



ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Institut de Chimie Organique et Analytique - UMR 6005
Faculté de technologie chimique, Université technologique de Kaunas

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Deimante CERNIAUSKAITE

soutenue le : 8 octobre 2010

pour obtenir le grade de :

**Docteur de l'université d'Orléans
et de l'université technologique de Kaunas**

Discipline : Chimie Organique

**GLUCOSINOLATES - MYROSINASE : SYNTHÈSE DE SUBSTRATS
NATURELS ET ARTIFICIELS, INHIBITEURS ET PRODUITS DE
TRANSFORMATION ENZYMATIQUE**

THÈSE dirigée par :

M. Arnaud TATIBOUET

M. Agirdas SACKUS

Kaunas

Professeur, Université d'Orléans

Professeur, Université Technologique de

RAPPORTEURS :

M. Sébastien VIDAL

Chargé de Recherches-HDR, Université Claude
Bernard - Lyon 1

M. Vytautas MICKEVICIUS

Kaunas

Professeur, Université Technologique de

JURY :

M. Zigmuntas-Jonas BERESNEVICIUS

Kaunas

Professeur, Université Technologique de

M. Sébastien VIDAL

Président du jury

Chargé de Recherches-HDR, Université Claude
Bernard - Lyon 1

M. Vytautas MICKEVICIUS

Kaunas

Professeur, Université Technologique de

M. Arnaud TATIBOUET

Professeur, Université d'Orléans

M. Vytautas GETAUTIS

Kaunas

Professeur, Université Technologique de

M. Cyril ROUSSEAU

Artois

Maître de Conférences, Université d'Arras -

M. Sylvain ROUTIER

Professeur, Université d'Orléans

M. Vytas MARTYNAITIS

Professeur Associé, Université Technologique
de Kaunas

REMERCIEMENTS

Tout d'abord je souhaite remercier le Professeur Arnaud Tatibouët de m'avoir confié ce thème de recherche intéressant ainsi que pour tout son aide incommensurable, sa patience et sa gentillesse.

Je voudrais aussi remercier le Professeur Algirdas Šačkus qui m'a également offert l'occasion préparer ce travail au sein de son laboratoire à Kaunas.

Je remercie le Professeur Olivier Martin qui m'a accueilli au sein de l'institut qu'il dirige et m'a permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

J'adresse aussi mes remerciements au Professeur Patrick Rollin pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et ses conseils avisés.

Je remercie chaleureusement mon « ange gardien » - Jolanta Rousseau, pour son amitié, ses conseils et son point de vue réaliste. En particulier je la remercie pour son soutien immense dès mes premiers pas dans le monde scientifique.

Je remercie également toutes les personnes ayant contribué à l'ambiance chaleureuse et amicale du laboratoire: ma voisine de paillasse - AnaCat pour les conversations longues le soir au labo et les cours d'équitation, Sophie pour sa patience et les heures passées en expliquant des mécanismes réactionnels et des subtilités de la langue française, mes compagnons des voyages touristiques - Sara et Claudia, ainsi que Charlotte, Balla, Sandrina, Anna-Christina, Sandrine, Cinzia, Giulia, Elena, Irene et les autres.

Je voudrais remercier aussi mes collègues en Lituanie: Vilija, Violeta, Neringa, Rasa, Vida, Jolanta S., Tadas et les autres pour toute leur aide et soutien pendant la rédaction.

*J'adresse aussi mes remerciements à S. Armand (CERMAV, Grenoble) pour les tests enzymatiques avec des substrats et inhibiteurs de la myrosinase ainsi que dr. N. Fabre (Université Paul Sabatier, Toulouse) pour des tests biologiques des isothiocyanates et des dithiocarbamates avec *Plasmodium falciparum*.*

Je tiens à remercier l'Ambassade de France en Lituanie pour la bourse du Gouvernement Français.

Enfin, je voudrais dédier ce travail à ma famille: mes parents et mon petit frère Deividas pour tout leur soutien et sacrifices au cours de mes études...

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION GÉNÉRALE	9
Chapitre 1 LE COUPLE GLUCOSINOLATE – MYROSINASE	15
1.1. INTRODUCTION.....	17
1.2. STRUCTURE ET NOMENCLATURE DES GLUCOSINOLATES	17
1.3. BIOSYNTHÈSE	19
1.4. RÔLES, TENEUR ET RÉPARTITION DANS LA PLANTE.....	21
1.5. MYROSINASE.....	22
1.6. HYDROLYSE DES GLUCOSINOLATES	26
1.7. ACTIVITÉ BIOLOGIQUE.....	30
Chapitre 2 ÉTUDE DU MÉCANISME D’ACTION DE LA MYROSINASE. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX ANALOGUES DE GLUCOSINOLATES: INHIBITEURS ET SUBSTRATS	35
2.1. INTRODUCTION – GLUCOSINOLATES MODIFIÉS	37
2.1.1. MODIFICATIONS DE LA PARTIE HYDROPHILE: INHIBITEURS... 37	
2.1.1.1. Glycosinolates	37
2.1.1.2. Déoxyglucosinolates et 2-fluoro-2-déoxyglucotropaeoline	38
2.1.1.3. Carba-glucosinolates et 5-thioglucosinolates	39
2.1.1.4. Alpha-glucosinolates	40
2.1.1.5. Se-glucosinolates et C-glucosinolates	40
2.1.2. Modifications de la partie anionique	41
2.2. NOUVEAUX ANALOGUES DE GLUCOSINOLATES.....	42
2.2.1. Analogues non hydrolysables – Inhibiteurs de la myrosinase	43
2.2.2. Glucosinolates artificiels, substrats de la myrosinase	51
2.3. ISOTHIOCYANATES – PRODUITS DE DÉGRADATION DES GLUCOSINOLATES. SYNTHÈSE ET ACTIVITÉ BIOLOGIQUE.....	55
Chapitre 3 SYNTHÈSE DES GLUCOSINOLATES. NOUVELLES MÉTHODES DE LA FORMATION DE FONCTION THIOHYDROXIMATE	65
3.1. INTRODUCTION.....	67
3.2. MÉTHODES CLASSIQUES DE LA SYNTHÈSE.....	67
3.3. NOUVELLES MÉTHODES DE FORMATION DE LA FONCTION THIOHYDROXIMATE	69
3.4. NOUVELLE APPROCHE SYNTHÉTIQUE DES GLUCOSINOLATES NATURELS AVEC LA CHAÎNE LATÉRALE THIOALIPHATIQUE.....	77
Chapitre 4 APPLICATION DE FONCTION THIOHYDROXIMATE DANS LA SYNTHÈSE DES N-OXYDES DE THIOIMIDATE.....	83

4.1. INTRODUCTION.....	85
4.2. APPLICATION DE FONCTION THIOHYDROXIMATE DANS LA SYNTHÈSE DES <i>N</i> -OXYDES DE THIOIMIDATE.....	87
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	91
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	93
ANNEXE	

ABRÉVIATIONS

Ac	acétate
Ac ₂ O	anhydride acétique
Bn	benzyle
<i>n</i> -BuLi	butyllithium
CCM	chromatographie sur couche mince
LCHP	chromatographie liquide de haute performance
δ	déplacement chimique
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
DIPEA	diisopropyléthylamine
DL ₅₀	dose létale 50
DMAP	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
Eq	équivalent
Et	éthyle
Glc	glucose
Gln	glutamine
Glu	glutamate
HRMS	spectres de masse haute résolution
Hz	hertz
IC ₅₀	concentration inhibitrice 50
IR	infra-rouge
kDa	kilodalton
Me	méthyle
Ms	mésyle
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
PDC	dichromate de pyridinium
Ph	phényle
ppm	partie par million
Pyr	pyridine
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
TA	température ambiante
TEA	triéthylamine
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
Tf ₂ O	anhydride triflique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les glucosinolates sont des composés 1-thio- β -D-glucopyranosidiques anioniques de structure originale, présents dans de nombreux végétaux, essentiellement dans la famille des crucifères. Ceux sont des métabolites secondaires qui présentent un assemblage de trois entités structurales remarquables : une unité 1-thio- β -D-glucosidique, une fonction thiohydroximate *O*-sulfatée - unique dans le domaine du vivant - et une partie relativement hydrophobe (R) qui constitue le seul variant structural, avec plus de 120 combinaisons différentes identifiées dans le règne végétal. Les glucosinolates sont hydrolysés par une enzyme appelée myrosinase (thioglucoside glucohydrolase E.C. 3.2.3.147), seule glucosidase connue à ce jour, capable d'hydrolyser ces composés thiosaccharidiques non-usuels. Cette relation enzyme-substrat est partie intégrante des dispositifs de défense de ces plantes contre diverses agressions, par production de composés bio-actifs à large spectre d'activité (antifongique, antibactérienne, insecticide). Les isothiocyanates, produits principaux de la dégradation enzymatique des glucosinolates, sont notamment connus comme des agents chimiopréventifs efficaces.

Le système myrosinase-glucosinolate est un couple enzyme-substrat que nous avons cherché à mieux comprendre et développer. L'inefficacité des méthodes usuelles de synthèse totale des glucosinolates vis-à-vis de molécules hétéroaromatiques et le faible nombre de recherches réalisées sur ce domaine nous a encouragé à développer de nouvelles voies de synthèse de glucosinolates et d'étudier l'interaction avec la myrosinase.

Objectif principal de ce travail: la synthèse de nouveaux analogues de glucosinolates et leur application dans l'investigation du mécanisme d'action de la myrosinase.

Tâches proposées pour la réalisation des objectifs:

1. Synthèse de nouveaux analogues de glucosinolates avec un aglycone modifié - inhibiteurs et substrats potentiels de la myrosinase.
2. Synthèse de produits de dégradation enzymatique des glucosinolates - isothiocyanates.
3. Recherche de nouvelles méthodes pour la synthèse des glucosinolates.
4. Application des nouvelles méthodes de la synthèse des glucosinolates dans la synthèse de fonctions originales, les *N*-oxydes de thioimide.

Nouveauté scientifique:

Les analogues de glucosinolates synthétisés portent une partie aglycone modifiée sous la forme de système aromatique polyhétérocyclique et hétéroaromatiques. L'un des glucosinolates artificiels, portant une partie hétéroaromatique de type carbazole a été soumis avec succès à l'hydrolyse par la myrosinase. De cette manière nous avons montré que l'action enzymatique peut être obtenue sur des glucosinolates portant une partie aglycone de taille conséquente. Par ailleurs, les analogues non

hydrolysables, obtenus en remplaçant le thioglucose par un groupement thioéthyle, ayant un aglycone modifié ont montré une activité inhibitrice similaire au standard moléculaire, vis-à-vis de la myrosinase (44% et 77,4% d'inhibition pour une concentration 1mM). Dans cette perspective, les produits principaux de la dégradation enzymatique - les isothiocyanates et leurs thioadduits correspondants au glucosinolates modifiés ont été préparés. Les tests contre *Plasmodium falciparum*, le parasite causant le paludisme, ont montré une activité antipaludique de ces isothiocyanates du même rang qu'un des médicaments actuellement très largement utilisées.

Finalement une méthode de synthèse complètement nouvelle et relativement efficace a été mise au point. Cette méthode ouvre de nouvelles possibilités pour la synthèse de glucosinolates sensibles aux conditions habituelles de synthèse. Par ailleurs, la méthodologie de synthèse développée a permis d'explorer la synthèse de *N*-oxydes de thioimide - composés prometteurs et très peu étudiés.

Egalement, une nouvelle voie d'approche à des glucosinolates rares, thiofonctionnalisés a été développée avec succès.

Chapitre 1

LE COUPLE GLUCOSINOLATE – MYROSINASE

1.1. INTRODUCTION

Les premières observations sur les propriétés uniques des glucosinolates et des isothiocyanates (connus sous le terme d'huiles de moutarde) sont rapportées au début du XIX^{ème} siècle, comme résultats des efforts afin de comprendre l'origine chimique de la saveur piquante des graines de moutarde.¹ Depuis, au moins 120 glucosinolates différents ont été isolés et identifiés dans l'ordre botanique des Brassicales (*Brassicaceae*) qui contient plus de 3000 espèces et auquel appartient notamment les légumes de la famille des crucifères (*Cruciferaeae*), tels que les choux, le radis, le cresson, le rutabaga, le raifort, la moutarde, les brocolis, etc. (**annexe, Tableau I**). Les glucosinolates sont également trouvés dans d'autres familles : *Akaniaceae*, *Bataceae*, *Bretschneideraceae*, *Capparaceae*, *Caricaceae*, *Euphorbiaceae*, *Gyrostemonaceae*, *Limnanthaceae*, *Moringaceae*, *Pentadiplandraceae*, *Resedaceae*, *Salvodoraceae*, *Tovariaceae*, *Tropaeolaceae*.² Les centaines d'espèces étudiées appartenant à ces familles, ont toutes présentées la capacité de bio-synthétiser des glucosinolates³ ; de surcroît, chaque plante possède au moins un glucosinolate constant caractéristique de la plante.

Dans toutes les plantes contenant des glucosinolates, il coexiste aussi une enzyme spécifique, la myrosinase (thioglucoside glucohydrolase EC.3.2.1.147), qui est la seule glucosidase capable d'hydrolyser ces composés thiosaccharidiques. Cette relation enzyme-substrat unique est partie intégrante des dispositifs de défense de ces plantes contre diverses agressions, par production de composés bioactifs (fongicides, bactéricides et insecticides).

1.2. STRUCTURE ET NOMENCLATURE DES GLUCOSINOLATES

La structure générale des glucosinolates a été proposée pour la première fois encore au XIX siècle par Gadamer⁴ qui a supposé, que la chaîne latérale R est liée à l'atome d'azote (**a, Schéma 1**). Malgré de certaines difficultés, cette structure a été acceptée comme exacte jusqu'en 1956, date à laquelle, Ettlinger⁵ a trouvé des erreurs dans la structure de Gadamer et proposé la structure correcte (**b, Schéma 1**). Il a apporté la confirmation de la structure l'année suivante par la synthèse du benzylglucosinolate (glucotropaeoline, R=CH₂Ph).⁶ La géométrie de la liaison C=N a été déterminée comme Z en 1970 par la cristallographie de rayons X de la sinigrine.⁷

¹ Fahey J.W., Zalcman A.T., Talalay P., *Phytochemistry*, **2001**, 56, 5-51.

² Bones A.M., Rossiter J.T. *Physiol. Plantarum*, **1996**, 97, 194-208.

³ Kjaer A., *The Biology and Chemistry of the Cruciferaeae*, Vaughan J.G. Ed., Academic Press, London, 1974, 207-219.

⁴ Gadamer J. *Berichte Deutschen Chemischen Gessellschaft*, **1897**, 2322-2327.

⁵ Ettlinger M.G., Lundeen A.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4172-4173.

⁶ Ettlinger M.G., Lundeen A.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1764-1765.

⁷ March R.E., Waser J. *Acta Crystallographica Section B*, **1970**, 26, 1030-1037.

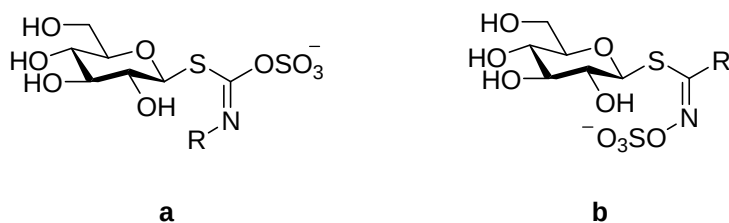


Schéma 1

La constitution moléculaire des glucosinolates combine trois entités structurales remarquables:

- ➡ une partie glycosidique (unité 1-thio-D-glucopyranosyle, toujours de la configuration β),
- ➡ une partie anionique (fonction anomérique thiohydroximate O-sulfatée, généralement associée à un cation de potassium pour les glucosinolates obtenus par extraction de source végétale),
- ➡ une partie relativement hydrophobe (une chaîne latérale R).

La configuration au niveau de la fonction thiohydroximate des glucosinolates est invariablement Z, de même, que la liaison thioglucosidique est toujours de configuration β . Ces composés naturels donc ne diffèrent que par la nature de la chaîne latérale R (souvent improprement appelée aglycone). Elle peut être constituée d'une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée, posséder des insaturations, des fonctions hydroxyle, cétone ou une fonction sulfanyle de degré d'oxydation variable. Elle peut aussi renfermer un cycle ou un hétérocycle plus ou moins substitué.

Les premiers glucosinolates isolés ont été la sinigrine (2-propényle ou allylglucosinolate) à partir des graines de la moutarde blanche (*Sinapis alba*) en 1831⁸ et la sinalbine (4-hydroxybenzylglucosinolate) à partir des graines de la moutarde noire (*Brassica nigra*) en 1840.⁹ A l'exception de noms traditionnels comme la sinalbine et la sinigrine, selon la nomenclature traditionnelle, le nom de ces molécules est constitué en ajoutant un préfixe « gluco » et un suffixe « ine » à une partie appropriée du nom latin de l'espèce botanique dans laquelle le composé a été pour la première fois identifié. A titre d'exemple, le glucosinolate pour la première fois détecté dans la capucine (*Tropaeolum majus*) a été appelé glucotropaeoline. Mais ce nom trivial ne reflète pas la structure de cette classe des composés. Une nomenclature semi-systématique et plus rationnelle a été adoptée.¹⁰ Elle est basée sur utilisation du nom chimique de la chaîne latérale R comme préfixe du terme glucosinolate (**annexe, Tableau II**). Cette terminologie est plus satisfaisante car elle reflète la structure de la molécule. Ainsi, la glucotropaeoline s'appelle aussi le benzylglucosinolate.

⁸ Robiquet P.J., Boutron F. *J. Pharm. Chim.*, **1831**, 17, 279-282.

⁹ Bussy A. *J. Pharm. Chim.*, **1840**, 26, 39.

¹⁰ McGregor D.I., Mullin W.J., Fenwick G.R. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **1983**, 66, 825-849.

Néanmoins, la plupart de ces composés sont encore connus sous leurs noms triviaux plus anciens et consacrés par l'usage.

1.3. BIOSYNTHÈSE

Les glucosinolates sont synthétisés par les plantes de la famille des *crucifères* à partir de huit L- α -aminoacides - alanine, valine, leucine, isoleucine, phénylalanine, méthionine, tyrosine et tryptophane, ainsi que quelques homologues à longue chaîne de la méthionine et phénylalanine.¹¹

Les glucosinolates sont groupés en trois catégories selon les acides aminés à partir desquels ils sont bio-synthétisés :

- ➡ les glucosinolates aliphatiques (synthétisés à partir d'acides aminés aliphatiques, le plus souvent la L-méthionine),
- ➡ les glucosinolates aromatiques (synthétisés à partir de la phénylalanine ou la tyrosine),
- ➡ les glucosinolates indoliques (synthétisés à partir du tryptophane).¹²

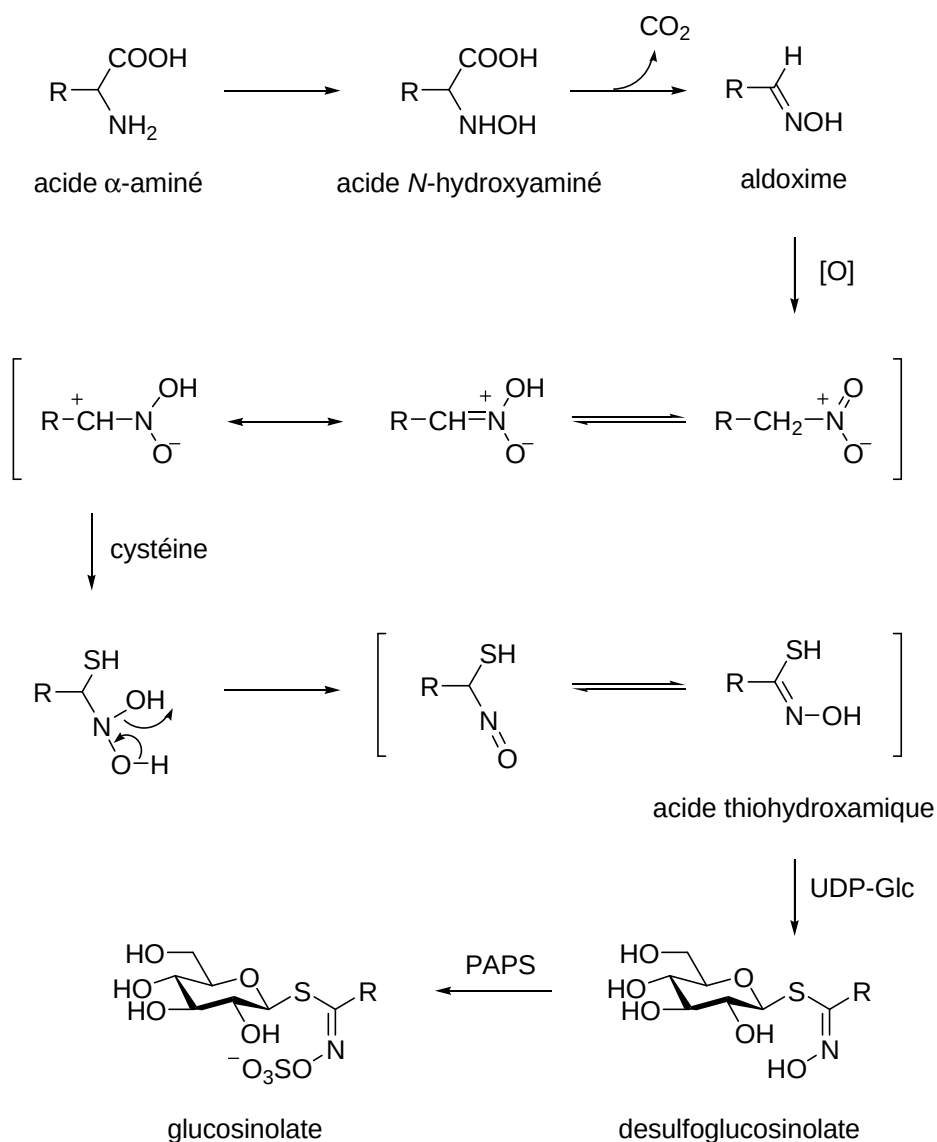
Dans la première étape de la biosynthèse (**Schéma 2**) des glucosinolates, une N-hydroxylation de l'acide aminé conduit à l'aldoxime. Dans cette étape trois types d'enzymes sont impliquées, une enzyme à cytochrome P450, une monooxygénase flavine-dépendante et une peroxydase membranaire.¹³ Ensuite, après la décarboxylation oxydante, l'aldoxime est formé. L'étape suivante est l'introduction de l'atome de soufre par la participation de la cystéine ce qui fournit l'acide thiohydroxamique. L'anion de cet acide est thio-glycosylé par l'*UDPG-glucotransferase* (thiohydroximate glucosyltransferase EC 2.4.1) est ensuite transformé en thioglucoside (ou desulfo-glucosinolate). La dernière étape de cette biosynthèse est l'introduction de l'anion sulfate sur l'oxygène du groupement thiohydroximate en présence de sulfotransferase d'enzyme PAPS (3'-phosphoadenozyno-5'-phosphonosulfate EC 2.8.2).¹⁴

¹¹ Kliebenstein D.J., Kroymann J., Mitchell-Olds T. *Current Opinion in Plant Biology*, **2005**, 8, 264-271.

¹² Halkier B.A., Du L.C., *Trends Plant. Sci.*, **1997**, 2, 425-431.

¹³ Dawson W., Hick A.J., Bennet R.N., Donald A., Picket J.A., Wallsgrove R.M. *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 27154-27159.

¹⁴ Chimiak A., Przychodzen W., Rachon J. *Heteroatom Chemistry*, **2002**, 13, 169-194.



UDPG - uridine 5'-diphosphoglucose

PAPS - 3'-phosphoadenozyno-5'-phosphonosulfate

Schéma 2

La grande diversité de structure des glucosinolates peut s'expliquer par l'existence de réactions de transformation supplémentaires sur les chaînes latérales (telles que des elongations de la chaîne aliphatique par additions répétitives de groupement méthyle, hydroxylation, oxydation acylation, élimination, etc.) lors de la biosynthèse.¹⁵ Ainsi, la famille des glucosinolates thiofonctionnalisés, serait les précurseurs, par élimination de $\text{CH}_3\text{S}-$ de la famille des alcényl glucosinolates, qui, par hydroxylation, conduisent à des hydroxyalcényl glucosinolates. Ces réactions de conversion permettent de comprendre la coexistence, dans de nombreux végétaux, de certains glucosinolates de structures très voisines.

¹⁵ Grasser G., Schneider B., Oldham N.J., Gershenson J. *Arch. Biochem. Biophys.*, **2000**, 378, 411-419.

1.4. RÔLES, TENEUR ET RÉPARTITION DANS LA PLANTE

Les glucosinolates sont stockés dans toutes les parties de la plante et libérés lors d'une attaque de phytophages. Quand les tissus sont endommagés, les glucosinolates entrent en contact avec la myrosinase et sont hydrolysés en composés actifs, comme les isothiocyanates. Beaucoup de ces produits sont toxiques pour les bactéries, champignons, nématodes et insectes. Ces produits sont aussi à l'origine des propriétés olfactives et gustatives des végétaux riches en glucosinolates.

Les glucosinolates sont également présentés comme des substances de réserve en azote et en soufre pour la plante, notamment pour la synthèse d'acides aminés en cas de nutrition carencée.^{16,17} En effet, certaines conditions de stress environnemental vont avoir une influence sur les niveaux en myrosinase et en glucosinolates dans la plante. Par exemple, une croissance sur un milieu appauvri en soufre va entraîner une baisse de la teneur en soufre libre et en glucosinolates et une augmentation en activité de la myrosinase. En outre, les glucosinolates indoliques pourraient servir de réserve pour la production d'acide indolacétique et joueraient donc un rôle dans le métabolisme hormonal de la plante.¹⁸ Les glucosinolates sont présents dans tous les organes de la plante (racines, tiges, feuilles, inflorescences, graines) mais en quantité plus faible dans les organes végétatifs. Néanmoins, la teneur en glucosinolates est soumise à des fluctuations qualitatives et quantitatives qui dépendent de nombreux facteurs. Par exemple, chez les crucifères (colza, moutarde), les glucosinolates sont localisés préférentiellement dans les fleurs et les graines. Certains glucosinolates comme la glucotropaeoline peuvent être largement rencontrés dans la classification ou au contraire comme la glucocapparine être spécifiques d'une origine botanique et constituer alors un critère chimiotaxonomique bien plus sélectif. Par ailleurs, ils peuvent être présents en nombre et en quantité très variable. La moutarde blanche (*Sinapis alba*) ne contient que deux glucosinolates alors que le raifort (*Armoracia rusticana*) en compte plus de trente. Leur teneur variant de moins de 0,02 $\mu\text{mol/g}$ à plus de 100 $\mu\text{mol/g}$. On peut aussi rencontrer une diversité importante à l'intérieur d'une même espèce.

Bien qu'ils soient présents dans tous les organes de la plante, les glucosinolates diffèrent par nature:¹⁹ c'est ainsi que l'on retrouve la gluconapine uniquement dans les inflorescences et la gluconasturtiine uniquement dans les racines. Sang et Truscott ont souligné la variation de la concentration entre les graines, les feuilles et les racines de différentes plantes.²⁰ Les relations

¹⁶ Schnug E. *Proc. NIAB meetings*, **1987**, 25-30.

¹⁷ Schnug E. in *Proc. Int. Rapessed Congr. 7th*, Poznan, Poland, **1987**, 3, 682-686.

¹⁸ Rausch T., Butcher D.N., Hilgenberg W. *Physiol. Plant.*, **1983**, 58, 93-100.

¹⁹ Clossais-Besnard N., Lahrer F. *CR. 8th Intern. Rapeseed Conf. Saskatoon* (Canada) 9-11/07/1991, 1714.

²⁰ Sang J.P., Truscott R.J.W. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **1984**, 67, 829-833.

feuille-graine ou feuille-racine ne sont pas clairement établies; il apparaît des sites tissulaires préférentiels de biosynthèse des glucosinolates.

Les glucosinolates diffèrent également par leur teneur au cours du cycle végétatif:^{21,22} celle de la gluconapine augmente régulièrement, alors que celle de la 4-hydroxyglucobrassicine diminue dans les organes végétatifs et augmente dans les organes reproducteurs; la teneur de la progoitrine augmente quant à elle dans tous les organes.

D'une manière générale, la teneur s'avère maximale lors des fortes périodes de croissance pour diminuer par la suite. Aussi, une étude exhaustive de la teneur en glucosinolates se doit de porter sur l'ensemble des parties végétatives. Enfin, toutes les différences semblent plus d'ordre quantitatif que d'ordre qualitatif.

Le déterminisme génétique de la biosynthèse des glucosinolates est exploité chez les Crucifères pour réduire la teneur des composés toxiques du colza ou augmenter celle des précurseurs d'arômes des moutardes.

Cela rajoute aux différences d'ordre botanique et génétique, une variabilité de la teneur en glucosinolates sous l'effet des conditions environnementales. La disponibilité en soufre sur la parcelle joue un grand rôle dans la teneur en glucosinolates. C'est de loin le plus important facteur car il conditionne la quantité de soufre absorbé par la plante. A ce titre, la fertilisation soufrée excessive peut entraîner des augmentations de 5 à 10% en teneur de glucosinolates. De plus, la nature du sol constitue un facteur non négligeable.

D'autres facteurs plus indirects tels que le stress hydrique (sécheresse ou inondations) et thermique ou encore le nombre de graines au m² ont une influence sur la teneur. Par exemple, on a constaté que plus le nombre de graines au m² est élevé, plus la teneur en glucosinolates diminue.

1.5. MYROSINASE

Dans les plantes les glucosinolates sont toujours accompagnés par les enzymes appelées myrosinases (nom systématique: thioglucoside glucohydrolase EC 3.2.3.147). Des activités du type myrosinase ont été aussi identifiées dans d'autres sources comme des champignons *Aspergillus sydowii*²³ et *Aspergillus niger*,²⁴ des bactéries intestinales *Enterobacter cloacae*²⁵ et

²¹ Iori R., Leoni O., Fontana F., Lazzeri L., Palmieri S., Attene G., Ciricofolo E., Leto C., Mosca G. *Riv. di Agron.*, **1990**, 2/3, 243-249.

²² Merrien A., Merle C., Quinsac A., Ribailhier D., *CR. 8th Intern. Rapeseed Conf. Saskatoon* (Canada), 9-11/07/1991, 1720.

²³ Reese E.T., Clapp R.C., Mandels M. *Arch. Biochem. Biophys.*, **1958**, 75, 228-242.

²⁴ Ohtsuru M., Tsuruo I., Hata T. *Agr. Biol. Chem.*, **1973**, 37, 967-971.

²⁵ Tani N., Ohtsuru M., Hata T. *Agr. Biol. Chem.*, **1974**, 38, 1617-1622.

Paracolobactrum aerogenoides,²⁶ des tissus de certains mammifères²⁷ et des pucerons de chou (*Brevicoryne brassicae*) et de la moutarde (*Lipaphis erysimi*).²⁸

Dans la plante, l'enzyme est surtout présente dans des cellules spécialisées et peu nombreuses (idioblastes ou cellules à myrosine)²⁹ que l'on retrouve essentiellement dans le tissu épithélial des feuilles et dans les graines de la plante. La morphologie particulière de ces cellules en a fait d'ailleurs un critère taxonomique pour la classification de plantes dans l'ordre des Capparales. La localisation des glucosinolates nécessite plus de preuves et est difficile à obtenir, à cause d'une bonne solubilité dans l'eau de ces composés. Le constat d'une non-hydrolyse des glucosinolates dans la plante intacte, mais à la suite d'une agression mécanique, d'une infection bactérienne ou par un insecte donne au moins trois alternatives possibles pour l'emplacement du substrat et de l'enzyme:

- ➡ dans des cellules différentes
- ➡ dans différents compartiments d'une même cellule
- ➡ dans le même compartiment d'une même cellule mais avec la myrosinase sous une forme inactive.²

La myrosinase semble toujours être présente sous la forme de plusieurs isoenzymes, dont le nombre varie en fonction de l'âge de la plante, du génotype et de l'origine tissulaire.³⁰ La séparation des différentes isoenzymes à partir de plantes différentes par électrophorèse a été décrite par de nombreux auteurs,^{31,32} ainsi dans l'extrait des graines de la moutarde blanche (*Sinapis alba*) au moins quatorze isoenzymes de myrosinase ont été détectées.³³

Toutes les myrosinases isolées ont été identifiées comme des glycoprotéines composées de deux sous-unités protéiques (62-77 kDa). La partie oligosaccharidique (contenant du fucose, du mannose et de la *N*-acétylglucosamine) peut constituer de 9 à 23% de la masse moléculaire totale. Il est à noter, que les isoenzymes de la myrosinase diffèrent dans leur grande majorité par le degré de glycosylation.³⁴ Normalement la masse moléculaire totale des myrosinases purifiés varie entre 125 kDa et 150kDa. L'exception est une myrosinase isolée de *Wasabia japonica*, dont la masse est de 580 kDa.³⁵ Les points isoélectriques varient entre 4,6 et 6,2.³⁶ La myrosinase de *Sinapis alba* est un dimère glycosylé d'une masse moléculaire de 135 kDa avec un point isoélectrique de 5,1.

²⁶ Oginsky E.L., Stein A.E., Greer M.A. *Soc. Exp. Biol. Med. Proc.*, **1965**, 119, 360-364.

²⁷ Goodman I., Fouts J.R., Bresnick E., Menegas R., Hitchings G.H. *Science*, 1959, **130**, 450-451.

²⁸ MacGibbon D.B., Beuzenberg E.J. *New Zeland J. Sci.*, **1990**, 41, 737-744.

²⁹ Iversen T.H. *Protoplasma*, **1970**, 71, 451-466.

³⁰ Bones A.M. *J. Exp., Bot.*, **1996**, 97, 194-208.

³¹ MacGibbon D.B., Alison R.M. *Phytochemistry*, **1970**, 9, 541-544.

³² Henderson H.M., McEwen T.J. *Phytochemistry*, **1972**, 11, 3127-3133.

³³ Buchwaldt L., Larsen L.M., Plöger A., Sørensen H. *J. Chromatography*, **1986**, 363, 71-80.

³⁴ James D., Rossiter J.T. *Physiol. Plant.*, **1991**, 82, 163-170.

³⁵ Ohtsuru M., Kawatani H. *Agr. Biol. Chem.*, **1979**, 43, 2249-2255.

La structure de la myrosinase de la graine de moutarde blanche (*Sinapis alba*) a été résolue par Burmeister et coll.³⁷ avec une précision de l'ordre de 1,6 Å. Comme l'analyse de la séquence en acides aminés l'avait prévu, la protéine se replie dans une structure en tonneau (β/α)₈ et forme un dimère stabilisé par un cation Zn^{2+} (**Schéma 2**). La myrosinase est fortement glycosylée (13 kDa par dimère) et présente 10 sites de *N*-glycosylation. Une telle importance peut être justifiée par la nécessité de maintenir la stabilité moléculaire et la solubilité dans l'environnement déshydraté de la graine. En effet, le nombre de sites de glycosylation moyen prédictible pour les myrosinases est de 5 à 6, ce qui doit correspondre à des isoenzymes exprimés dans les feuilles et la tige plutôt que dans les graines de la plante.

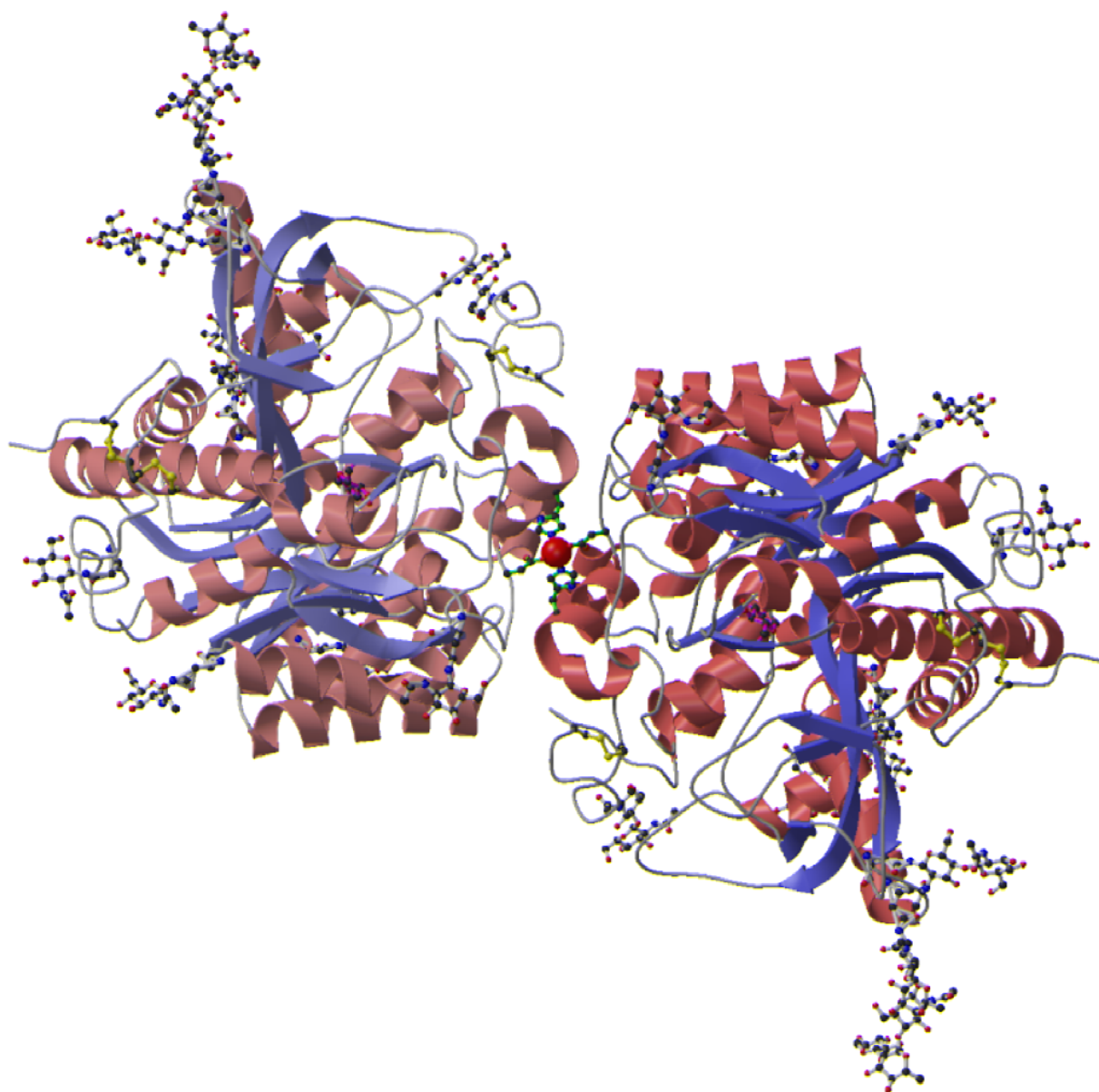


Schéma 3

³⁶ Björkman R., Vanghan J.G., Mac Leod A.J., Jones B.M.G., *The Biology and Chemistry of the Cruciferae.*, Academic Press, London, 1976, 191-205.

³⁷ Burmeister W.P., Cottaz S., Driguez H., Iori R., Palmieri S., Henrissat B. *Structure*, **1997**, 5, 663-675.

La présence d'acide ascorbique joue un rôle important dans le mécanisme d'action de la myrosinase. La vitamine C est connue pour sa capacité à moduler l'activité de la myrosinase végétale.^{24,38,39} L'acide ascorbique ne participe pas à la réaction catalysée par la myrosinase de la moutarde,^{40,41} elle n'est pas impliquée dans l'association des sous-unités enzymatiques.⁴² Selon Bones et collègues, l'activation semble être due à un changement de conformation de la structure protéique conduisant à une vitesse de réaction renforcée, lorsque l'acide ascorbique est associé aux sites actifs de la myrosinase. La myrosinase présente un site actif, lieu de fixation du substrat, et deux sites de fixation pour l'acide ascorbique. La conformation du site pour le substrat est modifiée lorsque le site allostérique contient l'acide ascorbique, ce qui mène à une meilleure adaptation du site actif pour les glucosinolates. Le second site pour l'acide ascorbique est le site actif, donc une forte concentration d'acide ascorbique provoque des inhibitions de la myrosinase.^{41,42}

Dans le raifort (*Armoracia Rusticana*), 99,5% de l'acide ascorbique est localisé dans les mêmes vacuoles que les glucosinolates.⁴³ Selon une des hypothèses proposées, la myrosinase est aussi présente dans ces mêmes vacuoles, son inactivité vis-à-vis des glucosinolates s'expliquerait par une inhibition par l'acide ascorbique. Selon les observations de Grob et Matile⁴³ la concentration totale de l'acide ascorbique dans le raifort est supérieure à 2 mM. A cette concentration la myrosinase est inactive. La rupture de la membrane cellulaire, conduirait à une diminution de la concentration en acide ascorbique, une libération du site actif et une activation maximale de la myrosinase pour une réponse efficace à l'agression.

Selon Burmeister⁴⁴ et collègues, qui ont étudié le mécanisme d'activation de la myrosinase, l'ascorbate réagit comme la base catalytique (**Schéma 4**).

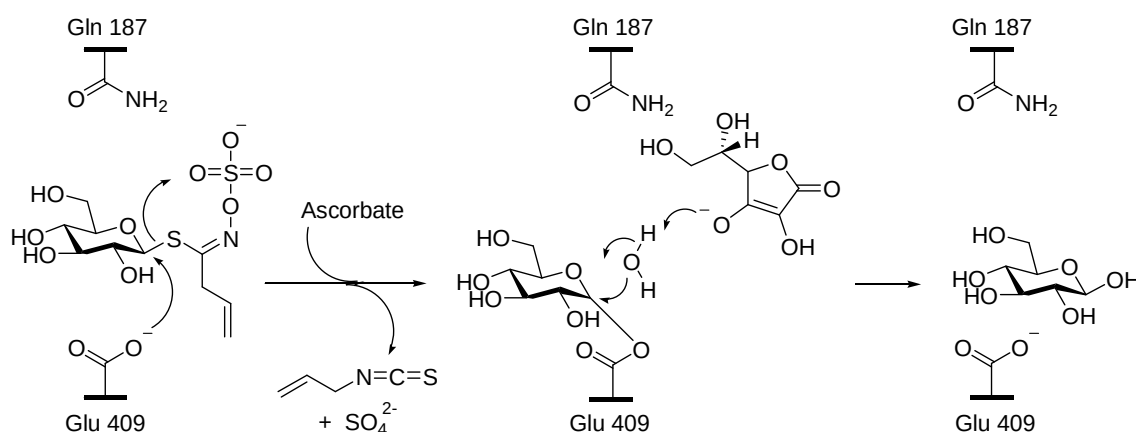


Schéma 4

³⁸ Nagashima Z., Uchiyama M. *Bull. Agric. Biol. Chem. Soc. Japan*, **1959**, 23, 555-556.

³⁹ Ohtsuru M., Hata T. *Biochim. Biophys. Acta*, **1979**, 567, 384-391.

⁴⁰ Ettlinger M.G., Dateo G.P., Harrison B.W., Mabry T.J., Thompson C.P. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **1961**, 47, 1875-1880.

⁴¹ Tsuruo I., Hata T. *Agr. Biol. Chem.*, **1968**, 32, 1420-1424.

⁴² Ohtsuru M., Hata T. *Agr. Biol. Chem.*, **1973**, 37, 1971-1972.

⁴³ Grob K., Matile Ph. *Plant. Sci. Lett.*, **1979**, 14, 327-335.

⁴⁴ Burmeister W.P., Cottaz S., Rollin P., Vasella A., Henrissat B. *J. Biol. Chem.*, **2000**, 275, 39385-39393.

Il est à noter, que la myrosinase isolée de l'insecte (ex.: *Lipaphis erysimi*) se comporte différemment et n'est pas activée par l'acide ascorbique. Son mécanisme d'action est beaucoup plus proche de celui des β -O-glucosidases (**Schéma 5**).^{45,46}

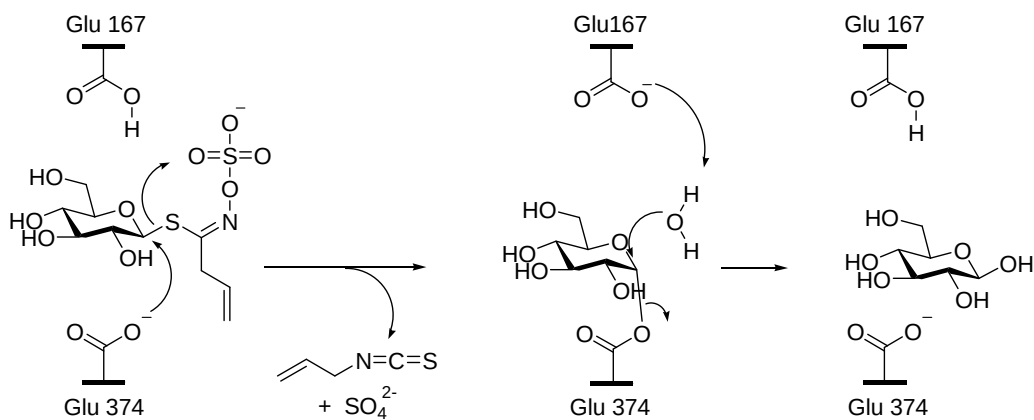


Schéma 5

1.6. HYDROLYSE DES GLUCOSINOLATES

La myrosinase catalyse l'hydrolyse de la liaison anomère soufre-glucose pour libérer le glucose et un intermédiaire instable, un thiohydroxamate O-sulfaté (**Schéma 6**), lequel par élimination de l'ion sulfate subit un réarrangement spontané, et forme différents composés: des isothiocyanates (majoritairement), des nitriles, des amines, des thiocyanates, l'anion thiocyanate, des épithionitriles et des oxazolidinethiones. Les conditions optimales d'activité de ces enzymes sont généralement à une température d'environ 55 °C et un pH compris entre 4 et 9. La structure du produit final de dégradation enzymatique dépend de la nature de chaîne latérale et des conditions de réaction.

⁴⁵ Francis F., Lognay G., Wathelet J.-P., Haubruge E. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, **2002**, 50, 173-182.

⁴⁶ Husebeye H., Arzt S., Burmeister W.P., Haertel F.V., Brandt A., Rossiter J.T., Bones A.M. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, **2005**, 35, 1311-1320.

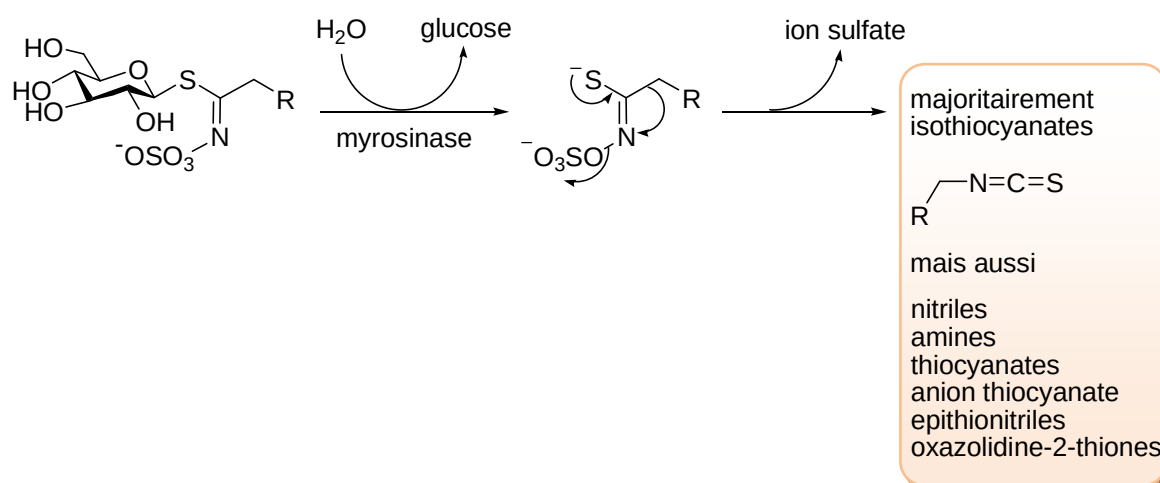
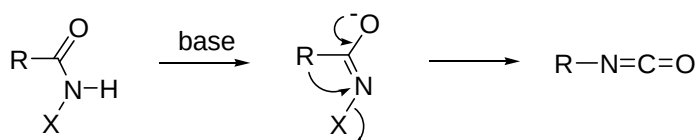
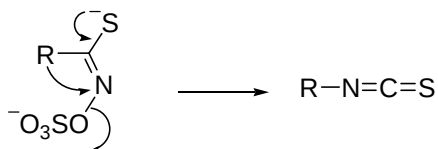


Schéma 6

Le mécanisme de formation des isothiocyanates suit le réarrangement de Lossen aboutissant à la formation des isocyanates:^{47,48}



Qui dans le cas des glucosinolates conduit à la formation de l'isothiocyanate:



Normalement, entre pH 6 et 7 les produits de dégradation enzymatique sont les isothiocyanates stables, exception – les glucosinolates possédant une chaîne latérale R β -hydroxylée et les glucosinolates indoliques.

Si le glucosinolate possède un groupement hydroxyle dans sa chaîne latérale R et en position β , les isothiocyanates se cyclisent spontanément pour former des 1,3-oxazolidine-2-thiones (**Schéma 7**).⁴⁹

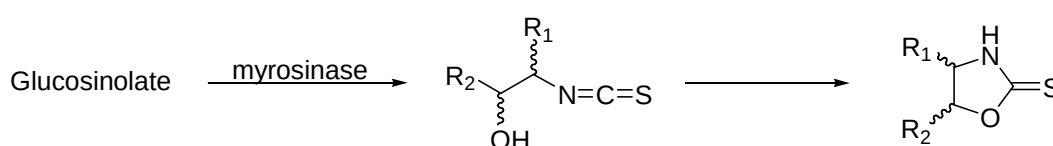


Schéma 7

⁴⁷ Jie Jack Li, *Name Reactions 2nd Edition*, Springer Ed., 2003, 240.

⁴⁸ Gil V., MacLeod A.J., *Phytochemistry*, **1980**, 19, 2547-2551.

⁴⁹ Leoni O., Bernardi R., Gueyrard D., Rollin P., Palmieri S. *Tetrahedron: Asymm.*, **1999**, 10, 4775-4780.

Les glucosinolates indoliques tels que glucobrassicin et neoglucobrassicin forment des isothiocyanates instables, qui s'hydrolysent en milieu aqueux en anion thiocyanate et alcool correspondant, l'indol-3-carbinol. En présence d'acide ascorbique la formation d'anion thiocyanate et indol-3-ylascorbigen **A** est observée (Schéma 8).^{50,51} Dans les conditions acides de l'estomac, l'indole-3-carbinol se condense pour former différents produits, comme le 3,3'- diindolylméthane **B** ou l'indolo[3,2-*b*]carbazole **C** (Schéma 8) qui possèdent des propriétés pharmacologiques⁵².

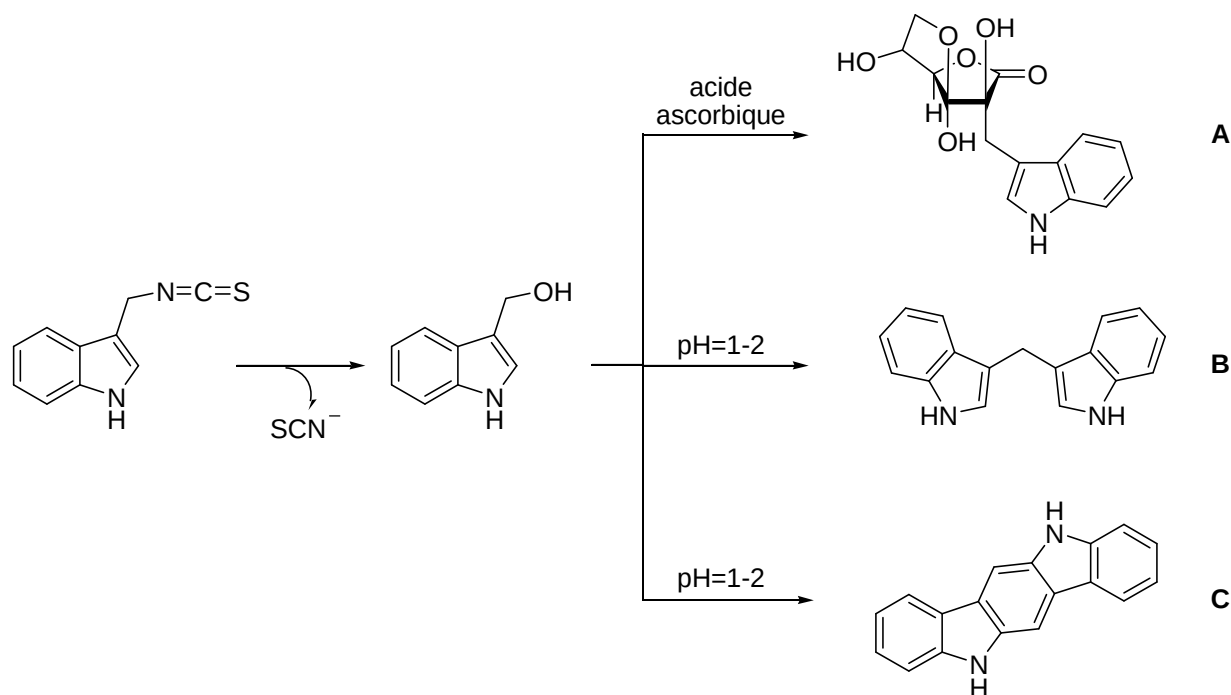


Schéma 8

A pH acide, l'hydrolyse de la glucobrassicine fournit l'indole-3-acétonitrile, H_2S et du soufre élémentaire.⁵³

Les produits majoritaires de l'hydrolyse enzymatique en milieu acide ou en présence d'ions ferreux sont les nitriles (Schéma 9). En dépit des hypothèses antérieures, il est maintenant admis, que la protéine épithiospécifique est aussi responsable de cette formation.⁵⁴

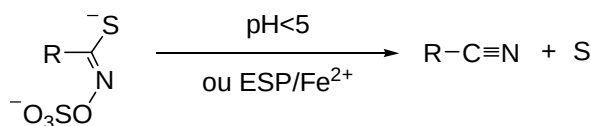


Schéma 9

⁵⁰ Holst B., Williamson G. *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, 21, 425-447.

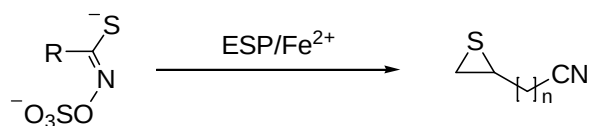
⁵¹ Latxague L., Gardrat C., Coustille J.L., Viaud M.C., Rollin P. *J. Chromatogr.*, **1991**, 586, 166-170.

⁵² Hayes J.D., Kelleher M.O., Eggleston I.M., *Eur. J. Nutr.*, **2008**, 47, 73-88.

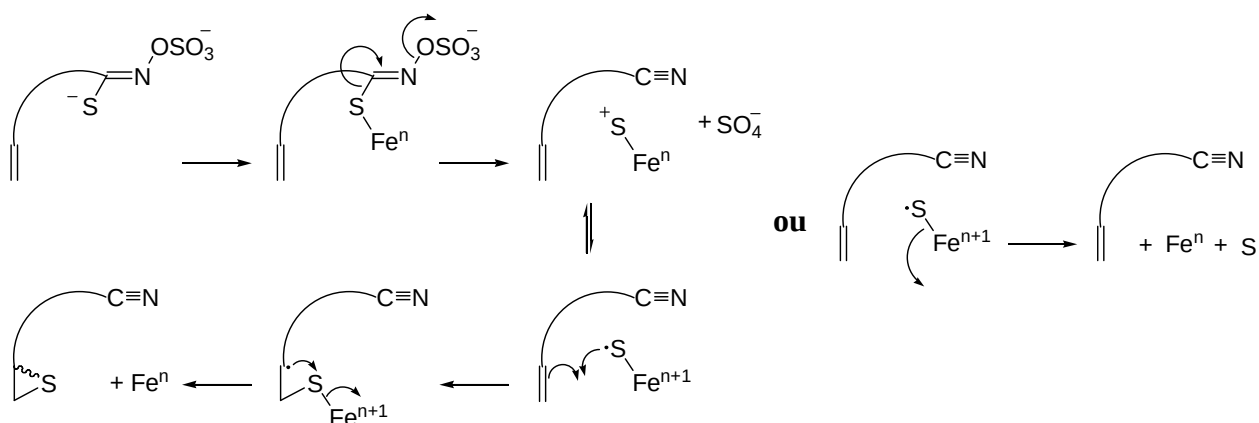
⁵³ McDanell R., McLean A.E., Hanley A.B., Heaney R.K., Fenwick G.R. *Food Chem. Toxicol.*, **1988**, 26, 59-70.

⁵⁴ Bones M.A., Rossiter. *Phytochemistry*, **2006**, 1053-1067.

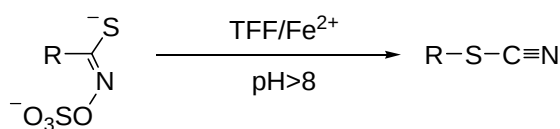
Les O-sulfates de thiohydroximate formés par la réaction de la myrosinase avec des glucosinolates possédant une double liaison dans la chaîne latérale (sinigrine, gluconapine et glucobrassicinapine) en présence d'une protéine épithiospécifique (ESP) et des ions ferreux peut former des épithionitriles (**Schéma 10**).⁵⁵

**Schéma 10**

Le mécanisme possible de la formation des nitriles et des épithionitriles est présenté dans le **Schéma 11**.⁵⁶

**Schéma 11**

Une formation de thiocyanate comme d'un des produits de dégradation enzymatique des glucosinolates est possible en milieu basique, à pH>8 (**Schéma 12**).

**Schéma 12**

Il existe plusieurs théories⁵⁷ qui proposent une explication à cette formation. L'une d'elles est que les thiocyanates sont formés à partir des glucosinolates (benzyl-, propényl- et 4-

⁵⁵ Petroski R.J., Tookey H.V. *Phytochemistry*, **1982**, 21, 1903-1905.

⁵⁶ Foo H.L., Groning L.M., Goodenough L., Bones A.M., Danielsen B.E., Whitting D.A., Rossiter J.T. *FEBS Lett.*, **2000**, 468, 243-246.

méthylthiobutyl-glucosinolates) qui donne un carbocation stable.⁵⁸ Ainsi, l'hydrolyse enzymatique de la sinigrine (2-propénylglucosinolate) peut conduire au thiocyanate d'allyle.⁵⁷ Il est à noter, que la formation du thiocyanate nécessite au moins deux enzymes – la myrosinase et « la protéine nécessaire à la formation du thiocyanate » (TFF). Récemment cette protéine a été successivement isolée du cresson (*Lepidium sativum*) et curieusement elle présente une activité très proche de la protéine épithiospécifique⁵⁹ et dépend aussi d'ions ferreux.⁶⁰

Dans le cadre de l'intérêt que nous portons à cette relation enzyme - substrat, une étude approfondie du mécanisme d'action de la myrosinase est primordiale afin de développer des outils d'analyse *in vitro* et *in vivo* de l'activité enzymatique au niveau de la plante et de ses agresseurs potentiels. La reconnaissance ubiquitaire de la partie aglycone par la myrosinase incite à une étude de modulation structurale (aromatiques et hétéroaromatiques) pour développer de nouveaux inhibiteurs et/ou de nouveaux substrats.

1.7. ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

Les glucosinolates intacts sont relativement inertes, aucun résultat ne leur prête une activité biologique particulière. C'est l'hydrolyse catalysée par la myrosinase qui libère une gamme des produits présentant une certaine activité biologique. Les isothiocyanates sont notamment connus parmi des agents chimiopréventifs efficaces.⁶¹ La chimioprévention du cancer est perçue comme les effets de produits synthétiques ou naturels permettant d'inhiber, ralentir ou inverser le processus de la carcinogénèse avant l'apparition de la maladie.

La mission essentielle du couple glucosinolate-myrosinase est la défense de la plante vis-à-vis des agressions extérieures. Les produits de dégradation des glucosinolates provoquent ainsi l'inappétence chez certains insectes. Par exemple, la sinigrine réduit la prise de nourriture chez trois insectes : *Aphis fabae*, *Aulacorthum solani* et *Acyrthosiphon pisum*.^{62,63} Seifert a ainsi étudié l'activité antiappétente de l'indol-3-ylacétonitrile, produit de dégradation de la glucobrassicine, sur des termites (*Reticulitermis sentonensis*).⁶⁴

Pour certains insectes, les isothiocyanates sont toxiques (aussi bien en phase gazeuse, que par contact ou après ingestion). Les extraits de glucosinolates issus du crambe ont une toxicité envers

⁵⁷ Gmelin R., Virtanen A.I. *Acta Chem. Scand.*, **1959**, 13, 1474-1475.

⁵⁸ Luthy J., Benn M.H. *Canadian Journal of Biochemistry*, **1977**, 55, 1028-1031.

⁵⁹ Burrow M., Bergner A., Gershenzon J., Wittstock U., *Plant. Mol. Biol.*, **2007**, 63, 49-61.

⁶⁰ Rossiter J.T., Pickett J.A., Bennett M.H., Bones A.M., Cobb J. *Phytochemistry*, **2007**, 68, 1384-1390.

⁶¹ Hecht S.S., *Drug. Metab. Rev.*, **2000**, 32, 395-411.

⁶² Nault L.R., Styer W.E. *Entomol. Exp. Appl.*, **1972**, 15, 423-437.

⁶³ Vignerot J.P. *Ann. Zool. Ecol. Anim.*, **1978**, 10, 663-694.

⁶⁴ Seifert K., Unger W. *Z. Naturforsch.*, **1994**, 49c, 44-48.

des larves d'insectes tels que le moustique *Aedes aegypti* et la mouche ordinaire *Musca domestica*.⁶⁵ Cependant, le principe de coévolution a permis à certains insectes de s'adapter à ce système de défense des plantes. Ainsi la piéride de la rave (*Pieris rapae*) détourne l'hydrolyse du glucosinolate (grâce à une protéine NSP) en nitrile qui est moins toxique.⁶⁶ La teigne des crucifères (*Plutella xylostella*) désulfate les glucosinolates en métabolites qui ne peuvent plus être utilisés en substrat par la myrosinase.⁶⁷ Le puceron du chou (*Brevicoryne brassicae*) détourne la défense des plantes en stockant le composé toxique dans son hémolymphe, ce qui le rend à son tour toxique pour ses prédateurs.^{68,69}

Chez les mammifères la grosse consommation des végétaux de la famille crucifères, contenant des β -hydroxyalkényl glucosinolates peut induire une hypertrophie de la thyroïde.⁷⁰ Ce sont les 1,3-oxazolidine-2-thiones, issues de la cyclisation spontanée des isothiocyanates, qui sont responsables de ce phénomène. L'hypertrophie constitue en réalité une réponse due à un blocage de la fonction thyroïdienne. Une telle réponse permet de compenser une diminution de la quantité d'hormones dont la production peut être perturbée de deux manières:⁷¹

- ➡ L'iode nécessaire à la synthèse des précurseurs se trouve en compétition avec des ions thiocyanates. Dans ce cas, une supplémentation en iode fait disparaître ce phénomène.
- ➡ La formation des précurseurs des hormones est inhibée par des 1,3-oxazolidine-2-thiones ou des isothiocyanates issus de l'hydrolyse des glucosinolates. La solution thérapeutique adaptée à ce cas de figure est l'apport d'hormones thyroïdiennes.

D'une manière plus générale, les produits de dégradation des glucosinolates sont à l'origine de troubles physiologiques affectant d'autres organes (**Tableau 1**).⁷² En effet, les nitriles issus d'une dégradation enzymatique ont manifesté une toxicité qui engendre une diminution du poids de différents organes tels que le foie, le pancréas et surtout le rein.⁷³ En outre, chez les mammifères ou les volailles, une nourriture à base de colza riche en glucosinolates induit des anomalies au niveau du foie, des reins, des glandes surrénales et des implications néfastes sur la croissance et la reproduction.⁷⁴

⁶⁵ Tsao R., Reuber M., Johnson L., Coats J.R. *J. Agric. Entomol.*, **1996**, 13, 109-120.

⁶⁶ Wittstock U., Agerbirk N., Stauber E.J., Olsen C.E., Hippler M., Mitchel-Olds T., Gershenzon J., Vogel H. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, 101, 4859-4864.

⁶⁷ Ratzka A., Vogel H., Kliebenstein D.J., Mitchel-Olds T., Kroymann J. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2002**, 99, 11223-11228.

⁶⁸ Mueller C., Agerbirk N., Olsen C.E., Boeve J.L., Schaffner U. *J. Chem. Ecol.*, **2001**, 27, 2505-2516.

⁶⁹ Jones A.M.E., Winge P., Bones A., Cole R., Rossiter J.T. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, **2002**, 32, 275-284.

⁷⁰ Michajlovskij N., Sedlak J., Jusic M., Buzina R. *Endocrinol. Exp.*, **1969**, 3, 65-66.

⁷¹ Gueyrard D. *Thèse de Doctorat*, Université d'Orléans, 1999.

⁷² Stoewsand G.S. *Food. Chem. Toxicol.*, **1995**, 33, 537-539.

⁷³ Gould D.H., Gumbmann M.R., Daxenbichler M.E. *Food Cosmet. Toxicol.*, **1980**, 18, 619-620.

⁷⁴ Johns T., Kitts W.D., Newsome F., Towers G.H.N. *J. Ethnopharmacol.*, **1982**, 5, 149-150.

Tableau 1

Glucosinolate	Produit de dégradation	Animal	Dose (DL ₅₀) en mg/kg	Effet
Sinigrine	allyl isothiocyanate	rat	-	1
Gluconapine	1-cyano-3,4-epithiobutane	rat	109	2
Glucoibérine	3-méthylsulfinyl isothiocyanate	rat	90	2
Progoitrine	1-cyano-(2S)-2-hydroxybut-3-ène	rat	200	3
		souris	170	-
	1-cyano-(2S)-2-hydroxyepithiobutane	souris	178-240	-
	(5S)-5-vinyl-1,3-oxazolidine-2-thione	souris	1260-1415	-
Glucobrassicine	indol-3-ylcarbinol	rat	-	4

1 - hypertrophie de la thyroïde; 2 - morts embryonnaires ou diminution des poids fœtaux; 3 - lésions hépatiques, nécroses; 4 - cancer.

Initialement, l'intérêt pour les glucosinolates et leurs produits de dégradation a été abordé pour leurs effets anti-nutritionnelles et toxiques. Actuellement les études épidémiologiques permettent de fournir des preuves sur la réduction du risque de cancer par la consommation de légumes (crucifères). Mais les effets protecteurs sont souvent influencés par des variations génétiques individuelles notamment par la métabolisation et l'élimination des isothiocyanates.

La métabolisation des substances étrangères à un organisme et leur élimination se réalise par la transformation chimique en molécules plus hydrophiles pour une excrétion par voie urinaire ou biliaire. La transformation chimique comporte deux phases:

- ➡ phase I - création d'une fonction hydrophile dans la molécule, par une réaction d'oxydation catalysée par des oxydases
- ➡ phase II - conjugaison avec une seconde molécule plus hydrophile.

Généralement au cours de ces deux phases, les substances étrangères – toxiques ou non-perdent leur activité biologique. De nombreuses expériences menées sur le rat ont montré que l'activité des enzymes des phases I et II était augmentée à la suite d'une consommation de crucifères. La consommation régulière, en quantités raisonnables d'isothiocyanates provoque dans l'organisme un état d'«alerte permanente» et la production permanente des enzymes de phases I et II, qui aident à mieux désamorcer les activités toxiques des substances étrangères, (médicaments, toxines et substances cancérogènes). Sachant, que certaines parties de l'organisme des mammifères sont sensibles à l'action de facteurs carcinogènes, qui dérèglent le métabolisme et induisent le plus

souvent la formation de cellules cancéreuses, il semble évident que l'augmentation de l'activité des enzymes de détoxification par les isothiocyanates peut aider à prévenir le cancer.

Dans le nombre des isothiocyanates étudiés l'allylisothiocyanate (AITC), benzylisothiocyanate (BITC), phényléthylisothiocyanate (PEITC) et sulforaphane (SFN) ont été trouvés comme très efficaces contre différents types du cancer. Par exemple un essai clinique chez les fumeurs a montré que la consommation de 170 g par jour de cresson, qui est riche de PEITC, diminue l'activation d'un procarcinogène contenu dans le tabac.⁷⁵ Le PEITC s'est montré également efficace contre le cancer de la prostate⁷⁶ et du système central nerveux (glioblastoma).⁷⁷ Le BITC a montré une activité contre le cancer des poumons.⁷⁸ Le sulforaphane est un puissant inducteur des enzymes de phase II dans les cellules humaines,⁷⁹ et s'est montré efficace contre les cancers de la prostate, du poumon, du foie, de l'estomac, du côlon, de l'ovaire et du sein.^{80,81}

Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses prolifèrent rapidement et perdent la capacité de répondre aux signaux de l'apoptose (la mort programmée des cellules défectueuses). Les isothiocyanates sont capables d'inhiber la prolifération et induire l'apoptose dans un certain nombre de types de cellules cancéreuses.^{82,83}

L'inflammation favorise la prolifération cellulaire accélérée et inhibe l'apoptose, ce qui augmente le risque de développer un cancer.⁸⁴ Le SFN et le PEITC se sont montrés capables de diminuer l'effet inflammatoire.^{85,86}

Le système myrosinase-glucosinolate est un couple enzyme-substrat que nous avons cherché à mieux comprendre et développer. En effet, nous avons voulu continuer à œuvrer pour une connaissance détaillée du mécanisme moléculaire d'action, afin de tirer profit du potentiel moléculaire offert par les plantes contenant des glucosinolates. Également nous sommes intéressés aux glucosinolates pour leur propriété de molécules proactives notamment dans une perspective du traitement du cancer.

⁷⁵ Hecht S.S., Chung F.L., Richie J.P. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1995, 4(8), 877-884.

⁷⁶ Kim J.-H., Xu C., Keum Y.-S., Reddy B., Conney A., Kong A.-N.T. *Carcinogenesis*, **2006**, 27 (3), 475-482.

⁷⁷ Pham N.-A., Jacobberger J.W., Schimmer A.D., Cao P., Gronda M., Hedley D. W. *Mol.Cancer Ther.*, **2004**, 3(10), 1239-1248.

⁷⁸ Caine G.J., Lip G.Y.H. *Journal of Internal Medicine*, **2002**, 252, 577-578.

⁷⁹ Fimognari C., Hrelia P. *Mutat. Res.*, **2007**, 635, 90-104.

⁸⁰ Gaimet-Payraastre L. *Cancer Res.*, **2000**, 60, 1426-1433.

⁸¹ Toraskar M.P., Kulkarni V.M., Dhanashire S.T., Kadam V.J. *J. Pharm. Res.*, **2009**, 2, 1638-1641.

⁸² Nakamura Y., Miyoshi N. *Biofactors*, **2006**, 26, 123-134.

⁸³ Zhang Y., Yao S., Li J. *Proc. Nutr. Soc.*, **2006**, 65, 68-75.

⁸⁴ Steele V.E., Hawk E.T., Viner J.L., Lubet R.A. *Mutat. Res.*, **2003**, 523, 137-144.

⁸⁵ Heiss E., Herhaus C., Klimo K., Bartsch H., Gerhauser C. *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276, 32008-32015.

⁸⁶ Gerhauser C., Klimo K., Heiss E., Neumann I., Gamal-Eldeen A., Knauff J., Liu G.Y., Sitthimonchai S., Frank N. *Mutat. Res.*, **2003**, 523, 163-172.

Pour cela, nous avons travaillé selon deux axes principaux: la synthèse des analogues non hydrolysables de glucosinolates pour poursuivre une investigation en profondeur du mécanisme d'action de l'enzyme et aussi la synthèse des glucosinolates artificiels – substrats possibles de l'enzyme ainsi que de leurs produits de dégradation enzymatique – les isothiocyanates dans l'objectif d'utiliser ces glucosinolates pour le traitement contre le cancer. Nous allons aussi travailler sur la recherche de nouvelles méthodes pour la synthèse des glucosinolates, car les conditions oxydantes des méthodes actuelles présentent dans certains cas des limitations importantes.

Chapitre 2

ÉTUDE DU MÉCANISME D'ACTION DE LA MYROSINASE. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX ANALOGUES DE GLUCOSINOLATES: INHIBITEURS ET SUBSTRATS

2.1. INTRODUCTION – GLUCOSINOLATES MODIFIÉS

Une investigation poussée du mécanisme d'action de la myrosinase requiert de la part du chimiste de synthèse la mise à disposition d'un « arsenal » de molécules modifiées par rapport aux glucosinolates naturels. Confrontées à une myrosinase, ces molécules peuvent permettre d'évaluer les phénomènes de reconnaissance et d'inhibition de l'enzyme.

C'est donc dans cette perspective d'étude du site actif de l'enzyme que nous avons cherché à soumettre les glucosinolates à des modifications structurales localisées, offrant ainsi de nouveaux substrats et inhibiteurs à la myrosinase afin de déterminer l'importance relative de certaines zones dans le processus de reconnaissance.

2.1.1. MODIFICATIONS DE LA PARTIE HYDROPHILE: INHIBITEURS

2.1.1.1. Glycosinolates

L'étude de la spécificité du site actif de la myrosinase vis à vis de l'unité sucre du glucosinolate a nécessité l'élaboration de molécules modifiées. Des variations structurales ont été notamment étudiées au niveau de la copule osidique tout en conservant un aglycone constant. Les premières modifications ont été effectuées dès 1963 par Uchiyama, qui a préparé dans ce but la galactotropaeoline et la xylotropaeoline.⁸⁷ Plus tard les glucosinolates naturels - la glucotropaeoline et la glucobrassicine ont été choisies pour des modifications où l'unité D-gluco a été remplacée par des sucres de différentes séries. Une gamme de *glycotropaeolines* et *glycobrassicines* a été préparée.⁸⁸ (Schéma 13).

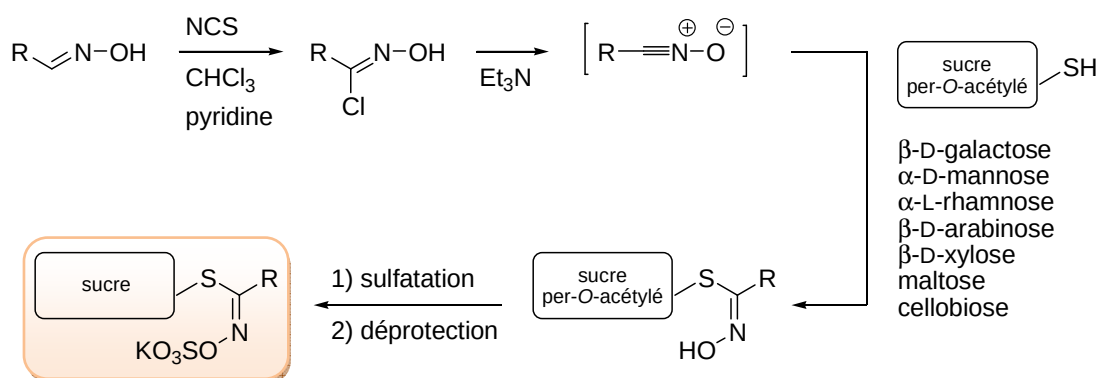


Schéma 13

⁸⁷ Uchiyama M. *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, **1963**, 37, 539-543.

⁸⁸ Gardrat C., Quinsac A., Joseph B., Rollin P. *Heterocycles*, **1993**, 35, 1015-1027.

Les résultats obtenus ont montré que l'activité de la myrosinase décroît de façon importante dès que la structure du glucose est légèrement modifiée. La galactobrassicine ainsi que la galactotropaeoline préparée par Uchiyama ont été reconnues et hydrolysées par la myrosinase. Par contre, aucune activité de l'enzyme n'a été observée sur la xylobrassicine contrairement au résultat annoncé par ce même auteur à propos de la xylotropaeoline.

2.1.1.2. Déoxyglucosinolates et 2-fluoro-2-déoxyglucotropaeoline

L'étude des inhibitions dues à la modification chimique d'un site oxygéné sur une unité osidique relève d'une démarche désormais considérée comme classique.^{89,90,91,92} il était donc logique de tenter de l'appliquer au cas particulier des glucosinolates. Ainsi, les différents dérivés déoxygénés de la glucotropaeoline et de la glucobrassicine ont été synthétisés^{93,94} (**Schéma 14**).

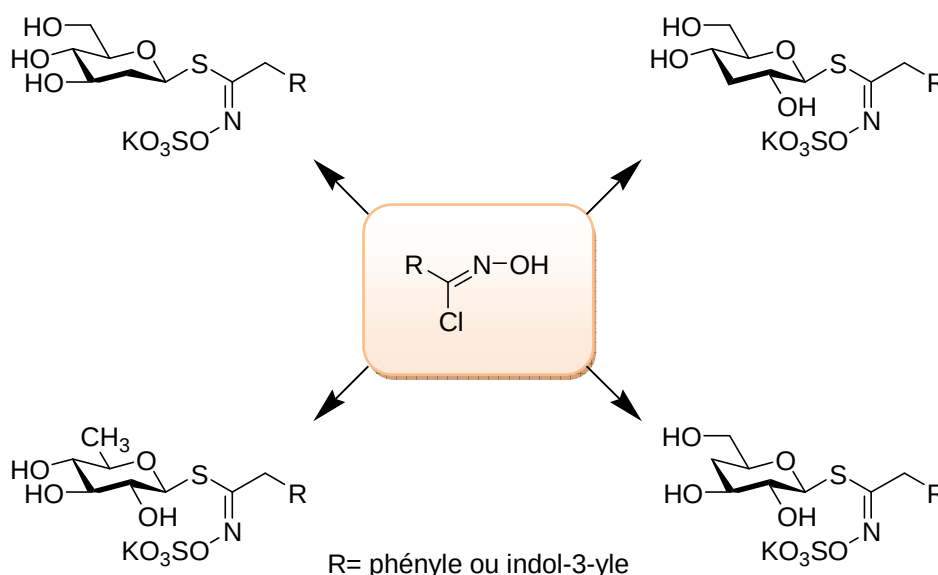


Schéma 14

Il a été démontré que l'activité de la myrosinase diminue en allant de l'analogue 6-déoxy au 2-déoxy.

Les 2-déoxy-2-fluoroglycosides se sont montrés fort utiles pour la détermination du mécanisme moléculaire d'action des O-glycosyl hydrolases grâce à l'intermédiaire glucosyl-enzyme qui

⁸⁹ Legler G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1990**, 48, 319-384.

⁹⁰ Lemieux R.U., Spohr U. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1994**, 50, 1-20.

⁹¹ Namchuk M.N., Withers S.G. *Biochemistry*, **1995**, 34, 16194-16202.

⁹² Hakamata W., Nishio T., Oku T., *Carbohydr. Res.*, **2000**, 324, 107-115.

⁹³ Streicher H., Latxague L., Wiemann T., Rollin P., Thiem J. *Carbohydr. Res.*, **1995**, 278, 257-270.

⁹⁴ Iori R., Rollin P., Streicher H., Thiem J., Palmieri S. *FEBS Lett.*, **1996**, 385, 87-90.

possède un temps de vie plus long.^{95,96,97,98} Il paraissait donc très intéressant de synthétiser la 2-déoxy-2-fluoroglucotropaeoline (**Schéma 15**).^{99,100}

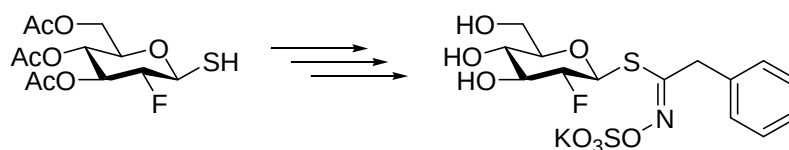


Schéma 15

La 2-déoxy-2-fluoroglucotropaeoline s'est montrée comme un inhibiteur très efficace de la myrosinase. Essentiellement, cet analogue a permis de visualiser l'intermédiaire covalent glucosyl-enzyme.

2.1.1.3. Carba-glucosinolates et 5-thioglucosinolates

Dans le cas du *carba*-glucosinolates, il s'agissait de remplacer l'oxygène endocyclique du pyranose par un groupement méthylène (**a**, **Schéma 16**). La *carba*-glucotropaeoline a été synthétisée à partir de 5-carba-DL-glucopyranose, selon la méthode de synthèse développée par Lefoix et *al.*¹⁰¹

Dans le cas de 5-thioglucosinolates l'oxygène endocyclique du pyranose a été remplacé par un atome du soufre (**b**, **Schéma 16**). Un des points essentiels résidait dans la synthèse du 5-thio-β-D-glucopyranose: cette séquence a été mise en œuvre à partir de 5-thio-D-glucose préparé selon la méthode de Driguez.¹⁰² Deux 5-thio-analogues de glucosinolates - la 5-thioglucotropaeoline et la 5-thioglucobrassicine – ont été synthétisés de cette manière.¹⁰³

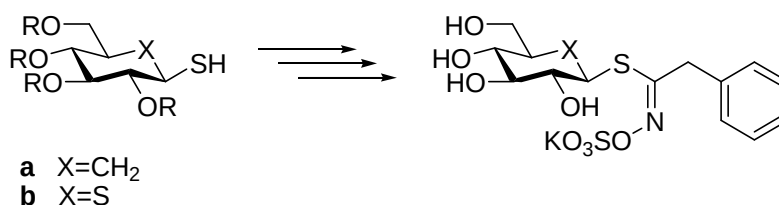


Schéma 16

⁹⁵ Withers S.G., Street I.P., Bird P., Dolphin D.H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7530-7531.

⁹⁶ McCarter J.D., Adam M.J., Withers S.G. *Biochem. J.*, **1992**, 286, 721-727.

⁹⁷ McCarter J.D., Adam M.J., Braun C., Namchuk M., Tull D., Withers S.G. *Carbohydr. Res.*, **1993**, 249, 77-90.

⁹⁸ Ziser L., Setyawati I., Withers S.G. *Carbohydr. Res.*, **1995**, 274, 137-153.

⁹⁹ Cottaz S., Rollin P., Driguez H. *Carbohydr. Res.*, **1997**, 298, 127-130.

¹⁰⁰ Cottaz S., Henrissat B., Driguez H. *Biochemistry*, **1996**, 35, 15256-15259.

¹⁰¹ Lefoix M., Tatibouët A., Cottaz S., Driguez H., Rollin P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2889-2890.

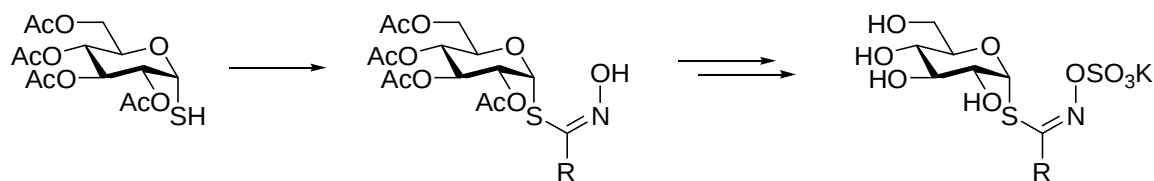
¹⁰² Driguez H., Henrissat B. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 5061-5062.

¹⁰³ Joseph B., Rollin P. *J. Carbohydr. Res.*, **1993**, 12, 719-729.

Selon les tests enzymatiques sur *carba*-glucotropaeoline, cet analogue a montré une bonne activité inhibitrice, similaire à celle de la 2-déoxy-2-fluoroglucotropaeoline.^{101,104} Par contre, les tests enzymatiques menés en présence de la 5-thioglucobrassicine n'ont montré aucune activité de l'enzyme sur ce substrat.¹⁰⁵

2.1.1.4. *Alpha*-glucosinolates

La synthèse des glucosinolates non naturels de configuration anomérique α a été aussi développée. La voie de synthèse adoptée est basée sur la synthèse classique des glucosinolates.¹⁰⁶ La seule modification consiste dans le remplacement du β -thiol par son anomère α (**Schéma 17**), dont la préparation a été effectuée selon la méthode mise au point par Driguez *et al.*¹⁰⁷ L'étape-clé d'addition de l' α -thioglucose sur les oxydes de nitrile est stéréospécifique et livre des thiohydroximates de configuration Z, comme l'a démontré une étude cristallographique par rayons X.¹⁰⁸ Ainsi, ce programme a permis de synthétiser en particulier les glucosinolates artificiels anomères de la glucotropaeoline, la gluconasturtiine et la glucobrassicine.



R= phényle, benzyle, 2-phényléthyle, (E)-styryle, indol-3-ylméthyle

Schéma 17

Aucune activité de l'enzyme n'a été observée sur les différents *alpha*-glucosinolates qui ont été soumis aux tests.¹⁰⁵

2.1.1.5. *Se*-glucosinolates et *C*-glucosinolates

A. Kjaer et T. Skrydstrup ont synthétisé la sélénoglucocapparine et la sélénoglucotropaeoline pour lesquelles l'atome de soufre est remplacé par un atome de sélénium (**Schéma 18**).¹⁰⁹

¹⁰⁴ Besle A., Brazzolotto X., Tatibouët A., Cerniauskaite D., Gallienne E., Rollin P., Burmeister W.P. *Acta Cryst.*, **2010**, F66, 152-155.

¹⁰⁵ Joseph B. *Thèse de Doctorat*, Université d'Orléans, **1993**.

¹⁰⁶ Blanc-Muesser, Driguez H., Joseph B., Viaud M.C., Rollin P. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3867-3868.

¹⁰⁷ Blanc-Muesser, Vigne L., Driguez H. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3869-3870.

¹⁰⁸ Durier V., Driguez H., Rollin P., Duee E., Buisson G., *Acta Cryst.*, **1992**, C48, 1791-1794.

¹⁰⁹ Kjaer A., Skrydstrup T. *Acta Chem. Scand.*, **1987**, 41, 29-33.

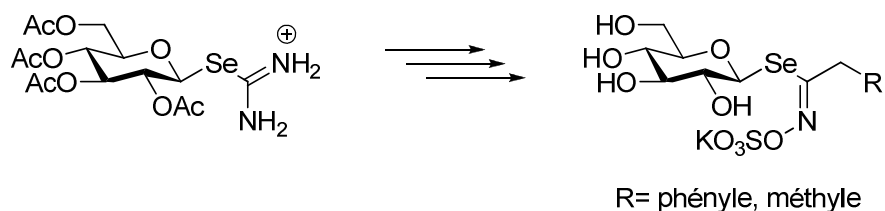


Schéma 18

La synthèse de la C-glucotropaeoline a été développée par D. Gueyrard *via* deux chemins différents (Schéma 19).¹¹⁰

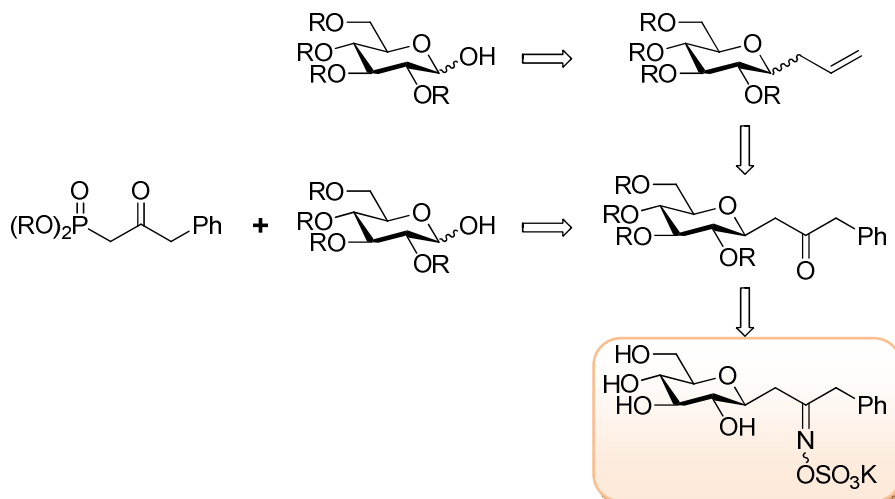


Schéma 19

Les analogues sélénés décrits par Kjaer ont subi l'hydrolyse enzymatique pour fournir les isosélénothiocyanates correspondants. Par contre, aucune activité de l'enzyme sur la C-glucotropaeoline n'a été observée.

2.1.2. Modifications de la partie anionique

Concernant la synthèse d'analogues de glucosinolates, un autre aspect d'étude consistait dans le remplacement de la charge de type sulfate par une autre entité anionique. Dans ce but un analogue portant un groupement phosphate sur la fonction thiohydroximate a été préparé (Schéma 20).¹¹¹

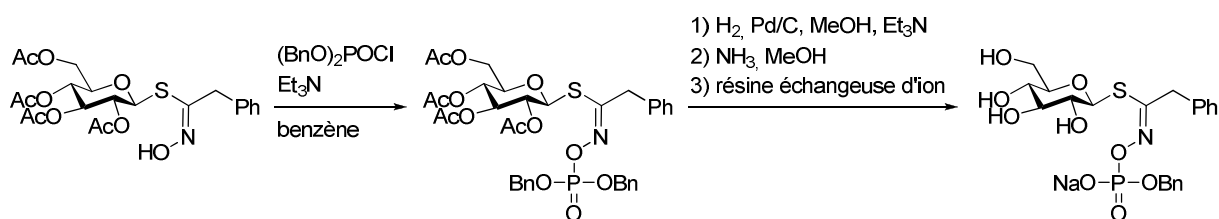


Schéma 20

¹¹⁰ Aucagne V., Gueyrard D., Tatibouët A., Quinsac A., Rollin P. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2647-2654.

¹¹¹ Lazar S., Rollin P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2173-2174.

Ce bioisostère monochargé a été reconnu et hydrolysé par la myrosinase.

B. Joseph a synthétisé des analogues des glucosinolates dont le groupement thiohydroximate est dans le cycle (**a**, **Schéma 21**),¹¹² ainsi que des thiohydrazonoates (**b**, **Schéma 21**).¹¹³

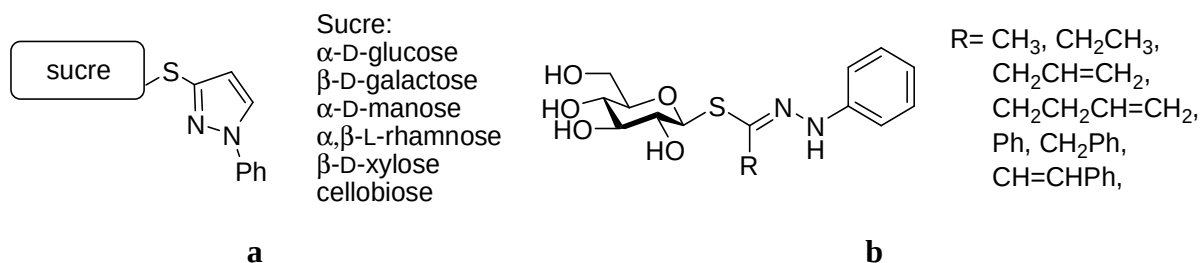


Schéma 21

Les tests enzymatiques menés en présence de produits **a** ont montré une diminution de l'activation de la myrosinase. L'activité de la myrosinase sur les composés **b** n'a pas été étudiée.

2.2. NOUVEAUX ANALOGUES DE GLUCOSINOLATES

Parmi l'ensemble des études portant sur les glucosinolates, un très faible nombre s'est concentré sur les glucosinolates dont la partie aglycone a été modifiée. La synthèse de ces nouveaux substrats non naturels pour la myrosinase pourrait offrir une meilleure compréhension de la reconnaissance ubiquitaire de la myrosinase.

Une étude antérieure a montré l'importance du « pont » méthylénique entre la fonction thiohydroximate et la chaîne latérale dans le mécanisme de reconnaissance par la myrosinase. Des glucosinolates artificiels sans rotule méthylène ont été préparés et testés. (**Schéma 35**).^{114,115}

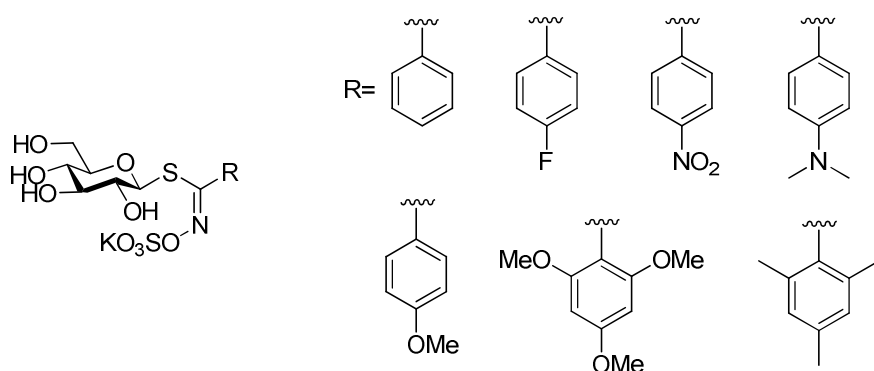


Schéma 22

¹¹² Joseph B., Rollin P. *J.Chem.Research (S)*, **1994**, 128-129.

¹¹³ Joseph B., Rollin P. *J. Carbohydr. Chem.*, **1993**, 12, 1127-1138.

¹¹⁴ Brochard L., Joseph B., Viaud M.C., Rollin P. *Synthetic Communications*, **1994**, 24, 1403-1414.

¹¹⁵ Cerniauskaite D., Gallienne E., Karciauskaite H., Farinha A.S.F., Rousseau J., Armand S., Tatibouët A., Sackus A., Rollin P. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 3302-3305.

Aucun de ces produits n'a été reconnu par la myrosinase ce qui laissait présager de l'importance de la rotule. Mais aucune étude n'avait été réalisée sur la modulation de la taille de l'aromatique ou hétéroaromatique que la myrosinase pouvait « accepter » comme substrat.

Par ailleurs, une étude plus récente, issue du laboratoire, concernant des analogues de glucosinolates comme inhibiteurs potentiels, avait porté sur le remplacement du glucose par une simple chaîne aliphatique. Dans ce but l'un des analogues de la glucotropaeoline portant une chaîne d'éthyle avait été préparé selon les conditions classiques de la synthèse des glucosinolates, en remplaçant le thioglucose par l'éthanethiol (**Schéma 23**).¹¹⁶

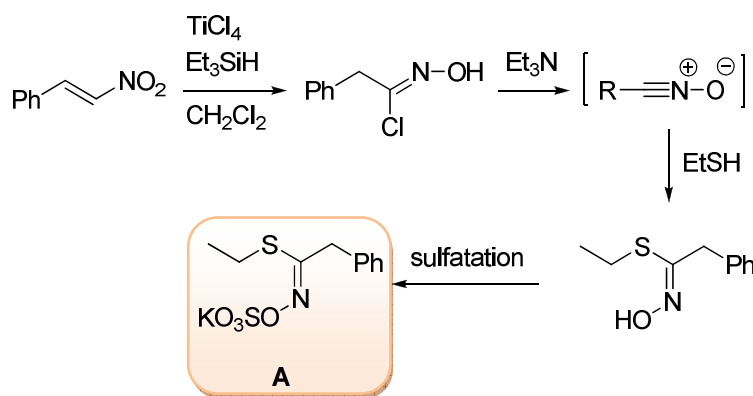


Schéma 23

Les composés simples comme l'analogue **A** se sont montrés parmi les inhibiteurs les plus puissants. Cet aspect nous a inspiré pour orienter un programme vers la synthèse d'une gamme d'analogues d'inhibiteurs et de substrats possédant des « aglycones » différents de type aromatique ou hétéroaromatiques, nous permettant non seulement de déterminer l'impact de l'hétérocycle sur les méthodes de synthèse de la fonction thiohydroximate, mais également sur l'inhibition de la myrosinase et que comme substrat de l'enzyme.

2.2.1. Analogues non hydrolysables – Inhibiteurs de la myrosinase

Nous avons entamé notre approche vers les dérivés simples. Ces composés éthylsulfanyles nous permettraient par rayon X d'observer le positionnement de la chaîne latérale aromatique dans le site actif de l'enzyme et aiderait à mieux comprendre le mécanisme moléculaire de la myrosinase et pourquoi pas améliorer l'inhibition.

¹¹⁶ Bourderioux A., Lefoix, M., Gueyraud, D., Tatibouët, A., Cottaz, S., Arzt, S., Burmeister, W., Rollin, P. *Org., Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1872-1879.

Dans ce but nous avons choisi de synthétiser dix analogues non saccharidiques de la glucotropaeoline en modulant la taille et l'orientation des cycles aromatiques hétéroaromatiques (**Schéma 24**).

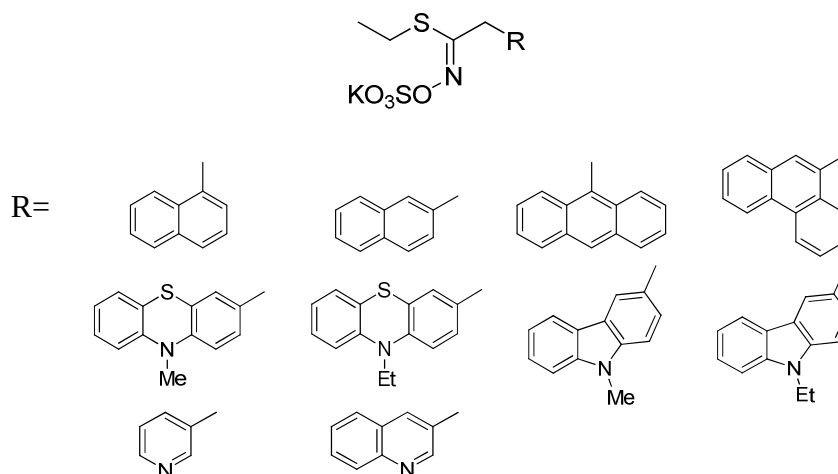


Schéma 24

La synthèse de glucosinolates a déjà fait par le passé l'objet d'un certain nombre de travaux. Elle a pour étape clé l'addition stéréospécifique d'un thiol sur un accepteur électrophile du type oxyde de nitrile¹⁰³ (**Schéma 25**).

Il existe plusieurs voies d'accès aux oxydes de nitrile, mais généralement ils sont préparés à partir de chlorures d'hydroximoyles par le truchement d'une α,γ -élimination de HCl à l'aide d'une base (**Schéma 25**).

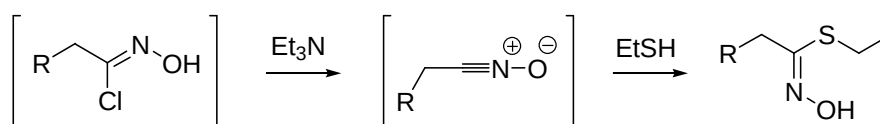


Schéma 25

A ce niveau de la synthèse, il existe aussi différentes méthodes pour la préparation des chlorures d'hydroximoyles: chloration directe de l'aldoxime par le chlore¹¹⁷ ou le *N*-chlorosuccinimide,¹¹⁸ transformation d'un dérivé nitré primaire en anion nitronate qui réagit *in situ* à basse température avec un chlorure de thionyle¹¹⁹ et un nouvel accès (développé par Kulkarni) à partir de précurseurs nitrovinyles par réaction avec tétrachlorure de titane en présence de triéthylsilane.¹²⁰

¹¹⁷ Benn M.H. *Can. J. Chem.*, **1964**, 42, 2393-2397.

¹¹⁸ Liu K.C., Schelton B.R., Howe R.K. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3916-3918.

¹¹⁹ Chevolleau S., Joseph B., Rollin P., Tulliez J. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1983**, 717-721.

¹²⁰ Kumaran G., Kulkarni G. H. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9099-9100.

Comme nous le voyons, il existe plusieurs méthodes d'accès à l'intermédiaire clé pour la synthèse chimique des glucosinolates. Pour notre part nous avons opté pour la dernière et il nous semble, la plus simple des méthodes - la réaction de *Kulkarni*, notamment à partir de dérivés aromatiques. Pour cela nous devons préparer les précurseurs nitrovinyliques.

La méthode générale et la plus largement utilisée pour la synthèse de dérivés de nitrovinyle est la réaction de Henry.^{121,122} Selon cette méthode, les dérivés de nitrovinyle sont obtenus par condensation de nitrométhane en présence d'une base avec un aldéhyde au reflux (**Schéma 26**). La spécificité de cette réaction est la prolongation de la chaîne carbonée par un atome de carbone.

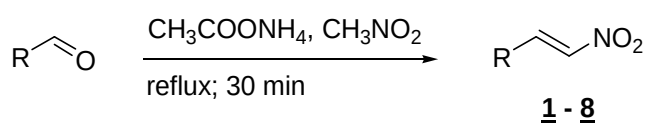
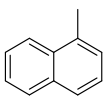
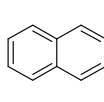
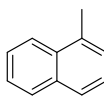
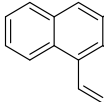
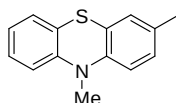
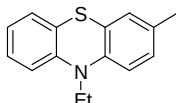
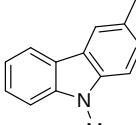
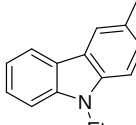


Schéma 26

Les nitrovinyles **1** à **8** ont été obtenus avec des bons rendements (**Tableau 2**). Il est à noter, que les aldéhydes utilisés dans cette réaction sont commerciaux, sauf les aldéhydes de la phénothiazine et du carbazole qui ont été préparés selon les conditions classiques.¹²³

Tableau 2

R=	 <u>1</u>	 <u>2</u>	 <u>3</u>	 <u>4</u>
Rendement	61%	72%	82%	97%
R=	 <u>5</u>	 <u>6</u>	 <u>7</u>	 <u>8</u>
Rendement	97%	95%	97%	96%

Pour obtenir les nitrovinyles de la pyridine **9** et de la quinoléine **10** nous avons dû modérer la température de la réaction et changer la base¹²⁴ (**Schéma 27**), car les conditions précédentes n'ont pas donné les nitrovinyles attendus.

¹²¹ Fujiwara A.N., Acton E.M., Goodman L. *J. Heterocyclic Chem.*, **1967**, 10, 126-127.

¹²² Luzzio F.A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 915-945.

¹²³ Kong X.X., Kulkarni A.P., Jenekhe S.A. *Macromolecules*, **2003**, 36, 8992-8999.

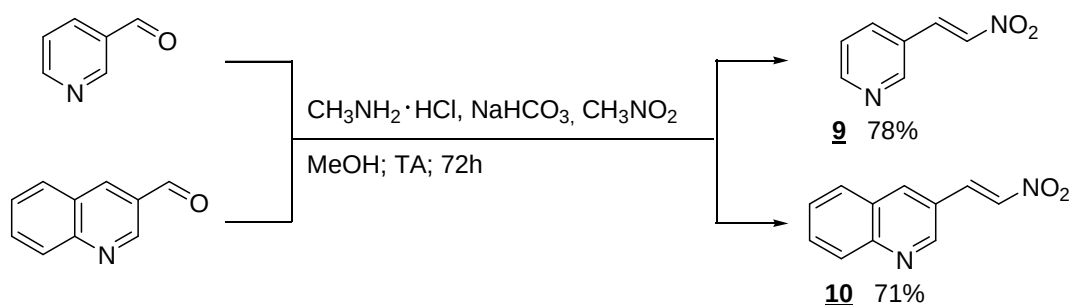


Schéma 27

Les chlorures d'hydroximoyles ont été préparés par la réaction du produit nitrovinyle avec le tétrachlorure de titane en présence de triéthylsilane dans le dichlorométhane anhydre et sous atmosphère inerte. Le triéthylsilane dans cette réaction joue un rôle très important de réducteur. Sans triéthylsilane le carbocation (**Schéma 28**) serait attaqué par un anion de chlore et on obtiendrait le chlorure d'(α -chloro) hydroximoyles.¹²⁵

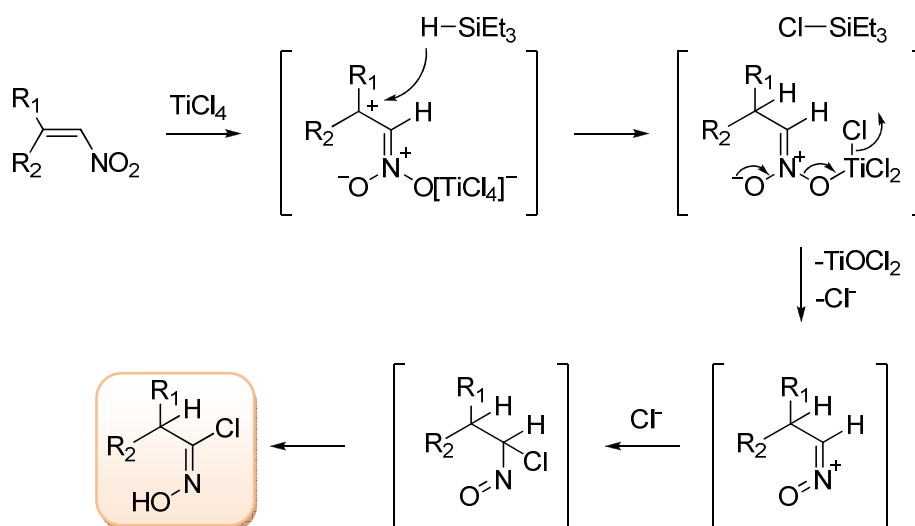


Schéma 28

Les chlorohydroximoyles sont très instables et sensibles à l'humidité. La formation du cycle par perte d'un HCl ou la dégradation de la molécule sont inévitables en contact avec le gel de silice.¹²⁶ Nous avons donc fait une neutralisation du reste de TiCl_4 avec de l'eau et une extraction rapide à 0°C . Le produit brut obtenu a été engagé sans purification dans la réaction avec l'éthanthiol pour fournir les thiohydroximates **11** à **17** (**Schéma 29**) avec des rendements acceptables (**Tableau 3**).

¹²⁴ Berestovitskaya V. M., Ishmaeva E. A., Litvinov I. A., Vasil'eva O. S., Vereshchagina Ya. A., Ostroglyadov E. S., Fattakhova G. R., Beskrovnyi D. V., Aleksandrova S. M. *Russian Journal of General Chemistry*, **2004**, 74, 1108-1114.

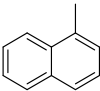
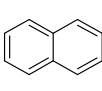
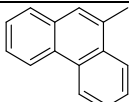
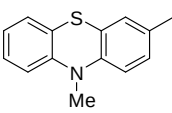
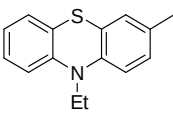
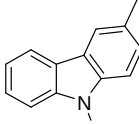
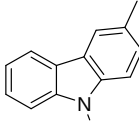
¹²⁵ Kumaran G., Kulkarni G. H. *J.Org.Chem*, **1997**, 62, 1516-1520.

¹²⁶ Kao K.-H., Yang C.-S., Liu J.-T., Lin W.-W., Fang H.-Y., Yao C.-F., Chen K. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13997-14014.



Schéma 29

Tableau 3

R=	 11	 12	 13	
Rendement (après deux étapes)	77%	56%	58%	
R=	 14	 15	 16	 17
Rendement (après deux étapes)	23%	40%	4%	26%

Nous supposons que les faibles rendements des dérivées de la phénothiazine (**14** et **15**) et du carbazole (**16**, **17**) pourraient être expliqués par une faible stabilité des chlorures d'hydroximoyle hétérocycliques, conjuguée à une forte réactivité du noyau hétéroaromatique. En outre, le nitrovinyle de méthylcarbazole **7** a montré une très faible solubilité dans les solvants organiques et le composé **16**, formé à partir de ce produit de départ, s'est révélé soluble uniquement dans le DMSO.

L'emploi des conditions de la réaction de *Kulkarni* et le couplage suivant avec un thiol ne permettent pas d'obtenir l'anthryl thiohydroximate. L'activité particulière de l'anthracène en position 10 et certains travaux sur l'halogénéation de molécules aromatiques dans les conditions acides en utilisant les acides de Lewis comme un catalyseur,^{127,128} nous laissent supposer la présence de réactions secondaires de chloration du noyau aromatique. La formation des thiohydroximates couplés à la pyridine et la quinoléine, n'a pas été obtenue quelles que soient les modifications de conditions utilisées.

Pour la synthèse de ces thiohydroximates récalcitrants nous avons décidé de passer par une autre voie classique de la formation du chlorure d'hydroximoyle : la chloration d'aldoxime par le *N*-chlorosuccinimide. Cette voie de synthèse nécessite la prolongation de la chaîne aldéhydique d'une

¹²⁷ Radner F. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3548- 3553.

¹²⁸ Radner F. *Acta Chemica Scandinavica*, **1989**, 43, 481-484.

unité méthylène. Pour cela les conditions de réaction de Wittig ont été appliquées,¹²⁹ les aldéhydes de l'anthracène et de la pyridine sont mis en réaction avec le chlorure de (méthoxyméthyl)triphénylphosphonium, en présence de *n*-BuLi pour donner les dérivés méthoxyvinyles **18** et **19**. La simple déprotection avec 2N HCl¹³⁰ nous a fourni l'anthrylacétaldéhyde **20** (Schéma 30).

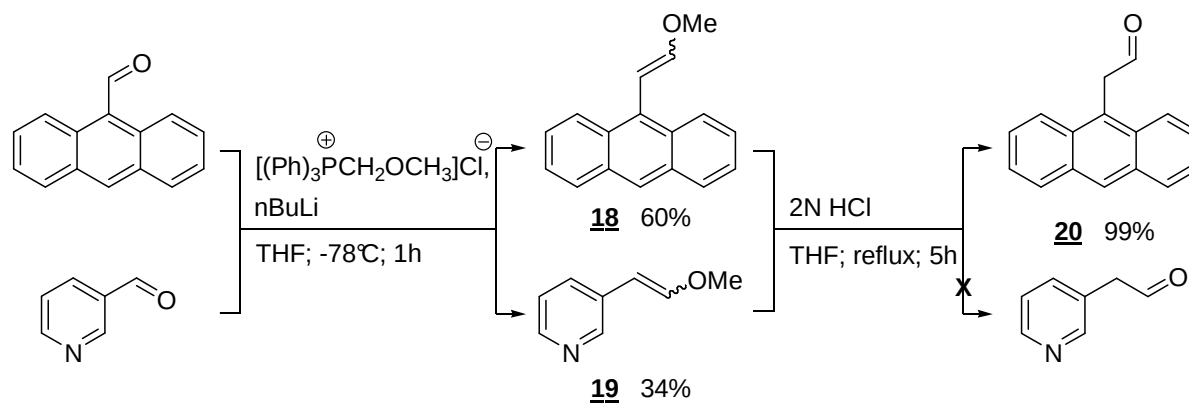


Schéma 30

Pour le dérivé de la pyridine, après un traitement basique, le produit de départ **19** a été récupéré. Les conditions classiques d'hydrolyse de l'éther de vinyle, ne conduit pas au dérivé aldéhydique espéré. Une tentative de déprotection de la 3-(méthoxyvinyle)pyridine avec le chlorotriméthylsilane et du NaI dans l'acétonitrile n'est guère plus efficace.

L'aldéhyde **20** à l'aide d'hydroxylamine dans éthanol au reflux¹³¹ a été transformé en aldoxime **21** avec un excellent rendement, malheureusement les essais de chloration de cet aldoxime et le couplage avec l'éthanethiol ont été à nouveau infructueux (Schéma 31).

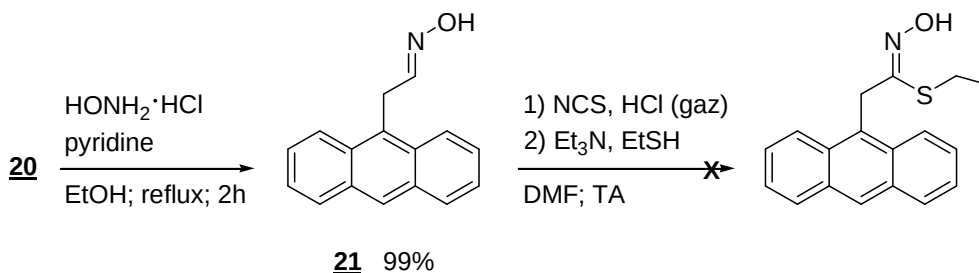


Schéma 31

Cette dernière tentative, nous a décidé à réaliser la synthèse de l'anthryl acétothiohydroximate avec un noyau anthracène ayant la position 10 modifiée par un groupement méthyle. Le 10-méthylanthryl carbaldéhyde a été transformé en composé nitrovinyle **22** en présence de

¹²⁹ Rosovsky A. Mota G.E., Wright J.E., Freisheim J.H., Heusner J.J., McCormac J.J., Queener S.F. *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 3103-3112.

¹³⁰ Poschalko A., Welzig S., Treu M., Nerdinger S., Mereiter K., Jordis U. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1513-1518.

¹³¹ Davidson N.E., Rutherford T.J., Botting N.P. *Carbohydrate Research*, **2001**, 330, 295-307.

nitrométhane et d'acétate d'ammonium, avec un bon rendement. L'emploi des conditions de la réaction de Kulkarni suivie du couplage avec l'éthanethiol ne nous a pas conduit au thiohydroximate désiré (**Schéma 32**).

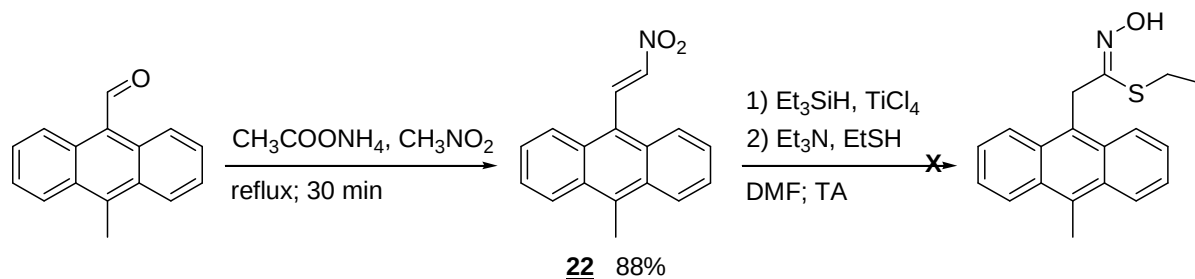


Schéma 32

La poursuite de la synthèse des analogues de glucosinolates consiste à introduire le groupement sulfate à l'aide du complexe pyridine·SO₃ (**Schéma 33**) suivi d'un échange de contre-ion entre le pyridinium et le potassium. Les *O*-sulfates des thiohydroximates **23** à **28** ont été obtenus avec des bons rendements sauf dans le cas des systèmes hétérocycliques (**Tableau 4**) où les rendements se sont révélés bien plus faibles.

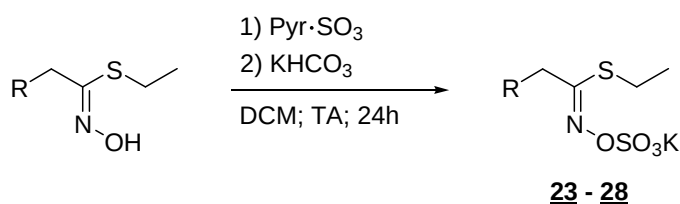


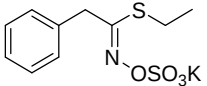
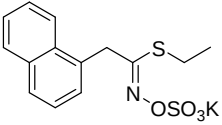
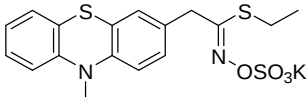
Schéma 33
Tableau 4

R=			
	23	24	25
Rendement	91%	89%	75%
R=			
	26	27	28
Rendement	35%	24%	55%

Les molécules ainsi préparées sont des analogues de glucosinolates, non hydrolysables et ont été pour une partie d'entre elles évaluées en test enzymatique. Les tests d'inhibition sur la myrosinase (*sinapis alba*) ont été effectués dans le laboratoire du Prof. S. Cottaz (CERMAV,

Grenoble). Les recherches préliminaires concernant les propriétés inhibitrices (détermination du pourcentage d'inhibition à une concentration de 1mM) ont été réalisées sur les produits **23** et **26**. Ces deux molécules ont montrées une inhibition de la myrosinase et comme on peut voir dans le **Tableau 5**, le composé **23** présente une meilleure activité inhibitrice que le produit standard **A** (**Schéma 23**) publié précédemment par A. Bourderioux et coll.¹¹⁶

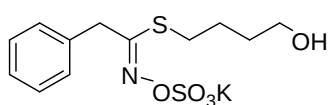
Tableau 5

Produit	Molécule	% d'Inhibition à 1mM	IC ₅₀ (mM)
A		67	0,6
23		77,3	n.d.*
26		44	n.d.*

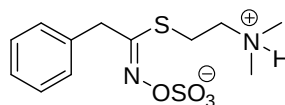
* n.d.: non déterminé.

Les autres analogues n'ont pas encore fait l'objet de tests d'inhibition de la myrosinase.

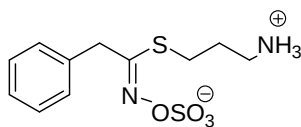
Dans l'objectif d'améliorer l'inhibition, la molécule **B** (**Schéma 34**) a été précédemment préparée par A. Bourderioux et a montré une meilleure inhibition par l'insertion d'une fonction alcool. Cette molécule a été en partie, une source d'inspiration pour des travaux réalisés en parallèle avec ceux que nous avons développés, par E. Gallienne. Des analogues de la glucotropaeoline **C**, **D** et **E** ont été préparés en remplaçant le sucre avec une chaîne ω -aminoalkyl afin de mimer de façon simple l'état de transition¹¹⁵ (**Schéma 34**).



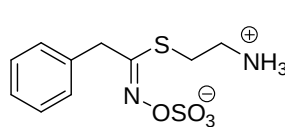
B, IC₅₀=0,2 mM



C, IC₅₀=3,32 μ M



D, IC₅₀ - n.d.



E, IC₅₀ - n.d.

Schéma 34

Les molécules **D** et **E** sont fortement instables, seule la molécule **C** a été suffisamment stable pour être testée. Les résultats se sont révélés fortement intéressants avec une inhibition de l'ordre du

micromolaire. Dans les précédents tests d'inhibition le dérivé naphthylméthylène a montré une efficacité plus importante que le dérivé benzyle **A**, ceci nous a conduit à envisager la préparation d'un analogue de la molécule **C** ayant un noyau naphthyl en lieu et place du noyau phényl, (**Schéma 35**) afin de bénéficier d'une meilleure inhibition.

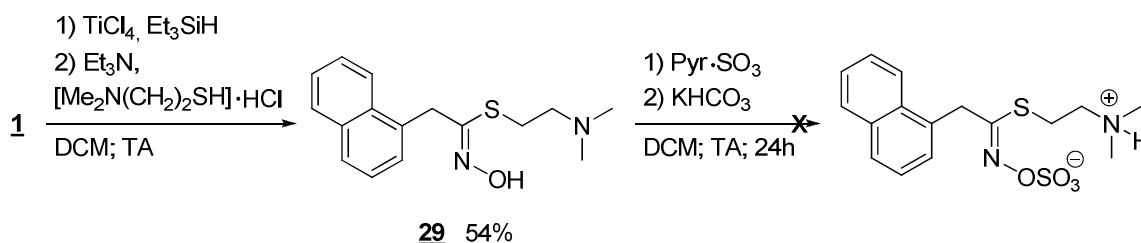


Schéma 35

Le thiohydroximate **29** a été synthétisé selon les conditions usuelles avec un rendement de 54% pour les deux étapes. La sulfatation dans les conditions classiques s'est montrée récalcitrante, et nous n'avons pas réussi à isoler le produit sulfaté.

2.2.2. Glucosinolates artificiels, substrats de la myrosinase

Dans cette seconde partie, nous avons choisi de tester l'importance et l'influence de la chaîne latérale sur l'action de la myrosinase.

Selon les conditions utilisées auparavant, à partir des dérivés nitrovinyles **1**, **2** et **4** à **8**, en passant par l'intermédiaire – chlorure d'hydroximoyl, nous avons préparé les thiohydroximates **30** à **36** (**Schéma 36**) correspondant avec des rendements acceptables pour les systèmes aromatiques simples (naphthyl et phénanthrényl). Pour les systèmes hétéroaromatiques, les rendements sont beaucoup plus faibles. (**Tableau 6**).

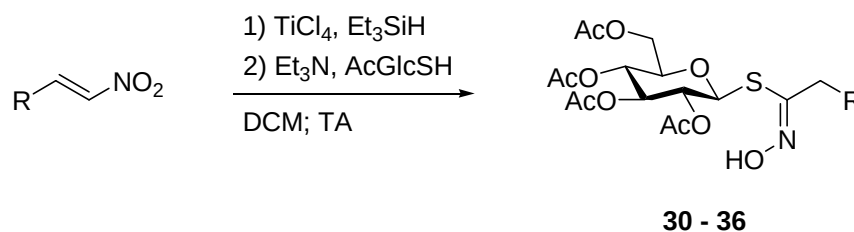
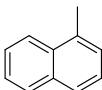
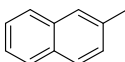
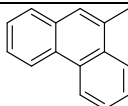
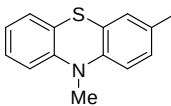
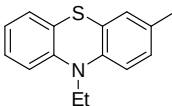
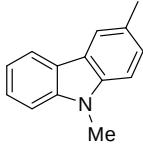
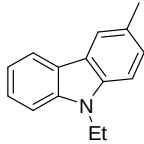


Schéma 36

Tableau 6

R=				
	<u>30</u>	<u>31</u>	<u>32</u>	
Rendement (après deux étapes)	67%	64%	42%	
R=				
	<u>33</u>	<u>34</u>	<u>35</u>	<u>36</u>
Rendement (après deux étapes)	24%	28%	7%	23%

Comme nous avons discuté auparavant, les petits rendements des dérivés de la phénothiazine (**33** et **34**) et du carbazole (**35** et **36**) peuvent trouver leur origine dans la faible stabilité des chlorures d'hydroximoyle intermédiaire. Par ailleurs, la très faible solubilité du nitrovinyle de méthylcarbazole **7** ajoute encore plus de difficulté à la réaction et explique le rendement très faible. D'ailleurs, le thiohydroximate **35** a montré aussi une très faible solubilité, même dans DMSO.

La transformation des thiohydroximates **30** à **34** et **36** aux thiohydroximates O-sulfatés **37** à **42** (**Tableau 7**) a été réalisée par un traitement avec la complexe pyridine·SO₃ suivi d'une hydrolyse en présence de KHCO₃ (**Schéma 37**). La sulfatation du dérivé **35** n'a pas été réalisée à cause de la faible quantité de produit obtenu.

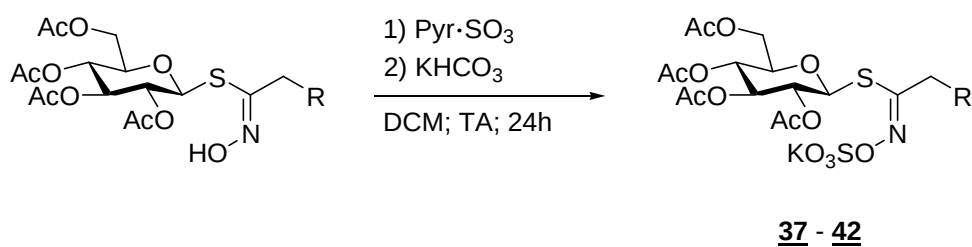
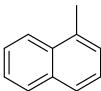
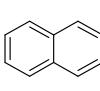
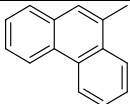
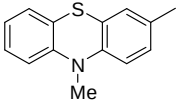
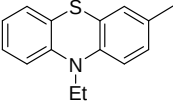
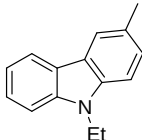


Schéma 37

Tableau 7

R=			
	<u>37</u>	<u>38</u>	<u>39</u>
Rendement	33%	59%	57%
R=			
	<u>40</u>	<u>41</u>	<u>42</u>
Rendement	41%	54%	76%

Les fonctions hydroxyles du D-glucopyranose sont libérées en utilisant les conditions classiques de désacétylation. Les analogues de glucosinolates peracétylés ont été désacétylés en présence du méthanolate de potassium dans méthanol (**Schéma 38**) pour fournir les glucosinolates **43** à **48** avec d'excellents rendements (**Tableau 8**).

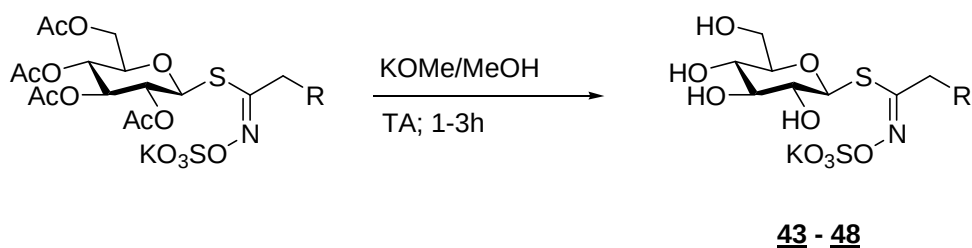
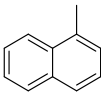
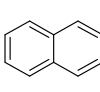
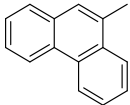
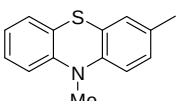
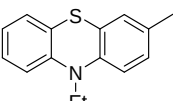
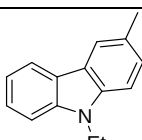


Schéma 38

Tableau 8

R=			
	<u>43</u>	<u>44</u>	<u>45</u>
Rendement	91%	99%	98%
R=			
	<u>46</u>	<u>47</u>	<u>48</u>
Rendement	87%	99%	99%

Les analogues de substrats de glucosinolate précédemment préparés sont actuellement en cours de test (S. Armand, CERMAV, Université Joseph Fourier). Les résultats préliminaires ont montré une absence de réactivité pour le glucosinolate **46** tandis que le composé **44** est substrat de la myrosinase et conduit à une transformation 2 fois plus rapide que la sinigrine.

Nous avons voulu de notre côté, tester la réactivité de la myrosinase en utilisant une méthode développée au laboratoire. La méthode pour tester la reconnaissance des glucosinolates par la myrosinase a été mise au point au laboratoire par C. Moine. Selon cette méthode l'hydrolyse des glucosinolates s'effectue en milieu biphasique, car contrairement aux glucosinolates, la majorité de leurs produits de dégradation - isothiocyanates ne sont pas solubles dans l'eau, comme les glucosinolates eux-mêmes ne sont pas solubles dans les solvants organiques. Pour maintenir à un pH neutre la phase aqueuse, un tampon phosphate K_2HPO_4/KH_2PO_4 est utilisé.

Les isothiocyanates sont des électrophiles souvent très réactifs. Cette réactivité est modulable lorsque celui-ci est ancré en position de type benzylique comme c'est le cas avec la glucobrassicine, où l'indol-3-ylisothiocyanate n'a jamais pu être isolé. Pour cette raison nous nous sommes décidés à piéger l'isothiocyanate avec un nucléophile puissant - l'éthanethiol et de cette façon former un dithiocarbamate beaucoup plus stable. Cette méthode nous permet d'envisager de détecter directement l'action de la myrosinase par la formation de l'isothiocyanate.

Pour effectuer un test de la reconnaissance nous avons choisi le glucosinolate **48**, qui a été solubilisé dans le mélange tampon phosphate/eau (1:2) et ensuite ajouté au mélange du dichlorométhane, triéthylamine et éthanethiol. Après une injection de la myrosinase au milieu réactionnel, la réaction aboutit à la formation d'un seul produit au bout de 30 minutes. L'analyse RMN du produit brut a confirmé la formation des deux rotamères (**A** et **B**, Schéma 39) du dithiocarbamate.

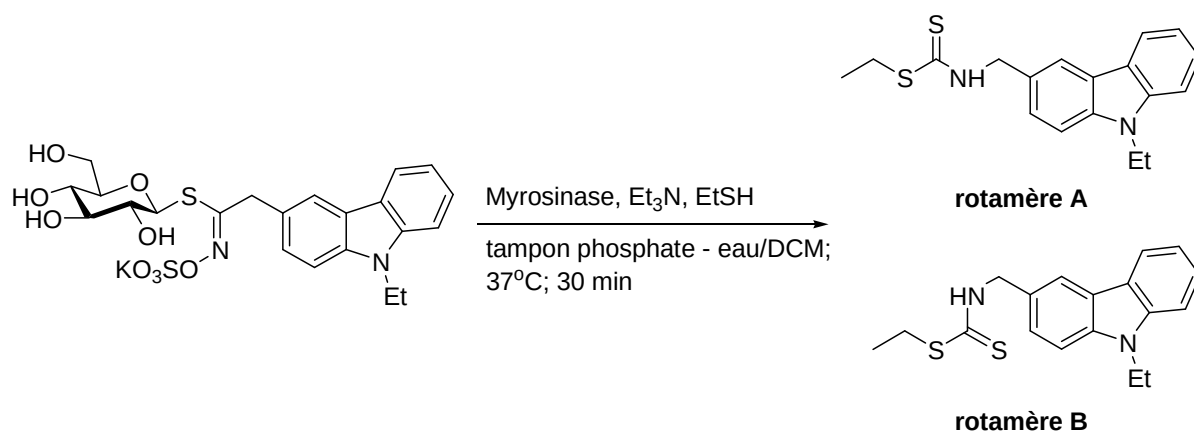


Schéma 39

Considérant le temps de réaction relativement court, il paraissait intéressant d'observer la cinétique de la réaction. L'hydrolyse enzymatique a été menée dans une cuve par application des conditions décrites ci-dessus. L'enregistrement de l'évolution de l'hydrolyse enzymatique a été suivi *in situ* par une spectrophotométrie UV, par la mesure de l'augmentation de la concentration d'isothiocyanate ($\lambda=335$ nm) dans une phase organique.

Comme nous pouvons voir de spectre cinétique (**Schéma 40**), les résultats sont différents de ceux obtenus auparavant (**Schéma 39**). Une absence d'agitation, la petite surface de contact des phases et la température modérée (à 25°C) diminue la diffusion et ainsi augmente le temps de la réaction de 30 min à 3h.

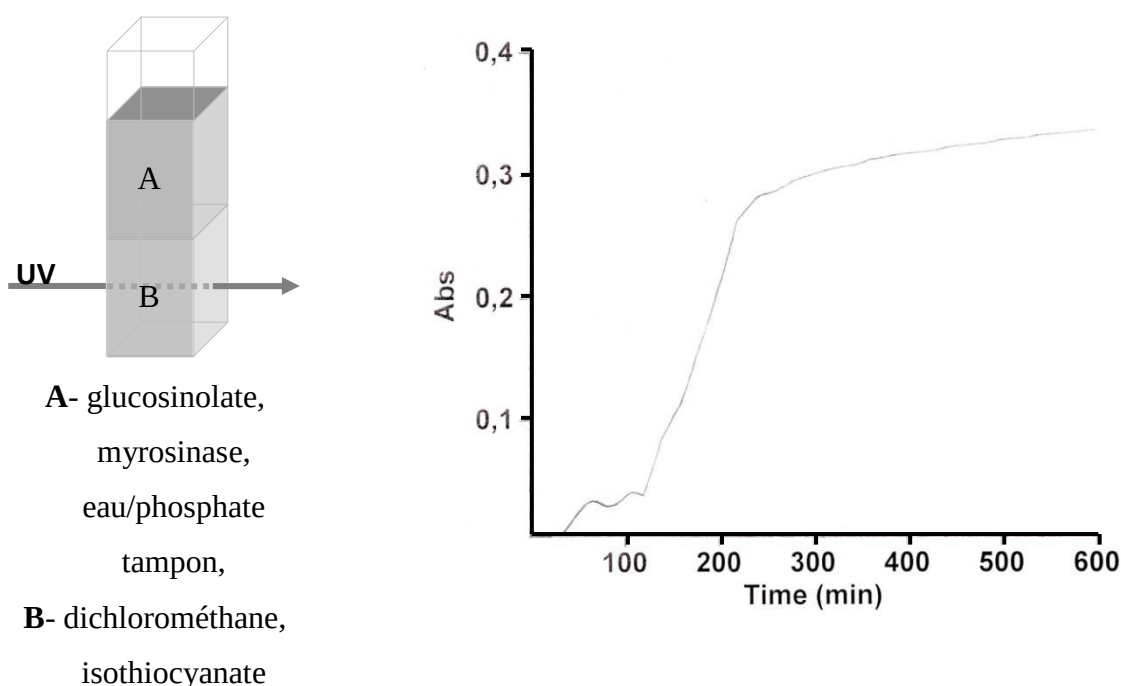


Schéma 40

2.3. ISOTHIOCYANATES – PRODUITS DE DÉGRADATION DES GLUCOSINOLATES. SYNTHÈSE ET ACTIVITÉ BIOLOGIQUE.

Tous les isothiocyanates sont caractérisés par le groupement $-N=C=S$, dont le carbone central est souvent très électrophile. L'activité biologique des isothiocyanates, ainsi que leurs effets toxiques (Chapitre 1.6), sont apportés par la réaction de cet atome de carbone électrophile avec certains nucléophiles au sein des cellules. En revanche, les glucosinolates ne sont pas électrophiles et il n'existe aucune preuve évidente, que les glucosinolates intacts aient une activité anticancéreuse ou toxique. La réactivité du groupement $-N=C=S$ participe à la métabolisation des isothiocyanates. Ceux-ci sont métabolisés *in vivo* principalement par la voie de l'acide mercapturique (**Schéma 41**).

Le groupement -N=C=S réagit avec la fonction thiol du glutathion spontanément, mais pour l'efficacité de la réaction les transférases de glutathion sont nécessaires.¹³² Le conjugué obtenu subit encore quelques modifications enzymatiques de la partie peptidique pour former de façon séquentielle les conjugués cystéinyglycine-, cystéine- et *N*-acétylcystéine, lequel est finalement excrété avec l'urine.¹³³

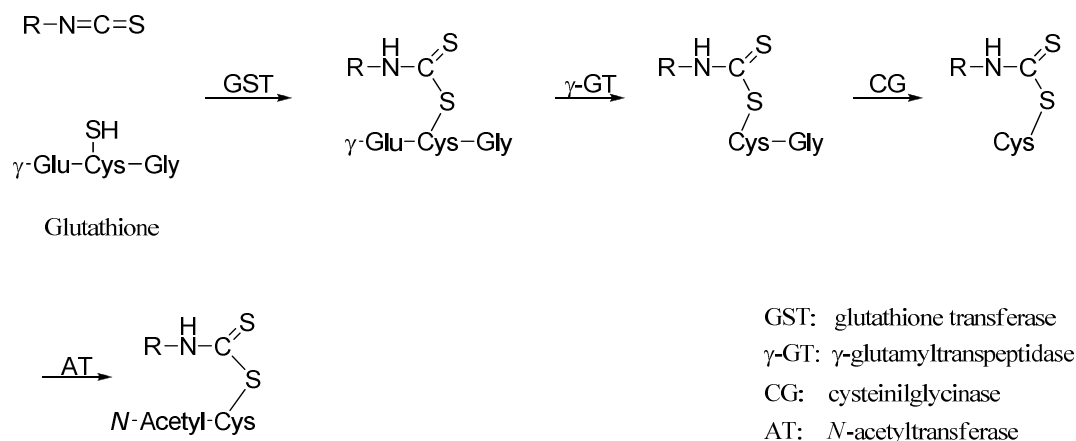


Schéma 41

Les preuves de la capacité de la myrosinase à reconnaître et hydrolyser des glucosinolates avec une partie hydrophobe encombrante ont été obtenues précédemment (voir Chapitre 2.4), ceci nous a encouragé à synthétiser les isothiocyanates, ainsi que leurs produits conjugués du métabolisme correspondant aux glucosinolates préparés auparavant.

Selon la littérature les isothiocyanates peuvent être synthétisés à partir d'azide¹³⁴, d'une amine primaire^{135,136,137} ou par substitution nucléophile avec un sel de thiocyanate (tel le thiocyanate d'ammonium)¹³⁸ (Schéma 42):

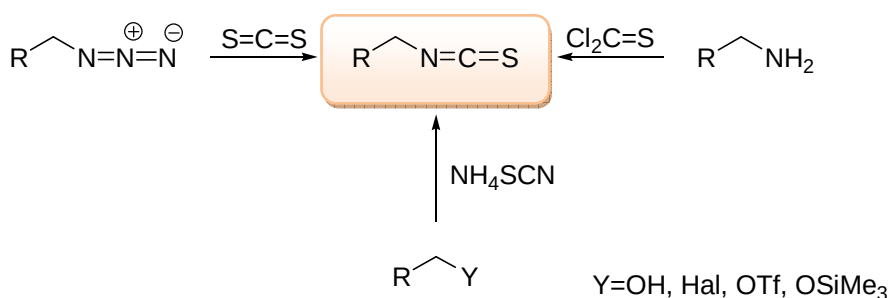


Schéma 42

¹³² Zhang Y., Kolm R.H., Mannervik B., Talalay P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1995**, 206, 160-167.

¹³³ Zhang Y. *Mutation Research*, **2004**, 555, 173-190.

¹³⁴ Chu C., Ramamurthy A., Makriyannis A., Thius M. A. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 55-61.

¹³⁵ Li G., Tajima H., Ohtani T. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4539-4540.

¹³⁶ Jimenez Blanco J. L., Sylla B., Ortiz Mellet C., Garcia Fernandez J. M. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4547-4550.

¹³⁷ Molina P., Alajarin M., Arques A. *Synthesis*, **1982**, 596-597.

¹³⁸ Iranpoor N., Firouzabadi H., Akhlaghinia B., Azadi R. *Synthesis*, **2004**, 92-96.

Nous avons décidé de synthétiser les isothiocyanates par la voie de l'azide. Comme précurseurs nous avons choisi les mêmes aldéhydes nécessaires à la synthèse des glucosinolates. La réduction (**Schéma 43**) des aldéhydes permet d'obtenir les alcools correspondants avec de très bons rendements (**Tableau 9**).

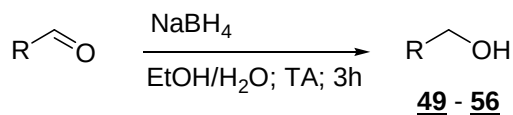
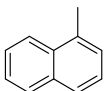
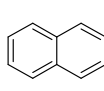
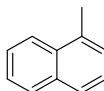
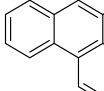
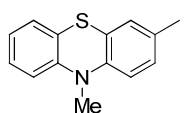
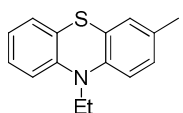
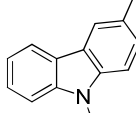
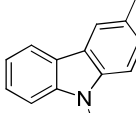


Schéma 43

Tableau 9

R=				
	49	50	51	52
Rendement	95%	99%	90%	94%
R=				
	53	54	55	56
Rendement	84%	94%	95%	95%

Les résultats des essais de formation de l'azide se sont avérés plus difficile à maîtriser (**Schéma 44**).

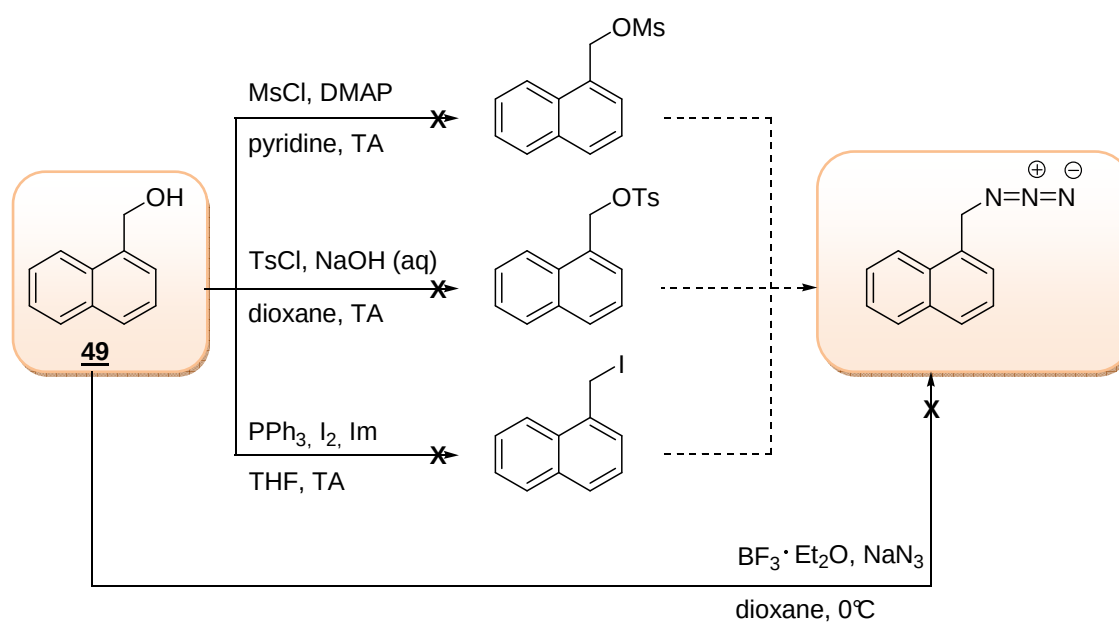


Schéma 44

En première approche nous avons choisi d'activer l'alcool avec le groupement mésyle (**Schéma 44**), mais le produit attendu n'a pu être isolé. Une alternative par réaction avec le chlorure de *p*-toluènesulfonyl n'a pas permis d'isoler le produit tosylé; nous n'avons observé que de la dégradation. L'activation par iodation de l'alcool primaire en utilisant les conditions de Garregg était une alternative intéressante car ces conditions ne sont pas trop agressives, mais cette transformation n'a pas donné de résultat. Une option supplémentaire a été l'activation en milieu acide de l'alcool avec un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), ceci permettant de former l'azide, mais après 10 min de réaction, le produit se décompose complètement.

Comme les essais de synthèse de l'azide n'ont pas donné de résultats positifs, nous avons décidé de passer par la voie de l'amine pour obtenir l'isothiocyanate désiré. En appliquant les conditions de la réaction de Mitsunobu (**Schéma 45**) (en utilisant la triphénylphosphine, le DEAD et du phthalimide) nous avons obtenu le produit **57**, de manière très efficace.

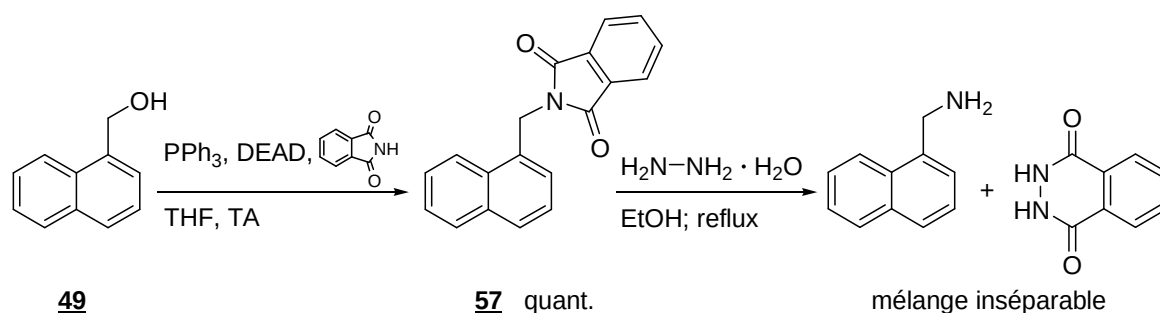


Schéma 45

L'hydrazinolysé donne un mélange inséparable par chromatographie de deux produits. La tentative de recristallisation pour séparer deux produits n'apporte aucune solution tangible.

Nous avons alors essayé l'amination réductrice (**Schéma 46**) à l'aide du cyanoborohydrure de lithium et d'acétate d'ammonium en milieu acide¹³⁹, mais l'amine attendue ne s'est pas formée.

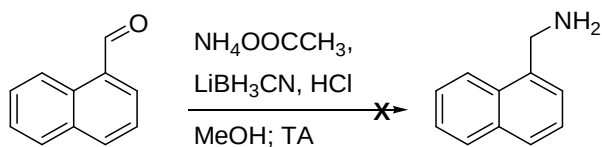


Schéma 46

Finalement le travail d'une équipe iranienne¹⁴⁰ nous a encouragé à reprendre la formation d'un azide par un nouveau protocole (**Schéma 47**) que nous avons testé sur le dérivé anthryle.

¹³⁹ Borch R.F., Bernstein M.D., Dupont Durst H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2897-2904.

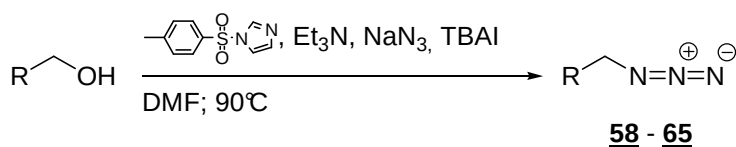
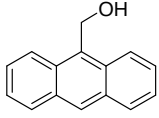
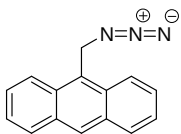


Schéma 47

Pour commencer nous avons préparé le tosylimidazole à partir du chlorure de tosylo et d'imidazole.¹⁴⁰ L'alcool primaire (anthrylméthanol, **51**) est mis en réaction dans les conditions décrites et transformé en azide **60** avec un rendement de 25%. Le rendement étant faible et la conversion d'alcool à l'azide incomplète, nous avons changé le temps ou/et la température de la réaction. Selon les résultats obtenus (**Tableau 10**), le temps optimal de la réaction est 48 heures et la température portée à 90°C.

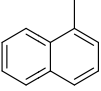
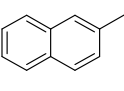
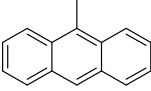
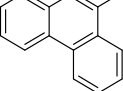
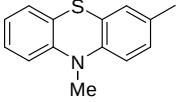
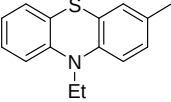
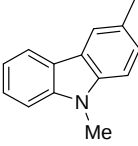
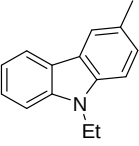
Tableau 10

Produit de départ	Temps, h	Température, °C	Rendement, %	Produit d'arrivé
 51	24	90	25	 60
	48	90	42	
	48	60	21	
	72	90	37	

Mettant à profit ces résultats, une gamme d'azides selon ces nouvelles conditions a été préparée (**Tableau 11**). La structure des produits a été confirmée par RMN et notamment par IR où la bande d'absorption est caractéristique dans l'intervalle allant de 2250 à 2080 (asymétrique) et de 1350 à 1180 (symétrique).

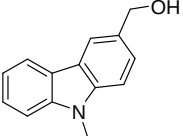
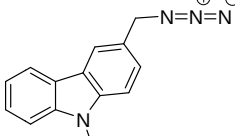
¹⁴⁰ Rad M. N. S., Behrouz S., Khalafi-Nezhad A. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3445-3449.

Tableau 11

R=				
	58	59	60	61
Rendement	90%	79%	42%	63%
IR de $\text{—N=N=N}^{\oplus}\text{N}^{\ominus}$, cm^{-1}	as - 2009 sy - 1215	as - 2127 sy - 1329	as - 2095 sy - 1226	as - 2068 sy - 1232
R=				
	62	63	64	65
Rendement	77%	76%	38%	29%
IR de $\text{—N=N=N}^{\oplus}\text{N}^{\ominus}$, cm^{-1}	as - 2098 sy - 1214	as - 2099 sy - 1214	as - 2104 sy - 1244	as - 2098 sy - 1244

Le rendement faible du produit **64** nous a poussé à essayer encore une fois de changer le temps de la réaction, mais les résultats présentés dans le **Tableau 12**, montrent que le temps optimal de la réaction précédemment déterminé est resté le meilleur.

Tableau 12

Produit de départ	Temps, h	Température, °C	Rendement, %	Produit d'arrivé
 55	24	90	22	 64
	48	90	38	
	72	90	25	

► Il est à noter, que même après 72 heures de réaction, la conversion des alcools en azides en utilisant ces conditions reste toujours incomplète.

Les isothiocyanates **66** à **73** ont été synthétisés en utilisant les conditions classiques avec la triphénylphosphine et le disulfure de carbone (**Schéma 47**). Les rendements obtenus sont présentés dans le **Tableau 13**.

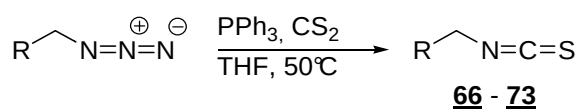
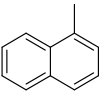
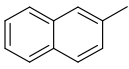
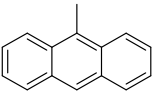
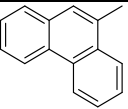
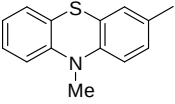
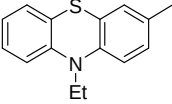
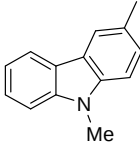
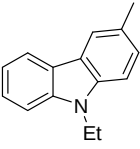


Schéma 47

Tableau 13

R=				
	66	67	68	69
Rendement	93%	97%	66%	88%
IR de —N=C=S , cm^{-1}	2168, 2094	2166, 2094	2152, 2077	2139, 2104
R=				
	70	71	72	73
Rendement	77%	84%	73%	76%
IR de —N=C=S , cm^{-1}	2156, 2080	2163, 2078	2128, 2048	2132, 2055

Les isothiocyanates ont été obtenus avec d'excellents rendements. Ces isothiocyanates sont des molécules stables, sauf pour ceux issus du carbazole **72** et **73**, qui ont montré une faible stabilité envers l'acidité du gel de silice. La purification de ces deux produits nécessite l'utilisation de la triéthylamine dans l'éluant.

Pour confirmation de la structure des produits obtenus, la spectroscopie infrarouge a été une méthode efficace, car le groupement —N=C=S donne un signal caractéristique, dans l'intervalle allant de 2150 à 2050, sous une forme d'un doublet (résonance de Fermi)¹⁴¹ (**Tableau 13**).

Les dithiocarbamates **74** à **81** sont préparés directement à partir de l'azide, de la même façon que les isothiocyanates précédents, en ajoutant 1 équivalent de *N*-acétylcystéine comme nucléophile (**Schéma 48**). Les rendements sont montrés dans le **Tableau 14**.

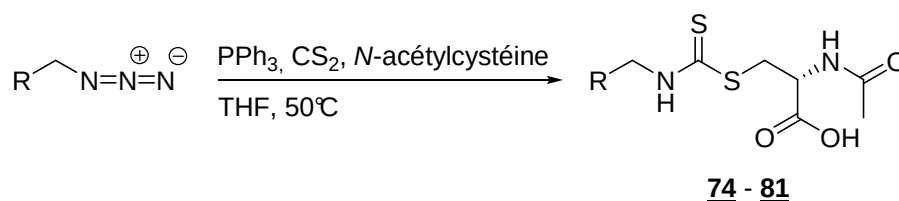
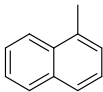
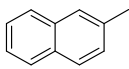
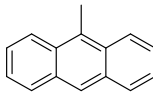
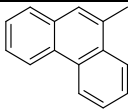
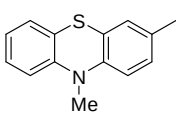
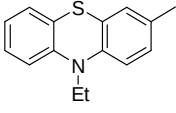
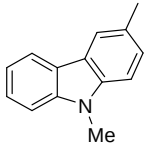
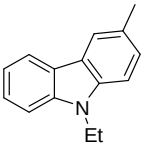


Schéma 48

¹⁴¹ Pretsch E., Clerc T., Seibl J., Simon W. *Tables of Spectral data for Structure Determination of Organic Compounds* 2nd Edition, Bielman K., Springer-Verlag, Berlin 1989, 180.

Tableau 14

R=				
	74	75	76	77
Rendement	99%	93%	88%	62%
R=				
	78	79	80	81
Rendement	94%	83%	98%	90%

Les dithiocarbamates ont été obtenus avec d'excellents rendements. Les rendements de thioadduits (**Tableau 14**) sont majoritairement supérieurs à ceux des isothiocyanates (**Tableau 13**), ceci pouvant être expliqués par la stabilité moindre des isothiocyanates.

➡ Une nouvelle méthode d'approche nous a permis de synthétiser des azides à partir d'alcools benzyliques, qui ont été particulièrement résistant aux transformations classiques pour la préparation de la fonction azide.

➡ Nous avons ainsi préparé une bibliothèque d'isothiocyanates et de leurs thioadduits à partir d'aldéhydes correspondant en trois étapes avec des rendements tout à fait satisfaisants.

Les isothiocyanates et leurs thioadduits ont été testés contre *plasmodium falciparum* le parasite induisant le paludisme. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 15**.

Le paludisme, aussi appelé malaria, est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques anophèles. Le parasite infecte les cellules hépatiques de la victime puis circule dans le sang, en colonisant les hématies et en les détruisant.

Le paludisme demeure l'une des maladies les plus importantes du monde tropical. Avec 200 à 450 millions de cas d'infection par an dans le monde, elle cause jusqu'à 2,7 millions de décès. La maladie demeure endémique dans plus de 100 pays tropicaux en développement. Il est essentiel de la maîtriser pour améliorer la santé d'un point de vue global. Compte tenu de l'apparition généralisée de souches résistantes de *Plasmodium*, de gros efforts sont déployés pour trouver des

Tableau 15

* n.a.: non actif.

¹⁴² Muriuki J. *Unasyuva*, **2006**, 224, 24-25.

Tableau 16

Antipaludiques largement utilisés	IC ₅₀ Palu
	rang, μ M
sulfadoxine-pyriméthamine (SP)	10
quinine (QN)	0,1
chloroquine (CQ)	0,1
mefloquine (MQ)	0,01
amodiaquine (AMQ)	0,01
piperaquine (PQ)	0,01
dihydroartémisinine (DHA)	0,001

Les dithiocarbamates, comme nous aurions pu l'attendre, ne sont pas actifs contre le parasite, à l'exception du thioadduit **74**.

En conclusion, nous avons atteint une partie des objectifs initialement fixés dans cette partie.

Dans un premier temps, selon les conditions classiques, nous avons réussi à préparer des analogues de glucosinolates – inhibiteurs potentiels de la myrosinase en remplaçant le thioglucose par une simple chaîne aliphatique. Ces travaux ont ainsi permis la synthèse de deux produits qui ont montré des inhibitions de la myrosinase à de hauteur de 44% et 77,3% pour une concentration de 1mM ce qui est comparable aux inhibiteurs précédemment réalisé au laboratoire.

Dans un second temps, nous avons synthétisé une gamme des glucosinolates non-naturels avec des chaînes latérales de différentes proportions afin d'en apprécier l'importance dans le phénomène de reconnaissance. Un glucosinolate hétéroaromatique soumis en test avec la myrosinase, a été reconnu et hydrolysé par l'enzyme avec une certaine efficacité. Cela nous montre que les proportions de la chaîne latérale n'ont pas d'importance significative dans le mécanisme de reconnaissance par la myrosinase : dans le mécanisme d'hydrolyse et le réarrangement de Lossen.

Enfin, dans le but d'étudier leur activité biologique, nous avons synthétisé des produits principaux de la dégradation enzymatique - des isothiocyanates et leurs thioadduits correspondants au glucosinolates obtenus auparavant. Les tests contre *Plasmodium*, le parasite causant le paludisme, ont montré une activité antipaludique du même rang qu'un des médicaments actuellement très largement utilisées. Les thioadduits n'ont pas montré d'activité significative, ce qui pouvait être attendu car ceux-ci sont proches des molécules de détoxifications.

Chapitre 3

SYNTHÈSE DES GLUCOSINOLATES. NOUVELLES MÉTHODES DE LA FORMATION DE FONCTION THIOHYDROXIMATE

3.1. INTRODUCTION

L'intérêt des glucosinolates est dans leur caractère de proactifs qui par leur structure sont les précurseurs de molécules bioactives – les isothiocyanates, ce qui augmente considérablement l'intérêt des ces molécules naturelles. Les tentatives de synthèses de nouveaux glucosinolates naturels et non-naturels ont montré cependant une certaine inefficacité des méthodes classiques notamment pour certaines molécules hétéroaromatiques. De plus, la quantité restreinte de recherches effectuées sur ce sujet, nous a encouragé à développer de nouvelles voies de synthèse de glucosinolates.

Dans le but de trouver des conditions plus douces pour ces hétérocycles, deux voies se sont offertes :

- Une nouvelle méthode de formation de la fonction thiohydroximate dans des conditions neutres ou basiques;
- Une approche non-usuelle de fonctionnalisation des chaînes aglycones pour préparer des glucosinolates naturels thiofonctionnalisés.

3.2. MÉTHODES CLASSIQUES DE SYNTHÈSE

Comme nous l'avons mentionné auparavant, l'étape clé de la synthèse des glucosinolates, la formation de la fonction thiohydroximate, est basée sur l'addition stéréospécifique d'un thiol sur un oxyde de nitrile.¹⁰³ L'addition du thiol sur l'oxyde de nitrile pourrait conduire théoriquement à la formation de deux thiohydroximates stéréoisomères de configuration Z ou E. En fait l'addition est stéréospécifique et le thiohydroximate obtenu est toujours de configuration Z. Ce résultat est en accord avec les calculs de moments dipolaires ainsi que les analyses spectroscopiques (résonance magnétique nucléaire) qui indiquent une stabilité supérieure de la configuration Z.^{144,145} Pour la formation d'oxyde de nitrile les méthodes classiques se limitent à la formation d'un chlorure d'hydroximoylé suivie d'une α,γ -élimination de HCl à l'aide d'une base (**Schéma 49**).

A ce stade, il existe différentes voies de l'accès aux chlorures d'hydroximoylé. L'une des méthodes est la chloration directe de l'aldoxime par du dichlore¹¹⁸ ou le *N*-chlorosuccinimide¹¹⁹ (**voie A, Schéma 49**). Dans certains cas la réaction avec le *N*-chlorosuccinimide nécessite de l'HCl gazeux pour accélérer la réaction.¹⁴⁶ Néanmoins, quelque soit le mode opératoire utilisé, des réactions secondaires de chloration de « l'aglycone » sont observées et difficilement évitées.

¹⁴⁴ Exner O., Benn M.H., Willis F. *Can. J. Chem.*, **1968**, 46, 1873-1880.

¹⁴⁵ Benn M.H. *Pure Appl. Chem.*, **1977**, 49, 197-200.

¹⁴⁶ Filer C.N., Ahern D.G. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3918-3919.

Une autre voie d'accès aux chlorures d'hydroximoyle utilisée est la méthode développée par *Kulkarni* qui consiste en la transformation des précurseurs nitrovinyles à l'aide de tétrachlorure de titane en présence de triéthylsilane. (**voie B, Schéma 49**).¹²⁰

Une autre méthode de formation des chlorures d'hydroximoyle est la transformation d'un dérivé nitré primaire en anion nitronate qui réagit *in situ* à basse température avec un électrophile donneur de chlore comme le chlorure de thionyle¹²⁰ (**voie C, Schéma 49**).

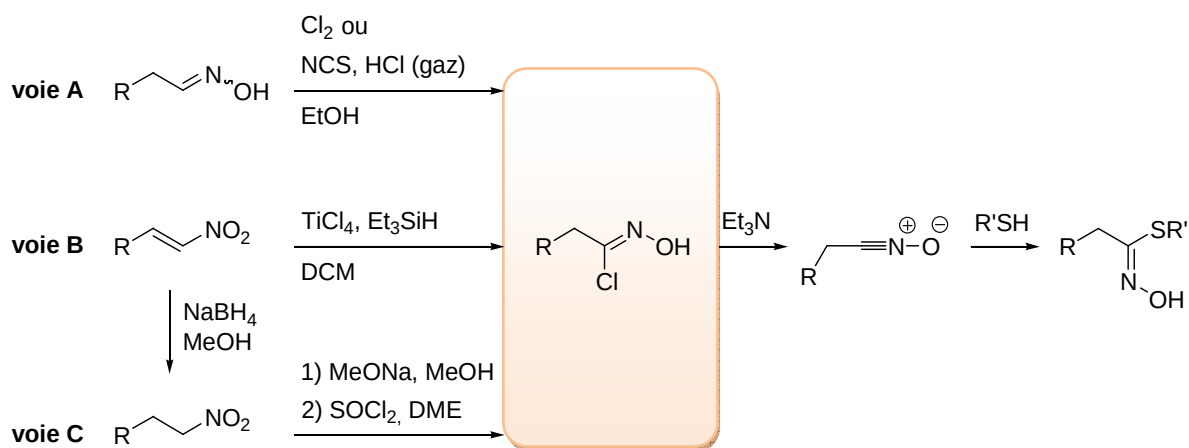


Schéma 49

Dans les conditions de Mukaiyama-Hoshino, l'oxyde de nitrile est obtenu par l'activation d'une fonction nitro d'un nitroalcane via un agent déshydratant comme, par exemple, un isocyanate (**Schéma 50**).¹⁴⁷ Pour la plupart des cas, cette méthode est peu efficace.¹⁴⁸

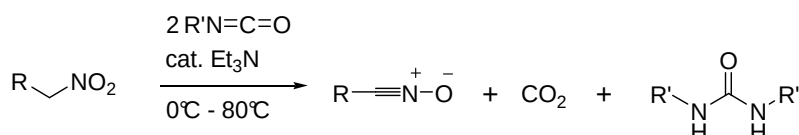


Schéma 50

Enfin, la formation de la fonction thiohydroximate est aussi possible par la condensation d'un silylnitronate avec un thiol (**Schéma 51**).¹⁴⁹

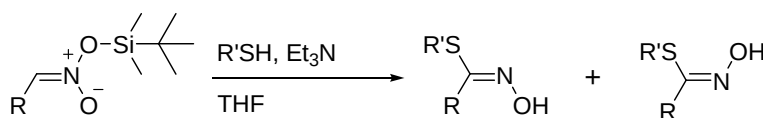


Schéma 51

¹⁴⁷ Mukaiyama T., Hoshino T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5339-5342.

¹⁴⁸ Shimizu T. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1986**, 59, 2827-2831.

¹⁴⁹ Keller T., Yelland L.J., Benn M.H. *Can. J. Chem.*, **1983**, 62, 437-440.

La formation de deux isomères dans cette réaction exclut l'hypothèse du passage par l'intermédiaire oxyde de nitrile.

3.3. NOUVELLES MÉTHODES DE FORMATION DE LA FONCTION THIOHYDROXIMATE

Actuellement, pour la synthèse des glucosinolates, le chlorure d'hydroximoyle est la source privilégiée pour former l'oxyde de nitrile, mais la formation des chlorures d'hydroximoyle est souvent problématique voire inefficace. La mise au point de nouvelles voies d'accès à la fonction thiohydroximate nous semble nécessaire.

Nous avons décidé en première approche de développer une nouvelle méthode de formation de la fonction thiohydroximate sans passer par l'intermédiaire d'oxyde de nitrile.

Pour cela, les conditions de couplage entre la *O*-benzylhydroxylamine, le disulfure de carbone et un halogénoalcane^{150,151} ont fait l'objet de plusieurs essais dans le but d'obtenir les dérivés de dithiocarbamate (**a**, **b** ou **c**, **Schéma 52**), lesquels, engagés dans un couplage de type Suzuki, Stille ou Negishi, auraient pu conduire aux thiohydroximates. Malgré les différentes conditions de réaction testées (**Tableau 17**), les dithiocarbamates attendus n'ont pas été obtenus. La formation d'un nouveau produit est observée dans toutes les conditions sur CCM, mais ensuite celui-ci se dégrade très rapidement.

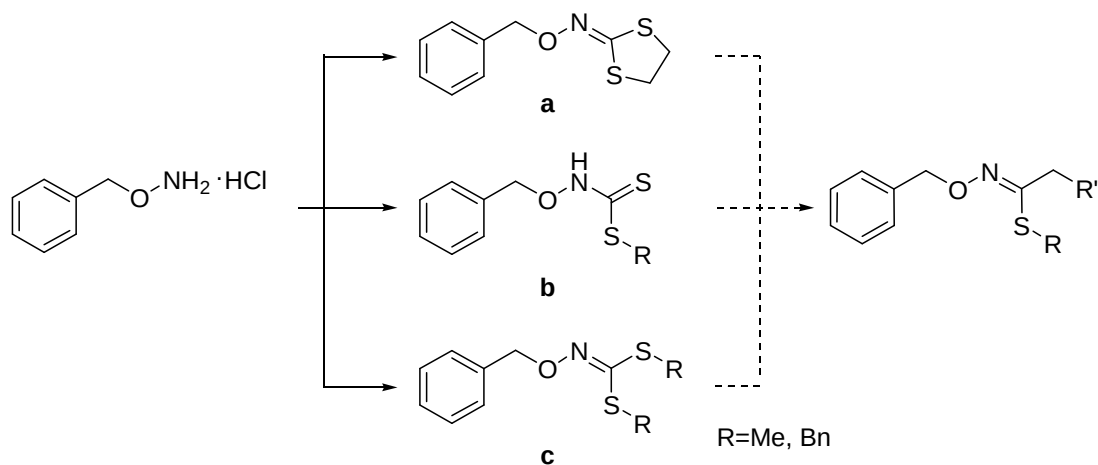


Schéma 52

¹⁵⁰ Voigt V.C.W., Gattow G. Z. *Anorg. Allg. Chem.*, **1978**, 438, 195-202.

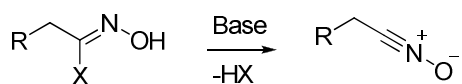
¹⁵¹ Kim S., Yoon J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5982-5983.

Tableau 17

Produit attendu	Conditions de la réaction	Résultat
a	BrCH ₂ CH ₂ Br, CS ₂ , NaHCO ₃ , DMF; 0°C; 2h	dégradation
a	BrCH ₂ CH ₂ Br, 10N KOH, EtOH; 0°C; 2h	dégradation
b ou c	MeI, CS ₂ , NaHCO ₃ , EtOH; 0°C; 2h	dégradation
b ou c	BnBr, CS ₂ , NaHCO ₃ , EtOH; 0°C; 2h	dégradation
b ou c	BnBr, CS ₂ , 10N KOH, EtOH; 0°C; 2h	dégradation

Cette méthode n'ayant pas été concluante, nous avons, donc décidé de développer de nouvelles voies d'accès à l'oxyde de nitrile intermédiaire.

Lors de la synthèse des chlorures d'hydroximoyle nous avons constaté une incompatibilité avec certains substrats en utilisant les conditions classiques. Nous avons, donc cherché à développer une approche, où l'oxyde de nitrile pourrait être libéré par le même principe, que dans le cas des chlorures d'hydroximoyles - α,γ – élimination de HX (**Schéma 53**). Comme groupement partant nous avons choisi un trifluorométhanesulfonate, qui pourrait être obtenu à partir d'acide hydroxamique et permettrait de réaliser la synthèse en milieu basique.



X=Cl, dans le cas de chlorure d'hydroximoyle
X=OTf pour une nouvelle approche

Schéma 53

Les acides hydroxamiques ont été envisagés de deux manières, par une approche classique de condensation d'hydroxylamine sur un chlorure d'acide et par une approche plus originale d'ouverture de lactone. Pour commencer, les acides hydroxamiques simples **82** à **85** ont été préparés (**Schéma 54**) avec d'excellents rendements (**Tableau 18**), en faisant réagir les lactones **a**, **b** et **c** et le chlorure d'acide **d** avec un large excès de l'hydroxylamine.^{152,153}

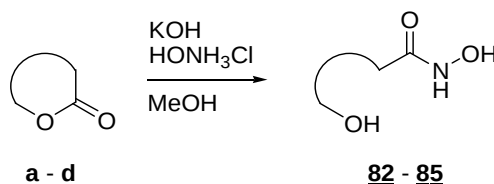
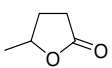
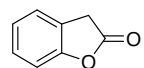
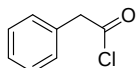
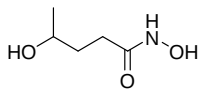
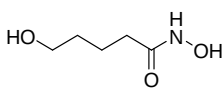
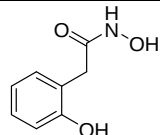
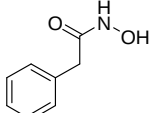


Schéma 54

¹⁵² Akiyama M., Schimizu K., Aiba S., Bauba F. *J.C.S. Perkin I*, **1980**, 2122-2125.

¹⁵³ Salmon L., Prost E., Merienne C., Hardré R., Morgant G. *Carbohydrate Res.*, **2001**, 195-204.

Tableau 18

Réactifs	 a	 b	 c	 d
Produit d'arrivée	 82	 83	 84	 85
Rendement	93%	98%	99%	quant.

Il est à noter, que pour le produit **82** l'acidité du gel de silice conditionne la perte de la molécule d'hydroxylamine et induit une cyclisation spontanée pour former de nouveau le produit de départ **a**. Les autres acides hydroxamiques restent stables.

Les fonctions alcools et l'hydroxyle des acides hydroxamiques ont été masqués à l'aide de *t*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole¹⁵⁴ (**Schéma 55**), les produits silylés **86** à **89** ont été obtenus avec des rendements acceptables (**Tableau 19**).

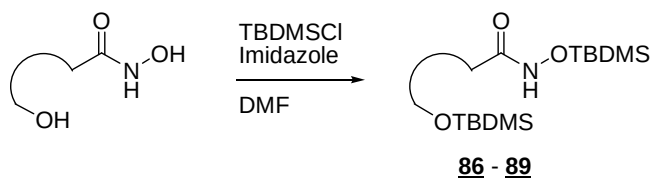
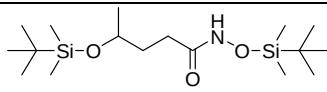
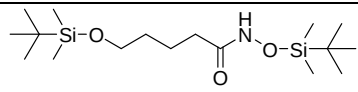
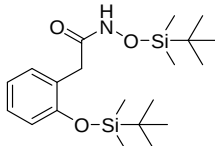
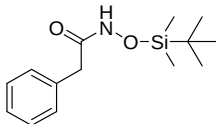


Schéma 55

Tableau 19

Produit	 86	 87
Rendement	61%	57%
Produit	 88	 89
Rendement	43%	58%

¹⁵⁴ Girniene J., Apremont G., Tatibouët A., Sackus A., Rollin P. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2609-2619.

Les rendements moyens des produits obtenus peuvent être expliqués par la faible stabilité de N-OTBDMS sur le gel de silice. Une tentative d'utiliser la triéthylamine dans l'éluant n'a guère amélioré les résultats, car le groupement N-OTBDMS s'est montré sensible pour le milieu acide et pour le milieu basique.

L'activation du carbonyle du composé **86** à l'aide de l'anhydride triflique¹⁵⁵ en présence de la triéthylamine puis la réaction avec l'éthanethiol a donné le thiohydroximate **90** avec un rendement de 20% (Schéma 56).

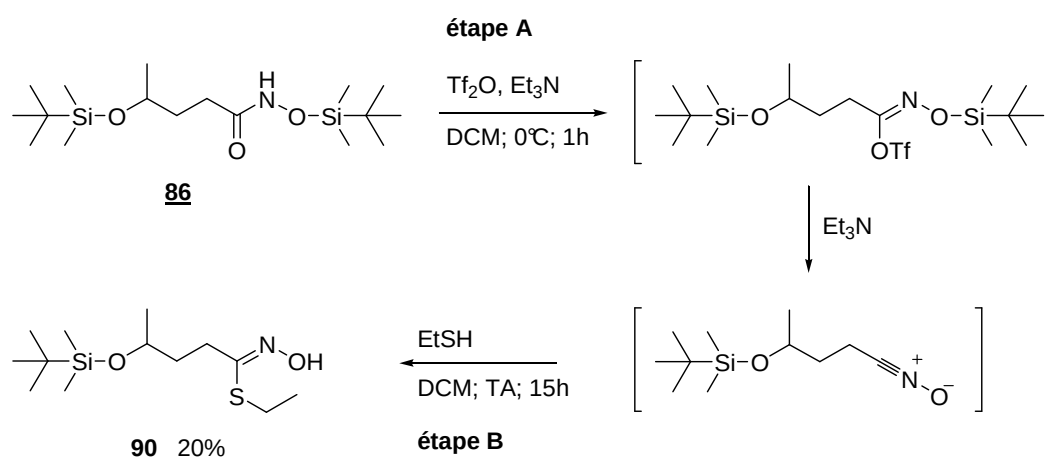


Schéma 56

Pour améliorer le rendement nous avons fait varier les conditions opératoires: notamment en changeant le ratio des réactifs dans l'étape A et l'étape B ou en modifiant le temps de réaction (Tableau 20). Nous avons également fait varier la nature de la base lors des deux étapes (Tableau 21).

Tableau 20

étape A			étape B			Rendement
Quantité de réactifs, éq		τ, h	Quantité de réactifs, éq		τ, h	
1M Tf ₂ O/DCM	Et ₃ N		EtSH	Et ₃ N		
1,1	3	1	2	0	15	20%
1,1	3	1	10	2	15	62%
1,1	3	1	5	3	36	50%
1,5	3	1	10	2	15	34%

En résumant les résultats présentés dans le Tableau 20 nous pouvons dire que l'augmentation de la quantité d'éthanethiol de 2 à 10 éq et aussi l'ajout supplémentaire de 2 éq de la triéthylamine

¹⁵⁵ Miuri D., Bode J. W., Carreira E.M. *Organic Letters*, **2000**, 2(4), 539-541.

dans l'étape B améliore nettement le rendement de 20 à 62%. La variation du temps de réaction dans l'étape B jusqu'à 36 h ainsi que l'augmentation de la quantité d'anhydride triflique n'ont pas permis d'augmenter le rendement global de synthèse du thiohydroximate **90**.

Ce rendement de 62% bien que correspondant à une transformation moyenne de 80% pour les deux étapes, étant encore insatisfaisant à nos yeux, nous avons décidé d'appliquer de nouvelles conditions réactionnelles en changeant la triéthylamine (TEA) par une autre base (**Tableau 21**).

Tableau 21

Conditions:		Rendement	
étape A	1,2 éq Tf ₂ O/DCM (1M), 3éq Base		
étape B	10 éq EtSH, 2 éq Base		
Base:			pKa
TEA		10,78	62%
2,6-lutidine		6,75	-
DMAP		9,7	-
DIPEA		10,1	42%
DBU		11-12	-

Cette étude a montré, que la meilleure base pour cette réaction reste la triéthylamine. En présence de la lutidine aucune réaction n'est observée, ce qui pourrait être dû à son pKa trop faible pour la déprotonation de l'oxygène. Lorsque la DBU a été utilisée, la formation de plusieurs produits a été observée, ce qui peut laisser à penser que les deux groupes protecteurs silylés ne résistent pas aux conditions de la réaction.

Finalement, le composé **90** a été obtenu avec un rendement de 80% grâce à l'utilisation de l'anhydride triflique pur à la place de la solution 1M dans le dichlorométhane. Ce qui indique que la première étape de formation du triflate est l'étape clé pour obtenir le meilleur rendement.

Avec cette dernière modification les limites de la méthodologie nous ont semblé atteintes. En appliquant ces nouvelles conditions les thiohydroximates **91** à **93** ont été préparés (**Schéma 57**) avec de bons rendements (**Tableau 22**).

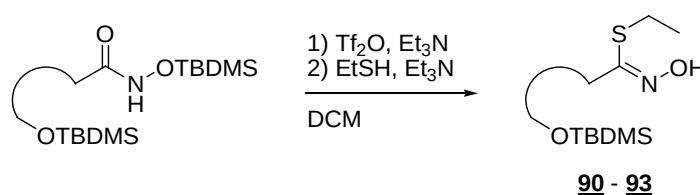
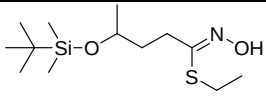
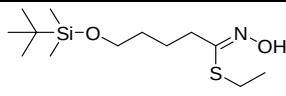
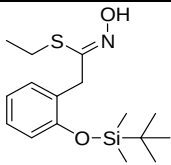
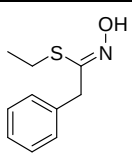


Schéma 57

Tableau 22

Produit	 90	 91
Rendement (après deux étapes)	80%	82%
Produit	 92	 93
Rendement (après deux étapes)	61%	88%

Pour les quatre produits, la formation de l'isomère Z uniquement, confirmée par la RMN, démontre que la fonction thiohydroximate est construite par l'entremise de l'oxyde de nitrile.

Le rendement moyen du produit **92** peut être expliqué par une faible stabilité du silyle phénolique.

Cette nouvelle méthode a été appliquée à la synthèse de glucosinolates simples. Après réaction entre les acides hydroxamiques **86** à **89** et anhydride triflique en présence de la triéthylamine, l'addition de 2 éq supplémentaires de triéthylamine et de 1 éq de thioglucose, nous a permis d'obtenir les thiohydroximates **94** à **97** (Schéma 58) avec de bons rendements (Tableau 23). Dans le cas de l'acide hydroxamique **88**, la formation inexpliquée du produit secondaire bissilylé **96a** est observée. Au cours des autres réactions, les produits bissilylés n'ont jamais été obtenus. Le thiohydroximate **94** a été obtenu sous forme d'un mélange de diastéréomères.

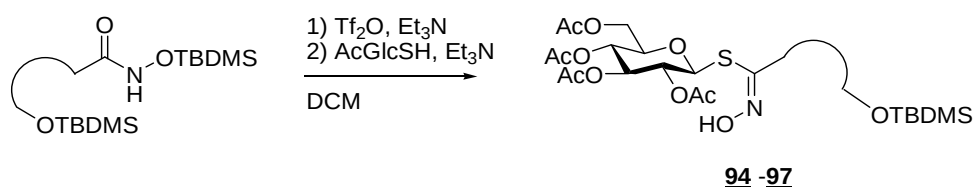
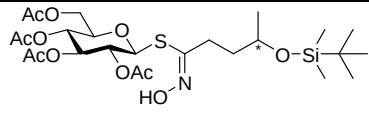
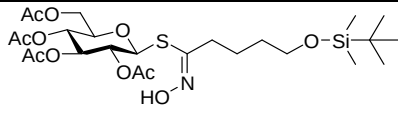
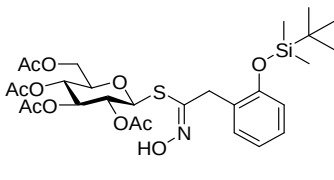
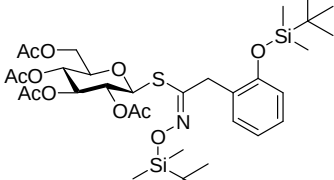
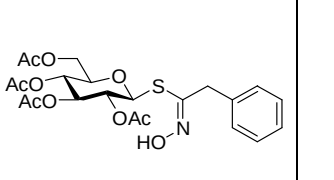


Schéma 58

Tableau 23

Produit	 94		 95
Rendement	81%		75%
Produit	 96	 96a	 97
Rendement	62%	8%	85%

La sulfatation à l'aide du complexe de pyridine·SO₃ suivie d'une hydrolyse en présence de KHCO₃ fournit des thiohydroximate O-sulfatés **98** à **100** (Schéma 59) avec de bons rendements (Tableau 24). Le produit **97** n'a pas été engagé dans les réactions suivantes, car la première synthèse du benzylglucosinolate (glucotropaeoline) a été préalablement décrite en 1963 par Benn (cette synthèse correspond à une synthèse formelle de la glucotropaeoline).¹⁵⁶ Actuellement cette molécule est en outre utilisée dans l'Union Européenne comme standard officiel pour l'analyse des glucosinolates.¹¹⁶

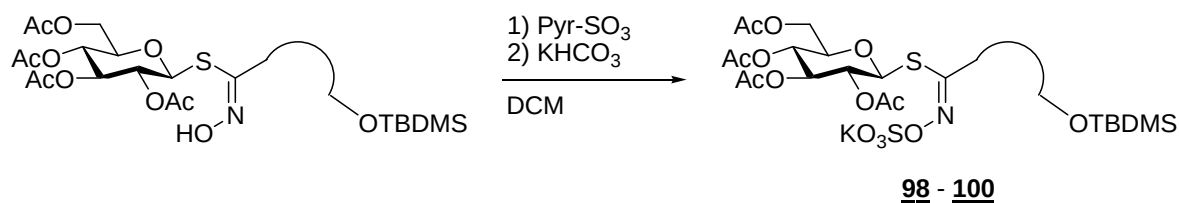
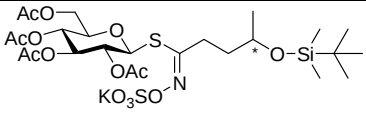
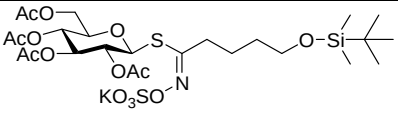
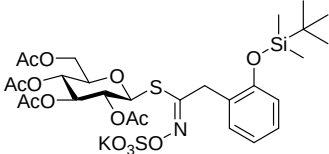


Schéma 59

¹⁵⁶ Benn M.H. *Can. J. Chem.*, **1963**, 42, 2836-2838.

Tableau 24

Produit	 98	 99
Rendement	63%	66%
Produit	 100	
Rendement	69%	

Les glucosinolates **101** à **103** ont été obtenus avec des bons rendements (**Tableau 25**) après la déprotection par du méthoxyde de potassium dans le méthanol à pH 8 (**Schéma 60**). Comme prévu, le méthoxyde de potassium participe aussi à la déprotection du groupement silyle.

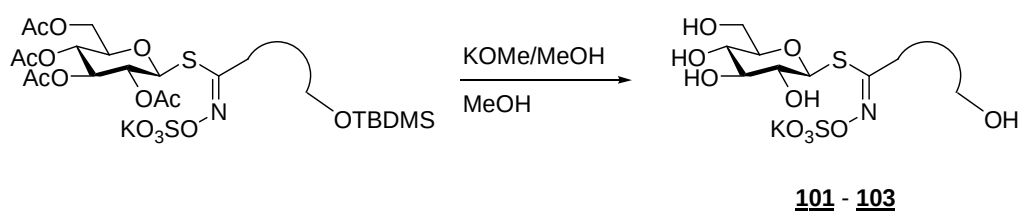
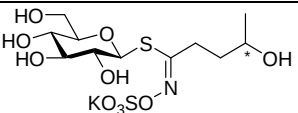
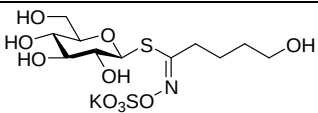
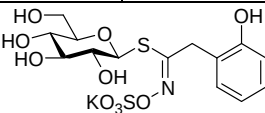


Schéma 60

Tableau 25

Produit	 101	 102
Rendement	83%	79%
Produit	 103	
Rendement	88%	

Cette nouvelle approche peut donc être considérée comme une méthode efficace et simple à mettre en œuvre pour la synthèse des glucosinolates en cinq étapes.

3.4. NOUVELLE APPROCHE SYNTHÉTIQUE DES GLUCOSINOLATES NATURELS AVEC LA CHAÎNE LATÉRALE THIOALIPHATIQUE

Après avoir tenté de développer une nouvelle approche synthétique des glucosinolates, nous sommes penchés sur la recherche d'une nouvelle voie d'accès à des composés rares portant une chaîne aliphatique longue et thiofonctionnalisée.

Plus d'un tiers des glucosinolates connus avec une chaîne latérale aliphatique contiennent aussi une thiofonction supplémentaire. Parmi ces glucosinolates thiofonctionnalisés, la glucoraphanine (GRA, 4-methylsulfinylbutylglucosinolate) est un des plus populaires, dont l'hydrolyse enzymatique produit le sulforaphane (4-methylsulfinylbutyl isothiocyanate) qui a montré une activité chimiopréventive envers certains types de cancer.¹⁵⁷

Un autre glucosinolate qui a attiré beaucoup l'attention ces dernières années est la glucoraphasatine (GRH est 4-méthylsulfanyl-3-butenylglucosinolate) produit le 4-méthylsulfanyl-3-butenyl isothiocyanate qui est également connu pour son activité antimutagène,¹⁵⁸ antifongique,¹⁵⁹ antibactérienne^{159,160} et antioxydante.^{161,162}

La première et unique tentative de synthèse des glucosinolates portant une chaîne alkylsulfanyl a été décrite en 1996 par Mavratzotis.¹⁶³ Selon la méthode utilisée, la chaîne thioaliphatique (**b**, **Schéma 61**) est préparée en trois étapes à partir de bromochloroalcanes (**a**, **Schéma 61**) avec un rendement total de 40 à 60%. Ensuite le thiohydroximate (**c**, **Schéma 61**) est formé en trois étapes avec un rendement de 32 à 40% par la méthode de formation d'un nitronate intermédiaire.

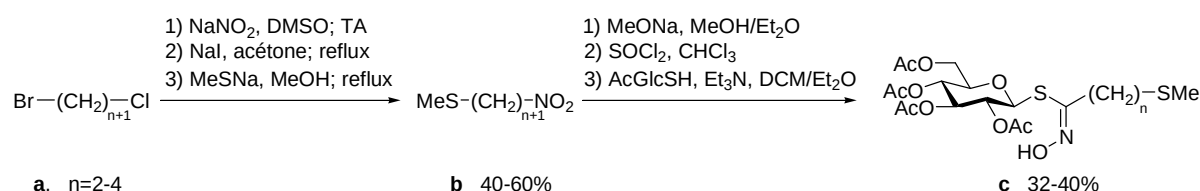


Schéma 61

Nous avons décidé de développer une nouvelle approche moins complexe en termes de manipulations et plus efficace de ce type de glucosinolate. Dans cet objectif, nous avons prévu trois étapes clés de synthèse:

- ➡ Formation de la fonction thiohydroximate selon la méthode de Kulkarni (**Schéma 63**);

¹⁵⁷ Myzac M.C., Dourtoglou V., Lorin C., Rollin P. *Cancer Lett.*, **2006**, 233, 208-218.

¹⁵⁸ Nakamura Y. et al. *J. Agr. Food Chem.*, **2001**, 49, 5755-5760.

¹⁵⁹ Uda Y. et al. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*, **1993**, 40, 743-746.

¹⁶⁰ Beevi S.S., Mangamoori L.N., Dhand V., Ramakrishna D.S. *Foodborne Pathog. Dis.*, **2009**, 6, 129-136.

¹⁶¹ Papi A. et al. *J. Agr. Food Chem.*, **2008**, 56, 875-883.

¹⁶² Valgimigli L., Iori R. *Mol. Mutagen.*, **2009**, 50, 222-237.

¹⁶³ Mavratzotis M., Dourtoglou V., Lorin C., Rollin P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5699-5700.

- ➡ Introduction de la thiofonction sur la chaîne aliphatique (**Schéma 64**);
- ➡ Sulfatation et déprotection finale du glucosinolate (**Schéma 65**).

Pour la première étape, nous avons choisi d'utiliser la méthode de Kulkarni. Dans ce but l'oxydation du chlorodécanol a été effectuée. Pour cela trois méthodes ont été testées (**Schéma 62**):

- 1) Oxydation à l'aide de PDC,¹⁶⁴
- 2) Oxydation de Dess-Martin,¹⁶⁵
- 3) Méthode de Swern.¹⁶⁶

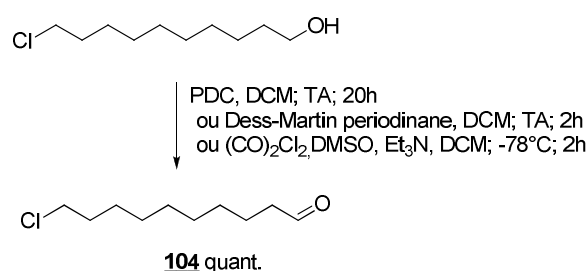


Schéma 62

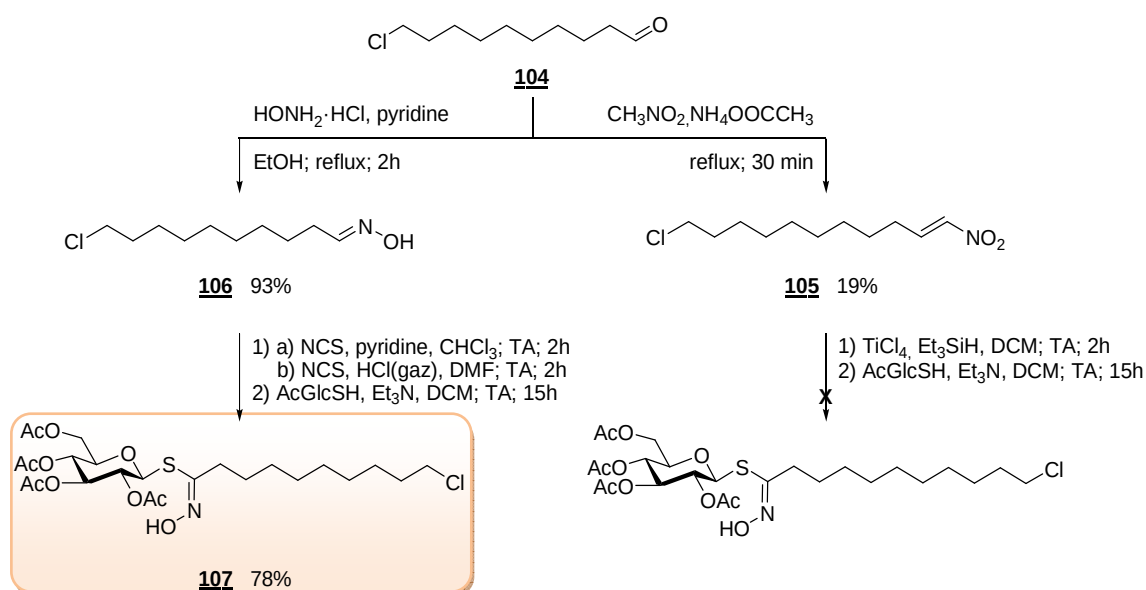
L'oxydation à l'aide de PDC s'est montré difficile à maîtriser, la suroxydation de l'aldéhyde obtenu a été observée. En outre l'élimination du complexe de pyridine nécessite la filtration sur gel de silice, ce qui mène à la dégradation de l'aldéhyde. En utilisant les autres méthodes d'oxydation, l'aldéhyde **104** a été obtenu avec un rendement quantitatif, ce qui nous permis d'éviter la purification par chromatographie flash.

Dans les conditions de la réaction d'Henry le nitrovinyle **105** a été obtenu par la condensation de l'aldéhyde avec le nitrométhane en présence de l'acétate d'ammonium avec un faible rendement (**Schéma 63**). L'application des conditions de la réaction Kulkarni suivie par le couplage avec le thioglucose n'ont pas donné le thiohydroximate désiré. Cela nous a poussé changer notre stratégie en réalisant le chlorure d'hydroximoyle grâce à la chloration de l'aldoxime. Dans ce but, en faisant réagir l'aldéhyde avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de pyridine dans l'éthanol, l'aldoxime **106** a été synthétisé avec un excellent rendement (**Schéma 63**). La chloration à l'aide de *N*-chlorosuccinimide et le couplage du chlorure d'hydroximoyle obtenu avec le thioglucose ont produit une petite quantité de produit **107**, mais après un ajout du HCl gazeux¹⁴⁶ dans la réaction de chloration de l'aldoxime, le thiohydroximate **107** a été obtenu avec un bon rendement.

¹⁶⁴ Radix S., Barret R. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12379-12387.

¹⁶⁵ Henderson J. A., Jackson K. L., Phillips A. J. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5299-5302.

¹⁶⁶ Marx M., Tidwell T. T. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 788-793.



En conclusion, nous avons réussi à former le thiohydroximate en quatre étapes avec un rendement global de 73%.

L'étape suivante de thiofonctionnalisation est apparue plus problématique. La première méthode par la voie du sel d'isothiuronium¹⁶⁷ a montré la nécessité de former l'iodoalcane **108** (Schéma 64). L'hydrolyse du sel et la méthylation¹⁶⁸ n'ont pas conduit au résultat attendu. Nous avons alors modifié notre approche en utilisant le méthaneithiolate de sodium et formé avec succès le composé thiofonctionnalisé dont les fonctions acétates ont été complètement ôtées. Il nous a fallu engager deux étapes supplémentaires, une per-acétylation pour donner le composé **109** suivie de la mise au point d'une méthode sélective de déprotection de la fonction thiohydroximate. En utilisant l'acétate d'hydrazinium¹¹⁶ une déprotection efficace est obtenue pour donner **110** (Schéma 64) avec un rendement de 65% sur deux étapes.

¹⁶⁷ Staněk J., Šindlerová M., Černý M. *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **1965**, 30, 297-303.

¹⁶⁸ Ponpipom M.M. et al. *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 1388-1395.

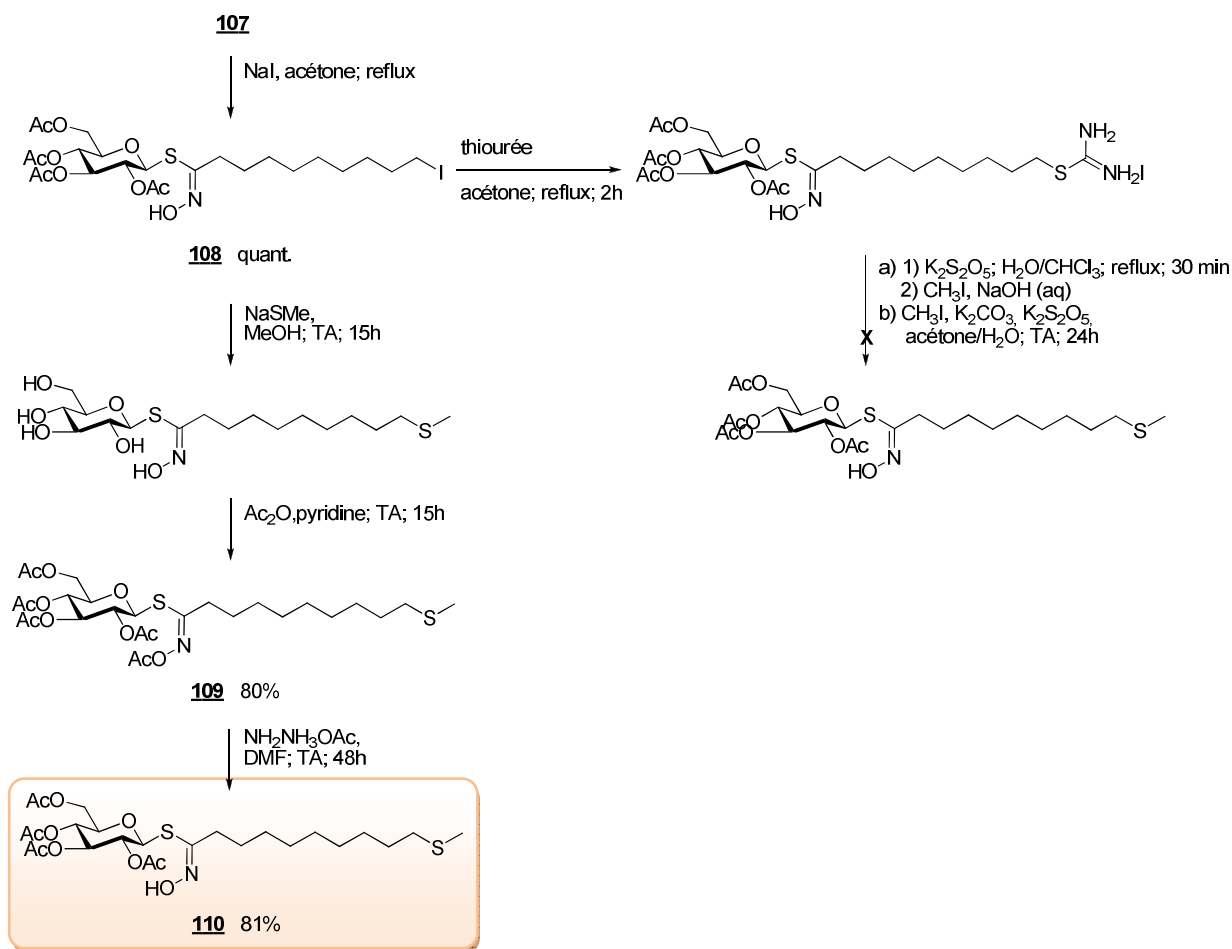


Schéma 64

La dernière étape de sulfatation a été réalisée suivant un protocole classique à l'aide du complexe pyridine·SO₃ pour donner la molécule **111** qui a été déprotégée sous conditions basiques pour fournir le glucosinolate final **112** (Schéma 65).

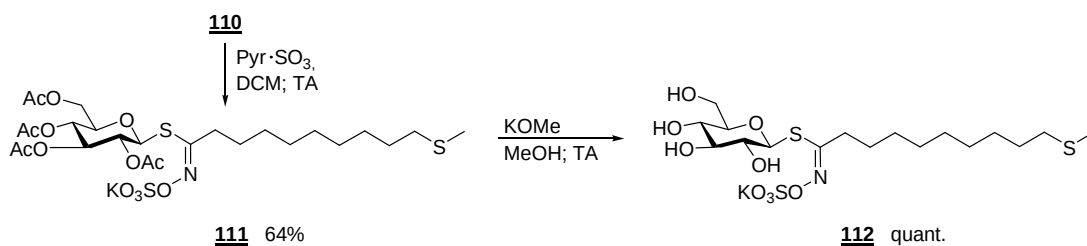


Schéma 65

L'approche que nous avons développée, a nécessité 10 étapes. A cours de cette approche, un certain nombre de points d'achoppement sont apparus, mais finalement le glucosinolate désiré a été obtenu avec un rendement global satisfaisant (pour 10 étapes) de 30%.

En conclusion, nous avons atteint les différents objectifs initialement fixés dans ce troisième chapitre.

Nous avons ainsi mis au point une méthode complètement nouvelle, efficace et simple, de formation de la fonction thiohydroximate par l'intermédiaire d'un oxyde de nitrile formé selon le même principe que dans le cas de chlorures d'hydroximoyle : une α,γ -élimination. Le groupement partant choisi (trifluorométhanesulfonate) semble être idéal pour ce type d'élimination. La synthèse développée nécessite le même nombre d'étapes que les méthodes classiques, mais contrairement aux méthodes déjà connues, l'oxyde de nitrile nécessaire pour la production du thiohydroximate est formé dans des conditions basiques. Cela ouvre de nouvelles possibilités pour la synthèse des glucosinolates sensibles aux conditions habituelles de synthèse.

Nous avons aussi abordé la synthèse d'un glucosinolate rare et thiofonctionnalisé. Dans cette approche, contrairement aux méthodes connues, la fonctionnalisation de la chaîne aglycone par une thiofonction a été effectuée avec succès, après la formation du thiohydroximate. Même si cette méthode nécessite un nombre d'étape plus important que celle précédemment décrite au laboratoire, le glucosinolate final a été obtenu avec un meilleur rendement global.

Chapitre 4

APPLICATION DE FONCTION THIOHYDROXIMATE DANS LA SYNTHÈSE DES *N*-OXYDES DE THIOIMIDATE

4.1. INTRODUCTION

L'intérêt croissant pour les glucosinolates, due à leur activité biologique, a conduit à l'établissement d'une procédure standard (méthode officielle de l'UE ISO-9167-1) pour la détermination de la quantité de glucosinolates contenue dans les plantes de l'ordre *Brassicaceae*. Cette méthode a notamment été développée pour les graines de colza.¹⁶⁹ Elle est basée sur la désulfatation enzymatique préliminaire, suivie d'une analyse par CLHP des désulfoglucosinolates obtenus. Récemment, notre équipe de recherche a découvert un comportement unique et intrigant de la glucoraphénine **A** (GRE, 4-méthylsulfinylbut-3-énylglucosinolate), dont le produit désulfaté **B** cyclise spontanément en une structure nouvelle **C** contenant une fonction *N*-oxyde de thioimide (Schéma 66).¹⁷⁰

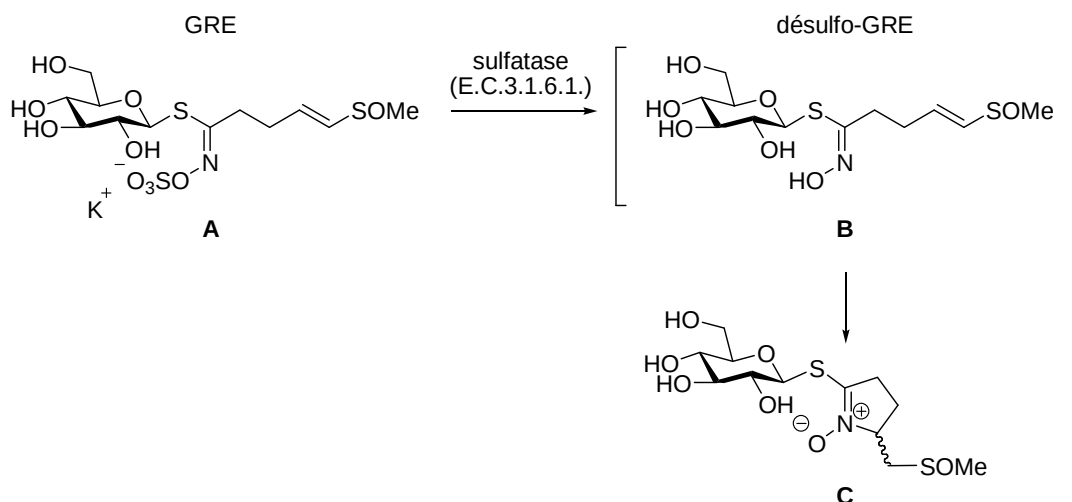


Schéma 66

Cette formation s'explique par l'addition intramoléculaire de type Michael de la fonction thiohydroximate du produit **B** sur l'accepteur du vinylsulfoxyde.

Ce système fonctionnel de *N*-oxyde de thioimide est rare, ce qui nous a encouragé à développer des méthodes de synthèse, en vue d'explorer le potentiel chimique et la réactivité de cette fonction très faiblement décrite dans la littérature.¹⁷¹

Nous avons choisi d'introduire la fonction thiohydroximate à une extrémité de la chaîne et le groupement activable à l'autre extrémité. Deux voies de conversion du thiohydroximate en *N*-oxyde de thioimide ont été récemment développées dans notre équipe¹⁷² (Schéma 67):

¹⁶⁹ Wathelet J.-P., Iori R., Leoni O., Rollin P., Quinsac A., Palmieri S. *Agroindustria*, **2004**, 3, 257-266.

¹⁷⁰ Iori R., Barillari J., Gallienne E., Bilardo C., Tatibouët A., Rollin P. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 292-295.

¹⁷¹ Coates R.M., Firsan S.J. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5198 -5209.

- Halocyclisation selon les conditions développées par Grigg¹⁷³ et Jäger¹⁷⁴. Groupement activable - alcényle.
- Substitution nucléophile selon les conditions de la réaction Mitsunobu¹⁷⁵. Groupement activable - hydroxyle.

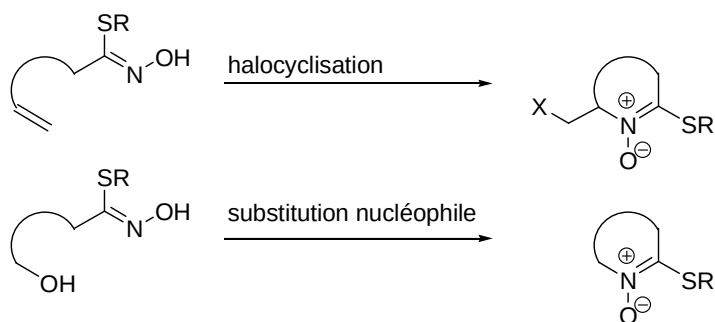


Schéma 67

Dans le travail de J. Schleiss, réalisé en parallèle avec ce que nous avons développé, pour la formation du thiohydroximate la voie classique de chloration d'aldoxime suivie par couplage avec un thiol a été choisie. Selon cette méthode, le dérivé du thiohydroximate avec un groupement activable d'alcényle **A** (Schéma 68) a été préparé avec un bon rendement. Néanmoins, la formation du thiohydroximate avec un groupement activable d'hydroxyle **B** dans ces conditions classiques s'est montrée récalcitrante (Schéma 68).

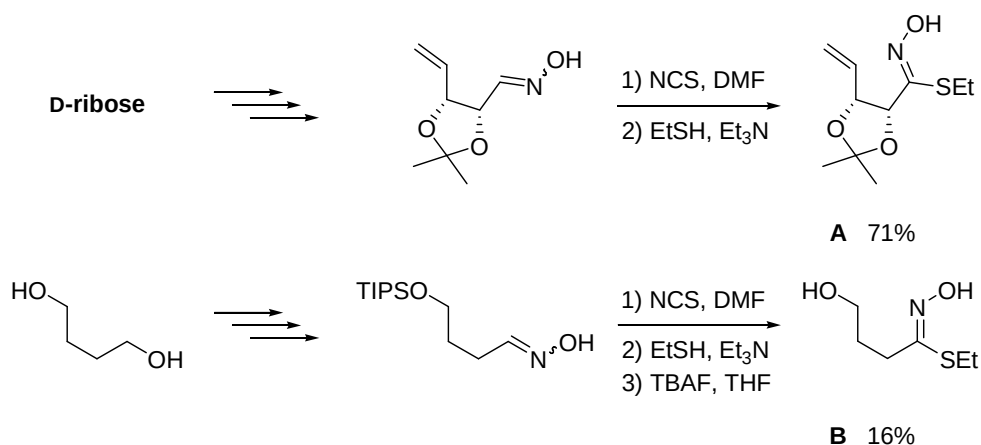


Schéma 68

¹⁷² Shleiss J., Cerniauskaite D., Gueyrard D., Iori R., Rollin P., Tatibouët A. *SYNLETT*, **2010**, 5, 725-728.

¹⁷³ Grigg R., Hadjisoteriou M., Kennewell P., Markandu J., Thornton-Pett M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1388

¹⁷⁴ Jäger V., Bierer L., Dong H.-Q., Palmer A.M., Shaw D., Frey W. *J. Heterocycl. Chem*, **2000**, 27, 455

¹⁷⁵ Lucas B. S., Luther L. M., Burke S. D. *Org. Lett.*, **2004**, 6(17), 2965-2968.

Dans le but de synthétiser le thiohydroximate avec un groupement activable de type hydroxyle, une nouvelle voie de formation de la fonction thiohydroximate développée précédemment (voir Chapitre 3.3.) a été alors explorée.

4.2. SYNTHÈSE DES N-OXYDES DE THIOIMIDATE

Une gamme de six lactones, γ -butyrolactone (**a**), γ -valérolactone (**b**), D-pantolactone (**c**), 2,3-D-érythronolactone (**d**), δ -valérolactone (**e**) et ϵ -caprolactone (**f**), a été sélectionné pour la conversion en acides hydroxamiques à l'aide du chlorhydrate d'hydroxylamine (**Schéma 69**). Les acides hydroxamiques **113** à **115** ainsi ont été obtenus avec d'excellents rendements (**Tableau 25**). La γ -valérolactone et la δ -valérolactone ont été déjà engagés dans cette voie de synthèse, les thiohydroximates **90** et **91** respectivement ont été obtenus auparavant.

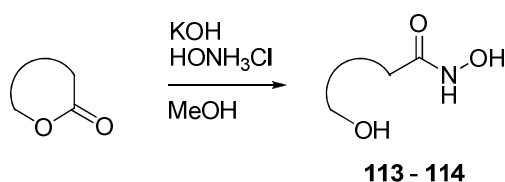
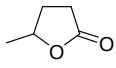
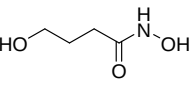
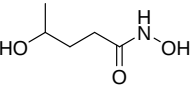
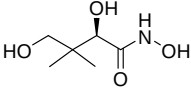
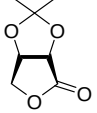
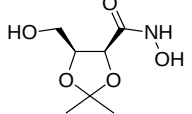
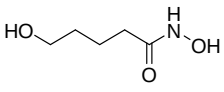
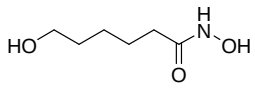


Schéma 69

Tableau 25

Produit de départ	 a	 b	 c
Produit d'arrivée	 113	 82	 -
Rendement	91%	93%	-
Produit de départ	 d	 e	 f
Produit d'arrivée	 -	 83	 114
Rendement	-	98%	90%

L'ouverture des lactones **c** et **d** a été observée par CCM, mais nous n'avons pas réussi isoler les acides hydroxamiques correspondants, car l'acidité du gel de silice induit une re-fermeture du cycle ainsi que la perte de la molécule d'hydroxylamine, pour former de nouveau le produit de départ. Comme nous avons indiqué précédemment, cette re-fermeture du cycle a été aussi observée pour l'acide hydroxamique **82**. Ce comportement des acides hydroxamiques substitués est expliqué par un effet conformationnel de type Thorpe-Ingold (ou l'effet gem-diméthylque), qui favorise la forme cyclique de la lactone par rapport aux ions classiques acycliques, due à la quantité des substituants méthyle sur la chaîne carbonée. Les acides hydroxamiques n'ayant pas de substituant sur la chaîne carbonée restent stables.

La protection des hydroxyles des acides hydroxamiques obtenus a été effectué à l'aide de *t*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole¹⁷⁶ (**Schéma 70**), les produits silylés **115** et **116** ont été obtenus avec des rendements acceptables (**Tableau 26**).

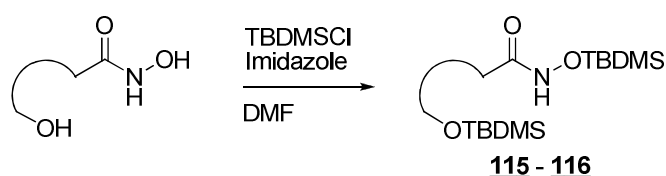


Schéma 70

Tableau 26

Produit	 115	 86
Rendement	49%	61%
Produit	 116	 87
Rendement	49%	57%

L'activation de l'amide des acides hydroxamiques silylés est réalisée à l'aide de l'anhydride triflique en présence de la triéthylamine suivie de la réaction d'addition d'éthanethiol. Les thiohydroximates **117** et **118** (**Schéma 71**) sont obtenus avec de bons rendements (**Tableau 27**).

¹⁷⁶ Girniene J., Apremont G., Tatibouët A., Sackus A., Rollin P. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2609-2619.

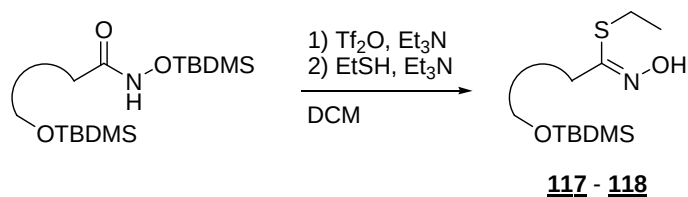


Schéma 71

Tableau 27

Produit	 <u>117</u>	 <u>90</u>
Rendement	78%	80%
Produit	 <u>118</u>	 <u>91</u>
Rendement	77%	82%

La désilylation des produits **90**, **91**, **117** et **118** à l'aide du TBAF dans le THF nous offre les précurseurs **119** à **122** (Schéma 72), avec de très bons rendements (Tableau 28).

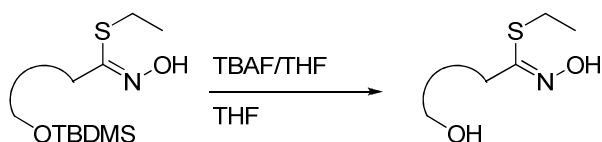


Schéma 72

Tableau 28

Produit	 <u>119</u>	 <u>120</u>
Rendement	84%	93%
Produit	 <u>121</u>	 <u>122</u>
Rendement	91%	92%

Dans le but obtenir des *N*-oxydes de thioimide, les conditions de réaction de Mitsunobu ont été appliquées.¹⁷⁷ Les précurseurs hydroxyliques **119** à **122** engagés dans la réaction avec la triphénylphosphine et le diisopropylazodicarboxylate ont fourni les *N*-oxydes de thioimide **123** et **124** (Schéma 73). Les rendements sont présentés dans le **Tableau 29**. Les *N*-oxydes de thioimide avec les cycles à 6 et à 7 membres n'ont pas été obtenus.

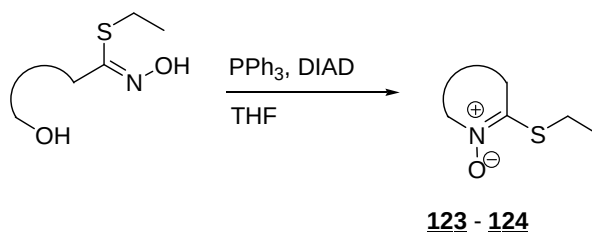


Schéma 73

Tableau 29

Produit				
	123	124	-	-
Rendement	35%	79%	-	-

La formation uniquement des cycles à 5 membres pourrait être expliquée par une meilleure stabilité de ces derniers.

Nous pouvons voir dans le **Tableau 29**, que le produit **124** est obtenu avec un meilleur rendement, cela, comme dans le cas de stabilité des lactones, peut être aussi expliqué par un effet conformationnel de type Thorpe-Ingold.

En appliquant les nouvelles conditions que nous avons développées pour la formation du thiohydroximate, nous avons obtenu des précurseurs hydroxyliques, nécessaires pour la synthèse des *N*-oxydes de thioimide, en quatre étapes avec un rendement global de 30-42%. Ces précurseurs, engagés dans la réaction Mitsunobu, ont été transformés en *N*-oxydes de thioimide uniquement pour les modèles à 5 chaînons. Ces résultats nous permettent d'envisager des études ultérieures de réactivité sur des modèles types *N*-oxydes de thioimide.

¹⁷⁷ Lucas B. S., Luther L. M., Burke S. D. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2965-2968.

CONCLUSION GÉNÉRALE

1. Les analogues de glucosinolates – inhibiteurs potentiels de la myrosinase en remplaçant le thioglucose par une simple chaîne aliphatique ont été préparés selon les conditions classiques. Ces travaux ont ainsi permis la synthèse de deux produits qui ont montré des inhibitions de la myrosinase à de hauteur de 44% et 77,3% pour une concentration de 1mM ce qui est comparable aux inhibiteurs précédemment préparés au laboratoire.
2. Une gamme des glucosinolates non-naturels présentant des chaînes latérales aromatiques et hétéroaromatiques, a été synthétisée afin d'en apprécier l'importance dans le phénomène de reconnaissance. Un glucosinolate hétéroaromatique soumis en test avec la myrosinase, a été reconnu et hydrolysé par l'enzyme avec une certaine efficacité. Cela nous montre que les proportions de la chaîne latérale peuvent être modifiées de manière importante sans affecter de façon notable le processus d'hydrolyse et le réarrangement de Lossen.
3. Les produits principaux de la dégradation enzymatique des glucosinolates modifiés, les isothiocyanates et leurs thioadduits correspondants ont été synthétisés dans le but d'étudier leur activité biologique. Les tests contre *Plasmodium falciparum*, le parasite causant le paludisme, ont montré une activité antipaludéenne du même rang qu'un des médicaments actuellement très largement utilisées. Les thioadduits n'ont pas montré d'activité significative, ce qui pouvait être attendu car ceux-ci sont proches des adduits de détoxifications.
4. Une nouvelle méthode de synthèse de glucosinolates efficace et simple a été explorée et mise en œuvre. Elle comprend pour étape-clé la formation transitoire d'oxyde de nitrile obtenu par élimination d'un précurseur triflique. La synthèse développée nécessite la même quantité d'étapes que les méthodes classiques, mais contrairement aux méthodes déjà employées, l'oxyde de nitrile nécessaire à la production du thiohydroximate, est formé dans des conditions basiques. Cela ouvre de nouvelles possibilités pour la synthèse de glucosinolates sensibles aux conditions habituelles de synthèse.
5. Une nouvelle voie d'approche des glucosinolates thiofonctionnalisés a été développée. Dans cette approche, contrairement à la méthode connue, l'introduction de la thiofonction a été réalisée avec succès après la formation du thiohydroximate. Bien que cette méthode nécessite un nombre d'étape plus important, le glucosinolate final a été obtenu avec un meilleur rendement global.
6. La synthèse des *N*-oxydes de thioimide, composés prometteurs et très peu étudiés, a été abordée sur des modèles simples. L'approche par la lactone et la formation de la fonction acide hydroxamique suivie des nouvelles conditions d'élaboration de la fonction thiohydroximate ont permis d'obtenir cette nouvelle thiofonction en quatre étapes.

PARTIE EXPERIMENTALE

MÉTHODES GÉNÉRALES

Les réactifs et les solvants ont été obtenus de sources commerciales et ont été utilisés sans purification supplémentaire.

Les manipulations en milieu anhydre sont effectuées dans de la verrerie flambée ou séchée à l'étuve, avec des solvants anhydres et sous atmosphère inerte (argon). Les solvants sont distillés selon les procédés décrits par D.D. Perrin, W.L.F. Armarego et D.R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon, Oxford, 1986.

Le dichlorométhane est distillé sur P_2O_5 ou CaH_2 .

Le THF est distillé sur sodium / benzophénone.

Le toluène est distillé sur CaH_2 .

Le méthanol (HPLC) est séché sur tamis moléculaire de 3Å.

Le DMF (HPLC) est séché sur tamis moléculaire de 4Å.

Le chloroforme (HPLC) et le DMSO (HPLC) sont utilisés sans purification supplémentaire.

Les contrôles chromatographiques sur couche mince sont réalisés sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E. Merck 60F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm). La visualisation est effectuée sous une lampe UV à 254 nm et 365 nm puis la révélation se réalise dans un pot de silice contenant de l'iode et enfin par immersion dans une solution (voir ci-dessous) et dans certains cas chauffage au moyen d'un épiradiateur.

- ➡ mélange EtOH / H_2SO_4 5% pour les composés contenant un squelette osidique,
- ➡ solution de $KMnO_4$ dans l'eau pour les composés oxydés,
- ➡ mélange EtOH / acide phosphomolybdique 5% pour les acides hydroxamiques.

Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice E. Merck (0,036-0,063 mm) sous pression d'air comprimé.

Les points de fusion **Pf** sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi 510 et ne sont pas corrigés.

Les pouvoirs rotatoires optiques $[\alpha]_D^{20}$ sont déterminés à 20°C au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer (modèle 241).

Les spectres IR sont réalisés sur un spectromètre à transformée de Fourier de type Perkin-Elmer Paragon 1000 PC ou sur un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713.

Les spectres (RMN) sont enregistrés à 250 MHz pour le proton (**RMN ^1H**) et à 62,89 MHz pour le carbone (**RMN ^{13}C**) avec un spectromètre Bruker Avance DPX 250, à 300 MHz pour le proton et à 75 MHz pour le carbone avec un spectromètre Varian ^{unity}Inova et à 400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance DPX 400.

Les déplacements chimiques (**δ**) sont exprimés en ppm par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant¹⁷⁸ et de noyau:

- ➡ TMS (0 ppm) dans CDCl_3 , signal de CHCl_3 résiduel (3,31 ppm) dans CD_3OD , signal de DMSO résiduel (2,50 ppm) dans le DMSO- d_6 pour le proton.
- ➡ CDCl_3 (raie centrale à 77,16 ppm), CD_3OD (raie centrale à 49 ppm), DMSO (raie centrale à 39,52 ppm) pour le carbone.

Les constantes de couplage (**J**) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (**s**), singulet large (**sl**), doublet (**d**), doublet de doublet (**dd**), doublet de doublet de doublet (**ddd**), triplet (**t**), faux triplet (**ft**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**).

Les spectres de masse sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 3000, les échantillons sont ionisés par des techniques Ionspray® (IS) ou nébuliseur chauffé (HN) en mode positif (+) ou négatif (-). Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont réalisés sur un spectromètre TOF.

¹⁷⁸ Gottlieb H. E., Kotlyar V. et Nudelman A., *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 7512-7515.

MÉTHODES GÉNÉRALES DE LA SYNTHÈSE

Méthode N° 1. Réaction d'Henry: la solution d'aldéhyde (1 éq), d'acétate d'ammonium (1,5 éq) dans le nitrométhane (1 mL/mmol) est chauffée au reflux pendant 30 min. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau et extraite au dichlorométhane. La phase organique séparée est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par flash chromatographie sur SiO_2 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 9/1).¹²¹

Méthode N° 2. Réaction d'Henry: au mélange de méthanol (0,1 mL/mmol) et de nitrométhane (0,2 mL/mmol) le chlorohydrate de méthylamine (0,05 éq), le bicarbonate de sodium (0,05 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 72 heures à la température ambiante. Le produit est évaporé et purifié par flash chromatographie sur SiO_2 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – (5/5)).¹²⁴

Méthode N° 3. Etape 1 - réaction de Kulkarni: au mélange de nitrovinyle (1 éq) dans du dichlorométhane (10 mL/mmol) sous l'atmosphère d'argon, le triéthylsilane (1,1 éq) est ajouté. La solution est refroidie à 0°C, et le tétrachlorure de titane (1 éq) est alors ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à la température ambiante, puis versé sur la glace concassée et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séparée, lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporé sous pression réduite. **Etape 2 - couplage avec l'éthanethiol:** le produit brut est solubilisé dans du dichlorométhane (10 mL/mmol), l'éthanethiol (10 éq) et la triéthylamine (3 éq) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 1-2 heures à la température ambiante. Le résidu de triéthylamine est neutralisé par la solution de H_2SO_4 (0,7 N). Le mélange est agité pendant 10 minutes, et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié par flash chromatographie sur SiO_2 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle– 9/1).^{125,179}

Méthode N° 4. Réaction de Wittig: à la suspension de chlorure de (méthoxyméthyl)triphenylphosphonium (2 éq) dans THF (5 mL/mmol) à -78°C sous atmosphère d'argon la solution 2,5M de n-BuLi (2,5 éq) dans l'hexane est ajoutée goutte à goutte. La solution rouge obtenue est agité à 0°C pendant 30 min puis l'aldéhyde (1 éq) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité encore une heure. La réaction est stoppée par ajout d'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques

¹⁷⁹ Cassel S., Casenave B., Délérès G., Latxague L., Rollin P. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8515-8525.

combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur SiO_2 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 98/2).¹²⁹

Méthode N° 5. Déprotection: à la solution d'éther d'énol (1 éq) dans le THF (20 mL/mmol), une solution 2N de HCl (1 éq) est ajoutée. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 5 heures. Après extraction avec acétate d'éthyle, la phase organique obtenue est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par flash chromatographie sur SiO_2 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 99/1).¹³⁰

Méthode N° 6. Synthèse d'aldoxime: du chlorohydrate d'hydroxylamine (2 eq) est ajouté à une solution d'aldéhyde (1 éq) et de pyridine (2,1 éq) dans l'éthanol absolu (2 mL/mmol). Après 2 h d'agitation au reflux, le solvant est évaporé sous pression réduite et la pyridine est co-évaporée avec du toluène. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur SiO_2 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 9/1).¹³¹

Méthode N° 7. Sulfatation: une solution du thiohydroximate (1 éq) dans dichlorométhane (1 mL/mmol), sous l'atmosphère d'argon, est ajouté à une suspension du complexe pyridine· SO_3 (5 éq) dans du dichlorométhane (10 mL/mmol). Le mélange réactionnel est agité 24 heures à température ambiante, puis stoppé par addition de KHCO_3 (20 eq). Après 30 min d'agitation le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur SiO_2 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol- 9/1).¹⁷⁹

Méthode N° 8. Etape 1 - réaction de Kulkarni: à la solution de nitrovinyle (1 éq) dans du dichlorométhane (10 mL/mmol) sous atmosphère d'argon, du triéthylsilane (1,1 éq) est ajouté. La solution est refroidie à 0°C, et le tétrachlorure de titane (1 éq) est alors ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à la température ambiante, puis versé sur la glace concassée et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séparée, lavée à l'eau et avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporé sous pression réduite. **Etape 2 - couplage avec le *N,N*-diméthylamino-éthanethiol:** le produit brut est solubilisé dans du dichlorométhane (10 mL/mmol), le chlorohydrate de *N,N*-diméthylamino-éthanethiol (1 éq) et la triéthylamine (3 éq) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 à 2 heures à la température ambiante. Le produit est évaporé et purifié par flash chromatographie sur SiO_2 (éluant: acétate d'éthyle/triéthylamine– 99/1).^{125,179}

Méthode N° 9. Etape 1 - réaction de Kulkarni: au mélange de nitrovinyle (1 éq) dans du dichlorométhane (10 mL/mmol), sous l'atmosphère d'argon, est ajouté le triéthylsilane (1,1 éq). La

solution est refroidie à 0°C, et le tétrachlorure de titane (1 éq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante, puis versé sur la glace concassée et extraite par dichlorométhane. La phase organique est séparée, lavée à l'eau et avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporé sous pression réduite. **Etape 2 - couplage avec thioglucose:** le produit brut est solubilisé dans du dichlorométhane (10 mL/mmol), le 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio-β-D-glucopyranose (1 éq) et la triéthylamine (3 éq) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 à 2 heures à température ambiante. Le résidu de triéthylamine est neutralisé à l'aide d'une solution de H₂SO₄ (0,7 N). Le mélange est agité pendant 10 minutes, et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite par dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et séchées sur Na₂SO₄, filtrées et puis concentrées. Le produit est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle– 7/3).^{125,179}

Méthode N° 10. Desacétylation: à une suspension du O-sulfate de thiohydroximate (1 éq) dans du méthanol anhydre (5 ml), sous atmosphère d'argon, une solution du méthanolate de potassium (1M – fraîchement préparée) est ajouté goutte à goutte jusqu'à pH=8. Le mélange réactionnel est agité de 1 à 3 heures à température ambiante. Après neutralisation à l'aide d'une résine de type Amberlite IR-120 (H⁺), le mélange réactionnel est filtré et évaporé sous pression réduite.¹⁷⁹

Méthode N° 11. Réduction d'aldéhyde: une solution du NaBH₄ (1,5 éq) dans l'eau (1 mL/mmol) est ajoutée à une suspension d'aldéhyde (1 éq) dans l'éthanol (56%, 1 mL/mmol). Après agitation à température ambiante pendant 3 h, le mélange est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).¹⁸⁰

Méthode N° 12. Réaction Mitsunobu: le DEAD (1,5 éq) est ajouté goutte à goutte à une solution de THF anhydre (10 mL/mmol) contenant de l'alcool (1 éq), du phthalimide (1,5 éq) et de la triphénylphosphine (1,5 éq). Après l'agitation pendant 30 min, le mélange réactionnel est dilué à l'eau. La phase organique séparée est lavée plusieurs fois avec l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 9/1).¹⁸¹

¹⁸⁰ Lee J.C., Chang S.W., Chi F.C., Chen C.S., Wen Y.S., Wang C.C., Kulkarni S.S., Puranik R., Liu Y.H., Hung S.C. *Chem. J. Eur.*, **2004**, 10, 399-415.

¹⁸¹ Sen S.E., Roach S.L. *Synthesis*, **1995**, 756-758.

Méthode N° 13. Synthèse d'azide: à une solution de l'alcool (1 éq) dans du DMF (2 mL/mmol) sont ajoutés le tosylimidazole (1,5 éq), la triéthylamine (2 éq), l'azide de sodium (3 éq) et une quantité catalytique de TBAI (0,02 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante et 48 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est dilué par acétate d'éthyle et ajouté à l'eau. La phase organique séparée est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 99/1).¹⁴⁰

Méthode N° 14. Formation d'isothiocyanate: à une solution d'azide (1 éq) et de triphénylphosphine (1,08 éq) dans du THF (10 mL/mmol), sous atmosphère d'argon, est ajouté goutte à goutte le disulfure de carbon (20 éq). Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation à 50°C pendant 20 h et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle/triéthylamine - 98/1/1).¹³⁴

Méthode N° 15. Formation du dithiocarbamate: à une solution d'azide (1 éq), de triphénylphosphine (1,08 éq) et de *N*-acétyl-L-cysteine (1 éq) dans du THF (10 mL/mmol), sous atmosphère d'argon, du disulfure de carbon (20 éq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation à 50°C pendant 20 h et ensuite le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: acétate d'éthyle /méthanol - 9/1).¹³⁴

Méthode N° 16. Ouverture de la lactone: à 0°C le KOH (5 éq) est ajouté à une solution du chlorhydrate d'hydroxylamine (5 éq) dans le méthanol (1 mL/mmol). Après 10 min, la suspension est filtrée sur le fritté. Au filtrat précédent la lactone ou le chlorure d'acide (1 éq) est ajouté et le mélange réactionnel est agité 16 h à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 95/5).¹⁵²

Méthode N° 17. Silylation: l'acide thiohydroxamique (1 éq) est dissout dans du DMF (1 mL/mmol) sous argon et refroidi à 0°C. L'imidazole (1,2 éq par groupement OH) et après TBDMSCl (1,2 éq par groupement OH) sont alors ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 h. Diluée par acétate d'éthyle, la phase organique obtenue est lavée avec l'eau et la solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu brut est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 95/5).¹⁵⁴

Méthode N° 18. Etape 1 - réaction avec l'anhydride triflique: la solution du dérivé bissilylé (1 éq) et de la triéthylamine (3,3 éq) dans du dichlorométhane (20 mL/mmol) est refroidie à -78°C, sous atmosphère d'argon, l'anhydride triflique (1,2 éq) est ajouté goutte à goutte. **Etape 2 - couplage avec l'éthanethiol:** après addition, la température de la solution est laissée remonter jusqu'à 0°C pendant une heure puis l'éthanethiol (10 éq) et la portion supplémentaire de triéthylamine (2 éq) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité 36 h à température ambiante. Après extraction dichlorométhane/eau, la phase organique obtenue est lavée la solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).¹⁵⁵

Méthode N° 19. Etape 1 - réaction avec l'anhydride triflique: à la solution de produit bissilylé (1 éq) et de triéthylamine (3,3 éq) dans du dichlorométhane (20 mL/mmol), à -78°C, sous atmosphère d'argon, l'anhydride triflique (1,2 éq) est ajouté goutte à goutte. **Etape 2 - couplage avec thioglucose:** après addition, la température de la solution est laissée remonter jusqu'à 0°C pendant une heure puis le thioglucose (1 éq) et la quantité supplémentaire de triéthylamine (2 éq) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité 36 h à température ambiante. Après extraction dichlorométhane/eau, la phase organique obtenue est lavée la solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 7/3).¹⁵⁵

Méthode N° 20. Oxydation de Swern: une solution de chlorure d'oxalyle (2 éq) dans du dichlorométhane (7 mL/mmol) est refroidie à -78°C. Une solution de DMSO (4 éq) dans du dichlorométhane (1,2 mL/mmol) est alors ajoutée goutte à goutte, sous atmosphère d'argon. Le mélange obtenu est agité pendant 5 min puis une solution de 10-chlorodécan-1-ol (1 éq) dans du dichlorométhane (3,5 mL/mmol) est ajoutée, le mélange réactionnel est agité pendant 20 min puis la triéthylamine (8 éq) est ajoutée et le mélange obtenu est agité pendant 2 h supplémentaires, à température ambiante. La réaction est arrêtée par addition d'eau. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées par l'eau et une solution de NaCl saturée, séchées sur MgSO₄. Après filtration et évaporation sous pression réduite l'aldéhyde d'une pureté suffisante est obtenu.¹⁶⁶

Méthode N° 21. Etape 1 - chloration d'aldoxime: à une solution de l'aldoxime (1 éq) dans du DMF (10 mL/mmol), le N-chlorosuccinimide (0,112 g, 0,841 mmol, 1 eq) fraîchement recristallisé est ajouté. Pour déclencher la réaction, du HCl gazeux (10 mL, prélevé avec la seringue de la bouteille de 37 % HCl) est ajouté directement dans la solution. Le mélange obtenu est agité pendant 2 h à température ambiante. **Etape 2 - couplage avec le thioglucose:** à la solution de chlorooxime

obtenue, le thioglucose (1 éq) puis la triéthylamine (5éq) sont ajoutés (à 0°C). Le mélange réactionnel est agité 2 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué par l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau et avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 7/3).^{131,146,182}

Méthode N° 22. Iodation: à une solution de chloroalcane (1 éq) dans de l'acétone (10 mL/mmol), l'iodure de sodium (10 éq) est ajouté. Le mélange obtenu est agité 72 h à reflux, à l'abri de lumière. Le mélange réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite.¹⁸³

Méthode N° 23. Etape 1 - Introduction de S-méthyle: une solution de l'iodoalcane (1 éq) dans du méthanol (10 mL/mmol) est refroidie à 0°C. Le méthane-thiolate de sodium (10 éq) est ajouté. Après 15 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est utilisé pour la réaction suivante sans purification. **Etape 2 - Acétylation:** une suspension du produit brut obtenu dans l'anhydride acétique (2 mL/mmol) est refroidie jusqu'à 0°C puis la pyridine (4 mL/mmol) est alors ajoutée. Après 18 h d'agitation à température ambiante, la pyridine est co-évaporé avec du toluène et le résidu obtenu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 7/3).¹⁸⁴

Méthode N° 24. Désacétylation sélective: la solution du produit acétylé (1 éq) dans du DMF (4 mL/mmol) est refroidie jusqu'à 0°C. L'acétate d'hydrazine (1,2 éq) est ajouté. Après 36 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué par de l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle 7/3).¹¹⁶

Méthode N° 25. Desilylation: à une solution du thiohydroximate silylé (1 éq) dans du THF (1,5 mL/mmol), sous atmosphère d'argon, et à 0°C, une solution 1M de TBAF dans THF (1,5 éq)

¹⁸² Chiang Y.H. *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2146-2155.

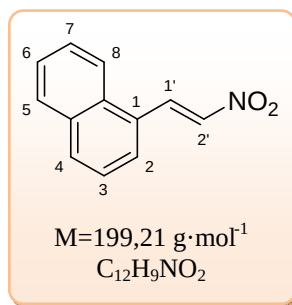
¹⁸³ Mancheño O.G., Arrayás A.G., Adrio J., Carretero J. C. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 10294-10297.

¹⁸⁴ Schroeder G.M. et al. *Bioorg., Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 1945-1951.

est ajoutée. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé et le produit est purifié par filtration sur silice (éluant: acétate d'éthyle).¹⁸⁵

Méthode N° 26. La réaction de Mitsunobu intramoléculaire: une solution de triphénylphosphine (3 éq) et de diisopropylcarboxylate (DIAD, 3 éq) dans du THF (12mL/mmol) est agité à 0°C, sous atmosphère d'argon, pendant 30 min. La solution de l'alcool (1 éq) dans du THF (10 mL/mmol) est ensuite ajoutée *via* une canule. Le ballon est rincé avec du THF (2 mL/mmol). Après 3 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par flash chromatographie sur SiO₂ (éluant: acétone) pour obtenir *N*-oxyde de thioimide.¹⁷⁷

¹⁸⁵ Bakola-Christianopoulou M. N., Apazidou K. K. *Applied Organometallic Chemistry*, **1998**, 815-818.

(E)-1-(2-nitrovinyl)naphthalène 1**Produit de départ:** 1-naphthylaldéhyde (7 mL, 51,36 mmol).**Synthèse - Méthode N° 1****Produit d'arrivée:** aspect – solide jaune,**Rdt** = 61 %.**Rf** = 0,38 (éluant: hexane/acétate d'éthyle - 9/1).

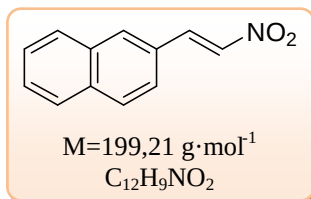
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,76 (d, 1H, J_{1',2'}=13,5 Hz, H-1'), 8,07 (d, 1H, J=8,1 Hz, H-Ar), 7,98 (d, 1H, J=8,4 Hz, H-Ar), 7,91-7,88 (m, 1H, H-Ar), 7,69 (d, 1H, J=7,2 Hz, H-Ar), 7,64-7,54 (m, 3H, H-2', H-Ar), 7,49 (t, 1H, H-Ar).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 138,2 (C-Ar), 135,9 (C-2'), 133,6, 132,4 (C-Ar), 131,4 (C-1'), 128,9, 127,6, 126,7, 126,2, 125,7, 122,8 (C-Ar).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1505 (NO₂ as), 1340 (NO₂ sym), 835 (C-N).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 200 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 81-83°C.**Analyse élémentaire:**

Calculé: C 72,35 %, H 4,55 %, N 7,03 %, O 16,06 %.

Trouvé: C 72,54 %, H 4,60 %, N 7,09 %.

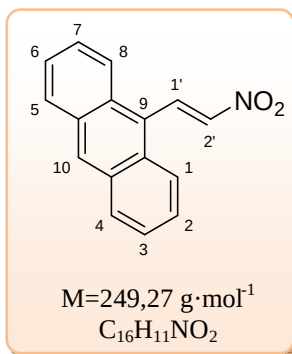
CAS [37630-26-5]¹⁸⁶**(E)-2-(2-nitrovinyl)naphthalène 2****Produit de départ:** 2-naphthylaldéhyde (1 g, 6,403 mmol).**Synthèse - Méthode N° 1****Produit d'arrivée:** aspect – solide jaune,**Rdt** = 72 %.**Rf** = 0,43 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,15 (d, 1H, J_{1',2'}=13,5 Hz, H-1'), 8,00 (s, 1H, H-1), 7,91-7,85 (m, 3H, H-Ar), 7,69 (d, 1H, H-2'), 7,60-7,54 (m, 3H, H-Ar).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 139,19 (C-2'), 137,1 (C-1'), 134,9, 133,1 (C-4a, C-8a), 132,3 (C-2), 129,3, 128,8, 128,4, 127,9 (C-Ar), 127,5 (C-2), 127,2, 123,3 (C-Ar).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1506 (NO₂ as), 1338 (NO₂ sym), 836 (C-N).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 200 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 115-117°C.**CAS** [37629-37-1]¹⁸⁶

¹⁸⁶ Cheng P., Jiang Z.-Y., Wang R.-R., Zhang X.-M., Wang Q., Zheng Y.-T., Zhoua J., Chena J.-J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4476-4480.

(E)-9-(2-nitrovinyl)anthracène 3

Produit de départ: 9-anthrylaldéhyde (3 g, 14,55 mmol).

Synthèse - Méthode N° 1

Produit d'arrivée: aspect – cristaux rouges,

Rdt = 82 %.

Rf = 0,38 (éluant: hexane/acétate d'éthyle - 9/1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,92 (d, 1H, $J_{1',2'}=13,8$ Hz, H-2'), 8,48 (s, 1H, H-10), 8,13 (d, 2H, $J=9$ Hz, H-Ar), 8,01 (d, 2H, $J=7,5$ Hz, H-Ar), 7,60-7,49 (m, 5H, H-1', H-Ar).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 142,6 (C-2'), 135,6 (C-1'), 131,0 (C-9), 130,4, 129,8, 129,2, 127,4, 125,6, 124,2, 123,1 (C-Ar).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1508 (NO_2 as), 1336 (NO_2 sym), 840 (C-N).

Spectrométrie de masse: m/z : 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

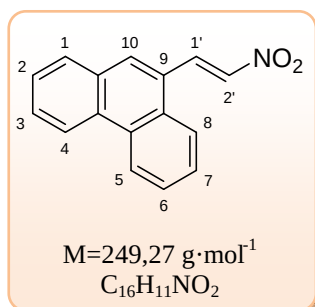
Point de fusion: Pf = 158-160°C.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 77,10 %, H 4,45 %, N 5,62 %, O 12,84 %.

Trouvé: C 77,31 %, H 4,51 %, N 5,66 %.

CAS [55446-60-1]¹⁸⁷

(E)-9-(2-nitrovinyl)phenanthrène 4

Produit de départ: 9-phénanthrylaldéhyde (0,1 g, 0,49 mmol).

Synthèse - Méthode N° 1

Produit d'arrivée: aspect – solide jaunâtre,

Rdt = 97 %.

Rf = 0,37 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 9/1).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,81-8,65 (m, 3H, Hz, H-Ar, H-2'), 8,12-8,09 (m, 1H, H-Ar), 7,95-7,89 (m, 2H, H-Ar), 7,78-7,62 (m, 5H, H-Ar, H-1').

^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3) δ : 138,8 (C-2'), 136,8 (C-1'), 131,7, 130,6 (C-4a, C-4b, C-8a, C-10a), 129,5, 128,7, 128,4, 127,5, 127,4 (C-Ar), 126,1 (C-9), 124,0, 123,4, 122,7 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1507 (NO_2 as), 1342 (NO_2 sym), 841 (C-N).

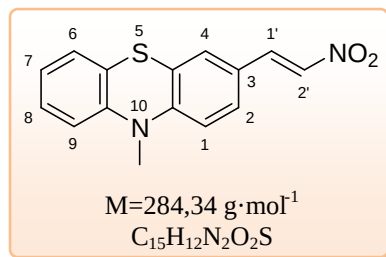
Spectrométrie de masse: m/z : 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Point de fusion: Pf = 157-159°C.

CAS [37629-38-2]¹⁸⁸

¹⁸⁷ Becker H.-D., Sorensen H., Sandros K. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3223-3226.

¹⁸⁸ Dore J. C., Viel C. *Farmaco, Edizione Scientifica*, **1975**, 30, 81-109.

(E)-N-méthyl-3-(2-nitrovinyl)phénothiazine 5

Produit de départ: N-méthylphénothiazinyl-3-aldéhyde
(2 g, 8,29 mmol).

Synthèse - Méthode N° 1

Produit d'arrivée: aspect – solide rouge-foncé,

Rdt = 97 %.

Rf = 0,24 (éluant: hexane/acétone - 9/1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (d, 1H, J_{1',2'}=13,5, H-1'), 7,47 (d, 1H, H-2'), 7,31 (dd, 1H, ⁴J_{6,8}=0,9 Hz, J_{6,7}=7,5 Hz, H-6), 7,24 (d, 1H, ⁴J_{4,2}=1,8 Hz, H-4), 7,22-7,27 (m, 1H, H-8), 7,12 (dd, 1H, ⁴J_{9,7}=1,2 Hz, J_{9,8}=7,5 Hz, H-9), 6,98 (dt, 1H, J_{7,8}=7,5 Hz, H-7), 6,83 (dd, 2H, J_{1,2}=8,1 Hz, H-2), 6,79 (d, 1H, H-1), 3,40 (s, 3H, N-CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 149,2 (C-2'), 144,1 (C-1'), 138,2, 134,9 (9a, 10a), 129,8 (C-3), 127,8, 127,2 (C-4, C-6), 126,9, 124,4 (C-2, C-8), 124,0, 123,4, 122,1 (C-4a, C-5a, C-7), 114,6, 114,2 (C-1, C-9), 35,6 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1504 (NO₂ as), 1373 (NO₂ sym), 859 (C-N).

Spectrométrie de masse: m/z : 285 [M+H]⁺.

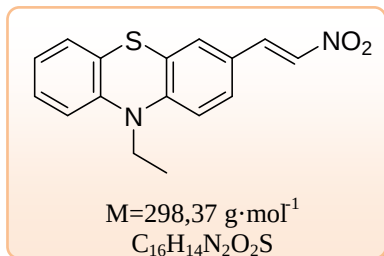
Point de fusion: Pf = 135-137°C.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 63,36 %, H 4,25 %, N 9,85 %, O 11,25 %, S 11,28 %.

Trouvé: C 63,50 %, H 4,31 %, N 9,92 %.

CAS [1169834-86-9]¹¹⁵

(E)-N-éthyl-3-(2-nitrovinyl)phénothiazine 6

Produit de départ: N-éthylphénothiazinyl-3-aldéhyde
(2 g, 7,83 mmol).

Synthèse - Méthode N° 1

Produit d'arrivée: aspect – solide rouge-foncé,

Rdt = 95 %.

Rf = 0,25 (éluant: hexane/acétone - 9/1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, 1H, J_{1',2'}=13,8 Hz, H-1'), 7,46 (d, 1H, H-2'), 7,28 (dd, 1H, ⁴J_{6,8}=0,9 Hz, J_{6,7}=7,5 Hz, H-6), 7,21 (d, 1H, ⁴J_{4,2}=1,8 Hz, H-4), 7,19-7,14 (m, 1H, H-8), 7,08 (dd, 1H, ⁴J_{9,7}=1,2 Hz, J_{9,8}=7,5 Hz, H-9), 6,94 (dt, 1H, J_{7,8}=7,5 Hz, H-7), 6,88 (dd, 2H, J_{1,2}=8,1 Hz, H-2), 6,82 (d, 1H, H-1), 3,94 (q, 2H, J=7,0 Hz, N-CH₂), 1,42 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 148,3 (C-2'), 143,0 (C-1'), 138,2, 134,6 (9a, 10a), 129,6 (C-3), 127,6, 127,4 (C-4, C-6), 127,1, 123,8 (C-2, C-8), 123,3, 122,7, 115,4 (C-4a, C-5a, C-7), 114,8 (C-1, C-9), 42,3 (N-CH₂), 12,8 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1550 (NO₂ as), 1328 (NO₂ sym), 885 (C-N).

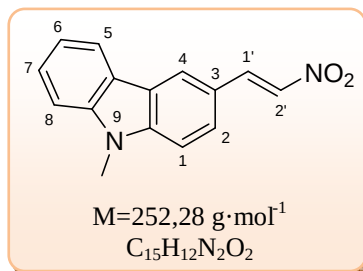
Spectrométrie de masse: m/z : 299 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 121-123°C.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 64,41 %, H 4,73 %, N 9,39 %, O 10,72 %, S 10,75 %.

Trouvé: C 64,81 %, H 4,82 %, N 9,58 %.

(E)-N-méthyl-3-(2-nitrovinyl)carbazole 7

Produit de départ: N-méthylcarbazolyl-3-aldéhyde
(2 g, 9,56 mmol).

Synthèse - Méthode N° 1

Produit d'arrivée: aspect – cristaux oranges claires,

Rdt = 97 %.

Rf = 0,36 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,70 (s, 1H, H-4), 8,30 (d, 1H, *J*_{1',2'}=13,2 Hz, H-1'), 8,25 (d, 1H, H-2'), 8,16 (d, 1H, *J*_{5,6}=7,6 Hz, H-4, H-5), 7,95 (d, 1H, ⁴*J*_{8,6}=1,2 Hz, *J*_{8,7}=8,4 Hz, H-8), 7,66, 7,63 (2d, 1H *J*_{1,2}=8,4 Hz, H-1, H-2), 7,54-7,50 (m, 1H, H-7), 7,29 (t, 1H, *J*_{6,7}=7,6 Hz, H-6), 3,89 (s, 3H, N-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 142,7 (C-8'a, C-9'a), 141,1, 134,8 (C-1', C-2'), 127,6, 126,5 (C-2, C-7), 123,3 (C-4), 125,0, 121,8 (C-4a, C-4b), 120,7 (C-3), 120,3, 119,9 (C-5, C-6), 109,9, 109,7 (C-1, C-8), 29,2 (N-CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1544 (NO₂ as), 1368 (NO₂ sym), 855 (C-N).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 253 [M+H]⁺.

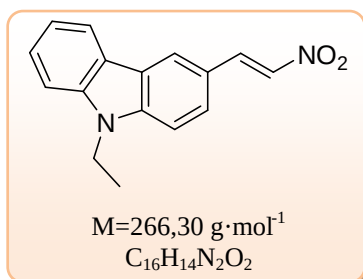
Point de fusion: Pf = 190-192°C

Analyse élémentaire:

Calculé: C 71,42 %, H 4,79 %, N 11,10 %, O 12,68 %.

Trouvé: C 71,61 %, H 4,92 %, N 11,29 %.

CAS [1027909-07-4]

(E)-N-éthyl-3-(2-nitrovinyl)carbazole 8

Produit de départ: N-éthylcarbazolyl-3-aldéhyde (2 g, 8,96 mmol).

Synthèse - Méthode N° 1

Produit d'arrivée: aspect – cristaux oranges foncés,

Rdt = 96 %.

Rf = 0,35 (éluant: hexane/acétate d'éthyle - 8/2).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,22-8,17 (m, 2H, H-1', H-4), 8,10 (d, 1H, *J*_{5,6}=7,8 Hz, H-5), 7,67 (d, 1H, *J*=13,5 Hz, H-2'), 7,61 (dd, 1H, ⁴*J*_{2,4}=1,5 Hz, *J*_{2,1}=8,7 Hz, H-2), 7,53-7,56 (m, 1H, H-7), 7,46-7,40 (m, 2H, H-1, H-8), 7,31-7,37 (m, 1H, H-6), 4,37 (q, 2H, *J*=7,2 Hz, N-CH₂), 1,45 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 142,1, 140,9, 140,4, 134,1, 126,8, 126,5, 123,6, 122,9, 122,5, 120,6, 120,2 (C-2', C-1', C-Ar), 109,3, 109,1 (C-1, C-8), 37,9 (N-CH₂), 13,8 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1548 (NO₂ as), 1370 (NO₂ sym), 849 (C-N).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 289 [M+Na]⁺.

Point de fusion: Pf = 190-192°C

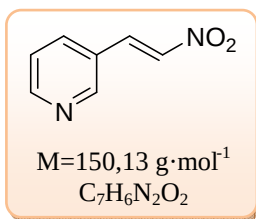
Analyse élémentaire:

Calculé: C 72,16 %, H 5,30 %, N 10,52 %, O 12,02 %.

Trouvé: C 72,21 %, H 5,37 %, N 10,59 %.

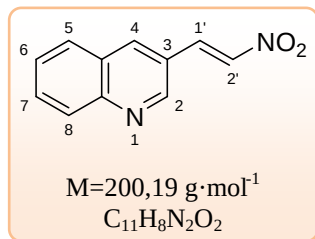
CAS [936107-72-1]¹⁸⁹

¹⁸⁹ Chaitanya T. K., Nagarajan R. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2489–2492.

(E)-3-(2-nitrovinyl)pyridine 9**Produit de départ:** 2-pyridinylaldéhyde (2 mL, 21,03 mmol).**Synthèse - Méthode N° 2****Produit d'arrivée:** aspect – solide crème,**Rdt** = 78 %.**Rf** = 0,26 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 6/4).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,79 (d, 1H, ⁴J_{2,4}=1,8 Hz, H-2), 8,71 (dd, 1H, J_{6,5}=5 Hz, ⁴J_{6,4}=1,8 Hz, H-6), 8,00 (d, 1H, J_{1',2'}=13,8 Hz, H-1'), 7,87 (ddd, 1H, J_{4,5}=8 Hz, H-4), 7,62 (d, 1H, H-2'), 7,40 (dd, 1H, H-5).

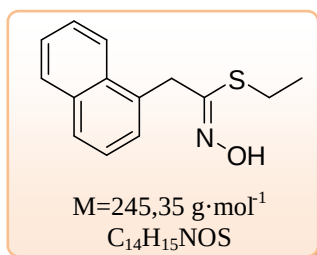
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 152,6, 150,3 (C-2, C-6), 138,8 (C-4), 135,4, 135,1 (C-1', C-2'), 126,1 (C-3), 124,0 (C-5).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1559 (NO₂ as), 1379 (NO₂ sym).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 151 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 134-136°C**CAS** [22568-11-2]¹⁹⁰**(E)-3-(2-nitrovinyl)quinoléine 10****Produit de départ:** 3-quinoléinylaldéhyde (0,1 g, 0,64 mmol).**Synthèse - Méthode N° 2****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe blanc,**Rdt** = 71 %.**Rf** = 0,50 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 5/5).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 9,06 (d, 1H, ⁴J_{2,4}= 2 Hz, H-2), 8,34 (d, 1H, H-4), 8,19-8,14 (m, 2H, H-1', H-8), 7,91-7,76 (m, 3H, H-2', H-5, H-7), 7,67-7,61 (m, 1H, H-6).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 148,6 (C-8a), 148,2 (C-2), 137,5 (C-8), 137,0 (C-4), 135,3 (C-7), 131,3 (C-2'), 129,1 (C-1'), 128,0 (C-5), 127,5 (C-6), 126,8 (C-4a), 122,7 (C-3).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1554 (NO₂ as), 1368 (NO₂ sym).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 223 [M+Na]⁺.**CAS** [701913-51-1]¹⁹¹¹⁹⁰ Mora M., Jiménez-Sanchidrián C., Urbano J. F., Ruiz J.R. *Catal. Lett.*, **2010**, 134, 131–137.¹⁹¹ Palani K., Ambalavanan P., Ponnuswamy M.N.G., Yathirajan H.S., Prabhuswamy B., Raju C.R., Nagaraja P., Shashicanth S. *Analytical Sciences*, **2004**, 20, 403-404.

(Z)-naphth-1-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 11**Produit de départ:** produit **1** (1 g, 5,02 mmol).**Synthèse - Méthode N° 3****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 77 % (après deux étapes).**Rf** = 0,13 (éluant: hexane/acétate d'éthyle – 8/2).

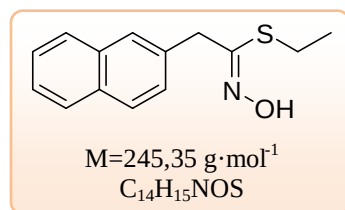
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,09 (sl, 1H, OH), 8,09-8,06 (m, 1H, H-Ar), 7,93-7,90 (m, 1H, H-Ar), 7,82-7,79 (m, 1H, H-Ar), 7,58-7,40 (m, 4H, H-Ar), 4,24 (s, 2H, CH₂), 2,81 (q, 2H, J=7,5 Hz, S-CH₂), 1,13 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 151,8 (C=N), 134,2, 134,1 (C-4a, C-8a), 132,3 (C-2), 129,2, 127,8, 126,8, 126,4, 126,3, 124,7 (C-Ar), 35,9 (CH₂), 23,4 (S-CH₂), 15,5 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3212 (OH), 1624 (C=N), 976 (N-O).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 246 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 156-158°C.**Analyse élémentaire:**

Calculé: C 68,54 %, H 6,16 %, N 5,71 %, O 6,52 %, S 13,07%.

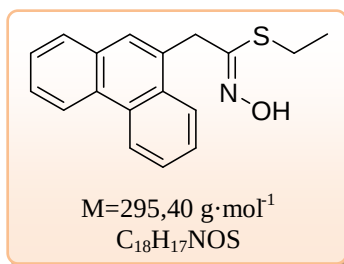
Trouvé: C 68,16 %, H 6,08 %, N 5,67 %.

CAS [1169834-87-0]¹¹⁵**(Z)-naphth-2-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 12****Produit de départ:** produit **2** (0,2 g, 1,00 mmol).**Synthèse - Méthode N° 3****Produit d'arrivée:** aspect – solide crème,**Rdt** = 56 % (après deux étapes).**Rf** = 0,15 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 8/2).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,70 (sl, 1H, OH), 7,83-7,80 (m, 3H, H-Ar), 7,73 (s, 1H, H-1), 7,51-7,39 (m, 3H, H-Ar), 4,00 (s, 2H, CH₂), 2,76 (q, 2H, J=7,3 Hz, S-CH₂), 1,17 (t, 3H, CH₃).

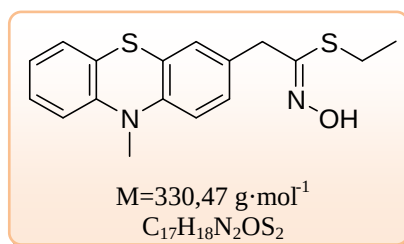
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 155,2 (C=N), 133,7, 133,5 (C-4a, C-8a), 132,5 (C-2), 128,4, 127,7, 127,7, 126,8, 126,4, 126,2, 125,8 (C-Ar), 39,2 (CH₂), 23,7 (S-CH₂), 14,5 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3223 (OH), 1616 (C=N).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 268 [M+Na]⁺.**Point de fusion:** Pf = 110-112°C.

(Z)-phénanthr-9-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 13**Produit de départ:** produit 4 (0,1 g, 0,40 mmol).**Synthèse - Méthode N° 3****Produit d'arrivée:** aspect – solide brun,**Rdt** = 58 % (après deux étapes).**Rf** = 0,20 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 8/2).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,77 (sl, 1H, OH), 8,52-8,52 (m, 1H, H-Ar), 8,44 (d, 1H, J=8 Hz, H-Ar), 7,84-7,82 (m, 1H, H-Ar), 7,63 (d, 1H, J=7,6 Hz, H-Ar), 7,50 (s, 1H, H-10), 7,48-7,35 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 4,05 (s, 2H, CH₂), 2,66 (q, 2H, J=7,6 Hz, S-CH₂), 1,06 (t, 3H, CH₃).

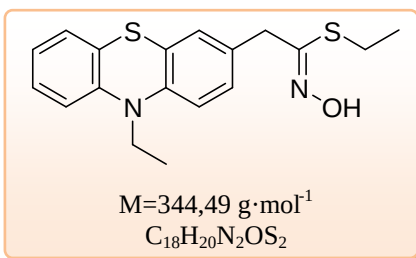
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 150,8 (C=N), 131,1, 131,0, 130,4, 129,9, 129,2 (C-4a, C-4b, C-8a, C-9, C-10a), 127,8, 126,3, 126,3, 126,0, 125,9, 123,8, 122,5, 121,8 (C-Ar), 35,9 (CH₂), 23,1 (S-CH₂), 14,3 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3232 (OH), 1623 (C=N).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 296 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 195-197°C.**(Z)-N-méthylphénothiazin-3-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 14****Produit de départ:** produit 5 (0,2 g, 0,70 mmol).**Synthèse - Méthode N° 3****Produit d'arrivée:** aspect – solide brun,**Rdt** = 23 % (après deux étapes).**Rf** = 0,19 (éluant: hexane/acétate d'éthyle – 8/2).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,98 (sl, 1H, OH), 7,20-7,09 (m, 2H, H-4, H-6), 7,05-6,88 (m, 3H, H-7, H-8, H-9), 6,80-6,77 (m, 2H, H-1, H-2), 3,42 (s, 2H, CH₂); 3,38 (s, 3H, N-CH₃), 2,68 (q, 2H, J=7,5 Hz, S-CH₂), 1,03 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 154,4 (C=N), 145,3, 144,8 (C-9a, C-10a), 129,0 (C-3), 127,2, 127,2 (C-4, C-6), 127,0, 126,3 (C-2, C-8), 123,9, 122,4, 121,9 (C-4a, C-5a, C-7), 114,2, 113,9 (C-1, C-9), 34,1 (CH₂), 29,0 (N-CH₃), 22,9 (S-CH₂), 14,3 (CH₃).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 353 [M+Na]⁺.**Point de fusion:** Pf = 118-120°C.**CAS** [1169834-88-1]¹¹⁵

(Z)-N-éthylphénothiazin-3-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 15

Produit de départ: produit **6** (0,2 g, 0,67 mmol).

Synthèse - Méthode N° 3

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe brun,

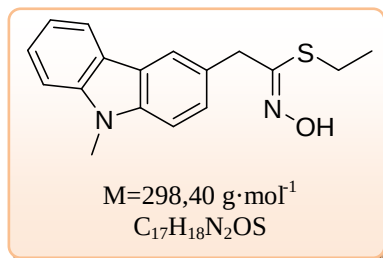
Rdt = 40 % (après deux étapes).

Rf = 0,20 (éluant: hexane/acétate d'éthyle – 8/2).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,07 (sl, 1H, N-OH), 7,22-7,10 (m, 3H, H-4, H-6, H-8), 7,06 (dd, 1H, ⁴J_{9,7}=1,8 Hz, J_{9,8}=8,1 Hz, H-9), 7,00-6,98 (m, 1H, H-7), 6,98-6,91 (m, 1H, H-1, H-2), 3,87 (q, 2H, J=6,9 Hz, N-CH₂CH₃), 3,67 (s, 2H, CH₂), 2,72 (q, 2H, J=7,5 Hz, S-CH₂CH₃), 1,28 (t, 3H, N-CH₂CH₃), 1,09 (t, 3H, S-CH₂CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 152,1 (C=N), 145,1, 143,7 (C-9a, C-10a), 132,0 (C-3), 128,5, 128,4 (C-4, C-6), 128,2, 127,7 (C-2, C-8), 127,3, 124,0, 123,1 (C-4a, C-5a, C-7), 116,1, 115,4 (C-1, C-9), 41,0 (N-CH₂CH₃), 36,5 (CH₂), 22,5 (S-CH₂CH₃), 14,7 (S-CH₂CH₃), 12,6 (N-CH₂CH₃).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 345 [M+H]⁺.

(Z)-N-méthylcarbazol-3-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 16

Produit de départ: produit **7** (0,2 g, 0,79 mmol).

Synthèse - Méthode N° 3

Produit d'arrivée: aspect – solide jaunâtre,

Rdt = 4 % (après deux étapes).

Rf = 0,14 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 8/2).

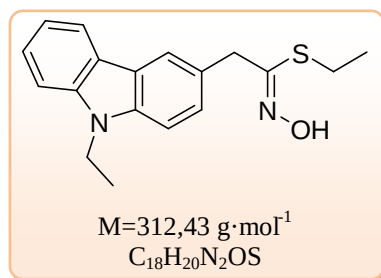
¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,10 (sl, 1H, OH), 8,19-8,01 (m, 2H, H-4, H-5), 7,54-7,35 (m, 4H, H-1, H-2, H-7, H-8), 7,21-7,16 (m, 1H, H-6), 3,97 (s, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, N-CH₃), 2,75 (q, 2H, J=6,8 Hz, S-CH₂), 1,06 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (62,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 151,9 (C=N), 140,8, 139,5 (C-8a, C-9a), 127,3 (C-3), 126,5, 126,0, 125,6 (C-2, C-7, C-4), 122,0, 121,6 (C-4a, C-4b), 120,0, 119,4 (C-5, C-6), 109,1, 109,0 (C-1, C-8), 37,8 (CH₂), 28,9 (N-CH₃), 22,4 (S-CH₂), 14,7 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3233 (OH), 1628 (C=N).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 299 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 145-147°C.

(Z)-N-éthylcarbazol-3-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 17

Produit de départ: produit **8** (0,2 g, 0,75 mmol).

Synthèse - Méthode N° 3

Produit d'arrivée: aspect – solide orange,

Rdt = 26 % (après deux étapes).

Rf = 0,19 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 8/2).

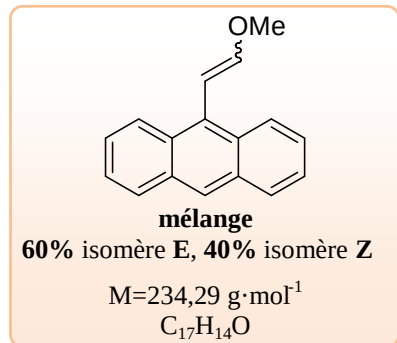
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,76 (sl, 1H, OH), 8,12-8,07 (m, 1H, H-Ar), 8,00-7,96 (m, 1H, H-Ar), 7,51-7,42 (m, 2H, H-Ar), 7,38-7,34 (m, 2H, H-Ar), 7,23-7,20 (m, 1H, H-Ar), 4,35 (q, 2H, J = 7,0 Hz N-CH₂CH₃), 4,04 (s, 2H, CH₂), 2,80 (q, 2H, J = 7,5 Hz, S-CH₂CH₃), 1,43 (t, 3H, N-CH₂CH₃), 1,18 (t, 3H, S-CH₂CH₃).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 156,87 (C=N), 140,2, 139,1 (C-8a, C-9a), 126,3 (C-3), 126,4, 125,9, 125,7 (C-2, C-7, C-4), 120,5, 120,0 (C-4a, C-4b), 118,8 (C-5, C-6), 108,6, 108,4 (C-1, C-8), 39,1 (N-CH₂CH₃), 37,6 (CH₂), 23,6 (S-CH₂CH₃), 14,6 (S-CH₂CH₃), 13,8 (N-CH₂CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3243 (OH), 1619 (C=N).

Spectrométrie de masse: m/z : 313 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 69-71°C.

9-(2-méthoxyvynyl)anthracène 18

Produit de départ: 9-anthrylaldéhyde (0,1 g, 0,49 mmol).

Synthèse - Méthode N° 4

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe jaunâtre,

Rdt = 60 %.

Rf = 0,48 et 0,60 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 95/5).

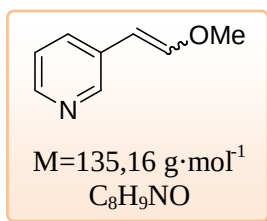
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,41-8,37 (m, 2H, H-1, H-8), 8,26-8,24 (m, 1H, H-10), 8,02-7,99 (m, 2H, H-4, H-5), 7,51-7,46 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 6,76 (d, 0,6H, J_{1',2'}=13,2 Hz, H-2' isomère E), 6,60 (d, 0,4H, J_{1',2'}=6,8 Hz, H-2' isomère E), 6,43 (d, 0,6H, H-1' isomère E), 6,01 (d, 0,4H, H-1' isomère E), 3,94 (s, 1,8H, OCH₃ isomère E), 3,64 (s, 1,2H, OCH₃ isomère Z).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 152,9 (C-2' isomère E), 148,5 (C-2' isomère Z), 131,5, 130,5 (C-4a, C-8a, C-9a, C-10a isomère E), 131,4, 130,1 (C-4a, C-8a, C-9a, C-10a isomère Z), 129,6 (C-9 isomère E), 129,4 (C-9 isomère Z), 128,6, 128,5, 126,7, 126,2, 126,1, 125,7, 125,1, 125,0, 124,9 (C-Ar), 101,4 (C-1' isomère Z), 98,9 (C-1' isomère E), 59,9 (OCH₃ isomère Z), 56,5 (OCH₃ isomère E).

Spectrométrie de masse: m/z : 234 [M+H]⁺.

CAS [40716-52-7]¹⁹²

¹⁹² Lushchik V. B., Vakhnovetskaya F. P., Stepanov V. V., Krakovyak M. G., Skorokhodov S. S. *U.S.S.R., SU 365365 19730108, 1973.*

3-(2-méthoxyvynyl)pyridine 19

Produit de départ: 2-pyridinylaldéhyde (0,5 mL, 5,33 mmol).

Synthèse - Méthode N° 4

Produit d'arrivée:

Isomère E: aspect – liquide incolore,

Rdt = 34%.

Rf = 0,24 (éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle – 1/1).

Isomère Z: aspect – liquide incolore,

Rdt = 18%.

Rf = 0,29 (éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle – 1/1).

Isomère E:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,48 (d, 1H, ⁴J_{2,4}=2,0 Hz, H-2), 8,37 (dd, 1H, ⁴J_{6,4}=1,2 Hz, J_{6,5}=4,8 Hz, H-6), 7,54-7,51 (m, 1H, H-5), 7,17 (dd, 1H, H-5), 7,08 (d, 1H, J_{1',2'}=13,2 Hz, H-2'), 5,75 (d, 1H, H-1').

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 150,1 (C-2'), 147,0, 146,8 (C-2, C-6), 132,2 (C-3), 131,4 (C-4), 123,4 (C-5), 101,4 (C-1'), 56,6 (OCH₃).

CAS [162706-24-3]¹⁹³

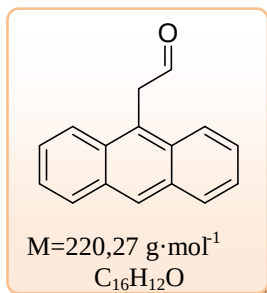
Isomère Z

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (d, 1H, J_{2,4}=1,6 Hz, H-2), 8,34 (dd, 1H, J_{6,4}=1,6 Hz, J_{6,5}=4,8 Hz, H-6), 7,98-7,95 (m, 1H, H-5), 7,19 (dd, 1H, H-5), 6,24 (d, 1H, J_{1',2'}=6,8 Hz, H-2'), 5,18 (d, 1H, H-1').

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 149,7, 149,1, 146,3 (C-2', C-2, C-6), 134,7 (C-4), 131,8 (C-3), 123,0 (C-5), 101,8 (C-1'), 60,7 (OCH₃).

CAS [162706-25-4]¹⁹³

Spectrométrie de masse: m/z : 136 [M+H]⁺.

9-anthrylacétaldéhyde 20

Produit de départ: produit **18** (0,2 g, 0,86 mmol).

Synthèse - Méthode N° 5

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe jaune,

Rdt = 99 %.

Rf = 0,24 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 95/5).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 9,79 (t, 1H, J=4,8 Hz, CHO), 8,47 (s, 1H, C-10), 8,16, 8,05 (2d, 4H, H-1, H-4, H-5, H-8), 7,60-7,47 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 4,66 (d, 2H, CH₂).

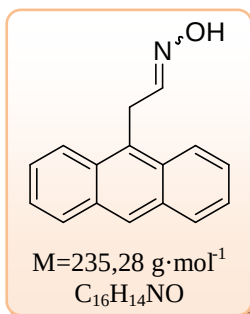
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 198,9 (CHO), 134,0, 133,4, 131,5, 130,7 (C-4a, C-8a, C-9a, C-10a), 129,4, 127,8, 127,2, 126,6, 125,1, 123,7 (C-Ar), 123,3 (C-9), 43,1 (CH₂).

Spectrométrie de masse: m/z : 221 [M+H]⁺.

CAS [84332-58-1]¹⁹⁴

¹⁹³ Dack K.N. Dickerson R. *Eur. Pat. Appl.* 643059, **1995**.

¹⁹⁴ Geier III G.R., Sasaki T. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1859-1870.

9-anthrylacétaldoxime 21

Produit de départ: produit **20** (0,2 g, 0,91 mmol).

Synthèse - Méthode N° 5

Produit d'arrivée: aspect - solide amorphe jaunâtre,

Rdt = 99 %.

Rf = 0,16 (éther de pétrole/acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (250 MHz, CD₃OD) δ: 11,28 (s, 1H, N-OH), 8,90-8,80 (m, 2H, H-4, H-5), 8,05-8,03 (m, 1H, H-Ar), 7,95-7,92 (m, 1H, H-Ar), 7,79 (s, 1H, C-10), 7,75-7,62 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 6,85 (t, 1H, J=5,2 Hz, CH), 4,11 (d, 2H, CH₂).

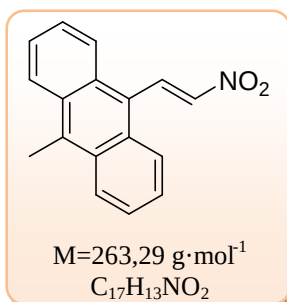
¹³C RMN (62,5 MHz, CD₃OD) δ: 148,1 (CH), 131,8, 131,2, 130,6, 129,3 (C-4a, C-8a, C-9, C-9a, C-10a) 128,0, 127,1, 127,0, 126,9, 126,7, 126,5, 124,3, 123,4, 122,7 (C-Ar), 29,3 (CH₂).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 236 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 164-166°C

CAS [117135-23-6]¹⁹⁵ isomère Z

CAS [117135-24-7]¹⁹⁵ isomère E

(E)-9-(2-nitrovinyl)-10-méthylanthracène 22

Produit de départ: 10-méthylanthryl-9-aldéhyde (0,2 g, 0,91 mmol).

Synthèse - Méthode N° 1

Produit d'arrivée: aspect – cristaux oranges,

Rdt = 88%.

Rf = 0,36 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,99 (d, 1H, J_{1',2'}=13,8 Hz, H-2'), 8,38-8,33 (m, 2H, H-Ar), 8,22-8,17 (m, 2H, H-Ar), 7,64-7,48 (m, 5H, H-1', H-Ar), 3,14 (CH₃).

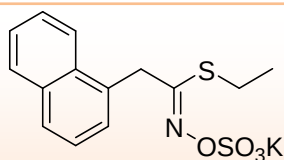
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 142,6 (C-2'), 136,3 (C-1'), 134,7, 134,1, 129,7, 129,6, 126,8, 126,2, 125,6, 125,5, 125,3, 125,1, 121,9 (C-Ar), 14,7 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1508 (NO₂ as), 1340 (NO₂ sym), 839 (C-N).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 264 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 123-125°C.

¹⁹⁵ Rajender S.V., Rajender D., Sudhir K. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5131-5134.

O-sulfate de potassium de (Z)-napht-1-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 23

M=363,49 g·mol⁻¹
C₁₄H₁₄KNO₄S₂

Produit de départ: produit **11** (0,2 g, 0,82 mmol).

Synthèse - Méthode N° 7

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,

Rdt = 91 %.

Rf = 0,36 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,86-7,84 (m, 1H, H-Ar), 7,70-7,67 (m, 1H, H-Ar), 7,51 (d, 1H, J=8,1 Hz, H-Ar), 7,40-7,32 (m, 3H, H-Ar), 7,21 (t, 1H, J=7,8 Hz, H-Ar), 4,09 (s, 2H, CH₂), 2,08 (q, 2H, J=7,5 Hz, S-CH₂), 0,60 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ: 166,18 (C=N), 133,4, 131,6, 131,2, 128,4, 127,2, 126,3, 126,1, 125,6, 123,3, 123,2 (C-Ar), 35,0 (CH₂), 24,1 (S-CH₂), 13,2 (CH₃).

IR (KBr) ν, ν (cm⁻¹): 1633 (C=N), 1454 (O=S=O, as), 1258 (O=S=O, sym).

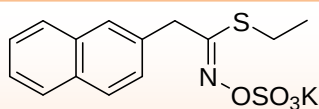
Spectrométrie de masse: *m/z* : 324 [M-K]⁺.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 46,26 %, H 3,88 %, K 10,76 %, N 3,85 %, O 17,61 %, S 17,64 %

Trouvé: C 46,43 %, H 4,03 %, N 3,88 %.

CAS [1169929-03-6]¹¹⁵

O-sulfate de potassium de (Z)-napht-2-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 24

M=363,49 g·mol⁻¹
C₁₄H₁₄KNO₄S₂

Produit de départ: produit **12** (0,1 g, 0,41 mmol).

Synthèse - Méthode N° 7

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe jaune,

Rdt = 89 %.

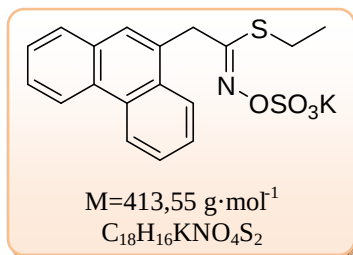
Rf = 0,37 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (250 MHz, CD₃OD) δ: 7,84-7,80 (m, 4H, H-Ar), 7,52-7,43 (m, 3H, H-Ar), 4,11 (s, 2H, CH₂), 2,76 (q, 2H, J=7,5 Hz, S-CH₂), 1,07 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (62,5 MHz, CD₃OD) δ: 162,4 (C=N), 135,1, 135,0, 134,0, 129,5, 128,7, 128,6, 127,9, 127,5, 127,3, 126,9 (C-Ar), 39,7 (CH₂), 25,0 (S-CH₂), 14,7 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1625 (C=N), 1450 (O=S=O, as), 1262 (O=S=O, sym).

Spectrométrie de masse: : *m/z* : 324 [M-K]⁺.

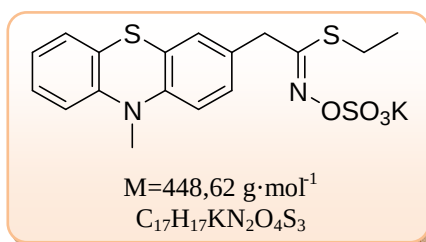
O-sulfate de potassium de (Z)-phénantr-9-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 25**Produit de départ:** produit **13** (0,14 g, 0,47 mmol).**Synthèse - Méthode N° 7****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe crème,**Rdt** = 75 %.**Rf** = 0,26 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,81-8,78 (m, 1H, H-Ar), 8,70 (d, 1H, J=8 Hz, H-Ar), 8,20-8,16 (m, 1H, H-Ar), 7,87-7,86 (m, 1H, H-Ar), 7,81 (s, 1H, H-10), 7,71-7,66 (m, 2H, H-Ar), 7,64-7,60 (m, 1H, H-Ar), 7,59-7,55 (m, 1H, H-Ar), 4,37 (s, 2H, CH₂), 2,63 (q, 2H, J=7,6 Hz, S-CH₂), 1,02 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ: 162, 7 (C=N), 133,0, 132,0, 131,8, 131,6, 131,2 (C-4a, C-4b, C-8a, C-9, C-10a), 129,6, 128,2, 128,0, 127,9, 127,2, 124,7, 124,4, 123,5 (C-Ar), 36,5 (CH₂), 25,2 (S-CH₂), 14,5 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1624 (C=N), 1448 (O=S=O, as), 1258 (O=S=O, sym).

Spectrométrie de masse: m/z : 375 [M-K+H].

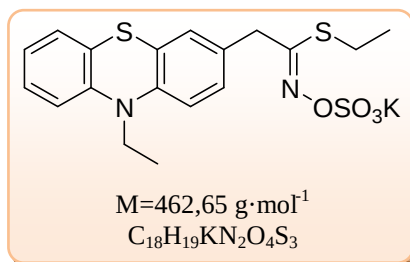
O-sulfate de potassium de (Z)-N-méthylphénothiazin-3-ylacétothiohydroximate de S-éthyle 26**Produit de départ:** produit **14** (0,11 g, 0,33 mmol).**Synthèse - Méthode N° 7****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe brun,**Rdt** = 35 %.**Rf** = 0,22 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,19-7,03 (m, 4H, H-Ar), 6,96-6,89 (m, 1H, H-Ar), 6,81-6,72 (m, 2H, H-Ar), 3,70 (s, 2H, CH₂), 3,29 (s, 3H, N-CH₃), 2,73 (q, 2H, J=7,5 Hz, S-CH₂), 1,21 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 154,9 (C=N), 145,5, 144,5 (C-9a, C-10a), 129,9 (C-3), 127,5, 127,2 (C-4, C-6), 127,0, 126,6 (C-2, C-8), 123,6, 122,8, 122,2 (C-4a, C-5a, C-7), 114,0, 113,8 (C-1, C-9), 37,7 (CH₂), 35,0 (N-CH₃), 23,4 (S-CH₂), 14,3 (CH₃).

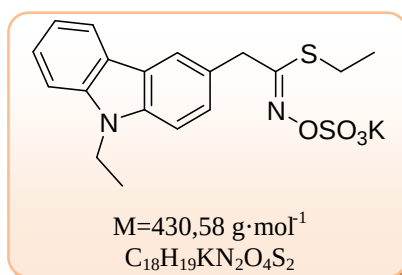
Spectrométrie de masse: m/z : 409 [M-K]⁺.

CAS [1169834-81-4]¹¹⁵

(Z)-N-éthylphénothiazin-3-ylacétothiohydroximate de S-éthyle O-sulfate de potassium 27**Produit de départ:** produit **15** (0,12 g, 0,35 mmol).**Synthèse - Méthode N° 7****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe brun,**Rdt** = 24 %.**Rf** = 0,21 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,21-7,08 (m, 4H, H-Ar), 7,05-6,89 (m, 3H, H-Ar), 4,51 (q, 2H, J=6,9 Hz, N-CH₂CH₃), 3,99 (s, 2H, CH₂), 2,73 (q, 2H, J=7,5 Hz, S-CH₂CH₃), 1,39 (t, 3H, N-CH₂CH₃), 1,08 (t, 3H, S-CH₂CH₃).

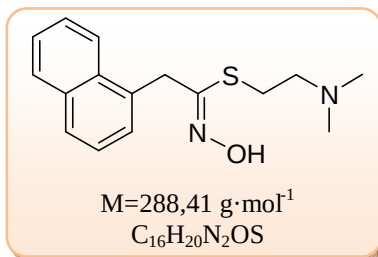
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158,4 (C=N), 144,2, 143,7 (C-9a, C-10a), 129,6 (C-3), 128,0, 127,9 (C-4, C-6), 127,5, 126,5 (C-2, C-8), 124,3, 123,8, 122,2 (C-4a, C-5a, C-7), 115,2, 115,0 (C-1, C-9), 40,8 (N-CH₂CH₃), 38,4 (CH₂), 23,7 (S-CH₂CH₃), 14,3 (S-CH₂CH₃), 12,2 (N-CH₂CH₃).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 423 [M-K]⁻.**(Z)-N-méthylcarbazol-3-ylacétothiohydroximate de S-éthyle O-sulfate de potassium 28****Produit de départ:** produit **17** (0,1 g, 0,32 mmol).**Synthèse - Méthode N° 7****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe vert-gris,**Rdt** = 55 %.**Rf** = 0,16 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (250 MHz, CD₃OD) δ: 8,21-7,98 (m, 2H, H-4, H-5), 7,47-7,38 (m, 4H, H-1, H-2, H-7, H-8), 7,19-7,13 (m, 1H, H-6), 4,38 (q, 2H, J=7,0 Hz N-CH₂CH₃), 4,10 (s, 2H, CH₂), 2,78 (q, 2H, J=7,5 Hz, S-CH₂CH₃), 1,37 (t, 3H, N-CH₂CH₃), 1,06 (t, 3H, S-CH₂CH₃).

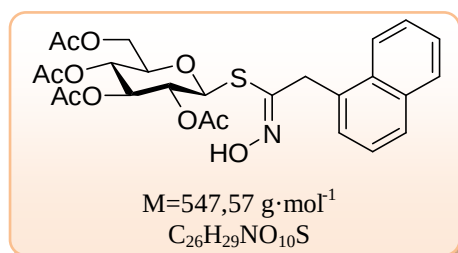
¹³C RMN (62,5 MHz, CD₃OD) δ: 163,2 (C=N), 141,7, 140,5 (C-8a, C-9a), 127,4 (C-3), 127,1, 126,9 (C-2, C-7), 124,6, 124,0, 121,4 (C-4, C-4a, C-4b), 120,9, 119,9 (C-5, C-6), 110,0, 109,7 (C-1, C-8), 39,7 (N-CH₂CH₃), 38,4 (CH₂), 24,9 (S-CH₂CH₃), 14,7 (S-CH₂CH₃), 14,2 (N-CH₂CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1622 (C=N), 1455 (O=S=O, as), 1253 (O=S=O, sym).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 391 [M-K]⁻.

(Z)-naph-1-ylacétothiohydroximate de S-2-(N,N-diméthyl)éthyle 29**Produit de départ:** produit **1** (0,15 g, 0,77 mmol).**Synthèse - Méthode N° 8****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 54 % (après deux étapes).**Rf** = 0,14 (éluant: acétate d'éthyle/triéthylamine– 99/1).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,07 (sl, 1H, OH), 8,07 (d, 1H, J=8,4 Hz, H-Ar), 7,93-7,91 (m, 1H, H-Ar), 7,82 (d, 1H, J=8,0 Hz, H-Ar), 7,58-7,50 (m, 2H, H-Ar), 7,48-7,40 (m, 2H, H-Ar), 4,26 (s, 2H, CH₂), 2,88 (t, 2H, J=7,2 Hz, S-CH₂), 2,34 (t, 2H, N-CH₂), 2,03 (s, 6H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 151,0 (C=N), 133,4, 133,2 (C-4a, C-8), 131,4 (C-2), 128,3, 127,0, 126,0, 125,9, 125,6, 125,4 (C-Ar), 58,4 (N-CH₂), 44,6 (CH₃), 35,3 (CH₂), 26,4 (S-CH₂).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 311 [M+Na]⁺.**Point de fusion:** Pf = 179-181°C.**(Z)-naph-1-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 30****Produit de départ:** produit **1** (1 g, 5,02 mmol).**Synthèse - Méthode N° 9****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 67 % (après deux étapes).**Rf** = 0,23 (éluant: hexane/acétate d'éthyle – 6/4).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,37 (sl, 1H, OH), 7,95-7,81 (m, 3H, H-Ar), 7,58-7,45 (m, 4H, H-Ar), 5,78 (d, 1H, J_{1,2}=9,9 Hz, H-1), 5,41 (ft, 1H, J_{2,3}=J_{3,4}=9,3 Hz, H-3), 5,05-4,97 (m, 2H, H-2, H-4), 4,38 (s, 2H, CH₂), 4,15-4,00 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 2,08, 2,01, 2,00, 1,76 (4s, 12H, COCH₃).

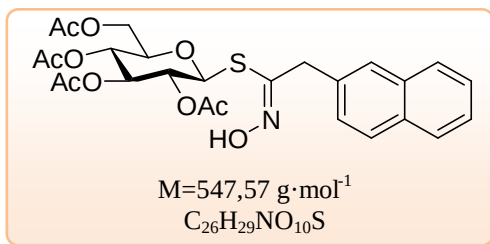
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 170,7, 170,3, 170,1, 169, 9 (C=O), 149,3 (C=N), 134,0 (C-1'), 132,5, 129,1, 128,1, 127,9, 126,7, 126,3, 126,2, 126,1 (C-Ar), 78,7 (C-1), 75,2 (C-5), 73,6 (C-3), 70,4 (C-2), 68,7 (C-4), 63,0 (C-6), 35,7 (CH₂), 21,1, 21,0 (COCH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3296 (OH), 1750, 1711 (C=O), 1611 (C=N).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = +33,6 (chloroforme, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 548 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 214-218 °C.**Analyse élémentaire:**

Calculé: C 57,03 %, H 5,34 %, N 2,56 %, O 29,22 %, S 5,86 %.

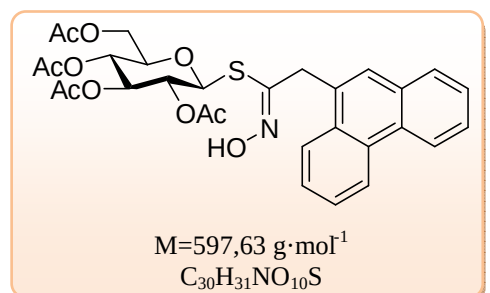
Trouvé: C 56,73 %, H 5,29 %, N 2,54 %.

CAS [340960-74-9]¹³¹

(Z)-naph-2-ylacéthiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 31**Produit de départ:** produit 2 (0,22 g, 1,00 mmol).**Synthèse - Méthode N° 9****Produit d'arrivée:** aspect – solide brun claire,**Rdt** = 64 % (après deux étapes).**Rf** = 0,22 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 6/4).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,49 (s, 1H, OH), 7,89-7,86 (m, 3H, H-Ar), 7,81 (s, 1H, H-1'), 7,52-7,43 (m, 3H, H-Ar), 5,48 (d, 1H, J_{1,2}=10 Hz, H-1), 5,34 (ft, 1H, J_{2,3}= J_{3,4}=9,6 Hz, H-3), 4,95-4,85 (m, 2H, H-2, H-4), 4,11-3,99 (m, 5H, H-5, H-6a, H-6b, CH₂), 1,98, 1,95, 1,94, 1,93 (4s, 12H, COCH₃).

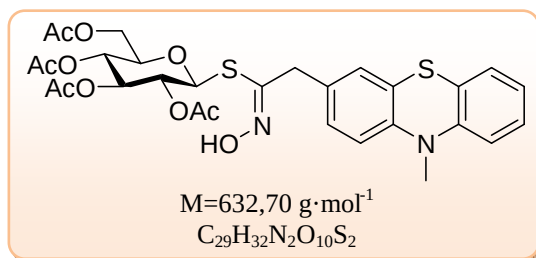
¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169,8, 169,4, 169,2, 169,0 (C=O), 148,7 (C=N), 134,3, 132,9, 131,8 (C-1', C-4'a, C-8'a), 127,6, 127,4, 127,4, 127,3, 126,9, 126,1, 125,6 (C-Ar), 78,1 (C-1), 74,2 (C-5), 72,7 (C-3), 69,7 (C-2), 67,8 (C-4), 61,7 (C-6), 37,3 (CH₂), 20,3, 20,3, 20,2, 20,2 (COCH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3258 (OH), 1743, 1699 (C=O), 1606 (C=N).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = +8,5 (chloroforme, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 570 [M+Na]⁺.**Point de fusion:** Pf = 185-187 °C.**(Z)-phénanthr-9-ylacéthiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 32****Produit de départ:** produit 4 (0,38 g, 1,52 mmol).**Synthèse - Méthode N° 9****Produit d'arrivée:** aspect – solide crème,**Rdt** = 42 % (après deux étapes).**Rf** = 0,24 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 6/4).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,76, 8,67 (2d, 2H, J=8 Hz, H-4', H-5'), 8,30 (s, 1H, N-OH), 7,99, 7,81 (2d, 2H, J=8 Hz, H-1', H-8'), 7,71-7,56 (m, 5H, H-2', H-3', H-6', H-7', H-10'), 5,04-4,87 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4,88 (d, 1H, J_{1,2}=10 Hz, H-1), 4,35 (s, 2H, CH₂), 4,05 (dd, 1H, J_{6a,5}=5,6 Hz, J_{6a,6b}=12,4 Hz, H-6a), 3,93 (dd, 1H, J_{6b,5}=2,0 Hz, H-6b), 3,33-3,28 (m, 1H, H-5), 1,95, 1,94, 1,93 1,91 (4s, 12H, COCH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 170,5, 170,1, 169,2, 169,1 (C=O), 150,9 (C=N), 131,4, 130,7, 130,4, 130,0, 129,9 (C-4'a, C-4'b, C-8'a, C-9', C-10'a), 128,3, 127,1, 127,0, 126,9, 126,8, 126,7, 123,7, 123,5, 122,6 (C-Ar), 79,9 (C-1), 75,8 (C-5), 73,6 (C-3), 70,0 (C-2), 67,8 (C-4), 62,0 (C-6), 36,1 (CH₂), 20,5, 20,4 (COCH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3233 (OH), 1758 (C=O), 1618 (C=N).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = +14,6 (chloroforme, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 598 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 143-145 °C

(Z)-N-méthylphénothiazin-3-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 33**Produit de départ:** produit **5** (0,2 g, 0,70 mmol).**Synthèse - Méthode N° 9****Produit d'arrivée:** aspect – solide brun,**Rdt** = 24 % (après deux étapes).**Rf** = 0,33 (éluant: hexane/acétate d'éthyle – 6/4).

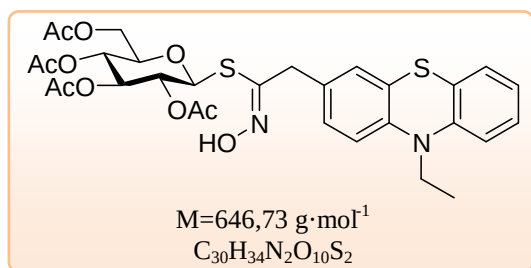
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,12 (s, 1H, OH), 7,22-7,11 (m, 2H, H-4', H-6'), 7,07-7,02 (m, 2H, H-8', H-9'), 6,96-6,90 (m, 1H, H-7'), 6,86-6,74 (m, 2H, H-1', H-2'), 5,15-4,96 (m, 3H, H-2', H-3, H-4), 4,87 (d, 1H, J_{1,2}=9,9 Hz, H-1), 4,10-4,04 (m, 1H, H-6a), 3,92-3,87 (m, 4H, H-6b, N-CH₃), 3,59-3,53 (m, 1H, H-5), 3,39 (s, 2H, CH₂), 2,09, 2,02, 1,99, 1,98 (4s, 12H, COCH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 170,4, 170,0, 169,1, 169,0 (C=O), 150,6 (C=N), 145,3, 144,8 (9'a, 10'a), 129,5 (C-3'), 127,4, 127,3 (C-4', C-6'), 126,9, 126,3 (C-2', C-8'), 123,9, 122,6, 122,3 (C-4'a, C-5'a, C-7'), 114,1, 114,0 (C-1', C-9'), 79,2 (C-1), 75,4 (C-5), 73,5 (C-3), 69,8 (C-2), 67,7 (C-4), 61,9 (C-6), 35,1 (CH₂), 29,0 (N-CH₃), 20,6, 20,4 (COCH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3424 (OH), 1755 (C=O).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = +30,6 (chloroforme, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** m/z : 655 [M+Na]⁺.**Point de fusion:** Pf = 86-88 °C**Analyse élémentaire:**

Calculé: C 55,05 %, H 5,10 %, N 4,43 %, O 25,29 %, S 10,14 %.

Trouvé: C 55,29 %, H 5,15 %, N 4,47 %.

(Z)-N-éthylphénothiazin-3-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 34**Produit de départ:** produit **6** (0,2 g, 0,67 mmol).**Synthèse - Méthode N° 9****Produit d'arrivée:** aspect – solide brun,**Rdt** = 28 % (après deux étapes).**Rf** = 0,35 (éluant: hexane/acétate d'éthyle – 6/4).

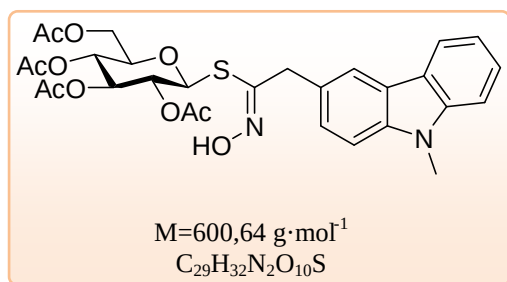
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1H, OH), 7,15-7,04 (m, 2H, H-6', H-4'), 7,10-6,95 (m, 2H, H-8', H-9'), 6,89-6,77 (m, 3H, H-1', H-2', H-7'), 5,11-4,91 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4,84 (d, 1H, J_{1,2}=9,9 Hz, H-1), 4,06-4,02 (m, 1H, H-6a), 3,98-3,93 (m, 1H, H-6b), 3,89 (q, 2H, J=6,9 Hz, N-CH₂), 3,81 (s, 2H, CH₂), 3,53-3,48 (m, 1H, H-5), 2,04, 1,98, 1,94, 1,93 (4s, 12H, COCH₃), 1,39 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 170,5, 170,1, 169,3, 169,1 (C=O), 150,7 (C=N), 144,5, 144,1 (9'a, 10'a), 129,4 (C-3'), 127,3, 127,2 (C-4', C-6'), 126,8, 126,6 (C-2', C-8'), 124,9, 123,6, 122,3 (C-4'a, C-5'a, C-7'), 115,2, 115,1 (C-1', C-9'), 79,3 (C-1), 75,5 (C-5), 73,6 (C-3), 69,9 (C-2), 67,8 (C-4), 62,0 (C-6), 41,7 (N-CH₂), 37,6 (CH₂), 20,6, 20,5 (COCH₃), 12,8 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3401 (OH), 1756 (C=O).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = +8,8 (chloroforme, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** m/z : 647 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 87-89 °C**Analyse élémentaire:**

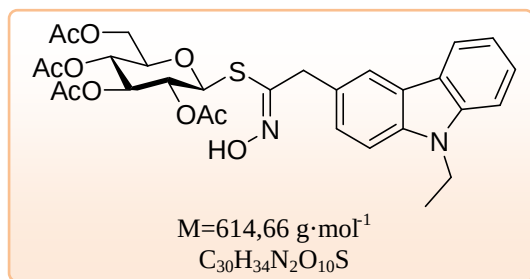
Calculé: C 55,72 %, H 5,30 %, N 4,33 %, O 24,74 %, S 9,92%.

Trouvé: C 55,96 %, H 5,35 %, N 4,37 %.

(Z)-N-méthylcarbazol-3-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle**35****Produit de départ:** produit **7** (0,2 g, 0,79 mmol).**Synthèse - Méthode N° 9****Produit d'arrivée:** aspect – solide brun,**Rdt** = 7 % (après deux étapes).**Rf** = 0,16 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle – 6/4).

¹H RMN (250 MHz, CD₃OD) δ: 8,05 (d, 1H, J_{5',6'}=7,8 Hz, H-5'), 8,01 (s, 1H, H-4'), 7,45-7,41 (m, 4H, H-1', H-2', H-7', H-8'), 7,21-7,15 (m, 1H, H-6'), 5,09-5,02 (m, 2H, H-2, H-3), 4,97-4,87 (m, 2H, H-1, H-4), 4,14 (s, 2H, CH₂), 3,91 (dd, 1H, J_{6a,5}=5 Hz, J_{6a,6b}=12,3 Hz, H-6a), 3,81 (s, 3H, N-CH₃), 3,73 (dd, 1H, J_{6b,5}=2,3 Hz, H-6b), 3,60 (ddd, 1H, J_{5,4}=9,5 Hz, H-5), 1,94, 1,93, 1,90, 1,83 (4s, 12H, COCH₃).

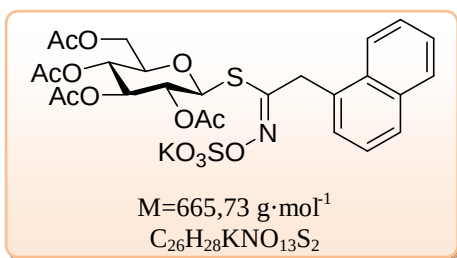
¹³C RMN (62,5 MHz, CD₃OD) δ: 172,1, 171,5, 171,1, 170,9 (C=O), 151,9 (C=N), 142,8, 141,6 (C-8'a, C-9'a), 128,1 (C-3'), 127,0, 127,0 (C-2', C-7'), 124,3, 123,6, 121,1 (C-4', C-4'a, C-4'b), 120,5, 120,0 (C-5', C-6'), 110,0, 109,8 (C-1', C-8'), 80,6 (C-1), 76,5 (C-5), 75,1 (C-3), 69,6 (C-2), 71,5 (C-4), 63,2 (C-6), 39,4 (CH₂), 29,4 (N-CH₃), 20,6, 20,5, 20,5 (COCH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3389 (OH), 1761 (C=O).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = +20,7 (DMSO, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** m/z : 601 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 142-144 °C**(Z)-N-méthylcarbazol-3-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle****36****Produit de départ:** produit **8** (0,2 g, 0,75 mmol).**Synthèse - Méthode N° 9****Produit d'arrivée:** aspect – solide brun,**Rdt** = 23 % (après deux étapes).**Rf** = 0,21 (éluant: hexane/acétate d'éthyle – 6/4).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,60 (s, 1H, N-OH), 8,07 (d, 1H, J=7,8 Hz, H-5'), 7,97 (s, 1H, H-4'), 7,51-7,35 (m, 4H, H-Ar), 7,26-7,20 (m, 1H, H-Ar), 5,04-5,03 (m, 2H, H-4, H-2), 4,93-4,91 (m, 1H, H-3), 4,47 (q, 2H, J=7,2 Hz, N-CH₂), 4,19 (s, 2H, CH₂), 4,15-4,08 (m, 2H, H-6a, H-1), 4,02-3,98 (m, 1H, H-6b), 3,57-3,53 (m, 1H, H-5), 2,08, 1,99, 1,94, 1,89 (4s, 12H, COCH₃), 1,46 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 170,6, 170,8, 169,3, 169,1 (C=O), 152,1 (C=N), 140,3, 139,1 (C-8'a, C-9'a), 125,9 (C-3'), 125,6 (C-2', C-7'), 123,4, 122,4, 120,4 (C-4', C-4'a, C-4'b), 119,7, 118,8 (C-5', C-6'), 108,9, 108,6 (C-1', C-8'), 79,3 (C-1), 75,5 (C-5), 73,7 (C-3), 69,9 (C-2), 67,9 (C-4), 62,1 (C-6), 38,9, 37,6 (N-CH₂, CH₂), 20,5 (COCH₃), 13,8 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3391 (OH), 1762 (C=O).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = -2,1 (chloroforme, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** m/z : 615 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 89-91 °C

O-sulfate de potassium de (Z)-napht-1-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyle 37**Produit de départ:** produit **30** (0,4 g, 0,73 mmol).**Synthèse - Méthode N° 7****Produit d'arrivée:** aspect – solide crème,**Rdt** = 33 %.**Rf** = 0,33 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,96 (d, 1H, J=6 Hz, H-Ar), 7,84 (d, 1H, J=6 Hz, H-Ar), 7,70 (d, 1H, J=6 Hz, H-Ar), 7,51-7,33 (m, 4H, H-Ar), 4,93-4,76 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4,61 (d, 1H, J_{1,2}=9,6 Hz, H-1), 4,53 (s, 2H, CH₂), 3,99-3,95 (m, 1H, H-6a), 3,85-3,81 (m, 1H, H-6b), 3,05-3,01 (m, 1H, H-5), 1,96, 1,90, 1,88, 1,85 (4s, 12H, COCH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 169,9, 169,5, 169,3, 169,1 (C=O), 148,5 (C=N), 133,2 (C-1'), 128,3, 127,4, 127,3, 127,1, 126,9, 126,3, 125,9, 125,5, 125,4, 124,3 (C-Ar), 78,0 (C-1), 74,4 (C-5), 72,8 (C-3), 69,7 (C-2), 68,0 (C-4), 64,3 (C-6), 34,9 (CH₂), 20,5, 20,4, 20,3, 20,2 (COCH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1755 (C=O), 1599 (C=N), 1431 (O=S=O, as), 1244 (O=S=O, sym).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = +6,3 (méthanol, c=1,0).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 688 [M+Na]⁺.

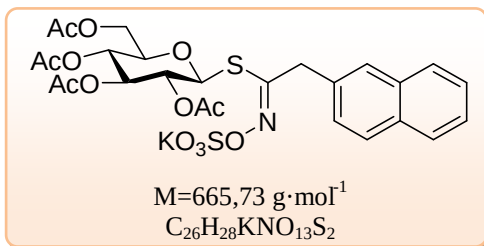
Point de fusion: Pf = 141-143°C (le produit se décompose).

Analyse élémentaire:

Calculé: C 46,91 %, H 4,24 %, K 5,87 %, N 2,10 %, O 31,24 %, S 9,63%.

Trouvé: C 46,98 %, H 4,26 %, N 2,11 %.

CAS [340960-75-0]¹³¹

O-sulfate de potassium de (Z)-napht-2-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyle 38**Produit de départ:** produit **31** (0,25 g, 0,46 mmol).**Synthèse - Méthode N° 7****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe blanc,**Rdt** = 59 %.**Rf** = 0,34 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,90-7,85 (m, 4H, H-Ar), 7,55-7,46 (m, 3H, H-Ar), 5,12-5,06 (m, 2H, H-1, H-3), 4,95 (d, 1H, J_{4,5}=9,6 Hz, H-4), 4,87-4,80 (m, 1H, H-2), 4,28-4,19 (m, 2H, CH₂), 4,02 (dd, 1H, J_{6a,5}= 4,8 Hz, J_{6a,6b}= 12,4 Hz, H-6a), 3,69-3,64 (m, 2H, H-5, H-6b), 2,00, 1,97, 1,91, 1,81 (4s, 12H, COCH₃).

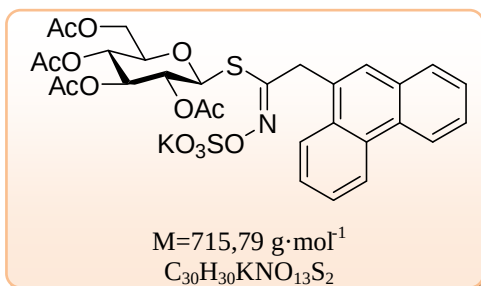
¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ : 172,2, 171,5, 171,1, 170,8 (C=O), 157,8 (C=N), 135,1, 134,6, 134,1 (C-2', C-4'a, C-8'a), 129,7, 128,8, 128,7, 128,1, 127,6, 127,5, 127,1 (C-Ar), 81,0 (C-1), 76,7 (C-5), 75,0 (C-3), 71,2 (C-2), 69,2 (C-4), 63,0 (C-6), 39,7 (CH₂), 20,6, 20,5, 20,4 (COCH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1760 (C=O), 1601 (C=N), 1438 (O=S=O, as), 1243 (O=S=O, sym).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = +2,8 (méthanol, c=1,0).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 666 [M+H]⁺.

O-sulfate de potassium de (Z)-phénanthr-9-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyle 39



Produit de départ: produit **32** (0,07 g, 0,12 mmol).

Synthèse - Méthode N° 7

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe crème,
Rdt = 57 %.

Rf = 0,33 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,83-8,81 (m, 1H, H-Ar), 8,73 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, H-Ar), 8,21-8,19 (m, 1H, H-Ar), 7,90-7,86 (m, 1H, H-Ar), 7,80 (s, 1H, H-10'), 7,74-7,57 (m, 4H, H-Ar), 5,05-5,01 (m, 1H, H-3), 4,91-4,87 (m, 3H, H-1, H-2, H-4), 4,55 (d, 1H, $J=14,4$ Hz, Ha de CH_2), 4,50 (d, 1H, Hb de CH_2), 3,94 (dd, 1H, $J_{6a,5}=5,2$ Hz, $J_{6a,6b}=12,8$ Hz, H-6a), 3,64 (dd, 1H, $J_{6b,5}=2,4$ Hz, H-6b), 3,33-3,30 (m, 1H, H-5), 1,89, 1,88, 1,87, 1,84 (4s, 12H, COCH_3).

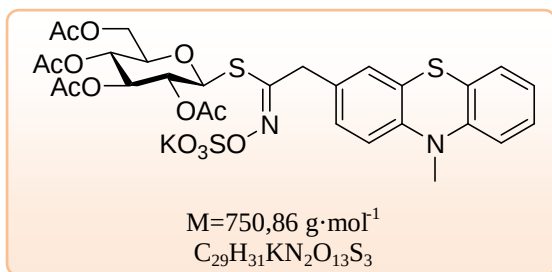
^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ : 172,1, 171,4, 171,0, 170,8 (C=O), 158,4 (C=N), 132,9, 132,1, 131,8, 131,3, 131,2 (C-4'a, C-4'b, C-8'a, C-9', C-10'a), 129,6, 128,3, 128,1, 128,0, 124,9, 124,6, 123,7 (C-Ar), 81,7 (C-1), 76,8 (C-5), 74,9 (C-3), 71,1 (C-2), 69,0 (C-4), 62,9 (C-6), 36,6 (CH_2), 20,53, 20,4 (COCH_3).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1758 (C=O), 1611 (C=N), 1429 (O=S=O, as), 1234 (O=S=O, sym).

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -6,6$ (méthanol, $c=1,2$).

Spectrométrie de masse: m/z : 716 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O-sulfate de potassium de (Z)-N-méthylphénouthiazin-3-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyle 40



Produit de départ: produit **33** (0,34 g, 0,54 mmol).

Synthèse - Méthode N° 7

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe brun,
Rdt = 41 %.

Rf = 0,27 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,21-7,13 (m, 3H, H-4', H-6', H-8'), 7,08 (dd, 1H, $J_{9,7}=1,5$ Hz, $J_{9,8}=8,1$ Hz, H-9), 6,92-6,87 (m, 3H, H-1', H-2', H-7'), 5,14 (ft, 1H, $J_{2,3}=J_{3,4}=9,3$ Hz, H-3), 5,09 (d, 1H, $J_{1,2}=9,9$ Hz, H-1), 4,94 (ft, 1H, $J_{4,5}=9,3$ Hz, H-4), 4,86-4,80 (m, 1H, H-2), 4,02 (dd, 1H, $J_{5,6a}=4,5$ Hz, $J_{6a,6b}=12,3$ Hz, H-6a), 3,95 (s, 1H, CH_2), 3,81 (dd, 1H, $J_{5,6b}=2,1$ Hz, H-6b), 3,67-3,62 (m, 1H, H-5), 3,34 (s, 3H, N- CH_3), 1,98, 1,96, 1,90, 1,87 (4s, 12H, COCH_3).

^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162,5, 161,9, 161,5, 161,2 (C=O), 148,3 (C=N), 137,6, 136,9 (9'a, 10'a), 121,4 (C-3'), 119,1 (C-4', C-6'), 118,3, 118,1 (C-2', C-8'), 115,6, 114,6, 113,9 (C-4'a, C-5'a, C-7'), 106,0, 105,8 (C-1', C-9'), 71,3 (C-1), 67,1 (C-5), 65,5 (C-3), 61,6 (C-2), 59,6 (C-4), 53,3 (C-6), 48,9 (CH_2), 46,2 (N- CH_3), 21,1, 20,9 (COCH_3).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1768 (C=O), 1605 (C=N), 1433 (O=S=O, as), 1251 (O=S=O, sym).

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -2,8$ (méthanol, $c=0,8$).

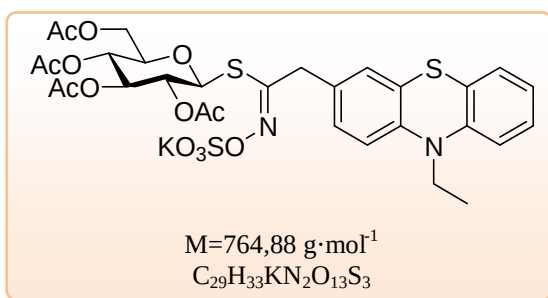
Spectrométrie de masse: m/z : 711 $[\text{M}-\text{K}]^-$.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 46,39 %, H 4,16 %, K 5,21 %, N 3,73 %, O 27,70 %, S 12,81 %.

Trouvé: C 46,51 %, H 4,21 %, N 3,76 %.

O-sulfate de potassium de (Z)-N-éthylphénothiazin-3-ylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 41



Produit de départ: produit **34** (0,27 g, 0,42 mmol).

Synthèse - Méthode N° 7

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe brun,
Rdt = 54 %.

Rf = 0,26 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,19-7,04 (m, 3H, H-4', H-6', H-8'), 6,95-6,84 (m, 4H, H-1', H-2', H-7', H-9'), 5,17-5,08 (m, 2H, H-1, H-3), 4,93 (ft, 1H, J_{5,4}=J_{4,3}=9,9 Hz H-4), 4,85-4,79 (m, 1H, H-2), 4,02 (dd, 1H, J_{6a,6b}=12,3 Hz, J_{5,6a}=4,8 Hz, H-6a), 3,95-3,88 (m, 4H, N-CH₂, CH₂), 3,80-3,75 (m, 1H, J_{5,6b}=2,1 Hz, H-6b), 3,65-3,60 (m, 1H, H-5), 1,97, 1,95, 1,90, 1,86 (4s, 12H, COCH₃), 1,34 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ: 172,6, 171,9, 171,5, 171,3 (C=O), 158,43 (C=N), 146,7, 146,1 (9'a, 10'a), 131,3 (C-3'), 129,3, 129,0 (C-4', C-6'), 128,6, 128,4 (C-2', C-8'), 126,8, 125,8, 123,9 (C-4'a, C-5'a, C-7'), 117,1, 116,9 (C-1', C-9'), 81,3 (C-1), 77,1 (C-5), 75,5 (C-3), 71,7 (C-2), 69,5 (C-4), 63,3 (C-6), 43,1 (N-CH₂), 39,0 (CH₂), 21,1, 20,9 (COCH₃), 13,8 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1766 (C=O), 1603 (C=N), 1435 (O=S=O, as), 1249 (O=S=O, sym).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = -5,6 (méthanol, c=0,7).

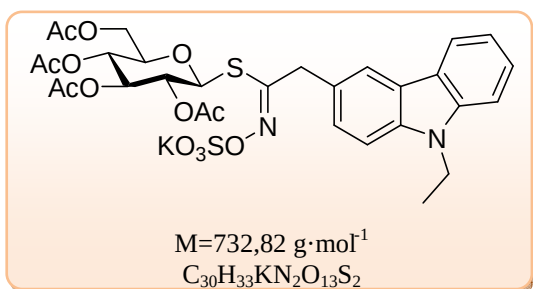
Spectrométrie de masse: m/z : 725 [M-K]⁻.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 47,11 %, H 4,35 %, K 5,11 %, N 3,66 %, O 27,19 %, S 12,58 %.

Trouvé: C 47,25 %, H 4,37 %, N 3,67 %.

O-sulfate de potassium de (Z)-[3-(N-éthyl)carbazolyl]acétothiohydroximate de (2,3,4,6-tétra-O-acétyl)-β-D-glucopyranosyle 42



Produit de départ: produit **36** (0,2 g, 0,33 mmol).

Synthèse - Méthode N° 7

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe brun,
Rdt = 76 %.

Rf = 0,26 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

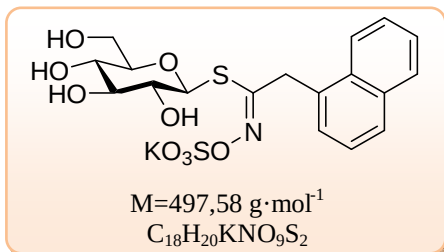
¹H RMN (250 MHz, CD₃OD) δ: 8,14-8,05 (m, 2H, H-4', H-5'), 7,52-7,42 (m, 4H, H-1', H-2', H-7', H-8'), 7,21-7,15 (m, 1H, H-6'), 5,16-5,03 (m, 2H, H-2, H-3), 4,96-4,79 (m, 2H, H-1, H-4), 4,41 (q, 2H, J=7,0 Hz, N-CH₂), 4,25 (s, 2H, CH₂), 3,94 (dd, 1H, J_{5,6a}=4,8 Hz, J_{6a,6b}=12,5 Hz, H-6a), 3,70-3,62 (m, 2H, H-5, H-6b), 1,94, 1,93, 1,89, 1,77 (4s, 12H, COCH₃), 1,39 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (62,5 MHz, CD₃OD) δ: 172,1, 171,4, 171,1, 170,8 (C=O), 158,7 (C=N), 141,7, 140,6 (C-8'a, C-9'a), 127,1 (C-3'), 127,0 (C-2', C-7'), 124,6, 123,7, 121,5 (C-4', C-4'a, C-4'b), 120,9, 120,0 (C-5', C-6'), 110,2, 109,8 (C-1', C-8'), 80,8 (C-1), 76,6 (C-5), 75,03 (C-3), 71,2 (C-2), 69,3 (C-4), 63,0 (C-6), 39,7, 38,4 (N-CH₂, CH₂), 20,6, 20,5, 20,5, 20,4 (COCH₃), 14,1 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1764 (C=O), 1609 (C=N), 1432 (O=S=O, as), 1252 (O=S=O, sym).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = -5,2 (méthanol, c=1,0).

Spectrométrie de masse: m/z : 733 [M+H]⁺.

O-sulfate de potassium de (Z)-napht-1-ylacétothiohydroximate de β -D-glucopyranosyle 43**Produit de départ:** produit **37** (0,12 g, 0,18 mmol).**Synthèse - Méthode N° 10****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe brun claire,**Rdt** = 91 %.**Rf** = 0,13 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

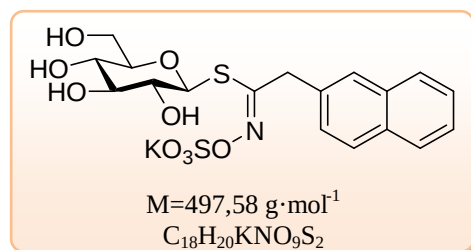
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,20 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, H-Ar), 7,89 (d, 1H, $J=9,3$ Hz, H-Ar), 7,79 (d, 1H, $J=8,1$ Hz, H-Ar), 7,61-7,41 (m, 4H, H-Ar), 4,36 (d, 1H, $J_{1,2}=9,3$ Hz, H-1), 3,71 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=12$ Hz, $J_{6b,5}=2,1$ Hz, H-6b), 3,54 (dd, 1H, $J_{6a,5}=5,7$ Hz, H-6a), 3,35-3,32 (m, 2H, CH_2), 3,20 (ft, 1H, $J_{3,4}=J_{4,5}=9,3$ Hz, H-4), 3,14 (ft, 1H, $J_{1,2}=J_{2,3}=9,3$ Hz, H-2), 2,91 (ft, 1H, H-3), 2,83-2,77 (m, 1H, H-5).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ : 161,3 (C=N), 135,0, 132,9, 132,4, 129,6, 128,5, 127,4, 126,8, 126,5, 126,2, 124,0 (C-Ar), 83,2 (C-1), 81,8 (C-5), 78,8 (C-3), 73,7 (C-2), 70,5 (C-4), 62,2 (C-6), 35,8 (CH_2).

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -3,9$ (eau, $c=1,0$).**Spectrométrie de masse:** m/z : 458 $[\text{M-K}]^-$.**Analyse élémentaire:**

Calculé: C 43,45 %, H 4,05 %, K 7,86 %, N 2,81 %, O 28,94 %, S 12,89 %.

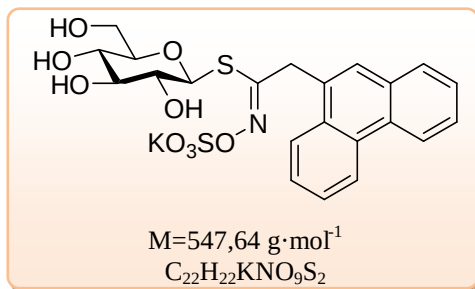
Trouvé: C 43,58 %, H 4,09 %, N 2,83 %.

CAS [340960-64-7]¹³¹**O-sulfate de potassium de (Z)-napht-2-ylacétothiohydroximate de β -D-glucopyranosyle 44****Produit de départ:** produit **38** (0,15 g, 0,22 mmol).**Synthèse - Méthode N° 10****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe brun claire,**Rdt** = 99 %.**Rf** = 0,13 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

^1H RMN (250 MHz, CD_3OD) δ : 7,90-7,81 (m, 4H, H-Ar), 7,57-7,54 (m, 1H, H-Ar), 7,48-7,44 (m, 2H, H-Ar), 4,54 (d, 1H, $J_{1,2}=9,3$ Hz, H-1), 4,49-4,26 (m, 2H, CH_2), 4,26-4,20 (m, 1H, H-2), 3,79-3,75 (m, 1H, H-6a), 3,62-3,65 (m, 1H, H-5), 3,25-3,06 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-6b).

^{13}C RMN (62,5 MHz, CD_3OD) δ : 160,8 (C=N), 135,1, 134,9, 134,1, 129,6, 128,8, 127,7, 127,9, 127,5, 127,3, 126,9 (C-Ar), 83,2 (C-1), 81,8 (C-5), 78,8 (C-3), 73,7 (C-2), 70,5 (C-4), 62,2 (C-6), 35,8 (CH_2).

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = +3,8$ (eau, $c=1,0$).**Spectrométrie de masse:** m/z : 498 $[\text{M+H}]^+$.**HRMS:** calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_9\text{S}_2$ $[\text{M-K}]^-$: 458,0580, trouvé: 458,0580.

O-sulfate de potassium de (Z)-phénanthr-9-ylacétothiohydroximate de β -D-glucopyranosyle 45

Produit de départ: produit **39** (0,1 g, 0,14 mmol).

Synthèse - Méthode N° 10

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe brun claire, **Rdt** = 98 %.

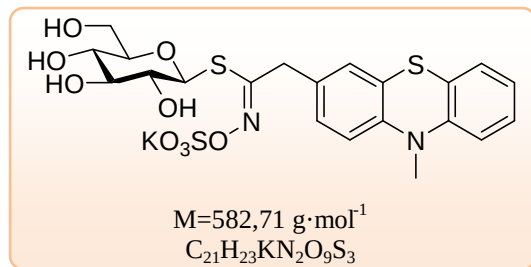
Rf = 0,13 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,81 (m, 1H, H-Ar), 8,71 (d, 1H, J=8,4 Hz, H-Ar), 8,22-8,20 (m, 1H, H-Ar), 7,86-7,84 (m, 1H, H-Ar), 7,73 (s, 1H, H-10'), 7,69-7,55 (m, 4H, H-2', H-3', H-6', H-7'), 4,67 (d, 1H, J_{a,b}=16,8 Hz, H-a de CH₂), 4,60 (d, 1H, J_{1,2}=9,6 Hz, H-1), 4,33 (d, 1H, H-b de CH₂), 3,74 (dd, 1H, J_{6a,5}=2,0 Hz, J_{6a,6b}=12,0 Hz, H-6a), 3,57 (dd, 1H, J_{6b,5}=6,0 Hz, H-6b), 3,27-3,19 (m, 2H, H-2, H-4), 3,03 (ft, 1H, J_{3,2}=J_{3,4}=8,8 Hz, H-3), 2,95 (ddd, 1H, J_{5,4}=9,6 Hz, H-5).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ : 153,8 (C=N), 133,1, 132,7, 132,1, 132,0, 131,3 (C-4'a, C-4'b, C-8'a, C-9', C-10'a), 129,6, 128,1, 127,9, 127,7, 127,6, 127,5, 125,4, 124,3, 123,5 (C-Ar), 83,4 (C-1), 82,2 (C-5), 79,4 (C-3), 74,3 (C-2), 71,1 (C-4), 62,6 (C-6), 36,6 (CH₂).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = +3,8 (eau, c=0,9).

Spectrométrie de masse: m/z : 548 [M+H]⁺.

O-sulfate de potassium de (Z)-N-méthylphénothiazin-3-ylacétothiohydroximate de β -D-glucopyranosyle 46

Produit de départ: produit **40** (0,13 g, 0,17 mmol).

Synthèse - Méthode N° 10

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe brun, **Rdt** = 87 %.

Rf = 0,11 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7,26-7,08 (m, 4H, H-Ar), 6,89-6,85 (m, 3H, H-Ar), 4,62 (d, 1H, J_{1,2}=9,3 Hz, H-1), 3,94-3,79 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3,38 (s, 3H, N-CH₃), 3,67-3,62 (m, 1H, H-5), 3,31-3,15 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ : 165,7 (C=N), 141,5, 140,1 (C-N), 137,3, 130,2, 130,0, 129,6, 129,17, 129,0, 128,7 (C-Ar), 115,7, 115,6 (C-1', C-9'), 82,8 (C-1), 82,1 (C-5), 79,2 (C-3), 74,2 (C-2), 71,0 (C-4), 62,6 (C-6), 39,6 (CH₂), 36,2 (N-CH₃).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = +1,4 (DMSO, c=0,6).

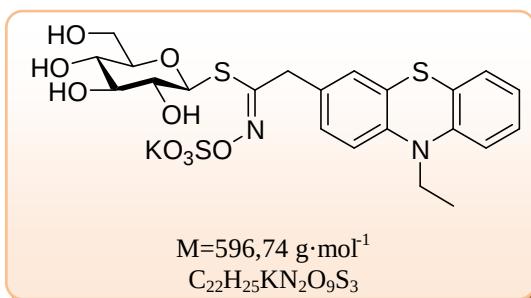
Spectrométrie de masse: m/z : 582 [M]

Analyse élémentaire:

Calculé: C 43,29 %, H 3,98 %, K 6,71 %, N 4,81 %, O 24,71 %, S 16,51 %.

Trouvé: C 43,37 %, H 4,02 %, N 4,83 %.

O-sulfate de potassium de (Z)-N-éthylphénothiazin-3-ylacétothiohydroximate de β -D-glucopyranosyle 47



Produit de départ: produit **41** (0,13 g, 0,17 mmol).

Synthèse - Méthode N° 10

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe brun, **Rdt** = 99 %.

Rf = 0,11 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7,26-7,07 (m, 4H, H-Ar), 6,96-6,89 (m, 3H, H-Ar), 4,64 (d, 1H, J_{1,2}=9,3 Hz, H-1), 4,22-4,16 (m, 1H, H-6a), 4,00-3,84 (m, 4H, N-CH₂, H-5, H-6b), 3,67-3,62 (m, 1H, H-4), 3,29 (s, 2H, CH₂), 3,24-3,15 (m, 2H, H-2, H-3), 1,38 (t, 3H, J=6,9 Hz, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ : 160,9 (C=N), 146,1, 145,5 (C-N), 131,1, 128,7, 128,5, 128,1, 127,6, 126,2, 125,2 123,6, 123,4, 123,3 (C-Ar), 116,5, 116,3 (C-1', C-9'), 82,8 (C-1), 82,2 (C-5), 79,2(C-3), 74,2 (C-2), 71,1 (C-4), 62,6 (C-6), 42,6 (N-CH₂), 35,6 (CH₂), 13,3 (CH₃).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = +1,5 (DMSO, c=0,5).

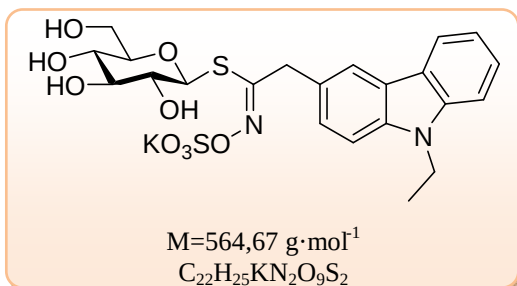
Spectrométrie de masse: m/z : 557 [M-K]⁻.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 44,28 %, H 4,22 %, K 6,55 %, N 4,69 %, O 24,13 %, S 16,12 %.

Trouvé: C 44,36 %, H 4,24 %, N 4,70 %.

O-sulfate de potassium de (Z)-N-éthylcarbazol-3-ylacétothiohydroximate de β -D-glucopyranosyle 48



Produit de départ: produit **42** (0,1 g, 0,14 mmol).

Synthèse - Méthode N° 10

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe jaunâtre, **Rdt** = 99 %.

Rf = 0,11 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol– 9/1).

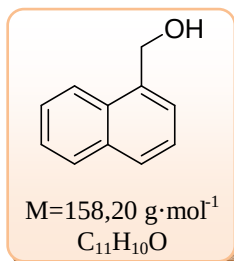
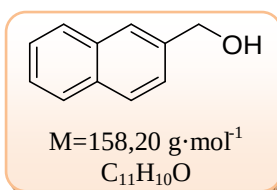
¹H RMN (250 MHz, CD₃OD) δ : 8,15-8,10 (m, 2H, H-4', H-5'), 7,54-7,39 (m, 4H, H-1', H-2', H-7', H-8'), 7,20-7,14 (m, 1H, H-6'), 4,61 (d, 1H, J_{1,2}=9,5 Hz, H-1), 4,47-4,20 (m, 4H, N-CH₂, CH₂), 3,84-3,79 (m, 1H, H-6a), 3,61 (dd, 1H, J_{6b,5}=5,5 Hz, J_{6b,6a}=12,5 Hz, H-6b), 3,35-3,05 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5), 1,39 (t, 3H, J=7 Hz, CH₃).

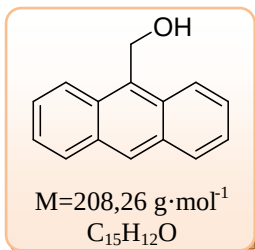
¹³C RMN (62,5 MHz, CD₃OD) δ : 161,5 (C=N), 141,7, 140,6 (C-8'a, C-9'a), 127,4 (C-3'), 127,1 (C-2', C-7'), 124,7, 124,0, 121,5 (C-4', C-4'a, C-4'b), 120,9, 119,9 (C-5', C-6'), 110,0, 109,7 (C-1', C-8'), 82,8 (C-1), 82,2 (C-5), 79,3 (C-3), 74,3 (C-2), 71,2 (C-4), 62,8 (C-6), 39,8, 38,4 (N-CH₂, CH₂), 14,1 (CH₃).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = +1,3 (DMSO, c=0,8).

Spectrométrie de masse: m/z : 565 [M+H]⁺.

HRMS: calculé pour C₂₂H₂₅N₂O₉S₂ [M-K]⁻: 252,1001, trouvé: 252,0986.

1-Naphthylméthanol 49**Produit de départ:** 1-naphthylaldéhyde (1 mL, 7,36 mmol).**Synthèse - Méthode N° 11****Produit d'arrivée:** aspect – solide crème,**Rdt** = 95 %.**Rf** = 0,13 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).**¹H RMN (250 MHz, CD₃OD) δ:** 8,13-8,08 (m, 1H, H-8), 7, 91-7,86 (m, 1H, H-5), 7,82 (d, 1H, J_{4,3}=7,8 Hz, H-4), 7,58-7,41 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 5,10 (s, 2H, CH₂), 2,17 (s, 1H, OH).**¹³C RMN (62,5 MHz, CD₃OD) δ:** 136,2 (C-1), 133,7, 131,1 (C-4a, C-8a), 128,6, 128,4, 126,2, 125,8, 125,3, 125,2, 123,6 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 63,5 (CH₂).**IR ν (cm⁻¹):** 3296 (OH), 3040 (CH_{Ar}).**Spectrométrie de masse:** m/z : 159 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 57-59°C**CAS** [4780-79-4]¹⁹⁶**2-Naphthylméthanol 50****Produit de départ:** 2-naphthylaldéhyde (1 g, 6,40 mmol).**Synthèse - Méthode N° 11****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 99 %.**Rf** = 0,12 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).**¹H RMN (250 MHz, CD₃OD) δ:** 7,86-7,80 (m, 4H, H-1, H-4, H-5, H-8), 7, 53-7,45 (m, 1H, H-3, H-6, H-7), 4,84 (s, 2H, CH₂), 1,99 (s, 1H, OH).**¹³C RMN (62,5 MHz, CD₃OD) δ:** 138,3 (C-1), 133,3, 132,9 (C-4a, C-8a), 128,63, 127,8, 127,7, 126,1, 125,9, 125,4, 125,1 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 65,4 (CH₂).**IR ν (cm⁻¹):** 3253 (OH), 3055 (CH_{Ar}).**Spectrométrie de masse:** m/z : 159 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 77-79°C**CAS** [1592-38-7]¹⁹⁷¹⁹⁶ Ukon T., Harada T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4405–4407.¹⁹⁷ Naimi-Jamal M.R., Mokhtari J., Dekamin M.G., Kaupp G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3567–3572.

9-Anthrylméthanol 51

Produit de départ: 9-anthrylaldéhyde (1 g, 4,85 mmol).

Synthèse - Méthode N° 11

Produit d'arrivée: aspect – cristaux jaunâtres,

Rdt = 90 %.

Rf = 0,10 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).

¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,86-7,80 (m, 3H, H-1, H-8, H-10), 7,22 (d, 2H, J_{4,3}=J_{4,5}=8,3 Hz, H-4, H-5), 6,77-6,63 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 4,79 (s, 2H, CH₂), 1,33 (s, 1H, OH).

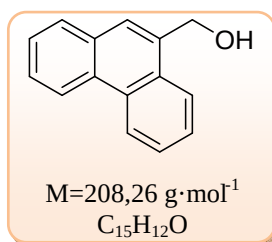
¹³C RMN (62,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 133,1 (C-9), 132,6, 131,8 (C-4a, C-10a), 130,1 (C-4, C-5), 129,0 (C-8a, C-9a), 127,1, 126,1, 125,4 (C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-8), 57,1 (CH₂).

IR ν (cm⁻¹): 3434 (OH), 3045 (CH_{Ar}).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 209 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 153-155°C

CAS [1468-95-7]¹⁹⁸

9-Phenanthrylméthanol 52

Produit de départ: 9-phenanthrylaldéhyde (0,4 g, 1,94 mmol).

Synthèse - Méthode N° 11

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = 94%.

Rf = 0,14 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,86-8,84 (m, 1H, H-4), 8,80-8,78 (m, 1H, H-5), 8,14-8,12 (m, 1H, H-8), 7,99-7,96 (m, 1H, H-1), 7,88 (s, 1H, H-10), 7,72-7,61 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 5,43 (t, 1H, J_{CH₂,OH}=5,6 Hz, OH), 5,03 (t, 2H, CH₂).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 136,0, 131,1, 129,8, 129,7, 129,4 (C-4a, C-4b, C-8a, C-10a, C-9), 128,3, 126,8, 126,7, 126,4, 124,2, 124,1, 123,2, 122,6 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10), 61,4 (CH₂).

IR ν (cm⁻¹): 3155 (OH).

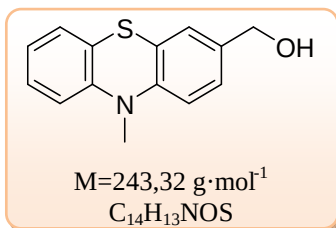
Spectrométrie de masse: *m/z* : 209 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 145-147°C

CAS [4707-72-6]¹⁹⁹

¹⁹⁸ Fowelin C., Schüpbach B., Terfort A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1013–1017.

¹⁹⁹ Forrester J., Jones R.V.H., Newton L., Preston P.N. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2871-2884.

3-(*N*-méthyl)phénothiazinylméthanol 53

Produit de départ: *N*-méthylphénothiazinyl-3-aldéhyde
(1,2 g, 4,92 mmol).

Synthèse - Méthode N° 11

Produit d'arrivée: aspect – solide brun,

Rdt = 84%.

Rf = 0,13 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,21-7,12 (m, 4H, H-4, H-6, H-8, H-9), 6,93 (dt, 1H, J_{7,9}=1,3 Hz, J_{7,6}=J_{7,8}=7,5 Hz, H-7), 6,83-6,76 (m, 2H, H-1, H-2), 4,57 (s, 2H, CH₂), 3,36 (s, 3H, CH₃), 1,68 (s, 1H, OH).

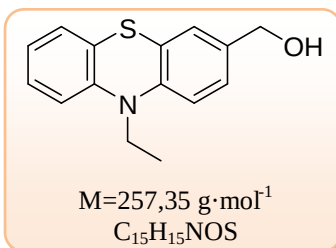
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 145,6, 145,3 (C-9a, C-10a), 135,1 (C-3), 127,4, 127,1, 126,3, 126,0 (C-2, C-4, C-6, C-8), 123,6, 123,1 (C-4a, C-5a), 122,5 (C-7), 114,0, 133,9 (C-1, C-9), 64,6 (CH₂), 35,3 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3432 (OH).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 244 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 135-137°C

CAS [17800-45-2]²⁰⁰

3-(*N*-éthyl)phénothiazinylméthanol 54

Produit de départ: *N*-éthylphénothiazinyl-3-aldéhyde
(1 g, 3,92 mmol).

Synthèse - Méthode N° 11

Produit d'arrivée: aspect – cristaux blancs,

Rdt = 94%.

Rf = 0,16 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,16-7,11 (m, 4H, H-1, H-5, H-7, H-8), 6,90 (dt, 1H, J_{7,5}=1,2 Hz, J_{6,5}=J_{6,7}=7,6 Hz, H-6), 6,86 (d, 1H, J_{2,1}=8,8 Hz, H-2), 6,83 (d, 1H, H-1), 4,56 (s, 2H, CH₂), 3,92 (q, 2H, J=7,2 Hz, N-CH₂), 1,62 (s, 1H, OH), 1,41 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 144,8, 144,4 (C-9a, C-10a), 134,9 (C-3), 127,3, 127,2, 126,3, 126,2 (C-2, C-4, C-6, C-8), 124,7, 124,1 (C-4a, C-5a), 122,3 (C-7), 115,0, 114,9 (C-1, C-2), 64,7 (CH₂), 41,8 (N-CH₂), 13,0 (CH₃).

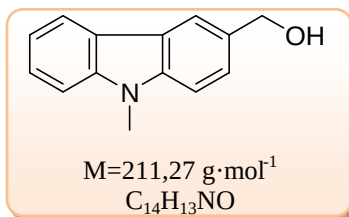
IR ν (cm⁻¹): 3334 (OH).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 258 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 100-102°C

CAS [95153-27-8]²⁰⁰

²⁰⁰ Ishihara T., Kakuta H., Moritani H., Ugawa T., Yanagisawa I. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 1204-1209.

3-(*N*-méthyl)carbazolylméthanol 55

Produit de départ: *N*-méthylcarbazolyl-3-aldéhyde (2 g, 9,56 mmol).

Synthèse - Méthode N° 11

Produit d'arrivée: aspect – cristaux blancs,

Rdt = 95%.

Rf = 0,19 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,11-8,08 (m, 2H, H-4, H-5), 7,53-7,47 (m, 2H, H-2, H-7), 7,42-7,36 (m, 2H, H-1, H-8), 7,25 (dt, 1H, J_{6,8}=1,0 Hz, J_{6,5}=J_{6,7}=7,5 Hz, H-6), 4,86 (s, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 1,77 (s, 1H, OH).

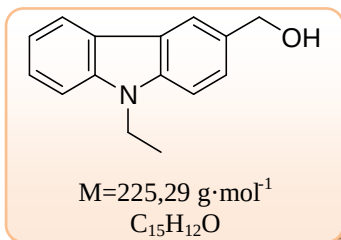
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 141,3, 140,6 (C-8a, C-9a), 131,5 (C-3), 125,8, 125,4 (C-2, C-7), 122,8, 122,6 (C-4a, C-4b), 120,3, 119,4, 118,9 (C-4, C-5, C-6), 108,5, 108,4 (C-1, C-8), 66,1 (CH₂), 29,1 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3395 (OH).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 212 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 87-89°C

CAS [94054-93-0]²⁰¹

3-(*N*-éthyl)carbazolylméthanol 56

Produit de départ: *N*-éthylcarbazolyl-3-aldéhyde (1 g, 4,48 mmol).

Synthèse - Méthode N° 11

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = 95%.

Rf = 0,21 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 8/2).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,04-8,01 (m, 2H, H-4, H-5), 7,46-7,15 (m, 5H, H-1, H-2, H-6, H-7, H-8), 4,75 (s, 2H, CH₂), 4,24 (q, 2H, J=7,3 Hz, N-CH₂), 2,19 (sl, 1H, OH), 1,33 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 140,1, 139,4 (C-8a, C-9a), 131,4 (C-3), 125,6, 125,3 (C-2, C-7), 122,8, 122,7 (C-4a, C-4b), 120,4, 119,3, 118,9 (C-4, C-5, C-6), 108,4, 108,3 (C-1, C-8), 65,8 (CH₂), 37,4 (N-CH₂), 13,7 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3309 (OH).

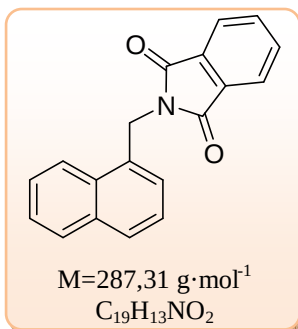
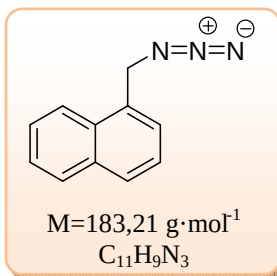
Spectrométrie de masse: *m/z* : 226 [M+H]⁺.

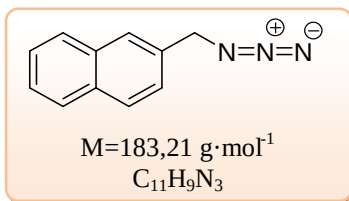
Point de fusion: Pf = 72-74°C

CAS [24301-79-9]²⁰²

²⁰¹ Pez G.P., Cooper A.C., Scott A.R. *PCT Int. Appl.* WO 2009005872 A2 20090108, **2009**.

²⁰² Sakalyte A., Lazauskaite R., Simokaitiene J., Buika G., Grazulevicius J.V. *Designed Monomers & Polymers*, **2009**, 12, 331-342.

N-(1-naphthyl)méthylphthalimide 57**Produit de départ:** produit **49** (1,25 g, 7,87 mmol).**Synthèse - Méthode N° 12****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe blanc,**Rdt** = quantitatif**Rf** = 0,48 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).**¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,84-7,80 (m, 4H, H-Ar), 7,73-7,66 (m, 3H, H-Ar), 7,60-7,38 (m, 4H, H-Ar), 5,32 (s, 2H, CH₂).**¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ:** 169,2, 167,6 (C=O), 137,2, 133,8, 132,7, 132,3, 130,5, 129,2, 127,4, 126,7, 126,1, 125,9, 125,4, 125,2, 123,8 (C-Ar), 41,0 (CH₂).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 288 [M+H]⁺.**CAS** [6968-09-8]²⁰³**1-azidométhylnaphtalène 58****Produit de départ:** produit **49** (0,5 g, 3,16 mmol).**Synthèse - Méthode N° 13****Produit d'arrivée:** aspect – huile jaune-pâle,**Rdt** = 90%.**Rf** = 0,75 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).**¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,99 (d, 1H, J_{4,3}=8,4 Hz, H-4), 7,87-7,81 (m, 2H, H-5,H-7), 7,56-7,48 (m, 2H, H-3, H-6), 7,42-7,40 (m, 2H, H-2, H-8), 4,70 (s, 2H, CH₂).**¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ:** 133,8 (C-1), 131,3, 130,9 (C-4a, C-8a), 129,3, 128,7, 127,2, 126,6, 126,1, 125,1, 123,4 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 52,9 (CH₂).**IR (NaCl) ν (cm⁻¹):** 2099 (-N=N⁺=N⁻, as), 1215 (-N=N⁺=N⁻, sy), 3014 (CH_{Ar}).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 184 [M+H]⁺.**CAS** [55210-79-2]²⁰⁴²⁰³ Brătulescu G., Le Bigot Y., Delmas M. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 3309–3313.²⁰⁴ Manetsch R., Wang H.-G., Hu X., Kulkarni S., Sun J.G. *PCT Int. Appl.*, WO 2009105746 A2 20090827, **2009**.

2-azidométhylnaphtalène 59

Produit de départ: produit **50** (0,2 g, 1,26 mmol).

Synthèse - Méthode N° 13

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = 79%.

Rf = 0,72 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,90-7,84 (m, 3H, H-4, H-5, H-8), 7,79 (s, 1H, H-1), 7,54-7,42 (m, 3H, H-3, H-6, H-7), 4,51 (s, 2H, CH₂).

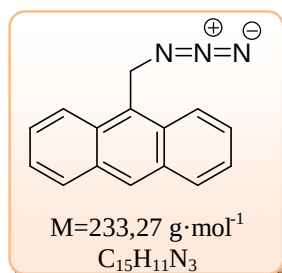
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 133,2 (C-1), 133,0, 132,8 (C-4a, C-8a), 128,7, 127,9, 127,7, 127,2 126,4, 126,3, 125,8 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 55,0 (CH₂).

IR ν (cm⁻¹): 2127 (-N=N⁺=N⁻, as), 1329 (-N=N⁺=N⁻, sy), 3052 (CH_{Ar}).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 184 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 37-39°C

CAS [164269-42-5]²⁰⁵

9-azidométhylanthracène 60

Produit de départ: produit **51** (0,15 g, 0,72 mmol).

Synthèse - Méthode N° 13

Produit d'arrivée: aspect – solide jaune,

Rdt = 42%.

Rf = 0,69 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,47 (s, 1H, H-10), 8,28, 8,03 (2d, 4H, J_{1,2}= J_{4,3}= J_{5,6}= J_{8,7}=8,4 Hz, H-1, H-4, H-5, H-8), 7,60, 7,52 (2t, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 5,28 (s, 2H, CH₂).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 131,3, 130,6 (C-4a, C-8a, C-9a, C-10a), 128,9 (C-9), 125,7 (C-10), 129,2, 128,9, 126,7, 125,1, 123,4 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 46,2 (CH₂).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2095 (-N=N⁺=N⁻, as), 1226 (-N=N⁺=N⁻, sy), 3058 (CH_{Ar}).

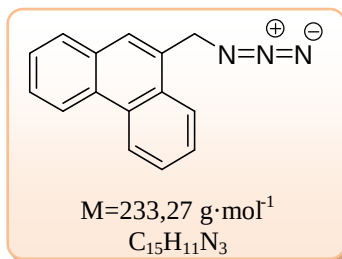
Spectrométrie de masse: *m/z* : 234 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 77-79°C

CAS [195133-98-3]²⁰⁶

²⁰⁵ Ahlford K., Livendahl M., Adolfsson H. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 6321–6324.

²⁰⁶ Maddani M., Prabhu K.R. *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 4526–4530.

9-azidométhylphénanthrène 61

Produit de départ: produit 52 (0,3 g, 1,44 mmol).

Synthèse - Méthode N° 13

Produit d'arrivée: aspect – solide crème,

Rdt = 63%.

Rf = 0,76 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,76-8,74 (m, 1H, H-4), 8,68 (d, 2H, J_{5,6}=8,4 Hz, H-5), 8,09-8,07 (m, 1H, H-8), 7,91-7,89 (m, 1H, H-1), 7,75 (s, 1H, H-10), 7,74-7,61 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 4,79 (s, 2H, CH₂).

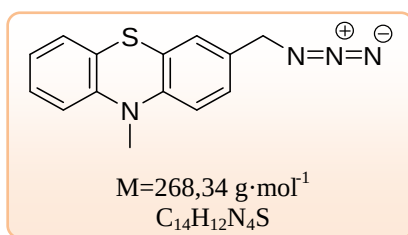
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 131,0, 130,8, 130,7, 129,9, 129,3 (C-4a, C-4b, C-8a, C-9, C-10a), 128,7, 127,2, 127,0, 126,9, 126,8, 124,2, 123,2, 122,5 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10), 53,5 (CH₂).

IR ν (cm⁻¹): 2068 (-N=N⁺=N⁻, as), 1232 (-N=N⁺=N⁻, sy).

Spectrométrie de masse: m/z : 234 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 145-147°C

CAS [152832-12-7]²⁰⁷

N-méthyl-3-azidométhylphénothiazine 62

Produit de départ: produit 53 (0,5 g, 2,06 mmol).

Synthèse - Méthode N° 13

Produit d'arrivée: aspect – solide jaune,

Rdt = 77%.

Rf = 0,54 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,21-7,17 (m, 2H, H-4, H-6), 7,05-7,08 (m, 2H, H-8, H-9), 6,99-6,96 (m, 1H, H-7), 6,80 (d, 1H, J_{1,2}=8,0 Hz, H-1), 6,76 (d, 1H, H-2), 4,22 (s, 2H, CH₂), 3,31 (s, 3H, CH₃).

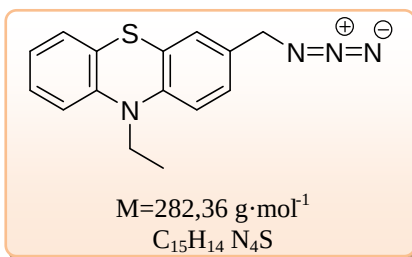
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 145,5, 145,1 (C-9a, C-10a), 129,1 (C-3), 127,3, 127,2, 126,8, 126,6 (C-2, C-4, C-6, C-8), 123,6, 122,5 (C-4a, C-5a), 122,3 (C-7), 113,9, 113,8 (C-1, C-9), 53,7 (CH₂), 35,0 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3017 (CH_{Ar}), 2098 (-N=N⁺=N⁻, as), 1214 (-N=N⁺=N⁻, sy).

Spectrométrie de masse: m/z : 269 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 45-47°C

²⁰⁷ Lin J.-M., Amin S., Trushin N., Hecht S.S. *Cancer Letters*, **1993**, 74, 151-159.

N-éthyl-3-azidométhylphénothiazine 63

Produit de départ: produit **54** (0,5 g, 1,94 mmol).

Synthèse - Méthode N° 13

Produit d'arrivée: aspect – solide jaune,

Rdt = 76%.

Rf = 0,56 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

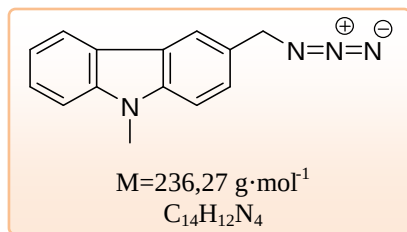
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,20-7,09 (m, 4H, H-4, H-6 H-8, H-9), 6,94 (dt, 1H, ⁴J_{7,5}=1,2 Hz, J_{7,6}= J_{7,8}=7,6 Hz, H-7), 6,88 (d, 1H, J_{2,1}=8,4 Hz, H-2), 6,85 (d, 1H, H-1), 4,22 (s, 2H, CH₂), 3,92 (q, 2H, J=6,8 Hz, N-CH₂), 1,43 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 144,8, 144,4 (C-9a, C-10a), 129,1 (C-3), 127,2, 127,1, 127,0 (C-2, C-4, C-6, C-8), 124,7, 123,7 (C-4a, C-5a), 122,4 (C-7), 115,0, 114,9 (C-1, C-9), 53,9 (CH₂), 41,7 (N-CH₂), 12,8 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3017 (CH_{Ar}), 2099 (-N=N⁺=N⁻, as), 1214 (-N=N⁺=N⁻, sy).

Spectrométrie de masse: m/z : 283 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 63-65°C

N-méthyl-3-azidométhylcarbazole 64

Produit de départ: produit **55** (0,5 g, 2,37 mmol).

Synthèse - Méthode N° 13

Produit d'arrivée: aspect – huile jaune,

Rdt = 38%.

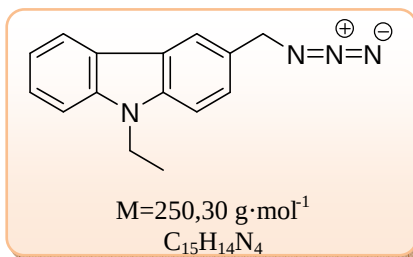
Rf = 0,61 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,15-8,13 (m, 1H, H-5), 8,07 (d, 1H, J_{4,2}=1,2 Hz, H-4), 7,57-7,52 (m, 1H, H-7), 7,46-7,36 (m, 3H, H-1, H-2, H-8), 7,33-7,30 (m, 1H, H-6), 4,53 (s, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 141,2, 140,7 (C-8a, C-9a), 126,1 125,9 (C-2, C-7), 125,5 (C-3), 122,8, 122,3, (C-4a, C-4b), 120,4, 120,2, 119,0 (C-4, C-5, C-6), 108,6, 108,5 (C-1, C-8), 55,4 (CH₂), 28,9 (CH₃).

IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3013 (CH_{Ar}), 2104 (-N=N⁺=N⁻, as), 1244 (-N=N⁺=N⁻, sy).

Spectrométrie de masse: m/z : 237 [M+H]⁺.

N-méthyl-3-azidométhylcarbazole 65

Produit de départ: produit **56** (0,5 g, 2,22 mmol).

Synthèse - Méthode N° 13

Produit d'arrivée: aspect – huile jaune,

Rdt = 29%.

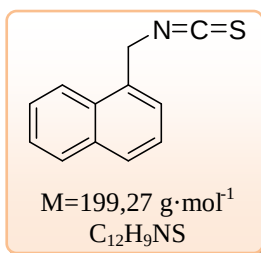
Rf = 0,62 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (d, 1H, J_{5,6}=7,6 Hz, H-5), 8,11 (d, 1H, J_{4,2}=1,2 Hz, H-4), 7,57-7,53 (m, 1H, H-7), 7,48-7,41 (m, 3H, H-1, H-2, H-8), 7,35-7,31 (m, 1H, H-6), 4,55 (s, 2H, CH₂), 4,35 (q, 2H, J=7,2 Hz, N-CH₂), 1,45 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 140,2, 139,7 (C-8a, C-9a), 126,1, 125,9 (C-2, C-7), 125,5 (C-3), 123,0, 122,5 (C-4a, C-4b), 120,5, 120,4, 118,9 (C-4, C-5, C-6), 108,6, 108,5 (C-1, C-8), 55,4 (CH₂), 37,4 (N-CH₂), 13,7 (CH₃).

IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3014 (CH_{Ar}), 2098 (-N=N⁺=N⁻, as), 1232 (-N=N⁺=N⁻, sy).

Spectrométrie de masse: m/z : 251 [M+H]⁺.

1-Isothiocyanatométhylnaphtalène 66

Produit de départ: produit **58** (0,1 g, 0,54 mmol).

Synthèse - Méthode N° 14

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = 93%.

Rf = 0,60 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93-7,86 (m, 3H, H-4, H-5, H-8), 7,63-7,55 (m, 2H, H-3, H-6), 7,52-7,45 (m, 2H, H-2, H-7), 5,09 (s, 2H, CH₂).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 133,6 (C-1), 132,6 (N=C=S), 130,3, 129,6 (C-4a, C-8a), 129,3, 128,9, 126,9, 126,2, 125,7, 125,2, 122,4 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 47,0 (CH₂).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3016 (CH_{Ar}), 2168, 2094 (-N=C=S).

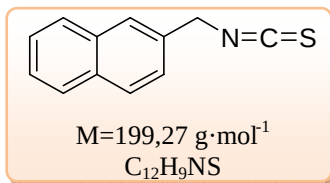
UV (dichlorométhane) λ: 295nm (ε=3202).

Spectrométrie de masse: m/z : 200 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 45-47°C

CAS [17112-82-2]²⁰⁸

²⁰⁸ Mays J.R., Weller Roska R.L., Sarfaraz S., Mukhtar H., Rajski S.R. *Chem. Bio. Chem.*, **2008**, 9, 729 – 747.

2-Isothiocyanatométhylnaphtalène 67

Produit de départ: produit **59** (0,1 g, 0,54 mmol).

Synthèse - Méthode N° 14

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = 97%.

Rf = 0,58 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,89-7,84 (m, 3H, H-4, H-5, H-8), 7,77 (s, 1H, H-1), 7,55-7,51 (m, 2H, H-6, H-7), 7,40 (dd, 1H, J_{3,1}=1,8 Hz, J_{3,4}=8,5 Hz, H-3), 4,87 (s, 2H, CH₂).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 133,2, 133,0 (C-4a, C-8a), 131,6 (C-1), 128,9, 127,9, 127,7, 126,6 126,5, 125,8, 124,4 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 48,9 (CH₂).

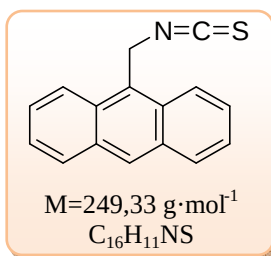
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3052 (CH_{Ar}), 2166, 2094 (-N=C=S).

UV (dichlorométhane) λ: 291nm (ε=1781).

Spectrométrie de masse: m/z : 200 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 60-62°C

CAS [19495-05-7]²⁰⁹

9-Isothiocyanatométhylantracène 68

Produit de départ: produit **60** (0,1 g, 0,43 mmol).

Synthèse - Méthode N° 14

Produit d'arrivée: aspect – solide jaune,

Rdt = 66%.

Rf = 0,41 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (s, 1H, H-10), 8,20, 8,03 (2d, 4H, J_{1,2}= J_{4,3}= J_{5,6}= J_{8,7}=8,8 Hz, H-1, H-4, H-5, H-8), 7,64-7,59 (m, 2H, H-Ar), 7,53-7,49 (m, 2H, H-Ar), 5,52 (s, 2H, CH₂).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 131,3, 129,8 129,2, 124,5 (C-4a, C-8a, C-9, C-9a, C-10a), 129,3, 127,2, 125,2, 122,9 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10), 46,2 (CH₂).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2152, 2077 (-N=C=S).

UV (dichlorométhane) λ: 352nm (ε=7380), 369nm (ε=10222), 389nm (ε=9150).

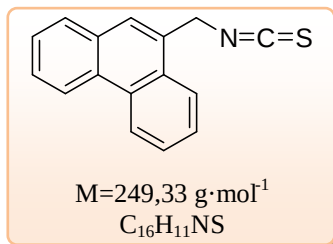
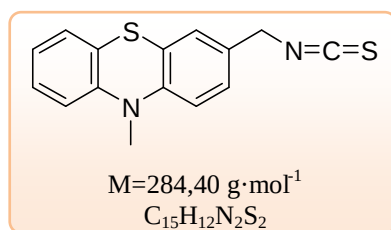
Spectrométrie de masse: m/z : 250 [M+H]⁺.

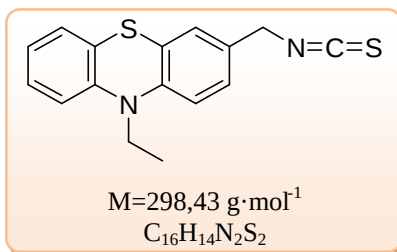
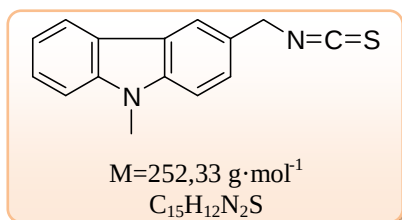
Point de fusion: Pf = 120-122°C

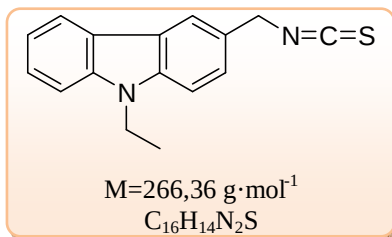
CAS [17660-78-5]²¹⁰

²⁰⁹ Miko M., Chance B. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, **1975**, 396, 165-174.

²¹⁰ Xu Y., Zheng L., Huang X., Cheng Y., Zhu C. *Polymer*, **2010**, 51, 994–997.

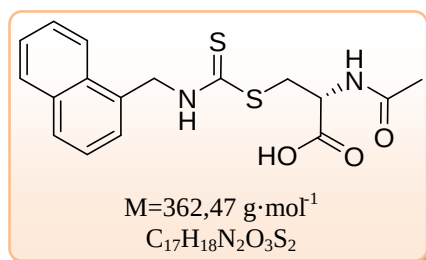
9-Isothiocyanatométhylphénanthrène 69**Produit de départ:** produit **61** (0,15 g, 0,64 mmol).**Synthèse - Méthode N° 14****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc ,**Rdt** = 88%.**Rf** = 0,58 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).**¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,76-8,73 (m, 1H, H-4), 8,67 (d, 2H, J_{5,6}=8,4 Hz, H-5), 7,92-7,89 (m, 2H, H-8, H-1), 7,76 (s, 1H, H-10), 7,74-7,61 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 5,15 (s, 2H, CH₂).**¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ:** 131,0, 130,7, 130,5, 129,1, 128,1 (C-4a, C-4b, C-8a, C-9, C-10a), 128,8, 127,4, 127,2, 127,1, 127,0, 126,8, 123,5, 124,2, 122,6 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10), 47,6 (CH₂).**IR ν** (cm⁻¹): 3064 (CH_{Ar}), 2139, 2104 (-N=C=S).**UV** (dichlorométhane) **λ**: 298nm (ε=4857).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 250 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 82-84°C**CAS** [17660-77-4]²⁰⁷**N-méthyl-3-isothiocyanatométhylphénothiazine 70****Produit de départ:** produit **62** (0,1 g, 0,37 mmol).**Synthèse - Méthode N° 14****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc ,**Rdt** = 77%.**Rf** = 0,47 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).**¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,34 (s, 1H, H-4), 7,22-7,07 (m, 4H, H-1, H-2, H-6, H-9), 6,98-6,92 (m, 1H, H-7), 6,84-6,77 (m, 1H, H-8), 4,58 (s, 2H, CH₂), 3,37 (s, 3H, CH₃).**¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ:** 145,9, 145,3 (C-9a, C-10a), 132,3 (N=C=S), 128,5, 128,4 (C-4a, C-5a), 128,2 (C-3), 127,6, 127,1, 126,2, 125,7, (C-2, C-4, C-6, C-8), 122,7 (C-7), 114,2 (C-1, C-9), 47,9 (CH₂), 35,3 (CH₃).**IR ν** (cm⁻¹): 3058 (CH_{Ar}), 2156, 2080 (-N=C=S).**UV** (dichlorométhane) **λ**: 313nm (ε=4567).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 285 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 93-95°C

N-éthyl-3-isothiocyanatométhylphénothiazine 71**Produit de départ:** produit **63** (0,1 g, 0,35 mmol).**Synthèse - Méthode N° 14****Produit d'arrivée:** aspect – huile jaunâtre,**Rdt** = 84%.**Rf** = 0,50 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).**¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ:** 7,19-7,03 (m, 4H, H-1, H-4 H-6, H-9), 6,95-6,81 (m, 3H, H-2, H-7, H-8), 4,56 (s, 2H, CH₂), 3,91 (q, 2H, J=7,0 Hz, N-CH₂), 1,41 (t, 3H, CH₃).**¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ:** 145,0, 144,4 (C-9a, C-10a), 133,5 (N=C=S), 128,0 (C-3), 128,5, 128,3, 127,3, 125,9 (C-2, C-4, C-6, C-8), 125,1, 123,6 (C-4a, C-5a), 122,5 (C-7), 115,1, 115,0 (C-1, C-9), 47,9 (CH₂), 41,8 (N-CH₂), 12,8 (CH₃).**IR ν (cm⁻¹):** 3056 (CH_{Ar}), 2163, 2078 (-N=C=S).**UV (dichlorométhane) λ:** 314nm (ε=5488).**Spectrométrie de masse:** m/z : 299 [M+H]⁺.**N-méthyl-3-isothiocyanatométhylcarbazole 72****Produit de départ:** produit **64** (0,1 g, 0,41 mmol).**Synthèse - Méthode N° 14****Produit d'arrivée:** aspect – solide jaune,**Rdt** = 73%.**Rf** = 0,38 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).**¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,97 (d, 1H, J_{5,6}=8 Hz, H-5), 7,88 (s, 1H, H-4), 7,42-7,37 (m, 1H, H-7), 7,28-7,22 (m, 3H, H-1, H-2, H-8), 7,17-7,13 (m, 1H, H-6), 4,80 (s, 2H, CH₂), 3,76 (s, 3H, CH₃).**¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ:** 141,3, 140,6 (C-8a, C-9a), 131,7 (N=C=S), 126,1 124,7 (C-2, C-7), 124,5 (C-3), 122,9, 122,2, (C-4a, C-4b), 120,3, 119,1 (C-4, C-5, C-6), 108,8, 108,6 (C-1, C-8), 49,2 (CH₂), 29,1 (CH₃).**IR ν (cm⁻¹):** 3051 (CH_{Ar}), 2128, 2048 (-N=C=S).**UV (dichlorométhane) λ:** 298nm (ε=10143), 337nm (ε=2523).**Spectrométrie de masse:** m/z : 253 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 68-70°C

N-éthyl-3-isothiocyanatométhylcarbazole 73**Produit de départ:** produit 65 (0,12 g, 0,46 mmol).**Synthèse - Méthode N° 14****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 76%.**Rf** = 0,45 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, 1H, J_{5,6}=8,0 Hz, H-5), 7,88 (s, 1H, H-4), 7,40-7,36 (m, 1H, H-7), 7,29-7,22 (m, 3H, H-1, H-2, H-8), 7,16-7,11 (m, 1H, H-6), 4,70 (s, 2H, CH₂), 4,20 (q, 2H, J=7,2 Hz, N-CH₂), 1,28 (t, 3H, CH₃).

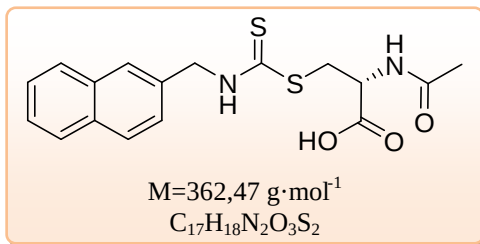
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 140,3, 139,8 (C-8a, C-9a), 131,6 (N=C=S), 126,0, 124,7 (C-2, C-7), 124,4 (C-3), 123,0, 122,4 (C-4a, C-4b), 120,4, 119,2, 119,1 (C-4, C-5, C-6), 108,8, 108,6 (C-1, C-8), 49,2 (CH₂), 37,5 (N-CH₂), 13,7 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3047 (CH_{Ar}), 2132, 2055 (-N=C=S).**UV** (dichlorométhane) **λ**: 297nm (ε=14836), 335nm (ε=4847), 348nm (ε=4741).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 267 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 98-100°C**N-(naphth-1-ylméthyl)dithiocarbamate de N-acétyl-L-cysteine 74****Produit de départ:** produit 58 (0,12 g, 0,46 mmol).**Synthèse - Méthode N° 15****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe blanc,**Rdt** = 99%.**Rf** = 0,26 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 8/2).

¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,81 (sl, 2H, NH-CH₂, OH), 8,05-7,86 (m, 4H, H-4, H-5, H-8, NH-CH), 7,56-7,46 (m, 4H, H-3, H-6, H-2, H-7), 5,30-5,26 (m, 2H, N-CH₂), 4,52-4,36 (m, 1H, CH), 3,84-3,73 (m, 1H, Ha de S-CH₂), 3,46-3,28 (m, 1H, Hb de S-CH₂), 1,84 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (62,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 196,5 (C=S), 172,5, 169,0 (C=O), 133,2, 132,4, 130,8 (C-1, C-4a, C-8a), 128,5, 127,8, 126,3, 125,9, 125,8, 125,3, 123,3 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 52,5 (CH), 47,8 (N-CH₂), 37,0 (S-CH₂), 22,5 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3247 (NH, OH), 1714, 1600 (C=O).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = +21,9 (DMF, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 363 [M+H]⁺.**HRMS:** calculé pour C₁₇H₁₉N₂O₃S₂ [M+H]⁺: 363,0837, trouvé: 363,0854.

N-(napht-2-ylméthyl)dithiocarbamate de N-acétyl-L-cystéine 75

Produit de départ: produit **59** (0,08 g, 0,43 mmol).

Synthèse - Méthode N° 15

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,

Rdt = 93%.

Rf = 0,24 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 8/2).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,66 (sl, 2H, NH-CH₂, OH), 7,49 (d, 1H, J_{NHCH}=7,6 Hz, NH-CH), 7,44-7,41 (m, 3H, H-4, H-5, H-8), 7,32 (s, 1H, H-1), 7,05-7,01 (m, 3H, H-3, H-6, H-7), 4,57 (d, 1H, J_{Ha,Hb}=14,8 Hz, Ha de N-CH₂), 4,51 (d, 1H, Hb de N-CH₂), 3,86-3,76 (m, 1H, CH), 3,23 (dd, 1H, J_{Ha,CH}=5,2 Hz, J_{Ha,Hb}=13,6 Hz, Ha de S-CH₂), 2,88 (dd, 1H, J_{Hb,CH}=6,8 Hz, Hb de S-CH₂), 1,39 (s, 3H, CH₃).

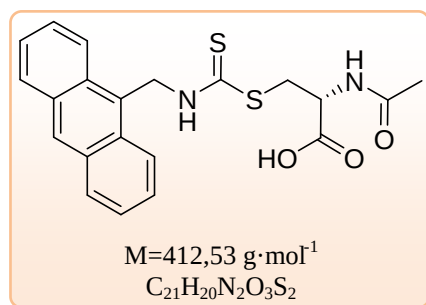
¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 196,7 (C=S), 169,0 (C=O), 135,0, 133,6, 132,1 (C-1, C-4a, C-8a), 127,8, 127,5, 127,4, 126,1, 126,0, 125,9, 125,7 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 53,0 (CH), 49,4 (N-CH₂), 37,4 (S-CH₂), 22,6 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3247 (NH, OH), 1714, 1599 (C=O).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = +24,2 (DMF, c=1,0).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 363 [M+H]⁺.

HRMS: calculé pour C₁₇H₁₉N₂O₃S₂ [M+H]⁺: 363,0837, trouvé: 363,0851.

N-(anthr-9-ylméthyl)dithiocarbamate de N-acétyl-L-cystéine 76

Produit de départ: produit **60** (0,1 g, 0,43 mmol).

Synthèse - Méthode N° 15

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe jaunâtre,

Rdt = 88%.

Rf = 0,13 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 8/2).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,41 (sl, 2H, NH-CH₂, OH), 8,20 (s, 1H, H-10), 7,86, 7,68 (2d, 4H, J_{1,2}= J_{4,3}= J_{5,6}= J_{8,7}=8,0 Hz, H-1, H-4, H-5, H-8), 7,23 (d, 1H, J_{NHCH}=7,2 Hz, NH-CH), 7,16-7,07 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7), 5,34 (d, 1H, J_{Ha,Hb}=14,8 Hz, Ha de N-CH₂), 5,22 (d, 1H, Hb de N-CH₂), 3,73-3,69 (m, 1H, CH), 3,18 (dd, 1H, J_{Ha,CH}=4,4 Hz, J_{Ha,Hb}=13,2 Hz, Ha de S-CH₂), 2,86 (dd, 1H, J_{Hb,CH}=7,2 Hz, Hb de S-CH₂), 1,34 (s, 3H, CH₃).

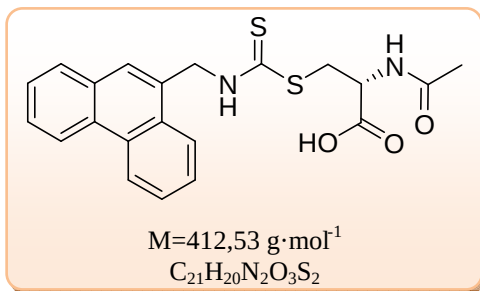
¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 196,3 (C=S), 172,9, 168,7 (C=O), 130,9, 130,4 (C-4a, C-8a, C-9, C-9a, C-10a), 128,8, 127,8, 126,4, 125,2, 124,4 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10), 53,1 (CH), 43,5 (N-CH₂), 38,2 (S-CH₂), 22,7 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3270 (NH, OH), 1714, 1597 (C=O).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = -8,0 (DMF, c=0,9).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 413 [M+H]⁺.

HRMS: calculé pour C₂₁H₂₁N₂O₃S₂ [M+H]⁺: 413,0994, trouvé: 413,1006.

N-(phénanthr-9-ylméthyl)dithiocarbamate de N-acétyl-L-cystéine 77

Produit de départ: produit **61** (0,1 g, 0,43 mmol).

Synthèse - Méthode N° 15

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,

Rdt = 62%.

Rf = 0,18 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 8/2).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,02 (sl, 2H, NH-CH₂, OH), 8,67-8,58 (m, 2H, H-4, H-5), 7,95-7,80 (m, 2H, H-8, H-1), 7,67-7,60 (m, 5H, H-2, H-3, H-6, H-7, H-10), 7,02 (s, 1H, NH-CH), 5,35-5,26 (m, 2H, N-CH₂), 4,66-4,62 (m, 1H, CH), 3,92-3,76 (m, 2H, S-CH₂), 1,88 (s, 3H, CH₃).

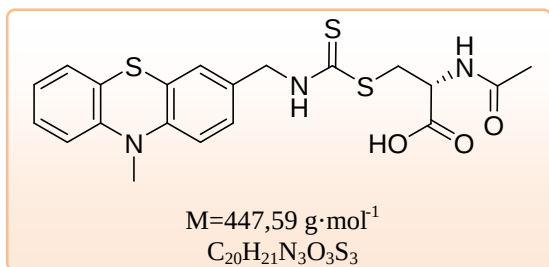
¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 197,2 (C=S), 176,8, 170,7 (C=O), 131,0, 130,5, 130,2, 130,1, 129,9 (C-4a, C-4b, C-8a, C-9, C-10a), 128,5, 128,0, 127,1, 126,9, 126,8, 126,6, 124,0, 123,1, 122,3 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-10), 53,1 (CH), 50,0 (N-CH₂), 39,7 (S-CH₂), 22,8 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3217 (NH, OH), 1721, 1651 (C=O).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = -17,1 (DMF, c=1,0).

Spectrométrie de masse: *m/z*: 413 [M+H]⁺.

HRMS: calculé pour C₂₁H₂₁N₂O₃S₂ [M+H]⁺: 413,0994, trouvé: 413,1003.

N-(N-méthylphénothiazin-3-ylméthyl)dithiocarbamate de N-acétyl-L-cystéine 78

Produit de départ: produit **62** (0,1 g, 0,37 mmol).

Synthèse - Méthode N° 15

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,

Rdt = 94%.

Rf = 0,18 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 8/2).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,01 (sl, 2H, NH-CH₂, OH), 7,79 (d, 1H, J_{NHCH}=7,2 Hz, NH-CH), 7,22-7,09 (m, 4H, H-1, H-4, H-6, H-9), 6,96-6,88 (m, 3H, H-2, H-7, H-8), 4,74 (d, 1H, J_{Ha,Hb}=14,0 Hz, Ha de N-CH₂), 4,67 (d, 1H, Hb de N-CH₂), 4,23-4,18 (m, 1H, CH), 3,60 (dd, 1H, J_{Ha,CH}=4,8 Hz, J_{Ha,Hb}=13,6 Hz, Ha de S-CH₂), 3,32-3,28 (m, 4H, Hb de S-CH₂, N-CH₃), 1,83 (s, 3H, CH₃).

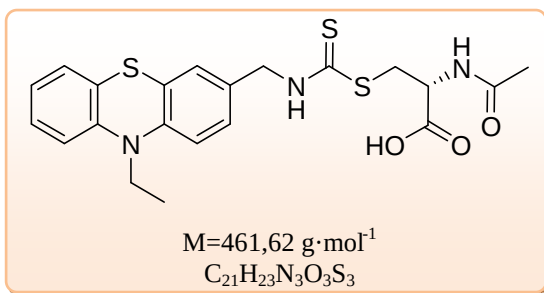
¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 196,6 (C=S), 186,9, 168,9 (C=O), 145,2, 144,3 (C-9a, C-10a), 131,7, 127,7, 127,3 (C-3, C-4a, C-5a), 126,7, 126,1, 122,4, 121,8, 121,7 (C-2, C-4, C-6, C-8, C-7), 114,5, 114,3 (C-1, C-9), 53,5 (CH), 48,3 (N-CH₂), 39,0 (S-CH₂), 35,1 (N-CH₃), 22,7 (COCH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3232 (NH, OH), 1598 (C=O).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = +28,8 (DMF, c=1,0).

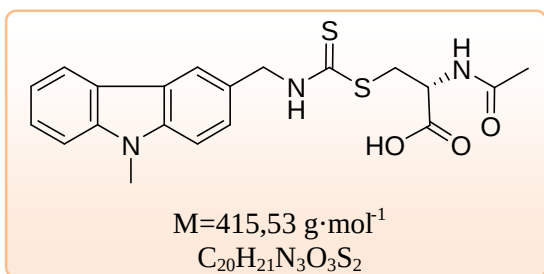
Spectrométrie de masse: *m/z*: 448 [M+H]⁺.

HRMS: calculé pour C₂₀H₂₂N₃O₃S₃ [M+H]⁺: 448,0823, trouvé: 448,0831.

N-(N-éthylphénothiazin-3-ylméthyl)dithiocarbamate de N-acétyl-L-cystéine 79**Produit de départ:** produit **63** (0,09 g, 0,31 mmol).**Synthèse - Méthode N° 15****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe jaunâtre,**Rdt** = 83%.**Rf** = 0,23 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 8/2).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,95 (sl, 2H, NH-CH₂, OH), 7,87 (d, 1H, J_{NHCH}=7,2 Hz, NH-CH), 7,20-7,10 (m, 4H, H-1, H-4, H-6, H-9), 6,99-6,89 (m, 3H, H-2, H-7, H-8), 4,76-4,64 (m, 2H, NH-CH₂), 4,25-4,21 (m, 1H, CH), 3,87 (q, 2H, J=6,8 Hz, N-CH₂CH₃), 3,62 (dd, 1H, J_{Ha,CH}=4,8 Hz, J_{Ha,Hb}=13,2 Hz, Ha de S-CH₂), 3,31 (dd, 1H, J_{Hb,CH}=7,2 Hz, Hb de S-CH₂), 1,83 (s, 2H, CH₃), 1,26 (t, 3H, N-CH₂CH₃).

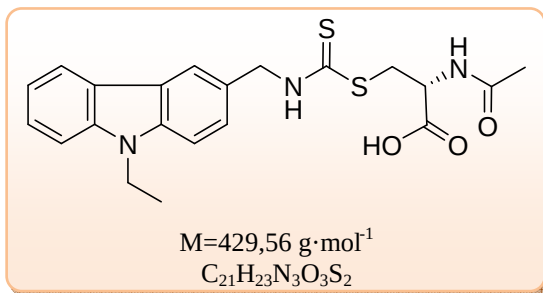
¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 196,5 (C=S), 170,2, 169,0 (C=O), 144,2, 143,3 (C-9a, C-10a), 131,6, 131,4, 131,3 (C-3, C-4a, C-5a), 127,5, 127,2, 126,9, 126,3, 122,3 (C-2, C-4, C-6, C-8, C-7), 115,3, 115,1 (C-1, C-9), 53,7 (CH), 48,3 (NH-CH₂), 41,0 (N-CH₂CH₃), 37,6 (S-CH₂), 22,6 (COCH₃), 12,6 (N-CH₂CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3233 (NH, OH), 1726, 1598 (C=O).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = +27,1 (DMSO, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 462 [M+H]⁺.**HRMS:** calculé pour C₂₁H₂₃N₃O₃NaS₃ [M+Na]⁺: 484,0799, trouvé: 484,0790.**N-(N-méthylcarbazol-3-ylméthyl)dithiocarbamate de N-acétyl-L-cystéine 80****Produit de départ:** produit **64** (0,07 g, 0,30 mmol).**Synthèse - Méthode N° 15****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe blanc,**Rdt** = 98%.**Rf** = 0,20 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 8/2).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,19 (sl, 2H, NH-CH₂, OH), 8,12-8,09 (m, 2H, H-4, H-5), 7,77 (d, 1H, J_{NHCH}=6,8 Hz, NH-CH), 7,57-7,43 (m, 4H, H-1, H-2, H-7, H-8), 7,19 (t, 1H, J_{6,5}=J_{6,7}=7,2 Hz, H-6), 5,02 (d, 1H, J_{Ha,Hb}=13,2 Hz, Ha de N-CH₂), 4,95 (d, 1H, Hb de N-CH₂), 4,22-4,18 (m, 1H, CH), 3,85 (s, 3H, N-CH₃), 3,62 (dd, 1H, J_{Ha,CH}=4,4 Hz, J_{Ha,Hb}=13,6 Hz, Ha de S-CH₂), 3,33 (dd, 1H, J_{Hb,CH}=6,4 Hz, Hb de S-CH₂), 1,84 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 196,2 (C=S), 173,0, 168,9 (C=O), 140,8, 139,8 (C-8a, C-9a), 127,8, 125,9 (C-2, C-7), 125,6 (C-3), 121,7, 121,6, (C-4a, C-4b), 120,1, 119,6, 118,6 (C-4, C-5, C-6), 109,1, 108,9 (C-1, C-8), 53,6 (CH), 49,7 (N-CH₂), 38,0 (S-CH₂), 28,9 (N-CH₃), 22,7 (COCH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3269 (NH, OH), 1594 (C=O).**Pouvoir rotatoire:** [α]_D²⁰ = +12,9 (DMF, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 416 [M+H]⁺.**HRMS:** calculé pour C₂₀H₂₂N₃O₃S₃ [M+H]⁺: 416,1103, trouvé: 416,1115.

N-(N-éthylcarbazol-3-ylméthyl)dithiocarbamate de N-acétyl-L-cystéine 81

Produit de départ: produit **64** (0,05 g, 0,18 mmol).

Synthèse - Méthode N° 15

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,

Rdt = 90%.

Rf = 0,25 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 8/2).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 11,43 (sl, 2H, NH-CH₂, OH), 8,13-8,09 (m, 2H, H-4, H-5), 7,60-7,42 (m, 5H, H-1, H-2, H-7, H-8, NH-CH), 7,18 (t, 1H, J_{6,5}=J_{6,7}=7,6 Hz, H-6), 5,00 (d, 1H, J_{Ha,Hb}=14,4 Hz, Ha de N-CH₂), 4,92 (d, 1H, Hb de N-CH₂), 4,42 (q, 2H, J=7,2 Hz, N-CH₂CH₃), 4,30-4,26 (m, 1H, CH), 3,57 (dd, 1H, J_{Ha,CH}=4,8 Hz, J_{Ha,Hb}=13,6 Hz, Ha de S-CH₂), 3,31-3,27 (m, 1H, Hb de S-CH₂), 1,83 (s, 2H, CH₃), 1,30 (t, 3H, N-CH₂CH₃).

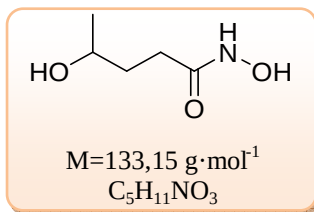
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 196,1 (C=S), 172,7, 168,4 (C=O), 141,7, 140,7 (C-8a, C-9a), 127,3 125,9, 125,8 (C-2, C-7, C-3), 122,1, 121,4, (C-4a, C-4b), 120,5, 118,1, 117,6 (C-4, C-5, C-6), 109,5, 109,2 (C-1, C-8), 53,1 (CH), 48,5 (NH-CH₂), 40,3 (N-CH₂CH₃), 37,6 (S-CH₂), 22,7 (COCH₃), 13,6 (N-CH₂CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3270 (NH, OH), 1595 (C=O).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = +10,9 (DMSO, c=1,0).

Spectrométrie de masse: m/z : 430 [M+H]⁺.

HRMS: calculé pour C₂₁H₂₄N₃O₃S₂ [M+H]⁺: 430,1259, trouvé: 430,1268.

Acide 4-hydroxypentanydroxamique 82

Produit de départ: γ -valérolactone (0,5 mL, 5,24 mmol).

Synthèse - Méthode N° 16

Produit d'arrivée: aspect – huile incolore,

Rdt = 93%.

Rf = 0,26 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol – 9/1).

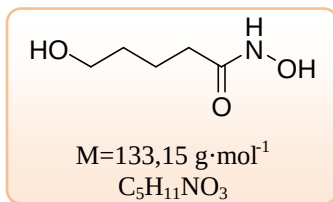
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,42 (s, 1H, N-OH), 8,63 (s, 1H, NH), 4,45 (s, 1H, OH), 3,54 (sx, 2H, $J_{4,3}=J_{4,5}=6,0$ Hz, H-4), 2,06-1,92 (m, 2H, H-2), 1,57-1,44 (m, 2H, H-3), 1,02 (d, 3H, H-5).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169,4 (C=O), 65,3 (C-4), 34,7 (C-3), 28,9 (C-2), 23,4 (C-5).

IR ν (cm^{-1}): 3195 (NH, OH), 1636 (C=O).

Spectrométrie de masse: m/z : 134 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 156 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 172 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

CAS [224791-47-3]²¹¹

Acide 5-hydroxypentanydroxamique 83

Produit de départ: δ -valérolactone (0,2 g, 2,00 mmol).

Synthèse - Méthode N° 16

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = 98%.

Rf = 0,35 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol – 9/1).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,33 (s, 1H, N-OH), 8,60 (s, 1H, NH), 4,37 (s, 1H, OH), 3,36 (t, 2H, $J_{5,4}=6,4$ Hz, H-5), 1,93 (t, 2H, $J_{2,3}=7,2$ Hz, H-2), 1,50 (qt, 2H, $J_{3,4}=6,0$ Hz, H-3), 1,37 (qt, 2H, H-4).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169,1 (C=O), 60,3 (C-5), 32,0 (C-2), 31,9 (C-4), 21,7 (C-3).

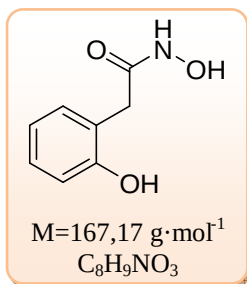
IR ν (cm^{-1}): 3186 (NH, OH), 1629 (C=O).

Spectrométrie de masse: m/z : 134 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 156 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Point de fusion: P_f = 91-93°C

CAS [59145-82-3]²¹¹

²¹¹ Wataru S. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 2005345688 A 20051215, 2005.

Acide [6-(1-hydroxy)phényl]acétohydroxamique 84

Produit de départ: 2-coumaranone (0,1 g, 0,75 mmol).

Synthèse - Méthode N° 16

Produit d'arrivée: aspect – solide jaunâtre,

Rdt = 99%.

Rf = 0,24 (éluant: acétate d'éthyle).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,60 (s, 1H, N-OH), 9,63 (s, 1H, OH), 8,85 (s, 1H, NH), 7,09-7,02 (m, 2H, H-3, H-5), 6,78 (d, 1H, J_{2,3}=8,0 Hz, H-2), 6,73 (dt, 1H, J_{4,2}=0,8 Hz, J_{4,3}=J_{4,5}=7,2 Hz, H-4), 3,27 (s, 2H, CH₂).

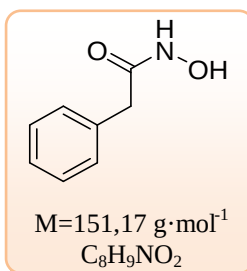
¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167,7 (C=O), 155,3(C-1), 130,5 (C-5), 127,6 (C-3), 122,1 (C-6), 118,8 (C-2), 115,1 (C-4), 34,0 (CH₂).

IR ν (cm⁻¹): 3163 (NH, OH), 1649 (C=O).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 168 [M+H]⁺, 190 [M+Na]⁺.

Point de fusion: Pf =88-90°C

CAS [18639-02-6]²¹²

Acide phénylacétohydroxamique 85

Produit de départ: chlorure de phénylacétyl (0,2 mL, 1,51 mmol).

Synthèse - Méthode N° 16

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = quantitatif.

Rf = 0,28 (éluant: acétate d'éthyle).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,65 (s, 1H, N-OH), 8,82 (s, 1H, NH), 7,31-7,20 (m, 5H, H-Ar), 3,28 (s, 2H, CH₂).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166,9 (C=O), 155,3(C-1), 136,0, 128,8, 128,1 (C-2, C-3, C-5, C-6), 126,3 (C-4), 39,3 (CH₂).

IR ν (cm⁻¹): 3175 (NH, OH), 1629 (C=O).

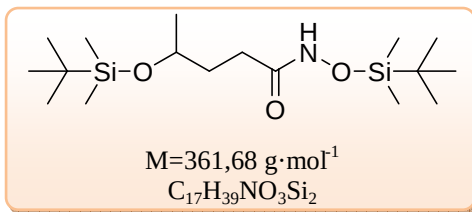
Spectrométrie de masse: *m/z* : 152 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf =143-145°C

CAS [5330-97-2]²¹³

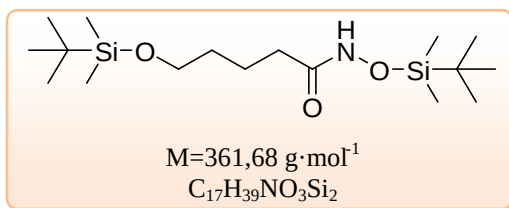
²¹² Koikov L.N., Alexeeva N.V., Lisitza E.A., Krichevsky E.S., Grigoryev N.B., Danilov A.V., Severina I. S., Pyatakova N.V., Granik V.G. *Mendeleev Commun.*, **1998**, 8, 165–168.

²¹³ Deng L., Sundriyal S., Rubio V., Shi Z.-Z., Song Y. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 6539–6542.

4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanhydroxamate de tert-butyldimethylsilyle 86**Produit de départ:** produit **82** (1,24 g, 9,31 mmol).**Synthèse - Méthode N° 17****Produit d'arrivée:** aspect – l'huile incolore,**Rdt** = 61%.**Rf** = 0,24 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (s, 1H, NH), 3,87 (sx, 1H, J_{4,3}=J_{4,5}=6,0 Hz, H-4), 2,35-2,13 (m, 2H, H-2), 1,84-1,65 (m, 1H, H-3a), 2,27-2,17 (m, 1H, H-3b), 1,14 (d, 3H, H-5), 0,96 (s, 9H, *t*-Bu de N-O-TBDMS), 0,88 (s, 9H, *t*-Bu de O-TBDMS), 0,18 (s, 6H, Si-CH₃ de N-O-TBDMS), 0,05 (s, 6H, Si-CH₃ de O-TBDMS).

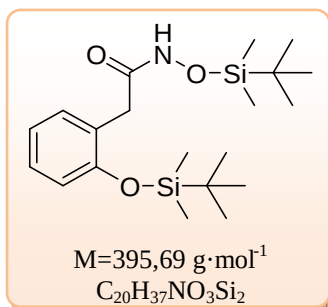
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 160,4 (C=O), 67,8 (C-4), 34,5 (C-3), 29,4 (C-2), 25,9, 25,8 (CH₃ de *t*-Bu), 23,6 (C-5), 18,3 (C_q de *t*-Bu), -4,3 (Si-CH₃ de O-TBDMS), -4,7 (Si-CH₃ de N-O-TBDMS).

IR ν (cm⁻¹): 1654 (C=O).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 362 [M+H]⁺.**HRMS:** calculé pour C₁₇H₄₀NO₃Si₂ [M+H]⁺: 362,2547, trouvé: 362,2558.**5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanhydroxamate de tert-butyldimethylsilyle 87****Produit de départ:** produit **83** (0,40 mL, 3,00 mmol).**Synthèse - Méthode N° 17****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 57%.**Rf** = 0,26 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (s, 1H, NH), 3,62 (t, 2H, J_{5,4}=6,4 Hz, H-5), 2,23-2,14 (m, 2H, H-2), 1,70 (qt, 2H, J_{3,2}=J_{3,4}=7,2 Hz, H-3), 1,55 (qt, 2H, H-4), 0,95 (s, 9H, *t*-Bu de N-O-TBDMS), 0,88 (s, 9H, *t*-Bu de O-TBDMS), 0,18 (s, 6H, Si-CH₃ de N-O-TBDMS), 0,04 (s, 6H, Si-CH₃ de O-TBDMS).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 162,4 (C=O), 62,9 (C-5), 33,1 (C-2), 32,0 (C-4), 25,9, 25,8 (CH₃ de *t*-Bu), 21,9 (C-3), 18,3 (C_q de *t*-Bu), -5,3 (Si-CH₃ de O-TBDMS), -5,7 (Si-CH₃ de N-O-TBDMS).

IR ν (cm⁻¹): 1651 (C=O).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 362 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 62-64°C**HRMS:** calculé pour C₁₇H₄₀NO₃Si₂ [M+H]⁺: 362,2547, trouvé: 362,2537.

1-(2-*tert*-butyldimethylsilyloxyphényl)acétohydroxamate de *tert*-butyldimethylsilyl 88

Produit de départ: produit **84** (0,4 g, 2,39 mmol).

Synthèse - Méthode N° 17

Produit d'arrivée: aspect – solide jaunâtre,

Rdt = 43%.

Rf = 0,41 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H, NH), 7,23 (dd, 1H, ⁴J_{6,4}=1,6 Hz, J_{6,5}=7,6 Hz, H-6), 7,16 (dt, 1H, J_{4,3}=J_{4,5}=7,6 Hz, H-4), 6,93 (dt, 1H, ⁴J_{5,3}=0,8 Hz, H-5), 6,85 (dd, 1H, H-3), 3,52 (s, 2H, CH₂), 1,02 (s, 9H, *t*-Bu de O-TBDMS), 0,88 (s, 9H, *t*-Bu de N-O-TBDMS), 0,26 (s, 6H, Si-CH₃ de O-TBDMS), 0,10 (s, 6H, Si-CH₃ de N-O-TBDMS).

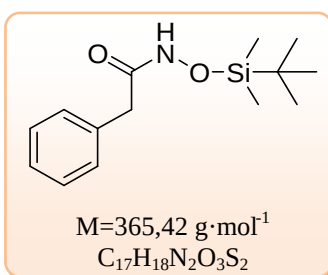
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 169,2 (C=O), 153,1 (C-2), 131,2 (C-6), 128,6 (C-4), 125,1 (C-1), 122,0 (C-5), 119,0 (C-3), 36,5 (CH₂), 25,8, 25,7 (CH₃ de *t*-Bu), 18,3 (C_q de *t*-Bu), -4,1 (Si-CH₃ de O-TBDMS), -5,8 (Si-CH₃ de N-O-TBDMS).

IR ν (cm⁻¹): 1646 (C=O).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 396 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf =105-107°C

HRMS: calculé pour C₂₀H₃₈NO₃Si₂ [M+H]⁺ : 396,2390, trouvé: 396,2390.

phénylacétohydroxamate de *tert*-butyldimethylsilyl 89

Produit de départ: produit **85** (0,2 g, 1,32 mmol).

Synthèse - Méthode N° 17

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = 58%.

Rf = 0,38 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

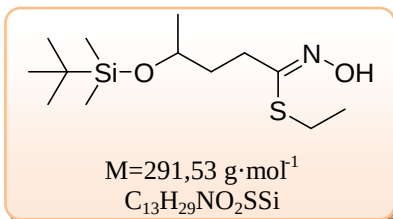
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,69 (s, 1H, NH), 7,26-7,16 (m, 5H, H-Ar), 3,67-3,41 (m, 2H, CH₂), 0,82 (s, 9H, *t*-Bu), 0,04 (s, 6H, Si-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 169,0 (C=O), 133,9 (C-1), 129,2, 128,9, 128,9, 127,4 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 41,1 (CH₂), 25,8 (CH₃ de *t*-Bu), 18,1 (C_q de *t*-Bu), -5,79 (Si-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 1652 (C=O).

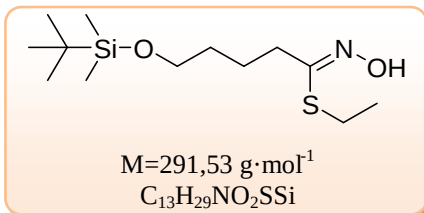
Spectrométrie de masse: *m/z* : 366[M+H]⁺.

Point de fusion: Pf =118-120°C

(Z)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanethiohydroximate de S-éthyle 90**Produit de départ:** produit **86** (0,78 g, 2,15 mmol).**Synthèse - Méthode N° 18****Produit d'arrivée:** aspect – solide jaunâtre,**Rdt** = 80%.**Rf** = 0,16 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,34 (s, 1H, N-OH), 3,86 (sx, 1H, J_{4,5}=6,0 Hz, J_{4,3}=6,4 Hz, H-4), 2,88 (q, 2H, J=7,6 Hz, S-CH₂-CH₃), 2,59 (ddd, 1H, J_{2a,3a}=5,6 Hz, J_{2a,3b}=10,4 Hz, J_{2a,2b}=15,6 Hz, H-2a), 2,42 (ddd, 1H, J_{2b,3a}=5,6 Hz, J_{2b,3b}=10 Hz, H-2b), 1,75-1,68 (m, 2H, H-3), 1,31 (t, 3H, S-CH₂-CH₃), 1,15 (d, 3H, H-5), 0,89 (s, 9H, *t*-Bu), 0,05 (s, 6H, Si-CH₃).

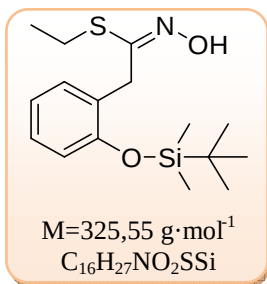
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 156,4 (C=N), 67,7 (C-4), 37,1 (C-3), 28,9 (C-2), 25,8 (CH₃ de *t*-Bu), 23,7 (C-5), 23,6 (S-CH₂-CH₃), 18,0 (C_q de *t*-Bu), 15,0 (S-CH₂-CH₃), -4,4, -4,8 (Si-CH₃).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 292 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 74-76°C**HRMS:** calculé pour C₁₃H₃₀NO₂SiS [M+H]⁺: 292,1767, trouvé: 292,1780.**(Z)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanethiohydroximate de S-éthyle 91****Produit de départ:** produit **87** (0,13 g, 0,37 mmol).**Synthèse - Méthode N° 18****Produit d'arrivée:** aspect – huile jaune,**Rdt** = 82%.**Rf** = 0,16 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,64 (s, 1H, N-OH), 3,62 (t, 1H, J_{5,4}=6,0 Hz, H-5), 2,88 (q, 2H, J=7,6 Hz, S-CH₂-CH₃), 2,45 (t, 2H, J_{2,3}=7,2 Hz, H-2), 1,71-1,64 (m, 2H, H-3), 1,60-1,54 (m, 2H, H-4), 1,31 (t, 3H, S-CH₂-CH₃), 0,88 (s, 9H, *t*-Bu), 0,04 (s, 6H, Si-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 156,0 (C=N), 62,6 (C-5), 32,4 (C-2), 32,1 (C-4), 25,9 (CH₃ de *t*-Bu), 23,9 (C-3), 23,8 (S-CH₂-CH₃), 18,3 (C_q de *t*-Bu), 14,9 (S-CH₂-CH₃), -5,3 (Si-CH₃).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 292 [M+H]⁺.**HRMS:** calculé pour C₁₃H₃₀NO₂SiS [M+H]⁺: 292,1767, trouvé: 292,1755.

(Z)-1-(2-tert-butyltriméthylsilyloxyphényl)acétothiohydroximate de S-éthyle 92

Produit de départ: produit **88** (0,15 g, 0,38 mmol).

Synthèse - Méthode N° 18

Produit d'arrivée: aspect – solide jaunâtre,

Rdt = 61%.

Rf = 0,29 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

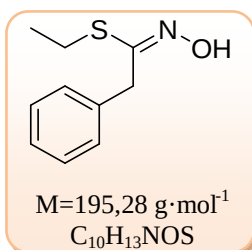
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,48 (s, 1H, N-OH), 7,24 (dd, 1H, ⁴J_{3,5}=2,0 Hz, J_{3,4}=8,0 Hz, H-3), 7,14 (dt, 1H, J_{5,4}=J_{5,6}=8,0 Hz, H-5), 6,93 (dt, 1H, ⁴J_{4,6}=1,2 Hz, H-4), 6,81 (dd, 1H, H-6), 3,80 (s, 2H, CH₂), 2,70 (q, 2H, J=7,2 Hz, S-CH₂-CH₃), 1,19 (t, 3H, S-CH₂-CH₃), 1,02 (s, 9H, *t*-Bu), 0,24 (s, 6H, Si-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 155,7 (C=N), 129,3 (C-3), 127,9 (C-5), 126,8 (C-1, C-2), 121,4 (C-4), 118,4 (C-6), 32,7 (CH₂), 25,8 (CH₃ de *t*-Bu), 23,4 (S-CH₂-CH₃), 18,2 (C_q de *t*-Bu), 14,7 (S-CH₂-CH₃), -4,2 (Si-CH₃).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 326 [M+H]⁺.

Point de fusion: Pf = 97-99°C

HRMS: calculé pour C₁₆H₂₈NO₂SiS [M+H]⁺: 326,1610, trouvé: 326,1597.

(Z)-phénylacétothiohydroximate de S-éthyle 93

Produit de départ: produit **89** (0,2 g, 0,75 mmol).

Synthèse - Méthode N° 18

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = 88%.

Rf = 0,18 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

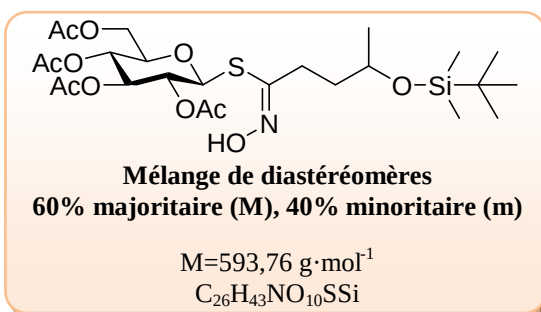
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,93 (1s, 1H, N-OH), 6,70-6,60 (m, 5H, H-Ar), 3,19 (s, 2H, CH₂), 2,09 (q, 2H, J=7,2 Hz, S-CH₂), 0,53 (t, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 155,2 (C=N), 136,0 (C-1), 128,6, 128,2 (C-Ar), 126,9 (C-4), 38,9 (CH₂), 23,5 (S-CH₂), 14,5 (CH₃),

Spectrométrie de masse: *m/z* : 196 [M+H]⁺.

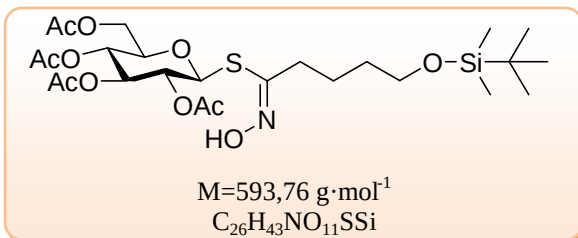
Point de fusion: Pf = 91-93°C

CAS [857894-86-1]¹¹⁶

(Z)-4-(tert-butyl diméthylsilyloxy)pentanthiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 94**Produit de départ:** produit **86** (0,3 g, 0,84 mmol).**Synthèse - Méthode N° 19****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 81%.**Rf** = 0,31 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 6/4).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,86 (s, 0,4H, N-OH m), 8,76 (s, 0,6H, N-OH M), 5,27-5,20 (m, 1H, H-3'), 5,13-5,01 (m, 3H, H-1', H-2', H-4'), 4,24 (dd, 0,4H, $J_{6'a,5'}=5,0 \text{ Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12,4 \text{ Hz}$, H-6'a m), 4,19 (dd, 0,6H, $J_{6'a,5'}=5,0 \text{ Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12,4 \text{ Hz}$, H-6'a M), 4,13 (dd, 0,4H, $J_{6'b,5'}=2,0 \text{ Hz}$, H-6'b m), 4,07 (dd, 0,6H, $J_{6'b,5'}=2,0 \text{ Hz}$, H-6'b M), 3,86 (sx, 1H, $J_{4,5}=J_{4,3}=6,0 \text{ Hz}$, H-4), 3,76 (ddd, 0,6H, $J_{5',4'}=10,0 \text{ Hz}$, H-5' M), 3,71 (ddd, 0,4H, $J_{5',4'}=10,0 \text{ Hz}$, H-5' m), 2,71-2,44 (m, 2H, H-2), 2,05-1,98 (m, 12H, COCH_3 m et M), 1,77-1,66 (m, 2H, H-3), 1,15 (d, 1,2H, H-5 m), 1,14 (d, 1,8H, H-5 M), 0,90, 0,88 (2s, 5,4H, *t*-Bu M), 0,87, 0,85 (2s, 3,6H, *t*-Bu m), 0,06, 0,05, 0,04 (Si- CH_3).

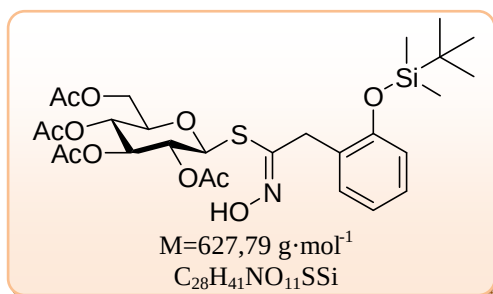
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,6, 170,5, 170,2, 170,1, 169,3, 169,1 (C=O), 152,3, 152,1 (C=N), 79,9 (C-1'), 75,8, 75,7 (C-5'), 73,9, 73,8 (C-3'), 70,0, 69,9 (C-2'), 67,9 (C-4'), 67,8, 67,6 (C-4), 62,0, 61,9 (C-6'), 36,7, 36,6 (C-3), 29,0, 28,6 (C-2), 25,9 (CH_3 de *t*-Bu M), 25,8 (CH_3 de *t*-Bu m), 23,8 (C-5 M), 23,7 (C-5 m), 20,6, 20,5, 20,4 (COCH_3), 18,1, 18,0 (C_q de *t*-Bu), -4,4, -4,5, -4,6 (Si- CH_3).

Spectrométrie de masse: m/z : 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.**HRMS:** calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_{11}\text{NaSiS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 616,2224, trouvé: 616,2219.**(Z)-5-(tert-butyl diméthylsilyloxy)pentanthiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 95****Produit de départ:** produit **87** (0,6 g, 1,66 mmol).**Synthèse - Méthode N° 19****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe blanc,**Rdt** = 75%.**Rf** = 0,29 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 6/4).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,78 (s, 1H, N-OH), 5,28-5,22 (m, 1H, H-3'), 5,09-5,03 (m, 3H, H-1', H-2', H-4'), 4,18 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=5,6 \text{ Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12,4 \text{ Hz}$, H-6'a), 4,10 (dd, 1H, $J_{6'b,5'}=2,0 \text{ Hz}$, H-6'b), 3,76 (ddd, 1H, $J_{5',4'}=10,0 \text{ Hz}$, H-5'), 3,62 (t, 1H, $J_{5,4}=6,0 \text{ Hz}$, H-5), 2,55-2,50 (m, 2H, H-2), 2,05, 2,02, 2,01, 1,99 (4s, 12H, COCH_3), 1,75-1,64 (m, 2H, H-3), 1,60-1,51 (m, 2H, H-4), 0,88 (s, 9H, *t*-Bu), 0,04 (s, 6H, Si- CH_3).

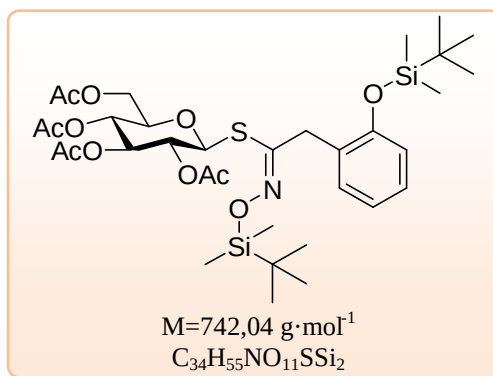
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,5, 170,2, 169,3, 169,1 (C=O), 151,0 (C=N), 79,8 (C-1'), 75,9 (C-5'), 73,8 (C-3'), 70,1 (C-2'), 68,1 (C-4'), 62,5 (C-5), 62,2 (C-6'), 32,3 (C-2), 32,2 (C-4), 25,9 (CH_3 de *t*-Bu), 23,5 (C-3), 20,6, 20,5 (COCH_3), 18,3 (C_q de *t*-Bu), -5,3 (Si- CH_3).

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -4,6$ (chloroforme, $c=0,9$).**Spectrométrie de masse:** m/z : 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$.**HRMS:** calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{NO}_{11}\text{SiS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 594,2404, trouvé: 594,2394.

(Z)-6-(1-tert-butylidimethylsilyloxyphényl)acétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 96**Produit de départ:** produit **88** (1 g, 2,53 mmol).**Synthèse - Méthode N° 19****Produit d'arrivée:** aspect – solide jaunâtre,**Rdt** = 62%.**Rf** = 0,43 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 6/4).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,56 (s, 1H, N-OH), 7,20 (dd, 1H, ⁴J_{3,5}=1,2 Hz, J_{3,4}=8,0 Hz, H-3), 7,16 (dt, 1H, J_{5,4}=J_{5,6}=8,0 Hz, H-5), 6,93 (dt, 1H, ⁴J_{4,6}=1,2 Hz, H-4), 6,84 (dd, 1H, H-6), 5,10-5,02 (m, 2H, H-3', H-4'), 5,00-4,95 (m, 1H, H-2'), 4,85 (d, J_{1',2'}=10,0 Hz, H-1'), 4,13 (dd, 1H, J_{6'a,5'}=4,0 Hz, J_{6'a,6'b}=12,4 Hz, H-6'a), 3,94 (d, 1H, J_{a,b}=16,8 Hz, Ha de CH₂), 3,88 (d, 1H, Hb de CH₂), 3,79 (dd, 1H, J_{6'b,5'}=2,0 Hz, H-6'b), 3,40 (ddd, 1H, J_{5',4'}=10,0 Hz, H-5'), 2,02, 1,98, 1,97, 1,96 (4s, 12H, COCH₃), 1,03 (s, 9H, *t*-Bu), 0,26, 0,24 (2s, 6H, Si-CH₃).

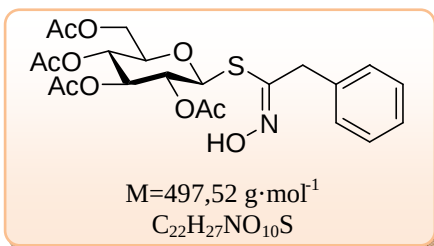
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 170,6, 170,1, 169,2, 169,1 (C=O), 152,6 (C-2), 151,6 (C=N), 129,7 (C-3), 128,3 (C-5), 123,1 (C-1), 121,6 (C-4), 118,8 (C-6), 79,8 (C-1'), 75,4 (C-5'), 73,9 (C-3'), 67,5 (C-2'), 69,7 (C-4'), 61,4 (C-6'), 32,8 (CH₂), 25,8 (CH₃ de *t*-Bu), 20,6, 20,5, 20,4 (COCH₃), 18,2 (C_q de *t*-Bu), -4,1, -4,3 (Si-CH₃).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = -1,4 (chloroforme, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 594 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 69-71°C**(Z)-1-(2-tert-butylidimethylsilyloxyphényl)acétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle O-tert-butylidimethylsilyl 96a****Produit de départ:** produit **88** (1 g, 2,53 mmol).**Synthèse - Méthode N° 19****Produit d'arrivée:** aspect – huile jaune,**Rdt** = 8,4%.**Rf** = 0,47 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 6/4).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,20 (dd, 1H, ⁴J_{3,5}=1,6 Hz, J_{3,4}=7,6 Hz, H-3), 7,15 (dt, 1H, J_{5,4}=J_{5,6}=7,6 Hz, H-5), 6,94 (dt, 1H, ⁴J_{4,6}=0,8 Hz, H-4), 6,84 (dd, 1H, H-6), 5,05-4,99 (m, 2H, H-3', H-4'), 4,95-4,90 (m, 1H, H-2'), 4,75 (d, J_{1',2'}=10,0 Hz, H-1'), 4,13 (dd, 1H, J_{6'a,5'}=3,6 Hz, J_{6'a,6'b}=12,4 Hz, H-6'a), 3,94 (d, 1H, J_{a,b}=16,8 Hz, Ha de CH₂), 3,88 (d, 1H, Hb de CH₂), 3,67 (dd, 1H, J_{6'b,5'}=2,4 Hz, H-6'b), 3,32 (ddd, 1H, J_{5',4'}=10,0 Hz, H-5'), 2,02, 1,97, 1,96, 1,95 (4s, 12H, COCH₃), 1,05 (s, 9H, *t*-Bu de Ph-O-TBDMS), 0,93 (s, 9H, *t*-Bu de N-O-TBDMS), 0,29, 0,25 (2s, 6H, Si-CH₃ de Ph-O-TBDMS), 0,17 (sl, 6H, Si-CH₃ de N-O-TBDMS).

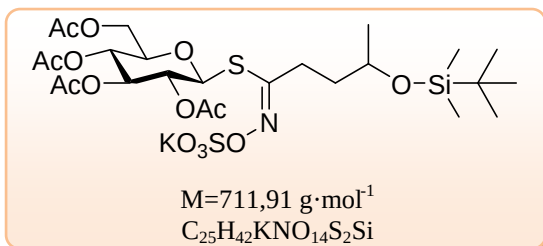
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 170,6, 170,1, 169,2, 169,0 (C=O), 155,7 (C-2), 152,4 (C=N), 129,4 (C-3), 128,0 (C-5), 126,7 (C-1), 121,7 (C-4), 118,8 (C-6), 79,9 (C-1'), 75,3 (C-5'), 74,1 (C-3'), 67,5 (C-2'), 69,8 (C-4'), 61,2 (C-6'), 32,3 (N=C-CH₂), 26,0 (CH₃ de N-O-Si-(*t*-Bu)), 25,8 (CH₃ de Ph-O-Si-(*t*-Bu)), 20,7, 20,6, 20,5 (COCH₃), 18,3, 18,1 (C_q de *t*-Bu), -4,1, -4,3 (Si-CH₃ de Ph-O-TBDMS) -5,2, -5,3 (Si-CH₃ de N-O-TBDMS).

Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = -2,2 (chloroforme, c=1,0).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 743 [M+H]⁺.

(Z)-phénylacétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 97**Produit de départ:** produit **89** (0,2 g, 0,75 mmol).**Synthèse - Méthode N° 19****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 85%.**Rf** = 0,43 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 6/4).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,16 (s, 1H, N-OH), 7,38-7,28 (m, 5H, H-Ar), 5,05-5,01 (m, 2H, H-3', H-4'), 4,99-4,94 (m, 1H, H-2'), 4,79 (d, J_{1',2'}=10,0 Hz, H-1'), 4,14 (dd, 1H, J_{6'a,5'}=5,6 Hz, J_{6'a,6'b}=12,4 Hz, Ha-6'), 4,00 (dd, 1H, J_{6'b,5'}=2,4 Hz, Hb-6'), 3,96 (d, 1H, J=2,8 Hz, CH₂), 3,49 (ddd, 1H, J_{5'',4}=9,6 Hz, H-5'), 2,08, 2,01, 1,97, 1,96 (4s, 12H, COCH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 170,5, 170,1, 169,3, 169,1 (C=O), 151,4 (C=N), 135,7 (C-1), 129,0, 128,0 (C-Ar), 127,4 (C-4), 79,4 (C-1'), 75,6 (C-5'), 73,7 (C-3'), 70,0 (C-2'), 67,9 (C-4'), 62,1 (C-6'), 38,9 (CH₂), 20,7, 20,5 (COCH₃).

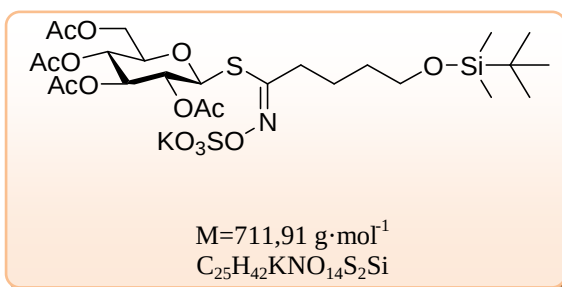
Pouvoir rotatoire: [α]_D²⁰ = -3,2 (chloroforme, c=0,9).**Spectrométrie de masse:** m/z : 498 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf = 150-152°C**CAS** [5149-26-8]¹¹¹**O-sulfate de potassium de (Z)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanthiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 98****Produit de départ:** produit **94** (0,3 g, 0,51 mmol).**Synthèse - Méthode N° 7****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe blanc,**Rdt** = 63%.**Rf** = 0,15 (éluant: acétate d'éthyle / méthanol– 95/5).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 5,38-5,29 (m, 2H, H-1', H-3'), 5,07 (ft, 1H, J_{4',3'}= J_{4',5'}=10,0 Hz, H-4'), 5,01-4,96 (m, 1H, H-2'), 4,26 (dd, 1H, J_{6'a,5'}=4,8 Hz, J_{6'a,6'b}=12,4 Hz, H-6'a), 4,16-4,10 (m, 1H, H-6'b), 4,06-3,99 (m, 1H, H-4), 3,98-3,94 (m, 1H, H-5'), 2,74-2,65 (m, 2H, H-2), 2,06, 2,03, 2,02, 1,98 (4s, 12H, COCH₃), 1,88-1,81 (m, 2H, H-3), 1,20 (d, 3H, J_{5,4}=6,0 Hz, H-5), 0,95, 0,92 (2s, 9H, t-Bu), 0,12, 0,11 (Si-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ: 172,2, 171,5, 171,2, 170,9 (C=O), 158,9 (C=N), 81,2 (C-1'), 76,9 (C-5'), 75,1 (C-3'), 71,5 (C-2'), 69,5 (C-4'), 69,1 (C-4), 63,3 (C-6'), 37,9 (C-3), 30,4 (C-2), 26,6, 26,5 (CH₃ de t-Bu), 24,3 (C-5), 20,8, 20,7, 20,6, 20,5 (COCH₃), 19,0 (C_q de t-Bu), -4,2 (Si-CH₃).

Spectrométrie de masse: m/z : 729 [M+NH₄]⁺.

O-sulfate de potassium de (Z)-5-(tert-butyltriméthylsilyloxy)pentanthiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 99



Produit de départ: produit **95** (0,09 g, 0,15 mmol).

Synthèse - Méthode N° 7

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,
Rdt = 66%.

Rf = 0,14 (éluant: acétate d'éthyle / méthanol – 95/5).

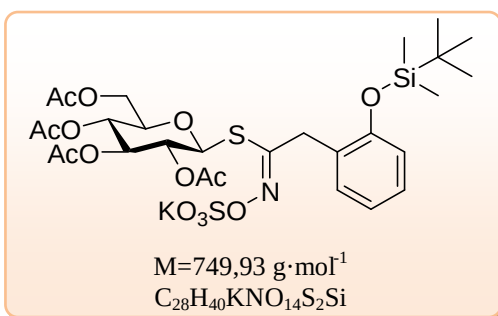
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 5,41-5,28 (m, 2H, H-3', H-1'), 5,08-4,96 (m, 2H, H-2', H-4'), 4,24 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=5,6 \text{ Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12,4 \text{ Hz}$, H-6'a), 4,14 (dd, 1H, $J_{6'b,5'}=2,0 \text{ Hz}$, H-6'b), 4,00 (ddd, 1H, $J_{5',4'}=10,0 \text{ Hz}$, H-5'), 3,70 (t, 1H, $J_{5,4}=6,4 \text{ Hz}$, H-5), 2,68 (t, 1H, $J_{2,3}=7,6 \text{ Hz}$, H-2), 2,06, 2,03, 2,02, 1,98 (4s, 12H, COCH₃), 1,86-1,70 (m, 2H, H-3), 1,68-1,58 (m, 2H, H-4), 0,92 (s, 9H, *t*-Bu), 0,08 (s, 6H, Si-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ: 172,2, 171,5, 171,2, 170,9 (C=O), 159,2 (C=N), 81,0 (C-1'), 76,9 (C-5'), 75,1 (C-3'), 71,5 (C-2'), 69,6 (C-4'), 63,8 (C-6'), 63,4 (C-5), 33,4 (C-2), 33,3 (C-4), 26,5 (CH₃ de *t*-Bu), 25,0 (C-3), 20,8, 20,6, 20,5 (COCH₃), 19,2 (C_q de *t*-Bu), -5,1 (Si-CH₃).

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -3,0$ (méthanol, $c=1,0$).

Spectrométrie de masse: m/z : 712 $[M+H]^+$.

O-sulfate de potassium de (Z)-1-(2-tert-butyltriméthylsilyloxyphényl)acétothiohydroximate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 100



Produit de départ: produit **96** (0,19 g, 0,30 mmol).

Synthèse - Méthode N° 7

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,
Rdt = 69%.

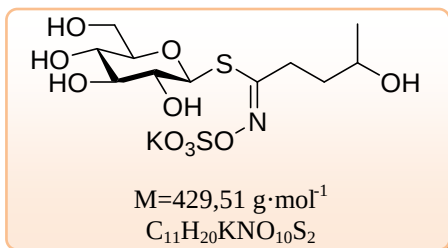
Rf = 0,20 (éluant: acétate d'éthyle / méthanol– 95/5).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,34 (dd, 1H, $J_{2,4}=1,6 \text{ Hz}$, $J_{2,3}=7,6 \text{ Hz}$, H-2), 7,22 (dt, 1H, $J_{4,3}=J_{4,5}=7,6 \text{ Hz}$, H-4), 6,99 (dt, 1H, $J_{3,5}=1,2 \text{ Hz}$, H-3), 6,69 (dd, 1H, H-5), 5,07 (ft, 1H, $J_{3',4'}=9,2 \text{ Hz}$, H-3'), 5,00-4,95 (m, 2H, H-2', H-4'), 4,87 (d, $J_{1',2'}=9,2 \text{ Hz}$, H-1'), 4,10 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=4,0 \text{ Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12,4 \text{ Hz}$, H-6'a), 4,06 (d, 1H, $J_{a,b}=16,8 \text{ Hz}$, H_a de CH₂), 3,97 (d, 1H, H_b de CH₂), 3,74 (dd, 1H, $J_{6'b,5'}=2,4 \text{ Hz}$, H-6'b), 3,47 (ddd, 1H, $J_{5',4'}=10,0 \text{ Hz}$, H-5'), 2,01, 1,97, 1,94, 1,93 (4s, 12H, COCH₃), 1,09 (s, 9H, *t*-Bu), 0,34, 0,29 (2s, 6H, Si-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ: 172,2, 171,4, 171,0, 170,7 (C=O), 158,2 (C-1), 153,9 (C=N), 130,9 (C-2), 129,6 (C-4), 127,3 (C-6), 123,2 (C-3), 120,5 (C-5), 81,4 (C-1'), 76,7 (C-5'), 75,2 (C-3'), 71,0 (C-2'), 69,0 (C-4'), 62,7 (C-6'), 33,8 (CH₂), 26,5 (CH₃ de *t*-Bu), 20,6, 20,5, 20,4 (COCH₃), 19,3 (C_q de *t*-Bu), -3,8, -4,1 (Si-CH₃).

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -2,0$ (méthanol, $c=1,0$).

Spectrométrie de masse: m/z : 750 $[M+H]^+$.

O-sulfate de potassium de (Z)-4-hydroxypentanthiohydroximate de β -D-glucopyranosyle 101

Produit de départ: produit **98** (0,14 g, 0,20 mmol).

Synthèse - Méthode N° 10

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,

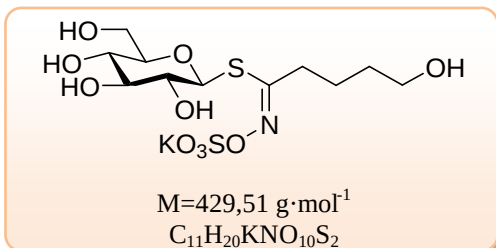
Rdt = 83%.

Rf = 0,15 (éluant: acétate d'éthyle / méthanol– 9/1).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 4,31 (d, 1H, $J_{1',2'}=9,6$ Hz, H-1'), 3,85-3,72 (m, 2H, H-6'a, H-6'b), 3,65-3,58 (m, 2H, H-3', H-5'), 3,52-3,44 (m, 1H, H-4), 3,40-3,27 (m, 2H, H-2', H-4'), 2,46-2,34 (m, 1H, H-2), 1,72-1,62 (m, 2H, H-3), 1,09 (d, 3H, $J_{5,4}=6,4$ Hz, H-5).

^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ : 151,4 (C=N), 82,6 (C-1'), 76,4 (C-5'), 74,0 (C-3'), 70,6 (C-2'), 69,7 (C-4'), 68,1 (C-4), 63,3 (C-6'), 40,7 (C-3), 27,9 (C-2), 26,4 (C-5).

Spectrométrie de masse: m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O-sulfate de potassium de (Z)-(5-hydroxy)pentanthiohydroximate de β -D-glucopyranosyle 102

Produit de départ: produit **99** (0,024 g, 0,03 mmol).

Synthèse - Méthode N° 10

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,

Rdt = 79%.

Rf = 0,15 (éluant: acétate d'éthyle / méthanol– 9/1).

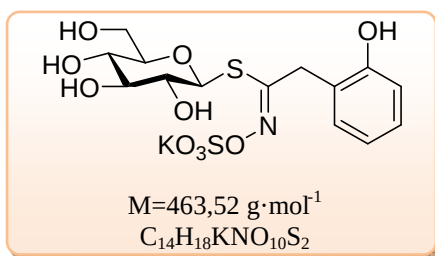
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 4,41 (d, 1H, $J_{1,2}=9,2$ Hz, H-1'), 3,90-3,83 (m, 2H, H-6'a, H-6'b), 3,67-3,59 (m, 2H, H-3', H-5'), 3,55 (t, 1H, $J_{5,4}=6,4$ Hz, H-5), 3,41-3,36 (m, 2H, H-2', H-4'), 2,35 (t, 1H, $J_{2,3}=7,2$ Hz, H-2), 1,71-1,64 (m, 2H, H-4), 1,58-1,51 (m, 2H, H-3).

^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ : 152,7 (C=N), 82,5 (C-1'), 79,7 (C-5'), 79,3 (C-3'), 73,2 (C-2'), 71,4 (C-4'), 62,8 (C-6'), 62,4 (C-5), 34,6 (C-2), 33,0 (C-4), 22,0 (C-3).

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -2,9$ (eau, $c=1,0$).

Spectrométrie de masse: m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O-sulfate de potassium de (Z)-1-(2-hydroxyphényl)acétothiohydroximate de β -D-glucopyranosyle 103



Produit de départ: produit 100 (0,15 g, 0,21 mmol).

Synthèse - Méthode N° 10

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,

Rdt = 88%.

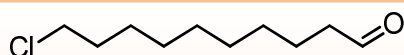
Rf = 0,16 (éluant: acétate d'éthyle / méthanol– 9/1).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,18 (dd, 1H, $^4J_{3,5}=1,6$ Hz, $J_{3,4}=7,6$ Hz, H-3), 7,22 (dt, 1H, $J_{5,4}=J_{5,6}=7,6$ Hz, H-5), 6,80-6,75 (m, 2H, H-4, H-6), 4,66 (d, 1H, $J_{1',2'}=9,6$ Hz, H-1'), 4,19 (d, 1H, $J_{a,b}=16,4$ Hz, Ha de CH_2), 3,77 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=2,4$ Hz, $J_{6'a,6'b}=12,4$ Hz, H-6'a), 3,71-3,64 (m, 2H, H-6'b, Hb de CH_2), 3,43-3,35 (m, H-3'), 3,25 (ddd, 1H, $J_{5',4'}=9,6$ Hz, H-5'), 3,23-3,17 (m, 2H, H-2', H-4').

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 155,6, 154,4 (C-2, C=N), 130,1 (C-3), 128,9 (C-5), 124,5 (C-1), 120,8, 116,1 (C-4, C-6), 83,0 (C-1'), 81,5 (C-5'), 79,6, 74,4 (C-2', C-4'), 70,8 (C-3'), 62,3 (C-6'), 32,5 (CH_2).

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -3,1$ (eau, $c=1,0$).

Spectrométrie de masse: m/z : 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10-Chlorodécan-1-al 104

M=190,71 g·mol⁻¹
C₁₀H₁₉ClO

Produit de départ: 10-chlorodécan-1-ol
(0,2 mL, 0,99 mmol).

Synthèse - Méthode N° 20

Produit d'arrivée: aspect – liquide jaune-pâle,

Rdt = quantitatif.

Rf = 0,50 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,73 (t, 1H, J_{1,2} = 2 Hz, H-1), 3,50 (t, 2H, J_{10,9} = 6,8 Hz, H-10), 2,39 (dt, 2H, H-2), 1,73 (qt, 2H, J_{9,8} = 7,2 Hz, H-9), 1,66-1,56 (m, 2H, H-3), 1,41-1,37 (m, 2H, H-8), 1,28 (sl, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 202,7 (C-1), 45,1 (C-10), 43,8 (C-2), 32,5 (C-9), 29,1, 29,0, 28,7 (C-4, C-5, C-6, C-7), 26,7 (C-8), 21,9 (C-3).

IR ν (cm⁻¹): 2927,1 (CH_{sp2} aldéhyde), 1707 (C=O), 723 (C-Cl).

Spectrométrie de masse: m/z : 191 [M+H]⁺, 229 [M+K]⁺.

CAS [874963-99-2]²¹⁴

1-nitro-11-chloroundéc-1-ène 105

M=233,74 g·mol⁻¹
C₁₁H₂₀ClNO₂

Produit de départ: produit **104** (0,19 g, 0,99 mmol).

Synthèse - Méthode N° 1

Produit d'arrivée: aspect – l'huile jaune-pâle,

Rdt = 19%.

Rf = 0,86 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33-7,21 (m, 1H, H-2), 7,01-6,94 (m, 1H, H-1), 3,53 (t, 2H, J_{11,10}=6,8 Hz, H-11), 2,31-2,22 (m, 2H, H-3), 1,73 (qt, 2H, J_{9,10} = 7,2 Hz, H-10), 1,64-1,29 (m, 12H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 142,7 (C-2), 135,1 (C-1), 44,9 (C-11), 42,2 (C-3), 33,0 (C-10), 29,0, 28,7, 28,8, 26,6, (C-5, C-6, C-7, C-8, C-9), 21,8 (C-4).

Spectrométrie de masse: m/z : 234 [M+H]⁺.

²¹⁴ Li X.-Q., Wang W.-K., Zhang C. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2009**, 351, 2342 - 2350.

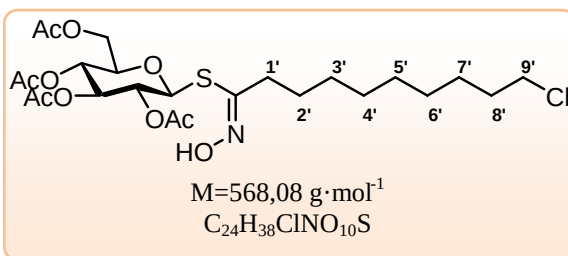
10-Chlorodécan-1-aldoxime 106

75% isomère Z, 25% isomère E

M=205,72 g·mol⁻¹C₁₀H₂₀ClNO**Produit de départ:** produit **104** (0,19 g, 0,99 mmol).**Synthèse - Méthode N° 6****Produit d'arrivée:** aspect – cristaux blancs,**Rdt** = 93%.**Rf** = 0,21 et 0,24 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 95/5).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,09 (s, 1H, N-OH), 7,42 (t, 0,25H, J_{1,2} = 6 Hz, H-1 isomère E), 6,71 (t, 0,75H, J_{1,2} = 5,6 Hz, H-1 isomère Z), 3,53 (t, 2H, J_{9,10} = 6,8 Hz, H-10), 2,38 (dt, 1,5H, J_{2,3} = 7,6 Hz, H-2 isomère Z), 2,19 (dt, 0,5H, J_{2,3} = 7,6 Hz, H-2 isomère E), 1,76 (qt, 2H, J_{8,9} = 6,8 Hz, H-9), 1,49 (qt, 2H, J_{3,4} = 6,8 Hz, H-3), 1,44-1,36 (m, 2H, H-8), 1,30 (sl, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7).

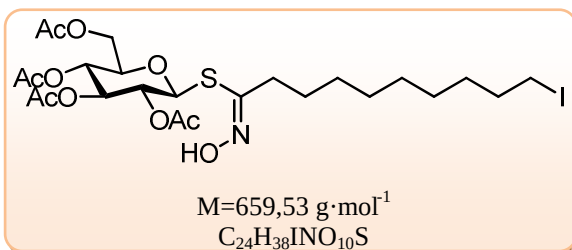
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 153,0 (C-1 isomère Z), 152,3 (C-1 isomère E), 45,1 (C-10), 32,6 (C-9), 29,4, 29,3, 29,2, 29,0, 28,8, 26,5 (C-2 isomère E, C-4, C-5, C-6, C-7), 26,8 (C-8), 26,0 (C-3), 24,9 (C-2 isomère Z).

IR ν (cm⁻¹): 3199 (OH), 1666 (C=N), 717 (C-Cl).**Spectrométrie de masse:** m/z : 206 [M+H]⁺.**(Z)-10-chlorodécanethiohydroxymate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 107**M=568,08 g·mol⁻¹C₂₄H₃₈ClNO₁₀S**Produit de départ:** produit **106** (0,2 g, 0,84 mmol).**Synthèse - Méthode N° 21****Produit d'arrivée:** aspect – solide amorphe blanc,**Rdt** = 78% (après deux étapes).**Rf** = 0,16 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 7/3).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (s, 1H, N-OH), 5,27-5,23 (m, 1H, H-3), 5,09-5,02 (m, 3H, H-1, H-2, H-4), 4,18 (dd, 1H, J_{6a,5} = 5,6 Hz, J_{6a,6b} = 12,4 Hz, H-6a), 4,10 (dd, 1H, J_{6b,5} = 2,0 Hz, H-6b), 3,42 (ddd, 1H, J_{5,4} = 9,6 Hz, H-5), 3,51 (t, 2H, J_{9',8'} = 6,8 Hz, H-9'), 2,56-2,41 (m, 2H, H-1'), 2,05, 2,02, 2,01, 1,99 (4s, 12H, COCH₃), 1,75 (qt, 2H, J_{8',7'} = 6,8 Hz, H-8'), 1,64-1,58 (m, 2H, H-2'), 1,42-1,37 (m, 2H, H-7'), 1,29 (sl, 8H, H-3', H-4', H-5', H-6').

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 170,5, 170,2, 169,3, 169,1 (C=O), 152,3 (C=N), 79,9 (C-1), 75,9 (C-5), 73,7 (C-3), 70,1 (C-2), 68,0 (C-4), 62,1 (C-6), 45,1 (C-9'), 32,5, 32,5 (C-7', C-8'), 29,3, 29,1, 29,1, 28,7 (C-3', C-4', C-5', C-6'), 27,0 (C-2'), 26,7 (C-1'), 20,6, 20,6, 20,5, 20,5 (COCH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3259 (OH), 1738 (C=O), 1229 (C-O), 722 (C-Cl).**Pouvoir rotatoire:** : [α]_D²⁰ = -1,9 (chloroforme, c = 1,0).**Spectrométrie de masse:** m/z : 569 [M+H]⁺, 591 [M+Na]⁺.

(Z)-10-iododécaneethiohydroxymate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 108

Produit de départ: produit **107** (0,15 g, 0,26 mmol).

Synthèse - Méthode N° 22

Produit d'arrivée: aspect – huile jaune-pâle,

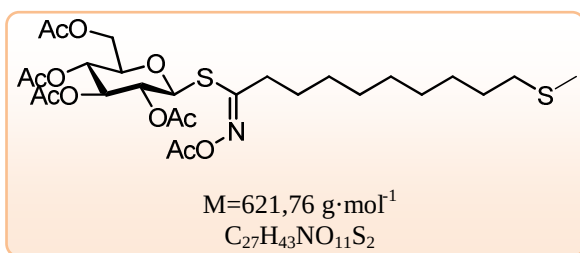
Rdt = quantitatif.

Rf = 0,16 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 7/3).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,72 (s, 1H, N-OH), 5,28-5,23 (m, 1H, H-3), 5,09-5,02 (m, 3H, H-1, H-2, H-4), 4,18 (dd, 1H, J_{6a,5} = 5,6 Hz, J_{6a,6b} = 12,4 Hz, H-6a), 4,10 (dd, 1H, J_{6b,5} = 2,4 Hz, H-6b), 3,73 (ddd, 1H, J_{5,4} = 10 Hz, H-5), 3,17 (t, 2H, J_{9',8'} = 6,8 Hz, H-9'), 2,55-2,41 (m, 2H, H-1'), 2,05, 2,03, 2,01, 1,99 (4s, 12H, COCH₃), 1,80 (qt, 2H, J_{8',7'} = 6,8 Hz, H-8'), 1,65-1,59 (m, 2H, H-2'), 1,29-1,33 (m, 2H, H-7'), 1,29 (sl, 8H, H-3', H-4', H-5', H-6').

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 170,5, 170,2, 169,3, 169,1 (C=O), 151,7 (C=N), 79,9 (C-1), 75,9 (C-5), 73,7 (C-3), 70,1 (C-2), 68,1 (C-4), 62,2 (C-6), 33,4, 32,5 (C-7', C-8'), 29,2, 29,2, 29,1, 28,4 (C-3', C-4', C-5', C-6'), 27,1 (C-2'), 26,7 (C-1'), 20,7, 20,6, 20,5 (COCH₃), 7,2 (C-9').

Spectrométrie de masse: m/z : 660 [M+H]⁺.

(Z)-10-méthylsulfanyldécaneethiohydroxymate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle O-acétate 109

Produit de départ: produit **108** (0,1 g, 0,18 mmol).

Synthèse - Méthode N° 23

Produit d'arrivée:

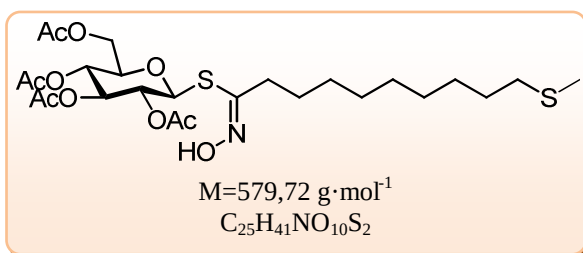
aspect – solide amorphe jaune-pâle,

Rdt = 80% (après deux étapes).

Rf = 0,18 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 7/3).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 5,18 (m, 1H, H-3), 5,01-4,93 (m, 3H, H-1, H-2, H-4), 4,11 (dd, 1H, J_{6a,5} = 5,5 Hz, J_{6a,6b} = 12,5 Hz, H-6a), 4,01 (dd, 1H, J_{6b,5} = 2 Hz, H-6b), 3,68 (ddd, 1H, J_{5,4} = 9,8 Hz, H-5), 2,66-2,47 (m, 2H, H-1'), 2,38 (t, 2H, J_{9',8'} = 7,3 Hz, H-9'), 2,06 (s, 3H, N-O-COCH₃), 1,98 (s, 3H, S-CH₃), 1,97; 1,96; 1,94; 1,92 (4s, 12H, COCH₃), 1,67-1,56 (m, 2H, H-8'), 1,53-1,43 (m, 2H, H-2'), 1,22 (sl, 10H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7').

Spectrométrie de masse: m/z : 622 [M+H]⁺.

(Z)-10-méthylsulfanyldécanthiohydroxymate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 110

Produit de départ: produit **109** (0,12 g, 0,19 mmol).

Synthèse - Méthode N° 24

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc, **Rdt** = 81%.

Rf = 0,16 (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle - 7/3).

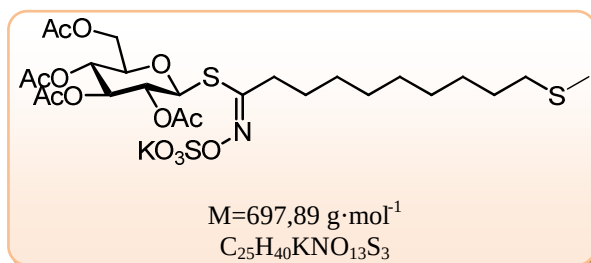
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,39 (s, 1H, N-OH), 5,29-5,24 (m, 1H, H-3), 5,08 (t, 1H, J_{4,5} = J_{4,3} = 10 Hz, H-4), 5,05-5,01 (m, 2H, H-1, H-2), 4,19 (dd, 1H, J_{6a,5} = 5,6 Hz, J_{6a,6b} = 12,4 Hz, H-6a), 4,11 (dd, 1H, J_{6b,5} = 2,0 Hz, H-6b), 3,73 (ddd, 1H, H-5), 2,55-2,44 (m, 4H, H-1', H-9'), 2,08 (s, 3H, S-CH₃), 2,06, 2,04, 2,02, 2,00 (4s, 12H, COCH₃), 1,68-1,54 (m, 4H, H-2', H-8'), 1,36-1,29 (m, 10H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7').

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 170,5, 170,2, 169,3, 169,1 (C=O), 152,2 (C=N), 79,9 (C-1), 76,0 (C-5), 73,8 (C-3), 70,1 (C-2), 68,0 (C-4), 62,2 (C-6), 34,3 (C-9'), 32,5 (C-1'), 29,4, 29,2, 29,1, 29,0 (C-3', C-4', C-5', C-6', C-7'), 28,7 (C-8'), 27,0 (C-2'), 20,7, 20,6, 20,5, (COCH₃), 15,5 (S-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3405 (OH), 1740 (C=O), 1217 (C-O).

Pouvoir rotatoire: : [α]_D²⁰ = -5,9 (chloroforme, c = 1,0).

Spectrométrie de masse: m/z : 580 [M+H]⁺, 602 [M+Na]⁺.

O-sulfate de potassium de (Z)- 10-méthylsulfanyldécanthiohydroxymate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle 111

Produit de départ: produit **110**

(0,09 g, 0,16 mmol).

Synthèse - Méthode N° 7

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc, **Rdt** = 64%.

Rf = 0,39 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 9/1).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 5,41-5,34 (m, 2H, H-1, H-3), 5,06 (t, 1H, J_{4,3} = J_{4,5} = 10 Hz, H-4), 4,98 (dd, 1H, J_{2,1} = 9,6 Hz, J_{2,3} = 10 Hz, H-2), 4,23 (dd, 1H, J_{6a,5} = 5,2 Hz, J_{6a,6b} = 12,4 Hz, H-6a), 4,14 (dd, 1H, J_{6b,5} = 2,4 Hz, H-6b), 4,01 (ddd, 1H, H-5), 2,67-2,63 (m, 2H, H-1'), 2,48 (t, 2H, J_{9',8'} = 7,6 Hz, H-9'), 2,06 (s, 6H, S-CH₃, COCH₃), 2,03, 2,02, 1,98 (3s, 9H, COCH₃), 1,73 (qt, 2H, J_{2',1'} = 7,2 Hz, J_{2',3'} = 7,6 Hz, H-2'), 1,59 (qt, 2H, J_{8',7'} = 6,8 Hz, H-8'), 1,42-1,35 (m, 10H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7').

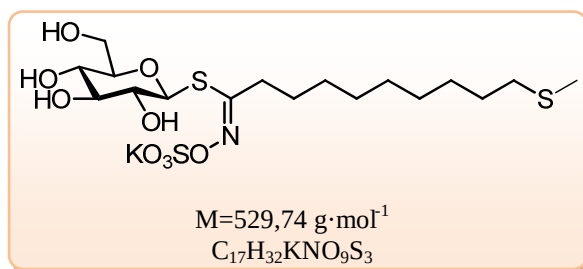
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 172,2, 171,5, 171,2, 170,9 (C=O), 159,4 (C=N), 81,0 (C-1), 76,8 (C-5), 75,1 (C-3), 71,5 (C-2), 69,6 (C-4), 63,4 (C-6), 35,1 (C-9'), 33,7 (C-1'), 30,6, 30,5, 30,4, 30,3, 30,2 (C-3', C-4', C-5', C-6', C-7'), 29,8 (C-8'), 28,5 (C-2'), 20,8, 20,6 (COCH₃), 15,4 (S-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 1743 (C=O), 1216 (C-O-C), 1041 (S=O), 789 (S-O).

Pouvoir rotatoire: [α]_D = -7,0 (méthanol, c = 1,0).

Spectrométrie de masse: m/z : 696,0 [M-H]⁻, 658,0 [M-K]⁻.

O-sulfate de potassium de (Z)-10-(S-méthyl)decanthiohydroxymate de β -D-glucopyranosyle
112



Produit de départ: produit **111**
 (0,16 g, 0,23 mmol).

Synthèse - Méthode N° 10

Produit d'arrivée: aspect – solide amorphe blanc,
Rdt = quantitatif.

Rf = 0,31 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 9/1).

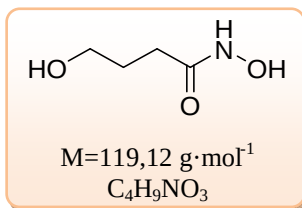
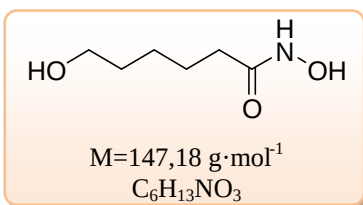
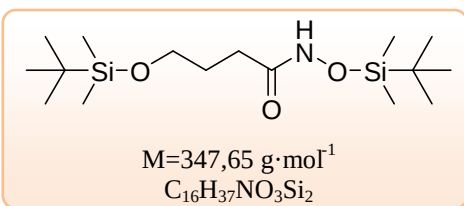
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4,79 (d, 1H, J_{1,2}=9,6 Hz, H-1), 3,84 (dd, 1H, J_{6a,5}=2 Hz, J_{6a,6b}= 12,4 Hz, H-6a), 3,64 (dd, 1H, J_{6b,5}=5,2 Hz, H-6b), 3,42-3,34 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3,25 (dd, 1H, J_{2,3}=8,8 Hz, H-2), 2,57 (t, 2H, J_{1',2'}=7,6 Hz, H-1'), 2,48 (t, 2H, J_{9',8'}=7,6 Hz, H-9'), 2,06 (s, 3H, S-CH₃), 1,72-1,63 (m, 2H, H-2'), 1,59 (qt, 2H, J_{8',7'}=6,8 Hz, H-8'), 1,40-1,33 (m, 10H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7').

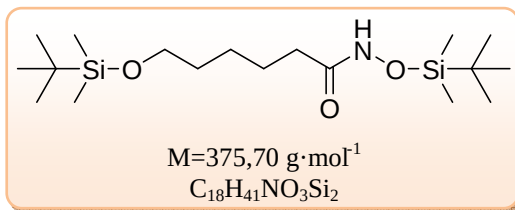
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃) δ : 154,9 (C=N), 83,4 (C-1), 82,3 (C-5), 79,7 (C-3), 74,4 (C-2), 71,2 (C-4), 62,7 (C-6), 35,1 (C-9'), 33,3 (C-1'), 30,7, 30,4, 30,3 (C-3', C-4', C-5', C-6', C-7'), 29,9 (C-8'), 28,9 (C-2'), 15,4 (S-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3298 (OH), 1041 (C-O).

Pouvoir rotatoire: [α]_D = -19,1 (méthanol, c = 1,1).

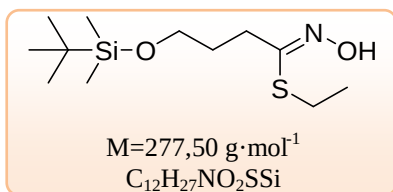
Spectrométrie de masse: m/z: 528 [M-H]⁻, 490 [M-K]⁻.

Acide 4-hydroxybutanhydroxamique 113**Produit de départ:** γ -butirolactone (1 mL, 13,01 mmol).**Synthèse - Méthode N° 16****Produit d'arrivée:** aspect – huile incolore,**Rdt** = 91%.**Rf** = 0,31 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol – 9/1). **^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ :** 10,33 (s, 1H, N-OH), 8,58 (s, 1H, NH), 4,46 (s, 1H, OH), 3,36 (t, 2H, $J_{4,3}=6,4$ Hz, H-4), 1,98 (t, 2H, $J_{2,3}=7,6$ Hz, H-2), 1,61 (qt, 2H, H-3). **^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ :** 169,2 (C=O), 60,2 (C-4), 29,0 (C-2), 28,5 (C-3).**IR ν (cm^{-1}):** 3190 (NH, OH), 1632 (C=O).**Spectrométrie de masse:** m/z : 120 $[\text{M}+\text{H}]^+$.**CAS** [31198-49-9]²¹⁵**Acide 6-hydroxyhexanhydroxamique 114****Produit de départ:** ϵ -caprolactone (0,6 mL, 5,41 mmol).**Synthèse - Méthode N° 16****Produit d'arrivée:** aspect – huile incolore,**Rdt** = 90%.**Rf** = 0,38 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol – 9/1). **^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ :** 10,32 (s, 1H, N-OH), 8,65 (s, 1H, NH), 4,34 (s, 1H, OH), 3,38-3,36 (m, 2H, H-6), 1,93 (t, 2H, $J_{2,3}=7,6$ Hz, H-2), 1,47 (qt, 2H, $J_{3,4}=7,2$ Hz, H-3), 1,39 (qt, 2H, $J_{5,6}=6,8$ Hz, $J_{5,4}=7,2$ Hz, H-5), 1,28-1,20 (m, 2H, H-4). **^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ :** 169,0 (C=O), 60,3 (C-6), 32,3 (C-2), 32,2 (C-5), 25,1 (C-4), 25,0 (C-3).**IR ν (cm^{-1}):** 3191 (NH, OH), 1638 (C=O).**Spectrométrie de masse:** m/z : 148 $[\text{M}+\text{H}]^+$.**CAS** [34092-86-9]²¹⁶**4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butanhydroxamate de tert-butyldimethylsilyle 115****Produit de départ:** produit **113** (1,2 g, 10,07 mmol).**Synthèse - Méthode N° 17****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 49%.**Rf** = 0,25 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,10 (s, 1H, NH), 3,66 (t, 2H, $J_{4,3}=6,0$ Hz, H-4), 2,33-2,16 (m, 2H, H-2), 1,83 (qt, 2H, $J_{3,2}=6,8$ Hz, H-3), 0,95 (s, 9H, *t*-Bu de N-O-TBDMS), 0,89 (s, 9H, *t*-Bu de O-TBDMS), 0,18 (s, 6H, Si- CH_3 de N-O-TBDMS), 0,05 (s, 6H, Si- CH_3 de O-TBDMS). **^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ :** 162,3 (C=O), 62,2 (C-4), 30,2 (C-2), 28,1 (C-3), 25,9, 25,8 (CH_3 de *t*-Bu), 18,3 (C_q de *t*-Bu), -5,4 (Si- CH_3 de O-TBDMS), -5,7 (Si- CH_3 de N-O-TBDMS).**IR ν (cm^{-1}):** 1659 (C=O).**Spectrométrie de masse:** m/z : 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.**Point de fusion:** Pf = 45-47°C**HRMS:** calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348,2390, trouvé: 348,2398.²¹⁵ Park J.-D., Jun P.-K., Han M.-O., Kim S.-Y., Lim K.-S., Choi T.-H., Chae S.-K., Lee Y.-K. *U.S. Pat. Appl. Publ.*, US 2006287207 A1 20061221, **2006**.²¹⁶ Iskander G.M., Kapfenstein H.M., Davis T.P., Wiley D.E. *J. Appl. Pol. Sci.*, **2000**, 78, 751–758.

6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexanhydroxamate de *tert*-butyldimethylsilyle 116**Produit de départ:** produit **114** (0,56 g, 3,05 mmol).**Synthèse - Méthode N° 17****Produit d'arrivée:** aspect – huile jaune-pâle,**Rdt** = 49%.**Rf** = 0,27 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 (s, 1H, NH), 3,59 (t, 2H, J_{6,5}=6,4 Hz, H-6), 2,22-2,09 (m, 2H, H-2), 1,65 (qt, 2H, J_{3,2}=J_{3,4}=7,6 Hz, H-3), 1,52 (qt, 2H, J_{5,4}=7,6 Hz, H-5), 1,40-1,32 (m, 2H, H-4), 0,96 (s, 9H, *t*-Bu de N-O-TBDMS), 0,88 (s, 9H, *t*-Bu de O-TBDMS), 0,18 (s, 6H, Si-CH₃ de N-O-TBDMS), 0,03 (s, 6H, Si-CH₃ de O-TBDMS).

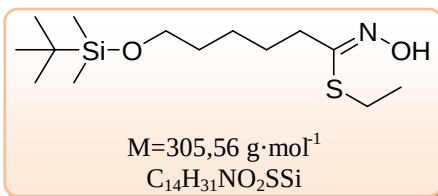
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 177,8 (C=O), 63,0 (C-6), 32,5 (C-2, C-5), 26,0, 25,8 (CH₃ de *t*-Bu), 25,5 (C-3, C-4), 18,3 (C_q de *t*-Bu), -5,3 (Si-CH₃ de O-TBDMS), -5,7 (Si-CH₃ de N-O-TBDMS).

IR ν (cm⁻¹): 1659 (C=O).**Spectrométrie de masse:** *m/z* : 376 [M+H]⁺.**HRMS:** calculé pour C₁₂H₂₈NO₃Si [M-C₆H₁₅Si+2H⁺]: 262,1838, trouvé: 262,1846.**(Z)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butanthiohydroxamate de S-éthyle 117****Produit de départ:** produit **115** (0,6 g, 1,73 mmol).**Synthèse - Méthode N° 18****Produit d'arrivée:** aspect – solide blanc,**Rdt** = 78%.**Rf** = 0,15 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,58 (s, 1H, N-OH), 3,66 (t, 2H, J_{4,3}=6,0 Hz, H-4), 2,90 (q, 2H, J=7,2 Hz, S-CH₂-CH₃), 2,55-2,51 (m, 2H, H-2), 1,86-1,79 (m, 2H, H-3), 1,31 (t, 3H, S-CH₂-CH₃), 0,89 (s, 9H, *t*-Bu), 0,05 (s, 6H, Si-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 156,2 (C=N), 61,9 (C-4), 30,5 (C-3), 29,1 (C-2), 25,9 (CH₃ de *t*-Bu), 23,6 (S-CH₂-CH₃), 18,2 (C_q de *t*-Bu), 15,0 (S-CH₂-CH₃), -5,4 (Si-CH₃).

Spectrométrie de masse: *m/z* : 278 [M+H]⁺.**Point de fusion:** Pf =61-63°C**HRMS:** calculé pour C₁₂H₂₇NO₂SiNa [M+Na]⁺: 300,1429, trouvé: 300,1415.

(Z)-6-(tert-butyltrimethylsilyloxy)hexanthiohydroximate de S-éthyle 118

Produit de départ: produit **116** (0,68 g, 1,81 mmol).

Synthèse - Méthode N° 18

Produit d'arrivée: aspect – solide blanc,

Rdt = 77%.

Rf = 0,16 (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle – 9/1).

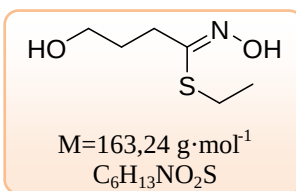
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,72 (s, 1H, N-OH), 3,60 (t, 1H, $J_{6,5}=6,4$ Hz, H-6), 2,87 (q, 2H, $J=7,2$ Hz, S- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃), 2,43 (t, 2H, $J_{2,3}=7,6$ Hz, H-2), 1,63 (qt, 2H, $J_{3,4}=7,6$ Hz, H-3), 1,53 (qt, 2H, $J_{5,4}=6,8$ Hz, H-5), 1,43-1,37 (m, 2H, H-4), 1,31 (t, 3H, S-CH₂- $\underline{\text{CH}_3}$), 0,88 (s, 9H, *t*-Bu), 0,04 (s, 6H, Si-CH₃).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 156,0 (C=N), 63,0 (C-6), 32,6 (C-2), 35,5 (C-5), 27,3 (C-3), 26,0 (CH₃ de *t*-Bu), 25,3 (C-4), 23,8 (S- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃), 18,3 (C_q de *t*-Bu), 14,9 (S-CH₂- $\underline{\text{CH}_3}$), -5,3 (Si-CH₃).

Spectrométrie de masse: m/z : 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Point de fusion: Pf = 36-38°C

HRMS: calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{SiS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306,1923, trouvé: 306,1922.

(Z)-4-hydroxybutanthiohydroximate de S-éthyle 119

Produit de départ: produit **117** (0,34 g, 1,23 mmol).

Synthèse - Méthode N° 25

Produit d'arrivée: aspect – huile jaune-pâle,

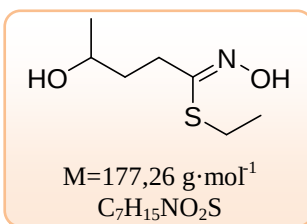
Rdt = 84%.

Rf = 0,51 (éluant: acétate d'éthyle).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,83 (s, 1H, N-OH), 3,67 (t, 2H, $J_{4,3}=6,0$ Hz, H-4), 3,51 (s, 1H, OH), 2,88 (q, 2H, $J=7,6$ Hz, S- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃), 2,57 (t, 2H, $J_{2,3}=6,8$ Hz, H-2), 1,85 (qt, 2H, H-3), 1,31 (t, 3H, S-CH₂- $\underline{\text{CH}_3}$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 156,4 (C=N), 60,9 (C-4), 29,7 (C-3), 28,9 (C-2), 23,8 (S- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃), 14,8 (S-CH₂- $\underline{\text{CH}_3}$).

Spectrométrie de masse: m/z : 164 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Z)-4-hydroxypentanthiohydroximate de S-éthyle 120

Produit de départ: produit **90** (0,23 g, 0,77 mmol).

Synthèse - Méthode N° 25

Produit d'arrivée: aspect – huile jaune-pâle,

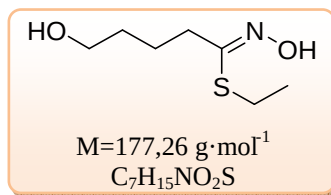
Rdt = 93%.

Rf = 0,55 (éluant: acétate d'éthyle).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,95 (s, 1H, N-OH), 3,84 (sx, 2H, $J_{4,5}=6,0$ Hz, $J_{4,3}=5,6$ Hz, H-4), 3,59 (sl, 1H, OH), 2,87 (dq, 2H, $^5J=1,6$ Hz, $J=7,6$ Hz, S- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃), 2,58 (dt, 2H, $J_{2,3}=7,2$ Hz, H-2), 1,76-1,70 (m, 2H, H-3), 1,30 (t, 3H, S-CH₂- $\underline{\text{CH}_3}$), 1,19 (d, 3H, H-5).

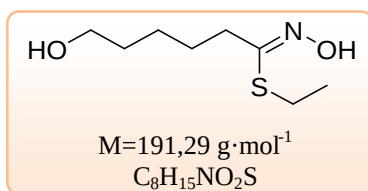
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 156,4 (C=N), 66,6 (C-4), 36,1 (C-3), 28,9 (C-2), 23,7 (S- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃), 23,2 (C-5), 14,8 (S-CH₂- $\underline{\text{CH}_3}$).

Spectrométrie de masse: m/z : 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Z)-5-hydroxypentanthiohydroximate de S-éthyle 121**Produit de départ:** produit **91** (0,2 g, 0,69 mmol).**Synthèse - Méthode N° 25****Produit d'arrivée:** aspect – huile jaune-pâle,**Rdt** = 91%.**Rf** = 0,53 (éluant: acétate d'éthyle).

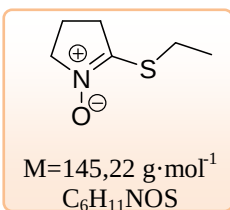
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,57 (t, 2H, $J_{5,4}=6,4$ Hz, H-5), 2,91 (q, 2H, $J=7,6$ Hz, S- CH_2 -CH₃), 2,46 (t, 2H, $J_{2,3}=6,8$ Hz, H-2), 1,71-1,55 (m, 4H, H-3, H-4), 1,29 (t, 3H, S-CH₂-CH₃).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 156,2 (C=N), 62,5 (C-5), 33,1 (C-2), 32,9 (C-4), 25,5 (C-3), 24,5 (S-CH₂-CH₃), 15,6 (S-CH₂-CH₃).

Spectrométrie de masse: m/z : 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$.**(Z)-6-hydroxyhexanthiohydroximate de S-éthyle 122****Produit de départ:** produit **118** (0,27 g, 0,88 mmol).**Synthèse - Méthode N° 25****Produit d'arrivée:** aspect – huile jaune-pâle,**Rdt** = 92%.**Rf** = 0,54 (éluant: acétate d'éthyle).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,42 (s, 1H, N-OH), 3,64 (t, 2H, $J_{5,4}=6,4$ Hz, H-6), 2,87 (q, 2H, $J=7,6$ Hz, S-CH₂-CH₃), 2,45 (t, 2H, $J_{2,3}=7,2$ Hz, H-2), 2,30 (sl, 1H, OH), 1,68-1,55 (m, 4H, H-3, H-5), 1,47-1,40 (m, 2H, H-4), 1,31 (t, 3H, S-CH₂-CH₃).

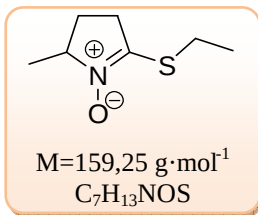
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 155,9 (C=N), 62,4 (C-6), 32,3 (C-2), 31,9 (C-5), 26,7 (C-3), 24,9 (C-4), 23,7 (S-CH₂-CH₃), 14,9 (S-CH₂-CH₃).

Spectrométrie de masse: m/z : 146 $[\text{M}+\text{H}]^+$.**N-oxyde de 2-éthylsulfonyl-3,4,5-trihydropyrrole 123****Produit de départ:** produit **119** (0,15 g, 0,89 mmol).**Synthèse - Méthode N° 26****Produit d'arrivée:** aspect – liquide incolore,**Rdt** = 35%.**Rf** = 0,15 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 9/1).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,97-3,92 (m, 2H, H-5), 2,89-2,83 (m, 4H, H-3, S-CH₂-CH₃), 2,20 (qt, 2H, $J=7,6$ Hz, $J=8,0$ Hz, H-4), 1,29 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, S-CH₂-CH₃).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 145,3 (C=N), 61,1 (C-4), 30,9 (C-2), 24,5 (S-CH₂-CH₃), 18,0 (C-3), 15,4 (S-CH₂-CH₃).

Spectrométrie de masse: m/z : 146 $[\text{M}+\text{H}]^+$.**HRMS:** calculé pour $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 146,0640, trouvé: 146,0631.

N-oxyde de 2-éthylsulfonyl-5-méthyl-3,4,5-trihydropyrrole 124

Produit de départ: produit **120** (0,09 g, 0,52 mmol).

Synthèse - Méthode N° 26

Produit d'arrivée: aspect – liquide jaune-pâle,

Rdt = 79%.

Rf = 0,15 (éluant: acétate d'éthyle/méthanol - 9/1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,95-3,85 (m, 1H, H-5), 2,90 (t, 2H, J=7,6 Hz, S-CH₂-CH₃), 2,84-2,79 (m, 2H, H-3), 2,42-2,34 (m, 1H, H-4a), 1,79-1,70 (m, 1H, H-4b), 1,27-1,22 (m, 6H, H-6, S-CH₂-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 140,9 (C=N), 67,0 (C-4), 27,8 (C-2), 26,0 (C-3), 23,2 (S-CH₂-CH₃), 18,2 (C-5), 15,6 (S-CH₂-CH₃).

Spectrométrie de masse: m/z : 160 [M+H]⁺.

HRMS: calculé pour C₆H₁₂NOS [M+H]⁺: 160,0796, trouvé: 160,0797.

ANNEXE

Tableau I: Plantes à usage alimentaire contenant des glucosinolates

Nom botanique	Nom commun
Brassica oleracea	
var. gongyloïdes	chou-navet
var. capitata	chou rouge, blanc, cabus
var. sabaüda	chou de Milan
var. gemmifera	chou de Bruxelles
var. botrytis	
subvar. cauliflora	chou fleur
subvar. cymosa	broccoli
var. acephala	
subvar. millecapitata	chou mille-têtes
subvar. medullosa	chou moëllier, fourrager
subvar. laciniata	chou frisé
Brassica pekinensis	pe-tsaï (chou chinois)
Brassica chinensis	
var. chinensis	pak-choï (chou chinois blanc)
Brassica campestris	
ssp. chinensis	moutarde chinoise
ssp. rapifera	navet
ssp. oleifera	navette
Brassica napus	
var. napobrassica	rutabaga
var. napus	colza
Brassica nigra	moutarde noire
Brassica juncea	moutarde brune
Brassica carinata	chou d’Ethiopie
Sinapis alba	moutarde blanche
Crambe abyssinica	crambe d’Abyssinie
Crambe maritima	chou marin ou crambe maritime
Raphanus sativus	radis
Armoracia lapathifolia	raifort
Armoracia rusticana	raifort
Wasabi japonica	wasabi ou raifort japonais
Eruca sativa	roquette
Lepidium sativum	cresson alénois
Nasturtium officinalis	cresson d’eau
Carica papaya	papaye

Tableau II: Nomenclature des glucosinolates naturels

Glucosinolate	Nom usuel
<u>alkyl-</u>	
méthyl-	glucocapparine
éthyl-	glucolépidine
<i>n</i> -propyl-	
isopropyl-	glucoputranjivine
<i>n</i> -butyl-	
(1 <i>S</i>)-1-méthylpropyl-	glucocochléarine
2-méthylpropyl-	
<i>n</i> -pentyl-	
(2 <i>S</i>)-2-méthylbutyl-	glucojiaputine
3-méthylbutyl-	
<i>n</i> -hexyl-	
3-méthylpentyl-	
4-méthylpentyl-	
<u>hydroxyalkyl- et dérivés</u>	
2-hydroxyéthyl-	
2-hydroxypropyl-	
3-hydroxypropyl-	
(1 <i>R</i>)-1-hydroxy-2-propyl-	glucosisymbrine
(1 <i>R</i>)-1-hydroxy-2-butyl-	glucosisausticine
3-hydroxybutyl-	
2-hydroxypentyl-	
2-hydroxy-2-méthylpropyl-	glucoconringiine
(2 <i>S</i>)-2-hydroxy-2-méthylbutyl-	glucocléomine
4,5,6,7-tétrahydroxydécyl-	
3-méthoxycarbonylpropyl-	glucoérypestrine
3-propylcarbonylpropyl-	glucocapanguline
4-éthylcarbonylbutyl-	gluconorcappasaline
4-propylcarbonylbutyl-	glucocappasaline
3-benzoyloxypropyl-	glucomalcolmiine
4-benzoyloxybutyl-	
5-benzoyloxypentyl	
6-benzoyloxyhexyl-	
(1 <i>R</i>)-1-benzoyloxy-2-propyl-	glucobenzosisymbrine
(1 <i>R</i>)-1-benzoyloxy-2-butyl-	glucobenzosisausticine
<u>alcényl-</u>	
prop-2-ényl-	sinigrine
but-3-ényl-	gluconapine
3-méthylbut-3-ényl-	
pent-4-ényl-	glucobrassicinapine
hex-5-ényl-	
hept-6-ényl-	
hydroxyalcényl-	
(2 <i>R</i>)-2-hydroxybut-3-ényl-	progoitrine
(2 <i>S</i>)-2-hydroxybut-3-ényl-	<i>epi</i> -progoitrine
(2 <i>R</i>)-2-hydroxypent-4-ényl-	gluconapoléiférine
3-hydroxypent-4-ényl-	

Glucosinolate	Nom usuel
<u>thiofonctionnalisés</u>	
<u>sulfures</u>	
méthylthiométhyl-	
2-méthylthioéthyl-	
3-méthylthiopropyl-	glucoïbervirine
4-méthylthiobutyl-	glucoérucine
4-méthylthiobut-3-ényl-	glucoraphasatine
5-méthylthiopentyl-	glucobertéroïne
3-hydroxy-5-méthylthiopentyl-	
6-méthylthiohexyl-	glucolesquérelline
7-méthylthioheptyl-	
8-méthylthiooctyl-	
8-méthylthio-3-oxooctyl-	
9-méthylthiononyl-	
10-méthylthiodécyl-	
<u>sulfoxydes</u>	
(R)-3-méthylsulfinylpropyl-	glucoïbérine
(R)-4-méthylsulfinylbutyl-	glucoraphanine
(R)-4-méthylsulfinylbut-3-ényl-	glucoraphénine
(R)-5-méthylsulfinylpentyl-	glucoalyssine
3-hydroxy-5-méthylsulfinylpentyl-	
(R)-6-méthylsulfinylhexyl-	glucohespéraline
(R)-7-méthylsulfinyloctyl-	
(R)-8-méthylsulfinyl-3-oxooctyl-	glucohirsutine
(R)-9-méthylsulfinylnonyl-	
(R)-10-méthylsulfinyldécyl-	glucoarabine
(R)-11-méthylsulfinylundécyl-	glucocamélinine
<u>sulfones</u>	
3-méthylsulfonylpropyl-	glucocheiroline
4-méthylsulfonylbutyl-	glucoérysoline
4-méthylsulfonylbut-3-ényl-	
5-méthylsulfonylpentyl-	
3-hydroxy-5-méthylsulfonylpentyl-	
6-méthylsulfonylhexyl-	
7-méthylsulfonylheptyl-	
8-méthylsulfonyloctyl-	
9-méthylsulfonylnonyl-	
10-méthylsulfonyldécyl-	

Glucosinolate	Nom usuel
<u>aralkyl-</u>	
<u>non substitués</u>	
benzyl-	
2-phényléthyl-	glucotropaeoline
3-phénylpropyl-	gluconasturtiine
4-phénylbutyl-	
<u>substitués sur la chaîne alkyle</u>	
(2 <i>R</i>)-2-hydroxy-2-phényléthyl-	glucobarbarine
(2 <i>S</i>)-2-hydroxy-2-phényléthyl-	glucosibarine
2-hydroxy-2(4'-méthoxyphényl)éthyl-	
2-(α -L-arabinopyranosyloxy)-2-phényléthyl-	
<u>substitués sur la partie aryle</u>	
3,4-diméthoxyphényl-	glucohespematrine
3-hydroxybenzyl-	glucolépigramine
4-hydroxybenzyl-	sinalbine
3,4-dihydroxybenzyl-	glucomatronaline
3-méthoxybenzyl-	glucolimnanthine
4-méthoxybenzyl-	glucoaubriétine
3,4-diméthoxybenzyl-	
3,4,5-triméthoxybenzyl-	
2-(α -L-rhamnopyranosyloxy)benzyl-	
4-(α -L-rhamnopyranosyloxy)benzyl-	glucomoringine *
4-(4'-O-acétyl- α -D-rhamnosyloxy)benzyl-	
2,2-diméthyl-2-(4-méthoxyphényl)éthyl-	
indolyl-	
indol-3-ylméthyl-	glucobrassicine
1-méthoxyindol-3-ylméthyl-	néoglucobrassicine
1-acétylindol-3-ylméthyl-	<i>N</i> -acétylglucobrassicine
1-sulfoindol-3-ylméthyl-	sulfo-glucobrassicine
4-hydroxyindol-3-ylméthyl	4-hydroxyglucobrassicine
4-méthoxyindol-3-ylméthyl	4-méthoxyglucobrassicine

* dénomination non officielle

GLUCOSINOLATES - MYROSINASE : SYNTHÈSE DE SUBSTRATS NATURELS ET ARTIFICIELS, INHIBITEURS ET PRODUITS DE TRANSFORMATION ENZYMATIQUE

Les glucosinolates sont des composés thio- β -D-glucopyranosiques anioniques de structure originale présents dans de nombreux végétaux, essentiellement dans la famille des crucifères. Les glucosinolates sont hydrolysés par une enzyme appelée myrosinase (thiogluco-side glucohydrolase E.C. 3.2.3.147.)

Le système myrosinase-glucosinolate est un couple enzyme-substrat que nous avons cherché à mieux comprendre et développer. Aussi l'inefficacité des méthodes classiques envers certaines molécules hétéroaromatiques et la quantité restreinte de recherches effectuées sur ce sujet nous a encouragé à vouloir développer de nouvelles voies de synthèse de glucosinolates.

Les nouveaux analogues de glucosinolates avec un aglycone modifié ont été synthétisés. Un analogue hétéroaromatique soumis en test a été reconnu et hydrolysé par la myrosinase. En cette façon, une indépendance du mécanisme de reconnaissance par la myrosinase de la taille d'aglycone a été démontrée. Certains de nouveaux analogues avec un aglycone modifié, obtenus en remplaçant le thioglucose par un groupement thioéthyle, ont montré très bonne activité inhibitrice envers myrosinase.

Les produits principaux de la dégradation enzymatique - des isothiocyanates et leurs thioadduits correspondants au glucosinolates obtenus auparavant ont été synthétisés. Les tests contre *Plasmodium falciparum*, le parasite causant le paludisme, ont montré une activité antipaludéenne de ces isothiocyanates du même rang qu'un des médicaments actuellement très largement utilisées.

Une méthode de la synthèse des glucosinolates complètement nouvelle, efficace et simple a été mise au point. Cela ouvre de nouvelles possibilités pour la synthèse des glucosinolates sensibles aux conditions habituelles de la synthèse. Cette nouvelle méthode a été aussi appliquée à la synthèse des *N*-oxydes de thioimide - composés prometteurs et très peu étudiés.

Egalement, une nouvelle voie d'approche aux glucosinolates thiofonctionnalisés a été développée avec succès.

GLUCOSINOLATES - MYROSINASE : SYNTHESIS OF NATURAL AND ARTIFICIAL SUBSTRATES, INHIBITORS AND PRODUCTS OF ENZYMATIC TRANSFORMATION

Glucosinolates are anionic thiosaccharidic compounds mainly found in plants of the family *Cruciferae*, which may be hydrolysed by myrosinase (thiogluco-side glucohydrolase E.C. 3.2.3.1.).

Myrosinase-glucosinolate system is a pair enzyme-substrate that we have sought to better understand and develop. Also the inefficiency of traditional methods for certain heteroaromatic molecules and the limited amount of research on this topic encouraged us to try to develop new synthetic pathways for glucosinolates.

The new analogs of glucosinolates with a modified aglycone were synthesized. One heteroaromatic analogue submitted to the test was recognized and hydrolyzed by myrosinase. In this way, a mechanism of recognition by myrosinase independent of aglycon size has been demonstrated. Some new analogues with modified aglycon, obtained by replacing thioglucose by a thioethyl moiety showed very good inhibitory activity against myrosinase.

The main products of enzymatic degradation of glucosinolates obtained previously - isothiocyanates and their corresponding thioadducts were synthesized. The tests against *Plasmodium falciparum*, the parasite causing malaria, showed antimalarial activity of these isothiocyanates of the same rank as drugs currently in wide use.

A method for the synthesis of glucosinolates completely new, efficient and simple has been developed. That opens new possibilities for the synthesis of glucosinolates sensitive to usual conditions of the synthesis. This new method was also applied to the synthesis of *N*-oxides thioimide - promising and little-known compounds.

Also, a new way to approach glucosinolates with an external thiofunction has been successfully developed.

