



Taxoïdes : Nouveaux Analogues du 7-Déshydroxydocétaxel Préparés à partir des Alcaloïdes de l'If ^{1,2}

Hélène Poujol, Alain Ahond*, Ali Al Mourabit, Angèle Chiaroni,
Christiane Poupat*, Claude Riche 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 protection.

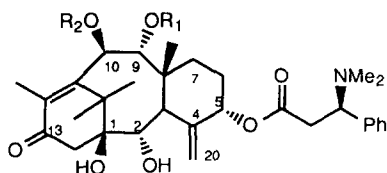
Abstract: Two new 7-deoxydocetaxel derivatives have been prepared from natural taxine B and isotaxine B: 2-debenzoyl-9-dihydro-1,2,9,10-O-acetonide-7-deoxydocetaxel and 2-debenzoyl-1,2-O-acetonide-7-deoxy-10-acetyldocetaxel. None of the compounds is cytotoxic; the second one, bearing one acetonide reveals a very weak microtubule disassembly inhibitory activity. © 1997 Elsevier Science Ltd.

Le paclitaxel, initialement appelé taxol^{3,4}, est le premier agent anticancéreux qui agisse en inhibant la dépolymérisation des microtubules en tubuline⁵. Cette activité originale a motivé de nombreux travaux⁴, tant pour surmonter les difficultés prévisibles d'approvisionnement dues à la rareté du produit à l'état naturel, que pour établir des relations entre structure et activité.

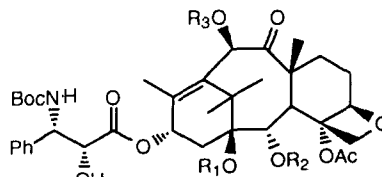
Après de très nombreuses tentatives, sa synthèse a été réalisée récemment, d'abord par Nicolaou et coll.⁶ et Holton et coll.^{7,8} puis par Danishefsky et coll.⁹. Toutes les voies suivies sont complexes et le nombre d'étapes important : aucune ne peut encore constituer une méthode industrielle de préparation.

L'approvisionnement nécessaire à la thérapeutique a été résolu grâce à l'hémisynthèse, qui a permis, dès 1987, d'obtenir non seulement le paclitaxel mais encore son premier analogue, le docétaxel, lui-aussi actif : tous les deux ont été préparés à partir d'un taxoïde neutre, relativement abondant dans les feuilles d'if d'Europe, *Taxus baccata* L., la 10-désacétylbaccatine III (10-DAB)¹⁰.

Les travaux décrits ici résultent d'une démarche analogue, à savoir, l'utilisation de taxoïdes abondants extraits des feuilles d'if : il s'agit, cette fois, des taxoïdes basiques (qualifiés de pseudo-alcaloïdes) et, plus particulièrement, des produits majoritaires, taxine B **1** et isotaxine B **2**. Celles-ci ont une structure plus éloignée de celle des produits finaux que la 10-DAB mais constituent une matière première sensiblement plus abondante. Elles pourraient conduire aux analogues 7-déshydroxylés **3** et **4**. L'activité de tels composés n'était pas connue au début de ce travail : elle a, depuis, été démontrée être proche de celle des paclitaxel et docétaxel¹¹⁻¹³.



1 Taxine B R₁ = H, R₂ = Ac
2 Isotaxine B R₁ = Ac, R₂ = H



3 R₁ = R₃ = H, R₂ = Bz
4 R₁ = H, R₂ = Bz, R₃ = Ac

Une première étape, décisive, avait été franchie lors de l'hémisynthèse d'un intermédiaire porteur du groupement oxétane 4(20),5 réputé indispensable à l'activité^{14,15} : à partir du mélange des taxoïdes basiques extraits des feuilles d'if, les taxine B 1 et isotaxine B 2 avaient été transformées, en dix étapes, en composés oxétaniques 5 et 6 (Schéma 1). Ce dernier ne présentait aucune activité sur la tubuline, résultat prévisible en raison de la nature de l'ester en position 13 et de la protection des hydroxyles en 1,2,9 et 10. On sait maintenant que la présence d'un ester en 4 est, elle aussi, déterminante pour l'activité¹⁶⁻¹⁸.

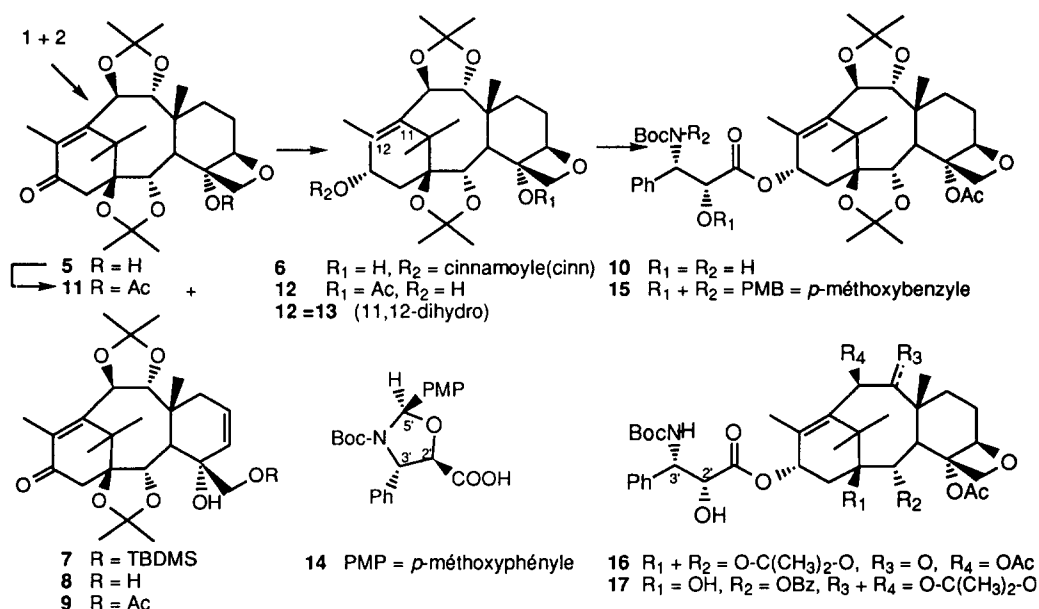


Schéma 1

Le premier objectif a été de vérifier l'activité d'un dérivé du composé 5, acétylé en 4 et estérifié en 13 par la "chaîne" du docétaxel.

Le dérivé oxétanique 5¹⁹ été repris et transformé, en quatre étapes, en "analogue diprotégé" 10 du 7-déshydroxydocétaxel : pour ce faire, l'hydroxyle en 4 a été acétylé (5 → 11) et la cétone en 13 réduite par le DIBAH (11 → 12)²⁰ ; l'estérification de l'hydroxyle en 13α du composé 12 par l'acide 14²¹⁻²³ a permis d'obtenir 15 : la déprotection en 2',3', par traitement par l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS)-MeOH, a fourni 10, "analogue protégé" du 7-déshydroxydocétaxel. Celui-ci s'est révélé dépourvu de cytotoxicité et inactif sur l'assemblage-désassemblage de la tubuline.

L'effet défavorable de la double protection "rigide" des hydroxyles en 1,2,9 et 10 était démontré.

L'objectif suivant était donc de préparer les molécules partiellement déprotégées 16 et 17. Pour ce faire, il était indispensable de mener à bien soit une déprotection totale en 1,2,9 et 10 suivie d'une re-protection sélective en 1,2 ou 9,10 soit, d'emblée, une protection partielle en ces positions. Cette étude montrera que le cétal en 1,2 ne peut être hydrolysé sans dégradation de la molécule : la synthèse de 17 et ultérieurement de 3 et 4 nécessitera donc l'utilisation d'autres groupements protecteurs¹.

Seule sera décrite ici la synthèse du dérivé 16 protégé en 1,2 par un isopropylidène.

Une protection partielle, limitée aux seuls hydroxyles en 9,10 est réalisée en aménageant des temps de réaction plus courts que ceux utilisés pour la protection totale : alors que le composé 19, totalement protégé en 1,2,9,10 avait été obtenu à partir du tétrol 18 par action de l'acétone et de l'acide sulfurique (H₂SO₄)^{14,15}

pendant deux jours ou par action du diméthoxypropane et de APTS^{14,15} pendant quatre jours, (Schéma 2) le composé **20** monoprotégé en 9,10, est obtenu soit en faisant réagir acétone-H₂SO₄ pendant seulement 5 heures¹ (rendement 64% + 9% de composé diprotégé **19**), soit par action du diméthoxypropane/APTS, pendant 15 minutes (rendement 84% + 10% de produit non transformé). Le composé **21**, monoprotégé en 1,2, n'a été détecté dans aucun essai.

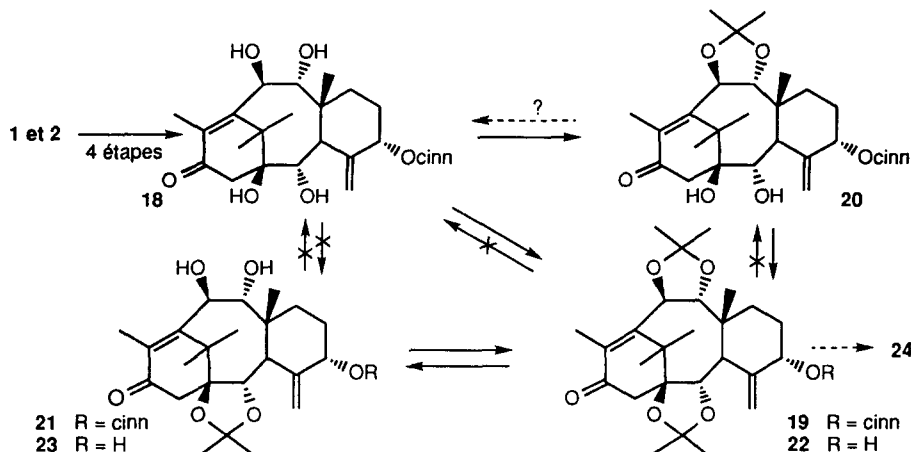


Schéma 2

Une déprotection partielle, également limitée aux seuls hydroxyles en 9,10 a été réalisée à partir de plusieurs intermédiaires "di-protégés" en 1,2,9,10 par deux groupements isopropylidènes.

- Le traitement du dérivé diprotégé **19** sur résine DOWEX-50²⁴ ou par le méthanol acétique²⁵ conduit au composé **21** monoprotégé en 1,2 (rendements respectifs de 70 et 80%).

- Le traitement de **22** par APTS-MeOH fournit aussi le seul dérivé **23** monoprotégé en 1,2 (rendement 55%).

- Le traitement de l'intermédiaire **24**^{14,15}, plus élaboré en 4(5),20, sur la voie de l'oxétane indispensable à l'activité, conduit aussi au produit **25** monoprotégé en 1,2 avec perte des groupements isopropylidène en 9,10 et silylé en 20 (rendement 49%, avec 41% du composé **26** seulement désilylé en 20)²⁶; une modification des conditions opératoires améliore le rendement en produit **25** (APTS-MeOH-éthylèneglycol—>83%; APTS-MeOH-CH₃CN-H₂O—>95%) (Schéma 3).

Force est de constater qu'en employant l'isopropylidène comme groupement protecteur des hydroxyles en positions 1,2,9 et 10, le dérivé monoprotégé en 9,10 n'a été obtenu que dans le cas d'une protection directe mais limitée du "tétrol" et que, dans tous les cas de déprotection, quelque soit l'intermédiaire dicétalique choisi, seule la déprotection en 9,10 a pu être réalisée. La déprotection en 1,2 n'a jamais été observée : l'utilisation de conditions opératoires énergiques n'a abouti qu'à la dégradation des molécules de départ.

Le composé **25**, monoprotégé en 1,2 a semblé un intermédiaire convenable pour préparer l'analogue **16** du 7-déshydroxydocétaxel : la stratégie a consisté, après protection de l'hydroxyle en 20, à fonctionnaliser les positions 10 et 9 (acétylation en 10, oxydation en 9) avant de créer l'oxétane en 4(5),20 pour finir par l'acétylation en 4, la réduction de la cétone en 13 et l'estérification de l'alcool produit (Schéma 3).

- Après que l'alcool primaire en 20 du composé **25** ait été reprotégé par un groupement tertbutyldiméthylsilyle (**25** → **28**), l'acétylation d'un seul hydroxyle du dérivé **28** a été réalisée par l'intermédiaire d'un orthoester **29**²⁷ : soumis à l'action du triméthoxyorthoacétate en présence de APTS (catalytique) puis traité en milieu acide, le composé **28** fournit un mélange de monoacétates en 9 ou 10 dont les proportions varient avec l'acide utilisé ; avec HCl, c'est l'acétate en 9, **30** qui est majoritaire (rapport 65/35, rendement quantitatif) alors qu'avec APTS, c'est l'acétate en 10, **31** (rapport 70/30, rendement 63%).

- À partir du mélange des monoacétates **30/31** (70/30), l'oxydation par le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) en présence de N-oxyde de N-méthylmorpholine (NMO)²⁸ fournit un mélange des composés cétoniques **32** et **33** ; par contre, avec le réactif de Jones, seul le composé cétonique en **9**, **32** est isolé^{29,30}.

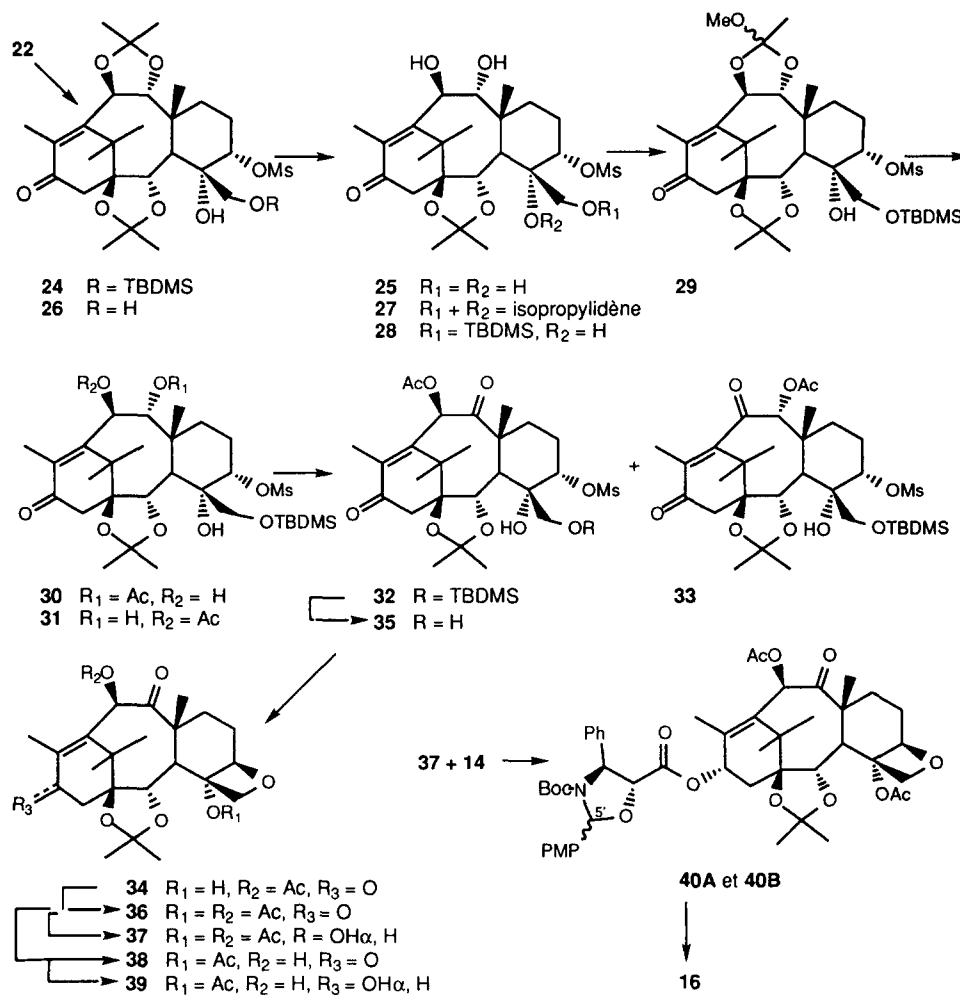


Schéma 3

La structure du produit cétonique **32**, qui cristallise du mélange heptane/CH₂Cl₂, a été confirmée par la diffraction des rayons X : la molécule apparaît en perspective sur la Figure 1 avec la configuration absolue des taxoïdes.

Cette configuration a été vérifiée par la méthode des paires de Bijvoet, qui tient compte de la diffusion anormale des atomes de soufre et de silicium. Les angles de torsion montrent que les cycles sont tous dans une conformation caractéristique du squelette taxane : le cycle A à six atomes (C1, C11 à C15) est dans une conformation proche de la forme 1,3 diplanaire du cyclohexène, l'atome C15 s'écartant de 0,815 (6) Å du plan des cinq autres atomes ; le cycle B à 8 chaînons est dans la conformation la plus stable "chaise-bateau", avec les atomes C1 et C9 d'une part, situés à -0.436 (6) et 0.710 (6) Å du plan des atomes (C2, C8, C10, C15) et les atomes C3 et C11 d'autre part, situés à -0.850 (5) et -0.742 (6) Å de ce même plan ; le cycle C à six atomes

(C3 à C8) est dans une forme chaise régulière, les atomes C4 et C7 étant situés respectivement à 0,652 (5) et -0,648 (6) Å du plan des quatre autres atomes. Les deux gros substituants en C4 et C5 se déploient en position axiale.

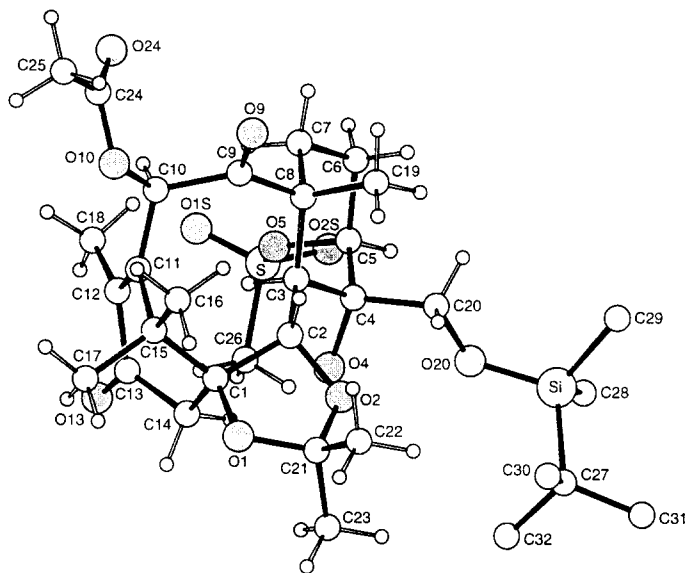


Figure 1

- Selon des méthodes déjà décrites^{14,15}, l'intermédiaire **32**, a été transformé en dérivé oxétanique **34** (**32** → **35** → **34**, Rdt 56%), puis acétylé en **4** (**34** → **36**, Rdt 68%).

- La réduction en alcool α du groupement cétonique en 13 fournit le dérivé 1,2 monoprotégé **37** (**36** → **37**, Rdt 38%)³¹ dont l'estérification par l'acide **14** conduit aux deux épimères en 5', **40A** et **40B** (rapport 78/22): en traitant **40A**, majoritaire, par APTS-MeOH, on obtient l'analogue partiellement protégé **16** du 7-déshydroxy-10-acétyldocétaxel: ce composé est dépourvu de cytotoxicité; il a montré une très faible activité sur l'assemblage-désassemblage de la tubuline (7T avec le paclitaxel[T] pris comme référence; dans ces mêmes conditions le docétaxel a une activité de 0,5T).

CONCLUSION

Ce travail a permis de préparer deux analogues "protégés" du 7-déshydroxydocétaxel, le(s)groupement(s) protecteur(s) choisi(s) étant l'isopropylidène: la protection des 4 hydroxyles en 1, 2, 9 et 10 supprime toute activité; la protection des seuls hydroxyles 1,2 l'amenuise beaucoup, au moins dans le cas d'un isopropylidène. À ce jour, ce groupement protecteur s'est avéré impossible à hydrolyser quand il est dans ces mêmes positions. La préparation de l'analogue 9,10-monoprotégé mais fonctionnalisé en 1,2 **17** et celle du 7-déshydroxy-10-acétyldocétaxel **4** seront décrites ultérieurement.

Remerciements.

Nous remercions le Ministère de la Recherche et de la Technique pour une bourse doctorale attribuée à l'un des auteurs (H.P.).

Nous remercions Mesdames C. Gaspard et S. Thoret pour la réalisation des tests de cytotoxicité et d'activité sur la tubuline.

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 CHCl_3 . 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 CDCl_3 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 2-débenzoyl-9-dihydro-1,2,9,10-di-O-isopropylidène-7-déshydroxydocétaxel 10

Acétylation de l'hydroxyle en position 4 : 5 → 11. À 53,3 mg (0,11 mmol) de **5** mis en solution dans 1 ml de pyridine distillée, sont ajoutés 70 ml (6 éq.) d'anhydride acétique et 61,5 mg (4 éq.) de DMAP. Après 17h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par du CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée avec une solution de HCl 0,1N puis avec une solution saturée en NaCl. Elle est séchée sur MgSO_4 et le solvant est distillé. Le résidu est traité par CCM (Heptane/ AcOEt : 5/5). On obtient 39,9 mg de **11** (Rdt. = 68%) dont les caractéristiques ont déjà été décrites^{14,15}.

Réduction de la cétone en position 13, par le DIBAH : 11 → 12. À 61,9 mg (0,12 mmol) de **11** dissous dans 2,5 ml de toluène anhydre et refroidis à -78°C, est additionné goutte à goutte, 1,23 ml de DIBAH 0,1M dilué dans le toluène (DIBAH 1M en solution dans l'heptane). La réaction est arrêtée en ajoutant du méthanol froid, puis le milieu réactionnel est dilué par l' AcOEt . La phase organique est lavée par l'eau et par une solution saturée en NaCl, séchée sur MgSO_4 puis concentrée à sec sous pression réduite. La purification se fait par CCM (Heptane/ AcOEt : 5/5) pour isoler 31 mg de **12** (Rdt. 50%).

Composé 12. $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_8$ M = 506). Amorphe. $[\alpha]_D^{+94}$ (c = 0,2, CHCl_3). IR : 2995, 1730, 1370, 1240, 1045 cm^{-1} . SM (IC): 507 (MH⁺), 489, 431, 429, 373, 369, 313. RMN¹H (300 MHz) : 4,92 (d, J = 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,77 (m, 1H, H-13) ; 4,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-10) ; 4,50 (s, 2H, 2xH-20) ; 4,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-9) ; 4,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2) ; 2,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,33 (dd, J = 9,5 et 16 Hz, 1H, H-14) ; 2,11 s, 3H, CH_3 -COO) ; 1,92 (s ép., 3H, CH_3 , H-18) ; 1,89 (d, J = 9 Hz, 1H, OH en 13) ; 1,83 (dd, J = 6 et 16 Hz, 1H, H-14) ; 1,58 s, 3H, CH_3) ; 1,53 (s, 3H, CH_3) ; 1,46 (s, 3H, CH_3) ; 1,42 (s, 3H, CH_3) ; 1,39 (s, 3H, CH_3) ; 1,32 (s, 3H, CH_3) ; 1,19 (s, 3H, CH_3). RMN¹³C (75 MHz) : 172,00 (O-CO- CH_3), 145,67 (C-11 ou C-12), 133,47 (C-12 ou C-11), 106,57 (C-Me₂), 105,88 (C-Me₂), 85,34 (C-5), 82,94 (C-1), 82,14 (C-9), 77,14 (C-20), 76,45 (C-10 ou C-2), 74,82 (C-2 ou C-10), 68,87 (C-13), 41,88 (C-3), 41,07 (C-8 ou C-15), 40,05 (C-14), 39,19 (C-15 ou C-8), 28,25 (C-17), 27,75 (C-Me₂), 27,42 (C-6 ou C-7), 27,30 (C-Me₂), 26,96 (C-Me₂), 26,48 (C-7 ou C-6), 26,22 (C-Me₂), 22,98 (CH₃-COO), 21,27 (C-16 ou C-19), 17,15 (C-19 ou C-16), 15,97 (C-18).

Estérification de l'alcool en position 13 par la "chaîne" 14 : 12 → 15. À 15 mg (0,03 mmol) de **12** solubilisés dans 2 ml de toluène anhydre, on ajoute 20,8 mg (1,7 éq.) de composé **14**, 6,6 mg (1,08 éq.) de DCC et 1,5 mg (0,4 éq.) de DMAP. La réaction est laissée à température ambiante pendant 5h. Une CCM montre que

le produit de départ reste inchangé. Le mélange réactionnel est alors chauffé à 60°C durant une nuit. On ajoute à nouveau 23,1 mg (1,9 éq.) de composé **14** et 12,6 mg (2 éq.) de DCC. Puis 5h après, on ajoute 14,4 mg (2,3 éq.) de DCC et on maintient l'agitation 1h supplémentaire. Le milieu réactionnel est alors dilué avec CH₂Cl₂, filtré et concentré à sec sous pression réduite. La purification par CCM (Heptane/AcOEt : 6/4) fournit 11,7 mg de **15** (Rdt. = 44%).

Composé 15. C₅₀H₆₅NO₁₃ (M = 887). Amorphe. $[\alpha]_D + 44$ (c = 0,2, CHCl₃). IR : 3375, 3020, 1720, 1700, 1255, 1170 cm⁻¹. SM (IC) : 888 (MH⁺), 489, 429, 371. RMN¹H (300 MHz) : 7,41-7,31, (m, 7H, Ph-H et PMP); 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H, PMP); 6,31 (s ép., 1H, H, PMP); 6,05 (m, 1H, H-13); 5,39 (m ép., 1H, H-3'); 4,86 (d ép., J = 9 Hz, 1H, H-5); 4,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-10); 4,52 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2'); 4,43 (d, J = 9 Hz, 1H, H-20); 4,39 (d, J = 9 Hz, 1H, H-20); 4,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-9); 3,99 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2); 3,79 (s, 3H, CH₃-O); 2,27 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3); 2,18 (dd, J = 9 et 15,5 Hz, 1H, H-14); 1,76 (dd, J = 7,5 et 15,5 Hz, 1H, H-14); 1,54 (s, 3H, CH₃); 1,53 (s, 3H, CH₃); 1,42 (s, 6H, 2xCH₃); 1,38 (s, 3H, CH₃); 1,31 (s, 6H, 2xCH₃); 1,29 (s, 3H, CH₃); 1,02 (s, 9H, [CH₃]₃-C).

Déprotection des positions 2' et 3' : 15 → 10. À 7,8 mg (0,008 mmol) de **15** mis en solution dans 0,1 ml de MeOH, on ajoute, à 0°C, 0,98 ml (1,1 éq. d'APTS) d'une solution d'APTS dans le MeOH 0,01M préalablement refroidie à 0°C. Après 45 mn à 0°C, puis 1h15 à température ambiante, le mélange réactionnel concentré est traité par plaques CCM (Heptane/AcOEt : 5/5). On obtient 3,9 mg de **10** (Rdt. = 58%).

Composé 10. C₄₂H₅₉NO₁₂ (M = 769). Amorphe. $[\alpha]_D + 55$ (c = 0,3, CHCl₃). IR : 3020, 2995, 1720, 1230, 1170 cm⁻¹. SM (IC) : 770 (MH⁺), 712, 489, 431, 429, 373, 371, 313. RMN¹H (300 MHz) : 7,29-7,23 (m, 5H, Ph-H); 6,04 (m, 1H, H-13); 5,67 (d ép., J = 9 Hz, 1H, NH); 5,28 (d ép., J = 9 Hz, 1H, H-3'); 4,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-5); 4,59 (d, J = 10 Hz, 1H, H-10); 4,55 (m, 1H, H-2'); 4,47 (s, 2H, 2xH-20); 4,21 (s ép., 1H, OH); 4,18 (d, J = 10 Hz, 1H, H-9); 4,09 (d, J = 5 Hz, 3H, H-2); 2,44 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3); 2,35 (dd, J = 10 et 15,5 Hz, 1H, H-14); 2,06 (s, 3H, CH₃-COO); 1,78 (dd, J = 5 et 15,5 Hz, 1H, H-14); 1,58 (s, 6H, 2xCH₃); 1,54 (s, 3H, CH₃); 1,44 (s, 3H, CH₃); 1,39 (s, 3H, CH₃); 1,38 (s, 9H, [CH₃]₃-C); 1,34 (s, 3H, CH₃); 1,30 (s, 3H, CH₃); 1,26 (s, 3H, CH₃).

Préparation du 2-débenzoyl-1,2-O-isopropylidène-7-déshydroxy-10-acétyldocétaxel **16**

Protection des hydroxyles en positions 9, 10 de 18 par acétone/H₂SO₄ → 20. À 5,56 g (11,2 mmol) de **18** mis en solution dans 16 ml d'acétone à 0°C, on ajoute 16 gouttes d'acide sulfurique concentré. La réaction est laissée 5h sous agitation, puis le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après extraction par CH₂Cl₂, la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et le solvant distillé. Le résidu est séparé par chromatographie sur colonne de silice avec l'éluant Heptane/AcOEt : 8/2. On isole 4,05 g de produit **20** (Rdt. = 64%) et 0,61 g de **19** (Rdt. = 9%).

Protection des hydroxyles en positions 9, 10 de 18 par le 2,2-diméthoxypropane → 20. À 3,18 g (5,93 mmol) de produit **18** solubilisés dans 188 ml de THF anhydre, on ajoute 8 ml (10 éq.) de 2,2-diméthoxypropane, à 0°C, puis 1,22 g (1 éq.) d'APTS. Après 15 min, le bain de glace est retiré, le milieu réactionnel est agité 3h30 à température ambiante. La réaction est arrêtée avec une solution saturée de NaHCO₃. Après extraction par CH₂Cl₂, la phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄ puis concentrée à sec sous pression réduite. Le produit est séparé par chromatographie sur colonne de silice à l'aide du mélange de solvants (Heptane/AcOEt : 8/2) : 2,92 g de produit **20** (Rdt. = 84%) et 0,37 g de produit de départ **18** (Rdt. = 10%) sont isolés.

Composé 20. C₃₂H₄₀O₇ (M = 536). Amorphe. $[\alpha]_D + 206$ (c = 0,54, CHCl₃). UV [$\lambda_{\max}$ nm (ϵ)] : 204 (8800), 216 (9000), 279 (13600). IR : 2930, 1720, 1670, 1130 cm⁻¹. SM (IC) : 537 (MH⁺), 519, 479, 389, 331, 313. RMN¹H (250 MHz) : 7,73 (m, 2H, Ph-H); 7,63 (d, J = 16 Hz, 1H, H-3''); 7,42 (m, 3H, Ph-H); 6,35 (d, J = 16 Hz, 1H, H-2''); 5,45 (s, 1H, H-20); 5,35 (s, 1H, H-20); 5,31 (s ép., 1H, H-5); 4,90 (d, J = 9 Hz, 1H, H-10); 4,27 (d, J = 9 Hz, 1H, H-9); 4,06 (d, J = 6 Hz, 1H, H-2); 3,25 (d, J = 6 Hz, 1H, H-3); 2,74

(d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,62 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,12 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 1,63 (s, 3H, CH₃) ; 1,50 (s, 3H, CH₃) ; 1,43 (s, 3H, CH₃) ; 1,36 (s, 3H, CH₃) ; 1,10 (s, 3H, CH₃) .

Déprotection des alcools du dérivé 19 sur résine Dowex 50W (H⁺) → **21**. À 10,2 mg (0,017 mmol) de **19** mis en solution dans 0,7 ml de MeOH et 0,4 ml d'H₂O, on ajoute 0,6 mg de résine Dowex 50W (H⁺) puis on chauffe le milieu réactionnel à 70°C. Après 3 jours d'agitation, la solution est filtrée puis lavée à l'eau. Le mélange réactionnel est extrait par CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄, le solvant évaporé et le mélange résiduel purifié par CCM (Heptane/AcOEt : 7/3). On isole 6,6 mg de **21** (Rdt. = 70%).

Déprotection des alcools du dérivé 19 par l'acide acétique → **21**. 9,6 mg (0,016 mmol) de **19** sont mis en solution dans 7 ml d'acide acétique à 60% et 3 ml de MeOH à température ambiante. Après 4 jours d'agitation, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau et extrait par CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec sous pression réduite. Le mélange réactionnel est séparé par CCM (Heptane/AcOEt : 7/3). 7,2 mg de **21** (Rdt. = 80%) et 1,2 mg de **19** (Rdt. = 19%) sont isolés.

Composé 21. C₃₂H₄₀O₇ (M = 536). Amorphe. $[\alpha]_D + 148$ (c = 0,9, CH₂Cl₂). UV [$\lambda_{\max}$ nm (ϵ)] : 204 (6700), 216 (6500), 221 (6500), 280 (8900). IR : 2985, 1670, 1640, 1075 cm⁻¹. SM (IC) : 537 (MH⁺), 519, 389. RMN¹H (250 MHz) : 7,75 (m, 2H, Ph-H) ; 7,64 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3") ; 7,43 (m, 3H, Ph-H) ; 6,39 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-2") ; 5,58 (s, 1H, H-20) ; 5,35 (s ép., 1H, H-5) ; 5,26 (s, 1H, H-20) ; 4,92 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-10) ; 4,17 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-9) ; 4,12 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-2) ; 3,17 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-3) ; 2,81 (d, $J = 20$ Hz, 1H, H-14) ; 2,68 (d, $J = 20$ Hz, 1H, H-14) ; 2,09 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 1,56, (s, 3H, CH₃) ; 1,38 (s, 3H, CH₃) ; 1,35 (s, 3H, CH₃) ; 1,30 (s, 3H, CH₃) ; 1,12 (s, 3H, CH₃).

Déprotection du dérivé 22 → **23**. À 22 mg (0,05 mmol) de **22** mis en solution dans 1 ml de MeOH à température ambiante, on ajoute 10,6 mg (1,2 éq.) d'APTS. Après 24 h d'agitation, le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse de NaHCO₃, séché sur MgSO₄ puis concentré à sec sous pression réduite. Après purification par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5), 11,1 mg de **23** (Rdt. = 55%) et 2,3 mg de **22** (Rdt. = 10%) sont isolés.

Composé 23. C₂₃H₃₄O₆ (M = 406). Amorphe. $[\alpha]_D + 195$ (c = 0,22, MeOH). UV [$\lambda_{\max}$ nm (ϵ)] : 202 (3900), 228 (3100), 278 (3200). IR : 3610, 3485, 2995, 2930, 1675, 1455, 1380, 1225, 1055 cm⁻¹. SM (IC) : 389 (MH⁺-H₂O), 331, 313. SM (FAB) : 429 (M⁺+Na). RMN¹H (300 MHz) : 5,47 (d, $J = 1$ Hz, 1H, H-20) ; 5,07 (s ép., 1H, H-20) ; 4,92 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-10) ; 4,15 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-2) ; 4,13 (s ép., 1H, H-5) ; 4,08 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-9) ; 3,48 (s, 1H, OH*) ; 3,34 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-3) ; 2,78 (s ép., 1H, OH*) ; 2,70 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,61 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,05 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 1,65 (m, 4H, 2xH-6 et 2xH-7) ; 1,55 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 1,39 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,35 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,29 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,09 (s, 3H, CH₃, H-19). *: signaux ayant disparu en présence de D₂O.

Déprotection du dérivé 24^{14,15} par APTS-MeOH → **25** + **26** + **27**. À 51 mg (0,076 mmol) de **24** dissous dans 1 ml de MeOH à température ambiante, on ajoute 14,3 mg (1,1 éq.) d'APTS. Après 4h 30 d'agitation, le milieu réactionnel est dilué dans de l'eau, neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ et extrait par CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄. Le résidu obtenu après distillation du solvant est traité par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5). On isole 19,3 mg de **25** (Rdt. = 49%) et 17,5 mg de **26** (Rdt. = 41%). *Remarque* : lors du contrôle de la réaction par CCM, on a constaté que le produit **26** se forme en premier, puis se transforme en produit **25**. La désilylation de la position 20 se fait avant la déprotection de l'isopropylidène en positions 9, 10. La réaction a été réalisée plusieurs fois : au cours d'une de ces réactions, le produit **27** a été également isolé²⁶.

Déprotection du dérivé 24 par APTS-MeOH en présence d'éthylèneglycol → **25** + **26**. À 51,2 mg (0,076 mmol) de **24** dissous dans 7 ml de MeOH à température ambiante, on ajoute 68,7 mg (5,2 éq.) d'APTS et 20 ml (4,7 éq.) d'éthylèneglycol. Après 15h de réaction, le milieu réactionnel est dilué avec AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaHCO₃ avant d'être séchée sur MgSO₄ et évaporée. Après

purification par CCM (Heptane/AcOEt : 4/6), 32,8 mg de **25** (Rdt. = 83%) et 5,7 mg de **26** (Rdt. = 13%) sont isolés.

Déprotection du dérivé 24 par APTS-MeOH en présence d'acétonitrile et d'eau → **25**. À 498,8 mg (0,74 mmol) de **24** mis en solution dans un mélange de 30 ml de CH₃CN, 4 ml de MeOH et 2 ml d'H₂O, on ajoute 624,3 mg (5 éq.) d'APTS. Au bout de 6h30 de réaction à température ambiante, on observe la disparition du produit de départ et la présence du produit intermédiaire **26** en plus du produit attendu. On ajoute à nouveau 108 mg (0,8 éq.) d'APTS. Après 15h, on ajoute de nouveau 100 mg d'APTS et 4 ml d'H₂O. Après 2h, la réaction est arrêtée. Le milieu réactionnel est dilué par CH₂Cl₂. La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO₃ puis de NaCl, séchée sur MgSO₄ avant distillation du solvant. La séparation est réalisée par chromatographie "éclair" avec pour éluant le mélange (Heptane/AcOEt : 5/5). On isole 368 mg de **25** (Rdt. = 95%) et une trace de produit intermédiaire **26**^{14,15}.

Composé 25. C₂₄H₃₈O₁₀S (M = 518). F = 200° C (CHCl₃, décomposition). [α]_D + 214 (c = 0,22, MeOH). UV [λ_{max} nm (ε)] : 201 (3300), 277 (6400). IR : 3445, 2995, 1675, 1050, 930 cm⁻¹. SM (FAB) : 541 (M⁺+Na), 445. RMN¹H (300 MHz) : 4,89 (s ép., 1H, H-5) ; 4,78 (d, J = 9 Hz, 1H, H-10) ; 4,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-2) ; 4,02 (d, J = 12 Hz, 1H, H-20) ; 3,92 (d, J = 9 Hz, 1H, H-9) ; 3,71 (d, J = 12 Hz, 1H, H-20) ; 3,48 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 3,00 (s, 3H, CH₃-S) ; 2,71 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,61 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,06 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 1,93 (m, 2H, 2xH-6) ; 1,79 (td, J = 3 et 13 Hz, 1H, H-7) ; 1,55 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 1,49 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,48 (m, 1H, H-7) ; 1,41 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,31 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,10 (s, 3H, CH₃, H-19). RMN¹³C (75 MHz, MeOH + 2 gouttes de CDCl₃) : 203,55 (C-13), 160,33 (C-11), 139,56 (C-12), 108,72 (C-Me₂), 86,29 (C-1 ou C-4), 84,16 (C-5), 78,83 (C-9 et C-2), 77,98 (C-4 ou C-1), 74,04 (C-10), 65,48 (C-20), 46,10 (C-14), 45,37 (C-3), 44,61 (C-8 ou C-15), 43,24 (C-15 ou C-8), 39,62 (CH₃-S), 34,93 (C-17), 29,35 (C-Me₂), 27,30 (C-Me₂), 26,98 (C-6 ou C-7), 25,97 (C-7 ou C-6), 21,41 (C-16 ou C-19), 20,75 (C-19 ou C-16), 14,53 (C-18). C-Me₂.

Silylation de l'hydroxyle en position 20, 25 → **28**. À 470,1 mg (4,5 éq.) de chlorure de terbutyldiméthylsilyle et 216,1 mg (5,1 éq.) d'imidazole dissous dans 1,5 ml de DMF, on ajoute 320,3 mg (0,61 mmol) de **25** en solution dans 3,5 ml de DMF absolu. Après une heure, le mélange réactionnel est versé sur de la glace pilée. Le précipité formé est dissous dans AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ puis le solvant est distillé. La purification par chromatographie "éclair" sur colonne de silice à l'aide du mélange éluant (Heptane/AcOEt : 8/2) puis (Heptane/AcOEt : 6/4) permet d'isoler 316,1 mg de **28** (Rdt = 81%).

Composé 28. C₃₀H₅₂O₁₀SSi (M = 632). Amorphe. [α]_D + 221 (c = 0,15, CHCl₃). UV[λ_{max} nm (ε)] : 206 (3200), 279 (6300). IR : 3500, 1670, 1175, 935 cm⁻¹. SM (IC) : 615 (MH⁺-H₂O), 575, 479, 421, 325, 133. RMN¹H (300 MHz) : 4,85 (dd, (J = 3 et 9,5 Hz, 1H, H-10*)) ; 4,82 (s ép., 1H H-5) ; 4,10 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 4,06 (d, J = 4 Hz, 1H, H-2) ; 3,99 (dd, J = 3,5 et 9,5 Hz, 1H, H-9*) ; 3,63 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,61 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 3,44 (s, 1H, OH* en 4) ; 2,96 (s, 3H, CH₃-S) ; 2,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H, OH* en 9) ; 2,68 (d, J = 4 Hz, 1H, H-3) ; 2,60 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,59 (d, J = 3 Hz, 1H, OH* en 10) ; 2,06 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 2,00 (m, 1H, H-6) ; 1,85 (m, 1H, H-6) ; 1,75 (m, 1H, H-7) ; 1,53 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 1,43 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,43 (m, 1H, H-7) ; 1,36 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,31 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,10 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 0,89 (s, 9H, [CH₃]₃-C-Si) ; 0,08 (s, 6H, 2xCH₃-Si). *: signaux modifiés ou ayant disparu en présence de D₂O. RMN¹³C (75 MHz) : 201,52 (C-13), 156,74 (C-11), 138,80 (C-12), 106,89 (C-Me₂), 84,50 (C-1), 82,90 (C-5), 77,55 (C-9), 77,02 (C-2), 75,26 (C-4), 73,12 (C-10), 64,61 (C-20), 44,39 (C-14), 43,35 (C-3), 42,90 (C-8), 41,88 (C-15), 38,73 (C-S), 33,93 (C-17), 28,34 (C-Me₂), 26,44 (C-Me₂), 25,89 (3x [CH₃]₃-C-Si), 25,59 (C-6), 24,33 (C-7), 20,29 (C-16), 19,58 (C-19), 13,69 (C-18), -3,27 (CH₃-Si), -3,44 (CH₃-Si). Le carbone quaternaire du tertibutyle a pu être identifié.

Acétylation de l'hydroxyle en position 9 ou 10 par l'intermédiaire d'un orthoacétate : **28** → **29**. À 20,8 mg (0,03 mmol) de **28** en solution dans 2 ml de THF anhydre, on ajoute, à 0°C, 20 ml (4,7 éq.) de triméthylorthoacétate et 2,5 mg (0,44 éq.) d'APTS. Après 45 min, on ajoute de l'eau, puis on extrait avec du

CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant distillé. Après purification par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5), on obtient 22,5 mg du mélange **29** avec un rendement quantitatif.

Préparation de l'orthoacétate [29] et ouverture en présence d'HCl : 28 $\rightarrow$ 30/31. À 20,5 mg (0,03 mmol) de **28** mis en solution dans 2 ml de THF anhydre, à 60°C, 20 ml (5 éq.) de triméthylorthoacétate et 1,6 mg (0,3 éq.) d'APTS sont additionnés. Après 15 mn, une CCM de contrôle montre la formation du produit intermédiaire **29**. Le milieu réactionnel est alors mis à température ambiante, puis on lui additionne 0,5 ml de HCl 1N. Après 10 min d'agitation, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau, neutralisé avec une solution saturée de NaHCO_3 puis extrait avec du CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Après purification par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5), on isole 20,5 mg du mélange **30/31** dans les proportions 65/35 (d'après le spectre RMN du ^1H). Le rendement est quantitatif.

Préparation de l'orthoacétate [29] et ouverture en présence d'APTS : 28 $\rightarrow$ 30/31 À 23,7 mg (0,03 mmol) de **28** mis en solution dans 2 ml de THF anhydre à 70°C, on ajoute 20 ml (4 éq.) de triméthylorthoacétate et 2 mg (0,4 éq.) d'APTS. Après 30 mn, la formation du produit intermédiaire **29** est confirmée par CCM. 6 mg (1 éq.) d'APTS sont ajoutés. Après une heure, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau, neutralisé avec une solution saturée de NaHCO_3 et extrait par CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 et évaporée. Après purification par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5), on isole 16 mg du mélange **30/31** (Rdt. = 63%) dans les proportions 30/70 (déterminées par RMN du ^1H). La séparation d'un échantillon de 100 mg de mélange **30** et **31** dans les proportions 30/70 a été réalisée par CLHP. Bien que les 2 produits soient séparables sur colonne analytique (Heptane/AcOEt : 7/3), leur séparation sur colonne préparative s'est avérée plus difficile (Delta-Pak C18, 15m, 100Å, 47x300mm, Heptane/AcOEt : 7/3, débit de 40 ml/min, détection UV à 274nm). Dans ces conditions, on obtient, néanmoins, 3,6 mg de **30** pur à 98% et 11,1 mg de **30** pur à 96%, 17,3 mg de mélange **30/31**, 6,8 mg de **31** pur à 99% et 50,9 mg de **31** pur à 96% (évaluation de la pureté par CLHP analytique).

Composé 29. $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_{11}\text{SSi}$ ($M = 688$). Amorphe. RMN ^1H (300 MHz) : **29** est un mélange des 2 régioisomères non séparables dans les proportions 75/25 ; les d d'un même proton dans ces isomères sont donnés successivement : 5,08/4,88 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-10) ; 4,93/4,93 (s ép., 1H, H-5) ; 4,45/4,27 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-9) ; 4,10/4,10 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-20) ; 4,07/4,07 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-2) ; 3,63/3,63 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-20) ; 3,55/3,55 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 3,38/3,38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$) ; 2,93/2,93 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-S}$) ; 2,60 / 2,60 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,47/2,43 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-3) ; 2,07/2,07 (s, 3H, CH_3 , H-18) ; 2,03/2,03 (m, 1H, H-6) ; 1,85/1,85 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,71/1,71 (m, 1H, H-7) ; 1,60/1,60 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,51/1,51 (s, 3H, CH_3 , H-16) ; 1,43/1,43 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,37/1,37 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,32/1,32 (s, 3H, CH_3 , H-17) ; 1,08/1,08 (s, 3H, CH_3 , H-19) ; 0,89/0,89 (s, 9H, $[\text{CH}_3]_3\text{-C-Si}$) ; 0,08 / 0,08 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{-Si}$).

Composé 30. $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_{11}\text{SSi}$ ($M = 674$). Amorphe. $[\alpha]_{\text{D}} + 110$ ($c = 0,16$, CHCl_3). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 204 (3700), 276 (3500). IR : 2930, 1740, 1675, 1175 cm^{-1} . SM (FAB) : 697 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 637, 601. RMN ^1H (300 MHz) : 5,60 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-9) ; 4,97 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-10) ; 4,79 (s ép., 1H, H-5) ; 4,13 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H-2) ; 4,07 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-20) ; 3,62 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 3,59 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-20) ; 3,49 (s, 1H, OH en 4) ; 2,96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-S}$) ; 2,73 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H-3) ; 2,60 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-COO}$) ; 2,09 (s, 3H, CH_3 , H-18) ; 1,96 (m, 1H, H-6 ou H-7) ; 1,85 (m, 2H, H-6 ou H-7) ; 1,76 (m, 1H, H-7 ou H-6) ; 1,63 (s, 3H, CH_3 , H-16) ; 1,44 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,38 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,32 (s, 3H, CH_3 , H-17) ; 0,89 (s, 9H, $[\text{CH}_3]_3\text{-C-Si}$) ; 0,86 (s, 3H, CH_3 , H-19) ; 0,07 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{-Si}$). RMN ^{13}C (75 MHz) : 201,02 (C-13), 171,97 (O-CO-CH₃), 155,19 (C-11), 139,20 (C-12), 107,26 (C-Me₂), 84,45 (C-1), 82,32 (C-5), 78,79 (C-9 ou C-10), 77,02 (C-2), 75,10 (C-4), 71,83 (C-10 ou C-9), 64,76 (C-20), 44,42 (C-14), 43,36 (C-3), 43,34 (C-8), 41,65 (C-15), 38,80 (C-S), 33,91 (C-17), 29,81 ($[\text{CH}_3]_3\text{-C-Si}$), 28,38 (C-Me₂) 26,51 (C-Me₂), 25,91 ($3\times [\text{CH}_3]_3\text{-C-Si}$), 25,53 (C-6 ou C-7), 25,38 (C-7 ou C-6), 21,14 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 20,11 (C-16), 19,35 (C-19), 13,69 (C-18), -5,17 ($\text{CH}_3\text{-Si}$), -5,33 ($\text{CH}_3\text{-Si}$).

Composé 31. $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_{11}\text{SSi}$ ($M = 674$). Amorphe. $[\alpha]_{\text{D}} + 153$ ($c = 0,44$, CHCl_3). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 206 (2300), 276 (3200). IR : 3490, 2930, 1745, 1675, 1170 cm^{-1} . SM (IC) : 675 (MH^+), 657, 599, 503, 371, 311. RMN ^1H (300 MHz) : 5,80 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-10) ; 4,82 (s ép., 1H, H-5) ; 4,12 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-20) ; 4,10 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-9) ; 4,03 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-2) ; 3,65 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 3,60

(d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-20) ; 3,47 (s, 1H, OH en 4) ; 2,96 (s, 3H, CH₃-S) ; 2,72 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-3) ; 2,58 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,22 (s, 3H, CH₃-COO ou CH₃, H-18) ; 2,14 (s, 3H, CH₃, H-18 ou CH₃-COO) ; 2,00 (m, 1H, H-6) ; 1,82 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,54 (m, 1H, H-7) ; 1,46 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 1,42 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,36 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,22 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,10 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 0,90 (s, 9H, [CH₃]₃-C-Si) ; 0,08 (s, 6H, 2xCH₃-Si). RMN¹³C (75 MHz) : 201,08 (C-13), 170,08 (O-CO-CH₃), 152,87 (C-11), 141,24 (C-12), 107,13 (C-Me₂), 84,45 (C-1), 82,45 (C-5), 77,14 (C-2), 76,68 (C-9 ou C-10), 75,97 (C-10 ou C-9), 75,28 (C-4), 64,67 (C-20), 44,37 (C-14), 43,61 (C-8), 43,52 (C-3), 41,60 (C-15), 38,83 (C-S), 33,53 (C-17), 29,86 ([CH₃]₃-C-Si), 28,41 (C-Me₂), 26,53 (C-Me₂), 25,97 (3x [CH₃]₃-C-Si), 25,65 (C-6), 24,31 (C-7), 21,30 (CH₃-COO), 20,55 (C-16), 19,70 (C-19), 13,65 (C-18), -5,10 (CH₃-Si), -5,27 (CH₃-Si).

Oxydation du mélange 30/31 par le TPAP → **32 + 33**. 152,9 mg (0,22 mmol) d'un mélange **30/31** dans les proportions 30/70 et 161,6 mg (6 éq.) de NMO sont mis en solution dans 6 ml d'acétonitrile anhydre. À ce mélange, on ajoute une solution de 12 mg (0,15 éq.) de TPAP dans 0,5 ml d'acétonitrile anhydre. Après 5 h, 158 mg (6 éq.) de NMO sont ajoutés. Après une nuit, la réaction n'étant pas terminée, on ajoute 18 mg de TPAP en solution dans 0,5 ml d'acétonitrile anhydre et 50 mg de NMO (2 éq.). Après 5 h d'agitation supplémentaires, le milieu réactionnel est filtré sur silice 40-60μm. Après distillation, le résidu obtenu est traité par CCE (Heptane/AcOEt : 5/5). On obtient 108,9 mg d'un mélange **32/33** et 26,2 mg de produit de départ (Rdt. = 17%). Le mélange **32/33** est re-traité à nouveau par CCE (Heptane/AcOEt : 7/3). On obtient 74,2 mg de **32** (Rdt. = 50%) et 28,3 mg de **33** (Rdt. = 19%).

Oxydation du mélange 30/31 par le réactif de Jones → **32**. À 150,9 mg (0,22 mmol) du mélange **32/31** dans les proportions 70/30 mis en solution dans 13 ml d'acétone refroidie à 0°C, on ajoute, goutte à goutte, 118 ml de réactif de Jones (1,2 éq. de CrO₃). Après 1 h d'agitation, on ajoute de l'eau au milieu réactionnel qui est ensuite neutralisé par une solution saturée de NaHCO₃, puis extrait par AcOEt. La phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl puis séchée sur MgSO₄ ; après distillation du solvant et traitement du résidu par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5), on isole 86,5 mg de **32** (Rdt. = 57%). Pour démontrer l'hypothèse que le produit **30** hydroxylé en C-10 et acétylé en C-9 se dégrade dans les conditions d'oxydation par le réactif de Jones, 100 mg du mélange **30/31** sont séparés par CLHP ; les produits purs à 96% sont oxydés par les 2 méthodes précédemment décrites.

Composé 32. C₃₂H₅₂O₁₁SSi (M = 672). Microanalyse : (%) trouvé (calculé) : C: 56,87 (57,11), H: 7,59 (7,78), Si: 4,27 (4,17). F = 232°C (Heptane/CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ + 15 (c = 0,46, CHCl₃). UV[λ_{max} nm (ε)] : 270 (4500). IR : 1750, 1710, 1675, 1170 cm⁻¹. SM (IC) : 673 (MH⁺), 615, 557, 461. RMN¹H (300 MHz) : 6,64 (s, 1H, H-10) ; 4,81 (s ép., 1H, H-5) ; 4,14 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-20) ; 3,72 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-2) ; 3,64 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 3,57 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-20) ; 3,54 (s, 1H, OH en 4) ; 3,33 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-3) ; 3,00 (s, 3H, CH₃-S) ; 2,62 (d, $J = 19$ Hz, 1H, H-14) ; 2,22 (s, 3H, CH₃-COO) ; 2,21 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 2,04 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,95 (m, 1H, H-6) ; 1,42 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,33 (m, 1H, H-7) ; 1,31 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,26 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,23 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,13 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 0,91 (s, 9H, [CH₃]₃-C-Si) ; 0,10 (s, 6H, 2xCH₃-Si). RMN¹³C (75 MHz) : 204,24 (C-13), 200,52 (C-9), 169,35 (O-CO-CH₃), 150,98 (C-11), 141,52 (C-12), 107,41 (C-Me₂), 84,05 (C-1), 81,84 (C-5), 78,94 (C-2), 76,11 (C-10), 73,89 (C-4), 64,12 (C-20), 55,87 (C-8), 43,84 (C-14), 43,38 (C-3), 41,70 (C-15), 38,83 (CH₃-S), 32,05 (C-17), 30,06 (C-7), 28,12 (C-Me₂), 26,24 (C-Me₂), 25,84 (3x [CH₃]₃-C-Si et C-6), 20,82 (CH₃-COO), 18,26 (C-16), 17,12 (C-19), 13,99 (C-18), -5,22 (C-Si), -5,46 (C-Si). Par nOe différence, l'irradiation de H-10 montre une corrélation avec H-3, H-7 (ou H-6), Me-18 et CH₃COO.

Rayons X. Données cristallographiques. C₃₂H₅₂O₁₁SSi, M_w = 672,91, système orthorhombique, groupe spacial P 2₁2₁2₁, Z = 4, a = 12,922 (4), b = 16,671 (6), c = 16,934 (6) Å, V = 3647,8 Å³, d_c = 1,23 g cm⁻³, F(000) = 1448, λ (Cu Ka) = 1,5418 Å, μ = 1,52 mm⁻¹; 4853 intensités mesurées dont 4612 indépendantes (R_{int} = 0,059) à partir d'un petit cristal incolore de dimensions (0,25 x 0,50 x 0,50) mm. Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre Nonius CAD-4 équipé d'une anticathode de cuivre, selon la méthode de balayage (θ-2θ) jusqu'à θ = 66°. 4357 intensités telles que I > 3,0 σ(I) ont été considérées comme observées et conservées

dans les calculs d'affinement, $\sigma(I)$ étant dérivé des méthodes statistiques de comptage. La structure a été résolue par les méthodes directes avec le programme *SHELXS86*³², et affinée par la méthode des moindres-carrés, matrice complète, minimisant la fonction $\sum w(F_o - F_c)^2$, avec le programme *SHELXL76*³³. Cependant l'affinement de la structure a été considérablement perturbé par la présence d'un désordre affectant le groupe diméthylterbutylsilyl attaché à l'atome d'oxygène O20, tous les atomes de carbone se dédoublant parfaitement selon un plan de symétrie passant par la liaison O20-Si. Les deux groupes ainsi déduits (de poids 0,50) ont été affinés avec des contraintes affectant à la fois les distances et les angles de valence, les facteurs de température étant gardés isotropes et identiques pour les atomes équivalents. Les atomes d'hydrogène des méthyles de ces deux groupes n'ont pas été introduits dans les calculs. Les autres atomes d'hydrogène, pour la plupart repérés sur séries différences, ont été ajustés en position théorique [$d(C-H) = 1,00 \text{ \AA}$] et affectés d'un facteur de température isotrope équivalent à celui de l'atome porteur, plus 10%. Dans ces conditions, les facteurs R conventionnels restent relativement élevés et convergent à $R = 0,095$ et $R_w = [\sum w(F_o - F_c)^2 / \sum w F_o^2]^{1/2} = 0,138$ où $w = 1/[\sigma^2(F_o) + 0,00080 F_o^2]$. La densité électronique résiduelle est comprise entre -1,11 et 1,52 $e \cdot \text{\AA}^{-3}$ dans la série différence finale, les maxima se situant autour de l'atome de silicium. L'étude de l'empilement moléculaire suggère fortement l'existence d'une liaison hydrogène intermoléculaire enchaînant les molécules, établie à partir du groupement hydroxyle O4-H vers l'atome d'oxygène O24 du groupe acétate d'une molécule voisine (distance O4-H...O24 (-x, 0,5+y, 1,5-z) = 2,912 (6) $\text{\AA}$, angle C4-O4...O24 = 152°), bien que l'atome d'hydrogène de l'hydroxyle O4-H n'ait pu être localisé. Les listes des coordonnées atomiques, des paramètres thermiques anisotropes, des distances, des angles de valence et de torsion ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, United Kingdom, comme données supplémentaires (format CIF).

Composé 33. $C_{32}H_{52}O_{11}SSi$ ($M = 672$). Amorphe. $[\alpha]_D + 73$ ($c = 0,46$, $CHCl_3$). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 203 (3700), 273 (5400). IR : 2955, 2930, 1745, 1705, 1680, 1350, 1230, 1170, 1105, 940, 845 cm^{-1} . SM (IC) : 673 (MH⁺), 655, 615, 519, 501, 459, 133. RMN¹H (300 MHz) : 5,43 (s, 1H, H-9) ; 4,78 (s ép., 1H, H-5) ; 4,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-2) ; 4,15 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,76 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 3,61 (d, J = 10 Hz, 1H, H-20) ; 3,57 (s, 1H, OH en 4) ; 2,96 (s, 3H, CH₃-S) ; 2,80 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,66 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,24 (s, 3H, CH₃-COO) ; 2,01 (m, 1H, H-6) ; 1,95 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 1,81 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,49 (s, 3H, CH₃, H-16) ; 1,47 (s, 1H, C-Me₂) ; 1,41 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,34 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,33 (m, 1H, H-7) ; 1,02 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 0,91 (s, 9H, [CH₃]₃-C-Si) ; 0,10 (s, 6H, 2xCH₃-Si). RMN¹³C (75 MHz) : 200,23 (C-13), 194,65 (C-10), 170,57 (O-CO-CH₃), 157,09 (C-11), 140,07 (C-12), 107,46 (C-Me₂), 84,54 (C-9), 83,26 (C-5), 81,82 (C-1), 77,14 (C-2), 74,95 (C-4), 64,38 (C-20), 44,25 (C-14), 43,89 (C-8), 43,68 (C-3), 39,40 (C-15), 38,65 (C-S), 32,63 (C-17), 28,20 (C-Me₂), 26,49 (C-Me₂), 26,37 (C-7), 25,80 (3x [CH₃]₃-C-Si), 25,56 (C-6), 21,37 (C-16), 20,56 (CH₃-COO), 19,21 (C-19), 13,28 (C-18), -5,25 (CH₃-Si), -5,49 (CH₃-Si).

Désilylation de l'hydroxyle en 20 : 32 → 35. À 70 mg (0,1 mmol) de **32** mis en solution dans 1 ml de THF anhydre à température ambiante, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 34,4 mg (1 éq.) de fluorure de tétrabutylammonium dissous dans 0,5 ml de THF anhydre. La solution vire du rouge au jaune. Après 35 min, le milieu réactionnel est dilué avec AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaHCO₃, puis séchée sur MgSO₄ avant distillation du solvant. Après purification par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5), on isole 60 mg de **35** avec un rendement quantitatif.

Composé 35. $C_{26}H_{38}O_{11}S$ ($M = 558$). Amorphe. $[\alpha]_D + 18^\circ$ ($c = 0,44$, $CHCl_3$). UV [λ_{max} nm (ϵ)] : 207 (4300), 270 (5300). IR : 3455, 3000, 2945, 1750, 1710, 1680, 1175 cm^{-1} . SM (IC) : 559 (MH⁺), 541, 501, 405, 387, 345, 327. RMN¹H (300 MHz) : 6,67 (s, 1H, H-10) ; 4,98 (s ép., 1H, H-5) ; 4,01 (dd, J = 2 et 11 Hz, 1H, H-20) ; 3,84 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 3,77 (s, 1H, OH en 4) ; 3,68 (dd, J = 10 et 11 Hz, 1H, H-20) ; 3,37 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 3,26 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 3,01 (s, 3H, CH₃-S) ; 2,75 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,49 (dd, J = 2 et 10 Hz, 1H, OH en 20) ; 2,24 (s, 6H, 2xCH₃, H-18 et CH₃-COO) ; 2,06 (m, 3H, 2xH-6 et H-7) ; 1,49 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,40 (m, 1H, H-7) ; 1,34 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,31 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,28 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,13 (s, 3H, CH₃, H-16).

Formation du cycle oxétane : 35 → 34. À 239 mg (0,43 mmol) de **35** mis en solution dans 8 ml de butanone anhydre et mis à chauffer à 70°C, on ajoute une solution de 377,9 mg (3 éq.) d'acétate de tétrabutylammonium dans 8 ml de butanone anhydre. Après une nuit sous agitation, le milieu réactionnel est dilué avec AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution HCl 0,1N puis une solution saturée en NaCl. Elle est séchée sur MgSO₄ puis concentrée à sec sous pression réduite. Le mélange réactionnel est traité par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5). On isole 111 mg de **34** (Rdt. = 56%) et 12,6 mg de produit de départ **35** (Rdt. = 5%).

Composé 34. C₂₅H₃₄O₈ (M = 462). Amorphe. IR : 2995, 1750, 1705, 1685, 1225 cm⁻¹. SM (IC) : 463 (MH⁺), 405, 387, 345, 327. RMN¹H (300 MHz) : 6,48 (s, 1H, H-10) ; 4,80 (dd, J = 2,5 et 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20) ; 4,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20) ; 3,92 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 3,15 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,79 (s, 1H, OH* en 4) ; 2,67 (d, J = 19 Hz, 1H, H-14) ; 2,59 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 2,23 (s, 3H, CH₃-COO) ; 2,19 (m, 1H, H-6) ; 2,05 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 2,04 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 1,69 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,68 (m, 1H, H-7) ; 1,41 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,31 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,25 (s, 3H, CH₃, H-17) ; 1,17 (s, 3H, CH₃, H-16). *: signal échangeable en présence de D₂O. Par nOe différence, l'irradiation de H-10 montre une corrélation avec H-3, H-18 et H-7. RMN¹³C (75 MHz) : 204,94 (C-13), 199,80 (C-9), 168,67 (O-CO-CH₃), 150,46 (C-11), 140,70 (C-12), 85,44 (C-5), 83,76 (C-1), 80,73 (C-20), 77,88 (C-2 ou C-10), 76,26 (C-10 ou C-2), 74,65 (C-4), 54,43 (C-8), 47,30 (C-3), 44,22 (C-14), 41,64 (C-15), 32,90 (C-7), 31,64 (C-17), 28,04 (C-Me₂), 26,87 (C-6) ; 26,12 (C-Me₂), 20,92 (C-19 ou CH₃-COO), 18,34 (CH₃-COO ou C-19), 14,86 (C-16), 14,14 (C-18).

Acétylation de l'hydroxyle en 4 : 34 → 36. À 111 mg (0,24 mmol) de **34** mis en solution dans 5 ml de pyridine anhydre à température ambiante, on ajoute 0,23 ml (10 éq.) d'anhydride acétique et 147,1 mg (5 éq.) de DMAP. Après une nuit, le milieu réactionnel est dilué avec AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution HCl 0,1N puis une solution saturée en NaCl. Elle est ensuite séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec sous pression réduite. Après purification par CCE (Heptane/AcOEt : 6/4), on isole 82,8 mg de **36** (Rdt. = 68%) et 14,8 mg de produit de départ **34** (Rdt. = 13%).

Composé 36. C₂₇H₃₆O₉ (M = 504). Amorphe. [α]_D + 36° (c = 0,26, CHCl₃). UV(λ_{max} nm [ε]) : 207 (3000), 269 (4700). IR : 2995, 2935, 1750, 1740, 1710, 1690 cm⁻¹. SM (IC) : 505 (MH⁺), 447, 445, 385. RMN¹H (300 MHz) : 6,47 (s, 1H, H-10) ; 4,90 (d ép., J = 8,5 Hz, 1H, H-5) ; 4,51 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,46 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 3,85 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 3,33 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 2,75 (d, J = 20 Hz, 1H, H-14) ; 2,64 (d, J = 20 Hz, 1H, H-14) ; 2,29 (m, 1H, H-6) ; 2,23 (s, 3H, CH₃-COO) ; 2,04 (s, 6H, 2xCH₃, H-18 et CH₃-COO) ; 2,01 (m, 1H, H-6) ; 1,94 (m, 1H, H-7) ; 1,70 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,62 (m, 1H, H-7) ; 1,40 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,31 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,23 (s, 3H, CH₃, C-17) ; 1,15 (s, 3H, CH₃, H-16). RMN¹³C (75 MHz) : 204,97 (C-13), 199,39 (C-9), 170,31 (O-CO-CH₃), 169,37 (O-CO-CH₃), 151,95 (C-11), 141,11 (C-12), 107,68 (C-Me₂), 83,69 (C-5), 83,29 (C-1), 80,90 (C-4), 77,51 (C-2), 76,56 (C-10 et C-20), 55,20 (C-8), 43,61 (C-14), 42,09 (C-3), 41,57 (C-15), 32,56 (C-7), 31,93 (C-17), 28,01 (C-Me₂), 27,34 (C-6), 26,00 (C-Me₂), 21,74 (CH₃-COO), 20,88 (CH₃-COO), 18,18 (C-16), 14,32 (C-19), 14,21 (C-18).

Réduction de la cétone en 13, 36 par NaBH₄ → 37. À 47 mg (0,09 mmol) de **36** dissous dans 1,5 ml de MeOH sec, à 0°C, on ajoute 444 mg (12 éq.) de NaBH₄. La solution revient à température ambiante (il a été observé que la réaction s'accélérait lorsque le milieu réactionnel revenait à température ambiante). 1h 45 après le début de la réaction, le milieu réactionnel est traité par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5). On isole 18 mg de **37** (Rdt. = 38%).

Composé 37. C₂₇H₃₈O₉ (M = 506). Amorphe. [α]_D - 51° (c = 0,2, CHCl₃). UV(λ_{max} nm [ε]) : 209 (6600). IR : 3410, 3000, 2945, 1740, 1700, 1080 cm⁻¹. SM (IC) : 507 (MH⁺), 447, 389, 371, 329, 311. RMN¹H (300 MHz) : 6,44 (s, 1H, H-10) ; 4,95 (d ép., J = 8 Hz, 1H, H-5) ; 4,85 (m, 1H, H-13) ; 4,53 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,48 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 3,83 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 3,30 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 2,19 (s, 3H, CH₃-COO) ; 2,14 (s, 3H, CH₃-COO) ; 2,05 (s, 3H, CH₃, H-18) ; 1,72 (s, 3H, CH₃, H-19) ; 1,41 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,27 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,14 (s, 3H, CH₃, C-17 ou H-16) ; 1,09 (s, 3H, CH₃, H-16 ou H-17). Les protons en positions 7, 6 et 14 n'ont pas pu être attribués, mais ils sont répartis dans les massifs entre 2,30 ppm et 1,95 ppm.

Réduction de la cétone en 13, 36 par le DIBAH $\rightarrow$ **38 et 39**. 10,4 mg (0,02 mmol) de **36** sont mis en solution dans 0,4 ml de toluène anhydre et refroidi à -78°C . Puis 0,22 ml (1 éq.) d'une solution de DIBAH (0,1M) (diluée dans le toluène anhydre), préalablement refroidie à -78°C , est ajoutée goutte à goutte. Après 30 min de réaction, la solution est diluée avec du MeOH, laissée sous agitation pendant une heure puis filtrée. Le milieu réactionnel est dilué avec CH_2Cl_2 , lavé avec de l'eau puis séché sur MgSO_4 . Le mélange est traité par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5). On isole 4 mg de **39** (Rdt. = 42%) et 2,6 mg de **38** (Rdt = 27%).

Composé 38. $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8$ (M = 462). Amorphe. IR : 3430, 2925, 1730, 1680 cm^{-1} . SM (IC) : 463, 445, 405, 403, 345. RMN¹H (300 MHz) : 5,34 (d, J = 2 Hz, 1H, H-10) ; 4,93 (d ép., J = 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,55 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,50 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,27 (d, J = 2 Hz, 1H, OH en 10) ; 3,86 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 3,40 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 2,74 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 2,64 (d, J = 19,5 Hz, 1H, H-14) ; 2,29 (m, 2H, H-6 ou H-7) ; 2,04 (s, 6H, 2x $\text{CH}_3\text{-COO}$ et H-18) ; 1,98 (m, 2H, H-7 ou (et) H-6) ; 1,78 (s, 3H, CH_3 , H-19) ; 1,40 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,30 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,24 (s, 3H, CH_3 , H-17 ou H-16) ; 1,09 (s, 3H, CH_3 , H-16 ou H-17).

Composé 39. $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_8$ (M = 464). Amorphe. IR : 3460, 3010, 2940, 1730, 1680 cm^{-1} . SM (IC) : 465 (MH⁺), 447, 389, 329, 311. RMN¹H (300 MHz) : 5,19 (s, J = 2 Hz, 1H, H-10) ; 4,95 (d ép., J = 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,86 (m, 1H, H-13) ; 4,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20) ; 4,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-20) ; 4,22 (d, J = 2 Hz, 1H, OH* en 10) ; 3,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2) ; 3,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,30 (m, 2H, H-6 et H-14) ; 2,15 (s, 3H, CH_3 , H-18) ; 2,02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-COO}$) ; 1,98 (m, 2H, H-6 et H-14) ; 1,78 (s, 3H, CH_3 , H-19) ; 1,39 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,26 (s, 3H, C-Me₂) ; 1,14 (s, 3H, CH_3 , H-16 ou H-17) ; 1,02 (s, 3H, CH_3 , H-17 ou H-16). *: signal ayant disparu en présence de D_2O .

Estérification, par la chaîne 14, de l'alcool en position 13 : 37 $\rightarrow$ 40A et 40B. À 18 mg (0,035 mmol) de **37**, 28,6 mg (0,07 mmol, 2 éq.) du composé **14** et 2,3 mg (0,55 éq.) de DMAP solubilisés dans 1 ml de toluène anhydre, on ajoute 8,6 mg (1,2 éq.) de DCC. Après 2h30 à température ambiante, on ajoute 5,2 mg (2,5 éq.) de DCC et 4h après cette dernière addition à nouveau 5,1 mg (2,5 éq.) de DCC. Après 8h d'agitation supplémentaires, la solution est filtrée, le solvant distillé et le mélange traité par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5). 15,5 mg de **40A** (Rdt. = 51%), 4,4 mg de **40B** (Rdt. = 14%) et 4,9 mg de **37** sont isolés. **40A** et **40B** ont respectivement un Rf. = 0,52 et un Rf. = 0,58 dans Heptane/AcOEt : 5/5.

Composé 40A. $\text{C}_{49}\text{H}_{61}\text{NO}_{14}$ (M = 887). Amorphe. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c = 0,54, CHCl_3). IR : 2990, 2940, 1730, 1705, 1150 cm^{-1} . SM (FAB) : 894 (M⁺+Li). RMN¹H (300 MHz) : 7,39 (m, 7H, Ph-H et PMP) ; 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H, PMP) ; 6,34 (s ép., 1H, H-5') ; 6,31 (s, 1H, H-10) ; 6,06 (t ép., J = 8 Hz, 1H, H-13) ; 5,41 (d ép., J = 2 Hz, 1H, H-3') ; 4,86 (d ép., J = 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,53 (m, 1H, H-2') ; 4,46 (d, J = 9 Hz, 1H, H-20) ; 4,41 (d, J = 9 Hz, 1H, H-20) ; 3,83 (d, J = 5 Hz, 1H, H-2) ; 3,80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-S}$) ; 3,09 (d, J = 5 Hz, 1H, H-3) ; 1,18 (s, 3H, CH_3) ; 1,67 (s, 6H, 2x CH_3) ; 1,52 (s, 3H, CH_3) ; 1,35 (s, 3H, CH_3) ; 1,26 (s, 3H, CH_3) ; 1,25 (s, 3H, CH_3) ; 1,07 (s, 3H, CH_3) ; 1,04 (s, 9H, $[\text{CH}_3]_3\text{-C-Si}$).

Composé 40B. $\text{C}_{49}\text{H}_{61}\text{NO}_{14}$ (M = 887). Amorphe. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c = 0,81, CHCl_3). SM (FAB) : 910 (M⁺+Na). RMN¹H (300 MHz) : 7,40 (m, 5H, Ph-H) ; 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H, PMP) ; 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H, PMP) ; 6,38 (s ép., 1H, H-5') ; 6,35 (s, 1H, H-10) ; 5,87 (s ép., 1H, H-13) ; 5,59 (s ép., 1H, H-3') ; 4,87 (d ép., J = 8,5 Hz, 1H, H-5) ; 4,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H-2') ; 4,46 (d, J = 9 Hz, 1H, H-20) ; 4,39 (d, J = 9 Hz, 1H, H-20) ; 3,81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-S}$) ; 3,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2) ; 3,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,17 (s, 3H, CH_3) ; 1,71 (s, 3H, CH_3) ; 1,67 (s, 3H, CH_3) ; 1,57 (s, 3H, CH_3) ; 1,29 (s, 3H, CH_3) ; 1,24 (s, 3H, CH_3) ; 1,20 (s, 3H, CH_3) ; 1,10 (s, 3H, CH_3) ; 1,07 (s, 9H, $[\text{CH}_3]_3\text{-C-Si}$).

Déprotection des positions 2',3' : 40A $\rightarrow$ 16. À 11,4 mg (0,013 mmol) de **40A** mis en solution dans 0,1 ml de MeOH anhydre, à 0°C , on ajoute 1,1 ml (1 éq.) d'une solution méthanolique d'APTS 2M. Le milieu réactionnel revient à température ambiante au bout d'une heure : un début de déprotection est observé par chromatographie analytique. Après 4h de réaction, le milieu réactionnel est traité par CCM (Heptane/AcOEt : 5/5). On isole 7,4 mg de **16** (Rdt. = 75%).

Composé 16. $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{NO}_{13}$ (M = 769). Amorphe. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c = 0,5, CHCl_3). UV(λ_{max} nm [ε]) : 208 (27000). IR : 3445, 3010, 2980, 1740, 1705, 1495, 1450, 1370, 1230, 1170, 1070, 1025, 970 cm^{-1} . SM (IC):

770 (MH⁺), 696, 489, 431. RMN¹H (300 MHz) : 7,36 (m, 5H, Ph-H) ; 6,40 (s, 1H, H-10) ; 6,12 (t ép., J = 8,5 Hz, 1H, H-13) ; 5,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-N) ; 5,23 (d ép., J = 8 Hz, 1H, H-3') ; 4,93 (d, J = 9 Hz, 1H, H-5) ; 4,58 (s ép., 1H, H-2') ; 4,52 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 4,46 (d, J = 8 Hz, 1H, H-20) ; 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2) ; 3,52 (s ép., 1H, OH en 2') ; 3,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-3) ; 2,38 (m, 1H, H-14) ; 2,19 (s, 6H, 2xCH₃-COO) ; 2,00 (m, 1H, H-14) ; 1,79 (s ép., 3H, CH₃, H-18) ; 1,73 (s, 3H, CH₃) ; 1,41 (s, 12H, [CH₃]₃-C- et CH₃) ; 1,28 (s, 3H, CH₃) ; 1,24 (s, 3H, CH₃) ; 1,12 (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. Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
4. Wall, M. E.; Wani, M. C. *Taxol in Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives* ; Ed. Pelletier, S.W. Pergamon, 1995, vol 9, pp 1-21.
5. Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S.B. *Nature* **1979**, *277*, 665-667.
6. Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630-634.
7. Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598.
8. Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600.
9. Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1723-1726.
10. Guéritte-Voegelein, F.; Guénard, D.; Potier, P. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 9-18.
11. Chaudhary, A. G.; Rimoldi, J. M.; Kingston, D. G. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3798-3799.
12. Chen, S.-H.; Huang, S.; Kant, J.; Fairchild, C.; Wei, J.; Farina, V. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5028-5029.
13. Pulicani, J.-P.; Bouchard, H.; Bourzat, J.-D.; Commerçon, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9709-9712.
14. Ettouati, L., Thèse de Doctorat, Université Paris Sud, Orsay, 20 mars 1991.
15. Ettouati, L.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9823-9838.
16. Neidigh, K. A.; Gharpure, M. M.; Rimoldi, J. M.; Kingston, D. G. I.; Jiang, Y. Q.; Hamel, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6839-6842.
17. Chordia, M. D.; Chaudhary, A. G.; Kingston, D. G. I.; Jiang, Y. Q.; Hamel, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6843-6846.
18. Chen, S.-H.; Wei, J.-M.; Long, B.H.; Fairchild, C. A.; Carboni, J.; Mamber, S. W.; Rose, W. C.; Johnston, K.; Casazza, A. M.; Kadow, J. F.; Farina, V.; Vyas, D. M.; Doyle, T. W. *Biorg. & Med. Chem. Letters* **1995**, *5*, 2741-2746.
19. Lors des essais de préparation de **5**, trois produits d'élimination Δ^5 **7**, **8** et **9**, ont été isolés sous forme de traces, caractérisés et décrits dans la référence¹.
20. Notons que les essais de réduction de **12**, par NaBH₄, ont amené à la réduction du carbonyle en C₁₃ et de la double liaison C₁₁-C₁₂ pour donner **13**, décrit dans la référence¹.
21. Denis, J.-N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6939-6942.
22. Didier, E.; Fouque, E.; Taillepied, I.; Commerçon, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2349-2352.
23. Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 2591-2592.
24. Park, K. H.; Yoon, Y. J.; Lee, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9737-9740.
25. Lewbart, M. L.; Schneider, J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3505-3512.
26. Au cours de cette réaction, le produit **27** a été isolé, caractérisé et décrit dans la référence¹.
27. Hanessian, S.; Roy, R. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 163-172.

28. Griffith, W. P.; Ley, S.V. *Aldrichimica* **1990**, 23, 13-19.
- 29 Des essais d'oxydation sur des composés du même type, possédant une double liaison $\Delta^{4(20)}$ et un substituant 5-O-cinnamoyle ont déjà été décrite³⁰.
30. Al Mourabit, A.; Poujol, H.; Poupat, C.; Ahond, A.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9189-9192.
31. Un essai de réduction de **36** par le DIBAH n'a pas permis d'obtenir l'alcool attendu **37**, mais les deux dérivés 10-désacétylés **38** (Rdt 27%) et **39** (Rdt 42%).
32. Sheldrick, G. M. *SHELXS86*. Programme pour la résolution des structures cristallines, Université de Göttingen, Allemagne, (1986).
33. Sheldrick, G. M. *SHELX76*. Programme pour la détermination des structures cristallines, Université de Cambridge, Angleterre, (1976).

(Received in Belgium 9 November 1996; accepted 21 February 1997)