

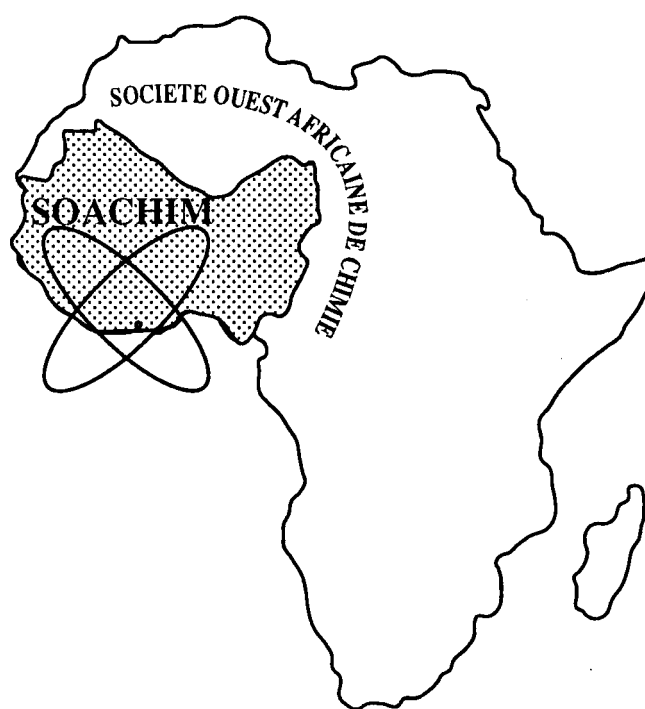
# *Hétérocycles-Sucres fusionnés pour la Création de Peptidomimétiques : Une Réactivité Inhabituelle du Centre Anomère*

**Issa Samb, Nadia Pellegrini-Moise,  
Mohamed Lamine Gaye et Yves Chapleur**

*Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*

*J. Soc. Ouest-Afr. Chim.*(2016), 042 : 60 - 67

21<sup>ème</sup> Année, Décembre 2016



ISSN 0796-6687

Code Chemical Abstracts : JSOCF2

Cote INIST (CNRS France) : <27680>

Site Web: <http://www.soachim.org>

## **Hétérocycles-Sucres fusionnés pour la Création de Peptidomimétiques : Une Réactivité Inhabituelle du Centre Anomère**

**Issa Samb<sup>2\*</sup>, Nadia Pellegrini-Moïse<sup>1</sup>, Mohamed Lamine Gaye<sup>2</sup> et Yves Chapleur<sup>1</sup>**

1. *Groupe S.U.C.R.E.S, UMR 7565 Nancy Université, CNRS, BP 239, F-54506 Nancy Vandoeuvre, France*
2. *Laboratoire de Chimie de Coordination Organique (LCCO), Département de chimie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal*

*Email : [issa.samb@uadb.edu.sn](mailto:issa.samb@uadb.edu.sn)*

**(Reçu le 28/10/2016 – Accepté après corrections le 16/02/ 2017)**

**Résumé :** L'utilisation de plates-formes de répartition de groupes fonctionnels dans la recherche de nouvelles substances actives n'est plus à démontrer et un grand nombre d'agents thérapeutiques sont constitués d'hétérocycles. Le développement de structures peptidomimétiques capables de mimer le peptide bioactif apparaît comme une approche intéressante. Dans le but d'étudier de nouvelles plates-formes glucidiques pour la construction de peptidomimétiques impliqués dans des mécanismes de reconnaissance cellulaire, nous avons réalisé la synthèse d'une plate-forme pyrazolo-pyranoside à partir du mannose.

**Mot clés :** Bis-hétérocycle, pyranoside, pyrazole, peptidomimétiques

## **Heterocyclic-Sugars merged to Create Peptidomimetics: An unusual Responsiveness of the Anomeric Center**

**Abstract:** Using platforms distribution of functional groups in the search for new active substances is widespread and a great deal of therapeutic agents consists of heterocycles. The development of peptidomimetic structures by mimicking the bioactive peptide is now a well-accepted. In order to explore new carbohydrate platforms for building peptidomimetic involved in cellular recognition mechanisms, we have synthesized platform pyrazolo-pyranoside from mannose.

**Keywords:** Scaffolds, pyranoside, pyrazole, peptidomimetic

---

\* **Auteur de correspondance :** Issa Samb, *Email : [issa.samb@uadb.edu.sn](mailto:issa.samb@uadb.edu.sn)*

## 1. Introduction

Le développement de nouvelles plates-formes hétérocycliques pour la construction de peptidométiques fait l'objet d'un intérêt croissant dans la littérature [1-3]. Les sucres, par leur chiralité et leur diversité moléculaire constituent d'excellents candidats comme corps centraux pour la préparation de bicycles hétérocycliques rigides [4-7]. Ce concept répond à un double intérêt : d'une part, trouver des méthodes chimiques efficaces pour générer de tels composés constitue un challenge pour la communauté des chimistes. D'autre part ces structures originales sont des candidats intéressants pour la recherche de composés d'intérêt biologique.

Notre travail s'inscrit dans cette problématique et son objectif est la préparation et la fonctionnalisation de plates-formes glucidiques bicycliques originales par une voie d'accès rapide et efficace pour la création de peptidomimétique.

## 2. Matériel et méthodes

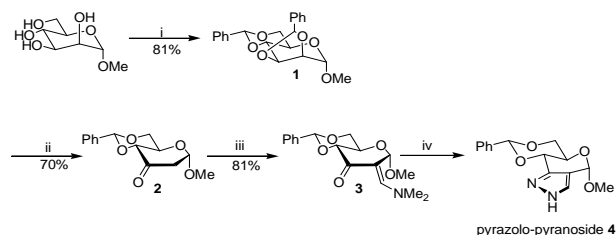
### 2.1. Préparation et fonctionnalisation de la plate-forme

La séquence utilisée met en jeu la formation d'un 3-cetosucré. L'alkylation en position 2 du système cétonique [8-10] permet d'obtenir une énaminocétone dont la réaction avec l'hydrazine conduit à la plate-forme bis-hétérocycle de type pyrazolo-pyranoside **4** (figure 1) avec un rendement de 80% [11,12].

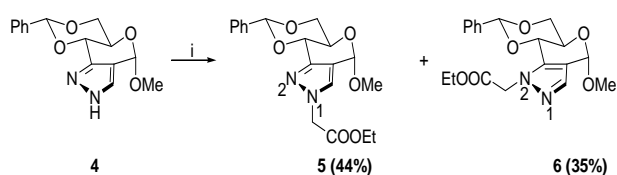
### 2.2. L'alkylation des azotes du système pyrazole

L'alkylation des azotes du système pyrazole [13,14] par le bromo acétate d'éthyle permet d'introduire un groupement susceptible de mimer

la chaîne latérale de l'acide aspartique. Deux régioisomères (figure 2) ont été obtenus [15].



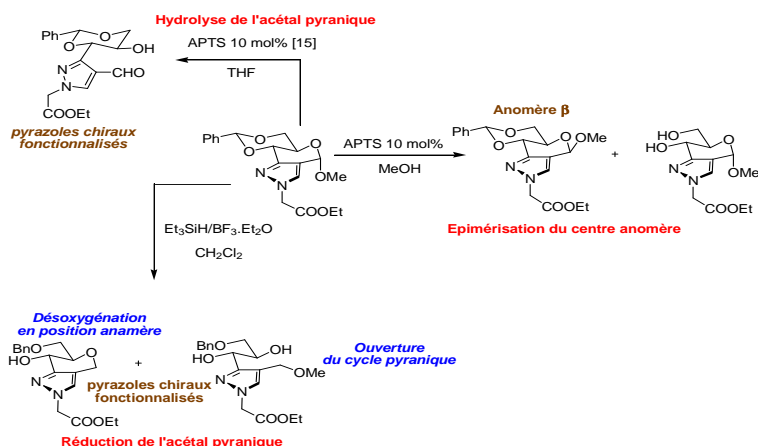
**Figure 1.** i) PhCHO/ZnCl<sub>2</sub>. ii) BuLi, THF à -30°C, NH<sub>4</sub>Cl. iii) HCNMe<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. iv) NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, MeOH, TA



**Figure 2.** i) BrCH<sub>2</sub>COOEt, NaH, THF

### 2.3. Déprotection du benzylidène par hydrolyse et réduction régiosélective : Etude de la réactivité du centre anomère

Ayant en main la plate-forme fonctionnalisée au niveau de la partie pyrazole, nous avons envisagé ensuite d'explorer la réactivité de la partie sucre nécessitant au préalable la déprotection du benzylidène. Différentes conditions d'ouverture du motif benzylidène-4,6 ont été développées permettant l'accès d'une part au 4,6-diol [15] et d'autre part mettant en évidence une réactivité inattendue de la position anomère conduisant à une série de pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés.

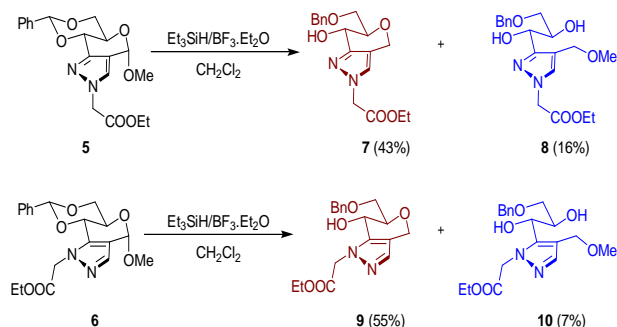


**Figure 3.** Déprotection du benzylidène par hydrolyse et réduction régiosélective Etude de la réactivité du centre anomère

### 3. Résultats et discussion

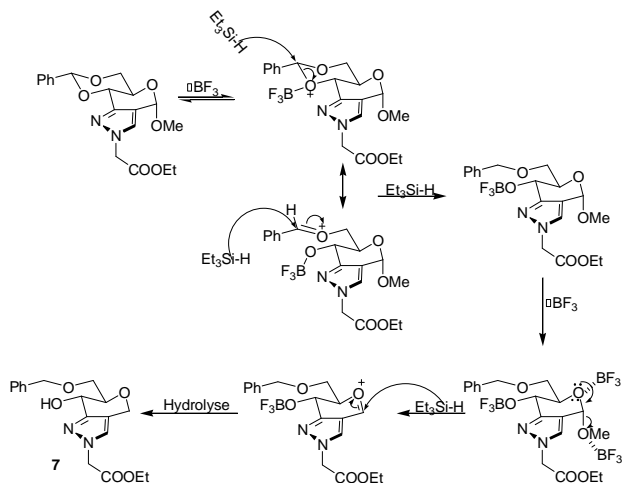
#### 3.1. Réduction régiosélective du benzylidène

Différents couples hydrure/acide de Lewis ont été utilisés pour réaliser une ouverture régiosélective d'un acétal [16,17]. La méthode employant le couple  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / \text{Et}_3\text{SiH}$  [18,19] a été utilisée sur les composés régioisomères **5** et **6**. De façon tout à fait inattendue, cette méthode a conduit à l'obtention d'une part d'un produit désoxygéné en position anomérique présentant un benzyle en position 6 (**7** et **9**) et d'autre part un produit d'ouverture du cycle pyranique (**8** et **10**).



**Figure 4.** Réduction régiosélective

L'obtention de ces produits désoxygénés en position 1 (**7** et **9**) révèle la labilité du groupe OMe en position anomérique et s'expliquerait par le mécanisme suivant :

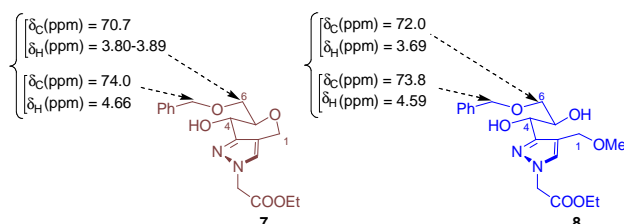


**Figure 5.** Mécanisme de formation des composés **7** et **9**

L'obtention des produits d'ouverture (**8** et **10**) met en évidence la tension du système tricyclique. Celui-ci s'ouvre dès que les conditions opératoires le permettent. Un mécanisme similaire à celui présenté pour l'obtention des composés **7** et **9** peut être proposé pour les composés **8** et **10**, avec dans

ce cas l'ouverture du cycle pyranose sous l'action de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ .

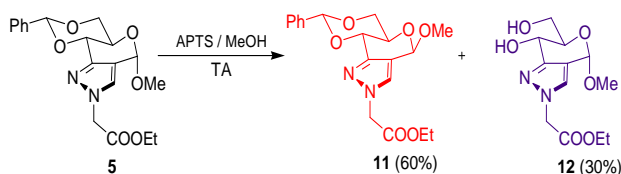
Une analyse RMN 1D ( $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$ ) et 2D (COSY, HMQC et HMBC) et notamment une exploitation détaillée des spectres HMBC confirme sans ambiguïté la structure des composés **7** et **8** (**Figure 6**). Sur les spectres HMBC, il est à noter la présence d'une corrélation entre les protons du  $\text{CH}_2$  benzylidène et  $\text{C}_6$  et une corrélation entre les protons  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_6'$  et  $\text{CH}_2$  du groupe benzyle pour les composés **7** et **8** respectivement. Ces corrélations permettent de confirmer que le OBn est porté par le carbone  $\text{C}_6$  pour les composés **7** et **8**.



**Figure 6.** Corrélations observées sur le spectre HMBC pour les composés **7** et **8**

#### 3.2. Utilisation d'APTS (10%) dans le MeOH

Nous avons observé la formation du diol-4,6 **12** (30%) et la formation du produit **11** avec un rendement de 60% où le motif benzylidène reste inchangé et comporte les mêmes fonctions que le produit de départ.



**Figure 7.** Épidémisation du centre anomérique

La comparaison des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$  des composés **5** et **11** ainsi que leurs constantes physiques sont données dans le tableau I.

**Tableau I:** Comparaison des données des produits **5** et **11**

Produit	RMN $^1\text{H}$ (ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	Pouvoir rotatoire	Pf (°C)
<b>5</b>	$\text{H}_5$ 3.80,	$\text{C}_1$ 95.1,	+11.2	121
	$\text{H}_6$ 4.00,	$\text{C}_2$ 115.2,		
	$\text{H}_6'$ 4.30,	$\text{C}_3$ 145.7,		
	$\text{H}_{\text{benz}}$ 5.89	$\text{C}_4$ 73.8, $\text{C}_6$ 68.3		
<b>11</b>	$\text{H}_5$ 4.05,	$\text{C}_1$ 98.5,	-13.8	60
	$\text{H}_6$ 3.60,	$\text{C}_2$ 119.0,		
	$\text{H}_6'$ 4.20,	$\text{C}_3$ 147.5,		
	$\text{H}_{\text{benz}}$ 5.60	$\text{C}_4$ 78.5, $\text{C}_6$ 72.3		

On note une différence entre les déplacements chimiques des protons ( $H_5$ ,  $H_6$ ,  $H_6'$ ,  $H_{\text{benz}}$ ) et des carbones ( $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_6$ ) des composés **5** et **11**. Le déplacement chimique de  $C_1$  qui passe de 95.1 ppm pour **5** à 98.5 ppm pour **11** et les pouvoirs rotatoires qui sont de + 11.2 pour **5** et de -13.8 pour **11**, nous fait penser que le composé **11** est l'anomère  $\beta$  de **5**. Le composé **11** soumis à nouveau à une hydrolyse acide en présence d'APTS dans le méthanol donne le 4,6-diol **12** avec un rendement de 60%.

L'ensemble des observations faites en RMN et CCM nous a permis de dégager des conditions opératoires adéquates à la formation des diols-4,6.

Ces différentes expériences suggèrent que la méthanolyse de la fonction acétal se produit en premier lieu sur le centre anomérique puis sur le centre benzylique. Lorsque le benzylidène acétal est méthanolysé, la réaction de glycosylation peut à nouveau avoir lieu dans le méthanol permettant l'accès aux diols-4,6 recherchés. Cette réaction inattendue du centre anomère vis-à-vis de l'hydrolyse acide peut être expliquée par les tensions impliquées par le système tricyclique et également par le fait que les composés sont désoxy en position 2 ce qui fragilise la liaison glycosidique.

### 3.3. Procédures générales de synthèse des composés

#### Composés 7 et 8

Le composé **5** (ou **6**) (300 mg, 0.80 mmol) est solubilisé dans 6 mL de dichlorométhane à 0°C sous atmosphère inerte. On ajoute 0.19 mL de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2 éq.) et 0.20 mL de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2 éq.). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 4 heures d'agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec 150 mL de dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice, enfin d'isoler les composés correspondants.

**Composé 7 : Ethyl 2-(6-((benzyloxy)methyl)-6,7-dihydro-7-hydroxypyranolo[4,3-c]pyrazol-2(4H)-yl)acetate ;  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ , MM = 346.15 g/mol, poudre blanche,  $R_f = 0.56$  (Hexane/EtOAc, 1:2) ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $H_{10}$ ,  $J_{10-9} = 7.1$  Hz), 2.91 (s,  $\text{OH}_4$ ), 3.65-3.75 (m, 1H,  $H_5$ ), 3.80 (dd, 1H,  $H_6$ ,  $J_{6-6'} = 10.2$  Hz,  $J_{6-5} = 5.9$  Hz), 3.89 (dd, 1H,  $H_6'$ ,  $J_{6-6'} = 10.2$  Hz,  $J_{6'-5} = 3.6$  Hz), 4.23 (q, 2H,  $H_9$ ,  $J_{9-10} = 7.1$  Hz), 4.66 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.72 (d, 1H,  $H_1$ ,  $J_{1-1'} = 13.7$  Hz), 4.79 (d, 1H,  $H_4$ ,  $J_{5-4} = 8.6$**

**Hz), 4.82 (d, 1H,  $H_1$ ,  $J_{1-1'} = 13.7$  Hz), 4.88 (s, 2H,  $H_8$ ), 7.20 (s, 1H,  $H_7$ ), 7.30-7.40 (m, 5H,  $H$  aromatique). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz) :  $\delta$  14.5 ( $C_{10}$ ), 53.5 ( $C_8$ ), 62.3 ( $C_9$ ), 63.2 ( $C_1$ ), 64.4 ( $C_4$ ), 70.7 ( $C_6$ ), 74.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 79.6 ( $C_5$ ), 116.6 ( $C_2$ ), 125.5 ( $C_7$ ), 128.1 (C aromatique), 128.2 (2C aromatique), 128.8 (2C aromatique), 138.4 (Cq aromatique), 150.2 ( $C_3$ ), 168.1 (CO). MS. ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  : 347 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2), 317 (10),**

**Composé 8 : Ethyl 2-(3-(3-(benzyloxy)-1,2-dihydroxypropyl)-4-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl) acetate ;  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ , MM = 378.18 g/mol, poudre blanche,  $R_f = 0.42$  (Hexane/EtOAc, 1:2), RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $H_{10}$ ,  $H_{10}$ ,  $J_{10-9} = 7.1$  Hz), 3.37 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 3.65-3.75 (m, 2H,  $H_6$ ,  $H_6'$ ), 4.10-4.20 (m, 1H,  $H_5$ ), 4.24 (q, 2H,  $J_{9-10} = 7.1$  Hz), 4.41 (d, 1H,  $H_1$ ,  $J_{1-1'} = 11.7$  Hz), 4.45 (d, 1H,  $H_1$ ,  $J_{1-1'} = 11.7$  Hz), 4.59 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.84 (s, 2H,  $H_8$ ), 4.87 (d, 1H,  $H_4$ ,  $J_{5-4} = 6.4$  Hz), 7.25-7.35 (m, 5H,  $H$  aromatique), 7.48 (s, 1H,  $H_7$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz) :  $\delta$  14.5 ( $C_{10}$ ), 53.4 ( $C_8$ ), 58.3 ( $\text{OMe}$ ), 62.3 ( $C_9$ ), 65.4 ( $C_1$ ), 69.4 ( $C_4$ ), 72.1 ( $C_6$ ), 73.4 ( $C_5$ ), 73.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 117.7 ( $C_2$ ), 128.0 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique), 128.8 (C aromatique), 131.9 ( $C_7$ ), 138.6 (Cq aromatique), 152.0 ( $C_3$ ), 167.9 (CO). MS. ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  : 378 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 346 (100).**

#### Composé 11 et 12

Le composé **5** est mis en solution dans 15 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS (10 mol%). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 4 heures d'agitation à température ambiante. Après hydrolyse avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  jusqu'à pH = 5-6, on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, enfin d'obtenir les composés **11** et **12** avec des rendements de 60% et 30% respectivement.

**Composé 11 : Ethyl (4S,5aR,8R,9aS)-5a,9a-dihydro-4-méthoxy-8-phényl-4H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole-2(6H)-acétate ;  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ , MM = 374.15 g/mol, mousse,  $[\alpha]_D = -13.8^\circ$  (c = 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0.55$  (Hexane/EtOAc, 1:1), Pf = 59-60°C. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz) :  $\delta$  1.21 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{10-9} = 7$  Hz), 3.22 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 3.6 (app t, 1H,  $H_6$ ,  $J_{6-6'} = J_{6-5} = 10$  Hz, ), 4.02 (app td, 1H,  $H_5$ ,  $J_{5-4} = J_{6-5} = 10$  Hz,  $J_{5-6} = 5.3$  Hz), 4.10-4.20 (m, 3H,  $2H_9$  et  $H_6'$ ), 4.64 (d, 1H,  $H_4$ ,  $J_{4-5} = 10$  Hz), 5.02 (s, 2H,  $2H_8$ ), 5.58 (s, 1H,  $H_1$ ), 5.61 (s, 1H,  $H$  benzylidène), 7.35-7.41 (m, 5H,  $H$  aromatiques), 7.69 (s, 1H,  $H_7$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO, 100.6 MHz) :  $\delta$  14.8 ( $C_{10}$ ), 52.0 ( $C_8$ ), 53.3 ( $\text{OMe}$ ), 61.9 ( $C_9$ ), 64.0 ( $C_5$ ), 72.3**

(C<sub>6</sub>), 78.5 (C<sub>4</sub>), 98.4 (C<sub>1</sub>), 101.3 (C benzylidène), 119.0 (C<sub>2</sub>), 127.0, 128.3, 128.8 (C aromatique), 132.4 (C<sub>7</sub>), 138.9 (Cq aromatique), 147.5 (C<sub>3</sub>), 168.9 (CO).MS. (EI<sup>+</sup>) m/z : 375 ([M+H]<sup>+</sup>, 2), 343 (10), 225 (100).

**Composé 12 : Ethyl (4S,6R,7S)-6,7-dihydro-7-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-méthoxy-, Pyrano[4,3-c]-pyrazole-2(4H)-acétate ;**

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, MM= 286.12 g/mol, mousse, [α]<sub>D</sub> = +35.7°(c = 1.09, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> = 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). Pf = 63-65°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz) : δ 1.25 (t, 3H, H<sub>10</sub>, J<sub>10-9</sub> = 7 Hz), 3.39 (s, 3H, OMe), 3,55-3.85 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>), 4.19 (q, 2H, 2H<sub>9</sub>, J<sub>9-10</sub> = 7 Hz), 4.38 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9 Hz, J<sub>4-OH4</sub> = 7 Hz), 4.75 (t, 1H, H<sub>OH6</sub>, J<sub>6-OH6</sub> = 6 Hz), 5.01 (d, 1H, H<sub>8</sub>, J<sub>gem</sub> = 17,3 Hz), 5.09 (d, 1H, H<sub>8</sub>, J<sub>gem</sub> = 17,3 Hz), 5.48 (d, 1H, H<sub>OH4</sub>, J<sub>4-OH4</sub> = 7 Hz), 5.54 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.68 (s, 1H, H<sub>7</sub>). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 62.9 MHz) : δ 14.0 (C<sub>10</sub>), 52.5 (C<sub>8</sub>), 54.3 (OMe), 61.0 (C<sub>9</sub>), 62.0 (C<sub>5</sub>), 62.1 (C<sub>6</sub>), 73.7 (C<sub>4</sub>), 94.0 (C<sub>1</sub>), 116.0 (C<sub>2</sub>), 128.3 (C<sub>7</sub>), 150.4 (C<sub>3</sub>), 168.2 (CO).

#### 4. Conclusion

Différentes conditions de déprotection du benzylidène sont réalisées et mettent en évidence l'épidémisation rapide du centre anomère révélant ainsi de fortes contraintes stériques du pyrazolo-pyranoside en configuration α. L'ouverture inattendue du cycle pyranique dans les conditions réductrices permettant l'accès à des hétérocycles pyrazoles chiraux diversement substitués et hautement fonctionnalisés d'intérêt biologique. Ce type de composés pouvant présenter un intérêt thérapeutique marqué

#### 5. Remerciements

Nous tenons à remercier Mme Brigide Fernette et Mme Sandrine Adach pour leurs Assistanes techniques (RMN et MS)

#### 6. Bibliographie

- [1] Liang Yang, Ping Wang, Ji-Feng Wu, Liu-Meng Yang, Rui-Rui Wang, Wei Pang, Yong Gang Li, Yue-Mao Shen, Yong-Tang Zheng, Xun Li. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 9, 2125-2136
- [2] Lorenzo Sernissi, Andrea Trabocchi, Dina Scarpi, Francesca Bianchini, Ernesto G. Occhiato. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 4, 703-711
- [3] F. Bianchini, P. Fabbrizzi, G. Menchi, S. Raspanti, A. Bottoncetti, A. Passeri, E. Andreucci, A. Guarna, L. Calorini et A. Pupi, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 1112-1122

[4] Hirschmann, R. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 9217-9218.

[5] Mylène Richard, Alicia Chateau, Christian Jelsch, Claude Didierjean, Xavier Manival, Christophe Charron, Bernard Maigret, Muriel Barberi-Heyob, Yves Chapleur, Cédric Boura, Nadia Pellegrini-Moïse *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 21, 5315-5325

[6] A. Novoa, N. Pelligrini-Moïse, D. Bechet, M. Barberi-Heyob et Y. Chapleur, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3285-3298

[7] Moitessier, N. ; Dufour, S. ; Chrétien, F. ; Thiery, J.P. ; Maigret, B. ; Chapleur, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 511-523.

[8] Henry, C. ; *Thèse de l'Université de Nancy I*, **2001**.

[9] Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Com.*, **1983**, 141-142.

[10] Mayon, P. ; *Thèse de l'Université de Nancy I*, **1994**.

[11] Pescke, K. ; Feist, H. ; Cuny, E. *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 240-244.

[12] Pescke, K. ; Kuhla, B. ; Thiele, G. *Carbohydr. Res.* **1992**, 230, 319-325.

[13] Malhotra, N. ; Falt-Hansen, B. ; Becher, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28 (8), 1837-1839.

[14] Donald, L. ; Kenneth, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4992-4994

[15] Samb, I.; Pellegrini-Moïse, N.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7978

[16] Chapleur, Y.; Boquel, P.; Chrétien, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1989**, 1, 703.

[17] Markus Ohlin, Richard Johnsson, Ulf Ellervik, Markus Ohlin, Richard Johnsson, Ulf Ellervik. *Carbohydrate Research.* **2011**, 12, 1358-1370

[18] Deninno, M. P.; Etienne, J. B.; Duplantier, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 669.

[19] Debenham, S. D.; Toone, E. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 385.

#### 7. Partie expérimentale

##### 7.1. Indications générales

Les solvants utilisés ont été préalablement distillés : le tétrahydrofurane sur fil de sodium, le dichlorométhane sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, le méthanol et sur magnésium.

Les points de fusion (Pf) ont été mesurés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Tottoli, et sont exprimés en degrés Celsius (°C).

Les pouvoirs rotatoires ([α]<sub>D</sub><sup>25</sup>) ont été déterminés grâce à un polarimètre Perkin-Elmer 141 avec une cuve de 10 cm en utilisant la raie D du sodium à 25°C.

Les spectres infra-rouges (IR) ont été obtenus à partir d'un appareil Perkin-Elmer Spectrum 1000, soit en film sur pastille de NaCl, soit en pastille de KBr. Les maxima d'absorption sont donnés en cm<sup>-1</sup>.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été effectués sur un appareil Bruker AC250 à 250 MHz pour le proton (<sup>1</sup>H) et à 62,9 MHz pour le carbone (<sup>13</sup>C). Certains spectres ont été enregistrés sur un appareil Bruker DRX400 à 400 MHz pour le proton <sup>1</sup>H et à 100,6 MHz pour le carbone <sup>13</sup>C. Les déplacements chimiques

sont donnés en ppm. En fonction des besoins et de la stabilité des produits, les spectres ont été réalisés dans les solvants deutérés suivant : CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>OD, et (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) et les constantes de couplage sont données en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est notée avec les désignations : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), app (signal apparent). L'attribution des protons et carbones de certains composés a été déterminée par des spectres bidimensionnels (COSY, HMQC, HMBC).

Les spectres de masse (MS) sont enregistrés sur un appareil Trio-1000 Thermo Quest fonctionnant par la technique d'ionisation par électrospray, en mode positif (+) ou négatif (-). Les spectres haute résolution notés **ESI-HRMS** sont enregistrés sur un appareil QTOF Micro Waters.

Les chromatographies sur couche mince sont réalisées sur des plaques de silice Kieselgel 60 F254 Merck. Les plaques sont révélées sous lumière U.V. et par pulvérisation d'une solution adaptée aux composés observés qui peut être :

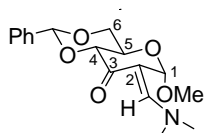
- une solution d'acide phosphomolybdique.
- une solution de ninhydrine dans l'éthanol.

Les chromatographies sur colonne de silice ont été réalisées sur du gel de silice SI 60 (63-200 μM) Merck pour les colonnes ouvertes et 60H (5-40 μM) pour les colonnes HPLC préparatives. Les colonnes HPLC utilisées sont des colonnes de diamètre 20, 80 mm comprimées à 8 bars. Certaines séparations ont été faites par chromatographie flash pilotée par le logiciel Gilson 712 HPLC avec de la silice 60 (40-63 μM).

## 7.2. Préparation et fonctionnalisation de la plate-forme

### Composé 3 : Méthyl (2E)-2-deoxy-2-[(diméthylamino)méthylène]-4,6-O-[(R)-phénylméthylène]-α-D-érythro-hexopyranosid-3-ulose.

15 mL de diméthylacétal de diméthylformamide (0.126 mol, 6 éq.) sont dilués dans 150 mL de dichlorométhane, on ajoute ensuite 5.7 g de la cétone **2** (21 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux, tout le solvant est ainsi évaporé. Arrivée à sec, la réaction suivie en CCM est totale. Une recristallisation dans un système dichlorométhane/hexane permet d'isoler l'énaminocétone **3** (5.57 g, 81%).



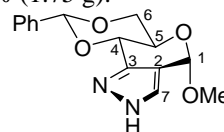
**C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N**, MM = 319.25 g/mol, Poudre marron, [α]<sub>D</sub> = +174° (c = 1.02, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> = 0.54 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5), P<sub>f</sub> = 167-169°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** : δ 3.15 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.80 (app t, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6,6'</sub> = J<sub>6,5</sub> = 10

Hz), 4.04 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4,5</sub> = 10 Hz), 4.20-4.35 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6'</sub>), 5.58 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.62 (s, 1H, H benzylidène), 7.30-7.40 (m, 3H, H aromatique), 7.50-7.60 (m, 2H, H aromatique), 7.64 (s, 1H, H<sub>7</sub>).

### Composé 4 : (4S,5aR,8R,9aS)-2,5a,6,9a-tétrahydro-4-méthoxy-8-phényl-4H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole.

A une suspension de 2.3 g d'énaminocétone **3** (7.2 mmol) dans 50 mL de méthanol, on ajoute 0.9 mL d'une solution d'hydrate d'hydrazine (28.8 mmol, 4 éq.). Après solubilisation totale, le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu solide est purifié par recristallisation dans l'éthanol, le pyrazole **4** est ainsi obtenu avec un rendement de 84% (1.75 g).



**C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**, MM = 288.30 g/mol, poudre blanche, [α]<sub>D</sub> = +88.3° (c = 1.03, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> = 0.51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5), IR : 3271, 2341, 1390, P<sub>f</sub> = 221-223°C

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz)** : δ 3.45 (s, 3H, OMe), 3.90 (app td, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>5,6</sub> = J<sub>5,4</sub> = 10 Hz, J<sub>5,6'</sub> = 4.4 Hz), 4.01 (app t, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6,6'</sub> = J<sub>5,6</sub> = 10 Hz), 4.41 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6,6'</sub> = 10 Hz, J<sub>5,6'</sub> = 4.4 Hz), 4.84 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4,5</sub> = 10 Hz), 5.65 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.90 (s, 1H, H benzylidène), 7.40-7.55 (m, 5H, H aromatique), 7.75 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 12.95 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

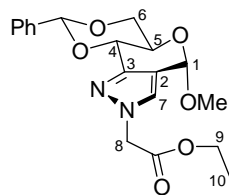
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 62.9 MHz)** : δ 54.8 (OMe), 64.4 (C<sub>5</sub>), 68.3 (C<sub>6</sub>), 73.9 (C<sub>4</sub>), 95.6 (C<sub>1</sub>), 101.0 (C benzylidène), 114.8 (C<sub>2</sub>), 126.5 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique et C<sub>7</sub>), 129.0 (C aromatique), 137.6 (C<sub>q</sub> aromatique), 144.9 (C<sub>3</sub>).

**HRMS (ES<sup>+</sup>)** : 311.1009 (calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> : 311.1008).

## 7.3. Alkylation du pyrazole : Procédures générales

0.5 g pyrazole **4** (1.7 mmol) sont solubilisés dans 10 mL de THF sous atmosphère d'argon, on ajoute à 0°C, 90 mg de NaH (60 %, 2.25 mmol, 1.3 éq.). Après 15 minutes d'agitation à 0°C, l'halogénure d'alkyle (2.25 mmol, 1.3 éq.) est additionné goutte à goutte. La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. Les produits correspondants sont obtenus par cette méthode.

### Composé 5 : Ethyl (4S,5aR,8R,9aS)-5a,9a-dihydro-4-méthoxy-8-phényl-4H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole-2(6H)-acétate



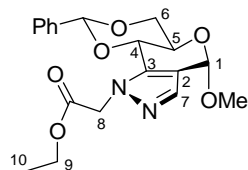
$C_{19}H_{22}N_2O_6$ , MM = 374.15 g/mol, poudre blanche,  $[\alpha]_D = +11.2^\circ$  ( $c = 1.07$ ,  $CHCl_3$ ),  $R_f = 0.56$  (Hexane/EtOAc, 1:1), IR : 3064, 2913, 1753, Pf = 120-121°C

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)** :  $\delta$  1.21 (t, 3H,  $3H_{10}$ ,  $J_{10-9} = 7$  Hz), 3.41 (s, 3H, *OMe*), 3.86 (app td, 1H,  $H_5$ ,  $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$  Hz,  $J_{5-6} = 4.4$  Hz), 3.97 (app t, 1H,  $H_6$ ,  $J_{6-5} = J_{6-6} = 9.5$  Hz), 4.15 (q, 2H,  $2H_9$ ,  $J_{9-10} = 7$  Hz), 4.31 (dd, 1H,  $H_6$ ,  $J_{6-6} = 9.5$  Hz,  $J_{5-6} = 4.4$  Hz), 4.83 (d, 1H,  $H_4$ ,  $J_{4-5} = 9.5$  Hz), 5.04 (s, 2H,  $2H_8$ ), 5.62 (s, 1H,  $H_1$ ), 5.85 (s, 1H, *H* benzylidène), 7.35-7.45 (m, 3H, *H* aromatique), 7.45-7.50 (m, 2H, *H* aromatique), 7.75 (s, 1H,  $H_7$ ).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)** :  $\delta$  14.0 ( $C_{10}$ ), 52.6 ( $C_8$ ), 54.8 (*OMe*), 61.1 ( $C_9$ ), 64.3 ( $C_5$ ), 68.3 ( $C_6$ ), 73.8 ( $C_4$ ), 95.2 ( $C_1$ ), 100.9 (C benzylidène), 115.6 ( $C_2$ ), 126.3 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique), 128.9 (C aromatique), 129.7 ( $C_7$ ), 137.6 (Cq aromatique), 145.7 ( $C_3$ ), 168.1 (CO).

**MS. (EI $^+$ )  $m/z$**  : 375 ( $[M+H]^+$ , 2), 343 (10), 225 (100).

**Composé 6 : Ethyl (4S,5aR,8R,9aS)-4,5a,6,9a-tétrahydro-4-méthoxy-8-phényl-1H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole-1-acétate**



$C_{19}H_{22}N_2O_6$ , MM = 374.15 g/mol, poudre blanche,  $[\alpha]_D = -41.3^\circ$  ( $c = 1.02$ ,  $CHCl_3$ ),  $R_f = 0.51$  (Hexane/EtOAc, 1:1), IR : 3053, 2980, 1745, Pf = 108-110°C

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)** :  $\delta$  1.05 (t, 3H,  $3H_{10}$ ,  $J_{10-9} = 7$  Hz), 3.43 (s, 3H, *OMe*), 3.85 (app td, 1H,  $H_5$ ,  $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$  Hz,  $J_{5-6} = 4.7$  Hz), 3.93-4.10 (m, 3H,  $H_6$ ,  $2H_9$ ), 4.32 (dd, 1H,  $H_6$ ,  $J_{6-6} = 9.5$  Hz,  $J_{6-5} = 4.7$  Hz), 4.95 (d, 1H,  $H_4$ ,  $J_{4-5} = 9.5$  Hz), 4.94 (d, 1H,  $H_8$ ,  $J_{gem} = 17.8$  Hz), 5.11 (d, 1H,  $H_8$ ,  $J_{gem} = 17.8$  Hz), 5.60 (s, 1H,  $H_1$ ), 5.84 (s, 1H, *H* benzylidène), 7.40-7.42 (m, 5H, *H* aromatique), 7.46 (s, 1H,  $H_7$ ).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)** :  $\delta$  13.8 ( $C_{10}$ ), 51.8 ( $C_8$ ), 55.2 (*OMe*), 61.0 ( $C_9$ ), 63.7 ( $C_5$ ), 68.1 ( $C_6$ ), 73.2 ( $C_4$ ), 95.3 ( $C_1$ ), 100.6 (C benzylidène), 116.7 ( $C_2$ ), 125.9 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique), 128.9 (C aromatique), 135.8 ( $C_7$ ), 136.6 ( $C_3$ ), 137.2 (Cq aromatique), 167.8 (CO).

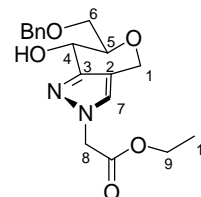
**MS. (EI $^+$ )  $m/z$**  : 375 ( $[M+H]^+$ , 2), 343 (10), 225 (100).

**7.3. Ouvertures régioslectives**

Le composé 5 (ou 6) (300 mg, 0.80 mmol) est solubilisé dans 6 mL de dichlorométhane à 0°C sous atmosphère inerte. On ajoute 0.19 mL de  $Et_3SiH$  (2 éq.) et 0.20 mL de  $BF_3 \cdot Et_2O$  (2 éq.). La réaction suivie en

CCM est totale au bout de 4 heures d'agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec 150 mL de dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de  $NaHCO_3$  (20 mL) puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice, enfin d'isoler les composés correspondants.

**Composé 7 : Ethyle 2-(6-((benzyloxy)méthyl)-6,7-dihydro-7-hydroxypyrano[4,3-c]pyrazol-2(4H)-yl) acetate**



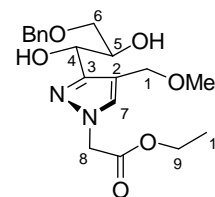
$C_{18}H_{22}N_2O_5$ , MM = 346.15 g/mol, poudre blanche,  $R_f = 0.56$  (Hexane/EtOAc, 1:2)

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)** :  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $H_{10}$ ,  $J_{10-9} = 7.1$  Hz), 2.91 (s,  $OH_4$ ), 3.65-3.75 (m, 1H,  $H_5$ ), 3.80 (dd, 1H,  $H_6$ ,  $J_{6-6} = 10.2$  Hz,  $J_{6-5} = 5.9$  Hz), 3.89 (dd, 1H,  $H_6$ ,  $J_{6-6} = 10.2$  Hz,  $J_{6-5} = 3.6$  Hz), 4.23 (q, 2H,  $H_9$ ,  $J_{9-10} = 7.1$  Hz), 4.66 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.72 (d, 1H,  $H_1$ ,  $J_{1-1'} = 13.7$  Hz), 4.79 (d, 1H,  $H_4$ ,  $J_{5-4} = 8.6$  Hz), 4.82 (d, 1H,  $H_1$ ,  $J_{1-1'} = 13.7$  Hz), 4.88 (s, 2H,  $H_8$ ), 7.20 (s, 1H,  $H_7$ ), 7.30-7.40 (m, 5H, *H* aromatique).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)** :  $\delta$  14.5 ( $C_{10}$ ), 53.5 ( $C_8$ ), 62.3 ( $C_9$ ), 63.2 ( $C_1$ ), 64.4 ( $C_4$ ), 70.7 ( $C_6$ ), 74.1 ( $CH_2Ph$ ), 79.6 ( $C_5$ ), 116.6 ( $C_2$ ), 125.5 ( $C_7$ ), 128.1 (C aromatique), 128.2 (2C aromatique), 128.8 (2C aromatique), 138.4 (Cq aromatique), 150.2 ( $C_3$ ), 168.1 (CO).

**MS. (EI $^+$ )  $m/z$**  : 347 ( $[M+H]^+$ , 2), 317 (10), .

**Composé 8 : Ethyle 2-(3-(3-(benzyloxy)-1,2-dihydroxypropyl)-4-(methoxyméthyl)-1H-pyrazol-1-yl) acetate**



$C_{19}H_{26}N_2O_6$ , MM = 378.18 g/mol, poudre blanche,  $R_f = 0.42$  (Hexane/EtOAc, 1:2)

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)** :  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $H_{10}$ ,  $J_{10-9} = 7.1$  Hz), 3.37 (s, 3H, *OMe*), 3.65-3.75 (m, 2H,  $H_6$ ,  $H_6'$ ), 4.10-4.20 (m, 1H,  $H_5$ ), 4.24 (q, 2H,  $H_9$ ,  $J_{9-10} = 7.1$  Hz), 4.41 (d, 1H,  $H_1$ ,  $J_{1-1'} = 11.7$  Hz), 4.45 (d, 1H,  $H_1$ ,  $J_{1-1'} = 11.7$  Hz), 4.59 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.84 (s, 2H,  $H_8$ ), 4.87 (d, 1H,  $H_4$ ,  $J_{5-4} = 6.4$  Hz), 7.25-7.35 (m, 5H, *H* aromatique), 7.48 (s, 1H,  $H_7$ ).

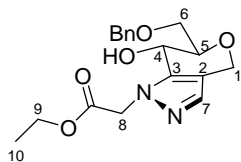
**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)** :  $\delta$  14.5 ( $C_{10}$ ), 53.4 ( $C_8$ ), 58.3 (*OMe*), 62.3 ( $C_9$ ), 65.4 ( $C_1$ ), 69.4 ( $C_4$ ), 72.1 ( $C_6$ ), 73.4 ( $C_5$ ), 73.9 ( $CH_2Ph$ ), 117.7 ( $C_2$ ), 128.0 (2C



aromatique), 128.1 (2C aromatique), 128.8 (C aromatique), 131.9 (C<sub>7</sub>), 138.6 (C<sub>q</sub> aromatique), 152.0 (C<sub>3</sub>), 167.9 (CO).

**MS. (EI<sup>+</sup>) *m/z*** : 378 ([M+H]<sup>+</sup>, 346 (100).

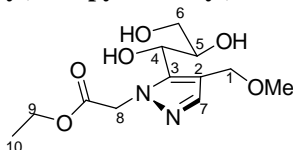
**Composé 9** : Ethyl 2-(6-((benzyloxy)méthyl)-6,7-dihydro-7-hydroxypyranol[4,3-c]pyrazol-1(4H)-yl) acetate



**C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>**, MM = 346.15 g/mol, poudre blanche, R<sub>f</sub> = 0.58 (Hexane/EtOAc, 1:2)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** : δ 1.29 (t, 3H<sub>10</sub>, H<sub>10</sub>, J<sub>10-9</sub> = 7.3 Hz), 2.91 (s, OH<sub>4</sub>), 3.65-3.75 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.75 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-6'</sub> = 9.5 Hz, J<sub>6-5</sub> = 5.8 Hz), 3.86 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, J<sub>6'-6</sub> = 9.5 Hz, J<sub>6'-5</sub> = 5.1 Hz), 4.23 (q, 2H, H<sub>9</sub>, J<sub>9-10</sub> = 7.3 Hz), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.70 (s, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>8</sub>'), 4.82 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>5-4</sub> = 7.3 Hz), 4.97 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1-1'</sub> = 17.5 Hz), 5.12 (d, 1H, H<sub>1'</sub>, J<sub>1-1'</sub> = 17.5 Hz), 7.29 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 7.30-7.40 (m, 5H, H aromatique).

**Composé 10**: Ethyl 2-(5-(1,2,3-trihydroxypropyl)-4-(méthoxyméthyl)-1H-pyrazol-1-yl) acetate

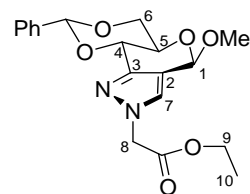


**C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>**, MM = 378.18 g/mol, poudre blanche, R<sub>f</sub> = 0.45 (Hexane/EtOAc, 1:2)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** : δ 1.27 (t, 3H, H<sub>10</sub>, J<sub>10-9</sub> = 7.3 Hz), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.65-3.75 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>), 3.95-4.05 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.20 (q, 2H, H<sub>9</sub>, J<sub>9-10</sub> = 7.3 Hz), 4.41 (s, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.84 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>5-4</sub> = 8 Hz), 5.09 (d, 1H, H<sub>8</sub>, H<sub>8</sub>'), J<sub>8-8'</sub> = 7.0 Hz), 7.30-7.40 (m, 5H, aromatique), 7.49 (s, 1H, H<sub>7</sub>).

**Composé 11** : Ethyl (4S,5aR,8R,9aS)-5a,9a-dihydro-4-méthoxy-8-phényl-4H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole-2(6H)-acétate

Le composé **5** est mis en solution dans 15 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS (10 mol%). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 4 heures d'agitation à température ambiante. Après hydrolyse avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> jusqu'à pH = 5-6, on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, enfin d'obtenir les composés **11** et **12** avec des rendements de 60% et 30% respectivement.



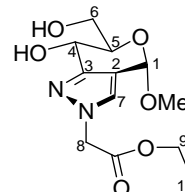
**C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>**, MM = 374.15 g/mol, mousse, [α]<sub>D</sub> = -13.8° (c = 1.07, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> = 0.55 (Hexane/EtOAc, 1:1), Pf = 59-60°C

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 250 MHz)** : δ 1.21 (t, 3H<sub>10</sub>, CH<sub>3</sub>, J<sub>10-9</sub> = 7 Hz), 3.22 (s, 3H, OMe), 3.6 (app t, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-6'</sub> = J<sub>6-5</sub> = 10 Hz, ), 4.02 (app td, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>5-4</sub> = J<sub>6-5</sub> = 10 Hz = 10 Hz, J<sub>5-6</sub> = 5.3 Hz), 4.10-4.20 (m, 3H, 2H<sub>9</sub> et H<sub>6'</sub>), 4.64 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 10 Hz), 5.02 (s, 2H, 2H<sub>8</sub>), 5.58 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.61 (s, 1H, H benzylidène), 7.35-7.41 (m, 5H, H aromatiques), 7.69 (s, 1H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 100.6 MHz)** : δ 14.8 (C<sub>10</sub>), 52.0 (C<sub>8</sub>), 53.3 (OMe), 61.9 (C<sub>9</sub>), 64.0 (C<sub>5</sub>), 72.3 (C<sub>6</sub>), 78.5 (C<sub>4</sub>), 98.4 (C<sub>1</sub>), 101.3 (C benzylidène), 119.0 (C<sub>2</sub>), 127.0, 128.3, 128.8 (C aromatique), 132.4 (C<sub>7</sub>), 138.9 (C<sub>q</sub> aromatique), 147.5 (C<sub>3</sub>), 168.9 (CO).

**MS. (EI<sup>+</sup>) *m/z*** : 375 ([M+H]<sup>+</sup>, 2), 343 (10), 225 (100).

**Composé 12** : Ethyl (4S,6R,7S)-6,7-dihydro-7-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-méthoxy-, Pyrano[4,3-c]-pyrazole-2(4H)-acétate



**C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>**, MM = 286.12 g/mol, mousse, [α]<sub>D</sub> = +35.7° (c = 1.09, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> = 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1), Pf = 63-65°C

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz)** : δ 1.25 (t, 3H, H<sub>10</sub>, J<sub>10-9</sub> = 7 Hz), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.55-3.85 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>), 4.19 (q, 2H, 2H<sub>9</sub>, J<sub>9-10</sub> = 7 Hz), 4.38 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9 Hz, J<sub>4-OH4</sub> = 7 Hz ), 4.75 (t, 1H, H<sub>OH6</sub>, J<sub>6-OH6</sub> = 6 Hz ), 5.01 (d, 1H, H<sub>8</sub>, J<sub>gem</sub> = 17,3 Hz ), 5.09 (d, 1H, H<sub>8'</sub>, J<sub>gem</sub> = 17,3 Hz ), 5.48 (d, 1H, H<sub>OH4</sub>, J<sub>4-OH4</sub> = 7 Hz ), 5.54 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.68 (s, 1H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 62.9 MHz)**: δ 14.0 (C<sub>10</sub>), 52.5 (C<sub>8</sub>), 54.3 (OMe), 61.0 (C<sub>9</sub>), 62.0 (C<sub>5</sub>), 62.1 (C<sub>6</sub>), 73.7 (C<sub>4</sub>), 94.0 (C<sub>1</sub>), 116.0 (C<sub>2</sub>), 128.3 (C<sub>7</sub>), 150.4 (C<sub>3</sub>), 168.2 (CO).