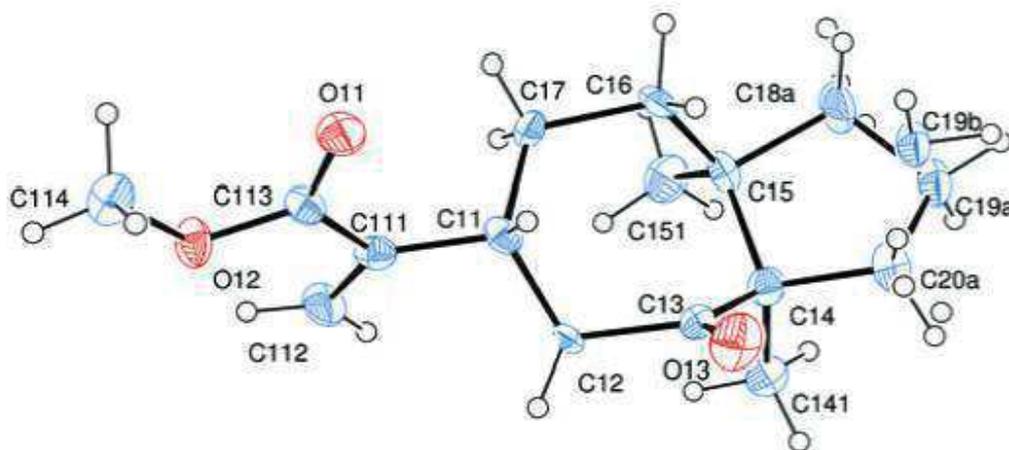


Figure 30 : Représentation ORTEP du composé **II-13**

Ensuite, la réaction de l'époxyde **II-7** avec InCl₃, ZnBr₂ et Bi(OTf)₃ (entrées 2, 3 et 4) a donné un mélange de la cétone **II-13** et du diène **II-11** avec des proportions de l'ordre de 1: 1 et un rendement global de 90% à l'exception de ZnBr₂ où une chute de rendement a été remarquée, due probablement à une dégradation du milieu réactionnel.

La structure du diène conjugué **II-11** a été établie sur la base des spectres RMN proton et carbone et de la spectrométrie de masse. Deux signaux correspondant à des protons oléfiniques sont apparus à 5,37 ppm (H-6) et 5,54 ppm (H-3). L'analyse DEPT indique la présence de deux carbones tertiaires à 125,2 et 122,2 ppm correspondant à C-3 et C-6 respectivement et deux carbones quaternaires indiquant l'existence de deux doubles liaisons

trisubstituées. Le nouveau carbone quaternaire C-5 génère le signal à 143,4 ppm tandis que celui de C-4 se trouve à 131,4 ppm.

Dans le cas de l'acide triflique (TfOH), l'époxyde **II-7** conduit au même mélange séparable de **II-11** et **II-13** (entrée 5).

Enfin, lorsqu'on utilise une quantité catalytique d'APTS ou TFA, un nouvel alcool **II-12** a été isolé accompagné du produit **II-11**. La structure attribuée au produit **II-12** et sa configuration absolue ont été confirmées par diffraction des rayons X (Figure 30).

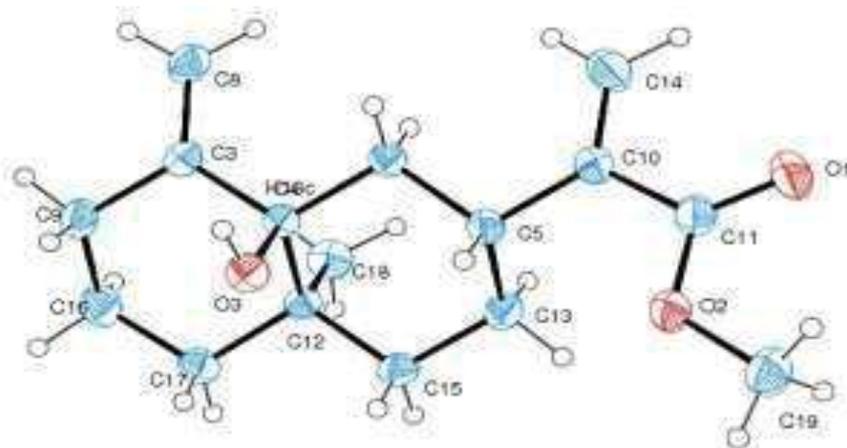


Figure 31 : Représentation ORTEP du composé **II-12**

Pour expliquer la formation de ces trois composés, nous avons donné une proposition de mécanisme dans le schéma 12.

La formation du produit **II-11** résulte de la formation du carbocation (**a**) en position 5 suivie d'une élimination de deux atomes d'hydrogènes (H-3 et H-6) et d'une molécule d'eau. Par ailleurs, la formation du carbocation (**b**) en position 4 et l'élimination d'un proton H-15 permet de former le produit **II-12**. Ce même carbocation peut conduire au produit **II-13** selon la rupture de la liaison C5-C10 et la migration du carbone C-10 pour former une nouvelle liaison avec le carbone C-4.

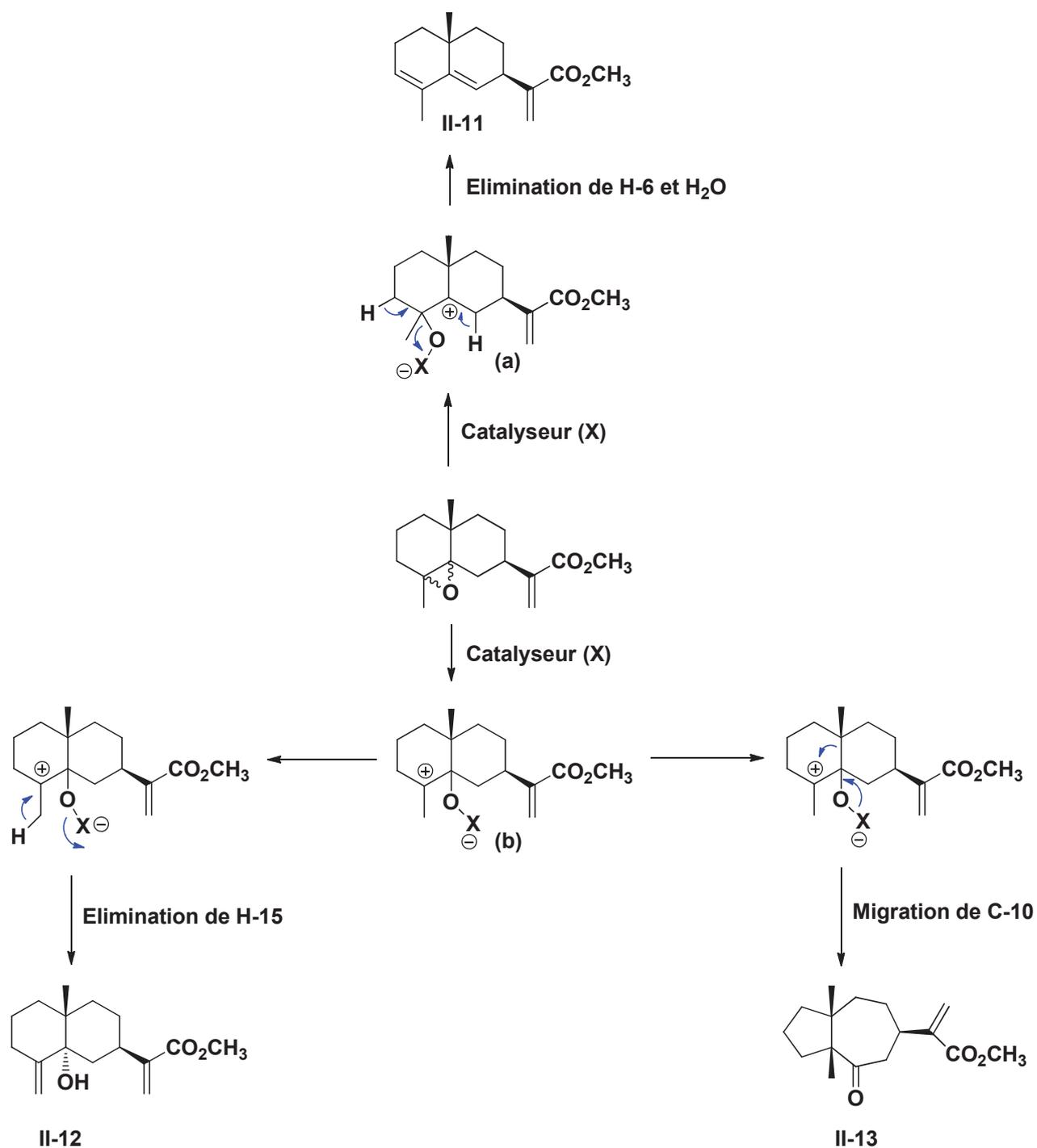


Schéma 14: Mécanisme proposé pour la formation des produits **II-11**, **II-12** et **II-13**

En résumé, les époxydes **II-6** et **II-7** semblent être une source intéressante pour la formation de nouveaux intermédiaires chiraux en une seule étape. La principale

caractéristique de leur utilisation est leur formation facile à partir de l'acide naturel **II-1**, qui est lui même disponible à partir du milieu végétal en quantité notable.

III-4- Synthèse de l'aldéhyde α -costal et ses analogues

Dans la suite de cette partie du chapitre 2, et dans l'optique de synthétiser d'autres dérivés eudesmanes naturels ou non, nous allons décrire la synthèse de l'aldéhyde α -costal et de ses analogues à partir des produits issus du réarrangement par catalyse acide de l'époxyde **II-6** et **II-7**.

III-4-1- Rappel bibliographique

L' α -costal est un des constituants de l'huile contenue dans les feuilles du *Thujopsis dolabrata*, un conifère provenant du Japon. Il a été isolé la première fois par l'équipe de S. Ito en 1965 et s'est avéré être inséparable de son isomère β qui possède la double liaison exocyclique (Figure 32).¹²⁶

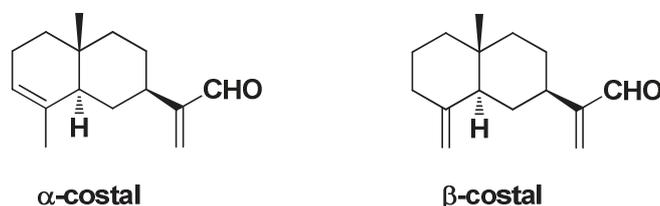


Figure 32: Structure de α -costal et β -costal

Le costal fait partie de la famille des sesquiterpènes bicycliques, et est un analogue de la costunolide, il peut posséder des propriétés mucolytiques et antiparasitaires. Il pourrait avoir également potentiellement des propriétés anticancéreuses par interaction avec les microtubules.

Afin de synthétiser l' α -costal, il a fallu imaginer la création d'un composé intermédiaire possédant le plus possible les caractéristiques stéréochimiques du produit final. Vu ses propriétés biologiques intéressantes, l' α -costal a été l'objet de synthèses totales. Seule l'équipe de Hsing-Jang Liu¹²⁷ en 1985 a réussi la synthèse stéréocontrôlée de ce composé.

¹²⁶ S. Ito, K. Endo, H. Honma, K. Ota. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3777.

¹²⁷ H-J. Liu, H. Wynn, *Can. J. Chem.*, **1986**, 64, 658.

La première étape de cette synthèse consiste à préparer l'intermédiaire bicyclique 5,8a β -diméthyl-4 α ,7,8,8a-tetrahydro-1[4H]-naphthalenone qui sera envisagé selon le schéma rétrosynthétique ci dessous.

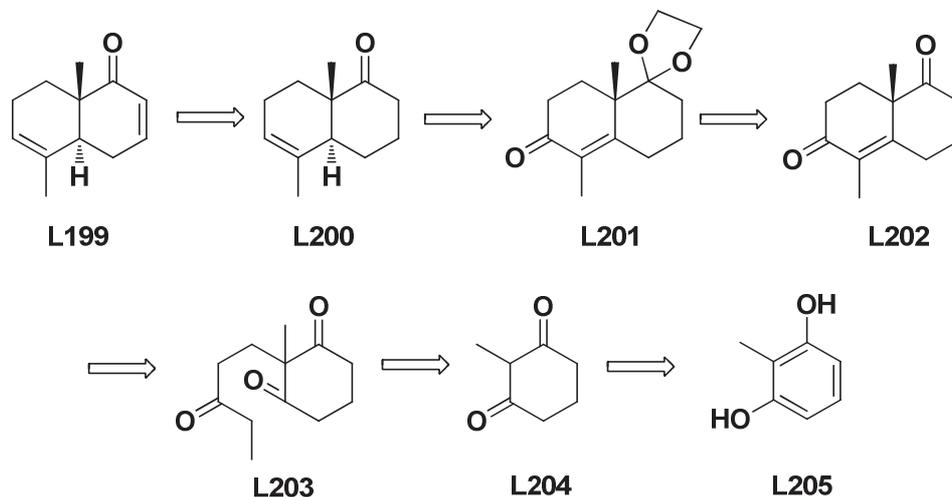


Schéma 15 : Schéma rétrosynthétique de l'intermédiaire **L199** proposé par l'équipe de Hsing-Jang Liu

La 5,8a β -Diméthyl-4 α ,7,8,8a-tetrahydro-1[4H]-naphthalenone **L199** est obtenue par l'élimination d'un sélénioxyde en α de la cétone **L200** correspondante. Cette dernière est synthétisée à partir d'un analogue dicétone **L202** après réduction de la cétone insaturée qui sera bloquée sous sa forme énol par un groupement phosphate. Ce groupement sera ensuite éliminé et la deuxième cétone déprotégée. Le précurseur non-protégé est formé par l'aldolisation intramoléculaire de l'analogue tri-céto **L203**, lui même obtenu suite à l'énolisation de la pent-1-en-3-one sur le 2-méthyle-cyclohexane-1,3-dione **L204**. Cette dicétone cyclique, bien que commerciale, peut être facilement synthétisée par l'hydrogénation du 2-méthylresorcinol **L205**.

La particularité de cette synthèse proposée par l'équipe de Hsing-Jang Liu réside dans l'introduction d'un groupement cyanothiolacétate qui après réduction et déshydratation donnera le composé nitrilé allylique.

A partir de la 5,8a β -Diméthyl-4 α ,7,8,8a-tetrahydro-1[4H]-naphthalenone **L199** l'équipe a donc proposé trois voies de synthèse (Schéma 16).

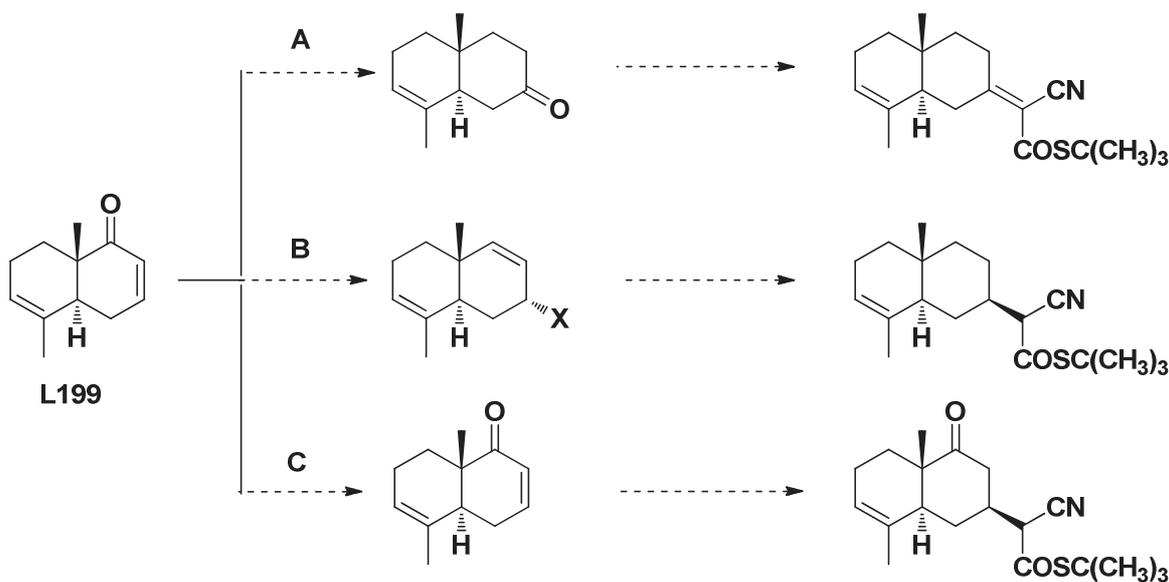


Schéma 16: Les trois voies de synthèse proposées par Hsing-Jang Liu

La première voie **A**, implique l'utilisation de la condensation de Knoevenagel afin d'introduire l'unité isopropyle fonctionnalisée.

La seconde voie **B** quand à elle utilise la réaction de Mitsunobu pour introduire ce même groupement, cependant l'équipe n'a pas réussi à réduire la double liaison en α du cyanothiolacétate de façon sélective ne permettant donc pas de poursuivre avec ce chemin réactionnel.

Enfin, la dernière voie **C** passe par une addition de Michael afin d'obtenir le produit voulu. Malheureusement la faible sélectivité de cette addition ainsi que la difficulté à éliminer la cétone résiduelle n'ont pas permis de synthétiser le costal avec cette voie de synthèse.

Les résultats obtenus par l'équipe de Hsing-Jang Liu montre que seule la première voie **A** permet une synthèse effective du costal au départ de l'intermédiaire choisi. Nous présentons ci dessous les schémas de cette synthèse.

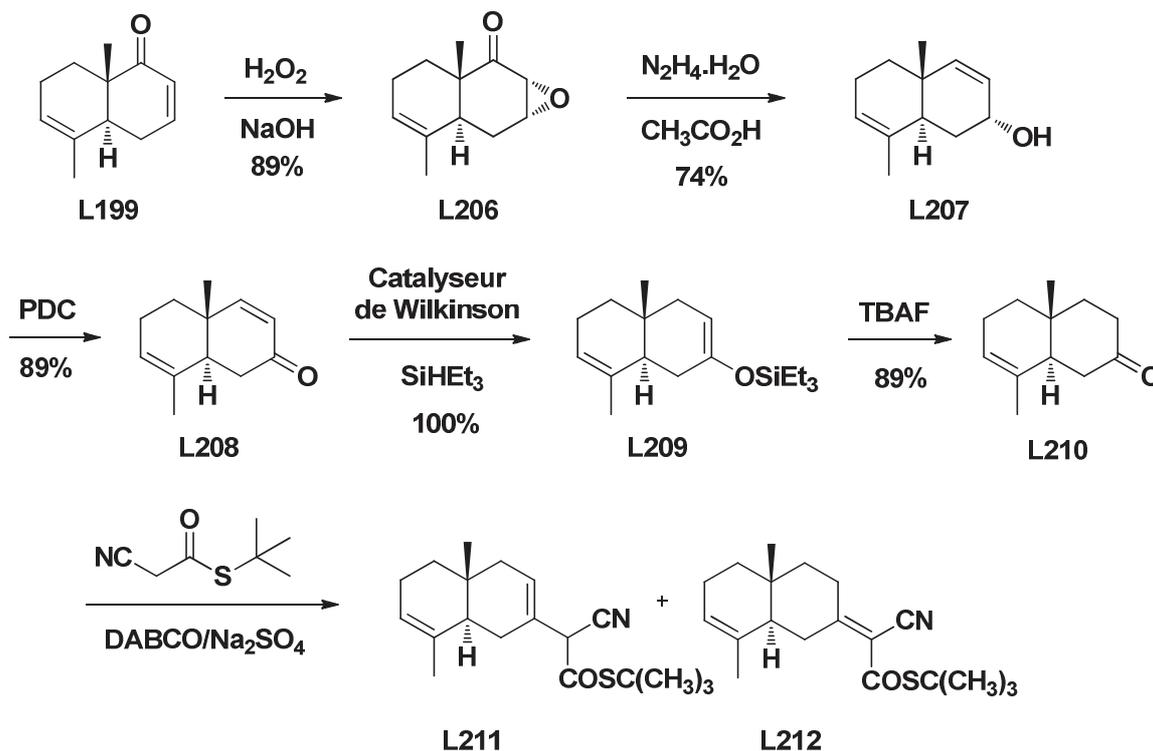


Schéma 17 : Synthèse de l'intermédiaire **L211** - **L212** réalisée par l'équipe de Hsing-Jang Liu

L'époxydation de l'intermédiaire **L199** est faite en présence de peroxyde d'hydrogène à 30% dans l'éthanol. La stéréochimie de l'époxyde est induite par la gêne stérique du groupement méthyle et ils obtiennent donc l'époxy-cétone **L206** souhaité avec un rendement de 89%. Une réaction de Wharton est ensuite effectuée afin d'obtenir l'alcool allylique. Le réactif est donc introduit dans un mélange d'hydrate d'hydrazine et d'acide acétique dans le méthanol. Cette réaction leur permet de contrôler la stéréochimie afin d'obtenir le composé voulu **L207** possédant l'alcool en arrière du plan avec un rendement de 74%. Par la suite l'oxydation de l'alcool allylique à l'aide du dichromate de pyridinium donne la cétone α,β -insaturée **L208** souhaitée avec un rendement de 89%. Le catalyseur de wilkinson est additionné à la cétone **L208** par une addition 1,4 permettant alors de réduire sélectivement la double liaison souhaitée afin d'obtenir le produit voulu **L209** de manière quantitative. La cétone est ensuite déprotégée à l'aide de fluorure de tetra-*n*-butylammonium avec un rendement de 89% pour donner le produit **L210** sans besoin de purification de l'éther d'énol silylé précédent. Le groupement cyanothiolacétate est ensuite introduit par la condensation de Knoevenagel en présence de DABCO dans le THF. Sachant que cette réaction est un équilibre

et qu'elle libère de l'eau, l'équipe a introduit également le sulfate de sodium afin de piéger l'eau formée et ainsi déplacer l'équilibre de la réaction. Un mélange de deux isomères **L211** et **L212** est obtenu avec un ratio de 4:1 et un rendement de 73%, le composé majoritaire étant **L212** qui possède la double liaison en position exocyclique.

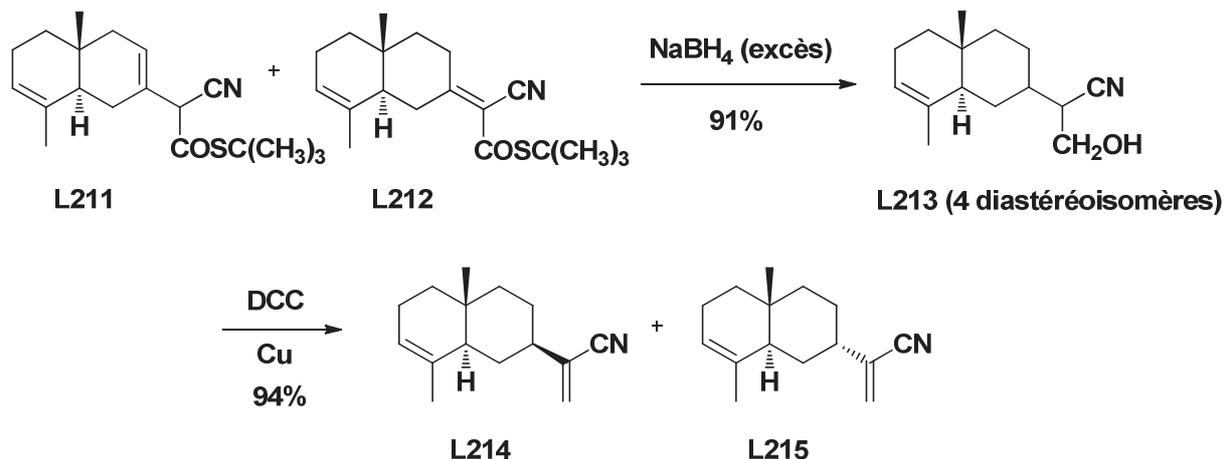


Schéma 18 : Synthèse de l'intermédiaire **L214** - **L215** réalisée par l'équipe de Hsing-Jang Liu

Ayant pour but de réduire sélectivement la double liaison du nitrile α,β -insaturé, du borohydrure de sodium est additionné permettant la réduction sélective vers le produit voulu. De plus un excès de tétrahydroborate de sodium entraîne aussi la réduction du thioester afin de donner un mélange des 4 alcools diastéréoisomères finaux avec un rendement de 91%.

Une déshydratation du mélange de diastéréoisomères est ensuite effectuée en présence de DCC avec une proportion catalytique de copeau de cuivre pour donner un mélange des cyano-oléfines **L214** et **L215** dans un ratio 2:1 avec un rendement de 94%. Le produit majoritaire étant celui recherché **L214**, les deux composés sont séparés par HPLC.



Schéma 19: Réduction de cyano **L214** par le DIBAL-H

Le costal est enfin obtenu après la réduction du groupement nitrile en présence de DIBAL-H avec un rendement de 60%.

La synthèse de l' α -costal à partir de la 5,8 $\alpha\beta$ -Diméthyl-4 $\alpha\alpha$,7,8,8 α -tétrahydro-1[4H]-naphthalénone est donc obtenue avec un rendement global de 19,5% sur 9 étapes.

III-4-2- Synthèse de l'aldéhyde α -costal à partir de l'acide α -costique II-1

La première étape de cette séquence réactionnelle correspond à une réaction de réduction de l'acide **II-1** en alcool en présence de tétrahydruroaluminat de lithium (LiAlH₄) à reflux dans le THF, malheureusement nous n'avons jamais réussi à obtenir le produit désiré à l'état pur.

Face à ce résultat nous avons procédé à la réduction de l'ester **II-5** en utilisant le DIBAL-H à -20 °C dans le toluène. L'alcool **II-14** a été obtenu avec un rendement de 83% (Schéma 17).

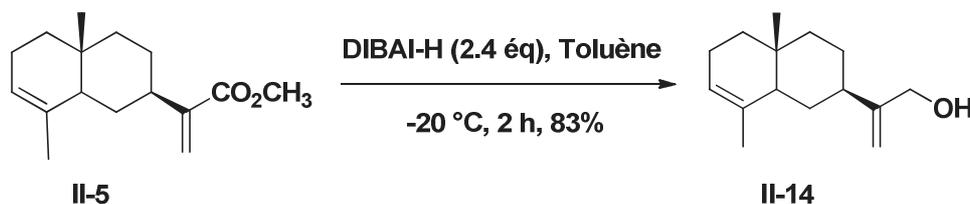
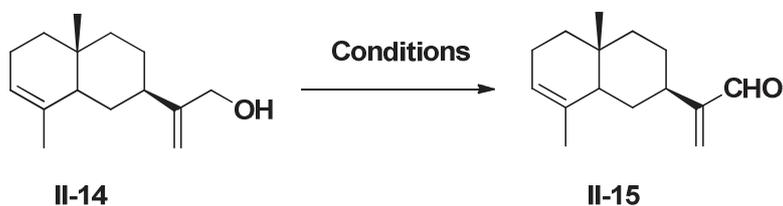


Schéma 20: Synthèse de l'alcool **II-14**

La deuxième étape est l'oxydation de l'alcool **II-14** pour obtenir l'aldéhyde α -costal **II-15**. Plusieurs conditions ont été testées afin d'améliorer le rendement de la réaction. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci dessous.

Tableau 14: Conditions d'oxydation de l'alcool **II-14**



Entrée	Conditions	Rendement
1	PCC (1.1 éq), CH ₂ Cl ₂ , t.a, 4 h	30 %
2	MnO ₂ (4 éq), CH ₂ Cl ₂ , t.a, 12 h	53 %
3	MnO ₂ (excès), CH ₂ Cl ₂ , t.a, 12 h	48%
4	MnO ₂ (4 éq), CH ₂ Cl ₂ , reflux, 12 h	32%
5	PDC (1.1 éq), CH ₂ Cl ₂ , t.a, 4 h	72%
6	C ₂ O ₂ Cl ₂ (1.1 éq), DMSO (2.6 éq), Et ₃ N (4.7 éq), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 20 min	75%

En utilisant le pyridinium chlorochromate (PCC) dans le dichlorométhane à température ambiante, le produit désiré est obtenu avec un rendement de 30 % (entrée 1) après 4 heures de réaction. Ce faible rendement est expliqué par la dégradation du milieu réactionnel. En présence d'un excès de MnO₂ le produit **II-15** est isolé avec un rendement variant entre 48 et 53% (entrées 2 et 3). On constate qu'une augmentation de température conduit à une baisse significative du rendement (entrée 4). L'utilisation du pyridinium dichromate (PDC) permet d'isoler le produit avec un rendement de 72 % (entrée 5). Le traitement de la réaction nécessite une simple filtration sur célite. Le meilleur résultat est obtenu via une oxydation de Swern, l'aldéhyde α -costal est isolé avec un rendement de 75 % (entrée 6). Ce bon rendement peut être expliqué par la rapidité de la réaction qui entraîne moins de dégradation du milieu réactionnel.

La synthèse de l'aldéhyde α -costal à partir de l'acide α -costique a été réalisée en trois étapes avec un rendement global de 47 % et ce, avec une succession de réactions simples n'entraînant aucune isomérisation.

III-4-3- Tentatives de synthèse des isomères β et γ du costal

Dans le but de synthétiser les aldéhydes β et γ costal, nous avons envisagé de faire une réaction de déshydratation de l'alcool tertiaire de l'acide ilicique **II-2**. Pour cela nous avons commencé par l'estérification de l'acide pour faciliter sa manipulation.

La réaction d'estérification de l'acide **II-2** est réalisée en présence de TMSCHN_2 dans un mélange de toluène / MeOH (4:1) à 0 °C pendant 4 heures (Schéma 21) et l'ester **II-16** est isolé avec un rendement de 70% après purification sur colonne de gel de silice.

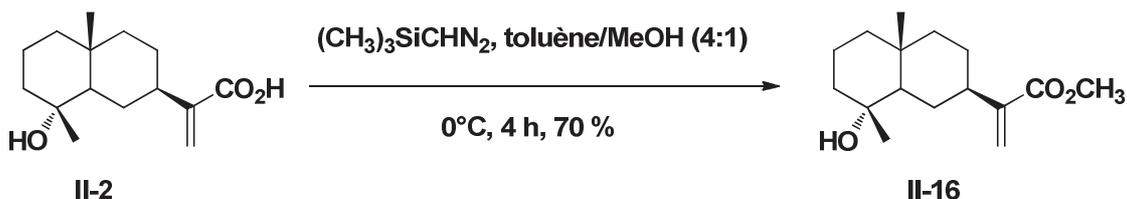
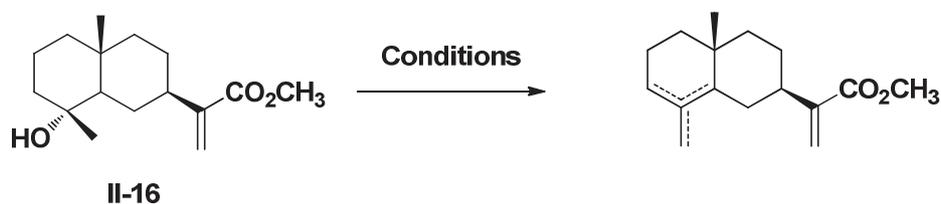


Schéma 21 : Estérification de l'acide **II-2**

Ensuite plusieurs tests de déshydratation ont été réalisés sur l'ester **II-16**.¹²⁸ Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci dessous.

¹²⁸ A. F. Barrero, M. M. Herrador, P. Arteaga, J. V. Catalan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3589–3594.

Tableau 15: Conditions de déshydratation de l'alcool **II-16**

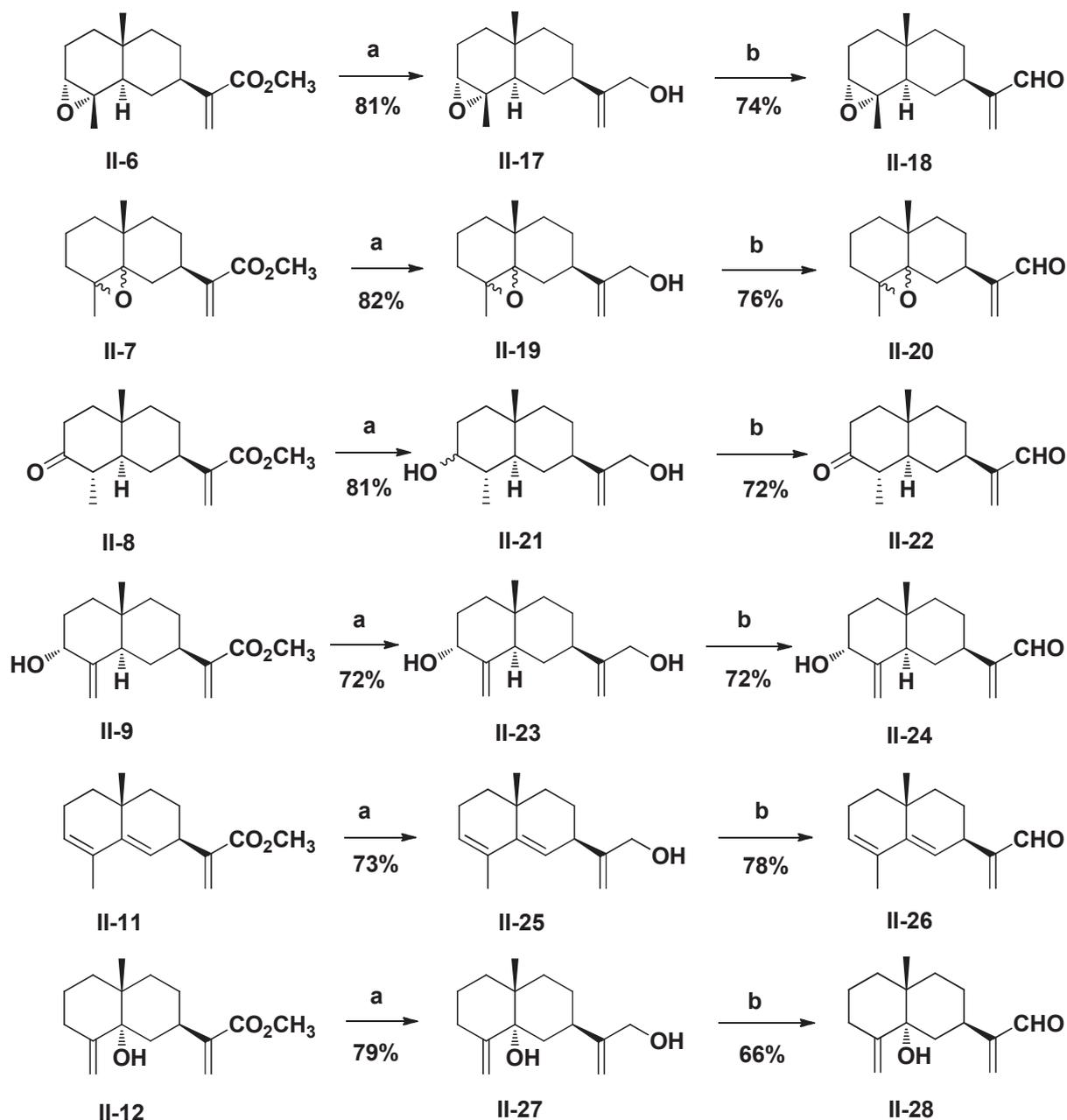


Entrée	Conditions	Résultats
1	POCl ₃ (2 éq), pyridine, -20 °C, 4 h	Mélange de produit (46%)
2	I ₂ (1.05 éq), benzène, t.a, 12 h	Mélange de produit (52%)
3	SOCl ₂ (1.1 éq), pyridine, 0 °C, 2 h	Mélange de produit (35%)
4	MsCl (1 éq), pyridine, 0 °C, 2 h	Dégradation
5	Ac ₂ O (1.1 éq), pyridine, 0 °C, 2 h	Dégradation

En utilisant le chlorure de mésyle et l'anhydride acétique dans la pyridine (entrées 4 et 5) seule la dégradation du produit est observée. Dans le cas de trichlorure de phosphoryle, du diode et chlorure de thionyle (entrées 1, 2 et 3) un mélange complexe d'isomères inséparables est observé, accompagné de la dégradation du milieu réactionnel. Le meilleur rendement en mélange d'isomère est de 52 % .

III-4-4- Synthèse d'autres dérivés du costal

Afin de synthétiser d'autres aldéhydes possédant un squelette eudesmane, les composés **II-6-9**, **II-11** et **II-12** obtenus suite à l'ouverture des époxydes **II-6** et **II-7** ont été soumis à une séquence de réduction et d'oxydation (Schéma 22) pour donner accès avec succès à cinq aldéhydes énantiopurs, excepté pour le produit **II-20**, qui a été isolé sous la forme de deux diastéréoisomères inséparables.



a: DiBAL-H, Toluène, -20 °C, 2 h; b: PDC, DCM, t.a, 4 h

Schéma 22: Synthèse de dérivés du costal

La structure des alcools et les aldéhydes a été établie sur la base des spectres RMN proton et carbone. Le spectre RMN ^1H des alcools montre bien la disparition du signal singulet correspondant au groupement O-CH₃ et l'apparition d'un nouveau signal correspondant au deux protons CH₂, alors que le spectre RMN ^{13}C montre la disparition du signal correspondant au groupement C=O. Par ailleurs la structure des aldéhydes a été confirmé

par le spectre RMN ^{13}C qui montre bien l'existence d'un signal correspond au groupement CHO.

Pour conclure cette première partie du chapitre 2, nous avons étudié la réactivité des époxydes **II-6** et **II-7** vis-à-vis des acides de Lewis et de Brönsted. La mise au point des conditions réactionnelles a permis l'accès à d'autres produits eudesmanes fonctionnalisés de manière originale. Dans la deuxième partie de ce chapitre, sera étudiée la réactivité des esters **II-4** et **II-16** via un couplage de type Heck.

IV- Fonctionnalisation de la double liaison $\text{C}_{11}\text{-C}_{13}$ par couplage de Heck

IV-1- Rappels bibliographiques sur le couplage de Heck

Les réactions de couplages croisés, permettant la formation de liaisons C-C, sont devenues des réactions fondamentales en chimie organique. Ces transformations trouvent de nombreuses applications dans la synthèse de produits naturels, pharmaceutiques ou dans le domaine des matériaux.¹²⁹ C'est ainsi qu'en 2010 Heck, Suzuki et Negishi reçurent le prix Nobel de chimie pour leurs travaux sur les couplages pallado-catalysés.¹³⁰

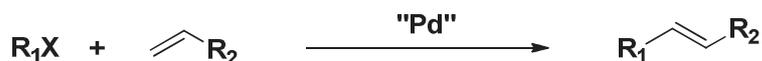
Les réactions de couplage de Heck des halogénures d'aryle, vinyloxy ou de benzyle avec des oléfines sont devenues des méthodologies performantes de formation de liaison C-C (Schéma 23). Ces méthodologies sont parmi celles qui sont les mieux éprouvées dans la formation des carbones tertiaires et quaternaires chiraux. Ces réactions, initialement découvertes indépendamment par Mizoroki¹³¹ en 1971 et Heck¹³² en 1972, ont d'abord été décrites comme vinylation des halogénures d'aryle (ou carbopalladation des oléfines) en présence de Pd(0).

¹²⁹ a) M. M. Heravi, E. Hasshemi, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9145-9178; b) J. G. Vries, *Top. Organomet. Chem.*, **2012**, *42*, 1-34; c) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron*, **2006**, *58*, 9633-9695; d) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4544-4568.

¹³⁰ A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6722-6737.

¹³¹ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1971**, *44*, 581.

¹³² R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322.



R_1 = alcényl, aryl, alkynyl, benzyl, alkoxy-carbonylméthyl, alkyl

R_2 = alkyl, alkenyl, aryl, CO_2R' , OR' , SiR_3'

X = I, Br, Cl, OTf

Schéma 23: Réaction générale de couplage de Heck

Les conditions originales décrites par Mirozoki sont assez dures. Les réactifs sont chauffés à 120 °C dans le méthanol en présence du Pd(0) et d'acétate de potassium comme base (Schéma 24).

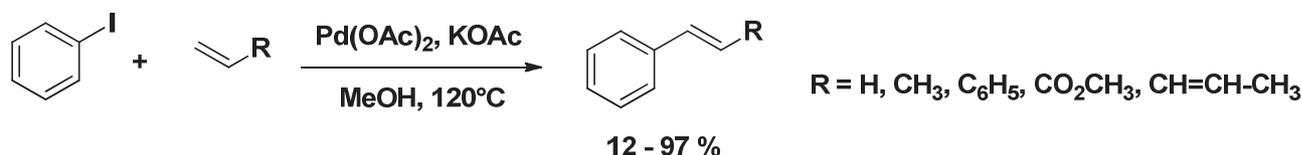


Schéma 24: Réaction de Mirozoki

Les modifications de Heck portent sur la nature des bases (amines tertiaires) et le fait qu'elles n'utilisent aucun solvant. C'est une réaction en une seule étape avec une température ne dépassant pas 100 °C.

Cette nouvelle transformation catalytique va se montrer extrêmement utile et d'utilisation très générale mais ceci n'est apparu clairement que dans la deuxième moitié des années 80 grâce aux travaux de Shabasaki¹³³ et d'Overmann.¹³⁴ Ce couplage a connu une rapide expansion dans les années qui suivirent, et est maintenant largement utilisé en synthèse organique. Les très nombreuses utilisations de la réaction de Heck vont de la préparation d'oléfines substituées aux polymères en passant par les colorants, la synthèse asymétrique et la synthèse totale de produits naturels. Et dans le cadre des produits naturels, les travaux de Narasaka *et al.* sur les réactions amino-Heck ont ouvert le chemin à la synthèse des hétérocycles azotés (schéma 25).¹³⁵

¹³³ Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4738.

¹³⁴ N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5846

¹³⁵ K. Mitsuru, K. Narasaka, *Chemical Rec.*, **2002**, *2*, 268-277.

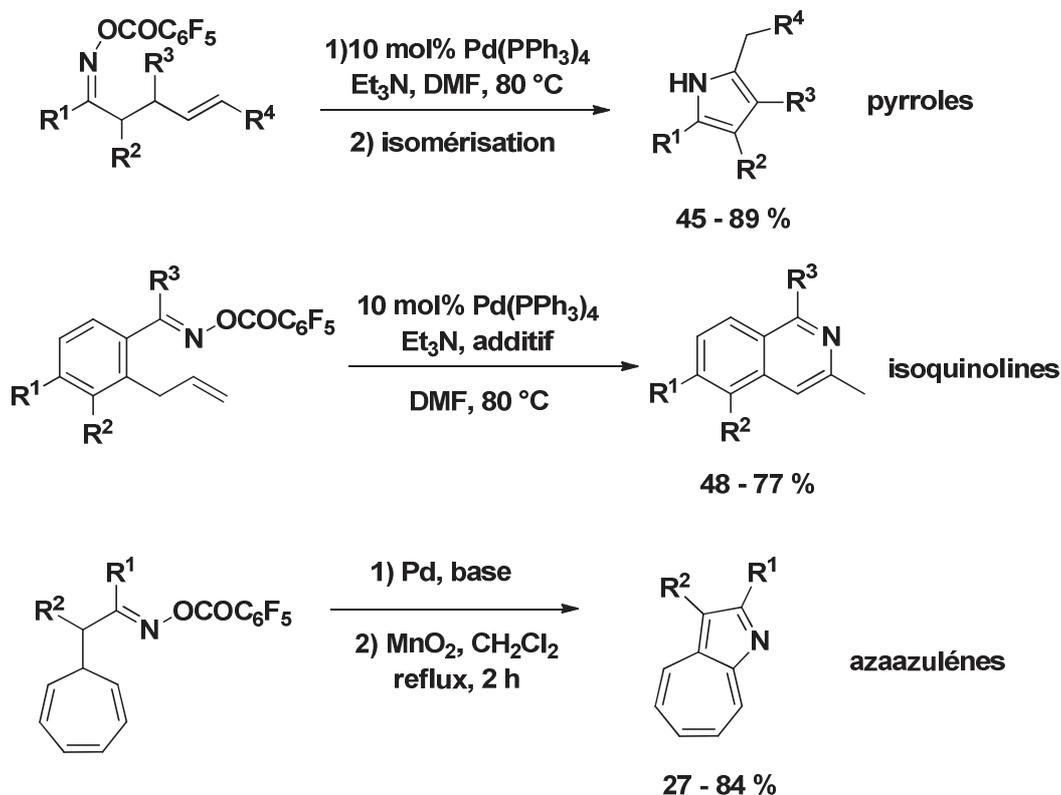


Schéma 25: Exemples de synthèse des hétérocycles azotés par la réaction d'amination Heck

Les catalyseurs employés classiquement sont des dérivés de palladium en présence de ligands phosphorés. Diverses phosphines ont été utilisées telle que le 2,2'-bis-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (BINAP) qui favorise l'addition oxydante des halogénures sur le palladium (Figure 33).¹³⁶ Dans un certain nombre de cas, on peut utiliser du palladium sur charbon ce qui permet éventuellement de poursuivre la réaction de couplage par une réduction.

L'utilisation d'une base est nécessaire pour neutraliser les acides formés lors de la réduction du Pd(II) en Pd(0) à partir du complexe hydropalladié (voir figure 34). Heck *et al.* ont utilisé des amines tertiaires comme la triéthylamine, la triisopropylamine ou des bases faibles comme l'acétate de sodium. On utilise usuellement en synthèse asymétrique des bases

¹³⁶ a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518; b) J. P. Genet, E. Blart, M. Savignac, *Synlett*, **1992**, 715; c) R. B. DeVasher, L. R. Moore, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7919-27; d) S. Bhattacharya, A. Srivastava, S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3557-3560; e) S. Ma, H. Wang, K. Gao, F. Zhao, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *248*, 17-20.

non coordinantes telles que le carbonate de potassium ou la 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine (PMP) (Figure 33).

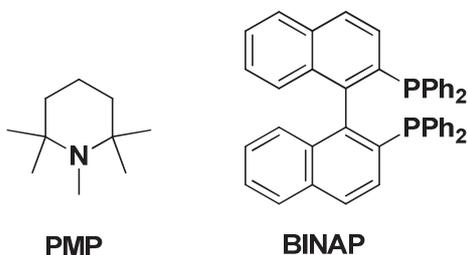


Figure 33 : Structure du PMP et BINAP

Les solvants utilisés sont des solvants polaires aprotiques tels que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le *N*-méthyl-2-pyrrolidone ou le diméthylsulfoxyde. Il a cependant été observé que la présence d'eau accélère la réaction et cela a conduit au développement de catalyseurs à base de phosphines solubles et à la réalisation de couplages de Heck en milieux totalement aqueux.¹³⁷

Le cycle catalytique, traditionnellement décrit pour la réaction de Heck, est représenté par la figure ci dessous.

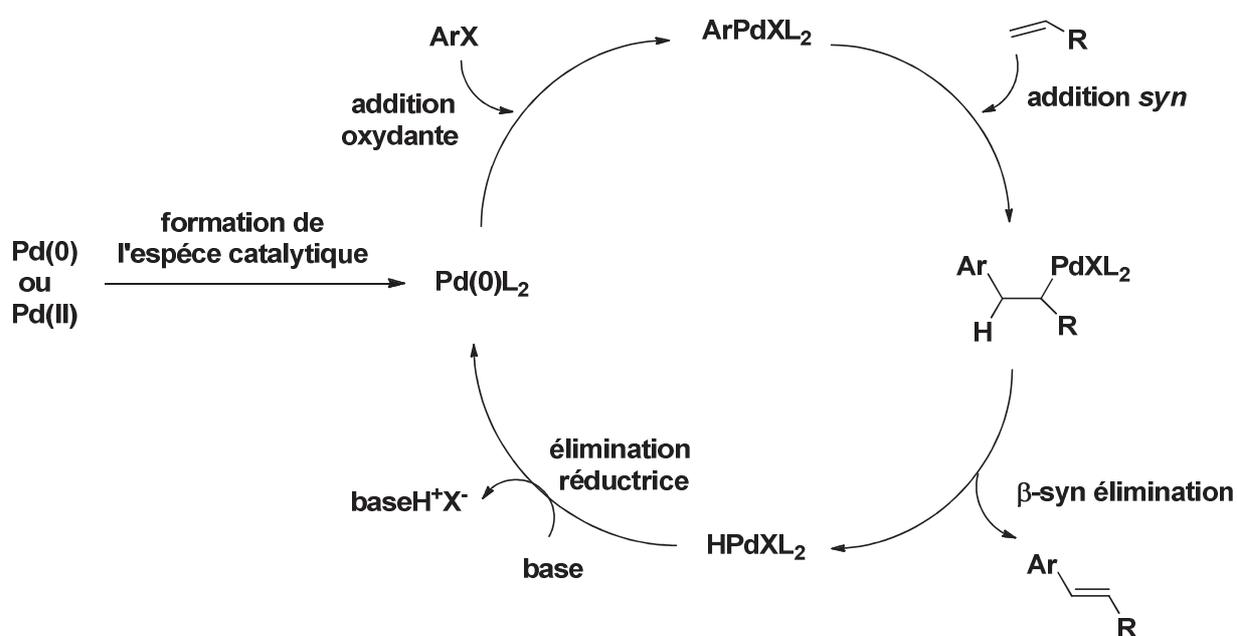


Figure 34 : Cycle catalytique de la réaction de Heck

¹³⁷ J. G. Molto, S. Karlstrom, C. Najera, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12168-12176.

De façon classique, le mécanisme de la réaction mettant en jeu le Pd(0) peut se résumer en quatre opérations successives :

- La première étape consiste à initier le cycle catalytique en formant l'espèce catalytique Pd(0)L₂ à partir de sels stables de Pd(0) ou de Pd(II).

- La deuxième étape correspond à une addition oxydante du dérivé halogéné au complexe insaturé PdL₂ pour conduire à un nouveau complexe σ -alcényle ou aryle de palladium.

- La troisième étape est une addition syn sur la double liaison de l'oléfine pour former une nouvelle espèce organopalladiée.

- La dernière étape est une β -syn élimination du palladium, après orientation syn-périplanaire des liaisons C-Pd et C-H par rotation, qui engendre la libération du produit de la réaction et la régénération de l'espèce catalytique Pd(0)L₂ par élimination réductrice du complexe HPdX en présence d'une base.

Pendant longtemps, un des problèmes majeurs de la réaction de Heck, qui a nui à son développement comme outil de synthèse, a été l'obtention de produits de migration de la double liaison. Ces sous-produits apparaissent après l'étape de β -syn élimination lorsque l'oléfine reste liée au palladium. Si l'étape, réversible, de dissociation de l'oléfine n'est pas rapide il y a migration du palladium et formation du produit d'isomérisation (Schéma 26).

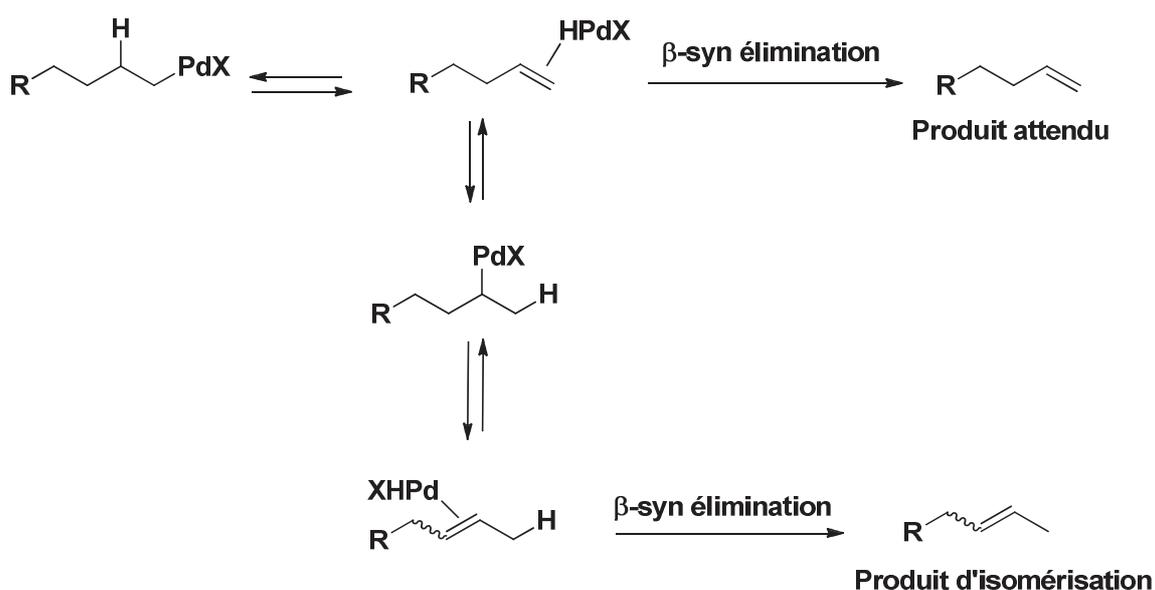


Schéma 26: Mécanisme de formation du produit secondaire lors de la réaction de Heck

En général, ces produits secondaires peuvent être supprimés par l'ajout de sels d'argent¹³⁸ ou de thallium¹³⁹ dans le milieu réactionnel.

IV-2- Fonctionnalisation de la double liaison C₁₁-C₁₃ de l'ester II-16 via le couplage de Heck

IV-2-1- Optimisation des conditions de couplage

Le premier essai d'optimisation a été réalisé en présence d'iodotoluène, de Pd(OAc)₂ (0.25 mol%), de triéthylamine (3 équ) et de P(*o*-tol)₃ (0.1 équ) dans le DMF à 120 °C pendant 24 heures, seul le produit de départ est récupéré (Schéma 27).

Le même résultat est obtenu en augmentant la quantité du Pd(OAc)₂ à 0.1 équivalent (Schéma 27).

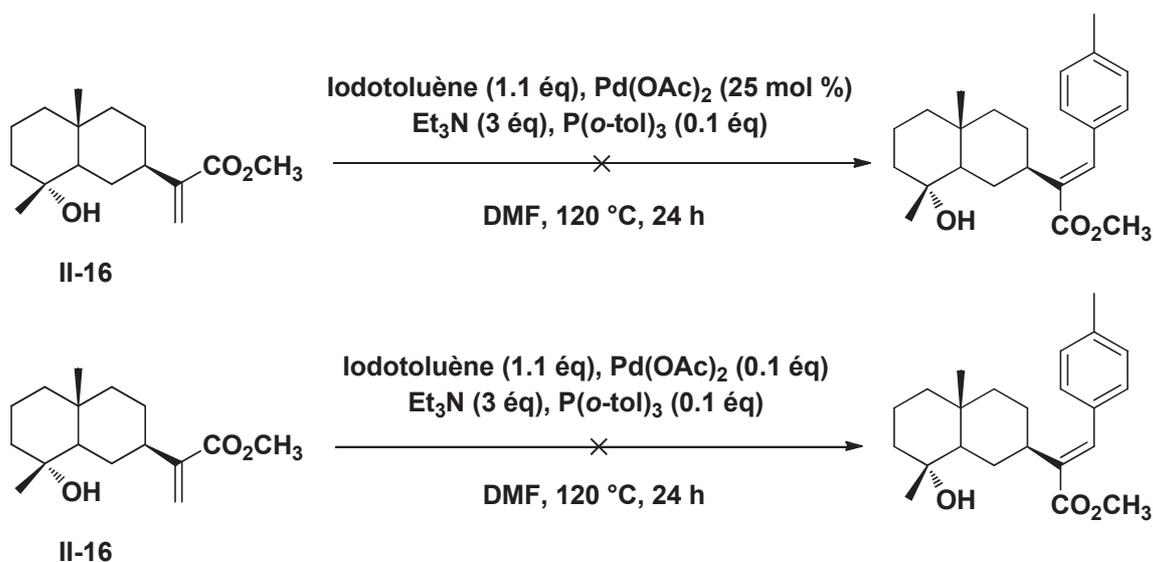


Schéma 27: Réaction de Heck sur le produit II-16

Face à ces résultats décevants que nous avons attribué à la présence de l'alcool tertiaire en position 4, nous avons décidé de protéger cet alcool avant d'effectuer la réaction de couplage, nous pourrions ensuite envisager sa déprotection afin d'obtenir le produit désiré.

¹³⁸ R. C. Larok, W. H. Gong, B. E. Baker, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2603-2606.

¹³⁹ R. Grigg, V. Loganathan, V. Santhakumar, V. Sridhan, A. Teasdale, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 687-690.

IV-2-2- Protection de l'alcool

Les premiers essais de protection de l'alcool ont été réalisés avec le triméthylsilyle (TMS) comme groupement protecteur en raison de sa facilité de déprotection par la suite.

Le schéma ci dessous regroupe les deux essais réalisés. En présence de TMSOTf (3 éq), de 2,6-lutidine (4 éq) dans le dichlorométhane à -78 °C pendant deux heures, seul le produit de départ est récupéré (Schéma 28).¹⁴⁰ Dans le cas de l'utilisation de TMSCl (3éq), de la triéthylamine (2 éq) dans le dichlorométhane à 0 °C pendant 1 heure sous atmosphère d'argon, nous avons réussi à isoler 30 % du produit souhaité (Schéma 28) avec une consommation totale du produit de départ. Ce faible rendement peut être expliqué par la dégradation du TMSCl dans le milieu réactionnel.¹⁴¹

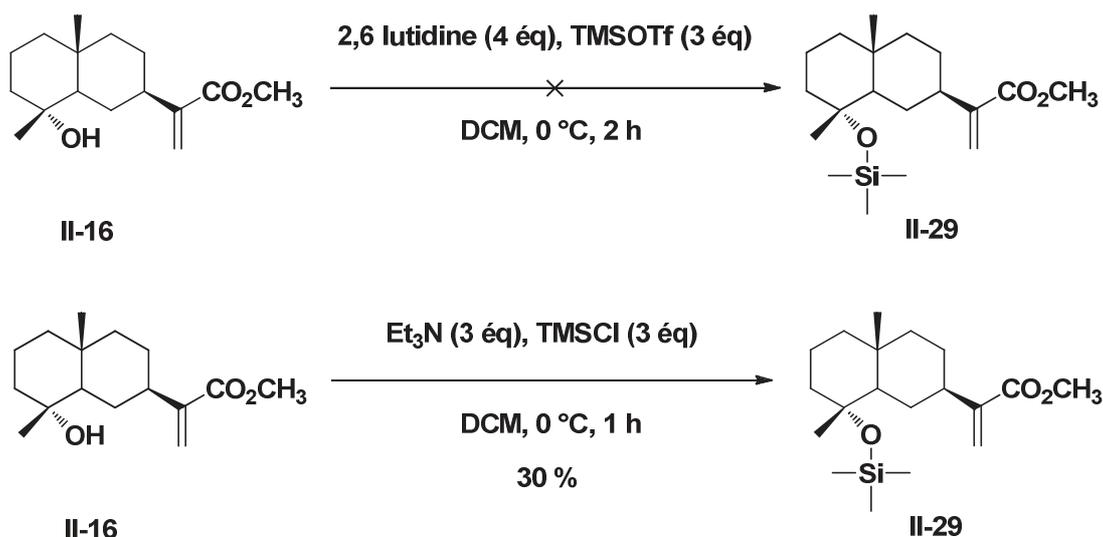


Schéma 28: Protection de l'alcool II-16 par le TMS

Face à ce résultat non satisfaisant, nous avons décidé de changer le groupement protecteur TMS par un acétyle. Plusieurs conditions réactionnelles ont été testées afin d'optimiser le rendement (tableau 16).

Le premier test a été réalisé dans les conditions classiques à savoir, de la triéthylamine (3 éq) et de l'anhydride acétique (2 éq) dans la pyridine à température ambiante, seule la matière première est récupérée après 12 heures de réaction (entrée 1).

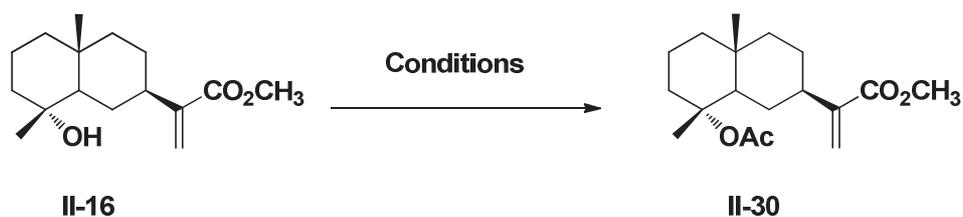
¹⁴⁰ Y-H. Ding, H-X. Fan, J. Long, Q. Zhang, Y. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 6087-6092.

¹⁴¹ D. G. Kananovich, D. M. Zubrytski, O. G. Kulinkovich, *Synlett.*, **2010**, 7, 1043-1046.

La deuxième tentative a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment en présence d'une quantité catalytique de DMAP et NBS dans le but d'augmenter la réactivité de l'alcool (entrée 2 et 3 respectivement), malheureusement aucune trace du produit désiré n'a été détectée.^{142,143}

D'autres conditions ont été testées à savoir, l'anhydride acétique (1 éq) dans l'acétonitrile à température ambiante en présence d'une quantité catalytique de InCl₃ ou de Bi(OTf)₃. Ces acides de Lewis ont déjà été décrits comme activateurs possibles pour cette réaction.^{144,145} Après une heure de réaction nous avons réussi à isoler le produit souhaité avec des rendements variant entre 30 et 35 % (entrée 4 et 5) accompagné des produits majoritaires résultant de la déshydratation de l'alcool et qui ont été isolés sous forme d'un mélange complexe de diastéréoisomères.

Tableau 16: Optimisation de la protection de l'alcool **II-16** par un acétyle



Entrée	Conditions	Rendement
1	Et ₃ N (3 éq), Ac ₂ O (2 éq), Pyridine, t.a, 12 h	Pas de réaction
2	Et ₃ N (3 éq), Ac ₂ O (2 éq), DMAP (0.1 éq), DCM, t.a, 12 h	Pas de réaction
3	Et ₃ N (3 éq), Ac ₂ O (3 éq), NBS (0.1 éq), DCM, t.a, 12 h	Pas de réaction
4	Ac ₂ O (1 éq), InCl ₃ (0.1 éq), CH ₃ CN, t.a, 1 h	35%
5	Ac ₂ O (1 éq), Bi(OTf) ₃ (0.1 éq), CH ₃ CN, t.a, 1 h	30%

¹⁴² F. M. Menger, D. J. McCann, *J. org. chem.*, **1985**, *50*, 3928-3930.

¹⁴³ K. Babak, S. Hassan, *Synlett*, **2001**, *4*, 519-520.

¹⁴⁴ A. K. Chakraborti, R. Gulhane, *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 6749-6753.

¹⁴⁵ A. Orita, C. Tamahashi, A. Katuda, J. Otera, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8926-8934.

Le meilleur rendement pour la protection de l'alcool **II-16** a été obtenu en utilisant du MOMCl (4 éq) comme groupement protecteur en présence de diisopropylamine (DPA) (4 éq) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 12 heures,¹⁴⁶ le produit **II-31** a été isolé avec un rendement de 60% après purification sur colonne de gel de silice.

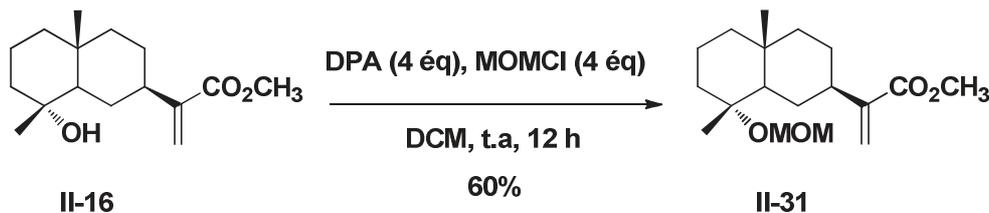


Schéma 29: Protection de l'alcool **II-16** avec le MOM

Une fois synthétisé, le produit **II-31** a été engagé dans le couplage de Heck.

IV-2-3- Optimisation des conditions de couplage de Heck sur le produit **II-31**

Les résultats des travaux d'optimisation sont regroupés dans le tableau 17 ci-après. Nos essais d'optimisation ont débuté avec l'utilisation de 4-iodotoluène (1.1 équivalent), de la triéthylamine (3.0 équivalents), d'acétate de palladium (0.025 équivalent), de Tri(*o*-tolyl)phosphine (0.1 équivalent) dans le diméthylformamide. Après 24 heures de chauffage à 120 °C, le produit **II-32** est isolé avec un rendement moyen de 30% (entrée 1).

Un screening des paramètres de la réaction a alors été entrepris. L'augmentation de la quantité d'acétate de palladium à 0.05 équivalent puis à 0.1 équivalent entraîne une amélioration considérable du rendement (entrées 2 et 3), par contre une chute de rendement a été observée dans le cas de l'utilisation de 0.2 équivalent d'acétate de palladium (entrée 4).

L'étude de l'influence de la nature et de la quantité du ligand employé a également été menée. En absence de ligand le produit souhaité a été isolé avec un rendement de 30% (entrée 9). Une diminution de la quantité de Tri(*o*-tolyl) phosphine, entraîne une baisse de rendement à 48 % (entrée 6). Alors que le doublement de la quantité de Tri(*o*-tolyl) phosphine s'est traduit par une augmentation du rendement de la réaction (entrée 7). Tandis qu'avec une quantité de plus, le rendement baisse à 30 % (entrée 8). En revanche l'utilisation de l'acétate

¹⁴⁶ G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1275-1276.

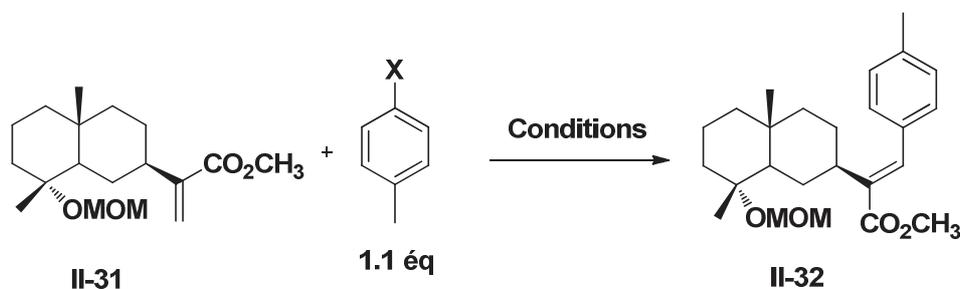
d'argent en quantité quantitative comme oxydant et base entraîne une chute considérable du rendement (entrée 10 et 11).

Concernant la quantité de base utilisée, il s'avère qu'avec moins de 3 équivalents le rendement de la réaction baisse à 51 % (entrée 12). Alors qu'aucune amélioration n'est à noter avec 4 équivalents de la base (entrée 13).

A propos de la nature du solvant, l'acétonitrile ou le toluène entraînent une chute notable du rendement (entrée 14 et 15). Un abaissement de la température ne permet pas la réaction et l'on récupère uniquement le produit de départ.

Par ailleurs, nous avons procédé à une réaction de Heck mettant en jeu le 4-bromotoluène et 4-chlorotoluène à la place de leur analogue iodé. Lors de l'emploi de 4-chlorotoluène, seul le produit de départ est isolé (entrée 18) tandis que nous retrouvons une réactivité acceptable avec le 4-bromotoluène (entrée 17). Le produit **II-32** est donc obtenu avec des conditions optimisées en présence de Pd(OAc)₂ (0.1 éq), Et₃N (3 éq), P(*o*-tol)₃ (0.1 éq) dans le DMF à 120 °C pendant 24 heures.

Tableau 17: Optimisation des conditions de couplage de Heck sur le produit **II-31**



Entrée	X	Solvant	T (°C)	Pd(OAc) ₂ (éq)	Et ₃ N (éq)	Ligand (éq)	Rendement (%)
1	X= I	DMF	120	0.025	3	P(<i>o</i> -tol) ₃ (0.1)	30
2	X= I	DMF	120	0.05	3	P(<i>o</i> -tol) ₃ (0.1)	35
3	X= I	DMF	120	0.1	3	P(<i>o</i>-tol)₃ (0.1)	65
4	X= I	DMF	120	0.2	3	P(<i>o</i> -tol) ₃ (0.1)	55

5	X= I	DMF	120	0.2	3	P(o-tol) ₃ (0.2)	58
6	X= I	DMF	120	0.1	3	P(o-tol) ₃ (0.05)	48
7	X= I	DMF	120	0.1	3	P(o-tol) ₃ (0.2)	60
8	X= I	DMF	120	0.1	3	P(o-tol) ₃ (0.4)	30
9	X= I	DMF	120	0.1	3	-	30
10	X= I	DMF	120	0.1	3	AgOAc (0.1)	32
11	X= I	DMF	120	0.1	-	AgOAc (1.0)	32
12	X= I	DMF	120	0.1	2	P(o-tol) ₃ (0.1)	51
13	X= I	DMF	120	0.1	4	P(o-tol) ₃ (0.1)	63
14	X= I	CH ₃ CN	120	0.1	3	P(o-tol) ₃ (0.1)	46
15	X= I	Toluène	120	0.1	3	P(o-tol) ₃ (0.1)	45
16	X= I	DMF	80	0.1	3	P(o-tol) ₃ (0.1)	Pas de réaction
17	X= Br	DMF	120	0.1	3	P(o-tol) ₃ (0.1)	60
18	X= Cl	DMF	120	0.1	3	P(o-tol) ₃ (0.1)	Pas de réaction

Il faut noter que le temps de la réaction a été fixé pour 24 heures après un suivi régulier de la réaction par chromatographie sur couche mince.

IV-2-4- Exmplification de la réaction de Heck sur le produit II-31

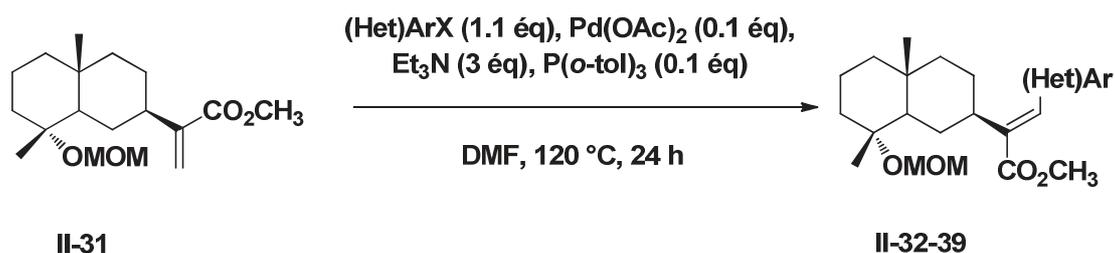
Afin de valider notre stratégie, nous avons envisagé son application à divers bromures ou iodure d'aryles et d'hétéroaryles. Les résultats de cette généralisation sont décrits dans le Tableau 18.

En examinant ces résultats, nous constatons que les conditions opératoires précédemment optimisées sont compatibles avec un large panel d'halogénures d'aryles qu'ils soient substitués en *para* par des groupements électro-donneurs (CH₃, OCH₃) ou électro-attracteurs (F, CHO). Concernant l'introduction de groupements *ortho*- ou *méta*-substitués les résultats sont généralement satisfaisants. En effet, le composé **II-34** a été isolé avec un

Chapitre 2 : Extraction et valorisation par hémisynthèse des acides eudesmanes majoritaires de *Dittrichia Viscosa*

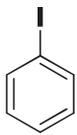
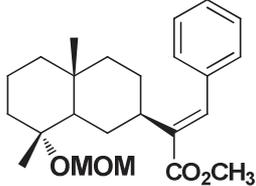
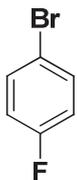
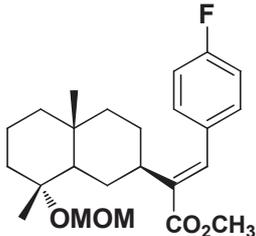
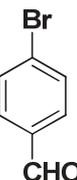
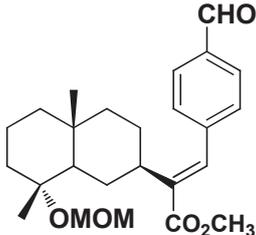
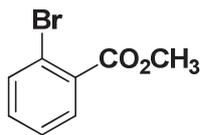
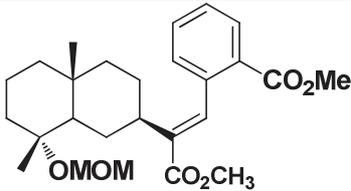
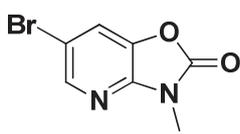
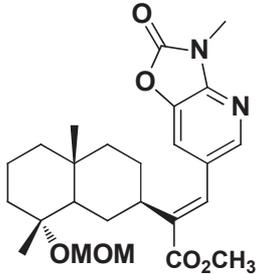
rendement acceptable de 60% (tableau 20, entrée 3), tandis que le produit **II-38** est isolé avec un rendement moyen de 55% (tableau 20, entrée 7). Cette séquence réactionnelle a également été étendue à des hétéroaryles, le composé **II-39** a ainsi été isolé avec un rendement moyen de 50% (tableau 20, entrée 8).

Tableau 18: Généralisation des conditions de couplage de Heck sur le produit **II-31**



Entrée	(Het)ArX	Produit	Rendement
1			65 %
2			63 %
3			60 %

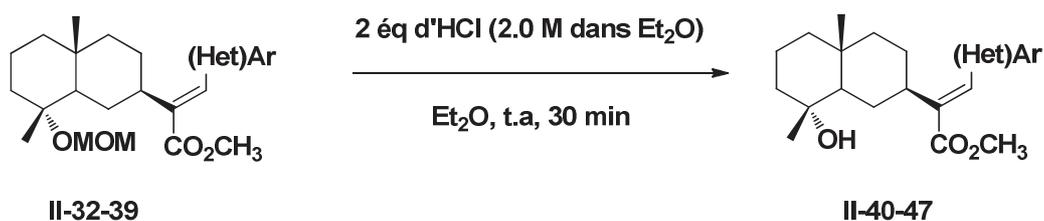
Chapitre 2 : Extraction et valorisation par hemisynthèse des acides eudesmanes
majoritaires de *Dittrichia Viscosa*

4		 <p style="text-align: center;">II-35</p>	62 %
5		 <p style="text-align: center;">II-36</p>	64 %
6		 <p style="text-align: center;">II-37</p>	58 %
7		 <p style="text-align: center;">II-38</p>	55 %
8		 <p style="text-align: center;">II-39</p>	50 %

IV-2-5- Déprotection du groupement MOM

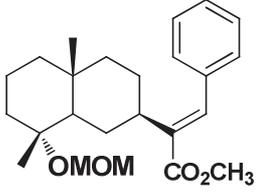
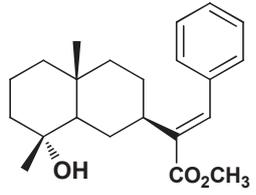
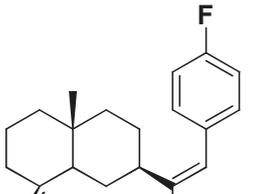
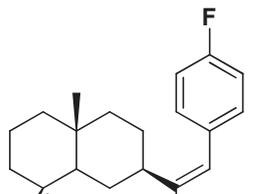
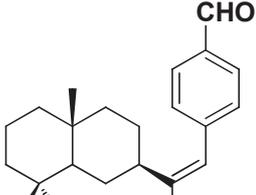
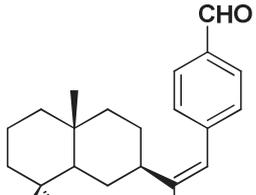
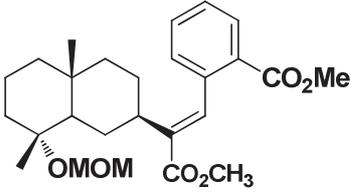
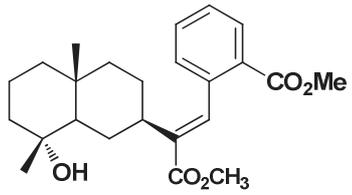
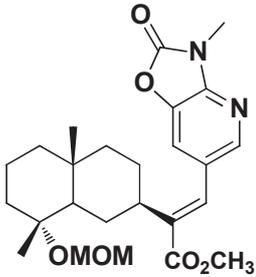
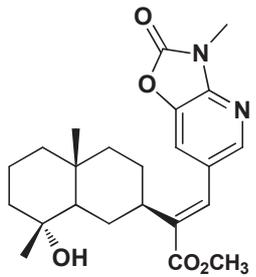
La déprotection du groupement MOM se fait aisément en présence d'une solution d'acide chlorhydrique à une concentration 2.0 M dans l'éther diéthylique, les produits déprotégés sont isolés avec de bons rendements qui varient entre 77 et 93% (tableau 19).

Tableau 19: Généralisation de la déprotection du MOM



Entrée	Produit protégé	Produit déprotégé	Rendement
1	<p style="text-align: center;">II-32</p>	<p style="text-align: center;">II-40</p>	88%
2	<p style="text-align: center;">II-33</p>	<p style="text-align: center;">II-41</p>	78%
3	<p style="text-align: center;">II-34</p>	<p style="text-align: center;">II-42</p>	79%

Chapitre 2 : Extraction et valorisation par hemisynthèse des acides eudesmanes
majoritaires de *Dittrichia Viscosa*

4	 <p>II-35</p>	 <p>II-43</p>	93%
5	 <p>II-36</p>	 <p>II-44</p>	79%
6	 <p>II-37</p>	 <p>II-45</p>	78%
7	 <p>II-38</p>	 <p>II-46</p>	77%
8	 <p>II-39</p>	 <p>II-47</p>	82%

Enfin la configuration de l'alcène a été déterminée au moyen des corrélations NOESY sur le produit **II-40**. L'analyse montre une interaction entre les protons H-7 et H-22 (**C**) et entre H-7 et H_{Ar} (**D**). De plus nous ne voyons pas d'interaction entre les protons H-7 et H-13 (Figure 35).

Ces constatations nous conduisent à envisager une configuration E de nos alcènes.

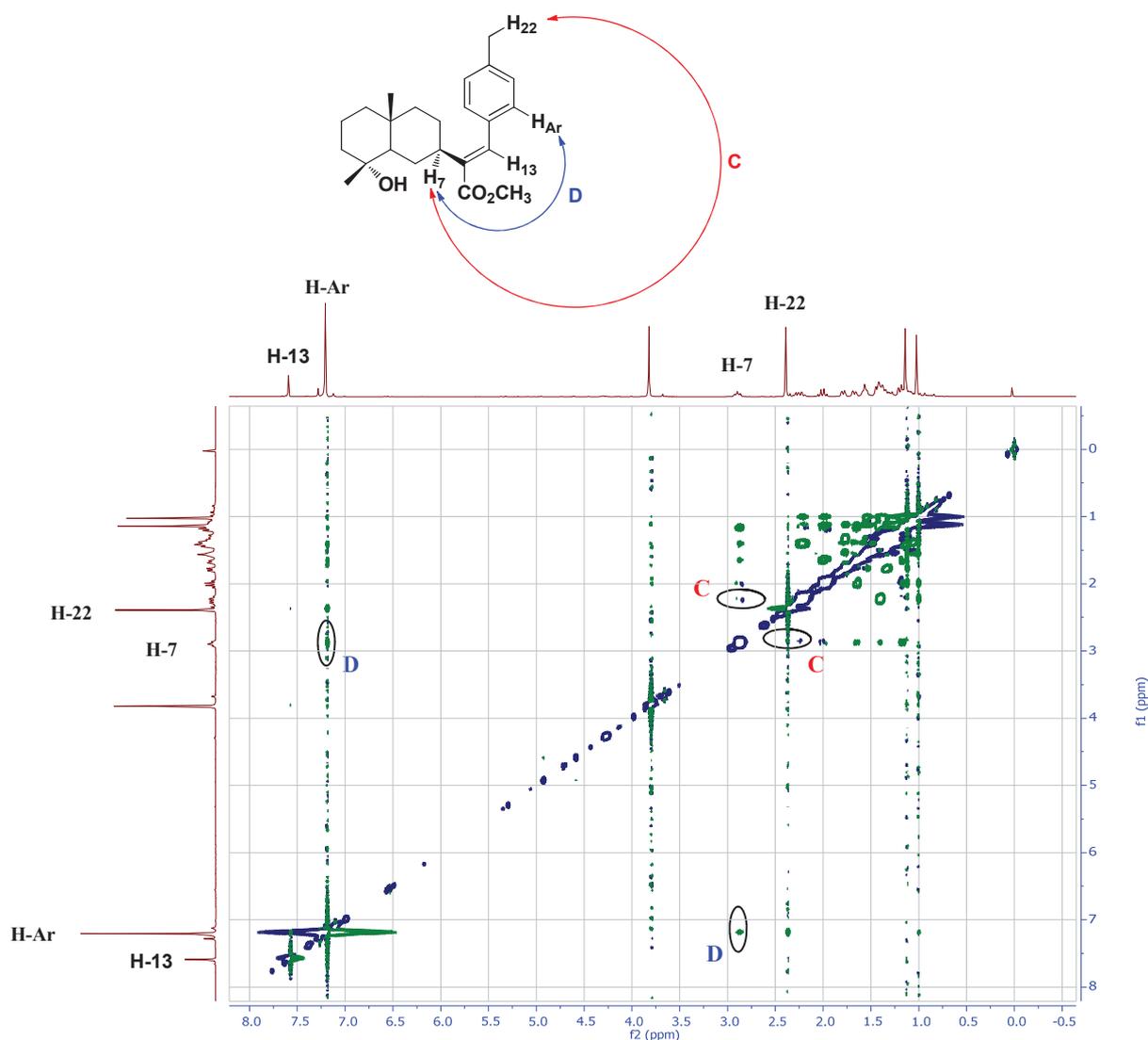


Figure 35 : Corrélations NOESY du composé **II-40**

IV-3- Fonctionnalisation de la double liaison C₁₁-C₁₃ de l'ester II-5 via le couplage de Heck

IV-3-1- Optimisation des conditions de couplage

Dans un premier temps, le composé II-5 est soumis aux conditions opératoires optimisées pour la réaction de Heck de la série précédente (schéma 30). Cette séquence réactionnelle se traduit par l'obtention d'un mélange complexe de produits due probablement à la migration de la double liaison C₃-C₄ à travers le premier cycle de la molécule.

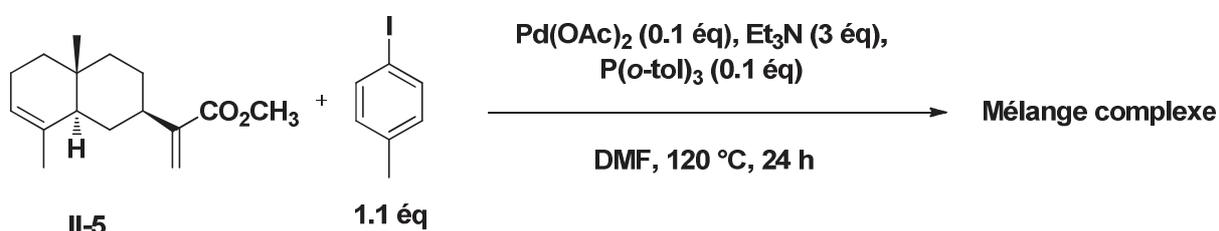


Schéma 30: Réaction de Heck sur l'ester II-5

Face à cet échec, nous avons décidé de changer la voie de synthèse en optant pour l'introduction de l'époxyde II-6. L'insaturation ainsi bloquée, le couplage de Heck peut être tenté afin d'obtenir des entités eudesmanes arylées.

Le composé II-6 est ainsi soumis aux conditions optimales précédemment trouvées et le produit arylé II-48 a pu être isolé avec un bon rendement de 75% (schéma 31). De manière inattendu la réaction est accompagnée par l'ouverture de l'époxyde donnant lieu à un alcool en position 3 et une double liaison exocyclique C₄-C₁₅. La structure du composé II-48 est confirmée par analyse RMN vu l'apparition de deux signaux supplémentaires en ¹H RMN (deux singulets à 4,59 et 4,93 ppm) et l'apparition d'un CH₂ à 109.5 ppm en ¹³C RMN. Tandis que la spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) fournit un ion moléculaire [M+H]⁺ à m/z égale à 355.2267 correspondant à la formule moléculaire C₂₃H₃₁O₃.

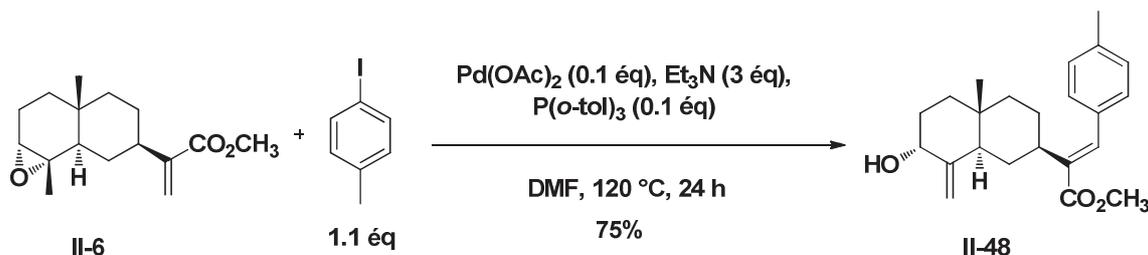


Schéma 31: Réaction de Heck sur l'époxyde II-6

Avant de généraliser cette stratégie nous avons trouvé intéressant de tester, dans les mêmes conditions, l'utilisation de bromure d'aryle à la place de l'iodure correspondant (schéma 32). Malheureusement, aucun produit de couplage n'est détecté, par contre deux produits **II-9** et **II-49** issus de l'ouverture de l'époxyde ont été isolés avec des rendements de 46 et 25% respectivement. La structure du produit **II-49** est confirmée par l'analyse RMN, en effet l'analyse ^1H -RMN montre la disparition du signal correspond au proton H-5 de la jonction des deux cycles, tandis que ^{13}C -RMN confirme l'apparition d'un signal supplémentaire sous la forme d'un carbone quaternaire à 139.7 ppm correspondant au carbone C-5.

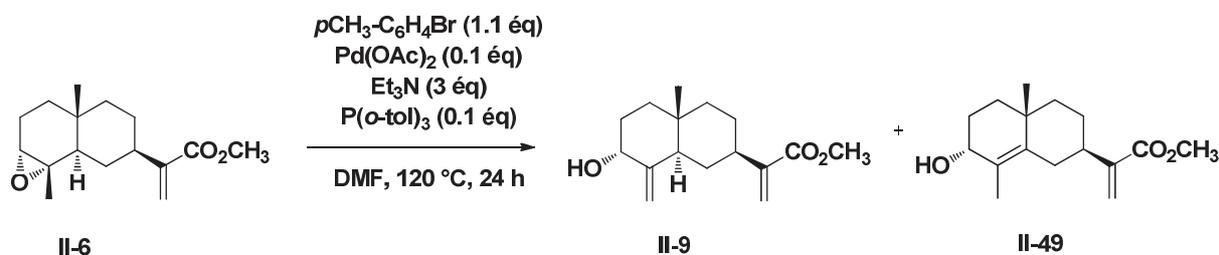


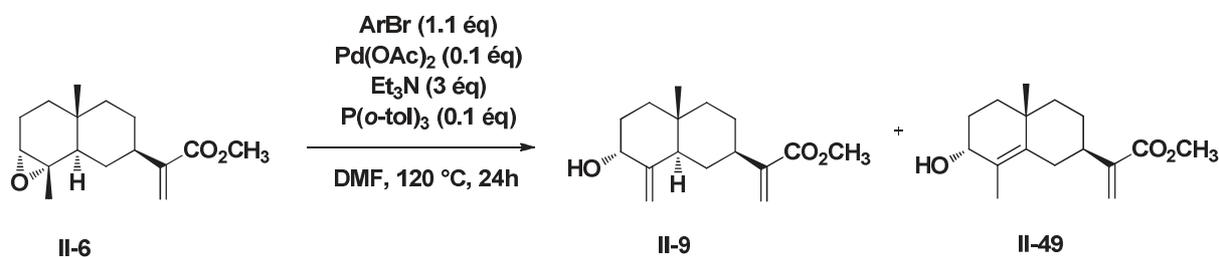
Schéma 32: Réaction de Heck sur l'époxyde **II-6** avec le 4-bromotoluène

IV-3-2- Exemplification de la réaction de Heck sur l'époxyde **II-6** avec des aryles bromés

Pour confirmer ce résultat nous avons généralisé cette réaction en utilisant d'autres aryles. Les résultats de cette étude sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Quel que soit la nature du substituant sur l'aryle (donneur ou attracteur), les deux produits sans aucune trace d'introduction du groupement aryle sont détectés avec des rendements variant entre 46 et 70% pour le produit **II-9** et 8 à 30 % pour le produit **II-49**.

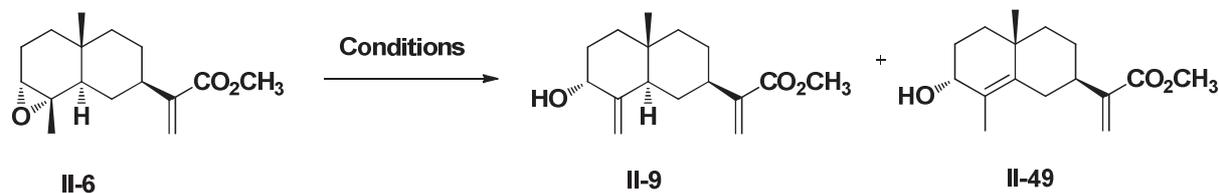
Tableau 20: Généralisation des conditions de couplage de Heck sur le produit **II-6** avec des aryles bromés



Entrée	ArBr	II-9	II-49
1		46%	25%
2		52%	Traces
3		50%	30%
4		70%	8%

Pour étudier l'effet de différents paramètres de la réaction sur l'ouverture de l'époxyde **II-6**, nous avons envisagé les tests suivants (Tableau 21).

Tableau 21: Etude de l'effet de température et solvant sur la réaction de Heck sur l'époxyde **II-6**



Entrée	Conditions	II-9	II-49
1	Pd(OAc) ₂ , Et ₃ N, P(<i>o</i> -tol) ₃ , DMF, 120 °C, 24 h	50%	30%
2	DMF, 120 °C, 24 h	60%	18%
3	Toluène, 120 °C, 24 h	50%	12%
4	DMF, 80 °C, 24 h	Pas de réaction	

En absence de l'agent arylant et dans les mêmes conditions de couplage à savoir l'utilisation de triéthylamine (3.0 éq), d'acétate de palladium (0.1 éq), de tri(*o*-tolyl)phosphine (0.1 éq) dans le diméthylformamide pendant 24 heures à 120 °C, les deux produits **II-9** et **II-49** sont isolés avec un rendement de 50 et 30% respectivement (entrée 1).

En absence des réactifs de la réaction, les deux produits sont obtenu également avec 60 et 18 % de rendement (entrée 2). En chauffant simplement le mélange dans un solvant moins polaire comme le toluène, on obtient également ces deux produits avec un rendement de 50 et 12 % respectivement (entrée 3). Finalement, seule la matière première est récupérée si la réaction est réalisée à 80 °C (entrée 4).

D'après ces résultats, nous constatons que parmi les conditions de la réaction, seul la température est responsable de l'ouverture de l'époxyde.

La non réactivité des aryles bromés est ensuite expliquée par la présence de l'alcool non protégé qui résulte de l'ouverture de l'époxyde **II-6**. Pour vérifier cette hypothèse nous avons engagé le produit **II-9** ainsi que son analogue protégé **II-50** dans une réaction de Heck avec un aryle bromé dans les mêmes conditions (Schéma 33).

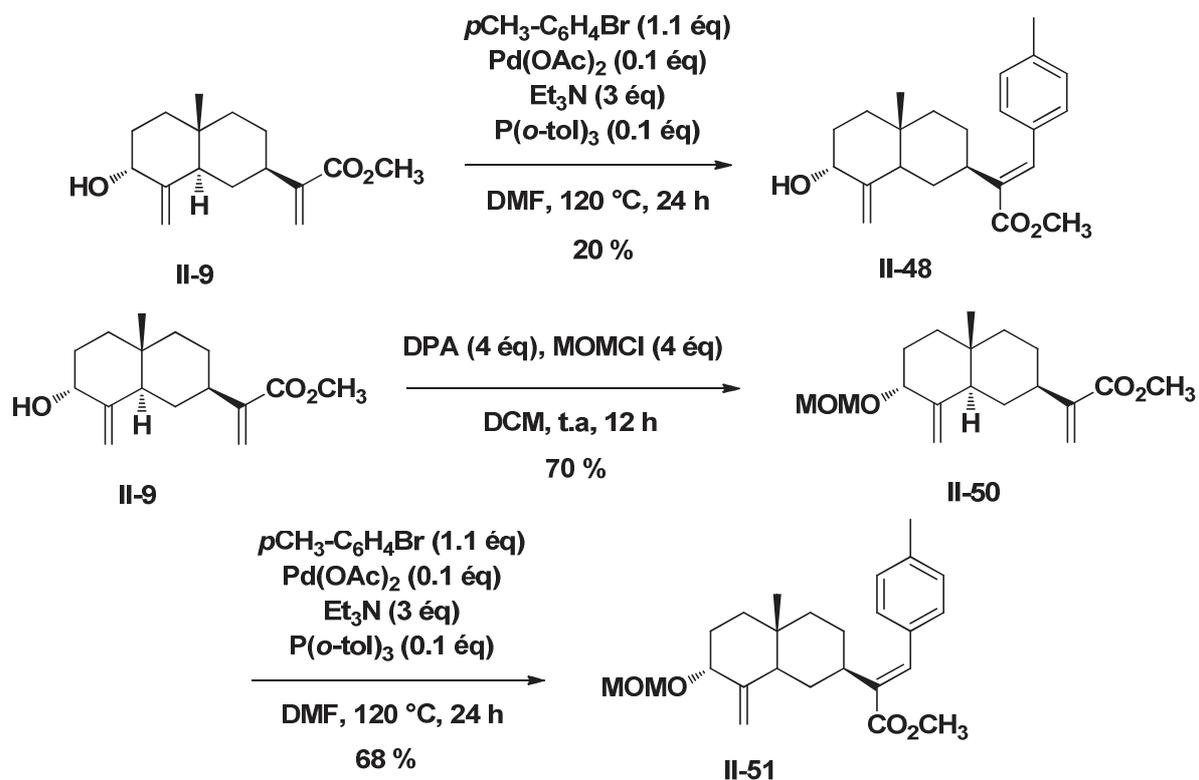


Schéma 33: Réaction de Heck sur les produits **II-9** et **II-50**

La réaction de Heck sur le produit **II-9** permet d'isoler le produit arylé **II-48** avec un faible rendement de 20 %, alors que dans le cas de l'alcool protégé le produit d'arylation est obtenu avec un bon rendement de 68 %. La présence de l'alcool entraîne une diminution de la réactivité du substrat ce qui est en accord avec notre hypothèse.

IV-3-3- Exemple de la réaction de Heck sur l'époxyde **II-6** avec des aryles iodés

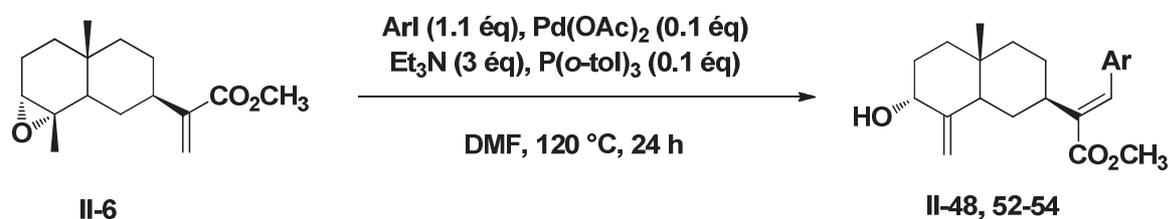
Le produit de couplage est donc isolé en utilisant les aryles iodés uniquement disponibles au laboratoire (1.1 éq), le Pd(OAc)₂ (0.1 éq), de la triéthylamine (3 éq) et P(o-tol)₃ (0.1 éq) dans le DMF à 120 °C pendant 24 heures.

Les résultats de cette généralisation sont regroupés dans le tableau 21. Les produits sont isolés avec de bons rendements variant entre 68 et 78 %.

Les conditions opératoires précédemment optimisées sont compatibles avec les aryles substitués en *para* par des groupements électro-donneurs (CH₃, OCH₃). Par ailleurs, la substitution en *mé*ta n'altère en rien l'efficacité de la réaction (entrées 4).

Chapitre 2 : Extraction et valorisation par hémisynthèse des acides eudesmanes majoritaires de *Dittrichia Viscosa*

Tableau 21: Généralisation des conditions de couplage de Heck sur le produit II-6 avec des aryles iodés



Entr\u00e9e	ArI	Produit	Rendement
1		 II-48	75%
2		 II-52	70%
3		 II-53	78%
4		 II-54	68%

Les corrélations NOESY nous ont permis d'identifier la configuration de l'alcène par la présence d'une corrélation entre le proton H-7 et les protons aromatiques et l'absence visible d'une corrélation entre le proton H-7 et H-13 (Figure 36). Ces constatations nous ont permis d'attribuer la configuration E aux alcènes.

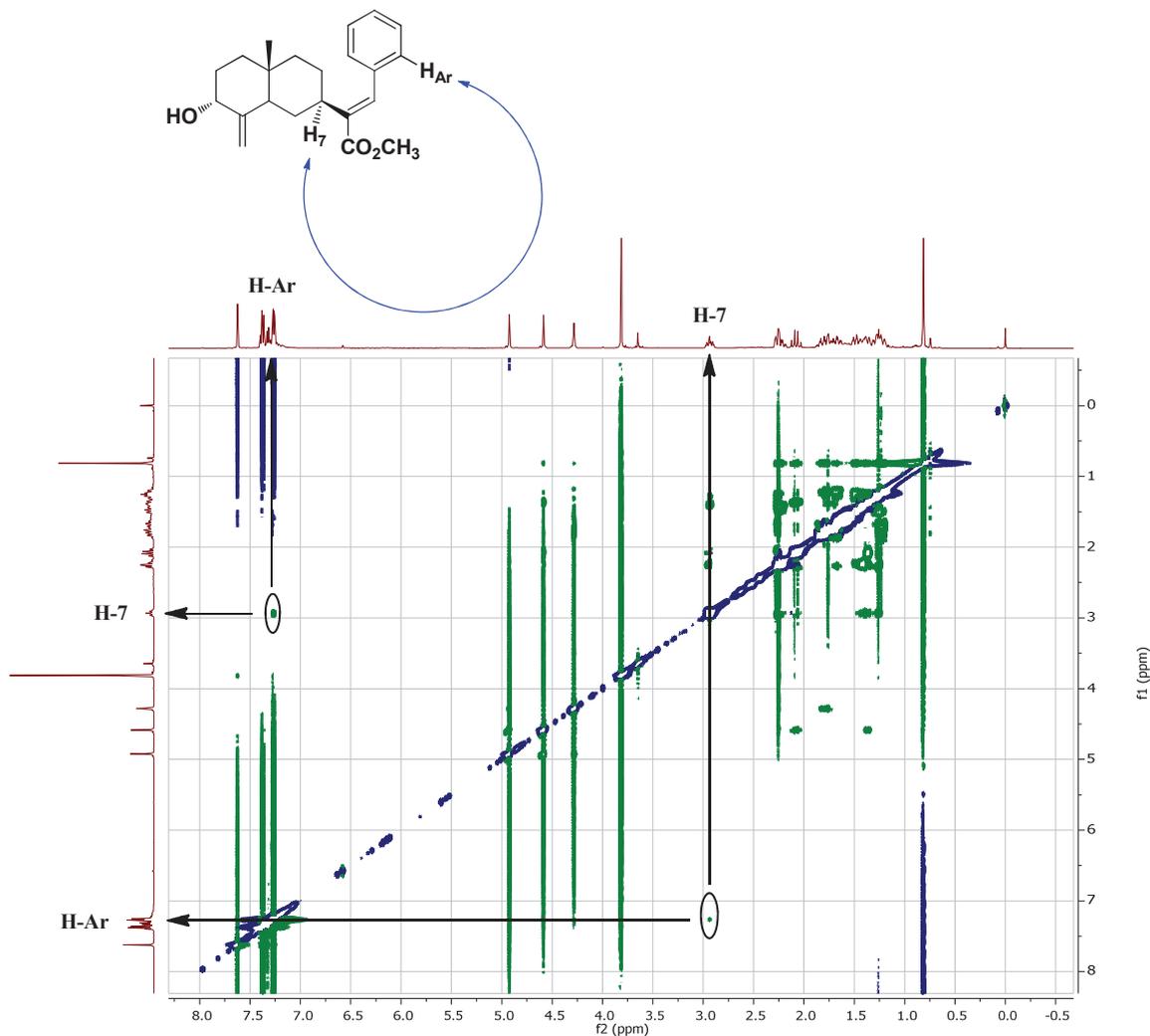


Figure 36: Corrélations NOESY du composé II-52

V- Conclusion

Au cours de ce chapitre, dans un premier temps nous avons procédé à l'extraction des produits majoritaires de *Dittrichia Viscosa* que nous avons utilisé comme produits de départ.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié la réactivité des époxydes **II-6** et **II-7** vis-à-vis des réarrangements en présence d'acides. Cela nous a donné accès à de nouveaux squelettes eudesmanes diversement fonctionnalisés. Finalement la réactivité des produits **II-6** et **II-16** vis-à-vis d'un couplage de Heck a été étudiée, la mise au point de conditions réactionnelles a permis l'accès à des bibliothèques d'eudesmanes arylés.

Dans le chapitre suivant, sera étudié la réactivité de la tomentosine *vis-à-vis* des additions nucléophiles et des additions 1,3 dipolaires.

Chapitre 3: Valorisation hemisynthétique de la tomentosine

I- Introduction

Le cycle B de la tomentosine est un motif de type α -méthylène- γ -butyrolactone (Figure 37) :

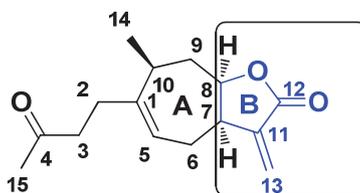


Figure 37: Cycle B de la tomentosine

Ces lactones ont fait l'objet de plusieurs études,¹⁴⁷ puisqu'elles sont présentes dans de nombreuses molécules biologiquement actives.¹⁴⁸ Elles confèrent généralement à ces dernières des activités antitumorales, cytotoxiques ou anti-allergisantes: Isolée en 1969, l'éléphantopine **L216** est, par exemple, un sesquiterpène qui présente une activité antitumorale contre le tumeur Walker 256 (Figure 38).¹⁴⁹ La parthénine **L217**, que l'on trouve dans les pollens de *Parthenium hysterophoros*, a causé de sérieux problèmes de dermatites allergiques en Inde dans les années 80.¹⁵⁰ Même la plus simple des α -méthylène- γ -butyrolactones, la tulapaline A **L218** présente une forte activité fongicide.¹⁵¹

¹⁴⁷ a) P. A. Grieco, *Synthesis*, **1975**, 67-82 ; b) H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, *24*, 94-110.

¹⁴⁸ B. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1979**, *18*, 429-439.

¹⁴⁹ S. M. Kupchan, Y. Aynehchi, J. M. Cassady, H. K. Schnoes, A. L. Burlingame, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3867-3875.

¹⁵⁰ A. K. Picman, F. Balza, G. H. N. Towers, *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 1801-1802.

¹⁵¹ a) R. Tschesche, F. J. Kämmerer, G. Wulff, *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 2057-2059 ; b) B. H. H. Bergman, J. C. M. Beijersbergen, J. C. Overeem, A. K. Sijpesteijn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1967**, *86*, 709-714.

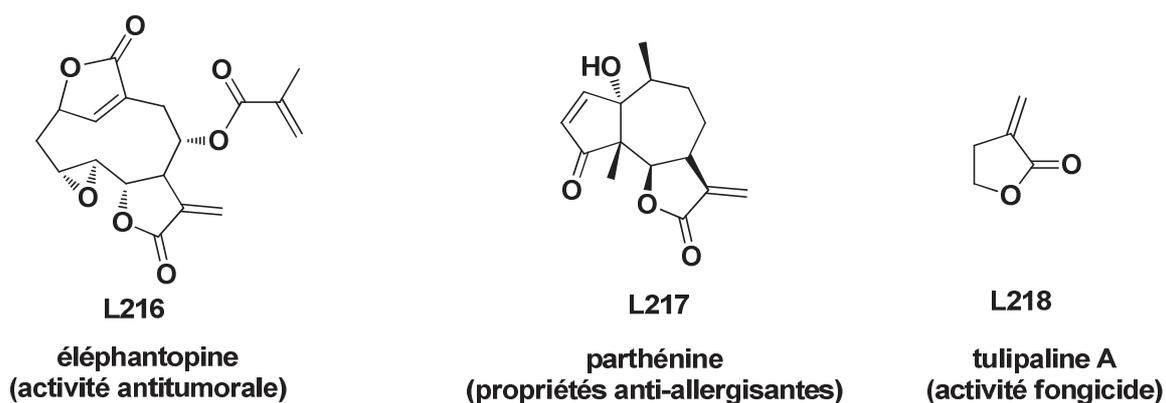


Figure 38: α -méthylène- γ -butyrolactones présentant des activités différentes

L'objectif premier de cette partie concerne la conception de bibliothèques de composés ayant la tomentosine **II-3** comme structure de base. Pour ce faire, plusieurs voies d'accès à ce type de dérivés seront mises au point (Figure 39).

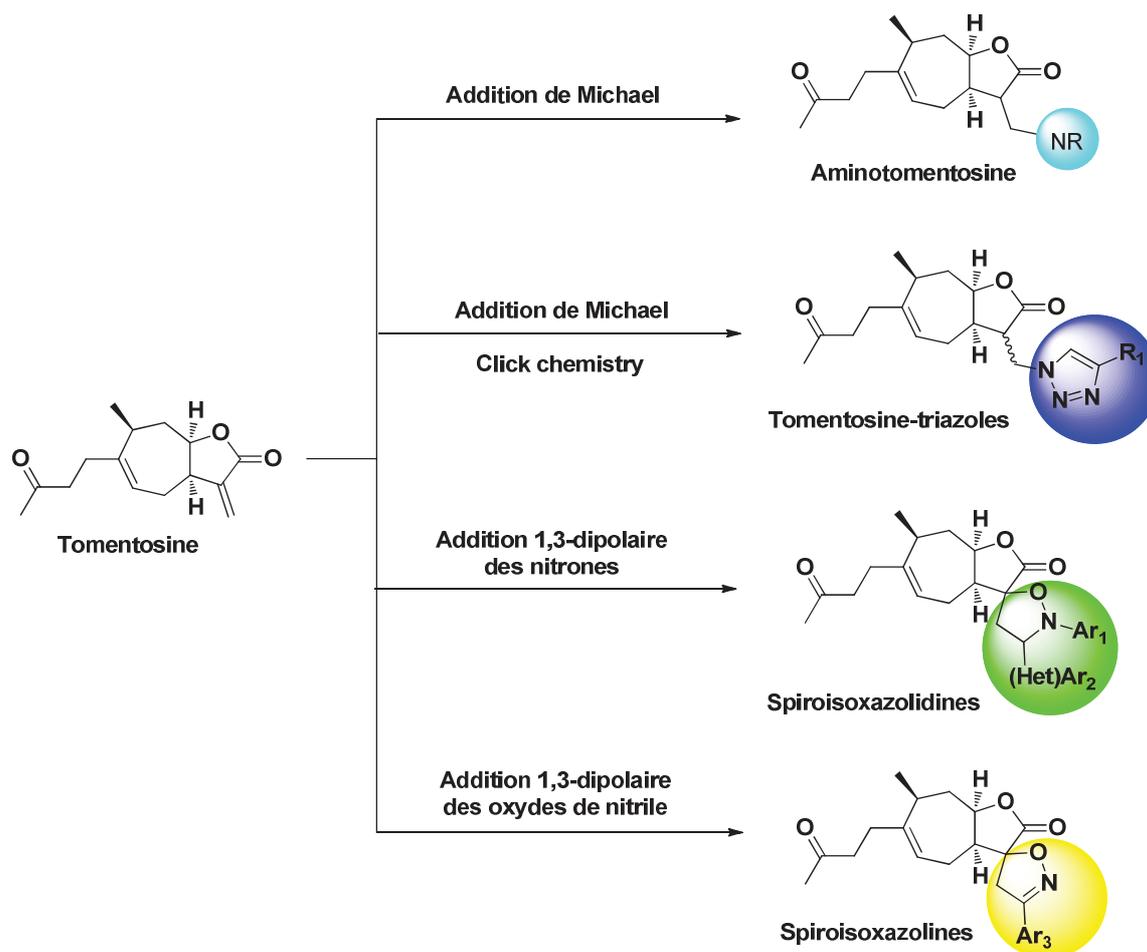


Figure 39: Voies d'accès aux dérivés de la tomentosine

Voie 1: Addition de Michael sur la double liaison conjuguée exo-cyclique de la tomentosine.

Voie 2: Addition de Michael de l'azidure de sodium suivi de la Click chemistry.

Voie 3: Addition 1,3-dipolaire des nitrones sur la double liaison conjuguée exo-cyclique de la tomentosine.

Voie 4: Addition 1,3-dipolaire des oxydes de nitrile sur la double liaison conjuguée exo-cyclique de la tomentosine.

II-Addition de Michael des amines secondaires sur la double liaison exo-cyclique de la tomentosine: synthèse des 13-aminotomentosines

II-1- Rappel bibliographique

Plusieurs équipes de recherche ont étudié l'addition de type Michael des amines sur le système α -méthylène- γ -butyro-lactone.

En 2001, l'équipe de Lawrence¹⁵² a étudié la réactivité de l'alantolactone **L219** et l'isoalantolactone **L221** vis-à-vis de l'addition de Michael utilisant différentes amines (schéma 34). Les produits sont synthétisés par l'addition de l'amine appropriée (4 éq) sur la lactone dans l'éthanol à 0 °C pendant une nuit. L'équipe a montré aussi que ces produits présentent une activité cytotoxique contre la lignée de cellules de leucémie humaine K562.

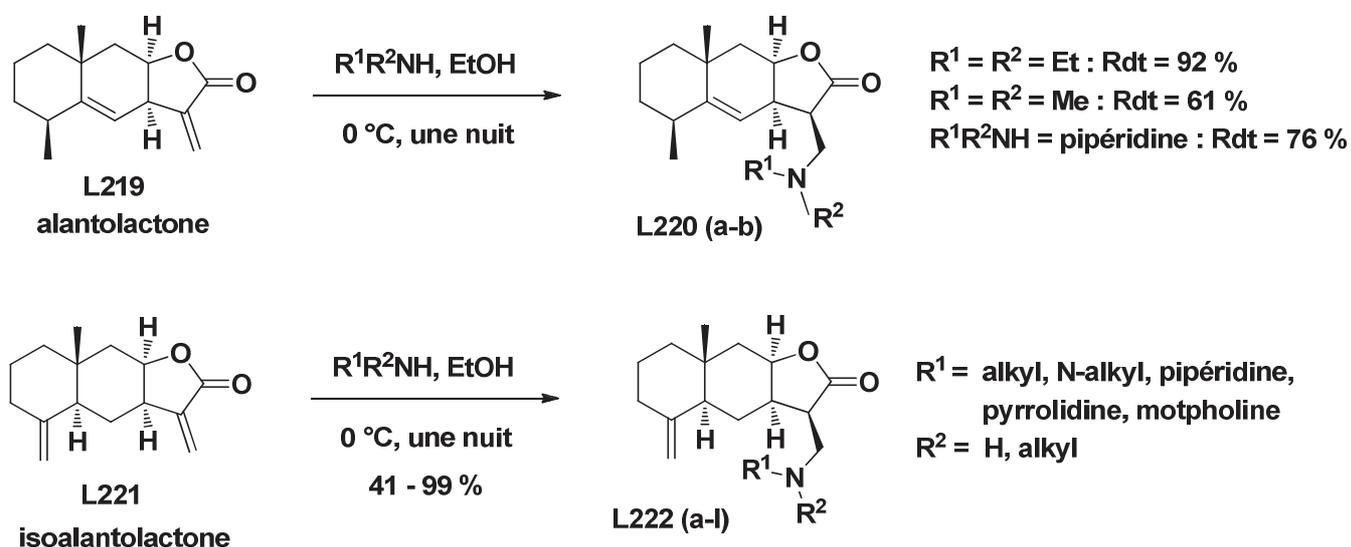


Schéma 34: Synthèse des amino-alantolactones et amino-isoalantolactones

¹⁵² N. J. Lawrence, A. T. McGown, J. Nduka, J. A. Hadfield, R. G. Pritchard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *11*, 429-431.

Quelques années plus tard, Nasim *et al.*¹⁵³ ont synthétisé une série d'amino-parthenolides par addition de différentes amines (1 éq) sur la parthenolide **L223** dans le méthanol à température ambiante pendant 24 heures. Les produits sont obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère sans toucher à l'époxyde (Schéma 35).

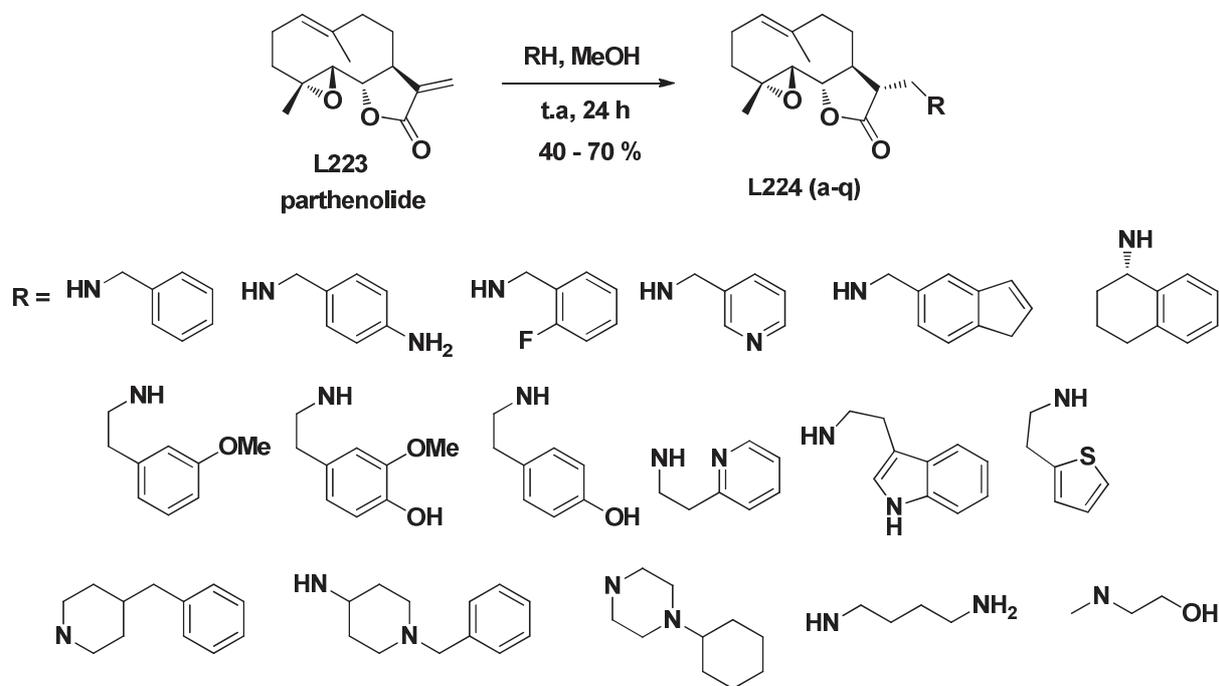


schéma 35: Synthèse des amino-parthenolides

L'activité anti-leucémique de cette série a été étudiée. Le composé **L225**, dérivé de la tyramine, s'est révélé être cytotoxique envers les cellules de leucémie lymphoblastique aiguë (CCRF-CEM) à des concentrations de l'ordre du nanomolaire, alors que le dérivé **L226** s'est révélé être cytostatique envers le lymphome anaplasique à cellules T humaines avec des concentrations inférieures à 10 nM (figure 40).

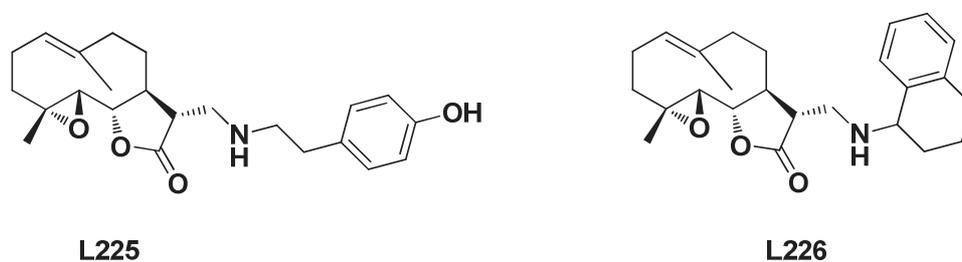


Figure 40: Structure des composés **L225** et **L226**

¹⁵³ S. Nasim, P. A. Crooks, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 3870–3873.

Par ailleurs, les travaux de J. Woods en 2011¹⁵⁴ ont montré l'intérêt des amino-parthenolides fluorés préparées par addition des amines secondaires cycliques fluorées sur la parthenolide en tant qu'agents pharmacologiques actifs, dans les cellules cancéreuses riches en glutathion (schéma 36).

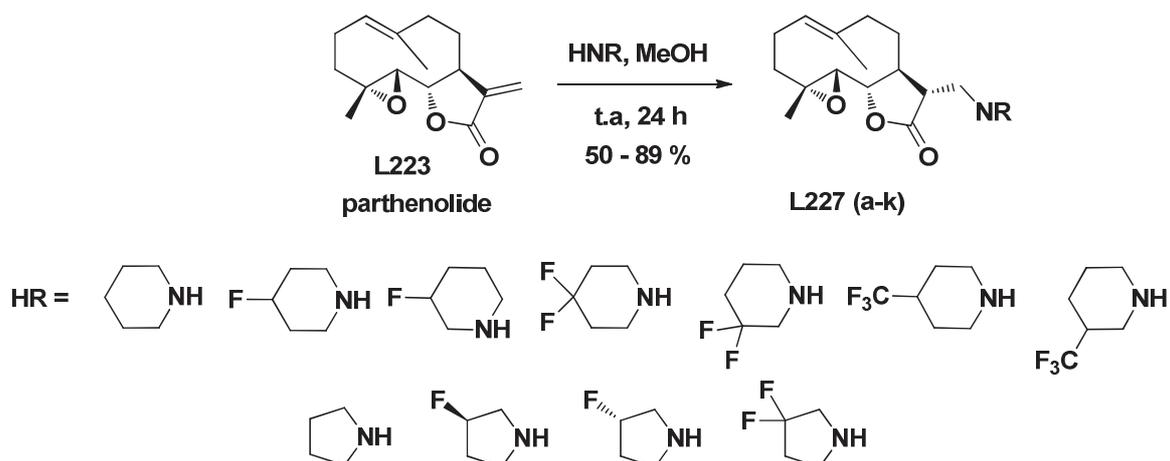


Schéma 36: Synthèse des amino-parthenolides fluorés

Récemment, Moumou¹⁵⁵ et ses collaborateurs ont mis en évidence l'activité anticancéreuse par un essai MTT colorimétrique contre la lignée cellulaire de murin et six lignées de cellules cancéreuses humaines de 3 séries de molécules: une série d' α -hydroxy-amino-parthenolides, une série de β -hydroxy-amino-parthenolides et une série d' α -hydroxy-époxy-amino-parthenolides (schéma 37). L' α -hydroxyparthenolide **L228** et la β -hydroxyparthenolide **L230** sont isolées à partir de l'extrait d'acétate d'éthyle de l'*Anvillea radiata*, alors que l' α -hydroxy-époxy-parthenolide **L232** est obtenue par réaction d'époxydation de **L228** avec l'acide *métachloroperbenzoïque*.

¹⁵⁴ J. R. Woods, H. Mo, A. A. Bieberich, T. Alavanja, D. A. Colby, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 7934-7941.

¹⁵⁵ M. Moumou, A. El Bouakher, H. Allouchi, A. El Hakmaoui, A. Benharref, V. Mathieu, G. Guillaumet, M. Akssira, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 4014-4018.

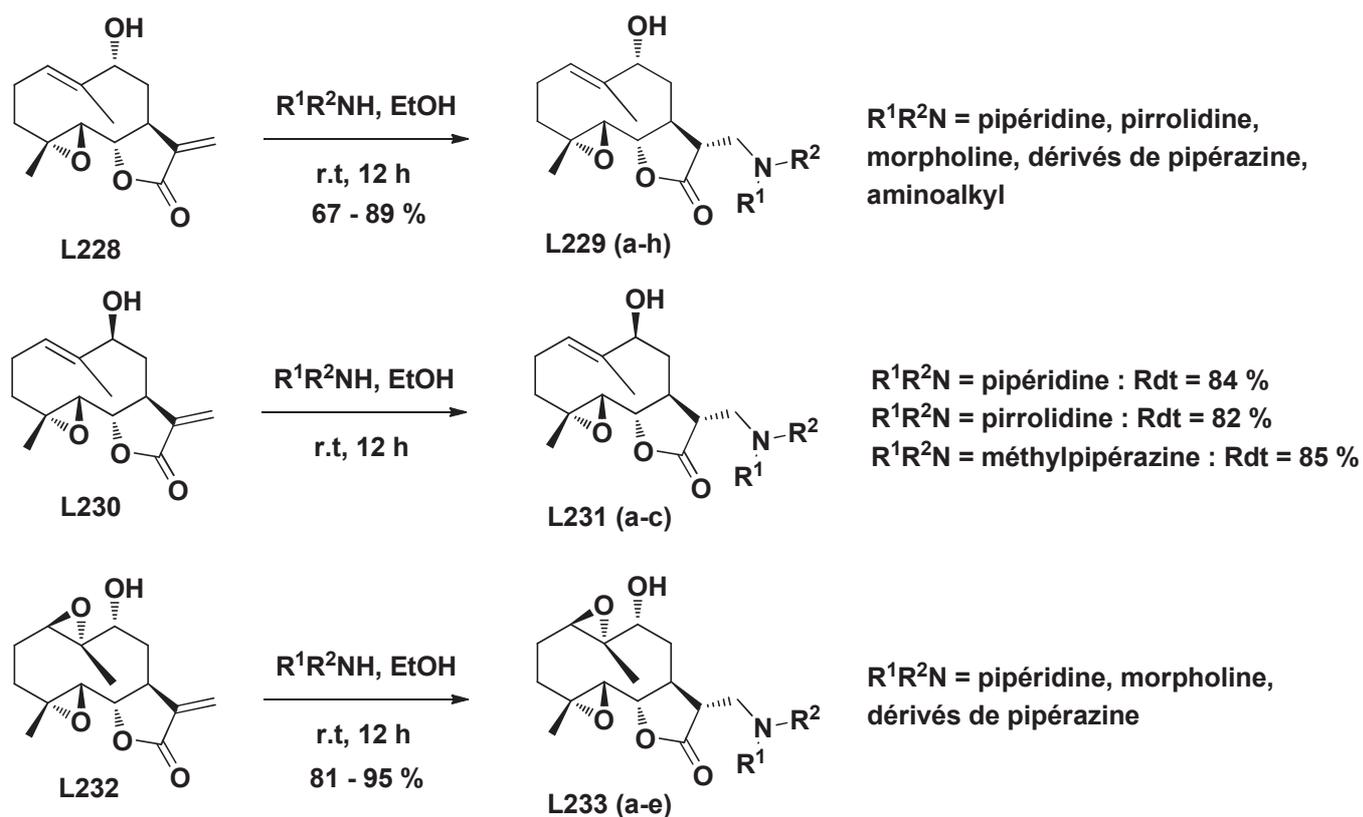


Schéma 37: Synthèse des hydroxy-amino-parthenolides et hydroxy-époxy-amino-parthenolides

II-2- Synthèse des 13-amino-tomentosines

II-2-1- Optimisation des conditions d'addition de Michael

En s'appuyant sur les conditions décrites précédemment dans la littérature, une optimisation sur la nature de l'amine utilisée a été étudiée (Schéma 38).

Dans un premier temps, nous avons mis la tomentosine **II-3** en présence de 1.1 équivalents d'éthylamine dans l'éthanol. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, seule la matière première a été récupérée. Le même résultat a été observé dans le cas de l'utilisation de l'aniline. En changeant la nature de l'amine utilisée et dans les mêmes conditions, la tomentosine-pipéridine **III-7** a été isolée avec un rendement de 75 %. Ces résultats peuvent être expliqués par la différence de nucléophilie qui est plus importante chez les amines secondaires par rapport aux amines primaires où encore les amines aromatiques.

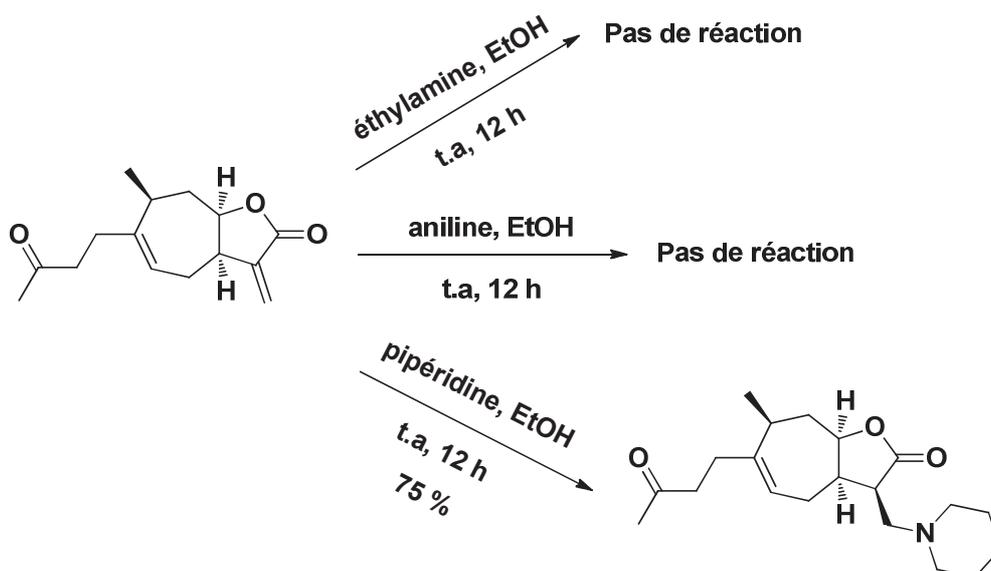


Schéma 38: Réactivité de la tomentosine avec différentes amines

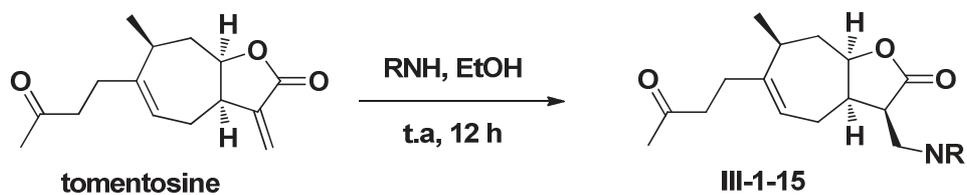
II-2-2- Généralisation de la réaction d'addition de Michael des amines secondaires sur la tomentosine

Comme présenté dans le Tableau 22, des amines aliphatiques non cycliques telles que la diméthylamine et la diéthylamine ont été aussi introduites avec des rendements variant entre 82 et 85% (entrées 1 et 2).

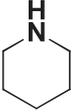
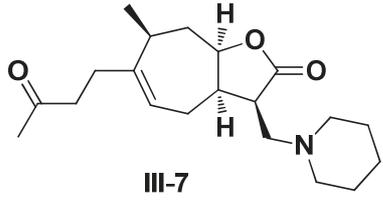
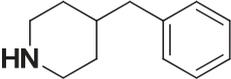
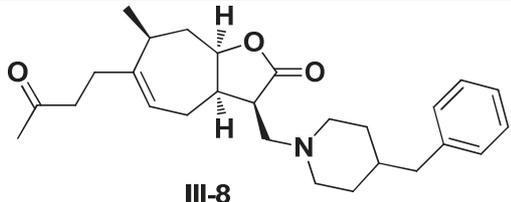
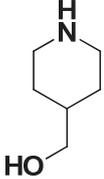
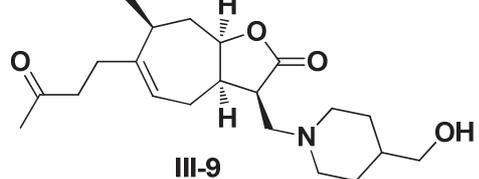
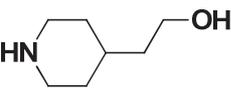
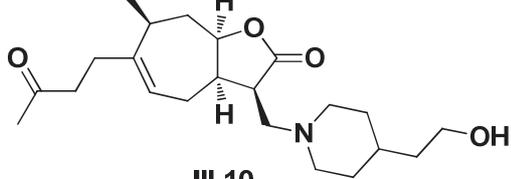
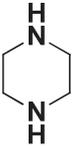
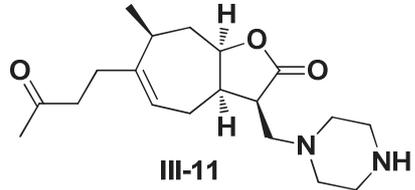
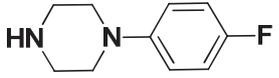
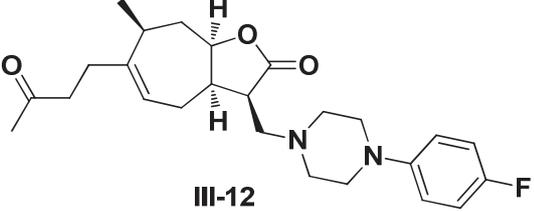
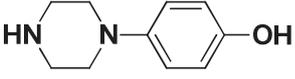
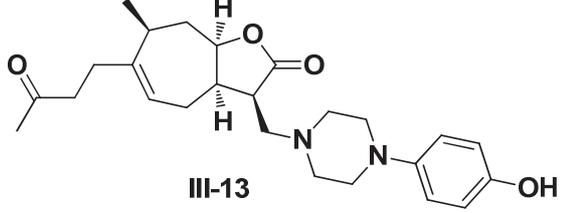
L'utilisation de la *N*-phényléthylenediamine contenant à la fois une amine primaire et secondaire permet d'isoler le produit **III-4** avec un rendement de 70%, l'amine secondaire est celle qui réagit ce qui confirme le résultat trouvé dans l'étape de l'optimisation.

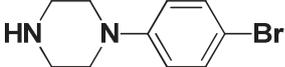
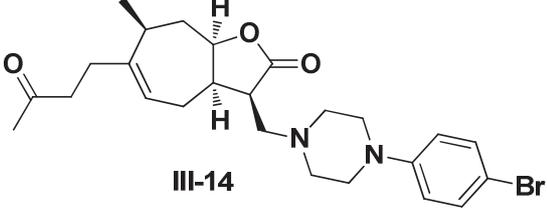
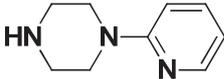
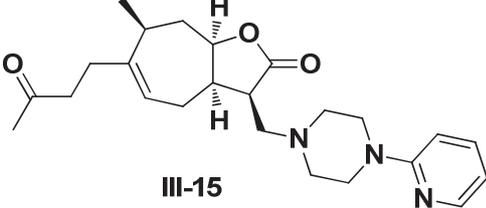
L'emploi d'amines cycliques aliphatiques comme la morpholine, la thiomorpholine, la pyrrolidine, la pipérazine et la pipéridine permettent l'obtention des amino-tomentosines correspondantes avec de bons rendements (72 à 80%). Nous avons aussi introduit avec succès, des pipéridines substituées en position 4 par un benzyle (entrée 8), des alcools (entrées 9 et 10) ainsi que des pipérazines substitués en position 4 par des phényles portant différents groupements (F, OH, Br) et la pyridine (entrées 12 à 15).

Tableau 22: Synthèse des amino-tomentosines



Entrée	Amine	Produit	Rendement
1			82%
2			85%
3			75%
4			70%
5			80%
6			78%

7		 III-7	75%
8		 III-8	70%
9		 III-9	70%
10		 III-10	73%
11		 III-11	72%
12		 III-12	65%
13		 III-13	72%

14		 <p style="text-align: center;">III-14</p>	70%
15		 <p style="text-align: center;">III-15</p>	52%

Les structures des amino-tomentosines ont été établies à partir des analyses RMN. Le spectre RMN ^1H de ces produits montre la disparition des deux signaux de résonances des protons oléfiniques de la double liaison exo-cyclique à 5,46 et 6,18 ppm de la tomentosine. Tandis que la RMN ^{13}C confirme la disparition de deux signaux correspondant respectivement aux carbones C-11 à 139.2 ppm et C-13 à 122.3 ppm.

La stéréochimie du nouveau centre asymétrique C-11 a pu être confirmée par des études RMN NOESY (Figure 41) du composé **III-10**.

L'expérience montre bien l'existence d'une corrélation entre le proton H-11 et le proton H-8. Connaissant déjà la stéréochimie du proton H-8, nous avons conclu que la configuration du carbone C-11 est R.

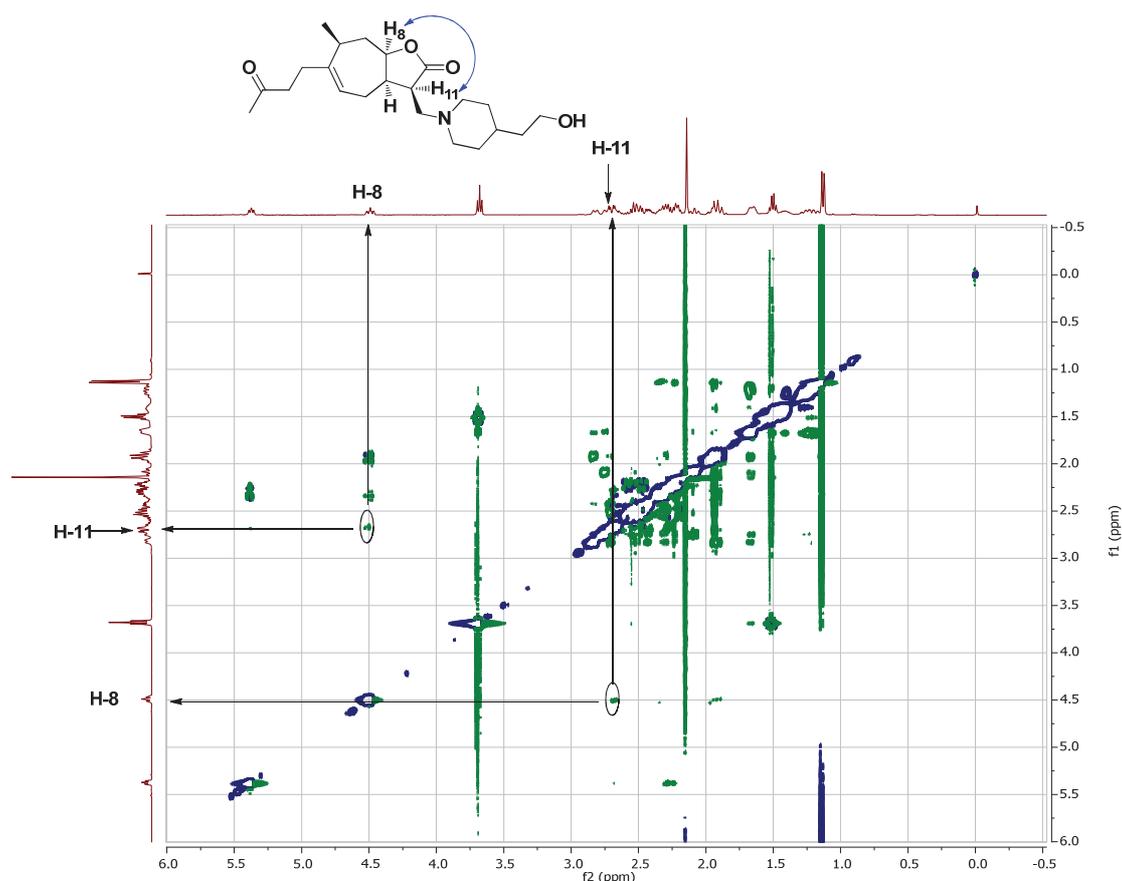


Figure 41: spectre NOESY du composé III-10

III- Fonctionnalisation de la double liaison conjuguée exo-cyclique de la tomentosine par cycloaddition 1,3-dipolaire

III-1- Généralités sur la cycloaddition 1,3 dipolaire

La cycloaddition 1,3-dipolaire est considérée comme la voie d'accès la plus directe et efficace aux hétérocycles à cinq chaînons.¹⁵⁶ C'est une réaction entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile (le plus souvent un alcène ou alcyne). Le premier dipôle découvert en 1883 par Curtius était l'ester diazoacétique.¹⁵⁷ Cinq années plus tard, Buchner¹⁵⁸ a étudié la réaction de ce dipôle avec plusieurs alcènes, des esters α,β -insaturés et décrit les premières cycloadditions 1,3-dipolaires. Depuis de nombreux dipôles ont été identifiés et ont trouvé une large application en synthèse notamment grâce aux travaux de Huisgen cités par Padwa *et al.*¹⁵⁹

¹⁵⁶ A. Padwa, *1,3 Dipolar Cycloadditions: Volume 1*; John Wiley: New York, **1984**.

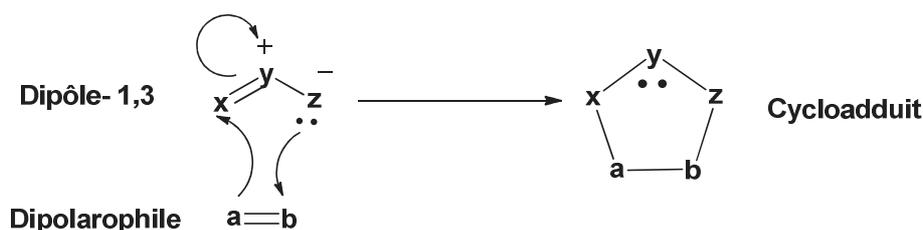
¹⁵⁷ T. Curtius, *Chem. Ber.*, **1883**, *16*, 2230-2231.

¹⁵⁸ E. Buchner, *Chem. Ber.*, **1888**, *21*, 2637-2647.

¹⁵⁹ A. Padwa, W. H. Parson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Volume 59, Wiley, **2002**.

III-1-1- Les principaux dipôles-1,3

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés $x-y-z$, représentés par des structures zwitterioniques, pouvant participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (ou cycloaddition [3+2]) sur un partenaire possédant une insaturation appelé dipolarophile.¹⁵⁹ Lors de cette réaction deux liaisons σ sont formées en impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons π du dipolarophile comme indiqué dans le schéma 39.



Il existe deux catégories de dipôles-1,3: les dipôles de types allylique et propargylique. Les premiers présentent quatre électrons répartis dans trois orbitales π parallèles avec l'atome y hybridé sp^2 . Les seconds possèdent une quatrième orbitale π située dans le plan perpendiculaire à l'orbitale moléculaire de type anion allylique et n'est donc pas impliquée dans la réactivité du dipôle. Dans ce cas l'atome y est hybridé sp (Figure 42).

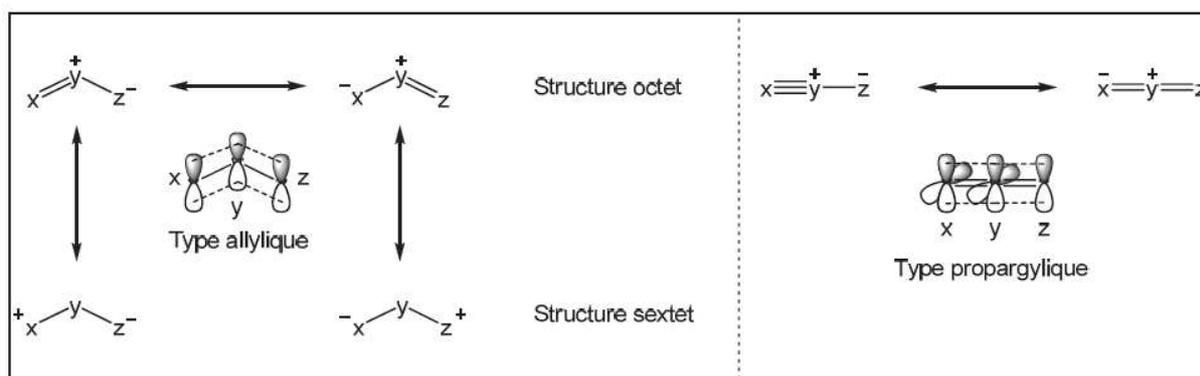


Figure 42: Différents types de dipôles-1,3

La présence d'une orbitale supplémentaire impose une géométrie linéaire aux dipôles de type propargylique et l'atome y ne peut être qu'un atome d'azote. Les dipôles de type

allylique eux, ont une structure coudée et l'atome central peut être un azote, un oxygène ou un soufre.

Certains dipôles, comme les azotures, sont stables et peuvent être conservés plusieurs mois. D'autres sont très instables et doivent être synthétisés quelques heures avant leur utilisation, certains sont même formés *in situ* à partir de précurseurs stables comme les oxydes de nitrile.

L'utilisation des dipôles-1,3 (Figure 43) en synthèse s'est généralisée grâce notamment aux travaux d'Huisgen dans les années 1960,¹⁶⁰ mais aussi avec l'apparition du concept de conservation de la symétrie orbitalaire proposé par Woodward et Hoffman,¹⁶¹ ces travaux leur ont valu le prix Nobel de chimie en 1985. Les études complémentaires de Houk, par la suite, ont énormément facilité la capacité de prédiction de la réactivité et de la sélectivité en expliquant la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.^{162,163}

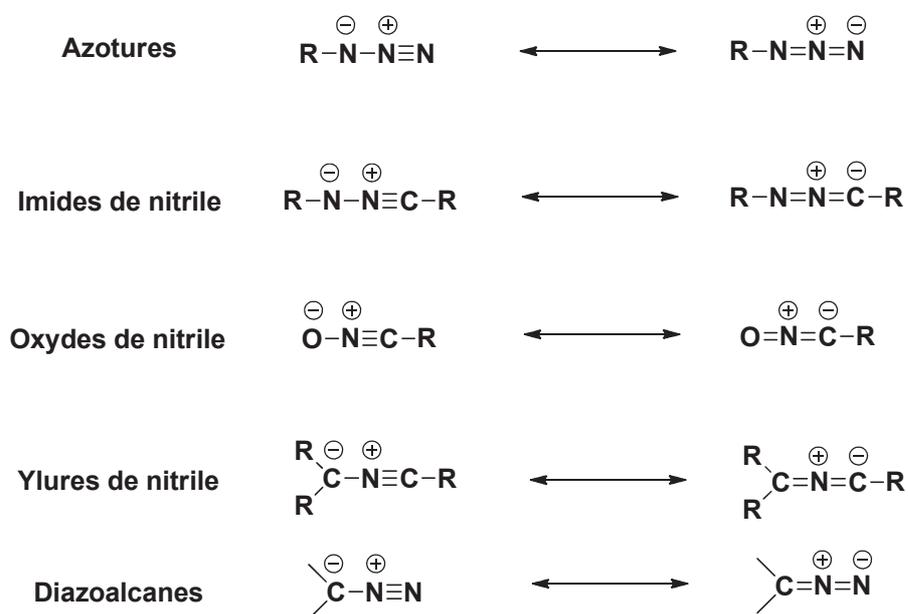
¹⁶⁰ R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 604-637.

¹⁶¹ R. B. Woodward, R. Hoffmann, "The conservation of orbital symmetry", *Verlag Chemie: Weinheim/Bergstr.*, **1970**.

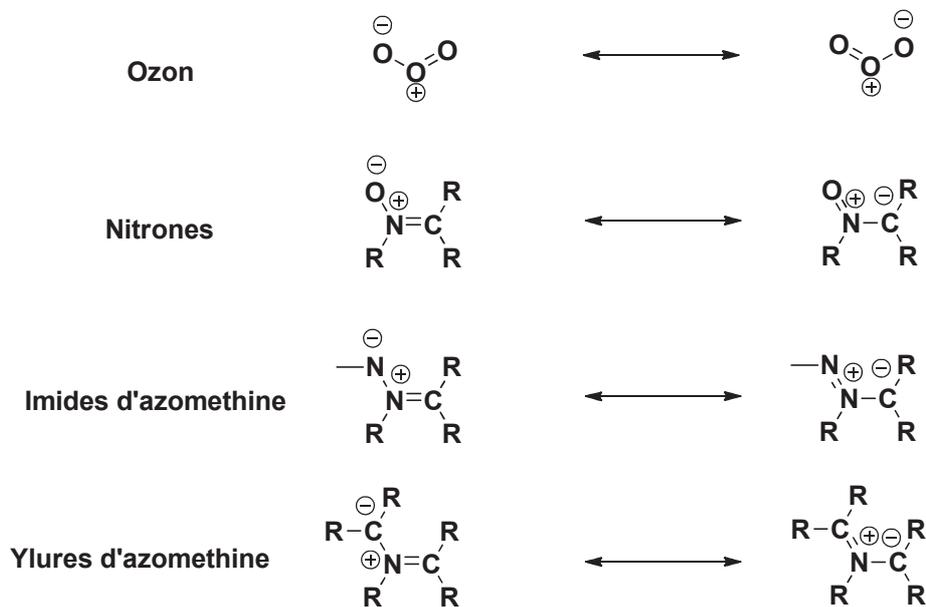
¹⁶² K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7301-7315.

¹⁶³ K. N. Houk, J. Sims, R. E. J. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7287-7301.

Dipôles- 1,3 de type propargylique (hybridés sp)



Dipôles- 1,3 de type allylique (hybridés sp²)



Dipolarophiles



Figure 43: Différents dipôles-1,3

III-1-2- La régiosélectivité dans les additions 1,3 dipolaire

Dans le cas où le dipolarophile est dissymétrique, deux présentations du dipôle et du dipolarophile sont possibles pouvant conduire à un mélange d'isomères (Schéma 40). Les facteurs stériques et électroniques influencent la régiosélectivité de l'addition.

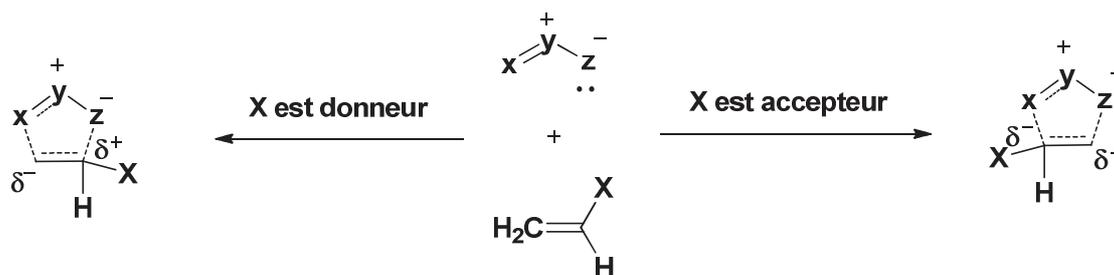


Schéma 40: Etats de transition polarisés et addition régiosélective

La réactivité et la régiosélectivité de la cycloaddition dépendent à la fois des propriétés électroniques du dipôle et du dipolarophile. Les atomes *x* et *z* n'ont pas les mêmes propriétés (électrophilie et nucléophilie), de plus, le taux de cycloaddition varie avec l'électrophilie du dipôle qui est gouvernée par les effets électroniques de ses substituants. Enfin un mélange de régioisomères est prévisible si la nucléophilie aux bornes du dipôle (atomes *x* et *z*) devient équivalente. La prédiction de la régiosélectivité nécessite des données sur l'énergie et les coefficients atomiques des orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile.

Dans le cas des cycloadditions 1,3-dipolaires concertées, deux cas sont possibles. Si le recouvrement orbitalaire majoritaire fait intervenir la HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile, la réaction est dite à « demande normale ». S'il implique la LUMO du dipôle et la HOMO du dipolarophile, la réaction est qualifiée de « demande inverse ». Un troisième cas fait intervenir les deux types de recouvrements à cause de la similitude des énergies relatives $HOMO_{\text{dipôle}}-LUMO_{\text{dipolarophile}}$ et $HOMO_{\text{dipolarophile}}-LUMO_{\text{dipôle}}$ (Figure 44).

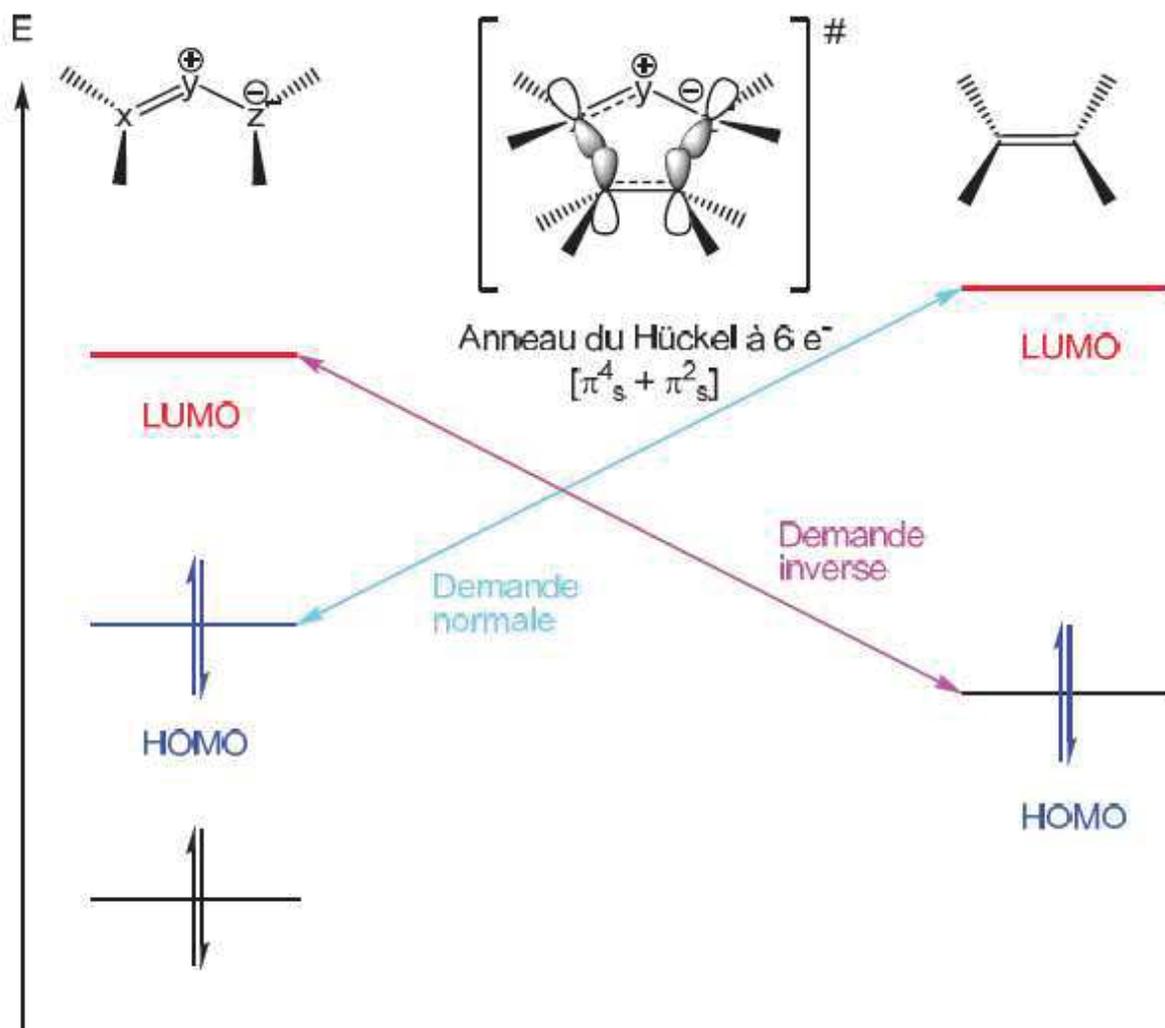


Figure 44: Diagramme représentant l'état de transition polarisé d'une cycloaddition 1,3-dipolaire

Les effets électroniques des substituants sur les réactifs ont une influence sur le contrôle diastéréofacial ainsi que sur la régiosélectivité.¹⁴⁴ En effet, les substituants électrodonneurs tendent à augmenter le niveau d'énergie des orbitales frontières, alors que les substituants électroattracteurs font diminuer le niveau d'énergie de ces orbitales. Ainsi la demande normale est favorisée dans le cas d'un dipôle enrichi et d'un dipolarophile appauvri, la demande inverse est favorisée dans le cas opposé.

III-1-3- La stéréospécificité

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire comme la réaction de Diels-Alder, est une addition concertée, suprafaciale et *syn*-stéréospécifique. La géométrie de la double liaison du dipolarophile définit la stéréochimie relative du cycloadduit. Ainsi les alcènes (*E*) conduisent à un produit de stéréochimie *anti* et les alcènes (*Z*) à un produit de stéréochimie *syn* (Schéma 41).¹⁶⁴

Cependant des phénomènes d'isomérisation du dipolarophile ou bien de réversibilité de la réaction peuvent mener à une perte partielle de la stéréospécificité.

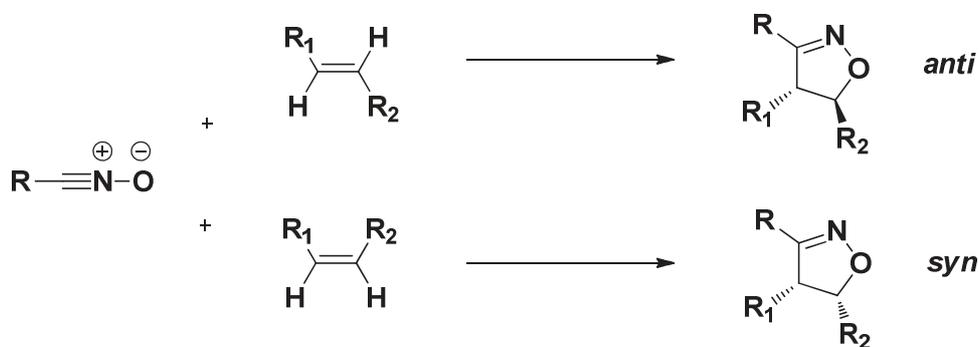


Schéma 41: Stéréospécificité induite par la géométrie de la double liaison

III-2- Synthèse des tomentosine-triazoles

Dans cette partie du chapitre 3 est étudiée la réactivité du motif azido-tomentosine vis-à-vis de l'addition 1,3 dipolaire des alcynes terminaux par "Click chemistry". Pour ce faire, il nous a paru essentiel de commencer cette partie par quelques rappels bibliographiques concernant cette réaction.

III-2-1- Le concept de « click chemistry »

La recherche de réactions chimiques à la fois modulables et efficaces a longtemps fait partie des priorités de la communauté scientifique. Forts de cette idée, Sharpless *et al.*¹⁶⁵ introduisent en 2001 le concept de la "chimie click" ayant pour objectif de développer une large gamme de blocs sélectifs, modulables et facilement assemblables pour un large champ d'applications. Selon cette première définition, la chimie click englobe les réactions répondant à la série de critères suivants: Conditions expérimentales simples, réactifs facilement

¹⁶⁴ H. Keul, R. L. Kuczkowski, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3371-3376.

¹⁶⁵ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. R. Sharpless, *Ang.Chem.Int.Ed.*, **2001**, *40*, 2004-2021.

disponibles, réaction stéréospécifique, produits stables, sous produits non toxiques, utilisation de solvants verts, purification simple et rendements élevés.

Les réactions chimiques possédant un bilan thermodynamique très favorable remplissent la plupart de ces conditions (ce qui n'est pas toujours le cas des réactions permettant de former des liaisons C-C). Les exemples les plus classiques concernent la fonctionnalisation d'alcènes ou d'alcynes. Par exemple l'époxydation d'un alcène suivie de son ouverture par un nucléophile,¹⁶⁶ ou bien la réaction radicalaire activée par photochimie entre un thiol et un alcène,¹⁶⁷ remplissent les conditions de la « click chemistry » vue leurs conditions expérimentales simples et les rendements élevés.

Il est important de noter que le concept de « click chemistry » est apparu avant les modifications de la cycloaddition entre un azoture et un alcyne de Huisgen impliquant les catalyseurs au cuivre. De plus de nombreuses autres réactions remplissent les critères de la click chemistry (Schéma 42).

¹⁶⁶ L. R. Reddy, M. A. Reddy, N. Bhanumathi, K. R. Rao, *New J. Chem.* **2001**, 25, 221-222.

¹⁶⁷ M. Minozzi, A. Monesi, D. Nanni, P. Spagnolo, C. Chiappe, *Current Organic Chemistry*, **2009**, 13, 1726-1732.

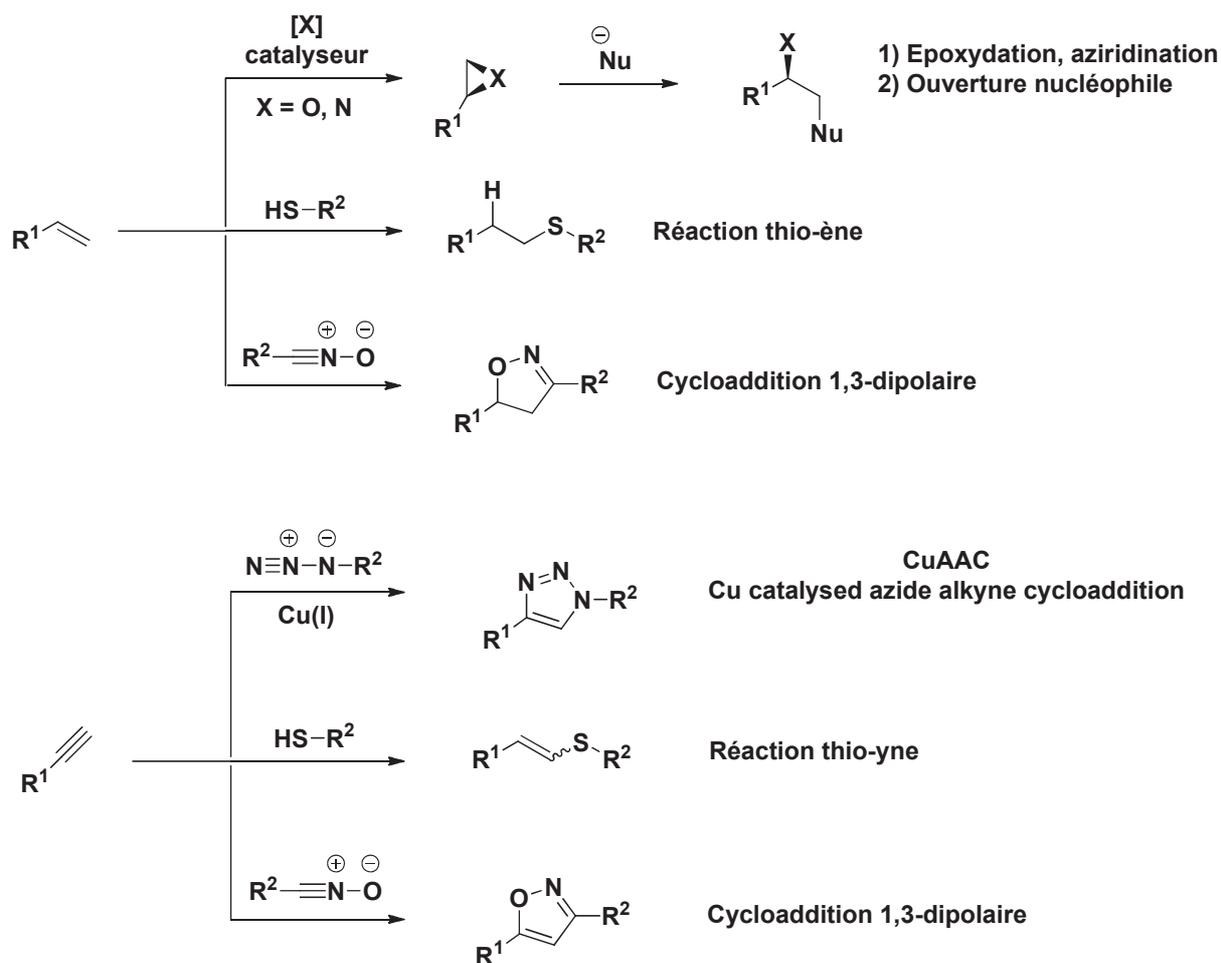


Schéma 42: Exemples de réactions « click »

Cependant la cycloaddition de Huisgen est considérée comme le principal exemple de ce concept, ceci est illustré par le fait que de nombreux chimistes considèrent cette réaction comme la réaction de « click chemistry ».¹⁶⁸ Bien que ce concept ait été développé dans le contexte de la chimie thérapeutique, l'efficacité et la modularité de la réaction CuAAC (Copper catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition) en ont fait un outil utilisé dans d'autres domaines tels que la chimie supramoléculaire, des polymères et des dendrimères.¹⁶⁹

¹⁶⁸ A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *Chem.Med.Chem.*, **2008**, *3*, 715-723.

¹⁶⁹ S. Binauld, C. J. Hawker, E. Fleury, E. Drockenmuller, *Angew, Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6654-6658.

III-2-2- La cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne: Version non catalytique

La version non catalytique de cette réaction a été décrite en premier en 1893 par Michael¹⁷⁰ et par la suite étudiée en détail par Huisgen¹⁵⁸ dans la seconde moitié du 20ème siècle. Les fonctions azide et alcyne sont relativement faciles à incorporer au sein d'une molécule organique. Et bien qu'elles soient parmi les espèces connues les plus hautes en énergie, elles font aussi partie des moins réactives. Leur stabilité d'origine purement cinétique, est responsable du caractère lent de la réaction de cycloaddition. En effet la décomposition d'un azoture pour donner de l'azote est thermodynamiquement très favorable, mais son énergie d'activation très élevée en fait un processus cinétiquement lent. Dès lors la réaction de cycloaddition visant à former le motif triazole requiert tout de même des températures élevées et conduit dans la plupart des cas à un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5 dans des proportions sensiblement équivalentes (Schéma 43).

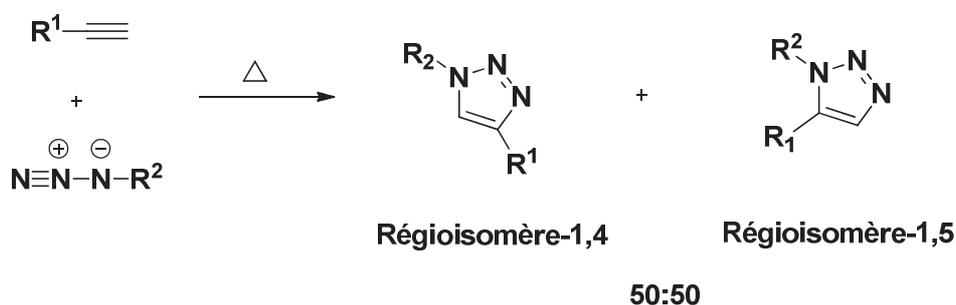


Schéma 43: Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire entre un alcyne et un azide en absence de catalyseur au cuivre

Cette absence de régiosélectivité provient de la valeur élevée de l'enthalpie libre (ΔG) de la réaction associée au faible caractère polaire de l'azoture ce qui conduit à une barrière énergétique d'activation élevée.

L'introduction de la catalyse au cuivre en 2001, indépendamment par les groupes de Meldal¹⁷¹ et Sharpless,¹⁷² a conduit à une avancée majeure à la fois dans la vitesse et la

¹⁷⁰ A. Michael, *J. Pr. Chem.*, **1893**, 48, 94-95.

¹⁷¹ C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064.

¹⁷² V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2569-2599.

régiosélectivité de la réaction et en a fait une réaction respectant les critères de la click chemistry.

III-2-3- La cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne: Version catalytique

Après de nombreux efforts pour contrôler cette régiosélectivité en faveur de l'isomère 1,4- disubstitué, Kolb *et al.*¹⁷³ ont proposé le cuivre (I) comme catalyseur de la cycloaddition entre un azide et un alcyne vrai. L'utilisation de ce catalyseur a donné uniquement le triazole 1,4- disubstitué, permettant également de s'affranchir du chauffage du milieu réactionnel. Le schéma 44 décrit le mécanisme proposé par Himo *et al.*¹⁷⁴ de cette cycloaddition catalysée par le Cu(I).

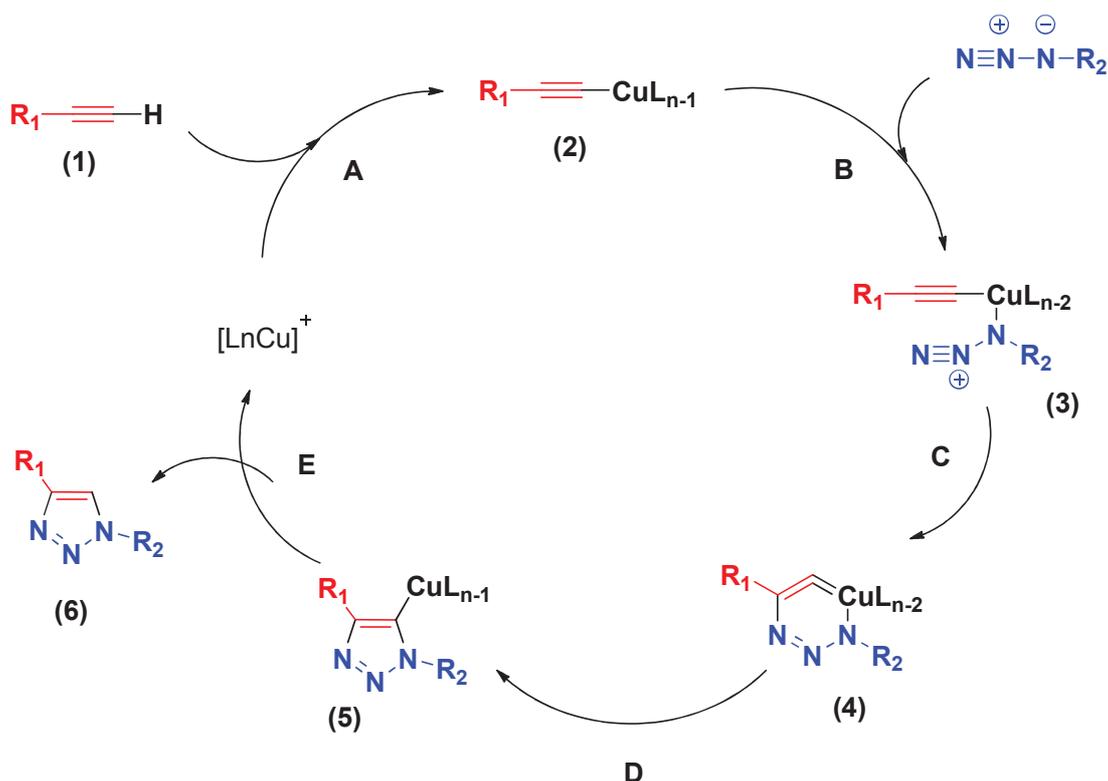


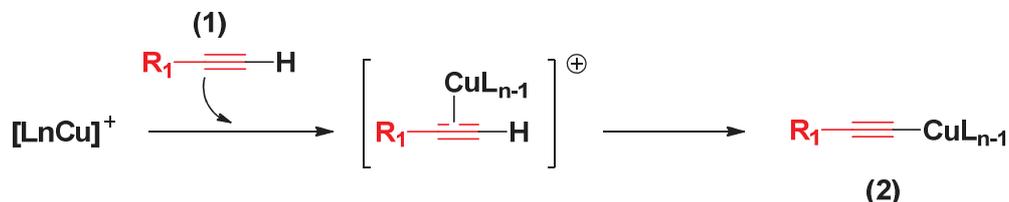
Schéma 44: Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le Cu(I), d'après Himo *et al.*

¹⁷³ H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, **2003**, 8, 1128-1137.

¹⁷⁴ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J.Am.Chem.Soc.*, **2005**, 127, 210-216.

Le mécanisme comprend cinq étapes:

Etape A: L'alcyne **(1)** forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" **(2)** de la manière suivante:



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

Etape B: L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire **(3)**.

Etape C: Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylide sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons **(4)**, avec le cuivre au degré d'oxydation III.

Etape D: La contraction du métallacycle **(4)** conduit au dérivé cuivre-triazole **(5)**.

Etape E: Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué **(6)** souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.

III-2-4- Principaux systèmes catalytiques

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes permettant d'obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel.

III-2-4-1- Réduction *in situ* de sels de Cu(II)

La réduction *in situ* des sels de cuivre(II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate (CuSO₄·5H₂O) ou d'acétate de cuivre ([Cu(OAc)₂]), est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium (Schéma 45).

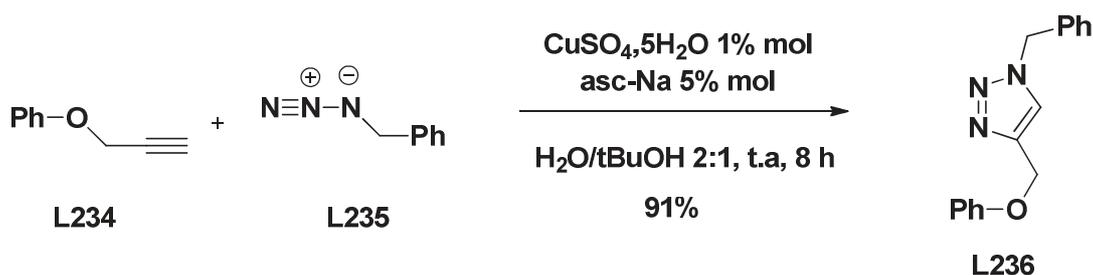


Schéma 45: Exemple de cycloaddition par réduction in situ des sels de Cu(II)¹⁷²

III-2-4-2- Oxydation du cuivre métallique

L'oxydation du cuivre métallique est une autre façon de générer du cuivre (I). La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azide/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réaction longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre.^{175,176} Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation.¹⁷⁴ L'inconvénient majeur qui limite l'application de ce protocole reste la nécessité d'opérer en milieu légèrement acide pour dissoudre ces particules dont le coût est environ sept fois plus élevé que les autres formes de cuivre. Le schéma 46 présente le couplage d'un pentaérythritol di-azidé en présence de tournure de cuivre.

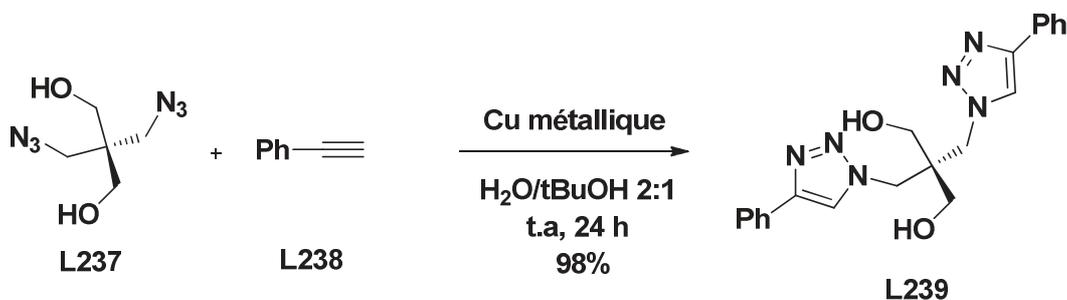


Schéma 46: Exemple de chimie click catalysée par le cuivre métallique décrit par Himo *et al.*¹⁷⁴

III-2-4-3- Utilisation directe de sels de Cuivre (I)

L'utilisation directe des sels de cuivre (I) apparaît comme la méthode la plus sensible aux conditions réactionnelles. En effet, cette dernière s'est avérée délicate en raison de

¹⁷⁵ V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. Van Maarseveen, *Eur. j. org. chem.*, **2006**, 51-68.

¹⁷⁶ V. O. Rodinov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2210-2215.

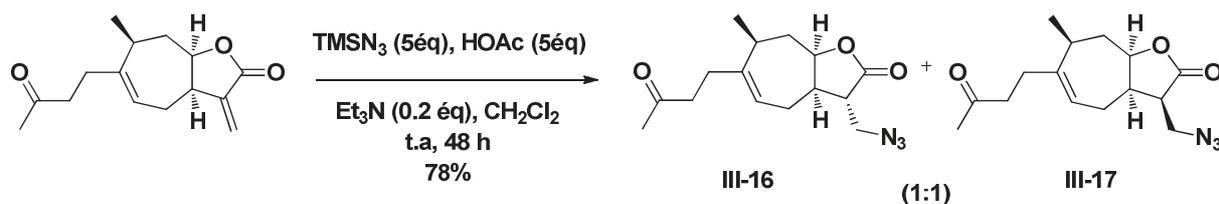


Schéma 48: Synthèse de l'azido-tomentosine

Les deux diastéroisomères **III-16** et **III-17** sont relativement stables et ils sont caractérisés par analyses spectroscopiques RMN et infrarouge ainsi que par masse à haute résolution (HRMS). Le spectre RMN ^1H montre la disparition des deux signaux de résonances des protons oléfiniques de la double liaison exo-cyclique à 5,46 et 6,18 ppm de la tomentosine et l'apparition d'un nouveau signal correspondant aux deux protons CH_2 sous forme d'un multiplet à 3,71-3,55 ppm pour le produit **III-16** et deux doublet de doublet à 3,45 et 3,72 ppm pour le produit **III-17**. Le spectre infrarouge des deux diastéroisomères indique la présence d'une bande moyenne vers 2150 cm^{-1} correspondant à une fonction azide. Le spectre HRMS montre le pic correspondant à $[\text{M}+\text{H}]^+$ à m/z 292.1651 pour le produit **III-16** et 292.1652 pour le produit **III-17**, ce qui correspond bien à la formule moléculaire correcte $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$. Enfin le produit **III-16** a été isolé sous forme d'une huile jaunâtre alors que **III-17** est un solide jaune.

La configuration absolue des produits **III-16** et **III-17** a été déterminée au moyen d'une étude RMN NOESY.

Le spectre NOESY du produit **III-16** (Figure 45) montre l'absence de corrélation entre le proton H-11 et le proton H-8 d'une part et entre le proton H-11 et le proton H-7 d'autre part, ce qui indique que le proton H-11 possède une configuration différente de celles de H-8 et H-7. Cela nous a permis de conclure que la configuration au niveau du carbone C-11 est S.

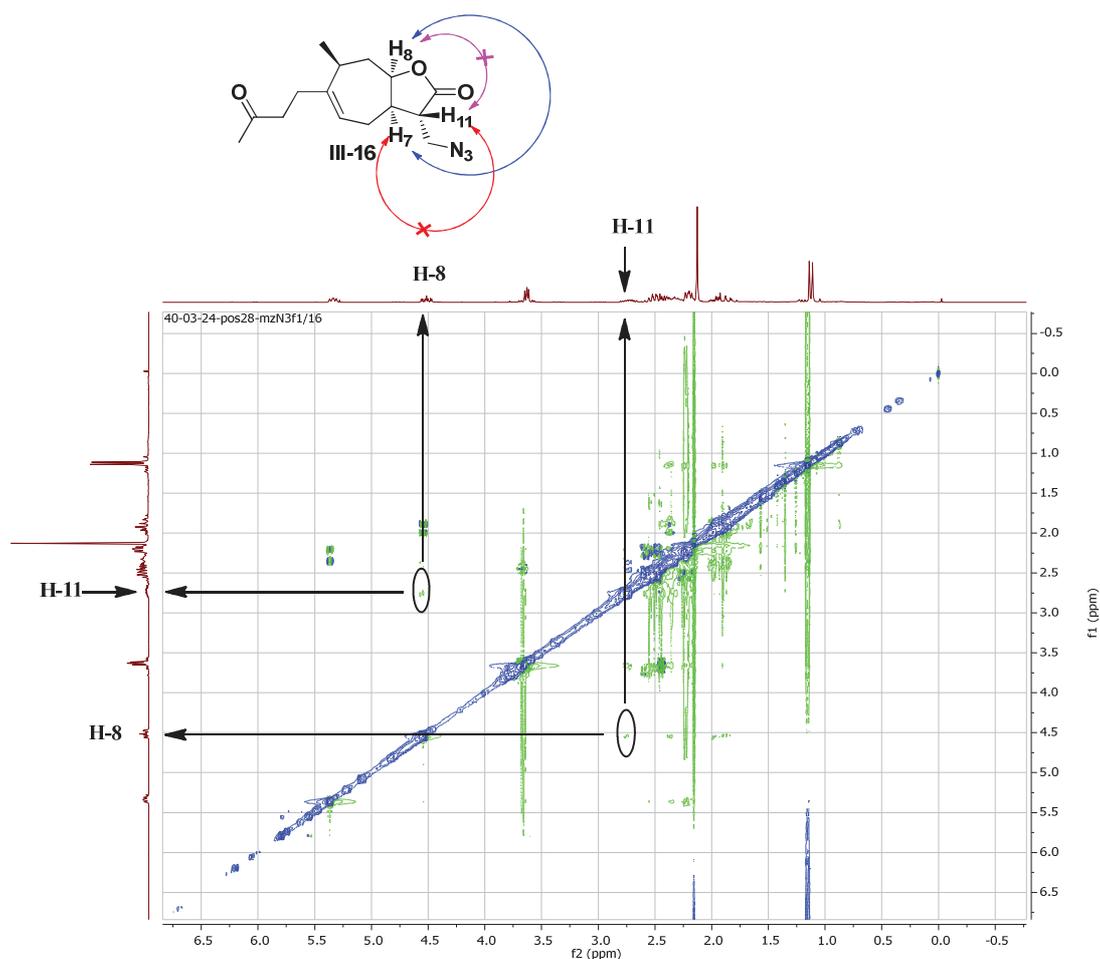


Figure 45: Spectre NOESY du composé **III-16**

Le spectre NOESY du produit **III-17** (Figure 46) montre la présence de deux corrélations, (B) entre le proton H-8 et le proton H-11 et (C) entre le proton H-7 et le proton H-11. Cela veut dire que le proton H-11 se trouve du même côté que les protons H-7 et H-8. Ce résultat a permis d'attribuer la configuration R au carbone C-11 du produit **III-17**.

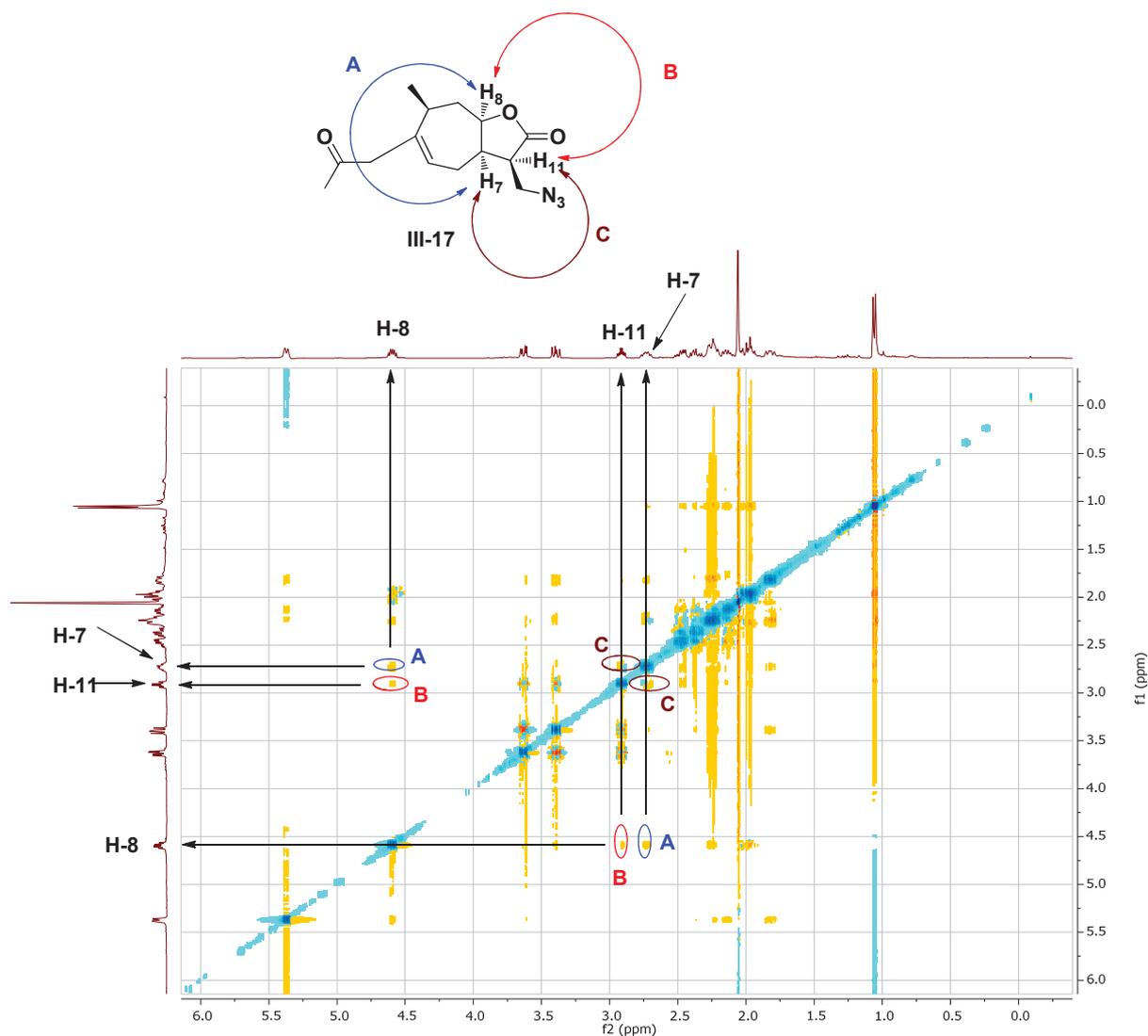


Figure 46: Spectre NOESY du composé **III-17**

III-2-6- Synthèse des tomentosine-triazoles

III-2-6-1- Optimisation des conditions de la réaction click

Les produits **III-16** et **III-17** sont ensuite engagés séparément dans une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire avec le phénylacétylène. Dans un premier temps, les conditions décrites par l'équipe de Fazio ont été testées,¹⁷⁸ à savoir du phénylacétylène (1 éq) en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) (1 éq) et de CuI (0.1 éq). Après 16 heures d'agitation dans le toluène à température ambiante, le produit **III-18** est obtenu avec un rendement de 75% (Schéma 49).

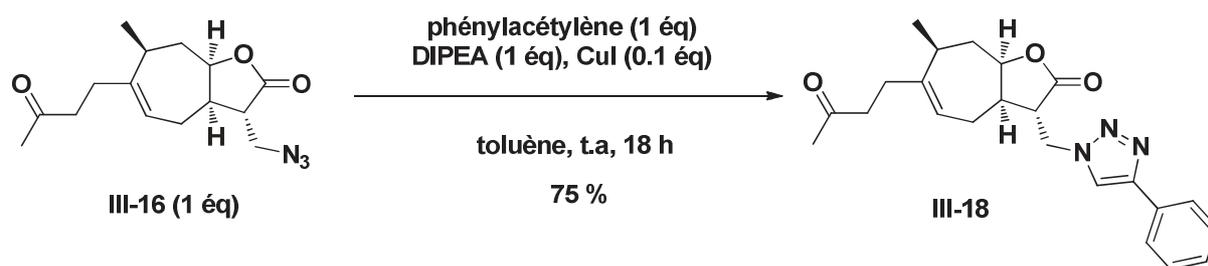


Schéma 49: Réaction click du produit III-16 en présence de CuI

Cherchant à améliorer le rendement, nous avons engagé le produit III-16 avec du phénylacétylène (3 éq), de l'ascorbate de sodium (1 éq), du sulfate de cuivre (0.5 éq) et de la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine TMEDA (0.1 éq) dans un mélange de solvants *tert*-butylalcool:eau (1:1). Après 12 heures d'agitation à température ambiante le produit désiré est obtenu avec un bon rendement de 81 % (Schéma 50).¹⁷⁹

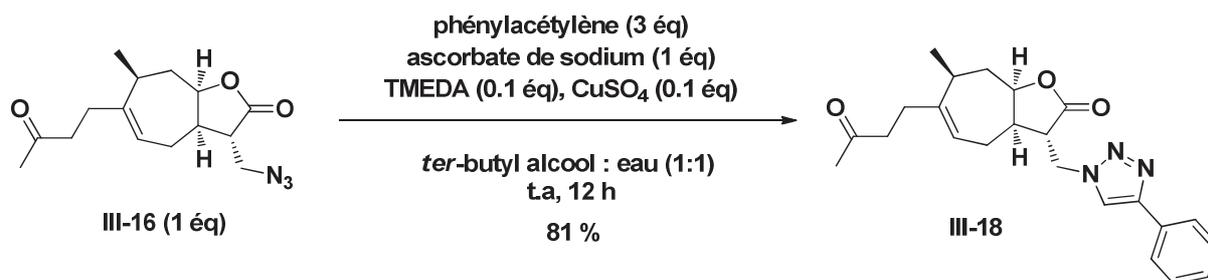


Schéma 50: Réaction click du produit III-16 en présence de CuSO₄

III-2-6-2- Généralisation de la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire sur le produit III-16 et III-17

Afin de valider la stratégie précédemment mise au point, nous avons appliqué les conditions opératoires décrites dans le schéma 50 à d'autres partenaires de cycloaddition.

La méthode mise au point est compatible avec une large variété d'alcynes, qu'ils soient en présence d'aryles, hétéroaryles ou alkyles.

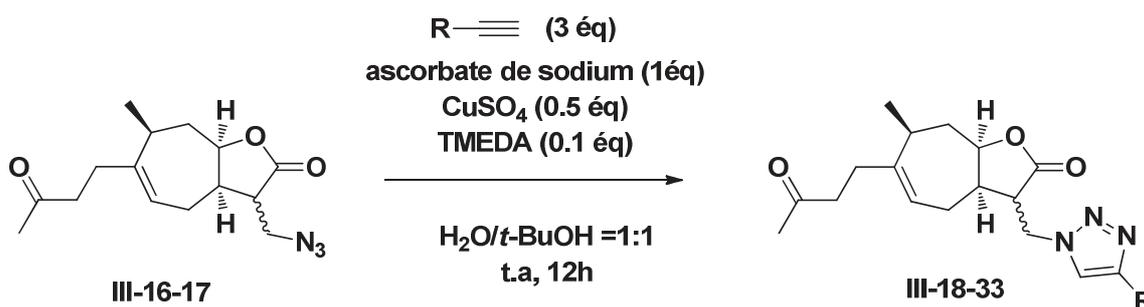
La méthodologie précédemment mise au point est parfaitement compatible avec l'introduction d'entités aryliques portant des substituants électro-donneurs (OCH₃) ou électro-attracteurs (F). Il est important de mentionner que la substitution en *ortho* et *para* du phényle portant le groupement propargylique n'a pas d'influence sur le rendement, les produits désirés sont obtenus, après purification de manière satisfaisante.

L'introduction de groupements hétéroaryliques sur le propargyl a également été testée. Dans le cas de la pyridine, le produit désiré est isolé avec un rendement moyen de 56% pour l'isomère 1 et 60% pour l'isomère 2 (entrée 5).

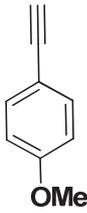
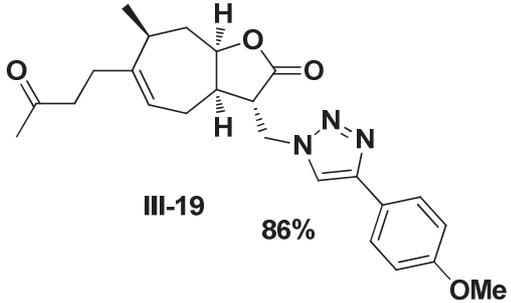
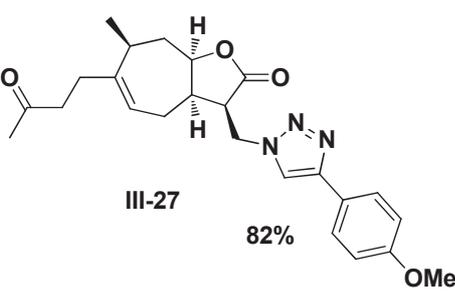
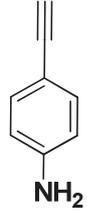
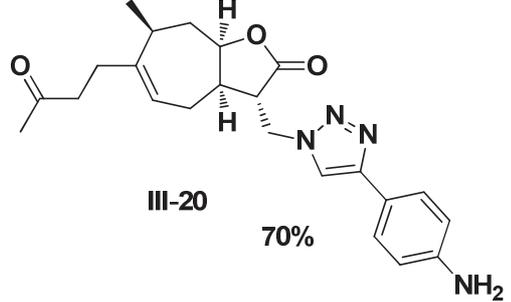
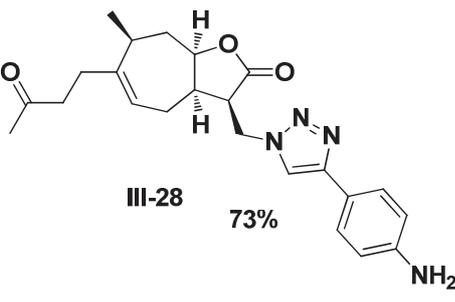
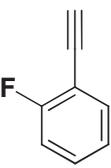
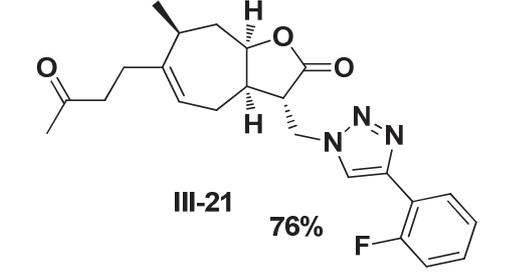
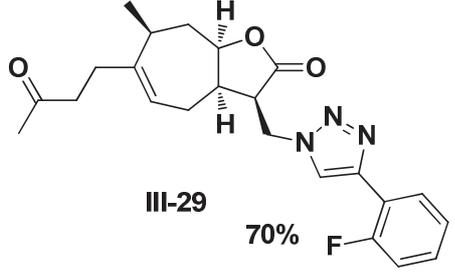
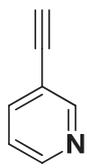
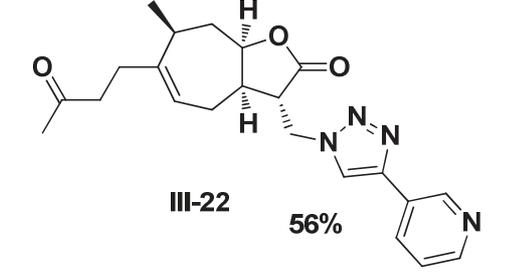
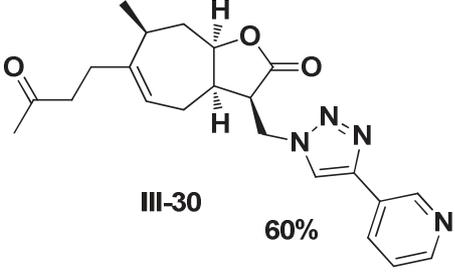
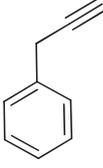
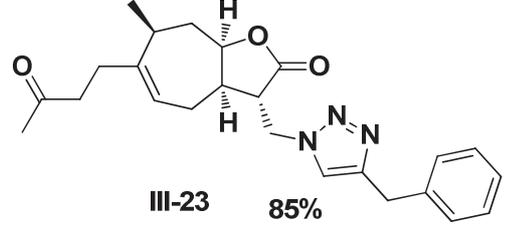
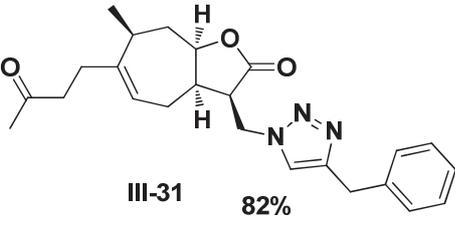
Cette séquence réactionnelle a également été étendue à des groupements alkyles sur les alcynes vrais, de bons rendements de 73 à 88% ont été observés lors de l'introduction de 3-phényl-1-propyne, 3-diméthylamino-1-propyne et 4-pentyn-1-ol quelque soit le diastéréoisomère engagé (entrées 6, 7 et 8).

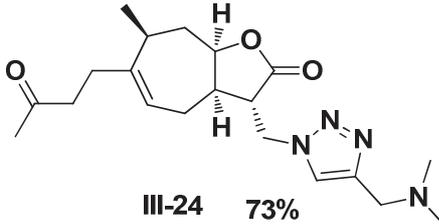
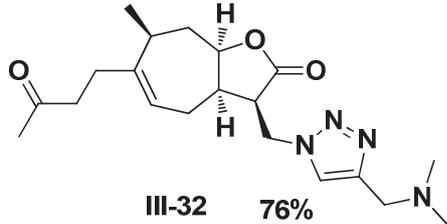
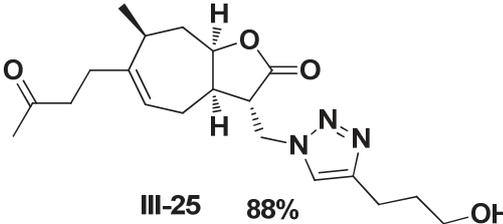
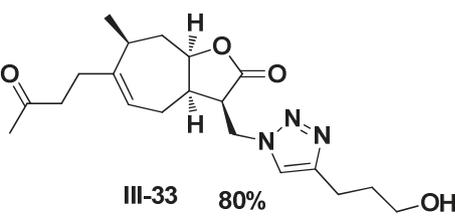
Pour terminer, notre stratégie est également compatible avec la mise en jeu des entités portant des groupements fonctionnels à leur tour fonctionnalisables (NH₂, OH) sans qu'il y ait besoin de les protéger.

Tableau 23: Synthèse des tomentosine-triazoles à partir de l'azide **III-16** et **III-17**



Entrée	Alcyne terminal	Isomère 1	Isomère 2
1		 III-18 81%	 III-26 79%

2	 <p>OMe</p>	 <p>III-19 86%</p>	 <p>III-27 82%</p>
3	 <p>NH₂</p>	 <p>III-20 70%</p>	 <p>III-28 73%</p>
4	 <p>F</p>	 <p>III-21 76%</p>	 <p>III-29 70%</p>
5	 <p>N</p>	 <p>III-22 56%</p>	 <p>III-30 60%</p>
6		 <p>III-23 85%</p>	 <p>III-31 82%</p>

7		 <p>III-24 73%</p>	 <p>III-32 76%</p>
8		 <p>III-25 88%</p>	 <p>III-33 80%</p>

L'objectif de cette seconde partie consistait à concevoir une librairie de tomentosine-triazoles. Pour ce faire, nous avons mis en place une stratégie de synthèse qui passe par l'intermédiaire de l'azido-tomentosine isolé sous forme de deux diastéréoisomères.

IV- Addition 1,3-dipolaire des nitrones sur la double liaison conjuguée exocyclique de la tomentosine: synthèse des spiroisoxazolidines dérivés du tomentosine

IV-1- Introduction

Les spiro-isoxazolidines dérivés du système α -méthylène- γ -butyrolactone ont attiré l'attention ces dernières années en raison de leur activité anticancéreuse.^{180,181}

En 2011, l'équipe de Reddy,¹⁸⁰ a réussi à synthétiser une série de spiro-isoxazolidines dérivés de parthénine (lactone sesquiterpénique isolée de *Parthenium hysterophorus*) en faisant réagir différents nitrones sur la parthénine **L243** (schéma 51). Les produits isolés sous forme de deux diastéroisomères **L244** et **L245** sont séparables sur colonne chromatographique.

¹⁸⁰ D. M. Reddy, N. A. Qazi, S. D. Sawant, A. H. Bandey, J. Srinivas, M. Shankar, S. K. Singh, M. Verma, G. Chashoo, A. Saxena, D. Mondhe, A. K. Saxena, V. K. Sethi, S. C. Taneja, G. N. Qazi, H. M. S. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 3210-3217.

¹⁸¹ J. Khazir, P. P. Singh, D. M. Reddy, I. Hyder, S. Shafi, S. D. Sawant, G. Chashoo, A. Mahajan, M. S. Alam, A. K. Saxena, S. Arvinda, B. D. Gupta, H. M. S. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *63*, 279-289.

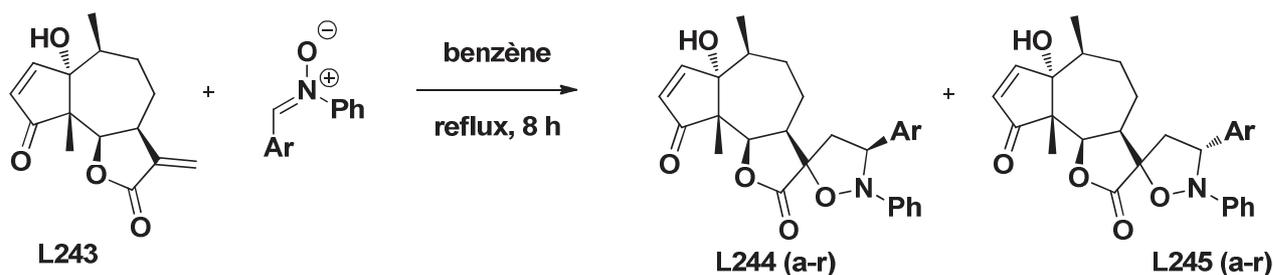


Schéma 51: Synthèse des spiroisoxazolidines dérivés de parthénine

Deux années plus tard, Khazir et ses collaborateurs¹⁸¹ ont publié une série de spiroisoxazolidines dérivés de l' α -santonine **L246** (lactone sesquiterpénique isolée d'*artemisia maritima*) (schéma 52). Ces produits sont isolés sous forme de diastérisomères avec un rapport (3:1) et ils possèdent une activité anticancéreuse contre 6 lignées de cellules cancéreuses humaines, avec une IC_{50} de l'ordre du micromolaire.

La configuration du produit majoritaire a été confirmée par diffraction des rayons X et permis d'attribuer les configurations des carbones a et b soit S et R respectivement.

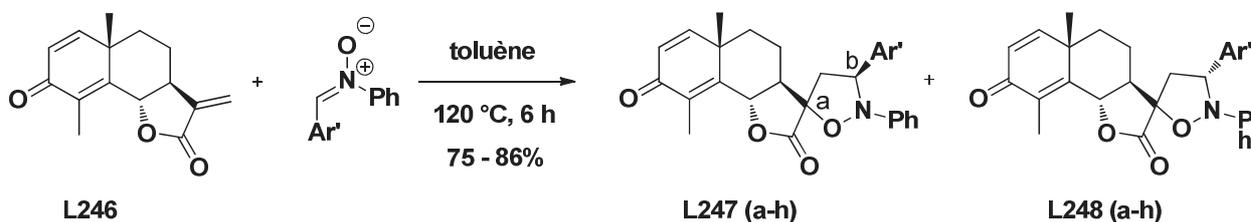


Schéma 52: Synthèse des spiroisoxazolidines dérivés de l' α -santonine

Avant de détailler la synthèse des spiro-isoxazolidines dérivés de la tomentosine, nous présenterons brièvement les méthodes de préparation des nitrones ainsi que leur réactivité.

IV-2- Rappels sur la chimie des nitrones

IV-2-1- Préparation

Les nitrones, ou oxydes d'imines, peuvent être préparées selon différentes méthodes (Schéma 53).¹⁸² Elles peuvent notamment être préparées par oxydation d'imines (a), de *N*-hydroxylamines (b) ou d'amines (c) en présence de peroxyde d'hydrogène avec un catalyseur

¹⁸² P. Merino, *C. R. Chim.*, **2005**, 8, 775-788.

généralement le tungstate de sodium, le dioxyde de sélénium ou l'oxyde de mercure ou de manganèse. Une autre méthode partant d'oxime *N* alkylée intramoléculairement a été rapportée par Holzapfel et Crous (d).¹⁸³ Cette méthode a permis la synthèse de nombreuses nitrones polyalkoxylées chirales.¹⁸⁴ Enfin, les nitrones peuvent être également être obtenues à partir d'amines et de *N*-hydroxylamines (e). Cependant, l'inconvénient majeur de cette méthode est qu'elle peut conduire à deux régioisomères d'où une perte d'intérêt. Dans ces cas là, la condensation d'aldéhydes avec des *N*-alkyl hydroxylamines en présence d'un agent desséchant est préférable.¹⁸⁵

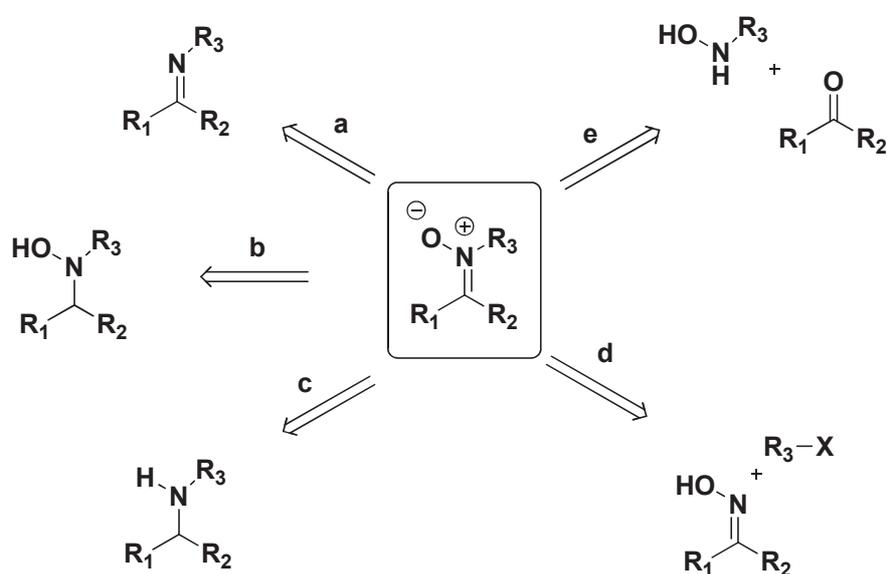


Schéma 53: Différentes voies de synthèse des nitrones

IV-2-2- Réactivité des nitrones

Les nitrones sont des composés électrophiles qui ont été le plus souvent impliquées dans des réactions avec des réactifs riches en électrons. A l'instar des imines et des dérivés carbonylés, les nitrones réagissent avec un grand nombre de nucléophiles tels que les ions cyanures ou divers dérivés organométalliques.^{182,186} Ces réactions conduisent généralement à des *N*-hydroxylamines (Schéma 54).

¹⁸³ C. W. Holzapfel, R. Crous, *Heterocycles*, **1998**, 48, 1337-1342.

¹⁸⁴ J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Synthesis*, **2007**, 2007, 485-504.

¹⁸⁵ A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. Merchan, P. Merino, T. Tejero, *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 2537-2550.

¹⁸⁶ a) M. Lombardo, C. Trombini, *Synthesis*, **2000**, 759-774; b) R. Fässler, D. E. Frantz, J. Oetiker, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 3054-3056.

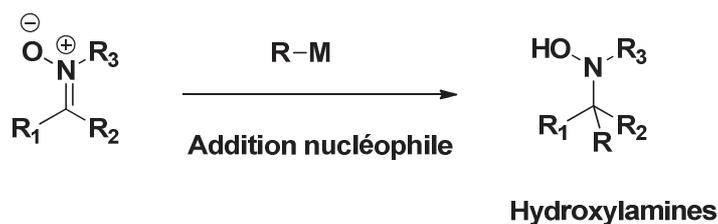
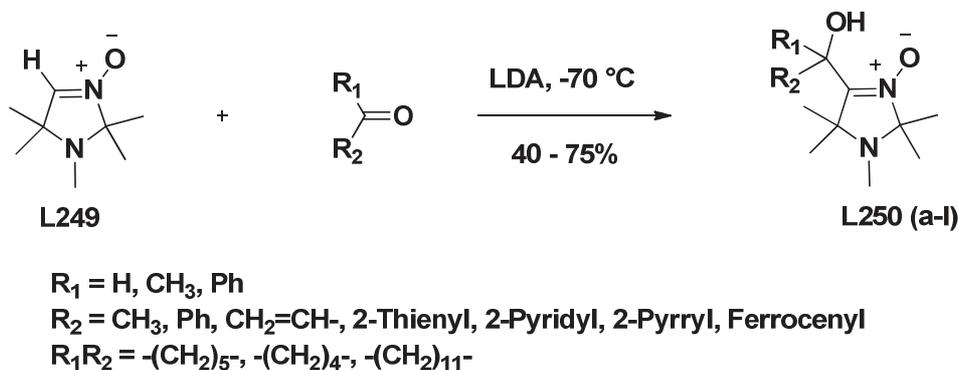
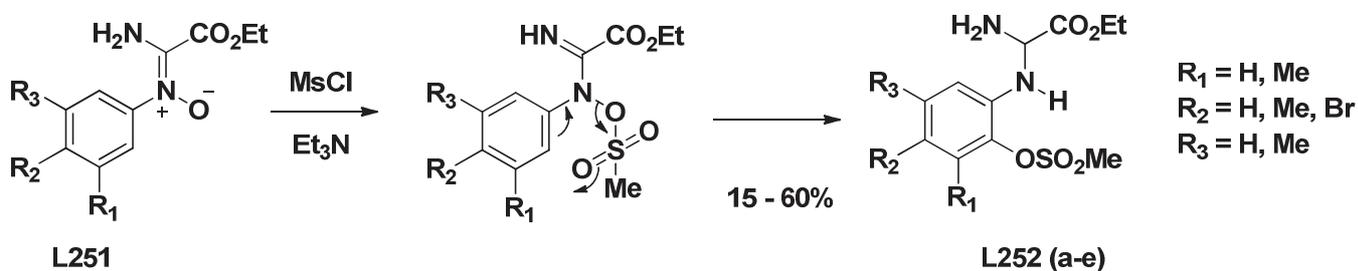


Schéma 54: Addition nucléophile sur les nitrones

Les aldonitrones cycliques méthylés **L249** sont caractérisées par une grande réactivité envers les réactifs électrophiles. La réaction avec des aldéhydes et des cétones donne lieu à des α -hydroxyméthyles substitués dérivés de nitrones **L250** avec de bons rendements. La réaction a été réalisée avec des aldéhydes et cétones aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques (Schéma 55).¹⁸⁷


 Schéma 55: Réaction de la nitronne **L249** avec différents aldéhydes et cétones

Les nitrones peuvent subir des réarrangements dus à la migration de l'oxygène *N*-oxyde. La méthylation de l' α -amino-nitronne **L251** dans le dichlorométhane a donné l'amidine **L252** par l'intermédiaire d'un réarrangement 3,3-sigmatropique (Schéma 56).¹⁸⁸


 Schéma 56: Synthèse des amidines **L252** par réarrangement des nitrones **L251**

¹⁸⁷ M. A. Voinov, I. A. Grigorev, L. B. Volodarsky, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4071-4077.

¹⁸⁸ P. S. Branco, S. Prabhakar, A. M. Lobo, D. J. Williams, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6335-6360.

Le stéréoisomère bicyclique δ -lactames **L254** a été obtenu par un réarrangement de Beckman de la nitronne exo-cyclique correspondante **L253** (Schéma 57).¹⁸⁹

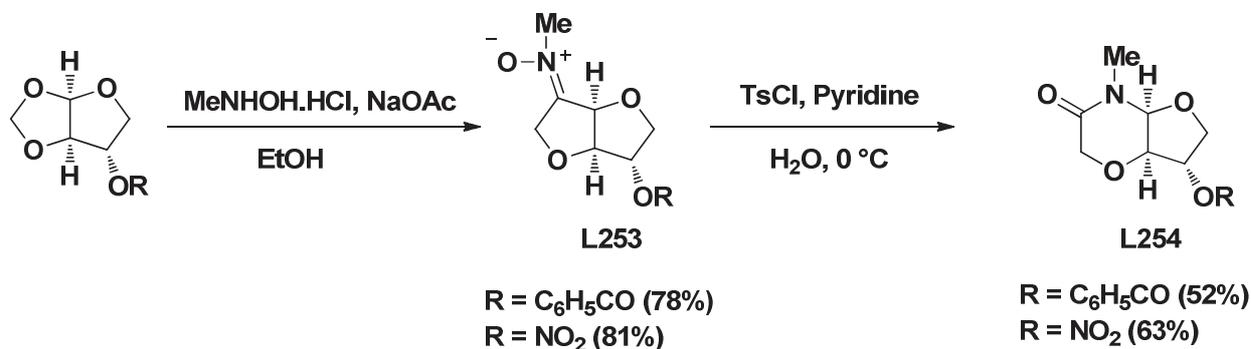


Schéma 57: Réarrangement de Beckman de la nitronne **L253**

Les nitrones ont également été très employées dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.¹⁹⁰ Ces réactions permettent la création de cycles de type isoxazolidine (Schéma 58).

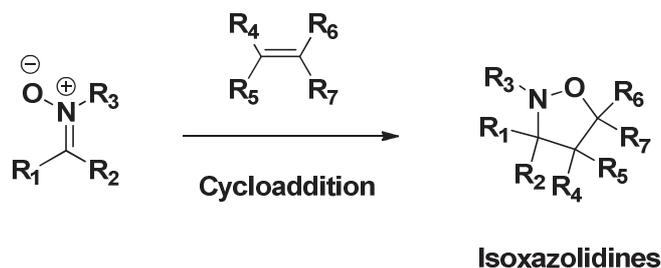


Schéma 58: Réaction de cycloaddition sur les nitrones

IV-3- Synthèse des nitrones

Pour former les nitrones, nous avons utilisé la méthode (e) (Schéma 53). Les différentes nitrones synthétisées sont représentées dans le tableau ci dessous.

La généralisation de la stratégie de formation des nitrones a été réalisée avec succès en faisant varier la nature du nitro-aryle et l'aryle aldéhydique. En examinant ce tableau, nous constatons que la méthodologie précédemment mise au point est parfaitement compatible

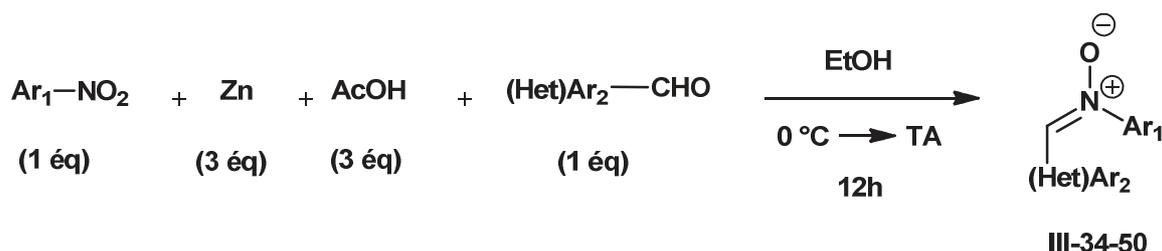
¹⁸⁹ Z. Tokic-Vujojevic, Z. Cekovic, *Synthesis*, **2001**, 2028-2034.

¹⁹⁰ a) S. Stecko, M. Jurczak, I. Panfil, B. Furman, B. Grzeszczyk, M. Chmielewski, *C. R. Chim.*, **2011**, *14*, 102-125; b) A. Brandi, F. Cardona, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 7808-7821; c) J. A. Tamayo, F. Franco, D. Lo Re, F. J. Sánchez-Cantalejo, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5679-5682; d) K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.*, **2000**, 1449-1458; e) M. Frederickson, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 403-425.

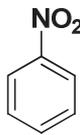
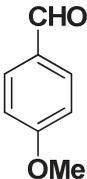
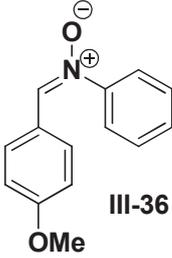
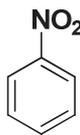
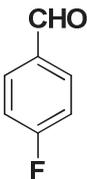
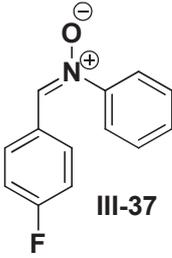
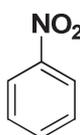
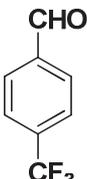
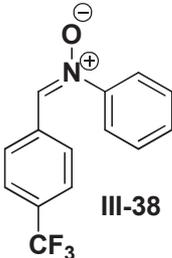
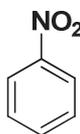
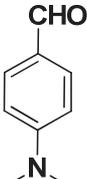
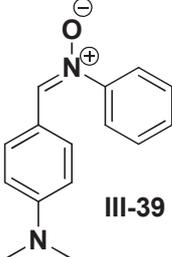
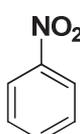
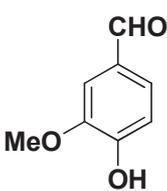
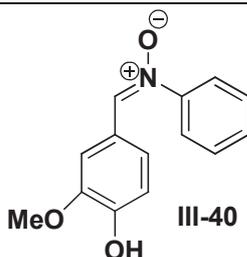
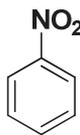
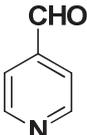
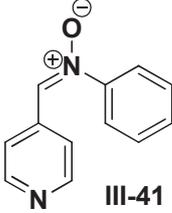
avec l'introduction d'entités aryliques portant des substituants électro-donneurs (CH₃, OCH₃) ou électro-attracteurs (CF₃, F). L'utilisation des hétéroaryles a également été testée, le rendement est moyen dans le cas de la pyridine et on retrouve de bons résultats avec des cycles plus enrichis comme le furane et le thiophène. Les produits désirés sont obtenus avec 70 et 68 % de rendement respectivement.

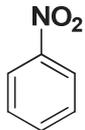
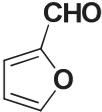
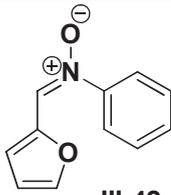
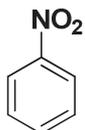
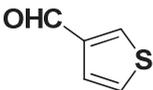
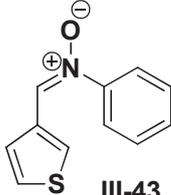
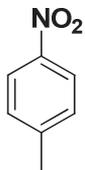
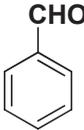
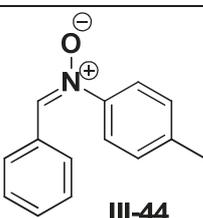
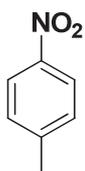
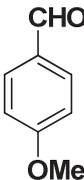
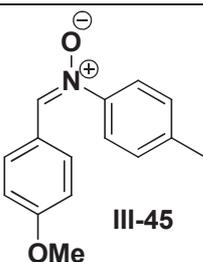
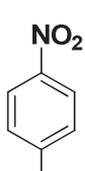
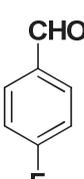
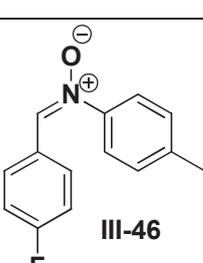
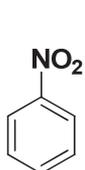
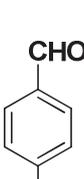
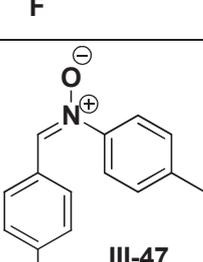
Le changement de la position du même substituant du cycle 1 (cycle nitro) vers le cycle 2 (cycle aldéhydique) n'a aucune influence sur la réaction dans le cas d'un substituant électro-donneur (entrées 2 et 11) puisque l'on trouve pratiquement les mêmes rendements. Par contre on constate une baisse de rendement lorsque le groupement électro-attracteur est porté par le cycle 1 (entrées 4, 15 et 16). Un enrichissement du cycle 2 permet de retrouver une certaine réactivité (entrées 12 et 17). Les conditions opératoires sont compatibles avec des alcools non protégés (entrée 7).

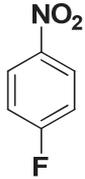
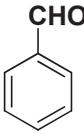
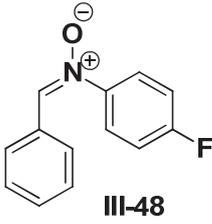
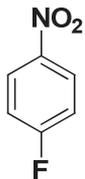
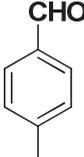
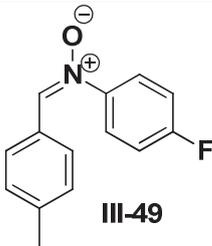
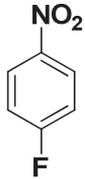
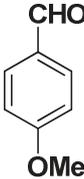
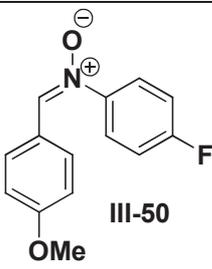
Tableau 24 Synthèse des nitrones



Entrée	Ar ₁ -NO ₂	(Het)Ar ₂ -CHO	Nitronne	Rendement
1				60%
2				65%

3			 III-36	62%
4			 III-37	68%
5			 III-38	60%
6			 III-39	74%
7			 III-40	52%
8			 III-41	54%

9			 III-42	70%
10			 III-43	68%
11			 III-44	66%
12			 III-45	60%
13			 III-46	72%
14			 III-47	55%

15			 III-48	58%
16			 III-49	61%
17			 III-50	58%

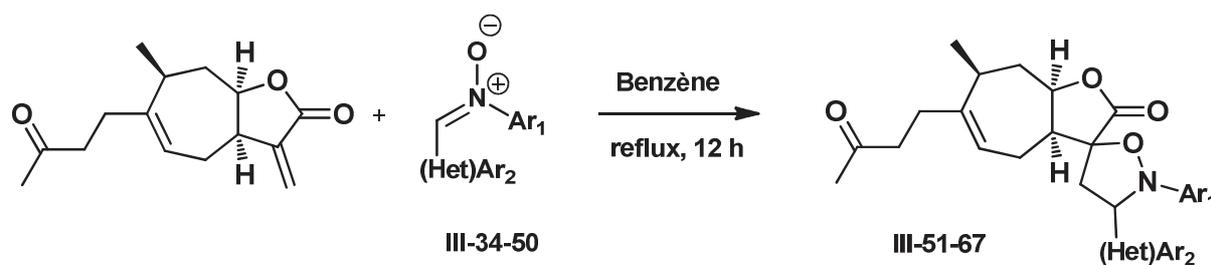
IV-4- Synthèse des spiro-isoxazolidines dérivés de la tomentosine

La synthèse des spiro-isoxazolidines dérivés de la tomentosine est réalisée en faisant réagir la tomentosine avec 1.1 équivalent de la nitronne appropriée dans le reflux du benzène pendant 12 heures.¹⁷⁸ Les mêmes conditions sont employées avec le toluène comme solvant, malheureusement le produit désiré est obtenu avec un faible rendement de 20%, la majorité de la matière première étant recouvrée. Mener la réaction sur une durée plus longue et avec 2 équivalents de la nitronne, ne nous a pas permis d'augmenter le rendement de la réaction.

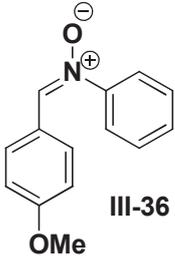
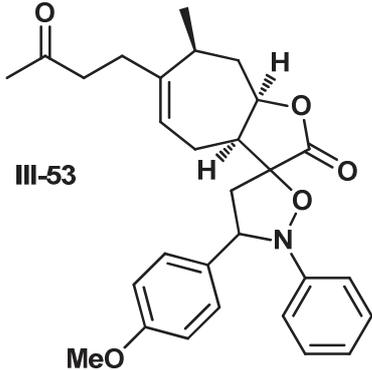
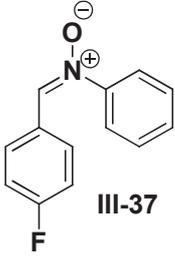
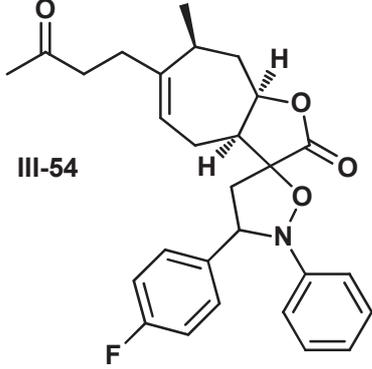
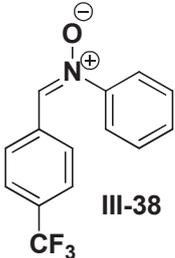
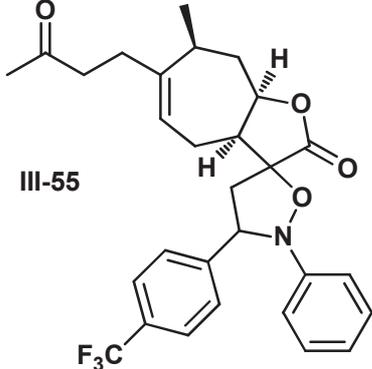
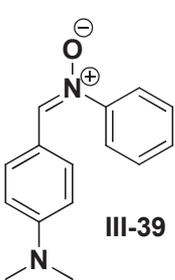
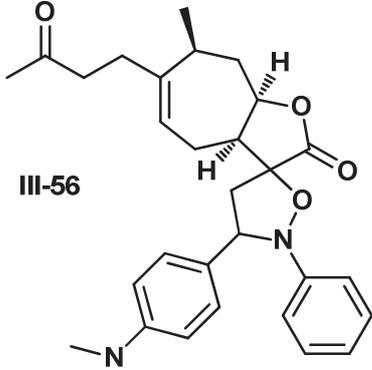
Les résultats de cette étude sont consignés dans le Tableau 25. Les spiro-isoxazolidines sont obtenus avec des rendements corrects à bons. Les conditions opératoires utilisées sont compatibles avec l'introduction des nitrones à entités aryliques portant des substituants électro-donneurs (CH₃, OCH₃) ou électro-attracteurs (CF₃, F). L'emploi des nitrones à entités hétéroaryliques a été réalisé avec succès. Cependant, en présence de la pyridine le rendement de 53% reste moyen, alors que dans le cas des hétéroaryles enrichis comme le furane et le thiophène, les rendements sont corrects. Le changement de la position du même substituant du cycle 1 vers le cycle 2 n'a aucune influence sur la réaction et ce quelque soit la nature du substituant électro-donneur (entrées 2 et 11) ou électro-attracteur

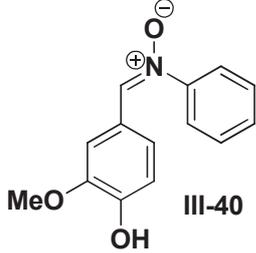
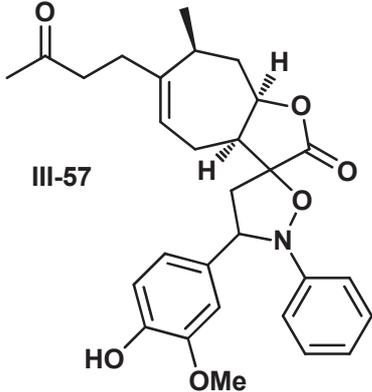
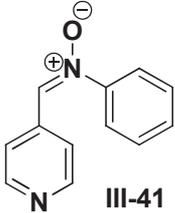
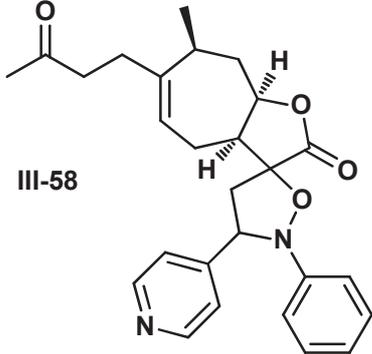
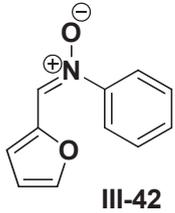
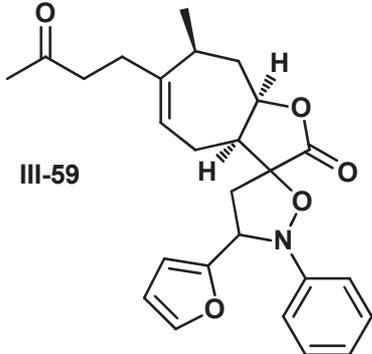
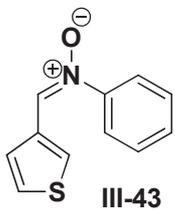
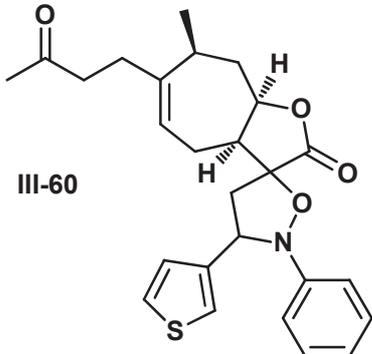
(entrées 4 et 15) puisque l'on trouve pratiquement les mêmes rendements. Cette constatation peut être étendue aux autres positions de cycles (entrées 13 et 16).

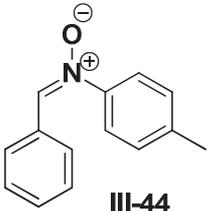
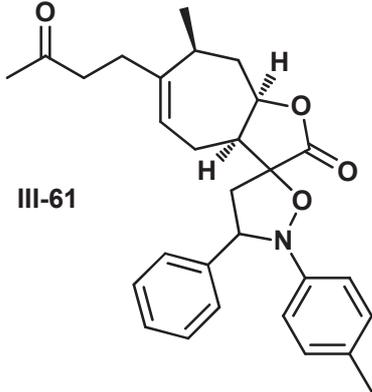
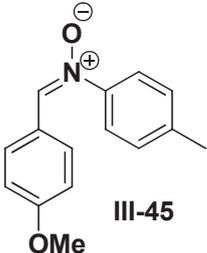
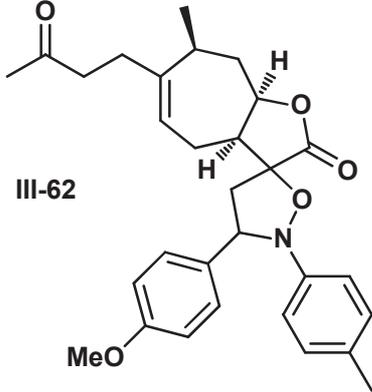
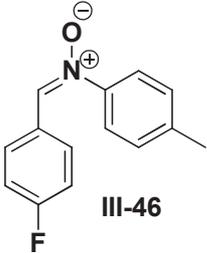
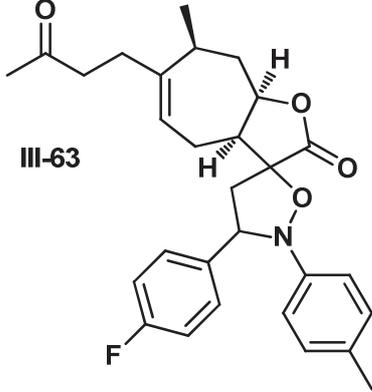
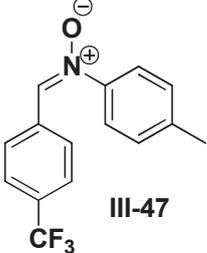
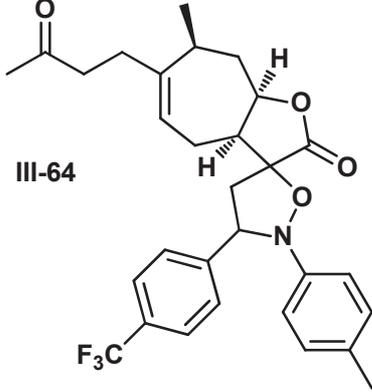
Tableau 25: Synthèse des spiro-isoxazolidines dérivés de la tomentosine

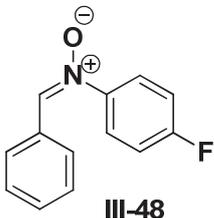
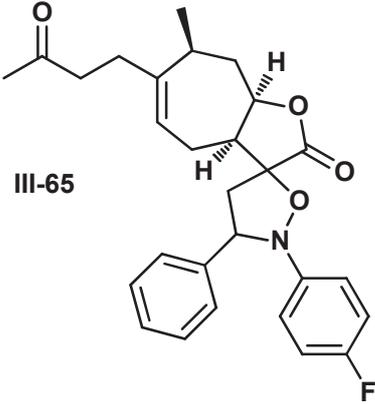
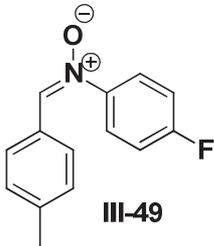
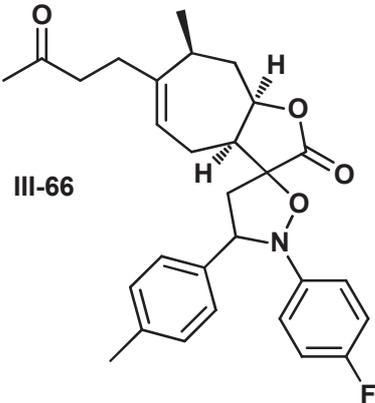
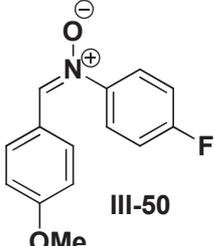
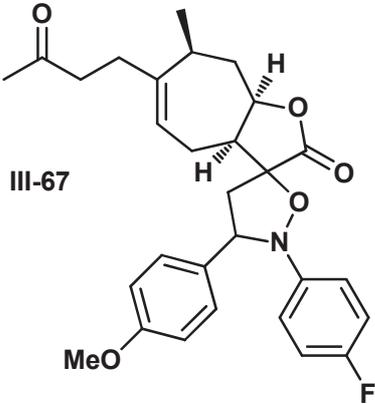


Entrée	Nitronium	Produit	Rendement
1	 III-34	 III-51	72%
2	 III-35	 III-52	69%

<p>3</p>	 <p>III-36</p>	 <p>III-53</p>	<p>68%</p>
<p>4</p>	 <p>III-37</p>	 <p>III-54</p>	<p>69%</p>
<p>5</p>	 <p>III-38</p>	 <p>III-55</p>	<p>62%</p>
<p>6</p>	 <p>III-39</p>	 <p>III-56</p>	<p>59%</p>

<p>7</p>	 <p>III-40</p>	 <p>III-57</p>	<p>50%</p>
<p>8</p>	 <p>III-41</p>	 <p>III-58</p>	<p>53%</p>
<p>9</p>	 <p>III-42</p>	 <p>III-59</p>	<p>63%</p>
<p>10</p>	 <p>III-43</p>	 <p>III-60</p>	<p>68%</p>

<p>11</p>	 <p>III-44</p>	 <p>III-61</p>	<p>72%</p>
<p>12</p>	 <p>III-45</p>	 <p>III-62</p>	<p>69%</p>
<p>13</p>	 <p>III-46</p>	 <p>III-63</p>	<p>63%</p>
<p>14</p>	 <p>III-47</p>	 <p>III-64</p>	<p>62%</p>

<p>15</p>	 <p>III-48</p>	 <p>III-65</p>	<p>68%</p>
<p>16</p>	 <p>III-49</p>	 <p>III-66</p>	<p>62%</p>
<p>17</p>	 <p>III-50</p>	 <p>III-67</p>	<p>59%</p>

Dans cette partie du chapitre 3, nous avons mis en place une stratégie de synthèse des spiro-isoxazolidines dérivés de la tomentosine par une réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire des nitrons sur la double liaison exo-cyclique de la tomentosine.

V- Synthèse des spiro-isoxazoles dérivés de la tomentosine

V-1- Rappel sur les spiro-isoxazoles

Les spiro-isoxazoles ont fait objet de plusieurs études en raison de leurs activités biologiques variées: herbicides, propriétés cytotoxique et anti-HIV.¹⁹¹

La figure 47 présente deux exemples de spiro-isoxazoles ayant une activité cytotoxique.¹⁹²

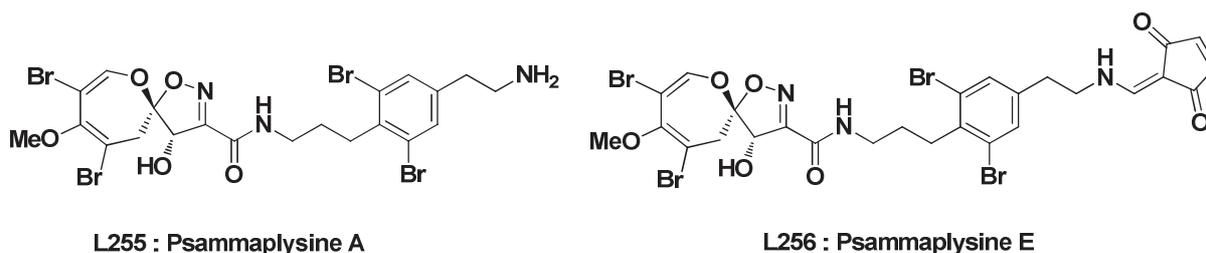


Figure 47: Exemples de spiro-isoxazoles

Les isoxazoles se sont également avérées être de bons précurseurs pour beaucoup d'intermédiaires synthétiques tels que les γ -aminoalcools,¹⁹³ les β -hydroxyesters, les nitriles ou encore les oximes α,β - et β,γ -insaturées (schéma 59).¹⁹⁴

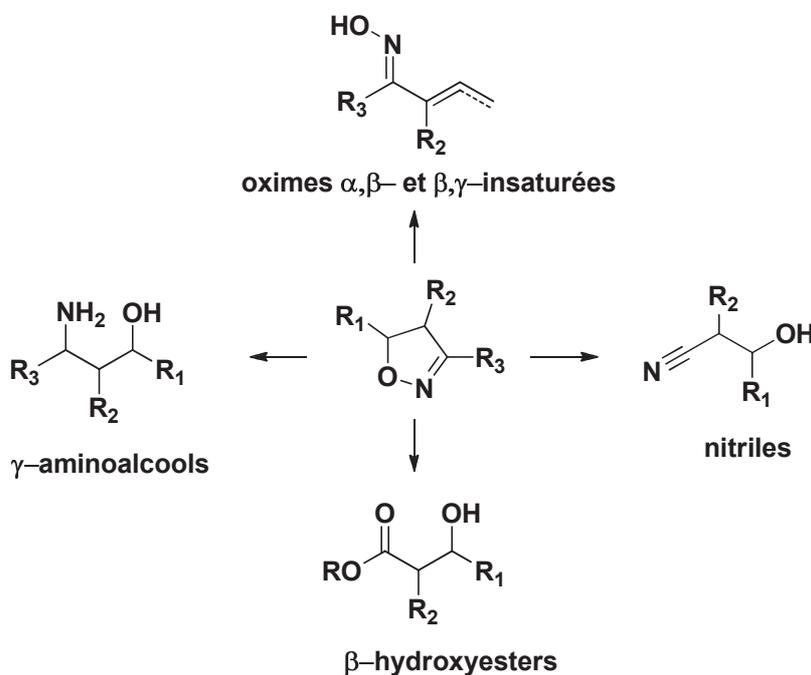


Schéma 59: Structures issues de réactions sur les isoxazoles

¹⁹¹ C. Lacy, P. J. Scheuer, *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 119-121.

¹⁹² T. Ichiba, P. J. Scheuer, M. Kelly-Borges, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4149-4150.

¹⁹³ V. Jaeger, D. Schroeter, *Synthesis*, **1990**, 556-560.

¹⁹⁴ A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, 17, 410-416.

Un certain nombre de composés spiro-bicycliques ont été isolés de produits naturels,^{195, 196} ou synthétisés par diverses méthodes,¹⁹⁷ notamment par cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxydes de nitrile sur une double liaison *exo*-hétérocyclique.¹⁹⁸ Les études menées sur ces cycloadditions ont montré que dans la plupart des cas elles conduisaient au composé isoxazoline-5-spiro-cyclique où l'atome d'oxygène de l'oxyde de nitrile est lié à l'atome de carbone spiranique. Nous nous intéresserons principalement aux synthèses impliquant comme dipôlarophile des lactones avec un motif de type α -méthylène- γ -butyro-lactone.

V-2- Synthèse de spiro-isoxazolines par cycloaddition sur des systèmes α -méthylène- γ -butyrolactone

Reddy *et coll.*¹⁸⁰ ont décrit la cycloaddition d'oxydes de nitrile sur la double liaison de la parthénine pour former les spiro-isoxazolines correspondantes. Les produits de cycloaddition ont tous été isolés sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 60).

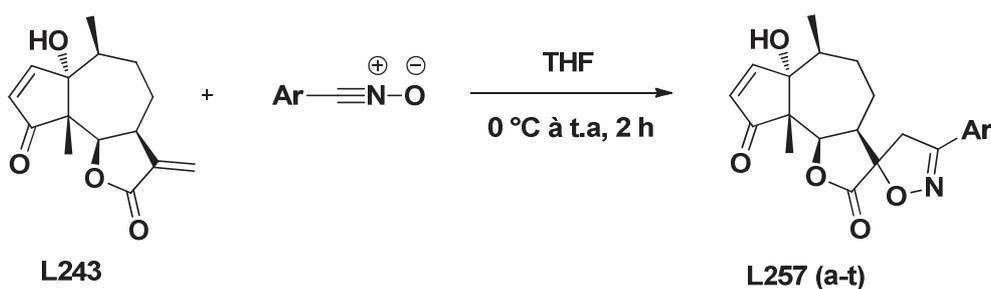


Schéma 60: Synthèse de spiro-isoxazolines dérivés de parthénine

De même l'équipe de Khazir¹⁸¹ a étudié la cycloaddition de différents oxydes de nitrile sur la double liaison de l' α -santonine. Les spiro-isoxazolines résultantes sont isolés sous forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 61).

La sélectivité de formation de produits de cycloaddition peut être attribuée à l'encombrement stérique exercé par le groupe méthyle présent sur le cycle à six chaînons sur le dipôle dans l'état de transition de la réaction de cycloaddition dipolaire.

¹⁹⁵ F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1617-1661.

¹⁹⁶ S. Liu, X. Fu, F. J. Schmitz, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 614-615.

¹⁹⁷ C. Escolano, S. Vazquez, In: *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, Katritzky AR, Taylor RJK (Eds.), Elsevier, Oxford, Vol. 3, 685, **2005**.

¹⁹⁸ M. M. Krayushkin, M. A. Kalik, L. G. Vorontsova, E. Yu. Zvezdina, M. G. Kurella, *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.*, **1993**, 1262.

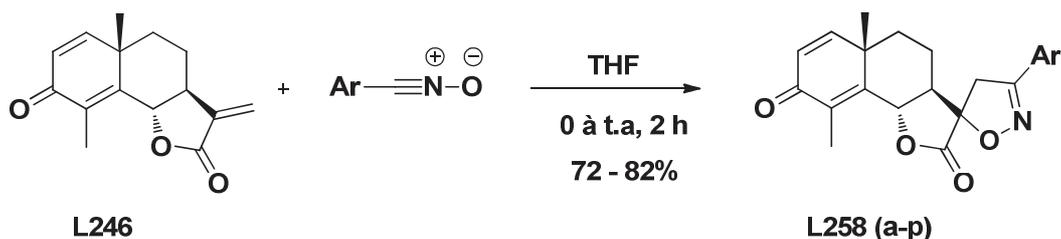


Schéma 61: Synthèse de spiro-isoxazolines dérivés de l' α -santonine

V-2-1- Synthèse des oxydes de nitrile

Dans la littérature, les oxydes de nitrile sont principalement formés selon trois voies différentes :

Voie 1- Par déshydratation de nitroalcanes primaires (méthode de Mukaiyama) avec un isocyanate d'aryle en présence d'une base, habituellement la triéthylamine.¹⁹⁹

Voie 2- Par coupure de la liaison C-O d'un hydroxamate protégé sous la forme d'éther silylé (Méthode de Carreira).²⁰⁰

Voie 3- Par halogénéation-déhydrohalogénéation d'aldoximes.²⁰¹

L'inconvénient majeur de ces trois méthodes est la formation d'oxydes de nitrile instables qui doivent être utilisés *in situ* (Schéma 62).

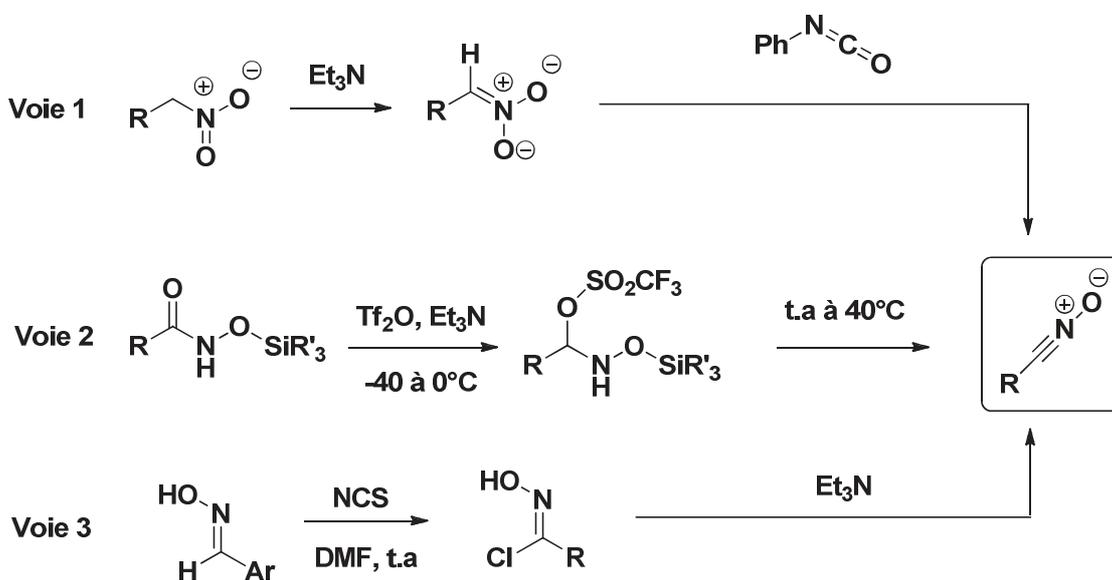


Schéma 62: Méthodes de synthèse des oxydes de nitrile

¹⁹⁹ S. Y. Lee, B. S. Lee, C. W. Lee, D. Y. Oh, *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 3621.

²⁰⁰ D. Muri, J. W. Bode, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 539-541.

²⁰¹ H. Feuer, K. Torssell, Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: Novel strategies in synthesis (2nd ed). N. J. Hoboken, *Wiley Interscience*, **2008**.

V-2-2- Synthèse des spiro-isoxazolines par cycloaddition entre la tomentosine et les oxydes de nitrile.

Pour former les oxydes de nitrile, nous avons utilisé la voie 3 en raison de la facilité de synthèse du précurseur hydroxylamine.

Le premier produit spiro-isoxazoline est synthétisé en utilisant un chlorure d'hydroxymoyle aromatique comme précurseur de l'oxyde de nitrile, lui-même obtenu par chloration de l'aldoxime correspondante.

Cette synthèse se fait en deux étapes à partir du benzaldéhyde commercial. L'aldoxime **III-68** est formée par addition de l'hydroxylamine sur le carbonyle de l'aldéhyde, puis une chloration électrophile *in situ* par le *N*-chlorosuccinimide conduit à la chloroxime correspondante **III-69** (schéma 63). C'est ce dernier produit qui est mis en réaction avec la tomentosine pour former la spiro-isoxazoline **III-71** après formation *in situ* de l'oxyde de nitrile par l'action d'une base.

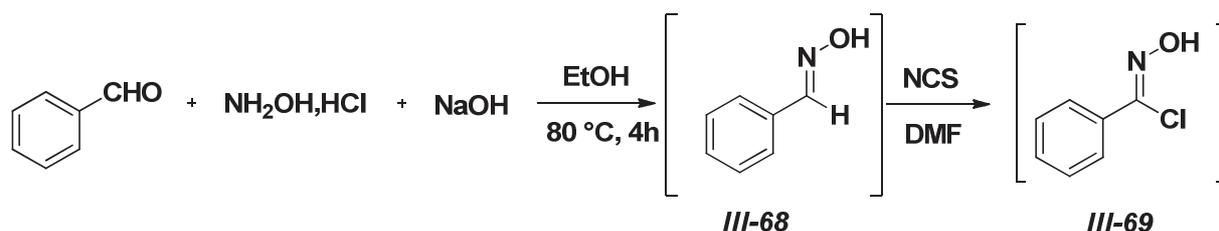
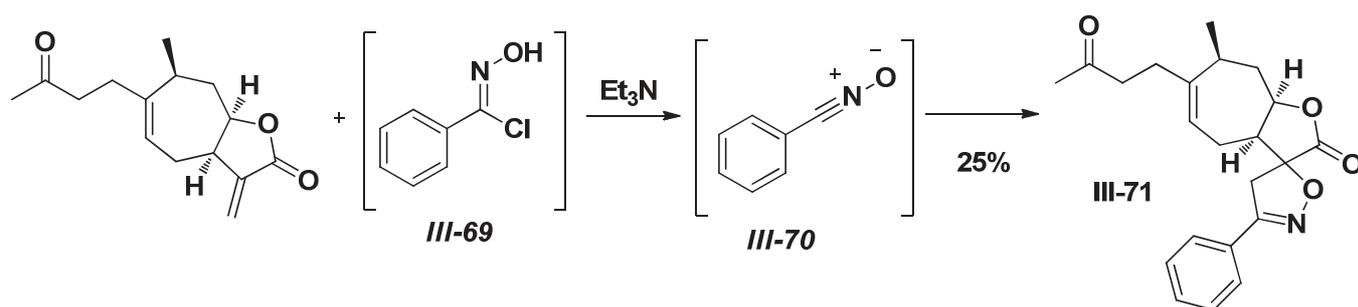
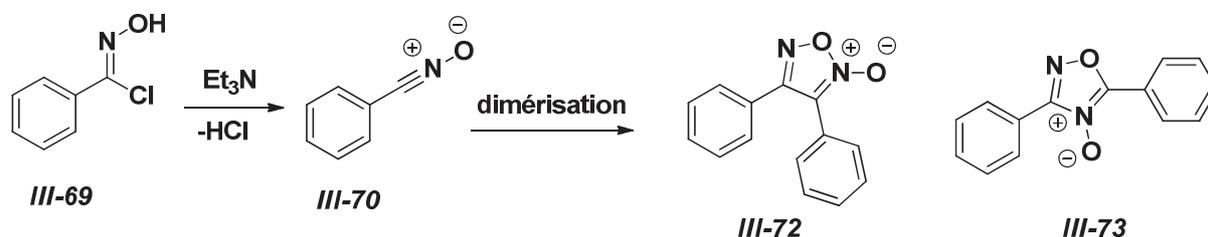


Schéma 63: Synthèse de la chloroxime **III-69**

Expérimentalement, la tomentosine est mise en solution dans le dichlorométhane avec le chlorure d'hydroxymoyle **III-69** en excès, puis une solution de triéthylamine dans le dichlorométhane (~0.5 M) est ajoutée goutte à goutte sur 16 heures à l'aide d'une ampoule à brome. Cette méthode a permis de synthétiser le spiro-isoxazoline **III-71** (Schéma 64) avec un faible rendement de 25 %.


 Schéma 64: Synthèse du spiro-isoxazoline **III-71** par le précurseur **III-69**

Ce faible rendement peut être partiellement expliqué par le fait que la réaction de déhydrohalogénéation de la chloroxime est très rapide par rapport à la réaction de cycloaddition. Nous avons tenté de favoriser la réaction de cycloaddition par un ajout lent de la triéthylamine. Ce pendant, l'oxyde de nitrile formé se dimérise en furoxane **III-72** et/ou en oxadiazole **III-73** (Schéma 65). Ce phénomène nous oblige à travailler avec un excès de chloroxime pour consommer totalement le dipolarophile entraînant la formation d'une quantité non négligeable de dimères peu solubles, difficiles à éliminer du milieu réactionnel, conduisant à des purifications fastidieuses.


 Schéma 65: Dimérisation de l'oxyde de nitrile **III-70**

Suite à ce résultat non satisfaisant et dans le but d'améliorer le rendement de la réaction, nous avons utilisé comme précurseur non plus la chloroxime **III-69**, mais l'oxime **III-68**. En effet l'oxydation d'aldoximes en oxydes de nitrile est décrite dans la littérature en utilisant des anions hypochlorite(I),²⁰² présents par exemple dans l'eau de javel.²⁰³ Dans ce cas l'aldoxime **III-68** est mise en solution avec la tomentosine dans le THF, puis une solution d'eau de javel est ajoutée goutte à goutte sur 16 heures (Schéma 66). La quantité d'oxyde de nitrile formée *in situ* peut être diminuée limitant ainsi les processus de dimérisation. De plus

²⁰² S. Minakata, S. Okumura, T. Nagamachi, Y. Takeda, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2966-2969.

²⁰³ H. Yun, S. M. Paek, J. W. Jung, N. J. Kim, S. H. Kim, Y. G. Suh, *Chem. Commun.*, **2009**, 2463-2465.

l'eau de javel agit en deux étapes. Dans un premier temps la chloroxime est formée puis la basicité de l'eau de javel permet la déhydrohalogénéation conduisant à l'oxyde de nitrile **III-70**. Ce processus a permis de synthétiser la spiro-isoxazoline **III-71** avec un rendement de 75%.

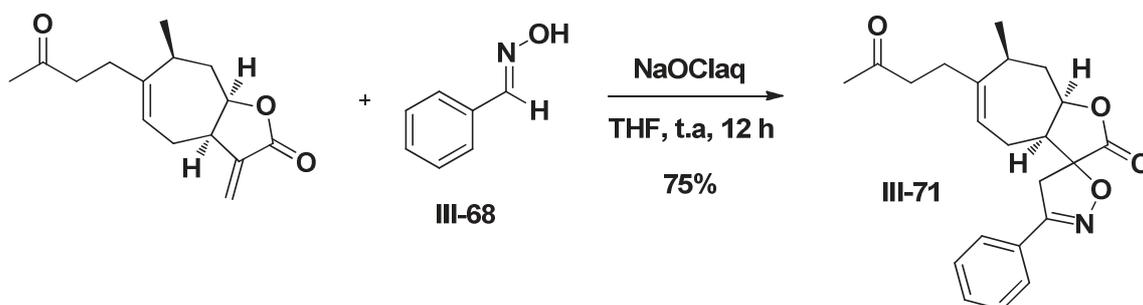


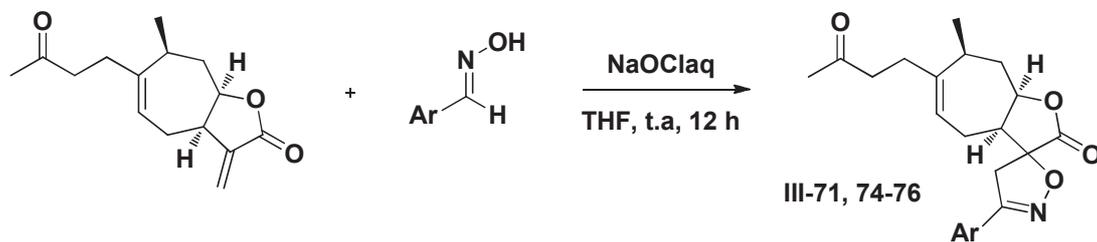
Schéma 66 : Synthèse du spiro-isoxazoline **III-71** par le précurseur **III-68**

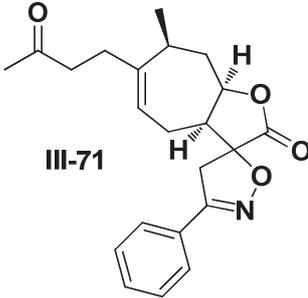
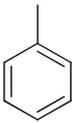
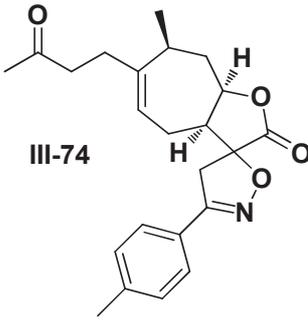
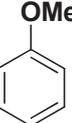
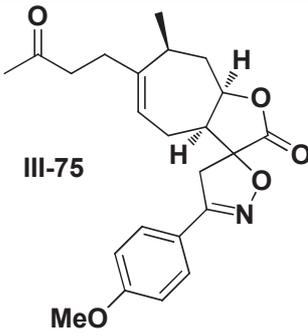
Pour généraliser cette méthode, nous avons synthétisé d'autres spiro-isoxazolines. Le tableau ci dessous présente les différents spiro-isoxazolines dérivés de la tomentosine synthétisés.

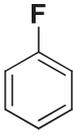
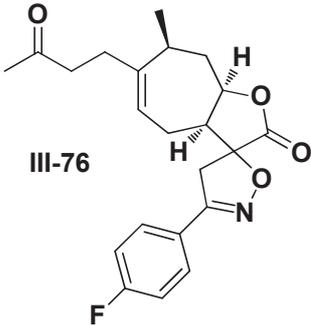
La réaction a eu lieu quelque soit la nature du substituant sur l'entité aryle: électro-donneur (CH₃, OCH₃) ou électro-attracteur (F). Seule la position para est considérée dans cette généralisation.

Dans le cas de l'utilisation des hétéroaryles appauvris ou riches en électrons, seule la matière première est récupérée.

Tableau 26: Exemple de la synthèse des spiro-isoxazolines dérivés de la tomentosine



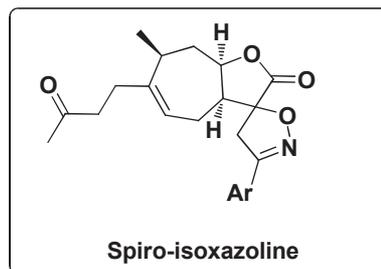
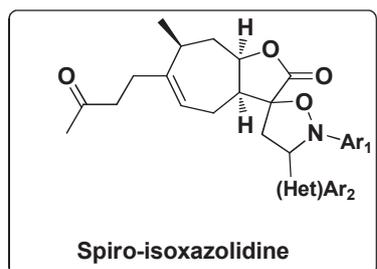
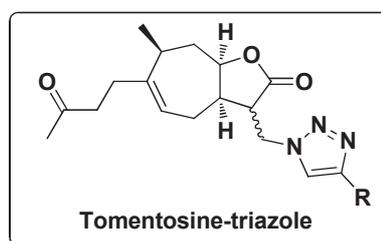
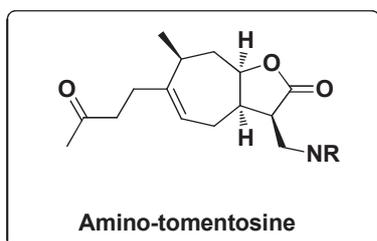
Entrée	Ar	Produit	Rendement
1		 III-71	75%
2		 III-74	72%
3		 III-75	68%

4			69%
5		-	Pas de réaction
6		-	Pas de réaction

Dans cette dernière partie du chapitre 3, la réaction de cyclo-addition des oxydes de nitrile sur la double liaison exo-cyclique de la tomentosine a été étudié. La mise au point des conditions réactionnelles nous a permis la conception d'une petite librairie de produits de cette famille.

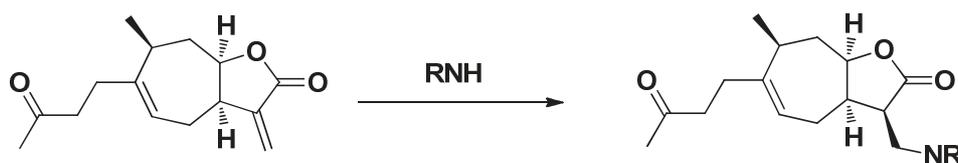
VI- Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons étudié la réactivité de la double liaison exo-cyclique de la tomentosine *vis-à-vis* de l'addition de type Michael d'amines secondaires et cycloaddition de différents dipôles. La mise au point de conditions réactionnelles a permis l'accès à une librairie de dérivés de la tomentosine.

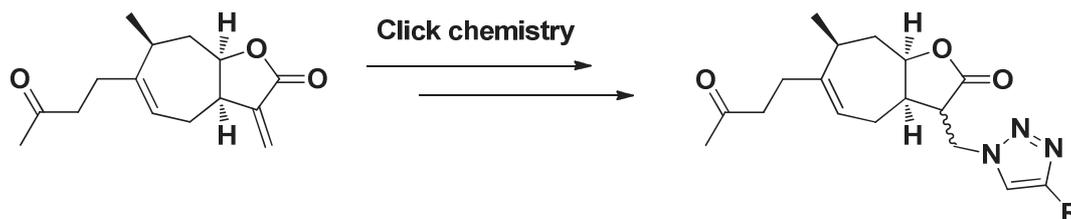


Conclusion générale

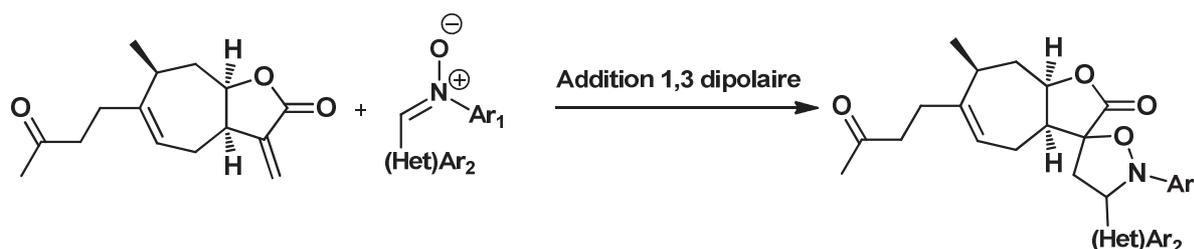
Conclusion générale



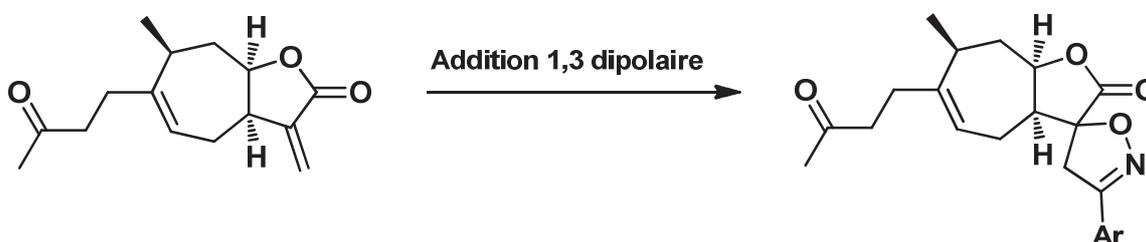
- De même pour la synthèse des tomentosines-triazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire sur l'azido-tomentosine.



- La synthèse des spiro-isoxazolidines a pu être faite par addition 1,3-dipolaire des nitrones sur la double liaison conjuguée exo-cyclique de la tomentosine.



- De même la synthèse des spiro-isoxazolines a été réalisée par addition 1,3-dipolaire des oxydes de nitrile sur la double liaison conjuguée exo-cyclique de la tomentosine.



Dans les perspectives de ce travail, nous cherchons à étudier l'évaluation du potentiel biologique de ces molécules afin d'acquérir une certaine visibilité sur leurs applications. A ce jour nous n'avons pas encore les résultats biologiques.

Partie expérimentale

I- Méthodes générales

I-1- Purification des solvants

Les solvants anhydres sont de qualité HPLC et ne sont pas distillés sauf pour le dichlorométhane et le toluène qui sont distillés sur hydrure de calcium.

I-2- Purifications des produits

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous lampe à ultra-violet à 254 et 365 nm puis par une solution de permanganate de potassium ou vanilline avec chauffage.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh) sous pression d'air comprimé.

I-3- Techniques d'analyses et appareillages

Les points de fusions (**F**) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Buchi SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Les spectres de masse à haute résolution (**HRMS**) ont été effectués à l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), service de Spectrométrie de Masse, de l'université d'Orléans.

Les pouvoirs rotatoires optiques ont été mesurés à 20°C avec un polarimètre Perkin-Elmer 341.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont réalisés sur un appareil Bruker Advance DPX250 (250 MHz pour le ^1H et 62,9 MHz pour le ^{13}C) ou de type Bruker Advance 400 (400 MHz pour le ^1H et 101 MHz pour le ^{13}C).

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant:

Pour le proton:

- Au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutérié (CDCl_3).
- Signal du solvant résiduel (2,50 ppm) dans le DMSO- d_6 .

Pour le carbone:

- CDCl_3 (raie centrale à 77,16 ppm).
- DMSO- d_6 (raie centrale à 39,52 ppm).

Les constantes de couplages (**J**) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante: singulet (**s**), singulet large (**sa**), doublet (**d**), doublet large (**da**), doublet de doublet (**dd**), triplet (**t**), triplet de doublet (**td**), quadruplet (**q**), doublet de doublet dédoublé (**ddd**), Doublet de quadruplet (**dq**), doublet de triplet (**dt**), triplet de triplet (**tt**), quadruplet de doublet (**qd**), doublet de doublet de doublet dédoublé (**dddd**), triplet de doublet dédoublé (**tdd**), doublet de doublet de triplet (**ddt**), doublet de quadruplet de doublet (**dqd**), doublet de triplet de doublet (**tdt**), triplet de doublet de triplet (**tdt**), quadruplet de doublet dédoublé (**qdd**), doublet de doublet de doublet de triplet (**ddd**), multiplet (**m**).

II- Procédures générales

Procédure générale A: Estérification par le TMSCHN₂

A une solution d'acide (1 mmol) dans un mélange de solvant (toluène / méthanol 8:2) à 0 °C est ajouté (2.4 équ.) de TMSCHN₂ (2M dans l'éther diéthylique) et le mélange est agité jusqu'à la disparition de l'acide de départ. Ensuite le solvant est évaporé et le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

Procédure générale B: Réaction d'époxydation par m-CPBA

A une solution d'oléfine (1 équ.) dans le CH_2Cl_2 est ajouté (1 équ.) d'acide métachloroperbenzoïque (m-CPBA) et le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante. Ensuite le mélange est lavé avec une solution de sodium bisulfite (10%) (3×10 ml) puis avec une solution de sodium hydrogencarbonate (5%) (3×10 ml). Les phases aqueuses réunies sont extraites avec le CH_2Cl_2 (3×10 ml). Les phases organiques sont lavées avec de

l'eau (10 ml), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

Procédure générale C: Ouverture des époxydes par les acides de Lewis et de Brönsted

A une solution d'époxyde (1 mmol) dans le CH_2Cl_2 est ajouté (5 mmol %) d'acide de Lewis ou de Brönsted et le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante. Ensuite le mélange est lavé avec une solution de NaHCO_3 puis avec une solution de NaCl . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

Procédure générale D: Réduction des esters en alcool par le DIBAL-H

A une solution d'ester (1 éq.) dans le toluène anhydre à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère d'argon est ajouté le DIBAL-H (2.4 éq., solution dans le cyclohexane). Après 2 heures de réaction, 5 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante. Ensuite le mélange est filtré sur célite, le solvant est évaporé et le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

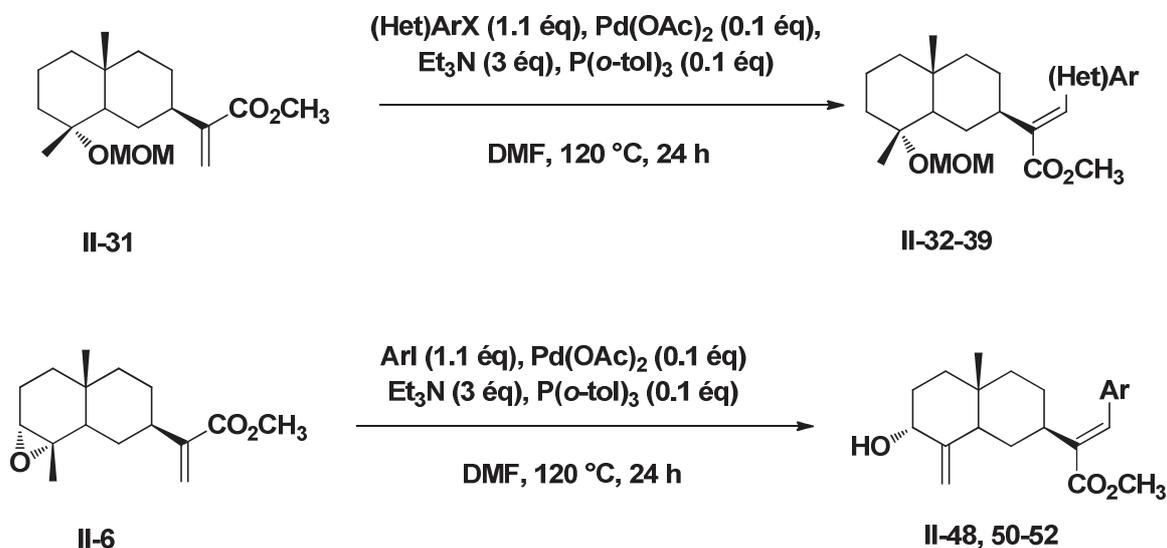
Procédure générale E: Oxydation des alcools en aldéhydes par le PDC

A une solution d'alcool (1 éq.) dans le CH_2Cl_2 est ajouté (1.1 éq.) de pyridinium dichromate (PDC) et le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition de l'alcool. Après filtration du mélange sur célite, le solvant est évaporé et le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

Procédure générale F: Protection d'alcool par le MOMCl

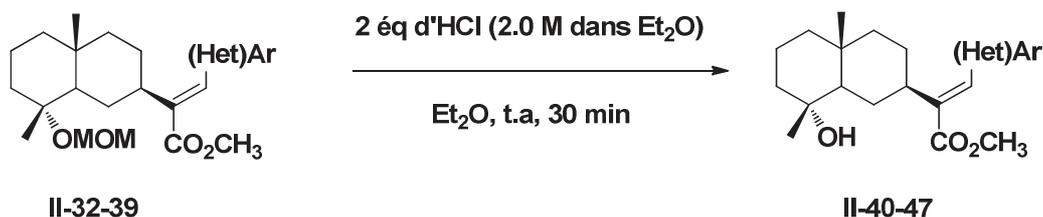
A une solution d'alcool (1 éq.) dans (10 ml) de CH_2Cl_2 anhydre sont ajoutés (4 éq.) de DPA et (4 éq.) du MOMCl et le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante sous atmosphère d'argon. Ensuite (10 ml) d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ml}$). Les phases organiques sont séchées, filtrées et concentrées et le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

Procédure générale G: Réaction de couplage de Heck

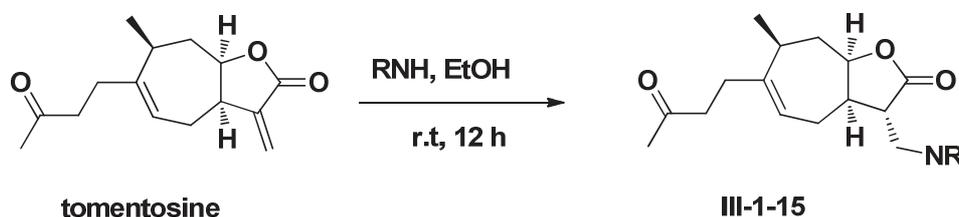


Le mélange de (1 éq.) de substrat, (0.1 éq.) de Pd(OAc)₂, (3 éq.) de triéthylamine, (1.1 éq.) d'halogénoaryle et (0.1 éq.) de P(O-Tol)₃ dans (2 ml) de DMF est agité pendant 24 heures à 120 °C. Après le refroidissement du mélange, (10 ml) d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec l' AcOEt (3×10 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (2×30 ml), séchées, filtrées et concentrées et le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

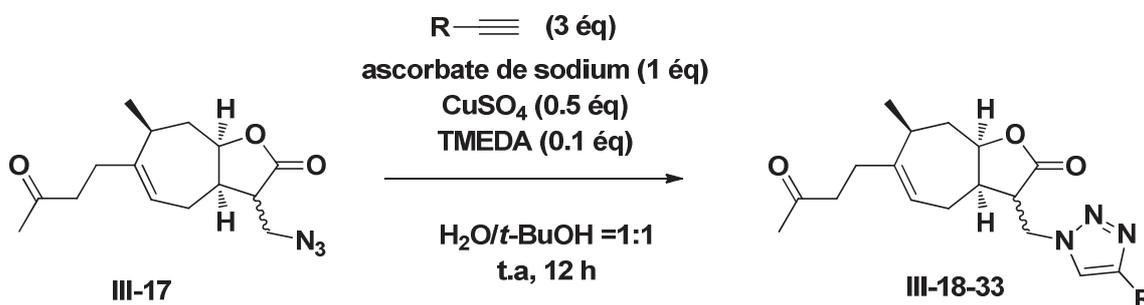
Procédure générale H: Déprotection de l'alcool par HCl



A une solution de substrat (1 éq.) dans l'éther diéthylique sont ajoutés (2 éq.) d'une solution de HCl dans l'éther et le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante. Ensuite (10 ml) d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec l'éther diéthylique (3×10 ml). Les phases organiques sont séchées, filtrées et concentrées et le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

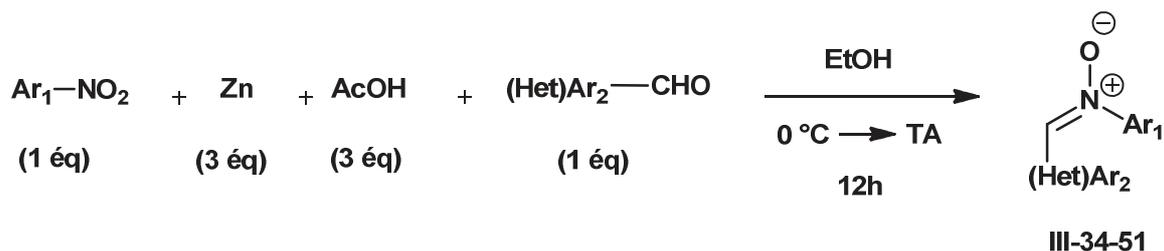
Procédure générale I: Addition des amines secondaire sur la tomentosine

A la tomentosine (1 éq.) dissoute dans l'éthanol (10 ml) est ajouté (1,1 éq.) de l'amine secondaire et le mélange réactionnel est agité pendant 12h à température ambiante. L'éthanol est évaporé. Ensuite, de l'eau (10 ml) et de l'AcOEt (10 ml) sont ajoutés et le milieu est agité. La phase aqueuse est extraite avec (3×10 ml) d'AcOEt et les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

Procédure générale J: Chimie click sur la tomentosine

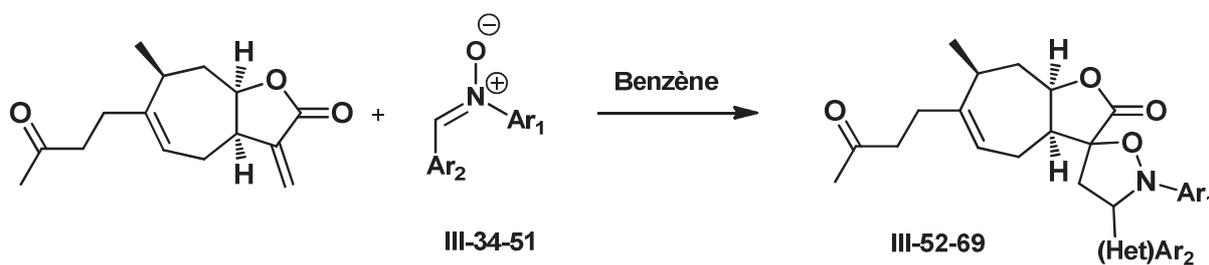
A la tomentosine (1 éq.) dissoute dans un mélange de solvant 10 ml (tert-butyl alcool: eau = 1:1) est ajouté (1 éq.) de sodium ascorbate, (0.5 éq.) de sulfate de cuivre, (0.1 éq.) de TMEDA et (3 éq.) de l'alcyne approprié puis le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures sous atmosphère d'argon. Ensuite, de l'eau (5 ml) est ajoutés et le mélange est extrait (3×10 ml) avec l'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt

Procédure générale K: Synthèse des nitrones

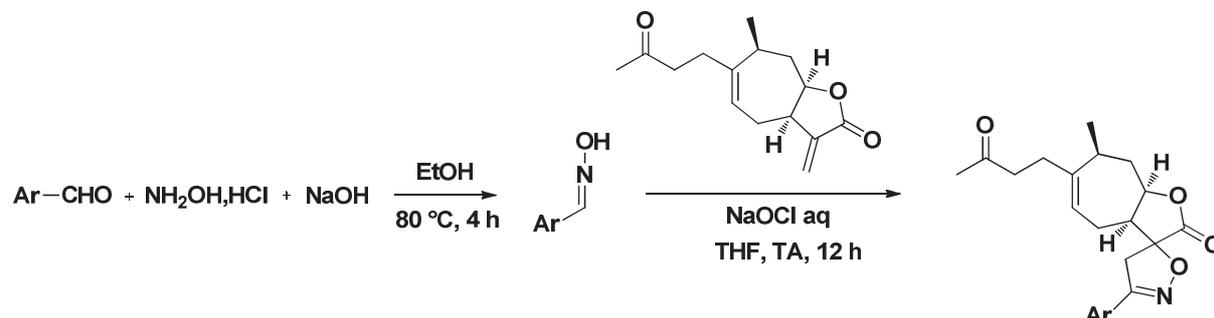


A une solution de nitro-aryl (1 éq.) dans (50 ml) d'éthanol à 0 °C sont ajoutés (3 éq.) de zinc en poudre, (3 éq.) de l'acide acétique glacial et (1 éq.) de l'aldéhyde correspondant. Après 15 min d'agitation le mélange est remis à température ambiante et laissé sous agitation pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le solvant est évaporé et le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

Procédure générale L: Synthèse des spiro-isoxazolidines

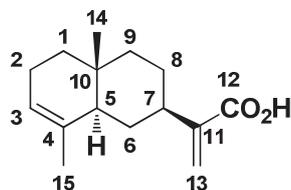


A la tomentosine (1 éq.) dissoute dans le benzène (2 ml) est ajouté (1,1 éq.) de la nitronne correspondante et le mélange réactionnel est agité pendant 12 h à reflux. Le benzène est évaporé et le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

Procédure générale M: Synthèse des spiro-isoxazolines

A une solution de l'aldéhyde (1 éq.) dans (20 ml) d'éthanol sont ajoutés (1.5 éq.) de l'hydroxylamine et (2 éq.) de NaOH et le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. Ensuite, l'éthanol est évaporé, de l'eau (10 ml) et de l'AcOEt (10 ml) sont ajoutés et le milieu est décanté après agitation. La phase aqueuse est extraite avec (3×10 ml) d'AcOEt et les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir l'intermédiaire aldoxime. Ensuite l'aldoxime en excès est dissous dans (10 ml) de THF avec la tomentosine, puis (5 ml) d'eau de javel sont ajoutés goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome et le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures. Après addition de (10 ml) d'eau, le mélange est extrait avec CH_2Cl_2 (3×10 ml), les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées et le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt).

Acide isocostique [II-1]



C₁₅H₂₂O₂
MM: 234.33 g/mol

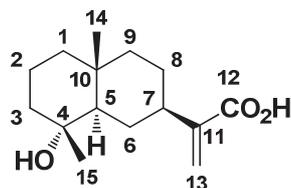
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20} +10.4$ (*c* 1.0, CHCl₃), lit $[\alpha]_D^{20} +8$ (*c* 0.24, CHCl₃).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 6.32 (sa, 1H, H-13), 5.70 (sa, 1H, H-13), 5.31 (sa, 1H, H-3), 2.53 (tt, 1H, *J* = 3.4, 11.8 Hz, H-7), 2.06- 2.18 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.84- 1.89 (da, 1H, *J* = 12.5 Hz), 1.61 (sa, 3H, H-15), 1.50-1.68 (m, 2H), 1.45 (t, 1H, *J* = 3.4, 6.2 Hz), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.27 (dt, 1H, *J* = 4.1, 11.4 Hz), 1.17-1.22 (q, 1H, *J* = 12.5 Hz), 0.82 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (250 MHz, CDCl₃) : δ 173.3 (C, C-12), 145.7 (C, C-11), 135.2 (C, C- 4), 125.6 (CH₂, C-13), 121.5 (CH, C-3), 47.3 (CH, C-5), 40.8 (CH, C-7), 40.6 (CH₂), 38.2 (CH₂), 32.7 (C, C-10), 29.8 (CH₂), 27.9 (CH₂), 23.4 (CH₂), 21.6 (CH₃, C-15), 16.1 (CH₃, C-14) ppm.

Acide ilicique [II-2]



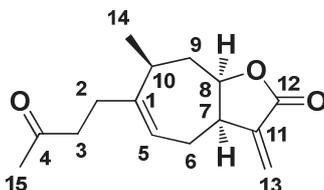
C₁₅H₂₄O₃
MM: 252.35 g/mol

Aspect: Solide blanc

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.27 (s, 1H, H-13), 5.64 (s, 1H, H-13), 2.51 (tt, *J* = 12.1, 3.6 Hz, 1H, H-7), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.81 (dq, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.59 – 1.14 (m, 11H), 1.11 (s, 3H, H-15), 0.90 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 172.2 (C, C-12), 145.6 (C, C-11), 124.7 (CH₂, C-13), 72.9 (C, C-4), 55.3 (CH, C-5), 44.8 (CH₂), 43.7 (CH₂), 41.3 (CH₂), 40.4 (CH, C-7), 35.0 (C, C-10), 27.5 (CH₂), 27.0 (CH₂), 22.8 (CH₃, C-15), 20.5 (CH₂), 19.1 (CH₃, C-14) ppm.

Tomentosine [II-3]



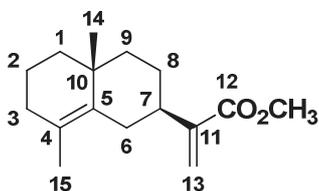
$C_{15}H_{20}O_3$
MM: 248.32 g/mol

Aspect: huile jaunâtre

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-13a), 5.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-13b), 5.43 – 5.33 (m, 1H, H-5), 4.58 (ddd, $J = 11.7, 8.6, 3.2$ Hz, 1H, H-8), 3.26 (dddt, $J = 11.6, 8.1, 4.9, 3.0$ Hz, 1H, H-7), 2.60 – 2.11 (m, 7H, H-3, H-2, H-6, H-10), 2.09 (s, 3H, H-15), 1.99 – 1.75 (m, 2H, H-9), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.4 (C, C-4), 170.5 (C, C-12), 144.6 (C, C-1), 139.2 (C, C-11), 122.3 (CH_2 , C-13), 120.3 (CH, C-5), 79.5 (CH, C-8), 42.8 (CH_2 , C-3), 42.3 (CH, C-7), 36.9 (CH_2 , C-9), 35.6 (CH, C-10), 30.6 (CH_2 , C-2), 30.1 (CH_3 , C-15), 26.8 (CH_2 , C-6), 21.2 (CH_3 , C-14) ppm.

γ -Costate de méthyle [II-4]



$C_{16}H_{24}O_2$
MM: 248.36 g/mol

A une solution d'acide isocostique (2 g, 8.54 mmol) dans le méthanol (30 ml) est ajouté 1 ml de H_2SO_4 concentré puis le mélange est agité pendant 24 heures à reflux. Après filtration et concentration sous pression réduite, le produit désiré **II-4** (1.5 g, 6,04 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 98/2).

Rendement: 71%

Aspect: Huile jaune

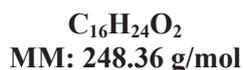
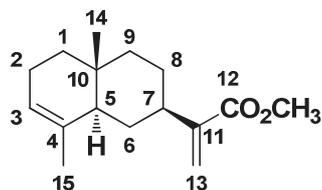
$[\alpha]_D^{20} +41.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.16 (s, 1H, H-13), 5.56 (s, 1H, H-13), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.63 (ddd, 1H, $J = 13.6, 3.3, 2.2$ Hz, H-7), 2.32- 2.43 (m, 1H), 1.46-2.04 (m, 10H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.05 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ 167.9 (C, C-12), 145.8 (C, C-11), 134.4 (C, C- 5), 125.2 (C, C-4), 122.5 (CH_2 , C-13), 51.8 (OMe), 42.2 (CH_2), 40.7 (CH, C- 7), 40.3 (CH_2), 34.6 (C, C-10), 33.2 (CH_2), 31.5 (CH_2), 28.2 (CH_2), 24.7 (CH_3 , C-14), 19.4 (CH_3 , C-15), 19.2 (CH_2) ppm.

MS, m/z: 249 : $[M+H]^+$.

α -Isocostate de méthyle [II-5]



Le produit **II-5** est préparé selon la procédure générale **A** en utilisant (200 mg, 0.85 mmol) d'acide isocostique **II-1** et (0.3 ml, 2 mmol) de TMSCHN₂. Le produit désiré (159 mg, 0.64 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 98/2).

Rendement: 75%

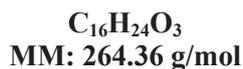
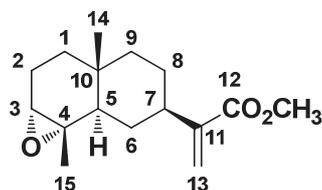
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +26.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 6.14 (bs, 1H, H-13), 5.56 (bs, 1H, H-13), 5.31 (bs, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.52 (ddd, 1H, $J = 11.9, 4.3, 4.0$ Hz, H-7), 1.90-2.14 (m, 3H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 4H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.44 (dd, 1H, $J = 3.4, 2.9$ Hz), 1.29-1.41 (m, 3H), 1.16 (dd, 1H, $J = 12.4, 12.4$ Hz), 0.82 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 168.1 (C, C-12), 146.1 (C, C-11), 135.0 (C, C-4), 122.7 (CH₂, C-13), 121.2 (CH, C-3), 51.9 (OMe), 47.0 (CH, C-5), 40.7 (CH, C-7), 40.3 (CH₂), 38.0 (CH₂), 32.4 (C, C-10), 29.5 (CH₂), 27.6 (CH₂), 23.1 (CH₂), 21.3 (CH₃, C-14), 15.8 (CH₃, C-15) ppm.

3,4-Epoxy- α -isocostate de méthyle [II-6]



Le produit **II-6** est préparé selon la procédure générale **B** en utilisant (315 mg, 1.27 mmol) de l'ester **II-5** et (220 mg, 1.27 mmol) de m-CPBA. Le produit désiré (235 mg, 0.89 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 97/3).

Rendement: 70%

Aspect: Huile incolore

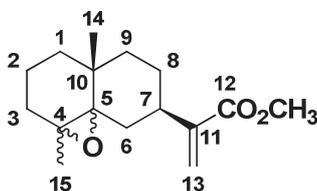
$[\alpha]_D^{20} +10.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.09 (s, 1H, H-13), 5.50 (s, 1H, H-13), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.86 (bs, 1H, H-3), 2.43 (dddd, 1H, $J = 12.1, 12.0, 3.9, 3.9$ Hz, H-7), 1.94 (dd, 1H, $J = 15.1, 6.1$ Hz), 1.87 (ddd, 1H, $J = 12.1, 6.7, 3.1$ Hz), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.57 (dd, 1H, $J = 13.4, 3.3$ Hz), 1.48-1.53 (m, 1H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.33 (ddd, 1H, $J = 13.4, 3.5, 3.3$ Hz), 1.03-1.22 (m, 7H), 0.83 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ 168.0 (C, C-12), 145.5 (C, C-11), 123.1 (CH_2 , C-13), 61.1 (CH, C-3), 58.8 (C, C-4), 52.1 (OMe), 48.2 (CH, C-5), 40.7 (CH, C-7), 39.8 (CH_2), 34.8 (CH_2), 31.6 (C, C-10), 30.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 21.7 (CH_2), 21.3 (CH_3 , C-15), 16.5 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{16}H_{25}O_3$: 265.1800, masse mesurée: 265.1798.

4,5-Epoxy- γ -costate de méthyle [II-7]



$C_{16}H_{24}O_3$
MM: 264.36 g/mol

Le produit **II-7** est préparé selon la procédure générale **B** en utilisant (160 mg, 0.64 mmol) de l'ester **II-4** et (112 mg, 0.64 mmol) de m-CPBA. Le produit désiré (119 mg, 0.45 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 97/3).

Rendement: 70%

Aspect: Huile incolore

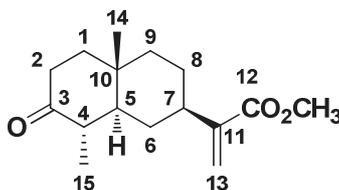
$[\alpha]_D^{20} +17.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.20 (s, 0.6H, H-13), 6.16 (bs, 0.4H, H-13), 5.58 (s, 0.6H, H-13), 5.55 (s, 0.4H, H-13), 3.77(s, 1.8H, OMe), 3.76 (s, 1.2H, OMe), 2.73-2.89 (m, 0.4H, H-7), 2.56 (dddd, 0.6H, $J = 12.1, 12.1, 3.8, 3.8$ Hz, H-7), 1.35-2.01 (m, 15H), 1.25 (s, 1.2H, H-14), 1.08 (s, 1.8H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ 167.6 (C, C-12), 145.3 (C, C-11), 144.5 (C, C-11), 123.3 (CH_2 , C-13), 123.0 (CH_2 , C-13), 69.4 (C, C-5), 68.6 (C, C-5), 64.4 (C, C-4), 63.3 (C, C-4), 51.9 (OMe), 51.8 (OMe), 38.8 (CH, C-7), 38.1 (CH, C-7), 37.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.6 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.9 (C, C-10), 33.4 (C, C-10), 32.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 30.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 27.6 (CH_2), 23.2 (CH_3 , C-15), 21.5 (CH_3 , C-15), 21.0 (CH_3 , C-14), 20.9 (CH_3 , C-14), 16.8 (CH_2) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{16}H_{25}O_3$: 265.1800 , masse mesurée: 265.1798.

3-Oxo-4-déhydrocostate de méthyle [II-8]



$C_{16}H_{24}O_3$
MM: 264.36 g/mol

Le produit **II-8** est préparé selon la procédure générale **C** en utilisant (225 mg, 0.85 mmol) de l'époxyde **II-6** et (0.04 mmol, 5 mol %) de $BF_3 \cdot Et_2O$. Le produit désiré (159 mg, 0.60 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 70%

Aspect: Solide Blanc

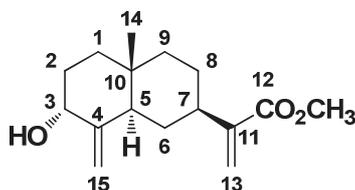
Point de fusion: 121 – 123 °C

$[\alpha]_D^{20}$ -1.9 (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.18 (s, 1H, H-13), 5.58 (s, 1H, H-13), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.55 (dddd, 1H, $J = 14.1, 14.1, 6.5, 0.9$ Hz), 2.36-2.44 (m, 1H, H-7), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H, H-4), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 3H), 1.17-1.36 (m, 3H), 1.14 (s, 3H, H-14), 1.00 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-15) ppm.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ 213.2 (C, C-3), 168.0 (C, C-12), 145.6 (C, C-11), 123.3 (CH_2 , C-13), 51.9 (OMe), 51.1 (CH, C-5), 45.7 (CH, C-4), 41.3 (CH_2), 40.8 (CH_2), 39.7 (CH, C-7), 38.1 (CH_2), 33.5 (C-10), 31.3 (CH_2), 27.0 (CH_2), 16.5 (CH_3 , C-14), 11.3 (CH_3 , C-15) ppm.

HRMS (ESI $^+$): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{16}H_{25}O_3$: 265.1800 , masse mesurée: 265.1798.

3 α -Hydroxy- β -costate de méthyle [II-9]

C₁₆H₂₄O₃
MM: 264.36 g/mol

Le produit **II-9** est préparé selon la procédure générale **C** en utilisant (478 mg, 1.80 mmol) de l'époxyde **II-6** et (24 mg, 5 mol %) de Bi(OTf)₃. Les deux produits désirés, **II-9** (267 mg, 1.01 mmol) et **II-10** (166 mg, 0.63 mmol) sont obtenus après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 60/40).

Rendement: 56%

Aspect: Huile incolore

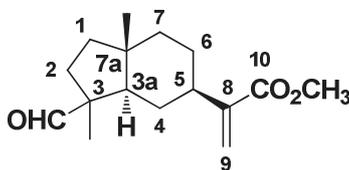
$[\alpha]_D^{20} +35.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 6.12 (s, 1H, H-13), 5.53 (s, 1H, H-13), 4.89 (s, 1H, H-15), 4.52 (s, 1H, H-15), 4.25 (dd, 1H, *J* = 2.5, 2.4 Hz, H-3), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.47-2.62 (m, 1H, H-7), 2.33-2.46 (m, 1H), 1.66-1.90 (m, 4H), 1.32-1.64 (m, 5H), 1.15-1.29 (m, 2H), 0.60-0.73 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 168.1 (C, C-12), 152.0 (C, C-4), 146.0 (C, C-11), 122.9 (CH₂, C-13), 109.2 (CH₂, C-15), 73.7 (CH, C-3), 52.0 (OMe), 43.9 (CH, C-5), 40.9 (CH₂), 39.9 (CH, C-7), 36.1 (C, C-10), 35.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 27.4 (CH₂), 15.8 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Li]⁺ masse calculée pour C₁₆H₂₄LiO₃: 271.1881, masse mesurée: 271.1880.

2-((3*a*R,5*R*,7*a*S)-3-Formyl-3,7*a*-dimethyloctahydro-1*H*-inden-5-yl)acrylate de méthyle
[II-10]



C₁₆H₂₄O₃
MM: 264.36 g/mol

Rendement: 35%

Aspect: Huile incolore

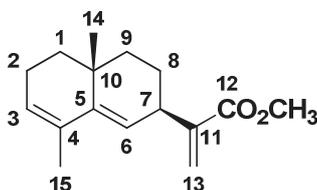
$[\alpha]_D^{20} -3.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 9.36 (s, 1H, CHO), 6.14 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, H-9), 5.57 (s, 1H, H-9), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.54 (dddd, 1H, *J* = 12.4, 12.4, 4.2, 4.2 Hz, H-5), 2.06- 2.13 (m, 1H), 1.76 (ddd, 1H, *J* = 12.4, 3.1, 3.1 Hz), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.12-1.56 (m, 5H), 1.07 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 204.3 (CHO), 167.8 (C, C-10), 145.4 (C, C-8), 123.2 (CH₂, C-9), 53.0 (C, C-3), 51.9 (OMe), 51.3 (CH, C-3a), 42.5 (CH, C-5), 40.7 (C, C-7a), 40.7 (CH₂), 40.5 (CH₂), 33.6 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.4 (CH₂), 19.3 (CH₃), 16.7 (CH₃) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₆H₂₅O₃: 265.1798, masse mesurée: 265.1801.

3,5,11-Triéneudesmanoate de méthyle [II-11]



$C_{16}H_{22}O_2$
MM: 246.34 g/mol

Le produit **II-11** est préparé selon la procédure générale **C** en utilisant (1.35 g, 5.10 mmol) de l'époxyde **II-7** et (68 mg, 5 mol %) d'APTS. Les deux produits désirés, **II-11** (480 mg, 1.94 mmol) et **II-12** (819 mg, 3.09 mmol) sont obtenus après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 38 %

Aspect: Huile jaune

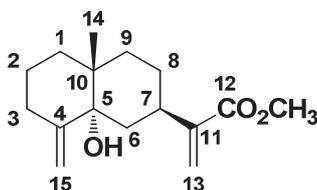
$[\alpha]_D^{20}$ -137.3 (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.17 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz, H-13), 5.59 (dd, 1H, $J = 1.2, 1.1$ Hz, H-13), 5.51-5.58 (m, 1H, H-3), 5.37 (bs, 1H, H-6), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.37-3.48 (m, 1H, H-7), 2.15-2.35 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.48-1.61 (m, 3H), 1.37-1.47 (m, 3H), 0.99 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ 167.9 (C-12), 146.0 (C, C-11), 143.4 (C, C-5), 131.4 (C, C-4), 125.2 (CH, C-3), 124.0 (CH_2 , C-13), 122.2 (CH, C-6), 52.1 (OMe), 39.3 (CH, C-7), 38.6 (CH_2), 37.5 (CH_2), 32.6 (C, C-10), 26.7 (CH_2), 23.8 (CH_3 , C-14), 23.2 (CH_2), 20.5 (CH_3 , C-15) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{16}H_{23}O_2$: 247.1692, masse mesurée: 247.1692.

5 α -Hydroxy- β -costate de méthyle [II-12]



C₁₆H₂₄O₃
MM: 264.36 g/mol

Rendement: 60%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 97 – 99 °C, (lit 93 °C)

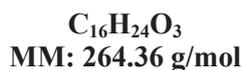
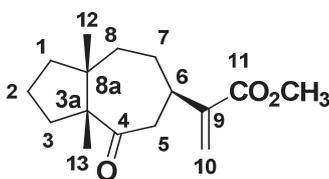
$[\alpha]_D^{20} +82$. (*c* 1.0, CHCl₃), lit $[\alpha]_D^{20} +99$ (*c* 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 6.17 (bs, 1H, H-13), 5.58 (dd, 1H, *J* = 1.3, 1.1 Hz, H-13), 4.80 (dd, 1H, *J* = 1.6, 1.5 Hz, H-15), 4.64 (dd, 1H, *J* = 1.5, 1.5 Hz, H-15), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.01-3.17 (m, 1H, H- 7), 2.54-2.73 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.76 (dd, 1H, *J* = 13.0, 12.8 Hz), 1.51- 1.72 (m, 6H), 1.14-1.30 (m, 1H), 1.01-1.11 (m, 1H), 0.89 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 168.2 (C, C- 12), 152.2 (C, C-4), 146.1 (C, C-11), 123.3 (CH₂, C- 13), 107.9 (CH₂, C-15), 75.8 (C, C-5), 52.1 (OMe), 38.2 (C, C-10), 36.4 (CH₂), 35.2 (CH₂), 35.1 (CH, C- 7), 34.6 (CH₂), 32.0 (CH₂), 26.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 20.3 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₆H₂₅O₃: 265.1801, masse mesurée: 265.1798.

2-((3*a*R,6*R*,8*a*R)-3*a*,8*a*-Diméthyl-4-oxodécahydroazulén-6-yl)acrylate de méthyle [II-13]



Le produit **II-13** est préparé selon la procédure générale **C** en utilisant (260 mg, 0.98 mmol) de l'époxyde **II-7** et (0.05 mmol, 5 mol %) de $BF_3 \cdot ET_2O$. Le produit désiré (198 mg, 0.75 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 76%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 45 - 47 °C

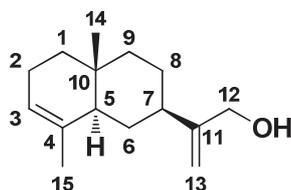
$[\alpha]_D^{20}$ -0.8 (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.13 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, H-10), 5.53 (s, 1H, H-10), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.07 (dd, 1H, $J = 12.5, 10.3$ Hz, H-6), 2.58-2.73 (m, 1H), 2.35-2.49 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 1.61-1.81 (m, 3H), 1.33-1.59 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ 214.8 (C, C-4), 167.0 (C, C-11), 144.8 (C, C-9), 123.9 (CH_2 , C-10), 60.2 (C, C3a), 52.0 (OMe), 46.0 (CH_2), 44.2 (CH_2), 42.8 (C, C-8a), 41.7 (CH, C-6), 40.6 (CH_2), 36.1 (CH_2), 30.2 (CH_2), 23.7 (CH_3 , C-12), 23.3 (CH_3 , C-13), 21.4 (CH_2) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{16}H_{25}O_3$: 265.1798, masse mesurée: 265.1801.

α -Isocostol [II-14]¹²⁸



C₁₅H₂₄O
MM: 220.35 g/mol

Le produit **II-14** est préparé selon la procédure générale **D** en utilisant (250 mg, 1.00 mmol) de l'ester **II-5** et (2.4 ml, 2.40 mmol) de DIBAL-H. Le produit désiré (183 mg, 0.83 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 83%

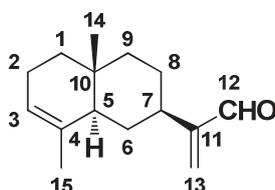
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +15.7$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : δ 5.31 (bs, 1H, H-3), 5.06 (q, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-13), 4.94 (s, 1H, H-13), 4.15 (bs, 2H, H-12), 1.89-2.07 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.55- 1.68 (m, 6H), 1.09-1.55 (m, 7H), 0.81 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (100.62 MHz, CDCl₃) : δ 154.2 (C, C-11), 134.8 (C, C-4), 121.0 (CH, C-3), 107.9 (CH₂, C-13), 65.3 (CH₂, C-12), 46.9 (CH, C-5), 42.4 (CH, C-7), 40.3 (CH₂), 37.9 (CH₂), 32.3 (C, C-10), 29.4 (CH₂), 27.4 (CH₂), 22.9 (CH₂), 21.1 (CH₃, C-15), 15.6 (CH₃, C-14) ppm.

α -Isocostal [II-15]



C₁₅H₂₂O
MM: 218.33 g/mol

Le produit **II-15** est préparé selon la procédure générale **E** en utilisant (83 mg, 0.37 mmol) de l'alcool **II-14** et (159 mg, 0.42 mmol) de PDC. Le produit désiré (57 mg, 0.26 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 95/5).

Rendement: 72%

Aspect: Huile incolore

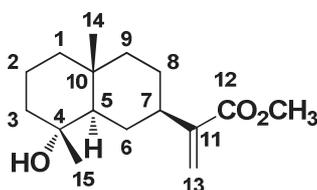
$[\alpha]_D^{20} +6.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 9.55 (s, 1H, H-12), 6.30 (s, 1H, H-13), 6.00 (s, 1H, H-13), 5.31-5.38 (m, 1H, H-3), 2.49- 2.64 (m, 1H), 1.91-2.16 (m, 3H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 4H), 1.00-1.54 (m, 6H), 0.83 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 194.54 (CHO, C-12), 155.1 (C, C-11), 134.5 (C, C-4), 132.9 (CH₂, C-13), 120.9 (CH, C- 3), 46.6 (CH, C-5), 39.8 (CH, C-7), 37.6 (CH₂), 36.9 (CH₂), 32.1 (C, C-10), 28.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 20.9 (CH₃, C-15), 15.4 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₃O: 219.1742, masse mesurée: 219.1743.

Ilicate de méthyle [II-16]



$C_{16}H_{26}O_3$
MM: 266.38 g/mol

Le produit **II-16** est préparé selon la procédure générale **A** en utilisant (400 mg, 1.58 mmol) de l'acide ilicique **II-2** et (0.56 ml, 3.80 mmol) de TMSCHN₂. Le produit désiré (296 mg, 1.11 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 70%

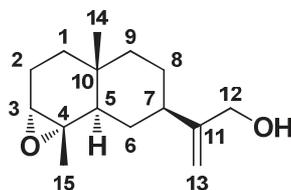
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} -27.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.13 (s, 1H, H-13), 5.56 (s, 1H, H-13), 3.75 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, OCH₃), 2.51 (ddd, $J = 11.8, 8.4, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 1.95 – 1.89 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.57 (tdd, $J = 15.3, 8.3, 3.8$ Hz, 3H), 1.50 – 1.33 (m, 5H), 1.33 – 1.18 (m, 3H), 1.16 – 1.05 (m, 4H), 0.91 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 167.7 (C, C-12), 145.59 (C, C-11), 122.3 (CH₂, C-13), 71.9 (C, C-4), 54.8 (CH, C-5), 51.6 (OCH₃), 44.4 (CH₂), 43.3 (CH₂), 40.8 (CH₂), 40.3 (CH, C-7), 34.5 (C, C-10), 27.2 (CH₂), 26.3 (CH₂), 22.3 (CH₃, C-15), 20.0 (CH₂), 18.6 (CH₃, C-14) ppm.

3,4-Epoxy- α -isocostol [II-17]



C₁₅H₂₄O₂
MM: 236.35 g/mol

Le produit **II-17** est préparé selon la procédure générale **D** en utilisant (235 mg, 0.88 mmol) de l'ester **II-6** et (2.12 ml, 2.11 mmol) de DIBAL-H. Le produit désiré (170 mg, 0.72 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 81%

Aspect: Huile incolore

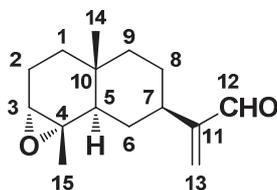
$[\alpha]_D^{20} +46.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 5.01 (s, 1H, H-13), 4.88 (s, 1H, H-13), 4.06 (s, 2H, H-12), 2.89 (s, 1H, H-3), 2.25 (bs, 1H, OH), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 3H), 1.34 (ddd, 1H, *J* = 13.4, 3.5, 3.1 Hz), 1.23 (d, 1H, *J* = 12.7 Hz), 1.18 (s, 3H, H-15), 1.03-1.16 (m, 3H), 0.77 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 154.0 (C, C-11), 108.1 (CH₂, C-13), 65.2 (CH₂, C-12), 61.2 (CH, C-3), 59.0 (C, C-4), 48.2 (CH, C-5), 42.3 (CH, C-7), 39.8 (CH₂), 34.8 (CH₂), 31.6 (C, C-10), 30.0 (CH₂), 27.4 (CH₂), 21.6 (CH₂), 21.2 (CH₃, C-15), 16.4 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₅O₂: 237.1850, masse mesurée: 237.1849.

3,4-Epoxy- α -isocostal [II-18]



$C_{15}H_{22}O_2$
MM: 234.33 g/mol

Le produit **II-18** est préparé selon la procédure générale **E** en utilisant (181 mg, 0.76 mmol) de l'alcool **II-17** et (312 mg, 0.83 mmol) de PDC. Le produit désiré (131 mg, 0.56 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 95/5).

Rendement: 74%

Aspect: Huile incolore

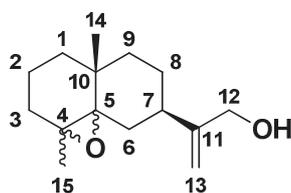
$[\alpha]_D^{20} +4.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.50 (s, 1H, H-12), 6.25 (s, 1H, H-13), 5.96 (s, 1H, H-13), 2.89 (bs, 1H, H-3), 2.48 (dddd, 1H, $J = 11.9, 11.9, 4.2, 4.1$, H-7), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.61 (dd, 1H, $J = 13.4, 3.3$ Hz), 2.41-2.56 (m, 2H), 1.36 (ddd, 1H, $J = 13.3, 3.3, 3.3$ Hz), 1.06-1.26 (m, 7H), 0.80 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ 194.8 (CHO, C-12), 155.0 (C, C-11), 133.4 (CH_2 , C-13), 61.0 (CH, C-3), 58.7 (C, C-4), 48.1 (CH, C-5), 39.7 (CH, C-7), 37.5 (CH_2), 34.8 (C, C-10), 31.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.8 (CH_2), 21.7 (CH_2), 21.2 (CH_3 , C-15), 16.4 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{15}H_{23}O_2$: 235.1689, masse mesurée: 235.1692.

4,5-Epoxy- γ -costol [II-19]



C₁₅H₂₄O₂
MM: 236.35 g/mol

Le produit **II-19** est préparé selon la procédure générale **D** en utilisant (300 mg, 1.13 mmol) de l'ester **II-7** et (2.8 ml, 2.71 mmol) de DIBAL-H. Le produit désiré (220 mg, 0.93 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 82%

Aspect: Huile incolore

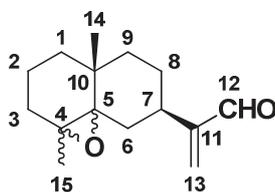
$[\alpha]_D^{20} +12.3$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 5.03 (s, 1H, H-13), 4.89 (s, 1H, H-13), 4.09 (s, 2H, H-12), 1.33-1.95 (m, 12H), 1.30 (s, 1.2H, H-15), 1.22 (s, 1.8H, H-15), 1.06 (s, 1.8H, H-14), 1.04 (s, 1.2H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 153.6 (C, C-11), 152.7 (C, C-11), 108.4 (CH₂, C-13), 108.0 (CH₂, C-13), 69.8 (C, C-5), 68.8 (C, C-5), 65.1 (CH₂, C-12), 65.0 (CH₂, C-12), 64.2 (C, C-4), 63.6 (C, C-4), 40.6 (CH, C-7), 38.8 (CH, C-7), 37.6 (CH₂), 36.0 (CH₂), 35.5 (CH₂), 34.0 (CH₂), 33.9 (C, C-10), 33.4 (C, C-10), 32.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 27.7 (CH₂), 27.5 (CH₂), 23.2 (CH₃, C-15), 21.5 (CH₃, C-15), 21.0 (CH₃, C-14), 20.7 (CH₃, C-14), 16.7 (CH₂), 16.0 (CH₂) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₅O₂: 237.1848, masse mesurée: 237.1849.

4,5-Epoxy- γ -costal [II-20]



C₁₅H₂₂O₂
MM: 234.33 g/mol

Le produit **II-20** est préparé selon la procédure générale **E** en utilisant (90 mg, 0.38 mmol) de l'alcool **II-19** et (154 mg, 0.41 mmol) de PDC. Le produit désiré (68 mg, 0.29 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 95/5).

Rendement: 76%

Aspect: Huile incolore

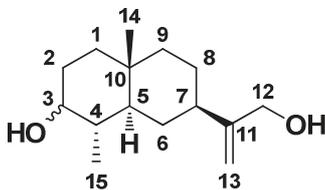
$[\alpha]_D^{20} +50.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 9.51 (s, 1H, H-12), 6.25 (s, 0.4H, H-13), 6.23 (s, 0.6H, H-13), 5.98 (s, 0.4H, H-13), 5.95 (s, 0.6H, H-13), 2.74-2.84 (m, 0.6H), 2.55 (dddd, 0.4H, $J = 12.7, 12.5, 3.5, 3.0$ Hz), 1.35-1.97 (m, 12H), 1.33 (s, 1.2H, H-15), 1.21 (s, 1.8H, H-15), 1.09 (s, 1.8H, H-14), 1.05 (s, 1.2H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 194.6 (CHO, C-12), 194.6 (CHO, C-12), 154.6 (C, C-11), 154.1 (C, C-11), 133.5 (CH₂, C-13), 133.2 (CH₂, C-13), 69.5 (C, C-5), 68.6 (C, C-5), 64.6 (C, C-4), 63.4 (C, C-4), 37.6 (CH₂), 36.1 (CH₂), 35.8 (CH₂), 35.7 (CH, C-7), 35.5 (CH, C-7), 34.1 (CH₂), 33.7 (C, C-10), 33.3 (C, C-10), 32.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 30.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.2 (CH₂), 23.3 (CH₃, C-15), 21.7 (CH₃, C-15), 21.2 (CH₃, C-14), 21.0 (CH₃, C-14), 17.0 (CH₂), 16.3 (CH₂) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₃O₂: 235.1692, masse mesurée: 235.1692.

3-Hydroxy-4-déhydrocostol [II-21]



$C_{15}H_{26}O_2$
MM: 238.37 g/mol

Le produit **II-21** est préparé selon la procédure générale **D** en utilisant (165 mg, 0.62 mmol) de l'ester **II-8** et (1.6 ml, 1.48 mmol) de DIBAL-H. Le produit désiré (119 mg, 0.50 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 60/40).

Rendement: 81%

Aspect: Huile incolore

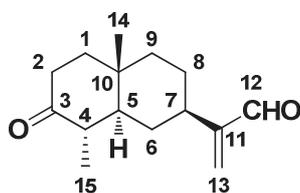
$[\alpha]_D^{20}$ -8.2 (*c* 1.0, CHCl₃), lit $[\alpha]_D^{20}$ -25 (*c* 1.4, CHCl₃).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 4.99 (bs, 1H, H-13), 4.86 (bs, 1H, H-13), 4.07 (bs, 2H, H-12), 3.72-3.77 (m, 0.5H), 3.07 (ddd, 0.5H, *J* = 10.5, 10.3, 5.1 Hz), 2.19 (bs, 2H), 1.82-1.99 (m, 1H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.30-1.68 (m, 7H), 0.95-1.29 (m, 5H), 0.92 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 0.87 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 0.83 (s, 1.5H, H-14), 0.82 (s, 1.5 H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 154.4 (C, C-11), 154.2 (C, C-11), 107.8 (CH₂, C-13), 107.5 (CH₂, C-13), 72.3 (CH, C-3), 65.0 (CH₂, C-12), 65.0 (CH₂, C-12), 49.1 (CH, C-4), 43.1 (CH, C-4), 42.2 (CH, C-5), 41.9 (CH, C-5), 41.8 (CH₂), 41.7 (CH₂), 39.6 (CH₂), 39.3 (CH, C-7), 35.5 (CH, C-7), 35.3 (CH₂), 33.6 (C, C-10), 33.3 (C, C-10), 30.9 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.2 (CH₂), 17.0 (CH₃, C-15), 16.1 (CH₃, C-15), 16.1 (CH₃, C-14), 15.0 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Li]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₆LiO₂: 245.2091, masse mesurée: 245.2087.

3-Oxo-4-déhydrocostal [II-22]



$C_{15}H_{22}O_2$
MM: 234.33 g/mol

Le produit **II-22** est préparé selon la procédure générale **E** en utilisant (90 mg, 0.37 mmol) de l'alcool **II-21** et (150 mg, 0.40 mmol) de PDC. Le produit désiré (63 mg, 0.27 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 72%

Aspect: Huile incolore

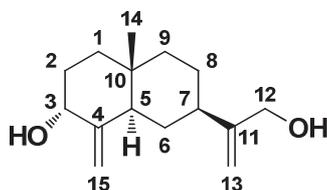
$[\alpha]_D^{20} +39.4$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.51 (s, 1H, H-12), 6.28 (s, 1H, H-13), 5.99 (s, 1H, H-13), 2.57-2.74 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, H-7), 2.32-2.43 (m, 1H, H-4), 2.18-2.31 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.40-1.67 (m, 5H), 1.16-1.39 (m, 2H), 1.13 (s, 3H, H-14), 1.04 (d, 3H, $J = 8.1$ Hz; H-15) ppm.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ 216.0 (C, C-3), 194.8 (CHO, C-12), 154.8 (C, C-11), 133.5 (CH_2 , C-13), 49.2 (CH, C-4), 46.5 (CH, C-5), 42.9 (CH_2), 40.3 (CH, C-7), 36.9 (CH_2), 35.4 (CH_2), 33.5 (C, C-10), 31.3 (CH_2), 27.1 (CH_2), 19.0 (CH_3 , C-14), 13.8 (CH_3 , C-15) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{15}H_{23}O_2$: 235.1691, masse mesurée: 235.1692.

3 α -Hydroxy- β -costol [II-23]



C₁₅H₂₄O₂
MM: 236.35 g/mol

Le produit **II-23** est préparé selon la procédure générale **D** en utilisant (200 mg, 0.75 mmol) de l'ester **II-9** et (1.7 ml, 1.80 mmol) de DIBAL-H. Le produit désiré (128 mg, 0.54 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 60/40).

Rendement: 72%

Aspect: Cristal blanc

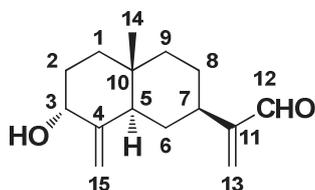
$[\alpha]_D^{20}$ -16.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 5.01 (bs, 1H, H-13), 4.90 (bs, 2H, H-13, H-15), 4.54 (dd, 1H, *J* = 1.8, 1.7 Hz, H-15), 4.26 (dd, 1H, *J* = 2.9, 2.8 Hz, H-3), 4.07 (s, 2H, H-12), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.19 (bs, 2H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.63-1.84 (m, 3H), 1.38- 1.62 (m, 4H), 1.16-1.38 (m, 3H), 0.67 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 154.3 (C, C-11), 152.1 (C, C-4), 109.2 (CH₂, C-13), 108.0 (CH₂, C-15), 73.7 (CH, C-3), 65.3 (CH₂, C-12), 44.1 (CH, C-5), 41.7 (CH₂), 41.1 (CH₂), 36.1 (C, C-10), 35.9 (CH₂), 30.0 (CH, C-7), 29.9 (CH₂), 27.5 (CH₂), 15.8 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Li]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₄LiO₂: 243.1932, masse mesurée: 243.1931.

3 α -Hydroxy- β -costal [II-24]



C₁₅H₂₂O₂
MM: 234.33 g/mol

Le produit **II-24** est préparé selon la procédure générale **E** en utilisant (102 mg, 0.43 mmol) de l'alcool **II-23** et (177 mg, 0.47 mmol) de PDC. Le produit désiré (73 mg, 0.31 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 72%

Aspect: Huile incolore

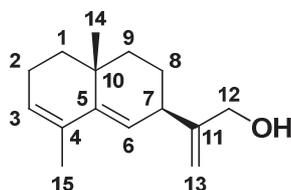
$[\alpha]_D^{20}$ -1.4 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 9.51 (s, 1H, H-12), 6.27 (s, 1H, H-13), 5.97 (s, 1H, H-13), 4.92 (bs, 1H, H-15), 4.54 (dd, 1H, *J* = 2.0, 2.0 Hz, H-15), 4.26-4.32 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 1H), 2.39- 2.50 (m, 1H), 1.20-1.85 (m, 10H), 0.72 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 195.0 (CHO, C-12), 155.3 (C, C-11), 152.0 (C, C-4), 133.3 (CH₂, C-13), 109.4 (CH₂, C-15), 73.8 (CH, C-3), 43.9 (CH, C-5), 40.9 (CH₂), 36.8 (CH, C-7), 36.1 (C, C-10), 35.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 15.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₁O₂: 233.1536, masse mesurée: 233.1536.

3,5,11-Triéneudesmanol [II-25]



C₁₅H₂₂O
MM: 218.33 g/mol

Le produit **II-25** est préparé selon la procédure générale **D** en utilisant (258 mg, 1.04 mmol) de l'ester **II-11** et (2.6 ml, 2.49 mmol) de DIBAL-H. Le produit désiré (166 mg, 0.76 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 73%

Aspect: Huile incolore

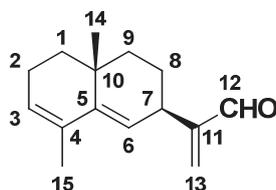
$[\alpha]_D^{20} +8.5$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 5.52 (bs, 1H, H-3), 5.41 (bs, 1H, H-13), 5.04 (bs, 1H, H-13), 4.95 (s, 1H, H-6), 4.15 (s, 2H, H-12), 2.96-3.01 (m, 1H, H-7), 2.15-2.30 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.75 (bs, 3H), 1.28-1.65 (m, 6H), 0.98 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 154.0 (C, C-11), 143.2 (C, C-5), 131.5 (C, C-4), 125.2 (CH, C-3), 122.7 (CH, C-6), 109.3 (CH₂, C-13), 65.0 (CH₂, C-12), 41.8 (CH, C-7), 38.6 (CH₂), 37.5 (CH₂), 32.6 (C, C-10), 26.0 (CH₂), 23.8 (CH₃, C-14), 23.2 (CH₂), 20.5 (CH₃, C-15) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₃O: 219.1744, masse mesurée: 219.1743.

3,5,11-Triéneudesmanal [II-26]



C₁₅H₂₀O
MM: 216.32 g/mol

Le produit **II-26** est préparé selon la procédure générale **E** en utilisant (90 mg, 0.41 mmol) de l'alcool **II-25** et (170 mg, 0.45 mmol) de PDC. Le produit désiré (69 mg, 0.32 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 95/5).

Rendement: 78%

Aspect: Huile jaune

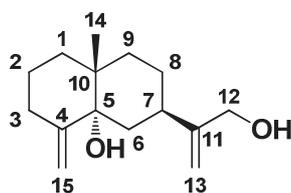
$[\alpha]_D^{20} +42.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 9.59 (s, 1H, H-12), 6.27 (s, 1H, H-13), 5.99 (s, 1H, H-13), 5.51-5.57 (m, 1H, H-3), 5.32 (s, 1H, H-6), 3.44 (dd, 1H, *J* = 9.4, 7.4 Hz, H-7), 2.16-2.34 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.76 (bs, 2H), 1.37-1.56 (m, 6H), 0.99 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 194.6 (CHO, C-12), 155.4 (C, C-11), 144.0 (C, C-5), 133.8 (CH₂, C-13), 131.3 (C, C-4), 125.4 (CH, C-3), 121.3 (CH, C-6), 38.4 (CH₂), 37.4 (CH₂), 36.0 (CH, C-7), 32.6 (C, C-10), 25.8 (CH₂), 23.5 (CH₃, C-14), 23.2 (CH₂), 20.1 (CH₃, C-15) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₁O: 217.1586, masse mesurée: 217.1586.

5 α -Hydroxy- β -costol [II-27]



$C_{15}H_{24}O_2$
MM: 236.35 g/mol

Le produit **II-27** est préparé selon la procédure générale **D** en utilisant (113 mg, 0.42 mmol) de l'ester **II-12** et (1 ml, 1.00 mmol) de DIBAL-H. Le produit désiré (78 mg, 0.33 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 60/40).

Rendement: 79%

Aspect: Huile incolore

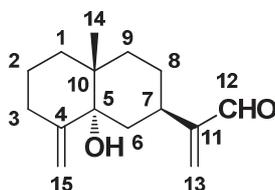
$[\alpha]_D^{20} +118.4$ (c 1.0, $CHCl_3$), lit $[\alpha]_D^{20} +46.67$ (c 0.11, $CHCl_3$).

RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.03-5.07 (m, 1H, H-13), 4.92 (bs, 1H, H-13), 4.79 (dd, 1H, $J = 1.7, 1.6$ Hz, H-15), 4.65 (dd, 1H, $J = 1.6, 1.4$ Hz, H-15), 4.06 (bs, 2H, H-12), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.46-1.92 (m, 10H), 1.13-1.25 (m, 1H), 0.99-1.09 (m, 1H), 0.87 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) : δ 154.2 (C, C-11), 152.2 (C, C-4), 108.6 (CH_2 , C-13), 107.8 (CH_2 , C-15), 75.8 (C, C-5), 65.6 (CH_2 , C-12), 38.2 (C, C-10), 36.1 (CH_2), 35.8 (CH, C-7), 35.2 (CH_2), 34.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 26.7 (CH_2), 22.2 (CH_2), 20.2 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{15}H_{25}O_2$: 237.1856, masse mesurée: 237.1849.

5 α -Hydroxy- β -costal [II-28]



C₁₅H₂₂O₂
MM: 234.33 g/mol

Le produit **II-28** est préparé selon la procédure générale **E** en utilisant (80 mg, 0.33 mmol) de l'alcool **II-27** et (135 mg, 0.36 mmol) de PDC. Le produit désiré (52 mg, 0.22 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 66%

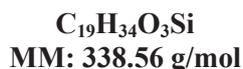
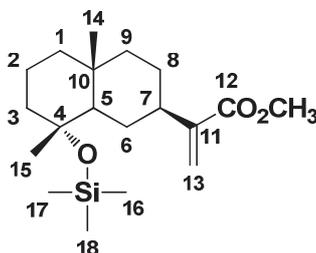
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +71.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ 9.50 (s, 1H, H-12), 6.28 (s, 1H, H-13), 5.98 (s, 1H, H-13), 4.76 (s, 1H, H-15), 4.58 (s, 1H, H-15), 3.00-3.19 (m, 1H, H-7), 2.54-2.71 (m, 1H), 2.07 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 1.78-1.96 (m, 2H), 1.44-1.77 (m, 7H), 1.16 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 1.02 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 0.88 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 194.9 (CHO, C- 12), 155.1 (C, C-11), 152.0 (C, C-4), 133.5 (CH₂, C-13), 107.5 (CH₂, C-15), 75.3 (C, C- 5), 38.0 (C, C-10), 35.5 (CH₂), 35.0 (CH₂), 34.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.7 (CH, C-7), 25.7 (CH₂), 22.4 (CH₂), 20.0 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Na]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₂NaO₂: 257.1515, masse mesurée: 257.1512.

4 α -Triméthylsilyloxylicate de méthyle [II-29]

A une solution de produit **II-16** (100 mg, 0.37 mmol) dans CH₂Cl₂ à 0 °C est ajouté la triéthylamine (0.1 ml, 0.75 mmol) et le TMSCl (0.14 ml, 1.12 mmol) et le mélange est agité pendant une heure. Ensuite 10 ml d'eau est ajouté et le mélange est extrait avec le CH₂Cl₂ (3×10 ml). Les phases organiques sont séchées, filtrées et concentrées et le produit désiré (37 mg, 0.11 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 9.5/0.5).

Rendement: 30%

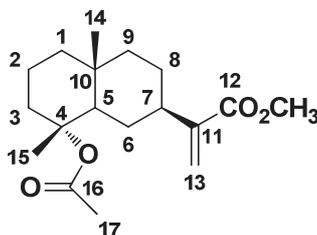
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +17.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 6.15 – 6.00 (m, 1H, H-13), 5.51 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1H, H-13), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.68 – 2.29 (m, 1H, H-7), 2.01 – 1.17 (m, 12H, H-15, H-8, H-6, H-5, H-3, H-2), 1.17 – 0.98 (m, 4H, H-9, H-1), 0.93 – 0.78 (m, 3H, H-14), 0.18 – -0.08 (m, 9H, H-16, H-17, H-18) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 167.4 (C, C-12), 145.6 (C, C-11), 121.4 (CH₂, C-13), 75.1 (C, C-4), 54.4 (CH₃, OCH₃), 51.0 (CH, C-5), 44.3 (CH₂), 42.8 (CH₂), 40.3 (CH₂), 39.9 (CH, C-7), 33.9 (C, C-10), 26.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 22.7 (CH₃, C-15), 19.6 (CH₂), 18.3 (CH₃, C-14), 2.2 (3 CH₃, C-16, C-17, C-18) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₁₉H₃₄NaO₃Si: 361.2169, masse mesurée: 361.2169.

4 α -Acétoxylicate de méthyle [II-30]

C₁₈H₂₈O₄
MM: 308.41 g/mol

A une solution de produit **II-16** (100 mg, 0.37 mmol) dans CH₃CN est ajouté l'anhydride acétique (0.14 ml, 1.50 mmol) et le Bi(OTf)₃ (25 mg, 0.04 mmol) et le mélange est agité pendant une heure à température ambiante. Ensuite 10 ml d'eau est ajouté et le mélange est extrait avec le CH₂Cl₂ (3×10 ml). Les phases organiques sont séchées, filtrées et concentrées et le produit désiré (40 mg, 0.13 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 9.5/0.5).

Rendement: 35 %

Aspect: Huile jaune

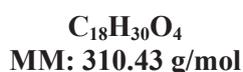
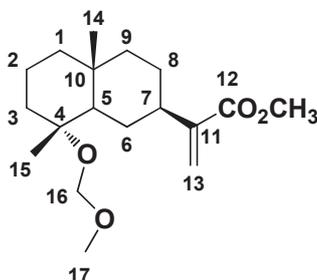
$[\alpha]_D^{20} +14.7$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 6.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-13), 5.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-13), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.97 (dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz, 1H, H-7), 2.66 (ddd, $J = 13.5, 3.5, 1.9$ Hz, 1H, H-5), 2.58 – 2.41 (m, 2H, H-3), 2.18 (s, 3H, H-17), 2.02 – 1.21 (m, 13H, H-15, H-9, H-8, H-6, H-2, H-1), 1.06 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 210.5 (C, C-16), 167.1 (C, C-12), 144.9 (C, C-11), 137.9 (C, C-4), 122.0 (CH₂, C-13), 55.2 (OCH₃), 51.1 (CH, C-5), 44.3 (CH₂), 41.2 (C, C-10), 40.0 (CH₂), 35.4 (CH, C-7), 34.0 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.2 (CH₃, C-17), 27.2 (CH₂), 23.6 (CH₃, C-15), 21.3 (CH₂), 18.5 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₁₈H₂₈NaO₄: 331.4152, masse mesurée: 331.4154.

4 α -Méthoxyméthylilate de méthyle [II-31]



Le produit **II-31** est préparé selon la procédure générale **F** en utilisant (600 mg, 2.25 mmol) du produit **II-16**, (1.56 ml, 9.02 mmol) de DPA et (0.68 ml, 9.02 mmol) du MOMCl. Le produit désiré (419 mg, 1.35 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 60%

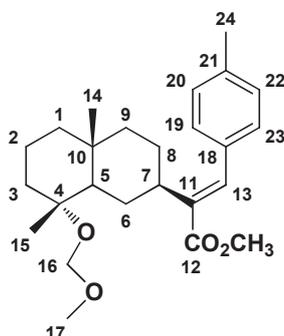
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ -39.5 (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 6.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H-13), 5.53 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H, H-13), 4.76 - 4.63 (dd, J = 7.4, 6.0 Hz, 2H, H-16), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (s, 3H, H-17), 2.51 (dddd, J = 12.7, 11.7, 4.4, 3.2 Hz, 1H, H-7), 1.96-1.74 (m, 2H, H-3), 1.68 - 1.17 (m, 11H, H-9, H-8, H-6, H-5, H-2, H-1), 1.13 (s, 3H, H-15), 0.92 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.0 (C, C-12), 146.1 (C, C-11), 122.5 (CH₂, C-13), 90.1 (CH₂, C-16), 78.2 (C, C-4), 55.2 (CH₃, C-17), 52.6 (OCH₃), 51.8 (CH, C-5), 45.1 (CH₂), 40.9 (CH₂), 40.6 (CH, C-7), 39.2 (CH₂), 34.7 (C, C-10), 27.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 19.9 (CH₂), 19.7 (CH₃, C-15), 19.3 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₁₈H₃₀NaO₄: 333.2036, masse mesurée: 333.2036.

(E)-4 α -Méthoxyméthyl-13-(*p*-tolyl)ilicyl-12-oate de méthyle [II-32]

$C_{25}H_{36}O_4$
MM: 400.55 g/mol

Le produit **II-32** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (100 mg, 0.32 mmol) du produit **II-31**, (7.5 mg, 0.03 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.14 ml, 1.00 mmol) de triéthylamine, (79 mg, 0.36 mmol) de 4-iodotoluène et (10 mg, 0.03 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Le produit désiré (86 mg, 0.21 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 65%

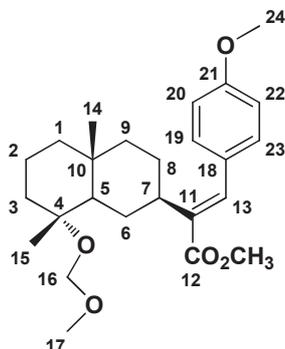
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +68.3$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.55 (s, 1H, H-13), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.68 (s, 2H, H-16), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (s, 3H, H-17), 2.88 (dddd, $J = 12.2, 12.2, 4.1, 4.0$ Hz, 1H, H-7), 2.37 (s, 3H, H-24), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.96 (dd, $J = 12.5, 12.4$ Hz, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 3H), 1.45 - 1.29 (m, 5H), 1.22 - 1.11 (m, 4H), 1.03 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.6 (C, C-12), 138.7 (C, C-21), 138.2 (CH, C-13), 137.3 (C, C-11), 133.2 (C, C-18), 129.2 (2 CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 90.1 (CH₂, C-16), 78.3 (C, C-4), 55.1 (OCH₃), 52.8 (CH₃, C-17), 51.6 (CH, C-5), 45.0 (CH₂), 40.9 (CH₂), 39.4 (CH₂), 39.0 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 25.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 21.4 (CH₃, C-15), 19.9 (CH₂), 19.7 (CH₃, C-24), 19.4 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₆NaO₄: 423.2506, masse mesurée: 423.2505.

(E)-4 α -Méthoxyméthyl-13-(4-méthoxyphényl)ilicyl-12-oate de méthyle [II-33]

C₂₅H₃₆O₅
MM: 416.55 g/mol

Le produit **II-33** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (111 mg, 0.36 mmol) du produit **II-31**, (8 mg, 0.03 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.15 ml, 1.07 mmol) de triéthylamine, (92 mg, 0.4 mmol) de 4-iodoanisole et (11 mg, 0.04 mmol) de P(O-Tol)₃. Le produit désiré (95 mg, 0.23 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 63%

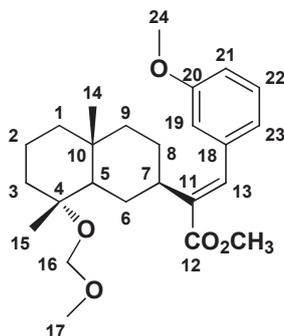
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +86.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.52 (s, 1H, H-13), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.68 (s, 2H, H-16), 3.83 (s, 3H, H-24), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (s, 3H, H-17), 2.90 (dddd, $J = 12.3, 12.0, 4.2, 4.0$ Hz, 1H, H-7), 2.22 (dddd, $J = 13.7, 12.8, 12.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 12.4, 12.4$ Hz, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 4H), 1.44 - 1.30 (m, 4H), 1.24 - 1.12 (s, 4H), 1.04 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.7 (C, C-12), 159.7 (C, C-21), 138.4 (CH, C-13), 136.3 (C, C-11), 130.8 (2CH_{Ar}), 128.5 (C, C-18), 114.0 (2CH_{Ar}), 90.2 (CH₂, C-16), 78.4 (C, C-4), 55.5 (CH₃, C-24), 55.2 (CH₃, C-17), 52.9 (OCH₃), 51.6 (CH, C-5), 45.1 (CH₂), 40.9 (CH₂), 39.5 (CH₂), 39.0 (CH, C-7), 34.8 (C, C-10), 25.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 19.7 (CH₃, C-15), 19.4 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₆NaO₅: 439.2455, masse mesurée: 439.2454.

(E)-4 α -Méthoxyméthyl-13-(3-méthoxyphényl)jilicyl-12-oate de méthyle [II-34]

C₂₅H₃₆O₅
MM: 416.55 g/mol

Le produit **II-34** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (108 mg, 0.35 mmol) du produit **II-31**, (8 mg, 0.04 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.14 ml, 1.04 mmol) de triéthylamine, (45.6 μ l, 0.38 mmol) de 3-iodoanisole et (11 mg, 0.04 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Le produit désiré (87 mg, 0.21 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 60%

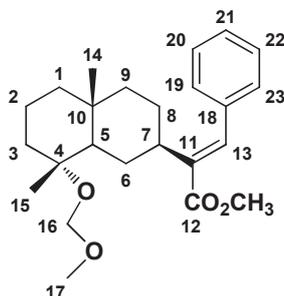
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +92.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.55 (s, 1H, H-13), 7.31 - 7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 6.91 - 6.82 (m, 3H, H_{Ar}), 4.70 - 4.63 (m, 2H, H-16), 3.82 - 3.80 (m, 6H, H-24, OCH₃), 3.28 (s, 3H, H-17), 2.88 (dddd, $J = 12.5$, 12.3, 3.5, 3.5 Hz, 1H, H-7), 2.19 (dddd, $J = 13.0$, 13.0, 13.0, 3.6 Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 12.5$, 12.5 Hz, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 4H), 1.31 - 1.23 (m, 1H), 1.16 (s, 3H, H-15), 1.03 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.5 (C, C-12), 159.6 (C, C-20), 138.6 (CH, C-13), 138.2 (C, C-11), 137.4 (C, C-18), 129.5 (CH_{Ar}), 121.5 (CH_{Ar}), 114.3 (CH_{Ar}), 113.9 (CH_{Ar}), 90.2 (CH₂, C-16), 78.3 (C, C-4), 55.4 (CH₃, C-24), 55.1 (CH₃, C-17), 53.0 (OCH₃), 51.7 (C, C-5), 45.0 (CH₂), 40.9 (CH₂), 39.5 (CH₂), 39.2 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 25.9 (CH₂), 25.6 (CH₂), 19.9 (CH₂), 19.5 (CH₃, C-15), 19.4 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₆NaO₅: 439.2452, masse mesurée: 439.2454.

(E)-4 α -Méthoxyméthyl-13-phénylilicyl-12-oate de méthyle [II-35]

C₂₄H₃₄O₄
MM: 386.52 g/mol

Le produit **II-35** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (121 mg, 0.39 mmol) du produit **II-31**, (9 mg, 0.04 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.16 ml, 1.17 mmol) de triéthylamine, (0.05 ml, 0.43 mmol) d'iodobenzène et (12 mg, 0.04 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Le produit désiré (93 mg, 0.24 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 62%

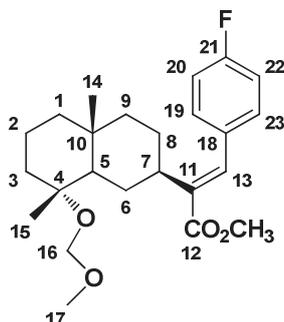
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ -42.7 (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.57 (s, 1H, H-13), 7.42 - 7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 4.67 (s, 2H, H-16), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (s, 3H, H-17), 2.86 (dddd, $J = 12.3, 12.2, 4.0, 3.8$ Hz, 1H, H-7), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.94 (dd, $J = 12.5, 12.5$ Hz, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 4H), 1.44 - 1.23 (m, 5H), 1.15 (s, 3H, H-15), 1.03 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.6 (C, C-12), 138.7 (CH, C-13), 138.0 (C, C-11), 136.1 (C, C-18), 129.0 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}, C-21), 90.1 (CH₂, C-16), 78.3 (C, C-4), 55.1 (CH₃, C-17), 52.8 (OCH₃), 51.7 (CH, C-5), 45.0 (CH₂), 40.9 (CH₂), 39.4 (CH₂), 39.1 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 26.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 19.7 (CH₃, C-15), 19.4 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₂₄H₃₄NaO₄: 409.2348, masse mesurée: 409.2349.

(E)- 13-(4-Fluorophényl)-4 α -méthoxyméthylilicyl-12-oate de méthyle [II-36]

C₂₄H₃₃FO₄
MM: 404.51 g/mol

Le produit **II-36** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (166 mg, 0.53 mmol) du produit **II-31**, (12 mg, 0.05 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.2 ml, 1.60 mmol) de triéthylamine, (0.06 ml, 0.59 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenzène et (16 mg, 0.05 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Le produit désiré (137 mg, 0.34 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 64%

Aspect: Solide blanc

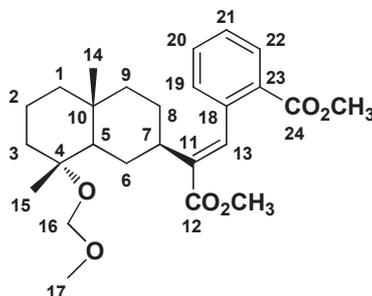
Point de fusion: 126- 128 °C

$[\alpha]_D^{20} +55.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.51 (s, 1H, H-13), 7.32 - 7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.06 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.67 (s, 2H, H-16), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (s, 3H, H-17), 2.80 (dddd, $J = 12.2, 12.1, 4.2, 4.1$ Hz, 1H, H-7), 2.20 (qd, $J = 13.6, 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.94 (dd, $J = 12.5, 12.4$ Hz, 1H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.23 (m, 5H), 1.15 (s, 3H, H-15), 1.03 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.4 (C, C-12), 162.5 (d, $J = 248.4$ Hz, C, C-21), 138.0 (CH, C-13), 137.5 (C, C-11), 132.1 (d, $J = 3.4$ Hz, C-18), 130.9 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 CH_{Ar}), 115.6 (d, $J = 21.5$ Hz, 2 CH_{Ar}), 90.2 (CH₂, C-16), 78.3 (C, C-4), 55.2 (CH₃, C-17), 52.9 (OCH₃), 51.7 (CH, C-5), 45.0 (CH₂), 40.9 (CH₂), 39.4 (CH₂), 39.1 (CH, C-7), 34.8 (C, C-10), 25.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 19.7 (CH₃, C-15), 19.4 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₂₄H₃₃FNaO₄: 427.2255, masse mesurée: 427.2255.

(E)-4 α -Méthoxyméthyl-13-(2-méthylbenzoate)ilicyl-12-oate de méthyle [II-38]

C₂₆H₃₆O₆
MM: 444.56 g/mol

Le produit **II-38** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (97 mg, 0.31 mmol) du produit **II-31**, (7 mg, 0.03 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.13 ml, 0.10 mmol) de triéthylamine, (0.05 ml, 0.35 mmol) de méthyl 2-bromobenzoate et (10 mg, 0.03 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Le produit désiré (78 mg, 0.17 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 55%

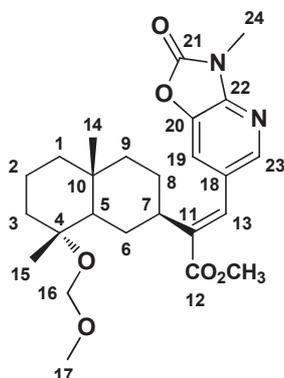
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +107.3$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.03 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.99 (s, 1H, H-13), 7.51 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 – 7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25 – 7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 4.63 (s, 2H, H-16), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (s, 3H, H-17), 2.47 (tt, $J = 12.1, 4.2$ Hz, 1H, H-7), 2.21 – 2.06 (m, 1H), 1.92 – 1.75 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.54 – 1.37 (m, 3H), 1.31 (ddt, $J = 12.1, 8.6, 4.0$ Hz, 3H), 1.23 – 1.13 (m, 2H), 1.11 (s, 3H, H-15), 0.97 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 168.1 (C, C-12), 167.0 (C, C-24), 140.1 (CH, C-13), 138.4 (C, C-11), 136.2 (C, C-18), 132.2 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.0 (C, C-23), 128.0 (CH_{Ar}), 90.1 (CH₂, C-16), 78.3 (C, C-4), 55.1 (CH₃, C-17), 52.5 (OCH₃), 52.2 (OCH₃), 51.7 (CH, C-5), 44.9 (CH₂), 40.8 (CH₂), 39.6 (CH, C-7), 39.3 (CH₂), 34.7 (C, C-10), 26.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 19.8 (CH₂), 19.8 (CH₃, C-15), 19.3 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₆NaO₆: 467.2405, masse mesurée: 467.2404.

(E)-4 α -Méthoxyméthyl-13-méthyloxazolopyridinone-ilicyl-12-oate de méthyle [II-39]

$C_{25}H_{34}N_2O_6$
MM: 458.55 g/mol

Le produit **II-39** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (100 mg, 0.32 mmol) du produit **II-31**, (7 mg, 0.03 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.13 ml, 0.10 mmol) de triéthylamine, (81 mg, 0.35 mmol) de 6-bromo-3-méthyloxazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one et (10 mg, 0.03 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Le produit désiré (73 mg, 0.16 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 70/30).

Rendement: 50%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 152- 154°C

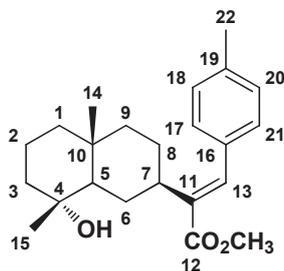
$[\alpha]_D^{20} +92.7$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.07 (s, 1H, H-23), 7.48 (s, 1H, H-13), 7.35 (s, 1H, H-19), 4.67 (dd, $J = 7.5, 3.6$ Hz, 2H, H-16), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (s, 3H, H-24), 3.29 (s, 3H, H-17), 2.73 (dddd, $J = 12.3, 12.0, 4.0, 3.4$ Hz, 1H, H-7), 2.23 (qd, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 12.6, 12.5$ Hz, 1H), 1.85 (bd, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.22 (m, 5H), 1.21 - 1.11 (m, 4H), 1.10 - 0.99 (m, 4H) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 167.8 (C, C-12), 153.6 (C, C-21), 145.5 (C, C-20), 144.0 (CH, C-23), 139.8 (C, C-22), 137.1 (C, C-11), 134.1 (CH, C-13), 127.2 (C, C-18), 116.2 (CH, C-19), 90.2 (CH₂, C-16), 78.2 (C, C-4), 55.2 (CH₃, C-17), 53.0 (OCH₃), 51.9 (CH, C-5), 44.8 (CH₂), 40.8 (CH₂), 39.5 (CH, C-7), 39.4 (CH₂), 34.7 (C, C-10), 27.2 (CH₃, C-24), 25.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 19.8 (CH₂), 19.6 (CH₃, C-15), 19.3 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₅N₂O₆: 459.2488, masse mesurée: 459.2489.

(E)-13-(*p*-Tolyl)ilicyl-12-oate de méthyle [II-40]



C₂₃H₃₂O₃
MM: 356.50 g/mol

Le produit **II-40** est préparé selon la procédure générale **H** en utilisant (70 mg, 0.17 mmol) du produit **II-32**, et (0.17 ml, 0.34 mmol) de HCl dans l'éther. Le produit désiré (53 mg, 0.15 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 88%

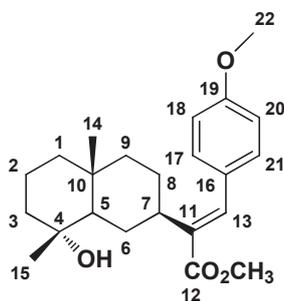
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20} +43.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 7.57 (s, 1H, H-13), 7.18 (s, 4H, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.88 (dddd, $J = 12.2, 12.1, 4.0, 3.9$ Hz, 1H, H-7), 2.37 (s, 3H, H-22), 2.32 - 2.12 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 12.5, 12.4$ Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.48- 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.13 (m, 3H), 1.14 -1.04 (m, 4H), 1.00 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.5 (C, C-12), 139.0 (C, C-19), 138.2 (CH, C-13), 137.1 (C, C-11), 133.1 (C, C-16), 129.3 (2 CH_{Ar}), 129.0 (2 CH_{Ar}), 72.3 (C, C-4), 55.1 (OCH₃), 51.6 (CH, C-5), 44.6 (CH₂), 43.4 (CH₂), 41.1 (CH₂), 39.1 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 26.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 23.0 (CH₃, C-15), 21.4 (CH₃, C-22), 20.3 (CH₂), 18.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₂₃H₃₂NaO₃: 379.2242, masse mesurée: 379.2243.

(E)-13-(4-Méthoxyphényl)ilicyl-12-oate de méthyle [II-41]

C₂₃H₃₂O₄
MM: 372.50 g/mol

Le produit **II-41** est préparé selon la procédure générale **H** en utilisant (75 mg, 0.18 mmol) du produit **II-33**, et (0.18 ml, 0.36 mmol) de HCl dans l'éther. Le produit désiré (53 mg, 0.14 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 78%

Aspect: Solide blanc

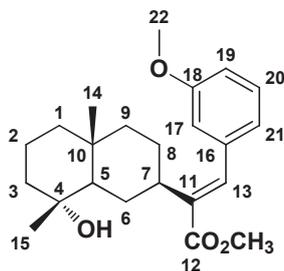
Point de fusion: 112- 114 °C

$[\alpha]_D^{20} +73.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.54 (s, 1H, H-13), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.83 (s, 3H, H-24), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.88 (dddd, $J = 12.2, 12.0, 3.8, 3.8$ Hz, 1H, H-7), 2.30 - 2.14 (m, 3H), 1.99 (dd, $J = 12.6, 12.5$ Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.46 - 1.23 (m, 4H), 1.23 - 1.14 (m, 2H), 1.12 (s, 3H, H-15), 1.00 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.6 (C, C-12), 159.7 (C, C-19), 138.7 (CH, C-13), 136.1 (C, C-11), 130.6 (2 CH_{Ar}), 128.4 (C, C-16), 114.1 (2 CH_{Ar}), 72.3 (C, C-4), 55.4 (CH₃, C-22), 55.1 (OCH₃), 51.6 (CH, C-5), 44.6 (CH₂), 43.4 (CH₂), 41.1 (CH₂), 39.1 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 26.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 23.0 (CH₃, C-15), 20.3 (CH₂), 18.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na] + masse calculée pour C₂₃H₃₂NaO₄: 395.2191, masse mesurée: 395.2192.

(E)-13-(3-Méthoxyphényl)ilicyl-12-oate de méthyle [II-42]

C₂₃H₃₂O₄
MM: 372.50 g/mol

Le produit **II-42** est préparé selon la procédure générale **H** en utilisant (60 mg, 0.14 mmol) du produit **II-34**, et (0.14 ml, 0.28 mmol) de HCl dans l'éther. Le produit désiré (41 mg, 0.11 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 79%

Aspect: Huile incolore

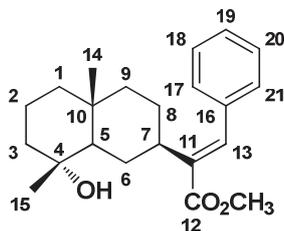
$[\alpha]_D^{20} +71.3.5$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.56 (s, 1H, H-13), 7.32 - 7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 6.90 - 6.79 (m, 3H, H_{Ar}), 3.81 (s, 3H, H-22), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.93 - 2.80 (dddd, $J = 12.3, 12.3, 3.9, 3.8$ Hz, 1H, H-7), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 12.5, 12.5$ Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.46 - 1.24 (m, 5H), 1.22 - 1.13 (m, 2H), 1.12 (s, 3H, H-15), 0.99 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.4 (C, C-12), 159.7 (C, C-18), 138.8 (CH, C-13), 138.0 (C, C-11), 137.4 (C, C-16), 129.6 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 114.2 (CH_{Ar}), 114.0 (CH_{Ar}), 72.3 (C, C-4), 55.4 (CH₃, C-22), 55.1 (OCH₃), 51.7 (CH, C-5), 44.6 (CH₂), 43.5 (CH₂), 41.1 (CH₂), 39.3 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 26.1 (CH₂), 25.3 (CH₂), 23.0 (CH₃, C-15), 20.3 (CH₂), 18.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na] + masse calculée pour C₂₃H₃₂NaO₄: 395.2188, masse mesurée: 395.2192.

(E)-13-Phénylilicyl-12-oate de méthyle [II-43]



C₂₂H₃₀O₃
MM: 342.47 g/mol

Le produit **II-43** est préparé selon la procédure générale **H** en utilisant (62 mg, 0.16 mmol) du produit **II-35**, et (0.16 ml, 0.32 mmol) de HCl dans l'éther. Le produit désiré (52 mg, 0.15 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 93%

Aspect: Huile incolore

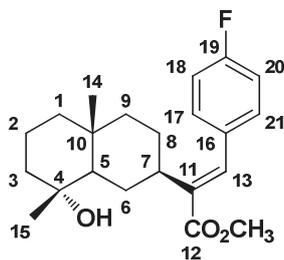
$[\alpha]_D^{20}$ -33.2 (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.60 (s, 1H, H-13), 7.42 - 7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 - 7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (dddd, J = 12.4, 12.0, 3.7, 3.4 Hz, 1H, H-7), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 12.5, 12.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 5H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 1.12 (s, 3H, H-15), 1.00 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.4 (C, C-12), 138.9 (CH, C-13), 137.8 (C, C-11), 136.1 (C, C-16), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}, C-19), 72.4 (C, C-4), 55.0 (OCH₃), 51.7 (CH, C-5), 44.6 (CH₂), 43.5 (CH₂), 41.1 (CH₂), 39.1 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 26.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 23.0 (CH₃, C-15), 20.3 (CH₂), 18.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na] + masse calculée pour C₂₂H₃₀NaO₃: 365.2087, masse mesurée: 365.2087.

(E)-13-(4-Fluorophényl)ilicyl-12-oate de méthyle [II-44]



C₂₂H₂₉FO₃
MM: 360.46 g/mol

Le produit **II-44** est préparé selon la procédure générale **H** en utilisant (80 mg, 0.19 mmol) du produit **II-36**, et (0.19 ml, 0.39 mmol) de HCl dans l'éther. Le produit désiré (54 mg, 0.15 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 79%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 101- 103 °C

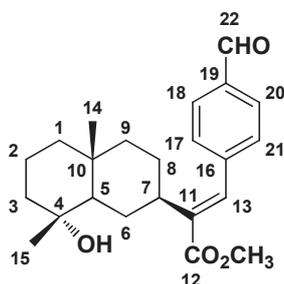
$[\alpha]_D^{20}$ -68.4 (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.54 (s, 1H, H-13), 7.33 - 7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.07 (dd, J = 8.5, 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.79 (dddd, J = 12.2, 12.1, 4.0, 3.8 Hz, 1H, H-7), 2.21 (qd, J = 13.8, 12.8, 4.3 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 12.6, 12.3Hz, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 4H), 1.46 - 1.29 (m, 5H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 1.12 (s, 3H, H-15), 0.99 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.3 (C, C-12), 162.5 (d, J = 248.3 Hz, C, C-19), 137.9 (CH, C-13), 137.8 (C, C-11), 132.1 (d, J = 3.4 Hz, C, C-16), 130.8 (d, J = 8.2 Hz, 2CH_{Ar}), 115.7 (d, J = 21.7 Hz, 2CH_{Ar}), 72.3 (CH, C-4), 55.0 (OCH₃), 51.7 (CH, C-5), 44.6 (CH₂), 43.5 (CH₂), 41.1 (CH₂), 39.2 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 26.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 23.0 (CH₃, C-15), 20.3 (CH₂), 18.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na] + masse calculée pour C₂₂H₂₉FNaO₃: 383.1992, masse mesurée: 383.1992.

(E)-13-(4-Formylphényl)ilicyl-12-oate de méthyle [II-45]



C₂₃H₃₀O₄
MM: 370.48 g/mol

Le produit **II-45** est préparé selon la procédure générale **H** en utilisant (75 mg, 0.18 mmol) du produit **II-37**, et (0.18 ml, 0.36 mmol) de HCl dans l'éther. Le produit désiré (51 mg, 0.14 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 70/30).

Rendement: 78%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 132- 134 °C

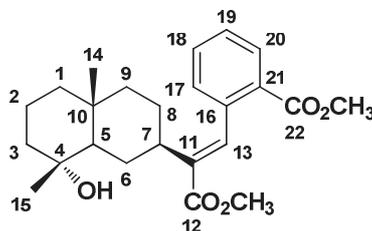
$[\alpha]_D^{20}$ -29. (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 10.02 (s, 1H, H-22), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.58 (s, 1H, H-13), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.75 (dddd, $J = 12.1, 12.1, 3.8, 3.7$ Hz, 1H, H-7), 2.21 (qd, $J = 13.8, 4.5$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 12.5, 12.3$ Hz, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.47 - 1.27 (m, 5H), 1.27 - 1.19 (m, 1H), 1.18 - 1.03 (m, 5H), 0.99 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 191.8 (CHO), 167.9 (C, C-12), 142.4 (C, C-19), 140.1 (C, C-16), 137.3 (CH, C-13), 135.7 (C, C-11), 130.0 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 72.3 (C, C-4), 55.0 (OCH₃), 51.9 (CH, C-5), 44.4 (CH₂), 43.5 (CH₂), 41.0 (CH₂), 39.6 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 26.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 23.0 (CH₃, C-15), 20.2 (CH₂), 18.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na] + masse calculée pour C₂₃H₃₀NaO₄: 393.2039, masse mesurée: 393.2036.

(*E*)-13-(2-Méthylbenzoate)ilicyl-12-oate de méthyle [II-46]



$C_{24}H_{32}O_5$
MM: 400.51 g/mol

Le produit **II-46** est préparé selon la procédure générale **H** en utilisant (60 mg, 0.13 mmol) du produit **II-38**, et (0.13 ml, 0.26 mmol) de HCl dans l'éther. Le produit désiré (40 mg, 0.10 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 70/30).

Rendement: 77%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 115- 117°C

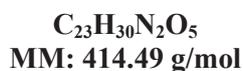
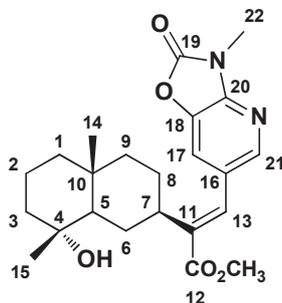
$[\alpha]_D^{20} +82.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.00 (s, 1H, H-13), 7.53 (dd, $J = 7.7, 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (dd, $J = 7.7, 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.46 (dddd, $J = 12.3, 12.1, 4.2, 4.2$ Hz, 1H, H-7), 2.15 (qd, $J = 13.4, 12.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 12.5, 12.4$ Hz, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.62 - 1.45 (m, 6H), 1.40 - 1.28 (m, 5H), 1.21 -1.13 (m, 1H), 1.09 (s, 3H, H-15), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.95 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (MHz, $CDCl_3$) : δ 168.1 (C, C-12), 167.0 (C, C-22), 140.3 (CH, C-13), 138.4 (C, C-11), 136.1 (C, C-16), 132.3 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.1 (C, C-21), 128.0 (CH_{Ar}), 72.3 (C, C-4), 55.0 (OCH_3), 52.3 (OCH_3), 51.8 (CH, C-5), 44.5 (CH_2), 43.4 (CH_2), 41.1 (CH_2), 39.7 (CH, C-7), 34.6 (C, C-10), 26.1 (CH_2), 25.2 (CH_2), 23.0 (CH_3 , C-15), 20.2 (CH_2), 18.8 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+Na]^+$ + masse calculée pour $C_{24}H_{32}NaO_5$: 423.2142, masse mesurée: 423.2141.

(E)-13-Méthylloxazolopyridinone-ilicyl-12-oate de méthyle [II-47]



Le produit **II-47** est préparé selon la procédure générale **H** en utilisant (53 mg, 0.11 mmol) du produit **II-39**, et (0.11 ml, 0.23 mmol) de HCl dans l'éther. Le produit désiré (36 mg, 0.09 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 50/50).

Rendement: 82%

Aspect: Huile incolore

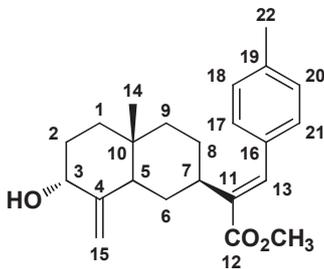
$[\alpha]_D^{20} +87.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.07 (s, 1H, H-21), 7.49 (s, 1H, H-13), 7.32 (s, 1H, H-17), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (s, 3H, H-22), 2.74 (dddd, $J = 12.3, 12.0, 4.2, 4.0$ Hz, 1H, H-7), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 12.5, 12.3$ Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.48 - 1.29 (m, 5H), 1.22 - 1.13 (m, 2H), 1.12 (s, 3H, H-15), 1.00 (s, 3H, H-14), 0.90 (dq, $J = 12.5, 7.4$ Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 167.7 (C, C-12), 153.6 (C, C-19), 145.6 (C, C-18), 143.7 (CH, C-21), 139.7 (C, C-20), 137.1 (C, C-11), 134.2 (CH, C-13), 127.1 (C, C-16), 116.2 (CH, C-17), 72.3 (C, C-4), 55.1 (OCH₃), 51.9 (CH, C-5), 44.4 (CH₂), 43.6 (CH₂), 41.0 (CH₂), 39.5 (CH, C-7), 34.7 (C, C-10), 27.2 (CH₃, C-22), 26.0 (CH₂), 25.0 (CH₂), 22.9 (CH₃, C-15), 20.3 (CH₂), 18.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ + masse calculée pour C₂₃H₃₁N₂O₅: 415.2217, masse mesurée: 415.2227.

(E)-3 α -Hydroxy-13-(*p*-tolyl)- β -costyl-12-oate de méthyle [II-48]



C₂₃H₃₀O₃
MM: 354.48 g/mol

Le produit **II-48** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (98 mg, 0.37 mmol) du produit **II-6**, (8 mg, 0.03 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.16 ml, 1.13 mmol) de triéthylamine, (90 mg, 0.42 mmol) de 4-iodotoluène et (11 mg, 0.03 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Le produit désiré (101 mg, 0.28 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 75%

Aspect: Huile jaunâtre

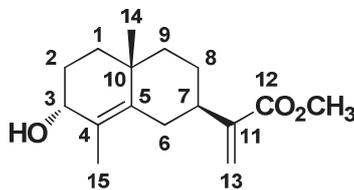
[α]_D²⁰ +63.1 (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 7.60 (s, 1H, H-13), 7.18 (s, 4H, H_{Ar}), 4.93 (s, 1H, H-15), 4.59 (s, 1H, H-15), 4.28 (dd, *J* = 2.8, 2.8 Hz, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.96 (dddd, *J* = 12.3, 12.2, 4.1, 3.9 Hz, 1H, H-7), 2.37 (s, 3H, H-22), 2.32 -2.19 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 12.5, 12.4 Hz, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 3H), 1.55 - 1.31 (m, 5H), 1.30 - 1.09 (m, 2H), 0.82 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.5 (C, C-12), 151.7 (C, C-4), 139.2 (CH, C-13), 138.3 (C, C-19), 137.1 (C, C-11), 133.1 (C, C-16), 129.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 109.5 (CH₂, C-15), 73.8 (CH, C-3), 51.6 (OCH₃), 43.8 (CH, C-5), 40.8 (CH₂), 38.5 (CH, C-7), 35.9 (C, C-10), 35.6 (CH₂), 29.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 21.4 (CH₃, C-22), 15.8 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₃₁O₃: 355.2266, masse mesurée: 355.2267.

3 α -Hydroxy- γ -costate de méthyle [II-49]



C₁₆H₂₄O₃
MM: 264.36 g/mol

Le produit **II-49** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (98 mg, 0.37 mmol) du produit **II-6**, (8 mg, 0.03 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.16 ml, 1.13 mmol) de triéthylamine, (89 mg, 0.42 mmol) de méthyl 4-bromobenzoate et (11 mg, 0.03 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Les deux produits désirés **II-49** (30 mg, 0.11 mmol) et **II-9** (50 mg, 0.19 mmol) sont obtenus après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 30%

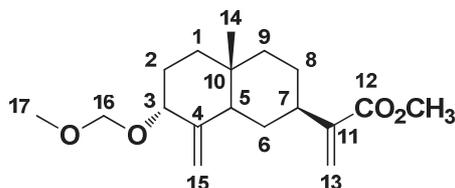
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ -4.7 (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 6.18 (d, J = 0.7 Hz, 1H, H-13), 5.57 (dd, J = 1.1, 1.0 Hz, 1H, H-13), 3.89 (s, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.68 - 5.56 (m, 1H, H-7), 2.53 - 2.35 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 4H), 1.72 - 1.45 (m, 6H), 1.45 - 1.21 (m, 2H), 1.03 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 167.8 (C, C-12), 145.5 (C, C-11), 139.7 (C, C-5), 126.5 (C, C-4), 122.9 (CH₂, C-13), 69.9 (CH, C-3), 51.9 (OCH₃), 42.3 (CH₂), 40.5 (CH, C-7), 35.0 (C, C-10), 34.2 (CH₂), 31.6 (CH₂), 27.8 (CH₂), 23.1 (CH₃, C-15), 17.2 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ masse calculée pour C₁₆H₂₄NaO₃: 287.1618, masse mesurée: 287.1617.

3 α -Méthoxyméthyl- β -costate de méthyle [II-50]

C₁₈H₂₈O₄
MM: 308.41 g/mol

Le produit **II-50** est préparé selon la procédure générale **F** en utilisant (98 mg, 0.37 mmol) de l'alcool **II-9**, (0.26 ml, 1.51 mmol) de DPA et (0.12 ml, 1.51 mmol) du MOMCl. Le produit désiré (82 mg, 0.26 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 70%

Aspect: Huile incolore

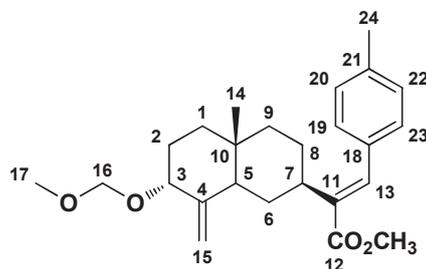
$[\alpha]_D^{20} +28.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.15 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-13), 5.57 (dd, $J = 1.1, 1.0$ Hz, 1H, H-13), 4.93 (bs, 1H, H-15), 4.67 (dd, $J = 1.7, 1.6$ Hz, 1H, H-15), 4.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-16), 4.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-16), 4.12 (dd, $J = 3.0, 2.7$ Hz, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (s, 3H, H-17), 2.57 (dddd, $J = 11.9, 11.9, 3.3, 2.7$ Hz, 1H, H-7), 2.26 (bd, $J = 12.3$, 1H), 1.88 - 1.79(m, 2H), 1.74 - 1.34 (m, 6H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 0.74 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.0 (C, C-12), 148.4 (C, C-4), 146.0 (C, C-11), 122.7 (CH₂, C-13), 111.0 (CH₂, C-15), 93.1 (CH₂, C-16), 76.4 (CH, C-3), 55.3 (CH₃, C-17), 51.9 (OCH₃), 44.3 (CH, C-5), 40.8 (CH₂), 39.8 (CH, C-7), 36.4 (C, C-10), 35.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.4 (CH₂), 16.0 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₈H₂₉O₄: 309.2061, masse mesurée: 309.2060.

(E)-3 α -Méthoxyméthyl-13-(*p*-tolyl)- β -costyl-12-oate de méthyle [II-51]



C₂₅H₃₄O₄
MM: 398.54 g/mol

Le produit **II-51** est préparé selon la procédure générale **G** précédemment en utilisant (180 mg, 0.58 mmol) du produit **II-50**, (13 mg, 0.06 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.24 ml, 1.75 mmol) de triéthylamine, (110 mg, 0.64 mmol) de 4-bromotoluène et (18 mg, 0.06 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Le produit désiré (157 mg, 0.40 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 90/10).

Rendement: 68%

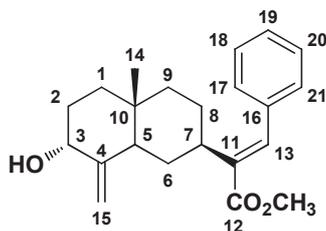
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +42.5$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.59 (s, 1H, H-13), 7.18 (s, 4H, H_{Ar}), 4.92 (bs, 1H, H-15), 4.69 (bs, 1H, H-15), 4.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-16), 4.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-16), 4.11 (dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (s, 3H, H-17), 3.00 - 2.89 (m, 1H, H-7), 2.37 (s, 3H, H-24), 2.26 (qd, $J = 13.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.20 (m, 3H), 0.84 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.4 (C, C-12), 148.4 (C, C-4), 139.0 (CH, C-13), 138.2 (C, C-21), 137.1 (C, C-11), 133.1 (C, C-18), 129.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 111.0 (CH₂, C-15), 93.2 (CH₂, C-16), 76.7 (CH, C-3), 55.3 (OCH₃), 51.6 (CH₃, C-17), 44.2 (CH, C-5), 40.8 (CH₂), 38.5 (CH, C-7), 36.2 (C, C-10), 35.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.0 (CH₂), 25.8 (CH₂), 21.4 (CH₃, C-24), 16.0 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₅O₄: 399.2532, masse mesurée: 399.2529.

(E)-3 α -Hydroxy-13-phényl- β -costyl-12-oate de méthyle [II-52]

C₂₂H₂₈O₃
MM: 340.46 g/mol

Le produit **II-52** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (98 mg, 0.37 mmol) du produit **II-6**, (8 mg, 0.03 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.16 ml, 1.13 mmol) de triéthylamine, (0.04 ml, 0.42 mmol) d'iodobenzène et (11 mg, 0.03 mmol) de P(O-Tol)₃. Le produit désiré (90 mg, 0.26 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 70%

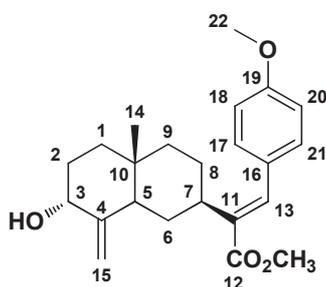
Aspect: Huile Jaune

$[\alpha]_D^{20}$ -15.4 (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.61 (s, 1H, H-13), 7.37 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (dd, J = 7.3, 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (bs, 2H, H_{Ar}), 4.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-15), 4.57 (s, 1H, H-15), 4.27 (s, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.92 (dddd, J = 12.3, 12.0, 3.7, 3.4 Hz, 1H, H-7), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.06 (dd, J = 12.5, 12.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.56 (m, 3H), 1.54 - 1.12 (m, 6H), 0.80 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.4 (C, C-12), 151.7 (C, C-4), 139.1 (CH, C-13), 137.8 (C, C-11), 136.0 (C, C-16), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}, C-19), 109.4 (CH₂, C-15), 73.8 (CH, C-3), 51.7 (OCH₃), 43.7 (CH, C-5), 40.7 (CH₂), 38.5 (CH, C-7), 35.9 (C, C-10), 35.6 (CH₂), 29.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 15.7 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₉O₃: 341.2111, masse mesurée: 341.2111.

(E)-3 α -Hydroxy-13-(4-méthoxyphényl)- β -costyl-12-oate de méthyle [II-53]

C₂₃H₃₀O₄
MM: 370.48 g/mol

Le produit **II-53** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (100 mg, 0.38 mmol) du produit **II-6**, (8 mg, 0.03 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.16 ml, 1.13 mmol) de triéthylamine, (97 mg, 0.42 mmol) de 4-iodoanisole et (11 mg, 0.03 mmol) de P(*O*-Tol)₃. Le produit désiré (110 mg, 0.3 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 78%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 107- 109°C

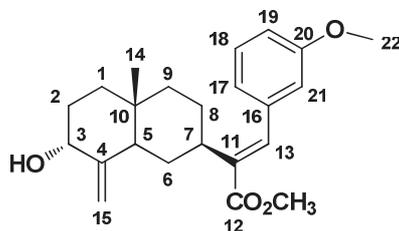
$[\alpha]_D^{20} +114.6$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 7.57 (s, 1H, H-13), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.93 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H, H-15), 4.59 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1H, H-15), 4.29 (dd, J = 2.8, 2.8 Hz, 1H, H-3), 3.83 (s, 3H, H-22), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.98 (dddd, J = 12.2, 12.2, 3.9, 3.8 Hz, 1H, H-7), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.09 (dd, J = 12.3, 12.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.59 (m, 4H), 1.56 - 1.28 (m, 5H), 0.82 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃) : δ 168.6 (C, C-12), 159.7 (C, C-19), 151.7 (C, C-4), 138.9 (CH, C-13), 136.1 (C, C-11), 130.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (C, C-16), 114.1 (2CH_{Ar}), 109.5 (CH₂, C-15), 73.8 (CH, C-3), 55.4 (CH₃, C-22), 51.6 (OCH₃), 43.8 (CH, C-5), 40.8 (CH₂), 38.4 (CH, C-7), 35.9 (C, C-10), 35.6 (CH₂), 29.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 15.8 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₃₁O₄: 371.2215, masse mesurée: 371.2216.

(E)-3 α -Hydroxy-13-(3-méthoxyphényl)- β -costyl-12-oate de méthyle [II-54]



C₂₃H₃₀O₄
MM: 370.48 g/mol

Le produit **II-54** est préparé selon la procédure générale **G** en utilisant (100 mg, 0.38 mmol) du produit **II-6**, (8 mg, 0.03 mmol) de Pd(OAc)₂, (0.16 ml, 1.13 mmol) de triéthylamine, (49.55 μ l, 0.42 mmol) de 3-iodoanisole et (11 mg, 0.03 mmol) de P(O-Tol)₃. Le produit désiré (95 mg, 0.26 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 80/20).

Rendement: 68%

Aspect: Huile incolore

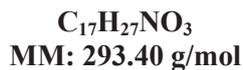
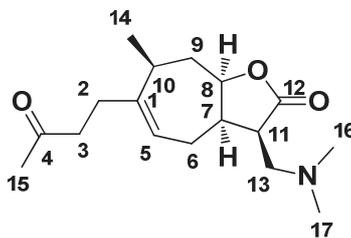
$[\alpha]_D^{20} +91.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 7.59 (s, 1H, H-13), 7.33 – 7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 6.89 – 6.77 (m, 3H, H_{Ar}), 4.94 – 4.90 (m, 1H, H-15), 4.57 (dt, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H, H-15), 4.28 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 3.81 (d, $J = 0.6$ Hz, 6H, H-22, OCH₃), 2.94 (tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 1H, H-7), 2.33 – 2.16 (m, 2H), 2.06 (q, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.89 – 1.12 (m, 9H), 0.81 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 168.6 (C, C-12), 159.8 (C, C-20), 151.9 (C, C-4), 139.2 (CH, C-13), 138.2 (C, C-11), 137.5 (C, C-16), 129.8 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 114.5 (CH_{Ar}), 114.0 (CH_{Ar}), 109.6 (CH₂, C-15), 73.9 (CH, C-3), 55.5 (CH₃, C-22), 51.9 (OCH₃), 43.9 (CH, C-5), 40.9 (CH₂), 38.8 (CH, C-7), 36.1 (C, C-10), 35.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 28.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 15.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₃₁O₄: 371.2216, masse mesurée: 371.2216.

(11*R*)-13-Diméthylamino-11,13-dihydrotomentosine [III-1]



Le produit **III-10** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (29 μ l, 0.44 mmol) de diméthylamine. Le produit désiré (96 mg, 0.33 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt /MeOH 95/5).

Rendement: 82%

Aspect: cristal jaune

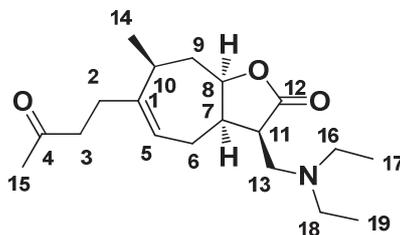
Point de fusion: 123-125 °C

$[\alpha]_D^{20}$ -15.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.29 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, H-5), 4.47 – 4.39 (m, 1H, H-8), 2.61 – 2.14 (m, 11H, H-3, H-2, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.14 – 2.12 (m, 6H, H-16, H-17), 2.05 (s, 3H, H-15), 1.90 – 1.78 (m, 2H, H-9), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.18 (C, C-4), 178.11 (C, C-12), 144.08 (C, C-1), 120.62 (CH, C-5), 79.68 (CH, C-8), 59.72 (CH₂, C-13), 45.93 (2CH₃, C-16, C-17), 43.56 (CH, C-7), 42.75 (CH₂, C-3), 42.54 (CH, C-11), 35.92 (CH₂, C-9), 35.44 (CH, C-10), 30.43 (CH₂, C-2), 30.00 (CH₃, C-15), 27.02 (CH₂, C-6), 20.83 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₇H₂₈NO₃: 294.2062, masse mesurée: 294.2063.

(11*R*)-13-Diéthylamino-11,13-dihydrotomentosine [III-2]

C₁₉H₃₁NO₃
MM: 321.45 g/mol

Le produit **III-11** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (45 μ l, 0.44 mmol) de diéthylamine. Le produit désiré (109 mg, 0.34 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt).

Rendement: 85%

Aspect: Huile jaunâtre

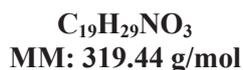
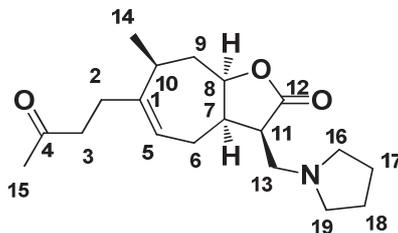
$[\alpha]_D^{20}$ -39.7 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.38 – 5.31 (m, 1H, H-5), 4.48 (ddd, *J* = 10.7, 8.5, 3.9 Hz, 1H, H-8), 2.77 – 2.15 (m, 15H, H-18, H-16, H-3, H-2, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.11 (s, 3H, H-15), 1.98 – 1.84 (m, 2H, H-9), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H-17, H-19) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.4 (C, C-4), 178.7 (C, C-12), 144.2 (C, C-1), 120.9 (CH, C-5), 79.9 (CH, C-8), 54.0 (CH₂, C-13), 47.2 (2CH₂, C-16, C-18), 44.0 (CH, C-7), 43.1 (CH, C-11), 42.9 (CH₂, C-3), 36.1 (CH₂, C-9), 35.7 (CH, C-10), 30.6 (CH₂, C-2), 30.2 (CH₃, C-15), 27.4 (CH₂, C-6), 21.0 (CH₃, C-14), 11.9 (2CH₃, C-17, C-19) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₃₂NO₃: 322.2374, masse mesurée: 322.2376.

(11*R*)-13-Pyrrolidine-11,13-dihydrotomentosine [III-3]



Le produit **III-2** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (37 μ l, 0.44 mmol) de pyrrolidine. Le produit désiré (96 mg, 0.30 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 75%

Aspect: Huile jaune

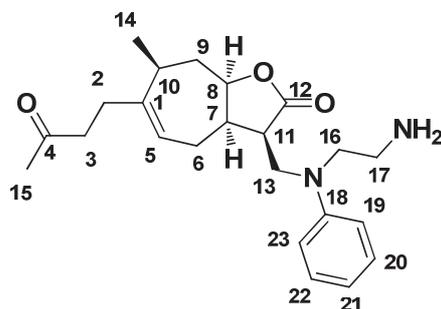
$[\alpha]_D^{20} +22.0$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.35 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H, H-5), 4.49 (ddd, *J* = 11.8, 8.6, 3.6 Hz, 1H, H-8), 2.73 (tt, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 2H, H-13), 2.58 – 2.14 (m, 13H, H-16, H-19, H-3, H-2, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.12 (s, 3H, H-15), 1.98 – 1.86 (m, 2H, H-9), 1.77 – 1.67 (m, 4H, H-17, H-18), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.4 (C, C-4), 178.4 (C, C-12), 144.2 (C, C-1), 120.8 (CH, C-5), 79.9 (CH, C-8), 56.0 (CH_2 , C-13), 54.7 ($2CH_2$, C-16, C-19), 44.8 (CH, C-7), 42.9 (CH_2 , C-3), 42.5 (CH, C-11), 36.1 (CH_2 , C-9), 35.7 (CH, C-10), 30.6 (CH_2 , C-2), 30.2 (CH_3 , C-15), 27.2 (CH_2 , C-6), 23.9 ($2CH_2$, C-17, C-18), 21.0 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{19}H_{30}NO_3$: 320.2217, masse mesurée: 320.2220.

(11*R*)-13-(*N*-Phényléthylènediamine)-11,13-dihydrotomentosine [III-4]



$C_{23}H_{32}N_2O_3$
MM: 384.51 g/mol

Le produit **III-4** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (67 μ l, 0.44 mmol) de *N*-phényléthylènediamine. Le produit désiré (108 mg, 0.28 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt).

Rendement: 70%

Aspect: Huile marron claire

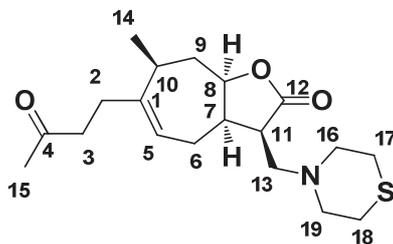
$[\alpha]_D^{20}$ -9.4 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.16 – 7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 6.68 – 6.52 (m, 3H, H_{Ar}), 5.39 – 5.23 (m, 1H, H-5), 4.44 (ddd, *J* = 11.7, 8.6, 3.1 Hz, 1H, H-8), 4.33 – 3.80 (m, 1H, H-7), 3.13 (dd, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 2H, H-13), 2.89 – 2.72 (m, 4H, H-16, H-17), 2.67 – 2.12 (m, 8H, H-3, H-2, H-11, H-6, H-10), 2.09 (s, 3H, H-15), 2.07 – 1.78 (m, 2H, H-9), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.1 (C, C-4), 178.3 (C, C-12), 148.5 (C, C-18), 144.4 (C, C-1), 129.2 (2 CH_{Ar}), 119.9 (CH, C-5), 117.3 (CH_{Ar}), 113.0 (2 CH_{Ar}), 79.7 (CH, C-8), 48.6 (CH₂, C-16), 48.2 (CH₂, C-13), 45.0 (CH, C-7), 43.3 (CH₂, C-3), 42.7 (CH₂, C-17), 40.9 (CH, C-11), 35.6 (CH₂, C-9), 35.5 (CH, C-10), 30.4 (CH₂, C-2), 30.0 (CH₃, C-15), 26.6 (CH₂, C-6), 20.7 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₃₃N₂O₃: 385.2484, masse mesurée: 385.2485.

(11*R*)-13-Thiomorpholine-11,13-dihydrotomentosine [III-5]



$C_{19}H_{29}NO_3S$
MM: 351.50 g/mol

Le produit **III-7** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (49 μ l, 0.44 mmol) de thiomorpholine. Le produit désiré (112 mg, 0.32 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 4/6).

Rendement: 80%

Aspect: Huile marron claire

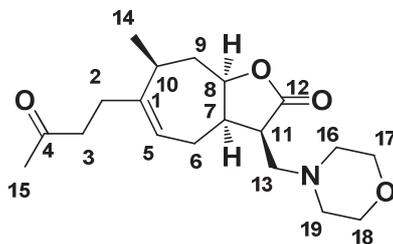
$[\alpha]_D^{20}$ -41.1 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.34 (ddt, *J* = 8.4, 5.5, 1.4 Hz, 1H, H-5), 4.47 (ddd, *J* = 11.6, 8.5, 2.9 Hz, 1H, H-8), 2.79 – 2.15 (m, 19H, H-19, H-18, H-17, H-16, H-3, H-2, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.12 (s, 3H, H-15), 1.98 – 1.80 (m, 2H, H-9), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.3 (C, C-4), 178.2 (C, C-12), 144.5 (C, C-1), 120.4 (CH, C-5), 79.8 (CH, C-8), 59.1 (CH₂, C-13), 55.7 (2CH₂, C-16, C-19), 43.1 (CH, C-7), 42.9 (CH₂, C-3), 42.8 (CH, C-11), 35.9 (CH₂, C-9), 35.7 (CH, C-10), 30.5 (CH₂, C-2), 30.2 (CH₃, C-15), 28.1 (2CH₂, C-17, C-18), 27.1 (CH₂, C-6), 20.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₃₀NO₃S: 352.1938, masse mesurée: 352.1940.

(11*R*)-13-Morpholine-11,13-dihydrotomentosine [III-6]



$C_{19}H_{29}NO_4$
MM: 335.44 g/mol

Le produit **III-6** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (38 μ l, 0.44 mmol) de morpholine. Le produit désiré (105 mg, 0.31 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 1/9).

Rendement: 78%

Aspect: Huile marron claire

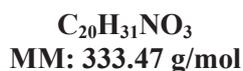
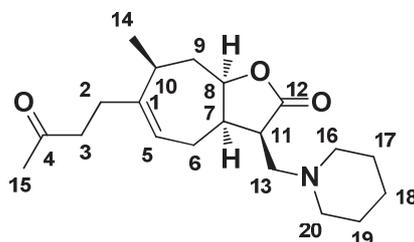
$[\alpha]_D^{20}$ -29.6 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.37 – 5.31 (m, 1H, H-5), 4.47 (ddd, *J* = 11.6, 8.6, 2.9 Hz, 1H, H-8), 3.70 – 3.58 (m, 4H, H-17, H-18), 2.68 (td, *J* = 12.7, 6.0 Hz, 2H, H-13), 2.58 – 2.15 (m, 13H, H-19, H-16, H-3, H-11, H-7, H-6, H-10, H-9), 2.11 (s, 3H, H-15), 1.97 – 1.81 (m, 2H, H-2), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.3 (C, C-4), 178.2 (C, C-12), 144.4 (C, C-1), 120.4 (CH, C-5), 79.8 (CH, C-8), 67.1 (2CH₂, C-17, C-18), 58.9 (CH₂, C-13), 54.2 (2CH₂, C-16, C-19), 42.8 (CH₂, C-3), 42.8 (CH, C-7), 42.8 (CH, C-11), 35.9 (CH₂, C-2), 35.7 (CH, C-10), 30.5 (CH₂, C-6), 30.1 (CH₃, C-15), 27.1 (CH₂, C-9), 20.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₃₀NO₄: 336.2169, masse mesurée: 336.2169.

(11*R*)-13-Pipéridine-11,13-dihydrotomentosine [III-7]



Le produit **III-1** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (44 μ l, 0.44 mmol) de pipéridine. Le produit désiré (100 mg, 0.30 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 75%

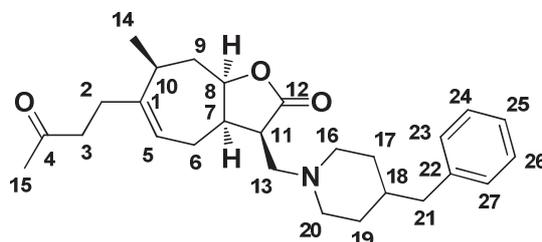
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20} +12.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-5), 4.49 (ddd, *J* = 11.6, 8.6, 3.2 Hz, 1H, H-8), 2.72 – 2.61 (m, 2H, H-13), 2.61 – 2.17 (m, 13H, H-20, H-16, H-3, H-2, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.14 (s, 3H, H-15), 2.00 – 1.84 (m, 2H, H-9), 1.53 (td, *J* = 6.3, 4.1 Hz, 4H, H-17, H-19), 1.42 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-18), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.4 (C, C-4), 178.7 (C, C-12), 144.3 (C, C-1), 120.9 (CH, C-5), 79.9 (CH, C-8), 59.5 (CH₂, C-16), 55.2 (CH₂, C-20), 43.2 (CH, C-7), 43.0 (CH, C-11), 43.0 (CH₂, C-3), 36.1 (CH₂, C-9), 35.8 (CH, C-10), 30.6 (CH₂, C-2), 30.2 (CH₃, C-15), 27.2 (CH₂, C-6), 26.3 (2CH₂, C-17, C-19), 24.6 (CH₂, C-18), 21.0 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₀H₃₂NO₃: 334.2373, masse mesurée: 334.2376.

(11*R*)-13-(4-Benzylpipéridine)-11,13-dihydrotomentosine [III-8]

$C_{27}H_{37}NO_3$
MM: 423.59 g/mol

Le produit **III-8** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (77 μ l, 0.44 mmol) de 4-benzylpipéridine. Le produit désiré (118 mg, 0.28 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 4/6).

Rendement: 70%

Aspect: Huile jaunâtre

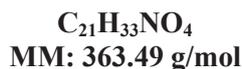
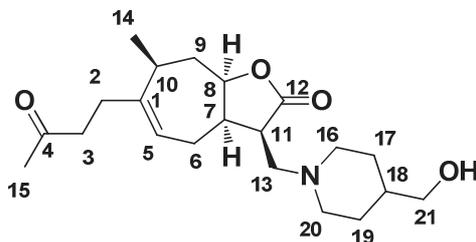
$[\alpha]_D^{20} +52.3$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.32 – 7.09 (m, 5H, H_{Ar}), 5.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 4.49 (ddd, $J = 10.8, 8.4, 3.8$ Hz, 1H, H-8), 2.86 – 2.18 (m, 15H, H-21, H-20, H-16, H-2, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.11 – 1.79 (m, 4H, H-9, H-3), 1.60 (dt, $J = 12.6, 2.5$ Hz, 2H, H-17), 1.50 (dt, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 1H, H-18), 1.28 (qd, $J = 10.9, 9.5, 4.6$ Hz, 2H, H-19), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.4 (C, C-4), 178.6 (C, C-12), 144.3 (C, C-1), 140.9 (C, C-22), 129.4 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 120.8 (CH, C-5), 79.9 (CH, C-8), 59.0 (CH_2 , C-13), 55.7 (CH_2 , C-16), 53.2 (CH_2 , C-21), 43.5 (CH_2 , C-3), 43.1 (CH, C-7), 43.1 (CH, C-11), 43.0 (CH_2 , C-21), 38.1 (CH, C-18), 36.1 (CH_2 , C-9), 35.7 (CH, C-10), 32.7 (CH_2 , C-19), 32.3 (CH_2 , C-17), 30.6 (CH_2 , C-2), 30.2 (CH_3 , C-15), 27.2 (CH_2 , C-6), 21.0 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{27}H_{38}NO_3$: 424.2841, masse mesurée: 424.2846.

(11*R*)-13-(4-Pipéridineméthanol)-11,13-dihydrotomentosine [III-9]



Le produit **III-5** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (51 mg, 0.44 mmol) de 4-pipéridineméthanol. Le produit désiré (102 mg, 0.28 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 4/6).

Rendement: 70%

Aspect: Huile jaunâtre

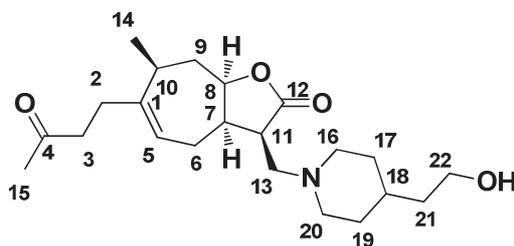
$[\alpha]_D^{20} +31.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.36 – 5.30 (m, 1H, H-5), 4.45 (ddd, *J* = 11.8, 8.6, 3.5 Hz, 1H, H-8), 3.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-21), 2.85 – 2.70 (m, 2H, H-13), 2.69 – 2.13 (m, 13H, H-20, H-16, H-3, H-8, H-6, H-10, H-9, OH), 2.10 (s, 3H, H-15), 2.04 (td, *J* = 11.5, 2.6 Hz, 1H, H-7), 1.95 – 1.80 (m, 3H, H-2, H-11), 1.70 – 1.59 (m, 2H, H-19), 1.43 (dq, *J* = 12.0, 6.9, 3.0 Hz, 1H, H-18), 1.19 (dtd, *J* = 21.6, 12.8, 12.4, 3.9 Hz, 2H, H-17), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.5 (C, C-4), 178.6 (C, C-12), 144.1 (C, C-1), 120.6 (CH, C-5), 79.8 (CH, C-8), 67.7 (CH₂, C-21), 58.8 (CH₂, C-13), 55.1 (CH₂, C-16), 52.8 (CH₂, C-20), 43.0 (CH, C-7), 42.8 (CH, C-11), 42.8 (CH₂, C-3), 38.6 (CH, C-18), 35.9 (CH₂, C-9), 35.5 (CH, C-10), 30.4 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 29.1 (CH₂, C-17), 28.8 (CH₂, C-19), 26.9 (CH₂, C-6), 20.8 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₃₄NO₄: 364.2480, masse mesurée: 364.2482.

(11*R*)-13-(4-Pipéridinéthanol)-11,13-dihydrotomentosine [III-10]



$C_{22}H_{35}NO_4$
MM: 377.52 g/mol

Le produit **III-12** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (57 mg, 0.44 mmol) de 4-pipéridine éthanol. Le produit désiré (110 mg, 0.29 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt).

Rendement: 73%

Aspect: Huile jaune

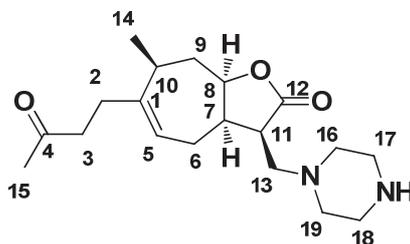
$[\alpha]_D^{20} +63.1$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.37 – 5.30 (m, 1H, H-5), 4.46 (ddd, $J = 11.7, 8.5, 3.3$ Hz, 1H, H-8), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-22), 2.82 – 2.14 (m, 14H, H-20, H-16, H-3, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10, OH), 2.11 (s, 3H, H-15), 2.04 (td, $J = 11.6, 2.6$ Hz, 2H, H-19), 1.96 – 1.80 (m, 4H, H-9, H-17), 1.62 – 1.12 (m, 5H, H-2, H-21, H-18), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.5 (C, C-4), 178.6 (C, C-12), 144.2 (C, C-1), 120.7 (CH, C-5), 79.8 (CH, C-8), 60.6 (CH_2 , C-22), 59.0 (CH_2 , C-13), 55.6 (CH_2 , C-16), 53.2 (CH_2 , C-20), 43.0 (CH, C-7), 43.0 (CH, C-11), 42.9 (CH_2 , C-3), 39.6 (CH_2 , C-21), 36.0 (CH_2 , C-9), 35.7 (CH, C-10), 32.7 (CH_2 , C-2), 32.5 (CH, C-18), 32.4 (CH_2 , C-17), 30.5 (CH_2 , C-19), 30.1 (CH_3 , C-15), 27.1 (CH_2 , C-6), 20.9 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{22}H_{36}NO_4$: 378.2635, masse mesurée: 378.2638.

(11*R*)-13-Pipérazine-11,13-dihydrotomentosine [III-11]



$C_{19}H_{30}N_2O_3$
MM: 334.45 g/mol

Le produit **III-3** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (35 μ l, 0.44 mmol) de pipérazine. Le produit désiré (96 mg, 0.29 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 72%

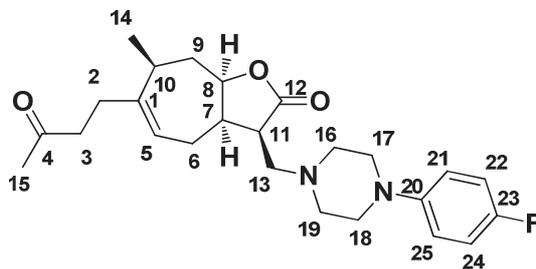
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20} +17.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.37 (dd, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 1H, H-5), 4.50 (ddd, *J* = 11.6, 8.6, 2.9 Hz, 1H, H-8), 2.91 – 2.18 (m, 19H, H-19, H-18, H-17, H-16, H-3, H-2, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.14 (s, 3H, H-15), 2.00 – 1.83 (m, 2H, H-9), 1.24 (s, 1H, NH), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.4 (C, C-4), 178.5 (C, C-12), 144.4 (C, C-1), 120.6 (CH, C-5), 79.9 (CH, C-8), 59.3 (2CH₂, C-16, C-19), 55.2 (CH₂, C-13), 46.3 (2CH₂, C-17, C-18), 43.0 (CH, C-7), 43.0 (CH₂, C-3), 42.9 (CH, C-11), 36.1 (CH₂, C-9), 35.8 (CH, C-10), 30.6 (CH₂, C-2), 30.2 (CH₃, C-15), 27.2 (CH₂, C-6), 21.0 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₃₁N₂O₃: 335.2327, masse mesurée: 335.2329.

(11*R*)-13-(4-Fluorophényl)pipérazine)-11,13-dihydrotomentosine [III-12]

Le produit **III-9** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (79 mg, 0.44 mmol) de 1-(4-fluorophényl)pipérazine. Le produit désiré (111 mg, 0.26 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 65%

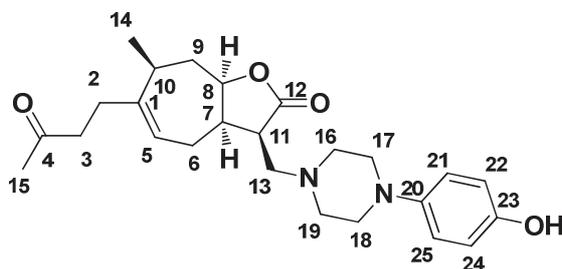
Aspect: Huile marron

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +36.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 6.95 – 6.88 (m, 2H, H_{Ar}), 6.86 – 6.79 (m, 2H, H_{Ar}), 5.34 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H, H-5), 4.49 (ddd, $J = 11.6, 8.6, 3.1$ Hz, 1H, H-8), 3.12 – 3.01 (m, 4H, H-17, H-18), 2.81 – 2.15 (m, 15H, H-19, H-16, H-2, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10, H-9), 2.11 (s, 3H, H-15), 1.98 – 1.82 (m, 2H, H-3), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : δ 208.3 (C, C-4), 178.2 (C, C-12), 157.3 (d, $J = 238.6$ Hz, C, C-23), 148.1 (d, $J = 2.2$ Hz, C, C-20), 144.4 (C, C-1), 120.4 (CH, C-5), 118.0 (CH_{Ar}), 117.9 (CH_{Ar}), 115.8 (CH_{Ar}), 115.5 (CH_{Ar}), 79.8 (CH, C-8), 58.4 (CH_2 , C-13), 53.7 (2CH_2 , C-17, C-18), 50.3 (2CH_2 , C-16, C-19), 42.9 (CH, C-7), 42.9 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 35.9 (CH_2 , C-9), 35.6 (CH, C-10), 30.5 (CH_2 , C-2), 30.1 (CH_3 , C-15), 27.1 (CH_2 , C-6), 20.9 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_3$: 429.2541, masse mesurée: 429.2547.

(11*R*)-13-(4-Hydroxyphénylpipérazine)-11,13-dihydrotomentosine [III-13]

$C_{25}H_{34}N_2O_4$
MM: 426.55 g/mol

Le produit **III-13** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (78 mg, 0.44 mmol) de 1-(4-hydroxyphényl)pipérazine. Le produit désiré (123 mg, 0.29 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt).

Rendement: 72%

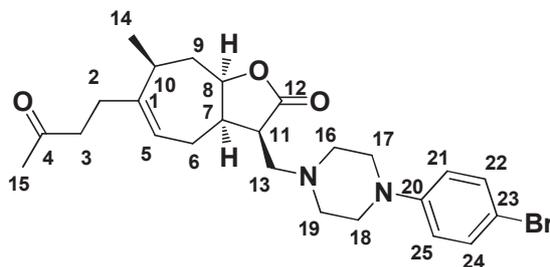
Aspect: Huile marron

$[\alpha]_D^{20} +52.7$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.81 – 6.66 (m, 4H, H_{Ar}), 5.34 – 5.23 (m, 1H, H-5), 4.48 (ddd, $J = 11.7, 8.5, 3.2$ Hz, 1H, H-8), 3.07 – 2.93 (m, 4H, H-17, H-18), 2.75- 2.23 (m, 16H, H-19, H-16, H-3, H-2, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10, OH), 2.11 (s, 3H, H-15), 1.96 – 1.79 (m, 2H, H-9), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 209.2 (C, C-4), 178.6 (C, C-12), 150.7 (C, C-23), 145.0 (C, C-20), 144.2 (C, C-1), 120.4 (CH, C-5), 118.7 (2 CH_{Ar}), 116.1 (2 CH_{Ar}), 80.0 (CH, C-8), 58.2 (CH_2 , C-13), 53.6 ($2CH_2$, C-17, C-18), 50.9 ($2CH_2$, C-16, C-19), 42.9 (CH, C-7), 42.8 (CH, C-11), 42.7 (CH_2 , C-3), 35.8 (CH_2 , C-9), 35.5 (CH, C-10), 30.4 (CH_2 , C-2), 30.1 (CH_3 , C-15), 26.9 (CH_2 , C-6), 20.8 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{25}H_{35}N_2O_4$: 427.2586, masse mesurée: 427.2591.

(11*R*)-13-(4-Bromophényl)pipérazine)-11,13-dihydrotomentosine [III-14]

C₂₅H₃₃BrN₂O₃
MM: 489.45 g/mol

Le produit **III-14** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (106 mg, 0.44 mmol) de 1-(4-bromophényl)pipérazine. Le produit désiré (139 mg, 0.28 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 70%

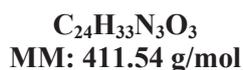
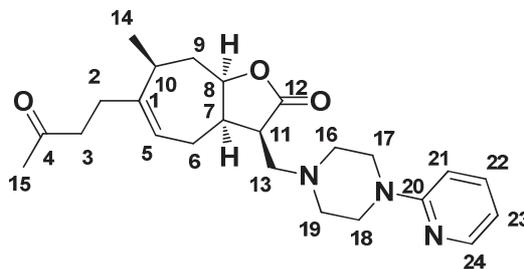
Aspect: Huile marron claire

$[\alpha]_D^{20} +65.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 7.37 – 7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80 – 6.70 (m, 2H, H_{Ar}), 5.41 – 5.30 (m, 1H, H-5), 4.51 (ddd, *J* = 10.9, 8.5, 3.6 Hz, 1H, H-8), 3.12 (ddd, *J* = 6.0, 4.2, 2.2 Hz, 4H, H-17, H-18), 2.84 – 2.16 (m, 15H, H-19, H-16, H-3, H-2, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.13 (s, 3H, H-15), 2.04 – 1.80 (m, 2H, H-9), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 208.3 (C, C-4), 178.2 (C, C-12), 150.5 (C, C-20), 144.5 (C, C-1), 132.1 (2 CH_{Ar}), 120.4 (CH, C-5), 117.8 (2 CH_{Ar}), 112.0 (C, C-23), 79.9 (CH, C-8), 58.4 (CH₂, C-13), 53.6 (2CH₂, C-17, C-18), 49.2 (2CH₂, C-16, C-19), 43.0 (CH, C-7), 42.9 (CH, C-11), 42.9 (CH₂, C-3), 36.0 (CH₂, C-9), 35.7 (CH, C-10), 30.6 (CH₂, C-2), 30.2 (CH₃, C-15), 27.1 (CH₂, C-6), 20.9 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₄BrN₂O₃: 489.1740, masse mesurée: 489.1747.

(11*R*)-13-(2-Pyridyl)pipérazine)-11,13-dihydrotomentosine [III-15]

Le produit **III-15** est préparé selon la procédure générale **I** en utilisant (100 mg, 0.40 mmol) de la tomentosine et (67 μl , 0.44 mmol) de 1-(2-pyridyl)pipérazine. Le produit désiré (86 mg, 0.21 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 2/8).

Rendement: 52%

Aspect: Huile marron

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +47.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.13 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 0.9$ Hz, 1H, H-24), 7.43 (ddd, $J = 8.9, 7.1, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.62 – 6.54 (m, 2H, H_{Ar}), 5.37 – 5.25 (m, 1H, H-5), 4.49 (ddd, $J = 11.6, 8.5, 3.2$ Hz, 1H, H-8), 3.48 (tdt, $J = 15.9, 10.1, 3.4$ Hz, 4H, H-17, H-18), 2.78- 2.13 (m, 15H, H-19, H-16, H-3, H-2, H-13, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.10 (s, 3H, H-15), 1.97 – 1.83 (m, 2H, H-9), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

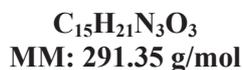
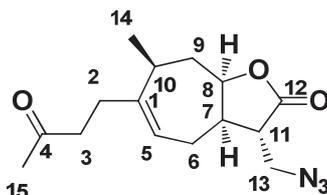
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : δ 208.3 (C, C-4), 178.2 (C, C-12), 159.7 (C, C-20), 148.1 (CH, C-24), 144.4 (C, C-1), 137.6 (CH_{Ar}), 120.4 (CH, C-5), 113.6 (CH_{Ar}), 107.3 (CH_{Ar}), 79.8 (CH, C-8), 58.6 (CH_2 , C-13), 53.5 (2 CH_2 , C-16, C-19), 45.4 (2 CH_2 , C-17, C-18), 42.9 (CH, C-7), 42.9 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 35.9 (CH_2 , C-9), 35.6 (CH, C-10), 30.5 (CH_2 , C-2), 30.1 (CH_3 , C-15), 27.1 (CH_2 , C-6), 20.9 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3$: 412.2589, masse mesurée: 412.2594.

Procédé de la préparation des azidotomentosine

A une solution de trimethylsilylazide (2.64 ml, 20.1 mmol) dans (15 ml) de CH_2Cl_2 anhydre est ajouté (1.15 ml, 20.1 mmol) d'acide acétique et le mélange est agité pendant 20 min à température ambiante. Ensuite la tomentosine (1 g, 4.02 mmol) et une quantité catalytique de la triéthylamine (0.11 ml, 0.8 mmol) est ajouté et le mélange est laissé agité pendant 48 heures à température ambiante sous un atmosphère d'argon. Ensuite 10 ml d'eau est ajouté et le mélange est extrait avec d'AcOEt (3×10 ml). les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (3×10 ml) et une solution de NaCl (3×10 ml), séchées sur MgSO_4 , filtré et concentrées. Le produit désiré (913 mg, 3.13 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3) avec un rendement de 78% sous forme de deux diastéréoisomères (1:1).

(11S)-13-Azido-11,13-dihydrotomentosine [III-16]



Rendement: 39%

Aspect: Huile jaunâtre

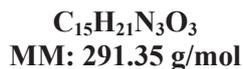
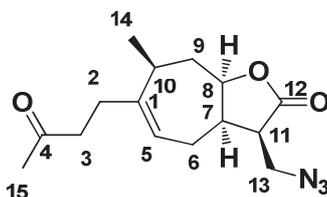
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +26.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 5.39 – 5.27 (m, 1H, H-5), 4.51 (ddd, $J = 11.6, 8.6, 2.9$ Hz, 1H, H-8), 3.71 – 3.55 (m, 2H, H-13), 2.81 – 2.15 (m, 9H, H-3, H-2, H-11, H-7, H-6, H-10), 2.13 (s, 3H, H-15), 2.03 – 1.77 (m, 2H, H-9), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) : δ 208.3 (C, C-4), 176.1 (C, C-12), 145.0 (C, C-1), 119.7 (CH, C-5), 79.9 (CH, C-8), 50.1 (CH_2 , C-13), 45.1 (CH, C-7), 42.8 (CH_2 , C-3), 40.7 (CH, C-11), 35.8 (CH_2 , C-9), 35.7 (CH, C-10), 30.5 (CH_2 , C-2), 30.2 (CH_3 , C-15), 26.5 (CH_2 , C-6), 20.8 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$: 292.1651, masse mesurée: 292.1655.

(11*R*)-13-Azido-11,13-dihydrotomentosine [III-17]



Rendement: 39%

Aspect: solide jaune

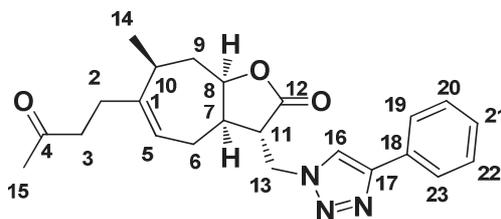
Point de fusion: 82-85 °C

$[\alpha]_D^{20}$ -26.4 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 5.44 (ddd, *J* = 9.5, 3.4, 1.6 Hz, 1H, H-5), 4.65 (dt, *J* = 9.5, 6.4 Hz, 1H, H-8), 3.72 (dd, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H, H-13a), 3.45 (dd, *J* = 12.9, 9.0 Hz, 1H, H-13b), 2.96 (td, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1H, H-7), 2.79 (dddd, *J* = 11.9, 9.2, 6.6, 2.7 Hz, 1H, H-11), 2.63 – 2.16 (m, 5H, H-3, H-2, H-10,), 2.13 (s, 3H, H-15), 2.11 – 2.01 (m, 2H, H-9), 1.98 – 1.82 (m, 2H, H-6), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 208.4 (C, C-4), 175.6 (C, C-12), 144.8 (C, C-1), 122.3 (CH, C-5), 81.3 (CH, C-8), 47.7 (CH₂, C-13), 44.5 (CH, C-7), 42.9 (CH₂, C-3), 41.1 (CH, C-11), 36.8 (CH₂, C-9), 33.2 (CH, C-10), 31.2 (CH₂, C-2), 30.2 (CH₃, C-15), 22.0 (CH₂, C-6), 21.5 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₂₂N₃O₃: 292.1652, masse mesurée: 292.1655.

(11*S*)-13-(4-Phényl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-18]

$C_{23}H_{27}N_3O_3$
MM: 393.48 g/mol

Le produit **III-18** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (78 mg, 0.26 mmol) de la tomentosine, (53 mg, 0.26 mmol) d'ascorbate de sodium, (4 mg, 0.03 mmol) de sulfate de cuivre, (20 μ l, 0.13 mmol) de TMEDA et (88 μ l, 0.80 mmol) de phénylacétylène. Le produit désiré (83 mg, 0.21 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 81%

Aspect: Huile incolore

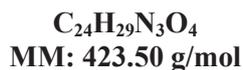
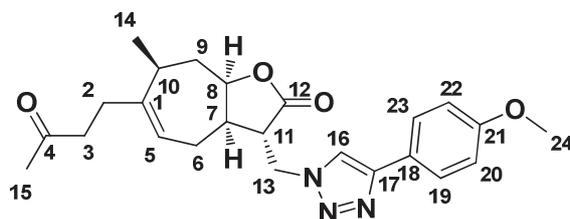
$[\alpha]_D^{20} +82.6$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.87 (s, 1H, H-16), 7.84 – 7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 – 7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 5.27 (ddt, $J = 8.6, 5.6, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 4.79 – 4.68 (m, 2H, H-13), 4.38 (ddd, $J = 12.2, 8.5, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 2.78 (dt, $J = 11.2, 4.6$ Hz, 1H, H-11), 2.58 – 2.12 (m, 8H, H-3, H-2, H-7, H-6, H-10), 2.11 (s, 3H, H-15), 1.95- 1.83 (m, 2H, H-9), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.2 (C, C-4), 176.0 (C, C-12), 148.7 (C, C-17), 145.1 (C, C-1), 130.5 (C, C-18), 129.2 (2 CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 126.0 (2 CH_{Ar}), 120.9 (CH, C-16), 119.2 (CH, C-5), 80.1 (CH, C-8), 47.9 (CH_2 , C-13), 46.0 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 39.7 (CH, C-7), 35.7 (CH, C-10), 35.5 (CH_2 , C-9), 30.2 (CH_2 , C-2) 30.2 (CH_3 , C-15), 25.9 (CH_2 , C-6), 20.7 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{23}H_{28}N_3O_3$: 394.2121, masse mesurée: 394.2125.

(11*S*)-13-(4-Méthoxyphényl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-19]



Le produit **III-21** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (252 mg, 0.86 mmol) de la tomentosine, (172 mg, 0.86 mmol) d'ascorbate de sodium, (14 mg, 0.09 mmol) de sulfate de cuivre, (46 μ l, 0.43 mmol) de TMEDA et (342 mg, 2.58 mmol) de 4-éthynylanisole. Le produit désiré (313 mg, 0.74 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 86%

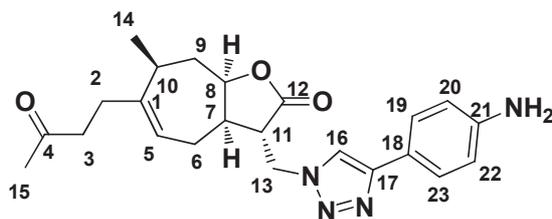
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +16.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.77 (s, 1H, H-16), 7.76 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 6.98 – 6.93 (m, 2H, H_{Ar}), 5.31 – 5.25 (m, 1H, H-5), 4.79 – 4.68 (m, 2H, H-13), 4.39 (ddd, *J* = 12.3, 8.6, 2.4 Hz, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H, O-CH₃), 2.77 (dt, *J* = 11.2, 4.5 Hz, 1H, H-11), 2.58 – 2.13 (m, 8H, H-3, H-2, H-7, H-6, H-10), 2.12 (s, 3H, H-15), 1.97-1.84 (m, 2H, H-9), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.2 (C, C-4), 176.1 (C, C-12), 160.1 (C, C-21), 148.6 (C, C-17), 145.2 (C, C-1), 127.4 (2 CH_{Ar}), 123.2 (C, C-18), 120.0 (CH, C-16), 119.2 (CH, C-5), 114.6 (2 CH_{Ar}), 80.1 (CH, C-8), 55.7 (CH₃, O-CH₃), 47.9 (CH₂, C-13), 46.1 (CH, C-11), 42.8 (CH₂, C-3), 39.7 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.6 (CH₂, C-9), 30.3 (CH₂, C-2), 30.3 (CH₃, C-15), 26.01 (CH₂, C-6), 20.8 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₄H₃₀N₃O₄: 424.2228, masse mesurée: 424.2230.

(11S)-13-(4-Aminophényl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-20]

$C_{23}H_{28}N_4O_3$
MM: 408.49 g/mol

Le produit **III-19** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (125 mg, 0.43 mmol) de la tomentosine, (85 mg, 0.43 mmol) d'ascorbate de sodium, (7 mg, 0.04 mmol) de sulfate de cuivre, (32 μ l, 0.21 mmol) de TMEDA et (228 mg, 1.29 mmol) de 4-éthynylaniline. Le produit (125 mg, 0.30 mmol) désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 3/7).

Rendement: 70%

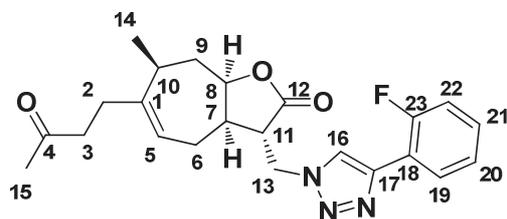
Aspect: Huile marron claire

$[\alpha]_D^{20} +48.0$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.71 (s, 1H, H-16), 7.64 – 7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 6.75 – 6.69 (m, 2H, H_{Ar}), 5.31 – 5.23 (m, 1H, H-5), 4.78 – 4.65 (m, 2H, H-13), 4.38 (ddd, $J = 12.3, 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 3.80 (s, 2H, NH_2), 2.76 (dt, $J = 11.2, 4.6$ Hz, 1H, H-11), 2.57 – 2.13 (m, 8H, H-3, H-2, H-7, H-6, H-10), 2.12 (s, 3H, H-15), 1.96- 1.84 (m, 2H, H-9), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.2 (C, C-4), 176.1 (C, C-12), 149.1 (C, C-17), 147.0 (C, C-21), 145.1 (C, C-1), 127.3 (2 CH_{Ar}), 121.0 (C, C-18), 119.5 (CH, C-16), 119.3 (CH, C-5), 115.5 (2 CH_{Ar}), 80.1 (CH, C-8), 47.9 (CH_2 , C-13), 46.1 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 39.7 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.6 (CH_2 , C-9), 30.3 (CH_2 , C-2), 30.3 (CH_3 , C-15), 26.0 (CH_2 , C-6), 20.8 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{23}H_{29}N_4O_3$: 409.2232, masse mesurée: 409.2234.

(11S)-13-(2-Fluorophényl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-21]

$C_{23}H_{26}FN_3O_3$
MM: 411.47 g/mol

Le produit **III-20** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (202 mg, 0.69 mmol) de la tomentosine, (137 mg, 0.69 mmol) d'ascorbate de sodium, (11 mg, 0.07 mmol) de sulfate de cuivre, (52 μ l, 0.34 mmol) de TMEDA et (0.23 ml, 2.07 mmol) de 1-éthynyl-2-fluorobenzène. Le produit désiré (215 mg, 0.52 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 76%

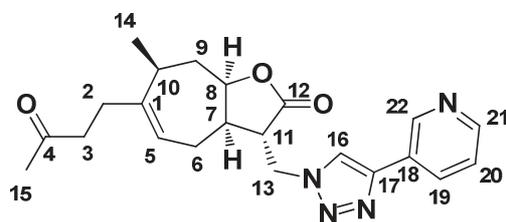
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +66.1$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.27 (td, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H, H-16), 8.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 – 7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 7.14 (ddd, $J = 11.1, 8.1, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.31 – 5.24 (m, 1H, H-5), 4.84 – 4.70 (m, 2H, H-13), 4.43 (ddd, $J = 12.2, 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 2.83 (ddd, $J = 11.1, 5.4, 4.5$ Hz, 1H, H-11), 2.66 – 2.14 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.13 (s, 3H, H-15), 2.09 – 1.86 (m, 3H, H-9, H-10), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.2 (C, C-4), 175.8 (C, C-12), 159.6 (d, $J = 248.5$ Hz, C, C-23), 145.2 (C, C-1), 142.2 (d, $J = 2.5$ Hz, C, C-17), 129.9 (d, $J = 8.5$ Hz, CH_{Ar}), 128.1 (d, $J = 3.5$ Hz, CH_{Ar}), 124.9 (d, $J = 3.4$ Hz, CH, C-16), 124.0 (d, $J = 12.7$ Hz, CH_{Ar}), 119.2 (CH, C-10), 118.6 (d, $J = 12.9$ Hz, C, C-18), 116.1 (d, $J = 21.6$ Hz, CH_{Ar}), 80.0 (CH, C-8), 48.4 (CH_2 , C-13), 46.0 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 40.3 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.6 (CH_2 , C-9), 30.3 (CH_2 , C-2), 30.3 (CH_3 , C-15), 26.1 (CH_2 , C-6), 20.8 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{23}H_{27}FN_3O_3$: 412.2028, masse mesurée: 412.2030.

(11S)-13-(4-Pyridin-3-yl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-22]

$C_{22}H_{26}N_4O_3$
MM: 394.47 g/mol

Le produit **III-22** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (331 mg, 1.13 mmol) de la tomentosine, (225 mg, 1.13 mmol) d'ascorbate de sodium, (18 mg, 0.11 mmol) de sulfate de cuivre, (85 μ l, 0.56 mmol) de TMEDA et (351 mg, 3.39 mmol) de 3-éthynylpyridine. Le produit désiré (250 mg, 0.63 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 2/8).

Rendement: 56%

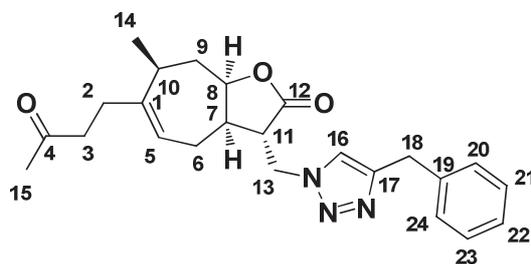
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20}$ -24.6 (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.01 – 8.96 (m, 1H, H-22), 8.52 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 1H, H-21), 8.10 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.97 (s, 1H, H-16), 7.31 (ddd, $J = 7.9, 4.8, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.27 – 5.21 (m, 1H, H-5), 4.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, H-13), 4.37 (ddd, $J = 12.3, 8.6, 2.5$ Hz, 1H, H-8), 2.79 (dt, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H, H-11), 2.58 – 2.08 (m, 8H, H-3, H-2, H-7, H-6, H-10), 2.07 (s, 3H, H-15), 1.95 – 1.75 (m, 2H, H-9), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.1 (C, C-4), 175.9 (C, C-12), 149.6 (CH_{Ar}), 147.3 (CH_{Ar}), 145.5 (C, C-17), 145.1 (C, C-1), 133.2 (CH_{Ar}), 126.6 (C, C-18), 123.9 (CH, C-16), 121.5 (CH_{Ar}), 119.0 (CH, C-5), 80.0 (CH, C-8), 48.0 (CH_2 , C-13), 45.8 (CH, C-11), 42.6 (CH_2 , C-3), 39.7 (CH, C-7), 35.6 (CH, C-10), 35.3 (CH_2 , C-9), 30.2 (CH_2 , C-2), 30.1 (CH_3 , C-15), 25.8 (CH_2 , C-6), 20.6 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{22}H_{27}N_4O_3$: 395.2075, masse mesurée: 395.2077.

(11*S*)-13-(4-Benzyl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-23]

$C_{24}H_{29}N_3O_3$
MM: 407.51 /mol

Le produit **III-23** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (326 mg, 1.12 mmol) de la tomentosine, (222 mg, 1.12 mmol) d'ascorbate de sodium, (18 mg, 0.11 mmol) de sulfate de cuivre, (84 μ l, 0.56 mmol) de TMEDA et (0.41 ml, 3.36 mmol) de 3-phényl-1-propyne. Le produit désiré (387 mg, 0.95 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 85 %

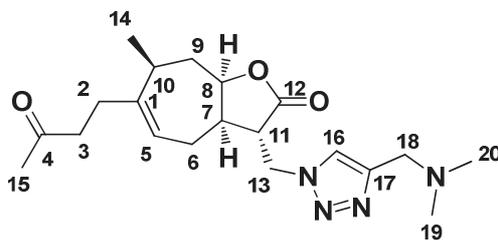
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20} +54.2$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.33 – 7.19 (m, 6H, H-16, H_{Ar}), 5.31 – 5.22 (m, 1H, H-5), 4.70 – 4.55 (m, 2H, H-13), 4.38 (ddd, $J = 12.1, 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 4.12 – 4.01 (m, 2H, H-18), 2.73 (dt, $J = 11.1, 4.8$ Hz, 1H, H-11), 2.59 – 2.15 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.14 (s, 3H, H-15), 2.04 – 1.92 (m, 2H, H-9), 1.83 (ddd, $J = 13.7, 12.2, 10.9$ Hz, 1H, H-10), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.2 (C, C-4), 175.9 (C, C-12), 148.4 (C, C-17), 145.0 (C, C-1), 139.1 (C, C-19), 128.9 (4 CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 122.8 (CH, C-16), 119.2 (CH, C-5), 80.0 (CH, C-8), 48.0 (CH_2 , C-13), 45.9 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 40.0 (CH, C-7), 35.7 (CH, C-10), 35.5 (CH_2 , C-9), 32.4 (CH_2 , C-18), 30.3 (CH_2 , C-2), 30.2 (CH_3 , C-15), 25.9 (CH_2 , C-6), 20.7 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{24}H_{30}N_3O_3$: 408.2279, masse mesurée: 408.2281.

(11*S*)-13-(4-Diméthylamino)méthyltriazol-11,13-dihydrotomentosine [III-24]

$C_{20}H_{30}N_4O_3$
MM: 374.48 g/mol

Le produit **III-24** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (249 mg, 0.85 mmol) de la tomentosine, (170 mg, 0.85 mmol) d'ascorbate de sodium, (14 mg, 0.09 mmol) de sulfate de cuivre, (65 μ l, 0.42 mmol) de TMEDA et (0.27 ml, 2.55 mmol) de 3-diméthylamino-1-propyne. Le produit désiré (232 mg, 0.62 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 3/7).

Rendement: 73%

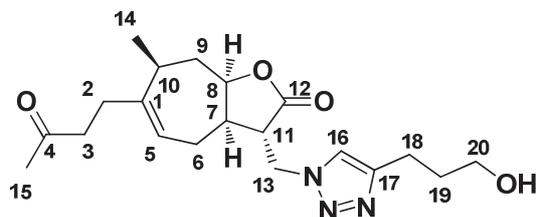
Aspect: Huile jaunâtre

$[\alpha]_D^{20} +17.5$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.50 (s, 1H, H-16), 5.14 (ddt, $J = 7.1, 5.6, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 4.65 – 4.50 (m, 2H, H-13), 4.28 (ddd, $J = 11.5, 8.5, 2.6$ Hz, 1H, H-8), 3.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H-18), 2.70 (dt, $J = 11.3, 5.0$ Hz, 1H, H-11), 2.48 – 2.16 (m, 5H, H-3, H-7, H-6), 2.14 (s, 6H, H-19, H-20), 2.12 – 2.04 (m, 2H, H-2), 2.02 (s, 3H, H-15), 1.89 – 1.69 (m, 3H, H-9, H-10), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.0 (C, C-4), 175.7 (C, C-12), 145.7 (C, C-1), 144.8 (C, C-17), 123.6 (CH, C-16), 119.1 (CH, C-5), 79.7 (CH, C-8), 54.2 (CH_2 , C-13), 48.0 (CH_2 , C-18), 45.6 (CH, C-11), 45.1 (2 CH_3 , C-19, C-20), 42.5 (CH_2 , C-3), 39.9 (CH, C-7), 35.5 (CH, C-10), 35.3 (CH_2 , C-9), 30.1 (CH_2 , C-2), 30.0 (CH_3 , C-15), 25.7 (CH_2 , C-6), 20.5 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{20}H_{31}N_4O_3$: 375.2390, masse mesurée: 375.2390.

(11S)-13-(4-(3-Hydroxypropyl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-25]

$C_{20}H_{29}N_3O_4$
MM: 375.46 g/mol

Le produit **III-25** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (163 mg, 0.56 mmol) de la tomentosine, (111 mg, 0.56 mmol) d'ascorbate de sodium, (9 mg, 0.05 mmol) de sulfate de cuivre, (42 μ l, 0.28 mmol) de TMEDA et (0.15 ml, 1.68 mmol) de 4-pentyn-1-ol. Le produit désiré (185 mg, 0.49 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 4/6).

Rendement: 88%

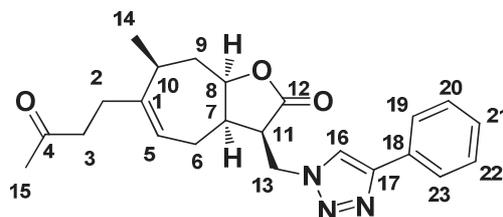
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20} +9.5$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.41 (s, 1H, H-16), 5.29 – 5.22 (m, 1H, H-5), 4.70 – 4.58 (m, 2H, H-13), 4.37 (ddd, $J = 12.3, 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 3.67 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-20), 2.83 – 2.69 (m, 3H, H-3, H-11), 2.65 – 2.13 (m, 7H, H-18, H-2, H-7, H-6), 2.11 (s, 3H, H-15), 2.03 (ddd, $J = 14.0, 8.7, 4.9$ Hz, 1H, H-10), 1.98 – 1.76 (m, 4H, H-9, H-19), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.3 (C, C-4), 176.0 (C, C-12), 148.5 (C, C-17) 145.0 (C, C-1), 122.3 (CH, C-16), 119.2 (CH, C-5), 80.0 (CH, C-8), 62.1 (CH_2 , C-20), 47.8 (CH_2 , C-13), 46.0 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 39.8 (CH, C-7), 35.7 (CH, C-10), 35.5 (CH_2 , C-9), 32.1 (CH_2 , C-19), 30.3 (CH_2 , C-2), 30.2 (CH_3 , C-15), 25.9 (CH_2 , C-6), 22.4 (CH_2 , C-18), 20.7 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{20}H_{30}N_3O_4$: 376.2230, masse mesurée: 376.2230.

(11*R*)-13-(4-Phényl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-26]

$C_{23}H_{27}N_3O_3$
MM: 393.48 g/mol

Le produit **III-26** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (70 mg, 0.24 mmol) de la tomentosine, (48 mg, 0.24 mmol) d'ascorbate de sodium, (4 mg, 24 μ mol) de sulfate de cuivre, (18 μ l, 0.12 mmol) de TMEDA et (79 μ l, 0.72 mmol) de phénylacétylène. Le produit désiré (74 mg, 0.19 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 79%

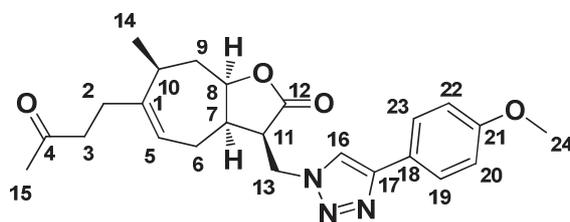
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20}$ -23.5 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.87 (s, 1H, H-16), 7.85 – 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37 – 7.31 (m, 1H, H-21), 5.29 (q, *J* = 2.3, 1.7 Hz, 1H, H-5), 4.80 – 4.70 (m, 2H, H-13), 4.39 (ddd, *J* = 12.2, 8.6, 2.4 Hz, 1H, H-8), 2.78 (dt, *J* = 11.2, 4.5 Hz, 1H, H-11), 2.59 – 2.14 (m, 8H, H-3, H-2, H-7, H-6, H-10), 2.12 (s, 3H, H-15), 1.97- 1.84 (m, 2H, H-9), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.2 (C, C-4), 176.1 (C, C-12), 148.7 (C, C-17), 145.2 (C, C-1), 130.5 (C, C-18), 129.2 (2 CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 126.1 (2 CH_{Ar}), 120.9 (CH, C-16), 119.2 (CH, C-5), 80.1 (CH, C-8), 47.9 (CH₂, C-13), 46.1 (CH, C-11), 42.8 (CH₂, C-3), 39.7 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.5 (CH₂, C-9), 30.3 (CH₂, C-2), 30.3 (CH₃, C-15), 26.0 (CH₂, C-6), 20.8 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₈N₃O₃: 394.2123, masse mesurée: 394.2125.

(11*R*)-13-(4-Méthoxyphényl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-27]

$C_{24}H_{29}N_3O_4$
MM: 423.50 g/mol

Le produit **III-29** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (179 mg, 0.61 mmol) de la tomentosine, (122 mg, 0.61 mmol) d'ascorbate de sodium, (10 mg, 61.4 μ mol) de sulfate de cuivre, (46 μ l, 0.3 mmol) de TMEDA et (243 mg, 1.83 mmol) de 4-éthynylanisole. Le produit désiré (211 mg, 0.50 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 82%

Aspect: Huile incolore

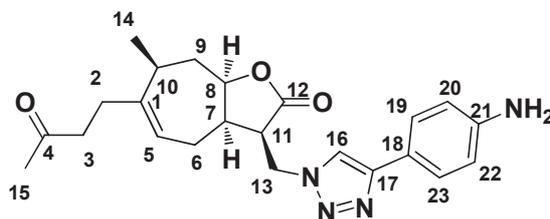
$[\alpha]_D^{20} +45.2$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.77 (s, 1H, H-16), 7.76 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 6.98 – 6.92 (m, 2H, H_{Ar}), 5.31 – 5.24 (m, 1H, H-5), 4.79 – 4.68 (m, 2H, H-13), 4.38 (ddd, $J = 12.3, 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 3.85 – 3.81 (m, 3H, O- CH_3), 2.77 (dt, $J = 11.3, 4.5$ Hz, 1H, H-11), 2.58 – 2.13 (m, 8H, H-3, H-2, H-7, H-6, H-10), 2.12 (s, 3H, H-15), 1.96- 1.84 (m, 2H, H-9), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.2 (C, C-4), 176.1 (C, C-12), 160.1 (C, C-21), 148.6 (C, C-17), 145.1 (C, C-1), 127.4 (2 CH_{Ar}), 123.2 (C, C-18), 120.0 (CH, C-16), 119.2 (CH, C-5), 114.6 (2 CH_{Ar}), 80.1 (CH, C-8), 55.6 (CH_3 , O- CH_3), 47.9 (CH_2 , C-13), 46.1 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 39.7 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.5 (CH_2 , C-9), 30.3 (CH_2 , C-2), 30.3 (CH_3 , C-15), 26.0 (CH_2 , C-6), 20.8 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{24}H_{30}N_3O_4$: 424.2227, masse mesurée: 424.2230.

(11*R*)-13-(4-Aminophényl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-28]



$C_{23}H_{28}N_4O_3$
MM: 408.49 g/mol

Le produit **III-27** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (121 mg, 0.41 mmol) de la tomentosine, (82 mg, 0.41 mmol) d'ascorbate de sodium, (7 mg, 0.04 mmol) de sulfate de cuivre, (31 μ l, 0.20 mmol) de TMEDA et (220 mg, 1.23 mmol) de 4-éthynylaniline. Le produit désiré (122 mg, 0.30 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 3/7).

Rendement: 73%

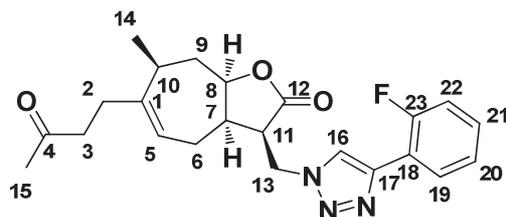
Aspect: Huile marron claire

$[\alpha]_D^{20} +63.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.71 (s, 1H, H-16), 7.64 – 7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 6.75 – 6.69 (m, 2H, H_{Ar}), 5.31 – 5.24 (m, 1H, H-5), 4.77 – 4.66 (m, 2H, H-13), 4.38 (ddd, J = 12.2, 8.6, 2.4 Hz, 1H, H-8), 3.79 (d, J = 13.8 Hz, 2H, NH_2), 2.76 (dt, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H, H-11), 2.57 – 2.13 (m, 8H, H-3, H-2, H-7, H-6, H-10), 2.12 (s, 3H, H-15), 1.96- 1.84 (m, 2H, H-9), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.2 (C, C-4), 176.1 (C, C-12), 149.1 (C, C-17), 147.0 (C, C-21), 145.1 (C, C-1), 127.3 (2 CH_{Ar}), 121.0 (C, C-18), 119.5 (CH, C-16), 119.3 (CH, C-5), 115.5 (2 CH_{Ar}), 80.1 (CH, C-8), 47.9 (CH_2 , C-13), 46.1 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 39.7 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.6 (CH_2 , C-9), 30.3 (CH_2 , C-2), 30.3 (CH_3 , C-15), 26.0 (CH_2 , C-6), 20.8 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{23}H_{29}N_4O_3$: 409.2231, masse mesurée: 409.2234.

(11R)-13-(2-Fluorophényl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-29]

C₂₃H₂₆FN₃O₃
MM: 411.47 g/mol

Le produit **III-28** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (100 mg, 0.34 mmol) de la tomentosine, (68 mg, 0.34 mmol) d'ascorbate de sodium, (5 mg, 0.03 mmol) de sulfate de cuivre, (26 μ l, 0.17 mmol) de TMEDA et (0.11 ml, 1.02 mmol) de 1-éthynyl-2-fluorobenzène. Le produit désiré (99 mg, 0.24 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 70%

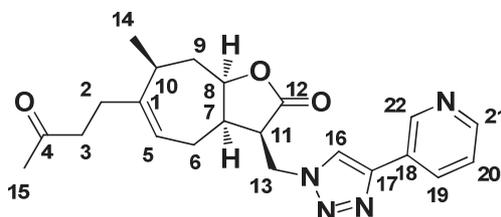
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ -31.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.27 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H, H-16), 8.09 – 8.00 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36 – 7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 7.14 (ddd, *J* = 11.1, 8.1, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.30 – 5.24 (m, 1H, H-5), 4.84 – 4.70 (m, 2H, H-13), 4.43 (ddd, *J* = 12.2, 8.6, 2.4 Hz, 1H, H-8), 2.83 (dt, *J* = 11.2, 5.0 Hz, 1H, H-11), 2.65 – 2.14 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.13 (s, 3H, H-15), 2.09 – 1.86 (m, 3H, H-9, H-10), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.2 (C, C-4), 175.8 (C, C-12), 159.6 (d, *J* = 248.5 Hz, C, C-23), 145.2 (C, C-1), 142.2 (d, *J* = 2.6 Hz, C, C-17), 129.9 (d, *J* = 8.5 Hz, CH_{Ar}), 128.1 (d, *J* = 3.4 Hz, CH_{Ar}), 124.9 (d, *J* = 3.3 Hz, CH, C-16), 124.0 (d, *J* = 12.7 Hz, CH_{Ar}), 119.2 (CH, C-5), 118.6 (d, *J* = 12.8 Hz, C, C-18), 116.1 (d, *J* = 21.7 Hz, CH_{Ar}), 80.1 (CH, C-8), 48.4 (CH₂, C-13), 46.0 (CH, C-11), 42.8 (CH₂, C-3), 40.3 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.6 (CH₂, C-9), 30.3 (CH₂, C-2), 30.3 (CH₃, C-15), 26.1 (CH₂, C-6), 20.8 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₇FN₃O₃: 412.2025, masse mesurée: 412.2030.

(11*R*)-13-(4-Pyridin-3-yl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-30]

$C_{22}H_{26}N_4O_3$
MM: 394.47 g/mol

Le produit **III-30** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (104 mg, 0.35 mmol) de la tomentosine, (71 mg, 0.35 mmol) d'ascorbate de sodium, (6 mg, 0.03 mmol) de sulfate de cuivre, (27 μ l, 0.17 mmol) de TMEDA et (110 mg, 1.05 mmol) de 2-éthynylpyridine. Le produit désiré (82 mg, 0.21 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 2/8).

Rendement: 60%

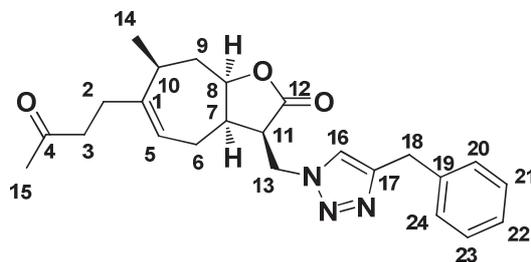
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20}$ -54.9 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.03 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H, H-22), 8.58 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H, H-21), 8.15 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.97 (s, 1H, H-16), 7.36 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.32 – 5.26 (m, 1H, H-5), 4.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, H-13), 4.41 (ddd, *J* = 12.4, 8.6, 2.4 Hz, 1H, H-8), 2.80 (dt, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H, H-11), 2.61 – 2.14 (m, 8H, H-3, H-2, H-7, H-6, H-10), 2.12 (s, 3H, H-15), 1.98- 1.85 (m, 2H, H-9), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.2 (C, C-4), 176.0 (C, C-12), 149.8 (CH_{Ar}), 147.5 (CH_{Ar}), 145.7 (C, C-17), 145.3 (C, C-1), 133.3 (CH_{Ar}), 126.7 (C, C-18), 124.0 (CH, C-16), 121.5 (CH_{Ar}), 119.1 (CH, C-5), 80.1 (CH, C-8), 48.0 (CH₂, C-13), 46.0 (CH, C-11), 42.8 (CH₂, C-3), 39.7 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.5 (CH₂, C-9), 30.3 (CH₂, C-2), 30.3 (CH₃, C-15), 26.0 (CH₂, C-6), 20.8 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₇N₄O₃: 395.2075, masse mesurée: 395.2077.

(11R)-13-(4-Benzyl)triazol-11,13-dihydrotomentosine [III-31]

$C_{24}H_{29}N_3O_3$
MM: 407.51 /mol

Le produit **III-31** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (183 mg, 0.62 mmol) de la tomentosine, (125 mg, 0.62 mmol) d'ascorbate de sodium, (10 mg, 0.06 mmol) de sulfate de cuivre, (48 μ l, 0.31 mmol) de TMEDA et (0.23 ml, 1.86 mmol) de 3-phényl-1-propyne. Le produit désiré (207 mg, 0.51 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 82%

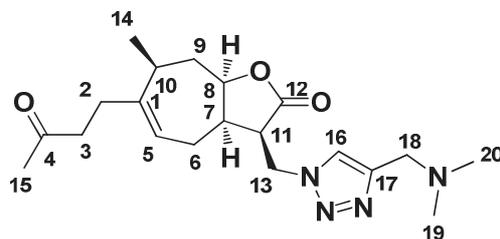
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20}$ -71.9 (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.32 – 7.19 (m, 6H, H-16, H_{Ar}), 5.30 – 5.22 (m, 1H, H-5), 4.69 – 4.55 (m, 2H, H-13), 4.38 (ddd, $J = 12.2, 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 4.13 – 4.00 (m, 2H, H-18), 2.71 (dt, $J = 11.1, 4.8$ Hz, 1H, H-11), 2.57 – 2.15 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.06 – 1.91 (m, 2H, H-9), 1.83 (ddd, $J = 13.7, 12.2, 10.9$ Hz, 1H, H-10), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.2 (C, C-4), 175.9 (C, C-12), 148.6 (C, C-17), 145.1 (C, C-1), 139.2 (C, C-19), 129.0 (4 CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 122.8 (CH, C-16), 119.3 (CH, C-5), 80.0 (CH, C-8), 48.0 (CH_2 , C-13), 46.0 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 40.0 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.6 (CH_2 , C-9), 32.5 (CH_2 , C-18), 30.3 (CH_2 , C-2), 30.3 (CH_3 , C-15), 26.0 (CH_2 , C-6), 20.8 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{24}H_{30}N_3O_3$: 408.2279, masse mesurée: 408.2281.

(11*R*)-13-(4-Diméthylamino)méthyltriazol-11,13-dihydrotomentosine [III-32]

$C_{20}H_{30}N_4O_3$
MM: 374.48 g/mol

Le produit **III-32** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (173 mg, 0.59 mmol) de la tomentosine, (118 mg, 0.59 mmol) d'ascorbate de sodium, (10 mg, 0.06 mmol) de sulfate de cuivre, (45 μ l, 0.29 mmol) de TMEDA et (0.18 ml, 1.77 mmol) de 3-diméthylamino-1-propyne. Le produit désiré (168 mg, 0.45 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 3/7).

Rendement: 76%

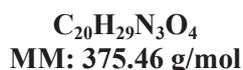
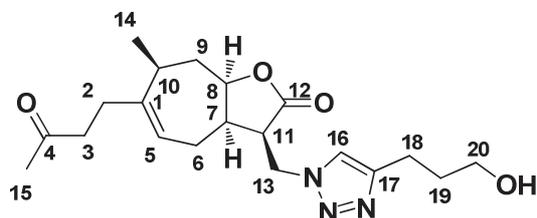
Aspect: Huile jaunâtre

$[\alpha]_D^{20} +36.1$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.54 (s, 1H, H-16), 5.25 – 5.18 (m, 1H, H-5), 4.65 (qdd, *J* = 14.3, 4.9, 1.7 Hz, 2H, H-13), 4.39 – 4.30 (m, 1H, H-8), 3.61 – 3.50 (m, 2H, H-18), 2.73 (dt, *J* = 11.0, 4.9 Hz, 1H, H-11), 2.54 – 2.23 (m, 5H, H-3, H-7, H-6), 2.21 (s, 6H, H-19, H-20), 2.15 (dd, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 2H, H-2), 2.10 (s, 3H, H-15), 1.94 (dddt, *J* = 18.4, 9.2, 4.6, 2.6 Hz, 2H, H-9), 1.80 (dddd, *J* = 13.7, 12.2, 11.0, 1.4 Hz, 1H, H-10), 1.08 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.1 (C, C-4), 175.8 (C, C-12), 146.0 (C, C-1), 145.0 (C, C-17), 123.8 (CH, C-16), 119.2 (CH, C-5), 80.0 (CH, C-8), 54.5 (CH_2 , C-13), 48.1 (CH_2 , C-18), 46.0 (CH, C-11), 45.4 (2 CH_3 , C-19, C-20), 42.7 (CH_2 , C-3), 40.0 (CH, C-7), 35.7 (CH, C-10), 35.5 (CH_2 , C-9), 30.2 (CH_2 , C-2), 30.2 (CH_3 , C-15), 25.9 (CH_2 , C-6), 20.7 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{20}H_{31}N_4O_3$: 375.2388, masse mesurée: 375.2390.

(11*R*)-13-(4-(3-Hydroxypropyl)triazol-11,13-dihydro)mentosine [III-33]

Le produit **III-33** est préparé selon la procédure générale **J** en utilisant (189 mg, 0.64 mmol) de la tomentosine, (129 mg, 0.64 mmol) d'ascorbate de sodium, (10 mg, 0.06 mmol) de sulfate de cuivre, (49 μl , 0.32 mmol) de TMEDA et (0.18 ml, 1.92 mmol) de 4-pentyn-1-ol. Le produit désiré (192 mg, 0.51 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 4/6).

Rendement: 80%

Aspect: Huile incolore

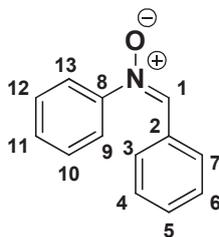
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -27.8 (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.41 (s, 1H, H-16), 5.30 – 5.24 (m, 1H, H-5), 4.71 – 4.60 (m, 2H, H-13), 4.37 (ddd, $J = 12.2, 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 3.69 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-20), 2.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-3), 2.72 (dt, $J = 11.2, 4.6$ Hz, 1H, H-11), 2.57 – 2.14 (m, 7H, H-18, H-2, H-7, H-6), 2.13 (s, 3H, H-15), 2.05 (ddd, $J = 14.0, 8.7, 4.9$ Hz, 1H, H-10), 1.99 – 1.77 (m, 4H, H-9, H-19), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : δ 208.3 (C, C-4), 176.1 (C, C-12), 148.5 (C, C-17), 145.1 (C, C-1), 122.3 (CH, C-16), 119.2 (CH, C-5), 80.1 (CH, C-8), 62.2 (CH_2 , C-20), 47.8 (CH_2 , C-13), 46.0 (CH, C-11), 42.8 (CH_2 , C-3), 39.8 (CH, C-7), 35.8 (CH, C-10), 35.6 (CH_2 , C-9), 32.1 (CH_2 , C-19), 30.3 (CH_2 , C-2), 30.2 (CH_3 , C-15), 26.0 (CH_2 , C-6), 22.5 (CH_2 , C-18), 20.8 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$: 376.2229, masse mesurée: 376.2230.

N-benzylideneaniline oxide [III-34]



C₁₃H₁₁NO
MM: 197.23 g/mol

Le produit **III-34** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (0.96 ml, 9.50 mmol) de benzaldéhyde. Le produit désiré (1.12 g, 5.70 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3).

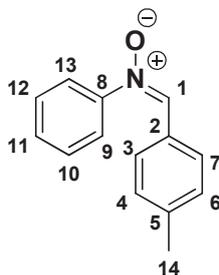
Rendement: 60%

Aspect: Solide beige

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.45 – 8.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.91 (s, 1H, H-1), 7.82 – 7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 – 7.39 (m, 6H, H_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 149.1 (C, C-8), 134.6 (CH, C-1), 131.0 (CH_{Ar}), 130.7 (C, C-2), 130.0 (CH_{Ar}), 129.2 (2 CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 121.8 (2 CH_{Ar}) ppm.

***N*-(4-méthylbenzylidène)aniline oxide [III-35]**



C₁₄H₁₃NO
MM: 211.26 g/mol

Le produit **III-35** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (1.12 ml, 9.50 mmol) de 4-méthylbenzaldéhyde. Le produit désiré (1.3 g, 6.17 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3).

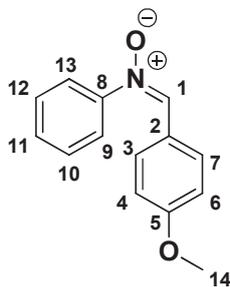
Rendement: 65%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 7.80 – 7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41 (dd, *J* = 5.0, 2.3 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.30 – 7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 2.37 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 149.1 (C, C-5), 141.6 (C, C-8), 134.7 (CH, C-1), 129.8 (CH_{Ar}), 129.4 (2 CH_{Ar}), 129.2 (2 CH_{Ar}), 129.2 (2 CH_{Ar}), 128.1 (C, C-2), 121.8 (2 CH_{Ar}), 21.8 (CH₃, C-14) ppm.

***N*-(4-methoxybenzylidene)aniline oxide [III-36]**



C₁₄H₁₃NO₂
MM: 227.26 g/mol

Le produit **III-36** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (1.15 ml, 9.50 mmol) de *p*-anisaldéhyde. Le produit désiré (1.33 g, 5.89 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3).

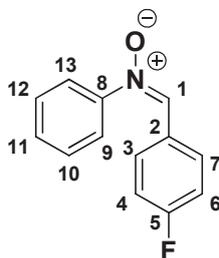
Rendement: 62%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85 (s, 1H, H-1), 7.80 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46 (q, *J* = 7.5, 6.9 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.88 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.7 (C, C-5), 149.1 (C, C-8), 134.3 (CH, C-1), 131.3 (2 CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.2 (2 CH_{Ar}), 123.9 (C, C-2), 121.8 (2 CH_{Ar}), 114.2 (2 CH_{Ar}), 55.6 (CH₃, C-14) ppm.

***N*-(4-fluorobenzylidene)aniline oxide [III-37]**



C₁₃H₁₀FNO
MM: 215.22 g/mol

Le produit **III-37** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (1.02 ml, 9.50 mmol) de 4-fluorobenzaldéhyde. Le produit désiré (1.39 g, 6.46 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3).

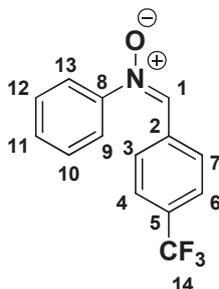
Rendement: 68%

Aspect: Solide beige

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.52 – 8.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.91 (s, 1H, H-1), 7.83 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57 – 7.44 (m, 3H, H_{Ar}), 7.23 – 7.11 (m, 2H, H_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 163.8 (d, *J* = 253.8 Hz, C, C-5), 149.1 (C, C-8), 133.4 (CH, C-1), 131.3 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.3 (2 CH_{Ar}), 127.3 (d, *J* = 3.4 Hz, C, C-2), 121.8 (2 CH_{Ar}), 116.0 (d, *J* = 21.8 Hz, 2CH_{Ar}) ppm.

***N*-4-(trifluorométhyl)benzylidène)aniline oxide [III-38]**



C₁₄H₁₀F₃NO
MM: 265.23 g/mol

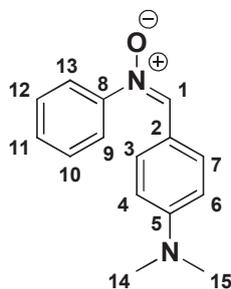
Le produit **III-38** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (1.3 ml, 9.50 mmol) de 4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde. Le produit désiré (1.5 g, 5.70 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 60%

Aspect: Solide beige

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.00 (s, 1H, H-1), 7.81 – 7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.56 – 7.46 (m, 3H, H_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 149.1 (C, C-8), 133.9 (C, C-2), 133.2 (CH, C-1), 132.0 (d, *J* = 32.7 Hz, C, C-5), 130.5 (CH_{Ar}), 129.4 (2 CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz, 2 CH_{Ar}), 123.9 (d, *J* = 272.3 Hz, C, C-14), 121.9 (2 CH_{Ar}) ppm.

***N*-4-(diméthylamino)benzylidène)aniline oxide [III-39]**

C₁₅H₁₆N₂O
MM: 240.30 g/mol

Le produit **III-39** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (1.43 g, 9.50 mmol) de 4(diméthylamino)benzaldéhyde. Le produit désiré (1.68 g, 7.0 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

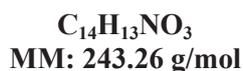
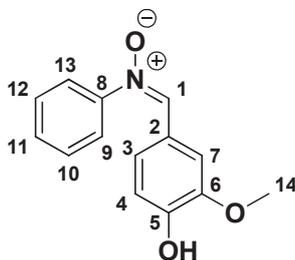
Rendement: 74%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.38 – 8.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.82 – 7.74 (m, 3H, 2H_{Ar}, H-1), 7.51 – 7.34 (m, 3H, H_{Ar}), 6.78 – 6.69 (m, 2H, H_{Ar}), 3.06 (s, 6H, H-14, H-15) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 152.0 (C, C-8), 149.0 (C, C-5), 134.9 (CH, C-1), 131.4 (2 CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 121.6 (2 CH_{Ar}), 119.0 (C, C-2), 111.4 (2 CH_{Ar}), 40.2 (2 CH₃, C-14, C-15) ppm.

***N*-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)aniline oxide [III-40]**



Le produit **III-40** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (1.44 g, 9.50 mmol) de vanilline. Le produit désiré (1.2 g, 4.94 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

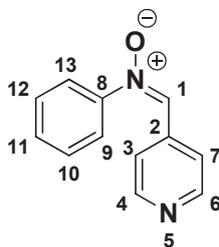
Rendement: 52%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 9.85 – 9.71 (s, 1H, OH), 8.46 – 8.34 (m, 2H, H_{Ar}, H-1), 7.92 (ddd, *J* = 8.3, 4.3, 1.8 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.65 – 7.45 (m, 3H, H_{Ar}), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.86 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 149.6 (C, C-8), 148.9 (C, C-5), 147.4 (C, C-6), 133.8 (CH, C-1), 129.8 (CH_{Ar}), 129.4 (2 CH_{Ar}), 124.3 (C, C-2), 123.4 (CH_{Ar}), 121.7 (2 CH_{Ar}), 115.8 (CH_{Ar}), 112.9 (CH_{Ar}), 56.0 (CH₃, C-14) ppm.

***N*-(pyridin-4-ylmethylene)aniline oxide [III-41]**



C₁₂H₁₀N₂O
MM: 198.22 g/mol

Le produit **III-41** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (0.91 ml, 9.50 mmol) de 4-pyridinecarboxaldéhyde. Le produit désiré (1 g, 5.13 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 2/8).

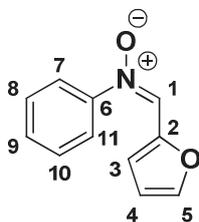
Rendement: 54%

Aspect: Solide beige

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.74 – 8.62 (m, 2H, H-4, H-6), 8.16 – 8.06 (m, 2H, H-3, H-7), 7.93 (s, 1H, H-1), 7.77 – 7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50 – 7.38 (m, 3H, H_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 150.6 (2 CH, C-4, C-6), 148.9 (C, C-8), 136.9 (C, C-2), 132.3 (CH, C-1), 130.7 (CH_{Ar}), 129.3 (2 CH, C-3, C-7), 121.7 (2 CH_{Ar}), 121.6 (2 CH_{Ar}) ppm.

***N*-(furan-2-ylmethylene)aniline oxide [III-42]**



C₁₁H₉NO₂
MM: 187.19 g/mol

Le produit **III-42** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (0.78 ml, 9.50 mmol) de 2-furaldéhyde. Le produit désiré (1.2 g, 6.65 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3).

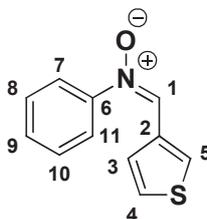
Rendement: 70%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.15 (s, 1H, H-1), 8.00 (dt, *J* = 3.5, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.86 – 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 – 7.38 (m, 3H, H_{Ar}, 2H_{fur}), 6.63 (ddd, *J* = 3.5, 1.8, 0.7 Hz, 1H, H_{fur}) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 147.7 (C, C-6), 147.4 (C, C-2) 144.7 (CH, C-1), 130.0 (CH_{Ar}), 129.3 (2 CH_{Ar}), 124.3 (CH_{fur}), 121.2 (2 CH_{Ar}), 116.6 (CH_{fur}), 112.8 (CH_{fur}) ppm.

***N*-(thiophen-3-ylmethylene)aniline oxide [III-43]**



C₁₁H₉NOS
MM: 203.26 g/mol

Le produit **III-43** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.50 mmol) de nitrobenzène, (1.86 g, 28.5 mmol) de zinc, (1.63 ml, 28.5 mmol) de l'acide acétique glacial et (0.83 ml, 9.50 mmol) de 3-thiophenylcarboxaldéhyde. Le produit désiré (1.3 g, 6.46 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3).

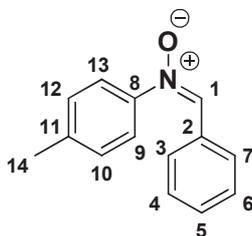
Rendement: 68%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 9.16 (dt, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.06 (s, 1H, H-1), 7.87 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 – 7.34 (m, 5H, H_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 148.3 (C, C-6), 131.7 (C, C-2), 130.0 (CH, C-1), 129.9 (CH_{thio}), 129.31 (2 CH_{Ar}), 129.2 (CH_{thio}), 128.2 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{thio}), 121.6 (2 CH_{Ar}) ppm.

***N*-benzylidene-4-methylaniline oxide [III-44]**



C₁₄H₁₃NO
MM: 211.26 g/mol

Le produit **III-44** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 g, 7.30 mmol) de 4-nitrotoluène, (1.43 g, 21.9 mmol) de zinc, (1.25 ml, 21.9 mmol) de l'acide acétique glacial et (0.74 ml, 7.30 mmol) de benzaldéhyde. Le produit désiré (1 g, 4.80 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3).

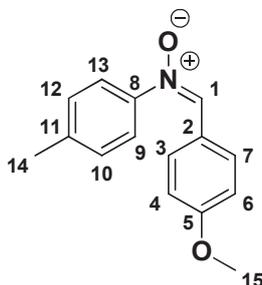
Rendement: 66%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.44 – 8.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.90 (s, 1H, H-1), 7.71 – 7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47 (dd, *J* = 5.1, 2.0 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.32 – 7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 2.42 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 147.0 (C, C-8), 140.3 (C, C-11), 134.2 (CH, C-1), 130.9 (CH_{Ar}), 129.8 (2 CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 128.8 (2 CH_{Ar}), 121.6 (2 CH_{Ar}), 21.3 (CH₃, C-14) ppm.

***N*-(4-methoxybenzylidene)-4-methylaniline oxide [III-45]**



C₁₅H₁₅NO₂
MM: 241.28 g/mol

Le produit **III-45** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 g, 7.30 mmol) de 4-nitrotoluène, (1.43 g, 21.9 mmol) de zinc, (1.25 ml, 21.9 mmol) de l'acide acétique glacial et (0.88 ml, 7.30 mmol) de *p*-anisaldéhyde. Le produit désiré (1.05 g, 4.38 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

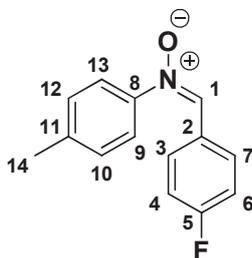
Rendement: 60%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85 (s, 1H, H-1), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.89 (s, 3H, H-15), 2.42 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.5 (C, C-5), 146.8 (C, C-8), 139.9 (C, C-11), 133.8 (CH, C-1), 131.2 (2 CH_{Ar}), 129.7 (2 CH_{Ar}), 124.0 (C, C-2), 121.5 (2 CH_{Ar}), 114.1 (2 CH_{Ar}), 55.5 (CH₃, C-15), 21.3 (CH₃, C-14) ppm.

***N*-(4-fluorobenzylidene)-4-methylaniline oxide [III-46]**



C₁₄H₁₂FNO
MM: 229.25 g/mol

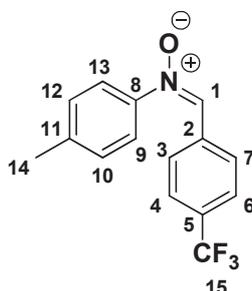
Le produit **III-46** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 g, 7.30 mmol) de 4-nitrotoluène, (1.43 g, 21.9 mmol) de zinc, (1.25 ml, 21.9 mmol) de l'acide acétique glacial et (0.78 ml, 7.30 mmol) de 4-fluorobenzaldéhyde. Le produit désiré (1.2 g, 5.25 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3).

Rendement: 72%

Aspect: Solide beige

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.49 – 8.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88 (s, 1H, H-1), 7.69 – 7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16 (td, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.42 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 163.7 (d, *J* = 253.5 Hz, C, C-5), 146.8 (C, C-8), 140.4 (C, C-11), 133.0 (CH, C-1), 131.4 (d, *J* = 8.4 Hz, 2CH_{Ar}), 129.8 (2 CH_{Ar}), 127.4 (d, *J* = 3.3 Hz, C, C-2), 121.6 (2 CH_{Ar}), 115.9 (d, *J* = 21.7 Hz, 2 CH_{Ar}), 21.3 (CH₃, C-14) ppm.

4-methyl-*N*-(4-(trifluorométhyl)benzylidène)aniline oxide [III-47]

C₁₅H₁₂F₃NO
MM: 279.26 g/mol

Le produit **III-47** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 g, 7.30 mmol) de 4-nitrotoluène, (1.43 g, 21.9 mmol) de zinc, (1.25 ml, 21.9 mmol) de l'acide acétique glacial et (1 ml, 7.30 mmol) de 4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde. Le produit désiré (1.12 g, 4.01 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

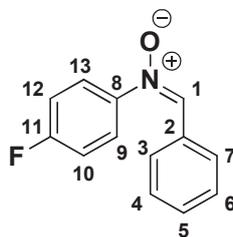
Rendement: 55%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.20 – 7.96 (m, 2H, H_{Ar}, H-1), 7.75 – 7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33 – 7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24 – 7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 2.43 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 157.8 (C, C-8), 146.8 (C, C-11), 140.9 (CH, C-1), 133.4 (d, *J* = 32.7 Hz, C, C-5), 132.1 (C, C-2), 131.7 (2 CH_{Ar}), 130.0 (2 CH_{Ar}), 129.2 (q, *J* = 3.8 Hz, 2 CH_{Ar}), 125.7 (d, *J* = 272.3 Hz, C, C-15), 122.3 (2 CH_{Ar}), 21.3 (CH₃, C-14) ppm.

***N*-benzylidene-4-fluoroaniline oxide [III-48]**



C₁₃H₁₀FNO
MM: 215.22 g/mol

Le produit **III-48** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.40 mmol) de 1-fluoro-4-nitrobenzène, (1.85 g, 28.2 mmol) de zinc, (1.62 ml, 28.2 mmol) de l'acide acétique glacial et (0.95 ml, 9.40 mmol) de benzaldéhyde. Le produit désiré (1.17 g, 5.45 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 7/3).

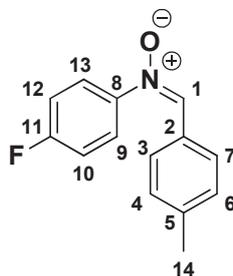
Rendement: 58%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.45 – 8.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88 (s, 1H, H-1), 7.84 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 7.22 – 7.10 (m, 2H, H_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 163.2 (d, *J* = 250.5 Hz, C, C-11), 145.5 (C, C-8), 134.7 (C, C-1), 131.2 (CH_{Ar}), 130.7 (C, C-2), 129.2 (2 CH_{Ar}), 128.8 (2 CH_{Ar}), 123.7 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 CH_{Ar}), 116.0 (d, *J* = 23.3 Hz, 2 CH_{Ar}) ppm.

4-fluoro-*N*-(4-méthylbenzylidène)aniline oxide [III-49]



C₁₄H₁₂FNO
MM: 229.25 g/mol

Le produit **III-49** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.40 mmol) de 1-fluoro-4-nitrobenzène, (1.85 g, 28.2 mmol) de zinc, (1.62 ml, 28.2 mmol) de l'acide acétique glacial et (1.11 ml, 9.40 mmol) de 4-méthylbenzaldéhyde. Le produit désiré (1.3 g, 5.73 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

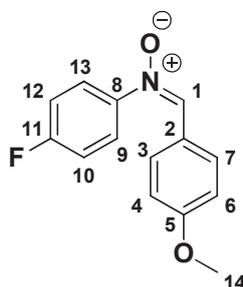
Rendement: 61%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.32 – 8.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.84 (s, 1H, H-1), 7.82 – 7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 – 7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 2.42 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 163.1 (d, *J* = 250.3 Hz, C, C-11), 145.4 (C, C-8), 141.9 (C, C-5), 134.7 (CH, C-1), 129.5 (2 CH_{Ar}), 129.2 (2 CH_{Ar}), 128.0 (C, C-2), 123.8 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 CH_{Ar}), 116.1 (d, *J* = 23.2 Hz, 2 CH_{Ar}), 21.9 (CH₃, C-14) ppm.

4-fluoro-*N*-(4-methoxybenzylidene)aniline oxide [III-50]



C₁₄H₁₂FNO₂
MM: 245.25 g/mol

Le produit **III-50** est préparé selon la procédure générale **K** en utilisant (1 ml, 9.40 mmol) de 1-fluoro-4-nitrobenzène, (1.85 g, 28.2 mmol) de zinc, (1.62 ml, 28.2 mmol) de l'acide acétique glacial et (1.14 ml, 9.40 mmol) de *p*-anisaldéhyde. Le produit désiré (1.3 g, 5.45 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

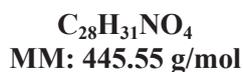
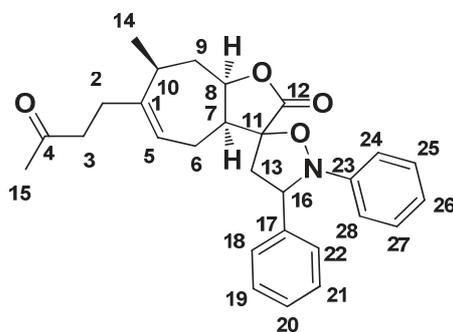
Rendement: 58%

Aspect: Solide marron

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.45 – 8.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88 – 7.72 (m, 3H, H_{Ar}, H-1), 7.23 – 6.92 (m, 4H, H_{Ar}), 3.88 (s, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 163.0 (d, *J* = 250.0 Hz, C, C-11), 161.8 (C, C-5), 145.3 (C, C-8), 134.3 (CH, C-1), 131.3 (2 CH_{Ar}), 123.7 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 CH_{Ar}), 123.7 (C, C-2), 116.1 (d, *J* = 23.2 Hz, 2 CH_{Ar}), 114.2 (2 CH_{Ar}), 55.5 (CH₃, C-14) ppm.

13-[(Phénylamine),phényl-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-51]



Le produit **III-52** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (70 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-34**. Le produit désiré (104 mg, 0.23 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 72%

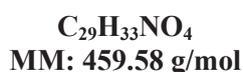
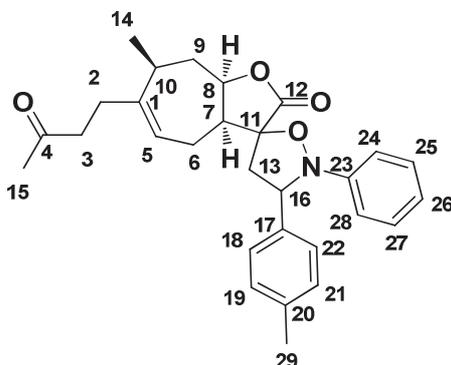
Aspect: Huile jaunâtre

$[\alpha]_D^{20} +45.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 – 7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 – 7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 7.21 – 7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 6.96 – 6.86 (m, 3H, H_{Ar}), 5.44 – 5.37 (m, 1H, H-5), 5.14 – 5.07 (m, 1H, H-8), 4.96 – 4.89 (m, 1H, H-16), 2.85 (td, *J* = 12.3, 11.0, 5.4 Hz, 2H, H-13), 2.60 – 2.17 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.13 – 2.07 (m, 1H, H-10), 1.92 (ddd, *J* = 19.2, 12.8, 7.4 Hz, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.2 (C, C- 4), 174.9 (C, C-12), 151.4 (C, C-23), 145.0 (C, C-1), 140.7 (C, C-17), 129.3 (2 CH_{Ar}), 128.9 (2 CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.9 (2 CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 121.4 (CH, C-5), 115.8 (2 CH_{Ar}), 85.6 (C, C-11), 80.0 (CH, C-8), 70.4 (CH, C-16), 46.0 (CH, C-7), 43.9 (CH₂, C-13), 42.9 (CH₂, C-3), 36.9 (CH₂, C-9), 33.4 (CH, C-10), 31.0 (CH₂, C-2), 30.3 (CH₃, C-15), 23.1 (CH₂, C-6), 21.4 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₈H₃₂NO₄: 446.2325, masse mesurée: 446.2325.

13-[(Phénylamine),(*p*-tolyl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-52]

Le produit **III-53** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (74 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-35**. Le produit désiré (104 mg, 0.22 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 69%

Aspect: Huile jaunâtre

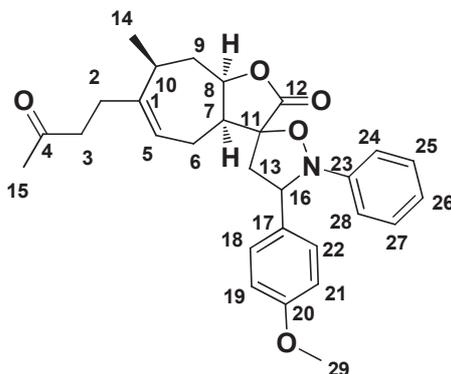
$[\alpha]_D^{20} +59.7$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.17 (ddd, $J = 13.8, 6.8, 2.7$ Hz, 4H, H_{Ar}), 6.96 – 6.87 (m, 3H, H_{Ar}), 5.42 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 5.06 (dd, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 1H, H-8), 4.91 (ddd, $J = 11.4, 6.5, 4.4$ Hz, 1H, H-16), 2.91 – 2.76 (m, 2H, H-13), 2.60 – 2.37 (m, 4H, H-3, H-6), 2.36 (s, 3H, H-29), 2.34 – 2.17 (m, 3H, H-2, H-7), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.13 – 2.06 (m, 1H, H-10), 1.93 (dt, $J = 14.5, 11.5$ Hz, 2H, H-9), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.0 (C, C-4), 174.8 (C, C-12), 151.3 (C, C-23), 144.7 (C, C-1), 137.8 (C, C-17), 137.4 (C, C-20), 129.8 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 126.7 (2 CH_{Ar}), 122.6 (CH_{Ar}), 121.1 (CH, C-5), 115.7 (2 CH_{Ar}), 85.3 (C, C-11), 79.7 (CH, C-8), 70.1 (CH, C-16), 45.8 (CH, C-7), 43.8 (CH_2 , C-13), 42.7 (CH_2 , C-3), 36.7 (CH_2 , C-9), 33.2 (CH, C-10), 30.8 (CH_2 , C-2), 30.1 (CH_3 , C-15), 22.9 (CH_2 , C-6), 21.2 (CH_3 , C-29), 21.2 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{29}H_{34}NO_4$: 460.2480, masse mesurée: 460.2482.

13-[(Phénylamine),(4-méthoxyphényl)-méthyl]-11,N-époxy-tomentosine [III-53]



$C_{29}H_{33}NO_5$
MM: 475.58 g/mol

Le produit **III-54** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (80 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-36**. Le produit désiré (104 mg, 0.22 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 68%

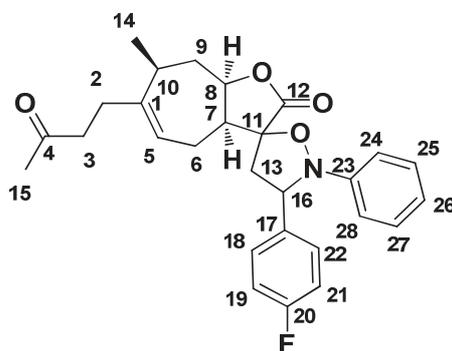
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20} +38.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.43 – 7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.97 – 6.87 (m, 5H, H_{Ar}), 5.42 (dd, $J = 9.3, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 5.03 (dd, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 1H, H-8), 4.90 (ddd, $J = 11.4, 6.7, 4.5$ Hz, 1H, H-16), 3.81 (s, 3H, H-29), 2.87- 2.78 (m, 2H, H-13), 2.60 – 2.17 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.10 (dt, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H, H-10), 1.99 – 1.84 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 208.0 (C, C-4), 174.9 (C, C-12), 159.4 (C, C-20), 151.2 (C, C-23), 144.7 (C, C-1), 132.1 (C, C-17), 128.7 (2 CH_{Ar}), 128.0 (2 CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 121.1 (CH, C-5), 116.0 (2 CH_{Ar}), 114.5 (2 CH_{Ar}), 85.2 (C, C-11), 79.7 (CH, C-8), 70.0 (CH, C-16), 55.4 (CH_3 , C-29), 45.8 (CH, C-7), 43.7 (CH_2 , C-13), 42.7 (CH_2 , C-3), 36.7 (CH_2 , C-9), 33.2 (CH, C-10), 30.8 (CH_2 , C-2), 30.1 (CH_3 , C-15), 22.9 (CH_2 , C-6), 21.2 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{29}H_{34}NO_5$: 476.2429, masse mesurée: 476.2431.

13-[(Phénylamine),(4-fluorophényl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-54]

$C_{28}H_{30}FNO_4$
MM: 463.54 g/mol

Le produit **III-55** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (76 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-37**. Le produit désiré (103 mg, 0.22 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 69%

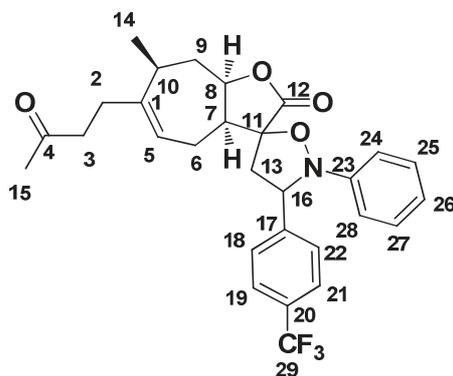
Aspect: Huile jaune

$[\alpha]_D^{20}$ -78.6 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.47 (dd, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 – 7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.99 – 6.89 (m, 3H, H_{Ar}), 5.44 (dd, *J* = 9.4, 3.4 Hz, 1H, H-5), 5.11 (dd, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H-8), 4.94 (ddd, *J* = 11.4, 6.6, 4.5 Hz, 1H, H-16), 2.86 (ddd, *J* = 19.2, 9.8, 4.8 Hz, 2H, H-13), 2.62 – 2.20 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.17 (s, 3H, H-15), 2.11 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-10), 2.01 – 1.86 (m, 2H, H-9), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 174.7 (C, C-12), 162.5 (d, *J* = 246.4 Hz, C, C-20), 151.0 (C, C-23), 144.8 (C, C-1), 136.1 (d, *J* = 3.2 Hz, C, C-17), 128.8 (2 CH_{Ar}), 128.4 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 121.1 (CH, C-5), 116.0 (d, *J* = 21.6 Hz, 2 CH_{Ar}), 115.8 (2 CH_{Ar}), 85.4 (C, C-11), 79.8 (CH, C-8), 69.6 (CH, C-16), 45.8 (CH, C-7), 43.6 (CH₂, C-13), 42.6 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.2 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.0 (CH₃, C-15), 22.9 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₈H₃₁FNO₄: 464.2228, masse mesurée: 464.2231.

13-[(Phénylamine),(4-trifluorométhylphényl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-55]

$C_{29}H_{30}F_3NO_4$
MM: 513.55 g/mol

Le produit **III-56** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (94 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-38**. Le produit désiré (102 mg, 0.20 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 62%

Aspect: Huile incolore

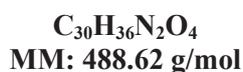
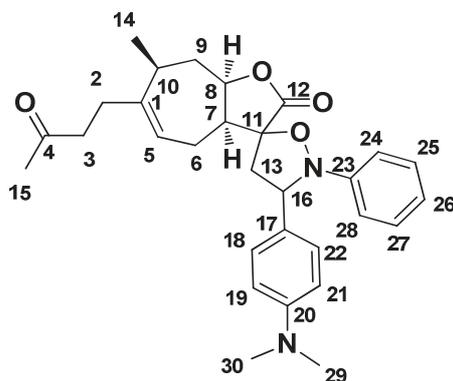
$[\alpha]_D^{20} +85.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.68 – 7.59 (m, 4H, H_{Ar}), 7.24 – 7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 6.98 – 6.92 (m, 1H, H_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.40 (dd, *J* = 9.4, 3.4 Hz, 1H, H-5), 5.23 – 5.16 (m, 1H, H-8), 4.94 (ddd, *J* = 11.4, 6.3, 4.6 Hz, 1H, H-16), 2.91 – 2.80 (m, 2H, H-13), 2.59 – 2.17 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.10 (q, *J* = 4.7, 4.1 Hz, 1H, H-10), 2.00 – 1.82 (m, 2H, H-9), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 174.5 (C, C-12), 151.0 (C, C-23), 144.9 (C, C-1), 145.0 (C, C-17), 130.4 (d, *J* = 32.4 Hz, C, C-20), 128.9 (2 CH_{Ar}), 127.1 (2 CH_{Ar}), 126.1 (q, *J* = 3.8 Hz, 2 CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 121.0 (CH, C-5), 115.4 (2 CH_{Ar}), 85.6 (C, C-11), 79.9 (CH, C-8), 69.6 (CH, C-16), 45.8 (CH, C-7), 43.4 (CH₂, C-13), 42.6 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.1 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 23.0 (CH₂, C-6), 21.3 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₉H₃₁F₃NO₄: 514.2197, masse mesurée: 514.2199.

13-[(Phénylamine),(4-diméthylaminophényl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-56]



Le produit **III-57** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (85 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-39**. Le produit désiré (93 mg, 0.19 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 3/7).

Rendement: 59%

Aspect: Huile marron

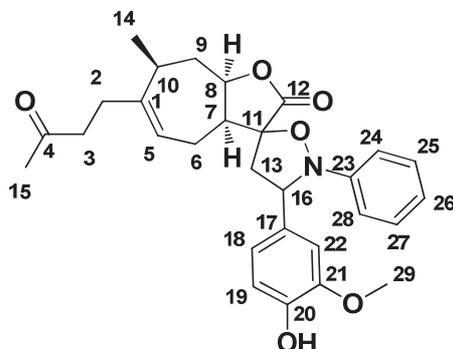
$[\alpha]_D^{20} +48.9$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.98 – 6.89 (m, 3H, H_{Ar}), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.43 (dd, *J* = 9.3, 3.5 Hz, 1H, H-5), 4.98 (dd, *J* = 9.7, 6.5 Hz, 1H, H-8), 4.89 (ddd, *J* = 11.4, 6.9, 4.3 Hz, 1H, H-16), 2.96 (s, 6H, H-29, H-30), 2.89- 2.75 (m, 2H, H-13), 2.60 – 2.18 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.10 (dd, *J* = 10.5, 3.4 Hz, 1H, H-10), 1.95 (ddd, *J* = 21.0, 9.5, 2.7 Hz, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 175.0 (C, C-12), 151.3 (C, C-20), 150.4 (C, C-23), 144.7 (C, C-1), 128.6 (2 CH_{Ar}), 127.7 (2 CH_{Ar}), 127.3 (C, C-17), 122.7 (CH_{Ar}), 121.2 (CH, C-5), 116.2 (2 CH_{Ar}), 112.9 (2 CH_{Ar}), 85.1 (C, C-11), 79.6 (CH, C-8), 70.2 (CH, C-16), 45.8 (CH, C-7), 43.8 (CH₂, C-13), 42.7 (CH₂, C-3), 40.7 (2CH₃, C-29, C-30), 36.7 (CH₂, C-9), 33.3 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 22.8 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₃₀H₃₇N₂O₄: 489.2744, masse mesurée: 489.2747.

13-[(Phénylamine),((4-hydroxy-3-méthoxy)phényl)-méthyl]-11,N-époxy-tomentosine
[III-57]



$C_{29}H_{33}NO_6$
 MM: 491.58 g/mol

Le produit **III-58** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (86 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-40**. Le produit désiré (78 mg, 0.16 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 3/7).

Rendement: 50%

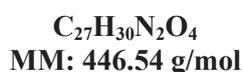
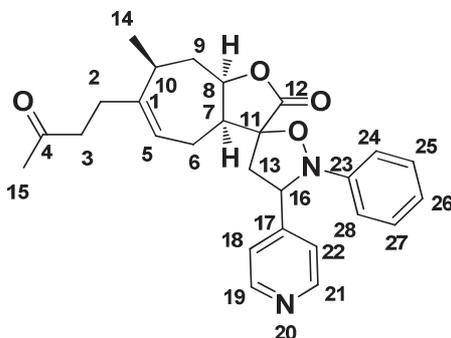
Aspect: Huile orange sanguin

$[\alpha]_D^{20}$ -68.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.21 – 7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 7.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.98 – 6.89 (m, 5H, H_{Ar}), 5.67 (s, 1H, OH), 5.45 – 5.39 (m, 1H, H-5), 5.03 (dd, *J* = 9.6, 6.5 Hz, 1H, H-8), 4.91 (ddd, *J* = 11.3, 6.7, 4.3 Hz, 1H, H-16), 3.88 (s, 3H, H-29), 2.87- 2.77 (m, 2H, H-13), 2.60 – 2.17 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.14 (s, 3H, H-15), 2.10 (dt, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 1H, H-10), 1.99 – 1.88 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.1 (C, C-4), 174.8 (C, C-12), 151.3 (C, C-23), 147.1 (C, C-21), 145.4 (C, C-20), 144.8 (C, C-1), 132.1 (C, C-17), 128.7 (2 CH_{Ar}), 122.7 (CH_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 119.7 (CH, C-5), 115.8 (2 CH_{Ar}), 114.8 (CH_{Ar}), 108.9 (CH_{Ar}), 85.3 (C, C-11), 79.7 (CH, C-8), 70.3 (CH, C-16), 56.2 (CH₃, C-29), 45.8 (CH, C-7), 43.8 (CH₂, C-13), 42.6 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.2 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 22.9 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₉H₃₄NO₆: 492.2381, masse mesurée: 492.2380.

13-[(Phénylamine),(pyridin-4-yl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-58]

Le produit **III-59** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (70 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-41**. Le produit désiré (76 mg, 0.17 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 2/8).

Rendement: 53%

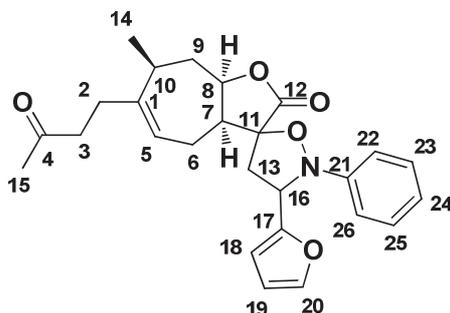
Aspect: Huile jaunâtre

$[\alpha]_D^{20} +15.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.66 – 8.58 (m, 2H, H_{pyr}), 7.52 – 7.39 (m, 2H, H_{pyr}), 7.23 – 7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 7.01 – 6.82 (m, 3H, H_{Ar}), 5.40 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H, H-5), 5.14 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H, H-8), 4.95 (ddd, *J* = 11.3, 6.6, 4.5 Hz, 1H, H-16), 2.89- 2.82 (m, 2H, H-13), 2.66 – 2.17 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.14 (s, 3H, H-15), 2.13 – 2.07 (m, 1H, H-10), 2.00 – 1.80 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 207.9 (C, C-4), 174.3 (C, C-12), 150.8 (C, C-23), 150.6 (2 CH_{pyr}), 150.0 (C, C-17), 145.0 (C, C-1), 129.0 (2 CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 121.6 (2 CH_{pyr}), 121.0 (CH, C-5), 115.1 (2 CH_{Ar}), 85.8 (C, C-11), 80.0 (CH, C-8), 68.9 (CH, C-16), 45.7 (CH, C-7), 42.8 (CH₂, C-13), 42.6 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.1 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 23.0 (CH₂, C-6), 21.3 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₃₁N₂O₄: 447.2277, masse mesurée: 447.2278.

13-[(Phénylamine),(furan-2-yl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-59]

$C_{26}H_{29}NO_5$
MM: 435.51 g/mol

Le produit **III-60** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (66 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-42**. Le produit désiré (87 mg, 0.20 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 63%

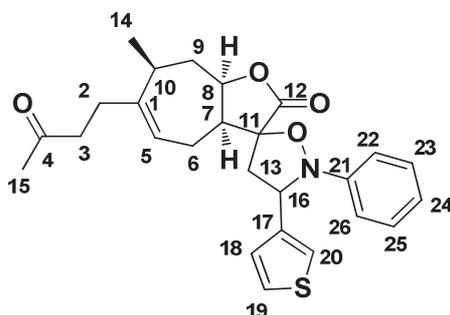
Aspect: Huile jaunâtre

$[\alpha]_D^{20} +71.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.44 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H, H_{fur}), 7.25 – 7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 3H, H_{Ar}), 6.35 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H, H_{fur}), 6.31 (dt, *J* = 3.3, 0.7 Hz, 1H, H_{fur}), 5.45 (ddd, *J* = 7.9, 2.5, 1.2 Hz, 1H, H-5), 5.10 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H, H-8), 4.93 (ddd, *J* = 11.3, 6.6, 4.6 Hz, 1H, H-16), 2.88 – 2.72 (m, 2H, H-13), 2.60 – 2.18 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.14 – 2.07 (m, 1H, H-10), 2.03 – 1.90 (m, 2H, H-9), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 174.6 (C, C-12), 151.6 (C, C-17), 150.5 (C, C-21), 144.7 (C, C-1), 142.9 (CH_{fur}), 128.8 (2 CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 121.4 (CH, C-5), 116.5 (2 CH_{Ar}), 110.7 (CH_{fur}), 108.5 (CH_{fur}), 85.7 (C, C-11), 80.1 (CH, C-8), 64.7 (CH, C-16), 46.3 (CH, C-7), 42.7 (CH₂, C-13), 38.5 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.0 (CH, C-10), 30.9 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 23.0 (CH₂, C-6), 21.3 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₀NO₅: 436.2118, masse mesurée: 436.2118.

3-[(Phénylamine),(thiophen-3-yl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-60]

$C_{26}H_{29}NO_4S$
MM: 451.58 g/mol

Le produit **III-61** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (72 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-43**. Le produit désiré (99 mg, 0.22 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 68%

Aspect: Huile jaunâtre

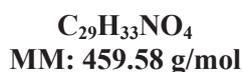
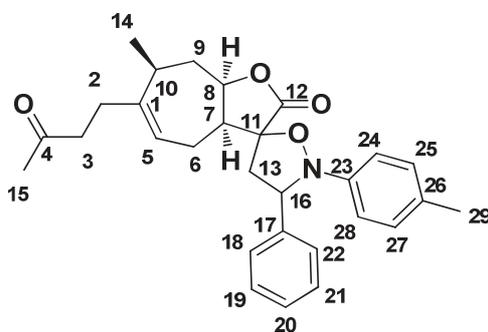
$[\alpha]_D^{20}$ -17.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.36 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H, H_{thio}), 7.28 (dt, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 1H, H_{thio}), 7.22 – 7.14 (m, 3H, H_{thio}, 2 H_{Ar}), 6.96 (ddt, *J* = 8.3, 3.3, 1.7 Hz, 3H, H_{Ar}), 5.41 (dt, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H, H-5), 5.16 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H, H-8), 4.91 (ddd, *J* = 11.3, 6.7, 4.4 Hz, 1H, H-16), 2.82 (ddd, *J* = 19.3, 11.2, 4.9 Hz, 2H, H-13), 2.60 – 2.17 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.10 (dt, *J* = 13.8, 4.1 Hz, 1H, H-10), 2.00 – 1.85 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.2 (C, C-4), 175.0 (C, C-12), 151.2 (C, C-21), 145.0 (C, C-1), 141.3 (C, C-17), 129.0 (2 CH_{Ar}), 127.2 (CH_{thio}), 126.2 (CH_{thio}), 123.3 (CH_{thio}), 122.4 (CH_{Ar}), 121.4 (CH, C-5), 116.5 (2 CH_{Ar}), 85.6 (C, C-11), 80.1 (CH, C-8), 67.0 (CH, C-16), 46.3 (CH, C-7), 42.9 (CH₂, C-13), 42.4 (CH₂, C-3), 36.9 (CH₂, C-9), 33.4 (CH, C-10), 31.0 (CH₂, C-2), 30.3 (CH₃, C-15), 23.2 (CH₂, C-6), 21.4 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₀NO₄S: 452.1887, masse mesurée: 452.1890.

13-[(*p*-Tolylamine),phényl-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-61]



Le produit **III-62** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (74 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-44**. Le produit désiré (105 mg, 0.23 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 72%

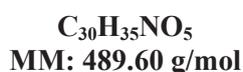
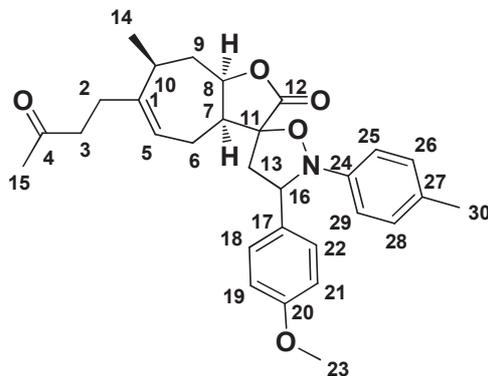
Aspect: Huile jaunâtre

$[\alpha]_D^{20}$ -34.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.40 – 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33 – 7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.41 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H, H-5), 5.04 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H, H-8), 4.90 (ddd, *J* = 11.3, 6.8, 4.4 Hz, 1H, H-16), 2.89- 2.78 (m, 2H, H-13), 2.60 – 2.25 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.23 (s, 3H, H-29), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.10 (dt, *J* = 13.8, 4.1 Hz, 1H, H-10), 1.99 – 1.87 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 174.9 (C, C-12), 148.6 (C, C-23), 144.7 (C, C-1), 140.1 (C, C-17), 132.6 (C, C-26), 129.3 (2 CH_{Ar}), 129.0 (2 CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.9 (2 CH_{Ar}), 121.1 (CH, C-5), 116.6 (2 CH_{Ar}), 85.2 (C, C-11), 79.7 (CH, C-8), 70.5 (CH, C-16), 45.9 (CH, C-7), 43.7 (CH₂, C-13), 42.7 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.2 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.0 (CH₃, C-15), 22.8 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14), 20.8 (CH₃, C-29) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₉H₃₄NO₄: 460.2481, masse mesurée: 460.2482.

13-[(*p*-Tolylamine),(4-méthoxyphényl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-62]

Le produit **III-63** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (85 mg, 0.35 mmol) de la nitroène **III-45**. Le produit désiré (108 mg, 0.22 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 69%

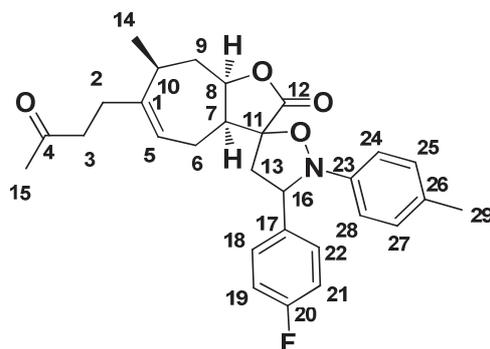
Aspect: Huile marron

$[\alpha]_D^{20} +94.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.88 (dd, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 4H, H_{Ar}), 5.42 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H, H-5), 4.96 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H, H-8), 4.88 (ddd, *J* = 11.4, 6.8, 4.3 Hz, 1H, H-16), 3.80 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, H-23), 2.86- 2.75 (m, 2H, H-13), 2.60 – 2.25 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.23 (s, 3H, H-30), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.09 (dt, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 1H, H-10), 1.99 – 1.86 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 175.1 (C, C-12), 159.4 (C, C-20), 148.4 (C, C-24), 144.7 (C, C-1), 132.8 (C, C-27), 131.6 (C, C-17), 129.3 (2 CH_{Ar}), 128.2 (2 CH_{Ar}), 121.1 (CH, C-5), 117.1 (2 CH_{Ar}), 114.4 (2 CH_{Ar}), 85.0 (C, C-11), 79.7 (CH, C-8), 70.3 (CH, C-16), 55.4 (CH₃, C-23), 46.0 (CH, C-7), 43.7 (CH₂, C-13), 42.7 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.3 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.0 (CH₃, C-15), 22.8 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14), 20.8 (CH₃, C-30) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₃₀H₃₆NO₅: 490.2586, masse mesurée: 490.2588.

13-[(*p*-Tolylamine),(4-fluorophényl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-63]

$C_{29}H_{32}FNO_4$
MM: 477.57 g/mol

Le produit **III-64** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (81 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-46**. Le produit désiré (96 mg, 0.20 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 63%

Aspect: Huile jaunâtre

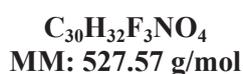
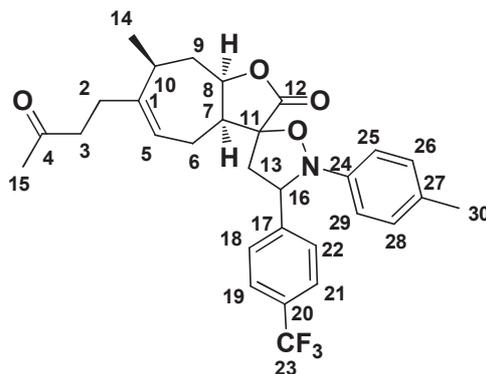
$[\alpha]_D^{20} +55.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.43 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.05 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.42 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H, H-5), 5.02 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1H, H-8), 4.89 (ddd, *J* = 11.4, 6.8, 4.4 Hz, 1H, H-16), 2.85- 2.78 (m, 2H, H-13), 2.60 – 2.25 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.23 (s, 3H, H-29), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.10 (dt, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 1H, H-10), 1.98 – 1.86 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 174.9 (C, C-12), 162.5 (d, *J* = 246.4 Hz, C, C-20), 148.3 (C, C-23), 144.8 (C, C-1), 135.7 (d, *J* = 3.2 Hz, C, C-17), 133.0 (C, C-26), 129.4 (2 CH_{Ar}), 128.6 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 CH_{Ar}), 121.1 (CH, C-5), 116.9 (2 CH_{Ar}), 115.9 (d, *J* = 21.5 Hz, 2 CH_{Ar}), 85.2 (C, C-11), 79.8 (CH, C-8), 70.0 (CH, C-16), 46.0 (CH, C-7), 43.6 (CH₂, C-13), 42.7 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.2 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.0 (CH₃, C-15), 22.9 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14), 20.8 (CH₃, C-29) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₉H₃₃FNO₄: 478.2387, masse mesurée: 478.2388.

13-[(*p*-Tolylamine),(4-trifluorométhylphényl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-64]



Le produit **III-65** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (98 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-47**. Le produit désiré (104 mg, 0.20 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 62%

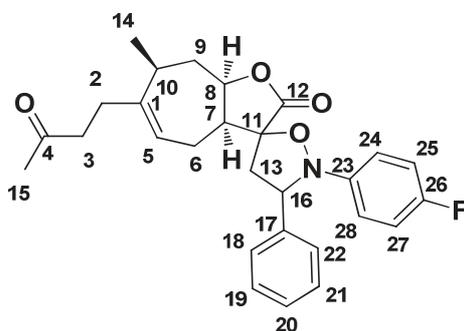
Aspect: Huile jaunâtre

$[\alpha]_D^{20} +98.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.40 (dd, *J* = 9.5, 3.4 Hz, 1H, H-5), 5.13 (dd, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H-8), 4.91 (ddd, *J* = 11.3, 6.7, 4.5 Hz, 1H, H-16), 2.84 (dd, *J* = 12.6, 6.6 Hz, 2H, H-13), 2.59 – 2.25 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.24 (s, 3H, H-30), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.13 – 2.06 (m, 1H, H-10), 1.91 (dd, *J* = 13.7, 11.3 Hz, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 174.7 (C, C-12), 148.3 (C, C-24), 144.9 (C, C-1), 144.5 (C, C-17), 133.0 (C, C-27), 130.3 (d, *J* = 32.5 Hz, C, C-20), 129.5 (2 CH_{Ar}), 127.2 (2 CH_{Ar}), 126.0 (q, *J* = 3.7 Hz, 2 CH_{Ar}), 124.1 (d, *J* = 272.1 Hz, C, C-23), 121.0 (CH, C-5), 116.5 (2 CH_{Ar}), 85.4 (C, C-11), 79.9 (CH, C-8), 69.9 (CH, C-16), 45.9 (CH, C-7), 43.5 (CH, C-13), 42.6 (CH, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.2 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.0 (CH₃, C-15), 22.9 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14), 20.8 (CH₃, C-30) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₃₀H₃₃F₃NO₄: 528.2355, masse mesurée: 528.2356.

13-[(4-Fluorophénylamine),phényl-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-65]

$C_{28}H_{30}FNO_4$
MM: 463.54 g/mol

Le produit **III-66** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (76 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-48**. Le produit désiré (102 mg, 0.22 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 68%

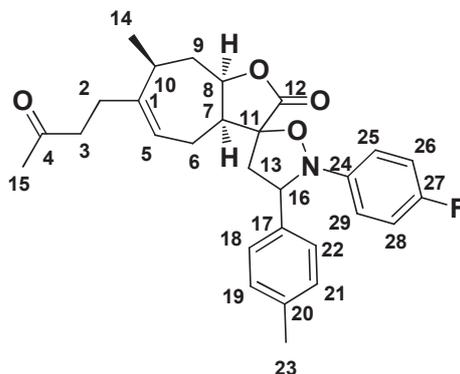
Aspect: Huile jaunâtre

$[\alpha]_D^{20} +57.9$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 – 7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40 – 7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 6.96 – 6.83 (m, 4H, H_{Ar}), 5.45 – 5.37 (m, 1H, H-5), 4.99 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 1H, H-8), 4.87 (ddd, *J* = 11.4, 7.0, 4.1 Hz, 1H, H-16), 2.89- 2.78 (m, 2H, H-13), 2.62 – 2.18 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.10 (dt, *J* = 13.8, 4.2 Hz, 1H, H-10), 2.00 – 1.83 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 175.1 (C, C-12), 159.3 (d, *J* = 241.6 Hz, C, C-26), 147.0 (d, *J* = 2.5 Hz, C, C-23), 144.8 (C, C-1), 139.5 (C, C-17), 129.1 (2 CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.0 (2 CH_{Ar}), 120.9 (CH, C-5), 118.6 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 CH_{Ar}), 115.4 (d, *J* = 22.6 Hz, 2 CH_{Ar}), 85.1 (C, C-11), 79.7 (CH, C-8), 71.1 (CH, C-16), 45.7 (CH, C-7), 43.9 (CH₂, C-13), 42.7 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.5 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 22.8 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₈H₃₁FNO₄: 464.2231, masse mesurée: 464.2231.

13-[(4-Fluorophénylamine),(*p*-tolyl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-66]

Le produit **III-67** est préparé selon la procédure générale **L** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (81 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-49**. Le produit désiré (95 mg, 0.20 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 62%

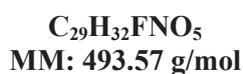
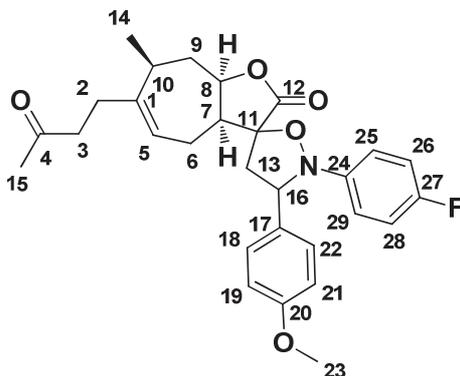
Aspect: Huile jaunâtre

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +66.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.36 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.97 – 6.82 (m, 4H, H_{Ar}), 5.42 (dd, *J* = 9.2, 3.7 Hz, 1H, H-5), 4.94 (dd, *J* = 9.9, 6.3 Hz, 1H, H-8), 4.85 (ddd, *J* = 11.4, 7.0, 4.1 Hz, 1H, H-16), 2.90- 2.75 (m, 2H, H-13), 2.60 – 2.40 (m, 5H, H-3, H-7, H-6), 2.35 (s, 3H, H-23), 2.32 – 2.19 (m, 2H, H-2), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.10 (dt, *J* = 13.7, 4.2 Hz, 1H, H-10), 2.02 – 1.85 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 175.2 (C, C-12), 159.3 (d, *J* = 241.5 Hz, C, C-27), 147.0 (d, *J* = 2.5 Hz, C, C-24) 144.8 (C, C-1), 138.1 (C, C-20), 136.3 (C, C-17), 129.8 (2 CH_{Ar}), 127.0 (2 CH_{Ar}), 120.9 (CH, C-5), 118.8 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 CH_{Ar}), 115.3 (d, *J* = 22.5 Hz, 2 CH_{Ar}), 85.0 (C, C-11), 79.7 (CH, C-8), 70.9 (CH, C-16), 45.7 (CH, C-7), 44.0 (CH₂, C-13), 42.7 (CH₂, C-3), 36.7 (CH₂, C-9), 33.5 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 22.7 (CH₂, C-6), 21.3 (CH₃, C-14), 21.1 (CH₃, C-23) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₉H₃₃FNO₄: 478.2386, masse mesurée: 478.2388.

13-[(4-Fluorophénylamine),(4-méthoxyphényl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-67]

Le produit **III-68** est préparé selon la procédure générale L en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine et (86 mg, 0.35 mmol) de la nitrone **III-50**. Le produit désiré (94 mg, 0.19 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 59%

Aspect: Huile jaunâtre

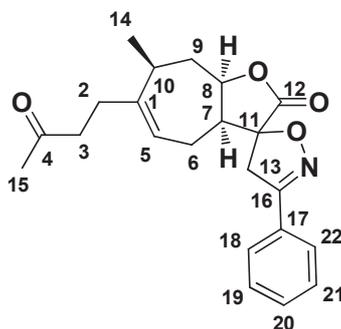
$[\alpha]_D^{20} +71.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 6.98 – 6.82 (m, 6H, H_{Ar}), 5.46 – 5.40 (m, 1H, H-5), 4.93 – 4.80 (m, 2H, H-8, H-16), 3.81 (s, 3H, H-23), 2.89- 2.72 (m, 2H, H-13), 2.61 – 2.18 (m, 7H, H-3, H-2, H-7, H-6), 2.15 (s, 3H, H-15), 2.10 (dt, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H, H-10), 2.03 – 1.85 (m, 2H, H-9), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : δ 208.0 (C, C-4), 175.3 (C, C-12), 159.6 (C, C-20), 159.4 (d, $J = 241.7$ Hz, C, C-27), 146.9 (d, $J = 2.5$ Hz, C, C-24), 144.8 (C, C-1), 130.9 (C, C-17), 128.3 (2 CH_{Ar}), 120.9 (CH, C-5), 119.2 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 CH_{Ar}), 115.3 (d, $J = 22.5$ Hz, 2 CH_{Ar}), 114.5 (2 CH_{Ar}), 84.9 (C, C-11), 79.6 (CH, C-8), 70.9 (CH, C-16), 55.4 (CH_3 , C-23), 45.7 (CH, C-7), 43.9 (CH_2 , C-13), 42.7 (CH_2 , C-3), 36.7 (CH_2 , C-9), 33.6 (CH, C-10), 30.8 (CH_2 , C-2), 30.1 (CH_3 , C-15), 22.7 (CH_2 , C-6), 21.1 (CH_3 , C-14) ppm.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FNO}_5$: 494.2336, masse mesurée: 494.2337.

13-[Amino,phényl-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-71]



C₂₂H₂₅NO₄
MM: 367.44 g/mol

Le produit **III-73** est préparé selon la procédure générale **M** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine, (0.5 ml, 4.92 mmol) de benzaldéhyde, (513 mg, 7.38 mmol) de l'hydroxylamine et (394 mg, 9.84 mmol) de NaOH. Le produit désiré (88 mg, 0.24 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 75%

Aspect: Huile jaune

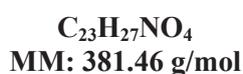
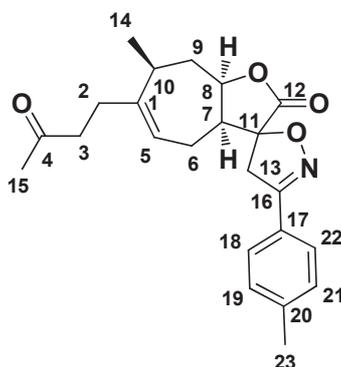
$[\alpha]_D^{20}$ -38.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.66 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.46 – 7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 5.43 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H, H-5), 4.91 (ddd, *J* = 11.3, 6.5, 4.5 Hz, 1H, H-8), 3.58 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-13a), 3.42 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H-13b), 2.84 (ddd, *J* = 13.1, 6.7, 3.1 Hz, 1H, H-7), 2.59 – 2.15 (m, 7H, H-3, H-2, H-6, H-10), 2.13 (s, 3H, H-15), 1.94 (ddd, *J* = 23.2, 11.4, 7.4 Hz, 2H, H-9), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 173.7 (C, C-12), 156.1 (C, C-16), 145.1 (C, C-1), 130.8 (C, C-17), 128.9 (2 CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.0 (2 CH_{Ar}), 120.7 (CH, C-5), 89.0 (C, C-11), 80.1 (CH, C-8), 46.1 (CH, C-7), 42.6 (CH₂, C-13), 37.6 (CH₂, C-3), 36.6 (CH₂, C-9), 33.1 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 22.7 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₆NO₄: 368.1856, masse mesurée: 368.1856.

13-[Amino,(*p*-tolyl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-74]



Le produit **III-76** est préparé selon la procédure générale **M** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine, (0.5 ml, 4.24 mmol) de 4-méthylbenzaldéhyde, (442 mg, 6.36 mmol) de l'hydroxylamine et (339 mg, 8.48 mmol) de NaOH. Le produit désiré (89 mg, 0.23 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 72%

Aspect: Huile incolore

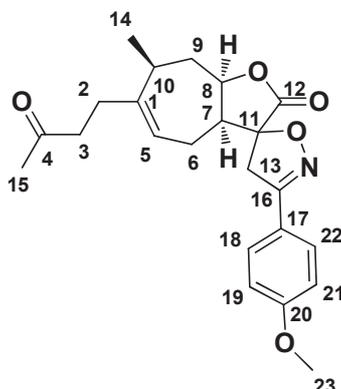
$[\alpha]_D^{20} +46.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.43 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H, H-5), 4.90 (ddd, *J* = 11.4, 6.5, 4.6 Hz, 1H, H-8), 3.56 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-13a), 3.40 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-13b), 2.84 (ddd, *J* = 13.0, 6.6, 3.0 Hz, 1H, H-7), 2.59 – 2.39 (m, 3H, H-3, H-10), 2.38 (s, 3H, H-23), 2.36 – 2.15 (m, 4H, H-2, H-6), 2.13 (s, 3H, H-15), 2.02 – 1.86 (m, 2H, H-9), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 173.8 (C, C-12), 156.1 (C, C-16), 145.1 (C, C-1), 141.1 (C, C-20), 129.6 (2 CH_{Ar}), 127.0 (2 CH_{Ar}), 125.7 (C, C-17), 120.7 (CH, C-5), 88.8 (C, C-11), 80.1 (C, C-8), 46.2 (CH, C-7), 42.6 (CH₂, C-13), 37.7 (CH₂, C-3), 36.6 (CH₂, C-9), 33.1 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 22.7 (CH₂, C-6), 21.6 (CH₃, C-14), 21.2 (CH₃, C-23) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₈NO₄: 382.2012, masse mesurée: 382.2012.

13-[Amino,(4-méthoxyphényl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-75]



$C_{23}H_{27}NO_5$
MM: 397.46 g/mol

Le produit **III-77** est préparé selon la procédure générale **M** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine, (0.5 ml, 4.51 mmol) de 4-anisalaldéhyde, (429 mg, 6.76 mmol) de l'hydroxylamine et (329 mg, 9.02 mmol) de NaOH. Le produit désiré (87 mg, 0.22 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 5/5).

Rendement: 68%

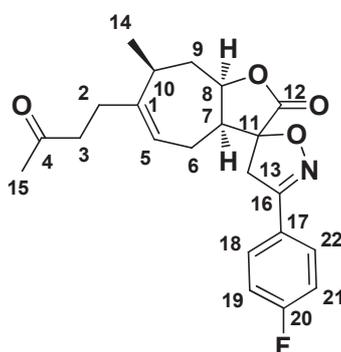
Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +41.9$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.63 – 7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 6.95 – 6.90 (m, 2H, H_{Ar}), 5.43 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5), 4.92 (ddd, *J* = 11.3, 6.6, 4.4 Hz, 1H, H-8), 3.85 (s, 3H, H-23), 3.56 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-13a), 3.39 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-13b), 2.84 (ddd, *J* = 13.0, 6.6, 3.1 Hz, 1H, H-7), 2.61 – 2.15 (m, 7H, H-3, H-2, H-6, H-10), 2.14 (s, 3H, H-15), 2.03 – 1.87 (m, 2H, H-9), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ 208.0 (C, C-4), 173.9 (C, C-12), 161.6 (C, C-20), 155.7 (C, C-16), 145.2 (C, C-1), 128.6 (2 CH_{Ar}), 121.1 (C, C-17), 120.8 (CH, C-5), 114.4 (2 CH_{Ar}), 88.7 (C, C-11), 80.1 (CH, C-8), 55.5 (CH₃, C-23), 46.3 (CH, C-7), 42.6 (CH₂, C-13), 37.9 (CH₂, C-3), 36.6 (CH₂, C-9), 33.1 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 22.8 (CH₂, C-6), 21.3 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₈NO₅: 398.1962, masse mesurée: 398.1961.

13-[Amino,(4-fluorophényl)-méthyl]-11,*N*-époxy-tomentosine [III-76]

$C_{22}H_{24}FNO_4$
MM: 385.43 g/mol

Le produit **III-78** est préparé selon la procédure générale **M** en utilisant (80 mg, 0.32 mmol) de la tomentosine, (0.5 ml, 4.6 mmol) de 4-fluorobenzaldéhyde, (485 mg, 6.9 mmol) de l'hydroxylamine et (372 mg, 9.2 mmol) de NaOH. Le produit désiré (86 mg, 0.22 mmol) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcOEt 6/4).

Rendement: 69%

Aspect: Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} +76.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.66 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.10 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.43 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 4.91 (ddd, $J = 11.3, 6.6, 4.5$ Hz, 1H, H-8), 3.54 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H-13a), 3.40 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-13b), 2.84 (ddd, $J = 13.0, 6.6, 3.0$ Hz, 1H, H-7), 2.60 – 2.14 (m, 7H, H-3, H-2, H-6, H-10), 2.13 (s, 3H, H-15), 2.01 – 1.87 (m, 2H, H-9), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-14) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 207.9 (C, C-4), 173.6 (C, C-12), 164.1 (d, $J = 251.7$ Hz, C, C-20), 155.2 (C, C-16), 145.2 (C, C-1), 129.0 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 CH_{Ar}), 124.9 (d, $J = 3.5$ Hz, CH_{Ar}), 120.6 (CH, C-5), 116.1 (d, $J = 22.0$ Hz, 2 CH_{Ar}), 89.1 (C, C-11), 80.14 (CH, C-8), 46.1 (CH, C-7), 42.6 (CH₂, C-13), 37.6 (CH₂, C-3), 36.6 (CH₂, C-9), 33.1 (CH, C-10), 30.8 (CH₂, C-2), 30.1 (CH₃, C-15), 22.7 (CH₂, C-6), 21.2 (CH₃, C-14) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{22}H_{25}FNO_4$: 386.1762, masse mesurée: 386.1762.

Références bibliographiques

1. F. E. Koehn, G.T. Carter, The evolving role of natural products in drug discovery, *Nature Review Drug Discovery*, **2005**, 4, 206 - 220.
2. K. Hostettmann, A. Marston, *Phytochemistry reviews*, **2002**, 1, 275-285.
3. A. Chevallier, *Encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins*, 2ème édition Larousse. **2001**.
4. M. Bounejmate, (Programme Fourage, I. N. R. A-Rabat), *Terre et Vie*. **1995**, 14.
5. M. A. Al-Yahya, I. Muhammad, H. H. Mirza, S. F. El-Feraly, *Phytother. Res.* **1998**, 12, 335-339.
6. E. Lev, Z. Amar, *J. Ethnopharmacol.* **2000**, 72, 191-205.
7. Z. Yaniv, A. Dafni, J. Friedman, D. Palevitch, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, 19, 145-151.
8. C. Lastra, A. Lopez, V. Motilva, *Planta Med.* **1983**, 59, 497-501.
9. S. Pignatti, *Flora d'Italia*, Edagricole, Bologna, **1982**, vol. 3.
10. S. Benayache, F. Benayach, H. Dendougui, M. Jay, *Plantes médicinales et phytothérapie*, **1991**, Tome XXV, 4, 170-176.
11. P. FOURNIER, *Livre des plantes médicinales et vénéneuses de France*, Encyclopédie Biologique, **1947**.
12. P. Quezel, S. Santa, *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques Méridionales*, CNRS, **1963**, Tome 2, 218-940.
13. G. Shtacher, Y. Kashman, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 1343-1349.
14. F. Bohlmann, R. K. Gupta, *Phytochemistry*, **1982**, 21, 1443-1445.
15. L. Lauro, C. Rolih, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **1990**, 66, 829-834.
16. M. J. Perez-Alonso, A. Velasco-Negueruela, M. E. Duru, M. Harmandar, M. C. G. Vallejo, *Flavour Fragr. J.*, **1996**, 11, 349-351.
17. C. Karamenderes, U. Zeybek, *J. Fac. Phar. Istanbul Univ.*, **2000**, 33, 1-5.18. F. Mueller-Riebau, B. Berger, O. Yegen, *J. Agric. Food Chem.*, **1995**, 43, 2262-2266.
18. F. Mueller-Riebau, B. Berger, O. Yegen, *J. Agric. Food Chem.*, **1995**, 43, 2262-2266.
19. M. Grande, I. S. Bellido, P. Torres, F. Piera, *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1074-1079.
20. J. Chahboun, H. Casabianca, V. Jeannot, *Riv. Ital. EPPOS.*, **1998**, 701-707.
21. A. Chamacho, A. Fernandez, C. Fernandez, J. Altarejos, R. Laurent, *Riv. Ital. EPPOS.*, **2000**, 29, 3-8.
22. B. Marongiu, A. Piras, F. Pani, S. Porcedda, M. Ballero, *Flavour Fragr. J.*, **2003**, 18, 505-509.

23. B. Chiarlo, *Boll. Chim. Farm.*, **1968**, *107*, 370-382.
24. G. Cum, A. Spadaro, R. Gallo, M. Rossitto, *Essenze Derivati Agrumari*, **2001**, *71*, 151-170.
25. G. Shtacher, Y. Kashman, *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 1221-1223.
26. a) C. Susplugas, G. Balansard, J. Julien, M. Gasquet, P. Timon-David, J. C. Rossi, *Herba Hungarica.*, **1980**, *19*, 19-33; b) P. Azoulay, J. P. Reynier, G. Balansard, M. Gasquet, P. Timon-David, *Pharm. Acta Helv.*, **1986**, *61*, 345-352.
27. a) W. Herz, H. Chikamatsu, L. R. Tether, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1632-1634; b) T. A. Geissman, F. P. Toribio, *Phytochemistry*, **1967**, *6*, 1563-1567; c) F. P. Toribio, T. A. Geissman, *Phytochemistry*, **1969**, *8*, 313-314; d) P. Barbetti, I. Chiappini, G. Fardella, A. Menghini, *Planta Medica.*, **1985**, *5*, 471-472.
28. P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, A. Menghini, *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 2987-2989.
29. A. Ulubelen, S. Oksuz, N. Goren, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 1223-1224.
30. A. Rustaiyan, J. Jakupovic, T. V. Chau-Thi, F. Bohlmann, A. Sadjadi, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 2603-2606.
31. M. H. Abu Zarga, E. M. Hamed, S. S. Sabri, W. Voelter, K. Zeller, *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 798-800.
32. J. F. Sanz, C. Ferrando, J. A. Marco, *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3653-3655.
33. M. H. Abu Zarga, S. S. Sabri, E. M. Hamed, M. A. Khanfar, K. Zeller, *Atta-ur-Rahman, Nat. Prod. Res.*, **2003**, *17*, 99-102.
34. G. Fontana, S. La Rocca, S. Passannanti, M. P. Paternostro, *Nat. Prod. Res.*, **2007**, *21*, 824-827.
35. F. Bohlmann, H. Czerson, S. Schoeneweiss, *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 1330-1334.
36. W. M. Daniewski, W. Kroszczyński, E. Bloszyk, B. Drozd, J. Nawrot, U. Rychlewska, M. Budesinsky, M. Holub, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1986**, *51*, 1710-1721.
37. A. Rustaiyan, J. Jakupovic, T.V. Chau-Thi, F. Bohlmann, A. Sadjadi, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 2603-2606.
38. M. Maoz, Y. Kashman, I. Neeman, *Planta Medica.*, **1999**, *65*, 281-282.
39. P. Azoulay, J. P. Reynier, G. Balansard, M. Gasquet, *Pharm. Acta Helv.*, **1986**, *61*, 345-352.
40. M. Grande, P. Torres, F. Piera, I. S. Bellido, *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 1826-1828.
41. S. Oksuz, *Planta Medica*, **1976**, *29*, 343-345.
42. F. Simoes, J. Nascimento, *Fitoterapia*, **1990**, *61*, 553-554.

43. S. Oksuz, *Planta Medica*, **1977**, *31*, 270-273.
44. C. Taillade, P. Susplugas, G. Balansard, *Plantes Medicinales et Phytotherapie*, **1980**, *14*, 26-28.
45. I. Chiappini, G. Fardella, A. Menghini, C. Rossi, *Planta Medica*, **1982**, *44*, 159-161.
46. M. Grande, F. Piera, A. Cuenca, P. Torres, I. S. Bellido, *Planta Medica*, **1985**, *5*, 414-419.
47. E. Wollenweber, K. Mayer, J. N. Roitman, *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 2445-2446.
48. C. Alarcon de la Lastra, M. J. Martin, F. Delgado, E. Marhuenda, M. Menendez, *Plantes Medicinales et Phytotherapie*, **1988**, *22*, 11-16.
49. a) B. Chiarlo, I. Trevisani, P. Ambrosetti, *Relata Technica di Chimica e Biologia Applicata*, **1972**, *4*, 369- 374; b) G. Cum, A. Spadaro, R. Gallo, M. Rossitto, *Essenze Derivati Agrumari*, **2001**, *71*, 151-170.
50. a) F. Bssaibis, N. Gmira, M. Meziane, *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn.*, **2009**, *13*, 44-55.
51. F. Bssaibis, N. Gmira, M. Meziane, *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn.*, **2009**, *3*, 44-55.
52. Y. Abou-Jawdah, H. Sobh, A. Salameh, *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50*, 3208-3213.
53. N. A. Zeggwagh, M. L. Ouhadi, A. Lemhadri, M. Eddouks, *J. Ethno.*, **2006**, *108*, 223-227.
54. O. Yegen, B. Berger, R. Heitefuss, *Zeitschrift fuer Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*. **1992**, *99*, 349-359.
55. M. J. Abad, J. A. Guerra, P. Bermejo, A. Irurzun, L. Carrasco, *Phytoter. Res.*, **2000**, *14*, 604-607.
56. L. M. Bedoya, S. Palomino, M. J. Abad, P. Bermejo, J. Alcami, *Phytother. Res.*, **2002**, *16*, 550-554.
57. W. H. Talib, A. M. Mahasneh, *Sci Pharm.*, **2010**, *78*, 33-45.
58. L. Benbacer, N. Merghoub, H. El Btaouri, S. Gmouh, M. Attaleb, H. Morjani, S. Amzazi, M. El Mzibri, **2012**, Rajamanickam Rajkumar, *ISBN: 978-953-51-0183-3*.
59. I. Trimech, E. K. Weiss, V. S. Chedea, D. Marin, A. Detsi, E. Loannou, V. Roussis, P. Kefalas, *Phytochem. Anal.*, **2014**, *25*, 421-428.
60. A. Andolfi, N. Zermane, A. Cimmino, F. Avolio, A. Boari, M. Vurro, A. Evidente, *Phytochemistry*, **2013**, *86*, 112-120.
61. W. H. Talib, M. H. Abu Zarga, A. M. Mahasneh, *Molecules*, **2012**, *17*, 3291-3303.
62. O. Danino, H. E. Gottlieb, S. Grossman, M. Bergman, *Food Res Int.*, **2009**, *42*, 1273-1280.

63. V. Hernandez, M. C. Recio, S. Manez, R. M. Giner, J. Rios, *Life Sciences*, **2007**, *81*, 480–488.
64. V. Hernandez, S. Manez, M. C. Recto, R. M. Giner, J. L. Rios, *Eur. J. pharm Sci.*, **2005**, *26*, 162-169.
65. S. Manez, V. Hernandez, R. M. Giner, J. Rios, M. C. Recio, *Fitoterapia.*, **2007**, *78*, 329–331.
66. M. Maoz, Y. Kashman, I. Neeman, *Planta Med.*, **1999**, *65*, 281-282.
67. a) M. J. Martín, C. Alarcón de la Lastra, E. Marhuenda, B. Jiménez, *Phytother. Res.*, **1988**, *2*, 183-186; b) C. Alarcon de la Lastra, A. Lopez, V. Motilva, *Planta Medica.*, **1993**, *59*, 497-501.
68. Q. X. Wu, Y. P. Shi, Z. J. Jia, *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, *23*, 699–734.
69. X. S. Yao, *Natural Pharmic Chemistry, Renmin Weisheng*, **2001**, 222.
70. J. Jakupovic, U. Ganzer, P. Pritschow, L. Lehmann, F. Bohlmann, R. M. King, *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 863.
71. G. Blay, L. Cardona, B. Garcia, J. R. Pedro, J. J. Sanchez, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10507.
72. G. Blay, R. Schrijvers, J. B. P. A. Wijnberg, Ae. de Groot, *J. Org. Chem*, **1995**, *60*, 2188.
73. A. H. Elmi, M. H. Farah, E. Fattorusso, S. Magno, L. Mayol, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 3069.
74. Y. Zhao, J. Yue, Y. He, Z. Lin, H. Sun, *Phytochemistry*, **1997**, *44*, 459.
75. A. Bianchini, F. Tomi, P. Richomme, A. F. Bernardini, J. Casanova, *Magn. Reson. Chem*, **2004**, *42*, 983.
76. J. Jakupovic, L. Lehmann, F. Bohlmann, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 3831.
77. S. H. Wu, H. J. Zhang, Z. W. Lin, H. D. Sun, *Phytochemistry*, **1993**, *34*, 1176.
78. R. Sanchez-Martinez, L. Villaescusa-Castillo, M. Bernabe, A. N. Diaz-Lanza, *Z. Naturforsch., C: Biosci.*, **2000**, *55*, 693.
79. C. Zdero, F. Bohlmann, *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 3097.
80. H. B. Wang, H. P. Zhang, Y. Zhou, J. P. Zuo, G. W. Qin, *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 762.
81. J. F. Hu, S. P. Bai, Z. J. Jia, *Phytochemistry*, **1996**, *43*, 815.
82. T. Uchiyama, T. Miyase, A. Ueno, K. Usmanhani, *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 655.
83. M. Ono, C. Masuoka, Y. Otake, Y. Ito, T. Nohara, *Phytochemistry*, **2000**, *54*, 479.

84. J. F. Hu, S. P. Bai, Z. J. Jia, *Chin. Chem. Lett.*, **1996**, 7, 913.
85. J. F. Hu, S. P. Bai, Q. X. Zhu, Z. J. Jia, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **1998**, 37, 607.
86. S. Z. Choi, S. O. Lee, S. U. Choi, K. R. Lee, *Arch. Pharmacol Res*, **2003**, 26, 521.
87. P. J. Biju, K. Parmod, G. S. R. S. Rao, *ARKIVOC*, **2003**, 88, 103.
88. J. Jakupovic, T. V. Chau-Thi, U. Warning, F. Bohlmann, H. Greg, *Phytochemistry*, **1986**, 25, 1663.
89. V. Castro, G. Tamayo-Castillo, J. Jakupovic, *Phytochemistry*, **1989**, 28, 2415.
90. F. Bohlmann, K. Umemoto, J. Jakupovic, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry*, **1984**, 23, 1800.
91. N. Li, J. J. Chem, J. Zhou, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2005**, 7, 279.
92. P. Weyerstahl, C. Christiansen, H. Marschall, *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1039.
93. F. Bohlmann, N. Ates, J. Jakupovic, *Phytochemistry*, **1983**, 22, 1159.
94. J. Jakupovic, S. Hafez, F. Bohlmann, X. A. Dominguez, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 3881.
95. M. Yoshikawa, T. Morikawa, T. Murakami, I. Toguchida, S. Harima, H. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 340.
96. D. Kalemba, H. Marschall, P. Brades, *Flavour Fragrance J.*, **2001**, 16, 19.
97. K. Hatano, Y. Shoyama, I. Nishiota, *Planta Med.*, **1990**, 56, 131.
98. J. Jakupovic, H. Klemeyer, F. Bohlmann, E. H. Graven, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 1129.
99. G. T. Maatooq, D. K. Stumpf, J. J. Hoffmann, L. K. Hutter, B. T. Timmermann, *Phytochemistry*, **1996**, 41, 519.
100. S. Lin, J. Ding, *Yunnan Zhiwu Yanjiu*, **1996**, 18, 349.
101. A. A. Alfatafta, C. Mulin, *Phytochemistry*, **1992**, 31, 4109.
102. A. A. Ahmed, J. Jakupovic, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3658.
103. C. Zdero, F. Bohlmann, R. M. King, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3201.
104. J. A. Marco, J. F. Saenz-Cervera, V. Garcia-Lliso, N. Batlle, *Phytochemistry*, **1997**, 45, 755.
105. A. Ruiz-Cancino, A. E. Cano, G. Delgado, *Phytochemistry*, **1993**, 33, 1113.
106. A. M. Dawidar, M. A. Metwally, M. Abou-Elzahab, M. Abdel-Mogib, *Pharmazie*, **1990**, 45, 70.

107. I. D. Shamyayov, B. Tashkhodzhaev, R. F. Mukhamatkhanova, M. Y. Antipin, *Chem. Nat. Compd.*, **2000**, *36*, 369.
108. K. Hatano, Y. Shoyama, I. Nishiota, *Planta Med.*, **1990**, *56*, 131.
109. C. Zdero, F. Bohlmann, *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 1653.
110. C. Yang, Y. Zhu, Z. J. Jia, *Aust. J. Chem.*, **2003**, *56*, 621.
111. A. G. Over, N. H. Fischer, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 848.
112. J. Jakupovic, A. Schuster, F. Bohlmann, R. M. King, N. S. Lander, *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 3181.
113. N. Bai, B. N. Zhou, L. Zhang, S. Sang, K. He, Q. Y. Zheng, *ACS Symp. Ser.*, **2003**, *859*, 271.
114. F. Bohlmann, P. K. Mahanta, J. Jakupovic, R. C. Rastogi, A. A. Natu, *Phytochemistry*, **1978**, *17*, 1165-1172.
115. G. Shtacher, Y. Kashman, *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 1221-1223.
116. P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3809-3818.
117. J. Sanz, E. Falco, J. A. Marcon, *J. Nat. Pro.*, **1991**, *53*, 940-945.
118. N. Hasimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 1475-1478.
119. C. Zdero, F. Bohlmann, R. M. King, *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 3201.
120. G. A. Kraus, K. Landgrebe, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4039.
121. G. J. Matthews, A. Hassner, «*Organique Reactions in Steroid Chemistry*», Editors J. Fried, J. A. Edwards, 2, 1, «*Van Nostrand Reinhold company*», **1972**.
122. C. Djerassi, «*Steroid Reactions*» Holden-Day, Inc, San francisco, **1963**, 76-79.
123. H. Hikino, T. Kohama, T. Takemoto, *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 1037-1045.
124. P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3809-3818.
125. A. El Haib, A. Benharref, S. Parrès-Maynadié, E. Manoury, M. Urrutigoity, M. Gouygou, *Tetrahedron Asymmetry*, **2011**, *22*, 101-108.
126. S. Ito, K. Endo, H. Honma, K. Ota. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3777.
127. H-J. Liu, H. Wynn, *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 658.
128. A. F. Barrero, M. M. Herrador, P. Arteaga, J. V. Catalan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3589-3594.

129. a) M. M. Heravi, E. Hasshemi, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9145-9178; b) J. G. Vries, *Top. Organomet. Chem.*, **2012**, *42*, 1-34; c) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron*, **2006**, *58*, 9633-9695; d) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4544-4568.
130. A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6722-6737.
131. T. Mirozoki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1971**, *44*, 581
132. R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322.
133. Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4738.
134. N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5846
135. K. Mitsuru, K. Narasaka, *Chemical Rec.*, **2002**, *2*, 268-277.
136. a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518; b) J. P. Genet, E. Blart, M. Savignac, *Synlett*, **1992**, 715; c) R. B. DeVasher, L. R. Moore, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7919-27; d) S. Bhattacharya, A. Srivastava, S. Sengupta, *Tetrahedron lett.*, **2005**, *46*, 3557-3560; e) S. Ma, H. Wang, K. Gao, F. Zhao, *J. Mol. Cata A: Chem.*, **2006**, *248*, 17-20.
137. J. G. Molto, S. Karlstrom, C. Najera, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12168-12176.
138. R. C. Larok, W. H. Gong, B. E. baker, *Tetrahedron lett.*, **1989**, *30*, 2603-2606.
139. R. Grigg, V. Loganathan, V. Santhakumar, V. Sridhan, A. Teasdale, *Tetrahedron lett.*, **1991**, *32*, 687-690.
140. Y-H. Ding, H-X. Fan, J. Long, Q. Zhang, Y. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 6087-6092.
141. D. G. Kananocich, D. M. Zubrytski, O. G. Kulinkovich, *Synlett.*, **2010**, *7*, 1043-1046.
142. F. M. Menger, D. J. McCann, *J. org. chem.*, **1985**, *50*, 3928-3930.
143. K. Babak, S. Hassan, *Synlett*, **2001**, *4*, 519-520.
144. A. K. Chakraborti, R. Gulhane, *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 6749-6753.
145. A. Orita, C. Tamahashi, A. Katuda, J. Otera, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8926-8934.
146. G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1275-1276.
147. a) P. A. Grieco, *Synthesis*, **1975**, 67-82 ; b) H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, *24*, 94-110.
148. B. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1979**, *18*, 429-439.
149. S. M. Kupchan, Y. Aynehchi, J. M. Cassady, H. K. Schnoes, A. L. Burlingame, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3867-3875.

150. A. K. Picman, F. Balza, G. H. N. Towers, *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 1801-1802.
151. a) R. Tschesche, F. J. Kämmerer, G. Wulff, *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 2057-2059 ; b) B. H. H. Bergman, J. C. M. Beijersbergen, J. C. Overeem, A. K. Sijpesteijn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1967**, *86*, 709-714.
152. N. J. Lawrence, A. T. McGown, J. Nduka, J. A. Hadfield, R. G. Pritchard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *11*, 429-431.
153. S. Nasim, P. A. Crooks, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 3870-3873.
154. J. R. Woods, H. Mo, A. A. Bieberich, T. Alavanja, D. A. Colby, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 7934-7941.
155. M. Moumou, A. El Bouakher, H. Allouchi, A. El Hakmaoui, A. Benharref, V. Mathieu, G. Guillaumet, M. Akssira, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 4014-4018.
156. A. Padwa, *1,3 Dipolar Cycloadditions: Volume 1*; John Wiley: New York, **1984**.
157. T. Curtius, *Chem. Ber.*, **1883**, *16*, 2230-2231.
158. E. Buchner, *Chem. Ber.*, **1888**, *21*, 2637-2647.
159. A. Padwa, W. H. Parson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Volume 59, Wiley, **2002**.
160. R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, *75*, 604-637.
161. R. B. Woodward, R. Hoffmann, "The conservation of orbital symmetry", *Verlag Chemie: Weinheim/Bergstr.*, **1970**.
162. K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7301-7315.
163. K. N. Houk, J. Sims, R. E. J. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7287-7301.
164. H. Keul, R. L. Kuczkowski, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3371-3376.
165. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. R. Sharpless, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004-2021.
166. L. R. Reddy, M. A. Reddy, N. Bhanumathi, K. R. Rao, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 221-222.
167. M. Minozzi, A. Monesi, D. Nanni, P. Spagnolo, C. Chiappe, *Current Organic Chemistry*, **2009**, *13*, 1726-1732.
168. A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *Chem. Med. Chem.*, **2008**, *3*, 715-723.
169. S. Binauld, C. J. Hawker, E. Fleury, E. Drockenmuller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6654-6658.
170. A. Michael, *J. Pr. Chem.*, *48*, 94-95.

171. C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057-3064.
172. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2569-2599.
173. H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, **2003**, *8*, 1128-1137.
174. F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
175. V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. Van Maarseveen, *Eur. j. org. chem.*, **2006**, 51
176. V. O. Rodinov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2210-2215.
177. R. Gujadhur, D. Venkataramand, J. T. Kintigh, *Tetra.lett.*, **2001**, *42*, 4791-4793.
178. F. Fazio, M. C. Bryan, O. Blixt, J. C. Paulson, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14397-14402.
179. Q. Zhang, Y. Lu, Y. Ding, J. Zhai, Q. Ji, W. Ma, M. Yang, H. Fan, J. Long, Z. Tong, Y. Shi, Y. Jia, B. Han, W. Zhang, C. Qiu, X. Ma, Q. Li, Q. Shi, H. Zhang, D. Li, J. Zhang, J. Lin, L. Y. Li, Y. Gao, Y. Chen, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 8757-8769.
180. D. M. Reddy, N. A. Qazi, S. D. Sawant, A. H. Bandey, J. Srinivas, M. Shankar, S. K. Singh, M. Verma, G. Chashoo, A. Saxena, D. Mondhe, A. K. Saxena, V. K. Sethi, S. C. Taneja, G. N. Qazi, H. M. S. Kumar, *Eur. J. Med. Chem*, **2011**, *46*, 3210-3217.
181. J. Khazir, P. P. Singh, D. M. Reddy, I. Hyder, S. Shafi, S. D. Sawant, G. Chashoo, A. Mahajan, M. S. Alam, A. K. Saxena, S. Arvinda, B. D. Gupta, H. M. S. Kumar, *Eur. J. Med. Chem*, **2013**, *63*, 279-289.
182. P. Merino, *C. R. Chim.*, **2005**, *8*, 775-788.
183. C. W. Holzzapfel, R. Crous, *Heterocycles*, **1998**, *48*, 1337-1342.
184. J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Synthesis*, **2007**, *2007*, 485-504.
185. A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. Merchan, P. Merino, T. Tejero, *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2537-2550.
186. a) M. Lombardo, C. Trombini, *Synthesis*, **2000**, 759-774; b) R. Fässler, D. E. Frantz, J. Oetiker, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3054-3056.
187. M. A. Voinov, I. A. Grigorev, L. B. Volodarsky, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4071-4077.
188. P. S. Branco, S. Prabhakar, A. M. Lobo, D. J. Williams, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6335-6360.
189. Z. Tokic-Vujoyšević, Z. Cekovic, *Synthesis*, **2001**, 2028-2034.
190. a) S. Stecko, M. Jurczak, I. Panfil, B. Furman, B. Grzeszczyk, M. Chmielewski, *C. R. Chim.*, **2011**, *14*, 102-125; b) A. Brandi, F. Cardona, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, *Chem.*

- Eur. J.*, **2009**, *15*, 7808-7821; c) J. A. Tamayo, F. Franco, D. Lo Re, F. J. Sánchez-Cantalejo, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5679-5682; d) K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.*, **2000**, 1449-1458; e) M. Frederickson, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 403-425.
191. C. Lacy, P. J. Scheuer, *J. Nat. Prod.*, **2000**, *63*, 119-121.
192. T. Ichiba, P. J. Scheuer, M. Kelly-Borges, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4149-4150.
193. V. Jaeger, D. Schroeter, *Synthesis*, **1990**, 556-560.
194. A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 410-416.
195. F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1617-1661.
196. S. Liu, X. Fu, F. J. Schmitz, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.*, **1997**, *60*, 614-615.
197. C. Escolano, S. Vazquez, In: *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, Katritzky AR, Taylor RJK (Eds.), Elsevier, Oxford, Vol. 3, 685, **2005**.
198. M. M. Krayushkin, M. A. Kalik, L. G. Vorontsova, E. Yu. Zvezdina, M. G. Kurella, *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.*, **1993**, 1262.
199. S. Y. Lee, B. S. Lee, C. W. Lee, D. Y. Oh, *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 3621.
200. D. Muri, J. W. Bode, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 539-541.
201. H. Feuer, K. Torsell, Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: Novel strategies in synthesis (2nd ed). N. J. Hoboken, *Wiley Interscience*, **2008**.
202. S. Minakata, S. Okumura, T. Nagamachi, Y. Takeda, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2966-2969.
203. H. Yun, S. M. Paek, J. W. Jung, N. J. Kim, S. H. Kim, Y. G. Suh, *Chem. Commun.*, **2009**, 2463-2465.

Mohamed ZAKI

Réactivité et hémisynthèse des constituants majoritaires, de type eudesmanes, contenus dans des extraits de *Dittrichia Viscosa*

Au cours de ces dernières années, les sesquiterpénoïdes de type eudesmane et leurs activités biologiques font l'objet de nombreuses études phytochimiques et pharmacologiques, ainsi que des recherches de voies de synthèse et d'hémisynthèse. Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse des analogues de types eudesmanes par fonctionnalisation des constituants majoritaires de *Dittrichia Viscosa*.

Dans le premier chapitre, nous avons donné un rappel bibliographique sur l'aspect botanique de *Dittrichia Viscosa*, ainsi qu'une description phytochimique qui montre que cette plante renferme différents constituants : terpénodes, flavonoïdes, phénylpropanoïdes et polycétides présentant des propriétés pharmacologiques variés.

Dans le deuxième chapitre, et après un rappel bibliographique sur les différents types d'eudesmane et l'extraction et la purification des produits majoritaires de *Dittrichia Viscosa* (l'acide α -costique, l'acide ilicique et la tomentosine), nous avons réalisé l'étude des réarrangements des époxy-eudesmanes par catalyse acide et la synthèse de l'aldéhyde α -costal et ses analogues. Nous avons aussi mise au point des conditions réactionnelles de fonctionnalisation de la double liaison **C11-C13** par couplage de Heck permettant l'accès à des bibliothèques d'eudesmanes arylés en position 13.

En fin, le dernier chapitre est consacré à l'étude de la réactivité de la tomentosine vis-à-vis des additions nucléophiles (type Addition de Michael) et des additions 1,3 dipolaire (des nitrones et des oxydes de nitrile) sur la double liaison conjuguée exo-cyclique.

Mots clés : *Dittrichia Viscosa*, hémisynthèse, eudesmane, acide α -costique, acide ilicique, tomentosine, catalyse acide, couplage de Heck, addition nucléophile, addition 1,3 dipolaire, click chemistry, nitrone, oxyde de nitrile

Reactivity and hemisynthesis of major constituents type eudesmanes contained in the extracts of *Dittrichia Viscosa*

In recent years, the sesquiterpenoids eudesmane type and their biological activities are subject to numerous phytochemical and pharmacological studies and research of synthetic and semisynthetic routes. For our part, we are interested in the synthesis of similar types of eudesmanes by functionalization of the major constituents of *Dittrichia Viscosa*.

In the first part we gave a bibliographical recall on the botanical aspect of *Dittrichia Viscosa* and a phytochemical description shows that this plant contains various constituents: terpénodes, flavonoids, phenylpropanoids and polyketides with various pharmacological properties.

In the second part, and after giving a bibliographical recall of the different types of eudesmane and extraction and purification of major products of *Dittrichia Viscosa* (α -costic acid, ilicic acid and tomentosin), we realized the study of epoxy eudesmanes rearrangements by acid catalysis and the synthesis of α -costal aldehyde and its analogues. We also focus on the reaction conditions for functionalization of **C11-C13** dual link Heck coupling allowing access to libraries eudesmanes aryl in position 13.

In the last part, we are interested to the study of the reactivity of the tomentosin with nucleophilic additions (type Michael Addition) and 1,3-dipolar additions (nitrones and nitrile oxides) on the double link exo-cyclic combined.

Keywords : *Dittrichia Viscosa*, semisynthetic, eudesmane, α -costic acid, ilicic acid tomentosin, acid catalysis, Heck coupling, nucleophilic addition, 1,3-dipolar addition, click chemistry, nitrone, nitrile oxide.



Institut de Chimie Organique et Analytique / Laboratoire de Chimie Physique & Chimie Bioorganique

