



Taxoïdes : 7-Déshydroxy-10-acétyldocétaxel et Nouveaux Analogues Préparés à partir des Alcaloïdes de l'If ^{1,2}

Hélène Poujol, Ali Al Mourabit, Alain Ahond*, Christiane Poupat* et Pierre Potier

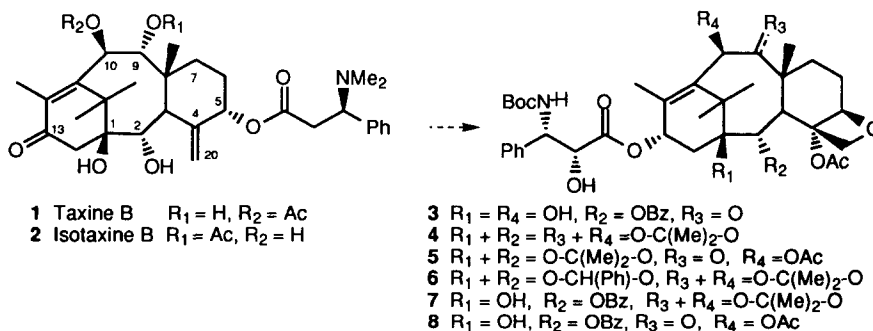
Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. 91198 Gif-sur-Yvette cedex France

Key-Words : taxoid semisynthesis, 7-deoxydocetaxel derivatives, isopropylidene and benzylidene protection.

Abstract: Three new 7-deoxydocetaxel derivatives have been prepared from natural taxine B and isotaxine B : the first one, 2-debenzoyl-9-dihydro-1,2-O-benzylidene-9,10-O-isopropylidene-7-deoxydocetaxel has a slight cytotoxicity and a weak microtubule disassembly inhibitory activity ; the other two derivatives, 9-dihydro-9,10-O-isopropylidene-7-deoxydocetaxel and 7-deoxy-10-acetyldocetaxel are cytotoxic and reveal a good microtubule disassembly inhibitory activity.
 © 1997 Elsevier Science Ltd.

Les taxine B **1** et isotaxine B **2** sont des métabolites généralement abondants dans les feuilles de l'if européen, *Taxus baccata* L. : elles pourraient constituer une matière première intéressante pour préparer des dérivés du 7-déshydroxydocétaxel **3**. ^{1,2} La préparation des deux analogues **4** et **5** a été décrite récemment ³ : elle a montré que la protection des quatre hydroxyles en 1, 2, 9, 10 par deux groupements isopropylidènes supprimait toute activité biologique et que la protection des seuls hydroxyles en 1, 2 par ce même groupement la réduisait beaucoup malgré la présence de tous les autres substituants du 7-déshydroxydocétaxel **3**.

Préparer le dérivé **6**, dans lequel on conserve un groupement 9,10-isopropylidène mais où l'on substitue le groupement 1,2-isopropylidène par un benzylidène, a été notre premier objectif. Oxyder le benzylidène de **6** pour obtenir **7**, possédant un hydroxyle en 1 et un benzoate en 2, fut l'objectif suivant. Enfin, la préparation de **8** et la comparaison des données biologiques de ces trois composés à celles de **4**, de **5** et du docétaxel, permettront de compléter les relations structure-activité.



La 5-O-cinnamoyl-9,10-isopropylidènetaxicine I **9**, qui sert de matière première, a été préparée en cinq étapes à partir des taxine B **1** et isotaxine B **2**. ¹⁻³

Pour remplacer le groupement 1,2-isopropylidène dans **4** et **5**, le groupement benzylidène **4** a été choisi : bien que cette réaction puisse conduire à deux isomères, une oxydation permettra d'aboutir aux substituants souhaités dans les positions 1 et 2.

Deux méthodes ont été utilisées pour protéger un diol par un groupement benzylidène : l'action du benzaldéhyde (Ph-CHO) en présence d'acide protique ou d'acide de Lewis ⁵ ou l'action du benzaldéhydediméthylacétal (Ph-CH[OMe]₂) en présence d'une quantité catalytique d'acide. ⁶

Le composé **9** traité par Ph-CH[OMe]₂ dans le THF, en présence d'acide *p* toluène sulfonique (APTS), fournit le composé **10** avec 80% de rendement. La même réaction, conduite dans l'acétonitrile (CH₃CN), donne naissance à cinq composés : le composé recherché **10** (1,2-O-benzylidène-9,10-O-isopropylidène, 20%), le mélange **11A+11B** (31%) et deux composés monoprotégés, **12** (1,2-O-benzylidène-9,10-dihydroxy, 10%) et **13** (1,2-dihydroxy-9,10-O-benzylidène, traces). Lorsque l'on utilise le Ph-CHO, comme solvant et réactif, et l'APTS, on obtient le même mélange de composés "doublement" protégés **11A+11B** en raison d'une transéthérification ⁷ du groupement isopropylidène (54%).

L'étude des spectres de RMN ¹H et ¹³C ne permet de déceler la présence que d'un seul isomère **10** : celui-ci devrait constituer un intermédiaire convenable pour préparer les analogues **6**, **7** et **8** *via* les dérivés **14**, **15** et **16** (schéma 1).

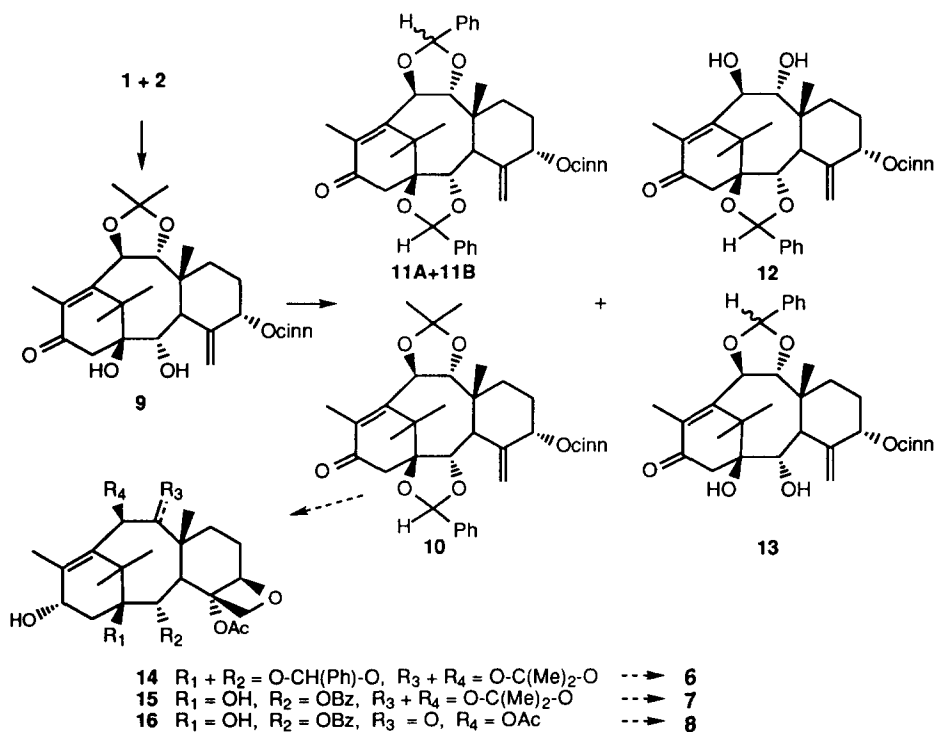


Schéma 1

Préparation du composé **14**.

L'hydrolyse de l'ester cinnamique de **10** a été réalisée comme précédemment ^{1,3,8,9} pour donner **17** (86%) ; l'isomère **18** (3%) a été également isolé (schéma 2).

À partir de ce composé **17**, le dérivé **14** a été obtenu en six étapes selon des méthodes déjà décrites ^{1,3,9} : **17** → **19** → **20** → **21** → **22** → **23** → **14** (schéma 2, rendement global 7,8% non optimisé ¹⁰).

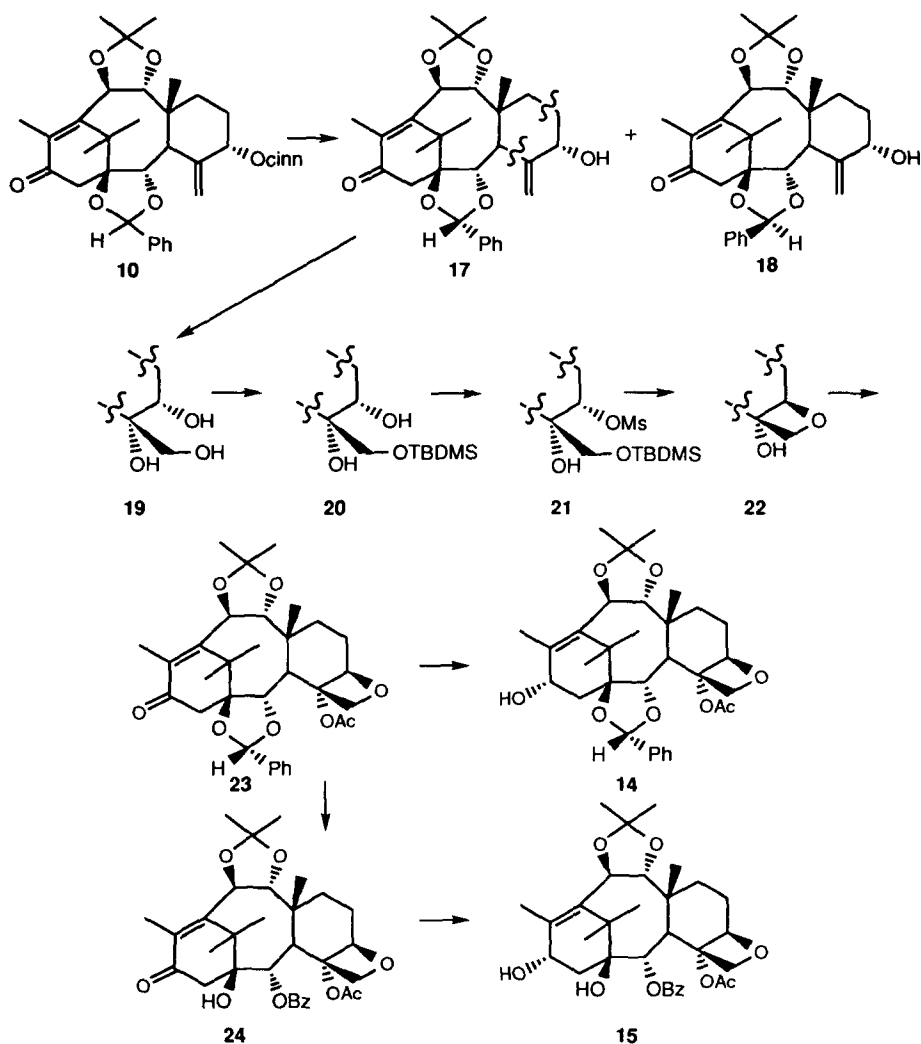


Schéma 2

Préparation du composé 15.

Pour obtenir le dérivé 15, protégé par le groupement isopropylidène en 9,10 et convenablement substitué en 1,2, l'intermédiaire 23, préparé ci-dessus, a semblé le plus approprié. Parmi les oxydants utilisés par K. I. Sato et coll.¹² pour oxyder des groupements benzylidènes de carbohydrates, c'est l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (*tert*-BuOOH), en présence de chlorure de cuivre (CuCl₂), qui a été choisi. Dans ces conditions, l'oxydation du composé 23 fournit l'intermédiaire 24 (48%), hydroxylé en 1 et benzoylé en 2 (schéma 2).

En réduisant la cétone en 13 par le DIBALH, on obtient le dérivé 15 (59%) partiellement protégé en 9,10.

Ainsi, en substituant au groupement isopropylidène en 1,2 le groupement benzylidène, on obtenait après oxydation, le dérivé hydroxylé en 1 et benzoylé en 2 recherché ; il restait, pour préparer la 7-déshydroxybaccatine III 16, à substituer le groupement isopropylidène en 9,10 par un groupement susceptible de fournir l'acétate en 10 et l'hydroxyle en 9 comme nous l'avions fait précédemment.¹⁻³

Préparation du composé 16.

Le composé **21** (schéma 2) a été choisi comme intermédiaire : son traitement par APTS dans le mélange CH₃CN/MeOH/H₂O permet de déprotéger les hydroxyles en 9,10, mais entraîne également la déprotection simultanée de l'alcool primaire en 20, ce qui conduit au dérivé **25** (84%, schéma 3). L'acétylation de l'hydroxyle en 10 et l'oxydation de l'hydroxyle en 9 nécessitent une nouvelle protection de l'alcool en 20 (**25** → **26**, 77%).

Le composé **26** est alors monoacétylé par traitement d'abord, par le triméthylorthoacétate en présence d'APTS (catalytique) puis, par addition d'un excès d'APTS (l'intermédiaire **27** n'est pas isolé): les acétates **28** et **29** sont obtenus avec 48 et 36% de rendement ; chaque régioisomère a été caractérisé après séparation par CCE d'une partie aliquote du mélange.

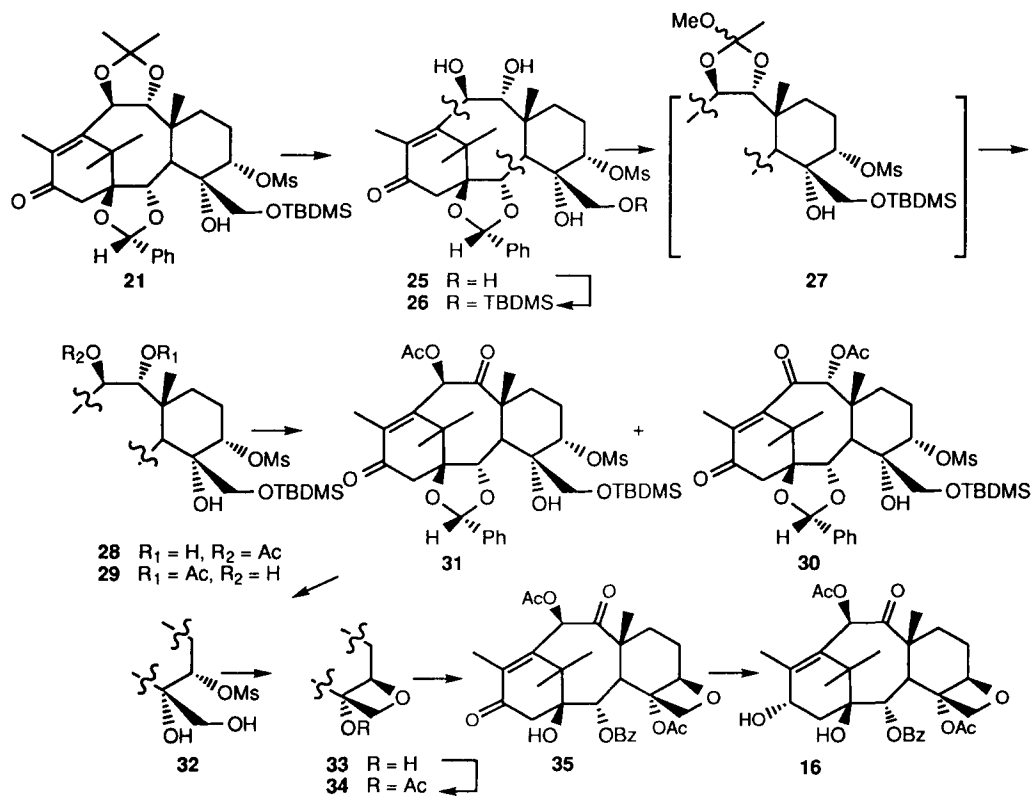


Schéma 3

Avant de former l'oxétane en 4(5),20, il fallait d'abord oxyder l'alcool en 9 : l'oxydation du mélange **28/29** a d'abord été tentée par le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) : les deux dérivés cétoniques **1-2** **30** et **31** ont été obtenus avec 16 et 58% de rendement. Une autre oxydation du même mélange d'acétates **28/29**, a été réalisée par le réactif de Jones et a conduit, quasiment, au seul composé **31** cétonique en 9 (58%).¹³

Après trois étapes déjà décrites^{1-3,8,9} (désilylation en 20, fermeture de l'oxétane en 4(5),20 et acétylation en 4) l'intermédiaire **31** est transformé en produit **34** (**31** → **32** → **33** → **34**) : l'oxydation du groupement 1,2-O-benzylidène, réalisée comme ci-dessus (*tert*-BuOOH, CuCl₂), conduit à la 7-déshydroxy-13-déshydrobaccatine III **35** (54%) ; la réduction de la cétone en 13, par NaBH₄, fournit la 7-déshydroxybaccatine III **16**¹⁴ recherchée.

L'utilisation de groupements protecteurs bien choisis des hydroxyles 1,2,9,10 a ainsi permis de préparer les trois dérivés **14**, **15** et **16** de la baccatine III. Pour obtenir les analogues correspondants du 7-déshydroxy-10-acétyldocetaxel, il suffisait d'estérifier ces trois dérivés par l'acide (4S,5R)-N-(tert-butoxycarbonyl)-2-(4-O-méthoxyphényl)-4-phényl-5-oxazolidine carboxylique **36** (= "la chaîne").

Préparation des composés **6**, **7** et **8**.

L'estérification des composés **14**, **15** et **16** par la "chaîne" **36**¹⁵⁻¹⁷ a été réalisée dans les conditions déjà décrites¹⁻³ : les mélanges d'épimères **37A+37B**,¹⁸ **38A+38B**,¹⁸ et le seul composé **39** ont été obtenus (schéma 4).

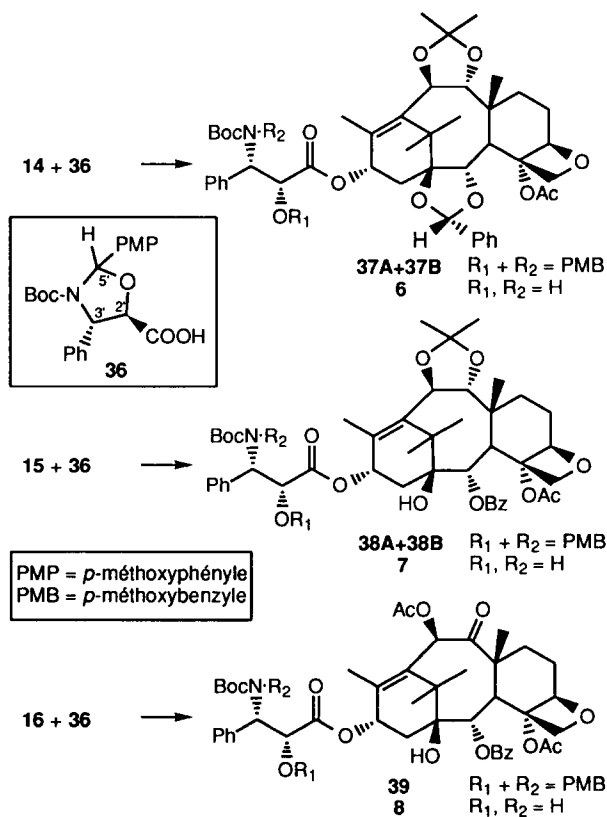


Schéma 4

La déprotection des produits majoritaires **37A**, **38A** et **39** s'effectue parfaitement avec APTS/MeOH : les trois analogues 7-déshydroxylés du docétaxel **6**, **7** et **8**¹⁹ ont été ainsi obtenus.

Leur activité sur le désassemblage de la tubuline^{20,21} et leur cytotoxicité ont été mesurées (tableau 1) ; les résultats montrent que les substituants en 1,2 sont très importants pour le maintien de l'activité alors que les substituants en 9,10 influent peu. Quant au 7-déshydroxy-10-acétyldocétaxel **8**, son activité est comparable à celle du docétaxel.

	Cytostase			Test tubuline (paclitaxel) T = 1
	50 ng/mL	5 ng/mL	1 ng/mL	
docétaxel				
4	inactif	91%	77%	0,7 T
5	inactif			inactif
6	25%			0,7 T
7		98%	76%	4 T
8		99%	85%	1 T
				0,8 T

Tableau 1

On voit ainsi que les taxine B 1 et isotaxine B 2 peuvent constituer de nouvelles matières premières pour la synthèse d'analogues actifs du 7-déshydroxydocétaxel 3. ²²

Remerciements.

Nous remercions Mesdames C. Gaspard et S. Thoret pour la réalisation des tests de cytotoxicité et d'activité sur la tubuline et Monsieur le Professeur M. Fétizon pour une fructueuse discussion.

Une partie de ce travail a sa place dans le projet de la Communauté Européenne A.I.R.3-CT94-1979.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées selon la technique de la chromatographie "éclair" sur silice Chromagel SDS 60Å(40-60mm). Les chromatographies préparatives sur couche épaisse (CCE) ont été réalisées sur gel de silice Merck 60F254 (Art 7747) et les chromatographies sur couche mince (CCM) sur gel de silice Merck 60F254 (Art. 5715). Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler ou au microscope chauffant Reichert-Thermovar. Les spectres ultra-violet (UV) ont été enregistrés dans l'éthanol à 95% et les spectres infra-rouge (IR) dans le CHCl₃. Les spectres de masse (SM) ont été réalisés : sur appareil Kratos MS50 à 70eV, sous 8kV de tension pour l'impact électronique (SMIE), sur appareil AEI MS9, avec l'isobutane comme gaz vecteur, sauf indication contraire, pour l'ionisation chimique (SMIC), et, sur appareil Kratos MS80 en mode positif en présence de NaCl et d'une matrice thioglycérol pour le bombardement atomique rapide (FAB) et la "Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry"(LSIMS). Les spectres de RMN¹H et ¹³C ont été enregistrés dans le CDCl₃ sur appareils Bruker AC250, AM300 ou AM400. L'attribution des signaux des spectres ¹H et ¹³C a été réalisée, chaque fois que cela a été possible, à l'aide des techniques de J-modulation de l'écho de spin, de corrélations ¹H-¹H de type nOe-différence, COSY et NOESY, de corrélation ¹H-¹³C de type XH-CORR.

Préparation du composé 14.

Protection du diol en position 1,2 par le benzaldéhydediméthylacétal dans le tétrahydrofurane : 9 → 10.
À 6,56 g (0,012 mol) de dérivé 9 en solution dans 370 mL de THF anhydre sont ajoutés 22 mL (12 éq.) de Ph-CH(OMe)₂. Le milieu réactionnel est refroidi à l'aide d'un bain de glace, puis 2,1 g (1 éq.) d'APTS sont ajoutés. Le bain de glace est retiré, le milieu réactionnel est laissé à température ambiante pendant 10 min, puis chauffé à 60°C. Après 7h 30, la solution est neutralisée à pH = 7 avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La

solution est partiellement évaporée sous pression réduite. Après extraction par CH_2Cl_2 , la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO_4 et concentrée à sec sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie "éclair" avec comme éluant heptane/ CH_2Cl_2 8/2, puis heptane/AcOEt 9/1. On obtient 6,23 g de dérivé **10** (80%).

Composé 10 : 1,2-O-benzylidène-9,10-O-isopropylidène-5-O-cinnamoyl taxicine I. $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_7$ ($M = 624$). Amorphe. $[\alpha]_D + 233$ ($c = 0,28$, CHCl_3). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 203 (5300), 278 (6100). IR : 2995, 1710, 1670, 1645, 1050 cm^{-1} . SM (IC) : 625 (MH^+), 477, 459, 419, 401, 371, 313. RMN ^1H (300 MHz) : 7,73 (m, 2H, H-Ph [cinnamoyl]) ; 7,63 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3'') ; 7,42 (m, 5H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,37 (m, 3H, H-Ph [cinnamoyl]) ; 6,35 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-2'') ; 5,81 (s, 1H, H [benzylidène]) ; 5,65 (s, 1H, H-20) ; 5,35 (s ép., 1H, H-5) ; 5,28 (s, 1H, H-20) ; 4,93 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-10) ; 4,41 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-2) ; 4,34 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-9) ; 3,21 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-3) ; 2,82 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,74 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,15 (s, 3H, CH_3 , H-18) ; 1,99 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 1,82 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 1,78 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 1,78 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 1,70 (s, 3H, CH_3 , H-16) ; 1,59 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 1,53 (s, 3H, CH_3 , [isopropylidène]) ; 1,47 (s, 3H, CH_3 , [isopropylidène]) ; 1,39 (s, 3H, CH_3 , H-17) ; 1,15 (s, 3H, CH_3 , H-19). RMN ^{13}C (75 MHz) : 199,81 (C-13), 166,26 (C-1''), 154,13 (C-11), 145,52 (C-3''), 141,22 (C-4 ou C-12), 140,82 (C-12 ou C-4), 137,81 (C *ipso*, Ph), 134,66 (C *ipso*, Ph), 130,43 (C-Ph), 129,44 (C-Ph), 129,06 (2x C-Ph), 128,55 (2x C-Ph), 128,51 (2x C-Ph), 126,79 (2x C-Ph), 118,13 (C-2''), 118,03 (C-20), 108,26 (C-Me₂), 102,58 (CH-Ph), 85,39 (C-1), 82,48 (C-9), 79,44 (C-2 ou C-5), 78,26 (C-5 ou C-2), 76,13 (C-10), 46,05 (C-14), 42,55 (C-3), 42,26 (C-15 ou C-8), 40,64 (C-8 ou C-15), 34,08 (C-17), 27,97 (C-6 ou C-7), 27,21 (C-Me₂), 26,94 (C-Me₂), 26,64 (C-7 ou C-6), 19,87 (C-16), 17,50 (C-19), 14,65 (C-18).

Protection du diol en position 1,2 par le benzaldéhydediméthylacétal dans l'acétonitrile : 9 $\rightarrow$ 10 + 11A + 11B + 12.

À 102,5 mg de dérivé **9** (0,19 mmol) en solution dans 2 mL d'acétonitrile distillé, on ajoute 100 mL de Ph-CH(OMe)_2 (3,5 éq.) et 10 mg d'APTS (0,30 éq.) à température ambiante. Après 15 h, le milieu réactionnel est séparé par deux chromatographies successives sur couche mince à l'aide des solvants de migration heptane/AcOEt 7/3, puis CH_2Cl_2 . On isole 24,5 mg de **10** (rendt. = 20%), 40,1 mg de dérivé **11A+11B** (rendt. = 31%), et 11,9 mg de **12** (rendt. = 10%).

La même réaction a été reproduite plusieurs fois et le produit **13** a aussi été isolé, sous forme de trace (0,5 à 2%).

Composés 11A+11B : 1,2,9,10-di-O-benzylidène-5-O-cinnamoyltaxicine I. $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{O}_7$ ($M = 672$). Amorphe. IR : 3010, 1710, 1675, 1645, 1175, 1095 cm^{-1} . SM (IC) : 673 (MH^+), 567, 525, 419, 313. RMN ^1H (300 MHz) : **11A+11B** est un mélange de deux isomères non séparés en proportion 4/6; les δ d'un même proton dans ces isomères sont donnés successivement : 7,73/7,73 (m, 2H, Ph) ; 7,64/7,63 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3'') ; 7,5-7,4/7,5-7,4 (m, 13H, Ph) ; 6,36/6,35 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-2'') ; 6,13/6,17 (s, 1H, H [benzylidène]) ; 5,77/5,84 (s, 1H, H [benzylidène]) ; 5,65/5,67 (s ép., 1H, H-5) ; 5,30/5,37 (s, 1H, H-20) ; 5,29/5,31 (s, 1H, H-20) ; 5,14/5,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-10) ; 4,45/4,54 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-9) ; 4,37/4,43 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-2) ; 3,24/3,28 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-3) ; 2,84/2,83 (d, $J = 20$ Hz, 1H, H-14) ; 2,75/2,76 (d, $J = 20$ Hz, 1H, H-14) ; 2,21/2,14 (s, 3H, CH_3 , H-18) ; 1,54/1,76 (s, 3H, CH_3 , H-16) ; 1,38/1,42 (s, 3H, CH_3 , H-17) ; 1,23/1,27 (s, 3H, CH_3 , H-19).

Composé 12 : 1,2-O-benzylidène-5-O-cinnamoyl taxicine I. $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_7$ ($M = 584$). Amorphe. $[\alpha]_D + 301,5$ ($c = 0,20$, CHCl_3). IR : 3620, 3560, 3420, 1710, 1670, 1635, 1165 cm^{-1} . SM (IC) : 585 (MH^+), 567, 437, 419, 401, 331, 313, 149. RMN ^1H (300 MHz) : 7,73 (m, 2H, H-Ph [cinnamoyl]) ; 7,64 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3'') ; 7,42 (m, 5H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,35 (m, 3H, H-Ph [cinnamoyl]) ; 6,39 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-2'') ; 5,75 (s, 1H, H [benzylidène]) ; 5,63 (s, 1H, H-20) ; 5,33 (s ép., 1H, H-5) ; 5,25 (s, 1H, H-20) ; 4,95 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-10) ; 4,33 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-2) ; 4,18 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-9) ; 3,35 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-3) ; 2,80 (s ép., 2H, H-14) ; 2,13 (s, 3H, CH_3 , H-18) ; 2,00 (m, 1H, H-6) ; 1,87 (m, 1H, H-7) ; 1,82 (m, 1H, H-6) ; 1,67 (s, 3H, CH_3 , H-16) ; 1,49 (m, 1H, H-7) ; 1,37 (s, 3H, CH_3 , H-17) ; 1,21 (s, 3H, CH_3 , H-19).

Composé 13 : 9,10-O-benzylidène-5-O-cinnamoyl taxicine I. $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_7$ ($M = 584$). Amorphe. IR : 3010, 1710, 1675, 1640, 1170 cm^{-1} . SM (IC) : 437 (MH^+ -Ph-CH=CH-COOH), 419, 331, 313. RMN ^1H (300 MHz) : 7,74 (m, 2H, H-Ph [cinnamoyl]) ; 7,64 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3'') ; 7,49 (m, 5H, H-Ph [benzylidène]) ;

7,42 (m, 3H, H-Ph [cinnamoyle]); 6,36 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-2'); 6,16 (s, 1H, H [benzylidène]); 5,49 (s, 1H, H-20); 5,42 (s, 1H, H-20); 5,35 (s ép., 1H, H-5); 5,10 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-10); 4,50 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-9); 4,12 (t ép., $J = 6,5$ et 7 Hz, 1H, H-2); 3,60 (s, 1H, OH-1); 3,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H, H-3); 2,75 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14); 2,66 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14); 2,52 (d, $J = 7$ Hz, 1H, OH-2); 2,13 (s, 3H, CH₃, H-18); 1,70 (s, 3H, CH₃, H-16); 1,41 (s, 3H, CH₃, H-17); 1,20 (s, 3H, CH₃, H-19).

Protection du diol en position 1,2 par le benzaldéhyde : 9 → 11A+11B.

À 618,1 mg (1,15 mmol) du dérivé **9** 1-3 dans 8 mL de Ph-CHO distillé sont ajoutés 202 mg (1,02 éq.) d'APTS. Après 1h, la solution est diluée par CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution saturée de NaCl. Elle est ensuite séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec. Le benzaldéhyde restant est évaporé sous pression réduite. Après une purification par chromatographie "éclair" avec CH₂Cl₂ comme éluant, 421,1mg de mélange **11A+11B** sont obtenus (54%).

Hydrolyse de l'ester cinnamique : 10 → 17 + 18.

À 805,6 mg de **10** (1,29 mmole) mis en solution à température ambiante dans 11 mL de THF anhydre, sont ajoutés goutte à goutte 4,3 mL de NaOH 20N. Le milieu réactionnel est mis à reflux pendant 21h 30. La réaction est arrêtée en versant de l'eau. Après extraction par CH₂Cl₂, la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ avant distillation du solvant. La purification par chromatographie "éclair" avec le solvant éluant heptane/AcOEt 8/2 fournit 550,8 mg de dérivé **17** (86%) et 19,5 mg de dérivé **18** (3%).

Composé 17 : 1,2-O-benzylidène-9,10-O-isopropylidène taxicine I. C₃₀H₃₈O₆ (M = 494). P. F. : 205°C (CHCl₃, solide blanc). $[\alpha]_D + 197,5$ (c = 0,20, CHCl₃). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 204 (11100), 275 (5500). IR : 2990, 1675, 1060 cm⁻¹. SM (IC) : 495 (MH⁺), 437, 419, 331. RMN ¹H (300 MHz) : 7,43 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]); 7,35 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]); 5,79 (s, 1H, HC [benzylidène]); 5,53 (s, 1H, H-20); 5,10 (s, 1H, H-20); 4,94 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-10); 4,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H-2); 4,29 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-9); 4,17 (s, 1H, H-5); 3,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H-3); 2,69 (s, 2H, H-14); 2,08 (s, 3H, CH₃, H-18); 1,75 (m, 4H, H-6 et H-7); 1,67 (s, 3H, CH₃, H-16); 1,51 (s, 3H, CH₃ [isopropylidène]); 1,47 (s, 3H, CH₃ [isopropylidène]); 1,35 (s, 3H, CH₃, H-17); 1,10 (s, 3H, CH₃, H-19). RMN ¹³C (75 MHz) : 200,13 (C-13), 152,65 (C-11), 145,97 (C-4 ou C-12), 141,79 (C-12 ou C-4), 138,08 (C ipso-Ph), 129,32 (2xC-Ph), 128,48 (2xC-Ph), 126,71 (C para-Ph), 115,01 (C-20), 108,08 (C-Me₂), 102,39 (CH-Ph), 85,25 (C-1), 82,54 (C-9), 79,89 (C-2), 75,97 (C-10), 75,86 (C-5), 46,03 (C-14), 42,18 (C-8), 40,95 (C-15), 40,48 (C-3), 33,90 (C-17), 29,99 (C-6 ou C-7), 27,22 (C-Me₂), 26,95 (C-Me₂), 25,62 (C-7 ou C-6), 19,91 (C-16), 17,41 (C-19), 14,57 (C-18).

Produit 18 : 1,2-O-benzylidène-9,10-O-isopropylidène taxicine I. C₃₀H₃₈O₆ (M = 494). Amorphe. $[\alpha]_D + 265$ (c = 0,15, CHCl₃). IR : 3605, 3430, 2995, 1680, 1240, 1100, 1050 cm⁻¹. SM (IC) : 495 (MH⁺), 477, 437, 419, 389, 371, 331, 313, 107. RMN ¹H (300 MHz) : 7,43 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]); 7,39 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]); 6,00 (s, 1H, HC [benzylidène]); 5,47 (s ép., 1H, H-20); 5,15 (s ép., 1H, H-20); 4,92 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-10); 4,19 (s ép. 1H, H-5); 4,13 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-9); 4,09 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-2); 3,25 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-3); 2,85 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14); 2,75 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14); 2,11 (s, 3H, H-18); 1,73 (m, 4H, H-6 et H-7); 1,57 (s, 3H, H-16); 1,44 (s, 3H, CH₃ [isopropylidène]); 1,43 (s, 3H, CH₃ [isopropylidène]); 1,41 (s, 3H, H-17); 0,98 (s, 3H, H-19). RMN ¹³C (75 MHz) : 200,06 (C-13), 152,02 (C-11), 146,42 (C-12 ou C-4), 141,65 (C-4 ou C-12 ou C-Ph), 140,01 (C-4 ou C-Ph), 128,80 (C-Ph), 128,50 (2xC-Ph), 125,90 (2xC-Ph), 114,66 (C-20), 108,05 (C-Me₂), 99,93 (CH-Ph), 86,21 (C-1), 82,32, 75,85, 75,79, 75,63 (C-2, C-5, C-9, C-10), 43,17 (C-14), 41,25 (C-8), 40,98 (C-15), 40,75 (C-3), 33,85 (C-17), 30,27 (C-6 ou C-7), 27,23 (C-Me₂), 26,90 (C-Me₂), 25,62 (C-7 ou C-6), 20,16 (C-16), 17,32 (C-19), 14,50 (C-18).

Dihydroxylation des positions 4 et 20 dans le THF : 17 → 19.

309,6 mg (0,62 mmol) de dérivé **17** sont mis en solution dans 4 mL de THF. On ajoute 2 mL d'H₂O, 1,7 g (20 éq.) de N-oxyde de N-méthylmorpholine (NMO) et 0,55 mL d'OsO₄ à 2,5% dans le *tert*-butanol. La solution devient rouge. Après 14h 30 de réaction le produit de départ n'est pas totalement transformé. 342 mg de NMO

sont rajoutés ainsi que 0,2 mL d'OsO₄. Au bout de 48 h, la réaction est arrêtée en ajoutant 204 mg de Florisil, 3 ml d'H₂O et 23 mg de NaHSO₃, 5 H₂O. Après 30 min, la solution est filtrée, neutralisée avec une solution HCl 0,1 N, réduite par distillation sous pression réduite puis diluée avec AcOEt. La phase organique est acidifiée à pH = 4 avec une solution HCl 0,1 N. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec sous pression réduite. Le mélange est traité par chromatographie "éclair" sur colonne de silice avec l'éluant heptane/AcOEt 8/2, puis chromatographié par CCM (heptane/AcOEt 5/5). On obtient 195,4 mg de dérivé **19** (59%).

Dihydroxylation des positions 4 et 20 dans l'acétone : 17 → 19.

À 1,89 g (3,84 mmol) de dérivé **17** en solution dans 155 mL d'acétone, sont ajoutés à température ambiante 25 mL d'H₂O, 5,06 g (12 éq.) de NMO, 3 mL d'OsO₄ à 2,5% dans le *tert*-butanol (la solution devient rouge). Après 22 h, 1,4 ml d'OsO₄ et 1 g de NMO sont ajoutés. Après 38 h à partir du début de la réaction, 100 ml d'une solution de Na₂SO₃ sont ajoutés. La solution est filtrée, puis extraite par CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec sous pression réduite. La séparation par chromatographie "éclair" avec l'éluant heptane/AcOEt 7/3 permet d'isoler 1,02 g de dérivé **19** (52%).

Composé 19 : 1,2-O-benzylidène-9,10-O-isopropylidène-4,20-dihydro-4α,20-dihydroxy taxicine I. C₃₀H₄₀O₈ (M = 528). P. F. : 241° C (CHCl₃). [α]_D + 242 (c = 0,16 ; CHCl₃). IR : 3480, 3010, 1675, 1060 cm⁻¹. SM (FAB) : 551 (M⁺+Na). RMN ¹H (300 MHz) : 7,39 (m, 5H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,86 (s, 1H, H [benzylidène]) ; 4,84 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-10) ; 4,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-2) ; 4,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-9) ; 4,08 (dd, J = 12 et 2,5 Hz, 1H, H-20*) ; 3,78 (s ép., 1H, H-5) ; 3,65 (s, 1H, OH* en 4) ; 3,55 (dd, J = 12 et 9 Hz, 1H, H-20*) ; 3,38 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,75 (d, 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,74 (d, 4,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,53 (s ép., 1H, OH* en 5) ; 2,43 (m, 1H, OH* en 20) ; 2,05 (s, 3H, CH₃ (H-18)) ; 1,89 (m, 1H, H-7 ou H-6) ; 1,84 (m, 2H, H-7 ou H-6) ; 1,66 (s, 3H, H-16) ; 1,63 (m, 1H, H-7 ou H-6) ; 1,49 (s, 3H, CH₃ [isopropylidène]) ; 1,44 (s, 3H, CH₃ [isopropylidène]) ; 1,39 (s, 3H, CH₃ (H-17)) ; 1,15 (s, 3H, CH₃ (H-19)) ; *: signaux modifiés ou ayant disparu en présence de D₂O. RMN ¹³C (75 MHz) : 200,51 (C-13), 152,59 (C-11), 142,30 (C-12), 137,37 (C *ipso*-Ph), 129,76 (C *para* Ph), 128,85 (2xC-Ph), 126,50 (2xC-Ph), 107,64 (CMe₂), 102,92 (CH-Ph), 85,5 (C-1), 82,02 (C-9), 80,68 (C-2), 77,04 (C-4), 77,56 (C-10), 69,96 (C-5), 64,40 (C-20), 45,47 (C-14), 42,55 (C-8), 41,79 (C-3), 39,41 (C-15), 33,94 (C-17), 27,11 (CMe₂), 26,90 (CMe₂), 24,14 (C-6), 23,62 (C-7), 20,03 (C-16), 19,17 (C-19), 14,26 (C-18).

Silylation de l'hydroxyle en 20 : 19 → 20.

À 2,26 g (5 éq.) de chlorure de *tert*butyldiméthylsilyle et 1,15 g (5,6 éq.) d'imidazole en solution dans 25 mL de DMF sont ajoutés, à température ambiante, 1,59 g (3,01 mmol) de **19** en solution dans 50 mL de DMF. Après 135min, la solution est versée sur de la glace. Le précipité formé est récupéré par filtration puis solubilisé dans AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec sous pression réduite. Après purification par chromatographie "éclair" à l'aide du mélange heptane/AcOEt 7/3, on isole 1,9 g de **20** avec un rendement de 95%.

Composé 20 : 1,2-O-benzylidène-9,10-O-isopropylidène-4,20-dihydro-4α,20-dihydroxy-20-O-*tert*butyldiméthylsilyl taxicine I. C₃₆H₅₄O₈Si (M = 642). Amorphe. [α]_D + 187 (c = 0,17, CHCl₃). IR : 2955, 2930, 1675, 1175 cm⁻¹. SM (FAB) : 665 (M⁺+Na). RMN ¹H (300 MHz) : 7,47 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,34 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,77 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,84 (d, J = 9 Hz, 1H, H-10) ; 4,25 (d, J = 9 Hz, 1H, H-9) ; 4,24 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 4,18 (d, J = 9 Hz, 1H, H-20) ; 3,81 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 3,72 (s, 1H, OH-4) ; 3,58 (s ép., 1H, H-5) ; 3,45 (d, J = 9 Hz, 1H, H-20) ; 2,73 (s, 1H, OH-5) ; 2,66 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 2,64 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,04 (s, 3H, CH₃ (H-18)) ; 1,65 (s, 3H, CH₃ (H-16)) ; 1,49 (s, 3H, CH₃ [isopropylidène]) ; 1,45 (s, 3H, CH₃ [isopropylidène]) ; 1,36 (s, 3H, CH₃ (H-17)) ; 1,07 (s, 3H, CH₃ (H-19)) ; 0,74 (s, 9H, ¹Bu-Si) ; -0,08 (s, 3H, CH₃-Si) ; -0,22 (s, 3H, CH₃-Si).

Mésylation de l'hydroxyle en 5 : 20 → 21.

35 mg (0,054 mmol) de **20** en solution dans 1 mL de pyridine anhydre sont refroidis dans un bain de glace. Puis 40 µL (9,5 éq.) de chlorure de mésyle sont ajoutés goutte à goutte. On laisse revenir à température ambiante.

Après 19h 30 de réaction, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée par une solution HCl 0,1 N, une solution saturée de NaHCO_3 puis une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée à sec sous pression réduite. La purification par CCM avec l'éluant heptane/AcOEt 5/5 fournit 38,5 mg de dérivé **21** (98%).

Composé 21 : 1,2-O-benzylidène-9,10-O-isopropylidène-4,20-dihydro-4 α ,20-dihydroxy-20-O-terbutyldiméthylsilyl-5-O-mésyl taxicine I. $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_{10}\text{SSi}$. (M = 720). Amorphe. $[\alpha]_{\text{D}} + 166$ (c = 0,19, CHCl_3). UV (λ_{max} nm (ϵ)) : 205 (18700), 277 (9300). IR : 1675, 1170, 1060 cm^{-1} . SM (FAB) : 743 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 647. RMN ^1H (300 MHz) : 7,42 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,36 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,78 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,83 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-10) ; 4,81 (s ép., 1H, H-5) ; 4,25 d, J = 9,5 Hz, 1H, H-9) ; 4,25 (d, J = 4 Hz 1H, H-2) ; 4,16 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,73 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 3,57 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,52 (s, 1H, OH-4) ; 2,97 (s, 3H, CH_3 [mésyle]) ; 2,69 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,62d, J = 4 Hz, 1H, H-3) ; 2,10 (s, 3H, CH_3 , H-18) ; 2,01 (m, 1H, H-6) ; 1,87 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,65 (s, 3H, CH_3 , H-16) ; 1,65 (m, 1H, H-7) ; 1,53 (s, 3H, CH_3 [isopropylidène]) ; 1,45 (s, 3H, CH_3 [isopropylidène]) ; 1,37 (s, 3H, CH_3 , H-17) ; 1,12 (s, 3H, CH_3 , H-19) ; 0,77 (s, 9H, $^t\text{Bu-Si}$) ; -0,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$) ; -0,19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$). RMN ^{13}C (75 MHz) : 200,62 (C-13), 153,36 (C-12), 142,73 (C-11), 137,73 (C *ipso* Ph), 129,58 (C *para* Ph), 128,51 (2xC-Ph), 127,04 (2xC-Ph), 107,77 (CMe₂), 103,22 (CMe₂), 84,98 (C-7), 82,74 (C-5), 81,93 (C-9), 79,92 (C-2), 75,84 (C-10), 74,71 (C-4), 63,94 (C-20), 45,29 C-14), 42,75 (C-15 ou C-8), 42,75 (C-3), 39,36 (C-8 ou C-15), 38,88 (Me-S), 34,13 (C-17), 27,13 (CMe₂), 26,89 (CMe₂), 25,73 (Me₃-C), 25,52 (C-6), 24,15 (C-7), 19,99 (C-16), 19,59 (C-19), 18,15 (Me₃-C), 14,29 (C-18), -4,00 (Me-Si), -4,5 (Me-Si).

Formation du cycle oxétane : **21** $\rightarrow$ **22**.

À 28,1 mg (0,039 mmol) de **21** en solution dans 1 mL de butanone anhydre mise à reflux, sont additionnés 35,6 mg (3 éq.) d'acétate de tétrabutylammonium. La solution devient tout de suite jaune-beige. Après 14 h 30, le mélange réactionnel est dilué avec AcOEt puis lavé par une solution d'HCl 0,1N, puis une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant distillé. La séparation par CCM (heptane/AcOEt 4/6) permet d'isoler 12,1 mg de **22** (60%) ; Rf = 0,46 dans heptane/AcOEt 5/5).

Composé 22 : 2,4,9,10,13-pentadésacétyl-1,2-O-benzylidène-9,10-O-isopropylidène-7-désacétoxy-13-oxo baccatine IV. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (M = 510). $[\alpha]_{\text{D}} + 197$ (c = 0,19, CHCl_3). UV (λ_{max} nm (ϵ)) : 205 (11900), 272 (5600). IR : 2990, 2925, 1675, 1070, 840 cm^{-1} . SM (IC) : 511 (MH^+), 493, 453, 405, 387, 107. RMN ^1H (300 MHz) : 7,40 (s, 5H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,86 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,78 (dd, J = 2 et 8 Hz, 1H, H-5) ; 4,70 (d, J = 9 Hz, 1H, H-10) ; 4,66 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,38 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 4,34 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,33 (d, J = 9 Hz, 1H, H-9) ; 3,13 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,72 (s, 1H, OH-4) ; 2,68 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,11 (m, 3H, 2xH-6 et H-7) ; 1,95 (s, 3H, CH_3 , H-18) ; 1,89 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 1,69 (s, 3H, CH_3 , H-16) ; 1,63 (s, 3H, CH_3 , H-19) ; 1,53 (s, 3H, CH_3 [isopropylidène]) ; 1,47 (s, 3H, CH_3 [isopropylidène]) ; 1,38 (s, 3H, CH_3 , H-17) ; 1,18 (m, 1H, H-7). RMN ^{13}C (75 MHz) : 199,85 (C-13) ; 152,98 (C-11) ; 141,74 (C-12) ; 137,76 (C *ipso*-Ph) ; 129,52 (C *para*-Ph) ; 128,68 (2C-Ph) ; 126,35 (2C-Ph) ; 107,87 (CMe₂) ; 102,83 (CH-Ph) ; 86,93 (C-5) ; 84,59 (C-1) ; 82,19 (C-9) ; 80,58 (C-20) ; 79,44 (C-2) ; 75,79 (C-9) ; 75,24 (C-4) ; 46,73 (C-3) ; 45,53 (C-14) ; 42,42 (C-15 ou 8) ; 38,55 (C-8 ou 15) ; 33,82 (C-17) ; 27,17 (C-Me₂) ; 27,02 ; 26,93 ; 26,79 (C-6, C-7, C-Me₂) ; 19,92 (C-16) ; 17,38 (C-14) ; 14,32 (C-18).

Acétylation de l'hydroxyle en 4 : **22** $\rightarrow$ **23**.

À 204,4 mg (0,4 mmol) de **22** dissous dans 3,5 mL de pyridine anhydre à température ambiante sont ajoutés 190 mL (5 éq.) d'anhydride acétique et 207,9 mg (4,2 éq.) de DMAP. Après 21 h de réaction, le milieu réactionnel est dilué avec AcOEt. La phase organique est lavée par une solution HCl 0,01N puis par une solution saturée de NaCl. Elle est séchée sur MgSO_4 avant distillation du solvant. Les produits sont traités par chromatographie sur colonne (heptane/AcOEt 8/2). 96,8 mg de **23** (44%) ; Rf = 0,74 dans heptane/AcOEt 5/5) et 9,5 mg de produit de départ (5%) sont obtenus.

Composé 23 : 2,9,10,13-tétradésacétyl-1,2-O-benzylidène-7-désacétoxy-9,10-O-isopropylidène -13-oxo baccatine IV. $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_8$ (M = 552). $[\alpha]_{\text{D}} + 205$ (c = 0,43, CHCl_3). UV (λ_{max} nm (ϵ)) : 205

(9800), 274 (5800). IR : 3000, 1725, 1680, 1380, 1175, 1055 cm^{-1} . SM (IC) : 553 (MH^+), 495, 493, 447, 389, 387, 107. RMN ^1H (300 MHz) : 7,46 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,39 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,89 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,96 (d ép., $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5) ; 4,75 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-10) ; 4,61 (s, 2H, 2xH-20) ; 4,36 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-9) ; 4,35 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-2) ; 2,62 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-3) ; 2,61 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,51 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,29 (m, 1H, H-6) ; 2,12 (m, 1H, H-7) ; 2,01 (s, 3H, CH_3 [acétyle]) ; 1,94 (s, 3H, CH_3 , H-18) ; 1,93 (m, 1H, H-6) ; 1,67 (s, 3H, CH_3 , H-16) ; 1,65 (s, 3H, CH_3 , H-19) ; 1,54 (s, 3H, CH_3 [isopropylidène]) ; 1,53 (m, 1H, H-7) ; 1,47 (s, 3H, CH_3 [isopropylidène]) ; 1,34 (s, 3H, CH_3 , H-17). RMN ^{13}C (75 MHz) : 199,02 (C-13), 170,06 (COMe), 153,88 (C-11), 142,11 (C-12), 138,33 (Cq-Ph), 129,13 (C-Ph), 128,42 (2xC-Ph), 126,23 (2xC-Ph), 107,90 (CMe₂), 102,33 (CH-Ph), 84,87 (C-5), 83,93 (C-1), 82,02 (C-9), 81,91 (C-4), 78,82 (C-2), 76,51 (C-20), 75,76 (C-10), 44,67 (C-14), 42,09 (C-15 ou C-8), 41,56 (C-3), 39,19 (C-8 ou C-15), 34,0 (C-17), 27,27 (C-6), 27,18 (CMe₂), 26,85 (CMe₂), 26,40 (C-7), 21,79 (Me-CO), 19,93 (C-16), 16,72 (C-19), 14,33 (C-18).

Réduction de la position 13 : **23** $\rightarrow$ **14**.

Le composé **23** (10,5 mg, 0,019 mmol) est solubilisé dans 0,4 mL de toluène distillé et refroidi à -78°C . Puis 0,2 mL d'une solution de DIBALH (0,1M) refroidie à -78°C est ajouté. Après 20 min, la réaction n'évoluant plus, elle est arrêtée et diluée avec du MeOH. Le milieu réactionnel est traité par CCE (heptane/AcOEt 5/5). On isole 6,7 mg de produit **14** [63% ; Rf. = 0,52 (heptane/AcOEt 5/5)] et 1,6 mg de produit de départ (15%).

Composé 14 : 2,9,10,13-tétradésacétyl-1,2-O-benzylidène-7-désacétoxy-9,10-O-isopropylidène baccatine IV. $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_8$ (M = 554). $[\alpha]_D + 45$ (c = 0,36, CHCl_3). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 208 (10200). IR : 3375, 3020, 1730, 1225, 1170 cm^{-1} . SM (IC) : 555 (MH^+), 449, 389, 371, 313, 295. RMN ^1H (300 MHz) : 7,49 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,36 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,81 (s, 1H, H [benzylidène]) ; 4,98 (d ép., $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5) ; 4,71 (m, 1H, H-13) ; 4,67 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-10) ; 4,59 (s, 2H, 2xH-20) ; 4,23 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-9) ; 4,17 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H-2) ; 2,62 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H-3) ; 2,31 (m, 1H, H-7) ; 2,20 (dd, $J = 10$ et 16 Hz, 1H, H-14) ; 2,20 (m, 1H, H-6) ; 2,14 (s, 3H, CH_3 [acétyle]) ; 1,97 (m, 1H, H-6) ; 1,94 (s ép., 3H, CH_3 , H-18) ; 1,88 (d, $J = 8$ Hz, 1H, OH-13) ; 1,76 (dd, $J = 6$ et 16 Hz, 1H, H-14) ; 1,66 (s, 3H, CH_3) ; 1,62 (s, 3H, CH_3) ; 1,49 (s, 3H, CH_3) ; 1,44 (s, 3H, CH_3) ; 1,22 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (75 MHz) : 172,50 (CO-Me), 146,58 (C-11), 139,73 (C-12), 134,09 (C ipso-Ph), 129,45 (C para-Ph), 128,83 (2xC-Ph), 127,10 (2xC-Ph), 107,25 (CMe₂), 102,46 (CH-Ph), 85,90 (C-5), 83,63 (C-1), 82,78 (C-2), 80,56 (C-9), 77,70 (C-20), 75,47 (C-10), 69,50 (C-13), 42,96 (C-14), 42,18 (C-15 ou C-8), 41,64 (C-3), 39,93 (C-8 ou C-15), 28,93 (C-17), 28,07, 27,30, 27,57, 27,17 (C-6, C-7, CMe₂), 23,52 (COMe), 21,94 (C-16 ou C-19), 19,61 (C-19 ou C-16), 17,86 (C-18).

Préparation du composé 15.

Oxydation du benzylidène : **23** $\rightarrow$ **24**.

À 61 mg (0,11 mmol) de **23** mis en solution dans 1 mL de toluène anhydre, sont ajoutés 15 mg (1 éq.) de CuCl_2 et 5 min après 65 μL (1,7 éq.) de *tert*-BuOOH (3M en solution dans l'isooctane, sur tamis moléculaire 4 Å). La solution, sous agitation pendant 15 h, est diluée avec de l'eau puis devient verte. Le milieu réactionnel est extrait par CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO_4 et concentrée à sec sous pression réduite. Le mélange est purifié par CCM (CH_2Cl_2 / MeOH 95/5) pour obtenir 30,5 mg de **24** (48 %). Notons que l'oxydation de **23** par le réactif de Jones ne donne que des traces (< 1%) de **23**.

Composé 24 : 7-désacétoxy-9,10,13-tridésacétyl-9,10-O-isopropylidène-13-oxo baccatine VI. $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_9$ (M = 568). Amorphe. $[\alpha]_D + 129$ (c = 0,66, CHCl_3). IR : 2985, 1730, 1705, 1675, 1050 cm^{-1} . SM (IC) : 569 (MH^+), 551, 509, 387, 369, 329, 311. RMN ^1H (300 MHz) : 8,08 (d ép., $J = 7,5$ Hz, 2H, H-Ph *méta*) ; 7,61 (t ép., $J = 7$ Hz, 1H, H-Ph *para*) ; 7,48 (t ép., $J = 7,5$ Hz, 2H, H-Ph *ortho*) ; 5,85 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-2) ; 4,92 (d ép., $J = 4,5$ Hz, 1H, H-5) ; 4,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-10) ; 4,45 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-9) ; 4,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-20 α) ; 4,12 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-20 β) ; 2,99 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-3) ; 2,89 (d, $J = 19,5$ Hz, 1H, H-14) ; 2,63 (d, $J = 19,5$ Hz, 1H, H-14) ; 2,25 (m, H-6 ou H-7) ; 2,17 (s, 3H, CH_3 [acétyle]) ; 1,97 (s,

3H, CH₃, H-18) ; 1,72 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 1,56 (s, 6H, 2xCH₃, H-19 et [isopropylidène]) ; 1,48 (s, 3H, CH₃ [isopropylidène]) ; 1,30 (s, 3H, CH₃, H-17).

Réduction de la cétone en 13 : 24 → 15.

À 9,5 mg (0,016 mmol) de **24** mis en solution dans 0,4 mL de toluène anhydre refroidi pendant 30 min à -78°C, est additionné 0,2 mL (1,2 éq.) d'une solution 0,1M de DIBALH. Après 30 min, on ajoute du MeOH refroidi à -78°C. La solution est filtrée, concentrée à sec sous pression réduite puis le résidu traité par CCM (heptane / AcOEt 5/5) pour obtenir 5,6 mg de **15** (59%) et 1,4 mg de produit de départ (15%).

Composé 15 : 7-désacétoxy-9,10,13-tridésacétyl-9,10-O-isopropylidène baccatine VI. C₃₂H₄₂O₉ (M = 570). Amorphe. [α]_D + 34 (c = 0,4, CHCl₃). IR : 3020, 1730, 1705, 1460, 1230, 1045 cm⁻¹. SM (IC) : 571 (MH⁺), 553, 513, 495, 123. RMN ¹H (300 MHz) : 8,11 (d ép., J = 7 Hz, 2H, H *mé debate*-Ph) ; 7,59 (t ép., J = 7 Hz, 1H, H *para*-Ph) ; 7,48 (t ép., J = 7 Hz, 2H, H *ortho*-Ph) ; 5,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2) ; 4,96 (d ép., J = 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,83 (s ép., 1H, H-13) ; 4,72 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-10) ; 4,39 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-9) ; 4,31 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,15 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 2,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,34 (m, 2H, H-14 et H-6) ; 2,24 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 2,13 (m, 2H, H-14 et H-7) ; 1,97 (s, 3H, CH₃) ; 1,90 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,68 (s, 3H, CH₃) ; 1,58 (s, 3H, CH₃) ; 1,51 (s, 3H, CH₃) ; 1,45 (s, 3H, CH₃) ; 1,17 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz) : 171,58 (C=O_{Me}, 167,30 (C=O_{Ph}), 144,62 (C-12), 133,87 (C-11), 133,62 (C *para*-Ph), 130,22 (2xC *ortho*-Ph), 128,68 (2xC *mé debate*-Ph), 107,21 (CMe₂), 86,04 (C-5), 83,52 (C-1), 81,45 (C-9), 79,53 (C-4), 76,68 (C-20), 74,80 (C-10 ou C-2) ; 74,53 (C-2 ou C-10), 68,93 (C-13), 45,56 (C-3), 43,14 (C-15 ou C-8), 39,31 (C-14), 39,15 (C-8 ou C-15), 28,96 (C-17), 27,62 (CMe₂), 27,25 (C-6 ou C-7), 26,98 (et C-7 ou C-6 et CMe₂), 23,16 (C=O_{Me}), 21,57 (C-16), 17,17 (C-19), 15,82 (C-18). (le C-*ipso* du phényle n'est pas visible).

Préparation du composé 16.

Déprotection des hydroxyles en positions 9, 10 : 21 → 25.

À 409 mg (0,57 mmol) de **21** solubilisés dans 30 mL de CH₃CN, sont additionnés 4 ml de MeOH, 2 mL H₂O et 472,1 mg (4,8 éq.) d'acide paratoluènesulfonique. Après 15h de réaction sous agitation et à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau, neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ puis extrait avec du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec sous pression réduite. Les produits sont séparés par CCE (heptane/AcOEt 5/5). On isole 271,3 mg de **25** (84%).

Composé 25 : 1,2-O-benzylidène-4,20-dihydro-4α,20-dihydroxy-5-O-mésyl taxicine I. C₂₈H₃₈O₁₀S (M = 566). Amorphe. [α]_D + 194 (c = 0,2, CHCl₃). IR : 3430, 3015, 1640, 1405 cm⁻¹. SM (FAB) : 573 (M⁺+Li). RMN ¹H (300 MHz) : 7,42 (m, 5H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,84 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,93 (s ép., 1H, H-5) ; 4,89 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H, H-10) ; 4,29 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-2) ; 4,03 (m, 2H, H-9 et H-20) ; 3,66 (t, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,60 (s, 1H, OH) ; 3,35 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,97 (s, 3H, CH₃ [mésyle]) ; 2,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H, OH-9) ; 2,83 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,83 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H, OH en 10) ; 2,35 (d ép., J = 10 Hz, 1H, OH en 20) ; 2,09 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 2,00 (m, 1H, H-6) ; 1,85 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,65 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 1,47 (m, 1H, H-7) ; 1,40 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,21 (s, 3H, CH₃, H-19). RMN ¹³C (75 MHz) : 200,42 (C-13), 156,93 (C-11), 139,10 (C-12), 137,04 (C *ipso*-Ph), 130,04 (C *para*-Ph), 128,93 (2xC-Ph), 126,62 (2xC-Ph), 103,37 (CH-Ph), 85,34 (C-1), 81,54 (C-5), 80,44 (C-2), 77,77 (C-9), 73,29 (C-10), 64,62 (C-20), 45,33 (C-14) 44,19 (C-3), 43,14 (C-8), 42,57 (C-15), 38,77 (CMe-S), 33,97 (C-17), 25,63 (C-6), 24,54 (C-7), 20,37 (C-16), 19,74 (C-19), 13,84 (C-18).

Silylation de l'hydroxyle en 20 : 25 → 26.

Dans un bicol de 100 mL, 387 mg (2 éq.) de chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (TBDMS) et 220 mg (2,5 éq.) d'imidazole sont dissous dans 5 mL de DMF. À ce mélange, sont ajoutés 730,5 mg du dérivé **25** (1,29 mmol) en solution dans 15 mL de DMF. Après 4 h à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de la glace. Le précipité est essoré puis solubilisé dans AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec

sous pression réduite. Le mélange est traité par chromatographie "éclair" à l'aide du mélange heptane/AcOEt 8/2, puis 7/3. On isole 677,2 mg de **26** (77%).

Composé 26 : 1,2-O-benzylidène-4,20-dihydro-4 α ,20-dihydroxy-5-O-mésyl-20-O-terbutyl diméthylsilyl taxicine I. C₃₄H₅₂O₁₀SSi (M = 680). Amorphe. [α]_D + 140 (c = 0,18 ; CHCl₃). UV [λ _{max} nm (ε)] : 207 (16500), 280 (6900). IR : 3470, 2960, 2940, 1675, 1165 cm⁻¹. SM (IC) : 663 (MH⁺-H₂O), 567, 461. RMN ¹H (300MHz) : 7,43 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,37 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,76 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,90 (dd, J = 9,5 et 2,5 Hz, 1H, H-10) ; 4,78 (s ép., 1H, H-5) ; 4,20 (d, J = 4 Hz, 1H, H-2) ; 4,14 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 4,06 (dd, J = 9,5 et 3 Hz, 1H, H-9) ; 3,82 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 3,57 (s, 1H, OH-4) ; 3,55 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 2,98 (s, 3H, CH₃, mésyle) ; 2,82 (d, J = 4 Hz, 1H, H-3) ; 2,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H, OH-10) ; 2,72 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 2,54 (d, J = 3 Hz, 1H, OH-9) ; 2,09 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 2,03 (m, 1H, H-6) ; 1,83 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,63 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 1,49 (m, 1H, H-7) ; 1,36 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,15 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 0,76 (s, 9H, ^tBu-Si) ; -0,08 (s, 3H, CH₃-Si) ; -0,23 (s, 3H, CH₃-Si RMN ¹³C (75 MHz) : 201,64 (C-13), 156,95 (C-11), 139,14 (C-12), 137,70 (C *ipso*-Ph), 129,61 (C *para*-Ph), 128,50 (2xC-Ph), 127,12 (2xC-Ph), 103,45 (CH-Ph), 84,68 (C-1), 82,89 (C-5), 80,04 (C-2), 77,91 (C-9), 74,74 (C-4), 73,36 (C-10), 64,07 (C-20), 45,20 (C-14), 43,58 (C-3), 43,20 (C-8), 42,80 (C-15), 38,85 (Me-S), 33,97 (C-17), 25,73 (Me₃-C), 25,68 (C-6), 24,34 (C-7), 20,43 (C-16), 19,68 (C-19), 18,13 (Me₃-C), 13,81 (C-18), -5,50 (Me-Si), -5,75 (Me-Si).

Acétylation de l'hydroxyle en 9 ou 10 : 26 → [27] → 28 et 29.

On solubilise 21 mg (0,03 mmol) de **26** dans 1,8 mL de THF anhydre sous argon et on chauffe à 58°C. On ajoute à la solution 20 μ L (5 éq.) de triméthylorthoacétate et 2 mg (0,4 éq.) d'APTS. Après 15 min sous agitation, on observe sur plaque chromatographique un intermédiaire (**27** ?) sans l'isoler (Rf. = 0,74 dans heptane/AcOEt 5/5). On ajoute alors, 17 mg (3,2 éq.) d'APTS. Le milieu réactionnel est mis à température ambiante 45 min avant d'être neutralisé avec une solution de NaHCO₃, puis extrait par CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant distillé. Le mélange est traité par CCM (heptane/AcOEt 5/5) pour isoler 10,8 mg de **28** (48%) et 8 mg de **29** (36%) (respectivement Rf. = 0,43 et Rf. = 0,48 dans heptane/AcOEt 5/5).

Composé 28 : 1,2-O-benzylidène-4,20-dihydro-4 α ,20-dihydroxy-5-O-mésyl-10-acétyl-20-O-terbutyldiméthylsilyl taxicine I. C₃₆H₅₄O₁₁SSi (M = 722). Amorphe. UV [λ _{max} nm (ε)] : 206 (25200), 278 (11600). IR : 3475, 2955, 2935, 1740, 1680, 1210 cm⁻¹. SM (IC) : 663 (MH⁺-AcOH), 617, 599, 581, 503, 485. RMN ¹H (300 MHz) : 7,43 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,38 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,87 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-10) ; 5,75 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,78 (s ép., 1H, H-5) ; 4,20 (dd, J = 4,5 et 9,5 Hz, 1H, H-9) ; 4,16 (d, J = 4 Hz, 1H, H-2) ; 4,13 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,85 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 3,60 (s, 1H, OH-4) ; 3,53 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 2,99 (s, 3H, CH₃, mésyle) ; 2,86 (d, J = 4 Hz, 1H, H-3) ; 2,70 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 2,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H, OH-9) ; 2,25 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 2,16 (s, 3H, CH₃ [acétyle]) ; 2,05 (m, 1H, H-6) ; 1,83 (m, 2H, H-6 et H-7 β) ; 1,57 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 1,56 (m, 1H, H-7 α) ; 1,28 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,16 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 0,75 (s, 9H, ^tBu-Si) ; -0,08 (s, 3H, CH₃-Si) ; -0,24 (s, 3H, CH₃-Si).

Composé 29 : 1,2-O-benzylidène-4,20-dihydro-4 α ,20-dihydroxy-5-O-mésyl-9-acétyl-20-O-terbutyldiméthylsilyl taxicine I. C₃₆H₅₄O₁₁SSi (M = 722). Amorphe. UV [λ _{max} nm (ε)] : 206 (14000), 279 (6500). IR : 3470, 2965, 2930, 1740, 1675, 1090 cm⁻¹. SM (IC) : 723 (MH⁺), 705, 663, 617, 521, 503, 485, 389, 371. RMN ¹H (300 MHz) : 7,43 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,38 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,79 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 5,67 (d, J = 10 Hz, 1H, H-9) ; 5,02 (dd, J = ,5 et 10 Hz, 1H, H-10*) ; 4,75 (s ép., 1H, H-5) ; 4,27 (d, J = 4 Hz, 1H, H-2) ; 4,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-20) ; 3,82 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 3,63 (s, 1H, OH*-4) ; 3,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-20) ; 2,98 (s, 3H, CH₃ [mésyle]) ; 2,87 (d, J = 4 Hz, 1H, H-3) ; 2,73 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 2,22 (s, 3H, CH₃ [acétyle]) ; 2,11 (s, 3H, CH₃ (H-18) ; 2,03 (m, 1H, H-6) ; 1,83 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,74 (s, 3H, CH₃ (H-16) ; 1,63 (m, 1H, H-7) ; 1,37 (s, 3H, CH₃ (H-17) ; 0,92 (s, 3H, CH₃ (H-19) ; 0,75 (s, 9H, ^tBu-Si) ; -0,08 (s, 3H, CH₃-Si.) ; -0,24 (s, 3H, CH₃-Si* : signaux modifiés ou ayant disparu en présence de D₂O.

Oxydation par le perruthénate de tétrapropylammonium : 28+29 → 30+31.

Un mélange de dérivés **28+29** (391,1 mg 0,54 mmol) dans les proportions (70/30, d'après le spectre de RMN) et 423,1 mg (6,7 éq.) de NMO sont dissous dans 14 mL de CH₃CN anhydre. On y ajoute une solution de 4 mL de CH₃CN anhydre contenant 28 mg (0,15 éq.) de TPAP. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 1h, puis filtré sur silice (40-60 µ), élué avec AcOEt. Après concentration à sec sous pression réduite, le résidu est séparé par chromatographie "éclair" à l'aide du mélange éluant heptane/AcOEt 9/1, puis par CCE avec pour solvant de migration (heptane/AcOEt 6/4). On obtient 63,1 mg de **30** (16%) et 224,6 mg de **31** (58%).

Composé 30 : 1,2-benzylidène-4,20-dihydro-4α,20-dihydroxy-5-O-mésyl-9-acétyl-10-dés-hydro-20-O-terbutyldiméthylsilyl taxicine I. C₃₆H₅₂O₁₁SSi (M = 720). Amorphe. UV [λ_{max} nm (ε)] : 207 (10600), 254 (4100), 276 (4200). IR : 3455, 2960, 2930, 1710, 1730 1680, 1270, 1110 cm⁻¹. SM (IC) : 721 (MH⁺), 615, 555, 519, 501, 459, 107. RMN ¹H (300 MHz) : 7,45 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,40 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 5,85 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 5,56 (s, 1H, H-9) ; 4,77 (s ép., 1H, H-5) ; 4,48 (d, J = 4 Hz, 1H, H-2) ; 4,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-20) ; 3,93 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 3,72 (s, J = 1H, OH en 4) ; 3,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-20) ; 2,98 (s, 3H, CH₃ [mésyle]) ; 2,95 (d, J = 4 Hz, 1H, H-3) ; 2,77 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 2,27 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 1,99 (m, 1H, H-6) ; 1,96 (s, 3H, CH₃ [acétyle]) ; 1,80 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,60 (s, 3H, CH₃) ; 1,43 (m, 1H, H-7) ; 1,40 (s, 3H, CH₃) ; 1,08 (s, 3H, CH₃) ; 0,77 (s, 9H, ^tBu-Si) ; -0,21 (s, 3H, CH₃-Si). RMN ¹³C (75 MHz) : 200,34 (C-13), 194,64 (C-10), 170,58 (C-O-Me), 157,51 (C-11), 140,28 (C-12 ou C *ipso*-Ph), 137,25 (C *ipso*-Ph ou C-12), 129,77 (C *para*-Ph), 128,56 (2xC-Ph), 127,04 (2xC-Ph), 103,76 (CH-Ph), 84,65 (C-1), 83,24 (C-9), 81,82 (C-5), 80,13 (C-2), 74,64 (C-4), 63,87 (C-20), 44,72 (C-14), 44,55 (C-15 et/ou C-8), 43,98 (C-3), 38,79 (Me-S), 32,79 (C-17), 26,39 (C-7), 25,68 (C-6 et Me₃-C), 20,63 (Me-CO), 21,30 (C-16), 19,31 (C-19), 18,10 (C-Me₃), 13,41 (C-18), -5,43 (Me-Si), -5,81 (Me-Si).

Composé 31 : 1,2-O-benzylidène-4,20-dihydro-4α,20-dihydroxy-5-O-mésyl-9-dés-hydro-10-acétyl-20-O-terbutyldiméthylsilyl taxicine I. C₃₆H₅₂O₁₁SSi (M = 720). Amorphe. [α]_D - 4 (c = 0,2 ; CHCl₃). UV [λ_{max} nm (ε)] : 203 (7300), 230 (11000), 272 (3900). IR : 3465, 2960, 2930, 1755, 1710, 1680, 1090 cm⁻¹. SM (FAB) : 727 (M⁺+Li), 631. SM (IC) : 615 (MH⁺-PhCHO), 597, 555. RMN ¹H (300 MHz) : 7,42 (m, 2H, H-Ph [benzylidène]) ; 7,38 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 6,69 (s, 1H, H-10) ; 5,71 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,80 (s ép., 1H, H-5) ; 4,17 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,83 (d, J = 4 Hz, 1H, H-2) ; 3,80 (d, J = 20 Hz, 1H, H-14) ; 3,74 (s, 1H, OH*-4) ; 3,54 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,47 (d, J = 4 Hz, 1H, H-3) ; 3,01 (s, 3H, CH₃ [mésyle]) ; 2,73 (d, J = 20 Hz, 1H, H-14) ; 2,25 (s, 6H, 2xCH₃, H-18 et [acétyle]) ; 2,10 (m, 2H, H-6α et H-7α) ; 1,97 (m, 1H, H-6β) ; 1,38 (m, 1H, H-7β) ; 1,32 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,28 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,23 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 0,77 (s, 9H, ^tBu-Si) ; -0,05 (s, 3H, CH₃-Si) ; -0,20 (s, 3H, CH₃-Si). * : signaux modifiés ou ayant disparu en présence de D₂O. RMN ¹³C (75 MHz) : 204,13 (C-9), 200,57 (C-13), 169,39 (C-OMe), 151,21 (C-12), 141,77 (C-11), 137,40 (C *ipso*-Ph), 129,67 (C *para*-Ph), 128,50 (2xC-Ph), 127,00 (2xC-Ph), 103,61 (CH-Ph), 84,23 (C-1), 82,10 (C-2), 81,81 (C-5), 76,35 (C-10), 73,61 (C-4), 63,68 (C-20), 56,16 (C-8), 44,65 (C-14), 43,70 (C-3), 42,68 (C-15), 38,94 (Me-S), 32,23 (C-17), 29,92 (C-7), 25,97 (C-6), 25,70 (Me₃-C), 20,88 (MeCO), 18,70 (C-16), 17,35 (C-19), 14,14 (C-18), -4,50 (Me-Si), -5,00 (Me-Si).

Oxydation par le réactif de Jones : 28+29 → 31+31A.

Un mélange des dérivés **28+29** (109 mg 0,15 mmol) est mis en solution dans 8,5 mL d'acétone (distillée sur KMnO₄). La solution est refroidie dans un bain de glace. Après 10 min, 68 µL de réactif de Jones sont ajoutés goutte à goutte. Au bout de 1h 20, le milieu réactionnel est revenu à la température ambiante. La réaction n'est pas terminée. Celle-ci est remise à 0°C et 50 µl de réactif de Jones sont rajoutés goutte à goutte. Après 30 min d'agitation, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de NaHSO₃. Le mélange réactionnel est extrait par CH₂Cl₂, puis lavé ensuite par une solution aqueuse saturée de NaCl, séché sur MgSO₄ et concentré à sec sous pression réduite. Après traitement par CCE (heptane/AcOEt 5/5), on obtient 63 mg de **31** (rendt = 58%) et 6,8 mg de **31A** (rendt = 6%).

Composé 31A. C₃₆H₅₂O₁₂SSi (M = 736). Amorphe. UV [λ_{max} nm (ε)] : 206 (2700), 277 (4300). IR : 3450, 2960, 2930, 1730, 1710, 1675, 1125 cm⁻¹. Les spectres en SM (IC) et (FAB) n'ont donné aucun résultat. RMN

^1H (300 MHz) : 8,05 (d, 2H, H *ortho*-Ph) ; 7,59 (t, 1H, H *para*-Ph) ; 7,46 (t, 2H, H *mé*ta-Ph) ; 6,74 (s, 1H, H-10) ; 5,60 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 4,66 (s ép., 1H, H-5) ; 3,94 (s, 1H, OH-4) ; 3,85 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 3,80 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 3,55 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,37 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,06 (s, 3H, CH₃ [mésyle]) ; 2,65 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,26 (s, 3H, CH₃, H-18 ou [acétyle]) ; 2,25 (s, 3H, CH₃, [acétyle] ou H-18) ; 2,18-1,80 (m, 4H, H-6 et H-7) ; 1,32 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,25 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,21 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 0,69 (s, 9H, ^tBu-Si) ; -0,14 (s, 3H, CH₃-Si) ; -0,46 (s, 3H, CH₃-Si).

Désilylation de l'hydroxyle en 20 : 31 → 32.

À 217,7 mg (0,36 mmol) de **31** en solution dans 3,5 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 109,6 mg (1,1 éq.) de fluorure de tétrabutylammonium trihydraté dans 2 mL de THF anhydre. La solution devient rouge. Après 20 min à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec AcOEt, puis lavé par une solution saturée de NaHCO₃. Après avoir séché la phase organique sur MgSO₄ et évaporé le solvant, le résidu est traité par chromatographie "éclair" sur colonne de silice et élué avec le mélange de solvants heptane/AcOEt 7/3 pour obtenir 218 mg de **32** avec un rendement quantitatif.

Composé 32 : 1,2-O-benzylidène-4,20-dihydro-4 α ,20-dihydroxy-5-O-mésyl-9-déshydro-10-acétyl taxicine I. C₃₀H₃₈O₁₁S (M = 606). Amorphe. $[\alpha]_D^{+8}$ (c = 0,16 ; CHCl₃). UV (λ_{max} nm (ε)) : 207 (9400), 270 (3400). IR : 3480, 1750, 1710, 1680 cm⁻¹. SM (IC) : 607 (MH⁺), 589, 493, 387. RMN ^1H (300 MHz) : 7,40 (s, 5H, H-Ph [benzylidène]) ; 6,68 (s, 1H, H-10) ; 5,77 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,91 (s ép., 1H, H-5) ; 4,08 (d ép., J = 11 Hz, 1H, H-20) ; 3,91 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-2) ; 3,64, s, 1H, OH*) ; 3,62 (d, J = 11 Hz, 1H, H-20) ; 3,48 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 3,45 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,98 (s, 3H, CH₃ [mésyle]) ; 2,81 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 2,58 (s ép., 1H, OH*) ; 2,23 (s, 6H, CH₃, H-18 et [acétyle]) ; 2,07 (m, 2H, H-6 α et H-7 α) ; 1,98 (m, 1H, H-6 β) ; 1,37 (m, 1H, H-7 β) ; 1,33 (s, 6H, 2xCH₃, H-17 et H-19) ; 1,23 (s, 3H, CH₃ (H-16)) ; * : signaux ayant disparu en présence de D₂O. RMN ^{13}C (75 MHz) : 203,69 (C-9), 199,80 (C-13), 169,41 (COMe), 151,12 (C-12), 141,84 (C-11), 136,90 (C *ipso*-Ph), 129,99 (C *para*-Ph), 128,87 (2xC-Ph), 126,59 (2xC-Ph), 103,56 (CH-Ph), 84,69 (C-1), 82,05 (C-2), 81,22 (C-5), 76,09 (C-10), 74,86 (C-4), 63,87 (C-20), 55,99 (C-8), 44,74 (C-14), 44,31 (C-3), 42,45 (C-15), 38,86 (Me-S), 32,24 (C-17), 29,96 (C-7), 25,82 (C-6), 20,86 (Me-CO), 18,64 (C-16), 17,08 (C-19), 14,11 (C-18).

Formation du cycle oxétane : 32 → 33.

Le dérivé **32** (42 mg 0,07 mmol) est mis en solution dans 1,25 mL de butanone anhydre et chauffé à 70°C. On y ajoute 64 mg (3 éq.) d'acétate de tétrabutylammonium en solution dans 1 ml de butanone anhydre. Après 13h 30, le milieu réactionnel est dilué avec AcOEt. La phase organique est lavée par une solution HCl 0,01 N, puis une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ puis concentrée à sec sous pression réduite. Les produits sont séparés par CCE (heptane/AcOEt 5/5). On obtient 17,6 mg de dérivé **33** (49%) et 5,9 mg de produit de départ (14%).

Composé 33 : 2-débenzoyl-1,2-O-benzylidène-4-désacétyl-7-déshydroxy-13-déshydro baccatine III. C₂₉H₃₄O₈ (M = 510). Amorphe. $[\alpha]_D^{+39}$ (c = 0,21 ; CHCl₃). UV (λ_{max} nm (ε)) : 205 (15300), 262 (6200). IR : 3400, 1750, 1715, 1680, 1230 cm⁻¹. SM (IC) : 511 (MH⁺), 451, 405, 387, 345, 327, 107. RMN ^1H (300 MHz) : 7,39 (s, 5H, H-Ph [benzylidène]) ; 6,52 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,81 (dd, J = 2,5 et 11 Hz, 1H, H-5) ; 4,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20b) ; 4,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20a) ; 4,04 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 3,23 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 2,72 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 2,71 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 2,69 (s, 1H, OH en 4) ; 2,25 (s, 3H, CH₃[acétyle]) ; 2,24 (m, 1H, H-6) ; 2,07 (m, 5H, H-6, H-7 et CH₃, H-18) ; 1,75 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,72 (m, 1H, H-7) ; 1,32 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,26 (s, 3H, CH₃, H-16). RMN ^{13}C (75 MHz) : 203,86 (C-9), 198,89 (C-13), 149,61 (COMe), 139,91 (C-12), 136,52 (C-11), 129,51 (C *ipso*-Ph), 128,59 (C *para*-Ph), 127,69 (2xC-Ph), 125,35 (2xC-Ph), 103,96 (CH-Ph), 85,27 (C-5), 83,54 (C-1), 80,09 (C-2), 79,76 (C-20), 75,39 (C-10), 73,56 (C-4), 53,55 (C-8), 46,52 (C-3), 43,94 (C-14), 31,83 (C-7), 30,82 (C-17), 25,94 (C-6), 19,92 (MeCO), 17,72 (C-16), 13,82 (C-19), 13,24 (C-18) ; le C-15 n'a pas été identifié.

Acétylation de l'hydroxyle en 4 : 33 $\rightarrow$ 34.

9,8 mg (0,019 mmol) de **33** et 13,2 mg (5,6 éq.) de DMAP sont solubilisés dans 0,5 mL de pyridine distillée. On ajoute 18 μ L (10 éq.) d'anhydride acétique. La réaction est laissée 15h 30 à température ambiante et sous argon. Le solvant est concentré à sec sous pression réduite et le milieu réactionnel traité par CCM (heptane/AcOEt 6/4). On isole 5,1 mg de dérivé **34** (48%).

Composé 34 : 2-débenzoyl-1,2-O-benzylidène-7-déshydroxy-13-déshydro baccatine III. $C_{31}H_{36}O_9$ (M = 552). Amorphe. $[\alpha]_D + 15$ (c = 0,39 ; $CHCl_3$). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 207 (33200), 270 (15400). IR : 1750, 1730, 1720, 1680, 1230 cm^{-1} . SM (IC) : 553 (MH⁺), 493, 447, 387, 369, 107. RMN 1H (250 MHz) : 7,40 (s, 5H, H-Ph) ; 6,55 (s, 1H, H-10) ; 5,83 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 4,98 (d ép., J = 8,5 Hz, 1H, H-5) ; 4,60 (s, 2H, 2x H-20) ; 4,02 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 3,47 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 2,68 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,57 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,35 (m, 1H, H-6) ; 2,25 (s, 3H, CH₃ [acétyle]) ; 2,07 (s, 3H, CH₃, H-18 ou [acétyle]) ; 2,06 (s, 3H, CH₃, H-18 ou [acétyle]) ; 2,06 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,79 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,68 (m, 1H, H-7) ; 1,28 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,25 (s, 3H, CH₃, H-16). RMN ^{13}C (75 MHz) : 204,80 (C-9), 199,07 (C-13), 170,35 (CO-Me), 169,42 (CO-Me), 151,87 (C-11), 141,36 (C-12), 138,03 (C ipso-Ph), 129,35 (C para-Ph), 128,56 (2xC-Ph), 126,26 (2xC-Ph), 102,92 (C-Ph), 83,73 (C-5), 83,32 (C-1), 80,98 (C-4), 80,70 (C-2), 76,57 (C-20 et C-10), 55,25 (C-8), 44,36 (C-14), 42,51 (C-3) 42,07 (C-15), 32,63 (C-6 ou C-7), 32,11 (C-17), 27,42 (C-6 ou C-7), 21,79 (Me-CO), 20,92 (Me-CO) 18,57 (C-16), 14,49 (C-19), 14,30 (C-18).

Oxydation du benzylidène : 34 $\rightarrow$ 35.

30,1 mg (0,054 mmol) de dérivé **34** sont solubilisés dans 0,5 mL de toluène anhydre ; 4,8 mg (0,65 éq.) de $CuCl_2$ y sont ajoutés. La solution devient marron. On y ajoute 32 μ L (1,7 éq) de t-BuOOH (3M en solution dans l'isooctane, sur tamis moléculaire 4 Å). Après 5 h, 0,5 mL de toluène distillé et 8,3 mg de $CuCl_2$ (1,1 éq.) sont ajoutés. Après 19 h de réaction, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau, puis filtré. Après extraction par AcOEt, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec sous pression réduite. Après deux CCM successives (heptane/AcOEt 5/5 et CH_2Cl_2 /MeOH 95/5), 17 mg de **35** sont obtenus (54% ; Rf = 0,49 dans heptane/AcOEt 5/5).

Composé 35 : 7-déshydroxy-13-déshydro baccatine III. $C_{31}H_{36}O_{10}$ (M = 568). Amorphe. $[\alpha]_D - 5$ (c = 0,74 ; $CHCl_3$). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 273 (7300), 230 (25400), 201 (25400). IR : 3035, 1725-1715, 1675, 1230 cm^{-1} . SM (IC) : 569 (MH⁺) , 551, 509. RMN 1H (300 MHz) : 8,08 (d ép., J = 8 Hz, 2H, H-Ph) ; 7,64 (t ép., J = 8 Hz, 1H, H para Ph) ; 7,48 (t ép., J = 8 Hz, 2H, H-Ph) ; 6,57 (s, 1H, H-10) ; 5,70 (d, J = 7 Hz, 1H, H-2) ; 4,93 (dd, J = 2 et 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20) ; 4,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20) ; 3,90 (d, J = 7 Hz, 1H, H-3) ; 3,02 (d, J = 20 Hz, 1H, H-14) ; 2,67 (d, J = 20 Hz, 1H, H-14) ; 2,26 (s, 3H, CH₃ (H-18 ou [acétyle]) ; 2,17 (s, 3H, CH₃ ([acétyle] ou H-18) ; 2,10 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 2,06 (s, 3H, CH₃ (H-18 ou acétyle) ; 1,94 (m, 2H, H-6 ou (et) H-7) ; 1,74 (s, 3H, CH₃ (H-19) ; 1,63 (m, 1H, H-7 ou H-6) ; 1,22 (s, 3H, CH₃ (H-17) ; 1,19 (s, 3H, CH₃ (H-16). RMN ^{13}C (75 MHz) : 204,20 (C-9), 198,27 (C-13), 170,21 (CO-Me), 169,37 (CO-Me), 167,09 (CO-Ph), 153,01 (C-11), 140,52 (C-12), 134,08 (C para-Ph), 130,18 (2xC-Ph), 128,87 (2xC-Ph), 126,47 (C ipso-Ph), 84,18 (C-5), 81,63 (C-1), 79,00 (C-4), 76,42 (C-20), 75,34 (C-10), 53,75 (C-8), 44,79 (C-14), 43,38 (C-15), 42,69 (C-3), 34,52 (C-6 ou C-7), 32,72 (C-17), 27,11 (C-6 ou C-7), 21,90 (Me-CO), 20,89 (Me-CO), 18,76 (C-16), 14,47 (C-19), 13,61 (C-18).

Réduction de la cétone en 13 : 35 $\rightarrow$ 16.

15,9 mg (0,27 mmole) de dérivé **35** sont mis en solution dans 0,5 mL de MeOH sec sous argon et à 0°C ; on leur ajoute 7,8 mg (7,4 éq.) de $NaBH_4$. Puis 50 min après, 4,3 mg de $NaBH_4$ (4,2 éq.) sont rajoutés. Le milieu réactionnel est laissé à 0°C. Après 2h de réaction, le résidu est traité par CCM (heptane/AcOEt 5/5) pour obtenir 13,3 mg de dérivé **16** (83%).

Composé 16 : 7-déshydroxy baccatine III. $C_{31}H_{38}O_{10}$ (M = 570). Amorphe. $[\alpha]_D - 68$ (c = 1,06 ; $CHCl_3$). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 202 (10400), 229 (1680). IR : 3440, 1730, 1710, 1240, 1110 cm^{-1} . SM (IC) : 571 (MH⁺), 553, 511, 493, 449, 431, 389, 371, 329, 311, 123. RMN 1H (300 MHz) : 8,12 (d ép., J = 8 Hz, 2H, H-Ph) ; 7,60 (t ép., J = 8 Hz, 1H, H-Ph) ; 7,48 (t ép., J = 8 Hz, 2H, H-Ph) ; 6,48 (s, 1H, H-10) ; 5,62 (d, J = 7

Hz, 1H, H-2) ; 4,96 (d ép., $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5) ; 4,85 (s ép., 1H, H-13) ; 4,31 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-20) ; 4,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-20) ; 3,85 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-3) ; 2,34 (m, 2H, H-14 et H-6) ; 2,28 (s, 3H, CH₃ [acétyle]) ; 2,22 (s, 3H, CH₃ [acétyle]) ; 2,14 (m, 1H, H-14) ; 2,10 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 2,05 (d, $J = 1$ Hz, 3H, CH₃, H-18) ; 1,95 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 1,73 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,57 (m, 1H, H-7 ou H-6) ; 1,11 (s, 3H, CH₃, H-17 ou H-16) ; 1,08 (s, 3H, CH₃, H-16 ou H-17). RMN ¹³C (75 MHz) : 206,80 (C-9), 170,40 (CO-Me), 169,30 (CO-Me), 167,50 (CO-Ph), 144,40 (C-11), 132,00 (C-12), 133,74 (C para-Ph), 130,24 (2xC-Ph), 129,50 (C ipso-Ph), 128,74 (2xC-Ph), 84,64 (C-5), 81,98 (C-1), 79,16 (C-4), 76,72, 75,84, 74,94 (C-20, C-10, C-2), 67,98 (C-13), 53,07 (C-8), 45,61 (C-14 ou C-3), 42,65 (C-15), 38,94 (C-3 ou C-14), 35,20 (C-7 ou C-6), 27,20 (C-6 ou C-7), 26,60 (C-17), 22,73 (Me-CO), 21,00 (Me-CO), 20,72 (C-16), 15,18 (C-19), 14,77 (C-18).

Préparation des composés 6, 7 et 8.

Estérification de l'hydroxyle en 13 : 14 → 37A + 37B.

9,5 mg (0,017 mmol) de 14, 13,6 mg (1,98 éq.) de produit 36 et 1,8 mg (0,86 éq.) de DMAP sont solubilisés dans 0,5 mL de toluène anhydre à température ambiante. À cette solution sont ajoutés 8,3 mg (2,3 éq.) de DCC. Au bout d'une heure, la solution est filtrée et le milieu réactionnel traité par CCM (heptane/AcOEt 5/5). 5,7 mg de 37A (35%) et 2,3 mg de 37B (14%) sont isolés [avec respectivement pour Rf. = 0,58 et 0,63 dans heptane/AcOEt 5/5].

Composé 37A. C₅₄H₆₅NO₁₃ (M = 935). [α]_D + 30 ($c = 0,54$, CHCl₃). IR cm⁻¹ : 3010, 2990, 1730, 1705, 1255, 1175 cm⁻¹. SM (FAB⁺) : 958 (MH⁺+Na). RMN ¹H (300 MHz) : 7,43 (m, 4H, H-Ph [benzylidène et *p*-méthoxyphényle]) ; 7,34 (m, 3H, H-Ph [benzylidène]) ; 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-Ph [*p*-méthoxyphényle]) ; 6,28 (s ép., 1H, HC [benzylidène]) ; 6,06 (s ép., 1H, H-13) ; 5,79 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 5,31 (s ép., 1H, H-3') ; 4,93 (d ép., $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5) ; 4,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-10) ; 4,52 (s, 2H, 2xH-20) ; 4,48 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H-2') ; 4,24 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-9) ; 4,15 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-2) ; 3,80 (s, 3H, O-CH₃) ; 1,98 (dd, $J = 9$ et 15 Hz, 1H, H-14) ; 1,72 (dd, $J = 8$ et 15 Hz, 1H, H-14) ; 1,65 (s, 3H, CH₃) ; 1,61 (s, 3H, CH₃) ; 1,56 (s, 3H, CH₃) ; 1,46 (s, 6H, 2xCH₃) ; 1,41 (s, 3H, CH₃) ; 1,35 (s, 3H, CH₃) ; 1,03 (s, 9H, ^tBu).

Composé 37B. C₅₄H₆₅NO₁₃ (M = 935). Amorphe. RMN ¹H (300 MHz) : 7,45, m, 4H, H-Ph [*p*-méthoxyphényle]) ; 7,39 (m, 3H, H-Ph) ; 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-Ph [*p*-méthoxyphényle]) ; 6,87 (m, 1H, HC [*p*-méthoxybenzylidène]) ; 6,57 (m, 1H, H-13) ; 5,78 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 5,50 (m, 1H, H-3') ; 4,95 (d ép., $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5) ; 4,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-10) ; 4,52 (s, 2H, 2xH-20) ; 4,21 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-9) ; 4,12 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-2) ; 3,89 (s, 1H, O-CH₃) ; 3,81 (m, 3H, H-2') ; 2,40 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-3) ; 1,62 (s, 3H, CH₃) ; 1,56 (s, 3H, CH₃) ; 1,46 (s, 3H, CH₃) ; 1,39 (s, 6H, 2xCH₃) ; 1,22 (s, 3H, CH₃) ; 1,09 (s, 9H, ^tBu).

Déprotection de la chaîne : 37A → 6.

4 mg (0,004 mmol) de 37A sont mis en solution dans 0,1 mL de MeOH anhydre et refroidi dans un bain de glace, puis on additionne 0,36 mL d'une solution méthanolique d'acide paratoluène sulfonique (2,02M). Après 4h de réaction à température ambiante, la solution est traitée directement par CCM (heptane/AcOEt 5/5). 2,7 mg de produit 6 sont obtenus [(77%) ; Rf. = 0,52 dans heptane/AcOEt 5/5].

Composé 6 : 2-débenzoyl-1,2-O-benzylidène-7-déshydroxy-9-dihydro-10-désacétyl-9,10-O-isopropylidène docétaxel. C₄₆H₅₉NO₁₂ (M = 817). [α]_D + 52 ($c = 0,19$, CHCl₃). IR : 2950, 2840, 1720, 1500, 1170 cm⁻¹. SM (FAB) : 840 (M⁺+Na), 818. RMN ¹H (300 MHz) : 7,36 (m, 10H, H-Ph et [benzylidène]) ; 6,01 (t ép., $J = 7$ Hz, 1H, H-13) ; 5,80 (s, 1H, HC [benzylidène]) ; 5,60 (d ép., $J = 9$ Hz, 1H, NH) ; 5,28 (d ép., $J = 9$ Hz, 1H, H-3') ; 4,98 (d ép., $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5) ; 4,63 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-10) ; 4,57 (s ép., 2H, H-20) ; 4,51 (s ép., 1H, H-2') ; 4,23 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-9) ; 4,21 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-2) ; 2,56 d, $J = 5$ Hz, 1H, H-3) ; 2,22 (m, 1H, H-14) ; 2,08 (s, 3H, CH₃) ; 1,70 (m, 1H, H-14) ; 1,68 (s, 3H, CH₃) ; 1,64 (s, 3H, CH₃) ; 1,56 (s, 9H, ^tBu) ; 1,48 (s, 3H, CH₃) ; 1,43 (s, 3H, CH₃) ; 1,38 (s, 3H, CH₃) ; 1,30 (s, 3H, CH₃).

Estérification de la position 13 : 15 $\rightarrow$ 38A + 38B.

12,2 mg (0,021 mmol) de **15** et 17 mg (0,042 mmol, 2 éq.) de **36** sont solubilisés à température ambiante, dans 1 mL de toluène anhydre. On ajoute 7,1 mg (1,6 éq.) de DCC et 1,4 mg (0,5 éq.) de DMAP. La réaction est agitée pendant 2 h 30, puis elle est filtrée et traitée par CCM (heptane / AcOEt 5/5). On isole 14,5 mg de **38A** (60%), 3,2 mg de **38B** (26%) et 0,9 mg de produit de départ (7%) avec respectivement des Rf. = 0,45, 0,51 et 0,24 dans heptane / AcOEt 5/5.

Composé 38A. C₅₄H₆₅NO₁₄ (M = 951). Amorphe. $[\alpha]_D + 19$ (c = 0,54, CHCl₃). IR cm⁻¹ : 2940, 1735, 1705, 1250, 1170 cm⁻¹. SM (FAB) : 958 (M⁺+Li). RMN ¹H (300MHz) : 8,03 (d ép., J = 7,5 Hz, 2H, H *mé*ta-Ph) ; 7,60 (t ép., J = 7 Hz, 1H, H *para*-Ph) ; 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ph-H (*p*-méthoxyphényle) ; 7,39 (m, 7H, Ph-H (*ortho* et Ph-H en 3')) ; 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ph-H (*p*-méthoxyphényle) ; 6,34 (s ép., 1H, H (*p*-méthoxybenzylidène) ; 6,15 (t ép., J = 9 Hz, 1H, H-13) ; 5,68 (d, J = 6 Hz, 1H, H-2) ; 5,40 (s ép., 1H, H-3') ; 4,87 (d ép., J = 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-10) ; 4,56 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2') ; 4,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-9) ; 4,21 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,06 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 3,80 (s, 3H, CH₃ (*p*-méthoxyphényle) ; 2,76 (d, J = 6 Hz, 1H, H-3) ; 2,14 (m, 2H, H-14 et H-6) ; 2,05 (m, 1H, H-14) ; 1,70 (s, 3H, CH₃) ; 1,69 (s, 3H, CH₃) ; 1,53 (s, 3H, CH₃) ; 1,49 (s, 6H, 2xCH₃) ; 1,41 (s, 3H, CH₃) ; 1,31 (s, 3H, CH₃) ; 1,04 (s, 9H, ^tBu).

Composé 38B. C₅₄H₆₅NO₁₄ (M = 951) amorphe RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,07 (d ép., J = 7,5 Hz, 2H, H *mé*ta-Ph) ; 7,62 (m, 1H, H *para*-Ph) ; 7,52 (m, 2H, Ph-H (*p*-méthoxyphényle) ; 7,37 (m, 7H, Ph-H (*ortho* et Ph-H en 3')) ; 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H, m, Ph-H (*p*-méthoxyphényle) ; 6,40 (m, 1H, H (*p*-méthoxybenzylidène) ; 5,86 (m, 1H, H-13) ; 5,65 (d, J = 6 Hz, 1H, H-2) ; 5,60 (s ép., 1H, H-3') ; 4,89 (d ép., J = 8,5 Hz, 1H, H-5) ; 4,61 (d, J = 9 Hz, 1H, H-10) ; 4,59 (d, J = 4 Hz, 1H, H-2') ; 4,39 (d, J = 9 Hz, 1H, H-9) ; 4,23 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,10 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 3,55 (s, 3H, CH₃ (*p*-méthoxyphényle) ; 2,72 (d, J = 6 Hz, 1H, H-3) ; 1,69 (s, 3H, CH₃) ; 1,60 (s, 3H, CH₃) ; 1,57 (s, 3H, CH₃) ; 1,55 (s, 3H, CH₃) ; 1,49 (s, 3H, CH₃) ; 1,41 (s, 3H, CH₃) ; 1,26 (s, 3H, CH₃) ; 1,10 (s, 9H, ^tBu).

Déprotection de la chaîne : 38A $\rightarrow$ 7.

12,6 mg (0,013 mmol) de **38A** sont solubilisés dans 0,1 mL de MeOH refroidi à 0°C. Après 5 min, on ajoute 1,16 ml (0,013 mmol, 1 éq.) d'une solution MeOH-APTS 0,11M préalablement refroidie à 0°C. Après 15 min, le milieu réactionnel est mis à température ambiante sous agitation pendant 3 h 15. Il est ensuite traité par CCM (heptane / AcOEt 5/5). 9,3 mg de **7** sont isolés [(41 %) ; Rf. = 0,47 dans heptane / AcOEt 5/5].

Composé 7 : 7-déshydroxy-9-dihydro-10-désacétyl-9,10-O-isopropylidène docétaxel. C₄₆H₅₉NO₁₃ (M = 833). Amorphe. $[\alpha]_D + 33$ (c = 0,43, CHCl₃). IR : 1720, 1230, 1170 cm⁻¹. SM (FAB) : 856 (M⁺+Na). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,09 (d ép. J = 7,5 Hz, 2H, H *mé*ta-Ph) ; 7,61 (t ép. J = 7,5 Hz, 1H, H *para*-Ph) ; 7,47 (t ép., J = 7,5 Hz, 2H, Ph-H (*ortho*)) ; 7,39 (m, 5H, Ph-H en 3') ; 6,10 (t ép., J = 8,5 Hz, 1H, H-13) ; 5,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2) ; 5,63 (d ép., J = 9,5 Hz, 1H, NH) ; 5,28 (d ép., J = 9,5 Hz, 1H, H-3') ; 4,95 (d ép., J = 8,5 Hz, 1H, H-5) ; 4,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-10) ; 4,61 (s ép., 1H, H-2') ; 4,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-9) ; 4,29 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,17 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,02 (s ép., 1H, OH en 2') ; 2,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,37 (m, 1H, H-14) ; 2,25 (s, 3H, CH₃ (acétyle) ; 2,16 (m, 1H, H-6) ; 2,07 (m, 1H, H-14) ; 1,73 (s, 3H, CH₃) ; 1,64 (s, 3H, CH₃) ; 1,60 (s, 3H, CH₃) ; 1,52 (s, 3H, CH₃) ; 1,45 (s, 3H, CH₃) ; 1,40 (s, 9H, ^tBu) ; 1,28 (s, 3H, CH₃).

Estérification de la position 13 : 16 $\rightarrow$ 39.

10,6 mg (0,018 mmol) de dérivé **16**, 15 mg (0,038 mmol, 2,1 éq.) de produit **36** et 1,1 mg (0,5 éq.) de DMAP, sous argon, sont solubilisés dans 1 ml de toluène anhydre à température ambiante ; à cette solution on ajoute 5,6 mg (1,5 éq.) de DCC. Puis, on ajoute successivement 2 fois 5,1 mg (1,4 éq.) de DCC 1h 30 et 2h 15 après le début de la réaction. Après 3 h de réaction sous agitation, le milieu réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite. Le mélange est traité par CCM (heptane/AcOEt 5/5). 14 mg de **39** (79%) sont isolés.

Composé 39. C₅₃H₆₁NO₁₅ (M = 951) amorphe $[\alpha]_D - 40$ (c = 0,58 ; CHCl₃). IR : 1735, 1710, 1245 cm⁻¹. SM (IC) : 952, 830, 553, 493, 431, 371, 353, 311. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,04 (d ép., J = 8 Hz, 2H, Ph-H (benzoyle) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ph-H (benzoyle) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H, Ph-H (benzoyle) ; 7,42

(s, 5H, Ph-H en 3') ; 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ph-H (p-méthoxyphényle) ; 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ph-H (p-méthoxyphényle) ; 6,36 (s, 1H, H-10) ; 6,10 (t, J = 8 Hz, 1H, H-13) ; 5,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H (p-méthoxybenzylidène) ; 5,37 (s ép., 1H, H-3') ; 4,86 (dd ép., J = 9 J = et 2,5 Hz, 1H, H-5) ; 4,57 (d ép., 5 Hz, 1H, H-2) ; 4,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20) ; 4,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20) ; 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 3,65 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 3,48 (s, 1H, H-2') ; 2,21 (s, 6H, 2xCH₃ ([acétyle]) ; 2,16 (m, 1H, H-14) ; 2,07 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 1,89 (m, 1H, H-6) ; 1,80 (s ép., 3H, CH₃ (H-18) ; 1,76 (m, 2H, H-7 ou (et) H-6) ; 1,68 (s, 3H, CH₃) ; 1,53 (s, 3H, CH₃) ; 1,20 (s, 3H, CH₃) ; 1,12 (s, 3H, CH₃) ; 1,05 (s, 9H, CH₃) ; un des protons en 14 n'est pas visible.

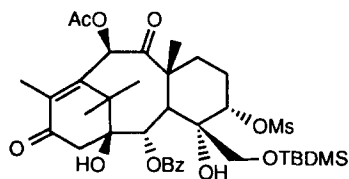
Déprotection de la chaîne : 39 → 8.

11,9 mg (0,012 mmol) du dérivé 39 sont solubilisés dans 0,1 mL MeOH sec refroidi à 0°C. On ajoute 1,1 mL (0,012 mmol, 1 éq. d'APTS) d'une solution méthanolique d'APTS 0,11 M à 0°C. Après 15 min, le bain de glace est retiré. Après 3 h à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite puis traité par CCM (heptane/AcOEt 5/5). On isole 9,3 mg de dérivé 8 (89%) .

Composé 8 : 7-déshydroxy-10-acétyl docétaxel. C₄₅H₅₅NO₁₄ (M = 833). Amorphe. [α]_D - 47 (c = 0,46 ; CHCl₃). UV [λ_{max} nm (ε)] : 204 (35600), 227 (30900). IR : 1745, 1710, 1250 cm⁻¹ . SM (FAB) : 856 (M+Na) , 834 (MH⁺) , 553 (M-C₂₂H₂₅NO₆). RMN ¹H (300 MHz) : 8,12 (d ép., J = 7,5 Hz, 2H, Ph-H [benzoyl]) ; 7,60 (dt, J = 1 et 7,5 Hz, 1H, Ph-H [benzoyl]) ; 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H, Ph-H [benzoyl]) ; 7,37 (m, 5H, Ph-H [benzoyl]) ; 6,44 (s, 1H, H-10) ; 6,22 (t ép., J = 8 Hz, 1H, H-13) ; 5,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-2) ; 5,37 (d ép., J = 9 Hz, 1H, NH) ; 5,25 (d ép., J = 9 Hz, 1H, H-3') ; 4,93 (dd, J = 2 et 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,61 (s ép., 1H, H-2') ; 4,31 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,20 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 3,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-3) ; 3,32 (s ép., 1H, OH en 2') ; 2,38 (s, 3H, CH₃ [acétyle]) ; 2,33-2,26 (m, 3H, H-6 et 2xH-14) ; 2,22 (s, 3H, CH₃ [acétyle]) ; 1,85 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 1,73 (s, 3H, CH₃) ; 1,33 (s, 9H, ^tBu) ; 1,23 (s, 3H, CH₃) ; 1,16 (s, 3H, CH₃).

RÉFÉRENCES.

- 1 Poujol, H. Thèse de Doctorat, Université de Paris Sud, Orsay, 13 mars 1996.
- 2 Une communication préliminaire d'une partie de ce travail a été présentée à la "XIth International Conference of Organic Synthesis (ICOS XI, PO n°260), Amsterdam, 30 juin-4 juillet 1996.
- 3 Poujol, H.; Ahond, A.; Al Mourabit, A.; Chiaroni, A.; Poupat, C.; Riche, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5169-5184.
- 4 Al Mourabit, A.; Poujol, H.; Poupat, C.; Ahond, A.; Potier, P. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 9189-9192.
- 5 McGowan, D. A.; Berchtold, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7036-7041.
- 6 Bundle, R. D.; Josephson, S. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2686-2690.
- 7 Hall, D. M.; Lawler, T. E. *Carbohydr. Res.* **1971**, *16*, 1-7.
- 8 Ettouati, L. Thèse de Doctorat, Université Paris Sud, Orsay, 20 mars 1991.
- 9 Ettouati, L.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9823-9838.
- 10 Cette suite de réactions a été décrite par ailleurs avec un groupement 1,2-O-benzylidène (17 → 14, en sept étapes, rendement global 9,6% ^{11a}) et avec un groupement 1,2-O-p méthoxybenzylidène. ^{11a,11b}
- 11 a) Commerçon, A.; Terrier, C. Brevet, PCT Int. Appl. WO 95 13,270 ; 18 may 1995 ; *Chem. Abst.* **1995**, *123*, 228574j.
- 11 b) Terrier, C.; Commerçon, A.; Gaussé, M.; Robin, M.; Vuilhorgne, M. Journées de Chimie Organique, affiche 262, École Polytechnique, Palaiseau, 12-15 septembre 1995.
- 12 Sato, K. I.; Igarashi, T.; Yanagisawa, Y.; Kawachi, N.; Hashimoto, H.; Yoshimura, J. *Chem. Letters* **1970**, 1699-1672.
- 13 Cependant, lors de cette réaction, il a été également isolé et caractérisé 6% du composé 31A.



- 14 Farina, V.; Chen, S. H.; Langley, D. R.; Wittman, M. D.; Kant, J.; Vyas, D. *Eur. Pat. Appl. EP 590,267/6* apr. 1994 ; *Chem. Abst.* **1994**, *121*, 205747n.
- 15 Denis, J.-N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6939-6942.
- 16 Didier, E.; Fouque, E.; Taillepie, I.; Commerçon, A. *Tetrahedron Letters*. **1994**, *35*, 2349-2352.
- 17 Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2591-2592.
- 18 Les produits minoritaires **37B** et **38B**, isolés et décrits, ne diffèrent des produits majoritaires **37A** et **38A** que par la stéréochimie du groupement *p*-méthoxybenzylidène(PMB) présent sur la chaîne latérale.
- 19 Le composé **8** avait déjà été obtenu par réduction électrochimique du docétaxel lui-même : Pulicani, J.-P.; Bouchard, H.; Bourzat, J.-D.; Commerçon, A. *Tetrahedron Letters*. **1994**, *35*, 9709-9712.
- 20 Lataste, H.; Sénilh, V.; Wright, M.; Guénard, D.; Potier, P. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, *81*, 4090-4094.
- 21 Shelanski, M. L.; Gaskin, F.; Cantor, C. R. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1973**, *70*, 765-768
- 22 La préparation de dérivés non actifs du 7-déshydroxypaclitaxel à partir de la taxine B a été décrite récemment : Wiegerinck, P.H.G.; Fluks, L.; Hamminck, J.B.; Mulders, S.J.E.; De Groot, F.M.H.; Van Rozendaal, H.L.M.; Scheeren, H.W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7092-7100.

(Received in Belgium 10 April 1997; accepted 10 July 1997)