

**ECOLE DOCTORALE SCIENCES ET INGENIERIE**  
De l'Université de Cergy-Pontoise

**THESE**

Présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Cergy-Pontoise  
**Spécialité : Chimie Organique**

**Synthèse de C-glycosides et d'acides aminés glycosylés  
trifluorométhylés.**

par  
**Adeline FLEURY**

Laboratoire Synthèse Organique Sélective et Chimie bioOrganique (SOSCO)

Le 6 avril 2011

Devant le jury composé de

M. Jacques AUGÉ  
M. Thierry BRIGAUD  
M. Benoît CROUSSE  
Mme Marie-Christine SCHERRMANN  
Mme Sylvie BAY  
Mme Evelyne CHELAIN  
Mme Nadège LUBIN-GERMAIN

Directeur de thèse  
Directeur de thèse  
Rapporteur  
Rapporteur  
Examinatrice  
Invitée  
Invitée



*A mes parents, A ma sœur, A mon chéri, avec tout mon amour  
A mes grands-parents à jamais dans mon cœur*



# RESUME DE LA THESE

L'objectif de nos travaux consiste en la préparation de *C*-glycosides et d'acides aminés glycosylés trifluorométhylés dans le but d'obtenir des structures biologiquement actives stabilisées.

L'intérêt des *C*-glycosides analogues carbonés des *O*-glycosides est lié à leur plus grande stabilité autorisant une pharmacocinétique plus appropriée pour un usage thérapeutique. La première partie de mon travail a été de créer une liaison C-C en position  $\alpha$  anomérique d'un sucre par différentes méthodes : alkylation, alcynylation à l'indium et réaction de Reformatsky. Ensuite après avoir fonctionnalisé les *C*-glycosides synthétisés, une étude tournée vers la synthèse d'acides aminés *C*-glycosylés par le biais d'alkylations énantiosélectives a été réalisée.

Dans une deuxième partie nous nous sommes intéressés à la synthèse d'acides aminés glycosylés stabilisés par l'introduction d'un groupement trifluorométhylé en une position stratégique. D'abord nous avons étudié la synthèse d'acides aminés *N*-glycosylés obtenus par la réaction entre un acide aminé trifluorométhylé et un sucre. Le groupe fluoré, en  $\alpha$  de l'azote, diminue la basicité de l'amine et empêche donc sa protonation. Par ce phénomène, l'hydrolyse du lien anomérique est très défavorisée. Plusieurs conditions réactionnelles ont été étudiées. Le milieu acide protique a montré des résultats encourageants notamment entre le 2-déoxy-glucopyranose et un dipeptide trifluorométhylé. Ensuite nous avons travaillé sur la synthèse de *O*-glycosides. Deux stratégies ont été développées à partir d'un sucre trifluorométhylé. Dans un premier temps l'éthérisation de Williamson a été étudiée entre un sucre trifluorométhylé et différents dérivés halogénés. Cette voie a donné des résultats satisfaisants avec des dérivés halogénés linéaires uniquement. Puis nous avons étudié la réaction de Mitsunobu entre un sucre trifluorométhylé et différents alcools. La réaction, substrat dépendante, donne des résultats variés dépendants de l'alcool utilisé. Cette voie nous a permis de synthétiser des acides aminés *O*-glycosylés trifluorométhylés en utilisant la sérine comme alcool.

## Mots clés :

- Fluor
- Glycosylations
- Acides aminés trifluorométhylés



# REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été effectué au laboratoire de Synthèse Organique Sélective et Chimie bioOrganique (SOSCO) à l'Université de Cergy-Pontoise.

Ma plus sincère gratitude s'adresse en premier lieu aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

Je remercie Mme Marie-Christine SCHERRMANN, Professeur à l'Université de Paris-Sud et Monsieur Benoît CROUSSE, Directeur de Recherche à l'Université de Paris-Sud, qui en tant que rapporteurs ont accepté de consacrer un temps précieux à l'étude de ce manuscrit.

Je tiens également à remercier Madame Sylvie BAY, Docteur à l'Institut Pasteur, pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail de thèse et de participer au jury.

Mes remerciements s'adressent également à M. Jacques AUGÉ, et à Mme Nadège LUBIN-GERMAIN, Professeurs à l'Université de Cergy-Pontoise, qui en tant que directeur et encadrante de thèse, m'ont suivie tout au long de ma première année. Leur confiance m'a donné l'occasion d'avancer dans mon travail avec une autonomie agréable. Leurs nombreux conseils scientifiques m'ont permis d'évoluer et de progresser dans mon travail.

Durant la deuxième partie de ma thèse, M. Thierry BRIGAUD, Professeur à l'Université de Cergy-Pontoise, et Mme Evelyne CHELAIN, Maître de Conférences à l'Université de Cergy-Pontoise, m'ont accompagnée en tant que directeur et encadrante de thèse. Je ne saurais trouver les mots pour les remercier comme il se doit pour m'avoir aidée et soutenue au quotidien durant cette dernière année et pour m'avoir accueillie aussi chaleureusement au sein de leur équipe. Leur confiance et leurs encouragements m'ont permis d'évoluer en acquérant de la rigueur et une meilleure organisation dans mon travail. Leur détermination et leur enthousiasme au cours de ma dernière et particulièrement difficile année de thèse m'ont permis de travailler dans d'agréables conditions en gardant toute ma motivation. Leurs conseils et leur grande disponibilité à la fois d'un point de vue scientifique et émotionnel m'ont été très utiles .

Je n'oublie pas de remercier M. Julien PYTKOWICZ, M. Grégory CHAUME et surtout Mme Nathalie LENSEN pour leur bonne humeur, leur gentillesse mais aussi leur amusant coup de gueule.

L'aide précieuse de Mme Gwenaëlle SIZUN-THOMÉ, Ingénieur de Recherche, a été particulièrement appréciable pour l'analyse des résultats présentés dans ce manuscrit.

Mes remerciements s'adressent également aux autres membres du Laboratoire SOSCO : Mme Anne-Marie PAPINI, Professeur, M<sup>lle</sup> Elisa PERONI, Maître de Conférences, M. Jacques UZIEL, Maître de Conférences et Directeur du Département de Chimie ainsi que Jocelyne GOUGEROT, notre secrétaire.

Bien évidemment je remercie tous les étudiants, thésards, ATER ou encore Post-Doc qui font vivre cette unité au quotidien. J'ai une pensée toute particulière pour le Docteur Charfedinne AYED avec qui une amitié a vu le jour.

Pour finir, tous mes plus grands remerciements s'adressent à ma famille, mes parents, ma sœur, qui malgré mon caractère, ont toujours su trouver les mots justes pour me redonner le sourire. Aujourd'hui c'est l'occasion pour moi de vous dire que vous êtes toute ma vie. Bien sûr je n'oublie pas mon chéri, l'étoile de ma vie, qui m'a toujours soutenue dans ce choix. Une pensée aussi pour ma petite Manon qui a trouvé sa place dans mon cœur et qui nous réjouit chaque jour de ses éclats de rires.

# LISTE D'ACRONYMES

Å	Angström
AATs	Antigènes associés aux tumeurs
ADDP	Tributylphosphine et le 1,1'-(azodicarbonyl)dipipéridine
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
AcOET	Acétate d'éthyle
AIBN	Azobis(isobutyronitrile)
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
BOP	(benzotriazol-1-yloxy)-tris(diméthylamino)phosphoniumhexafluorophosphate
Cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DMA	Diméthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDCI	<i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
Eq.	Equivalent
h	Heure
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HMDS	Hexaméthyldisilazane
HMPT	Hexaméthylphosphoramide
HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution
IR	Infra-Rouge
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
Nb	Nombre
PPTS	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
<i>rd</i>	Rapport diastéréoisomérique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SEP	Sclérose en plaques

TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TMSI	Iodure de triméthylsilyle

# SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>15</b>
<b>II.</b>	<b>SYNTHESE DE C-GLYCOSIDES.....</b>	<b>25</b>
	1. Rappel bibliographique sur la synthèse de l'antigène Tn C-glycosylé .....	25
	2. Rappel bibliographique sur la formation de C-glycosides .....	28
	2.1 La vinylation .....	30
	2.2 L'allylation .....	32
	2.3 L'alcylation .....	33
	2.4 Réaction de Réformatsky .....	40
	3. Résultats et Discussion.....	41
	3.1 Synthèse de C-glycosides par la réaction de Réformatsky .....	43
	3.1.1 Préparations des donneurs de glycosides .....	43
	3.1.2 Synthèse de C-glycosides par la réaction de Réformatsky.....	45
	3.2 Synthèse de C-glycosides par alcylation .....	53
	3.2.1 Préparation de l'alcyne.....	54
	3.2.2 Réaction de couplage à l'indium.....	54
	3.3 Rappel bibliographique sur les alkylations stéréosélectives de glycines .....	59
	3.3.1 Methode de Belokon .....	60
	3.3.2 Les aldolisations .....	60
	3.3.3 Les alkylations énantiosélectives .....	61
	3.3.4 Methode de Williams .....	63
	3.3.5 Alkylation sur le iodure de méthyle .....	64
	3.3.6 Alkylation sur un dérivé sucre iodé.....	66
	3.3.7 Alkylation sur un iodure de cyclopentyle .....	66
	3.4 Fonctionnalisation des C-glycosides synthétisés .....	67
	3.4.1 Fonctionnalisation des C-glycosides obtenus par la réaction de Réformatsky .....	67
	3.4.2 Fonctionnalisation des C-glycosides obtenus par alcylation à l'indium .....	72
	3.5 Synthèse de glycoaminoacides par une méthode d'allylation.....	74
	3.6 Alkylation énantiosélective à partir de différents dérivés iodés .....	78
	3.6.1 Alkylation de glycine portant une copule chirale par l'intermédiaire d'imine de la glycine .....	79

3.6.2 Alkylation de glycine portant une copule chirale par l'intermédiaire d'énolate de Williams .....	81
3.6.3 Modification du groupement protecteur de l'azote .....	84
4. Conclusion.....	88
<b>III. SYNTHÈSE D'AMINOACIDES GLYCOSYLES TRIFLUOROMÉTHYLES..</b>	<b>91</b>
1. Introduction .....	91
2. Généralités sur l'atome de fluor et les biomolécules fluorées” .....	95
2.1 Propriétés intrinsèques du fluor.....	95
2.2 Stabilisation-déstabilisation d'intermédiaires réactionnels .....	97
2.3 Stabilisation des biomolécules .....	98
2.4 Inhibiteur enzymatique.....	102
2.5 Difluoro-C-glycosides .....	103
2.6 Composés difluorés en position 2 du sucre .....	105
3. <i>N</i> -glycosylation d' $\alpha$ -trifluorométhyle aminoacides .....	109
3.1 Rappel bibliographiques” .....	109
3.1.1 Formation de lien naturel à partir de dérivés glucosamine .....	109
3.1.2 Formation de lien naturel à partir donneur de glycoside activé .....	112
3.1.3 Formation de lien non naturel .....	113
3.2 Synthèse des produits de départ fluorés.....	118
3.2.1 Préparation de la 2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine .....	118
3.2.2 Préparation de la ( <i>S</i> )-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine .....	119
3.2.3 Préparation de la ( <i>2R</i> )-3,3,3-trifluorotertbutyldiphénylsiloxypropan-2-amine .....	120
3.2.4 Préparation de la Tfm-Ala .....	120
3.2.5 Préparation du peptide ( <i>R</i> )- $\alpha$ -Tfm-Ala-L-Phe-O <sup>t</sup> Bu (35) .....	121
3.3 Synthèse des donneurs de glycosides.....	122
3.3.1 Préparation du 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-D-mannopyrannose .....	122
3.3.2 Préparation du 3,4,6-tri- <i>O</i> -acétyl-2-déoxy-D-glucopyranose .....	122
3.4 Réaction de <i>N</i> -glycosylation .....	123
4. Synthèse de <i>O</i> -glycosides et de glycopeptides trifluorométhylés .....	129
4.1 Rappel bibliographique sur la synthèse d'acides aminés <i>O</i> -glycosylés .....	129
4.1.1 Formation de lien naturel à partir de donneurs de glycosides activés.....	129
4.1.2 Formation de lien non naturel .....	130
a. Glycosylation de Fisher .....	130
b. Glycosylation de Koenigs Knorr.....	131

c. Glycosylation selon la réaction de Mitsunobu .....	131
d. Glycosylation selon la réaction de Williamson.....	136
4.2 Résultats et discussion.....	<b>137</b>
4.2.1 Synthèse des lactones .....	<b>137</b>
a. Préparation de la 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-D-gluconolactone .....	<b>137</b>
b. Préparation de la 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-D-mannolactone .....	<b>138</b>
4.2.2 Réaction de trifluorométhylation.....	<b>139</b>
a. Préparation du 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-1-trifluorométhyl-D- glucopyranose .....	<b>139</b>
b. Préparation du 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-1-trifluorométhyl-D- mannopyranose .....	<b>141</b>
4.2.3 Ethérisation de Williamson .....	<b>142</b>
4.2.4 Réaction de Mitsunobu.....	<b>144</b>
5. Conclusion.....	<b>154</b>
6. Conclusion générale .....	<b>157</b>



# I. INTRODUCTION GENERALE

## Intérêts des glycoprotéines, rôle biologique

Les glycoprotéines sont des hétéroprotéines qui résultent de l'association d'une fraction glucidique (de type oligosaccharide) et protéique par des liaisons covalentes. Elles sont très répandues dans la nature et ont des fonctions biologiques très variées. Elles renferment plus de 5 % de glucides.<sup>1</sup>

Les liaisons naturelles entre un aminoacide et un sucre les plus courantes peuvent être de deux types.

La liaison *N*-glycosidique se fait entre la fonction hémiacétal d'un sucre et l'amide de la glutamine ou de l'asparagine (Figure 1).

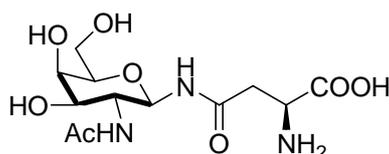


Figure 1

La liaison *O*-glycosidique se fait entre la fonction hémiacétal d'un sucre et la fonction alcool de la sérine ou de la thréonine (Figure 2).

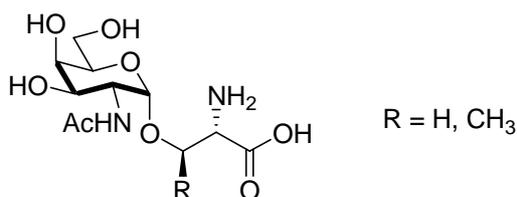


Figure 2

Par cet assemblage, les sucres modifient les propriétés intrinsèques de la protéine à laquelle ils sont reliés. Ils contribuent à modifier la stabilité des protéines, leur solubilité, et facilitent l'adoption d'une structure quaternaire.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Doores, K. J.; Gamblin, D. P.; Davis, B. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 656

<sup>2</sup> Opdenaker, G.; Rudd, P. M.; Ponting, C. P.; Dwek, R. A. *FASEB J.* **1993**, *7*, 1330

<sup>3</sup> Imperiali, B.; O'Connor, S. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 643

Les glycoprotéines sont fondamentales dans de nombreux processus biologiques et sont les composants majoritaires de la surface cellulaire. Des modifications de la surface cellulaire sont associées à des conditions pathologiques variées, incluant les transformations malignes. En effet, une glycosylation anormale des protéines cellulaires est associée à différentes maladies, telles que des cancers et des processus inflammatoires.<sup>4</sup>

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale et anarchique au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer, qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases. De récentes recherches ont montré que des glycoprotéines étaient présentes à la surface des cellules cancéreuses, mais absentes des cellules saines. En effet, suite à des glycosylations anormales, la plupart des cellules tumorales expriment de nouvelles structures osidiques à leur surface, appelées antigènes associés aux tumeurs (AATs).<sup>5</sup> La caractérisation moléculaire de ces AATs a permis d'initier le développement de vaccins thérapeutiques antitumoraux ciblés contre les cellules sur lesquelles ils sont exprimés. L'administration sous forme passive de composés qui favorisent l'élimination de cellules cancéreuses a déjà fait ses preuves. C'est le cas de l'interleukine 2 (IL-2, Proleukine<sup>®</sup>) et de l'interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ , Intron<sup>®</sup> A, Roféron<sup>®</sup>-A) qui sont actuellement utilisés pour le cancer du rein métastatique.<sup>6</sup>

Un antigène a particulièrement retenu l'attention des chercheurs, il s'agit de l'antigène Tn (Figure 2) qui est fortement exprimé dans plusieurs cancers, notamment ceux de la prostate, du colon, du sein et du poumon, tandis qu'il n'est que peu ou pas exprimé dans les tissus normaux correspondants.<sup>7</sup>

En outre, les AATs osidiques participent aux phénomènes d'adhésion, de migration, de prolifération des cellules tumorales, et leur détection peut constituer un élément d'intérêt

---

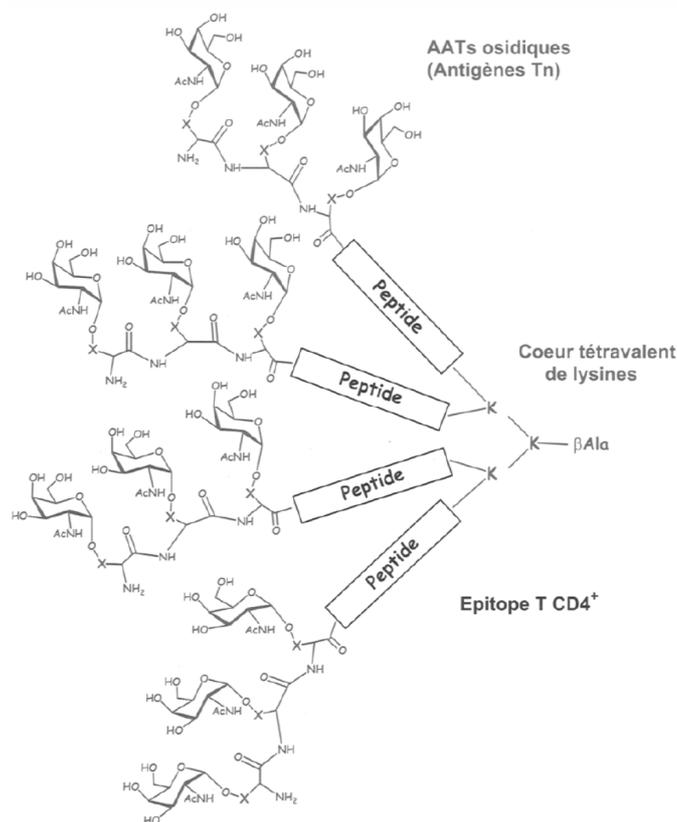
<sup>4</sup> a) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science* **2001**, *291*, 2357-2363 b) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683 c) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97-130 d) Bay, S.; Freire, T. *Revue francophone des laboratoires*, **2006**, *381*, 39-46

<sup>5</sup> a) Brockhausen, L. *Biochim. Biophys.* **1999**, 67-95 b) Luster, M. M.; Esko, J. D. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *8*, 526-542

<sup>6</sup> Bay, J. O.; Penault-Llorca, F.; Ravaut, A.; Chevreau, C.; Negrier, S.; Escudier, B. *Bull. Cancer* **2006**, *93*, 91-100

<sup>7</sup> a) Dube D. H. ; Bertozzi C. R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 477-488 b) Ragupathi, G. ; Livingston, R. *Expert Rev. Vaccines* **2002**, *1*, 193-206 c) Siovin, S. F.; Keding, S. J.; Ragupathi, G. *Immunol. Cell. Biol.* **2005**, *83*, 418-428

diagnostic ou pronostic déterminant chez les patients atteints de cancer.<sup>4</sup> Afin d'induire une réponse immunitaire efficace, les AATs osidiques doivent être associés à une molécule porteuse (protéine, peptide ou lipide). En plus du choix de l'antigène cible, la conception de la molécule vaccinale est donc un élément clef pour obtenir une bonne réponse antitumorale. Sur la base du succès des vaccins glycoconjugués antibactériens, la très grande majorité des travaux sur les vaccins antitumoraux osidiques est consacrée à des conjugués “ protéine-oside ”. Récemment, il faut noter le développement de vaccins multi-antigènes.<sup>8</sup> En effet, connaissant l'hétérogénéité antigénique de la surface des cellules tumorales, il est potentiellement important d'associer différents AATs au sein d'un même vaccin. Ainsi l'Institut Pasteur a développé un immunogène synthétique, le MAG (*Multiple Antigenic Glycopeptide*).<sup>9</sup> Ce vaccin permet de présenter les AATs (antigènes Tn) de façon multivalente (Figure 3).



**Figure 3**

<sup>8</sup> a) Ragupathi, G.; Cottart, D. M.; Williams, U.; Koide, R.; Kagan, E.; Allen, J.; Harris, C.; Glunz, R. W.; Livingston, P. O.; Danishefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 13899-13704 b) Keding, S. J.; Danishefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11937-11942

<sup>9</sup> Lo-Man, R.; Vichier-Guerre, S.; Bay, S.; Dériaud, E; Cantacuzène, D.; Leclerc, C. *J. Immunol.* **2001**, *166*, 2849-2854

La plupart des vaccins hémi-synthétiques induisent des anticorps spécifiques de l'AAT osidique chez l'animal. Dans certains cas, ces anticorps reconnaissent les cellules tumorales humaines et permettent de prolonger la survie des souris vaccinées.<sup>7c,8a</sup> Dans le cas des MAGs, les résultats immunologiques montrent qu'ils constituent une stratégie efficace pour générer des taux élevés d'anticorps spécifiques de l'antigène Tn chez la souris, ainsi que chez des primates non humains.<sup>9,10</sup> L'ensemble de ces travaux et cette stratégie thérapeutique ouvrent la voie à la mise au point de vaccins thérapeutiques contre les cancers. La vaccination pourrait déborder du simple cadre préventif et devenir prochainement thérapeutique, bouleversant par la même occasion, notre conception même de cette pratique.

Une autre application biologique est le diagnostic moléculaire avec l'étude de l'incorporation d'un acide aminé glycosylé (SerGlc, AsnGlc) au peptide *CSF114* (TPRVERNGHSVFLAPYGWMVK) dans le but de constituer un candidat spécifique potentiel à la détection de la sclérose en plaques.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire auto-immune du système nerveux central. Dans le cadre de la pathologie inflammatoire, la SEP occupe une place particulière, du fait de sa fréquence (la principale maladie non tumorale du système nerveux chez l'adulte jeune), de son évolution prolongée sur des dizaines d'années, entraînant au fil du temps des déficits de plus en plus invalidants. La perte de discrimination par l'organisme entre les antigènes externes et les antigènes endogènes (auto-antigènes) est à l'origine de la formation d'auto-anticorps et consécutivement des réactions auto-immunes de l'organisme.

Il n'y a pas de marqueur diagnostique spécifique. Le diagnostic actuel repose sur un faisceau d'arguments cliniques, para cliniques et évolutifs. Il suppose l'absence d'une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés. La difficulté du diagnostic varie selon les formes de la maladie et peut s'avérer problématique dans certains cas, comme l'âge des patients < 15 ans ou > 60 ans. Ces dernières années, le rôle des auto-anticorps a été réévalué, et leur identification comme biomarqueurs spécifiques est devenu une cible appropriée. En effet, une

---

<sup>7c</sup> Siovin, S. F.; Keding, S. J.; Ragupathi, G. *Immunol. Cell. Biol.* **2005**, *83*, 418-428

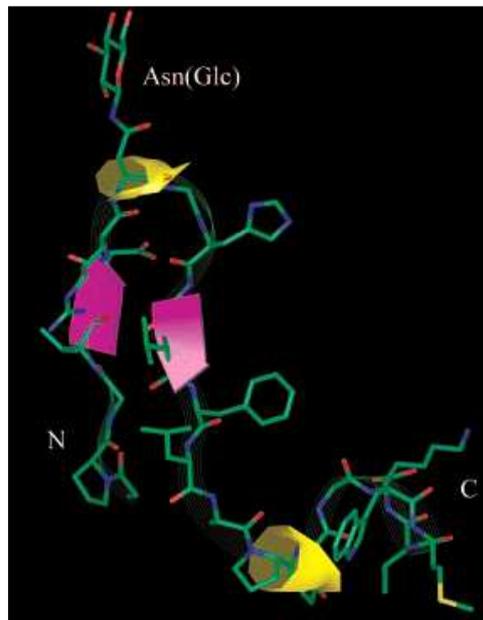
<sup>8a</sup> Ragupathi, G.; Cottart, D. M.; Williams, U.; Koide, R.; Kagan, E.; Allen, J.; Harris, C.; Glunz, R. W.; Livingston, P. O.; Daniahefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 13899-13704

<sup>9</sup> Lo-Man, R.; Vichier-Guerre, S.; Bay, S.; Dériaud, E.; Cantacuzène, D.; Leclerc, C. *J. Immunol.* **2001**, *166*, 2849-2854

<sup>10</sup> Lo-Man, R.; Vichier-Guerre, S.; Perrault, R.; Dériaud, E.; Huteau, V.; BenMohamed, L.; Diop, O. M.; Livingston, P. O.; Bay, S.; Leclerc, C. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 4987-4994

*N*-glycosylation aberrante constitue un déterminant fondamental dans la reconnaissance des auto-anticorps de la sclérose en plaques.<sup>11</sup>

Le professeur *Anne-Marie Papini et son équipe* travaillent, depuis plusieurs années, sur le développement d'une sonde antigénique spécifique qui permettrait d'identifier une population de patients atteints de sclérose multiple.<sup>12</sup> Consciente de l'importance de la spécificité du sucre et de la conformation de l'épitope impliqué dans la reconnaissance de l'auto-anticorps, cette équipe a synthétisé différents glycopeptides ((Thr)CSF114(Glc), Ser(Glc)CSF114,...) et a étudié leur capacité à reconnaître les auto-anticorps de patients atteints. Une sonde spécifique (CSF114(Glc)) a notamment été développée pour détecter des anticorps d'une série de patients (Figure 4).



**Figure 4**

Sa structure est basée sur un glycopeptide synthétique ( $\beta$ -D-glucopyranosyle lié à un résidu asparagine) caractérisé par une structure en coude  $\beta$ . Le *CSF114(Glc)* reconnaît les antigènes (myéline et oligodendrocyte) par immunohistochimie. Donc, une glycosylation aberrante de résidus asparagines de protéine de myéline peut créer des antigènes associés aux tumeurs

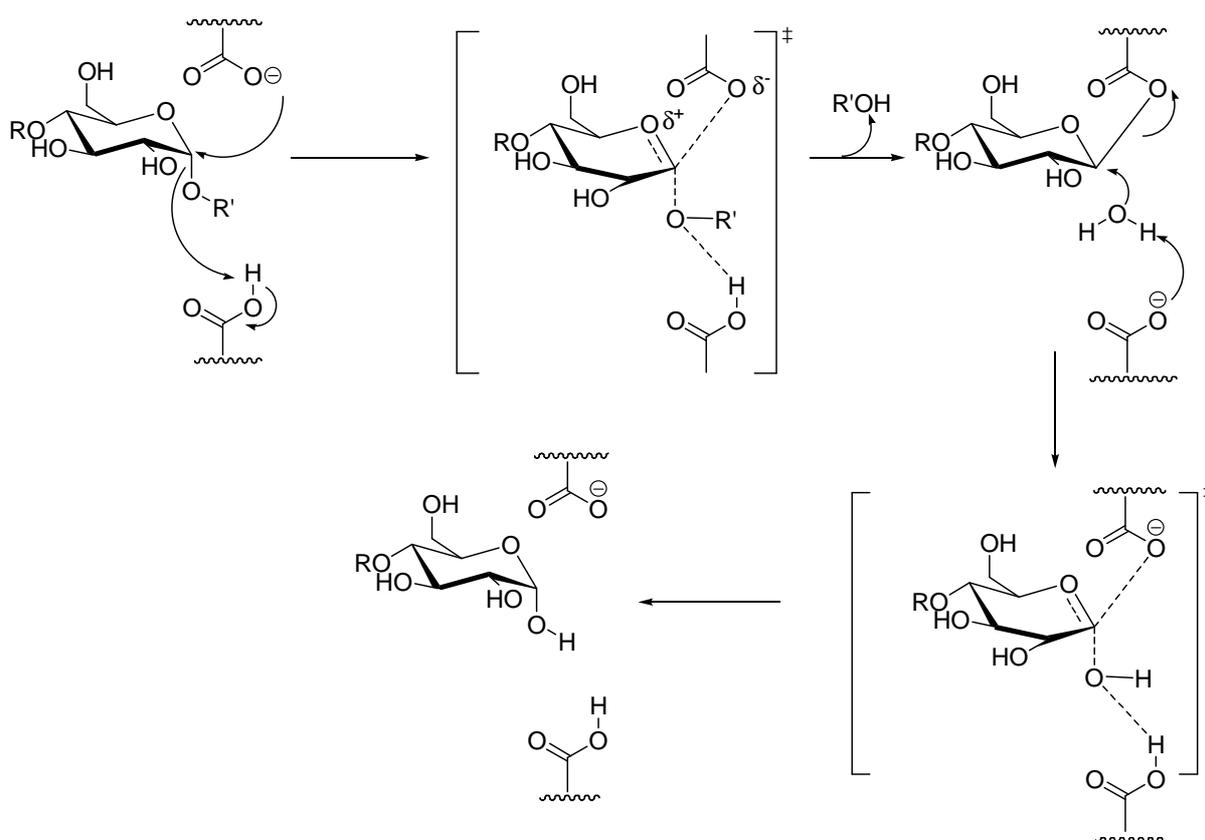
<sup>11</sup> Mulinacci, B.; Breithaupt, C.; Pal, P. P.; Budisa, N.; Pazzagli, M.; Mazzanti, B.; Rovero, P.; Moroder, L.; Papini, A. M. *American Peptide Society* **2005**, 769-770

<sup>12</sup> Lolli, F.; Mulinacci, B.; Carotenuto, A.; Bonetti, B.; Sabatino, G.; Mazzanti, B.; D'Ursi, A. M.; Novellino, E.; Pazzagli, M.; Lovato, L.; Alcaro, M. C.; Peroni, E.; Pozo-Carrero, M. C.; Nuti, F.; Battistini, L.; Borsellino, G.; Chelli, M.; Rovero, P.; Papini, A. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 10273-10278

déclenchant une réponse auto-immune dans laquelle les anticorps anti-*CSF114(Glc)* sont les biomarqueurs de l'activité de la maladie.<sup>13</sup>

### Inconvénients

Les molécules *O*-glycosylées sont particulièrement sensibles aux hydrolyses acide ou enzymatique. En effet, les glycosidases sont une classe d'enzymes qui catalysent l'hydrolyse de liens glycosidiques.<sup>14</sup> Le mécanisme enzymatique peut être de deux types (Schéma 1, Schéma 2).<sup>15</sup>

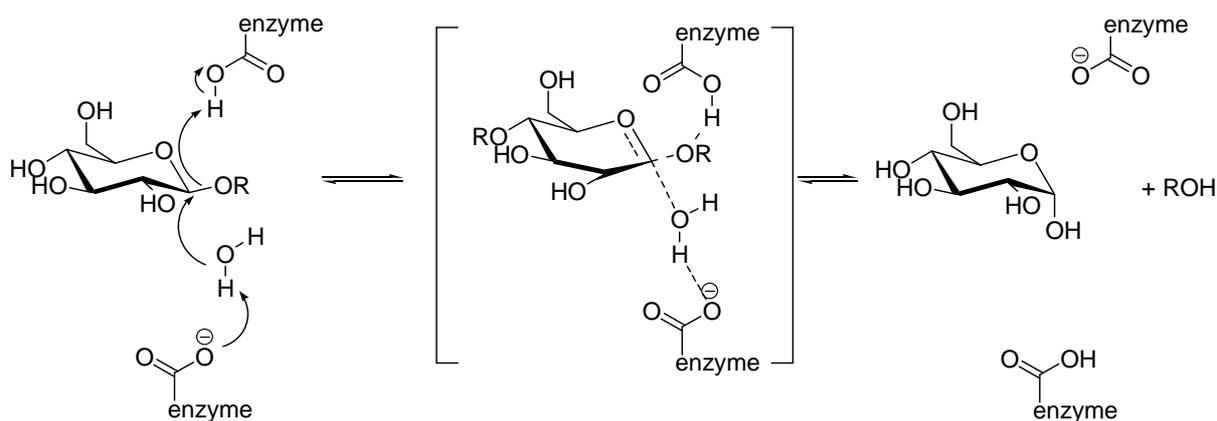


**Schéma 1**

<sup>13</sup> a) Papini, A. M. *Nature Medicine* **2005**, *11*, 1 b) Lolli, F.; Mazzanti, B.; Pazzagli, M.; Peroni, E.; Alcaro, M. C.; Sabatino, G.; Lanzillo, R.; Morra, V. B.; Santoro, L.; Gasperini, C.; Galgani, S.; D'Elia, M. M.; Zipoli, V.; Sotgiu, S.; Pugliatti, M.; Rovero, P.; Chelli, M.; Papini, A. M. *J. Neuroimmunol.* **2005**, *167*, 131-137

<sup>14</sup> Lai, E. C. K.; Morris, S. A.; Street, I. P.; Withers, S. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1929-1937

<sup>15</sup> a) Koshland, D. E. *Biol. Rev.* **1953**, *28*, 416 b) Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171



**Schéma 2**

Dans les deux cas, l'état de transition pour l'étape de transfert de glycosyle implique un ion à caractère oxacarbénium, comme pour les réactions non-enzymatiques.<sup>16</sup>

Il est donc extrêmement intéressant, afin d'accroître la stabilité de ces composés, d'engendrer des modifications structurales qui permettent l'inhibition *in vivo* des enzymes, sans diminuer les activités biologiques des glycosides.

### Solutions

La première voie est la synthèse de *C*-glycosides, devenue un sujet de recherche intense dans la chimie des sucres et la biochimie durant ces dernières années. L'intérêt des *C*-glycosides, analogues carbonés des *O*-glycosides, est lié à leur plus grande stabilité, autorisant une pharmacocinétique plus appropriée pour un usage thérapeutique. L'incorporation d'acides aminés *C*-glycosylés dans les glycopeptides pourrait servir dans la préparation d'analogues chimiquement et biologiquement stables, montrant l'activité inhibitrice sur les glycosidases.

Deux classes de *C*-glycosides, les *C*-glycopeptides et les *C*-glycolipides, sont spécialement intéressantes en thérapie antitumorale ou antivirale. D'un point de vue conformationnel, ce sont des mimés de glycosides naturels, présentant de surcroît une stabilité totale vis-à-vis des glycosidases.<sup>17</sup>

La seconde voie envisageable est la stabilisation de molécules *N*- et *O*-glycosylées par l'introduction d'un groupement trifluorométhylé en une position stratégique. Grâce à ses propriétés physico-chimiques particulières, le fluor permet de protéger une molécule de l'hydrolyse, en défavorisant la formation d'espèces cationiques intermédiaires.

<sup>16</sup> Lemieux, R. U.; Hubert, G. *Can. J. Chem.* **1955**, 33, 128

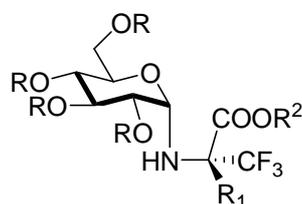
<sup>17</sup> Levy, D. E.; Tang, C. *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Elsevier Science Ltd, Oxford, 1995

La première partie de mon travail de thèse a consisté à étudier la formation de liaison C-C en position  $\alpha$  anomérique d'un sucre, afin d'obtenir des structures biologiquement actives comme des glycosides, ou des marqueurs tumoraux. Une fois les C-glycosides fonctionnalisés en leurs analogues iodés, mon projet était tourné vers l'étude de la synthèse d'acides aminés glycosylés par le biais d'alkylations énantiosélectives, avec un intérêt tout particulier pour la synthèse de l'analogue C-glycosylé de l'antigène Tn.

Après un rappel bibliographique sur les différentes allylations, vinylations, alcynylations et sur la réaction de Réformatsky appliquées aux sucres, je présenterai mon travail de synthèse sur les molécules C-glycosylées selon la méthode de Réformatsky et d'alcynylation via l'indium métallique. Ensuite, après avoir présenté les méthodes décrites dans la littérature sur les différentes alkylations énantiosélectives de glycines, je présenterai les étapes de fonctionnalisation des C-glycosides obtenus précédemment, afin d'aboutir aux dérivés iodés correspondants. Enfin, l'étape d'alkylation énantiosélective sera décrite selon la méthode de *Belokon* et de *Williams* entre un énolate et un dérivé sucre iodoéthyle.

Dans l'équipe du professeur Thierry Brigaud, au laboratoire SOSCO, une thématique à l'interface entre la glycochimie et la chimie du fluor a été développée. La deuxième partie de mon travail de thèse a consisté à développer une nouvelle méthode de synthèse d'acides aminés glycosylés trifluorométhylés.

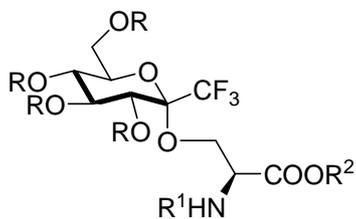
Dans un premier temps, nous avons étudié la synthèse d'acides aminés glycosylés stabilisés par l'introduction d'un groupement trifluorométhyle en une position stratégique. D'abord, nous avons étudié la synthèse d'acides aminés N-glycosylés obtenus par la réaction entre un acide aminé trifluorométhylé et un donneur de glycosyle (Figure 5).



**Figure 5**

Le groupe fluoré, en  $\alpha$  de l'azote, diminue la basicité de l'amine et empêche sa protonation. Ainsi, l'hydrolyse du lien anomérique C-N est très défavorisée. Ensuite, nous avons travaillé sur la synthèse de O-glycosides. Deux stratégies ont été développées à partir d'un sucre trifluorométhylé. D'abord, l'éthérification de *Williamson* a été étudiée entre un sucre

trifluorométhylé et différents dérivés halogénés. Puis, la réaction de *Mitsunobu* a été étudiée entre un sucre trifluorométhylé et différents alcools. Cette dernière voie nous a également permis d'accéder à des aminoacides *O*-glycosylés trifluorométhylés en utilisant la sérine comme alcool (Figure 6).



**Figure 6**



## II. SYNTHÈSE DE C-GLYCOSIDES

### 1. Rappel bibliographique sur la synthèse de l'antigène Tn C-glycosylé

La plupart des enveloppes des protéines virales sont glycosylées à leurs surfaces. La partie sucre a un rôle important dans l'induction et la conservation de la conformation tridimensionnelle de la protéine. Suite à diverses transformations oncogéniques, de nouveaux antigènes sont exposés à la surface de la plupart des cellules tumorales. En particulier, des glycosylations anormales induisent l'expression d'antigènes osidiques associés aux tumeurs, comme par exemple l'antigène Tn. Afin d'induire une réponse immunitaire efficace, les antigènes osidiques associés aux tumeurs doivent être associés à une molécule porteuse (protéine, peptide ou lipide). L'obtention de molécules glycosylées à partir de sources biologiques conduit à des mélanges hétérogènes et à de faibles quantités de produits, incompatibles avec des applications vaccinales. La chimie reste donc une méthode de choix pour accéder à ce type de produits. Enfin, la limitation de telles molécules *O*-glycosylées est leur faible stabilité ; cela a engendré un intérêt important dans la synthèse de molécules *C*-glycosylées.

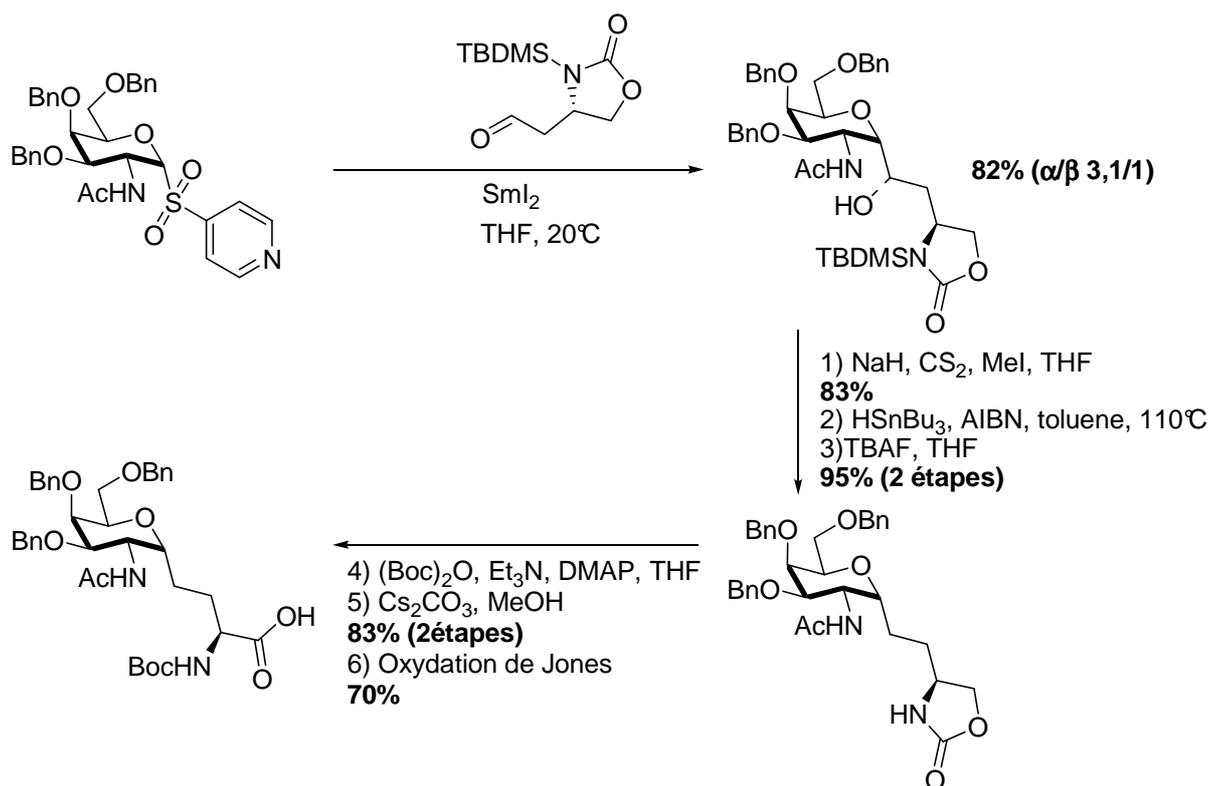
Deux synthèses de l'analogue *C*-glycosylé de l'antigène Tn ont été menées par deux équipes de chercheurs.

#### Synthèse 1

En 1998, *Jean-Marie Beau*<sup>18</sup> décrit une synthèse de l'analogue carboné de l'antigène Tn, en utilisant un couplage original entre la 2-pyridylsulfone de la *N*-acétylgalactosamine et un aldéhyde, avec de l'iodure de samarium. Cette réaction est une méthode facilement accessible pour la formation d' $\alpha$  *C*-glycosides (Schéma 3).

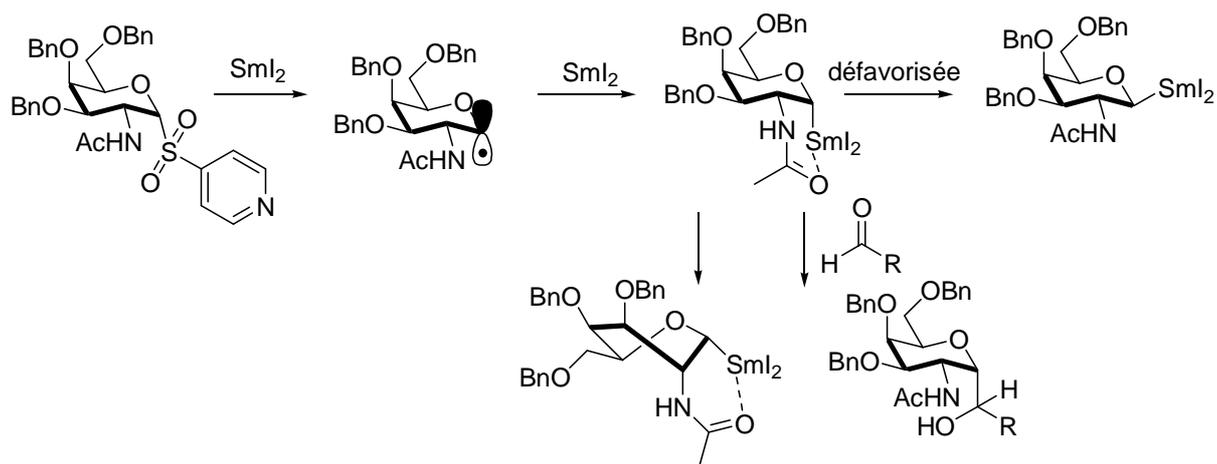
---

<sup>18</sup> Urban, D.; Skrydstrup, T.; Beau, J.-M. *Chem. Comm.* **1998**, 955-956



**Schéma 3**

La première étape est une réaction radicalaire entre le dérivé pyridyle sulfone et le samarium. Un transfert d'électron mène à l'espèce Sm(III) cinétique d'orientation  $\alpha$  (Schéma 4). La formation d'un complexe cyclique à 6 chaînons entre le C<sub>1</sub>-métal et le groupe acétamido défavorise la configuration thermodynamiquement plus stable  $\beta$ . Cet intermédiaire peut soit réagir sur l'aldéhyde, soit changer de conformation en adoptant une forme semi-bateau avant l'étape de condensation. Cette conformation est thermodynamiquement plus stable, la liaison C<sub>1</sub>-Sm étant en position équatoriale.



**Schéma 4**

Cette approche utilise un dérivé galactose particulièrement cher et aboutit en 12 étapes au produit désiré.

### Synthèse 2

En 2001, *Richard Schmidt*<sup>19</sup> décrit la synthèse, en six étapes, de l'analogue carboné de l'antigène Tn en utilisant une réaction de Wittig-Horner entre un aldéhyde, relié par une liaison carbone en C-2' d'un sucre, et un dérivé phosphonate de la glycine. Il utilise pour la première étape, une procédure bien connue de substitution radicalaire, décrite par Bertozzi en 1996 (Schéma 5).<sup>20</sup>

<sup>19</sup> Röhrig, C. H.; Takhi, M.; Schmidt, R. R. *Synlett* **2001**, 7, 1170-1172

<sup>20</sup> Roe, B. A. ; Boojmamra, C. G. ; Griggs, J. L. ; Bertozzi, C. R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6442

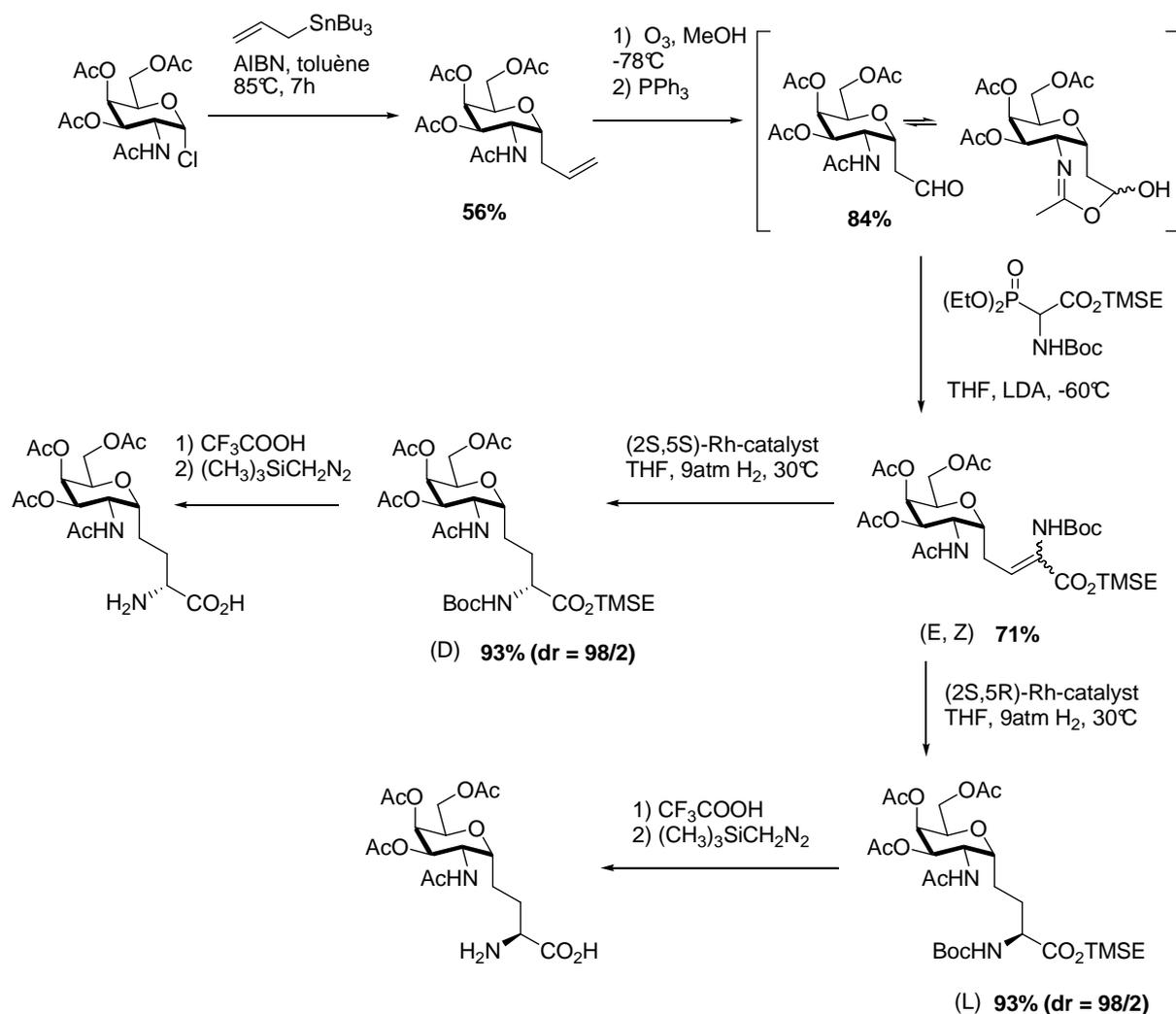


Schéma 5

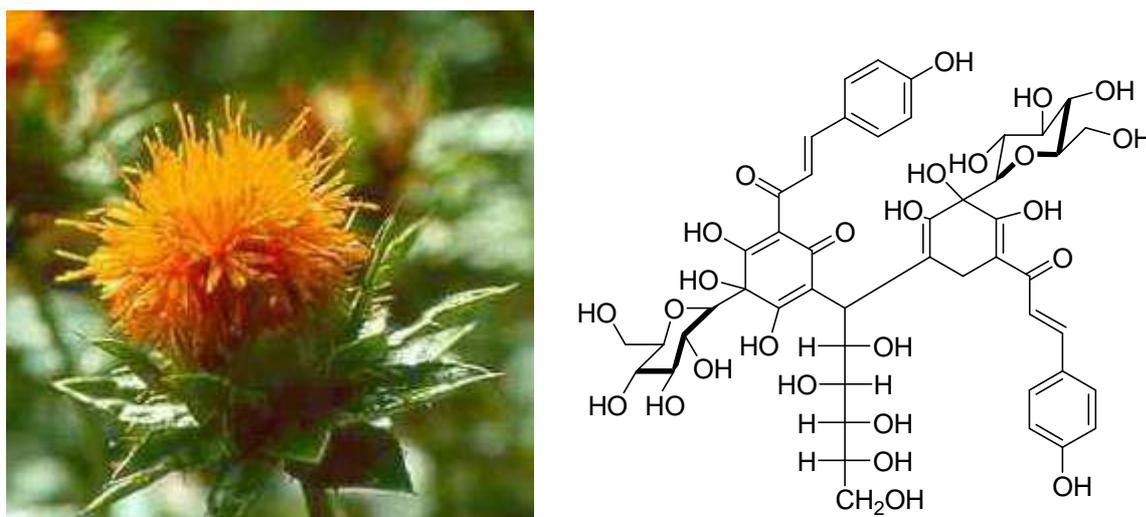
Cette méthode est rapide et présente une très bonne stéréosélectivité. Cependant, elle utilise un dérivé de l'étain particulièrement toxique et montre un rendement moyen mais toutefois correct pour la première étape d'allylation. D'autre part, le catalyseur complexe au rhodium est particulièrement difficile à préparer.

## 2. Rappel bibliographique sur la formation de C-glycosides

Les *O*-glycoconjugués, et d'une manière générale les dérivés glycosidiques, ont suscité un engouement dans le domaine de l'identification de nouveaux principes actifs. En effet, leurs implications dans de nombreux processus biologiques, comme la reconnaissance intercellulaire ou les réponses immunitaires, leur confèrent des propriétés inédites et une efficacité vis-à-vis d'un large spectre de pathologies. Cependant, ces remarquables propriétés sont grevées par la médiocre stabilité *in vivo* des *O*-glycoconjugués (coupure du lien

osidique). La conception de glycomimétiques non hydrolysables, afin de stabiliser ces structures tout en conservant leur activité originale, se révèle donc cruciale. Parmi les analogues envisageables, les C-glycosides ont retenu toute notre attention.

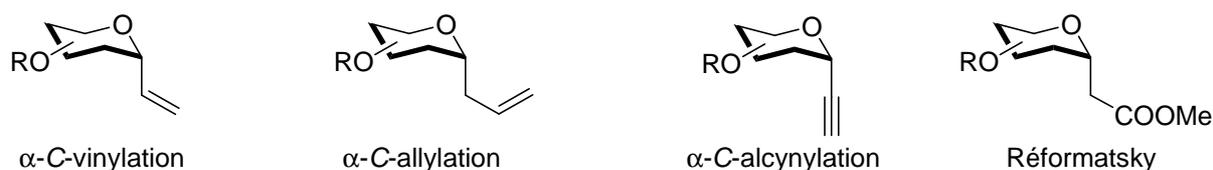
La C-glycosylation sur le carbone anomérique d'un sucre a fait l'objet d'intenses recherches depuis la découverte de composés C-glycosylés dans la nature, comme par exemple un pigment jaune isolé des pétales de *Carthamus Tinctorius* (Figure 7).



**Figure 7 Safflower Jaune B**

Cette découverte a entraîné l'accroissement de la demande en structures C-glycosylées, et a incité les chimistes à développer de nouvelles méthodes de synthèse pour l'obtention de produits naturels contenant des liaisons C-glycosidiques.

De nombreuses études ont été menées portant sur la formation des liaisons C-C selon plusieurs voies : passage par le cation anomérique (cation oxacarbénium), le radical anomérique ou l'anion anomérique. Parmi ces réactions stéréosélectives, nous nous intéresserons plus particulièrement aux deux premières voies (passage par l'oxacarbénium, passage par le radical anomérique).



**Figure 8**

Les C-glycosides insaturés (Figure 8) constituent un groupe de composés synthétiquement très utiles, pouvant mener à des glycosides d'époxypropyles, reconnus comme inhibiteurs irréversibles actifs des glycosidases. Ces composés permettent également l'accès à une large gamme de synthons suite à la fonctionnalisation de la double liaison (époxydation, hydroxylation...).

## 2.1 La vinylation

L'addition d'un réactif de Grignard sur un glucoside (gluconolactone ou halogénure de glycosyle) est une des méthodes classiques pour la préparation de C-glycosides et se trouve être souvent utilisée dans la littérature.

Jean-Marc Valéry<sup>21</sup> utilise une méthode de vinylation antérieurement décrite par Molina M. et Kraus G. A. en 1988.<sup>22</sup> Cette méthode de synthèse permet un accès au dérivé  $\beta$ -C-vinylglucoside, intermédiaire intéressant utilisé dans la synthèse d'acide aminé C-glycosylé<sup>23</sup> et dans une nouvelle famille de carbasucres.<sup>24</sup> L'addition de bromure de vinylmagnésien sur la gluconolactone benzylée permet d'obtenir, après réduction de l'hydroxyle avec du triéthylsilane et du  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , le  $\beta$ -C-glucoside avec un rendement de 50% (Schéma 6).

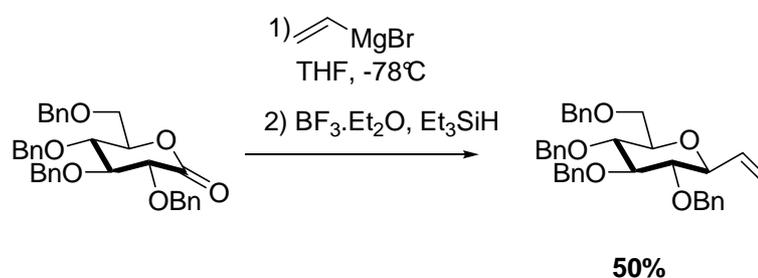


Schéma 6

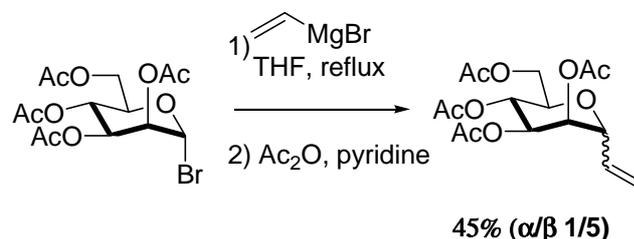
<sup>21</sup> Xie, J. Durat, F.; Valéry, J-M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7896-7898

<sup>22</sup> Kraus, G. A. ; Molina, M. T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 752-753

<sup>23</sup> Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Marra, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2380-2388

<sup>24</sup> Wang, W.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Blériot, Y.; Sinay, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1053-1059

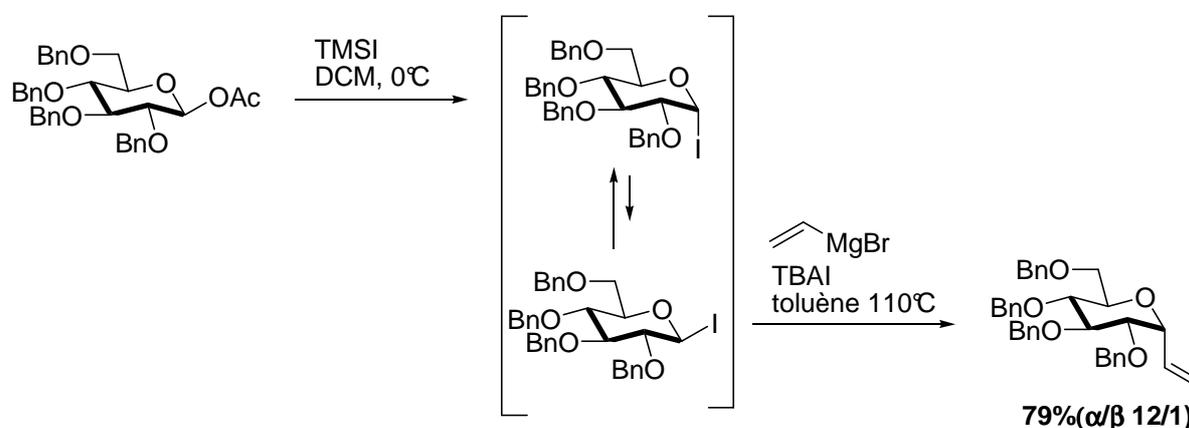
En 2005, *Joachim Thiem* utilise cette même méthode de synthèse sur un bromure de mannose peracétylé (Schéma 7).<sup>25,26</sup>



**Schéma 7**

Ces deux méthodes de vinylation présentent les inconvénients d'une stéréosélectivité  $\beta$  et en plus d'un rendement moyen, nécessite pour le dernier cas, un large excès de bromure de vinylmagnésien en raison de la présence des groupements protecteurs acétates.

Cependant, l'accès à des  $\alpha$ -C-glucosides a été rapporté par *Jacquelyn Gervay-Hague*<sup>27</sup> par une vinylation à partir de l'iodure de galactose avec un réactif de Grignard, en présence d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) (Schéma 8).



**Schéma 8**

Dans ces conditions, le bromure de vinylmagnésium réagit préférentiellement avec le  $\beta$ -iodogalactoside formé *in situ*. L' $\alpha$ -C-vinylgalactoside, obtenu par une réaction de type  $S_N2$ , a ensuite été transformé en un C-glycolipide, analogue du KRN7000, par une réaction de métathèse croisée.

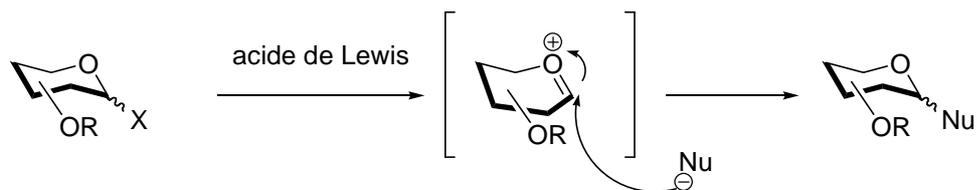
<sup>25</sup> Jürs, S.; Thiem, J. *Tetrahedron Asym.* **2005**, *16*, 1631-1638

<sup>26</sup> Hunsen, M.; Long, D. A.; D'Ardenne, C. R.; Smith, A. L. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2670-2674

<sup>27</sup> Kulkarni, S. S.; Gervay-Hague, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5765-5768

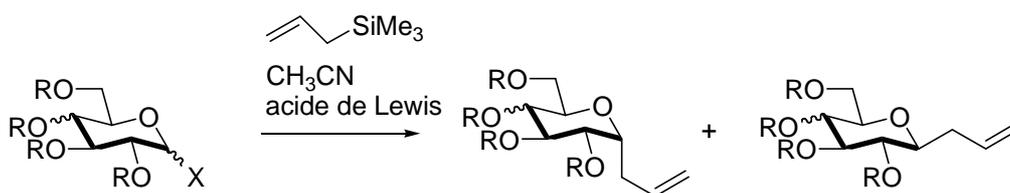
## 2.2 L'allylation

La réaction d'un donneur de glycosyle avec un organosilane comme nucléophile, en présence d'un acide de Lewis, a été largement utilisée et est devenue l'une des plus importantes méthodes de C-glycosylation. La réaction s'effectue par addition d'un nucléophile sur un oxacarbénium, intermédiaire généré à partir du glycoside, en présence d'un acide de Lewis (Schéma 9).



*Schéma 9*

En 1982, *Kishi Y.* a initié la méthode d'allylation d'un dérivé glycosylé avec un allyltriméthylsilane en présence d'un acide de Lewis.<sup>28</sup> Plusieurs groupes partants ont été étudiés (Schéma 10, Tableau 1).



*Schéma 10*

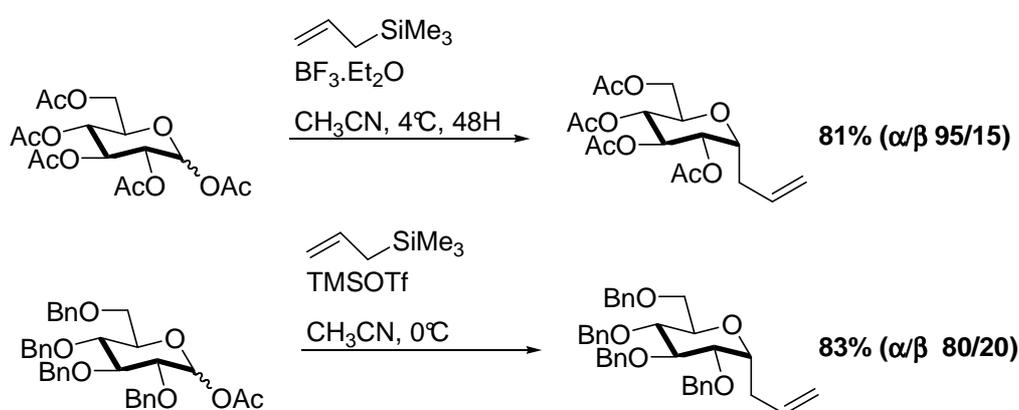
Sucre	R	X	Acide Lewis	Rdt (α/β)
Glucose	Bn	(α) p-NBz	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	55% (10/1)
Glucose	Bn	(α) OMe	TMSOTf	86% (91/9)
Glucose	Bn	(α/β) Ac	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	81% (95/5)
Glucose	Ac	(β) Ac	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	89% (100/0)
Galactose	Bn	(α) OMe	TMSOTf	91% (100/0)
Glucose	Ac	(β) Ac	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	80% (95/5)

*Tableau 1*

<sup>28</sup> Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4978

Quelquesoit le substituant X, et la nature des groupements protecteurs (participants ou non) l'anomère  $\alpha$  est obtenu très majoritairement avec de bons rendements.

En 1985, *Athanassios Giannis et Konrad Sandhoff* ont décrit une réaction d'une seule étape, permettant d'obtenir des C-allylglycosides à partir de glycopyranoses avec l'allyltriméthylsilane en présence d'acide de Lewis.<sup>29</sup> Certaines conditions permettent l'induction de la stéréosélectivité. En effet, si la réaction est conduite dans du dichloroéthane, un mélange équimolaire  $\alpha/\beta$  est obtenu, alors que dans l'acétonitrile une sélectivité  $\alpha$  est observée (Schéma 11).



**Schéma 11**

Cette méthode a été utilisée par de nombreux chercheurs notamment *Mortell et Wong*.<sup>30,31,32,33</sup>

### 2.3 L'alcylation

L'une des premières publications sur la synthèse de C-glycosides par alcylation est celle de *Meyer* en 1958 à partir du bromure de D-glucopyranosyle avec le phénylacétylène de magnésium (Schéma 12).<sup>34</sup>

<sup>29</sup> Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *12*, 1479-1482

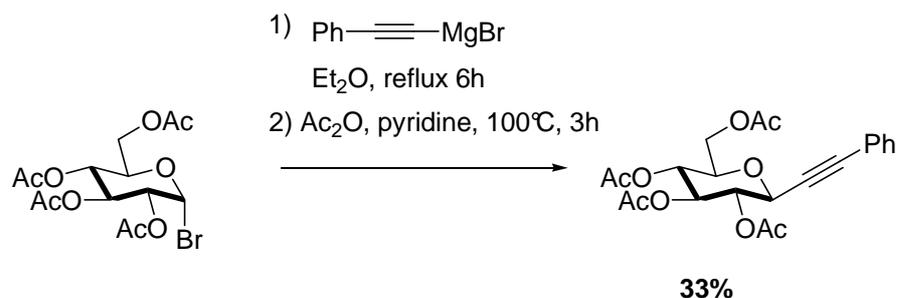
<sup>30</sup> Weatherman, R. V.; Mortell, K. H.; Chervenak, M.; Kiessling, L. L.; Toone, E. J. *Biochemistry* **1996**, *35*, 3619-3624

<sup>31</sup> Marron, T. G.; Woltering, T. J.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *50*, 9037-9040

<sup>32</sup> Wong, C.-H.; Moris-Varas, F.; Hung, S.-C.; Marron, T. G.; Lin, C.-C.; Gong, K. W.; Weitz-Schmidt, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8152-8158

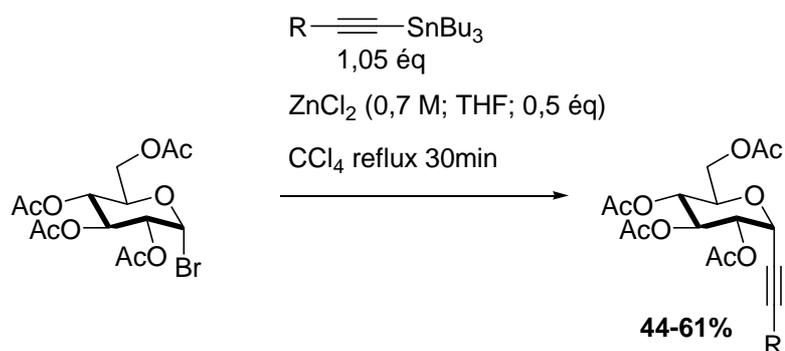
<sup>33</sup> Lin, C.-C.; Moris-Varas, F.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C.-H. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **1999**, *7*, 425-433

<sup>34</sup> Zelinski, R.; Meyer, R. E. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 810-813



**Schéma 12**

Ce type de couplage a été amélioré par la suite en utilisant d'autres types d'alcynes. Ainsi, en 1988, *Williams R. M.* décrit la synthèse d' $\alpha$ -C-glycosides à partir d'un D-glucopyranosyle avec un organostannane, en présence de dichlorure de zinc.<sup>35</sup> La présence du zinc permet la formation de l'intermédiaire oxacarbénium qui réagit ensuite avec l'alcynure d'étain.



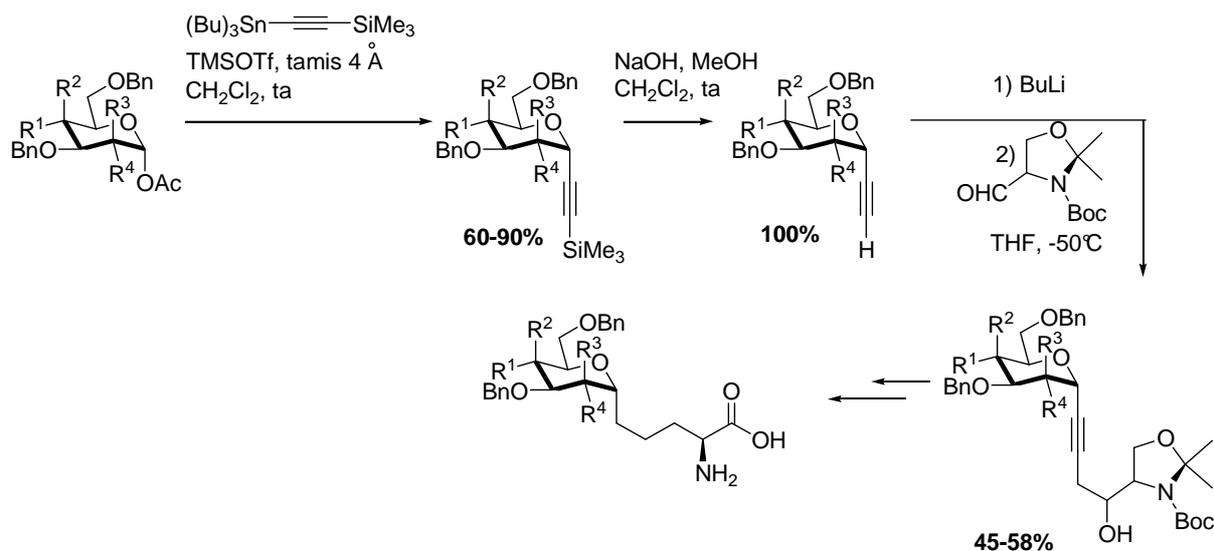
**Schéma 13**

En 2002, guidés par des travaux d'*Isobe*,<sup>36</sup> *Alessandro Dondoni et son équipe*<sup>37</sup> reportent une méthode pour synthétiser des analogues de *N*-glycosylasparagine, dans lesquels la liaison amide a été remplacé par une liaison C-C, basée sur le couplage de sucre  $\alpha$ -acétylénique avec l'aldéhyde de Garner. Ainsi, une famille de composés C-glycosylés a pu être synthétisée en utilisant un excès de tributylétain (triméthylsilyle) acétylène en présence de TMSOTf dans du dichlorométhane (Schéma 14).

<sup>35</sup> Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501-2505

<sup>36</sup> a) Isobe, M. *J. Synth. Chem. Jpn.* **1994**, *52*, 968-979 b) Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, T. *Chem. Comm.* **1998**, 2665 c) Nishika, T.; Ishikawa, M.; Isobe, M. *Synlett.* **1999**, 123-125

<sup>37</sup> Dondoni, A.; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4475-4486



**Schéma 14**

Les dérivés galacto- et glucopyranose (Tableau 2) ont été obtenus après désilylation en présence d'hydroxyde de sodium avec une excellente sélectivité  $\alpha$  et des rendements variables.

Produits	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rendement
Galacto	H	OBn	H	OBn	87%
Glucos	OBn	H	H	OBn	60-90%

**Tableau 2**

Pour avoir accès à des analogues de glycopeptides naturels contenant un résidu 2-acétamido-2-déoxyglycosyle, ces mêmes auteurs se sont intéressés à l'application de cette synthèse sur des dérivés  $\alpha$  et  $\beta$  2-azido-2-déoxyglycosides, précurseurs bien connus des groupes acétamido (Tableau 3, rendements sur deux étapes après l'étape de désilylation).

Produits	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rendement
Galacto	H	OBn	H	N <sub>3</sub>	63%
Glucos	OBn	H	H	N <sub>3</sub>	43%
Manno	OBn	H	N <sub>3</sub>	H	35%

**Tableau 3**

Cette méthode ouvre un accès très intéressant aux résidus 2-acétamido-2-déoxyglycosyles avec des rendements corrects et permet l'obtention de nombreux synthons grâce à la fonctionnalisation variée qu'offre la triple liaison.

En 1998, Andrea Vasella et son équipe ont envisagé la préparation d'une nouvelle classe d'acides aminés  $\beta$ -glycosylé, en utilisant des sucres reliés par l'intermédiaire d'une triple liaison à des acides aminés aromatiques (Schéma 15).<sup>38</sup>

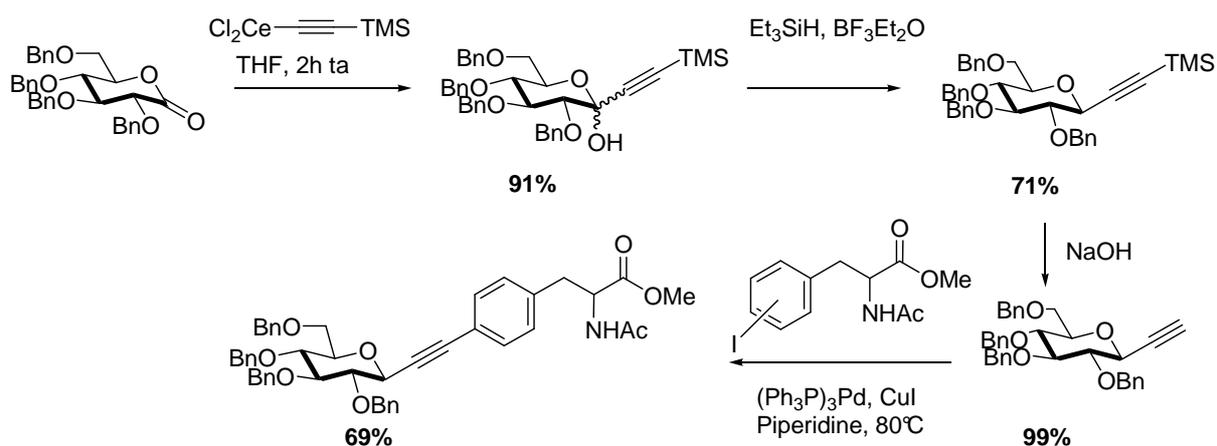
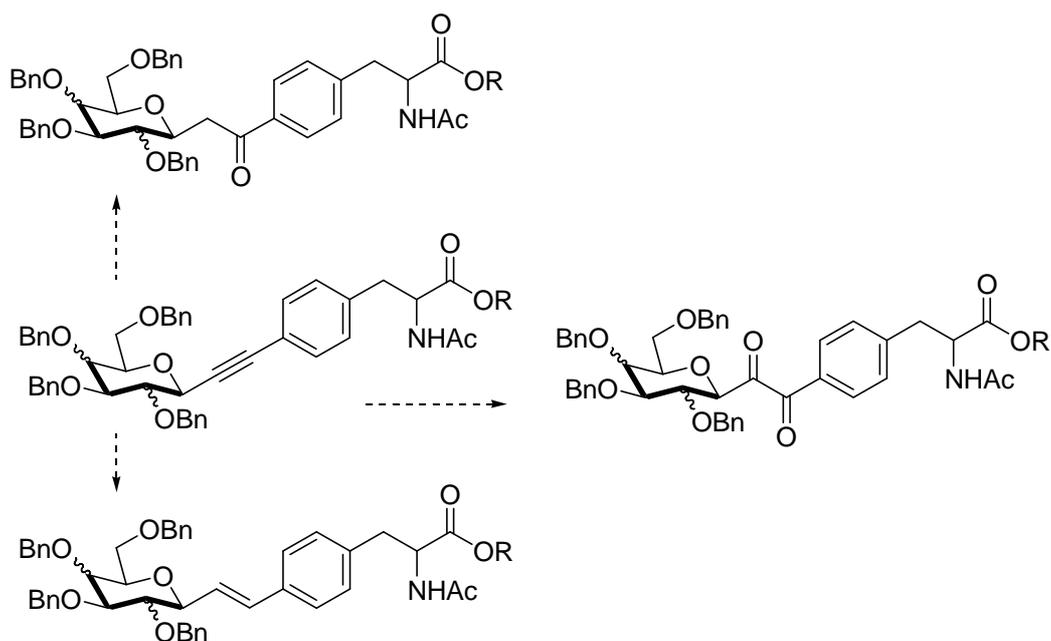


Schéma 15

Le  $\beta$ -C-glycoside alcynylé est obtenu en deux étapes, à partir de la gluconolactone benzylée. La première étape est l'addition de l'acétylénure de cérium sur la lactone, puis la seconde étape est la réduction de l'hémiacétal. Enfin, un couplage de type Sonogashira entre l'acétylène C-glycosylé et le dérivé phénylalanine iodé permet d'obtenir le produit avec un rendement de 69%.

Ce type de molécules possède de nombreuses caractéristiques contribuant à résoudre les problèmes associés aux *N*- ou *O*-glycopeptides. En effet, ces alcynglycosides devraient être tolérants aux conditions acides et basiques normalement utilisées pour la synthèse des glycopeptides, et le lien sucre-aminoacide devrait être métaboliquement stable. Le pont acétylénique entre le sucre et l'aminoacide est moins polaire que les liens éther ou amide des *O*- ou *N*-glycopeptides et devrait donc améliorer les propriétés de transport membranaire. Enfin, le lien acétylénique peut être fonctionnalisé de plusieurs manières (Schéma 16) (hydrogénation, oxydation...) et offrir une famille de molécules intéressantes.

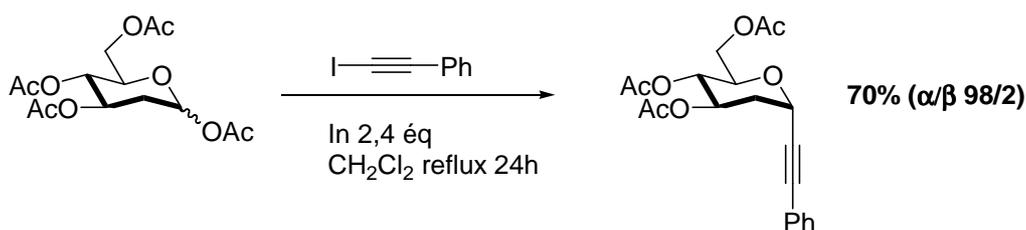
<sup>38</sup> Lowary, T. ; Meldal, M. ; Helmboldt, A. ; Vasella, A.; Bock, K. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9657-9668



**Schéma 16**

En 2002, *Jacques Augé et son équipe* ont montré que les iodoalcynes pouvaient s'additionner sur des fonctions carbonyles en présence d'une quantité stœchiométrique d'indium métallique pour donner l'alcool propargylique correspondant.<sup>39</sup> Comme les espèces organo-indium sont tolérantes vis-à-vis des groupements esters, cette réaction a pu être appliquée à la chimie des sucres, en utilisant des groupements protecteurs acétates.

En 2008, *Jacques Augé* a publié une méthode d'alcynylation via l'indium métallique sur le 2-déoxyglucose peracétylé avec l'iodophénylacétylène (Schéma 17).<sup>40</sup>



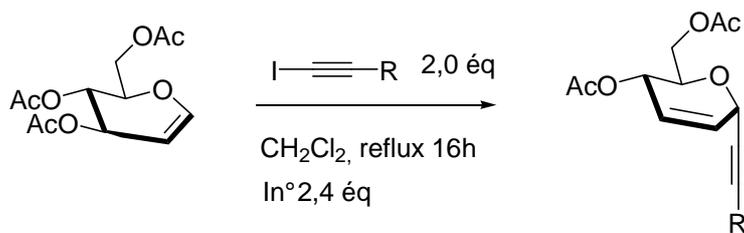
**Schéma 17**

Cette méthode a également été appliquée par cette même équipe à des dérivés furanosyles ou encore à des glycals (Schéma 18).<sup>41</sup>

<sup>39</sup> Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Seghrouchni, L *Tetrahedron Lett.* **2002**, *42*, 5255

<sup>40</sup> Lubin-Germain, N.; Baltaze, J-P; Coste, A.; Hallonet, A.; Laureano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2008**, *5*, 725-728

<sup>41</sup> Lubin-Germain, N.; Hallonet, A.; Huguenot, F.; Palmier, S.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2007**, *18*, 3679-3682



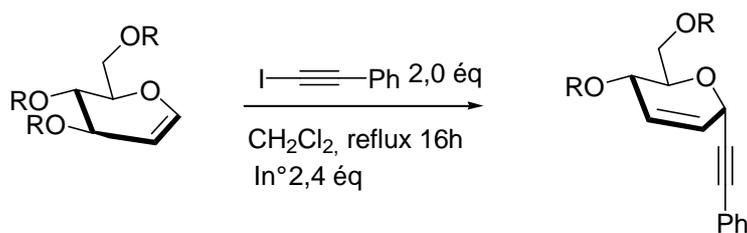
**Schéma 18**

Dans les conditions de transposition de Barbier, différents produits ont été synthétisés à partir du D-glucal peracétylé avec différents alcynes iodés, en présence d'indium métallique (Tableau 4).

Entrée	R	Conditions	Rdt ( $\alpha/\beta$ )
1	Ph	4h reflux	79 (90/10)
2	CH <sub>2</sub> OAc	7h reflux	54 (88/12)
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	18h reflux	48 (95/5)
4	SiMe <sub>3</sub>	24h reflux	82 (85/15)
5	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	6h ta	64 (92/8)

**Tableau 4**

D'autre part, une étude sur les groupements protecteurs du glucal a également été réalisée avec l'iodophénylacétylène en présence d'indium métallique (Schéma 19, Tableau 5).



**Schéma 19**

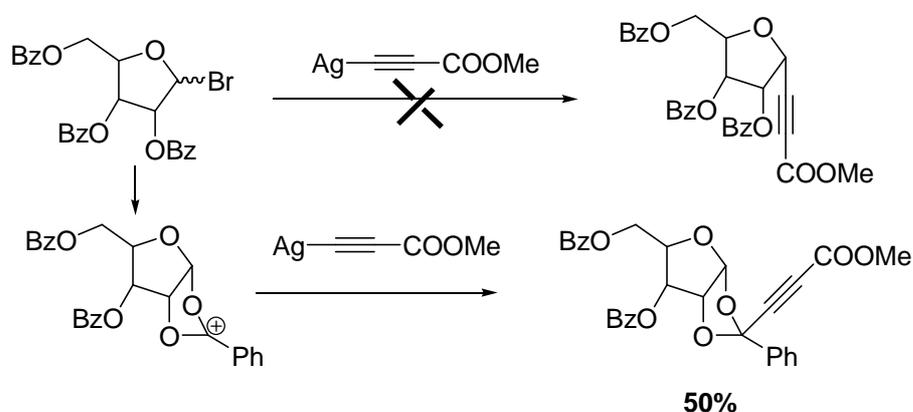
Sucre	Temps	Sélectivité $\alpha/\beta$	Rendement
Tri-O-acétyl-D-galactal	16h	83/17	95%
Tri-O-pivaloyl-D-glucal	24h	85/15	93%
Tri-O-benzyl-D-glucal	2j	95/5	67%

**Tableau 5**

La méthode d'alcynylation via l'indium métallique donne donc de bons résultats sur des composés glucal, galactal ou encore 2-déoxyglucose et présente l'avantage d'une très bonne stéréosélectivité  $\alpha$ .

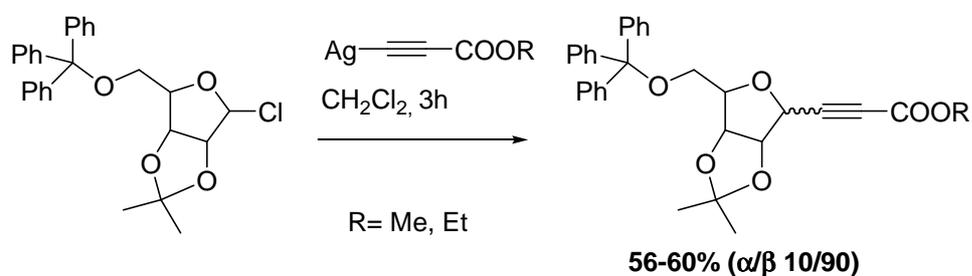
Une autre méthode d'alcynylation utilisant un acétylénure d'argent est également connue depuis de nombreuses années.

En 1974, *John G. Moffat et son équipe* ont notamment étudié la condensation du bromure de 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyle avec un dérivé acétylénure d'argent (Schéma 20).<sup>42</sup> Ils ont montré que le produit obtenu était issu d'une participation du groupement protecteur du benzoyle en C-2, donnant accès à un produit secondaire.



**Schéma 20**

En 1975, deux équipes ont su s'affranchir de cette participation en modifiant les groupements protecteurs du dérivé ribofuranosyle. *J. Grant Buchanan et son équipe*<sup>43</sup> (ou encore *Jack J. Fox*<sup>44</sup>) ont synthétisé l' $\alpha$ -C-alcynylribofuranoside dans l'optique d'étudier les cycloadditions 1,3 dipolaires par condensation du chlorure de ribofuranosyle avec un acétylure d'argent (Schéma 21).



**Schéma 21**

<sup>42</sup> Albrecht, H. P.; Repke, D. B.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *15*, 2176-21782

<sup>43</sup> Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Power, J. M.; Williams, G. C. *Chem. Comm.* **1975**, 501-502

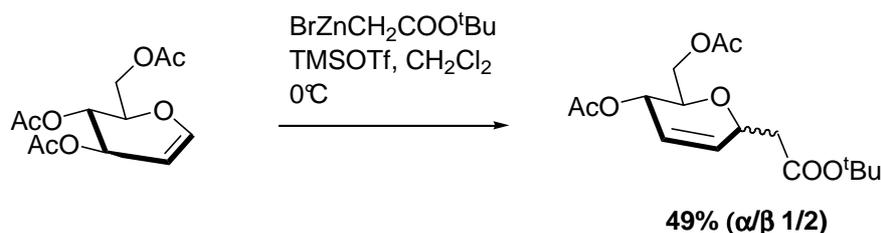
<sup>44</sup> De Las Heras, F. G.; Tam, S. Y.-K.; Klein, R. S.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 85-90

C'est en protégeant le chlorure de ribofuranosyle avec un groupement isopropylidène que cette équipe a pu étudier les conditions de la réaction d'alcynylation, en contournant la formation de l'acétal cyclique. Cette méthode d'alcynylation à l'argent donne accès à des  $\beta$ -ribofuranosides avec des rendements moyens et des conditions de réaction exigeantes.

En 2007, *Patrick Pale et son équipe* recensent dans une revue les nombreuses applications des acétylénures d'argent, de leur addition sur des composés carbonylés à leur alkylation (cf Schéma 21).<sup>45</sup>

## 2.4 Réaction de Réformatsky

En 1993, *Fulvia Orsini et Francesca Pelizzoni* ont étudié la réaction de Réformatsky sur différents glucals acétylés avec un bromure de carbonylméthylzinc en présence d'un catalyseur acide de Lewis (Schéma 22).<sup>46</sup> Leur choix s'est tourné vers les glucals en raison de leur stabilité, leur accès facile et leur caractère cristallin.



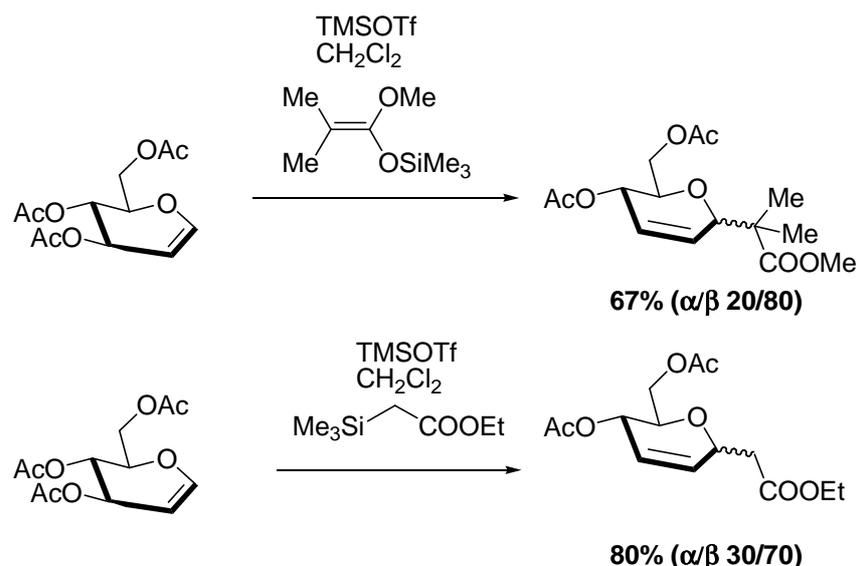
La réaction se produit toujours sur le carbone anomérique du glucal et ne présente aucune stéréospécificité du fait de la formation d'un intermédiaire oxacarbénium. Cette réaction conduite dans des conditions douces, permet donc la formation régiosélective en une étape de C-glycosides, qui peuvent être fonctionnalisés par la suite.

En 1996, *René Csuk et son équipe* se proposent d'utiliser des acétals de cétènes et des esters triméthylsilylés comme équivalents synthétiques du réactif de Réformatsky, permettant l'élongation de chaîne carbonée dans des conditions douces.<sup>47</sup> Leurs travaux présentent la réactivité et la sélectivité de tels réactifs sur différents glycols (Schéma 23).

<sup>45</sup> Halbes-Letinois, U.; Weibel, J-M.; Pale, P. *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 759-769

<sup>46</sup> Orsini, F.; Pelizzoni, F. *Carbohydr. Res.* **1993**, *243*, 183-189

<sup>47</sup> Csuk, R.; Schaade, M.; Krieger, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6397-6408



En comparant cette méthode avec la précédente, il faut noter que l'utilisation d'acétals de cétones et d'esters triméthylsilylés permet une augmentation du rendement de la réaction par rapport à l'utilisation du bromure de carbonylméthylzinc (cf Schéma 22). Une stéréosélectivité en faveur de l'anomère  $\beta$  est observée dans les deux cas.

De nombreuses méthodes donnant accès à des C-glycosides sont décrites dans la littérature. Cependant, la formation stéréosélective d' $\alpha$ -C-glycosides est plus difficile. Nous allons étudier d'une part la méthode de Réformatsky, permettant un accès rapide à des C-glycosides avec des rendements corrects, d'autre part la méthode d'alcynylation via l'indium métallique développée au laboratoire, permettant la synthèse de C-glycosides de manière stéréosélective.

### 3. Résultats et Discussion

Notre objectif est la synthèse d'une bibliothèque d'acides aminés C-glycosylés dans le but d'étudier l'influence de leur introduction dans le peptide *CSF114* d'une part et d'analyser l'activité biologique de tels composés en les introduisant au sein d'une structure immunogène synthétique, comme le MAG, d'autre part. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés à la formation de liaison C-C en position anomérique d'un sucre selon différentes stratégies: la réaction de Réformatsky, la réaction d'alcynylation via l'indium métallique et une réaction d'allylation.<sup>48</sup> Cette partie s'articule donc autour de trois approches différentes.

<sup>48</sup> Gaurat, O.; Xie, J.; Valéry, J.-M. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 645-656

➤ Réaction de Réformatsky

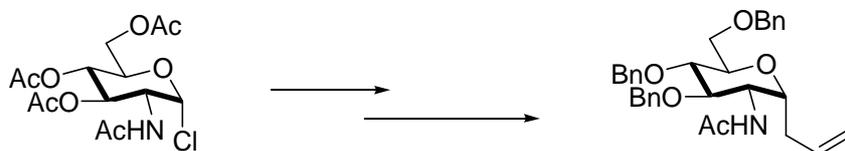
La réaction de *Sergey Nikolaevich Réformatsky* est étudiée entre un glucal protégé et un dérivé organozincique en présence d'un catalyseur acide de Lewis (cf Schéma 22). Cette étape permet la synthèse d'un C-glycoside de manière simple et rapide.

➤ Alcynylation via l'indium métallique

Cette réaction utilise une méthode de couplage à l'indium entre un sucre activé et un alcyne iodé fonctionnalisé (cf Schéma 18). Cette méthode, développée au laboratoire, permet d'accéder à des C-alcynylglycosides avec de bons rendements et une très bonne stéréosélectivité  $\alpha$ . Nous nous proposons ici de faire une étude méthodologique sur la série D-glucose.

➤ Allylation

Cette stratégie développée dans la littérature, permet la synthèse stéréosélective d'un  $\alpha$ -C-allylglycoside à partir du chlorure du 2-acétamido-glucopyranosyle (Schéma 24).



**Schéma 24**

Nos collaborations avec le professeur *Anne-Marie Papini* nous ont amenés à porter un intérêt tout particulier à la synthèse d'un analogue C-glycosylé de l'antigène Tn. Pour cela nous sommes intéressés aux réactions d'alkylations diastéréosélectives entre un énolate et un dérivé sucre iodoéthyle.

Dans cet objectif de travail, les C-glycosides synthétisés par les différentes méthodes énoncées précédemment seront fonctionnalisés en leur homologue iodoéthyle afin d'obtenir, dans une seconde étape, des aminoacides différemment glycosylés.

➤ Alkylation diastéréosélective

Enfin, dans une dernière partie, nous présenterons deux stratégies de couplages diastéréosélectifs, celui de *Ernest G. Nolen*<sup>49</sup> et celui de *Belokon*,<sup>63</sup> appliquées à des C-iodoéthylglycosides.

Pour obtenir l'analogue C-glycosylé de l'antigène Tn, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la réaction de couplage sur le dérivé 2-déoxy-2-acétamido-glucopyranosyle (Schéma 25).

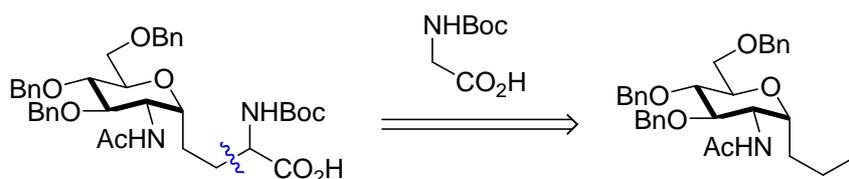


Schéma 25

### 3.1 Synthèse de C-glycosides par la réaction de Réformatsky

Dans un premier temps, nous avons travaillé sur le tri-*O*-acétyl-D-glucal, pour appliquer ensuite les conditions opératoires à d'autres sucres comme le glucose, ou encore le mannose. Dans cette optique des donneurs de glycosyles activés ont été préparés.

#### 3.1.1 Préparations des donneurs de glycosides

➤ Préparation du 1-acétyl-2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose

La première étape est la benzylation de l' $\alpha$ -D-méthylglucopyranoside commercial, dans du DMF, en présence d'hydrure de sodium et de bromure de benzyle.<sup>50</sup> Le méthylglucopyranoside benzylé **1** est obtenu de manière quantitative. Cette synthèse est applicable à grande échelle puisque jusqu'à 30 grammes de produit ont pu être obtenus avec un rendement quantitatif (Schéma 26). La seconde étape est la déprotection sélective du groupement méthoxy du glucopyranose perbenzylé **1**, dans un mélange acide acétique-acide sulfurique à 90°C. Cette réaction est lente mais permet d'obtenir l'hydroxy glucopyranose benzylé **2** avec un rendement de 70% (Schéma 26).<sup>51</sup> Enfin, l'étape d'acétylation de l'hydroxy

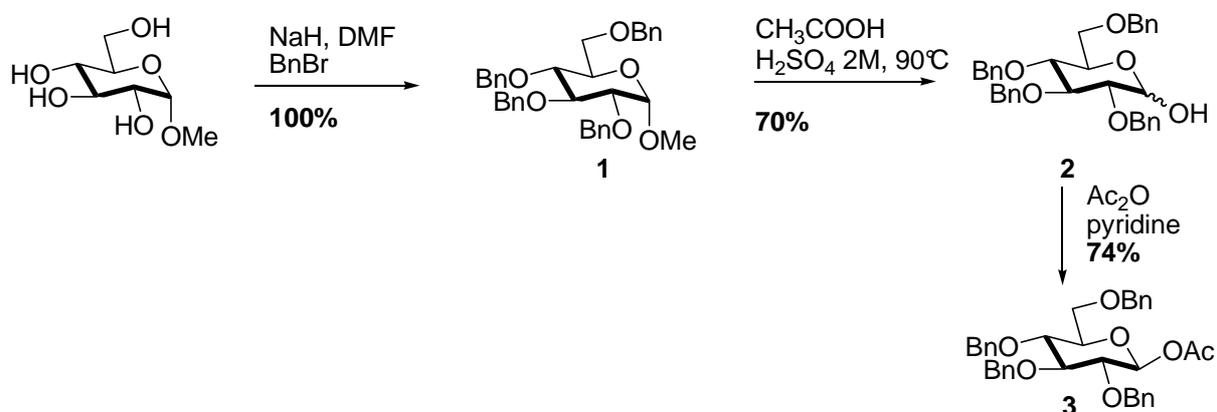
<sup>49</sup> Nolen, E. G.; Watts, M. M.; Fowler, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3963-3965

<sup>63</sup> Collet, S.; Bauchat, P.; Danion-Bougot, R.; Danion, D. *Tetrahedron Asym.* **1998**, 2121-2131

<sup>50</sup> a) Voiland, A.; Michel, G. *Carbohydr. Res.* **1985**, *141*, 285 b) Lourenço, E. V.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2073-2078

<sup>51</sup> a) Hardick, D. J.; Hutchinson, D. W.; Trew, S. J.; Wellington, E. M. H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6285 b) J. Brenstrum, T. J.; Brimble, M. A. *Arkivoc* **2001**, *7*, 37-48

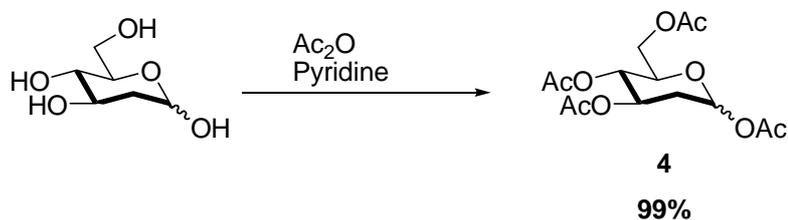
glucopyranose benzylé **2** dans de l'anhydride acétique et de la pyridine, permet d'obtenir le glucopyranose **3** avec un rendement de 74%.<sup>40,27</sup>



*Schéma 26*

➤ **Préparation du 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranose (4)**

Le 2-déoxyglucopyranose acétylé **4** est obtenu à partir du 2-déoxyglucose dans de l'anhydride acétique et de la pyridine avec un rendement quantitatif (Schéma 27).<sup>40</sup>



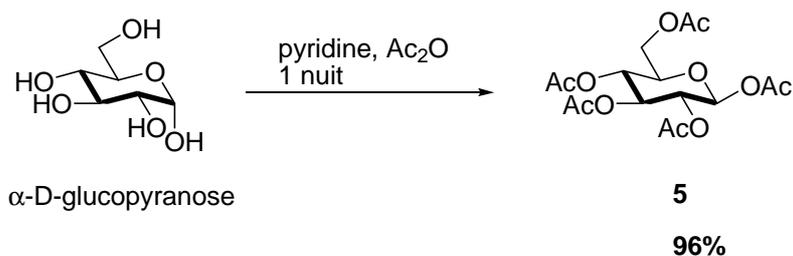
*Schéma 27*

➤ **Préparation du 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-β-D-glucopyranose (5)**

Le glucopyranose peracétylé **5** est facilement obtenu par acétylation de l'α-D-glucopyranose commercial dans de l'anhydride acétique et de la pyridine, avec un rendement de 96% et une anomérie β (Schéma 28).<sup>40</sup>

<sup>40</sup> Lubin-Germain, N.; Baltaze, J-P; Coste, A.; Hallonet, A.; Laureano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2008**, *5*, 725-728

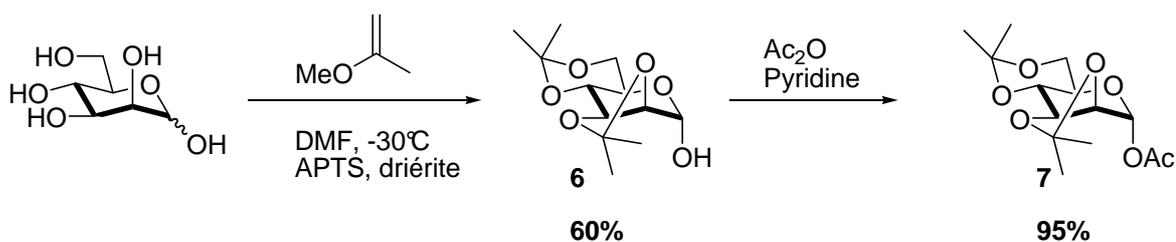
<sup>27</sup> Kulkarni, S. S.; Gervay-Hague, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5765-5768



**Schéma 28**

➤ **Préparation du 1-O-acétyl-2,3,4,6-diisopropylidène-D-mannose (7)**

Le diisopropylidène-D-mannopyranose **6** est obtenu à partir du D-mannose commercial avec du 2-méthoxypropène dans du DMF, en présence d'APTS et de drierite avec un rendement de 60% (Schéma 29).<sup>52</sup> Le *O*-acétyl-diisopropylidène-D-mannose **7** est obtenu par acétylation du diisopropylidène-mannopyranose **6** avec l'anhydride acétique et de la pyridine avec un rendement de 95%.



**Schéma 29**

Une fois synthétisés, les donneurs de glycosyles ont pu être utilisés dans les différentes réactions permettant la synthèse de *C*-glycosides.

### 3.1.2 Synthèse de *C*-glycosides par la réaction de Réformatsky

*a. Réaction de Réformatsky sur le tri-O-acétyl-D-glucal*

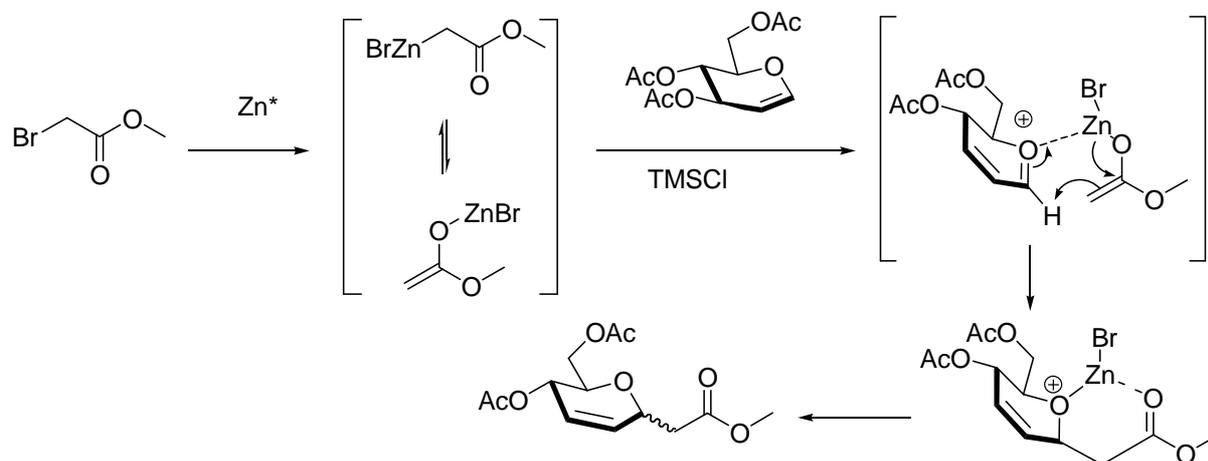
Au cours de la réaction de Réformatsky, une espèce organométallique, ici  $\text{BrZnCH}_2\text{COOMe}$ , réagit avec le glucal dans du dichlorométhane, en présence d'un acide de Lewis, pour conduire au *C*-glycoside *via* une transposition de type Ferrier.

Deux étapes interviennent. Tout d'abord l'espèce organométallique se forme par la réaction du zinc activé (par lavage avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% :  $\text{Zn}^*$ ) sur le

<sup>52</sup> Rajput, V. K.; Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5939-5941

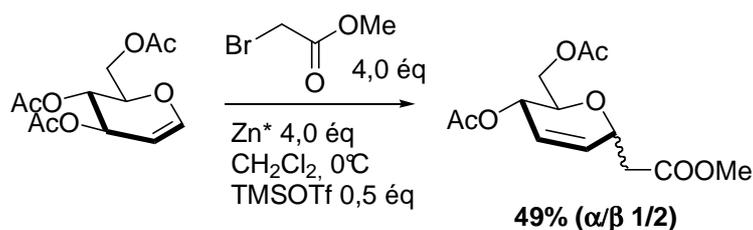
bromoacétate de méthyle dans du dichlorométhane à 55°C. Ensuite, l'addition du tri-*O*-acétyl-D-glucal et du TMSiCl permettent la formation du produit.

Le mécanisme envisagé est l'attaque nucléophile de l'organozincique sur l'intermédiaire oxacarbénium du glucal, favorisé par l'ajout de l'acide de Lewis (Schéma 30).



**Schéma 30**

Selon les conditions de *Fulvia Orsini et Francesca Pelizzoni* décrites en 1993,<sup>46</sup> le C-glycoside est obtenu à partir du tri-*O*-acétyl-D-glucal avec du bromoacétate de méthyle en présence de zinc et de TMSOTf avec un rendement de 49% ( $\alpha/\beta$  1/2) (Schéma 31).



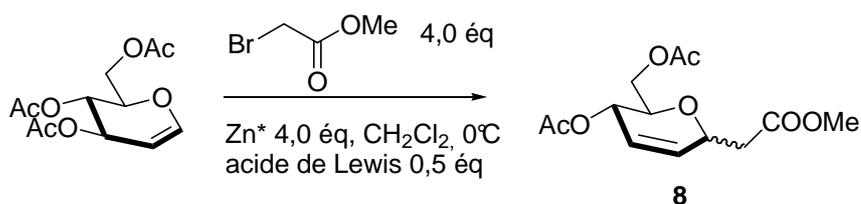
**Schéma 31**

Le rendement et la sélectivité que nous avons observés en réalisant cette même réaction sont très différents de ceux décrits. En effet, nous n'avons obtenu qu'un rendement de 26% (Schéma 32, Tableau 6). Une étude méthodologique a donc été réalisée pour améliorer ces résultats.

<sup>46</sup> Orsini, F.; Pelizzoni, F. *Carbohydr. Res.* **1993**, 243, 183-189

Dans un premier temps, le catalyseur acide de Lewis a été étudié, en utilisant les mêmes conditions que celles utilisées par *Fulvia Orsini et Francesca Pelizzoni*. Le caractère acide de Lewis du catalyseur, mais aussi l'aptitude nucléofuge du groupement en position anomérique, permettent la formation de l'intermédiaire oxcarbénium, nécessaire à l'attaque de l'organozincique.

Deux types d'acides de Lewis, les chlorures et les triflates, ont été utilisés (Schéma 32, Tableau 6).



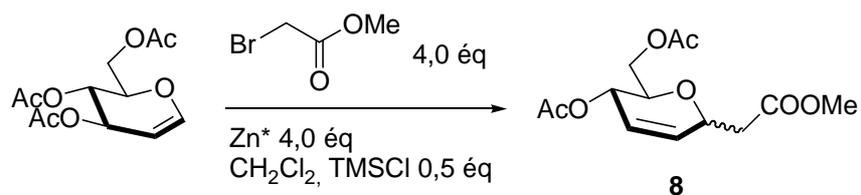
*Schéma 32*

Acide de Lewis	$\alpha$	$\beta$	Rdt
<b>InCl<sub>3</sub></b>	86	14	19%
ZnCl <sub>2</sub>	100	0	16%
<b>LiCl</b>	50	50	3%
<b>TMSCl</b>	-	-	0%
<b>In(OTf)<sub>3</sub></b>	-	-	0%
<b>Cu(OTf)<sub>2</sub></b>	-	-	0%
<b>Zn(OTf)<sub>2</sub></b>	-	-	0%
TMSOTf	40	60	26%

*Tableau 6*

Les résultats obtenus avec des catalyseurs chlorés montrent une stéréosélectivité très intéressante en faveur de l'anomère  $\alpha$ , mais les rendements restent très décevants.

Dans un second temps, la température du milieu réactionnel a été étudiée. Dans cette étude, les mêmes catalyseurs ont été utilisés et ont montré des résultats identiques à ceux décrits précédemment. Deux cas se distinguent toutefois. Alors que le TMSOTf a entraîné une dégradation du sucre à une température supérieure à 0°C, le TMSCl a apporté une amélioration considérable du résultat obtenu auparavant (Schéma 33, Tableau 7).



*Schéma 33*

Températures	$\alpha$	$\beta$	Rdt
0°C	-	-	0%
5°C	50	50	8%
50°C	60	40	55%

*Tableau 7*

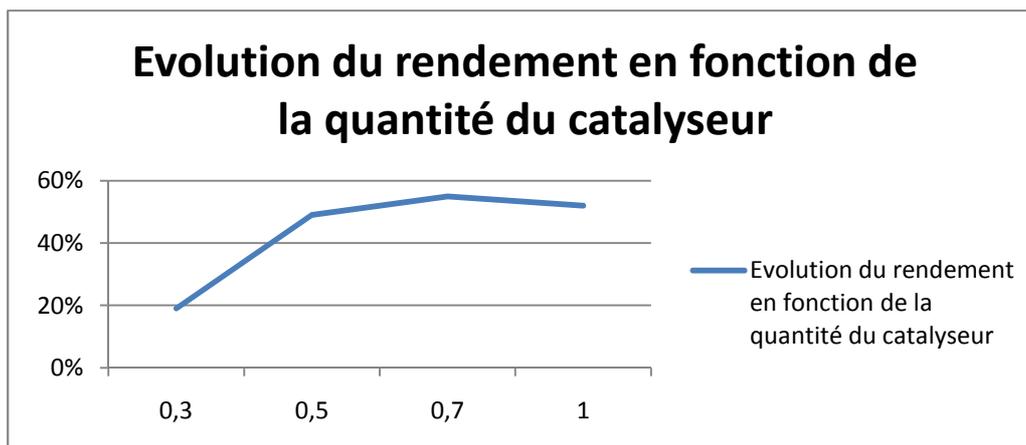
L'élévation de la température à 50°C a permis une augmentation considérable du rendement global de la réaction. Une augmentation supplémentaire de la température n'a pas d'influence sur le rendement de la réaction. Au vu de ces résultats, nous avons décidé de continuer notre étude en utilisant le TMSCl.

Ensuite, la quantité de catalyseur a été étudiée avec du glucal peracétylé et du bromoacétate de méthyle en présence de zinc et de TMSCl dans du dichlorométhane à 50°C (Tableau 8).

Nb d'équivalence	$\alpha$	$\beta$	Rdt
0,3 éq	60	40	19%
0,5 éq	60	40	55%
0,7 éq	48	52	55%
1,0 éq	52	48	52%

*Tableau 8*

Les résultats montrent une augmentation du rendement puis un palier en fonction du nombre d'équivalent de TMSCl ajouté (Figure 9).



*Figure 9*

Le meilleur rendement est obtenu pour 0,7 équivalent de TMSCl et ne varie que faiblement au delà de cette quantité.

Enfin, la nature du solvant a été modifiée afin d'évaluer son influence sur la stéréosélectivité et sur le rendement de la réaction (Tableau 9). Les réactions ont été réalisées à 50°C avec du glucal acétylé, du bromoacétate de méthyle en présence de TMSCl (cf Schéma 33).

Solvants	$\alpha$	$\beta$	Rdt
THF	-	-	0%
Toluène	-	-	0%
<b>Ether</b>	<b>49</b>	<b>51</b>	<b>25%</b>
Acétate d'éthyle	-	-	0%
DMF	-	-	0%
1,2-dichloroéthane	-	-	0%
1,1,2,2-tétrachloroéthane	-	-	0%
Tétrachloroéthylène	-	-	0%
<b>Dichlorométhane</b>	<b>60</b>	<b>40</b>	<b>55%</b>

*Tableau 9*

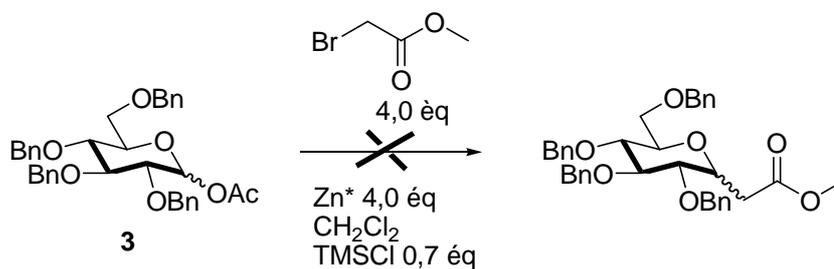
L'étude méthodologique des conditions opératoires de la réaction entre le glucal peracétylé et le bromoacétate de méthyle nous a permis d'obtenir un C-glycoside avec un

rendement de 55% et une stéréosélectivité  $\alpha/\beta$  60/40. Toutefois, la stéréosélectivité du produit est peu reproductible avec un rapport  $\alpha/\beta$  variant de 50-50 à 70-30.

Afin de généraliser les conditions mises au point, nous les avons appliquées au glucopyranose benzylé **3**.

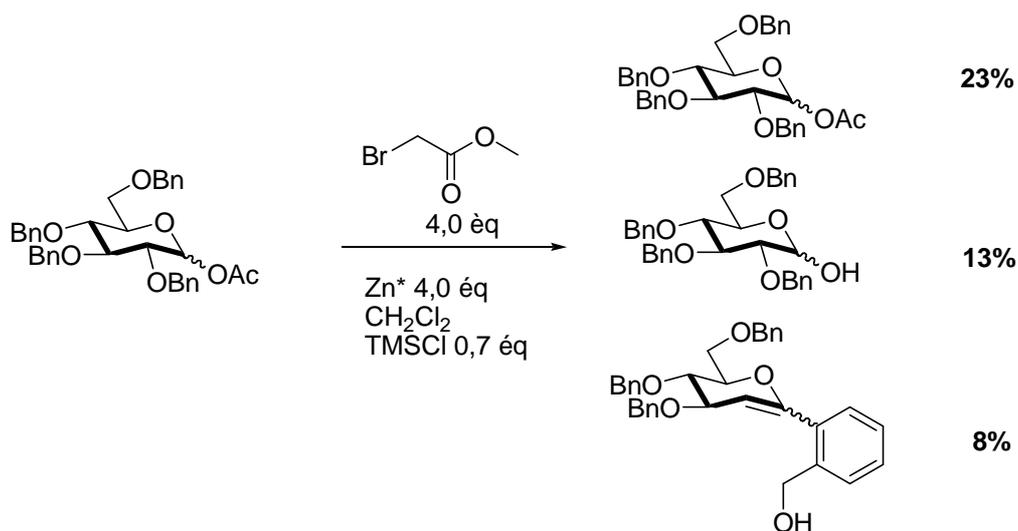
*b. Réaction de Réformatsky sur le 1-acétyl-tri-O-benzyl-D-glucopyranose*

La réaction de Réformatsky a été réalisée sur le composé **3** en utilisant les conditions précédentes (Schéma 34).



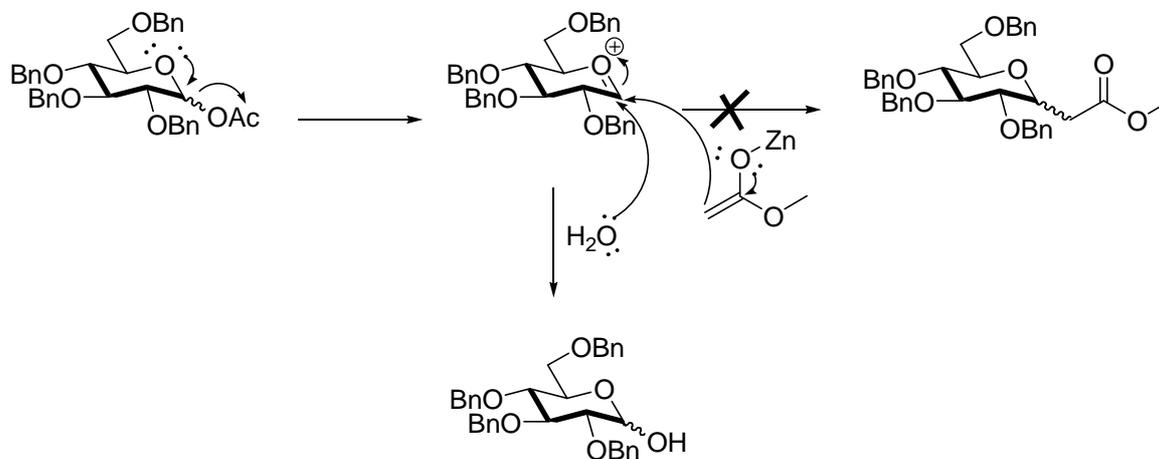
**Schéma 34**

Après le traitement du mélange réactionnel et la purification du résidu brut par chromatographie sur gel de silice, trois produits ont pu être isolés (Schéma 35).



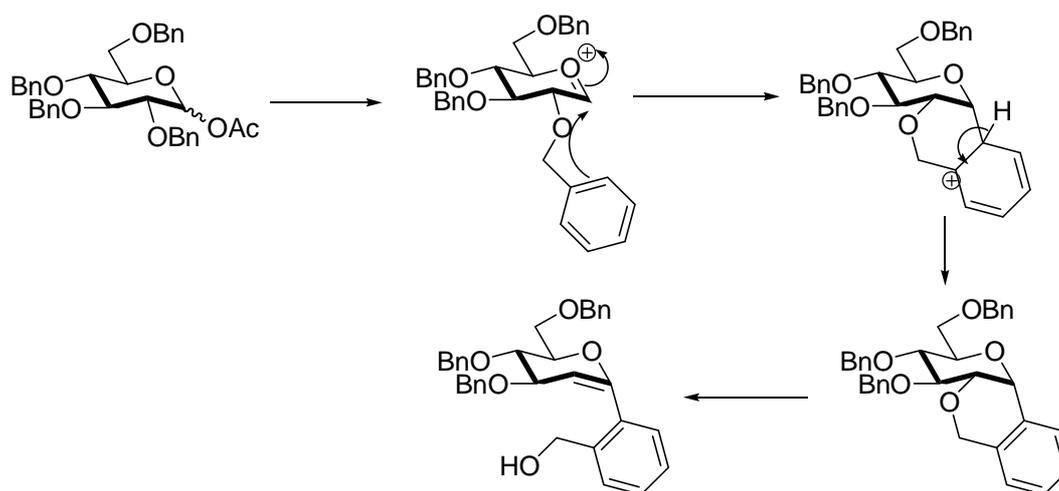
**Schéma 35**

Le produit de départ est récupéré de manière majoritaire et les deux autres produits formés attestent de la formation de l'oxacarbénium. A partir de cet intermédiaire, une réaction d'hydrolyse permet d'expliquer la formation du glycopyranose déacétylé en C-1 (Schéma 36).



**Schéma 36**

Une réaction de substitution électrophile aromatique intramoléculaire du benzyle en C-2 du sucre permet d'expliquer la formation de l'autre composé obtenu (Schéma 37). La participation de ce groupement a également été observée lors du travail d'alcynylation via l'indium métallique de l'équipe du Professeur Jacques Augé.<sup>40,41</sup>



**Schéma 37**

<sup>40</sup> Lubin-Germain, N.; Baltaze, J-P; Coste, A.; Hallonet, A.; Laureano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2008**, *5*, 725-728

<sup>41</sup> Lubin-Germain, N.; Hallonet, A.; Huguenot, F.; Palmier, S.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2007**, *18*, 3679-3682

Les deux produits alors obtenus nous permettent d'émettre l'hypothèse que l'espèce organométallique n'est pas assez réactive. En effet, malgré la réactivité de l'espèce oxacarbénium formée, la réaction d'hydrolyse et de participation du groupement protecteur semble être plus rapide que l'attaque de l'espèce organométallique.

Pour éviter toute réaction de participation du groupement protecteur en C-2 du sucre, nous avons choisi de travailler sur la série 2-déoxyglucose.

c. *Réaction de Réformatsky sur le 2-déoxy-3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucose*

Dans les conditions de Réformatsky mises au point précédemment, le C-glycoside **9** a pu être synthétisé à partir du 2-déoxyglucose peracétylé **4** avec un rendement non optimisé de 14% (Schéma 38).

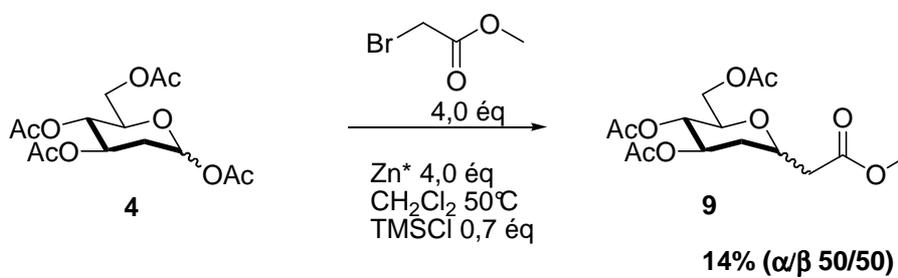


Schéma 38

La purification du brut réactionnel est particulièrement laborieuse, et de nombreux produits secondaires que nous n'avons pas réussi à déterminer ont été obtenus. Malgré la réactivité connue des dérivés du 2-déoxyglucopyranose, le rendement reste très inférieur à nos attentes, et nous montre avec évidence que le dérivé organozincique utilisé n'est pas suffisamment réactif pour s'additionner sur l'intermédiaire oxacarbénium, permettant l'accès à des C-glycosides avec de bons rendements.

Selon cette méthode, deux molécules seulement ont pu être synthétisées avec des rendements moyens à faibles. Une étude complémentaire sur les conditions opératoires, en particulier sur le choix du dérivé organométallique, serait intéressante et permettrait d'améliorer les résultats obtenus et de comprendre l'absence de réactivité de certains donneurs de glycosides.

### 3.2 Synthèse de C-glycosides par alcynylation

Dans cette partie, l'étape de formation de la liaison C-C consiste en une alcynylation d'un sucre en présence d'indium métallique avec un dérivé iodoalcyne. Cette réaction, bien connue au laboratoire sur le glucal acétylé, permet d'obtenir le produit de couplage avec de bons rendements et une très bonne stéréosélectivité  $\alpha$ . Cependant, jusqu'à présent, ces très bons résultats n'étaient que peu exploités du fait de la nécessité de fonctionnalisation de la double liaison. Dans l'optique de la création d'une bibliothèque de C-glycosides, une partie de mon travail s'est tournée vers la généralisation de cette méthode d'alcynylation médiée à l'indium sur différents sucres protégés.

L'indium, métal mou de couleur argentée et semi-précieux, a été découvert en 1863 par les allemands *Ferdinand Reich* et *Theodor Richter* par extraction de la sphalérite, un minerai sulfuré de zinc. C'est le soixante-quatrième élément constituant l'écorce terrestre. Il ne se rencontre pas à l'état pur, mais dans les minéraux de zinc, de cuivre, d'étain et de plomb à partir desquels il est obtenu à la suite d'extractions répétées. Dans son spectre, il donne une raie indigo d'où il tire son nom ; le mot *indigo* vient du grec *indikum* qui signifie *substance indienne*. Sa production mondiale s'élève à 230 tonnes par an.

L'indium de numéro atomique 49, a une masse atomique de 114,82 g/mol, un point de fusion de 156,6°C, un point d'ébullition de 2080°C et une densité de 7,31 à 20°C. A l'état naturel, il existe sous forme d'un mélange de deux isotopes :

4,28% d'indium 113

95,72% d'indium 115

Dans la chimie organique, l'indium<sup>53</sup> est utilisé sous différents degré d'oxydation : indium 0, indium I, indium III.

L'**indium 0** est capable de réduire de nombreuses fonctions chimiques, en raison de son faible potentiel d'ionisation. Il est essentiellement connu pour les réactions d'allylation, notamment en phase aqueuse.<sup>54</sup> Il permet également d'autres réactions, comme la réaction de Réformatsky,<sup>55</sup> de cyclopropanation<sup>56</sup> et de propargylation.<sup>57</sup>

---

<sup>53</sup> Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, *Synthesis* **2007**, 12, 1739-1764

<sup>54</sup> Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11149-11176

<sup>55</sup> Araki, S.; Katamura, N.; Kawasaki, K. I.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 499-500

<sup>56</sup> Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1286-1287

<sup>57</sup> Isaac, M. B.; Chan, T. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1003-1004

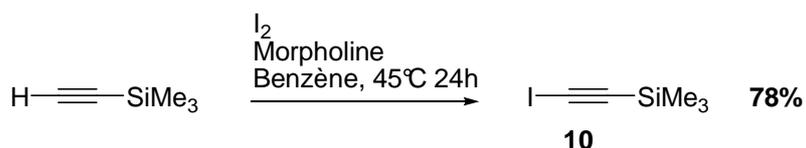
L'**indium I** permet d'effectuer, comme l'indium 0, des réactions d'allylation et de Réformatsky. En présence d'agents oxydants, il s'oxyde en indium II qui évolue rapidement en une espèce indium III stable.

L'**indium III** est souvent utilisé comme acide de Lewis, tolérant à l'eau, dans les réactions d'allylation, les additions conjuguées ou les cycloadditions et les réactions type aldol. D'autre part, les sels d'indium III peuvent également être utilisés avec les liquides ioniques. Enfin, ils peuvent être utilisés, dans certains cas, comme base de Brönsted.

### 3.2.1 Préparation de l'alcyne

#### ➤ L'iodotriméthylsilylacétylène

L'iodotriméthylsilylacétylène **10** est préparé à partir du triméthylsilylacétylène commercial avec du diiode et de la morpholine dans du benzène avec un rendement de 78% (Schéma 39).



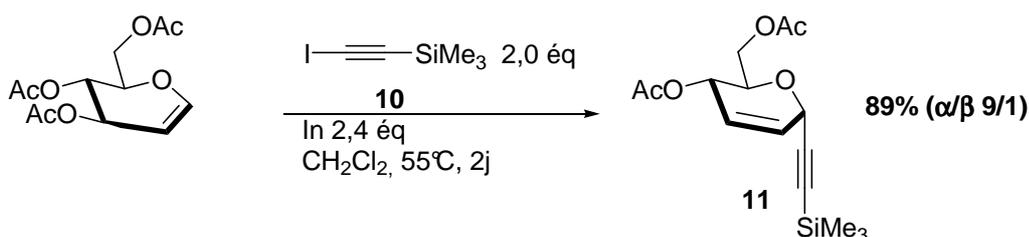
*Schéma 39*

### 3.2.2 Réaction de couplage via l'indium

#### a. Couplage via l'indium sur le tri-O-acétyl-D-glucal

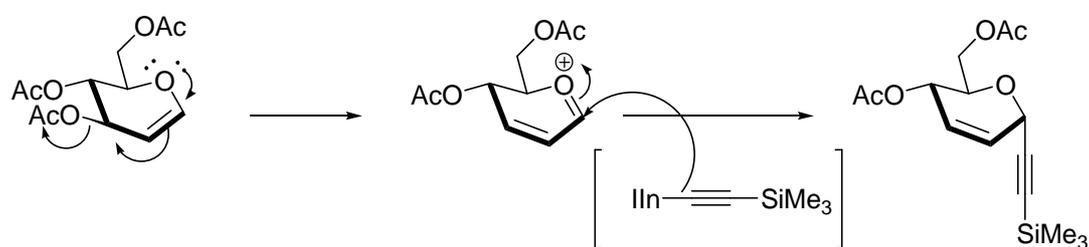
Dans un premier temps, l'indium métallique doit être activé par agitation mécanique, afin d'augmenter sa réactivité. Cela se fait par vive agitation du métal alternativement sous vide, puis sous argon. Une fois activé, le métal prend une teinte brillante.

Le C-alcynylglucal **11** est obtenu à partir du glucal peracétylé commercial par réaction avec l'iodotriméthylsilylacétylène **10** et de l'indium activé, dans du dichlorométhane à 55°C. Après 2 jours à 55°C le produit est obtenu avec un rendement de 89% et une stéréosélectivité  $\alpha/\beta$  9/1 (Schéma 40).



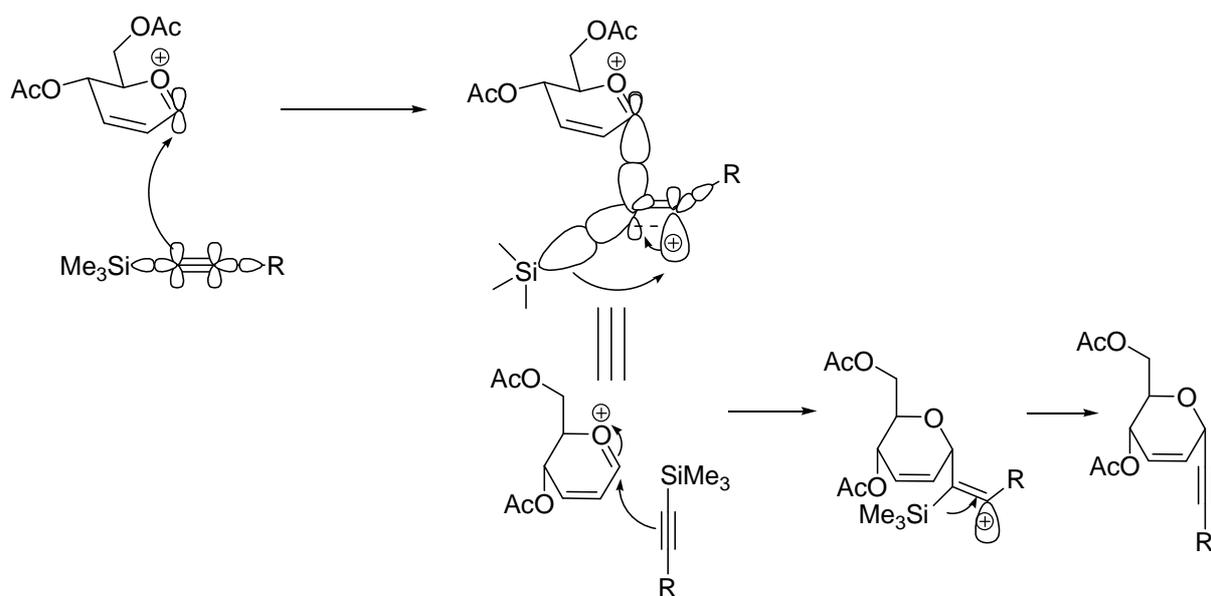
*Schéma 40*

Le mécanisme réactionnel est à ce jour peu connu, mais il semblerait qu'une espèce "organo-indium" se forme intermédiairement et réagisse avec le dérivé oxacarbénium du glucal par attaque nucléophile (Schéma 41).



**Schéma 41**

Des études sur le stéréocontrôle et sur la réactivité des C-alcynylglycosides menées par *Minoru Isobe et son équipe* ont confirmé ce mécanisme.<sup>58</sup> L'alcynylation *via* des alcynes silylés exigerait la présence d'un acide de Lewis, tel que SnCl<sub>4</sub>, conduisant à la formation de l'oxacarbénium auquel peut se coordiner l'alcyne sur la face  $\alpha$ . Ce contrôle stéréochimique pourrait largement être déterminé par la coordination entre deux orbitales  $\pi$ , c'est à dire l'oxacarbénium et le groupe acétylénique, alors que le contrôle stéréoélectronique permet à l'orbitale  $\alpha$ -pseudo-axiale de faire la liaison (Schéma 42).

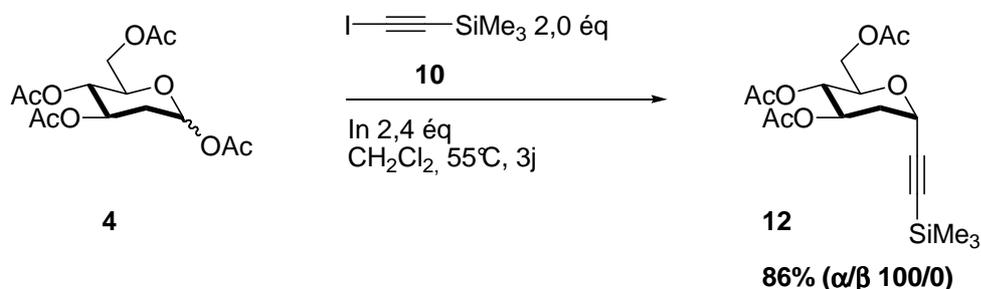


**Schéma 42**

<sup>58</sup> Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, S.; Nishikawa, T. *Chem. Commun.* **1998**, 2665-2676

b. *Couplage via l'indium sur le 2-déoxy-tétra-O-acétyl-D-glucopyranose*

Le C-alcynyl-2-déoxyglucose **12** est obtenu par réaction du 2-déoxyglucose peracétylé **4** avec l'iodotriméthylsilylacétylène **10** et de l'indium activé, dans du dichlorométhane à 55°C pendant 3 jours, avec un rendement de 86% et une stéréosélectivité  $\alpha$  (Schéma 43).<sup>40,41</sup>

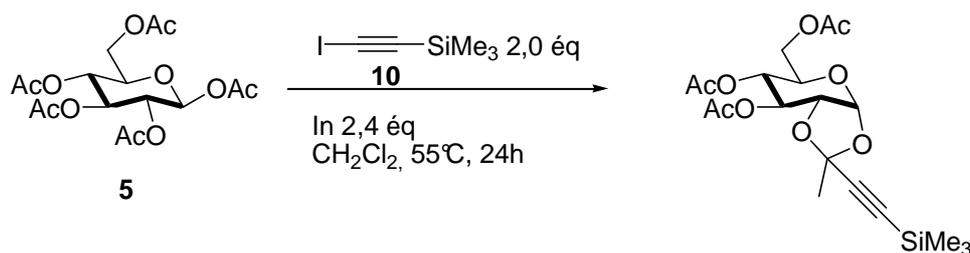


*Schéma 43*

La série 2-déoxyglucopyranose offre de bons résultats, mais ce composé offre peu de perspectives quant à une fonctionnalisation éventuelle en C-2 du sucre, dans l'optique d'accéder à des composés naturels, comme l'analogue C-glycosylé de l'antigène Tn.

c. *Couplage via l'indium sur le 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-D-glucopyranose*

La réaction de couplage via l'indium sur le glucose peracétylé **5** ne permet pas la formation du produit attendu. Le produit observé est celui issu de l'assistance anchimérique du groupement acétate en position C-2 (Schéma 44).

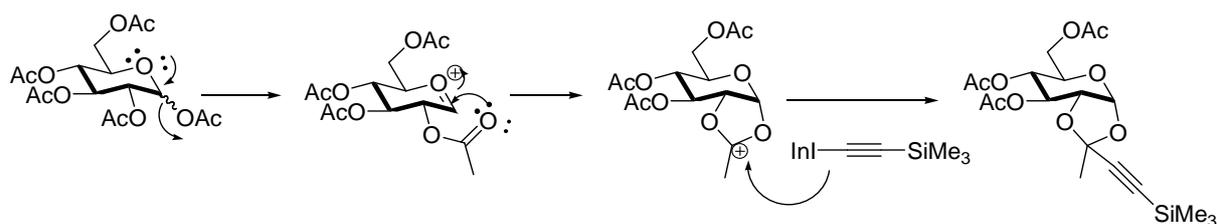


*Schéma 44*

Ce résultat a déjà été observé dans l'équipe dans les mêmes conditions mais avec l'iodure de phénylacétylène.<sup>40</sup> L'addition de l'espèce organométallique se fait donc sur le carbocation tertiaire issu de l'assistance de l'acétate en C-2 (Schéma 45).

<sup>40</sup> Lubin-Germain, N.; Baltaze, J-P; Coste, A.; Hallonet, A.; Laureano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2008**, *5*, 725-728

<sup>41</sup> Lubin-Germain, N.; Hallonet, A.; Huguenot, F.; Palmier, S.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2007**, *18*, 3679-3682

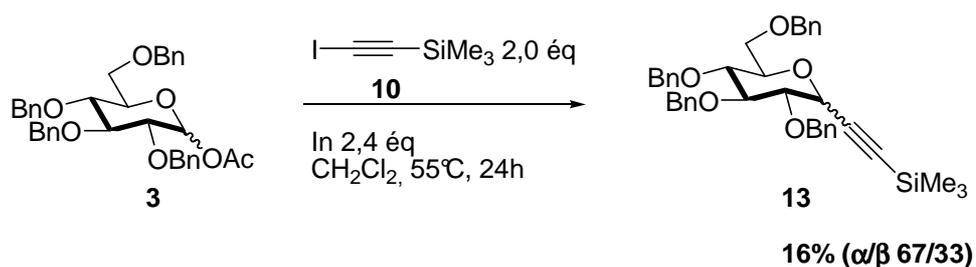


**Schéma 45**

Afin d'éviter cette assistance observée, les groupements protecteurs ont été modifiés.

*d. Couplage via l'indium sur le 1-O-acétyl-2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranose*

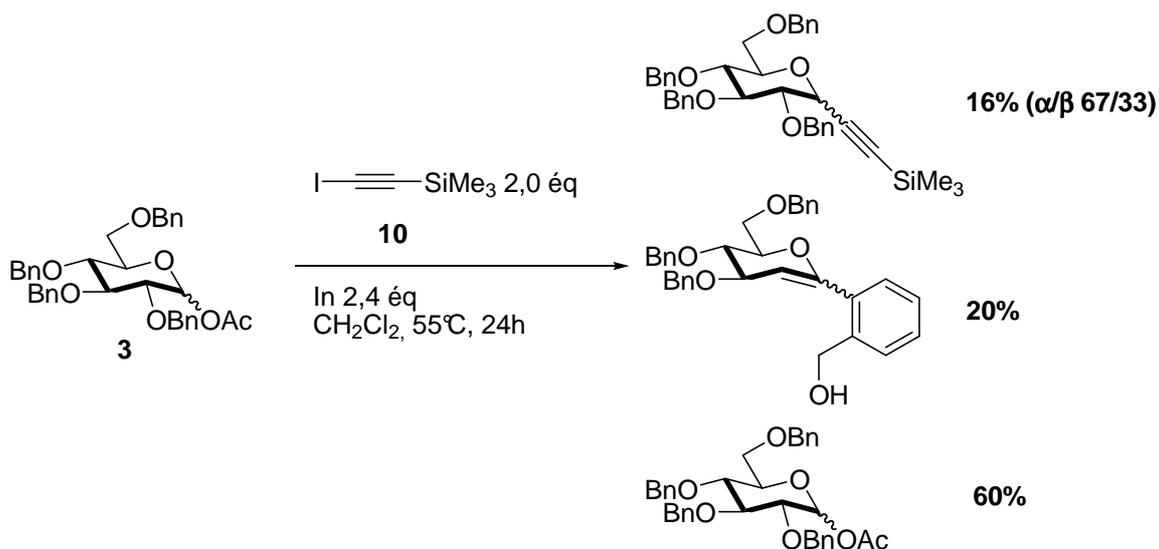
Le C-alcynylglucose **13** est obtenu à partir du 1-O-acétyl-glucose perbenzylé **3** avec l'iodotriméthylsilylacétylène **10** et de l'indium activé, dans du dichlorométhane à 55°C pendant 24 heures, avec un rendement de 16% et une stéréosélectivité  $\alpha/\beta$  67/33 (Schéma 46).



**Schéma 46**

Le faible rendement observé s'explique par la participation du groupement benzyle en C-2 du sucre, participation déjà observé dans un cas précédent lors de la réaction de Réformatsky sur ce même sucre **3** (cf Schéma 37). D'autre part, le réactif de départ est récupéré très majoritairement (Schéma 47).

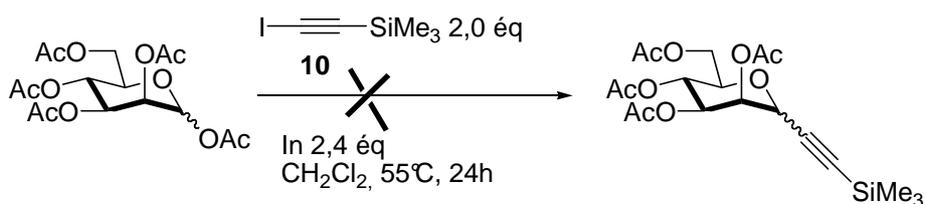
<sup>40</sup> Lubin-Geramain, N.; Baltaze, J-P; Coste, A.; Hallonet, A.; Laureano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2008**, *5*, 725-728



Afin de poursuivre notre étude sur la série pyranose, la réaction a été réalisée sur le mannopyranose peracétylé.

*e. Couplage via l'indium sur le mannopyranose peracétylé*

La réaction d'alcynylation via l'indium métallique a été étudiée à partir du mannopyranose peracétylé. Ce fut toutefois sans succès puisque le sucre de départ a été récupéré (Schéma 48).

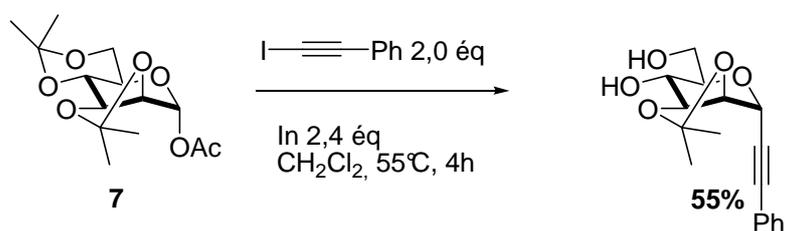


Face à ce manque de réactivité, il serait intéressant d'étudier ce type de réaction en utilisant du bromure d'indium I, plus réactif que le métal à l'état d'oxydation 0.

*f. Couplage via l'indium sur le 1-O-acétyl-2,3,4,6-di-isopropylidène-mannopyranose*

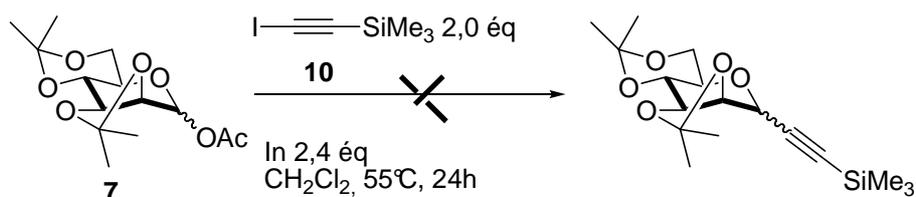
Il a été montré au laboratoire que la réaction entre le di-isopropylidène-mannopyranose **7** et l'iodophénylacétylène permettait d'obtenir le produit d'alcynylation  $\alpha$  ci-

dessous, avec un rendement de 55% (Schéma 49). Lors de cette réaction, c'est le produit déprotégé en C-4 et C-6 qui est obtenu.



**Schéma 49**

Ces résultats nous ont amenés à appliquer les mêmes conditions sur l'iodotriméthylsilylacétylène **10** (Schéma 50). Encore une fois, aucun produit de couplage n'est obtenu.



**Schéma 50**

Cette méthode d'alcynylation nous a permis d'obtenir différents C-glycosides avec des rendements variables. Une étude complémentaire utilisant de l'indium bromé, plus réactif que l'indium métallique, pourrait améliorer les résultats observés. Les résultats obtenus sur le glucal offrent la possibilité d'accéder, après une fonctionnalisation de la double liaison, à des composés intéressants.

### 3.3 Rappel bibliographique sur les alkylations stéréosélectives de glycines

Deux voies d'alkylations stéréosélectives de dérivés de glycine vont être présentées. Nous étudierons d'abord la copule au nickel de *Belokon* (en présentant quelques exemples de synthèses utilisant ce complexe), et ensuite nous nous pencherons sur la copule chirale de *Williams*.

### 3.3.1 Methode de Belokon

En 1985, *Yuri N. Belokon*<sup>59</sup> décrit la synthèse d'un complexe de Schiff au Ni(II) à partir de la (S)-2-[N-(N'-Benzylpropyl)amino]benzophenone (BPB) et d'acide aminé dans le méthanol en présence d'hydroxyde de potassium. Ce protocole permet la préparation du complexe en grande quantité, puisque plus d'un kilogramme a pu être synthétisé ainsi (Schéma 51). Cette réaction est généralisable à de nombreux acides aminés.

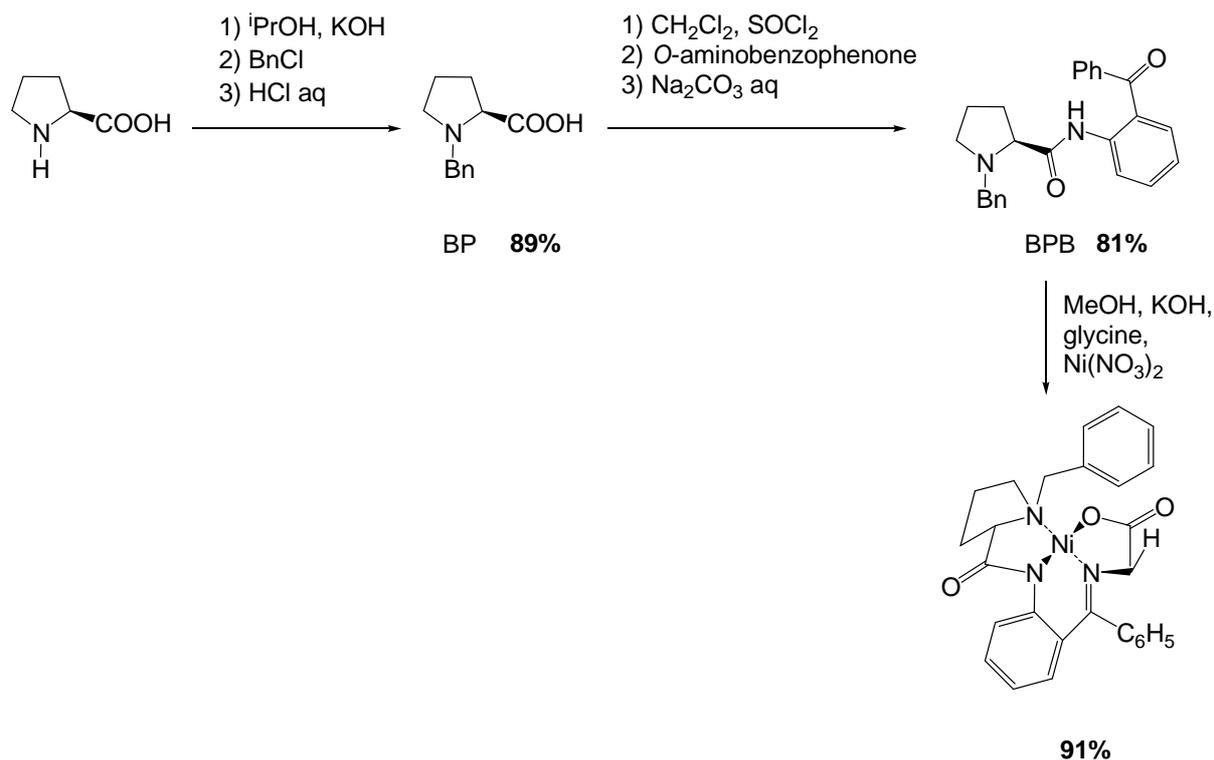


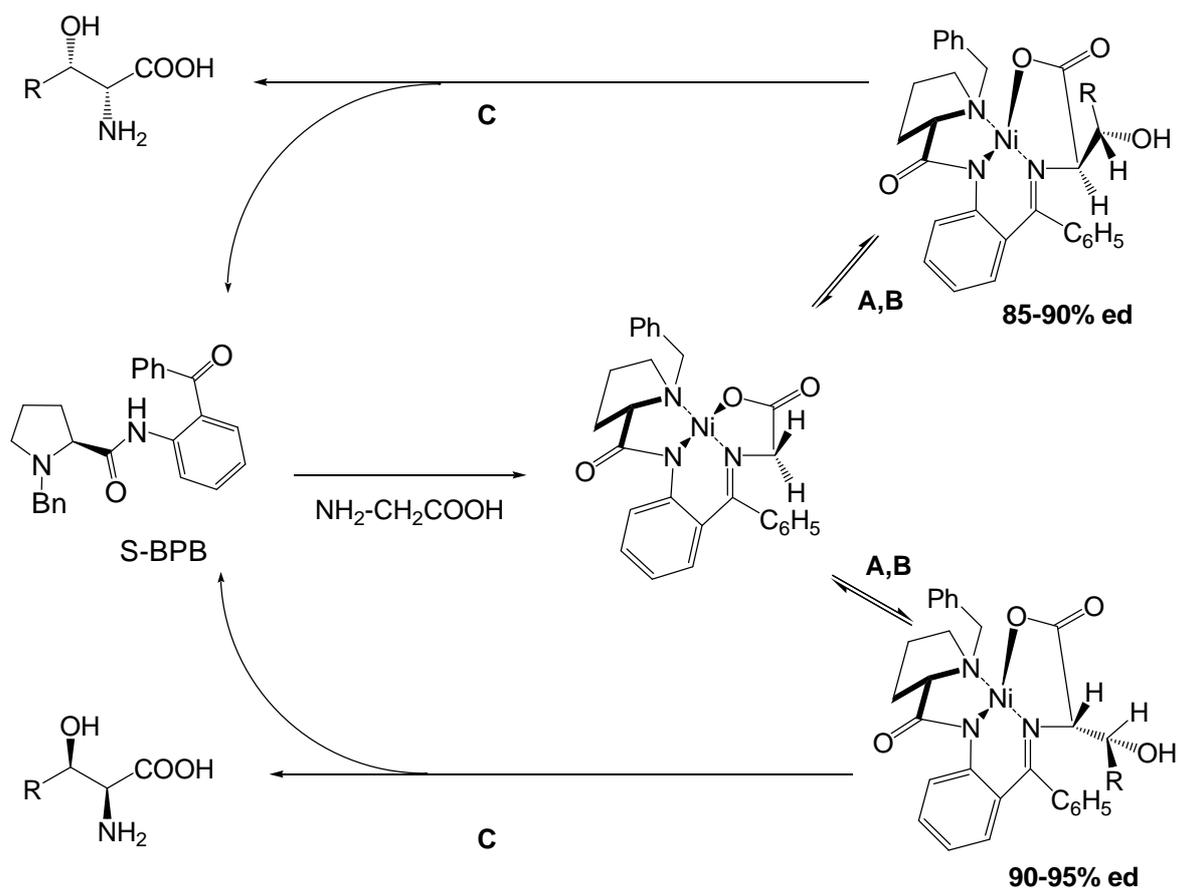
Schéma 51

### 3.3.2 Les aldolisations

En 1995, *Yuri N. Belokon* utilise ce complexe au Ni(II) dans des aldolisations stéréosélectives sur des aldéhydes aliphatiques en présence d'un excès de méthylate de sodium (Schéma 52).<sup>60</sup>

<sup>59</sup> a) Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Vitt, S. V.; Struchkov, Y. T.; Batsanov, A. S.; Timofeeva, T. V.; Tsyryapkin, V. A.; Ryzhov, M. G.; Lysova, L. A.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4252 b) Belokon, Y. N.; Tararov, V. I.; Maleev, V. I.; Savel'eva, T. F.; Ryzhov, M. G. *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*, 4249-4252

<sup>60</sup> Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P.; Tararov, V. I.; Savel'eva, T. F.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Kochetkov, K. A.; Orlova, S. A.; Pysarevsky, A. P.; Struchkov, Y. T.; Raevsky, N. I.; Belokon, Y. N. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, *6*, 1741-1756



**Schéma 52**

L'avantage d'un tel complexe réside dans l'acidité des protons en  $\alpha$  de la glycine, permettant l'utilisation de bases faibles ou fortes dans des conditions de réactions très variées. Ce complexe est largement utilisé dans les synthèses asymétriques d'acides aminés énantiopurs.<sup>61</sup>

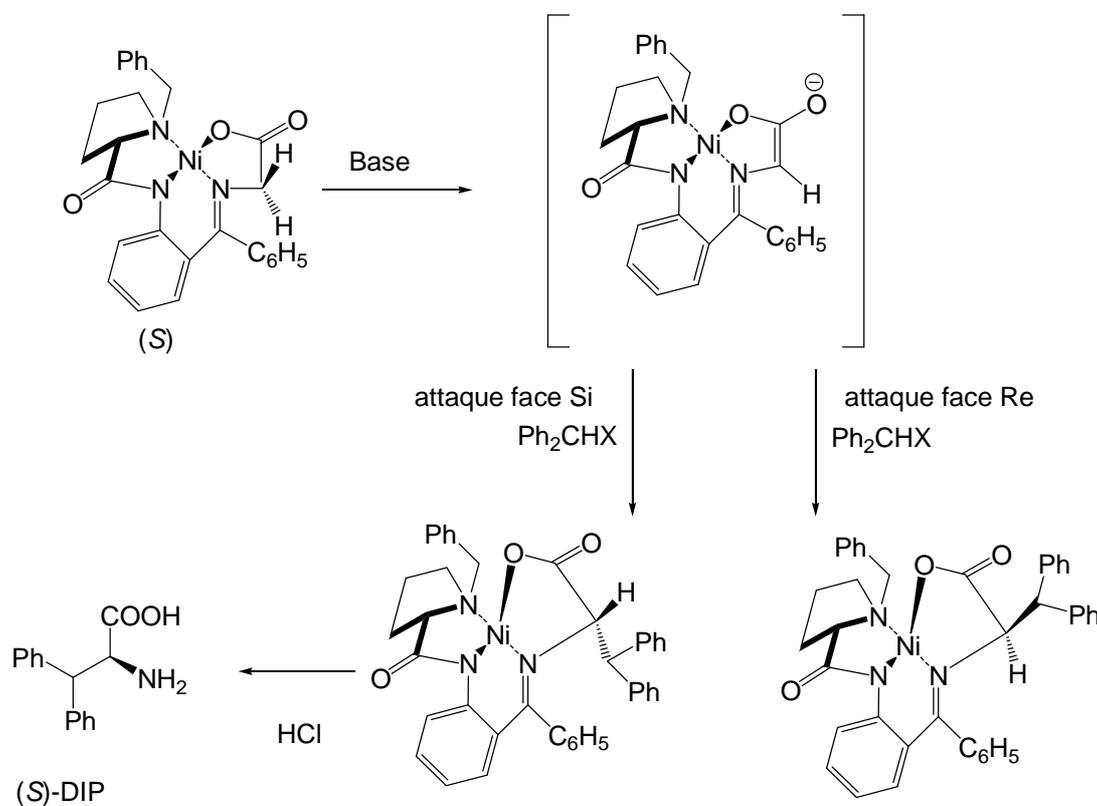
### 3.3.3 Les alkylations énantiosélectives

En 1997, Yuri N. Belokon engage l'auxiliaire chiral, précédemment décrit, dans la synthèse de (*S*) et de (*R*)- $\beta,\beta$ -diphényl- $\alpha$ -alanine (DIP), produit particulièrement intéressant dans la préparation de peptides d'intérêt biologique.<sup>62</sup> La *C*-alkylation du complexe chiral,

<sup>61</sup> a) Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Larionov, O. V.; Harutyunyan, S. R.; Vyskocil, S.; North, M.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1948-1951 b) Ueki, H.; Ellis, T. K.; Martin, C. H.; Boettiger, T. U.; Bolene, S. B.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7104-7107 c) Krasikova, R. N.; Zaitsev, V. V.; Ametamey, S. M.; Kuznetsova, O. F.; Fedorova, O. S.; Mosevich, I. K.; Belokon, Y. N.; Vyskocil, S.; Shatik, S. V.; Nader, M.; Schubiger, P. A. *Nuclear Medicine and Biology*, **2004**, *31*, 597-603

<sup>62</sup> Tararov, V. I.; Savel'eva, T. F.; Kuznetsov, N. Y.; Ikonnikov, N. S.; Orlova, S. A.; Belokon, Y. N.; North, M. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 79-83

avec du bromure de benzyle dans du DMF avec de l'hydroxyde de sodium comme base, est rapide et quantitative (Schéma 53).



**Schéma 53**

Les deux produits, issus de l'attaque face Re ou face Si, sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice après neutralisation avec de l'acide acétique. A partir de l'auxiliaire chiral (S), l'attaque face Si, moins encombrée, est privilégiée et donne accès préférentiellement à l'énantiomère (S)-DIP. De la même manière, le complexe (R) donne accès au (R)-DIP.

En 1998, *Daniel Danion et son équipe* synthétisent des acides aminés insaturés énantiomériquement purs par condensation du bromure d'allyle, de propargyle ou de 9-bromoundecene avec ce même complexe au Ni(II) développé par Belokon Y. N.<sup>63</sup>

Nous avons choisi de montrer ici quelques voies de synthèses faisant intervenir ce complexe, mais de nombreuses équipes de chercheurs ont utilisé ce réactif pour des synthèses variées d'oxazolidinones,<sup>64</sup> ou encore d'acides carboxyliques aminocyclopropanes.<sup>65</sup>

<sup>63</sup> Collet, S.; Bauchat, P.; Danion-Bougot, R.; Danion, D. *Tetrahedron Asym.* **1998**, 2121-2131

### 3.3.4 Méthode de Williams

Robert M. Williams<sup>66,67,68</sup> a démontré dans ses travaux que le (5*S*,6*R*)- et le (5*R*,6*S*)-4-CBz(ou Boc)-5,6-diphényl-2,3,5,6-tétrahydro-4*H*-1,4-oxazin-2-ones sont des modèles de glycines chirales non racémiques, utiles pour la synthèse de diverse  $\alpha$  acides aminés.<sup>69</sup>

Pour synthétiser ces oxazinones, il est nécessaire de préparer les 2-amino-1,2-diphényléthanol en une forme optique pure (Schéma 54).

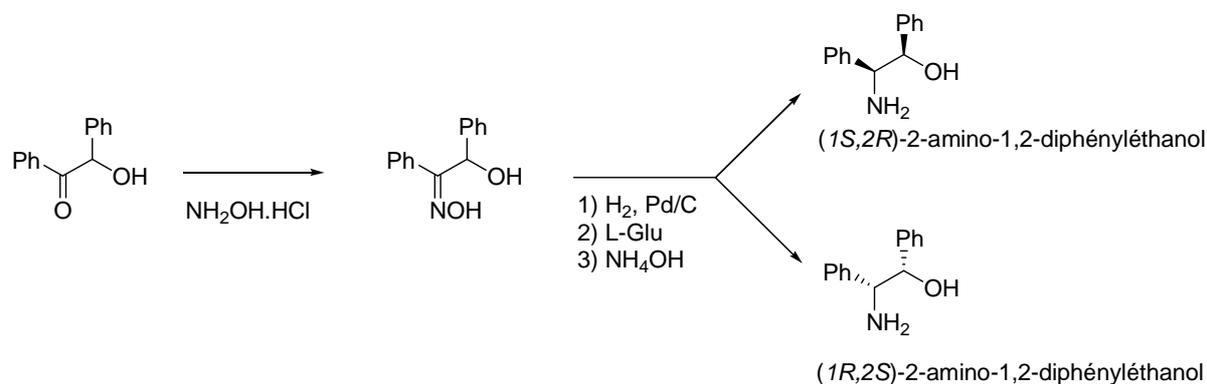


Schéma 54

La synthèse classique de ces substances implique le dédoublement cinétique de l'*erythro*-2-amino-1,2-diphényléthanol racémique obtenu par hydrogénation de la benzoïne oxime. Ce dédoublement cinétique se fait en présence d'acide glutamique, comme l'a déjà décrit Mosche Tishler en 1951.<sup>70</sup> Il est remarquable de noter que la réduction de l'oxime ne conduit qu'à un dérivé *erythro*, le *threo* n'étant pas détecté.

<sup>64</sup> a) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 747-750 b) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 135-139

<sup>65</sup> Debache, A.; Collet, S.; Bauchat, P.; Danion, D.; Euzenat, L.; Hercouet, A.; Carboni, B. *Tetrahedron Asym.* **2001**, 12, 761-764

<sup>66</sup> a) Williams, R. M.; Im, M.-N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 113, 9276-9286 b) Williams, R. M.; Im, M.-N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9276-9286 c) Dastlik, K. A.; Johns, U. S. D. M.; Chen, Y.; Williams, R. M. *Synlett* **2005**, 4, 693-696

<sup>67</sup> a) Williams, R. M.; Im, M. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9276 b) Williams, R. M.; Fegley, G. J.; Gallegos, R.; Schaefer, F.; Pruess, D. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1149

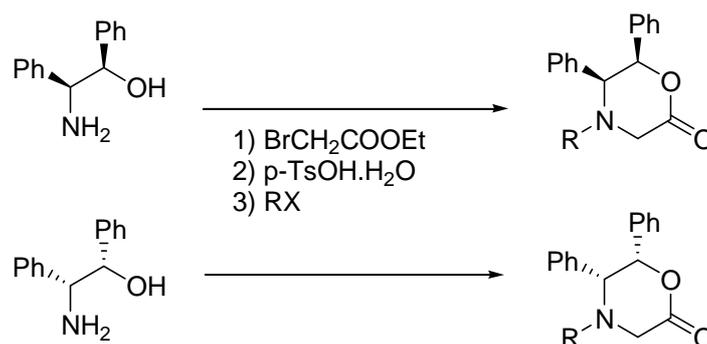
<sup>68</sup> Nolen, E. G.; Watts, M. M.; Fowler, D. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3963-3965

<sup>69</sup> Aoyagi, Y.; Iijima, A.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8010-8014

<sup>70</sup> Weijlard, J.; Pfister, K.; Swanezy, E. F.; Robinson, C. A.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1216-1218

Plus récemment, *Barry Sharpless* a décrit une méthode de dihydroxylation asymétrique de *trans*-stillène suivi par une amination.<sup>71</sup> *T. Fujisawa*<sup>72</sup> et son équipe ont décrit quant à eux la réduction asymétrique du 1,2-diaryl-2-benzyloxyiminoéthanones, et *Franck Allston Davis*<sup>73</sup> a reporté une synthèse asymétrique de la benzoïne oxime par une oxydation asymétrique d'énolate de déoxybenzoïne. Par ces nombreuses méthodes décrites, on peut remarquer que la préparation optiquement pure de ces aminoalcools a reçu une attention grandissante due à leurs utilisations comme auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique, l'utilisation en phase stationnaire chirale pour des applications HPLC ou encore comme ligands dans la catalyse asymétrique.

Les dérivés *erythro*-2-amino-1,2-diphényléthanol sont ensuite transformés en oxazin-2-one (Schéma 55). Les lactones alors formées, permettent l'induction d'une stéréosélectivité lors d'alkylations.



**Schéma 55**

### 3.3.5 Alkylation sur l'iodure de méthyle

La lactone issue de la (*1S,2R*)-2-amino-1,2-diphényléthanol a été alkylée avec de l'iodure de méthyle en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium à -78°C donnant accès à un seul diastéréoisomère. Ensuite, l'hydrogénolyse de la copule chirale permet d'obtenir la L-alanine (Schéma 56).

<sup>71</sup> a) Gao, Y.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539 b) Chang, H.-T.; Sharpless, K. B.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3219-3222

<sup>72</sup> Shimizu, M.; Tsukamoto, K.; Matsutani, T.; Fujisawa, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10265-10274

<sup>73</sup> Davis, F. A.; Haque, M. S.; Przeslawski, R. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2021-2024

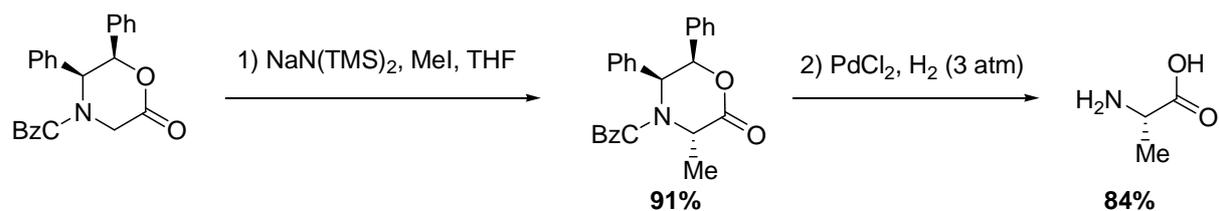


Schéma 56

Seul le produit trans-alkylé est observé. Cette haute diastéréosélectivité peut s'expliquer par une conformation bateau de l'intermédiaire formé (Schéma 57).

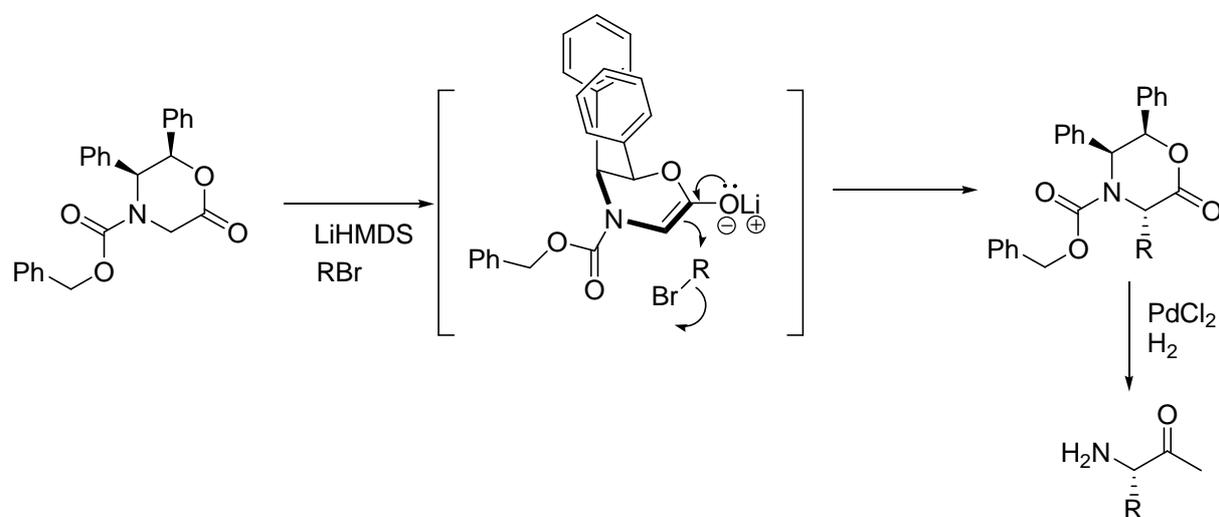


Schéma 57

Le phényle en C-2 s'oriente en position équatoriale et celui en C-3 en position axiale, ce qui favorise une attaque par le dessous du cycle morpholine. D'autre part, le (2*R*,3*S*)-6-oxo-2,3-diphényl-4-morpholine carboxylate de benzyle présente les avantages suivants : il est commercial, la pureté optique du produit final est excellente, et il présente une haute réactivité.

Le laboratoire de *Tokyo University of Pharmacy & Life Science* a démontré,<sup>69</sup> dans de nombreuses publications sur les alkylations d'énolates et les substitutions électrophiles de ce modèle de glycine simple, l'utilité de cette copule, relativement accessible, pour la synthèse d'une large palette d'acides aminés et de peptides isostères.

<sup>69</sup> Aoyagi, Y.; Iijima, A.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8010-8014

### 3.3.6 Alkylation sur un dérivé sucre iodé

En 2002, Ernest G. Nolen utilise l'énolate de glycine chirale, décrit précédemment, pour la préparation de dérivé C-glycopyranosyle relié à une sérine.<sup>68</sup> La synthèse demande la transformation au préalable du C-allylglycopyranoside en son dérivé iodoéthyle, qui subit par la suite une substitution par l'énolate (Schéma 58).

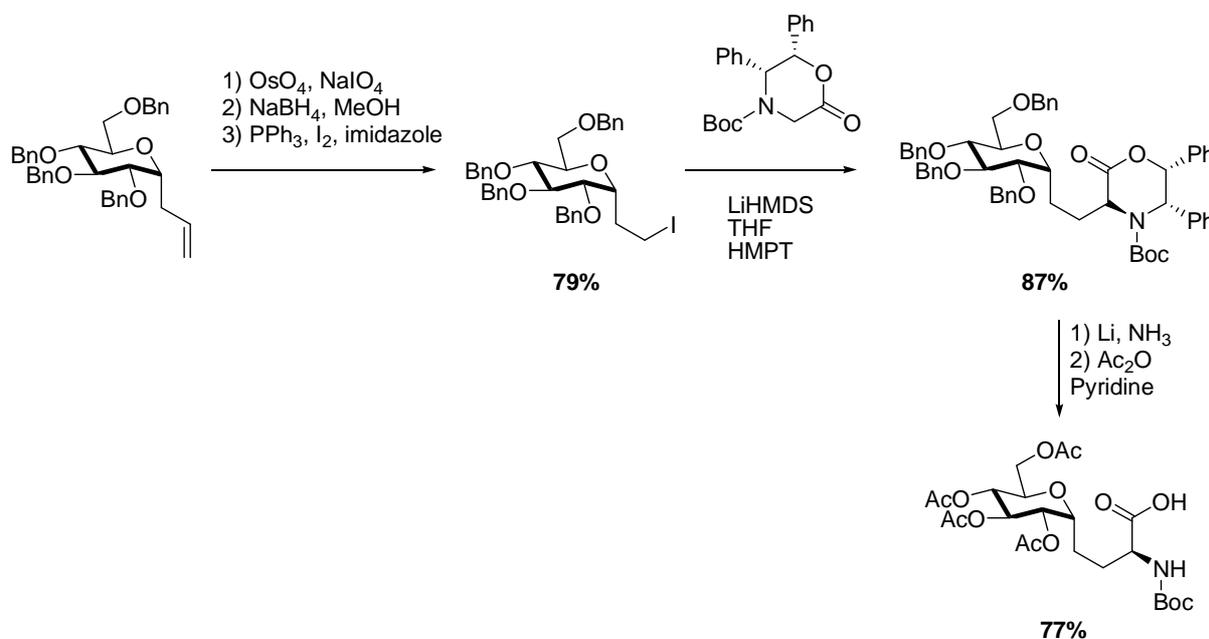


Schéma 58

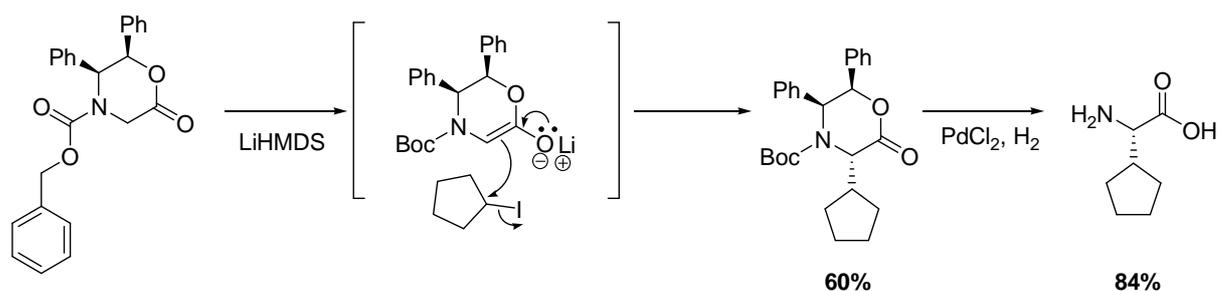
### 3.3.7 Alkylation sur un iodure de cyclopentyle

En 2003, Singh Satendra et Pennington Michael<sup>74</sup> ont utilisé une oxazinone chirale développée par Williams<sup>66</sup> dans une réaction faisant intervenir un iodure de cyclopentyle (Schéma 59). Ils ont ainsi eu accès à un acide aminé intéressant, la cyclopentylglycine, dont l'une des propriétés est d'être un inhibiteur compétitif de l'isoleucine assimilée à *E. Coli*.

<sup>68</sup> Nolen, E. G.; Watts, M. M.; Fowler, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3963-3965

<sup>74</sup> Singh, S.; Pennington, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2683-2685

<sup>66</sup> a) Williams, R.M.; Im, M.-N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *113*, 9276-9286 b) Williams, R.M.; Im, M.-N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276-9286 c) Dastlik, K. A.; Johns, U. S. D. M.; Chen, Y.; Williams, R. M. *Synlett* **2005**, *4*, 693-696



**Schéma 59**

En premier lieu nous avons choisi de porter notre attention sur les alkylations diastéréosélectives faisant intervenir le complexe chiral au nickel développé par *Belokon*. Cette préférence est le fruit d'une collaboration de longue date avec le professeur *Anne-Marie Papini*. En effet, ce réactif est utilisé par ses équipes dans le cas de synthèse d'acides aminés alcynylés. Par la suite, nous étudierons également les alkylations diastéréosélectives de l'énolate de *Williams* sur un C-glycoside iodoéthyle.

### 3.4 Fonctionnalisation des C-glycosides synthétisés

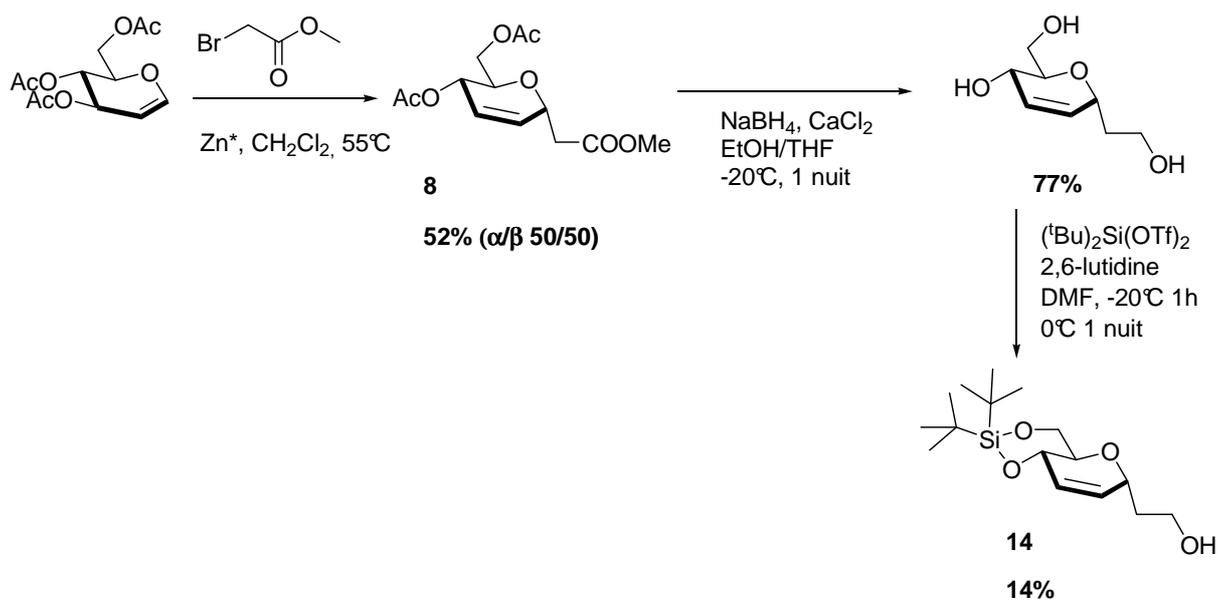
#### 3.4.1 Fonctionnalisation des C-glycosides obtenus par la réaction de Réformatsky

Afin de valoriser les molécules synthétisées selon la méthode d'addition nucléophile de Réformatsky, une fonctionnalisation du C-glycoside **8** a été envisagée. Dans un premier temps, la fonction ester méthylique a été modifiée en halogénure d'alkyle, permettant l'étape de couplage diastéréosélectif avec un complexe chiral du nickel. Dans un second temps, la dihydroxylation de la double liaison a été réalisée. Ainsi, à partir d'un motif glucal pourra être synthétisé un analogue C-glycosylé de l'antigène Tn.

#### ➤ **Fonctionnalisation de l'ester méthylique du composé (8)**

Le triol est obtenu à partir de l'éthanoate de méthyle du glucal **8** avec du borohydrure de sodium et du dichlorure de calcium dans un mélange éthanol/THF à -20°C, avec un rendement de 77% (Schéma 60). Cette méthode permet à la fois la réduction de la fonction ester et la déprotection des acétates.<sup>75</sup>

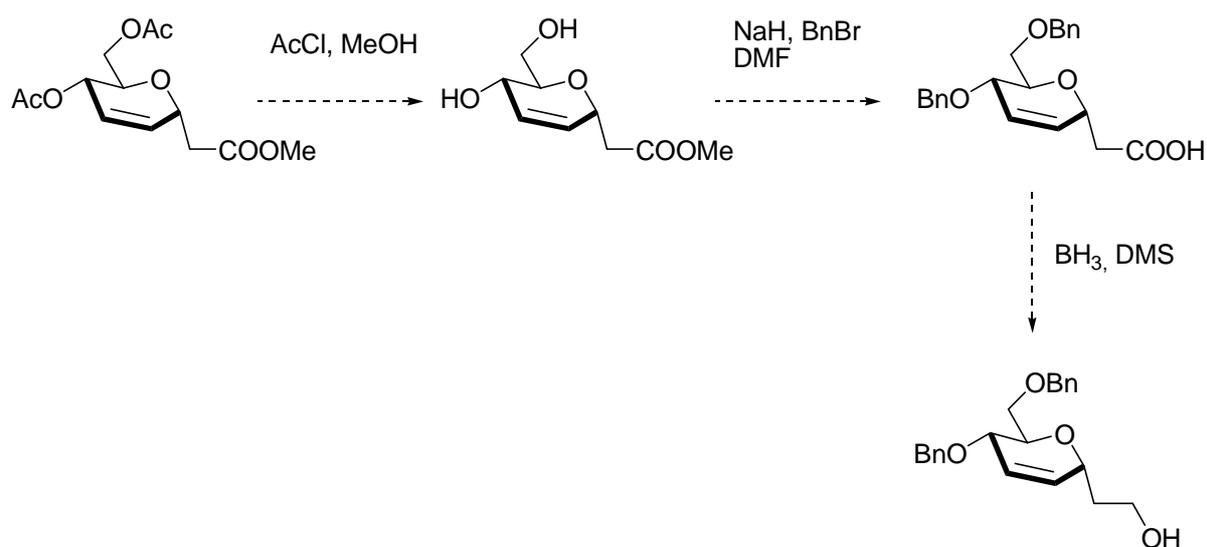
<sup>75</sup> Poulain, F.; Serre, A-L.; Lalot, J.; Leclerc, E.; Quirion, J-C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2435-2438



**Schéma 60**

Les alcools en C-4 et en C-6 sont ensuite protégés de façon orthogonale avec du trifluorométhanesulfonate de di-*tert*-butylsilyle en présence de lutidine dans du DMF, pour donner le produit **14** avec un rendement de 14%. Malgré toutes les précautions prises pour sécher le triol, ce rendement n'a pas été amélioré.

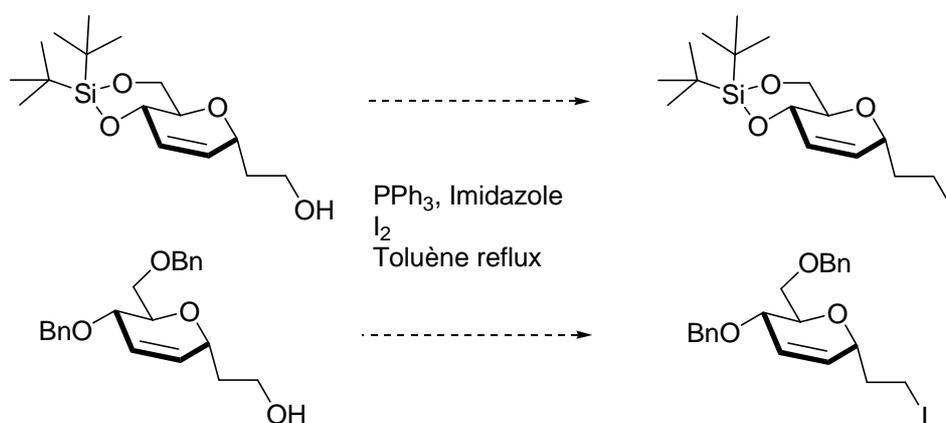
Afin de contourner le faible rendement de l'étape de protection, une benzylation peut être envisagée (Schéma 61). Cette étape n'a pu être réalisée mais reste à l'étude au laboratoire.



**Schéma 61**

Dans ce cas, il est nécessaire de déprotéger sélectivement les acétates sans toucher à l'ester méthylique. Pour ce faire, le diol serait obtenu à partir de l'éthanoate de méthyle du glucal **8** avec du chlorure d'acétyl dans du méthanol. Suit l'étape de benzoylation du diol dans des conditions classiques, c'est-à-dire avec de l'hydruure de sodium et du bromure de benzyle dans du DMF. Dans ces conditions, la saponification de l'ester méthylique est fort probable. La réduction de l'acide carboxylique avec du  $BH_3$  permettrait d'obtenir l'alcool attendu.

Enfin, le dérivé iodé serait obtenu par une halogénéation de l'alcool par du diiode en présence de triphénylphosphine et d'imidazole dans du toluène (Schéma 62).



**Schéma 62**

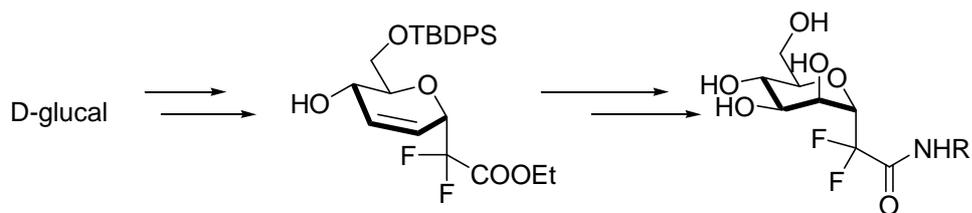
### ➤ **Fonctionnalisation de la double liaison du glucal (8)**

Nous avons ensuite abordé les travaux de fonctionnalisation de la double liaison du glucal **8** par une réaction de dihydroxylation. De façon surprenante, ce composé **8** n'a montré aucune réactivité vis-à-vis des conditions classiques type Upjohn ( $OsO_4$  cat.-NMO) : le produit de départ ne subissant aucune transformation.<sup>76</sup> Nous soupçonnions que les influences conjuguées des effets électroattracteurs des groupements acétates et de la fonction ester appauvrissaient considérablement la double liaison et nuisaient à sa réactivité.

Ce même phénomène a également été observé par l'équipe de *Jean-Charles Quirion* sur les  $CF_2$ -glycosides.<sup>75</sup> En 2008, une méthodologie permettant la synthèse d' $\alpha$ - $CF_2$ -mannosides basée sur l'addition d'un difluoroénoxyasilane sur un glucal, suivie par une réaction de dihydroxylation, a été développée par *Jean-Charles Quirion et son équipe* (Schéma 63).

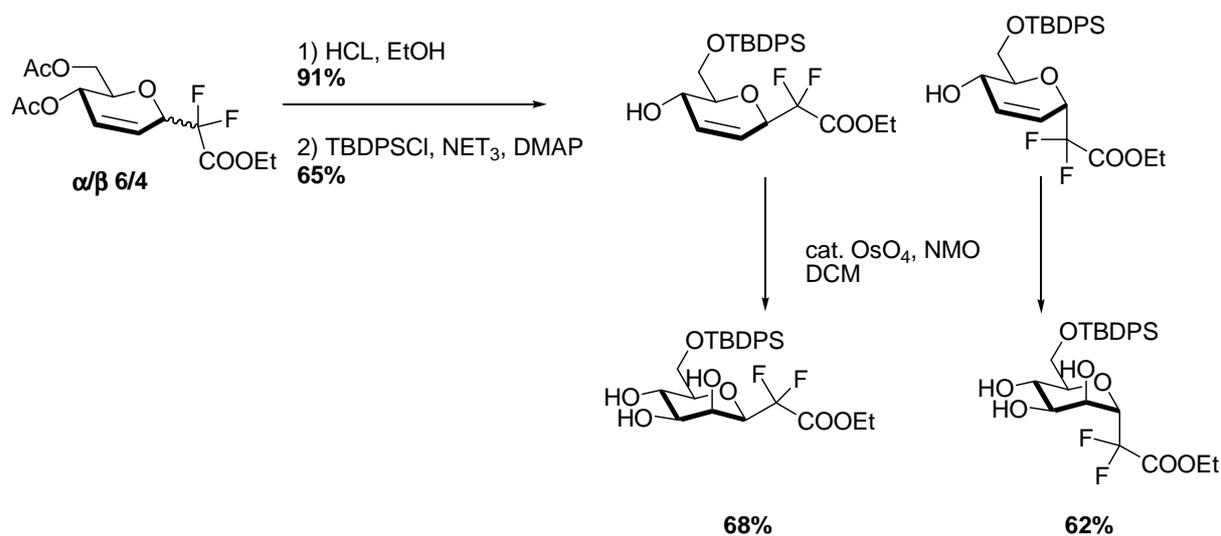
<sup>76</sup> VanRheenen, V. ; Kelly, R. C. ; Vha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973

<sup>75</sup> Poulain, F.; Serre, A-L.; Lalot, J.; Leclerc, E.; Quirion, J-C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2435-2438



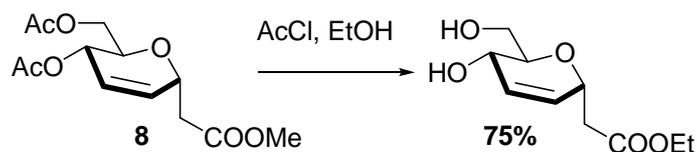
*Schéma 63*

Les acétates du CF<sub>2</sub>-glycoside ont été clivés en milieu acide, et l'alcool primaire protégé sélectivement sous forme d'éther silylé, TBDPS. Cette transformation a permis aussi bien de séparer les deux épimères que de récupérer des composés réactifs vis-à-vis de la réaction d'osmylation. Chaque diastéréoisomère est en effet efficacement dihydroxylé, et ce de façon diastéréosélective (Schéma 64).



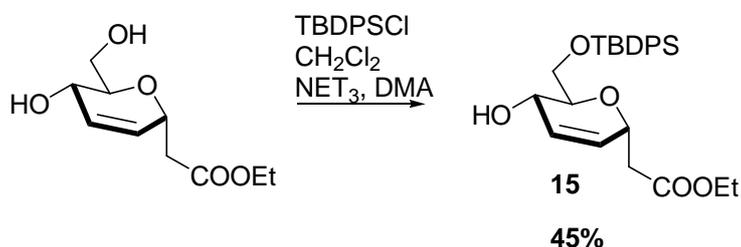
*Schéma 64*

Après ce bref état de l'art, nous avons appliqué cette méthodologie au C-glycoside **8**. Ainsi, le diol est obtenu par déprotection des acétates avec du chlorure d'acétyle dans de l'éthanol (Schéma 65). Au cours de cette étape, une transestérification de l'ester méthylique en ester éthylique se produit, ne gênant en rien le reste de la synthèse.



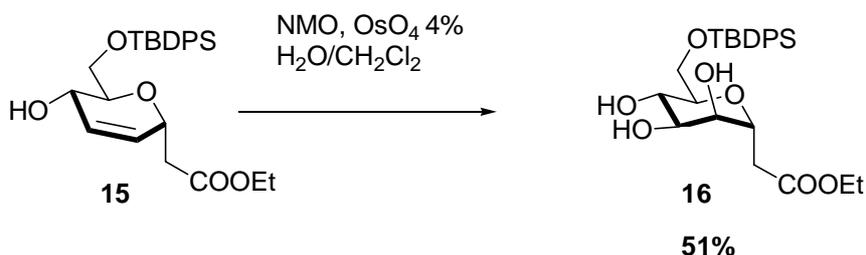
*Schéma 65*

L'alcool primaire est ensuite silylé sélectivement par du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane, en présence de triéthylamine et de diméthylamine, dans du dichlorométhane avec un rendement de 45% (Schéma 66).



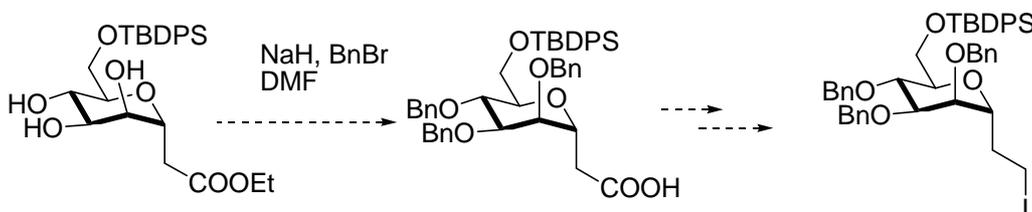
*Schéma 66*

L'étape de dihydroxylation de la double liaison du glucal **15** a permis d'obtenir un seul diastéréoisomère **16** en présence de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine et d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium dans un mélange eau/dichlorométhane, avec un rendement de 51% (Schéma 67).



*Schéma 67*

Enfin, une benzylation du triol **16**, puis une fonctionnalisation de l'acide permettrait d'accéder à un dérivé iodoéthyle du glucose (Schéma 68).



*Schéma 68*

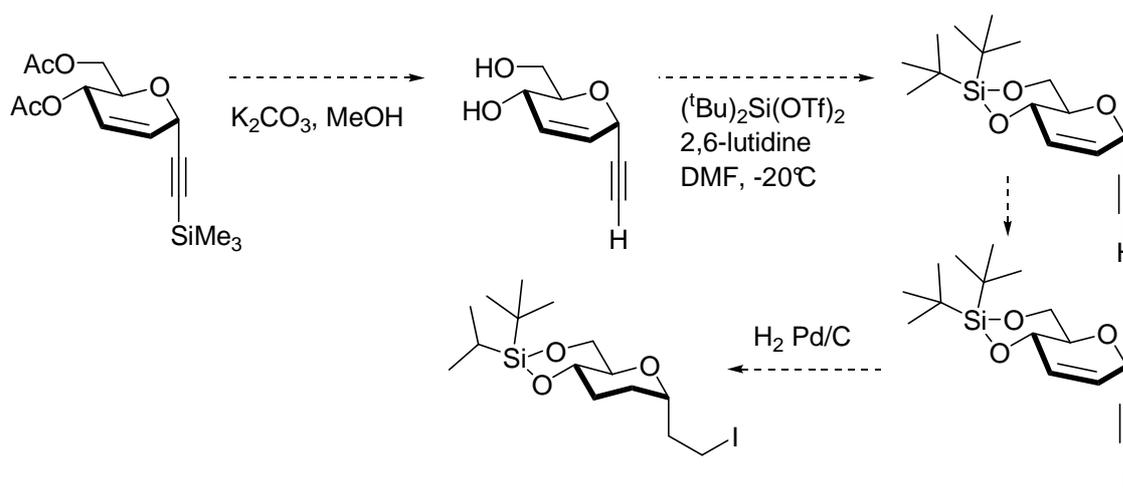
L'addition d'un bromoacétate de méthyle sur le D-glucal peracétylé nous a donc permis, *via* différentes réactions de fonctionnalisation, d'accéder à divers C-glycosides tels les  $\alpha$ -mannosides. Ces composés, par la perspective d'une substitution nucléophile en C-2, permettent d'approcher les dérivés 2-acétamido-2-déoxyglucopyranoses.

### 3.4.2 Fonctionnalisation des C-glycosides obtenus par alcynylation via l'indium

Afin de valoriser les C-alcynylglycosides synthétisés par la méthode d'alcynylation médiée à l'indium, une fonctionnalisation de la chaîne triméthylsilylacétylène d'une part et de la double liaison du glucal d'autre part a été envisagée.

#### ➤ **Fonctionnalisation de l'alcyne du composé (11)**

La première étape est la déprotection des acétates et du triméthylsilyle de manière simultanée (Schéma 69). Le diol serait obtenu de manière quantitative à partir du composé **8** avec du carbonate de potassium dans le méthanol. Ensuite, la protection sélective des alcools C-4 et C-6 avec du ditriflate de di-*tert*-butylsilyle, en présence de lutidine dans du DMF, permettrait de donner le diol silylé. Enfin, l'iodation de l'alcyne vrai, puis l'hydrogénation des insaturations permettraient d'accéder à un C-glycoside correctement fonctionnalisé pour être engagé dans une réaction d'alkylation diastéréosélective avec la copule chirale au nickel II de *Belokon* ou avec l'oxazinone de *Williams*.

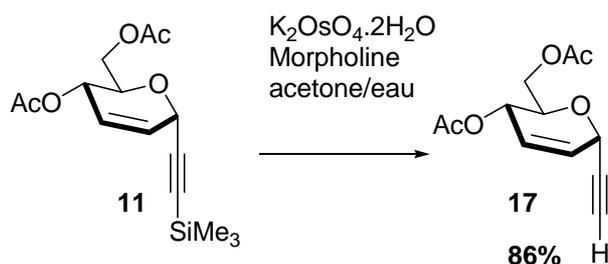


**Schéma 69**

➤ **Fonctionnalisation de la double liaison du composé (11)**

Une seconde étude a été réalisée afin de fonctionnaliser la double liaison du C-alcynylglycoside **11**. Dans ce cas, suite à une erreur de manipulation, l'oxyde de *N*-méthyle morpholine a été remplacé par la morpholine.

La réaction de dihydroxylation du glucal alcynylé **11**, en présence d'un sel dihydraté de tétraoxyde d'osmium et de morpholine dans un mélange acétone/eau, permet de déprotéger sélectivement le groupement triméthylsilyle (Schéma 70).



*Schéma 70*

Ce genre de déprotection ne semble pas être décrit dans la littérature. Nous proposons donc ici une nouvelle méthode de déprotection d'alcyne triméthylsilylé au même titre que celle utilisant le fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF). Toutefois, une étude méthodologique doit être réalisée au laboratoire pour observer la nécessité du réactif à l'osmium. En effet, est-ce la complexation du métal aux deux insaturations qui entraîne une contrainte conformationnelle permettant à la morpholine de déprotéger le groupement silylé ? Pour ce faire, la même réaction sera réalisée sans présence d'osmium à partir du C-glycoside **11**.

Ainsi, à partir de chacune des molécules obtenues par la réaction d'alcynylation médiée à l'indium, une fonctionnalisation de la chaîne alcyne permet d'accéder à des dérivés iodés (Schéma 71) prêts à être engagés dans une alkylation diastéréosélective.

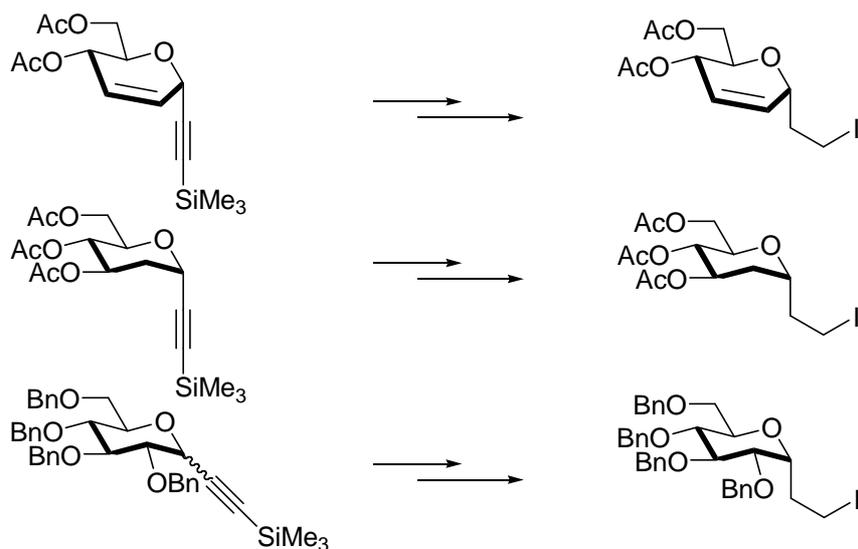


Schéma 71

### 3.5 Synthèse de glycoaminoacides par une méthode d'allylation

Dans cette partie, notre objectif concerne la synthèse de l'analogue C-glycosylé de l'antigène Tn (Schéma 72).

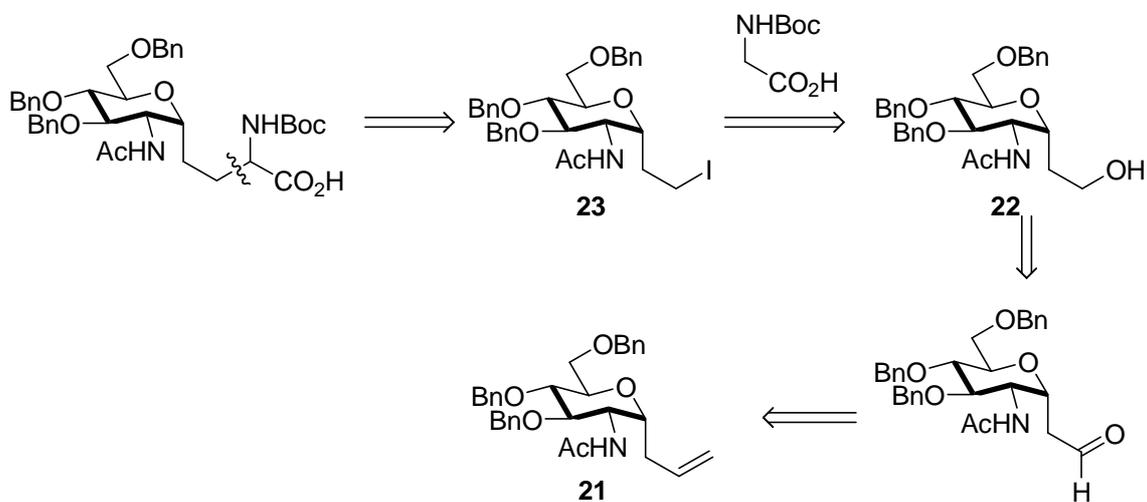
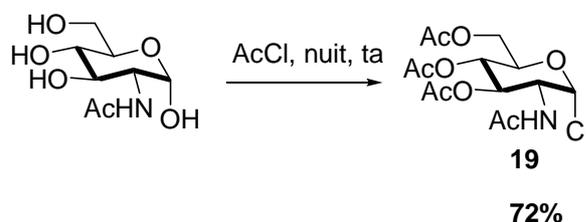


Schéma 72

Pour ce faire, une alkylation diastéréosélective entre un dérivé C-glycosylé idoéthyle **23** et un aminoacide a été étudiée par deux méthodes : celle de *Belokon* et celle de *Williams*.

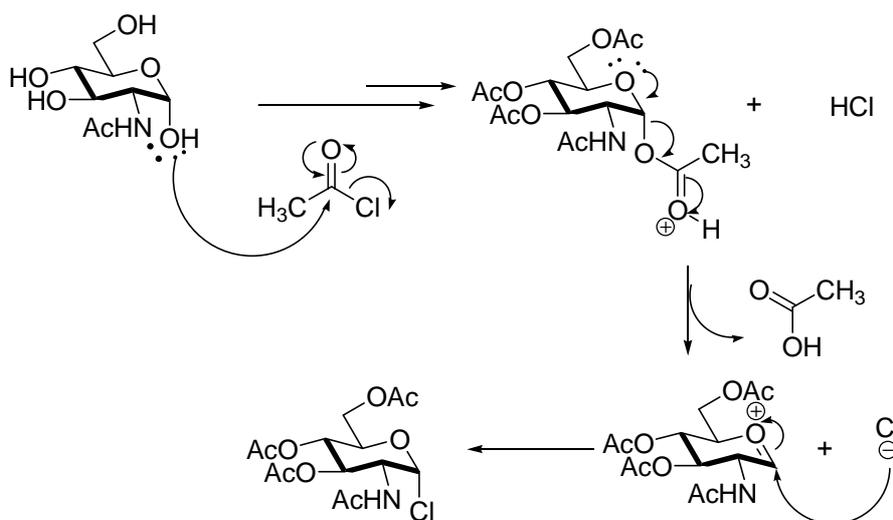
Tout d'abord, nous allons présenter les étapes de synthèse permettant d'obtenir le sucre iodé, puis les étapes d'alkylation seront décrites.

Le sucre iodoéthyl **23** a été synthétisé par une méthode décrite par *Juan Xie*.<sup>77</sup> La première étape, décrite par *Derek Horton* en 1966,<sup>78</sup> permet d'obtenir le chlorure de glucopyranosyle **19** à partir de la glucosamine commerciale avec un rendement de 72% (Schéma 73).



**Schéma 73**

L'acétylation de l'alcool anomérique permet la formation d'acide chlorhydrique gazeux nécessaire à sa chloration. En même temps, la protection consécutive des différents alcools du sucre permet la formation du chlorure de glucopyranosyle **19** (Schéma 74).



**Schéma 74**

La deuxième étape, décrite par *Carolyn R. Bertozzi* en 1996,<sup>79</sup> puis reprise par d'autres chercheurs notamment *Dereck Horton*,<sup>80</sup> est une réaction radicalaire à partir du chlorure de glucopyranosyle **19** avec de l'allyltributylétain en présence d'azobis(isobutyronitrile) (AIBN)

<sup>77</sup> a) Grugier, J.; Xie, J.; Duarte, I.; Valéry, J-M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 979-984 b) Xie, J. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 399-406

<sup>78</sup> a) Horton, D. *Organic Syntheses, Coll.* **1973**, *5*, 1 b) Horton, D. *Organic Syntheses, Coll.* **1966**, *46*, 1

<sup>79</sup> Roe, B. A.; Boojmra, C.; Griggs, J. L.; Bertozzi, C. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6442

<sup>80</sup> Cui, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1998**, *309*, 319

au reflux du toluène. L'allylglucopyranoside **20** est obtenu avec un rendement de 60% et une stéréospécificité  $\alpha$  (Schéma 75).

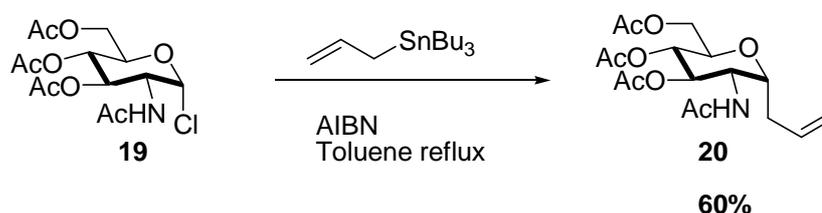


Schéma 75

Les inconvénients de cette étape, pourtant spécifique envers l'anomère  $\alpha$ , sont d'une part la toxicité de l'allyltributylétain et d'autre part le coût de ce réactif limitant l'échelle de synthèse du produit.

L'allylglucopyranoside **20** est ensuite déprotégé avec du méthylate de sodium dans du méthanol à température ambiante, pour donner le triol avec un rendement quantitatif (Schéma 76).<sup>77b</sup> Ensuite, l'allylglucopyranoside benzylé **21** est obtenu par une benzylation du *triol* intermédiaire avec de l'hydruire de sodium et du bromure de benzyle dans du DMF avec un rendement de 92%.

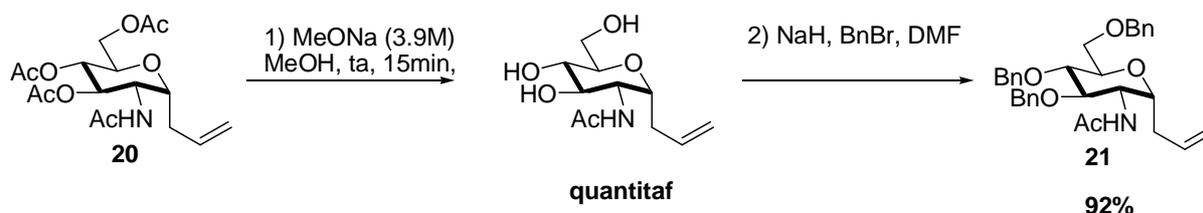


Schéma 76

L'alcool **22** est ensuite obtenu en deux étapes à partir de l'allylglucopyranoside benzylé **21** (Schéma 77, Schéma 78).

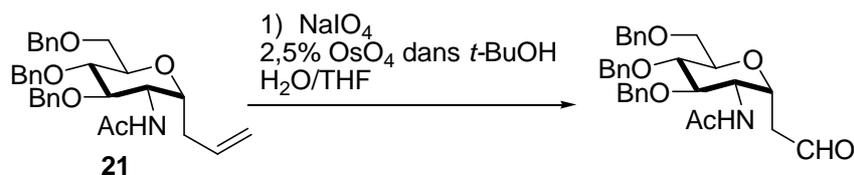


Schéma 77

<sup>77b</sup> Xie, J. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 399-406

La première étape est la formation intermédiaire de l'aldéhyde par une coupure oxydante<sup>68,153</sup> à partir de l'allylglycoside **21** par le périodate de sodium en présence de tétraoxyde d'osmium dans un mélange eau/THF (Schéma 78).

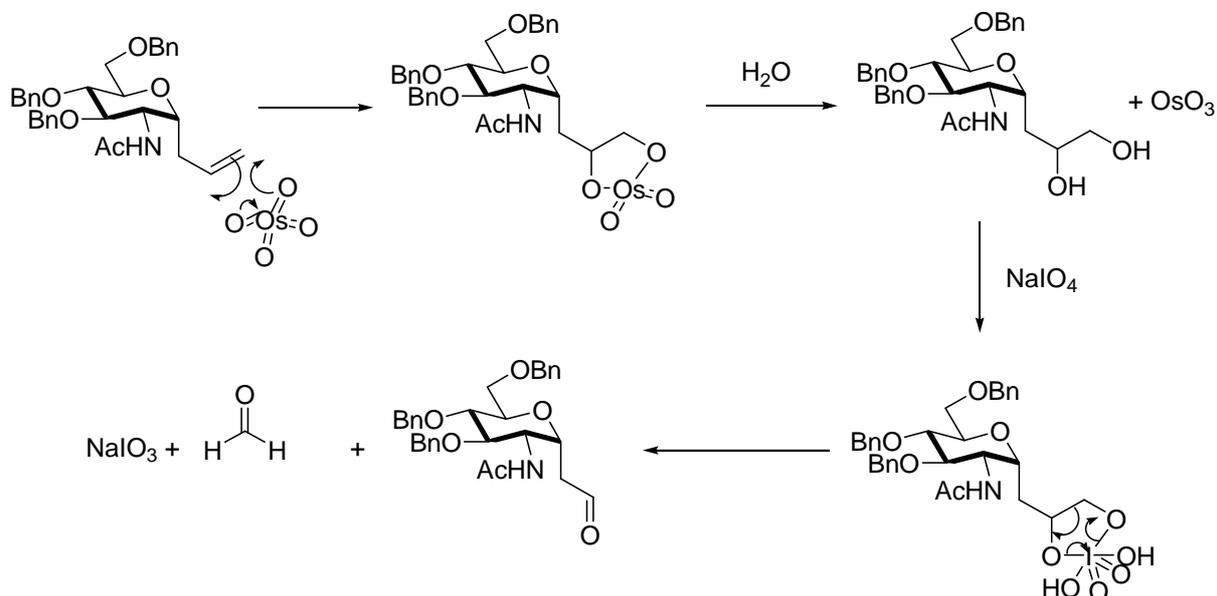


Schéma 78

La seconde étape est la réduction de l'aldéhyde par le borohydrure de sodium dans du méthanol pour donner l'alcool **22** avec un rendement de 79% pour 2 étapes (Schéma 79).

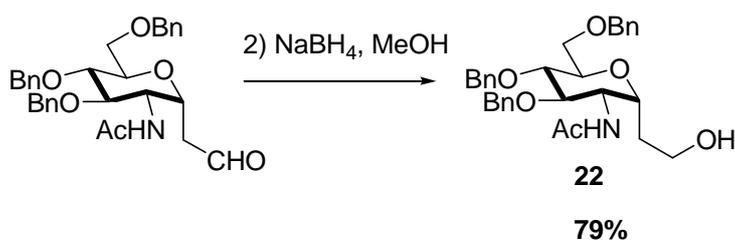
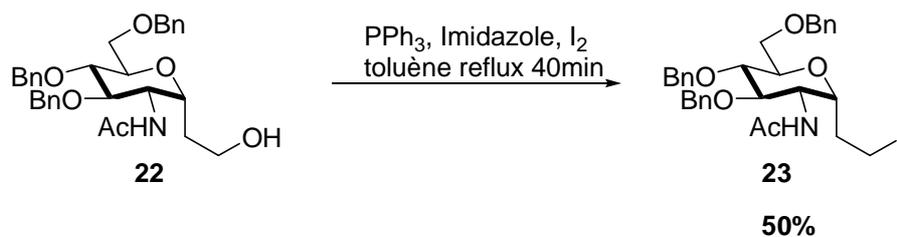


Schéma 79

Enfin, le dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23** est obtenu à partir de l'alcool **22** avec de la triphénylphosphine, de l'imidazole et du diiode dans du toluène au reflux avec un rendement de 50% (Schéma 80).

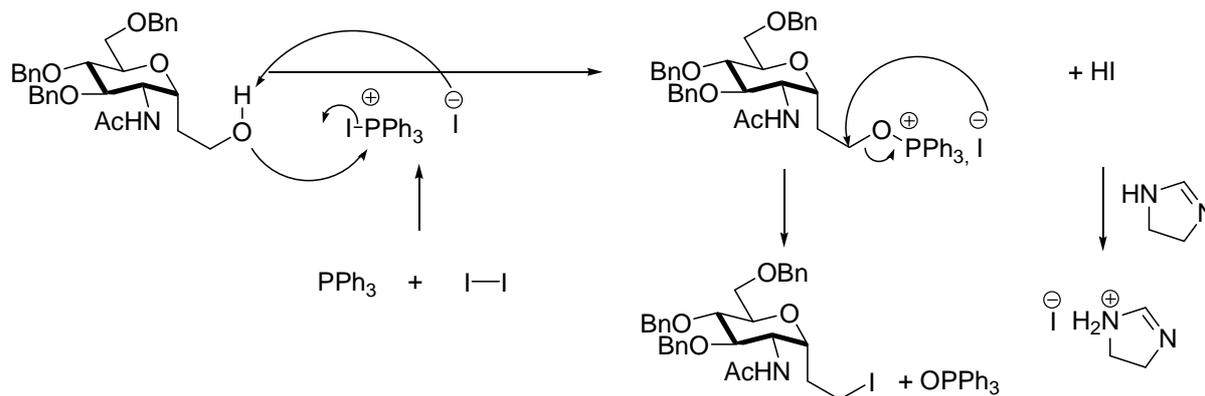
<sup>68</sup> Nolen, E. G.; Watts, M. M.; Fowler, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3963-3965

<sup>153</sup> Stewart, A. O.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4289



**Schéma 80**

Le mécanisme d'iodation à partir de l'alcool **22** est décrit ci-dessous (Schéma 81).

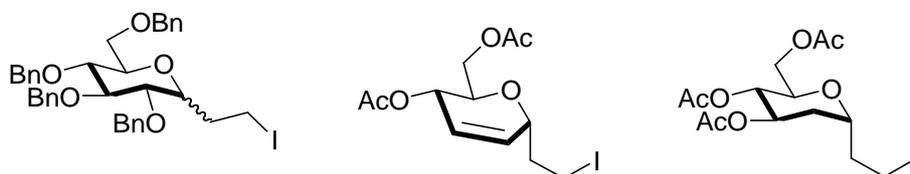


**Schéma 81**

### 3.6 Alkylation énantiosélective à partir de différents dérivés iodés

Des dérivés sucres iodés ont été synthétisés par diverses méthodes.

Les réactions de Réformatsky et d'alcynylation via l'indium métallique ont permis d'obtenir des dérivés glucals, pouvant être dihydroxylés, mais aussi des dérivés 2-déoxyglucopyranosyl avec de bons résultats (Figure 10). Ces molécules iodées devraient permettre d'accéder à une famille d'acides aminés C-glycosylés variés.



**Figure 10**

La méthode d'allylation à partir de la glucosamine a permis d'obtenir le dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23**, avec de bons rendements, et donne un accès plus direct à la famille des analogues C-glycosylés des acides aminés glycosylés naturels.

Toutes ces molécules sont fonctionnalisées de manière à être engagées dans une réaction d'alkylation diastéréosélective. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'alkylation selon la méthode de *Belokon*, puis à l'alkylation entre un dérivé iodé et l'énolate de *Williams*.

### 3.6.1 Alkylation de glycine portant une copule chirale par l'intermédiaire d'imine de la glycine

#### a. Alkylation du dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23**

Le complexe chiral développé par *Belokon* est très utilisé dans la synthèse d'acides aminés énantiomériquement purs. Cependant, cette copule n'a jamais été engagée dans une réaction mettant en jeu un dérivé sucre comme partenaire iodé.

Cette stratégie nous semble être un moyen original et rapide pour coupler un sucre à un acide aminé chiral pouvant donner accès à une bibliothèque de C-glycosides.

Dans cette dernière partie, nous avons étudié l'alkylation diastéréosélective entre le dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23** et un complexe au nickel en présence d'hydroxyde de sodium dans de l'acétonitrile (Schéma 82).

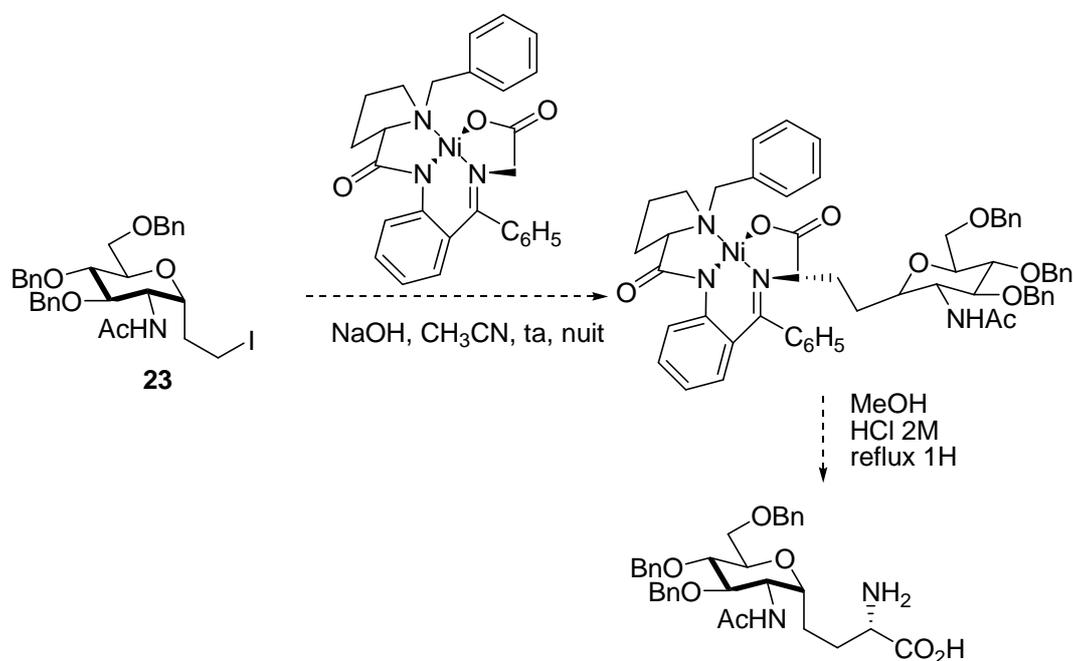
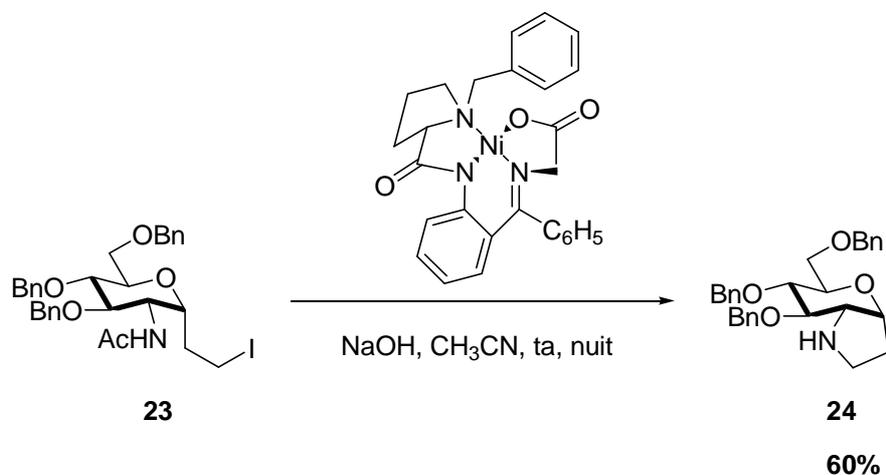


Schéma 82

Après l'étape de décomplexation dans un mélange méthanol/HCl 2M au reflux, le produit n'est pas obtenu. Dans ces conditions basiques, l'amine en C-2 est déprotégée et déprotonée,

ce qui entraîne une cyclisation intramoléculaire avec une élimination d'iodure pour donner le composé **24** (Schéma 83).

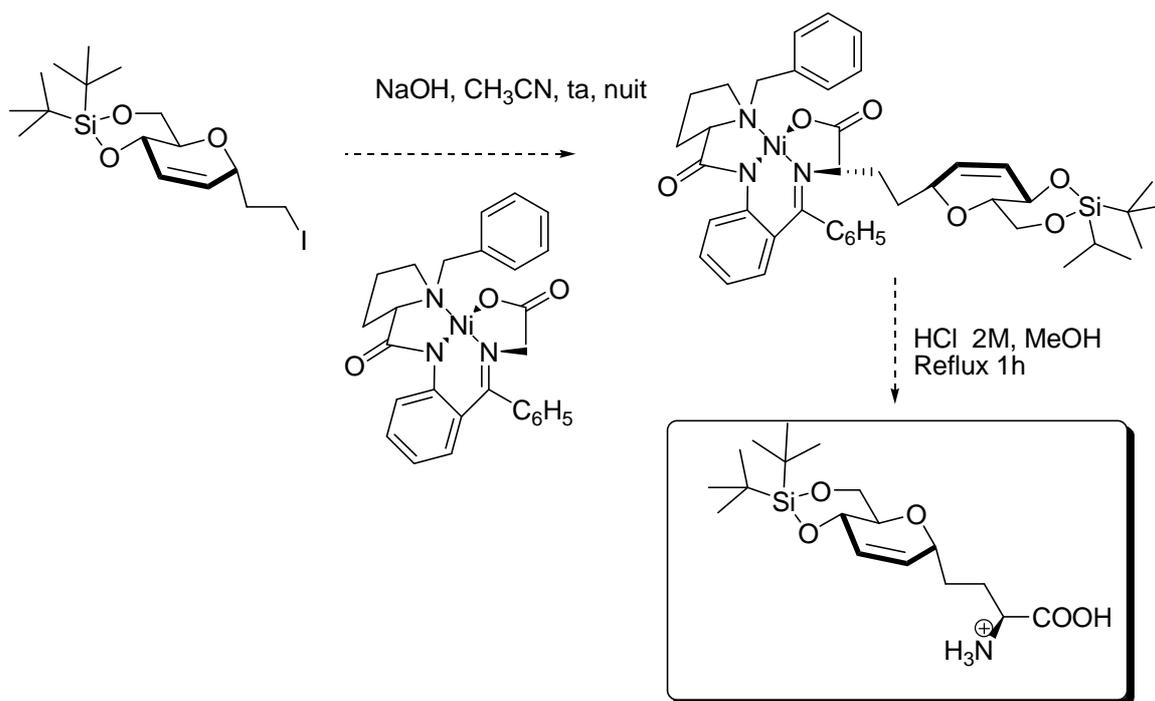


*Schéma 83*

De par la complexité et l'encombrement de la copule chiral choisie, nous avons décidé de poursuivre l'étude de cette réaction sur le même dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23** en utilisant l'énolate de *Williams*, structurellement plus simple. L'encombrement stérique lié au complexe de nickel peut rendre difficile la substitution nucléophile, favorisant fortement l'étape de cyclisation intramoléculaire.

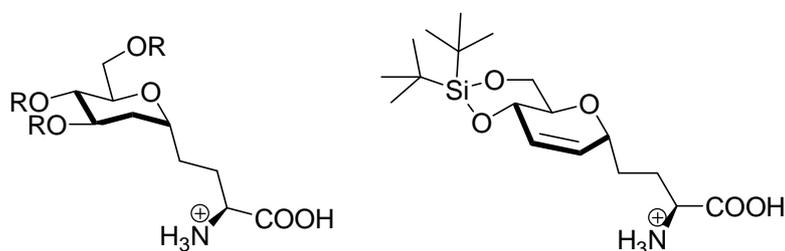
*b. Alkylation du dérivé iodoéthylglucal*

Par la suite, l'alkylation sera étudiée entre le dérivé iodoéthylglucal et le complexe au nickel en présence d'hydroxyde de sodium dans de l'acétonitrile (Schéma 84).



**Schéma 84**

L'application de cette méthode sur chacun des dérivés iodés devrait permettre d'accéder à une famille d'acides aminés C-glycosylés (Schéma 85).



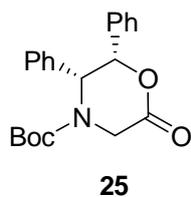
**Schéma 85**

### 3.6.2 Alkylation de glycine portant une copule chirale par l'intermédiaire d'énolate de Williams

#### a. Alkylation sur le dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23**

Nous avons décidé d'utiliser la lactone **25** issue du (1*S*,2*R*)-2-amino-1,2-diphényléthanol en raison de la stéréochimie souhaitée (Figure 11).<sup>81</sup>

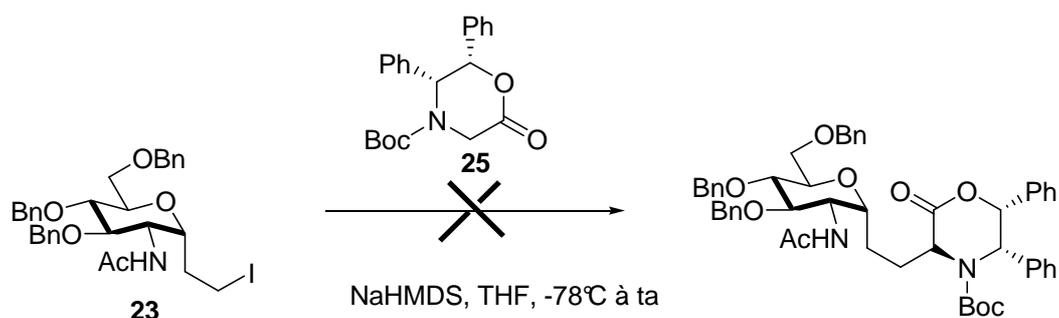
<sup>81</sup> Dastlik, D. A. ; Sundermeier, U. ; Johns, D. M. ; Chen, Y. ; Williams, R. M. *Synlett* **2005**, 693-696



*Figure 11*

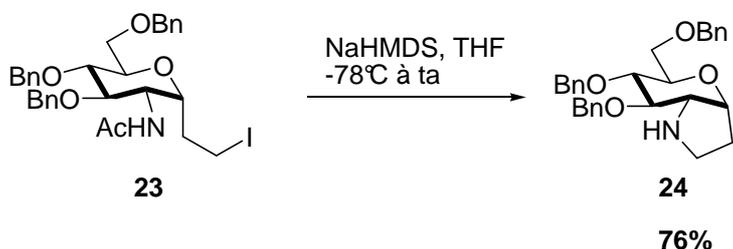
Cette copule, facilement synthétisable, permet une séparation plus facile des diastéréoisomères obtenus après l'étape d'alkylation.

La réaction d'alkylation a été étudiée à partir du dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23** avec la lactone **25** de Williams en présence d'hexaméthylsilylazoture de sodium (NaHMDS) à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans du THF (Schéma 86).



*Schéma 86*

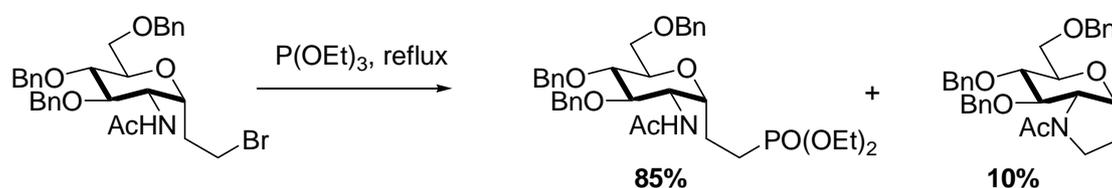
Le produit attendu n'est pas obtenu. Là encore le bicyclic **24** issu de la cyclisation intramoléculaire est observé avec un rendement de 76% (Schéma 87).



*Schéma 87*

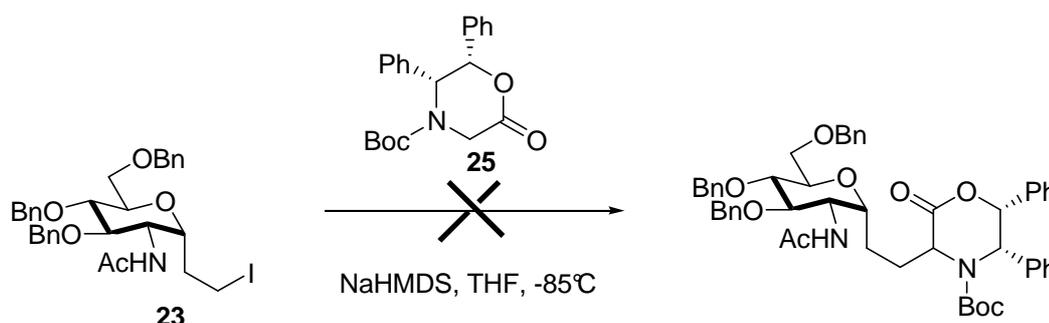
Face à ce même produit, obtenu par les deux voies d'alkylations envisagées, nous décidons d'étudier la formation d'un tel composé dans la littérature.

Un produit semblable a été obtenu par *Juan Xie*,<sup>82</sup> par la réaction d'un dérivé sucre bromé avec le triéthyle phosphite (Schéma 88). Cette réaction intramoléculaire secondaire a été facilement évitée en remplaçant le triéthyle phosphite par le triméthyle phosphite et en abaissant la température de la réaction.



**Schéma 88**

Les résultats observés dans la littérature nous ont incités à étudier la réaction d'alkylation en abaissant la température à  $-85^{\circ}\text{C}$  (Schéma 89).



**Schéma 89**

Les résultats obtenus sont identiques à ceux précédemment décrits, seul le produit cyclisé est formé (Schéma 87).

L'étude des réactions d'alkylation sur le dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23** selon la méthode de *Belokon* d'une part et selon la méthode de *Williams* d'autre part montre la formation d'un produit bicyclique issu d'une cyclisation intramoléculaire de l'amine sur le carbone portant un atome d'halogène. Afin d'éviter cette réaction, nous avons envisagé de modifier la protection de l'azote en effectuant une double protection.

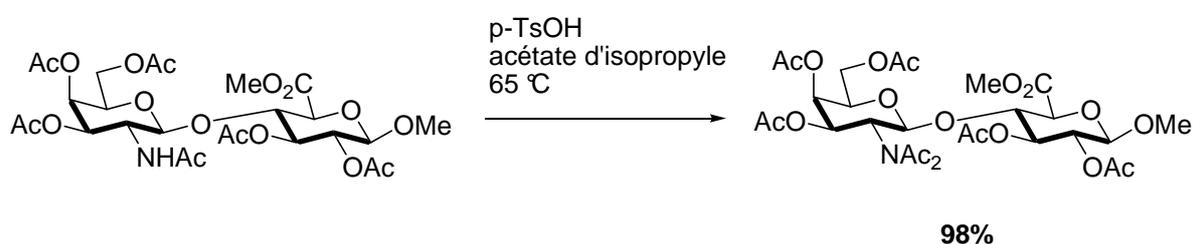
<sup>82</sup> Gaurat, O.; Xie, J.; Valéry, J-M. *J. Carbohydr. Res.* **2003**, 22, 645-656

### 3.6.3 Modification du groupement protecteur de l'azote

Dans un premier temps, une double protection par un second acétate semblait la solution la plus rapide. Dans un second temps, nous avons envisagé une protection par un groupement phtalimido.

#### a. *Diprotection de l'azote par un acétate*

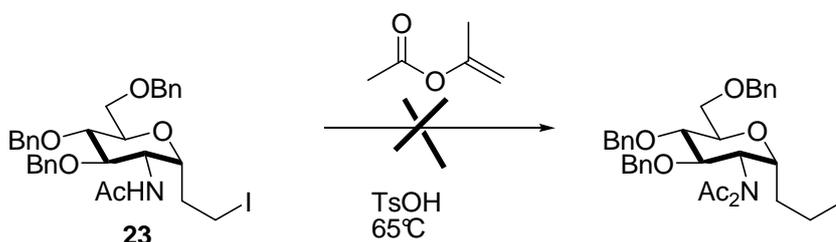
Rye et Withers<sup>83</sup> ont décrit une double protection d'un azote en position C-2 d'un disaccharide avec de l'acétate d'isopropyle en présence d'acide *para*-toluène sulfonique, à 65°C (Schéma 90). Le produit est obtenu avec un excellent rendement de 98%.



**Schéma 90**

Ces conditions ont été appliquées au dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23**, en remplaçant toutefois l'acétate d'isopropyle par de l'acétate de vinyle, disponible au laboratoire.

A partir du dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23** avec de l'acétate de vinyle en présence d'acide *para*-toluène sulfonique à 65°C, aucun produit n'est obtenu et le produit de départ est récupéré (Schéma 91).



**Schéma 91**

Une stratégie différente de double protection a donc été envisagée en utilisant un groupement phtalimido.

<sup>83</sup> Rye, C. S.; Withers S. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4505

b. *Protection de l'azote par un groupement phtalimido*

En 1996, C. R. Bertozzi décrit une étape d'allylation permettant d'obtenir un N-phtalimido-glucopyranoside avec une sélectivité très orientée  $\beta$  ( $\alpha/\beta$  1/10) (Schéma 92).<sup>84</sup>

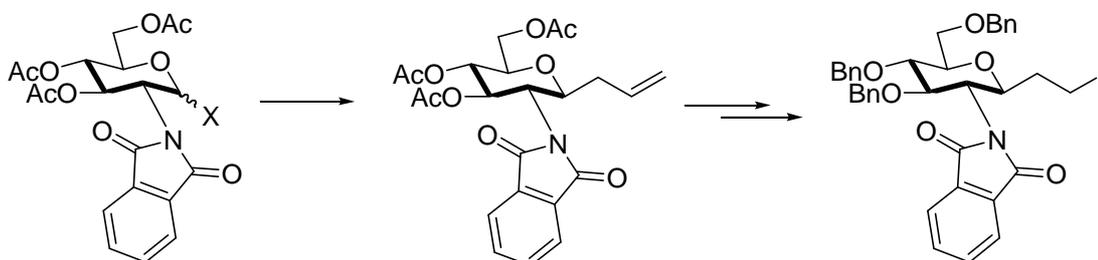


Schéma 92

La stéréosélectivité de cette réaction semble être déterminée par la nature du groupement protecteur de l'amine en position C-2. En effet, nous avons vu précédemment qu'une sélectivité  $\alpha$  était obtenue préférentiellement lorsque l'amine était protégée par un groupement acétate, peu encombrant. Cette double protection nous donne donc accès à des  $\beta$ -C-glycosides moins intéressants pour la stratégie envisagée.

Enfin, à partir du dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23** a été envisagée une seconde protection de l'azote par un groupement Boc.

c. *Protection de l'azote par un groupement Boc*

Dans la littérature, Lee et son équipe<sup>85</sup> ont décrit une protection Boc à partir du glucopyranoside de méthyle avec du di-*tert*-butyl dicarbonate, en présence de DMAP dans le THF (Schéma 93).

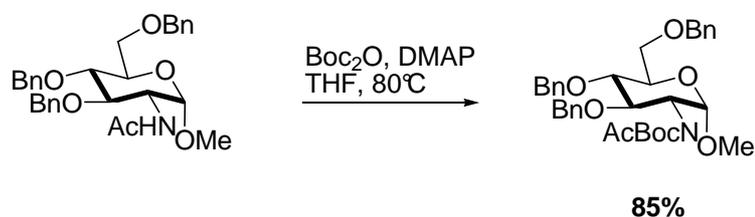


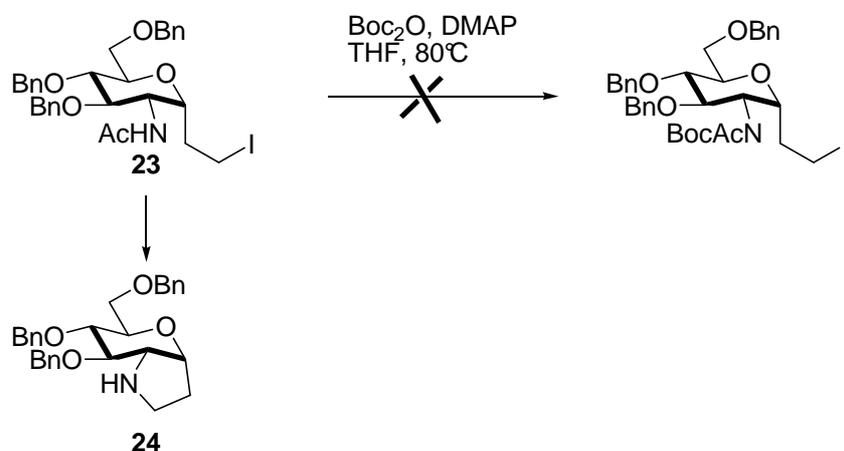
Schéma 93

Ces conditions ont été appliquées au dérivé iodoéthylglucopyranosyle **23**.

<sup>84</sup> Roe, B. A.; Boojamra, C. G.; Griggs, J. L.; Bertozzi, C. R. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 18

<sup>85</sup> B. C. Lee et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 7755-7764

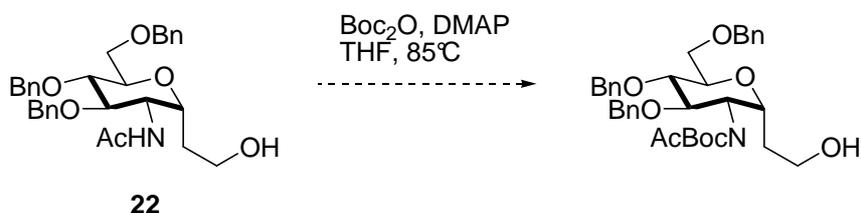
A partir de celui-ci et de di-*tert*-butyl dicarbonate en présence de DMAP dans le THF, aucun produit attendu n'est obtenu, mais comme nous pouvions le craindre le bicyclic **24** est formé (Schéma 94).



*Schéma 94*

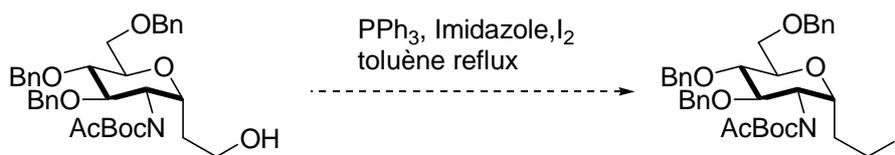
Pour éviter cette cyclisation intramoléculaire, nous envisageons la double protection de l'azote à partir de l'éthanol de glucopyranoside **22**.

A partir de l'éthanol de glucopyranoside **22**, les mêmes conditions que précédemment seront appliquées, avec du di-*tert*-butyl dicarbonate en présence de DMAP dans du THF (Schéma 95). L'alcool étant un mauvais nucléofuge, le produit de cyclisation ne devrait alors pas être observé.



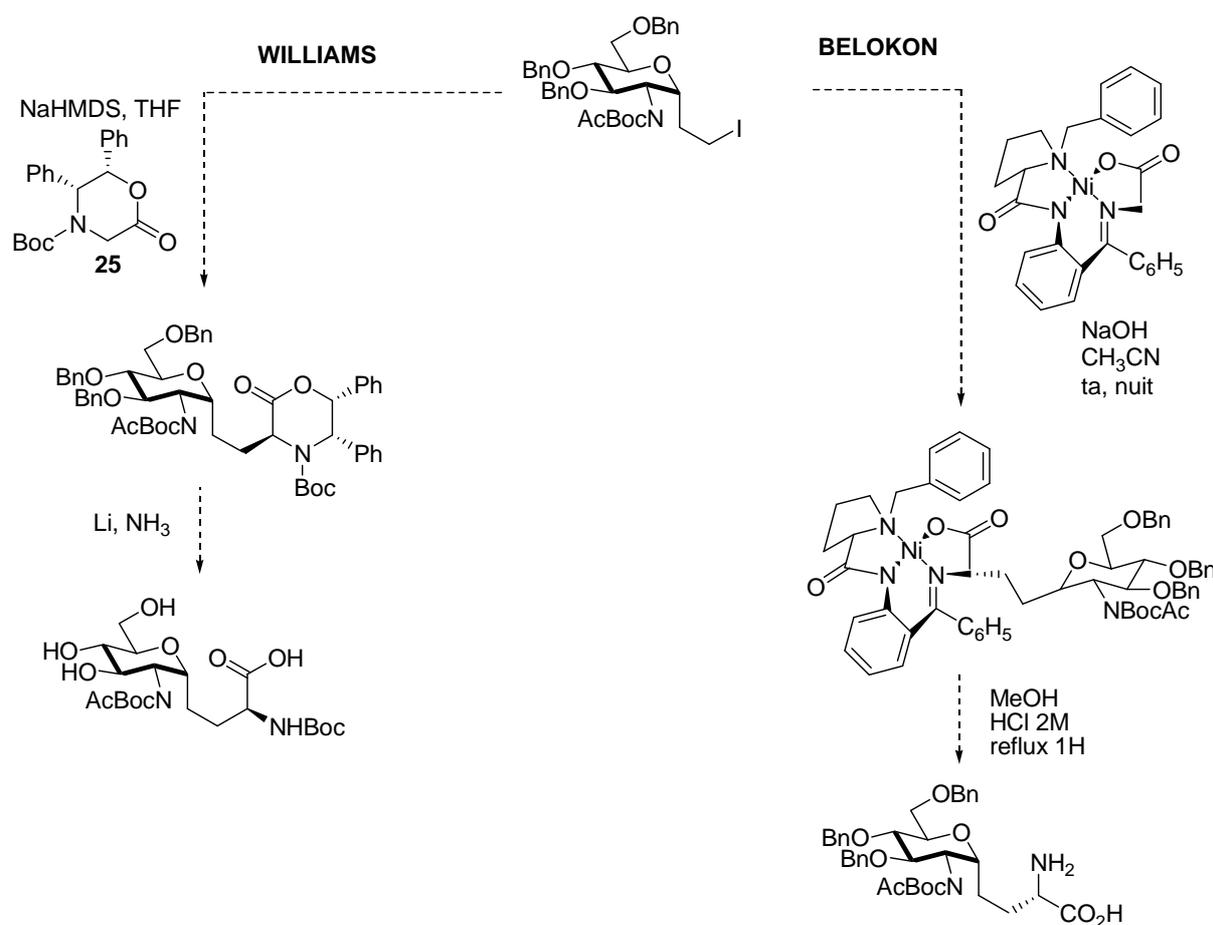
*Schéma 95*

Ensuite, le sucre iodé diprotégé serait obtenu par iodation de l'alcool avec de la triphénylphosphine, de l'imidazole et du diiode au reflux du toluène (Schéma 96).



**Schéma 96**

Enfin, à partir de ce dernier composé les alkylations selon les méthodes de *Belokon* et de *Williams* pourront être étudiées (Schéma 97).



**Schéma 97**

## 4. Conclusion

La préparation d'acides aminés *C*-glycosylés est de plus en plus étudiée et développée car il s'agit de composés particulièrement stables *in vivo* en raison de la liaison *C*-glycosidique. Les *C*-glycosides représentent donc un des éléments clef de la synthèse glycopeptidique. Parmi les nombreuses voies développées dans la littérature, la réaction de Réformatsky, la méthode d'alcynylation via l'indium métallique et l'allylation représentent des voies de synthèses rapides et efficaces pour l'obtention de différents *C*-glycosides.

La première partie de notre travail a été d'appliquer la réaction de Réformatsky sur les glucals puis de développer cette réaction sur les gluco- ou mannopyranosyles.

L'étude menée sur les glucals a donné des *C*-glycosides avec des rendements corrects, cependant l'application et la généralisation de cette méthode aux pyranoses s'est avérée difficile. Les résultats obtenus sont peu encourageants, mais afin de comprendre le manque de réactivité observé sur les manno- et glucopyranoses une étude sur la nature du dérivé organométallique serait intéressante.

Ensuite, en s'appuyant sur le savoir-faire du laboratoire, une étude sur l'alcynylation médiée à l'indium a permis d'accéder à des *C*-glycosides avec une très bonne sélectivité  $\alpha$  et avec de bons rendements en ce qui concerne les séries glucal et 2-déoxyglucopyranose. Un travail reste à faire sur la série glucopyranose, une étude sur les groupements protecteurs et les conditions d'alcynylation avec de l'indium bromé pourrait permettre une amélioration des résultats.

Enfin, la méthode d'allylation nous a permis d'accéder au 2-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-iodoéthane **23** en sept étapes avec un rendement global de 16%.

La deuxième partie de notre travail a été orientée sur l'étude d'alkylation diastéréosélective entre un dérivé sucre iodoéthyle et un aminoacide. Notre choix s'est tourné vers la méthode d'alkylation de glycine portant une copule chirale par l'intermédiaire d'imine de la glycine (méthode de *Belokon*) d'une part, et sur l'alkylation de glycine portant une copule chirale par l'intermédiaire d'énolate de *Williams* d'autre part.

Afin de créer une bibliothèque d'aminoacides *C*-glycosylés, chacun des *C*-glycosides obtenus auparavant a été fonctionnalisé et sera engagé dans une telle réaction.

Enfin, notre étude des deux méthodes d'alkylation diastéréosélective sur le composé **23** a permis de montrer que l'azote de cette molécule devait être doublement protégé, de manière appropriée, afin d'éviter toute réaction intramoléculaire secondaire. Les difficultés rencontrées dans ce travail et les résultats observés pourraient permettre le développement futur d'une nouvelle étude de ce type d'alkylation à partir de l'iodoéthyle du *N*-Boc-*N*-acétamido-glucopyranosyle.

Dans la seconde partie de ce manuscrit, nous allons étudier la synthèse d'acides aminés glycosylés trifluorométhylés.



### III. SYNTHÈSE D'AMINOACIDES GLYCOSYLES TRIFLUOROMETHYLES

#### 1. Introduction

Des glycopeptides *N*- et *O*-glycosylés sont omniprésents dans la nature.<sup>1</sup> La majorité des motifs pour les *N*-glycosides sont constitués d'asparagines liées à un 2-*N*-acétyl-glucose avec une anomérie  $\beta$  (GlcNAc $\beta$ -Asn), et pour les *O*-glycosides un lien  $\beta$  ou  $\alpha$  relie un 2-*N*-acétyl-glucose ou galactose à une sérine ou une thréonine (GalNAc $\alpha$ -Ser/Thr). Les glycoprotéines ont un rôle central dans divers processus biologiques, comme le développement neuronal, les activités hormonales ou encore les réponses inflammatoires. Les sucres présents à la surface des cellules hôtes sont souvent utilisés par les éléments pathogènes pour entrer dans la cellule et envahir le système immunitaire.<sup>86</sup> Il semblerait intéressant d'utiliser cette reconnaissance afin d'empêcher l'interaction sucre-antigène, en bloquant le site de liaison du sucre par un autre élément. Néanmoins, de telles molécules sont particulièrement instables et sensibles aux hydrolyses. Grâce aux propriétés particulières du fluor, qui seront détaillées par la suite, la synthèse de *N*- et de *O*-aminoacides glycosylés a été envisagée en vue d'une meilleure stabilité. Ainsi, l'objectif de ce projet est la synthèse d'aminoacides glycosylés stabilisés par l'introduction d'un groupement trifluorométhyle en une position stratégique : soit en  $\alpha$  de l'aminoacide lié au sucre, soit en position anomérique du sucre (Schéma 98).

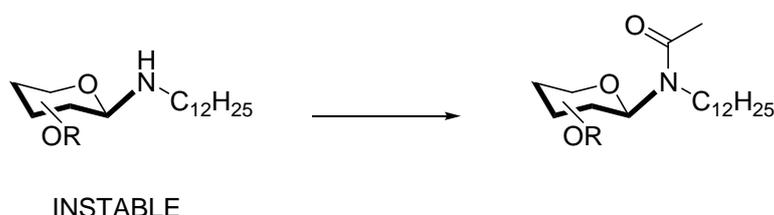


Schéma 98

<sup>1</sup> Doores, K. J.; Gamblin, D. P.; Davis, B. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 656

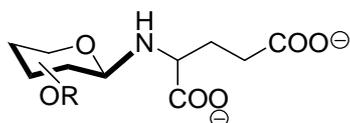
<sup>86</sup> Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131-163

Dans la littérature, il existe quelques synthèses de *N*-glycosides, cependant ceux-ci sont très instables.<sup>87</sup> Dans l'étude d'une voie de synthèse simple à l'accès d'analogues naturels de glycolipides, les amines glycosylés ont été développées en une procédure de 2 étapes (synthèse des glycosylamines puis amidification de l'amine) à partir de sucres déprotégés (Schéma 99).



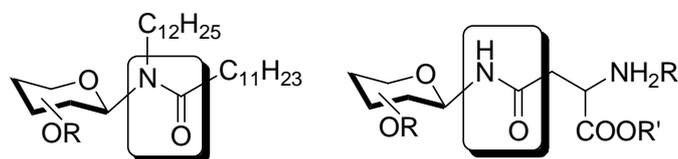
**Schéma 99**

Des études sensorielles sur les glycoconjugués du glutamate ont révélé qu'ils possédaient un goût "Umami", savoureux. Ces composés stimulent les neurones chimiorécepteurs par l'intermédiaire des papilles gustatives (Figure 12).



**Figure 12**

Une solution qui a été largement envisagée est la stabilisation de la liaison C-N anomérique par la formation d'une liaison amide (Figure 13).<sup>88,89</sup> L'effet électroattracteur du groupement carbonyle diminue la nucléophilie et la basicité de l'azote, empêchant sa protonation, défavorisant ainsi l'hydrolyse de la liaison anomérique.



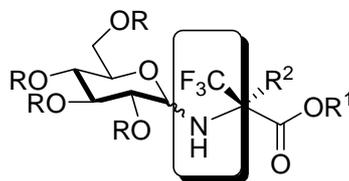
**Figure 13**

<sup>87</sup> a) Lockhoff, O.; Stadler, P. *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 13-24 b) Beksan, E.; Schieberle, P.; Robert, F.; Blank, I.; Fay, L. B.; Schilichtherle-Cerny, H.; Hofmann, T. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 5428-5436

<sup>88</sup> Murphy, P. V.; Bradley, H.; Tosin, M.; Pitt, N.; Fitzpatrick, G. M.; Glass, W. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5692-5704

<sup>89</sup> Tanaka, H.; Iwata, Y.; Takahashi, D.; Adachi, M.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1630-1631

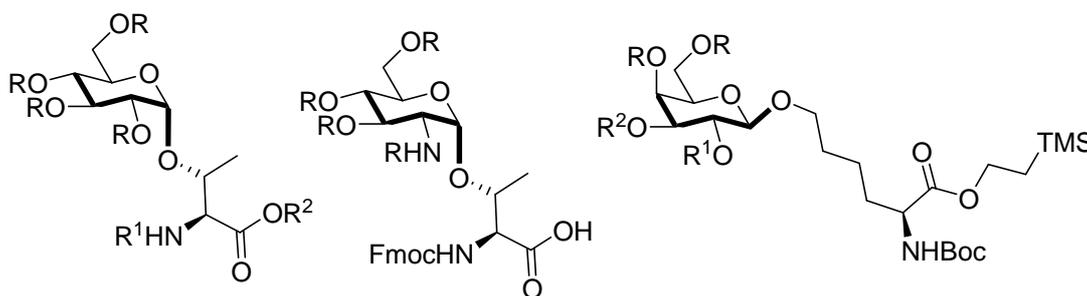
Dans la première partie de notre étude, nous avons également envisagé une stabilisation par des effets électroniques en introduisant un groupement trifluorométhyle au lieu d'un carbonyle (Figure 14).



**Figure 14**

L'effet électroattracteur bien connu du  $-CF_3$  entraîne une diminution de la basicité de l'atome d'azote, ce qui devrait éviter l'hydrolyse de la liaison anomérique du sucre.

D'autre part, la synthèse de *O*-glycopeptides a été largement décrite dans la littérature (Figure 15).<sup>90,91,92</sup>



**Figure 15**

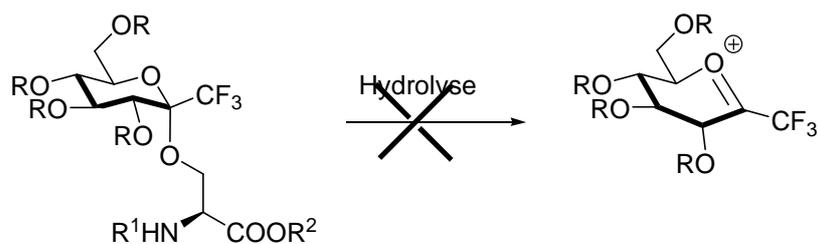
Cependant, aucune solution ne semble avoir été rapportée dans la littérature pour améliorer la stabilité de telles molécules face aux hydrolyses.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous proposons d'introduire un groupement trifluorométhyle en position anomérique du sucre. En effet, en cette position, le groupe  $-CF_3$ , en raison de son pouvoir électroattracteur, déstabilise fortement l'intermédiaire oxcarbénium issu d'une éventuelle hydrolyse, évitant ainsi la rupture de la liaison anomérique (Schéma 100).

<sup>90</sup> Hanessian, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4443-4463

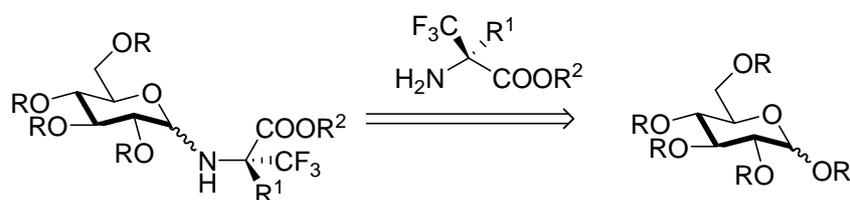
<sup>91</sup> Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131-163

<sup>92</sup> Damager, I.; Engelsens, S. B.; Blennow, A.; Moller, B. L.; Motawia, M. S. *Chem, Rev.* **2010**, *110*, 2049-2080



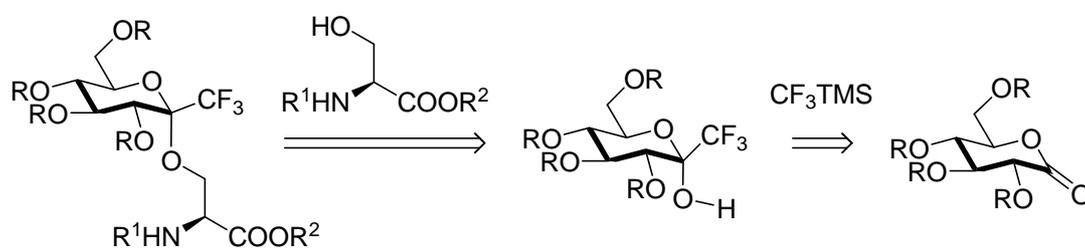
**Schéma 100**

Tout d'abord, nous étudierons la synthèse d'aminoacides *N*-glycosylés trifluorométhylés à partir d'un sucre protégé et d'un aminoacide trifluorométhylé (Schéma 101).



**Schéma 101**

Ensuite, nous étudierons la formation d'aminoacides *O*-glycosylés par réaction du trifluorométhyl-D-glucopyranose et d'un aminoacide fonctionnalisé (Schéma 102).



**Schéma 102**

## 2. Généralités sur l'atome de fluor et les biomolécules fluorées<sup>93,94,95,96</sup>

L'introduction du fluor dans des biomolécules ou des molécules synthétiques possédant des activités biologiques importantes a fait l'objet d'intenses efforts de recherche depuis trois décennies. Les propriétés uniques du fluor (taille, électronégativité) et de la liaison C-F (énergie, longueur) permettent en effet de moduler considérablement les propriétés biologiques de ces molécules (affinité avec le récepteur, stabilité métabolique), tout en minimisant les modifications structurales.

### 2.1 Propriétés intrinsèques du fluor

Le fluor est, par ordre d'abondance, le treizième élément dans l'écorce terrestre (0,028 %). Dans la nature, il existe trois sources de fluor : la fluorine ( $\text{CaF}_2$ ), la cryolithe ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) et la fluorapatite ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ).

Le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor dans une molécule organique n'engendre pas une forte distorsion de la géométrie du système, mais lui confère des propriétés physiques (température d'ébullition, miscibilité, lipophilie, solubilité) et biologiques remarquables. Pourtant, les composés organofluorés sont rares dans la nature.<sup>97,98</sup> La synthèse de composés organofluorés représente donc un grand défi pour les chimistes organiciens.

Le fluor est un élément aux propriétés particulières. De tous les éléments, le fluor est le plus électronégatif. C'est également l'un des plus petits atomes et l'un des moins polarisables (Tableau 10). C'est sa structure électronique :  $1s^2 2s^2 2p^5$  qui lui confère ces propriétés spécifiques.

---

<sup>93</sup> Uneyama, K. *Organofluorine chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.; Oxford, **2006**

<sup>94</sup> Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. *Chimie bioorganique et médicale du fluor*; CNRS Editions, Paris, **2005**

<sup>95</sup> Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**

<sup>96</sup> Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Blackwell Publishing Ltd., United Kingdom, **2009**

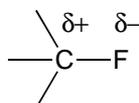
<sup>97</sup> Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123

<sup>98</sup> O'Hagan, D.; B. Harper, D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133

	<b>H</b>	<b>F</b>	<b>Cl</b>
<b>Configuration électronique</b>	1s <sup>2</sup>	1s <sup>2</sup> 2s <sup>2</sup> 2p <sup>5</sup>	[Ne]3s <sup>2</sup> 3p <sup>5</sup> 3d <sup>0</sup>
<b>Electronégativité (Pauling)</b>	2,20	3,98	3,16
<b>Rayon de van der Waals (Å)</b>	1,20	1,47	1,75
<b>Polarisabilité (Å<sup>3</sup>)</b>	0,667	0,557	2,18
<b>Energie de liaison de C-X dans</b>			
<b>CX<sub>4</sub> (kJ.mol<sup>-1</sup>)</b>	446,4	546,0	305,0

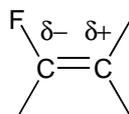
**Tableau 10**

Dans les systèmes saturés, la présence d'un atome de fluor provoque un effet inductif attracteur (Schéma 103).



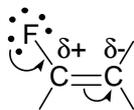
**Schéma 103**

De même dans les systèmes insaturés fluorés, la double liaison est polarisée du fait des effets inductifs attracteurs (Schéma 104).



**Schéma 104**

Mais des interactions Coulombiennes entre les doublets non liants du fluor et les électrons de la double liaison conduisent également à une polarisation inverse de la double liaison (Schéma 105).



**Schéma 105**

De ce fait, il existe une dichotomie dans le comportement du fluor, puisque d'un côté les effets inductifs attracteurs (Schéma 104) conduisent la polarisation de la double liaison dans un sens, et que de l'autre côté les interactions coulombiennes conduisent à une polarisation de la double liaison dans l'autre sens.

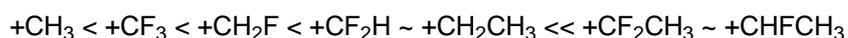
D'un point de vue stérique, le fluor est l'un des plus petits substituants et est considéré comme un mime de l'atome d'hydrogène. La taille du groupement trifluorométhyle est comprise entre celle d'un groupement *iso*-propyle et celle d'un groupement éthyle.

## 2.2 Stabilisation-déstabilisation d'intermédiaires réactionnels

Dans les espèces chargées, la présence d'un atome de fluor a des effets importants sur leur stabilité. En effet, les carbocations en  $\alpha$  du fluor sont stabilisés par délocalisation d'un doublet non liant du fluor dans l'orbitale p vacante du carbocation. En revanche, les carbocations en  $\beta$  sont déstabilisés par l'effet inductif attracteur du fluor (Schéma 106).

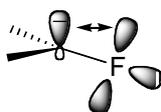


**Ordre de stabilité des carbocation fluoroalkylés en phase gazeuse :**



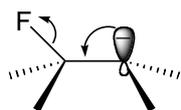
*Schéma 106*

Dans le cas des carbanions, la présence d'un atome de fluor déstabilise les anions situés en  $\alpha$ . En effet, la répulsion électronique entre la charge négative et les paires électroniques non liantes du fluor est déstabilisante (Schéma 107).



*Schéma 107*

En revanche, lorsque la charge négative est en  $\beta$  les anions fluorés sont fortement stabilisés à la fois par effet inductif attracteur et hyperconjugaison négative. Cependant, cette hyperconjugaison négative peut conduire au départ d'un ion fluorure par une réaction de  $\beta$ -élimination (Schéma 108). A cause de la  $\beta$ -élimination les anions fluorés ont souvent des durées de vie très courtes.

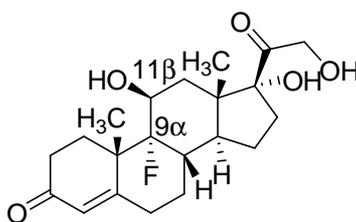


*Schéma 108*

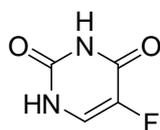
### 2.3 Stabilisation des biomolécules

De nombreux composés synthétiques contenant du fluor ont largement été utilisés dans des domaines variés. L'occurrence croissante de l'atome de fluor dans la structure des principes actifs thérapeutiques repose sur les propriétés très particulières de cet atome et de la liaison C-F. Ces caractéristiques ont des conséquences souvent cruciales sur l'activité des molécules à visée thérapeutique aussi bien d'un point de vue pharmacodynamique (reconnaissance et interaction avec la cible biologique) que d'un point de vue pharmacocinétique (absorption, stabilité métabolique).

Deux exemples notables dans le champ d'application de la médecine peuvent être cités ici : la 9 $\alpha$ -fluorohydrocortisone (un anti-inflammatoire) (Figure 16) et le 5-fluorouracile (un médicament anti-tumoral) (Figure 17) découverts et développés en 1950.<sup>95</sup> L'introduction d'un seul atome de fluor dans ces molécules apporte des propriétés pharmacologiques remarquables.



*Figure 16*



*Figure 17*

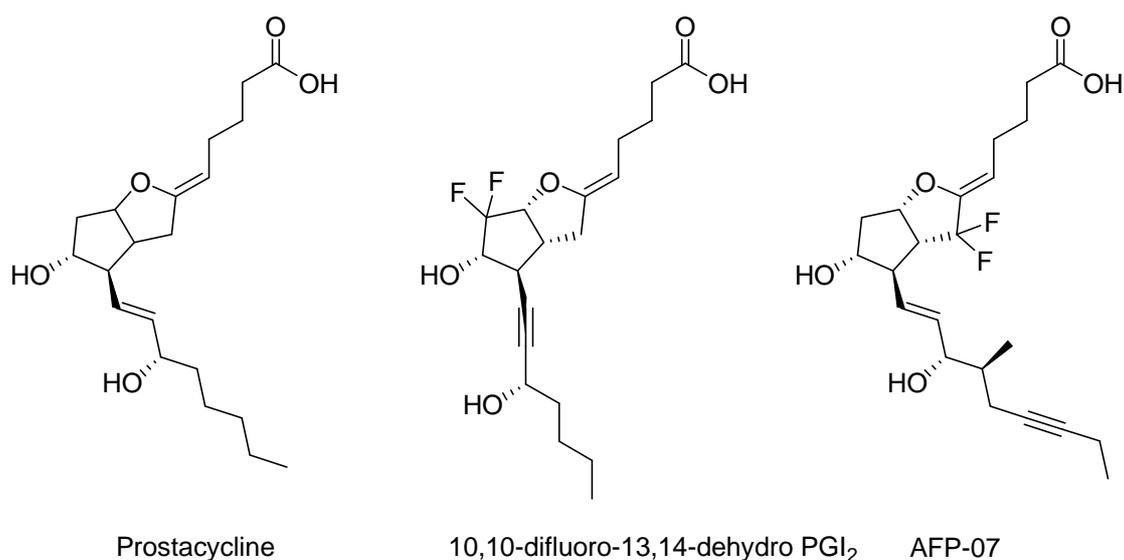
L'influence d'un atome de fluor sur les propriétés thérapeutiques d'une molécule a été mise en évidence, pour la première fois, dans la famille des corticostéroïdes. Dans le but de réduire les effets indésirables de la cortisone, *Fried* a effectué des modifications structurales, et a

<sup>95</sup> Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004

ainsi préparé les premiers dérivés fluorés de corticostéroïdes (Figure 16).<sup>154</sup> Il observa ainsi que l'introduction de fluor en position 9 $\alpha$ , non seulement augmentait d'une façon importante (11 fois) l'activité glucocorticoïdique, mais permettait également d'augmenter l'acidité de l'hydroxyle 11 $\beta$ , améliorant probablement l'affinité de la molécule avec le site récepteur. L'introduction d'un atome de fluor influe donc sur l'acidité de ses groupes voisins. De par l'effet électroattracteur des groupements fluorés, le pKa des fonctions acides voisines est généralement augmenté.

La présence d'atome de fluor protège une molécule de l'hydrolyse, en défavorisant la formation d'espèces cationiques intermédiaires. Ceci est particulièrement important pour les principes actifs sensibles au milieu acide, difficilement administrables par voie orale du fait du pH stomacal très acide (pH = 1,5 pendant la nuit à 5 pendant la digestion).

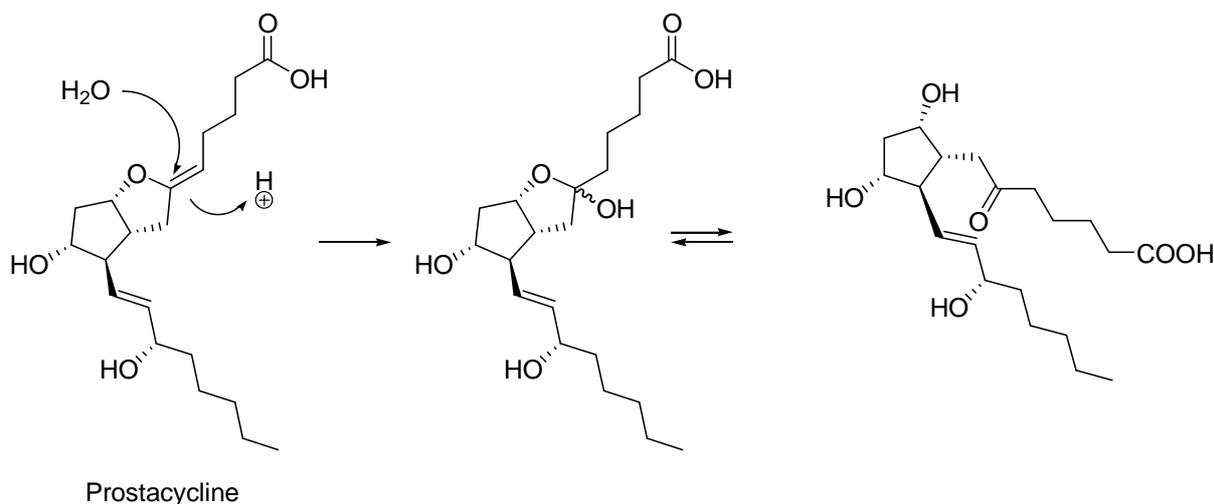
Un exemple de cette approche concerne des agonistes fluorés de la prostacycline (Figure 18) qui empêchent l'agrégation des plaquettes.



**Figure 18**

L'instabilité de la prostacycline en milieu physiologique, liée à la fonction éther d'énol, est si importante ( $t_{1/2} = 5-10$  min à pH 7,4 à 37°C) que ses propriétés de vasodilatateur et d'antiagrégant plaquettaire ne sont pas exploitables (Schéma 109).

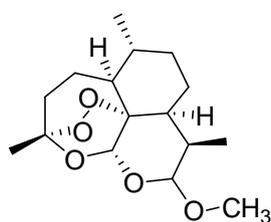
<sup>154</sup> Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455



**Schéma 109**

L'introduction d'atomes de fluor sur le carbone adjacent de la double liaison énolique (Figure 18) a conduit à la synthèse de composés qui possèdent une bonne stabilité métabolique tout en conservant une forte activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire.<sup>99</sup> L'hydrolyse est ralentie par la difficile protonation de l'éther d'énol en un ion alcoxycarbénium déstabilisé par le groupe -CF<sub>2</sub>.

Un autre exemple de cette approche concerne des dérivés de l'artémisinine (Figure 19).



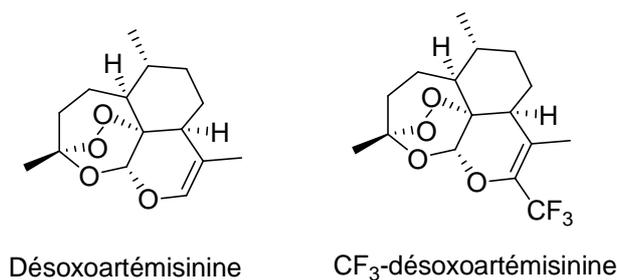
Artémisinine

**Figure 19**

L'artémisinine est utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour ses propriétés antipaludiques. Ce composé possède un profil pharmacocinétique défavorable dû à un métabolisme trop rapide. Une des approches suivies pour tenter d'augmenter la durée d'action du composé est l'introduction de groupes fluorés. Par exemple, la 10-désoxoartémisinine (Figure 20), dérivé de l'artémisinine, est active *in vitro* sur *Plasmodium falciparum* (IC<sub>50</sub> = 20 nM) mais est complètement inactive *in vivo*. L'introduction d'un groupe trifluorométhyle sur

<sup>99</sup> Chang, C. S.; Negishi, M.; Nakano, T.; Morizawa, Y.; Matsumura, Y.; Ichikawa, A. *Prostaglandins* **1997**, 53, 83

le carbone 10 conserve l'activité *in vitro* ( $IC_{50} = 6 \text{ nM}$ ) mais restaure l'activité *in vivo* (Figure 20).

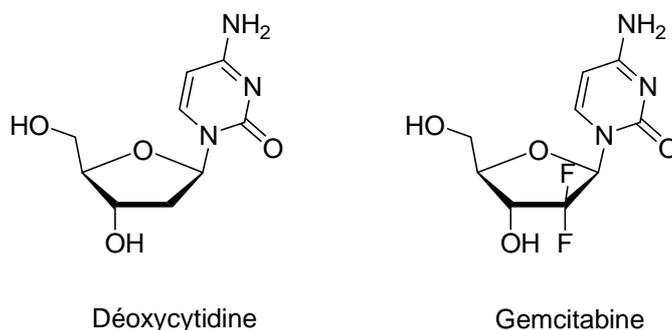


**Figure 20**

Le groupe  $-CF_3$ , par son effet électroattracteur, défavorise la protonation de la double liaison conduisant à l'ion oxonium, responsable de la transformation rapide de la désoxoartémisinine en métabolites inactifs.<sup>100,101,102</sup>

Les propriétés antivirales et antitumorales des analogues de nucléosides ont suscité un nombre considérables d'études. Ce sont souvent des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des nucléosides, dans les phénomènes de réplication et de transcription de l'ADN.

La 2'-déoxy-2'-2'-difluorocytidine (gemcitabine) (Figure 21) est utilisée pour le traitement du cancer du pancréas inopérable et du cancer du pancréas résistant au 5-fluorouracile. Cet analogue de la déoxycytidine entraîne une inhibition complète de la synthèse de l'ADN et une apoptose cellulaire tumorale.



**Figure 21**

<sup>100</sup> Chorki, F. ; Grellepois, F. ; Ourévitch, M. ; Crousse, B. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1253

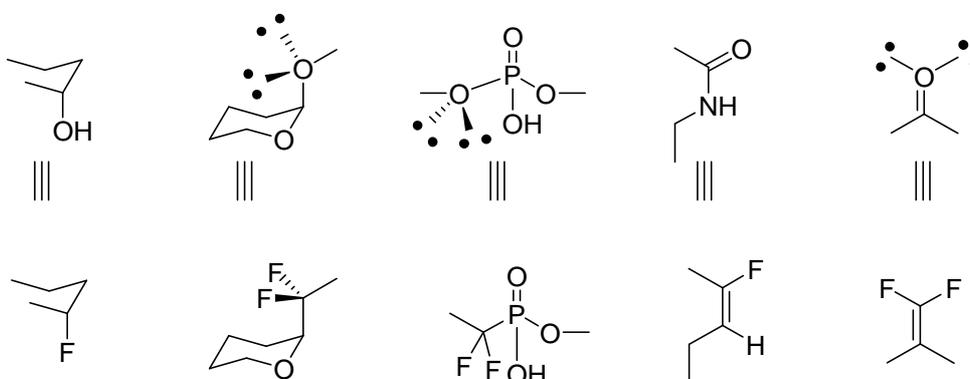
<sup>101</sup> Grellepois, F. ; Chorki, F. ; Ourévitch, M. ; Crousse, B. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7837

<sup>102</sup> Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D. ; Crousse, B. ; Ourévitch, M. ; Chorki, F. ; Grellepois, F. P. PCT/FR02/03675 (CNRS), 01/13869

## 2.4 Inhibiteur enzymatique

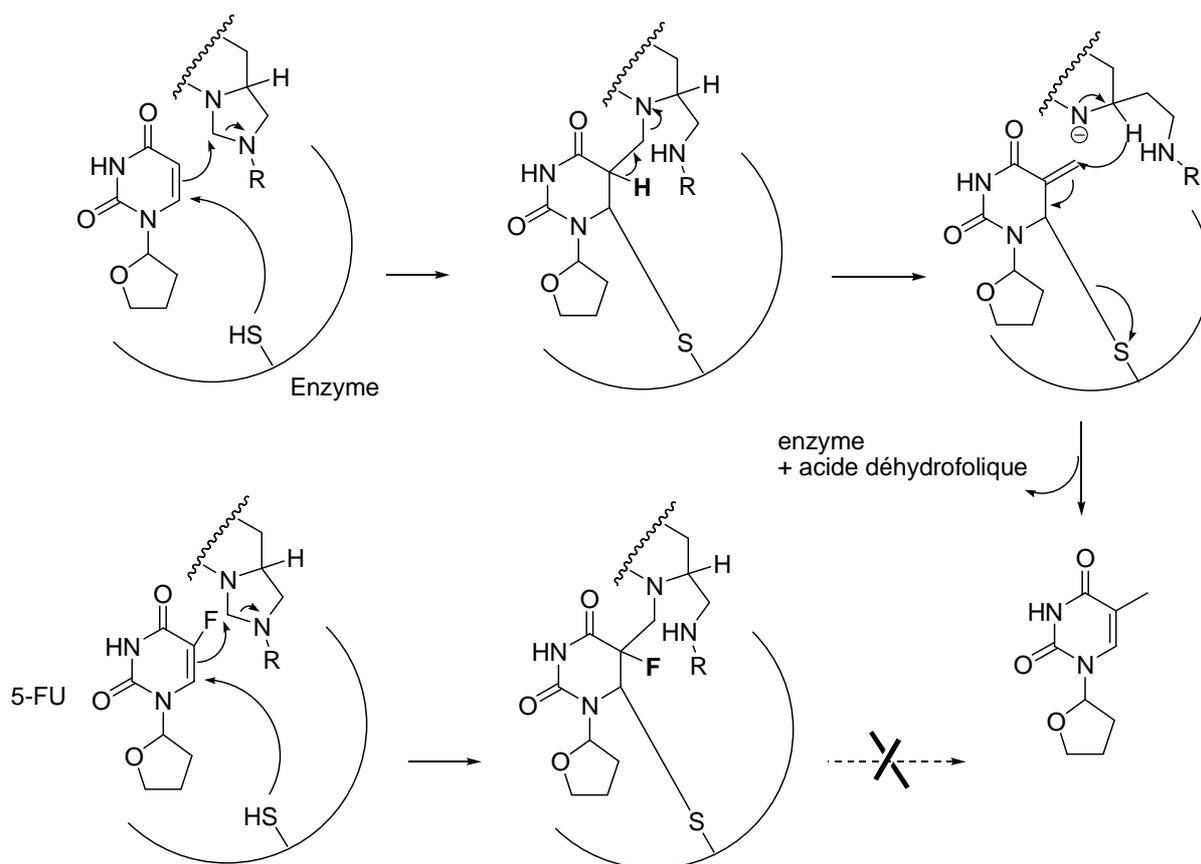
En raison des similitudes du fluor avec l'hydrogène (rayon de Van der Waals, longueur C-F), il a été montré que, souvent, les microorganismes ou les enzymes ne reconnaissent souvent pas la différence entre un substrat naturel et son analogue dans lequel une liaison C-H est remplacée par une liaison C-F. Un atome de fluor peut mimer stériquement un hydrogène, et stéréoélectroniquement un hydroxyle, en présentant des interactions favorables comparables pour l'affinité avec le site actif de l'enzyme : interaction dipôle-dipôle, renforcement des liaisons hydrogène.

D'autres groupements fluorés sont utilisés ou proposés pour mimer d'autres fonctions (Figure 22).



**Figure 22**

Prenons l'exemple du 5-fluorouracile (5-FU) (un médicament antitumoral contre le cancer du colon) (cf Figure 17) et de son analogue non-fluoré. Le 5-FU agit principalement sur la synthèse d'ADN sous forme de 5-FdUMP (5-fluorodéoxy-uracile mono phosphate) en bloquant l'activité de la thymidylate synthétase (Schéma 110). La molécule fluorée réagit avec l'acide folique mais la réaction de l'intermédiaire avec la thymidine est bloquée en raison de la non-disponibilité de l'hydrogène en position C-5.



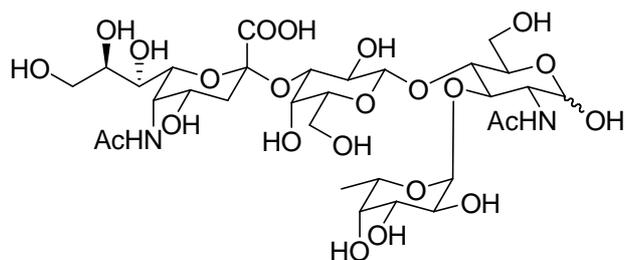
**Schéma 110**

## 2.5 Difluoro-C-glycosides

Le remplacement de l'oxygène exoanomérique de glycosides et de disaccharides par un groupement  $-CF_2$  conduit à des difluoro-C-glycosides, difluoro-C-disaccharides et difluoro-C-glycopeptides. Ces composés fluorés ont suscité surtout des efforts de synthèse et assez peu d'études de leurs propriétés mimétiques. Toutefois, les C-mannopectides fluorés ont récemment reçu une validation biologique comme inhibiteurs de sélectines endothéliales et plaquettaires.<sup>103</sup>

Le tétrasaccharide sialyl Lewis x (SLE<sub>x</sub>) est une unité terminale de glycopeptide et de glycolipide présente à la surface des cellules (Figure 23).

<sup>103</sup> Gouge-Ibert V.; Pierry, C. ; Poulain, F. ; Serra, A.-L. ; Largeau, C. ; Escriou, V. ; Scherman, D. ; Jubault, P. ; Quirion, J.-C. ; Leclerc, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1957-1960



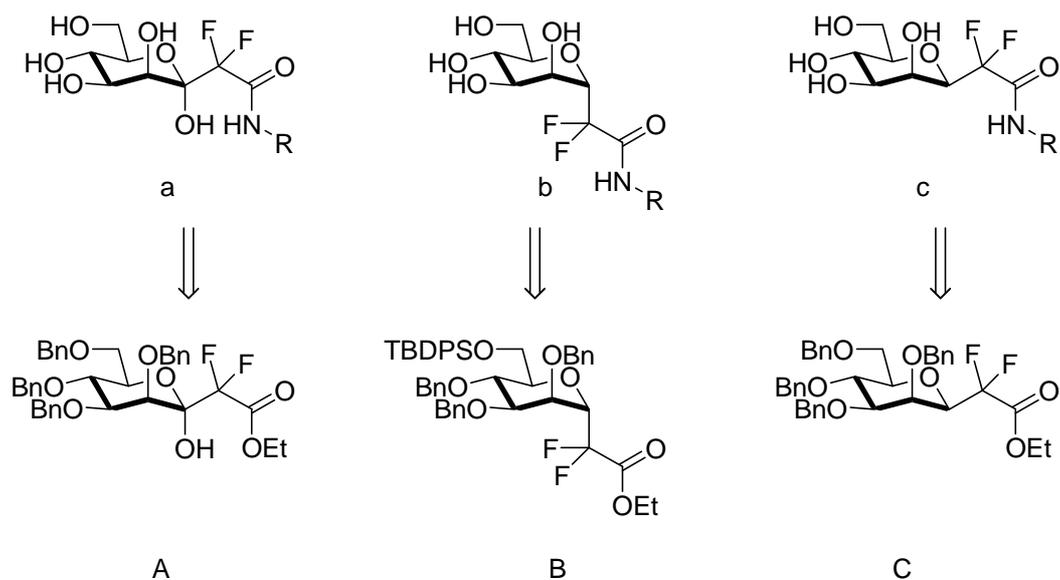
**Figure 23**

Cette molécule a été identifiée comme ligand commun pour les sélectines endothéliales, plaquettaires et leucocytaires. Les sélectines sont des glycoprotéines transmembranaires qui jouent un rôle important dans le recrutement des lymphocytes lors de la première étape du processus d'inflammation. Elles lient les résidus glucidiques et oligosaccharidiques des glycoprotéines et des glycolipides. Chez les mammifères, elles lient uniquement des résidus sialates-galactose-*N*-acétylgalactosamine-fucose. L'inhibition de l'interaction SLE<sub>x</sub>-sélectine est considérée comme une alternative thérapeutique dans le traitement de maladies inflammatoires.

L'équipe de *Jean-Charles Quirion et Eric Leclerc* (Université de Rouen) s'intéresse depuis longtemps à la synthèse de *C*-glycosides fluorés dans lesquels l'oxygène exoanomérique est remplacé par un groupe -CF<sub>2</sub>. Ce changement devrait permettre de fournir de meilleurs substitués sucres que les *C*-glycosides standards.<sup>104,105</sup> Dans ce cas, l'influence d'un groupe pseudo-anomère -CF<sub>2</sub> attaché à une sélectine pourra être étudié. A partir des mannosyldifluoroacétates, les mannopeptides fluorés (a, b, c) correspondants ont pu être synthétisés (Figure 24).<sup>104b,d,e</sup>

<sup>104</sup> a) Poulain, F.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1803 b) Poulain, F.; Serre, A.-L.; Lalot, J.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2435 c) Moreno, B.; Quehen, C.; Rose-Hélène, M.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2477 d) Karche, N. P.; Pierry, C.; Poulain, F.; Oulyadi, H.; Leclerc, E.; Pannecoucke, X.; Quirion, J.-C. *Synlett* **2007**, 123 e) Cuenca, A. B.; D'Hooge, F.; Gouge, V.; Xastelot-Deliencourt, G.; Oulyadi, H.; Leclerc, E.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Quirion, J.-C. *Synlett* **2005**, 2627 f) Marcotte, S.; D'Hooge, F.; Ramadas, S.; Pannecoucke, X.; Feasson, C.; Quirion, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5879

<sup>105</sup> a) Castelot-Deliencourt-Godefroy, G.; Quirion, J.-C. EP 2009/2027138A2. b) Quirion, J.-C.; Pannecoucke, X.; D'Hooge, F.; Marcotte, S.; castelot-Deliencourt, G.; Jubault, P.; Gouge, V. WO 2004/014928A2.



**Figure 24**

Le mannoside A est obtenu par une réaction de Réformatsky entre le bromure de difluoroacétate d'éthyle et la mannolactone benzylée.<sup>104e</sup>

Les mannosides B et C sont préparés *via* l'addition d'un acétal de difluorocétène sur le glucal acétylé.<sup>104b</sup>

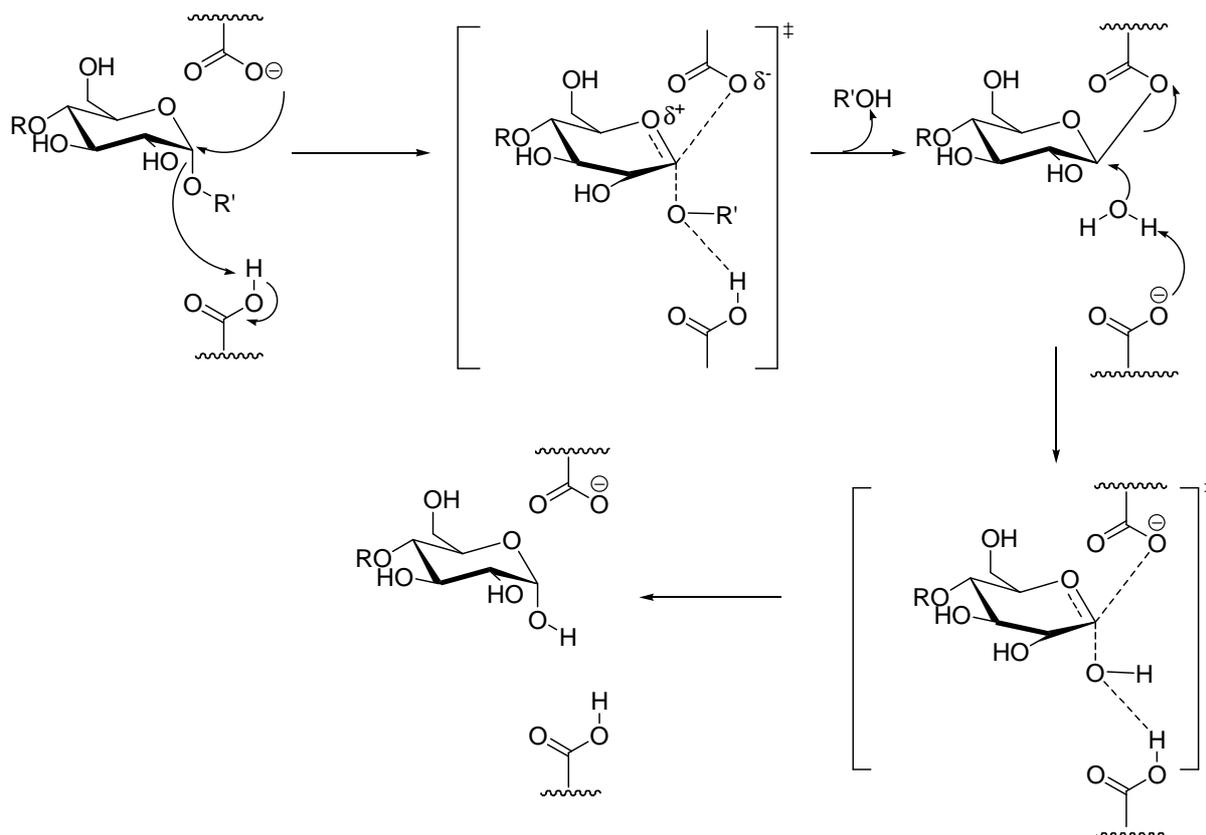
Les difluoro-aminoacides glycosylés ont montré une activité inhibitrice encourageante sur les sélectines endothéliales et plaquettaires.<sup>103</sup>

## 2.6 Composés difluorés en position 2 du sucre

La synthèse de 2-déoxydifluoroglycosides est particulièrement intéressante en raison du potentiel inhibiteur de glycosidases de telles molécules. Ces enzymes font appel à un mécanisme de catalyse acido-basique impliquant un état de transition oxacarbénium (Schéma 111).

<sup>104b</sup> Poulain, F. ; Serre, A.-L. ; Lalot, J. ; Leclerc, E. ; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2435

<sup>103</sup> Gouge-Ibert V.; Pierry, C. ; Poulain, F. ; Serra, A.-L. ; Largeau, C. ; Escriou, V. ; Scherman, D. ; Jubault, P. ; Quirion, J.-C. ; Leclerc, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1957-1960



**Schéma 111**

Un tel état de transition cationique est déstabilisé par la présence d'un substituant électroattracteur, tel qu'un atome de fluor en  $\beta$  ou un groupe trifluorométhyle en  $\alpha$ .

Les composés 2-déoxy-2,2-difluoroglycosides sont des inhibiteurs spécifiques irréversibles de glycosidases. En effet, la substitution d'un groupe 2-hydroxy par des atomes de fluor entraîne la déstabilisation de l'état de transition oxacarbenium, et l'incorporation d'un bon groupe partant (2,4-dinitrophénol ou 2,4,6-trinitrophényl (TNP)) en C-1 du sucre augmente l'accumulation de l'espèce stable 2-déoxy-2,2-difluoroglycoside/enzyme (Schéma 112).<sup>106</sup>

<sup>106</sup> Hart, D. O.; He, S.; Chany, C. J.; Withers, S. G.; Sims, P. F. G.; Sinnott, M. L.; Brumer, H. *Biochemistry* **2000**, *39*, 9826-9836

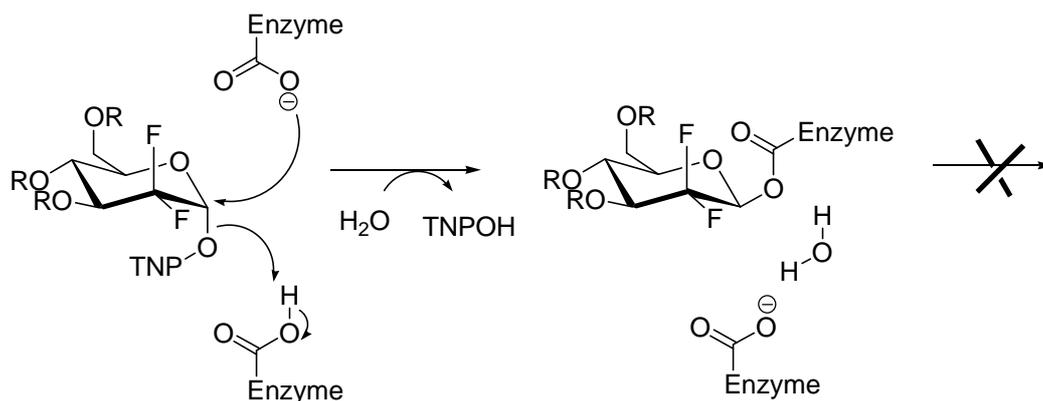


Schéma 112

Les halogénures de 2-déoxy-2,2-difluoroglycosyle sont également des inhibiteurs de glycosidases basés sur un mécanisme de rétention de configuration.<sup>107</sup> Une méthode pour obtenir ces halogénures de 2-déoxy-2,2-difluoroglycosyle a été décrite par *Withers et son équipe* à partir du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-fluoro- $\alpha$ -D-glucal préparé à partir du D-glucal (Schéma 113).<sup>108</sup>

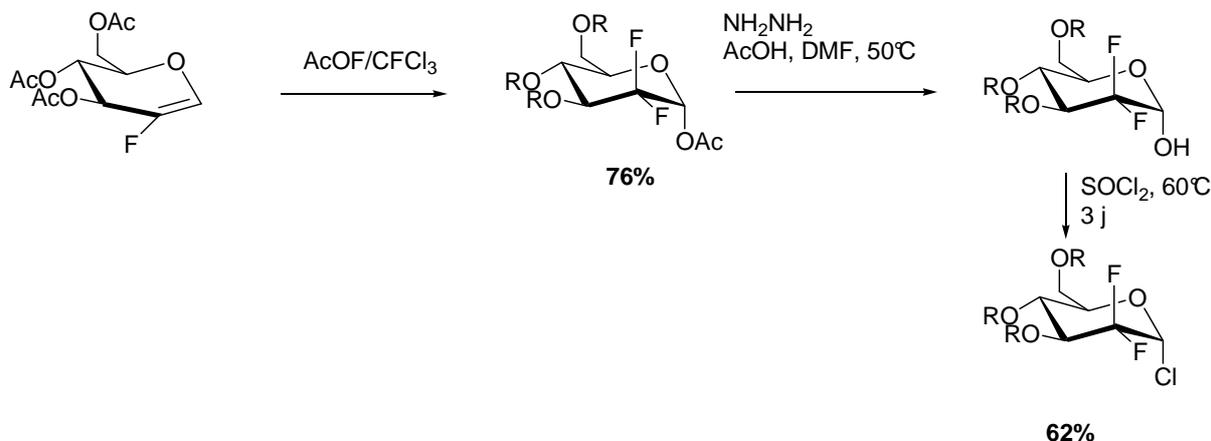


Schéma 113

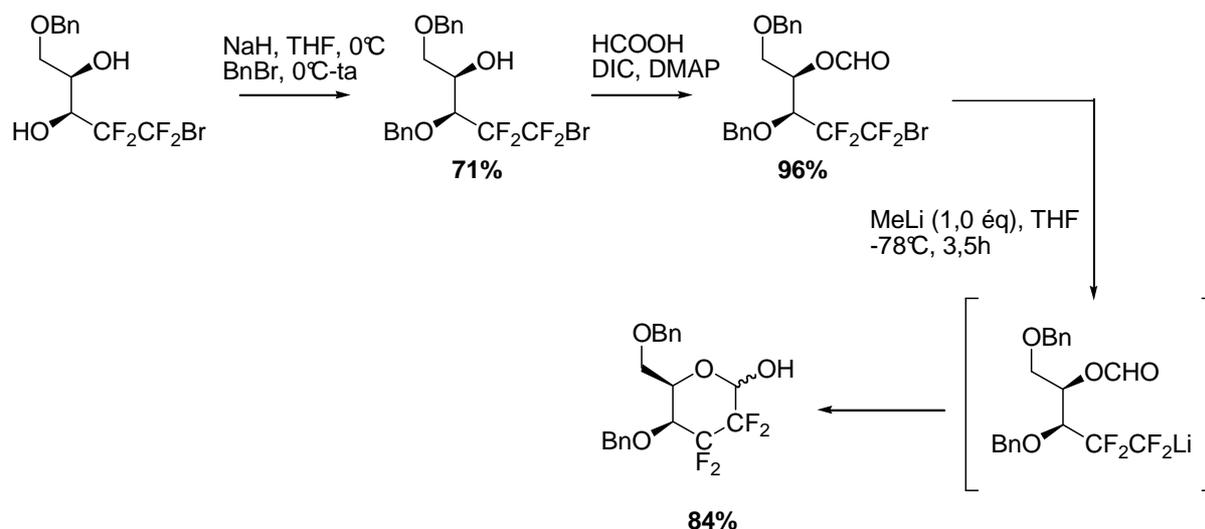
D'autre part, les sucres polyfluorés ont trouvé un essor en tant que sondes intéressantes pour observer l'effet hydrophobe-polaire dans les interactions protéine-sucres. En remplaçant un groupe CHOH d'un sucre par un  $-CF_2$ , le lien avec le site de la protéine est augmenté de part l'effet hydrophobe que joue le groupe difluoré. En effet, il a été montré que

<sup>107</sup> Zhang, R.; McCarter, J. D.; Braun, C.; Yeung, W.; Brayer, G. D.; Withers, S. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3070-3077

<sup>108</sup> McCarter, J. D.; Adam, M. J.; Braun, C.; Namchuk, M.; Tull, D.; Withers, S. G. *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 77-90

le pyranose hexafluoré traversait la membrane des globules rouges dix fois plus rapidement que le glucose en raison d'une augmentation de l'affinité à la protéine de transport.

*Bruno Linclau et son équipe* (Université de Southampton) ont décrit une synthèse de ces composés en 2008.<sup>109</sup> L'étape clef de formation de la liaison C-C correspond à un protocole de cyclisation médiée par un tétrafluoroéthylène lithien (Schéma 114).<sup>110</sup>



**Schéma 114**

Les différents exemples rapportés précédemment montrent que l'introduction d'atomes de fluor modifie les propriétés physiques et chimiques d'une molécule, avec de profondes répercussions sur son activité biologique. Les processus d'absorption, de distribution, de reconnaissance et d'interaction avec la cible biologique, le métabolisme et l'élimination de cette molécule seront donc affectés. La possibilité de modifier le profil pharmacologique d'une molécule par l'introduction d'atomes de fluor explique l'importance prise par la chimie bioorganique et médicinale et le fait que de nombreux médicaments et pesticides soient des composés fluorés.

<sup>109</sup> Timofte, R. S.; Linclau, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3673-3676

<sup>110</sup> Boydell, A. J.; Vinader, V.; Linclau, B. *Agew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5677-5679

### 3. N-glycosylation d' $\alpha$ -trifluorométhyle aminoacides

#### 3.1 Rappel bibliographique<sup>111,112,113</sup>

Les liens naturels glycan-protéines sont des glycosides *N*-(Asn) et *O*-(Ser/Thr). Les motifs pour les liens *N*-glycosylés sont GlcNAc $\beta$ -Asn, et sont GlcNAc $\beta$ -Ser/Thr pour les liens *O*-glycosylés, bien que d'autres liens inusuels aient été également observés<sup>114</sup> comme GlcNAc- $\alpha$ -Asn, Man- $\alpha$ -Ser/Thr...

##### 3.1.1 Formation de lien naturel à partir de dérivés glucosamines

La voie de synthèse la plus commune est la réaction d'une glucosamine (protégée ou non) avec un dérivé de l'acide aspartique (Schéma 115).<sup>115</sup> Cette synthèse, datant de 1961, a été largement utilisée depuis.<sup>116</sup> Cependant, il peut être souligné que la formation de la liaison amide par réaction du carboxylate de l'acide aspartique sur la  $\beta$ -glucosamine est souvent perturbée par l'anomérisation de la glucosamine. Ce phénomène entraîne donc la formation d'un mélange anomérique de glycoaminoacides.

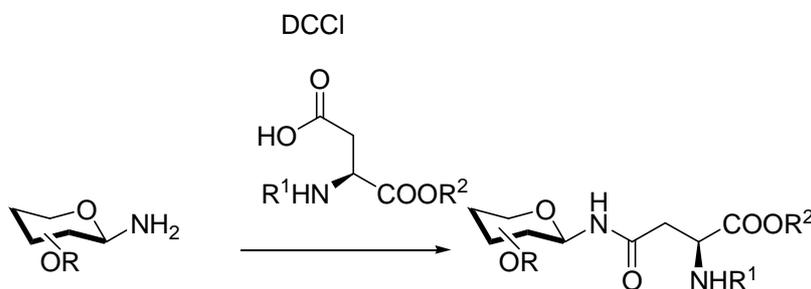


Schéma 115

La réaction de Staudinger d'un azido-glycoside avec un dérivé de l'acide aspartique en présence de triphénylphosphine conduit aux  $\beta$ -Asn *N*-glycosides avec de bons rendements.<sup>117</sup> Kiesling a décrit une *N*-glycosylation par une réaction de Staudinger entre un azidoglycosyl et un dérivé phosphinoester de l'asparagine (Schéma 116).

<sup>111</sup> Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 579-601

<sup>112</sup> Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131-163

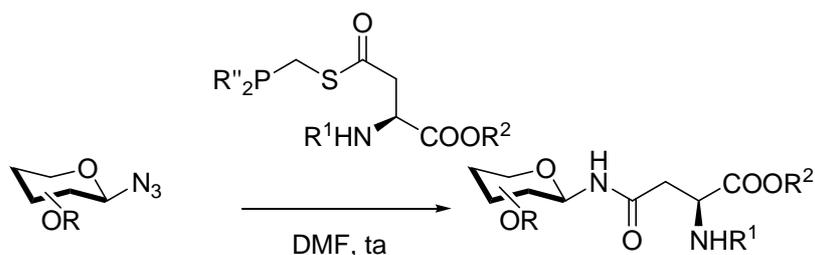
<sup>113</sup> Damager, I.; Engelsens, S. B.; Blennow, A.; Moller, B. L.; Motawia, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2049-2080

<sup>114</sup> Vliegthart, J. F. G.; Casset, F. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1998**, *8*, 565

<sup>115</sup> Marks, G. S.; Neuberger, A. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4872

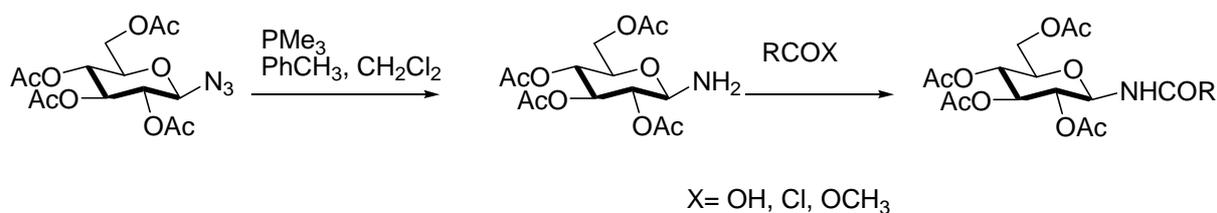
<sup>116</sup> Deras, I. L.; Takegawa, K.; Kondo, A.; Kato, I.; Lee, Y. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1763

<sup>117</sup> a) Mizuno, M.; Muramoto, I.; Kobayashi, K.; Yaginuma, H.; Inazu, T. *Synthesis* **1999**, 162 b) He, Y.; Hinklin, R. J.; Chang, J.; Kiessling, L. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4479-4482



**Schéma 116**

En 2004, *Zoltan Györgydeak et son équipe*<sup>118</sup> présentent une synthèse de glycosylamides en faisant appel à un protocole de Staudinger modifié, suivi par une acylation de l'amine (Schéma 117). Les rendements varient de 20% à 99% et les temps de réaction de 30 minutes à 8 jours en fonction des réactifs utilisés.



**Schéma 117**

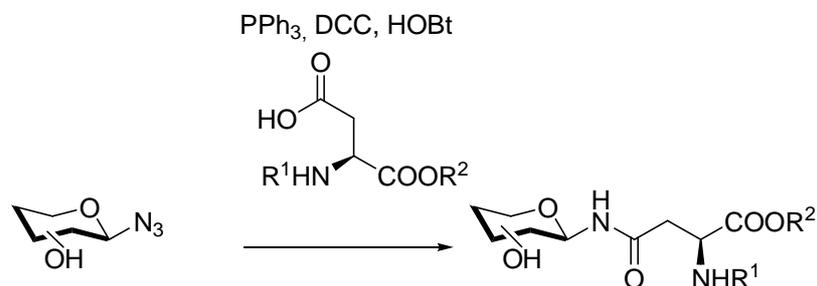
L'acylation d'un iminophosphorane *N*-glycosylé résultant d'un azido-glycosyle protégé par des phosphines variées (PPh<sub>3</sub>, P(*n*-Bu)<sub>3</sub>, PEt<sub>3</sub>) a été largement étudiée par de nombreux groupes.<sup>119</sup> *Zoltan Györgydeak et son équipe* ont introduit, ici, l'utilisation de PMe<sub>3</sub>. En effet, la triméthylphosphine augmente la nucléophilie de l'imino-phosphorane, et la volatilité de l'oxyde de triméthyle phosphine permet un traitement et une purification simplifiés du produit. Cette méthode de *N*-glycosylation par l'intermédiaire d'une glucosamine est très utilisée pour la synthèse de *N*-glycopeptides surtout par le biais de couplages peptidiques.<sup>120</sup>

<sup>118</sup> Györgydeak, Z.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Krakomperger, A.; Nagy, V.; Toth, M.; Brunyanszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsak, L. *Biororg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861-4870

<sup>119</sup> a) Mizuno, M.; Haneda, K.; Iguchi, R.; Muramoto, I.; Kawakami, T.; Aimoto, S.; Yamamoto, K.; Inazu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 284-290 b) Mizuno, M.; Muramoto, I.; Kobayashi, K.; Yaginuma, H.; Inazu, T. *Synthesis*, **1999**, 162-165 c) Maunier, V.; Boullanger, P.; Lafont, D. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 231-235 d) Boullanger, P.; Maunier, V.; Lafont, D.; *Carbohydr. Res.*, **2000**, *324*, 97-106

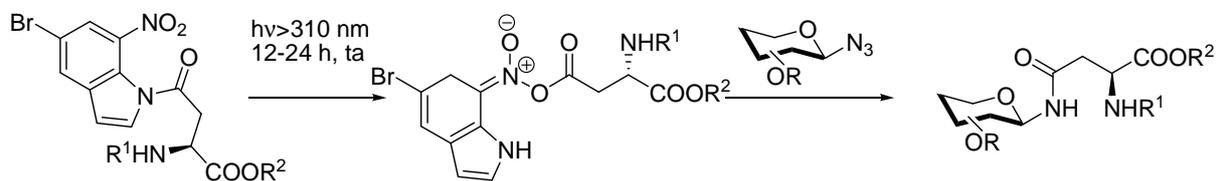
<sup>120</sup> a) Arsequell, G.; Valencia, G. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 3045-3094 b) Taylor, C. M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 11317-11362

En 2006, la réaction de Staudinger a été étendue à une application sur les sucres déprotégés (Schéma 118).<sup>121</sup>



**Schéma 118**

Les *N*-glycosyles asparagines ont également été synthétisées de manière plus douce par un couplage photochimique dans lequel une espèce photoréactive dérivée de l'aspartate, est condensée avec une glucosamine (Schéma 119).<sup>122</sup> La photolyse active le  $\gamma$ -carboxylate en formant un intermédiaire zwitterionique capable d'attaquer la glycosylamine de manière nucléophile.



**Schéma 119**

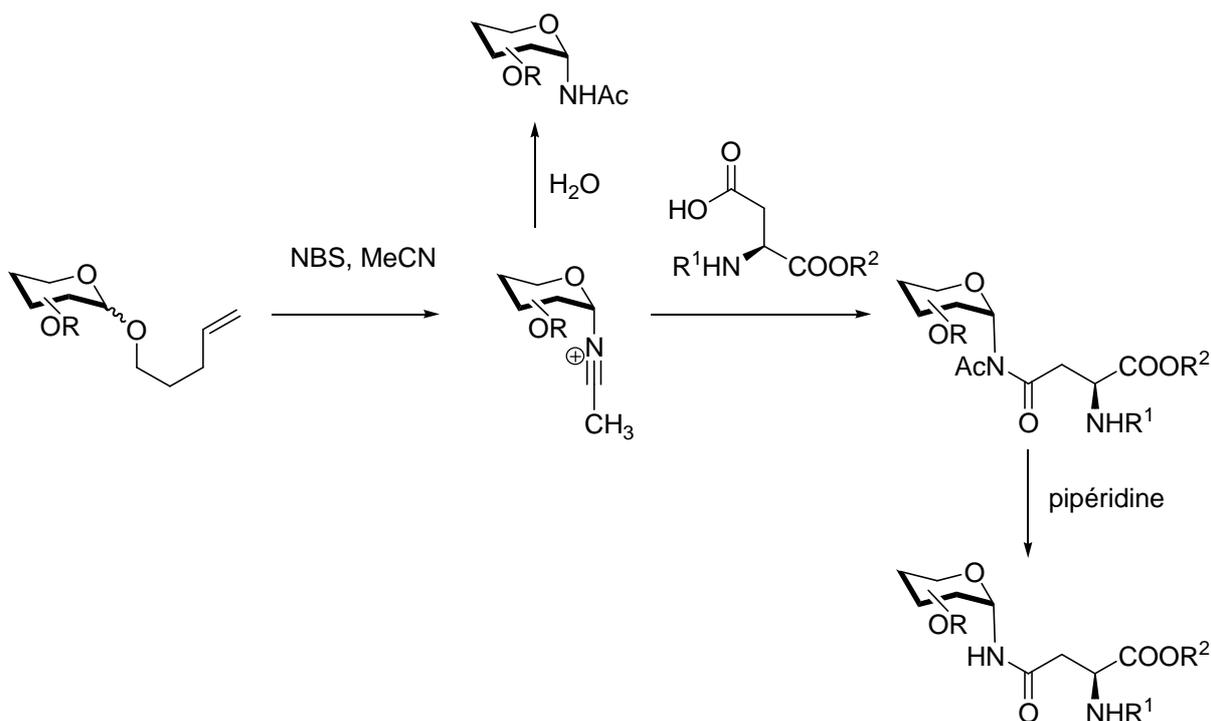
### 3.1.2. Formation de lien naturel à partir de donneurs de nitriles

L'application de la réaction de Ritter a permis l'accès à des dérivés *N*-glycosylés (GlcNAc $\beta$ -Asn).<sup>123</sup> La réaction de nitriles suivie d'une hydrolyse de l'intermédiaire nitrilium donne accès directement à des amides (Schéma 120).

<sup>121</sup> Doores, K. J.; Mimura, Y.; Dwek, R.A.; Rudd, P.M.; Elliot, T.; Davis, B. G. *Chem. Commun.* **2006**, 1401

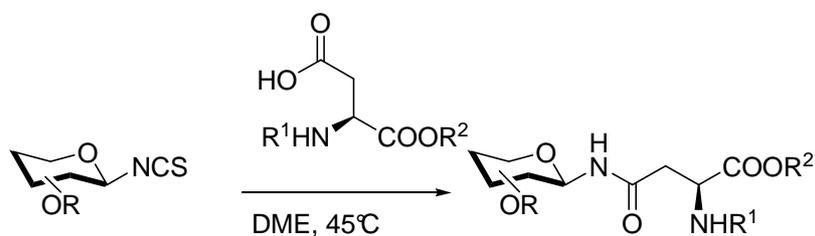
<sup>122</sup> Vizvardi, K.; Kreytz, C.; Davis, A. S.; Lee, V.P.; Philmus, B. J.; Simo, O.; Michael, K. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 438

<sup>123</sup> Handlon, A. L.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3796



**Schéma 120**

Le motif Man $\beta$ (1,4)GlcNAc $\beta$ -GlcNAc $\beta$ -Asn protégé a été synthétisé à partir de l'isothiocyanate d'un sucre protégé avec la chaîne carboxylate d'un acide aspartique (Schéma 121).<sup>124</sup>



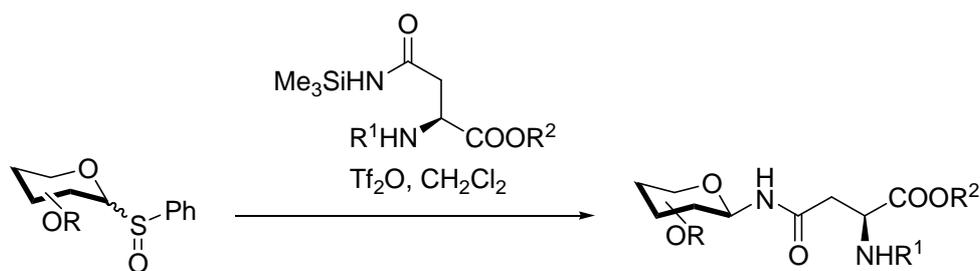
**Schéma 121**

### 3.1.2 Formation de lien naturel à partir de donneurs de glycoside activé

Un dérivé silylé d'une asparagine a pu être directement *N*-glycosylé avec un donneur de glycoside (Schéma 122).<sup>125</sup>

<sup>124</sup> Günther, W.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1050

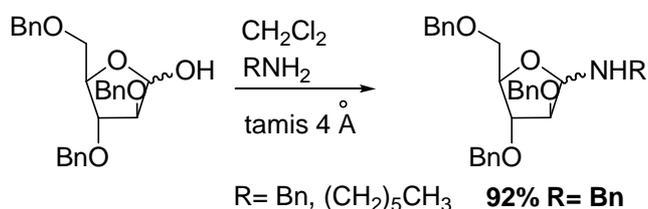
<sup>125</sup> Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; van Engen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881



**Schéma 122**

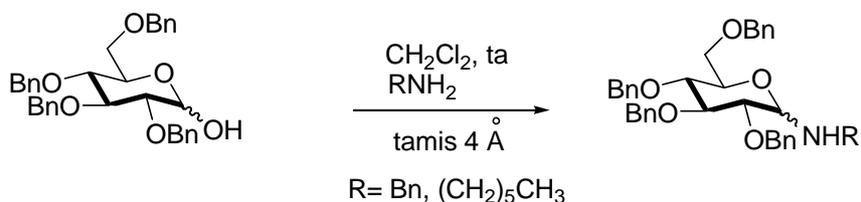
### 3.1.3 Formation de lien non naturel

En 1993, *Francesco Nicotra et son équipe* ont décrit une méthode de synthèse d'aminofuranoses par réaction de l'arabinose benzylé avec différentes amines primaires (Schéma 123).<sup>126</sup>



**Schéma 123**

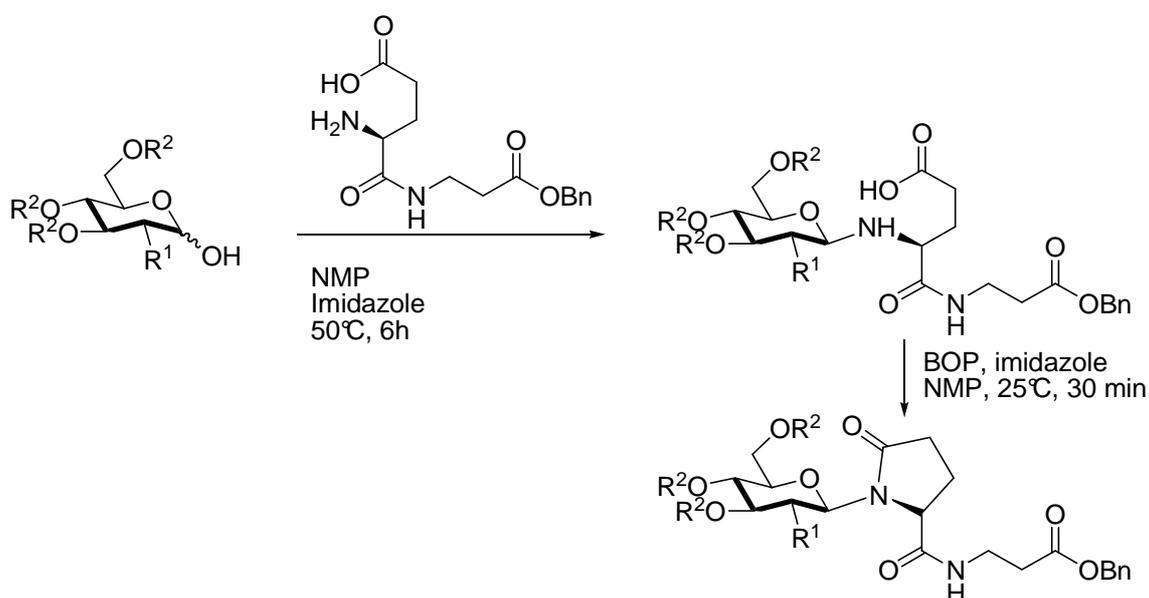
Les composés obtenus sont directement engagés dans l'étape suivante de réaction avec un réactif de Grignard, sauf dans le cas de la réaction avec la benzylamine, dans lequel le produit a pu être isolé et purifié par recristallisation. Cette procédure a ensuite été étendue, par les mêmes auteurs, aux dérivés pyranoses (Schéma 124). De la même manière que précédemment les glucosylamines obtenus ne sont pas isolées mais immédiatement engagées dans l'étape suivante en raison de leur instabilité.



**Schéma 124**

<sup>126</sup> Cipolla, L.; Lay, L.; Nicotra, F.; Pangrazio, C.; Panza, L. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4679-4690 b) Lay, L.; Nicotra, F.; Paganini, A.; Pangrazio, C.; Panza, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4555

Dans l'objectif de synthétiser des ligands synthétiques de haute affinité pour les récepteurs cellulaires, comme ceux de la membrane de la lectine, des sucres ont été couplés à des peptides par une liaison amide. Le travail d'*Annie-Claude Roche et de son équipe* sur la synthèse *one-pot* de *N*-glucoaminoacides s'inscrit au cœur de cette étude (Schéma 125).<sup>127</sup> Un couplage entre un oligosaccharide et une amine (H-Glu-βAla-OBn), en présence d'imidazole dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) à 50°C, permet d'obtenir le *N*-glycoside qui est directement engagé dans l'étape d'acylation intramoléculaire. Cette réaction permet de stabiliser la liaison *N*-glycosidique.



85% sur 2 étapes

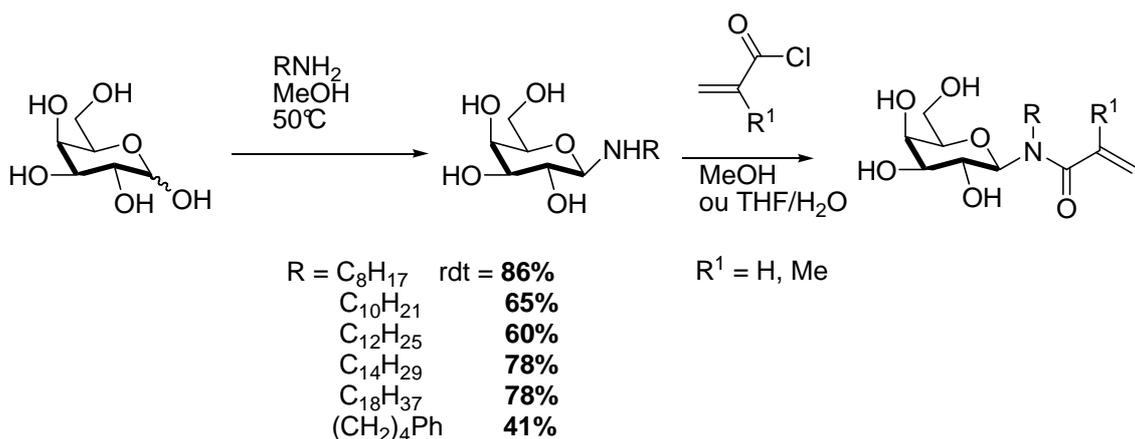
Schéma 125

Afin de développer une nouvelle gamme de surfactant à base de sucre, *Hélène Fensterbank et Chantal Larpent* ont décrit les synthèses de *N*-alkylglycosylamines selon la méthode développée par *J. H. Cleveland* en 1951.<sup>128</sup> Ces glycosylamines ont ensuite été engagées dans des réactions d'amidification pour conduire à des *N*-alkylglycosylacrilamides.<sup>129</sup>

<sup>127</sup> a) Sdiqui, N.; Roche, A. C.; Mayer, R.; Monsigny, M. *Carbohydr. Lett.* **1995**, *1*, 269-275 b) Quétard, C.; Bourgerie, S.; Normand-Sdiqui, N.; Mayer, R.; Strecker, G.; Midoux, P.; Roche, A. C.; Monsigny, M. *Bioconjugate Chem.* **1998**, *9*, 268-276 c) Frison, N.; Marceau, P.; Roche, A. C.; Monsigny, M.; Mayer, R. *Biochem. J.* **2002**, *368*, 111-119

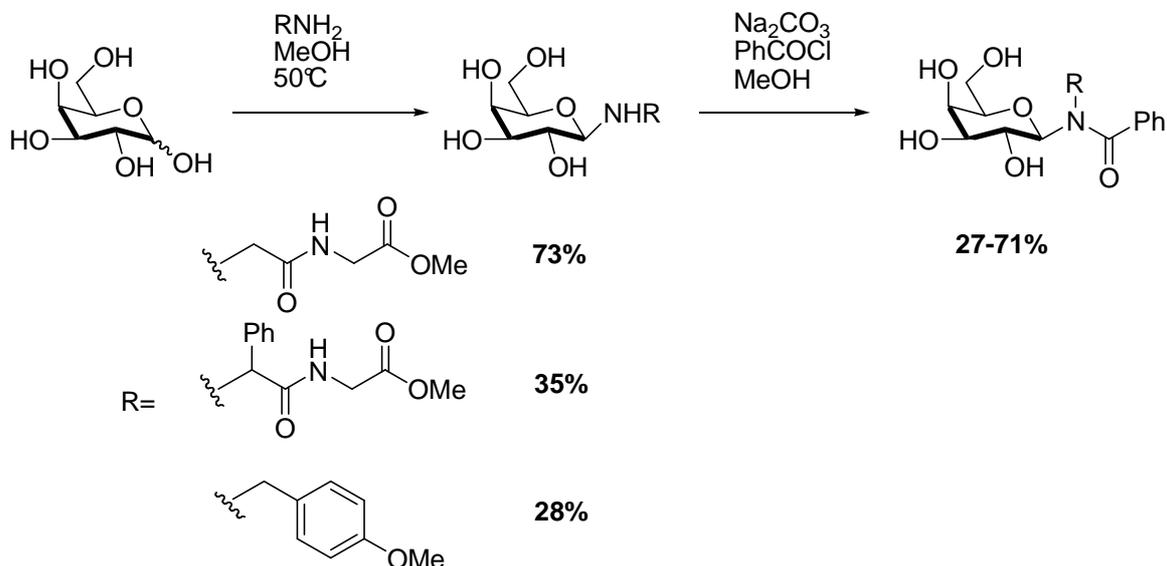
<sup>128</sup> Pigman, W.; Cleveland, E. A.; Couch, D. H.; Cleveland, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1976

<sup>129</sup> Retailleau, L.; Laplace, A.; Fensterbank, H.; Larpent, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 608-617



**Schéma 126**

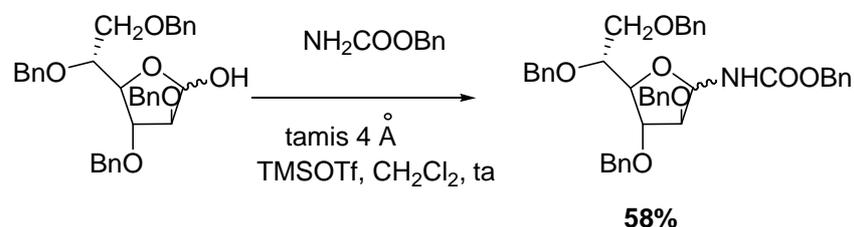
En 2003, *Paul V. Murphy et son équipe*<sup>130</sup> reprennent les travaux précédemment décrit pour synthétiser des glycosylamines, qui seront engagées dans une réaction d'acylation de l'azote par un traitement avec du chlorure de benzyle dans du méthanol, en présence de carbonate de sodium (Schéma 127). L'intérêt de cette étude réside dans la génération de divers composés possédant une contrainte conformationnelle, permettant d'étudier le mécanisme d'action des ligands multivalents lors de l'interaction entre protéines ou entre récepteurs.



**Schéma 127**

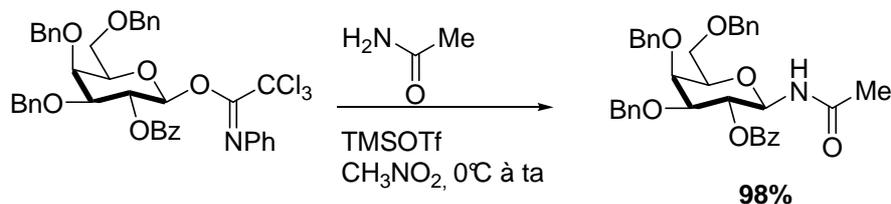
<sup>130</sup> Murphy, P. V.; Bradley, H.; Tosin, M.; Pitt, N.; Fitzpatrick, G. M.; Glass, W. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5692-5704

En 2008, *Olivier R. Martin et son équipe* proposent la synthèse d'aminofuranoses à partir d'amines désactivées dans des conditions acide de Lewis (Schéma 128).<sup>131</sup> Ainsi, le produit obtenu est stable et a pu être isolé.



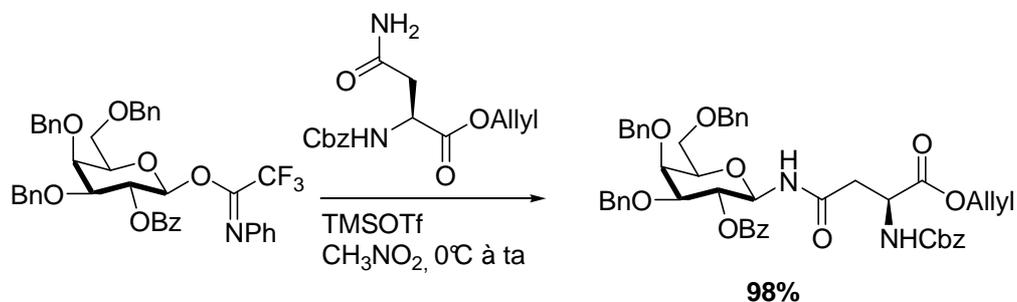
**Schéma 128**

Il existe également des *N*-glycosylations faisant intervenir un donneur de glycoside activé. En 2005, *Daisuke Takahashi et son équipe*<sup>132</sup> décrivent une synthèse stéréosélective d'acides aminés et de peptides glycosylés par une *N*-glycosylation d'amides primaires à partir d'un dérivé trichloroacétimidate (Schéma 129).



**Schéma 129**

Ces auteurs ont également étudié la *N*-glycosylation d'une asparagine protégée avec un  $\beta$ -glycosyle trifluoroacétimidate (Schéma 130).



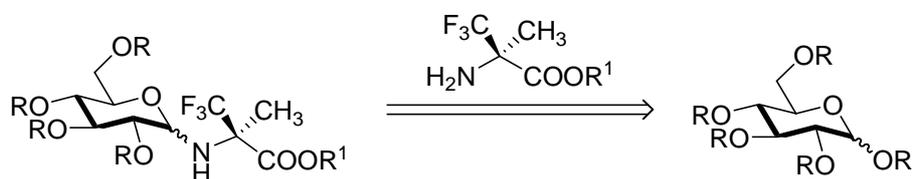
**Schéma 130**

<sup>131</sup> Liautard, V.; Pillard, C.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 2111-2117

<sup>132</sup> Tanaka, H.; Iwata, Y.; Takahashi, D.; Adachi, M.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1630-1631

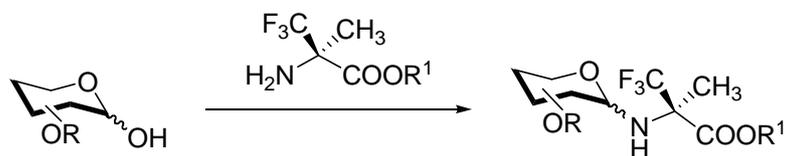
Les *N*-glycosylations entre un sucre et une amine désactivée, en présence d'un acide de Lewis, sont largement décrites dans la littérature. En effet, l'amine désactivée par un groupe électroattracteur, comme c'est souvent le cas avec un groupement carbonyle, offre la possibilité d'accéder à des composés *N*-glycosylés stabilisés. Le rôle du groupement déstabilisant est de diminuer la basicité de l'amine grâce à son pouvoir électroattracteur, empêchant l'hydrolyse du lien anomérique suite à la protonation de l'azote (très défavorisée dans ce cas).

Au laboratoire, nous nous proposons de développer une voie de synthèse permettant un accès à des molécules *N*-glycosylés trifluorométhylées (Schéma 131).



**Schéma 131**

Nous nous sommes orientés vers la mise au point d'une méthodologie basée sur l'assemblage d'un sucre et d'une amine désactivée par un groupement trifluorométhyle. En effet, le groupement fluoré en  $\alpha$  de l'azote entraîne, grâce à son fort pouvoir électroattracteur, la diminution de la nucléophilie de l'atome d'azote. Cet effet renforce le lien anomérique en défavorisant son hydrolyse. Tout d'abord, nous avons travaillé sur des amines fluorées modèles, afin de valider une méthode de *N*-glycosylation. Ensuite, après validation de notre stratégie, nous nous proposons d'appliquer les conditions optimales à la réaction entre un sucre et un aminoacide trifluorométhylé (Schéma 132).



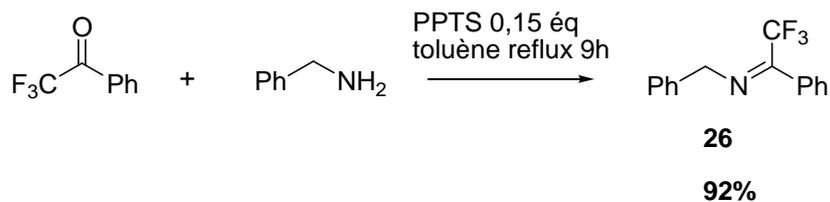
**Schéma 132**

Les synthèses des amines trifluorométhylées utilisées par la suite dans la réaction de *N*-glycosylation vont être présentées en premier lieu.

## 3.2 Synthèse des produits de départs fluorés

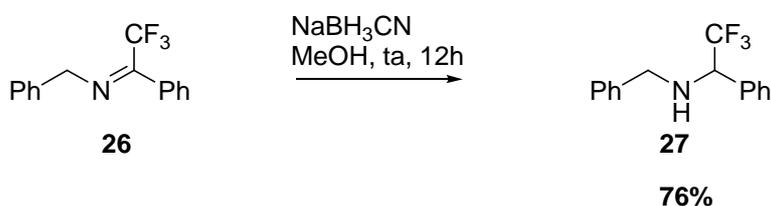
### 3.2.1 Préparation de la 2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine (**28**)<sup>133,134</sup>

L'imine trifluorométhylé **26** est préparée par réaction de la benzylamine avec l' $\alpha$ -trifluoroacétophénone au reflux du toluène, en présence d'une quantité catalytique de *para*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS), avec un rendement brut de 92% (Schéma 133).



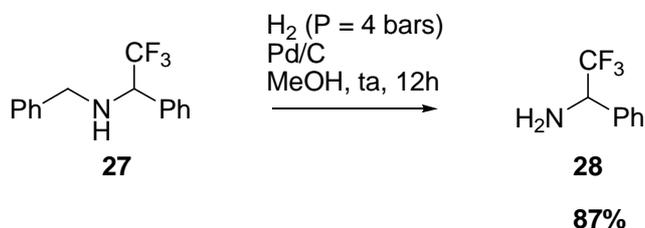
*Schéma 133*

L'imine brute **26** est ensuite réduite par du cyanoborohydrure de sodium dans du méthanol (Schéma 134). L'amine secondaire **27** est obtenue avec un rendement de 76%.



*Schéma 134*

Enfin, l'amine **28** est obtenue par hydrogénolyse de l'amine secondaire **27** sous pression d'hydrogène en présence de Pd/C dans le méthanol avec un rendement de 87% (Schéma 135).



*Schéma 135*

<sup>133</sup> Pirkle, W. H.; Hauske, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2436-2438

<sup>134</sup> Yasumoto, M.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 736-739

### 3.2.2 Préparation de la (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine (**31**)<sup>135</sup>

La (*S*)-imine **29** est préparée par réaction de la (*S*)- $\alpha$ -méthylbenzylamine avec l' $\alpha$ -trifluoroacétophénone au reflux du toluène, catalysée par du *para*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS). L'imine énantio pure **29** est obtenue quantitativement (Schéma 136).

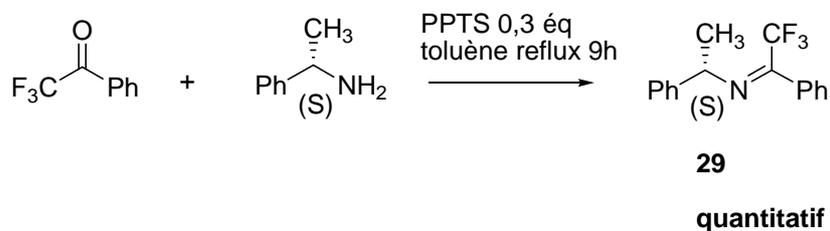


Schéma 136

L'imine brute **29** est ensuite réduite par du cyanoborohydrure de sodium dans le méthanol pour donner l'amine trifluorométhylée **30** avec un rendement de 66% (Schéma 137).

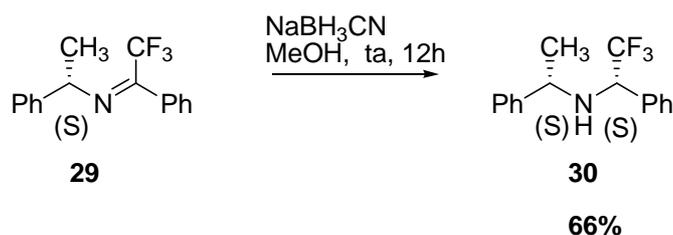


Schéma 137

Enfin, la (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine **31** est obtenue par hydrogénolyse de la (*S,S*) amine secondaire **30**, sous pression d'hydrogène en présence de Pd/C dans du méthanol à 60°C, avec un rendement de 83% (Schéma 138).

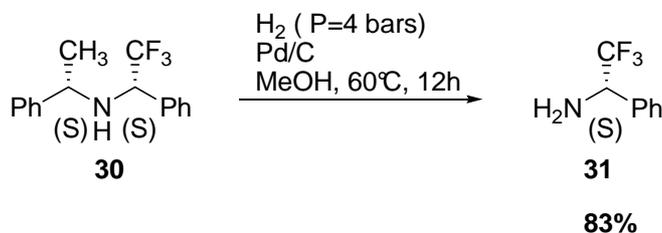
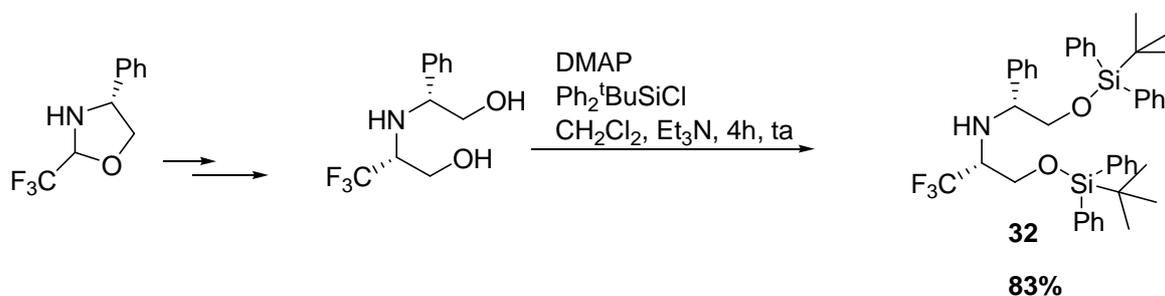


Schéma 138

<sup>135</sup> Kanai, M.; Ueda, K.; Yamamoto, M.; Kuriyama, Y.; Inomiya, K.; Ootsuka, T.; Katsuhara, Y.; Higashiyama, K.; Ishii, A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 377-383

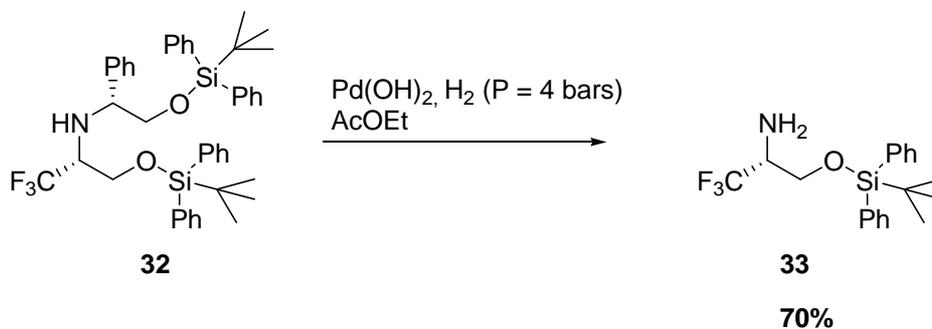
### 3.2.3 Préparation de la (2*R*)-3,3,3-trifluoro-*tert*-butyldiphénylsiloxypropan-2-amine (**33**)

L'aminodiol silylé **32** est préparé par réaction de l'aminodiol correspondant<sup>136</sup> avec du chlorure de *tert*-butylchlorodiphénylsilane dans du dichlorométhane, en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP), avec un rendement de 83% (Schéma 139).



*Schéma 139*

L'aminoalcool silylé **33** est ensuite obtenu par hydrogénolyse de l'aminodiol silylé **32** sous pression d'hydrogène, en présence de Pd(OH)<sub>2</sub> dans l'acétate d'éthyle, avec un rendement de 70% (Schéma 140).



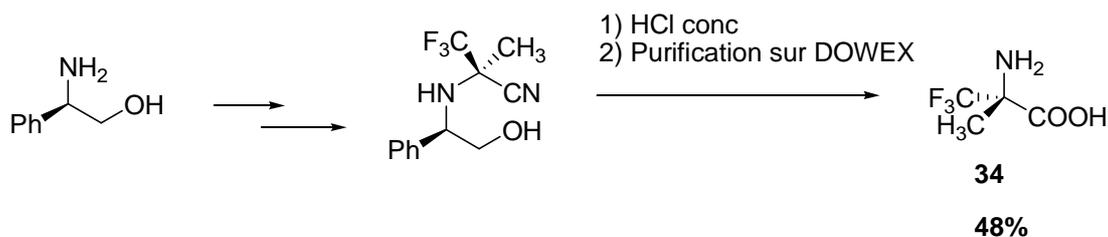
*Schéma 140*

### 3.2.4 Préparation de la Tfm-Alanine (**34**)

L' $\alpha$ -Tfm-alanine **34** est préparée à partir du (*R,R*) trifluorométhyle nitrile<sup>137</sup> en solution dans de l'acide chlorhydrique concentré avec un rendement de 48% (Schéma 141).

<sup>136</sup> Pytkowicz, J. ; Stéphany, O. ; Marinkovic, S.; Inagaki, S.; Brigaud, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4540-4542

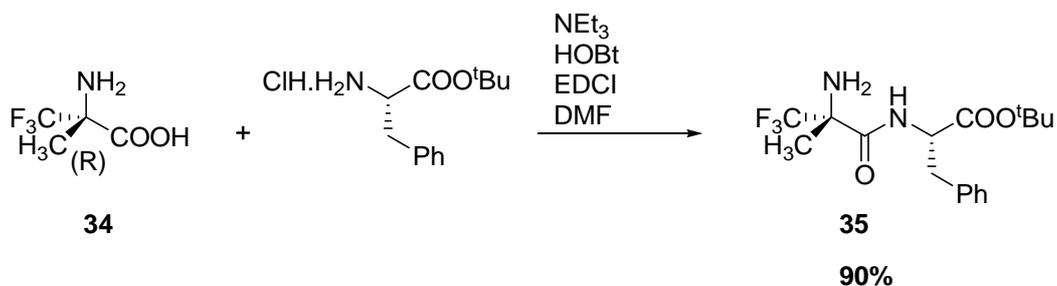
<sup>137</sup> Chaume, G. ; Lensen, N. ; Caupène, C. ; Brigaud, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5717-5724



*Schéma 141*

### 3.2.4 Préparation du peptide (*R*)- $\alpha$ -Tfm-Ala-L-Phe-O<sup>t</sup>Bu (**35**)<sup>137</sup>

Le dipeptide **35** est préparé par couplage du chlorhydrate de la L-phénylalanine-*tert*butylester avec l' $\alpha$ -Tfm-Ala **34** en présence de triéthylamine, d'hydroxybenzotriazole (HOBt) et du *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDCI) dans du DMF avec un rendement de 90% (Schéma 142).



*Schéma 142*

La désactivation de l'amine par le groupe -CF<sub>3</sub> présente ici un avantage indéniable puisqu'une étape de protection de la fonction amine de l'acide aminé **34** n'est pas nécessaire avant l'étape de couplage.

La synthèse des donneurs de glycosides intervenant dans la réaction de *N*-glycosylation va maintenant être détaillée.

<sup>137</sup> Chaume, G. ; Lensen, N. ; Caupène, C. ; Brigaud, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5717-5724

### 3.3 Synthèse des donneurs de glycosides

Les donneurs de glycosides suivants (Figure 25) ont déjà été décrits dans la partie II. 3.1.1.

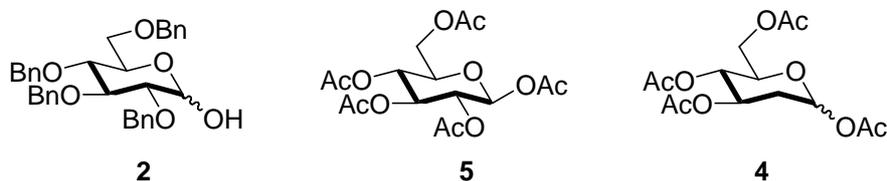


Figure 25

#### 3.3.1 Préparation du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranose (**37**)

La première étape est la benzilylation du mannose dans le DMF, en présence d'hydruure de sodium et de bromure de benzyle, pour donner le mannopyranose perbenzylé avec un rendement de 96%. La seconde étape est la déprotection sélective du groupement benzyle en C-1 du mannose perbenzylé **36**, dans un mélange acide acétique - acide sulfurique à 90°C, pour donner le 1-hydroxymannose perbenzylé **37** avec un rendement de 66% (Schéma 143).

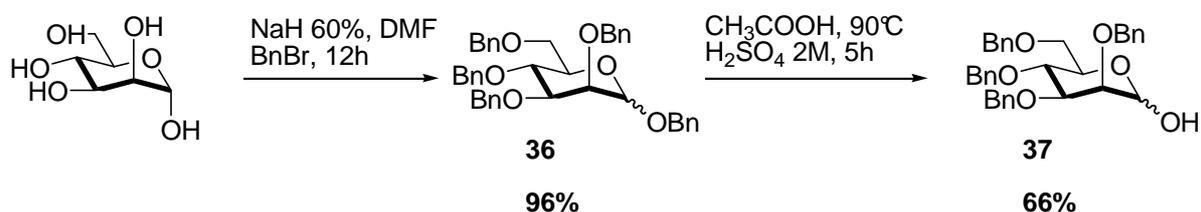


Schéma 143

#### 3.3.2 Préparation du 3,4,6-tri-O-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranose (**38**)<sup>159</sup>

Le 2-déoxyglucopyranose acétylé **38** est obtenu après déprotection sélective du 2-déoxyglucopyranose peracétylé **4** dans un mélange méthanol/THF en présence d'ammoniac gazeux avec un rendement de 94% (Schéma 144).

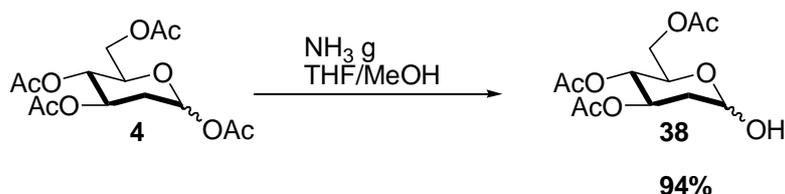


Schéma 144

<sup>159</sup> Griffith, M. H. E. ; Hindesgaul, O. *Carbohydr. Res.* **1991**, 211, 163-166

Une fois synthétisés les donneurs de glycosides et les amines trifluorométhylées, la réaction de *N*-glycosylation va être développée.

### 3.4 Réaction de *N*-glycosylation

Dans cette partie, la réaction entre un aminoacide trifluorométhylé et un sucre protégé sera étudiée (Schéma 145).

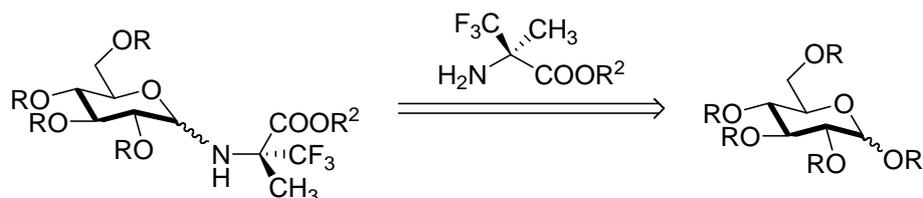


Schéma 145

Comme nous venons de le voir dans la littérature, des *N*-glycosides peuvent être obtenus à partir d'un sucre, activé par un acide de Lewis, avec une amine désactivée. Cette réaction présente l'avantage de fournir en très peu d'étapes des aminoacides *N*-glycosylés. Notre travail a d'abord été tourné vers l'étude de ce type de réaction sur une amine trifluorométhylée modèle et un dérivé glucopyranose activé par du  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Schéma 146).

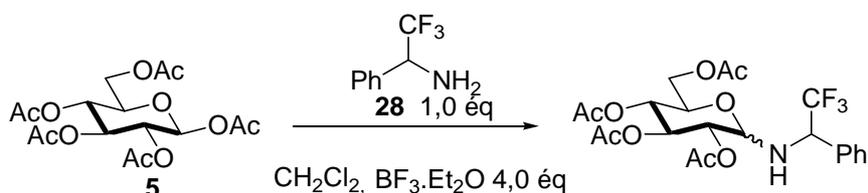
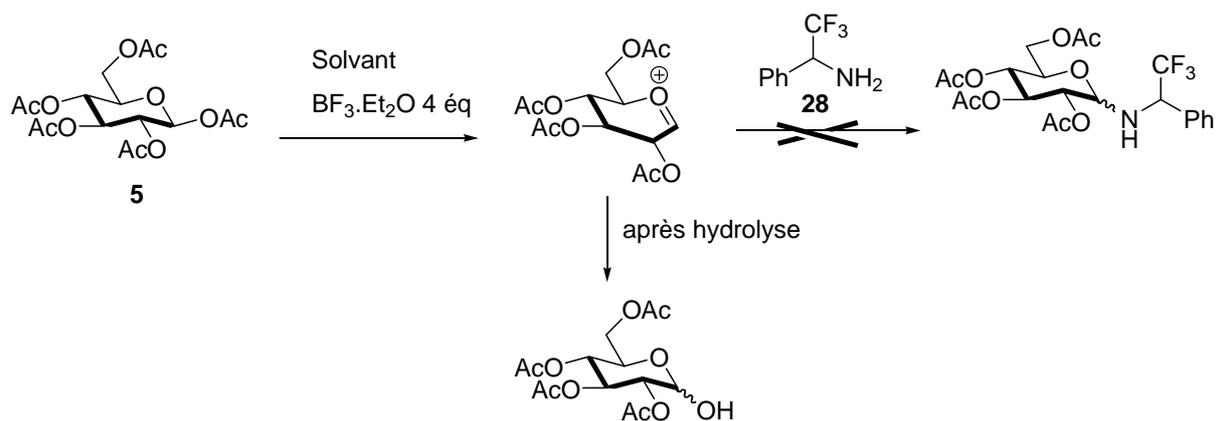


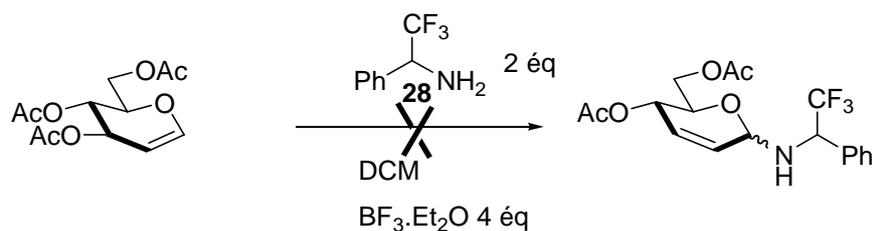
Schéma 146

Malgré tous nos efforts (solvant, température, temps de réaction), l'addition de l'amine sur le sucre s'est montrée infructueuse. Toutefois, la formation de l'oxcarbénium, observé par un suivi CCM dans chacun des cas étudiés, montre l'activation indiscutable du sucre par l'acide de Lewis (Schéma 147).



**Schéma 147**

Dans ce cas, soit l'amine trifluorométhylée utilisée n'est pas assez nucléophile pour attaquer l'oxacarbénium, soit sa complexation avec l'acide de Lewis présent dans le milieu la rend moins disponible pour réagir sur l'oxacarbénium. Pour répondre à ces hypothèses, nous avons travaillé avec le D-glucal peracétylé, connu pour être particulièrement réactif (Schéma 148).

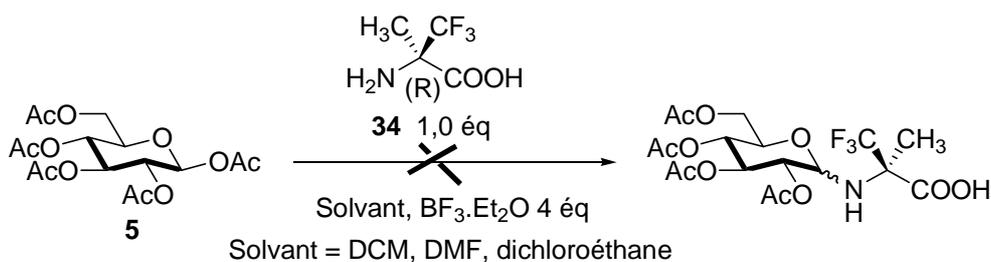


**Schéma 148**

La nature du sucre ne semble pas avoir d'influence sur la réactivité de l'amine trifluorométhylée puisque dans ce cas, aucun produit n'est obtenu.

En dépit de ces résultats peu concluants, nous avons décidé de poursuivre notre stratégie en travaillant directement sur notre cible. Nous avons donc étudié la réaction de *N*-glycosylation entre la (*R*)-Tfm-alanine<sup>137</sup> et le glucose peracétylé, en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Schéma 149).

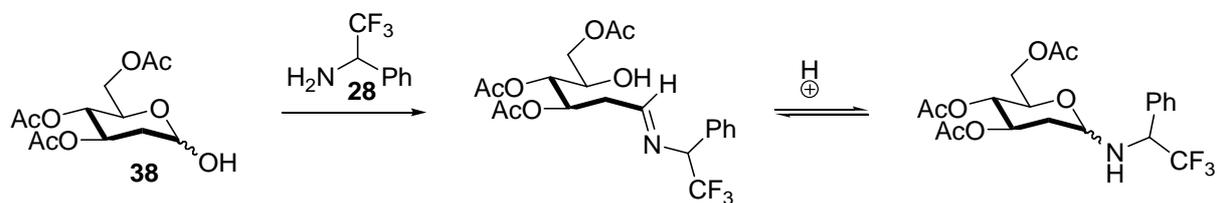
<sup>137</sup> Chaume, G.; Lensen, N.; Caupène, C.; Brigaud, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5717-5724



**Schéma 149**

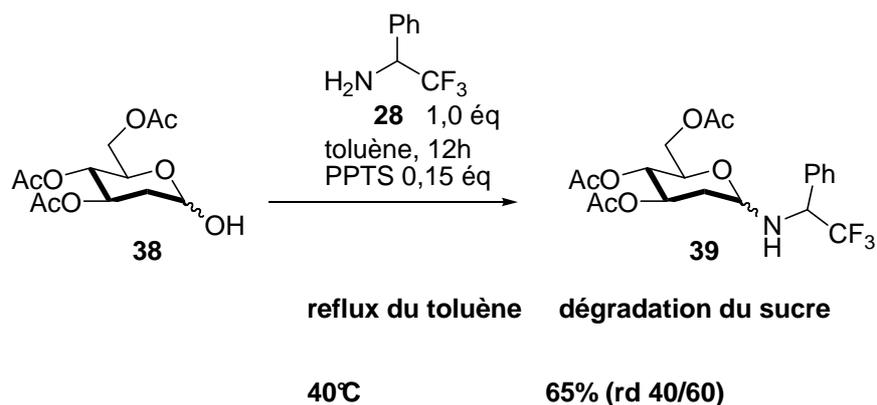
Tous les essais réalisés se sont soldés par des échecs quelles que soient les conditions utilisées.

Une autre stratégie, basée sur des résultats antérieurement obtenus au laboratoire, a été envisagée.<sup>155</sup> Les amines trifluorométhylées sont susceptibles de réagir avec des aldéhydes sous une catalyse acide protique (PPTS) pour conduire aux imines correspondantes. Il est bien connu que la fonction hémiacétale cyclique d'un sucre est une fonction aldéhyde masquée. En utilisant cette propriété, nous espérons observer la même réactivité que celle obtenue au laboratoire sur les amines trifluorométhylées (Schéma 150).



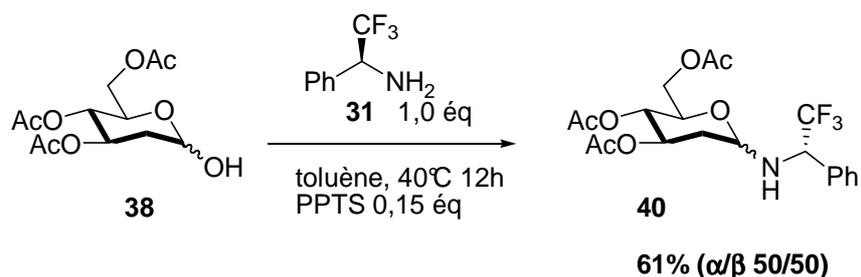
Nous avons donc abordé la réaction de *N*-glycosylation dans des conditions acides protiques entre le 2-déoxyglucose acétylé **38** et l'amine trifluorométhylée **28** dans le toluène (Schéma 151). Au reflux du solvant, le sucre de départ est entièrement dégradé, mais à 35°C le produit *N*-glycosylé **39** est obtenu avec un rendement non optimisé de 65% sous la forme de deux diastéréoisomères.

<sup>155</sup> a) Higashiyama, K. ; Ishii, A.; Mikami, K. *Synlett* **1997**, 1381-1382 b) Lebouvier, N.; Laroche, C. ; Huguenot, F.; Brigaud, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2827-2830



**Schéma 151**

Afin de déterminer la nature des diastéréoisomères obtenus, la (*S*)-amine trifluorométhylée **31** a été engagée dans la réaction de *N*-glycosylation dans les conditions mises au point précédemment (Schéma 152). Les deux diastéréoisomères **40**, obtenus avec un rendement non optimisé de 61% dans des proportions  $\alpha/\beta$  50/50, apportent la précision que la diastéréosélectivité observée dans le cas de l'amine racémique est due à l'anomérie  $\alpha/\beta$ .

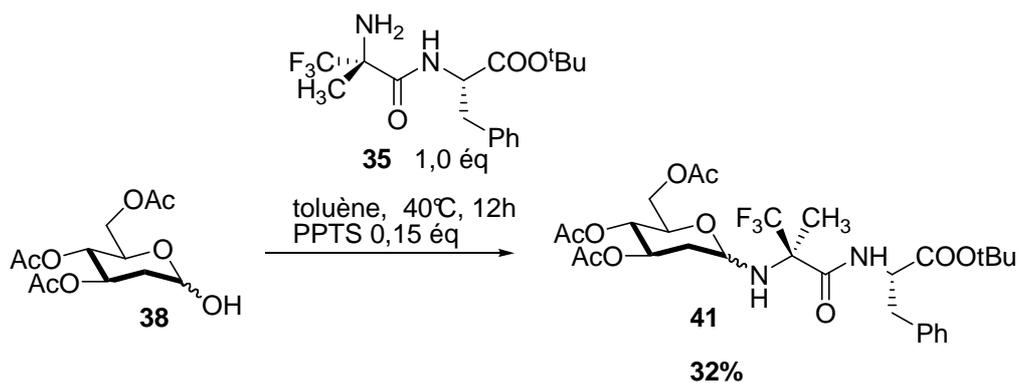


**Schéma 152**

Toutefois, compte tenu du rendement observé dans le cas de l'amine racémique (Schéma 151), il est impensable d'être en présence d'un dédoublement cinétique. Les quatre diastéréoisomères auraient dû être observés, il est donc fort probable qu'une interprétation RMN ne permette pas de les différencier.

Nous avons alors souhaité examiner l'étendue de cette réaction en utilisant un dipeptide trifluorométhylé **35**<sup>137</sup> dans le but d'accéder à des molécules d'intérêt biologique. Un premier essai, à l'échelle d'une trentaine de milligrammes, a été effectué entre le 2-déoxyglucose **38** et le dipeptide trifluorométhylé **35** en présence de PPTS (Schéma 153).

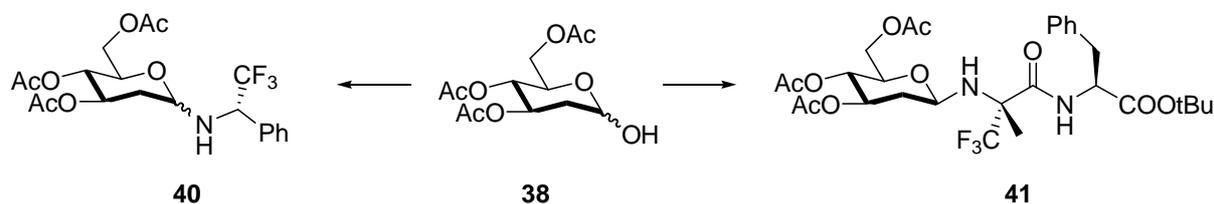
<sup>137</sup> Chaume, G.; Lensen, N.; Caupène, C.; Brigaud, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5717-5724



**Schéma 153**

Un produit d'addition a été isolé avec un rendement non optimisé de 32% sous la forme d'un seul diastéréoisomère, malheureusement l'anomérisation n'a pas encore pu être identifiée.

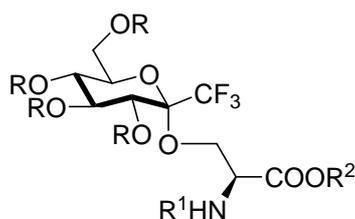
L'utilisation de ces conditions sur le dérivé 2-déoxyglucose **38** s'est avérée efficace puisque deux molécules *N*-glycosylées ont pu être synthétisées (Schéma 154). Il est à noter que le 2-déoxyglucose est plus réactif que le glucose, qui montre un effet électroattracteur de l'atome d'oxygène en C-2.



**Schéma 154**

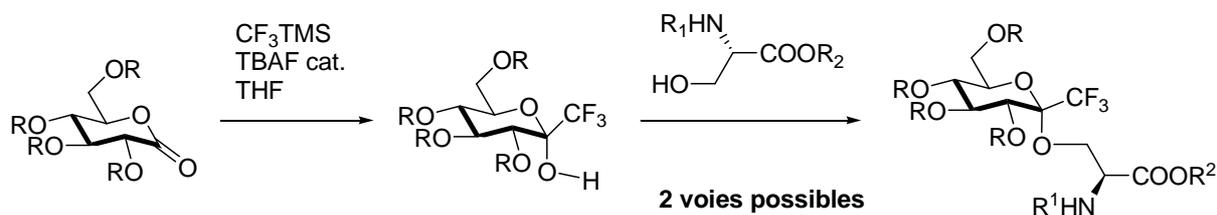
Les rendements restent à optimiser mais le développement de cette nouvelle méthode de *N*-glycosylation offre de belles perspectives. Le travail restant à accomplir est considérable mais les premiers résultats en termes de synthèse sont encourageants. Nous avons pour objectifs de préparer plusieurs de ces composés en faisant varier la taille du peptide et en testant différents acides aminés trifluorométhylés.

Dans une seconde partie, notre objectif était le développement d'une nouvelle stratégie pour obtenir des molécules *O*-glycosylées trifluorométhylées hydrolytiquement stables (Figure 26). Le but ultime de ce travail est de se diriger vers la synthèse d'analogues trifluorométhylés de glycoconjugués à potentiel thérapeutique.



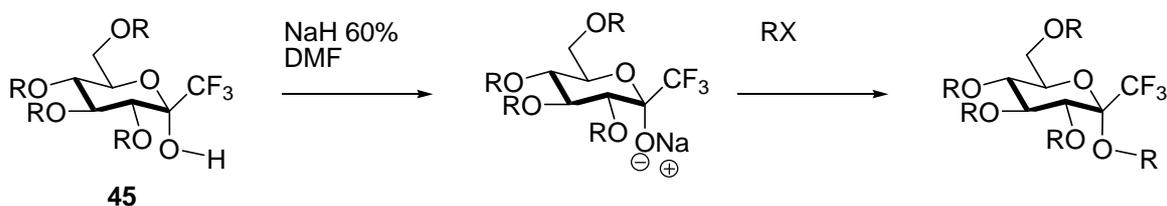
**Figure 26**

Deux voies de synthèses ont été développées à partir d'un intermédiaire commun **45**, lui même obtenu à partir de la gluconolactone correspondante (Schéma 155).



**Schéma 155**

Une première voie d'accès à des aminoacides *O*-glycosylés trifluorométhylés est l'alkylation de *Williamson* à partir du glucopyranose trifluorométhylé **45** en présence de différents dérivés halogénés (Schéma 156). La première étape est la formation de l'alcoolate de sodium, favorisée par le pouvoir électroattracteur du  $-CF_3$  qui rend le proton de l'alcool plus acide. La deuxième étape est la substitution nucléophile d'un dérivé halogéné par l'alcoolate trifluorométhylé.



**Schéma 156**

La seconde voie envisagée est l'alkylation de *Mistunobu* (Schéma 157). La formation intermédiaire d'un composé diazophosphonium permet d'une part la déprotonation de l'hydroxyle du sucre et d'autre part l'activation de l'alcool. Enfin, l'alcoxyphosphonium formé subit une attaque nucléophile de l'alcoolate.

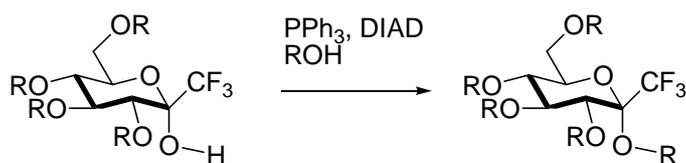


Schéma 157

## 4. Synthèse de *O*-glycosides et de glycopeptides trifluorométhylés

### 4.1 Rappel bibliographique sur la synthèse d'acides aminés *O*-glycosylés

Les liaisons *O*-glycosidiques sont généralement issues d'une glycosylation entre un groupe hydroxyle d'une sérine ou d'une thréonine et un donneur de glycosyle.<sup>137</sup>

#### 4.1.1 Formation de lien naturel à partir de donneurs de glycosyles activés

Les donneurs de glycosyles activés par un groupement trichloroacétimide (TCA) ont été largement utilisés, mais une innovation récente de *Field et de son équipe* décrit une approche "sur colonne" dans laquelle le donneur TCA est activé par un acide de Lewis, l'acide perchlorique (Schéma 158).<sup>138</sup> Une large gamme d'acides aminés glycosylés a pu être préparée par cette voie.

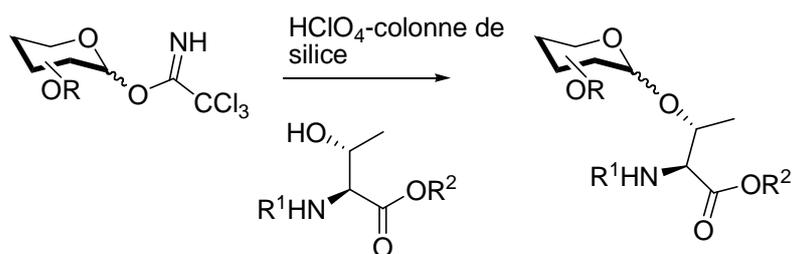


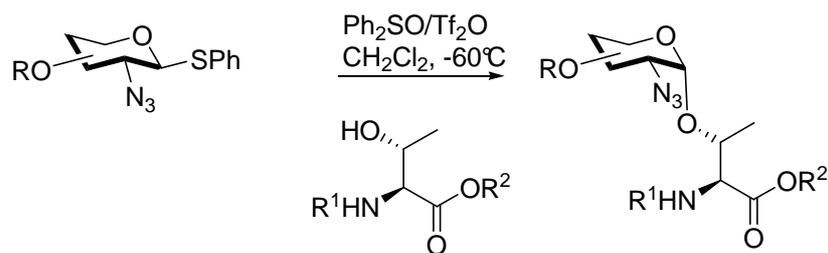
Schéma 158

L'activation des thioglycosides par le système  $\text{Ph}_2\text{SO}/\text{Tf}_2\text{O}$  a été décrite par *Boons et son équipe* pour la préparation stéréospécifique d'antigène Tn et Tf (Schéma 159).<sup>139</sup>

<sup>137</sup> a) Tsuda, T.; Nishimura, S.-I. *Chem. Commun.* **1996**, 2779 b) Shimawaki, K.; Fujisawa, Y.; Fumihiko, S.; Fujitani, N.; Masaki, K.; Hiroko, H.; Hiroshio, H.; Shin-Ichiro, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3047 b) Arsequell, G.; Valencia, G. *Tetrahedron: Asym.* **1997**, *8*, 2839

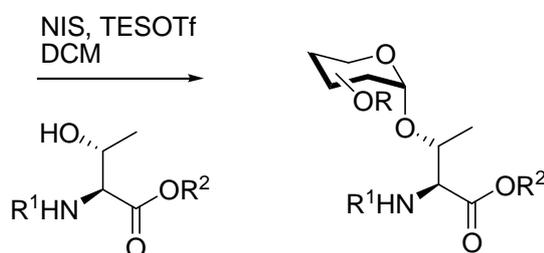
<sup>138</sup> Mukhopadhyay, B.; Maurer, S. V.; Rudolph, N.; van Well, R.M.; Russell, D. A.; Field, R. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9059

<sup>139</sup> Cato, D.; Buskas, T.; Boons, G.-J. *Carbohydr. Chem.* **2005**, 503



**Schéma 159**

L'utilisation de dérivés glycosylés, activés par un *n*-pentenyl, pour la synthèse de *O*-glycopeptides a été revisitée par *Svarovsky et Barchi* (Schéma 160).<sup>140</sup>



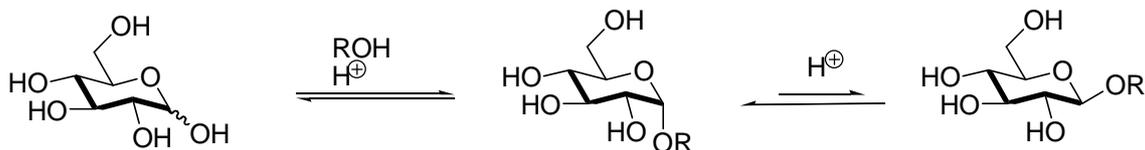
**Schéma 160**

#### 4.1.2 Formation de lien non naturel

Il existe deux grandes classes de glycosylations largement utilisées et décrites dans la littérature que sont la glycosylation de *Fisher* et de *Koenigs Knorr*.<sup>112,141 113</sup>

##### *a. Glycosylation de Fisher*

La glycosylation de *Fisher* permet la formation d'un glycoside par la réaction d'un aldose ou d'un cétose avec un alcool, en présence d'un catalyseur acide (Schéma 161).



**Schéma 161**

<sup>140</sup> Svarovsky, S. A.; Barchi, J. J. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1925

<sup>112</sup> Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 131-163

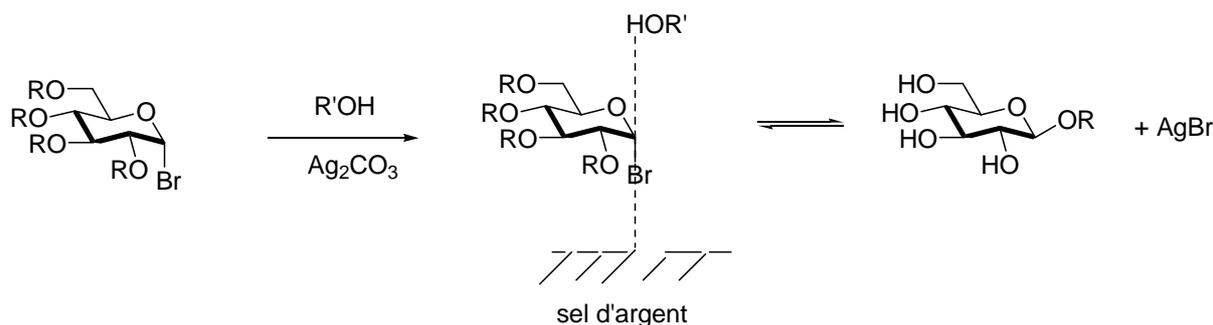
<sup>141</sup> Hanessian, S. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4443-4463

<sup>113</sup> Damager, I.; Engelsen, S. B.; Blennow, A.; Moller, B. L.; Motawia, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2049-2080

La réaction est effectuée en utilisant une solution d'une suspension de sucre totalement déprotégé dans un solvant, l'alcool. La glycosylation de *Fisher* est un processus d'équilibre thermodynamique pouvant donner lieu à deux anomères  $\alpha$  ou  $\beta$ . Cependant, le produit le plus stable thermodynamiquement, en raison de l'effet anomérique, est l'anomère  $\alpha$ .

*b. Glycosylation de Koenigs Knorr*

La réaction de *Koenigs Knorr* est la substitution d'un bromure de glycosyle avec un alcool, en présence de carbonate d'argent (Schéma 162).



**Schéma 162**

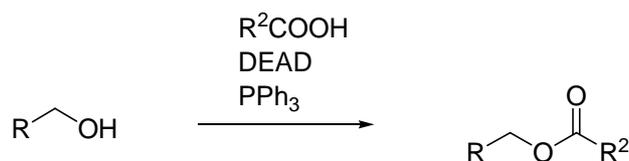
Le mécanisme de cette réaction est une substitution nucléophile d'ordre 2, entraînant une inversion de configuration sur le carbone anomérique.

Les méthodes de *Williamson* et de *Mitsunobu* sont plutôt connues et utilisées pour la réaction d'éthérisation d'alcools, ou encore pour une inversion de configuration. Cependant, on peut trouver des exemples dans la littérature dans lesquels ces méthodes sont utilisées dans des cas particuliers de *O*-glycosylations.

*c. Glycosylation selon la réaction de Mitsunobu*<sup>142</sup>

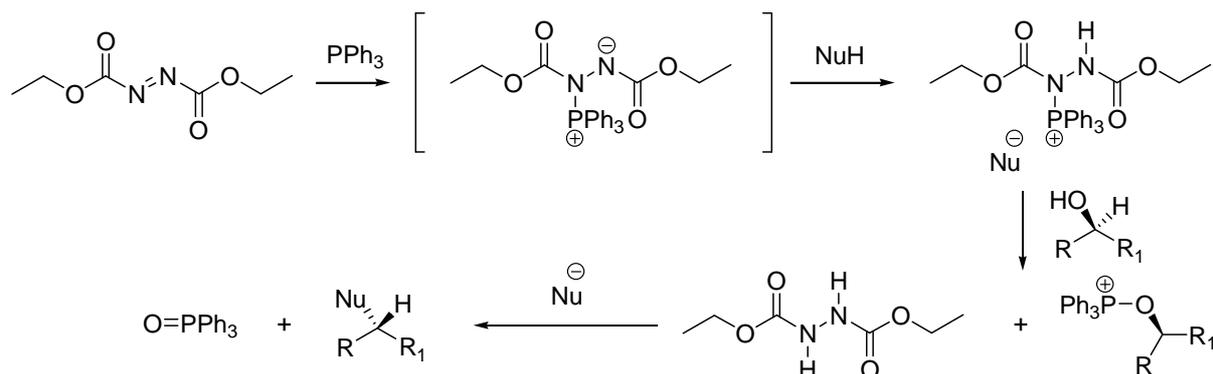
La réaction de *Mitsunobu* permet la conversion d'un alcool en ester avec une inversion de configuration dans le cas d'un alcool chiral (Schéma 163). Le partenaire nucléophile utilisé, généralement un acide carboxylique, doit posséder un proton acide.

<sup>142</sup> Swamy, K. C.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651



**Schéma 163**

Le mécanisme réactionnel est le suivant :



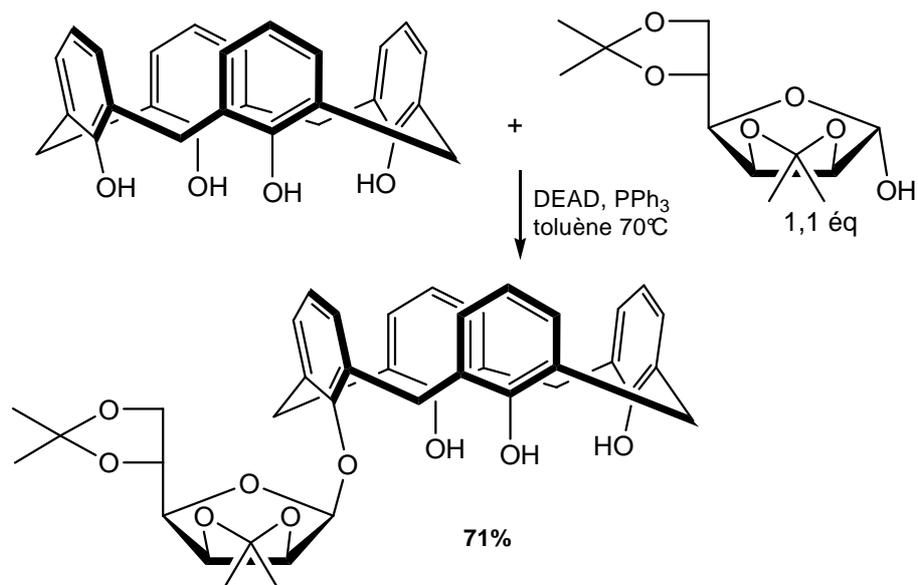
**Schéma 164**

En règle général, quand un sucre est impliqué dans une réaction de *Mitsunobu*, il est choisi comme partenaire alcool de la réaction. En ce qui concerne le nucléophile, il peut être un aminoacide,<sup>143</sup> ou encore un calixarène.<sup>144</sup>

En 1997, *Alessandro Dondoni, Alberto Marra et leur équipe* utilisent la glycosylation de *Mitsunobu* pour la synthèse de *O*-glycosyl calix[4]arènes (Schéma 165).<sup>144</sup>

<sup>143</sup> a) Turner, J. J.; Wilschut, N.; Overkleeft, H. S.; Klaffke, W.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7039-7042 b) Guo, H-M.; Wu, Y-Y.; Niu, H-Y.; Wang, D-C.; Qu, G-R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3863-3866

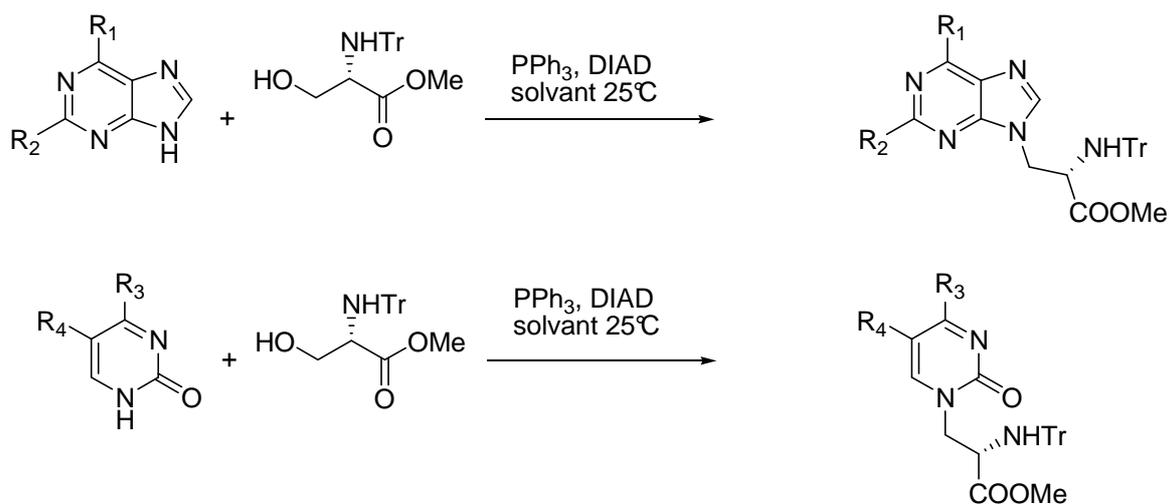
<sup>144</sup> Dondoni, A.; Marra, A.; Scherrmann, M. C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1774-1782



**Schéma 165**

Cette réaction a également été réalisée sur le glucopyranose peracétylé montrant un rendement de 45% d'un mélange équimolaire de  $\alpha,\alpha$  et  $\alpha,\beta$ -bisglycoside.

En 2010, *Hai-Ming Guo et son équipe*<sup>145</sup> ont travaillé sur la réaction de *Mitsunobu* entre des dérivés purines et pyrimidines (comme nucléophile et donneur de proton) et l'ester méthylique de la *N*-trityl-L-sérine (Schéma 166). Une étude sur l'effet électronique des substituants et aussi sur la nature du solvant a été réalisée.

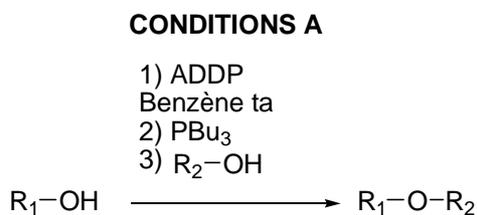


**Schéma 166**

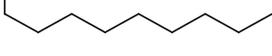
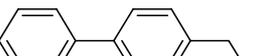
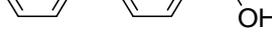
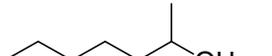
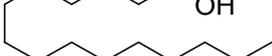
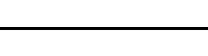
<sup>145</sup> Guo, H-M.; Wu, Y-Y.; Niu, H-Y.; Wang, D-C.; Qu, G-R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3863-3866

Dans tout les cas, les alcools ne sont pas utilisés comme partenaires acides de la réaction de *Mitsunobu*. Ceci est dû aux pKa relatifs de la plupart des alcools et à l'anion carboxyhydrazine intermédiaire qui déprotone l'acide conjugué du nucléophile. En effet, les alcools ne sont pas suffisamment acides (pKa= 16-19) pour être déprotonés et ne sont pas assez réactifs pour déplacer le groupement partant phosphonium et former un éther. Cependant, certains types d'alcools semblent avoir les propriétés nécessaires pour cette réaction : les alcools fluorés. En effet, l'effet électroattracteur du fluor permettant d'augmenter l'acidité de l'alcool, en fait un partenaire de choix pour ce type de réaction.

En 1994, *Falck et son équipe* ont rapporté la réaction de *Mitsunobu* entre des alcools polyfluorés et des alcools primaires, secondaires et tertiaires différemment substitués (Schéma 167, Tableau 11).<sup>146</sup>



**Schéma 167**

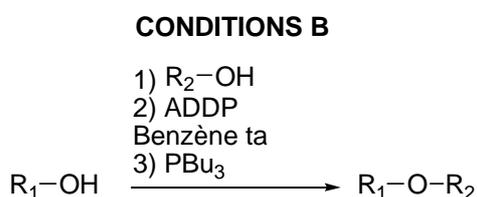
Entrée	R <sub>1</sub> OH	R <sub>2</sub> OH	Tps	Rdt
1a		CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	2h	91%
1b		(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	2h	95%
1c		Ph(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COH	2h	90%
2a		CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	2h	97%
2b		(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	2h	92%
3a		CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	2h	92%
3b		(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	2h	41%
4a		CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	2h	55%
4b		(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	2h	34%
4c		Ph(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COH	2h	35%

**Tableau 11**

<sup>146</sup> Falck, J. R. ; Yu, J. ; Cho, H-S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5997-6000

L'alcool primaire, entrée **1**, donne d'excellents rendements avec chacun des alcools polyfluorés quand la condensation est médiée par la tributylphosphine et le 1,1'-(azodicarbonyl)dipipéridine (ADDP). Mais on peut souligner le fait qu'aucun produit n'est formé dans le cas de l'alcool linéaire avec chacun des alcools fluorés quand le couple DEAD/PPh<sub>3</sub> est utilisé. Ceci est dû à l'oxydation par le DEAD de l'alcool polyfluoré en carbonyle correspondant.

Pour les entrées **1c** et **4c**, dans lesquelles l'alcool polyfluoré est tertiaire, l'ordre d'addition des réactifs est différent (Schéma 168). En effet, l'alcool fluoré n'est plus introduit en dernier (cf Schéma 167) mais en solution avec l'alcool dans du benzène.

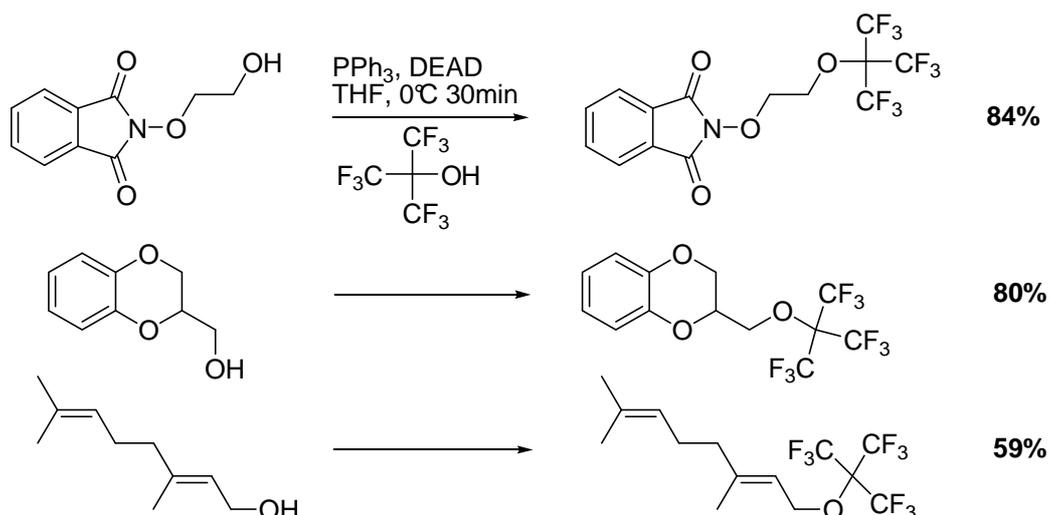


*Schéma 168*

Enfin, pour des résultats optimum, les alcools polyfluorés linéaires moins réactifs (pKa = 11-12) sont utilisés en excès et nécessitent un chauffage à 65°C.

En 1996, *David P. Sebesta et son équipe* utilisent le perfluoro-*tert*-butanol (PFTB) rendu plus acide (pKa= 9,5) que le *tert*-butanol (pKa= 16) en raison de l'effet électroattracteur des neuf atomes de fluor. De ce fait, il est facilement déprotoné dans les conditions de *Mitsunobu* et l'alcoolate résultant déplace le groupement partant de l'oxophosphonium sous des conditions douces (Schéma 169).<sup>147</sup>

<sup>147</sup> a) Sebesta, D. P.; O'Rourke, S. S.; Pieken, B. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 361-362 b) Szabo, D.; Mohl, J.; Balint, A-M.; Bodor, A.; Rabai, J. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1496-1504 c) Szabo, D.; Bonto, A-M.; Kövesdi, I.; Gömöry, A.; Rabai, J. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 641-652



**Schéma 169**

*d. Glycosylation selon la réaction de Williamson*

La synthèse de *Williamson* permet la formation d'un éther à partir d'un alcool et d'un dérivé halogéné. Elle implique la réaction d'un alcoolate sur un halogénure d'alkyle primaire *via* une substitution nucléophile d'ordre 2.

Bien que très utilisée, la formation d'éther à partir d'alcool  $\alpha$ -trifluorométhylé est peu décrite dans la littérature.<sup>148</sup> Deux exemples peuvent être cités.

En 1999, *José M. Lassaletta et son équipe* utilisent l'alkylation de *Williamson* pour la benzoylation ou la méthylation d'un alcool  $\alpha$ -trifluorométhylé, pour obtenir l' $\alpha$ -benzyloxy ou l' $\alpha$ -méthyloxy- $\alpha$ -trifluorométhyle hydrazone avec de bons rendements (Schéma 170).<sup>149</sup>



**Schéma 170**

<sup>148</sup> a) Corbett, J. W.; Kresge, K. J.; Pan, S.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Rodgers, J. D.; Erickson-Viitanen, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 309-312 b) Mao, S.; Probst, D.; Werner, S.; Chen, J.; Xie, X.; Brummond, K. M. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 235-246

<sup>149</sup> Pareja, C.; Martin-Zamora, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846-8854

En 2004, *Milton L. Brown et son équipe* appliquent ces conditions de méthylation sur des hydroxyamides trifluorométhylés (Schéma 171).<sup>150</sup>



**Schéma 171**

## 4.2 Résultats et discussion

Dans cette partie, la réaction de *O*-glycosylation d'un acide aminé fonctionnalisé avec un sucre portant un groupement trifluorométhyle a été développée (cf Schéma 155).

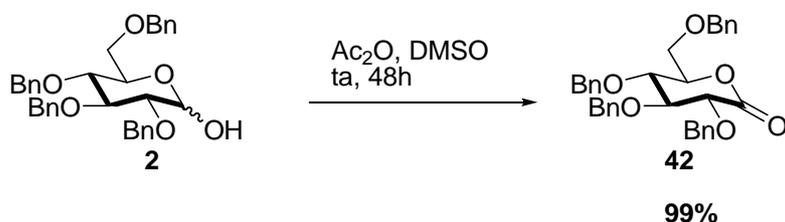
Dans un premier temps, nous avons fait l'étude de la réaction d'éthérisation de *Williamson*, entre un sucre trifluorométhylé et différents dérivés halogénés en milieu basique.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'application des conditions de la réaction de *Mitsunobu* en faisant réagir un sucre portant un groupement trifluorométhyle et différents alcools, simples ou plus complexes.

### 4.2.1 Synthèse des lactones

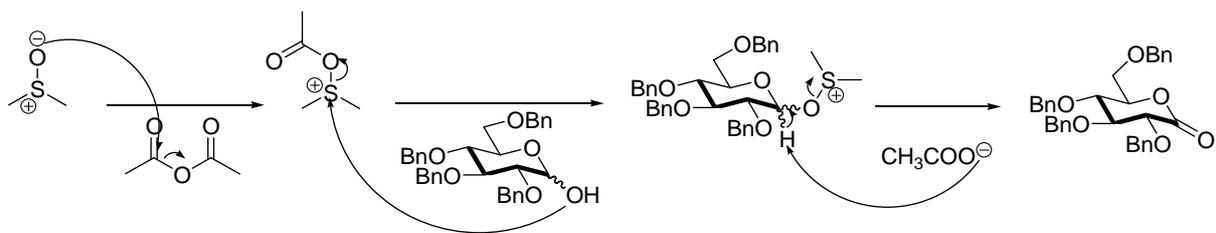
#### a. Préparation de la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-*D*-gluconolactone (**42**)<sup>158</sup>

La gluconolactone **42** est obtenue par oxydation du *D*-glucopyranose benzylé **2** dans des conditions semblables à celles de Swern avec un excellent rendement de 99% (Schéma 172). En effet dans notre cas, le chlorure d'oxalyle habituellement utilisé est remplacé par de l'anhydride acétique.



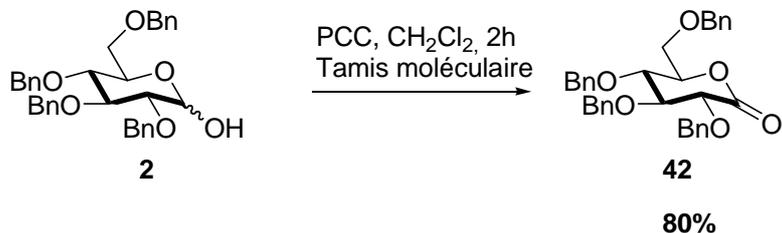
<sup>150</sup> Schenck, H. A.; Lenkowski, P. W.; Choudhury-Mukherjee, I.; Ko, S-H.; Stables, J. P.; Patel, M. K.; Brown, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 979-993

<sup>158</sup> (a) Kuzuhara, H.; Fletcher, H. G., Jr. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531-2534; (b) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4977



**Schéma 172**

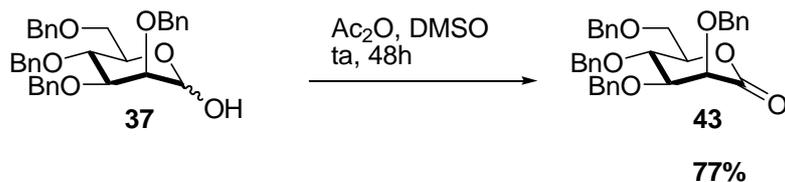
Cette méthode présente plusieurs inconvénients : à savoir un temps de réaction particulièrement long, nécessaire pour arriver à complétion de la réaction, et une odeur plutôt désagréable lors du traitement de la réaction issue de la formation de diméthylsulfure. Pour ces raisons, une autre méthode d'oxydation, utilisant le réactif de Corey, a été testée en parallèle. Dans ces conditions, la gluconolactone **42** est obtenue par oxydation du glucopyranose benzylé **2** dans du dichlorométhane en présence de chlorochromate de pyridinium, avec un rendement de 80% (Schéma 173). Le mécanisme de l'oxydation au chrome fait intervenir une oxydoréduction intramoléculaire. Cette méthode présente l'avantage incontournable d'un temps de réaction réduit.



**Schéma 173**

b. Préparation de la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannolactone (**43**)

La mannosylactone **43** est obtenue par oxydation du mannopyranose benzylé **37** dans des conditions semblable à celles de Swern avec un rendement de 77% (Schéma 174).



**Schéma 174**

#### 4.2.2 Réaction de trifluorométhylation

##### a. Préparation du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose (**45**)

Le trifluorométhyle glucopyranose **45**<sup>151</sup> est obtenu en deux étapes à partir de la gluconolactone **42**. La première étape permet d'accéder à l'éther silylé **44**, obtenu par trifluorométhylation de la gluconolactone **42** avec le réactif de Ruppert-Prakash ( $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ )<sup>152</sup> en présence d'un initiateur nucléophile, le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) avec un rendement de 80% (Schéma 175).

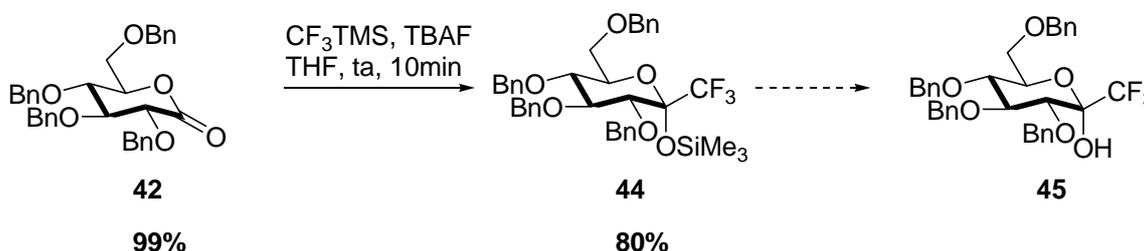


Schéma 175

Un seul diastéréoisomère est obtenu. Afin de déterminer la sélectivité observée nous nous sommes tournés vers les travaux de *Danièle Bonnet-Delpon et Benoît Crousse* qui traitent le trifluorométhyle glucopyranose avec  $\text{SOBr}_2$  pour obtenir le dérivé bromé correspondant (Schéma 176).<sup>151b</sup>

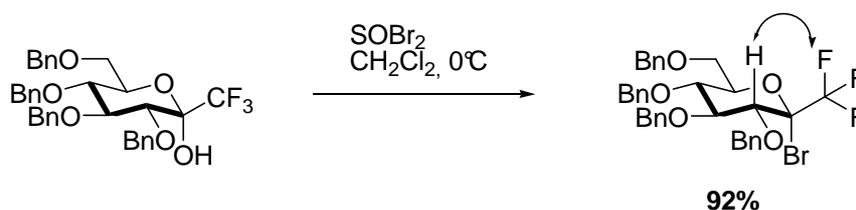


Schéma 176

A partir de ce sucre bromé une expérience HOESY a montré une corrélation entre le H-2) et un atome de fluor, indiquant une relation cis entre le H-2 et le -CF<sub>3</sub>. Nous avons donc

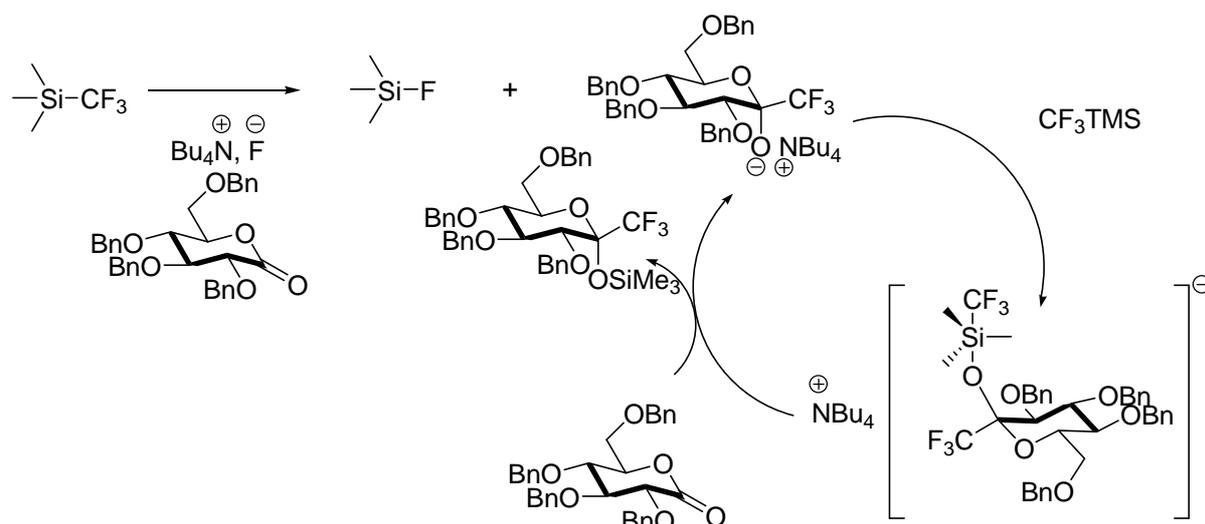
<sup>151</sup> Magueur, G.; Crousse, B.; Ourévitch, M.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J-P. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 637-642

<sup>152</sup> Prakash, G. K.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786

<sup>151b</sup> Magueur, G.; Crousse, B.; Ourévitch, M.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J-P. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 637-642

extrapolé cette observation en émettant l'hypothèse d'une rétention de configuration lors de la réaction de bromation. Une expérience nOe sur le trifluorométhyle glucopyranose **45** synthétisé nous permettra de déterminer la configuration de ce composé.

La trifluorométhylation de la lactone se déroule selon le mécanisme suivant (Schéma 177).

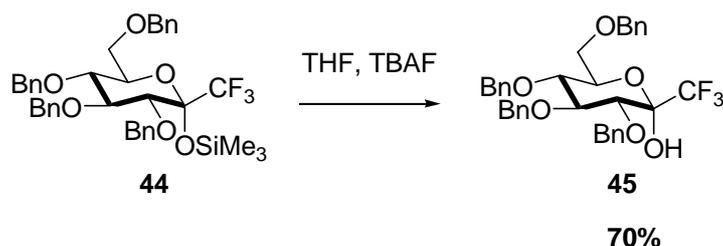


*Schéma 177*

On remarque qu'une quantité catalytique de TBAF est nécessaire pour la complétion de la réaction. En effet, le cycle catalytique est maintenu grâce à l'affinité de l'atome de silicium du réactif de Ruppert-Prakash pour l'atome d'oxygène anionique du composé carbonylé.

Il est intéressant de remarquer que le glucopyranose silylé **44** est particulièrement stable et a pu être chromatographié sur gel de silice.

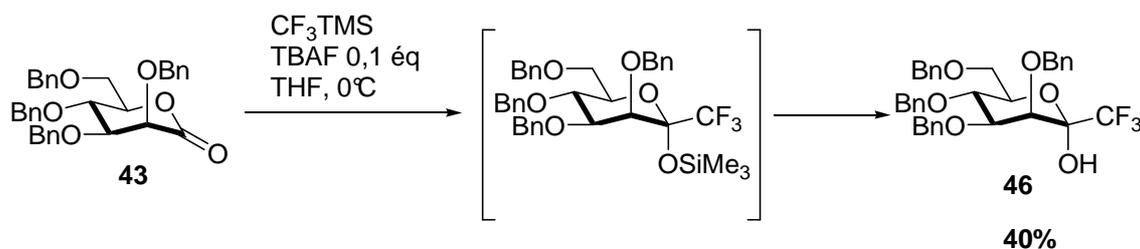
Enfin l'étape finale de désilylation permet d'obtenir le trifluorométhyle glucopyranose **45** avec un rendement de 70% (Schéma 178).



*Schéma 178*

b. Préparation du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-1-trifluorométhyl-D-mannopyranose (**46**)

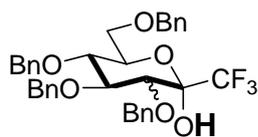
Le trifluorométhyle mannopyranose **46** est obtenu par une réaction de trifluorométhylation de la mannolactone **43** en présence de trifluorotriméthylsilane dans le tétrahydrofurane catalysé par du fluorure de tétrabutylammonium (Schéma 179).



Si la réaction de trifluorométhylation se déroule à 0°C, un seul diastéréoisomère **46** est obtenu. En revanche, à température ambiante, les deux diastéréoisomères sont obtenus dans des proportions 50/50 mais ne sont malheureusement pas séparables. D'autre part, les réactions de trifluorométhylation sont peu reproductibles et le trifluorométhyle mannopyranose **46** est obtenu avec des rendements variant de 28 à 40%. Une expérience nOe sur le trifluorométhyle glucopyranose **46** synthétisé nous permettra également de déterminer la configuration de ce composé.

Le trifluorométhyle glucopyranose **46** est obtenu en cinq étapes avec un rendement global de 40%. Le trifluorométhyle mannopyranose **45** est obtenu en quatre étapes avec un rendement global de 20%. Ce sont les composés fluorés clefs de notre stratégie d'éthérisation à partir desquels les alkylations selon *Williamson* et selon *Mitsunobu* ont été étudiées.

Ce genre de molécule présente un avantage majeur qui est largement souligné dans la stratégie que nous allons aborder. En effet, la présence du groupement trifluorométhyle en  $\alpha$  de l'alcool permet d'augmenter, grâce au pouvoir électroattracteur du fluor, l'acidité de l'hydroxyle (Figure 27). De ce fait, nous pouvons alors considérer ce réactif comme un partenaire "acide" particulièrement intéressant et original.

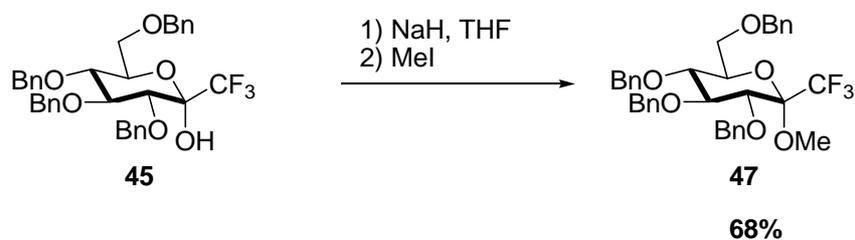


proton rendu acide par le  $\text{CF}_3$

*Figure 27*

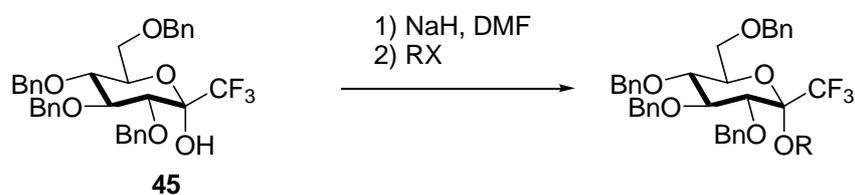
#### 4.2.3 Ethérisation de Williamson

La réaction d'éthérisation de *Williamson* a été étudiée entre le sucre trifluorométhylé **45** et différents dérivés halogénés en présence d'hydrure de sodium. Un dérivé halogéné simple, comme l'iodure de méthyle, a d'abord été utilisé dans du THF en présence d'hydrure de sodium (Schéma 180).



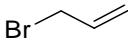
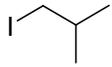
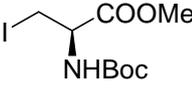
*Schéma 180*

Les mêmes conditions ont ensuite été appliquées à l'iodure d'éthyle mais se sont montrées moins efficaces. L'utilisation d'un solvant plus dissociant, le DMF, a permis d'améliorer nettement les résultats (Schéma 181).



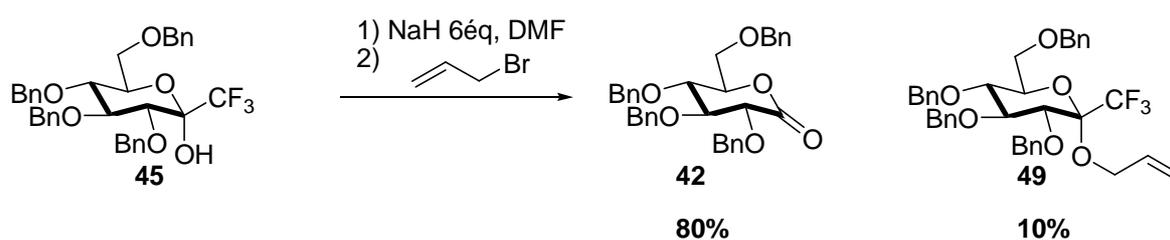
*Schéma 181*

Enfin, pour généraliser cette méthode, d'autres dérivés halogénés plus complexes ont été utilisés (Tableau 12).

Entrée	RX	Rendements
1	MeI	68%
2	EtI	77%
3		90%
4		0%
5		0%

*Tableau 12*

Les résultats des entrées **1**, **2** et **3** nous montrent la formation du produit alkylé avec des bons rendements et sous la forme d'un seul diastéréoisomère dans chaque cas. En ce qui concerne les dérivés halogénés ramifiés, aucun produit n'est observé, limitant l'application de cette alkylation à des dérivés halogénés linéaires. D'autre part, la réaction est incomplète puisque dans chacun des cas le sucre fluoré de départ **45** n'ayant pas réagi est récupéré. Ceci nous amène alors à nous interroger quant à la réactivité du groupement alcool du sucre fluoré. Est-il suffisamment acide pour être déprotoné dans de telles conditions ? Etant donné la basicité de l'hydruure de sodium ( $pK_a = 35$ ), il est vraisemblable que l'alcoolate se forme aisément. Est-il suffisamment réactif pour attaquer le dérivé halogéné ? Pour éclaircir ce dernier point, nous avons augmenté le nombre d'équivalent d'hydruure de sodium (4 éq à 6 éq) en utilisant le bromure d'allyle avec le sucre trifluorométhylé **45** (Schéma 182).

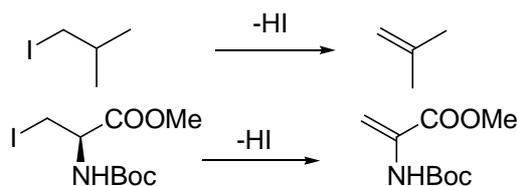


*Schéma 182*

Le rendement de produit alkylé **49** chute considérablement en faveur du produit d'élimination du groupement  $-CF_3$ , la gluconolactone **42**. Ce résultat nous permet de confirmer la formation de l'alcoolate, ce qui était prévisible, mais celui-ci ne semble pas suffisamment nucléophile pour attaquer le dérivé halogéné présent.

Cette alkylation simple est efficace en ce qui concerne les dérivés halogénés linéaires puisqu'elle donne accès à des produits alkylés avec des bons rendements.

La limite de cette alkylation commence avec l'encombrement stérique du dérivé halogéné d'une part et la présence de proton acide d'autre part comme nous le montrent les entrées 4 et 5 (Tableau 12). Les dérivés halogénés utilisés possèdent un proton pouvant conduire à des réactions secondaires de  $\beta$ -élimination (Schéma 183).



*Schéma 183*

Pour résoudre le manque de réactivité observé, pallier le problème majeur d'encombrement stérique et étendre l'utilisation du sucre trifluorométhylé **45**, nous nous sommes intéressés à la méthode de *Mitsunobu*.

#### 4.2.4 Réaction de Mitsunobu

L'alkylation selon *Mitsunobu* est la réaction d'un alcool et d'un nucléophile en présence de triphényl phosphine et de DIAD, azodicarboxylate de diisopropyle, ou de DEAD, azodicarboxylate de diéthyle.

De nombreux travaux ont été réalisés sur ce type d'alkylation mais nous avons choisi d'orienter notre recherche en ne favorisant que certains d'entre eux.

Tous d'abord, nous nous sommes intéressés aux réactions utilisant une sérine protégée et un nucléophile encombré cyclique afin de nous rapprocher le plus possible des réactifs que nous utilisons.

Ensuite, nous avons porté notre attention sur les réactions de *Mitsunobu* sur les sucres.

Enfin, nos résultats nous ont amenés à étudier les publications d'équipes travaillant avec des partenaires nucléophiles fluorés dont la réactivité est bien particulière.

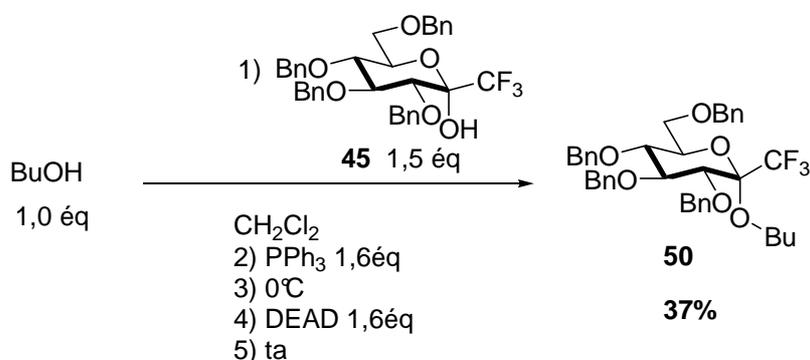
Dans un premier temps, nous avons étudié des travaux de *Hai-Ming Guo* en raison de son utilisation de l'ester méthylique de la *N*-trityl-*L*-sérine.<sup>146</sup> *Hai-Ming Guo et son équipe* ont

<sup>146</sup> Guo, H-M.; Wu, Y-Y.; Niu, H-Y.; Wang, D-C.; Qu, G-R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3863-3866

travaillé sur la réaction de *Mitsunobu* entre des dérivés purines et pyrimidines et l'ester méthylique de la *N*-trityl-L-sérine. Une étude sur l'effet électronique des substituants mais aussi sur la nature du solvant a été réalisée (cf Schéma 166).

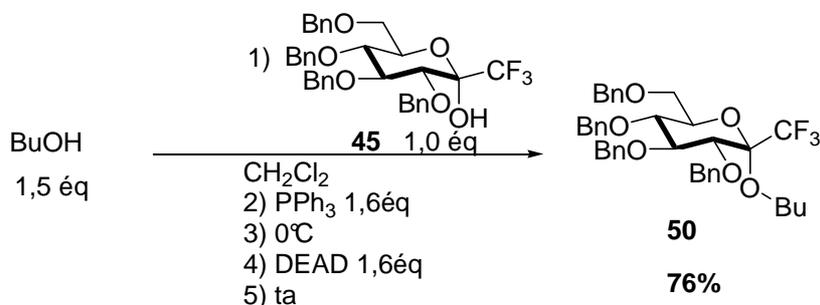
A partir de leurs résultats, nous avons choisi d'appliquer leurs conditions opératoires en remplaçant le dérivé purine (ou pyrimidine) par le trifluorométhyle glucopyranose **45**.

Pour simplifier les résultats, nous avons d'abord réalisé une étude modèle sur un alcool linéaire simple, le butanol. En effet, notre partenaire nucléophile étant déjà particulièrement encombré nous avons voulu mettre au point les bonnes conditions opératoires avant d'utiliser l'ester méthylique de la *N*-trityl-L-sérine **56**. Les conditions suivantes ont permis d'obtenir le glucopyranoside **50** avec un rendement de 37% (Schéma 184).



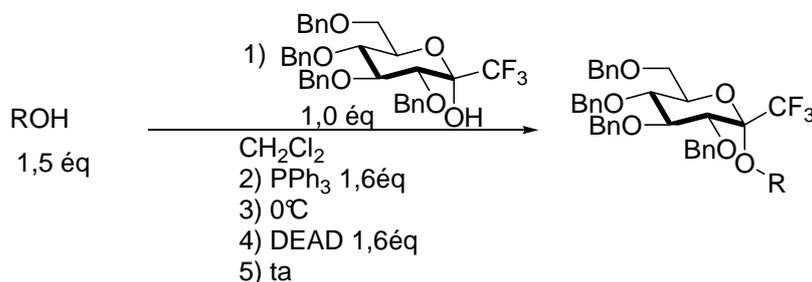
**Schéma 184**

En inversant la stœchiométrie du butanol et du sucre trifluorométhylé **45**, le rendement a pu être optimisé (Schéma 185). Ces conditions sont bien plus intéressantes puisque le réactif en excès, l'alcool, est le moins onéreux et le plus accessible.



**Schéma 185**

Afin de généraliser la réaction, des alcools différemment fonctionnalisés ont été utilisés (Schéma 186, Tableau 13).



*Schéma 186*

Entrée	ROH	Rendements
1		21%
2		0%
3		21%
4		0%
5		0%

*Tableau 13*

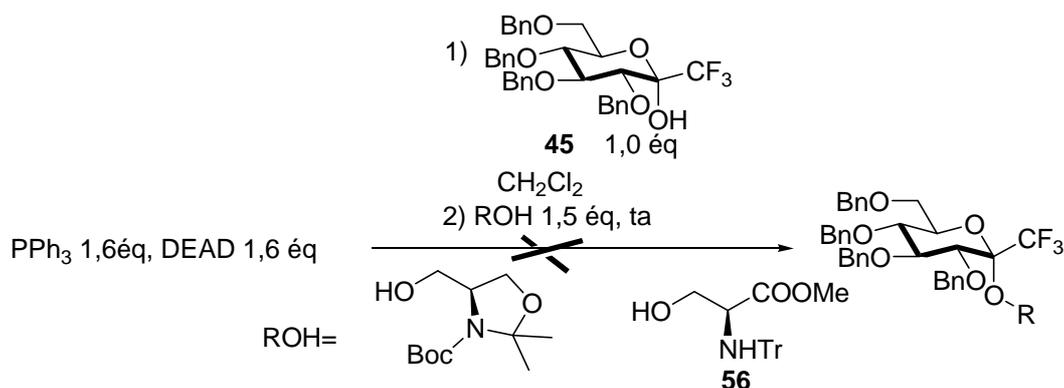
Les résultats des entrées **1** et **3** sont encourageants et montrent que la réaction peut être étendue aussi bien à des alcools linéaires qu'à des alcools ramifiés. L'entrée **2** ne paraît pas surprenante, étant donné l'acidité non négligeable de l'alcyne vrai (pKa = 25) par rapport à l'hydroxyle du sucre trifluorométhylé. Enfin, les entrées **4** et **5** montrent un résultat particulièrement décevant puisqu'aucun produit n'est formé.

Cette méthode semble peu généralisable sur une gamme variée d'alcools mais cette réaction présente l'avantage de former les produits sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec une anomérie exclusivement  $\alpha$ .

Suite à ces difficultés nous avons envisagé de modifier les conditions opératoires nous permettant d'améliorer la réactivité de l'ester méthylique de l'ester méthylique de la *N*-trityle-L-sérine **56**. Il nous a donc semblé intéressant de préformer le complexe diazophosphonium,

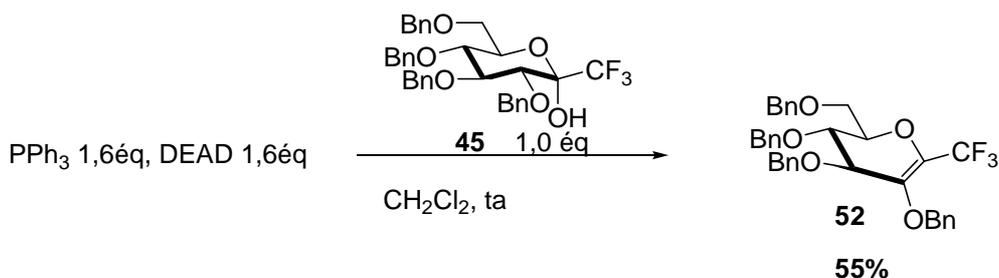
initiateur de la réaction, avant d'introduire le sucre trifluorométhylé et l'alcool. Cette démarche a été étudiée par *Alessandro Dondoni et son équipe* lors de leur travail sur les *O*-glycosyl Calix[4]arenes (cf Schéma 167).<sup>145</sup>

Les mêmes conditions ont donc été appliquées au trifluorométhyle glucopyranose **45**, avec deux amines différemment fonctionnalisées, sans succès (Schéma 187).



*Schéma 187*

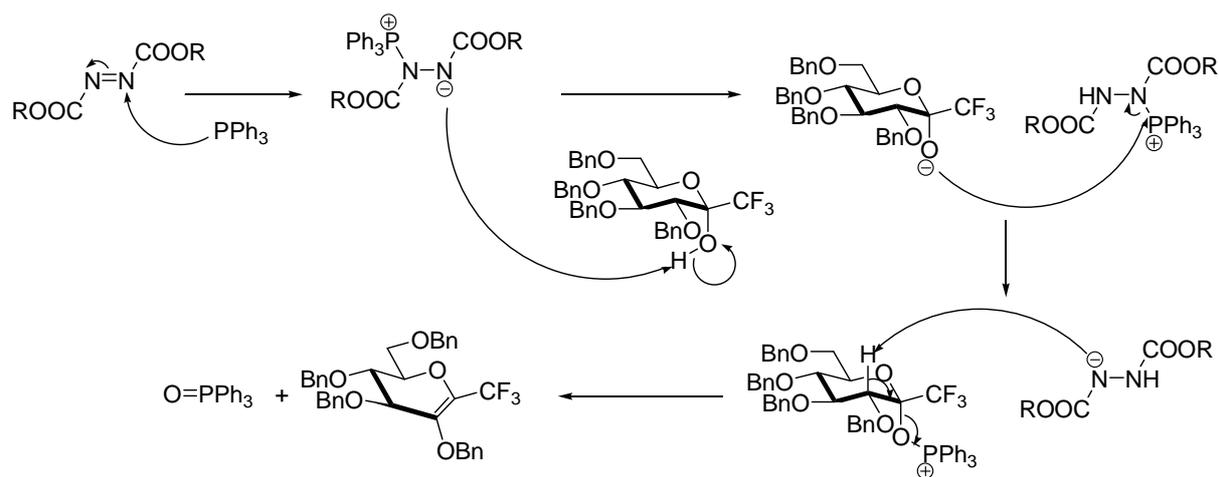
Toutefois, un nouveau produit fluoré est formé quelque soit l'aminoolcool utilisé. Afin d'identifier cette nouvelle molécule, nous avons donc réalisé la même réaction sans ajouter d'alcool (Schéma 188).



*Schéma 188*

Il semblerait que le complexe diazophosphonium déprotone l'hydroxyle du trifluorométhyle glucopyranose **45**. L'alcoolate alors formé peut conduire à une espèce oxophosphonium qui, suite à une réaction d'élimination, permet d'obtenir le trifluorométhyle glucal **52** avec un rendement de 55% (Schéma 189).

<sup>145</sup> Dondoni, A.; Marra, A.; Scherrmann, M. C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1774-1782



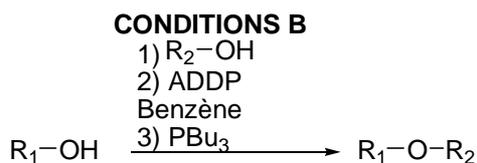
**Schéma 189**

Il existe donc une compétition pour la formation du dérivé oxophosphonium entre l'hydroxyle trifluorométhylé du sucre et l'hydroxyle de l'alcool. Les conditions opératoires précédemment décrites (cf Schéma 187) montrent la formation préférentielle du dérivé oxophosphonium avec l'hydroxyle trifluorométhylé du nucléophile expliquant la formation de ce nouveau produit.

Jusqu'à présent, les résultats observés nous permettent de conclure quant à la réactivité très particulière du nucléophile trifluorométhylé que nous utilisons. De ce fait, nous nous sommes tournés vers la littérature du fluor. Les travaux de *Falck* nous ont permis une avancée considérable dans notre étude.<sup>147</sup> Nous nous sommes ici directement intéressés à notre cible en utilisant l'ester méthylique de la *N*-trityle-L-sérine **56** comme alcool. En effet, les difficultés rencontrées lors des différents essais précédents nous ont permis de garantir la substrat-dépendance de la réaction de *Mitsunobu*. De ce fait, pour obtenir notre cible avec les meilleurs résultats, nous avons décidé de réaliser notre travail méthodologique sur l'ester méthylique de la *N*-trityle-L-sérine **56**.

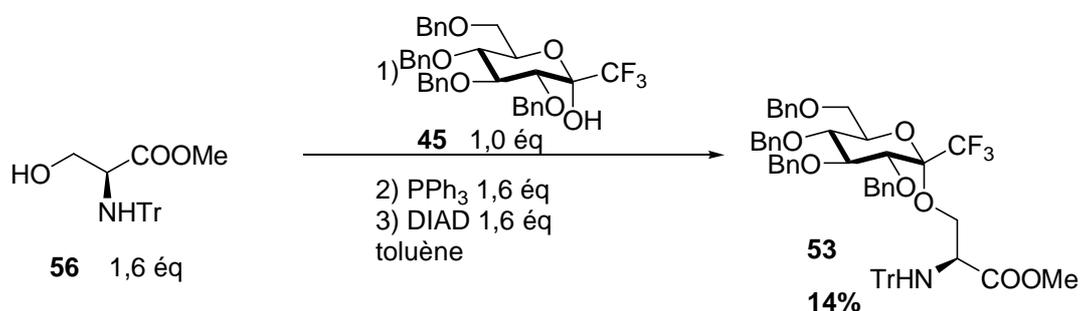
Les conditions relatives aux alcools trifluorométhylés ont d'abord été appliquées au trifluorométhyle glucopyranose **45** (Schéma 190).

<sup>147</sup> Falck, J. R. ; Yu, J. ; Cho, H-S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5997-6000



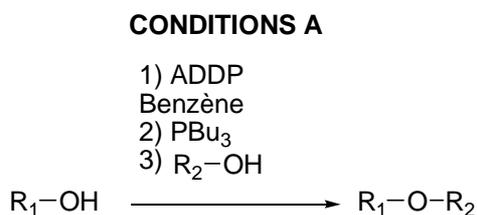
*Schéma 190*

Pour éviter de travailler avec du benzène comme il a été décrit, nous avons donc appliqué les conditions dans du toluène anhydre (Schéma 191). Notre enthousiasme fut enfin récompensé par la formation de l'acidoamine *O*-glycosylé trifluorométhylé **53**, avec un rendement certes modeste de 14%.

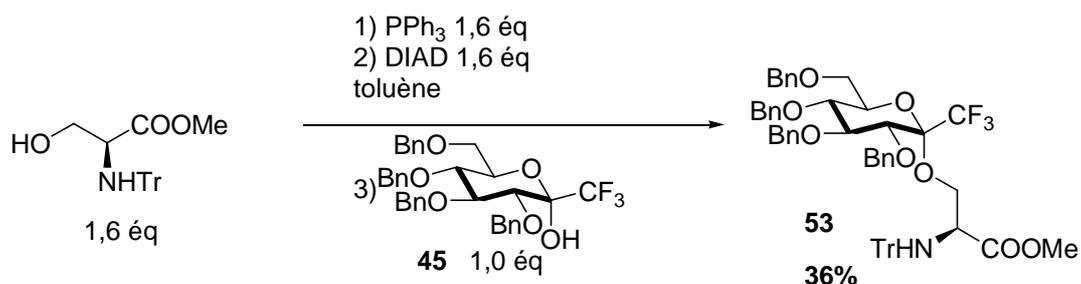


*Schéma 191*

Bien que tertiaire, l'alcool porté par le sucre trifluorométhylé ne possède qu'un seul groupement trifluorométhylé, ce qui le rapproche du trifluoroéthanol utilisé par *Falck* en terme d'électronégativité (cf Tableau 11). De ce fait, les conditions A (Schéma 192) ont été appliquées, dans le toluène, afin d'améliorer le rendement précédemment obtenu.

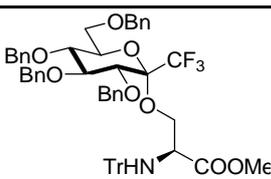
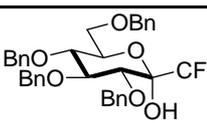
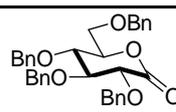


*Schéma 192*



**Schéma 193**

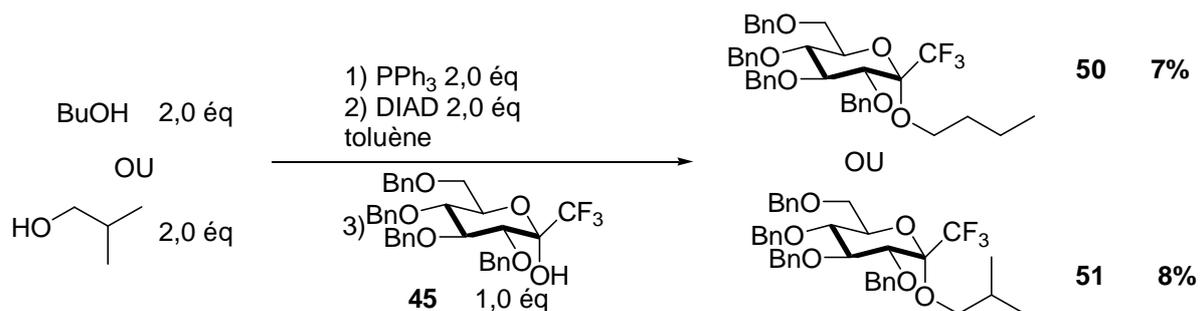
Ainsi l'acide aminé *O*-glycosylé trifluorométhylé **53** a été obtenu avec un rendement amélioré de 36%. Toutefois, les résultats montrent que la réaction n'arrive pas à complétion et qu'il reste du sucre de départ **45**. Pour cette raison, nous avons décidé de faire une étude sur l'influence du nombre d'équivalence de l'ester méthylique de la *N*-trityle-L-sérine **56** (Tableau 14).

Entrée	Sérine	Sucre	PPh <sub>3</sub>	DIAD			
<b>1</b>	1,6	1	1,6	1,6	36%	46%	0%
<b>2</b>	2	1	2	2	42%	45%	0%
<b>3</b>	4	1	4	4	40%	0%	20%

**Tableau 14**

Le rendement de la réaction n'évolue que faiblement avec l'augmentation de l'excès de sérine protégée. L'entrée **3** montre l'obtention de la gluconolactone **42** ; le réactif de départ n'est donc pas récupéré dans ce cas mais subit une réaction d'élimination de -CF<sub>3</sub>. En modifiant certains paramètres réactionnels, comme la température ou le solvant, il est possible de favoriser la formation de la lactone **42**. Ainsi en chauffant le milieu à 70°C, la réaction d'élimination du sucre de départ **45** conduit à la formation majoritaire de la gluconolactone **42** (Schéma 194).



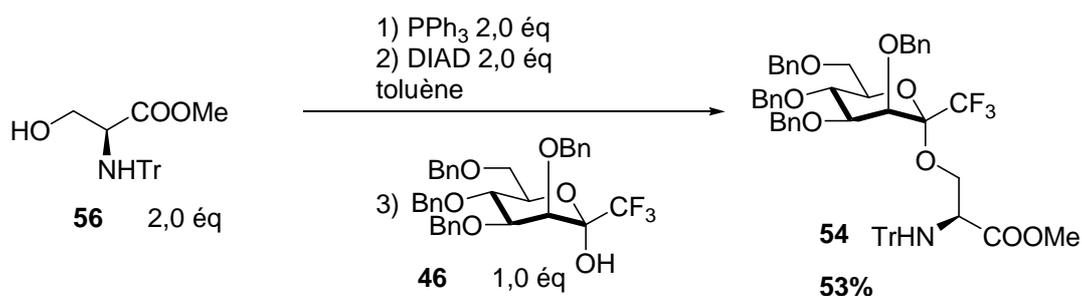


**Schéma 196**

Après avoir frôlé l'idée d'avoir entre les mains une méthode d'alkylation généralisable, les résultats décevants obtenus nous ont rapidement rappelé la dépendance de la réaction de *Mitsunobu* envers les substrats. L'encombrement stérique de l'alcool ne semble pas avoir d'incidence sur la réussite de la réaction puisque le cas du butanol donne un rendement médiocre dans ces conditions. La devise : à chaque substrats ses conditions, s'avère être le maître mot de cette réaction.

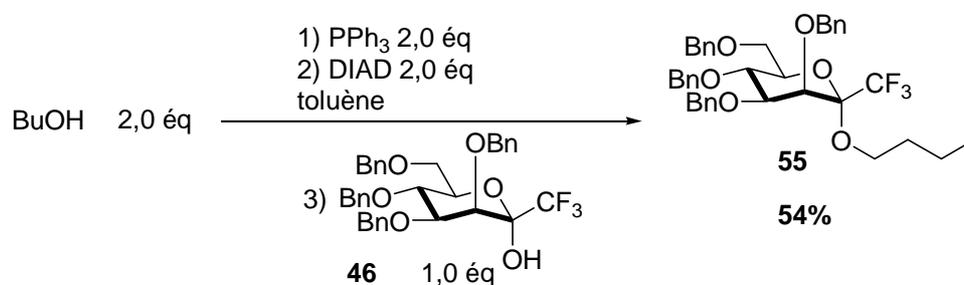
Malgré tous nos efforts, aucune des conditions utilisées n'a permis d'augmenter le rendement en aminoacide glycosylé trifluorométhylé **53**, qui est obtenu avec un rendement de 42% dans le meilleur des cas. Compte tenu de l'intérêt de ce composé nous avons décidé de développer cette stratégie sur la série du mannose trifluorométhylé. Nous avons émis l'hypothèse que le manque de réactivité observé sur la série trifluorométhyle glucopyranose **45** était dû à l'encombrement stérique du groupement benzyloxy en C-2 du sucre, rendant l'approche entre l'alcool et le nucléophile difficile. Pour appuyer ces dires, nous avons travaillé sur le trifluorométhyle mannopyranose **46**.

Les conditions permettant l'accès à l'acide trifluorométhylé glycosylé **53** avec le meilleur résultat a été utilisé comme point de départ sur le trifluorométhyle mannopyranose **46** (Schéma 197).



**Schéma 197**

A la lumière de ce résultat, il serait intéressant d'évaluer la généralisation de ces conditions sur d'autres alcools, comme nous l'avons fait pour la série du glucose trifluorométhylé **45**. Nous avons donc appliqué cette méthode au butanol (Schéma 198).



*Schéma 198*

A notre grande satisfaction le trifluorométhyle mannopyranose **46** est alkylé avec un rendement de 54%. Comparativement au résultat relatif au trifluorométhyle glucopyranose (cf Schéma 185) la configuration du groupement en C-2 influe vraisemblablement l'orientation du résultat. Pour confirmer cette observation de manière plus générale, d'autres alcools seront utilisés avec le trifluorométhyle mannopyranose **46** dans les mêmes conditions.

## 5. Conclusion

La méthode d'éthérisation de *Williamson* sur le trifluorométhyle glucopyranose **45** nous a permis de synthétiser plusieurs glycosides trifluorométhylés en une seule étape avec des bons rendements. Cette réaction montre son efficacité uniquement avec des dérivés halogénés peu encombrés et linéaires, ce qui nous a orienté vers une voie semblant promettre plus de résultats : l'alkylation de *Mitsunobu*.

Toutes les difficultés rencontrées au cours de ce travail ont convergé vers l'affirmation de la substrat-dépendance de cette réaction de *Mitsunobu*. Notre objectif de trouver une méthode généralisable quel que soit l'alcool utilisé, en ce qui concerne le trifluorométhyle glucopyranose **45**, n'a pas abouti, mais notre étude nous a donné accès à de nombreux glycosides et un nouvel aminoacide trifluorométhylé, ceci en une étape seulement et avec une parfaite stéréosélectivité (Schéma 199).

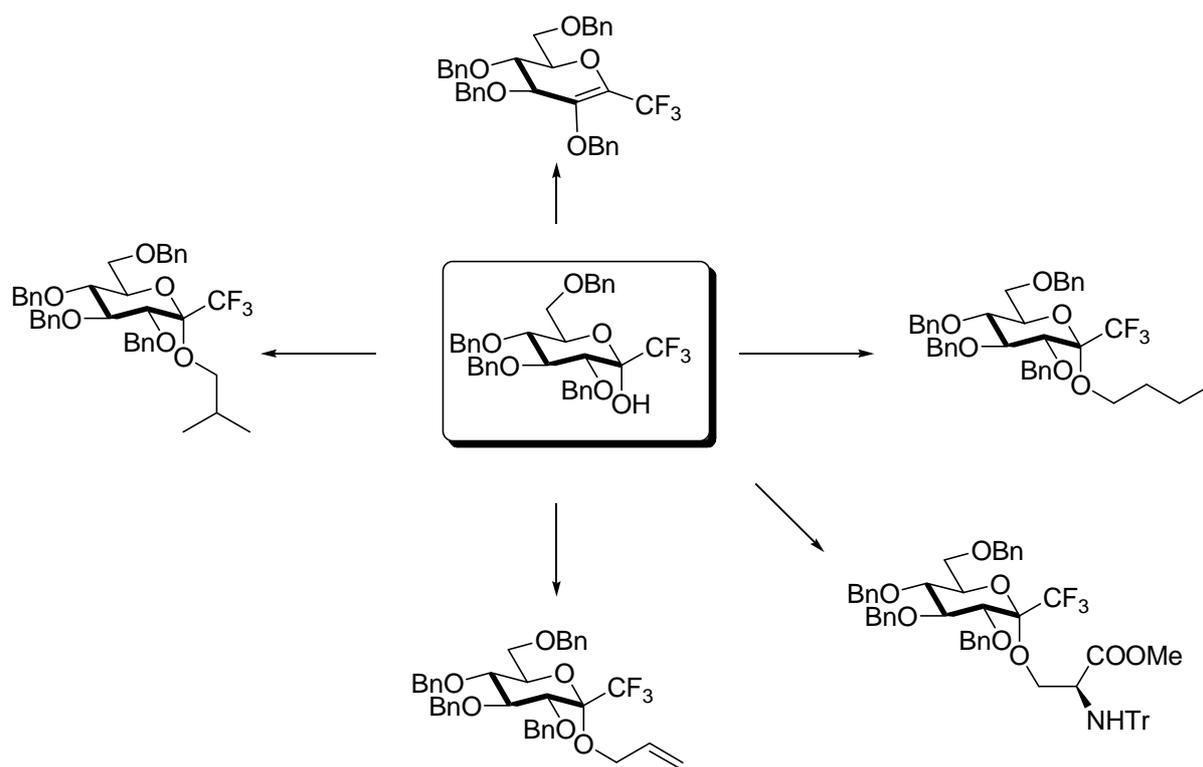
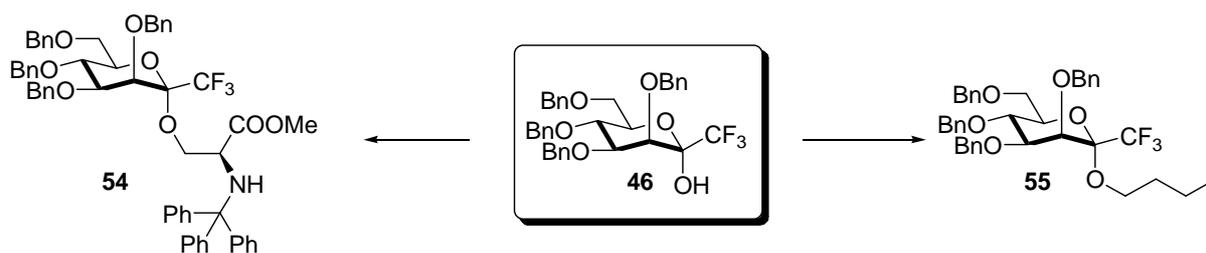


Schéma 199

Ce travail nous a également permis de révéler un caractère intéressant du trifluorométhyle glucopyranose **45** qui semble ouvrir des perspectives pour une utilisation en tant que nouvel agent de trifluorométhylation diastéréosélective. Cet aspect n'est basé que sur une observation expérimentale et fera l'objet d'une étude approfondie au laboratoire.

En ce qui concerne le trifluorométhyle mannopyranose **46**, les résultats offrent la perspective de conditions généralisables à différents alcools bien que deux molécules seulement aient été obtenues (Schéma 200).



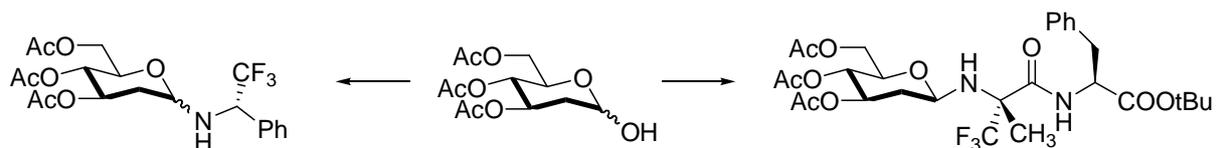
**Schéma 200**

Les deux méthodes d'alkylation que sont la réaction de *Williamson* et la réaction de *Mitsunobu* permettent d'accéder en une seule étape de synthèse à des glycosides de conformation uniquement  $\alpha$ .



## 6. Conclusion générale

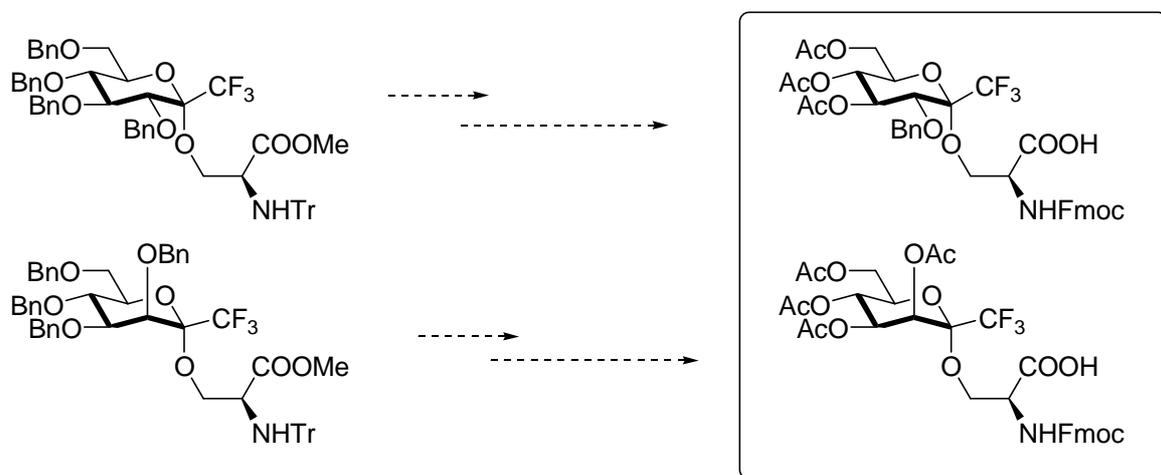
Une voie d'accès à des dérivés *N*-glycosides trifluorométhylés a été développée entre un sucre protégé et une amine ou un dipeptide trifluorométhylés. Les premiers résultats obtenus sur la série 2-déoxyglucopyranose sont encourageants. Nous avons réussi, non sans mal, à contourner le désagrément de la faible réactivité de l'azote pour mettre au point de bonnes conditions réactionnelles pour la synthèse de glycosides trifluorométhylés au potentiel intéressant.



Cette méthode devrait prochainement être appliquée à d'autres familles de sucre (glucose, mannose, 2-aminoglucose) afin d'étudier l'activité biologique des glycopeptides obtenus. D'autre part, une étude est actuellement en cours sur l'application de cette *N*-glycosylation au 2-déoxyribose, biologiquement important.

Notre travail sur la *O*-alkylation a conduit à l'application originale de méthodes de synthèses déjà connues (*Williamson* et *Mitsunobu*) sur le trifluorométhyle gluco- et mannopyranose. La méthode d'alkylation de *Williamson* a montré ses limites avec l'utilisation de dérivés halogénés encombrés, mais reste très efficace dans le cas des dérivés halogénés linéaires.

La méthode d'alkylation de *Mitsunobu* nous a permis de contourner les inconvénients de la réaction de *Williamson* et nous a donné accès à deux nouveaux aminoacides glycosylés qui, après fonctionnalisation, pourront être couplés au *CSF114* afin d'étudier l'influence de telles molécules sur l'élaboration d'une sonde spécifique à la détection de la sclérose en plaque.



# PARTIE EXPERIMENTALE

## Généralités

### \* *Purification des solvants:*

Les solvants sont séchés et distillés comme suit:

- Le THF est distillé sur sodium et benzophénone sous atmosphère d'argon.
- Le dichlorométhane est distillé sur hydrure de calcium.
- Le toluène est distillé sur sodium.
- Le DMF est distillé sur sulfate de magnésium anhydre sous pression réduite.

### \* *Chromatographie:*

Les réactions sont suivies par plaques CCM sur gel de silice SDS 60 F<sub>254</sub>. Les plaques de CCM sont révélées sous lampe UV 254 nm et révélées soit par une solution d'acide phosphomolybdique à 10% dans l'éthanol, soit par une solution d'acide sulfurique à 20% dans l'éthanol.

Les purifications par chromatographie sur gel de silice sont réalisées sur silice Macherey-Nagel 70-230 mesh silica.

### \* *Caractérisation des produits:*

Les spectres <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR et <sup>19</sup>F NMR ont été enregistrés sur un appareil Brücker Advance 250 DPX (250 MHz <sup>1</sup>H, 69.2 MHz <sup>13</sup>C et 235.6 MHz <sup>19</sup>F) ou un appareil JEOL ECX-400 (400 MHz <sup>1</sup>H, 100.5 MHz <sup>13</sup>C et 376.2 MHz <sup>19</sup>F). Les valeurs des déplacements chimiques (δ) ont été reportées en ppm par rapport au tétraméthylsilane (δ 0.0 ppm), au C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (δ -164.9 ppm) ou au CDCl<sub>3</sub> comme standard interne (δ 77.16 ppm). Les données sont reportées comme suit: déplacement chimique (δ ppm), multiplicité (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet), intégration, couplage, constante (Hz).

Les spectres infrarouge (IR-FT) ont été enregistrés sur un appareil Brücker Tensor.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre JASCO P1010.

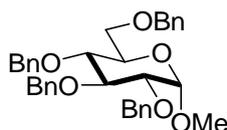
Les microanalyses ont été réalisées par le Service Central d'Analyses du CNRS (Vernaisons)

Les analyses HRMS ont été mesurées sur un appareil JEOL JMS-GC Mate II.

Les points de fusions (non corrigés) ont été mesurés dans un tube capillaire sur un appareil Büchi.

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-méthylglucopyranoside (**1**)<sup>50</sup>

A une solution de NaH à 60% en dispersion dans l'huile (6,3 g, 154,5 mmol, 6,0 éq) dans du DMF (50 ml) est ajoutée goutte à goutte, à 0°C, une solution d' $\alpha$ -D-méthylglucopyranoside (5,0 g, 25,75 mmol, 1,0 éq) dans du DMF (50 mL) pendant 15 minutes. Après 15 minutes d'agitation à 0°C du bromure de benzyle (25 mL, 206,0 mmol, 8,0 éq) est ajouté. Après 12 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est hydrolysé avec du méthanol (28 mL). Le DMF est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans de l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (15 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel (22,4 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 50/50) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-méthylglucopyranoside **1** (14,0 g, 25,0 mmol, 99%).



C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>

PM : 554,6726 g.mol<sup>-1</sup>

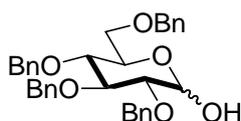
Aspect: huile jaune pâle

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,33-7,14 (m, 20H, CH aromatiques); 4,97 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub> = 3,7 Hz, H-1); 4,84-4,43 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 3,98 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2-3</sub> = 9,0 Hz, H-3); 3,80-3,60 (m, 5H, H-4, H-5, H-6, H-6'); 3,55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub> = 3,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2-3</sub> = 9,0 Hz, H-2); 3,36 (s, 3H, OMe)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 138,7; 138,1; 138,0; 137,7 (Cq aromatiques); 128,8-127,7 (CH aromatiques); 98,1 (CH, C-1); 81,9 (CH, C-3); 79,7 (CH, C-2); 77,5 (CH, C-4); 75,6; 74,9; 73,3; 73,2 (CH<sub>2</sub>Ph); 69,9 (CH, C-5); 68,3 (CH<sub>2</sub>, C-6); 55,0 (CH<sub>3</sub>)

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**2**)<sup>51,27</sup>

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-méthylglucopyranoside (13,5 g, 24,4 mmol, 1,0 éq) dans de l'acide acétique (228 mL) est ajoutée, à 90°C, une solution d'acide sulfurique 2M (128 mL) goutte à goutte pendant une heure. Après 2 jours d'agitation à 90°C le produit est laissé cristalliser à froid. Le brut réactionnel (12,0 g) est purifié par recristallisation dans du méthanol pour donner un mélange  $\alpha/\beta$  non séparés de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose **2** (9,0 g, 16,7 mmol, 70%).



$C_{34}H_{36}O_6$

PM : 540,646 g.mol<sup>-1</sup>

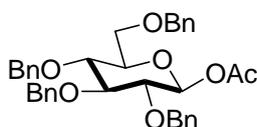
Aspect: cristaux blancs

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,40-7,10 (m, 20H, CH aromatiques); 5,21 (d, 1H,  $J = 3,4$  Hz, H-1  $\alpha$ ); 5,00-4,90 (m, 3H, H-2  $\beta$ , CH<sub>2</sub>Ph); 4,84 (s, 1H, H-1  $\beta$ ); 4,82-4,66 (m, 6H, H-5  $\beta$ , H-3  $\beta$ , CH<sub>2</sub>Ph); 4,60-4,46 (m, 4H, H-6  $\beta$ , H-6'  $\beta$ , CH<sub>2</sub>Ph); 4,02 (dq, 1H,  $J = 2,3$  Hz,  $J = 3,4$  Hz,  $^3J_{3-4} = 9,2$  Hz, H-3  $\alpha$ ); 3,95 (t, 1H,  $^3J_{4-3} = 9,2$  Hz, H-4  $\alpha$ ); 3,72-3,54 (m, 4H, H-5  $\alpha$ , H-2  $\alpha$ , H-6  $\alpha$ , H-6'  $\alpha$ )

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\alpha$ :  $\delta$  (ppm) 138,7; 138,2; 137,9 (Cq aromatiques); 128,3-127,8 (CH aromatiques); 91,4 (C-1); 81,7 (C-4); 80,0 (C-2); 77,7 (C-5); 75,8; 75,1; 73,6; 73,4 (CH<sub>2</sub>Ph); 70,4 (C-3); 68,8 (C-6)

### 1-*O*-acétyl-2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**3**)<sup>27</sup>

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (3,4 g, 6,5 mmol, 1,0 éq) dans de l'anhydride acétique ( 3,7 mL) est ajoutée de la pyridine (3,2 mL). Après 1 nuit d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est concentré. Le brut réactionnel est co-éaporé plusieurs fois avec du toluène afin d'éliminer la pyridine pour donner  $\beta$ -1-*O*-acétyl-2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose **3** (3,2 g, 5,5 mmol,  $\alpha/\beta$  50/50, 85%).



$C_{36}H_{38}O_7$

PM : 582,6827 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: cristaux blancs

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,40-7,20 (m, 20H, CH aromatiques) ; 5,56 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H-1); 4,92 (d, 1H,  $J = 11,6$  Hz, CHPh) ; 4,83 (d, 1 H,  $J = 11,2$  Hz, CHPh) ; 4,73 (d, 1H,  $J = 11,2$  Hz, CHPh) ; 4,71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 4,62 (d, 2H,  $J = 11,6$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph) ; 4,40

(AB,  $\nu_a = 4,42$ ,  $\nu_b = 4,39$ ,  $J = 11,2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 3,92-3,85 (m, 2H, H-4, H-2,) ; 3,72-3,65 (m, 1H, H-5) ; 3,60-3,45 (m, 3H, H-3, H-6, H-6') ; 2,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

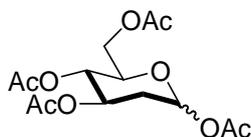
**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\alpha$ :  $\delta$  (ppm) 169,4 (CO) ; 138,4; 138,3; 138,1 137,7 (Cq aromatiques); 128,4 ; 128,3 ; 128,2 ; 128,0 ; 127,9 ; 127,8 ; 127,7 ; 127,6 ; 127,5 (CH aromatiques); 94,3 (C-1); 82,4 (C-4); 78,1 (C-2); 76,7 (C-5); 76,7 (C-3) ; 75,3; 74,7; 74,0; 73,5 ; 73,0 ; 72,8 (CH<sub>2</sub>Ph); 67,9 (C-6) ; 21,0 (CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3028 ; 2864 ; 1746 ; 1605 ; 1496 ; 1452 ; 1369 ; 1240 ; 1100 ; 1047 ; 731 ; 697

**Pf:** 101°C

### 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranose (**4**)<sup>40</sup>

A une solution de 2-déoxy- $\alpha$ -D-glucose commercial (1,0 g, 6,09 mmol, 1,0 éq) dans de l'anhydride acétique (4,6 mL) est ajoutée de la pyridine (3,9 mL). Après 1 nuit d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est concentré. Le brut réactionnel est co-évaporé plusieurs fois avec du toluène afin d'éliminer la pyridine pour donner un mélange  $\alpha/\beta$  non séparé de 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranose **4** (2,00 g, 6,01 mmol,  $\alpha/\beta$  75/25, 99%).



C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>

PM : 332,3032 g.mol<sup>-1</sup>

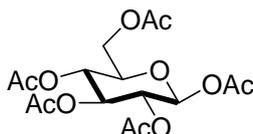
Aspect: solide jaune

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 6,26 (s, 1H, H-1  $\alpha$ ); 5,80 (d, 1H,  $J = 10,1$  Hz, H-1  $\beta$ ); 5,37-5,29 (m, 1H, H-3  $\alpha$ ); 5,08-5,02 (m, 2H, H-3  $\beta$ , H-4  $\beta$ ); 4,33-4,30 (m, 1H, H-6  $\beta$ ); 4,11-4,04 (m, 1H, H-6'  $\beta$ ); 3,76-3,72 (m, 1H, H-5  $\beta$ ); 2,32-2,28 (m, 1H, H-2  $\beta$ ); 2,25-2,20 (m, 1H, H-2  $\alpha$ ); 1,93-1,89 (m, 1H, H-2'  $\alpha$ ); 1,86-1,77 (m, 1H, H-2'  $\beta$ )

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 170,6; 169,9; 169,6; 168,7 (CO); 90,9 (CH, C-1  $\beta$ ); 90,8 (C-1  $\alpha$ ); 72,7 (CH, C-5  $\beta$ ); 70,1 68,2 (CH, C-3, C-4  $\beta$ ); 68,6; 68,4 (CH, C-3, C-4  $\alpha$ ); 61,9 (CH<sub>2</sub>, C-6  $\alpha/\beta$ ); 34,6 (CH<sub>2</sub>, C-2  $\beta$ ); 33,8 (CH<sub>2</sub>, C-2  $\alpha$ ); 20,8; 20,7; 20,6 (CH<sub>3</sub> Ac)

### 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranose (**5**)<sup>40</sup>

A une solution d' $\alpha$ -D-glucopyranose (5,0 g, 27,8 mmol, 1,0 éq) dans de l'anhydride acétique (26 mL) est ajoutée de la pyridine (18 mL). Après 1 nuit d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est concentré. Le brut réactionnel est co-éaporé plusieurs fois avec du toluène afin d'éliminer la pyridine pour donner le 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranose **5** (10,4 g, 26,6 mmol, 96%).



C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>

PM : 390,3393 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: solide blanc

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 5,64 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub> = 8,2 Hz, H-1); 5,24 (dd, 1H, *J* = 9,2 Hz, H-3); 5,17-5,04 (m, 2H, H-2, H-4) ; 4,30-4,26 (dd, 1H, *J* = 4,6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6-6'</sub> = 12,9 Hz, H-6) ; 4,10-4,07 (m, 1H, H-6') ; 3,84-3,80 (m, 1H, H-5) ; 2,05 ; 2,03 ; 1,97 ; 1,94 (s, 15H, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 170,5; 170,0; 169,3; 169,2; 168,9 (CO); 91,6 (C-1); 72,7; 72,6 (CH, C-3, C-5); 70,1; 67,6 (C-2, C-4); 61,4 (C-6); 20,8; 20,7; 20,5 (CH<sub>3</sub>)

### 2,3-4,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-mannopyranose (**6**)<sup>52</sup>

A une solution de D-mannose (5,4 g, 30 mmol, 1,0 éq) dans du DMF (20 mL) est ajoutée de la drierite (1g). A -30°C, sont ajoutés du 2-méthoxypropène (4,3 g, 60 mmol, 2,0 éq) puis de l'acide paratoluène sulfonique (0,02 mg, 0,12 mmol, 0,003 éq). Après 3h d'agitation à -30°C du 2-méthoxypropène (4,3 g, 60 mmol, 2,0 éq) est ajouté. Après 24h à -30°C la solution est filtrée sur célite. Le filtrat est transvasé dans de l'eau glacée (50 mL) puis extrait à l'éther (4x20 mL). Les phases organiques sont lavées à l'eau (4x20 mL) puis rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le résidu brut, mélange solide de 2,3,4,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-mannopyranose et de 2,3-5,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-mannofuranose, est recristallisé dans du cyclohexane (300 mL) pour donner le 2,3-4,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-mannopyranose **6** (4,6 g, 18,0 mmol, 60%).



$C_{12}H_{20}O_6$

PM : 260,2836 g.mol<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -32,0$  (c = 0,6; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: cristaux blancs

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 5,37 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1-OH</sub> = 3,2 Hz, H-1) ; 4,15-3,65 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6') ; 2,51 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>1-OH</sub> = 3,2 Hz, OH); 1,6 (6H, CH<sub>3</sub>); 1,2 (6H, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 110,0; 100,0 (2Cq); 93,0 (CH, C-1); 77,0; 75,0; 72,5 (3CH, C-3, C-4, C-5); 62,0 (CH<sub>2</sub>, C-6); 61,8 (CH, C-2); 32,0; 30,2; 28,0; 20,0 (4CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3355, 1052

**Pf:** 138°C

### 2,3-4,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-mannopyranose (7)

A une solution de 2,3-4,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-mannopyranose (6) (1,0 g, 3,8 mmol, 1,0 éq) dans de l'anhydride acétique (1,1 mL, 11,8 mmol, 3,0 éq) est ajoutée de la pyridine (1,86 ml, 23,0 mmol, 6,0 éq). Après une nuit d'agitation à température ambiante le solvant est co-évaporé avec du toluène (4x5 mL). Le résidu est dissous dans du dichlorométhane (3 mL) et lavé à l'eau (2 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis séchée sous pression réduite. Le résidu brut est recristallisé dans du pentane (100 ml) pour donner le 1-O-acétyl-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -mannopyranose 7 (1,1 g, 3,6 mmol, 95%).



$C_{14}H_{22}O_7$

PM : 302,3203 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: cristaux jaunes

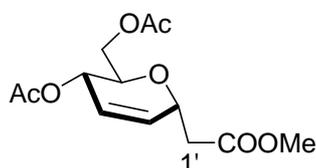
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 6,29 (s, 1H, H-1); 4,18 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 7,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-2</sub> = 5,4 Hz, H-3); 4,14 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2-3</sub> = 5,4 Hz, H-2); 3,89 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6-6'</sub> = 11,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6-5</sub> = 5,4 Hz, H-6); 3,77 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4-5</sub> = 10,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 7,1 Hz, H-4); 3,72 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6'-6</sub> = 11,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6'-5</sub> = 10,2 Hz, H-6'); 3,60 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5-6'</sub> = 10,2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5-4</sub> = 10,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5-6</sub> = 5,4 Hz, H-5); 2,1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 168,7 (CO); 109,9; 99,8 (Cq); 91,4 (CH, C-1); 75,2; 74,6; 72,2 (3CH, C-3, C-4, C-5); 63,7 (CH<sub>2</sub>, C-6); 61,8 (CH, C-2); 28,9; 28,9; 26,1; 20,9; 20,9 (CH<sub>3</sub>)

**Pf:** 142°C

### 3-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)éthanoate de méthyle (**8**)<sup>46</sup>

A une solution de zinc activé (0,131 g, 2,0 mmol, 4,0 éq) dans du dichlorométhane (5 mL) est additionné à température ambiante du bromoacétate de méthyle (g, 2,0 mmol, 0,194 mL, 4,0 éq). Après 2 heures de reflux sous vive agitation, sont ajoutés à 0°C une solution de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal commercial (0,136 g, 0,50 mmol; 1,0 éq) dans du dichlorométhane (1 mL) puis du TMSCl (g, 0,35 mmol, 0,045 mL, 0,7 éq). L'avancement de la réaction est suivi par CCM éluee dans un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (6/4). Après 1 heure d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est chauffé à 40°C. Après 12 heures d'agitation à 40°C, le mélange est hydrolysé avec une solution de bicarbonate de soude à 10% (10 mL) puis filtré sur célite. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu (0,176 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle: 80/20), pour donner un mélange  $\alpha/\beta$  de 3-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)éthanoate de méthyle **8** (0,078 g, 0,25 mmol, 55%,  $\alpha/\beta$  50/50).



C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>

PM : 286,2778 g.mol<sup>-1</sup>

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +67,0 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile jaune

Anomère  $\alpha$  :

**RMN  $^1\text{H}$  (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 5,95-5,90 (m, 1H, CH éthylénique); 5,85-5,79 (m, 1H, CH éthylénique); 5,12-5,10 (m, 1H, H-4); 4,72-4,65 (m, 1H, H-1); 4,25-4,05 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,85-4,80 (m, 1H, H-5); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,60 (ABX,  $\nu_a = 2,54$ ,  $J_{2a-3} = 5,9$  Hz,  $J_{2a-2b} = 15,2$  Hz,  $\nu_b = 2,70$ ,  $J_{2b-3} = 2,7$  Hz,  $J_{2a-2b} = 15,2$  Hz, 2H, H<sub>a,b</sub>-2); 2,15 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 171,0 (CO); 131,0 (CH éthylénique); 122,5 (CH éthylénique); 70,0 (CH, C-5); 69,5 (CH, C-1); 62,0 (CH, C-4); 61,0 (CH<sub>2</sub>, C-6); 52,0 (OCH<sub>3</sub>); 39,0 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 30,9 (OAc, 2CH<sub>3</sub>)

Anomère  $\beta$  :

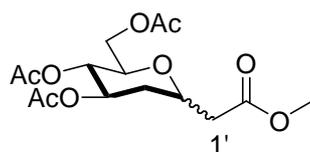
**RMN  $^1\text{H}$  (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 5,83-5,81 (m, 1H, CH éthylénique); 5,71-5,68 (m, 1H, CH éthylénique); 5,23-5,18 (m, 1H, H-4); 4,60-4,50 (m, 1H, H-1); 4,15-4,05 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,85-4,80 (m, 1H, H-5); 3,70-3,65 (m, 1H, H-5); 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,60 (ABX,  $\nu_a = 2,52$ ,  $J_{2a-3} = 2,5$  Hz,  $J_{2a-2b} = 15,6$  Hz,  $\nu_b = 2,70$ ,  $J_{2b-3} = 2,7$  Hz,  $J_{2a-2b} = 15,6$  Hz, 2H, H<sub>a,b</sub>-2); 2,00 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 170,9; 170,8; 170,4 (CO); 131,6 (CH= éthylénique); 125,9 (CH= éthylénique); 77,4 (CH, C-5); 77,1 (CH, C-1); 65,3 (CH, C-4); 63,5 (CH<sub>2</sub>, C-6); 51,9 (OCH<sub>3</sub>); 39,9 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 21,1; 20,9 (OAc, 2CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2955; 1732; 1437; 1369; 1223; 1168; 1041; 950

**3-(2-déoxy-3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucopyranosyl)éthanoate de méthyle (9)**

A une solution de zinc activé (0,131 g, 2,0 mmol, 4,0 éq) dans du dichlorométhane (5 mL) est additionné à température ambiante du bromoacétate de méthyle ( 2,0 mmol, 0,194 mL, 4,0 éq). Après 2 heures de reflux sous vive agitation, sont ajoutés à 0°C une solution de 2-déoxy-3,4,6-tri-*O*-acétyl-pyranoside (0,166 g, 0,5 mmol, 1,0 éq) dans du dichlorométhane (1 mL ) puis du TMSCl (0,35 mmol; 0,045 mL, 0,7 éq). L'avancement de la réaction est suivi par CCM éluee dans un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (6/4). Après 1 heure d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est chauffé à 40°C. Après 24 heures d'agitation à 40°C, le mélange est hydrolysé avec une solution de bicarbonate de soude à 10% (10 mL) puis filtré sur célite. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu (0,120 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle: 90/10), pour donner un mélange  $\alpha/\beta$  de 3-(2-déoxy-3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucopyranosyl)éthanoate de méthyle **9** (0,022 g, 0,06 mmol, 14%,  $\alpha/\beta$  50/50).



$C_{15}H_{22}O_9$

PM : 346,3298 g.mol<sup>-1</sup>

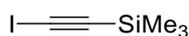
Aspect: huile jaune

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 5,05-4,85 (m, 1H, H-1  $\alpha$ , H-1  $\beta$ ); 4,37-4,33 (m, 1H, H-4  $\alpha$ ); 4,26-4,18 (m, 1H, H-6 $\alpha$ , H-6 $\beta$ ); 4,10-4,00(m, 1H, H-6'  $\alpha$ , H-6'  $\beta$ ); 3,98-3,95 (m, 2H, H-3, H-5  $\alpha/\beta$ ); 3,62 (3H, CH<sub>3</sub>, OMe  $\alpha/\beta$ ); 3,60-3,50 (m, 1H, H-4  $\beta$ ); 2,75-2,55 (m, 1H, Ha-1'  $\alpha$ , Ha-1'  $\beta$ ); 2,45-2,35 (m, 1H, Hb-1'  $\alpha$ , Hb-1'  $\beta$ ); 2,20-2,10 (m, 2H, H-2'  $\alpha/\beta$ ); 2,03; 1,97; 1,94 (s, 9H, CH<sub>3</sub>, OAc)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 170,8; 170,7; 170,6; 169,9 (CO); 75,8 (CH, C-4); 71,9; 71,8 (2CH, C-3, C-5); 69,0 (CH, C-1); 61,2 (CH<sub>2</sub>, C-6); 51,8 (CH<sub>3</sub>, OMe); 39,9 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 35,9 (CH<sub>2</sub>, C-2); 20,9; 20,7 (OAc, 2CH<sub>3</sub>)

### Iodotriméthylsilylacétylène (10)

A une solution de diiode (6,1 g, 24,0 mmol, 1,2 éq) dans du benzène (18 mL) est ajoutée de la morpholine (5,3 g, 5,3 mL, 61,0 mmol, 3,0 éq) goutte à goutte. Après une heure d'agitation à température ambiante, une solution de triméthylsilylacétylène (2,0 g, 20,0 mmol, 1,0 éq) dans du benzène (18 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Après 24 heures d'agitation à 45°C le mélange est filtré sur célite et rincé avec du pentane. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl, de NaHCO<sub>3</sub>, de NaCl puis de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour donner l'iodotriméthylsilylacétylène **10** (3,7 g, 16,5 mmol, 83%)



$C_5H_9Si$

PM : 224,1149 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile marron

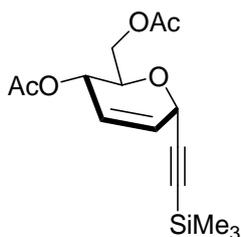
**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 0,15 (s, 9H, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 104,1 (Cq, CSiMe<sub>3</sub>); 21,3 (Cq, CI); 0,0 (CH<sub>3</sub>, SiMe<sub>3</sub>)

**1-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)-2-triméthylsilylacétylene**  
**(11)**<sup>41</sup>

Dans un tube scellé, l'indium (4,8 mmol, 2,4 éq, 0,55 g) est activé par agitation mécanique. L'indium est ensuite laissé 2 heures sous vide sous vive agitation.

A une solution de tri-*O*-acétyl-D-glucal (0,514 g, 2,0 mmol, 1,0 éq) dans du dichlorométhane (15 mL) est ajoutée une solution d'iodotriméthylsilylacétylène **10** (0,9 g, 4,0 mmol, 2,0 éq,) dans du dichlorométhane (5 mL). Après 48 heures de chauffage à 55°C dans un tube scellé, le mélange réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu (1,5 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 50/50), pour donner le 1-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)-2-triméthylsilylacétylene **11** (0,55 g, 1,8 mmol, 89%).



C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Si

PM : 310,4177 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile jaune

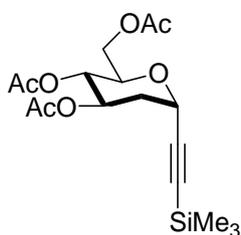
**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):** δ (ppm) 5,69 (ddd, 1H, *J* = 1,8 Hz, 3, Hz, 10,1 Hz, H-2); 5,59 (ddd, 1H, *J* = 1,8 Hz, 1,8 Hz, 10,1 Hz, H-3); 5,08 (ddd, 1H, *J* = 1,8 Hz, 3,8 Hz, 8,8 Hz, H-4); 4,77 (ddd, 1H, *J* = 1,8 Hz, 1,8 Hz, 3,3 Hz, H-1); 4,10-4,00 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,90 (ddd, 1H, *J* = 3,0 Hz, 4,9 Hz, 8,8 Hz, H-5); 1,99 (s, 3H, Ac); 1,98 (s, 3H, Ac); 0,1 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):** δ (ppm) 170,9; 170,4 (CO); 129,2 (C-2); 125,7 (C-3); 101,1; 91,9 (Csp); 70,2 (CH, C-5); 64,9 (CH, C-4); 64,6 (CH, C-1); 63,2 (CH<sub>2</sub>, C-6); 21,2; 20,9 (2CH<sub>3</sub>, Ac); 0,0 (3CH<sub>3</sub>, SiMe<sub>3</sub>)

### $\alpha$ -1-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucoopyranosyl)-2-triméthylsilylacétylene (**12**)

Dans un tube scellé l'indium, (2,4 mmol, 2,4 éq, 0,28 g) est activé par agitation mécanique. L'indium est ensuite laissé 2 heures sous vide sous vive agitation.

A une solution de 2-déoxy-tri-*O*-acétyl-glucose (0,332 g, 1,0 mmol, 1,0 éq) dans du dichlorométhane (5 mL) est ajoutée une solution d'iodotriméthylsilylacétylène **10** (0,55 g, 2,0 mmol, 2,0 éq,) dans du dichlorométhane (5 mL). Après 72 heures de chauffage à 55°C dans un tube scellé, le mélange réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu (0,515 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 50/50), pour donner le  $\alpha$ -1-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucoopyranosyl)-2-triméthylsilylacétylene **12** (0,32 g, 0,9 mmol, 86%).



$C_{17}H_{26}O_7Si$

PM : 370,4696 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile jaune

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 5,30-5,40 (m, 1H, H-3); 4,95 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9,6 Hz, H-5); 4,81 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub> = 5,5 Hz, H-1); 4,31 (dd, 1H, J = 4,1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6-6'</sub> = 12,1 Hz, H-6); 4,04-4,30 (m, 2H, H-6', H-4); 2,22 (ddd, 2H, J = 1,6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2-1</sub> = 5,5 Hz, J = 17,8 Hz, CH<sub>2</sub>); 2,10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 0,22 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>)

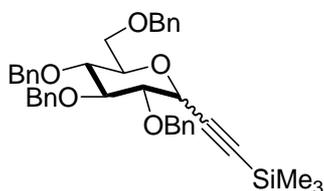
**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 171,0; 170,4; 170,1 (CO); 101,0 (Cq éthylénique); 94,4 (Cq terminale éthylénique); 70,1 (CH, C-5); 69,4 (CH, C-1); 64,6 (CH, C-4); 62,6 (CH<sub>2</sub>, C-6); 35,5 (CH<sub>2</sub>, C-2); 21,2; 21,0 (CH<sub>3</sub>, OAc)

### **1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucoopyranosyl)-2-triméthylsilylacétylene (**13**)<sup>156</sup>**

Dans un tube scellé, l'indium (2,4 mmol, 2,4 éq, 0,28 g) est activé par agitation mécanique. L'indium est ensuite laissé 2 heures sous vide sous vive agitation.

A une solution de 1-*O*-acétyl-tétra-*O*-benzyl-glucoopyranose (0,29 g, 0,5 mmol, 1,0 éq) dans du dichlorométhane (5 mL) est ajoutée une solution d'iodotriméthylsilylacétylène **10** (0,224 g, 1,0 mmol, 2,0 éq,) dans du dichlorométhane (5 mL). Après 72 heures de chauffage à 55°C dans un tube scellé, le mélange réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est concentré

sous pression réduite. Le résidu obtenu (0,240 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 60/40), pour donner le 1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl)-2-triméthylsilylacétylene **13** (0,50 g, 0,08 mmol, 16%,  $\alpha/\beta$  70/30).



$C_{39}H_{44}O_5Si$

PM : 620,8492 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile jaune

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,32-7,00 (m, 20H, CH aromatiques); 4,90 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 10,9 Hz, H-1  $\alpha$ ); 3,98 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 9,2 Hz, H-1  $\beta$ ) 3,69-3,50 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-6, H-6'); 4,76-4,38 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 0,12; 0,13 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 138,5 ; 138,4 ; 138,3 ; 138,2 (Cq aromatiques) ; 128,4 ; 128,3 ; 128,2 ; 127,9 ; 127,8 ; 127,7 ; 127,6 ; 127,5 (CH aromatiques) ; 100,1 (Cacétylénique) ; 94,5 (Cacétylénique-Si) 80,0 (CH, C-3); 75,7 (CH, C-4); 74,9 (CH, C-5); 74,7 (CH, C-2); 73,5 ; 73,4 ; 73,3 ; 72,1 ; 71,8 (CH<sub>2</sub>Ph) ; 69,2 (CH, C-1) ; 66,7 (CH<sub>2</sub>, C-6); - 0,2 (CH<sub>3</sub>)

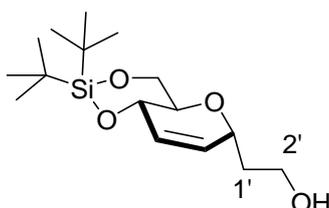
**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2956 ; 2170 ; 1640 ; 1496 ; 1097 ; 844 ; 696

#### **$\alpha$ -3-(4,6-*O*-di-*tert*butylsilyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)éthanol (14)**

A une solution de  $\alpha$ -3-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)-éthanoate de méthyle (0,87 g, 2,73 mmol, 1,0 éq) dans un mélange THF (11 mL)/éthanol (16 mL) sont ajoutés du CaCl<sub>2</sub> (4,25 g, 38,3 mmol, 14,0 éq), puis à -20°C du NaBH<sub>4</sub> (1,45 g, 38,3 mmol, 14,0 éq). Après 12 heures d'agitation à -20°C, le mélange est hydrolysé avec de l'eau (3 mL) puis filtré sur fritté pour donner le triol (0,364 g, 2,11 mmol, 77%), directement engagé dans l'étape suivante.

A une solution de triol (0,364 g, 2,11 mmol, 1,0 éq) dans du DMF (2 mL) sont ajoutés, à -20°C, de la 2,6-lutidine (0,679 g, 0,74 mL, 6,33 mmol, 3,0 éq) puis du (*t*Bu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (0,139 g, 1,05 mL, 3,2 mmol, 1,5 éq). Après 12 heures à 0°C le mélange est hydrolysé à -20°C avec de l'eau (4 mL). La phase organique est extraite à l'éther (3x10 mL). Les phases

organiques sont rassemblées puis lavées à l'eau (3x10 mL), avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour donner le  $\alpha$ -3-(4,6-*O*-di-*tert*butylsilyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)-éthanol **14** (0,095 g, 0,3 mmol, 14%).



C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si

PM : 314,4925 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: cristaux blancs

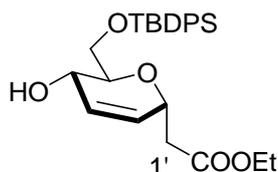
**RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 5,85-5,70 (m, 2H, H-2, H-3); 4,32 (m, 1H, H-4) 4,15-4,35 (m, 6H, H-1, 2H-1', H-6, H-6'); 3,55-3,45 (m, 1H, H-5); 3,30 (sl, 1H, OH); 1,93-1,81 (m, 1H, Ha-1'); 1,77-1,63 (m, 1H, Hb-1'); 1,10-1,90 (m, 18H, CH<sub>3</sub>)

**$\alpha$ -3-(4,6-*O*-di-*tert*butylsilyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)éthanoate d'éthyle (15)**

A une solution d' $\alpha$ -3-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)-éthanoate de méthyle (0,932 g, 2,93 mmol, 1,0 éq) dans de l'éthanol (63 mL) est ajouté du chlorure d'acétyle (1,6 mL, 22,5 mmol, 7,5 éq). Après 48 heures d'agitation à température ambiante, la solution est neutralisée avec du bicarbonate de soude (2,8 g) puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle (47 mL) et les sels sont éliminés par filtration. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite pour donner le diol (0,48 g, 86%) qui est directement engagé dans l'étape suivante.

A une solution de résidu brut précédemment obtenu (0,361 g, 1,92 mmol, 1,0 éq) dans du dichlorométhane (10 mL) sont ajoutés du TBDPSCl (0,648 mL, 2,5 mmol, 1,3 éq), de la triéthylamine (0,705 mL, 4,7 mmol, 2,5 éq) et de la DMAP (0,030 g, 0,2 mmol, 0,1 éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, une solution saturée de NaHSO<sub>4</sub> (7 mL) puis de

l'eau (7 mL) sont ajoutées à la solution. Le mélange est extrait avec de l'éther (9 mL puis 2x5mL). Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution saturée de NaCl (14 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu (0,871 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 90/10), pour donner l' $\alpha$ -3-(4,6-*O*-di-*tert*butylsilyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)éthanoate d'éthyle **15** (0,392 g, 0,86 mmol, 45%).



$C_{26}H_{34}O_5Si$

PM : 454,6307 g.mol<sup>-1</sup>

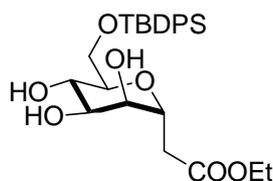
Aspect: huile jaune

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,63-7,19 (m, 10H, Ph); 5,67-5,62 (m, 2H, CH éthyléniques); 4,69-4,66 (m, 1H, H-1); 4,23-4,12 (m, 3H, H-4, CH<sub>2</sub>); 3,94-3,69 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'); 2,68-2,62 (m, 1H, Ha-1'); 2,39-2,36 (m, 1H, Hb-1'); 1,25-1,20 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,10 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 171,0 (CO); 136,0-127,7 (2CH éthyléniques, C<sub>q</sub> aromatiques, CH aromatiques); 75,25 (CH, C-5); 69,1 (CH, C-1); 65,1 (CH, C-4); 63,9 (CH<sub>2</sub>, C-6); 60,8 (CH<sub>2</sub>); 38,6 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 26,9; 19,3; 14,3 (CH<sub>3</sub>)

### **$\alpha$ -3-(6-*O*-(*tert*butyldiphenylsilyl)- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)éthanoate d'éthyle (16)**

A une solution de  $\alpha$ -3-(4,6-*O*-di-*tert*butylsilyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)éthanoate d'éthyle **15** (0,92 g, 0,5 mmol, 1,0 éq) dans du dichlorométhane (3 mL) sont ajoutés du NMO (0,250 g, 2,1 mmol, 4,3 éq), quelques gouttes d'eau et une solution de tétraoxyde d'osmium (0,140 mL, 4% dans l'eau, 0,02 mmol, 0,04 éq). Après 48 heures d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon, le mélange est séché sur du sulfate de magnésium anhydre et directement purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Dichlorométhane/Méthanol: 90/10), pour donner l' $\alpha$ -3-(4,6-*O*-di-*tert*butylsilyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)éthanoate d'éthyle **16** (0,125 g, 0,55 mmol, 51%).



$C_{26}H_{36}O_7Si$

PM : 488,6453 g.mol<sup>-1</sup>

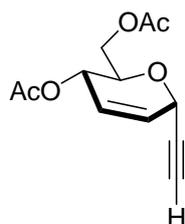
Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,67-7,62 (m, 4H, Ph); 7,39-7,25 (m, 6H, Ph); 4,40-3,37 (m, CH, H-1); 4,69-4,66 (m, 1H, H-1); 4,14-4,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,89-3,55 (m, H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'); 3,58-3,43 (sl, 3H, OH); 2,69-2,64 (m, 1H, Ha-1'); 2,50-2,45 (m, 1H, Hb-1'); 1,26-1,22 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,03 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 170,7 (CO); 135,7 (CH aromatiques); 132,9 (Cq); 130,0; 127,9 (CH aromatiques); 73,9 (CH, C-5); 73,4 (CH, C-1); 71,5 (CH, C-2 ou C-3); 70,7 (CH, C-2 ou C-3); 65,4 (CH, C-4); 61,0 (CH<sub>2</sub>, C-6); 35,3 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 26,9; 19,3; 14,2 (CH<sub>3</sub>) 75,25 (CH, C-5); 69,1 (CH, C-1); 65,1 (CH, C-4); 63,9 (CH<sub>2</sub>, C-6); 60,8 (CH<sub>2</sub>); 38,6 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 26,9; 19,3; 14,3 (CH<sub>3</sub>)

### 1-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)-acétylène (17)

A une solution de 1-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)-2-triméthylsilylacétylène (0,179 g, 0,5 mmol, 1,0 éq) dans un mélange acétone/eau (2,5/2,5 mL) sont ajoutés du K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O (0,018 g, 0,05 mmol, 0,1 éq) et de la morpholine (0,123 g, 0,123 mL, 1,4 mmol, 2,8 éq). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est évaporé puis purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cylohexane/Acétate d'éthyle: 60/40), pour donner le 1-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didéoxy-D-*erythro*-hex-2-énopyranosyl)-acétylène **17** (0,103 g, 0,43 mmol, 86%).



$C_{12}H_{14}O_5$

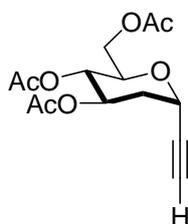
PM : 238,2366 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 5,69 (ddd, 1H,  $J = 1,8, 3,6, 10,5$  Hz, H-2); 5,59 (ddd, 1H,  $J = 1,8, 1,8, 10,5$  Hz, H-3); 5,08 (ddd, 1H,  $J = 1,8, 3,6, 8,7$  Hz, H-4); 4,80-7,78 (m, 1H, H-1); 4,10-4,00 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,95-3,90 (m, 1H, H-5); 2,41 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz, H acéthylénique); 1,92 (s, 3H, Ac); 1,91 (s, 3H, Ac)

### **$\alpha$ -1-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranosyl)-2-acétylene (18)**

A une solution d' $\alpha$ -1-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranosyl)-2-triméthylsilylacétylene **12** (0,4 g, 1,1 mmol, 1,0 éq) dans du THF (7 mL) est ajoutée à 0°C une solution de TBAF (0,375 g, 1,2 mmol, 1,1 éq) dans du THF (1 mL). Après 2 heures d'agitation à 0°C puis 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec de l'eau (20 mL). La phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle (4x25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporées sous pression réduite. Le résidu brut (0,48 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 60/40), pour donner l' $\alpha$ -1-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranosyl)-2-acétylene **18** (0,260 g, 0,87 mmol, 81%).



C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>

PM : 298,2885 g.mol<sup>-1</sup>

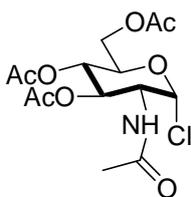
Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 5,37-5,31 (m, 1H, H-5); 4,90-4,78 (m, 2H, H-1, H-3); 4,25-4,15 (m, 1H, H-6); 4,02-3,90 (m, 2H, H-6', H-4); 2,66 (s, 1H, CH acéthylénique); 2,15-2,10 (m, 2H, H-2); 2,0-1,80 (m, 10H, H-2', 3CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 178,1; 170,6; 170,0 (CO); 89,9 (Cq acéthylénique); 71,1 (CH, C-4); 69,5 (CH, C-5); 68,8 (CH, C-3); 65,1 (CH, C-1); 61,9 (CH<sub>2</sub>, C-6) 29,4 (CH, CH acéthylénique); 20,7; 20,5; 20,4 (CH<sub>3</sub>, OAc)

### Chlorure de 2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyle (**19**)<sup>78</sup>

A du 2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyle (10,0 g, 1,0 éq, 45,2 mmol) séché au préalable sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous vide pendant une demi-heure, est ajouté du chlorure d'acétyle (20 mL). Le ballon est muni d'un réfrigérant et d'une garde à CaCl<sub>2</sub>. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, est ajouté du chloroforme (100 mL). Le mélange réactionnel est transvasé dans un bécher rempli de glace (80 g) et d'eau (20 mL). La phase organique est transvasée dans un bécher contenant un mélange de glace et d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (80 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre pendant 10 minutes puis filtrée et concentrée (75 mL) à 50°C. Le résidu brut est cristallisé dans de l'éther (100 mL) à température ambiante pendant une nuit pour donner le chlorure de 2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyle **19** (11,82 g, 32,3 mmol, 72%).



C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>8</sub>

PM : 365,7635 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: cristaux roses pâles

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 6,16(d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub>=3,9 Hz, H-1) ; 5,85(d, 1H, J = 8,7 Hz, NH) ; 5,29(t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-2</sub>= 9,3 Hz, H-3) ; 5,18(t, 1H, J<sub>3-4</sub>=10,1 Hz, H-4) ; 4,50(m, 1H, H-5) ; 4,26-4,23(m, 2H, H-6, H-6') ; 4,11(d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2-3</sub>= 9,3 Hz, H-2), 2,07(s, 3H, OAc) ; 2,02(s, 3H, OAc) ; 2,01(s, 3H, OAc) ; 1,95(s, 3H, OAc)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 171,5; 170,6; 170,2; 169,2 (CO); 93,7 (C-1); 70,9 (C-3); 70,2 (C-5); 67,0 (C-4); 61,2 (C-6); 53,6 (C-2); 23,1 (CH<sub>3</sub>, NHAc); 20,7; 20,6(3CH<sub>3</sub>, OAc)

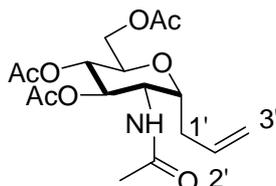
**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3235; 2932; 2541; 1737; 1639; 1208

**Pf:** 126°C

### 3-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-propène (**20**)<sup>79</sup>

A une solution de chlorure de 2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyle (**19**) (5,0 g, 1,0 éq, 13,5 mmol) dans du toluène fraîchement distillé (30 mL) sont ajoutés de l'allyltributylétain (13,0 mL, 3,03 éq, 41,4 mmol) et de l'AIBN (0,337 g,

0,15 éq, 2,05 mmol). Le mélange réactionnel est dégazé pendant 10 min par un bullage à l'argon. Après une nuit à 85°C, le toluène est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous avec de l'acétonitrile (50 mL) puis lavé avec du pentane (3x50 mL). La solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu brut (6,5 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 40/10), pour donner le 3-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-propène **20** (2,3 g, 9,02 mmol, 67%).



$C_{17}H_{25}NO_8$

PM : 371,3823 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: solide jaune pale

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 6,33 (d, 1H,  $J_{NH-2} = 8,2$  Hz, NH) ; 5,79-5,62 (m, 1H, H-2') ; 5,00-5,09 (m, 3H, H-3, H-4, Ha-1') ; 4,87 (t, 1H,  $^2J_{1'a-1'b} = 7,5$  Hz, Hb-1') ; 4,25 (m, 2H, H-2, H-6) ; 4,15 (m, 1H, H-1) ; 4,05 (m, 1H, H-6') ; 3,85 (sl, 1H, H-5) ; 2,40 (m, 1H, Ha-3') ; 2,26 (m, 1H, Hb-3') ; 1,91 ; 1,94 ; 1,97 ; 2,00 (s, 15H, 4CH<sub>3</sub> ; OAc)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 170,9; 170,6; 169,6; 168,9 (CO); 133,3(CH, C-2'); 118,0 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 70,9 (CH, C-1); 70,6 (CH, C-5); 70,0 (CH, C-3); 67,9 (CH, C-4); 61,6 (CH<sub>2</sub>, C-6); 50,5 (CH, C-2); 32,0 (CH<sub>2</sub>, C-3'); 23,1; 20,7; 20,6 (COCH<sub>3</sub>)

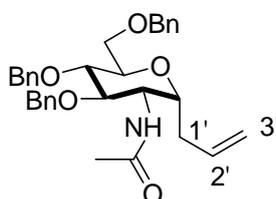
**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3290; 3075; 1750; 1657

### 3-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyle-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-propène (**21**)<sup>77</sup>

A une solution de 3-(2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-1-propène **20** (0,82 g, 2,4 mmol, 1,0 éq) dans du méthanol (7 mL), est ajouté une solution de méthylate de sodium à 3.9M (0,24 g, 4,40 mmol, 2,0 éq). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, de la résine Dowex acide est introduite au mélange réactionnel jusqu'à un pH neutre. Le mélange est filtré sur fritté. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu brut (0,540 g, 2,20 mmol, 1,0 éq) est ensuite benzylé.

A une suspension d'hydrure de sodium à 60% (0,352 g, 14,7 mmol, 6,0 éq) dans du DMF (10 mL) est ajouté à 0°C une solution de 3-(2-*N*-acétamido-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-propène (0,6 g, 2,5 mmol, 1,0 éq) dans du DMF (7 mL). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, du bromure de benzyle (2,1 g, 1,5 mL, 12,3 mmol, 5,0 éq) est additionné

goutte à goutte pendant 15 minutes. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec du méthanol (4 mL), puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans de l'acétate d'éthyle (10 mL). La phase organique est lavée à l'eau (10 mL), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu (1,7 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 50/50), pour donner le 3-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-propène **21** (1,1 g, 2,1 mmol, 92%).



$C_{32}H_{37}NO_5$

PM : 515,6399 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: solide blanc

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 6,33 (d, 1H,  $J_{NH-2} = 8,2$  Hz, NH) ; 5,79-5,62 (m, 1H, H-2') ; 5,00-5,09 (m, 3H, H-3, H-4, Ha-1') ; 4,87 (t, 1H,  $^2J_{1'-a-1'b} = 7,5$ Hz, Hb-1') ; 4,25 (m, 2H, H-2, H-6) ; 4,15 (m, 1H, H-1) ; 4,05 (m, 1H, H-6') ; 3,85 (sl, 1H, H-5) ; 2,40 (m, 1H, H-3) ; 2,26 (m, 1H, H-3') ; 1,91 ; 1,94 ; 1,97 ; 2,00 (s, 15H, 4CH<sub>3</sub> ; OAc)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 170,9; 170,6; 169,6; 168,9 (CO); 133,3 (CH, C-2'); 118,0 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 70,9 (CH, C-1); 70,6 (CH, C-5); 70,0 (CH, C-3); 67,9 (CH, C-4); 61,6 (CH<sub>2</sub>, C-6); 50,5 (CH, C-2); 32,0 (CH<sub>2</sub>, C-3'); 23,1; 20,7; 20,6 (COCH<sub>3</sub>)

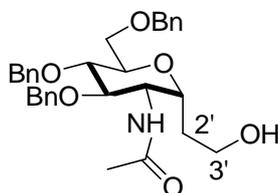
**Pf:** 105°C

### 2-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-éthanol (**22**)<sup>77</sup>

A une solution de 3-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-propène (1,61 g, 3,10 mmol, 1,0 éq) dans un mélange eau/tétrahydrofurane (8 mL/ 8 mL) sont ajoutés du périodate de sodium (3,30 g, 15,50 mmol, 5,0 éq) puis une solution de tétraoxyde d'osmium à 2,5% (0,0187 g, 0,08 mmol) dans du terbutanol (0,345 mL). Après 3 heures d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon, le mélange est dilué dans du dichlorométhane (60 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (50 mL) puis séchée

sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'aldéhyde brut ainsi obtenu est ensuite réduit.

A une solution de 2-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-éthanal (2,17 g, 3,10 mmol, 1,0 éq) dans du méthanol (15 mL), est ajouté du borohydrure de sodium 0,093 g, 7,75 mmol, 22,5 éq). Après une nuit d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther. La phase organique est lavée avec de l'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 95/5), pour donner le 2-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-éthanol **22** (1,3 g, 2,45 mmol, 79%).



$C_{31}H_{37}NO_6$

PM : 519,6286 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: solide blanc

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,40-7,20 (m, 15H, CH aromatiques); 6,67 (1H, NH,  $J = 9,6$  Hz); 4,39-4,68 (m, 6H, CH<sub>2</sub> benzyl); 4,26-4,30 (m, 1H, H-5); 4,16-4,20 (m, 2H, H-2, H-3); 4,03 (t, 1H, <sup>2</sup> $J_{6-6'}$  = 10,1 Hz, H-6); 3,74-3,70 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, H-3'); 3,67 (sl, 1H, H-1); 3,53 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{5-6'}$  = 5,8 Hz, <sup>2</sup> $J_{6-6'}$  = 10,3Hz, H-6'); 3,43 (sl, 1H, H-4); 2,98 (sl, 1H, OH); 1,75-1,57 (m, 2H, H-2'); 1,74 (s, 3H, NHAc)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 170,2 (CO); 137,1; 137,3; 137,3 (Cipso); 128,7; 126; 128,5; 128,3; 128,0; 127,9; 127,7 (CH aromatiques); 74,7 (C-5); 74,0 (C-1, C-4); 73,3; 72,2; 71,9 (CH<sub>2</sub>Bn); 66,9 (C-6, C-3); 60,6 (C-3'); 33,3 (C-2); 29,6 (C-2'); 23,2 (CH<sub>3</sub>, NHAc)

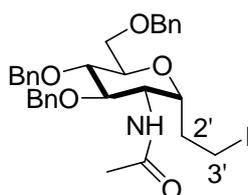
**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3300; 1750; 1640; 1520

**Pf:** 110°C

### 2-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-iodoéthane (**23**)

A une solution de triphénylphosphine (0,394 g, 1,5 mmol, 3,0 éq) dans du toluène (10 mL) sont ajoutés de l'imidazole (0,138 g, 2,0 mmol, 4,0 éq), puis une solution de 2-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-éthanol **22** (0,26 g, 0,50 mmol, 1,0 éq) dans du toluène (5 mL). Après 40 minutes de reflux sous atmosphère d'argon, la

solution est hydrolysée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (7 mL), puis de l'iode est ajoutée jusqu'à obtention d'une coloration violette du milieu. La phase organique est lavée avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (10 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 90/10), pour donner le 2-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1-iodoéthane **23** (0,16 g, 0,25 mmol, 50%).



$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{INO}_5$

PM : 629,5257 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: solide jaune

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,30-7,12 (m, 15H, CH aromatiques); 6,59 (1H, NH,  $J_{\text{NH-H1}} = 9,6$  Hz); 4,39-4,68 (m, 6H, CH<sub>2</sub> benzyl); 4,18 (dd, 1H,  $J_{66'-5} = 6,9$  Hz, H-5); 4,10 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz, H-2); 4,01 (m, 1H, H-3); 3,84 (dd, 1H,  $J_{66'-5} = 6,9$  Hz,  $^2J_{6-6'} = 9,9$  Hz, H-6); 3,69 (dd, 1H,  $J_{66'-H5} = 6,9$  Hz,  $^2J_{6-6'} = 9,9$  Hz, H-6'); 3,59 (sl, 1H, H-1); 3,49 (sl, 1H, H-4); 3,14-3,23 (m, 2H, H-3'); 1,90-1,78 (m, 2H, H-2'); 1,74 (s, 3H, NHAc)

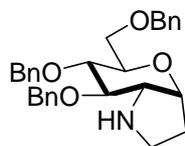
**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 170,2 (CO); 137,1; 137,3; 137,3 (Cipso); 128,7; 126; 128,5; 128,3; 128,0; 127,9; 127,7 (CH aromatiques); 74,7 (C-5); 74,0 (C-1, C-4); 73,3; 72,2; 71,9 (CH<sub>2</sub>Bn); 66,9 (C-6, C-3); 47,0 (C-2); 34,6 (C-2'); 23,2 (CH<sub>3</sub>, NHAc); 2,8 (C-3')

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3300; 1750; 1640; 1520

**(3aR,6S,7aR)-6,7-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-octahydropyrano[3,2b]pyrrole (24)**

A une solution de complexe de nickel (0,2 g, 1,5 éq, 0,3 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (14 mL) sont ajoutés de l'hydroxyde de sodium (0,032 g, 2,5 éq, 0,8 mmol) puis du 2-(2-*N*-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-iodoéthane **23** (0,109 g, 1,0 éq, 0,2 mmol). Après 12 heures d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon, le mélange est hydrolysé avec une solution d'HCl 0,1M jusqu'à pH neutre. La solution est extraite au dichlorométhane (4x8 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu (0,326 g)

est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 40/10), pour donner le produit de cyclisation **24** (0,055 g, 0,12 mmol, 60%).



$C_{29}H_{33}NO_4$

PM : 459,5766 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile marron

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,26-7,12 (m, 15H, CH aromatiques) ; 4,89 (d, 1H,  $J = 11,0$  Hz, CHPh); 4,82 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, CHPh), 4,63 (d, 1H,  $J = 11,0$  Hz, CHPh); 4,62 (d, 1H,  $J = 12,1$  Hz, CHPh); 4,57 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, CHPh); 4,54 (d, 1H,  $J = 12,1$  Hz, CHPh); 3,89-3,85 (m, 1H, H-2); 3,82-3,46 (m, H-1, H-3, H-5, H-6, H-6', H-3'b); 3,36-3,31 (m, 1H, H-3'a); 2,10-2,05 (m, 1H, H-2'a); 1,98-1,89 (m, 2H, H-2'b, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 137,8 (Cq aromatiques); 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 127,9; 127,7 (CH, aromatiques); 81,5 (CH, C-1) ; 77,9 (CH, C-3); 75,9 (CH<sub>2</sub>Ph); 75,0 (CH<sub>2</sub>Ph); 73,8 (CH<sub>2</sub>Ph); 73,3 (CH, C-5, C-4); 68,9 (CH<sub>2</sub>, C-6); 60,6 (CH, C-2); 41,9 (CH<sub>2</sub>, C-3'); 23,5 (CH<sub>2</sub>, C-2')

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3300; 3062; 3029; 2864; 1638; 1071; 696

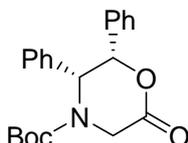
**(3aR,6S,7aR)-6,7-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-octahydropyrano[3,2b]pyrrole  
(24)**

Dans un ballon le dérivé iodé **23** (0,113 g, 0,18 mmol, 1 éq) et la copule chirale **25** (0,126 g, 0,36 mmol, 2,0 éq) sont dissous dans du THF (5 mL). Une solution de NaHMDS 1,1 M (0,360 mL, 0,36 mmol) est ajoutée à -78°C sous argon. Une fois la température du milieu revenue à l'ambiante, le mélange est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaCl (1 mL), puis diluée dans de l'acétate d'éthyle (11 ml). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu (0,195 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 40/10), pour donner le produit de cyclisation **24** (0,063 g, 0,14 mmol, 76%).

**(5*R*,6*S*)-4-*tert*butyl-carbonate-5,6-diphénylmorpholin-2-one (25)**<sup>81</sup>

A une solution de (1*S*,2*R*)-2-amino-1,2-diphényléthanol (1,0 g, 4,7 mmol, 1,0 éq) dans du THF (10 mL) sont ajoutés de la triéthylamine (1,0 mL, 7,3 mmol, 1,5 éq) puis du bromoacétate d'éthyle (0,807 mL, 7,3 mmol, 1,5 éq) goutte à goutte. Après 1 heures 30 d'agitation à température ambiante, la température est abaissée à 0°C puis le mélange est filtré sur fritté et rincé avec du THF froid (2x5 mL). Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est lavé avec de l'eau chaude (5 mL, 50°C) pour donner le 2-(2-hydroxy-1*S*,2*R*-diphényléthylamino)éthanoate d'éthyle, directement engagé dans la réaction suivante de protection de l'amine.

A une solution de 2-(2-hydroxy-1*S*,2*R*-diphényléthylamino)éthanoate d'éthyle brut (4,7 mmol, 1,0 éq) dans du toluène (6 mL), est ajouté au reflux du di-*tert*butyl-dicarbonate (1,4 g, 6,3 mmol, 1,35 éq). Après 12 heures de reflux le mélange est distillé. A une solution du résidu obtenu (4,7 mmol, 1,0 éq) dans du toluène (10 mL) est ajouté du p-TsOH.H<sub>2</sub>O (0,089 g, 0,47 mmol, 0,1 éq). L'excès de solvant est distillé lentement jusqu'à 5 mL puis la réaction est refroidie à température ambiante. Les cristaux obtenus sont filtrés puis rincés avec un mélange hexane/toluène (2x3/1 mL) puis avec de l'hexane. Le solide est recristallisé dans de l'éthanol pour donner le (5*R*,6*S*)-4-*tert*butyl-carbonate-5,6-diphénylmorpholin-2-one **25** (0,636 g, 1,8 mmol, 38%).



C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

PM : 353,4116 g.mol<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +87,9 (c = 1,0; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Aspect: solide blanc

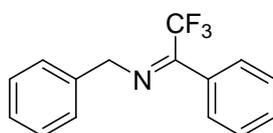
**RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C):** δ (ppm) 7,25-7,07 (m, 8H, CH aromatiques); 6,70-6,65 (m, 2H, CH aromatiques); 6,17-6,10 (m, 1H, H-6); 5,17-10 (m, 1H, H-5); 4,57-4,44 (m, 2H, H-5, H-5'); 1,27 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):** δ (ppm) 178,1; 170,6; 170,0 (CO); 89,9 (Cq acétylénique); 71,1 (CH, C-4); 69,5 (CH, C-5); 68,8 (CH, C-3); 65,1 (CH, C-1); 61,9 (CH<sub>2</sub>, C-6) 29,4 (CH, CH acétylénique); 20,7; 20,5; 20,4 (CH<sub>3</sub>, OAc)

**Pf :** 207°C

### ***N*-(1-phényl-2,2,2-trifluoroéthylidène)benzylamine (26)<sup>134</sup>**

A une solution de benzylamine (2,6 g, 23,9 mmol, 1,0 éq) et d' $\alpha$ -trifluoroacétophénone (4,6 g, 26,3 mmol, 1,1 éq) dans du toluène (80 mL), est additionné à température ambiante le PPTS (0,9 g, 3,6 mmol, 0,15 éq). Le ballon est surmonté d'un appareil de Dean-Stark afin d'éliminer l'eau formée *in-situ*. Après 9 heures de reflux, le ballon est plongé dans un bain de glace afin de faire précipiter le PPTS. Le mélange est filtré sur filtre plissé. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu (6,5 g, 92%) est engagé sans purification ultérieure dans l'étape suivante.



$C_{15}H_{12}F_3N$

PM : 263,2577 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile jaune pâle

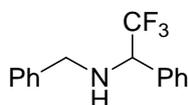
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,59-7,20 (m, 10H, CH aromatiques); 4,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -74,1 (s)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3090; 3000; 1670; 1500; 1460; 1380; 1340; 1220; 1150; 1020; 970

### ***N*-(1-phényl-2,2,2-trifluoroéthyle)benzylamine (27)<sup>134</sup>**

A une solution d'imine brut **26** (3,3 g, 12,5 mmol, 1,0 éq) dans du méthanol (25 mL) est additionné, à 0°C, du NaBH<sub>3</sub>CN (2,4 g, 37,6 mmol, 3,0 éq). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec une solution de NaOH 2M (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu (2,7 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 60/40), pour donner l'amine secondaire **27** (2,5 g, 9,5 mmol, 76%).



C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N

PM : 265,2736 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile jaune

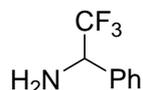
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,48-7,21 (m, 10H, CH Aromatiques); 4,13 (q, 1H,  $J = 14,9$  Hz, CHCF<sub>3</sub>); 3,73 (AB  $v_a = 3,78$ ,  $J_{a-b} = 13,5$  Hz,  $v_b = 3,62$ ,  $J_{b-a} = 13,5$  Hz); 2,14 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>) **RMN <sup>13</sup>C (62,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 138,9; 134,2 (Cq aromatique); 129,0; 128,9; 128,6; 128,5; 128,4; 128,1; 128,0; 127,8; 127,7; 127,3 (CH aromatiques); 128,7 (q,  $^1J_{C-F} = 685,8$  Hz, CF<sub>3</sub>); 63,3 (q,  $^2J_{C-F} = 28,6$  Hz, CH, C-1); 51,9 (CH<sub>2</sub>, C-2)

**RMN <sup>19</sup>F (235,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -77,01 (m)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3500; 3180; 3060; 1495; 1480; 1380; 1255; 1175; 1130; 880

### 2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine (**28**)<sup>134</sup>

A une solution de *N*-(1-phényl-2,2,2-trifluoroéthyle)benzylamine racémique **27** (2,3 g, 9,0 mmol, 1,0 éq.) dans du méthanol (30 mL), est additionné du palladium sur charbon à 10% (0,9 g, 9,0 mmol, 1,0 éq.). L'eren est placé dans un autoclave qui est mis sous pression d'hydrogène (4 bars). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner la 2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine **28** (1,4 g, 8,0 mmol, 87%).



C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N

PM : 175,151 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile jaune

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,46-7,28 (m, 5H, Ph); 4,31 (q, 1H,  $^3J_{H-F} = 8,0$  Hz, CHCF<sub>3</sub>); 1,98 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>)

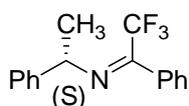
**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 135,3 (Cq aromatiques); 128,8; 128,5; 127,6 (CH aromatiques); 125,7 (q,  $^1J_{C-F} = 250,2$  Hz, CF<sub>3</sub>); 57,7 (q,  $^2J_{C-F} = 29,7$  Hz, CH)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -79.83 (d,  $^3J_{H-F} = 8,0$  Hz)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3390; 3000; 1595; 1500; 1460; 1340; 1255; 1170; 1120; 860

**(S)-N-(1-phényl-2,2,2-trifluoroéthylidène)-2-phényléthylamine (29)**<sup>135</sup>

A une solution de (S)- $\alpha$ -méthylbenzylamine (1,35 g, 11,0 mmol, 1,0 éq) et d' $\alpha$ -trifluoroacétophénone (1,94 g, 11,0 mmol, 1,0 éq) dans du toluène (30 mL), est additionné à température ambiante le PPTS (0,83 g, 3,3 mmol, 0,30 éq). Le ballon est surmonté d'un appareil de Dean-Stark afin d'éliminer l'eau formée *in-situ*. Après 9 heures de reflux, le ballon est plongé dans un bain de glace afin de faire précipiter le PPTS. Le mélange est filtré sur filtre plissé. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu (3,06 g) est utilisé pour la suite de la synthèse.



C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N

PM : 309,3493 g.mol<sup>-1</sup>

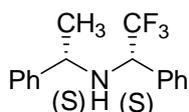
Aspect: huile jaune pâle

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,55-7,05 (m, 10H, CH aromatiques); 4,54 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 6,4 Hz, CH) ; 1,44 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,4 Hz, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -74,11 (s)

**(S)- $\alpha$ -(trifluorométhyl)-N-((S)-1-phényléthyl)benzylamine (30)**<sup>135</sup>

A une solution d'imine **29** (2,8 g, 10,0 mmol, 1,0 éq) dans du méthanol (30 mL) est additionné, à 0°C, du NaBH<sub>3</sub>CN (1,9 g, 30,0 mmol, 3,0 éq). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec une solution de NaOH 2M (40 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3x30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu (1,84 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 90/10), pour donner la (S)- $\alpha$ -(trifluorométhyl)-N-[(S)-1-phényléthyl]benzylamine **30** (1,84 g, 6,6 mmol, 66%).



C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N

PM : 279,3001 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile incolore

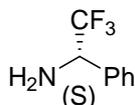
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,40-7,15 (m, 10H, CH Aromatiques); 4,04 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 6,8 Hz, CHCF<sub>3</sub>); 3,97 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CHCH<sub>3</sub>); 1,90 (sl, 1H, NH) ; 1,37 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 144,5 ; 135,4 (Cq aromatiques); 128,7 ; 128,6 ; 128,5 ; 128,1 ; 127,3 ; 126,6 (CH aromatiques); 126,0 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 281,9 Hz, CF); 61,6 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28,7 Hz, CH, CH) ; 56,0 (CH); 23,5 (CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -88,70 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 6,8 Hz)

### (S)-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine (**31**)<sup>135</sup>

A une solution de (S,S) amine trifluorométhylée **30** (0,473 g, 1,69 mmol, 1,0 éq.) dans du méthanol (5 mL), est additionné du palladium sur charbon à 10% (0,234 g, 1,69 mmol, 1,0 éq). L'eren est placé dans un autoclave qui est mis sous pression d'hydrogène (4 bars). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner la (S)-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine **31** (0,247 g, 1,4 mmol, 83%).



C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N

PM : 175,151 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile jaune pâle

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,50-7,30 (m, 5H, CH Aromatiques); 4,39 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,5 Hz, CHCF<sub>3</sub>); 1,77 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 135,3 (Cq aromatiques); 128,8; 128,5; 127,6 (CH aromatiques); 125,7 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 250,2 Hz, CF<sub>3</sub>); 57,7 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29,7 Hz, CH)

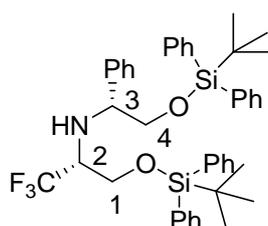
**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -85,06 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,5 Hz)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3390; 3000; 1540; 1270; 1250; 1190; 1140; 1030; 8950

### (2R)-2,2,2-trifluoro-2-((1R)-1-phényl-2-tertbutyldiphénylsiloxyéthyl)-tertbutyldiphénylsiloxypropane (**32**)

A une solution d'aminodiol<sup>136</sup> (0,51 g, 2,05 mmol, 1,0 éq) dans du dichlorométhane (10 mL), sont additionnés de la triéthylamine (1,01 g, 20,5 mmol, 10,0 éq, 2,8 mL), de la

DMAP (0,13 g, 1,03 mmol, 0,5 éq) et du *tert*butylchlorodiphénylsilane (1,82 g, 10,25 mmol, 5,0 éq, 2,7 mL) sous atmosphère d'argon. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec de l'eau (15 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu (3,1 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 90/10), pour donner l'amine secondaire **32** (1,2 g, 1,7 mmol, 83%).



$C_{43}H_{50}F_3NO_2Si_2$

PM : 726,0288 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile incolore

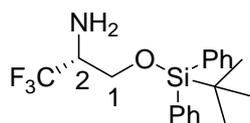
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,90-7,30 (m, 25H, CH aromatiques); 4,24 (dd, 1H,  $J = 5,5$  Hz, 7,6 Hz, H-1); 4,01 (dd, 1H,  $J = 4,0$  Hz, 11,0 Hz, H-4); 3,93 (dd, 1H,  $J = 4,0$  Hz, 11,0 Hz, H-4'); 3,82-3,76 (m, 2H, H-1', H-3); 3,22-3,11 (m, 1H, H-2); 2,77 (sl, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 139,3 (Cq aromatiques); 135,8-135,4 (CH aromatiques); 133,2; 133,0; 132,9; 132,7 (Cq aromatiques); 69,4 (CH<sub>2</sub>, C-4); 61,9 (CH, C-3); 57,4 (q, CH,  $^2J_{C-F} = 110,6$ Hz, C-2); 26,9; 26,8 (6CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu); 19,2; 19,1 (2Cq, <sup>t</sup>Bu)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -76,39 (d,  $^3J_{H-F} = 8,3$  Hz)

### (2R)-3,3,3-trifluoro-*tert*butyldiphénylsiloxopropan-2-amine (33)

A une solution d'aminoalcool silylé **32** (0,9 g, 1,28 mmol, 1,0 éq,) dans de l'acétate d'éthyle (20 mL), est additionné du dihydroxyde de palladium sur charbon (1,8 g, 1,28 mmol, 1,0 éq). L'erlen est placé dans un autoclave qui est mis sous pression d'hydrogène (4 bars). Après 4 jours d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu (0,78 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 90/10), pour donner l'amine **33** (0,32 g, 0,88 mmol, 70%). Les 30% restants sont du produit non hydrogénéolysé **32**.



$C_{19}H_{24}F_3NO_2Si$

PM : 367,1279 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile incolore

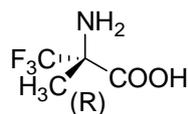
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,60-7,30 (m, 10H, CH aromatiques); 4,10-4,00 (2H, H-1, H-1'); 3,45-3,38 (m, 1H, H-2); 0,97 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 134,7; 129,3; 127,7 (CH aromatiques); 126,9 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 301,5 Hz, CF<sub>3</sub>); 62,6 (CH<sub>2</sub>, C-1); 55,2 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 27,8 Hz, CH, C-2); 27,3 (CH<sub>3</sub>, tBu); 19,8 (Cq, <sup>t</sup>Bu)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -78,81 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,2 Hz)

### **(R)- $\alpha$ -Tfm-Alanine (34)**<sup>137</sup>

Une solution d'aminonitrile<sup>137</sup> (8,8 g, 34,0 mmol, 1,0 éq) dans une solution aqueuse d'HCl concentré (100 mL) est chauffée au reflux. Après 16 heures de reflux, la solution est refroidie à température ambiante et diluée dans de l'éther (100 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite. Les phases organiques sont rassemblées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de DOWEX 50W8-400 pour donner la (R)- $\alpha$ -Tfm-alanine (**34**) (2,57 g, 48%).



$C_4H_6F_3NO_2$

PM : 157,0911 g.mol<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{25} = +11,2$  (c = 0,9; HCl)

Aspect: solide blanc

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  (ppm) 1,51 (s, 3H, Me)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  (ppm) 168,2 (COOH); 123,6 (q, J = 282,8 Hz, CF<sub>3</sub>); 62,1 (q, J = 28,8 Hz, CNH<sub>2</sub>); 16,6 (CH<sub>3</sub>, Me)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  (ppm) -79,2 (s)

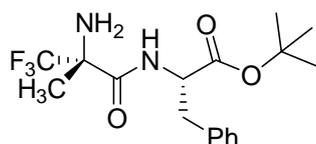
**Pf :** sublimation

**IR:**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3506; 3257; 2959; 2592; 1652; 1605; 1538; 1156

**HRMS (EI):**  $\text{C}_4\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2\text{-CO}_2\text{H}$ : 112,0374; Trouvé 112,0371

**(R)- $\alpha$ -Tfm-Ala-L-Phe-O<sup>t</sup>Bu (35)**<sup>137</sup>

A une solution de chlorhydrate de L-phénylalanine *tert*butyl ester (0,257 g, 1,0 mmol, 2,0 éq) dans du DMF (3 mL) sont additionnés à température ambiante de la triéthylamine (0,202 g, 2,0 mmol, 4,0 éq), de l'HOBt (0,102 g, 0,75 mmol, 1,5 éq) et de l'EDCI (0,144 g, 0,75 mmol, 1,5 éq). A 0°C, de la (R)- $\alpha$ -Tfm-alanine **34** (0,079 g, 0,5 mmol, 1,0 éq) est ajouté. Après 10 minutes d'agitation à 0°C, le milieu est laissée à température ambiante pendant 12 heures. La réaction est diluée dans du dichlorométhane (3 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (3x3 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel (0,844 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le (R)- $\alpha$ -Tfm-Ala-L-Phe-O<sup>t</sup>Bu **35** (0,164 g, 0,46 mmol, 90%).



$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$

PM : 360,3713  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +53,0$  ( $c = 3,31$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Aspect: solide blanc

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, NH Phe); 7,12-7,25 (m, 3H, arom. Phe-H); 7,04-7,09 (m, 2H, arom. Phe-H); 4,62 (dt,  $J = 7,8$  Hz, 6,0 Hz, 1H, Ha Phe-Ha); 3,09 (dd,  $J = 14,2$  Hz, 6,0 Hz, 1H, Hb Phe-Hb); 3,04 (dd,  $J = 14,2$  Hz, 6,0 Hz, 1H, Hb Phe-Ha); 1,60 (sl, 2H, NH<sub>2</sub> Ala); 1,40 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu, 3CH<sub>3</sub>-H); 1,36 (s, 3H, Hb Ala-H)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 170,1 (CO); 168,5 (CO); 135,9 (CH, Phe arom); 129,4 (2CH, Phe arom); 128,3 (2CH, Phe arom); 127,0 (CH, Phe arom); 125,7 (q,  $J = 284,7$  Hz, CF<sub>3</sub>); 82,5 (C, <sup>t</sup>Bu); 60,6 (q,  $J = 26,8$  Hz, Ca Ala); 53,4 (CH, Ca Phe); 37,6 (CH<sub>2</sub>, Cb Phe); 27,9 (3CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu); 20,9 (CH<sub>3</sub>, Cb Ala)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -81,3 (s)

**Pf :** 68°C

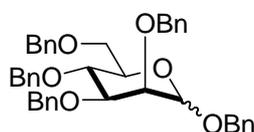
**IR:**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3407, 3370, 3338, 1708, 1673, 1147

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 360  $[\text{M}]^+$ , 304 (100), 259, 193, 148, 120

**Anal. :** calc. C, 56,66; H, 6,43; N, 7,77; Trouvé C, 56,68; H, 6,63

### 1,2,3,4,6-pent-*O*-benzyl-D-mannopyranoside (36)

A une solution de NaH à 60% en dispersion dans l'huile (17,0 g, 416,3 mmol, 7,5 éq) dans du DMF (100 ml) est ajoutée goutte à goutte, à 0°C, une solution de D-mannose (10,0 g, 55,5 mmol, 1,0 éq) dans du DMF (100 mL) pendant 15 minutes. Après 15 minutes d'agitation à 0°C, du bromure de benzyle (67 mL, 0,5 mol, 10,0 éq) est ajouté. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec du méthanol (60 mL). Le DMF est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans de l'acétate d'éthyle (100 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (80 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (80 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel (65,7 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 90/10) pour donner un mélange  $\alpha/\beta$  de 1,2,3,4,6-pent-*O*-benzyl-D-glucopyranoside **36** (33,5,0 g, 53,1 mmol, 96%).



$\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{O}_6$

PM : 630,7686  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: huile jaune pâle

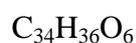
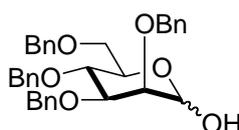
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7,00-7,70 (m, 20H, CH aromatiques); 5,00-4,42 (m, 11H, H-1,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3,92-3,70 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6')

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 138,3; 138,2; 138,1 (Cq aromatiques); 128,3-127,7 (CH aromatiques); 100,2 (CH, C-1); 81,0 (CH, C-3); 76,1 (CH, C-2); 75,3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 75,1 (CH, C-4); 74,1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 73,9 (CH, C-5); 73,6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 72,3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 69,8 ( $\text{CH}_2$ , C-6)

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannopyranose (37)

A une solution de 1,2,3,4,6-pent-*O*-benzyl-D-mannopyranoside **36** (10,5 g, 16,6 mmol, 1,0 éq) dans de l'acide acétique (155 mL) est ajoutée, à 90°C, une solution d'acide sulfurique 2M (87 mL) goutte à goutte pendant une heure. Après 5 heures d'agitation à 90°C, le mélange

réactionnel est dilué dans du dichlorométhane (200 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3x100 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à un pH de 8 (3x150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel (9,4 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 50/0) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannopyranose **37** (4,9 g, 9 mmol, 66%).



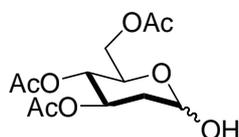
PM : 540,646 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,00-7,70 (m, 20H, CH aromatiques); 5,50 (sl, 1H, OH); 5,28-5,20 (m, 1H, H-1); 5,00-4,68 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,40-3,92 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6')

### 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranose (**38**)<sup>159</sup>

A une solution de 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranose (1,0 g, 3,0 mmol, 1,0 éq) dans un mélange THF/MeOH (14/2 mL) à -20 °C est introduit de l'ammoniac gazeux par bullage. Après 1 heure d'agitation à -20°C le solvant est évaporé. Le résidu (1,146 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 60/40) pour donner un mélange  $\alpha/\beta$  de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-D-glucopyranose **38** (0,822 g, 2,83 mmol, 94%  $\alpha/\beta$  75/25).



PM : 290,2665 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: solide blanc

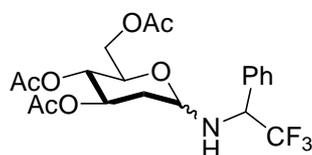
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 5,43-5,33 (m, 2H, H-1  $\alpha$ , H-3  $\alpha$ ); 5,08-4,94 (m, 1H, H-4  $\alpha/\beta$ , H-1  $\beta$ , H-3  $\beta$ ); 4,29-4,20 (m, 2H, H-5  $\alpha$ , H-6  $\alpha$ , H-6  $\beta$ ); 4,13-4,07 (m, 1H, H-6'  $\alpha$ ,

H-6'  $\beta$ ); 3,69-3,66 (m, H-5  $\beta$ ); 3,42 (sl, 1H, OH); 2,42-39 (m, H-2  $\beta$ ); 2,30-25 (m, 1H, H-2 a); 2,09; 2,06; 2,04 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); 1,98-80 (m, 1H, H-2'  $\alpha$ ); 1,80-1,65 (m, H-2'  $\beta$ )

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 170,9 ; 170,3 ; 169,9 (CO) ; 93,8 (CH, C-1  $\beta$ ) ; 91,6 (CH, C-1  $\alpha$ ); 71,8 (CH, C-5  $\beta$ ); 70,4 (CH, C-3  $\beta$ ); 69,3 (CH, C-4  $\alpha$ ); 68,8 (CH, C-4  $\beta$ ); 68,7 (CH, C-3  $\alpha$ ); 67,9 (CH, C-5  $\alpha$ ); 62,5 (CH<sub>2</sub>, C-6  $\alpha/\beta$ ); 37,4 (CH<sub>2</sub>, C-2  $\beta$ ); 35,0 (CH<sub>2</sub>, C-2  $\alpha$ ); 20,9; 20,8; 20,7 (CH<sub>3</sub>, Ac)

### ***N*-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxyglucopyranose)-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine (39)**

A une solution de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxyglucopyranose **38** (0,145 g, 0,50 mmol, 1,0 éq) dans du toluène (4 mL) sont ajoutés la 2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine **28** (0,088 g, 0,50 mmol, 1,0 éq) et du PPTS (0,020 g, 0,15 éq). Après 12 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est refroidi à 0°C, puis filtré sur fritté et évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel (0,187 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 60/40) pour donner le *N*-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxyglucopyranose)-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine **39** sous la forme de deux diastéréoisomères (0,145 g, 0,32 mmol, 65% rd 40/60).



C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

PM : 447,4023 g.mol<sup>-1</sup>

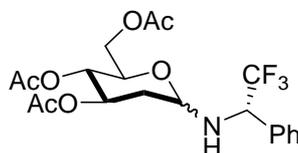
Aspect: solide blanc

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,42-7,24 (m, 10H, CH aromatiques); 5,07-4,96 (m, 1H, H-1 dias-1); 4,92-4,82 (m, 3H, H-1 dias-2, H-4); 4,67 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz, CHCF<sub>3</sub> dias-2); 4,52-4,46 (m, 1H, CHCF<sub>3</sub> dias-1); 4,44-4,39 (dd, 1H,  $J = 10,6$  Hz, H-3 dias-2); 4,26-4,16 (m, 2H, H-6 dias-1, H-6 dias-2); 4,08-3,99 (m, 2H, H-6' dias-1, H-6' dias-2); 3,78 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-3 dias-1); 3,60-3,56 (m, 1H, H-5 dias-1); 3,24-3,19 (m, 1H, H-5 dias-2); 2,48-2,39 (m, 3H, H-2 dias-1, H-2 dia-2, NH dia-1); 2,18-2,16 (m, 1H, NH dia-2); 2,11-1,97 (m, 18H, CH<sub>3</sub>); 1,64-1,56 (m, 1H, H-2' dia-2); 1,51-1,42 (m, 1H, H-2' dia-1)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz):**  $\delta$  (ppm) -77,1 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 7,2$  Hz); -78,02 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 7,2$  Hz)

***N*-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-glucopyranosyl)-(2*S*)-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine (40)**

A une solution de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxyglucopyranose **38** (0,120 g, 0,41 mmol, 1,2 équ) dans du toluène (4 mL), sont ajoutés la (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine **31** (0,062 g, 0,35 mmol, 1,0 équ) et du PPTS (0,020 g, 0,15 équ). Après 12 heures d'agitation à 40°C, le mélange réactionnel est filtré sur fritté puis évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel (0,193 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 50/50) pour donner la *N*-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-glucopyranosyl)-(2*S*)-2,2,2-trifluoro-1-phényléthylamine **40** sous la forme de deux diastéréoisomères (0,095 g, 0,21 mmol, 61%, rd 50/50).



$C_{20}H_{24}F_3O_7$

PM : 447,4023 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect:

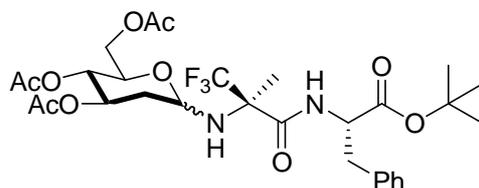
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,53-7,26 (m, 10H, CH aromatiques); 4,92-4,88 (m, 1H, H-1 dias-1); 4,92-4,84 (m, 3H, H-1 dias-2, H-4); 4,68 (q, 1H,  $J = 7,6$  Hz, CHCF<sub>3</sub> dia-2), 4,54-4,48 (m, 1H, H-3 dia-2); 4,60-4,40 (m, 1H, CHCF<sub>3</sub> dia-1); 4,38-4,01 (m, H-6 dia-1, H-6 dia-2); 3,81-3,76 (m, 1H, NH dia-1); 3,64-3,55 (m, 2H, H-3 dia-1, H-5 dia 1); 2,45-2,39 (m, 1H, H-2 dia-1), 2,33-2,28 (m, H-2 dia-2); 2,20-1,98 (m, 18H, NH dia-1, CH<sub>3</sub>); 1,66-1,57 (m, 1H, H-2' dia-2); 1,52-1,43 (m, 1H, H-2' dia-1)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz):**  $\delta$  (ppm) -77,05 (d,  $^3J_{H-F} = 7,6$  Hz); -77,99 (d,  $^3J_{H-F} = 7,6$  Hz)

***N*-(3,4,6-*O*-acétyl-2-déoxyglucopyranosyl)-(1*R*)-trifluorométhyl-Ala-L-Phe-*O*tBu (41)**

A une solution de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxyglucopyranose **38** (0,029 g, 0,1 mmol, 1,0 équ) dans du toluène (1 mL) sont ajoutés le (*R*)- $\alpha$ -trifluorométhyle-Ala-L-Phe-*O*tBu **35** (0,036 g, 0,1 mmol, 1,0 équ) puis du PPTS (0,004 g, 0,15 équ). Après 12 heures d'agitation à 40°C, le mélange réactionnel est filtré sur fritté puis évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel (0,086 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 60/40) pour donner le *N*-(3,4,6-*O*-acétyl-2-

déoxyglucopyranosyl)-(1*R*)-trifluorométhyl-Ala-L-Phe-O*t*Bu **41** sous la forme d'un diastéréoisomère (0,02 g, 0,032 mmol, 32%).



$C_{29}H_{39}F_3N_2O_{10}$

PM : 632,6226 g.mol<sup>-1</sup>

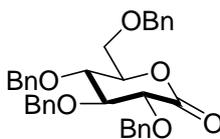
Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,63 (d, 1H,  $J = 7,32$  Hz, NH); 7,35-20 (m, 3H, CH aromatiques); 7,18-7,10 (m, 2H, CH aromatiques); 4,90-5,00 (m, 2H, H-3, H-4); 4,84 (dd, 1H,  $J = 9,4$  Hz, H-5); 4,70-4,66 (m, 1H, CH); 4,17-4,11 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,81-3,78 (m, 1H, H-1); 3,28-3,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 2,15-2,04 (m, 2H, H-2, H-2'); 2,05; 2,01 (s, 9H, CH<sub>3</sub>, Ac); 1,65 (sl, 1H, NH); 1,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,49 (s, 9H, 9H, CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz):**  $\delta$  (ppm) -78,29 (s)

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone (**42**)<sup>158</sup>

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose **2** (0,5 g, 0,9 mmol, 1,0 éq) dans du diméthylsulfoxyde (1,9 mL), est ajouté de l'anhydride acétique (0,85 mL). Après 2 jours d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé à froid avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (2x6 mL). Les phases organiques sont rassemblées, puis lavées par une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> jusqu'à un pH de 8 (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel (1,2 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluent : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone **42** (0,5 g, 0,9 mmol, 99%).



$C_{34}H_{34}O_6$

PM : 538,6302 g.mol<sup>-1</sup>

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +78,2 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile blanche

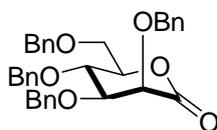
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,38-7,14 (m, 20H, CH aromatiques); 4,98 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 11,4 Hz, CHPh); 4,72-4,40 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph, H-4); 4,12 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2-3</sub> = 6,4 Hz, H-2); 3,96-3,87 (m, 2H, H-3, H-5); 3,69 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>4-6</sub> = 2,3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6-6'</sub> = 11,0 Hz, H-6); 6,63 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>4-6'</sub> = 2,3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6-6'</sub> = 11,0 Hz, H-6')

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 168,9 (CO); 137,3; 137,2; 137,1; 136,5 (Cq aromatiques); 128,3; 128,2; 128,0; 127,9, 127,8 (20CH aromatiques); 80,5 (CH, C-3), 77,7 (CH, C-4); 76,5 (CH, C-2); 73,4; 73,3; 73,2; 73,1 (CH<sub>2</sub>Ph); 67,9 (CH<sub>2</sub>, C-6)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3088; 2866; 1752; 1453; 1070; 695

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannolactone (**43**)<sup>158</sup>

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannopyranose **37** (4,9 g, 8,9 mmol, 1,0 éq) dans du diméthylsulfoxyde (17 mL), est ajouté de l'anhydride acétique (8,5 mL). Après 2 jours d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé à froid avec de l'eau (60 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3x60 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées par une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> jusqu'à un pH de 8 (3x60 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel (5,3 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 70/30) pour donner la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannolactone **43** (3,7 g, 6,9 mmol, 77%).



C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

PM : 538,6302 g.mol<sup>-1</sup>

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +1,7 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile blanche

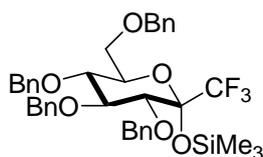
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,49-7,17 (m, 20H, CH aromatiques); 4,82 (dd, 2H,  $J = 11,9$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,68 (dd, 2H,  $J = 11,9$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,51-4,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,46 (d, 1H,  $^3J_{2-3} = 2,8$  Hz, H-2); 4,25 (dd, 2H,  $J = 11,5$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,22-4,19 (m, 1H, H-5); 4,06-4,04 (m, 1H, H-3); 3,78-3,76 (m, 1H, H-4); 3,60-3,59 (m, 2H, H-6, H-6')

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 169,2 (CO); 137,5; 137,1; 136,6 (4Cq aromatiques); 128,2-127,4 (20CH aromatiques); 78,2 (CH, C-5), 76,4 (CH, C-3); 75,7 (CH, C-4); 75,3 (CH, C-2); 73,1 (CH<sub>2</sub>Ph); 72,6; 71,5 (CH<sub>2</sub>Ph); 68,8 (CH<sub>2</sub>, C-6)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3061; 2869; 1771; 1454; 1070; 695

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-triméthylsilyl-D-glucoopyranose (**44**)<sup>151</sup>

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone **42** (1,5 g, 2,8 mmol, 1,0 éq.) dans du tétrahydrofurane distillé (15 mL), sont ajoutés sous atmosphère d'argon du CF<sub>3</sub>TMS (0,796 g, 5,6 mmol, 2,0 éq, 0,845 mL) puis, à 0°C, du TBAF (0,088 g, 0,3 mmol, 0,1 éq). Le milieu se colore instantanément en jaune, ce qui montre le début de la réaction. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3x20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel (2,0 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-triméthylsilyl-D-glucoopyranose **44** (1,5 g, 2,2 mmol, 80%).



C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si

PM : 680,8251 g.mol<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{23} = +24,0$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,56-7,33 (m, 20H, Ph); 5,23-4,60 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,11-4,05 (m, 1H, H-4); 4,02-3,98 (m, 2H, H-2, H-5); 3,92-3,76 (m, 3H, H-6, H-6', H-3); 0,39 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>, SiMe<sub>3</sub>)

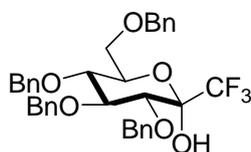
**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 138,8; 138,4; 138,2; 138,1 (Cq aromatiques); 123,3 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 234,8 Hz); 98,05 (q, C-1-CF<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 30,7 Hz); 86,7 (CH, C-3); 82,7 (CH, C-4); 76,9 (CH, C-2 ou C-5); 76,1; 75,5; 75,1 (CH<sub>2</sub>Ph); 74,7 (CH, C-2 ou C-5); 73,6 (CH<sub>2</sub>Ph); 68,8 (CH<sub>2</sub>, C-6); 2,7 (3CH<sub>3</sub>, SiMe<sub>3</sub>)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -77,8 (s)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3033; 2925; 1452; 1068; 697

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose (**45**)<sup>151</sup>

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-triméthylsilyl-D-glucopyranose **44** (1,5 g, 2,2 mmol, 1,0 éq) dans du THF (12 mL), est ajouté du TBAF (0,7 g, 2,2 mmol, 1,0 éq). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3x15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel (1,9 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose **45** (0,912 g, 1,5 mmol, 70%).



C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

PM : 680,644 g.mol<sup>-1</sup>

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -28,3 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,40-7,10 (m, 20H, Ph); 5,02-4,44 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,02-3,96 (m, 1H, H-5); 3,78-3,69 (m, 2H, H-6, H-2); 3,68-3,60 (m, 2H, H-6', H-3); 3,60-3,40 (m, 1H, H-4); 1,26 (sl, 1H, OH)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 139,4; 139,3; 139,1; 138,1 (4Cq aromatiques); 129,8-128,5 (CH aromatiques); 124,9 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 287,5 Hz); 95,4 (q, CH, CF<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 31,6 Hz); 84,6 (CH, C-5); 79,5 (CH, C-4); 78,3 (CH, C-3); 77,1; 76,9; 76,2; 74,6 (4CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph); 74,1 (CH, C-2); 68,9 (CH<sub>2</sub>; C-6)

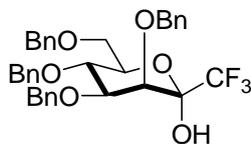
**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -86,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 11,4 Hz)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3397; 3031; 2923; 1454; 1071; 695

**HRMS** Calc. 608,2386 Trouvé 608,2407

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-mannopyranose (**46**)

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannolactone **43** (0,158 g, 0,29 mmol, 1,0 éq.) dans du THF (2 mL), sont ajoutés sous atmosphère d'argon du CF<sub>3</sub>TMS (0,093 g, 0,65 mmol, 2,0 éq, 0,100 mL) puis, à 0°C, du TBAF (0,009 g, 0,029 mmol, 0,1 éq). Le milieu se colore instantanément en jaune, ce qui montre le début de la réaction. Après 2 heures d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3x4 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel (0,193 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-mannopyranose **46** (0,68 g, 0,11 mmol, 40%).



C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

PM : 680,644 g.mol<sup>-1</sup>

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29</sup> = +3,3 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,37-7,12 (m, 20H, Ph); 4,95-4,50 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,16-3,99 (m, 5H, OH, H-4, H-3, H-2, H-5); 3,80-3,65 (m, 2H, H-6, H-6')

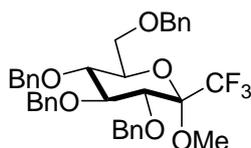
**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 138,1; 137,9 (4Cq, Cq aromatiques); 128,4-127,5 (CH aromatiques); 122,2 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 588,9 Hz); 95,3 (q, CH, CF<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 31,6 Hz); 80,8 (CH, C-3); 75,2 (CH<sub>2</sub>Ph); 74,8 (C-4, CH<sub>2</sub>Ph); 74,1; 74,0 (C-2, C-5); 73,4; 72,7 (CH<sub>2</sub>Ph); 68,8 (CH<sub>2</sub>; C-6)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) -84,2 (s)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3330; 2866; 1452; 1072; 696

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-méthyl-D-glucopyranoside (**47**)

A une solution d'hydrure de sodium, à 60% en dispersion dans l'huile, (0,05 g, 1,23 mmol, 5,0 éq) dans du THF (3 mL) est ajoutée une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose **45** (0,15 g, 0,25 mmol, 1,0 éq) dans du THF (2 mL). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon, est ajouté de l'iodure de méthyle (0,50 mmol, 2,0 éq, 0,03 mL). Après 20 heures d'agitation le mélange réactionnel est hydrolysé avec du méthanol (5 mL), puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans de l'éther (10 mL). La phase organique est lavée à l'eau (10 mL) puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel (0,13 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-méthyl-D-glucopyranoside **47** (0,100 g, 0,16 mmol, 65%).



$C_{36}H_{37}F_3O_6$

PM : 622,6706 g.mol<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{24} = +1,6$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,49-7,20 (m, 20H, CH aromatiques); 4,97-4,61 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,12-4,07 (m, 1H, H-5); 3,89 (dd, 1H,  $J = 9,6$  Hz, H-4); 3,81-3,77 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,77-3,74 (m, 2H, H-2, H-3); 3,50 (s, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 138,8; 138,5; 138,2; 137,7 (Cq aromatiques); 128,8-127,9 (CH aromatiques); 122,6 (q,  $^2J_{C-F} = 291,3$  Hz, CF<sub>3</sub>); 97,3 (q,  $^3J_{C-F} = 29,7$  Hz, CH, C-1); 82,9 (C-5); 79,7 (C-4); 77,8 (C-3); 76,0; 75,9; 75,4; 73,6 (CH<sub>2</sub>Ph); 73,4 (C-2); 68,2 (C-6); 51,2 (CH<sub>3</sub>)

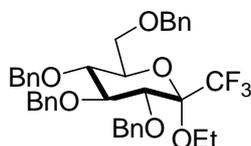
**RMN <sup>19</sup>F (376,2MHz):**  $\delta$  (ppm) -77,46 (s)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2922, 1086, 696

**Anal. :** Calc. C, 69,44; H, 5,99. Trouvé C, 69,36 ; H, 6,27

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-éthyl-D-glucopyranoside (48)

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose **45** (0,100 g, 0,16 mmol, 1,0 éq) dans du DMF (3 mL), est ajouté du NaH à 60% en dispersion dans l'huile (0,013 g, 0,33 mmol, 2,0 éq). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon est ajouté, à 0°C, une solution d'iodure d'éthyle (0,03 mL, 0,33 mmol, 2,0 éq) dans du DMF (1 mL). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le DMF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-éthyl-D-glucopyranoside **48** (0,078 g, 0,123 mmol, 77%).



$C_{37}H_{39}F_3O_6$

PM : 636,6972 g.mol<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{25} = +1,8$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile blanche

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7,40-7,15 (m, 20H, CH aromatiques); 4,89-4,57 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,07 (dd, 1H, *J* = 9,2 Hz, H-5); 3,86-3,80 (m, 2H, H-4, H-6); 3,78-3,74 (m, 3H, H-2, OCH<sub>2</sub>); 3,74-3,70 (m, 2H, H-3, H-6'); 1,29 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 138,6; 138,3; 137,9; 137,6 (Cq aromatiques); 128,6-127,7 (CH aromatiques); 122,5 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 301,5 Hz, CF<sub>3</sub>); 97,1 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 29,7 Hz, CH, C-1); 82,9 (C-5); 79,7 (C-4); 77,9 (C-3); 75,9; 75,7; 75,4; 73,5 (4CH<sub>2</sub>Ph); 73,3 (C-2); 68,2 (C-6); 59,0 (OCH<sub>2</sub>); 15,3 (CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2MHz):**  $\delta$  (ppm) -77,63 (s)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2934, 1453, 1047, 696

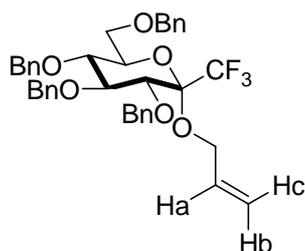
**Anal. :** Calc. C, 69,80 ; H, 6,17. Trouvé C, 69,58 ; H, 6,37

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-propényl-D-glucopyranoside (49)

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose **45** (0,100 g, 0,16 mmol, 1,0 éq) dans du DMF (3 mL), est ajouté du NaH à 60% en dispersion dans

l'huile (0,013 g, 0,33 mmol, 2,0 éq). Après 45 minutes d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon est ajouté, à 0°C, du bromure d'allyl (0,03 mL, 0,33 mmol, 2,0 éq).

Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le DMF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-propène-D-glucopyranoside **49** (0,093 g, 0,144 mmol, 90%).



$C_{38}H_{39}F_3O_6$

PM : 648,7079 g.mol<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{25} = +2,5$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H(400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,36-7,16 (m, 20H, CH aromatiques); 5,95 (m, 1H, H-a); 5,29 (dd, 1H,  $J_{gem} = 1,0$  Hz,  $J_{cis} = 7,0$  Hz, H-b); 5,16 (dd, 1H,  $J = 1,0$  Hz,  $J_{trans} = 10,0$  Hz, H-c); 4,91-4,54 (m, 8CH<sub>2</sub>Ph); 4,30-4,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,06 (dd, 1H,  $J = 9,4$ Hz, H-5); 3,82 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz, H-4); 3,74-3,68 (m, 4H, H-6, H-6', H-2, H-3)

**RMN <sup>13</sup>C(100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 138,5-137,5 (Cq aromatiques); 133,4 (CH-a); 128,5-127,7 (CH aromatiques); 117,8 (CH<sub>2</sub> b-c); 82,82 (C-5); 79,7 (C-4); 77,8 (C-3); 75,9; 75,5; 75,4 (3CH<sub>2</sub>Ph); 73,4 (CH<sub>2</sub>Ph, C-2); 68,1 (C-6); 64,3 (OCH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>19</sup>F(376,2MHz):**  $\delta$  (ppm) -77,92 (s)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2935, 1454; 1074, 693

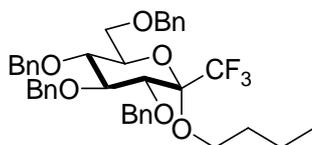
### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-propène-D-glucopyranoside (**49**)

A une solution d'alcool allylique (0,03 g, 0,50 mmol, 2,0 éq, 0,035 mL) dans du toluène (0,4 mL), est ajoutée sous argon de la triphénylphosphine (0,131 g, 0,50 mmol, 2,0 éq). A 0°C, du diisopropyle azodicarboxylate (0,101 g, 0,50 mmol, 2,0 éq, 0,098 ml) en solution dans du toluène (0,6 mL) est introduit au milieu réactionnel goutte à goutte pendant 15 min. Le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose **45** (0,150 g, 0,25 mmol, 1,0 éq) est dissous dans du toluène (0,6 mL) puis ajouté à la solution. La solution est laissée

pendant 12 heures à température ambiante sous argon, puis le solvant est évaporé. Le brut réactionnel (0,376 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-propène-D-glucopyranoside **49** (0,007 g, 0,01 mmol, 5%).

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-butyl-D-glucopyranoside (**50**)

A une solution de butanol anhydre (0,024 mg, 0,32 mmol, 0,03 mL, 1,5 éq) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) sont ajoutés une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose **45** (0,129 mg, 0,21 mmol, 1,0 éq) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), de la triphénylphosphine (0,090 mg, 0,34 mmol, 1,6 éq) et du diéthyle azodicarboxylate (0,060 mg, 0,34 mmol, 1,6 éq, 0,054 mL) goutte à goutte pendant 15 minutes. Après 17 heures d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon, le solvant du milieu est évaporé. Le brut réactionnel (0,276 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-butyle-D-glucopyranose **50** (0,107 g, 0,16 mmol, 76%).



C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

PM : 664,7503 g.mol<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +0,8 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):** δ (ppm) 7,34-7,20 (m, 20H, CH aromatiques); 4,88-4,53 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,05 (dd, 1H, J = 7,0 Hz, H-5); 3,79 (d, 1H, J = 7,0 Hz, H-4); 3,72-3,61 (m, 6H, H-2, H-3, OCH<sub>2</sub>, H-6, H-6'); 1,65 (sextuplet, 2H, J = 7,2 Hz, 14,0 Hz, 21,0 Hz, CH<sub>2</sub>); 0,91 (quintuplet, 2H, J = 7,2 Hz, 14,0 Hz, 21,0 Hz, CH<sub>2</sub>); 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):** δ (ppm) 138,9; 138,7; 137,8,4; 138,2 (4Cq aromatiques); 129,4-128,1 (CH aromatiques); 122,9 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 291,3 Hz, CF<sub>3</sub>); 97,4 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 29,3 Hz, CH, C-1); 83,1 (C-5); 80,1 (C-4); 78,2 (C-3); 76,2; 75,8; 75,7; 73,8 (4CH<sub>2</sub>Ph); 73,7 (C-2); 68,2 (C-6); 63,6 (OCH<sub>2</sub>); 32,1; 19,8 (2CH<sub>2</sub>); 14,3 (CH<sub>3</sub>)

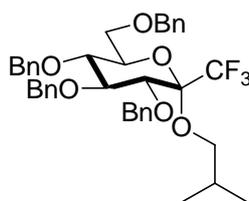
**RMN <sup>19</sup>F (376,2MHz):** δ (ppm) -77,49 (s)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) 2930, 1454; 1073, 695

**Anal.** : Calc. C, 70,47; H, 6,52. Trouvé C, 70,43; H, 6,54

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-(2-méthylpropyl)-D-glucopyranoside (**51**)

A une solution de 2-méthyl-propanol anhydre (0,022 mg, 0,29 mmol, 0,03 mL, 1,5 éq) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) sont ajoutés une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose **45** (0,118 mg, 0,19 mmol, 1,0 éq) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,1 mL), de la triphénylphosphine (0,079 mg, 0,30 mmol, 1,6 éq) et du diéthyle azodicarboxylate (0,053 mg, 0,30 mmol, 1,6 éq, 0,050 mL) goutte à goutte pendant 15 minutes. Après 12 heures d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon, le solvant du milieu est évaporé. Le brut réactionnel (0,262 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 90/10) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-(2-méthylpropyl)-D-glucopyranoside **51** (0,026 g, 0,16 mmol, 21%).



C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

PM : 664,7503 g.mol<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +44,8 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: solide blanc

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):** δ (ppm) 7,34-7,19 (m, 20H, CH aromatiques); 4,89-4,55 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,04 (dd, 1H, J = 9,5 Hz, H-5); 3,80 (d, 1H, J = 9,5 Hz, H-4); 3,75-3,65 (m, 4H, H-2, H-3, OCH<sub>2</sub>); 3,47-3,40 (m, 2H, H-6, H-6'); 1,95 (septuplet, 1H, J = 6,9 Hz, 10,5 Hz, CH); 0,96-0,94 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):** δ (ppm) 138,4; 138,2; 138,0; 137,9 (Cq aromatiques); 128,4-127,5 (CH aromatiques); 82,7 (C-5); 79,8 (C-4); 77,8 (C-3); 75,8; 75,2; 75,0 (3CH<sub>2</sub>Ph); 73,5 (C-2); 73,2 (CH<sub>2</sub>Ph); 69,5 (OCH<sub>2</sub>); 68,2 (C-6); 28,5 (CH); 19,6; 19,3 (2CH<sub>3</sub>)

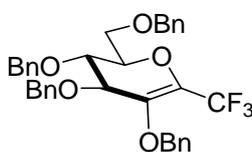
**RMN <sup>19</sup>F (376,2MHz):** δ (ppm) -77,25 (s)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) 2913, 1453; 1073, 695

**Pf :** 76°C

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-hex-2-enopyranosyle (52)

A une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose **45** (0,100 g, 0,16 mmol, 1,0 éq) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 mL) sont ajoutés de la triphénylphosphine (0,68 mg, 0,26 mmol, 1,6 éq) et du diisopropyle azodicarboxylate (0,045 mg, 0,26 mmol, 1,6 éq, 0,041 mL) goutte à goutte pendant 15 minutes. Après 4 heures d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon le solvant est évaporé. Le brut réactionnel (0,217 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-hex-2-enopyranosyle **52** (0,051 g, 0,09 mmol, 55%).



C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

PM : 590,228 g.mol<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +0,5 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):** δ (ppm) 7,50-7,10 (m, 20H, CH aromatiques); 4,93-4,48 (8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,13-3,96 (m, 4H, H-4, H-3; H-2; H-5); 3,77-3,68 (m, 2H, H-6, H-6')

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):** δ (ppm) 138,1; 137,9 (4Cq aromatiques); 128,3-127,5 (CH aromatiques); 120,3 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 274,1 Hz, CF<sub>3</sub>); 95,5 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-CF</sub> = 31,6 Hz, C-1); 80,8 (C-3); 75,2 (CH<sub>2</sub>Ph); 74,8 (2C, CH<sub>2</sub>Ph, C-4); 74,1 (C-2 ou C-5); 74,0 (C-2 ou C-5); 73,4; 72,7 (2CH<sub>2</sub>Ph); 68,8 (C-6)

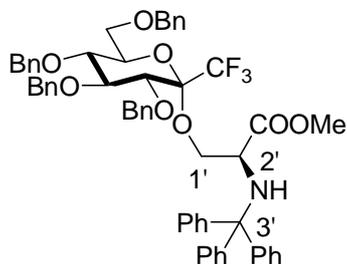
**RMN <sup>19</sup>F (376,2MHz):** δ (ppm) -69,27 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 2,1 Hz)

**IR :** ν (cm<sup>-1</sup>) 2920; 1452; 1113; 696

### (2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranosyl)*N*-Tr-L-SerOMe (53)

A une solution de *N*-Tr-L-SerOMe (0,181 g, 0,52 mmol, 2,0 éq) dans du toluène (0,4 mL), est ajoutée de la triphénylphosphine (0,131 g, 0,50 mmol, 2,0 éq, 131 mg). A 0°C, sont ajoutés une solution de diisopropyle azodicarboxylate (0,101 g, 0,50 mmol, 2,0 éq, 0,098 mL) dans du toluène (0,6 mL) goutte à goutte pendant 15 minutes, puis une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranose **45** (0,104 g, 0,17 mmol, 1,0 éq.) dans du toluène (0,6 mL). Après 2 heures d'agitation à température ambiante sous atmosphère

d'argon, le solvant est évaporé. Le brut réactionnel (0,668 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le (2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-glucopyranosyl)*N*-Tr-L-SerOMe **53** (0,077 g, 0,11 mmol, 42%).



$C_{39}H_{40}F_3O_8$

PM : 952,0623 g.mol<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{20} = +6,0$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,47-7,11 (m, 20H, CH aromatiques); 4,86-4,50 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,06-4,02 (m, 1H, H-2); 3,99-3,90 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'); 3,80-3,62 (m, 5H, H-4, 2H-1', H-3, H-2'); 3,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,88 (d,  $J = 9,4$  Hz, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 173,6 (CO); 145,6 (Cq aromatiques Trityl); 138,3; 138,2; 138,1; 137,9 (4Cq aromatiques); 128,8-127,4 (20CH aromatiques); 122,2 (q,  $^2J_{C-F} = 291,4$  Hz, CF<sub>3</sub>); 96,7 (q, CH,  $^3J_{C-CF} = 30,2$  Hz, C-1); 82,3 (C-5); 79,4 (C-4); 77,6 (C-3); 75,7; 75,2; 74,7; 73,4 (4CH<sub>2</sub>Ph); 72,9 (C-2); 71,2 (Cq-3'); 68,0 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 66,1 (CH<sub>2</sub>, C-6); 55,9 (CH, C-2'); 52,0 (CH<sub>3</sub>)

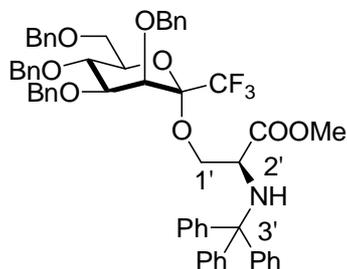
**RMN <sup>19</sup>F (376,2MHz):**  $\delta$  (ppm) -77,78 (s)

**IR :**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2920; 1736; 1453, 1072; 695

#### (2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-mannopyranosyl)*N*-Tr-L-SerOMe (**54**)

A une solution de *N*-Tr-L-SerOMe (0,181 g, 0,50 mmol, 2,0 éq) dans du toluène (0,7 mL), est ajoutée de la triphénylphosphine (0,131 g, 0,50 mmol, 2,0 éq). A 0°C, sont ajoutés une solution de diisopropyle azodicarboxylate (0,101 g, 0,50 mmol, 2,0 éq, 0,098 mL) dans du toluène (0,3 mL) goutte à goutte pendant 15 minutes, puis une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-mannopyranose (0,150 g, 0,25 mmol, 1,0 éq) dans du toluène (0,6 mL). Après 1 heures 30 d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon, le solvant est évaporé. Le brut réactionnel (0,671 g) est purifié par chromatographie

sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le (2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-mannopyranosyl)*N*-Tr-L-SerOMe **54** (0,127 g, 0,13 mmol, 53%).



$C_{39}H_{40}F_3O_8$

PM : 952,0623 g.mol<sup>-1</sup>

$[\alpha]^{23,6}_D = -6,8$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Aspect: huile jaune

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,44-7,09 (m, 20H, CH aromatiques); 4,89-4,57 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,33-4,30 (m, 1H, H-2); 4,09-3,98 (m, 5H, H-5, H-3, H-4, H-6', H-6); 3,81-3,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, 2H-1'); 3,54-3,50 (m, 1H, H-2'); 3,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,80 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 172,8 (CO); 145,4; 144,4 (3Cq aromatiques Trityl); 138,4; 138,2; 138,0; 136,6 (Cq aromatiques); 129,0-126,4 (CH aromatiques); 122,5 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 291,4 Hz, CF<sub>3</sub>); 97,2 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-CF</sub> = 29,7 Hz, C-1); 80,5 (C-3); 75,7 (C-4); 75,4 (CH<sub>2</sub>Ph); 75,0 (CH<sub>2</sub>Ph, C-2); 73,5; 73,4 (C-5, CH<sub>2</sub>Ph); 72,4 (CH<sub>2</sub>Ph); 71,4 (Cq-3'); 68,6 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 66,1 (CH<sub>2</sub>, C-6); 56,3 (CH, C-2'); 52,1 (CH<sub>3</sub>)

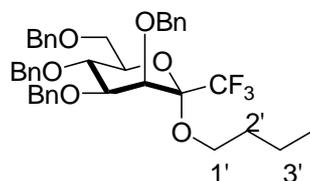
**RMN <sup>19</sup>F (376,2MHz):**  $\delta$  (ppm) -78,23 (s)

**IR :**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2923,; 1738; 1448; 1101; 696

### 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-butyl-D-mannopyranoside (**55**)

A une solution de butanol (0,031 g, 0,40 mmol, 2,0 éq, 0,04 mL) dans du toluène (0,6 mL) est ajoutée de la triphénylphosphine (0,105 g, 0,40 mmol, 2,0 éq). A 0°C, sont ajoutés une solution de diisopropyle azodicarboxylate (0,081 g, 0,40 mmol, 2,0 éq, 0,08 mL) dans du toluène (0,4 mL) goutte à goutte pendant 15 minutes, puis une solution de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-D-mannopyranose **45** (0,120 g, 0,20 mmol, 1,0 éq) dans du toluène (0,6 mL). Après 5 heures d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon, le solvant est évaporé. Le brut réactionnel (0,379 g) est purifié par chromatographie sur gel de

silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 80/20) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-1-trifluorométhyl-1-butyl-D-glucopyranoside **55** (0,072 g, 0,11 mmol, 54%).



$C_{39}H_{43}F_3O_6$

PM : 664,7503 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: huile jaune incolore

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,54-7,10 (m, 20H, CH aromatiques); 4,89-4,54 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,09-3,99 (m, 3H, H-3, H-5, H-4); 3,83-3,63 (5H, 2H-1', H-2, H-6, H-6'); 1,59-1,47 (m, 2H, 2H-2'); 1,39-1,25 (m, 2H, 2H-3'); 0,92 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 7,3 Hz, CH<sub>3</sub>)

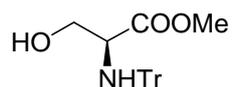
**RMN <sup>13</sup>C (100,5MHz):**  $\delta$  (ppm) 138,6; 138,2 (4Cq aromatiques); 128,3-127,8 (CH aromatiques); 122,8 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 291,5 Hz, CF<sub>3</sub>); 97,3 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-CF</sub> = 30,7 Hz, C-1); 80,9 (C-3); 76,0 (C-4); 75,7 (C-2); 75,4 75,0 (CH<sub>2</sub>Ph); 73,8 (C-5); 73,5; 72,7 (CH<sub>2</sub>Ph); 68,8 (CH<sub>2</sub>, C-1'); 63,2 (C-6); 32,1 (CH<sub>2</sub>, C-2'); 19,3 (CH<sub>2</sub>, C-3'); 13,9 (CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>19</sup>F (376,2MHz):**  $\delta$  (ppm) -78,71 (s)

**IR :**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2945, 1455; 1074, 695

### ***N*-Tr-L-SerOMe (56)**

A une solution de chlorhydrate de SerOMe (0,5 g, 3,2 mmol, 1,0 équ) dans du dichlorométhane (14 mL), est ajoutée de la triéthylamine (0,648 g, 6,4 mmol, 2,0 équ). Une solution de chlorure de trityl (0,892 g, 3,2 mmol, 1,0 équ) dans du dichlorométhane (4 mL) est ajoutée à 0°C goutte à goutte pendant 15 minutes. Après 1 heure 15 d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans de l'acétate d'éthyle (25 mL) puis lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> à 5% (3x15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel (1,173 g) est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/Acétate d'éthyle: 50/50) pour donner le *N*-Tr-L-SerOMe **56** (0,952 g, 2,63 mmol, 82%).



$C_4H_7O_3$

PM : 103,0966 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: solide blanc

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 250MHz):**  $\delta$  (ppm) 7,44-7,35 (m, 6H, CH aromatiques); 7,32-7,15 (m, 9H, CH aromatiques); 4,94 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6,3 Hz, CHNH); 3,50 (dd, <sup>2</sup>J<sub>a-b</sub> = 10,6 Hz, 3,0 Hz, H<sub>a</sub> ); 3,42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>b-a</sub> = 10,6 Hz, 6,3 Hz, H<sub>b</sub> ); 3,21 (m, 1H, OH); 3,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 62,8MHz):**  $\delta$  (ppm) 173,9 (CO); 145,5 (Cq aromatiques); 129,1; 128,7; 128,2; 127,8; 127,5; 127,1; 126,5 (CH aromatiques); 70,9 (Cq Trityl) ; 64,9 (CH) 57,7 (CH<sub>2</sub>); 51,9 (CH<sub>3</sub>)

**Pf :** 147°C



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Doores, K. J.; Gamblin, D. P.; Davis, B. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 656
- (2) Opdenaker, G.; Rudd, P. M.; Ponting, C. P.; Dwek, R. A. *FASEB J.* **1993**, *7*, 1330
- (3) Imperiali, B. ; O'Connor, S. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 643
- (4) a) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science* **2001**, *291*, 2357-2363 b) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683 c) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97-130 d) Bay, S.; Freire, T. *Revue francophone des laboratoires*, **2006**, *381*, 39-46
- (5) a) Brockhausen, L. *Biochim. Biophys.* **1999**, 67-95 b) Luster, M. M.; Esko, J. D. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *8*, 526-542
- (6) Bay, J. O.; Penault-Llorca, F.; Ravaud, A.; Chevreau, C.; Negrier, S.; Escudier, B. *Bull. Cancer* **2006**, *93*, 91-100
- (7) a) Dube D. H. ; Bertozzi C. R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 477-488 b) Ragupathi, G. ; Livingston, R. *Expert Rev. Vaccines* **2002**, *1*, 193-206 c) Siovin, S. F.; Keding, S. J.; Ragupathi, G. *Immunol. Cell. Biol.* **2005**, *83*, 418-428
- (8) a) Ragupathi, G.; Cottart, D. M.; Williams, U.; Koide, R.; Kagan, E.; Allen, J.; Harris, C.; Glunz, R. W.; Livingston, P. O.; Daniahefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *9*, 13899-13704 b) Keding, S. J.; Danishefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11937-11942
- (9) Lo-Man, R.; Vichier-Guerre, S.; Bay, S.; Dériaud, E; Cantacuzène, D.; Leclerc, C. *J. Immunol.* **2001**, *166*, 2849-2854
- (10) Lo-Man, R.; Vichier-Guerre, S.; Perrault, R.; Dériaud, E. ; Huteau, V. ; BenMohamed, L. ; Diop, O. M. ; Livingston, P. O.; Bay, S.; Leclerc, C. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 4987-4994
- (11) Mulinacci, B.; Breithaupt, C.; Pal, P. P.; Budisa, N.; Pazzagli, M.; Mazzanti, B. ; Rovero, P. ; Moroder, L. ; Papini, A. M. *American Peptide Society* **2005**, 769-770
- (12) Lolli, F.; Mulinacci, B.; Carotenuto, A.; Bonetti, B.; Sabatino, G.; Mazzanti, B.; D'Ursi, A. M.; Novellino, E.; Pazzagli, M.; Lovato, L.; Alcaro, M. C.; Peroni, E.; Pozo-Carrero, M. C.; Nuti, F.; Battistini, L.; Borsellino, G.; Chelli, M.; Rovero, P.; Papini, A. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 10273-10278
- (13) a) Papini, A. M. *Nature Medecine* **2005**, *11*, 1 b) Lolli, F. ; Mazzanti, B. ; Pazzagli, M. ; Peroni, E. ; Alcaro, M. C. ; Sabatino, G. ; Lanzillo, R. ; Morra, V. B. ; Santoro, L. ; Gasperini, C. ; Galgani, S. ; D'Elios, M. M. ; Zipoli, V. ; Sotgiu, S.; Pugliatti, M.; Rovero, P.; Chelli, M.; Papini, A. M. *J. Neuroimmunol.* **2005**, *167*, 131-137
- (14) Lai, E. C. K.; Morris, S. A. ; Street, I. P.; Withers, S. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1929-1937
- (15) a) Koshland, D. E. *Biol. Rev.* **1953**, *28*, 416 b) Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171
- (16) Lemieux, R. U.; Hubert, G. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 128
- (17) Levy, D. E.; Tang, C. *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Elsevier Science Ltd, Oxford, 1995
- (18) Urban, D.; Skrydstrup, T.; Beau, J.-M. *Chem. Comm.* **1998**, 955-956
- (19) Röhrig, C. H.; Takhi, M.; Schmidt, R. R. *Synlett* **2001**, *7*, 1170-1172
- (20) Roe, B. A. ; Boojmamra, C. G. ; Griggs, J. L. ; Bertozzi, C. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6442
- (21) Xie, J. Durat, F.; Valéry, J.-M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7896-7898
- (22) Kraus, G. A. ; Molina, M. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 752-753
- (23) Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Marra, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2380-2388

- (24) Wang, W.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Blériot, Y.; Sinay, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1053-1059
- (25) Jürs, S.; Thiem, J. *Tetrahedron Asym.* **2005**, *16*, 1631-1638
- (26) Hunsen, M.; Long, D. A.; D'Ardenne, C. R.; Smith, A. L. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2670-2674
- (27) Kulkarni, S. S.; Gervay-Hague, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5765-5768
- (28) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4978
- (29) Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *12*, 1479-1482
- (30) Mortell et al. *Biochemistry* **1996**, *35*, 3619-3624
- (31) Marron, T. G.; Woltering, T. J.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *50*, 9037-9040
- (32) Wong, C.-H.; Moris-Varas, F.; Hung, S.-C.; Marron, T. G.; Lin, C.-C.; Gong, K. W.; Weitz-Schmidt, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8152-8158
- (33) Lin, C.-C.; Morís-Varas, F.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C.-H. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **1999**, *7*, 425-433
- (34) Zelinski, R.; Meyer, R. E. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 810-813
- (35) Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501-2505
- (36) a) Isobe, M. *J. Synth. Chem. Jpn.* **1994**, *52*, 968-979 b) Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, T. *Chem. Comm.* **1998**, 2665 c) Nishika, T.; Ishikawa, M.; Isobe, M. *Synlett.* **1999**, 123-125
- (37) Dondoni, A.; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4475-4486
- (38) Lowary, T.; Meldal, M.; Helmboldt, A.; Vasella, A.; Bock, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9657-9668
- (39) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *42*, 5255
- (40) Lubin-Germain, N.; Baltaze, J-P; Coste, A.; Hallonet, A.; Laureano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2008**, *5*, 725-728
- (41) Lubin-Germain, N.; Hallonet, A.; Huguenot, F.; Palmier, S.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2007**, *18*, 3679-3682
- (42) Albrecht, H. P.; Repke, D. B.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *15*, 2176-21782
- (43) Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Power, J. M.; Williams, G. C. *Chem. Comm.* **1975**, 501-502
- (44) De Las Heras, F. G.; Tam, S. Y.-K.; Klein, R. S.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 85-90
- (45) Halbes-Letinois, U.; Weibel, J-M.; Pale, P. *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 759-769
- (46) Orsini, F.; Pelizzoni, F. *Carbohydr. Res.* **1993**, *243*, 183-189
- (47) Csuk, R.; Schaade, M.; Krieger, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6397-6408
- (48) Gaurat, O.; Xie, J.; Valéry, J.-M. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 645-656
- (49) Nolen, E. G.; Watts, M. M.; Fowler, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3963-3965
- (50) a) Voiland, A.; Michel, G. *Carbohydr. Res.* **1985**, *141*, 285 b) Lourenço, E. V.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2073-2078
- (51) J. Brenstrum, T. J.; Brimble, M. A. *Arkivoc* **2001**, *7*, 37-48
- (52) Rajput, V. K.; Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5939-5941
- (53) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, *Synthesis* **2007**, *12*, 1739-1764
- (54) Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149-11176
- (55) Araki, S.; Katumura, N.; Kawasaki, K. I.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 499-500
- (56) Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1286-1287
- (57) Isaac, M. B.; Chan, T. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1003-1004

- (58) Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, S.; Nishikawa, T. *Chem. Commun.* **1998**, 2665-2676
- (59) Belokon, Y. N.; Tararov, V. I.; Maleev, V. I.; Savel'eva, T. F.; Ryzhov, M. G. *Tetrahedron Asym.* **1998**, 9, 4249-4252
- (60) Soloshonok, V. A.; Avilov, D. V.; Kukhar, V. P.; Tararov, V. I.; Savel'eva, T. F.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Kochetkov, K. A.; Orlova, S. A.; Pysarevsky, A. P.; Struchkov, Y. T.; Raevsky, N. I.; Belokon, Y. N. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, 6, 1741-1756
- (61) a) Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Larionov, O. V.; Harutyunyan, S. R.; Vyskocil, S.; North, M.; Kagan, H. B. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40, 1948-1951 b) Ueki, H.; Ellis, T. K.; Martin, C. H.; Boettiger, T. U.; Bolene, S. B.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7104-7107 c) Krasikova, R. N.; Zaitsev, V. V.; Ametamey, S. M.; Kuznetsova, O. F.; Fedorova, O. S.; Mosevich, I. K.; Belokon, Y. N.; Vyskocil, S.; Shatik, S. V.; Nader, M.; Schubiger, P. A. *Nuclear Medicine and Biology*, **2004**, 31, 597-603
- (62) Tararov, V. I.; Savel'eva, T. F.; Kuznetsov, N. Y.; Ikonnikov, N. S.; Orlova, S. A.; Belokon, Y. N.; North, M. *Tetrahedron Asym.* **1997**, 8, 79-83
- (63) Collet, S.; Bauchat, P.; Danion-Bougot, R.; Danion, D. *Tetrahedron Asym.* **1998**, 2121-2131
- (64) a) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 747-750 b) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 135-139
- (65) Debache, A.; Collet, S.; Bauchat, P.; Danion, D.; Euzenat, L.; Hercouet, A.; Carboni, B. *Tetrahedron Asym.* **2001**, 12, 761-764
- (66) a) Williams, R. M.; Im, M.-N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 113, 9276-9286 b) Williams, R. M.; Im, M.-N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9276-9286 c) Dastlik, K. A.; Johns, U. S. D. M.; Chen, Y.; Williams, R. M. *Synlett* **2005**, 4, 693-696
- (67) a) Williams, R. M.; Im, M. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9276 b) Williams, R. M.; Fegley, G. J.; Gallegos, R.; Schaefer, F.; Pruess, D. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1149
- (68) Nolen, E. G.; Watts, M. M.; Fowler, D. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3963-3965
- (69) Aoyagi, Y.; Iijima, A.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8010-8014
- (70) Weijlard, J.; Pfister, K.; Swanezy, E. F.; Robinson, C. A.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1216-1218
- (71) a) Gao, Y.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7538-7539 b) Chang, H.-T.; Sharpless, K. B.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3219-3222
- (72) Shimizu, M.; Tsukamoto, K.; Matsutani, T.; Fujisawa, T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10265-10274
- (73) Davis, F. A.; Haque, M. S.; Przeslawski, R. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2021-2024
- (74) Singh, S.; Pennington, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2683-2685
- (75) Poulain, F.; Serre, A.-L.; Lalot, J.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2435-2438
- (76) VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Vha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973
- (77) a) Grugier, J.; Xie, J.; Duarte, I.; Valéry, J.-M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 979-984 b) Xie, J. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 399-406
- (78) a) Horton, D. *Organic Syntheses, Coll.* **1973**, 5, 1 b) Horton, D. *Organic Syntheses, Coll.* **1966**, 46, 1
- (79) Roe, B. A.; Boojmra, C.; Griggs, J. L.; Bertozzi, C. R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6442
- (80) Cui, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1998**, 309, 319
- (81) Dastlik, D. A.; Sundermeier, U.; Johns, D. M.; Chen, Y.; Williams, R. M. *Synlett* **2005**, 693-696
- (82) Gaurat, O.; Xie, J.; Valéry, J.-M. *J. Carbohydr. Res.* **2003**, 22, 645-656

- (83) Rye, C. S.; Withers S. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4505
- (84) Roe, B. A.; Boojamra, C. G.; Griggs, J. L.; Bertozzi, C. R. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 18
- (85) B. C. Lee et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 7755-7764
- (86) Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131-163
- (87) a) Lockhoff, O.; Stadler, P. *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 13-24 b) Beksan, E.; Schieberle, P.; Robert, F.; Blank, I.; Fay, L. B.; Schilichtherle-Cerny, H.; Hofmann, T. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 5428-5436
- (88) Murphy, P. V.; Bradley, H.; Tosin, M.; Pitt, N.; Fitzpatrick, G. M.; Glass, W. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5692-5704
- (89) Tanaka, H.; Iwata, Y.; Takahashi, D.; Adachi, M.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1630-1631
- (90) Hanessian, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4443-4463
- (91) Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131-163
- (92) Damager, I.; Engelsens, S. B.; Blennow, A.; Moller, B. L.; Motawia, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2049-2080
- (93) Uneyama, K. *Organofluorine chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.; Oxford, 2006
- (94) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*; CNRS Editions, Paris, 2005
- (95) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004
- (96) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Blackwell Publishing Ltd., United Kingdom, 2009
- (97) Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123
- (98) O'Hagan, D.; B. Harper, D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133
- (99) Chang, C. S.; Negishi, M.; Nakano, T.; Morizawa, Y.; Matsumura, Y.; Ichikawa, A. *Prostaglandins* **1997**, *53*, 83
- (100) Chorki, F.; Grellepois, F.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1253
- (101) Grellepois, F.; Chorki, F.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7837
- (102) Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B.; Ourévitch, M.; Chorki, F.; Grellepois, F. P. PCT/FR02/03675 (CNRS), 01/13869
- (103) Gouge-Ibert V.; Pierry, C.; Poulain, F.; Serra, A.-L.; Largeau, C.; Escriou, V.; Scherman, D.; Jubault, P.; Quirion, J.-C.; Leclerc, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1957-1960
- (104) a) Poulain, F.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Tetrahedron Lett.* 2009, *50*, 1803 b) Poulain, F.; Serre, A.-L.; Lalot, J.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2435 c) Moreno, B.; Quehen, C.; Rose-Hélène, M.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2477 d) Karche, N. P.; Pierry, C.; Poulain, F.; Oulyadi, H.; Leclerc, E.; Pannecoucke, X.; Quirion, J.-C. *Synlett* **2007**, *123* e) Cuenca, A. B.; D'Hooge, F.; Gouge, V.; Xastelot-Deliencourt, G.; Oulyadi, H.; Leclerc, E.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Quirion, J.-C. *Synlett* **2005**, *2627* f) Marcotte, S.; D'Hooge, F.; Ramadas, S.; Pannecoucke, X.; Feasson, C.; Quirion, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5879
- (105) a) Castelot-Deliencourt-Godefroy, G.; Quirion, J.-C. EP 2009/2027138A2. b) Quirion, J.-C.; Pannecoucke, X.; D'Hooge, F.; Marcotte, S.; castelot-Deliencourt, G.; Jubault, P.; Gouge, V. WO 2004/014928A2.
- (106) Hart, D. O.; He, S.; Chany, C. J.; Withers, S. G.; Sims, P. F. G.; Sinnott, M. L.; Brumer, H. *Biochemistry* **2000**, *39*, 9826-9836
- (107) Zhang, R.; McCarter, J. D.; Braun, C.; Yeung, W.; Brayer, G. D.; Withers, S. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3070-3077

- (108) McCarter, J. D.; Adam, M. J.; Braun, C.; Namchuk, M.; Tull, D.; Withers, S. G. *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 77-90
- (109) Timofte, R. S.; Linclau, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3673-3676
- (110) Boydell, A. J.; Vinader, V.; Linclau, B. *Agew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5677-5679
- (111) Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 579-601
- (112) Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131-163
- (113) Damager, I.; Engelsens, S. B.; Blennow, A.; Moller, B. L.; Motawia, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2049-2080
- (114) Vliegthart, J. F. G.; Casset, F. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1998**, *8*, 565
- (115) Marks, G. S.; Neuberger, A. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4872
- (116) Deras, I. L.; Takegawa, K.; Kondo, A.; Kato, I.; Lee, Y. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1763
- (117) a) Mizuno, M.; Muramoto, I.; Kobayashi, K.; Yaginuma, H.; Inazu, T. *Synthesis* **1999**, 162 b) He, Y.; Hinklin, R. J.; Chang, J.; Kiessling, L. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4479-4482
- (118) Györgydeak, Z.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Krakomperger, A.; Nagy, V.; Toth, M.; Brunyanszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsak, L. *Biororg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861-4870
- (119) a) Mizuno, M.; Haneda, K.; Iguchi, R.; Muramoto, I.; Kawakami, T.; Aimoto, S.; Yamamoto, K.; Inazu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 284-290 b) Mizuno, M.; Muramoto, I.; Kobayashi, K.; Yaginuma, H.; Inazu, T. *Synthesis*, **1999**, 162-165 c) Maunier, V.; Boullanger, P.; Lafont, D. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 231-235 d) Boullanger, P.; Maunier, V.; Lafont, D.; *Carbohydr. Res.*, **2000**, *324*, 97-106
- (120) a) Arsequell, G.; Valencia, G. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 3045-3094 b) Taylor, C. M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 11317-11362
- (121) Doores, K. J.; Mimura, Y.; Dwek, R.A.; Rudd, P.M.; Elliot, T.; Davis, B. G. *Chem. Commun.* **2006**, 1401
- (122) Vizvardi, K.; Kreytz, C.; Davis, A. S.; Lee, V.P.; Philmus, B. J.; Simo, O.; Michael, K. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 438
- (123) Handlon, A. L.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3796
- (124) Günther, W.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1050
- (125) Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; van Engen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881
- (126) Cipolla, L.; Lay, L.; Nicotra, F.; Pangrazio, C.; Panza, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4679-4690 b) Lay, L.; Nicotra, F.; Paganini, A.; Pangrazio, C.; Panza, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4555
- (127) a) Sdiqui, N. Roche, A. C.; Mayer, R.; Monsigny, M. *Carbohydr. Lett.* **1995**, *1*, 269-275 b) Quétard, C.; Bourgerie, S.; Normand-Sdiqui, N.; Mayer, R.; Strecker, G.; Midoux, P.; Roche, A. C.; Monsigny, M. *Bioconjugate Chem.* **1998**, *9*, 268-276 c) Frison, N.; Marceau, P.; Roche, A. C.; Monsigny, M.; Mayer, R. *Biochem. J.* **2002**, *368*, 111-119
- (128) Pigman, W.; Cleveland, E. A.; Couch, D. H.; Cleveland, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1976
- (129) Retailleau, L.; Laplace, A.; Fensterbank, H.; Larpent, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 608-617
- (130) Murphy, P. V.; Bradley, H.; Tosin, M.; Pitt, N.; Fitzpatrick, G. M.; Glass, W. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5692-5704
- (131) Liautard, V.; Pillard, C.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2111-2117
- (132) Tanaka, H.; Iwata, Y.; Takahashi, D.; Adachi, M.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1630-1631
- (133) Pirkle, W. H.; Hauske, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2436-2438

- (134) Yasumoto, M.; Ueki, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 736-739
- (135) Kanai, M.; Ueda, K.; Yamamoto, M.; Kuriyama, Y.; Inomiya, K.; Ootsuka, T.; Katsuhara, Y.; Higashiyama, K.; Ishii, A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 377-383
- (136) Pytkowicz, J.; Stéphan, O.; Marinkovic, S.; Inagaki, S.; Brigaud, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4540-4542
- (137) a) Tsuda, T.; Nishimura, S.-I. *Chem. Commun.* **1996**, 2779 b) Shimawaki, K.; Fujisawa, Y.; Fumihiro, S.; Fujitani, N.; Masaki, K.; Hiroko, H.; Hiroshio, H.; Shin-Ichiro, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3047 b) Arsequell, G.; Valencia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2839
- (138) Mukhopadhyay, B.; Maurer, S. V.; Rudolph, N.; van Well, R.M.; Russell, D. A.; Field, R. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9059
- (139) Cato, D.; Buskas, T.; Boons, G.-J. *Carbohydr. Chem.* **2005**, 503
- (140) Svarovsky, S. A.; Barchi, J. J. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1925
- (141) Hanessian, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4443-4463
- (142) Swamy, K. C.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651
- (143) a) Turner, J. J.; Wilschut, N.; Overkleeft, H. S.; Klaffke, W.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7039-7042 b) Guo, H-M.; Wu, Y-Y.; Niu, H-Y.; Wang, D-C.; Qu, G-R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3863-3866
- (144) Dondoni, A.; Marra, A.; Scherrmann, M. C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1774-1782
- (145) Guo, H-M.; Wu, Y-Y.; Niu, H-Y.; Wang, D-C.; Qu, G-R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3863-3866
- (146) Falck, J. R.; Yu, J.; Cho, H-S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5997-6000
- (147) a) Sebesta, D. P.; O'Rourke, S. S.; Pieken, B. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 361-362 b) Szabo, D.; Mohl, J.; Balint, A-M.; Bodor, A.; Rabai, J. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1496-1504 c) Szabo, D.; Bonto, A-M.; Kövesdi, I.; Gömöry, A.; Rabai, J. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 641-652
- (148) a) Corbett, J. W.; Kresge, K. J.; Pan, S.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Rodgers, J. D.; Erickson-Viitanen, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 309-312 b) Mao, S.; Probst, D.; Werner, S.; Chen, J.; Xie, X.; Brummond, K. M. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 235-246
- (149) Pareja, C.; Martin-Zamora, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846-8854
- (150) Schenck, H. A.; Lenkowski, P. W.; Choudhury-Mukherjee, I.; Ko, S-H.; Stables, J. P.; Patel, M. K.; Brown, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 979-993
- (151) Magueur, G.; Crousse, B.; Ourévitch, M.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J-P. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 637-642
- (152) Prakash, G. K.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786
- (153) Stewart, A. O.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4289
- (154) Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455
- (155) a) Higashiyama, K.; Ishii, A.; Mikami, K. *Synlett* **1997**, 1381-1382 b) Lebouvier, N.; Laroche, C.; Huguenot, F.; Brigaud, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2827-2830
- (156) Zeng, J.; Vedachalam, S.; Xiang, S.; Liu, X.-W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 42-45
- (157) Hardick, D. J.; Hutchinson, D. W.; Trew, S. J.; Wellington, E. M. H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6285
- (158) (a) Kuzuhara, H.; Fletcher, H. G., Jr. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531-2534; (b) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4977
- (159) Griffith, M. H. E.; Hindesgaul, O. *Carbohydr. Res.* **1991**, *211*, 163-166