

Université de Montréal

Première partie :
Synthèse d'oligosaccharides bioactifs

Deuxième partie :
Synthèse totale de la (-)-doliculide

par
Vincent Mascitti

Département de Chimie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en Chimie

Novembre, 2003

© Vincent Mascitti, 2003



QD

3

U54

2004

V.003

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des arts et des sciences

Cette thèse intitulée :

Première partie :

Synthèse d'oligosaccharides bioactifs

Deuxième partie :

Synthèse totale de la (-)-doliculide

Présentée par :

Vincent Mascitti

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président – rapporteur : Prof. André B. Charette

Directeur de recherche : Prof. Stephen Hanessian

Membre du jury : Prof. Shawn Collins

Examineur externe : Prof. Louis Barriault

Représentant du doyen : Prof. Patrice Hildgen

Thèse acceptée le :

18/12/03

*À mes parents,
Marie-Françoise et Alain*

*Mes sœurs,
Alice et Hélène*

Et ma fiancée

Nathalie

Résumé

Cette thèse est composée de deux parties. La première partie présente la synthèse d'oligosaccharides bioactifs et la seconde la synthèse totale du cyclodepsipeptide (-)-doliculide.

Dans la première partie, nous nous intéressons tout d'abord à deux composés portant chacun un épitope Gal α (1 \rightarrow 3)Gal. Cet épitope joue un rôle très important dans le phénomène de rejet hyper aigu se produisant lors de la xénotransplantation d'un cœur de porc à un primate. La synthèse de ces deux composés a été réalisée en mettant à profit une méthode de glycosylation basée sur le concept d'activation à distance et qui utilise des 3-méthoxy-2-pyridyloxy donneurs de glycosyle (MOP donneurs). Nous présentons ensuite la synthèse d'un antagoniste potentiel de la E-sélectine. Nous verrons que cet antagoniste offre des perspectives intéressantes quant au traitement des maladies inflammatoires chroniques. Notre synthèse est basée sur l'emploi des 2-thiopyridylcarbonates donneurs de glycosyle (TOPCAT donneurs) pour réaliser les réactions de glycosylation.

La seconde partie présente la synthèse totale du produit naturel (-)-doliculide qui est un agent antinéoplasique puissant. En particulier, afin d'établir l'unité *syn/syn*-deoxypropionate de la chaîne polykétide, nous avons utilisé une approche itérative basée sur l'addition de Me₂CuLi en présence de TMSCl sur des composés chiraux non racémiques de type ester δ -méthyl- α,β -insaturé. La nature *syn/syn* de cette unité a notamment été établie en synthétisant le produit naturel (+)-siphonariénal.

Notre approche nous a permis de réaliser la synthèse totale de la (-)-doliculide en 28 étapes (pour la plus longue séquence linéaire), ce qui en fait la synthèse la plus courte réalisée à ce jour. Nous rapportons également une interprétation qualitative permettant d'expliquer les diastéréosélectivités observées lors des additions-1,4 employées au cours de la synthèse. Ceci nous a conduit à étudier les

propriétés conformationnelles de quelques unités deoxypropionates et à proposer divers modèles. Ces modèles ont été visualisés au moyen d'une maille virtuelle de type diamant. Finalement, nous évoquons quelques différences caractéristiques observées en RMN ^1H et ^{13}C entre des énoates porteurs d'une triade *syn*- ou *anti*-deoxypropionate.

Mots-clés : antagoniste, deoxypropionate, E-sélectine, glycosylation, siphonariénal, stéréosélection acyclique, synthèse asymétrique, xénotransplantation.

Summary

This thesis is composed of two parts. The first presents the synthesis of bioactive oligosaccharides. The second presents the total synthesis of cyclodepsipeptide (-)-doliculide.

In the first part, we are primarily interested in two compounds which each carry an epitope Gal α (1 \rightarrow 3)Gal. This epitope plays a very important role in the phenomenon of hyperacute rejection which happens with heart xenotransplantations from pigs to primates. The synthesis of these two compounds was carried out using the glycosylation method based on the remote activation concept, which uses 3-methoxy-2-pyridyloxy glycosyl donors (MOP donors). We next present the synthesis of a potential antagonist of E-selectin which offers interesting perspectives concerning the treatment of chronic inflammatory diseases. Our synthesis is based on the use of 2-thiopyridylcarbonate glycosyl donors (TOPCAT donors) to carry out the glycosylation reactions.

The second part consists of the total synthesis of the natural product (-)-doliculide which is a strong antineoplastic agent. In order to establish the *syn/syn*-deoxypropionate part of the polyketide chain, we used an iterative sequence based on the addition of Me₂CuLi in the presence of TMSCl to chiral non-racemic δ -methyl- α,β -unsaturated esters. The *syn/syn* nature of this subunit was established by synthesizing the natural product (+)-siphonarienal.

Our approach permitted us to carry out the total synthesis of (-)-doliculide in 28 steps (for the longest linear sequence), which is the shortest synthesis carried out up until now. We also report a qualitative interpretation to explain the diastereoselectivities observed in the 1,4-additions used in the synthesis. This led us to study the conformational properties of some deoxypropionate units and to propose several models using a virtual diamond lattice to visualize them. Last, we dwell on

interesting correlations observed by ^1H and ^{13}C NMR between enoates harboring a *syn*- or an *anti*-deoxypropionate unit.

Key-words : antagonist, deoxypropionate, E-selectin, glycosylation, siphonarienal, acyclic stereoselection, asymmetric synthesis, xenotransplantation.

Table des Matières

Résumé	I
Summary.....	III
Table des Matières.....	V
Liste des figures.....	XV
Liste des schémas	XIX
Liste des tableaux	XXIII
Liste des abréviations	XXIV
Remerciements	XXVIII

Première partie :

Synthèse d'oligosaccharides bioactifs

<i>Avant-propos : Hydrates de carbone et chimie du vivant</i>	<i>2</i>
 <i>Chapitre I : Synthèse de O-glycosides</i>	<i>5</i>
I.1 Vue générale et concept d'activation à distance	5
I.2 MOP donneurs	9
I.3 TOPCAT donneurs.....	14
 <i>Chapitre II : Synthèse d'épitopes Galα(1\rightarrow 3)Gal.....</i>	<i>18</i>
II.1 Objectifs de recherche	18
II.2 Intérêt biologique.....	19
II.2.1 Transplantation et xénotransplantation.....	19
II.2.2 Problème éthique	22

II.2.3 Problèmes scientifiques; phénomène de rejet aigu dans le cas de la xénotransplantation d'un cœur de porc à un humain	23
II.2.4 Rejet hyper aigu : solutions envisageables	26
II.3 Synthèses précédentes.....	28
II.3.1 Méthodes enzymatiques.....	28
II.3.2 Méthodes chimiques	32
II.4 Nouvelles synthèses.....	38
II.4.1 Synthèse du disaccharide de type "antigène du groupe B" (14).....	38
II.4.2 Synthèse du trisaccharide de type "antigène linéaire B de type 2" (15)	44
II.5 Conclusion	48
<i>Chapitre III : Synthèse d'un antagoniste de la E-sélectine.....</i>	50
III.1 Objectifs de recherche	50
III.2 La menace des maladies inflammatoires chroniques	51
III.3 Cascade inflammatoire	52
III.4 Comment empêcher le recrutement excessif des leucocytes?	55
III.5 Rôle des P, L et E-sélectines	57
III.6 Antagonistes de la E-sélectine.....	58
III.6.1 CRD de la E-sélectine	58
III.6.2 Antagonistes de Novartis.....	60
III.7 Analyse rétrosynthétique d'un nouvel antagoniste.....	65
III.7.1 L'approche de Novartis	65
III.7.2 Nouvelle approche.....	67
III.8 Nouvelle synthèse.....	68
III.8.1 Synthèse du TOPCAT donneur 99	68
III.8.2 Synthèse du disaccharide 118.....	81

III.8.3 Couplage et déprotection.....	82
III.9 Conclusion.....	85

Deuxième partie :

Synthèse totale de la (-)-doliculide

<i>Avant-propos : Motifs deoxypropionates.....</i>	<i>87</i>
<i>Chapitre IV : Synthèse totale de la (-)-doliculide.....</i>	<i>93</i>
IV.1 Objectifs de recherche.....	93
IV.2 Intérêt biologique	94
IV.3 Présentation des synthèses totales ou approches précédentes.....	96
IV.3.1 Synthèse totale de Yamada	97
IV.3.2 Synthèse totale de Ghosh	101
IV.3.3 Approche de Helquist et Rein	105
IV.4 Nouvelle synthèse totale de la (-)-doliculide.....	106
IV.4.1 Présentation de notre approche	107
IV.4.2 Méthodes d'accès aux unités deoxypropionates basées sur l'addition d'organocuprates ou d'organocuvreux.....	110
IV.4.2.1 Induction interne assistée par un hétéroatome	111
IV.4.2.2 Méthodes itératives utilisant des auxiliaires chiraux.....	112
IV.4.3 Mise en pratique de notre approche	115
IV.4.4 Confirmation de la <i>syn</i> -sélectivité.....	121
IV.4.4.1 Synthèse totale du (+)-siphonariénal.....	121
IV.4.4.2 Synthèse du <i>meso</i> -diol 174	123
IV.4.5 Synthèse du 1,3-diol et fin de la synthèse de la chaîne polykétide	125

IV.4.6 Synthèse du dipeptide.....	131
IV.4.7 Couplages et déprotections : (-)-doliculide	133
IV.5 Conclusion.....	135
Chapitre V: Considérations mécanistiques et conformationnelles	136
V.1 Introduction et objectif de recherche	136
V.2 Mécanismes d'additions d'un cuprate sur un énoate en présence de TMSCl	138
V.2.1 Considérations générales	139
V.2.2 Structure du complexe d,π^*	141
V.2.3 Influence de TMSCl	143
V.2.4 Conclusion et validation de la première hypothèse	146
V.3. Mise en pratique et limites de la première hypothèse	147
V.4 Rappel sur le principe de Curtin-Hammett.....	148
V.5 Révision de notre modèle : établissement d'une hypothèse supplémentaire.....	149
V.6 Mise en pratique de la combinaison d'hypothèses	150
V.6.1 Utilisation d'une maille virtuelle de type diamant	150
V.6.2 Equilibre conformationnel des unités deoxypropionates.....	152
V.6.3 modèles expliquant la formation majoritaire de ent-169	152
V.6.4 modèles expliquant la formation majoritaire de ent-163	157
V.6.5 Preuve supplémentaire de l'influence de l'unité deoxypropionate	159
V.6.6 Limites entropiques	162
V.7 Observations supplémentaires	163
V.7.1 Différences observées par RMN ^1H entre triades <i>syn</i> et <i>anti</i>	164
V.7.2 Différences observées par RMN ^{13}C entre triades <i>syn</i> et <i>anti</i>	165
V.8 Conclusion.....	168

Partie expérimentale.....	170
Notes générales.....	170
Partie expérimentale de la première partie.....	174
3-Méthoxy-2-(1H)-pyridone.....	174
Sel d'argent du 3-méthoxy-2-pyridoxyde (2).....	175
3-Méthoxy-2-pyridyle β-D-galactopyranoside (57).....	175
3-Méthoxy-2-pyridyle 6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl-β-D-galactopyranoside (58).....	177
3-Méthoxy-2-pyridyle 4- <i>O</i> -acétyl-2- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl-β-D-galactopyranoside (62)	178
3-Méthoxy-2-pyridyle 4- <i>O</i> -acétyl-2, 6-di- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl-β-D-galactopyranoside (63).	179
6-Benzyloxycarbonylamino-1-hexanyle 4- <i>O</i> -acétyl-2- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl-β-D-galactopyranoside (65).	181
a. Utilisation de HBF ₄ ·OEt ₂ comme activateur.....	181
b. Utilisation de TMSOTf comme activateur	181
c. Utilisation de Cu(OTf) ₂ comme activateur	182
6-Benzyloxycarbonylamino-1-hexanyle 4- <i>O</i> -acétyl-2,6-di- <i>O</i> -benzoyl-β-D-galactopyranoside (66)	183
3-Méthoxy-2-pyridyle 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-β-D-galactopyranoside (68).....	184
6-Benzyloxycarbonylamino-1-hexanyle <i>O</i> -(2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-α-D-galactopyranosyl)-(1→3)-4- <i>O</i> -acétyl-2- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl-β-D-galactopyranoside (69).	185

a. Utilisation de Yb(OTf) ₃ comme activateur.....	185
b. Utilisation de Cu(OTf) ₂ comme activateur.....	185
6-Benzyloxycarbonylamino-1-hexanyle <i>O</i> -(2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1→3)-4- <i>O</i> -acétyl-2,6-di- <i>O</i> -benzoyl- β -D-galactopyranoside (70) ...	186
a. Utilisation de Yb(OTf) ₃ comme activateur.....	187
b. Utilisation de Cu(OTf) ₂ comme activateur.....	187
6-amino-1-hexanyle <i>O</i> -(α -D-galactopyranosyl)- β -D-galactopyranoside (forme hydrochlorure) (14)	188
3-Méthoxy-2-pyridyle 3,4,6-tri- <i>O</i> -acétyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside (71)	189
3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle 3,4,6-tri- <i>O</i> -acétyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside (73).....	191
3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle 6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside (74).....	192
3-Méthoxy-2-pyridyle 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl- β -D-galactopyranoside (75)	193
3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle <i>O</i> -(2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl- β -D-galactopyranosyl)-(1→4)-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside (76) et 3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle <i>O</i> -(2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl- β -D-galactopyranosyl)-(1→3)-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside (77)	194
3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle <i>O</i> -(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl- β -D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-acétamido-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylesilyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside (78).....	197

3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle <i>O</i> -(2,4-di- <i>O</i> -acétyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylsilyl)- β - <i>D</i> -galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3- <i>O</i> -acétyl-2-acétamido-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylsilyl-2-deoxy- β - <i>D</i> -glucopyranoside (79)	198
3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle <i>O</i> -(2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl- α - <i>D</i> -galactopyranosyl)- <i>O</i> -(1 \rightarrow 3)-(2,4-di- <i>O</i> -acétyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylsilyl)- β - <i>D</i> -galactopyranosyl)- <i>O</i> -(1 \rightarrow 4)-3- <i>O</i> -acétyl-2-acétamido-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldiphénylsilyl-2-deoxy- β - <i>D</i> -glucopyranoside (80)	200
a. Utilisation de Cu(OTf) ₂ comme activateur	200
b. Utilisation de Yb(OTf) ₃ comme activateur	200
3-amino-1-propyle <i>O</i> - α - <i>D</i> -galactopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- <i>O</i> -2-acétamido-2-deoxy- β - <i>D</i> -glucopyranoside (forme hydrochlorure) (15).....	203
Diazo(diméthoxyphosphoryl)acétate de méthyle (101)	204
2-(Triméthylsilyl)éthyle <i>O</i> -2,4,6-tri- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -[(<i>E</i>)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthylèn-1-oxy]- β - <i>D</i> -galactopyranoside (109).....	205
2-(Triméthylsilyl)éthyle <i>O</i> -4,6- <i>O</i> -benzylidène-3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]- β - <i>D</i> -galactopyranoside (110).....	207
Lactone dérivée du 2-(triméthylsilyl)éthyle <i>O</i> -4,6- <i>O</i> -benzylidène-3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]- β - <i>D</i> -galactopyranoside (111)	208
2-(Triméthylsilyl)éthyle <i>O</i> -2- <i>O</i> -benzoyl-4,6- <i>O</i> -benzylidène-3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]- β - <i>D</i> -galactopyranoside (112)	209
2- <i>O</i> -Benzoyl-4,6- <i>O</i> -benzylidène-3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]- α - <i>D</i> -galactopyranose (α -117).....	211
Di(<i>S</i> -2-pyridyl)thiocarbonate (11).....	212

2- <i>O</i> -Benzoyl-4,6- <i>O</i> -benzylidène-3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-D-galactopyranosyle 2-thiopyridylcarbonate (99)	213
3- <i>O</i> -Benzoyl-6- <i>O</i> -benzyl-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (119).....	214
2,3,4-Tri- <i>O</i> -benzyl-β-L-fucopyranosyle 2-thiopyridylcarbonate (100).....	216
(2,3,4-Tri- <i>O</i> -benzyl-α-L-fucopyranosyl)- <i>O</i> -(1→4)-3- <i>O</i> -benzoyl-6- <i>O</i> -benzyl-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (120).....	217
(2,3,4-Tri- <i>O</i> -benzyl-α-L-fucopyranosyl)- <i>O</i> -(1→4)-6- <i>O</i> -benzyl-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (118)	218
(2- <i>O</i> -Benzoyl-4,6- <i>O</i> -benzylidène-3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-D-galactopyranosyl)- <i>O</i> -(1→3)-[(2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-α-L-fucopyranosyl)- <i>O</i> -(1→4)]-6- <i>O</i> -benzyl-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (121)	219
(4,6- <i>O</i> -Benzylidène-3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-1-(oxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-D-galactopyranosyl)- <i>O</i> -(1→3)-[(2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-α-L-fucopyranosyl)- <i>O</i> -(1→4)]-6- <i>O</i> -benzyl-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (122)	221
Sel de sodium du (3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-1-(oxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-D-galactopyranosyl)- <i>O</i> -(1→3)-[α-L-fucopyranosyl- <i>O</i> -(1→4)]-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (81)	223
<i>Partie expérimentale de la deuxième partie</i>	225
(<i>E</i>)-3-[(4 <i>R</i>)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]acrylate de méthyle (159)	225
(3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-Benzylloxyméthoxy-5-(<i>tert</i> -butyl-diphényl-silanyloxy)-3-méthyl-pentanoate de méthyle (160).....	226
(<i>E</i>)-(5 <i>R</i> , 6 <i>k</i>)-6-Benzylloxyméthoxy-7-(<i>tert</i> -butyl-diphényl-silanyloxy)-5-méthyl-hept-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (154)	227

(3 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6-Benzyloxyméthoxy-7-(<i>tert</i> -butyl-diphényl-silanyloxy)-3,5-diméthyl-heptanoate de <i>tert</i> -butyle (163) et son épimère (164)	230
(3 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6-Benzyloxyméthoxy-7-(<i>tert</i> -butyl-diphényl-silanyloxy)-3,5-diméthyl-heptan-1-ol (166) et son épimère en C3 (167).....	231
(<i>E</i>)-(5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(<i>tert</i> -butyl-diphényl-silanyloxy)-5,7-diméthyl-non-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (168).....	233
(<i>E</i>)-(5 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>S</i>)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(<i>tert</i> -butyl-diphényl-silanyloxy)-5,7-diméthyl-non-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (203).....	235
(3 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(<i>tert</i> -butyl-diphényl-silanyloxy)-3,5,7-triméthyl-nonanoate de <i>tert</i> -butyle (169)	236
(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 7 <i>S</i>)-(2-Benzyloxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-décyloxy)- <i>tert</i> -butyl-diphényl-silane (171)	237
(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 7 <i>S</i>)-3,5,7-Triméthyl-décane-1,2-diol (172).....	240
(+)-siphonariénal (126).....	241
(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 7 <i>R</i>)-1,9-Bis-méthoxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-nonan-2-ol (173).....	243
(3 <i>S</i> , 7 <i>R</i>)-1,9-Bis-méthoxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-nonane (174).....	244
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 7 <i>S</i>)-(2-Benzyloxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-non-8-ényloxy)- <i>tert</i> -butyl-diphényl-silane (177).....	245
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-(1-Iodométhyl-2,4,6-triméthyl-oct-7-ényloxyméthoxyméthyl)-benzène (156)	247
(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 7 <i>S</i>)-2-(2-Benzyloxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-non-8-ényl)-2-isopropyl-[1,3]dithiane (179).....	248
(5 <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>S</i>)-5-Benzyloxyméthoxy-2,6,8,10-tétraméthyl-dodéc-11-èn-3-one (180)	249

(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>S</i>)-5-Benzyloxyméthoxy-2,6,8,10-tétraméthyl-dodéc-11-èn-3-ol (157) et (3 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>S</i>)-5-Benzyloxyméthoxy-2,6,8,10-tétraméthyl-dodéc-11-èn-3-ol (181)	250
(2 <i>R</i> , 1' <i>S</i> , 3' <i>S</i> , 4' <i>R</i> , 6' <i>R</i> , 8' <i>S</i>)-2-[(2- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-acétyl)-méthyl-amino]-3- (3-iodo-4-triisopropylsilanyloxy-phényl)-propionate de 3'-benzyloxyméthoxy-1'- isopropyl-4',6',8'-triméthyl-déc-9'-ènyle (185)	252
(3 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 11 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 16 <i>S</i>)-14-Hydroxy-3-(3-iodo-4-triisopropylsilanyloxy-benzyl)-16- isopropyl-4,9,11,13-tétraméthyl-1-oxa-4,7-diaza-cyclohexadécane-2,5,8-trione (186) .	253
(-)-doliculide (127)	255
(<i>E</i>)-(5 <i>R</i> 7 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i>)-10-Benzyloxyméthoxy-11-(<i>tert</i> -butyl-diphényl-silanyloxy)-5,7,9- triméthyl-undéc-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (209)	256
Notes et références	258

Annexes

- *Annexe 1* : Rapport de cristallographie du composé 112
- *Annexe 2* : Spectres RMN ¹H et ¹³C de (-)-doliculide synthétique (127)
- *Annexe 3* : Spectre RMN ¹H de (-)-doliculide naturelle (127)

Liste des figures

Figure 1 : exemple d'épitope α Gal.	3
Figure 2 : sialyle Lewis ^X	4
Figure 3 : méthodes chimiques permettant la formation de <i>O</i> -glycosides.	6
Figure 4 : application à la synthèse de macrolides antibiotiques.	8
Figure 5 : utilisation des MOP donneurs non protégés.	11
Figure 6 : formation sélective d'un β -TOPCAT donneur : mécanisme.	15
Figure 7 : diagramme énergétique qualitatif.	16
Figure 8 : molécules cibles.	18
Figure 9 : allotransplantation.	19
Figure 10 : exemple de xénotransplantation.	21
Figure 11 : épitopes Gal α Gal des divers groupes d'antigènes retrouvés sur les cœurs de porc.	24
Figure 12 : rejet hyper aigu initié par reconnaissance antigènes/anticorps.	25
Figure 13 : thérapie intraveineuse et colonnes immunoadsorbantes.	27
Figure 14 : rétrosynthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAcOH par Sinay.	33
Figure 15 : rétrosynthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAcOR par Garegg et Oscarson.	34
Figure 16 : rétrosynthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAcOR par Matta.	34
Figure 17 : rétrosynthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAcOR par Ogawa.	35
Figure 18 : rétrosynthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAcOR par Kinzy.	36
Figure 19 : réactivité de 62 et 63	42
Figure 20 : antagoniste de la E-sélectine et sialyle Lewis ^X	50
Figure 21 : cascade inflammatoire.	52
Figure 22 : détails de l'étape de ralentissement et d'adhésion (étape 2).	54
Figure 23 : effet des antagonistes de sélectines.	56

Figure 24 : interaction E-sélectine/ligands et conformation du sLe ^x dans le CRD.....	59
Figure 25 : exemple d'antagonistes potentiels de E-sélectine.....	61
Figure 26 : modèle de Kolb et Ernst.....	62
Figure 27 : importance du squelette de 81	63
Figure 28 : approche rétrosynthétique de Novartis.	65
Figure 29 : nouvelles disconnexions: en route vers 81	67
Figure 30 : cycle catalytique de la réaction avec le carbénoïde 106	70
Figure 31 : cycle général d'une hydrogénation catalytique.	74
Figure 32 : position moyenne de la double liaison trisubstituée de 109	75
Figure 33 : modèle d'adsorption expliquant la diastéréosélectivité.	76
Figure 34 : modèle pour l'hydrogénolyse séquentielle et l'hydrogénation.....	77
Figure 35 : type isotactique et syndiotactique.	87
Figure 36 : conformations favorisées et défavorisées des unités <i>syn</i> -deoxypropionates.	88
Figure 37 : conformations trouvées dans des structures cristallines.	88
Figure 38 : conformations favorisées et défavorisées des unités <i>anti</i> -deoxypropionates.	89
Figure 39 : phéromone (-)-Lardolure.	89
Figure 40 : produits naturels présentant deux stéréotriades <i>syn/syn</i>	90
Figure 41 : autres exemples de produits naturels ayant des unités deoxypropionates.	91
Figure 42 : biosynthèse du (+)-siphonariénal 126 et des composés apparentés.....	92
Figure 43 : représentation des produits naturels cibles.	93
Figure 44 : (-)-doliculide et cycle cellulaire.....	96
Figure 45 : approche rétrosynthétique de Yamada et coll.....	97
Figure 46 : approche rétrosynthétique de Ghosh et coll.....	101
Figure 47 : nouvelle approche rétrosynthétique.	108
Figure 48 : hypothèse de base concernant l'induction-1,3.....	109
Figure 49 : structure de (-)-borrelidine synthétique (d'après l'ORTEP).....	124

Figure 50 : exemples de réductions intramoléculaires dirigées d'une β -hydroxycétone.	127
Figure 51 : exemple de réduction dirigée basée sur la méthode de Keck.	128
Figure 52 : réduction intermoléculaire : modèle de Evans.....	129
Figure 53 : modèle d'induction-1,3 de Jacques.....	136
Figure 54 : hypothèse de base concernant l'induction-1,3.	137
Figure 55 : mécanisme d'addition-1,4 proposé par Ullenius et coll.	139
Figure 56 : formation du lien C-C : addition oxydante ou carbocupration?	140
Figure 57 : structure du complexe d, π^*	142
Figure 58 : rôle de TMSCl : interprétation de Corey.	143
Figure 59 : interprétation de Kuwajima.	145
Figure 60 : interprétation de Lipshutz.	145
Figure 61 : interprétation de Bertz.	146
Figure 62 : modèle expliquant la formation majoritaire de l'isomère <i>ent</i> -163.	147
Figure 63 : principe de Curtin-Hammett.	149
Figure 64 : résumé de nos hypothèses.....	150
Figure 65 : superposition de quelques conformations sur une maille virtuelle.....	151
Figure 66 : effet d'un groupement inducteur sur la conformation d'une triade.	152
Figure 67 : deux conformations de <i>ent</i> -168 exemptes d'interactions <i>syn</i> -pentanes.....	153
Figure 68 : utilité des constantes de couplage.....	153
Figure 69 : énoate <i>ent</i> -168 : $^3J_{HH}$ et $^3J_{CH}$ pertinents.....	155
Figure 70 : modèles pour l'addition sélective sur <i>ent</i> -168.....	156
Figure 71 : observations concernant la conformation <i>ent</i> -168-B.....	157
Figure 72 : observations concernant la conformation <i>ent</i> -168-B.....	158
Figure 73 : équilibre entre deux conformations de 203 exemptes de <i>syn</i> -pentanes.	160
Figure 74 : modèle pour l'addition sur 203.....	161
Figure 75 : transmission de la préférence conformationnelle.	162

Figure 76 : vue partielle des spectres ^1H 600 MHz des composés <i>ent-168</i> et 203	164
Figure 77 : représentation partielle des HMQC des composés <i>ent-168</i> et 203	165
Figure 78 : représentation partielle des HMQC des composés 209 et 212	166
Figure 79 : travaux futurs.	169

Liste des schémas

Schéma 1 : hydrates de carbone et photosynthèse.....	2
Schéma 2 : la glycolyse anaérobie et la respiration.....	2
Schéma 3 : réaction de <i>O</i> -glycosylation et terminologie associée.	5
Schéma 4 : 2-thiopyridyle β -D-glucopyranoside donneur et activation à distance ²² ,	7
Schéma 5 : synthèse des MOP donneurs.....	9
Schéma 6 : synthèse des MOP donneurs par transfert de phase.....	10
Schéma 7 : MOP donneurs non protégés: mécanismes possibles.	12
Schéma 8 : MOP donneurs protégés; mécanisme avec ion oxocarbénium.	13
Schéma 9 : MOP donneurs protégés; mécanisme avec ion dioxolénium.....	13
Schéma 10 : synthèse des TOPCAT donneurs.	14
Schéma 11 : TOPCAT donneurs; mécanisme avec ion oxocarbénium.....	16
Schéma 12 : TOPCAT donneurs; mécanisme avec ion dioxolénium.	17
Schéma 13 : approche enzymatique de Nilsson.	28
Schéma 14 : approche enzymatique de Crout.	29
Schéma 15 : méthode de Wang.	31
Schéma 16 : utilisation d'une enzyme de fusion.	31
Schéma 17 : utilisation d'une enzyme et d'un support polymérique soluble.....	32
Schéma 18 : synthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β OR par Boons.	36
Schéma 19 : synthèse de Gal α 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4Glc β OR par Schmidt.....	37
Schéma 20 : synthèse de Gal α 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4Glc β OR par Hanessian.....	38
Schéma 21 : synthèse des orthoesters 60 et 61	39
Schéma 22 : ouverture stéréocontrôlée des orthoesters 60 et 61	40
Schéma 23 : formation des accepteurs 65 et 66	41

Schéma 24 : formation du donneur 68 et synthèse des disaccharides 69 et 70.	43
Schéma 25 : déprotection de 69.....	44
Schéma 26 : synthèse de 73.....	45
Schéma 27 : synthèse régiosélective de 76.....	46
Schéma 28 : synthèse de l'accepteur 79.	46
Schéma 29 : synthèse du trisaccharide 80.	47
Schéma 30 : obtention de 15.....	48
Schéma 31 : synthèse de 98 par Novartis.....	66
Schéma 32 : synthèse de l'intermédiaire 102.	68
Schéma 33 : synthèse du composé diazo 101.....	69
Schéma 34 : synthèse des phosphonates 107 et 107'.	70
Schéma 35 : formation de l'énolate 109 dans les conditions de Roush-Masamune.....	71
Schéma 36 : hydrogénation dirigée et catalyseur hétérogène.....	72
Schéma 37 : hydrogénation catalytique diastéréosélective de 109.....	72
Schéma 38 : formation de la lactone 111.	73
Schéma 39 : synthèse et représentation ORTEP de 112.....	74
Schéma 40 : transformation des 2-(triméthylsilyl)éthyle glycosides selon Magnusson. .	78
Schéma 41 : essai de de transformation de 113 en 99 en un "seul pot".	79
Schéma 42 : déprotection de la position anomérique.	80
Schéma 43 : formation du TOPCAT donneur 99.....	80
Schéma 44 : formation de 118.....	81
Schéma 45 : méthode de glycosylation d'Ogawa.....	82
Schéma 46 : formation du pseudotrisaccharide 121.....	83
Schéma 47 : observations intrigantes.	83
Schéma 48 : déprotections finales.	84
Schéma 49 : synthèse de la chaîne polykétide 135 par Yamada et coll.	98
Schéma 50 : approche itérative de Yamada.....	99

Schéma 51 : couplages finaux de la synthèse de Yamada.....	100
Schéma 52 : synthèse de la chaîne polykétide 145 par Ghosh et coll.	102
Schéma 53 : approche itérative employée par Ghosh et coll.....	103
Schéma 54 : étapes finales de la synthèse de Ghosh et coll.	104
Schéma 55 : approche de Helquist, Rein et coll.	105
Schéma 56 : approche d'Hanessian.	111
Schéma 57 : approche de Breit.	111
Schéma 58 : approche itérative d'Oppolzer.	112
Schéma 59 : approche de Sakai.	113
Schéma 60 : approche de Williams.	114
Schéma 61 : approche de Williams; influence du stéréocentre présent sur le substrat. .	114
Schéma 62 : approche indirecte de Marshall.....	115
Schéma 63 : première addition de cuprate; induction-1,2.....	116
Schéma 64 : synthèse de 154 et 154a	117
Schéma 65 : synthèse d'une première triade <i>syn</i> -deoxypropionate.....	118
Schéma 66 : addition sur un ester encombré.	119
Schéma 67 : obtention de l'unité <i>syn/syn</i> -deoxypropionate de la dolicolide.	120
Schéma 68 : synthèse du (+)-siphonariénal.....	122
Schéma 69 : synthèse du composé <i>meso</i> 174	123
Schéma 70 : synthèse du composé 177	125
Schéma 71 : synthèse de la β -hydroxycétone 180	126
Schéma 72 : tentative de réduction de 180 avec la méthode de Keck.....	129
Schéma 73 : réduction de 180 par $\text{Li}(s\text{-Bu})_3\text{BH}$ et assignation des 1,3-diols.	130
Schéma 74 : réduction de 180 par DIBAL-H.	131
Schéma 75 : synthèse du dipeptide 146	132
Schéma 76 : obtention de la (-)-dolicolide.	133
Schéma 77 : isomérisation ou non d'une Z-énone.....	144

Schéma 78 : addition de Me_2CuLi sur 203	159
Schéma 79 : addition de Me_2CuLi sur 209	163

Liste des tableaux

Tableau 1 : résultats obtenus avec le 2-thiopyridyle β -D-glucopyranoside donneur ²²	8
Tableau 2 : évolution de la situation en matière de transplantation aux États-Unis	20
Tableau 3 : tentatives de xénotransplantations sur des patients humains.	21
Tableau 4 : formation du lien Gal α (1 \rightarrow 3)Gal avec une α -D-Galactosidase.	30
Tableau 5 : substrats testés par l'équipe de Wang.	31
Tableau 6 : conditions testées dans la glycosylation avec l'accepteur 64	41
Tableau 7 : conditions testées dans la glycosylation avec le donneur 68	43
Tableau 8 : conditions testées dans la glycosylation avec l'accepteur 79	47
Tableau 9 : prévalence de certaines maladies aux États-Unis.....	51
Tableau 10 : IC ₅₀ mesurées dans des conditions statiques et dynamiques.....	61
Tableau 11 : conditions testées pour former l'hémiacétal à partir de 112	79
Tableau 12 : étude structure/activité réalisée par Yamada et coll.....	95
Tableau 13 : comparaison de quelques déplacements chimiques ¹³ C caractéristiques..	167
Tableau 14 : méthodes de séchage des solvants.....	170

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$: pouvoir rotatoire à la raie D du sodium (589 nm) à 25°C

Å : angström

Ac : acétyle

Arg : arginine

Asn : asparagine

Asp : aspartate

9-BBN : 9-oxabicyclo[3.3.1]nonane

Bn : benzyle

Boc₂O : di(*tert*-butyl)dicarbonate

BOP-Cl : chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinique

BOP-réactif : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy-
tris(diméthylamino)phosphonium

Bu : butyle

Bz : benzoate

c : concentration en g/(100 mL)

18C6 : éther couronne [18,6]

Cbz : benzyloxycarbonyle

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Coll. : collaborateur(s)

Conf. : conformère

CRD : domaine de reconnaissance de l'hydrate de carbone (de l'anglais Carbohydrate Recognition Domain)

Cyc : cyclohexyle

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCC : carbodiimide de dicyclohexyle

de : excès diastéréoisomérique

DEAD : diéthylazodicarboxylate
DET : tartrate de diéthyle
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMPU : *N,N*-diméthylpropylurée
DMTST : triflate de diméthyl(méthylthio)sulfonium
dr : ratio diastéréoisomérique
E⁺ : électrophile
Équiv. : équivalent molaire
Et : éthyle
FDA : Food and Drug Administration
Gal : D-galactose
Glc : D-glucose
GlcNAc : *N*-acétylglucosamine
Glu : glutamate
GP : groupe partant
h : heure(s)
HMPA : hexaméthylphosphoramide
IC₅₀ : concentration d'inhibition (50%)
IDCP : perchlorate d'iodonium dicollidine
i-Pr : isopropyle
LA : acide de Lewis
min : minute(s)
MOP : 3-méthoxy-2-pyridyloxy
Ms : méthanesulfonyle

NBS : *N*-bromosuccinimide

NIS : *N*-iodosuccinimide

NMO : oxyde de *N*-méthylmorpholine

nOe : effet nucléaire Overhauser (de l'anglais nuclear Overhauser effect)

pe : point d'ébullition

pf : point de fusion

PG : groupe protecteur

Ph : phényle

Pht : phthalimide

pNP : paranitrophénol

PTf : triflate de pyridinium

pTs : para-toluènesulfonyle

pTSA : acide para-toluènesulfonique

Py : pyridine

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

sLe^x : sialyle Lewis^x

SPy : 2-thiopyridine

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle

TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle

t-Bu : *tert*-butyle

Teoc : 2', 2', 2'-trichloroéthoxycarbonyle

TfO : triflate

TfOH : acide triflique

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyle

TOPCAT : 2-thiopyridylcarbonate

TM : tamis moléculaire

TMEDA: *N, N, N', N'*-tétraméthyléthylènediamine

TMU : 1, 1, 3, 3-tétraméthylurée

tp : température de la pièce

TPAP : tétrapropylammonium perruthénate

TrCl : chlorure de trityle

Tyr : tyrosine

UDP : uridine-5'-diphosphate

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, le professeur Hanessian, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur des projets très variés. Ceci m'a ainsi permis d'explorer divers aspects de la chimie organique, allant de la chimie médicinale à la chimie fondamentale. Je le remercie également pour son support moral, mais également financier tout au long de mes études de doctorat. À ce titre, je remercie aussi la fondation J.-A. DeSève pour l'octroi d'une bourse. Ceci m'a permis de me consacrer pleinement à mes études.

J'aimerais également remercier mesdames Major et Fournelle à la fois pour leur soutien logistique indispensable, mais aussi pour leur grande serviabilité.

Je remercie les collègues du groupe Hanessian, en particulier les membres du laboratoire E-920, à la fois pour l'ambiance sympathique qu'ils ont générée et leur enthousiasme de chaque instant pour la chimie. À cet égard, je tiens à remercier Clément Talbot, le Dr Oscar M. Saavedra, le Dr Olivier Rogel, Lijie Zhan, le Dr Jianguo Ma, le Dr Yang Yang, Simon Giroux et le Dr Parthasarathy Saravanan pour les échanges stimulants que nous avons eus.

Je remercie également tout le personnel RMN de l'université de Montréal, en particulier le Dr. Tan Pham Viet Minh et madame Sylvie Bilodeau, pour l'aide indispensable qu'ils m'ont apportée lors de la réalisation d'expériences particulières; le Dr. Simard est également remercié pour la réalisation d'une analyse par diffraction des rayons X.

Finalement, je veux remercier ma fiancée, mes parents et mes sœurs pour leur grande compréhension et l'appui inconditionnel qu'ils n'ont cessé de me témoigner tout au long de cette belle aventure.

Première partie :

Synthèse d'oligosaccharides bioactifs

Première partie :

Synthèse d'oligosaccharides bioactifs

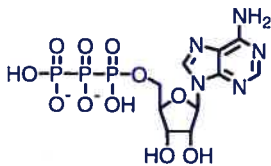
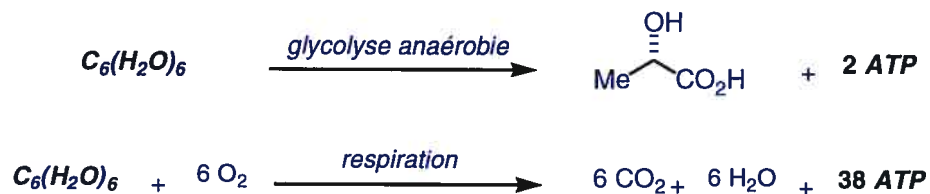
Avant-propos : Hydrates de carbone et chimie du vivant

Les hydrates de carbone, molécules de formule chimique brute générale $C_n(H_2O)_n$ sont les composés organiques naturels les plus répandus sur terre. Ils sont notamment produits lors de la *photosynthèse* (processus par lequel l'énergie solaire est stockée sous forme d'énergie chimique) (schéma 1).



Schéma 1 : hydrates de carbone et photosynthèse.

Leur rôle dans le développement de la vie sur terre, en particulier dans celui des organismes n'utilisant pas la photosynthèse, est très important. En effet, l'énergie chimique emmagasinée dans les hydrates de carbone permet d'être restituée sous forme d'ATP (adénosine triphosphate), source d'énergie directement utilisable par ces organismes. À cette fin, ces derniers utilisent des mécanismes comme la *glycolyse anaérobie* ou la *respiration* (schéma 2).



ATP = adénosine triphosphate

Schéma 2 : la glycolyse anaérobie et la respiration.

Toutefois, le rôle des hydrates de carbone dans la chimie du vivant ne s'arrête pas à celui, certes crucial, de source indirecte d'énergie. En effet, avec l'avènement ces dernières années de disciplines comme la biochimie, la biologie cellulaire voire des biotechnologies en général, il a pu être démontré que ces derniers jouaient un *rôle fondamental dans tout phénomène d'adhésion et de reconnaissance cellulaire*^{1,2}.

E. particulier, les glycoprotéines (protéines comportant des oligosaccharides à leurs extrémités), situées sur la face extérieure des membranes plasmiques, régulent les communications cellulaires, contrôlent les interactions entre cellules et constituent les antigènes³. Certaines glycoprotéines sont même exclusives aux antigènes (antigènes T et Tn notamment⁴) associés à certaines cellules malignes. De plus, les récepteurs chargés de transmettre les signaux de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule contiennent également des hydrates de carbone. Finalement, il a même été démontré que la glycosidation de protéines pouvait jouer un rôle important dans certains phénomènes intracellulaires comme la transcription de gènes⁵.

Les deux phénomènes auxquels nous nous intéresserons plus particulièrement dans cette partie sont :

- **La reconnaissance d'antigènes par des anticorps** : impliquant la reconnaissance d'épitopes αGal ⁶ (oligosaccharides ayant une terminaison $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}$, en rouge sur la figure 1) par des anticorps dits xéno réactifs.

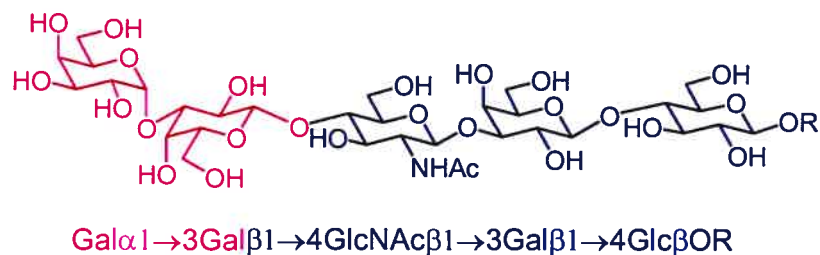


Figure 1 : exemple d'épitope αGal .

Cette interaction antigènes/anticorps est responsable du déclenchement du processus de rejet hyper aigu intervenant dans la xénotransplantation d'un cœur de porc à l'humain (voir chapitre II).

- **L'adhésion de neutrophiles à des cellules endothéliales** : impliquant notamment l'interaction des E- et P-sélectines à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins avec les tétrasaccharides de type sialyle Lewis^x (figure 2) des glycoprotéines situées à la surface des neutrophiles (voir chapitre III).

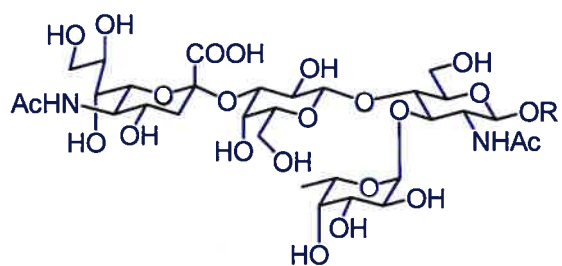


Figure 2 : sialyle Lewis^x.

L'aspect mécanistique propre à chacun de ces processus biologiques sera traité plus en détails dans les chapitres II et III de la première partie.

Chapitre I : Synthèse de O-glycosides

I.1 Vue générale et concept d'activation à distance

Les hydrates de carbone en plus d'exister sous forme de monomères, peuvent exister sous forme d'oligomères, comme le pentasaccharide portant l'épitope α Gal (figure 1) ou le sialyle Lewis^X (figure 2) par exemple. La majorité de ces oligomères naturels est composée de liens glycosidiques de type O. En conséquence, il n'est pas surprenant que les chimistes organiciens se soient intéressés à développer des méthodes⁷ de formation de ce type de lien (en rouge sur le schéma 3). Le schéma 3 représente une réaction type de O-glycosylation et la terminologie lui étant associée; le donneur de glycosyle (nommé donneur dans la suite) et l'accepteur (un alcool dans la plupart des cas)⁸ réagissent ensemble en présence d'un activateur pour donner un O-glycoside (anomère α et/ou β dépendamment de la sélectivité de la réaction).

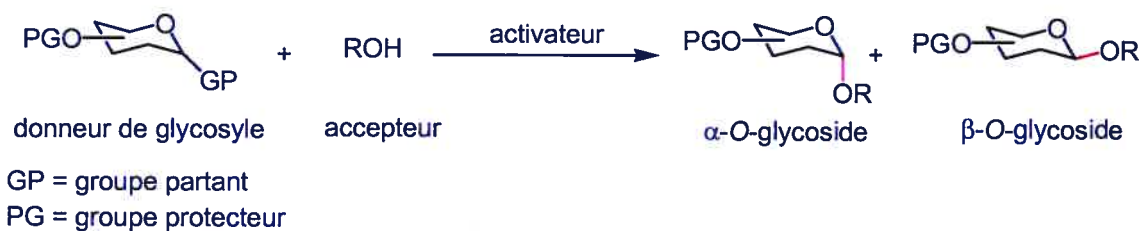


Schéma 3 : réaction de O-glycosylation et terminologie associée.

Il existe un très grand nombre de méthodes de O-glycosylation et les passer toutes en revue serait hors de propos⁹. Cependant, on peut résumer ces différentes méthodes selon quatre approches chimiques classiques¹⁰ possibles (figure 3), à savoir :

- *approches de type Fischer-Helferich*¹¹ : qui consiste en un échange direct de l'oxygène anomérique par celui de l'alcool accepteur.

L'activateur est un acide protique fort de type HCl ou H₂SO₄. (figure 3, voie A).

- *approche de type Koenigs-Knorr*^{12, 13}: qui consiste en l'utilisation d'halogéno-^{12, 13, 14}, séléno-¹⁵ ou thio- éthers¹⁶ anomériques en tant que donneurs, lesquels sont généralement activés par des sels de métaux lourds¹² comme le triflate d'argent AgOTf¹⁷ ou des électrophiles puissants^{18, 19, 20}) (figure 3, voie B).
- *O-alkylation*²¹: dans cette approche la liaison glycosidique est créée par O-alkylation de type S_N2 en milieu basique entre un alcoxyde anomérique et un électrophile (un halogénure ou un triflate primaire ou secondaire)²¹ (figure 3, voie C).

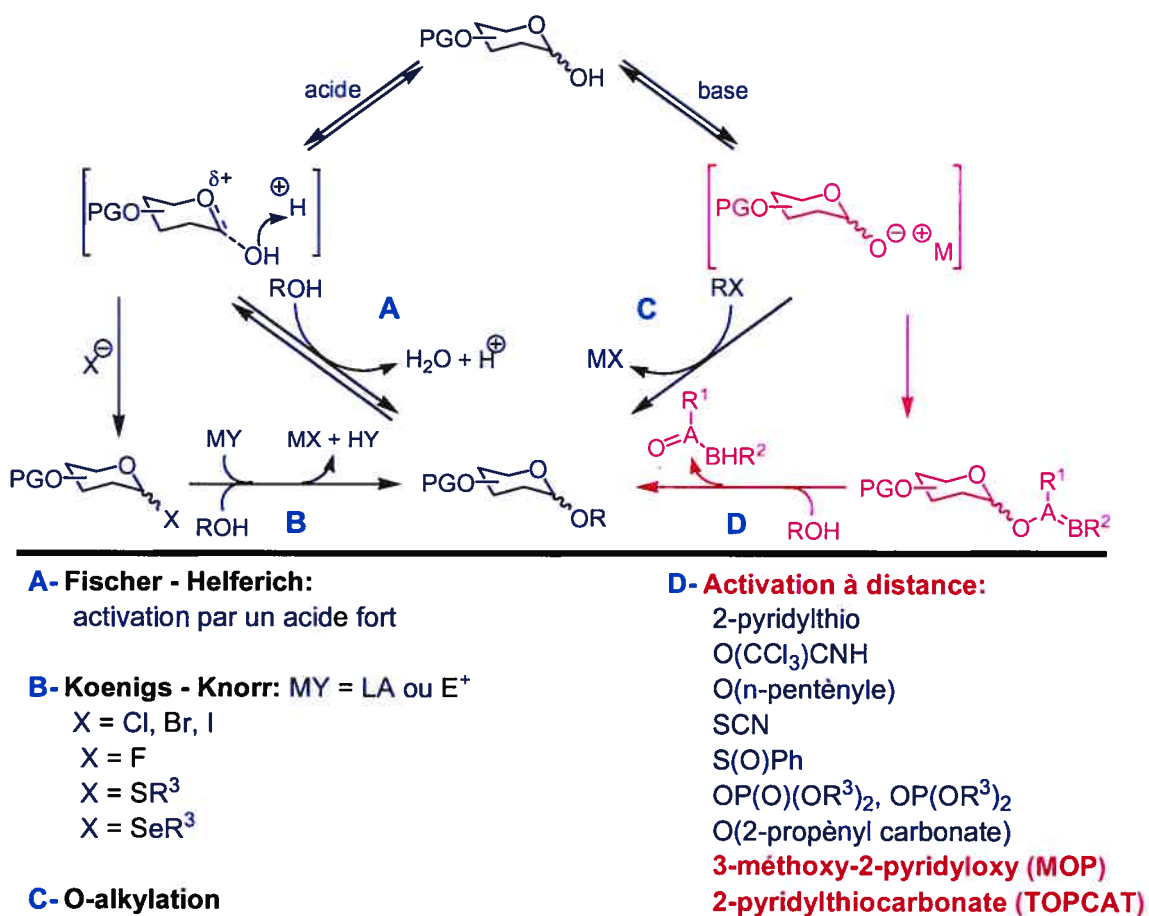


Figure 3 : méthodes chimiques permettant la formation de O-glycosides.

- *approche par activation à distance*²² : dans cette approche le carbone anomérique est activé de façon **indirecte** par activation d'un hétéroatome à distance (figure 3, voie **D**), ce qui conduit à un intermédiaire de type ion oxocarbénium ou dioxolénium (lesquels existent sous forme de paire d'ion plus ou moins intime) et ultimement à la formation du *O*-glycoside par attaque de l'alcool accepteur.

Le schéma 4 résume les travaux²² de l'équipe du professeur Hanessian qui utilisa le concept d'activation à distance avec des 2-thiopyridyles donneurs non protégés. Il est intéressant de remarquer qu'à la différence du phénylthio glucopyranoside²³ employé par Ferrier, qui donne un produit de *O*-glycosylation avec le 2-propanol avec un rendement de 55% après 96 heures à reflux en présence de chlorure mercurique comme activateur, le 2-thiopyridyle β -D-glucopyranoside²² **1** employé par Hanessian donne avec le 2-propanol (en présence de nitrate mercurique) un produit de *O*-glycosylation en seulement quelques minutes avec un rendement de 77% (tableau 1, entrée 3). Ceci démontre l'importance de l'hétéroatome du groupement pyridyle quant à la réactivité du donneur.

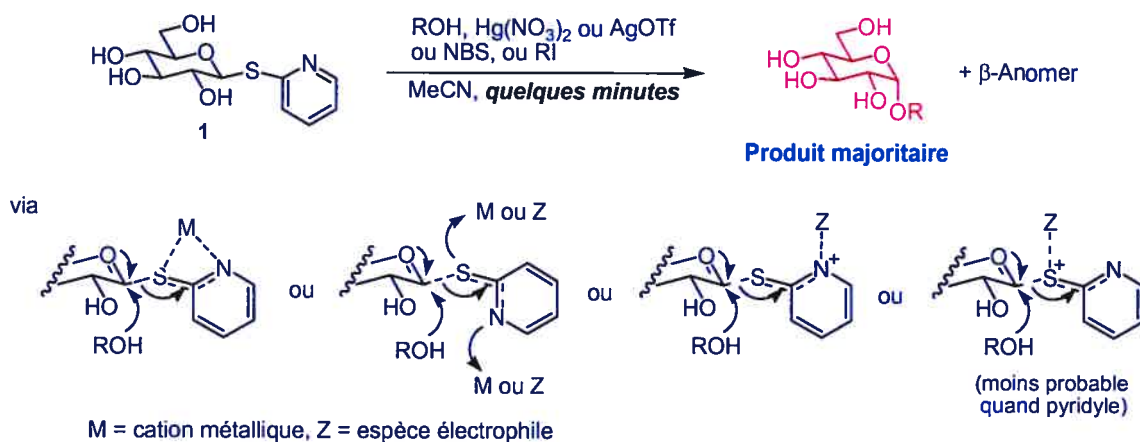


Schéma 4 : 2-thiopyridyle β -D-glucopyranoside donneur et activation à distance^{22, 24}.

entrée	donneur	accepteur	activateur	rendement	ratio α/β
1	1	méthanol	Hg(NO ₃) ₂	95%	70/30
2	1	méthanol	NBS	80%	80/20
3	1	2-propanol	Hg(NO ₃) ₂	77%	62/38
4	1	cyclohexanol	Hg(NO ₃) ₂	75%	51/49

Tableau 1 : résultats obtenus avec le 2-thiopyridyle β -D-glucopyranoside donneur²².

Cette méthodologie a été appliquée avec succès dans les synthèses de l'érythronolide A par Woodward et coll.²⁵ (utilisation de thiopyridyles et thiopyrimidinyles²⁶ comme donneurs) et de l'avermectine B_{1a} par Hanessian et coll.²⁷ (utilisation de thiopyridyles donneurs) (figure 4, liens rouges).

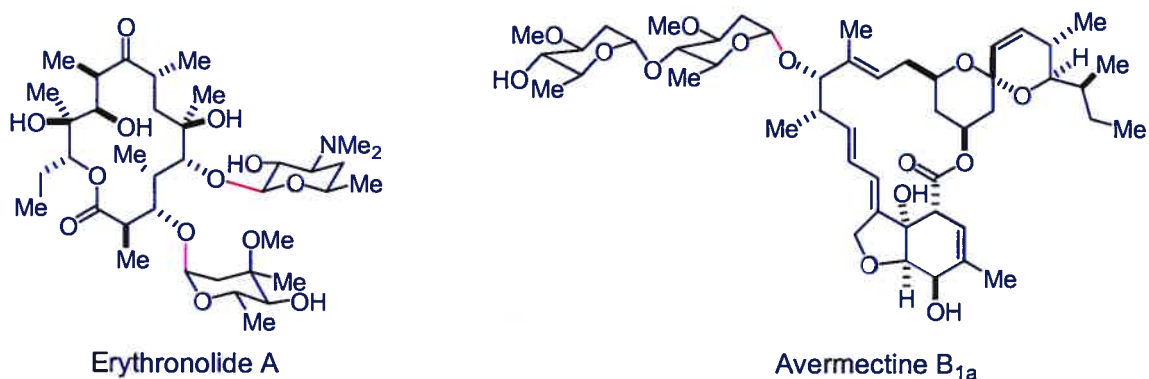


Figure 4 : application à la synthèse de macrolides antibiotiques.

Les résultats obtenus avec les thiopyridyles donneurs²² ont conduit au développement de nouveaux groupes partants qui seraient efficaces dans des réactions de *O*-glycosylation. Les deux prochaines sections vont en introduire deux. Il s'agit du 3-méthoxy-2-pyridyloxy (ou MOP) et du 2-thiopyridylcarbonate (ou TOPCAT), lesquels ont été développés par Hanessian et coll.. Ce sont ces groupes partants qui ont été utilisés lors des synthèses d'oligosaccharides bioactifs qui seront présentées aux chapitres II et III.

I.2 MOP donneurs

Le 3-méthoxy-2-pyridyloxy (ou MOP) s'est avéré être un excellent groupe partant dans les réactions de *O*-glycosylation. Les MOP donneurs sont synthétisés selon le schéma 5. Le sel d'argent du 3-méthoxy-2-pyridoxyde **2** réagit dans une réaction de type Koenigs-Knorr avec des bromo glycosyles donneurs peracétylés comme **3** pour donner des MOP donneurs du type de **4**. Ces derniers conduisent par déacétylation en présence d'une quantité catalytique de MeONa dans MeOH aux MOP donneurs non protégés correspondants (**5**)²⁸. Ce sont des solides amorphes qui peuvent être stockés au dessiccateur pour de longues périodes sans aucune trace de décomposition.

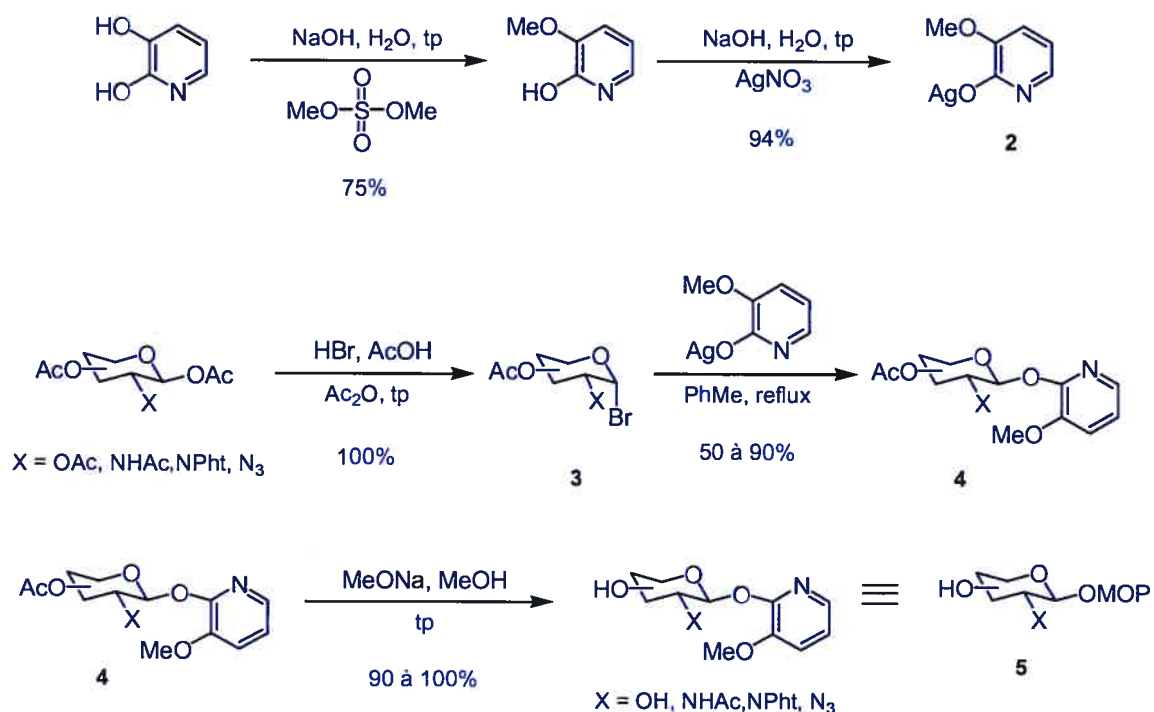


Schéma 5 : synthèse des MOP donneurs.

Une autre façon de synthétiser ces donneurs a été également étudiée. Le but étant d'éviter d'utiliser un sel de métal lourd dans la réaction de Koenigs-Knorr (**3** \rightarrow **4**), ce qui est un inconvénient dans des réactions à plus grosse échelle. Une solution possible a été envisagée en utilisant une méthode par transfert de phase²⁹ (schéma 6).

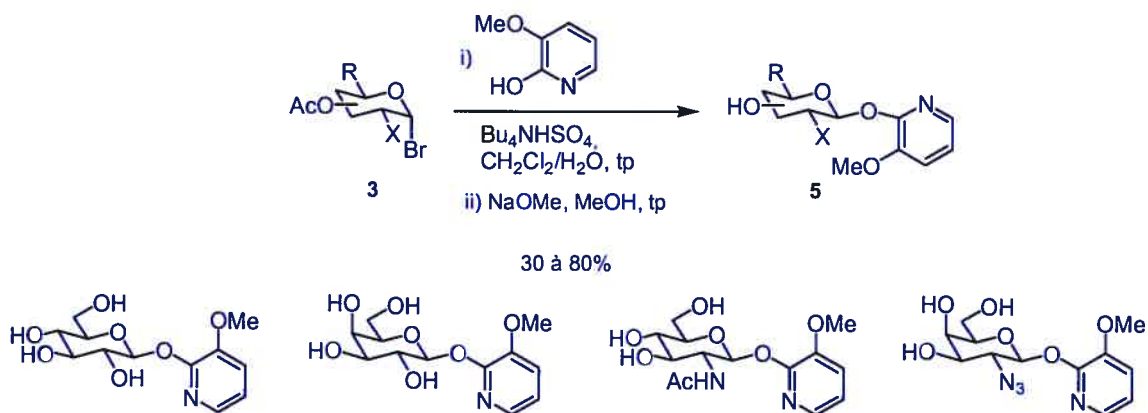


Schéma 6 : synthèse des MOP donneurs par transfert de phase.

Récemment, l'emploi des MOP donneurs non protégés a été le sujet d'une revue³⁰. En particulier, ces donneurs ont été employés avec succès dans des réactions de *O*-glycosylation avec divers accepteurs comme des acides carboxyliques, des phénols, des alcools primaires et secondaires, des acides phosphoriques, des phosphates et diphosphates.

En résumé, les MOP donneurs non protégés fournissent un accès rapide aux types de *O*-glycosides suivants (figure 5) :

- Glycosyles 1-carboxylates³¹ **6**.
- 1 *O*-Phényles glycosides³² **7**.
- *O*-Glycosides^{28, 30} **8** et **8'**.
- Glycosyles 1-phosphates³³ **9**.
- Glycosyles 1-uridine-5'-diphosphates³³ **10**.

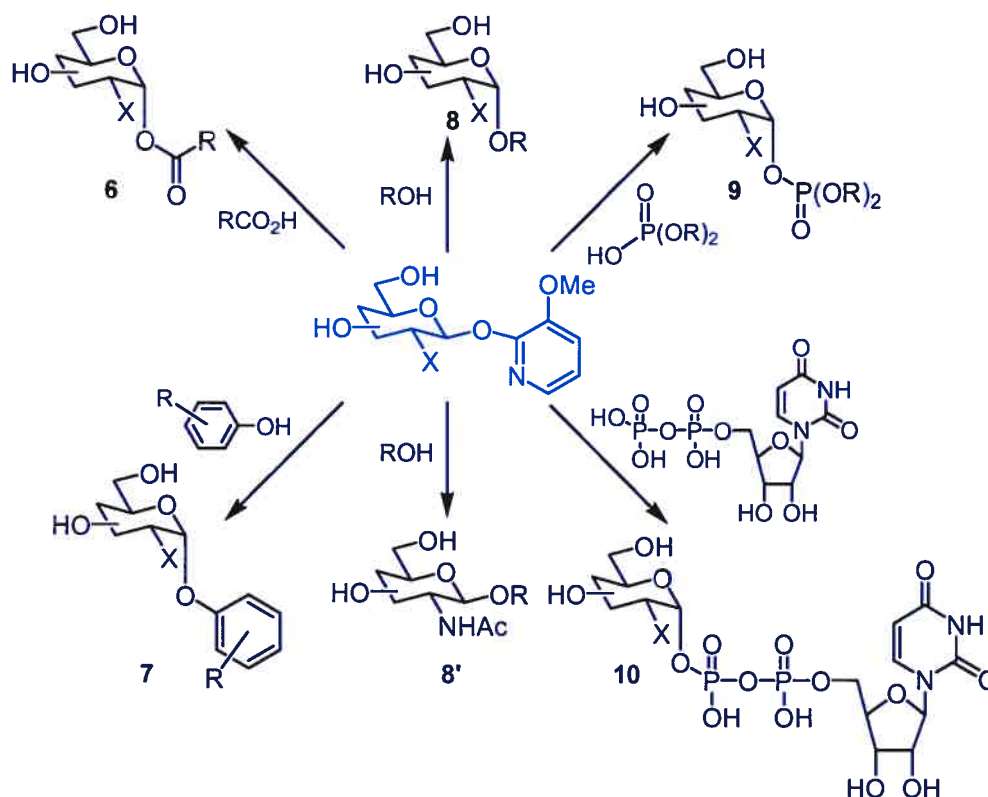


Figure 5 : utilisation des MOP donneurs non protégés.

Les MOP donneurs non protégés sont activés par une quantité catalytique de MeOTf qui génère *in situ* une quantité catalytique de TfOH. Le MOP donneur forme ensuite un ion oxocarbenium dont la paire d'ion est supposée intime. Cet intermédiaire réagit ensuite avec l'accepteur selon un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ pour former le 1,2-*cis* O-glycoside (schéma 7, voie A)³⁴.

Le schéma 7 rend aussi compte des mécanismes possibles proposés par Hanessian³⁵ pour expliquer la formation de 1,2-*trans* O-glycosides. La participation de l'hydroxyle libre en position 2 pour former un ion époxyde intermédiaire dont l'ouverture de cycle en position anomérique par l'accepteur conduit à la formation de l'isomère 1,2-*trans*. Un processus d'anomérisation conduit aussi, par un mécanisme analogue à la voie A, à la formation de l'isomère 1,2-*trans*.

Il est important de noter que la formation de l'isomère 1,2-*trans* peut aussi s'expliquer par la formation d'un ion oxocarbenium dont la paire d'ion serait moins intime (donc moins de caractère $\text{S}_{\text{N}}2$). Voir aussi la référence 34.

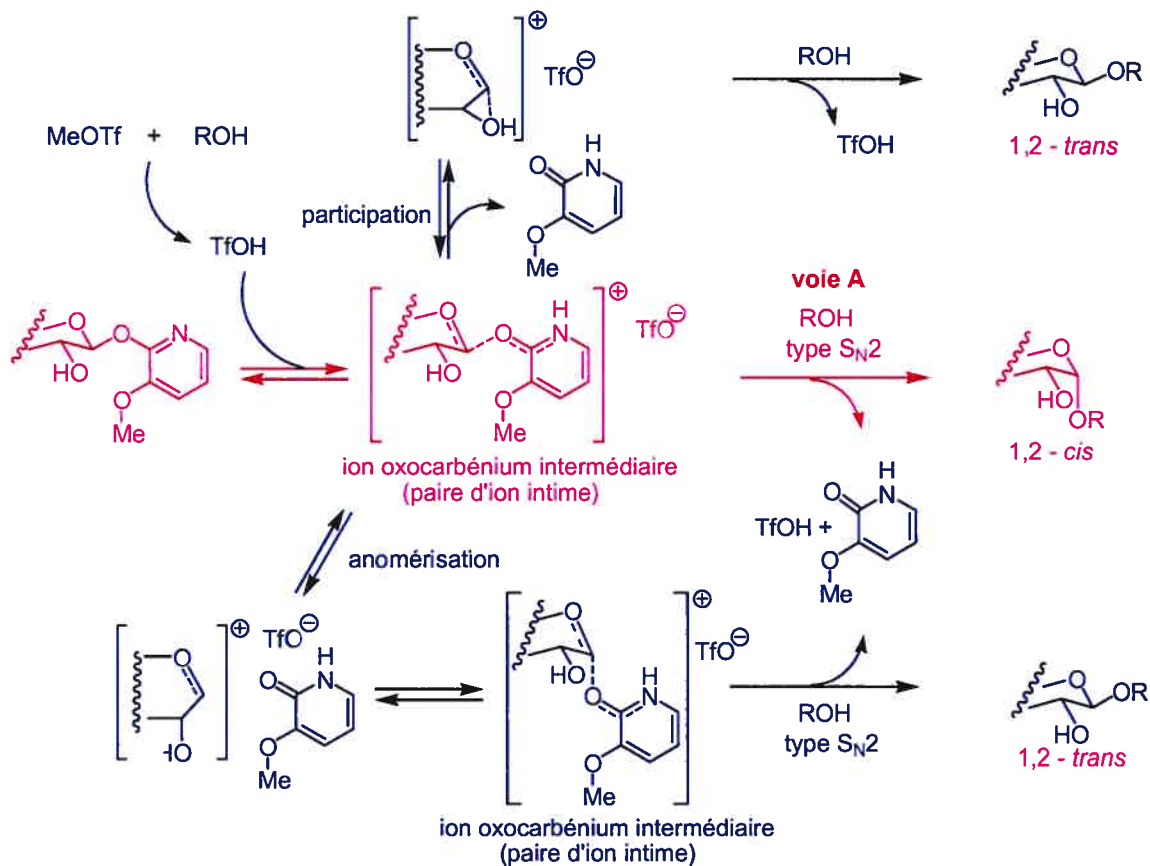


Schéma 7 : MOP donneurs non protégés: mécanismes possibles.

Le donneur **5** peut aussi être fonctionnalisé et servir de donneur protégé. Dans ce cas, en plus de MeOTf, il est possible d'utiliser d'autres activateurs comme TMSOTf, HBF₄·OEt₂³⁶, Yb(OTf)₃³⁷, Cu(OTf)₂. D'un point de vue mécanistique, il faut cette fois-ci envisager deux cas selon que le groupement X permet ou non l'assistance anchimérique (schémas 8 et 9) :

- Si le groupement X (typiquement un *O*-benzyle ou un azoture) ne participe pas au départ du nucléofuge MOP, on aura formation de l'isomère 1,2-*cis* *O*-glycoside de façon majoritaire par l'intermédiaire d'un ion oxocarbénium (schéma 8)³⁴. On retrouve dans ce cas le mécanisme proposé pour les donneurs non protégés (schéma 7).

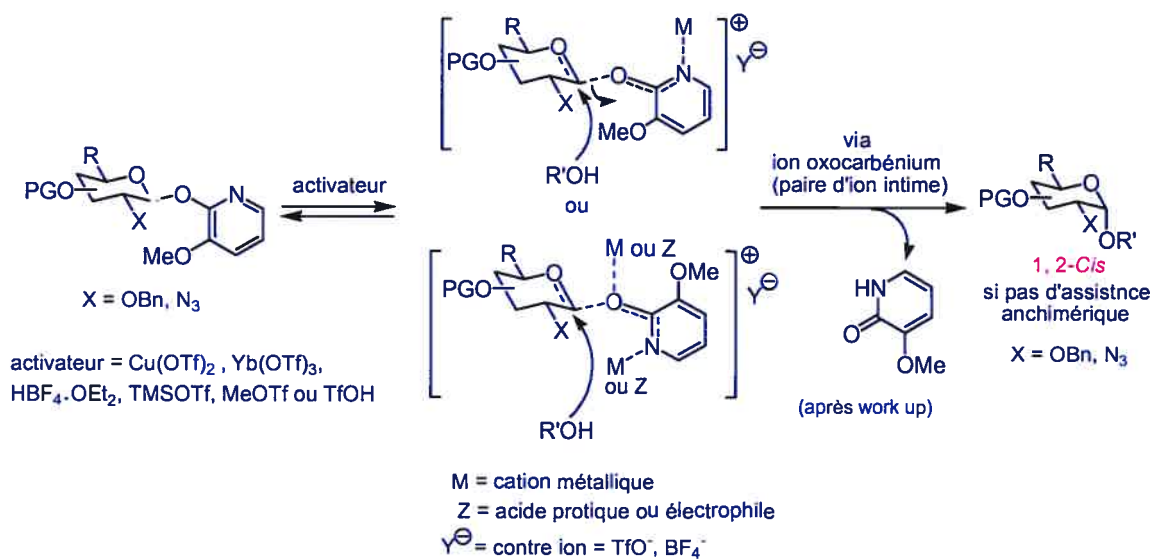


Schéma 8 : MOP donneurs protégés; mécanisme avec ion oxocarbénium.

- Si le groupement X assiste le départ du MOP, on aura formation de l'isomère 1,2-*trans* *O*-glycoside de façon majoritaire (voire exclusive) par l'intermédiaire d'un ion dioxolénium (schéma 9)³⁴.

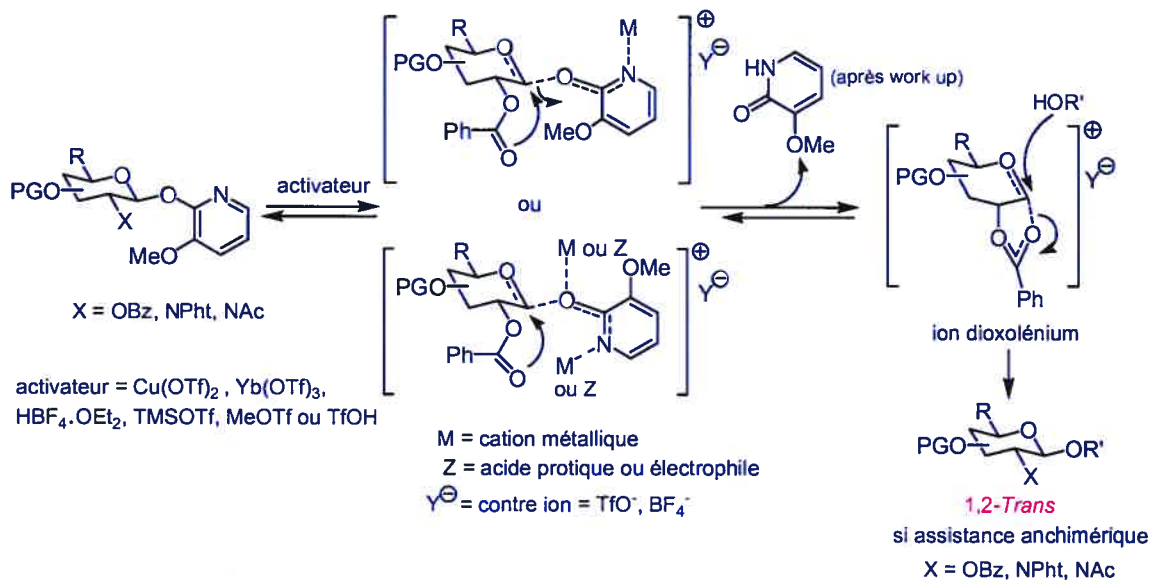


Schéma 9 : MOP donneurs protégés; mécanisme avec ion dioxolénium.

Nous verrons au chapitre II de la partie 1, une application des MOP donneurs protégés.

I.3 TOPCAT donneurs

Les 2-thiopyridylcarbonates donneurs (TOPCAT donneurs)³⁸ sont des donneurs hétérocycliques fonctionnant, à l'instar du MOP, sur le principe d'activation à distance. Ces donneurs sont préparés par réaction de la forme hémiacétal de l'hydrate de carbone **12** avec le bis (2-thiopyridyl)carbonate³⁹ **11** en présence de triéthylamine (schéma 10); les rendements de ces réactions sont en général excellents. Le bis (2-thiopyridyl)carbonate **11** est quant à lui synthétisé à partir de triphosgène et de 2-pyridinethiol en présence de triéthylamine (schéma 10).

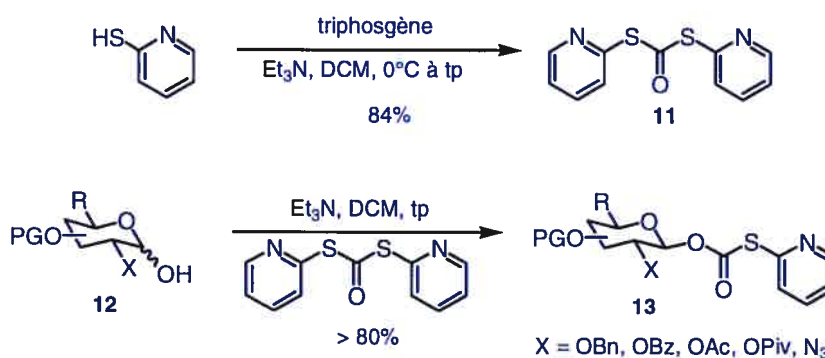


Schéma 10 : synthèse des TOPCAT donneurs.

Il est important de noter ici que partant d'un mélange α/β de l'hémiacétal, le β -TOPCAT donneur **13** est toujours obtenu comme produit de réaction, et ce indépendamment du groupement X. À la lumière des travaux de Eliel et Biroš⁴⁰ sur les vitesses d'acétylation de cyclohexanols substitués, nous pouvons supposer que l'étape cinétiquement déterminante dans cette réaction correspond à l'attaque nucléophile de l'alcool sur le carbonyle de **11** (ou de **11** activé par la triéthylamine). Il faut alors considérer deux chemins réactionnels possibles (figure 6):

- passage par l'intermédiaire tétraédrique A.
- passage par l'intermédiaire tétraédrique B.

Dans un cas (figure 6, intermédiaire A) on a formation de l'intermédiaire tétraédrique en position équatoriale du pyranose, ce qui est plus favorable d'un point de vue énergétique

que s'il se formait en position axiale (figure 6, intermédiaire B). Ainsi, d'après le postulat de Hammond⁴¹ on peut conclure que l'état de transition **ET-A** conduisant à l'intermédiaire **A** sera plus bas en énergie que **ET-B** conduisant à l'intermédiaire **B**.

De plus, Il est légitime de supposer que les hémiacétals de départ α -12 et β -12 sont d'énergie voisine. En effet, α -12 bénéficie à la fois d'un effet anomère *endo*⁴² et d'un *exo*⁴³ alors que β -12 bénéficie quant à lui d'un effet anomère *exo* et/ou d'un lien hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène de l'hydroxyle en position 1 et le doublet libre axial de l'oxygène du pyranose⁴⁴.

Nous pouvons donc conclure que l'énergie libre d'activation ΔG_A^\ddagger est inférieure à ΔG_B^\ddagger d'où la formation prédominante de **13**. La figure 7 représente un diagramme énergétique qualitatif qui rend compte du phénomène.

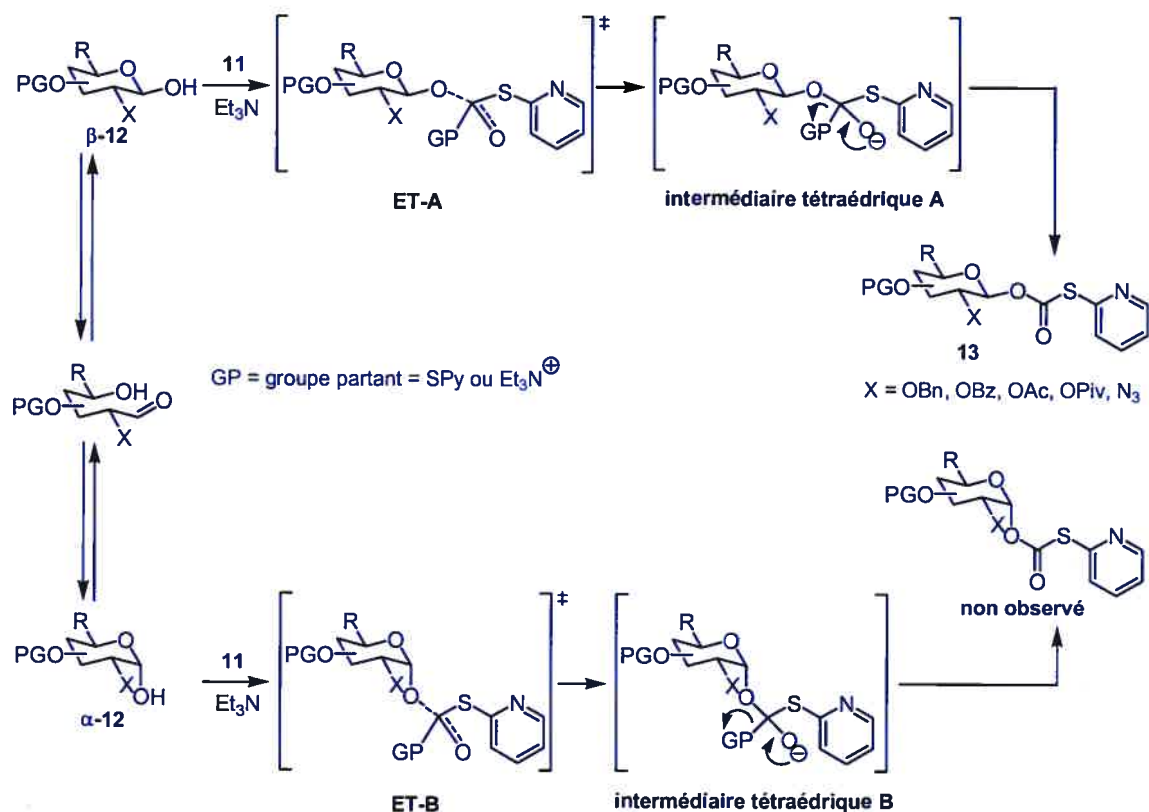


Figure 6 : formation sélective d'un β -TOPCAT donneur : mécanisme.

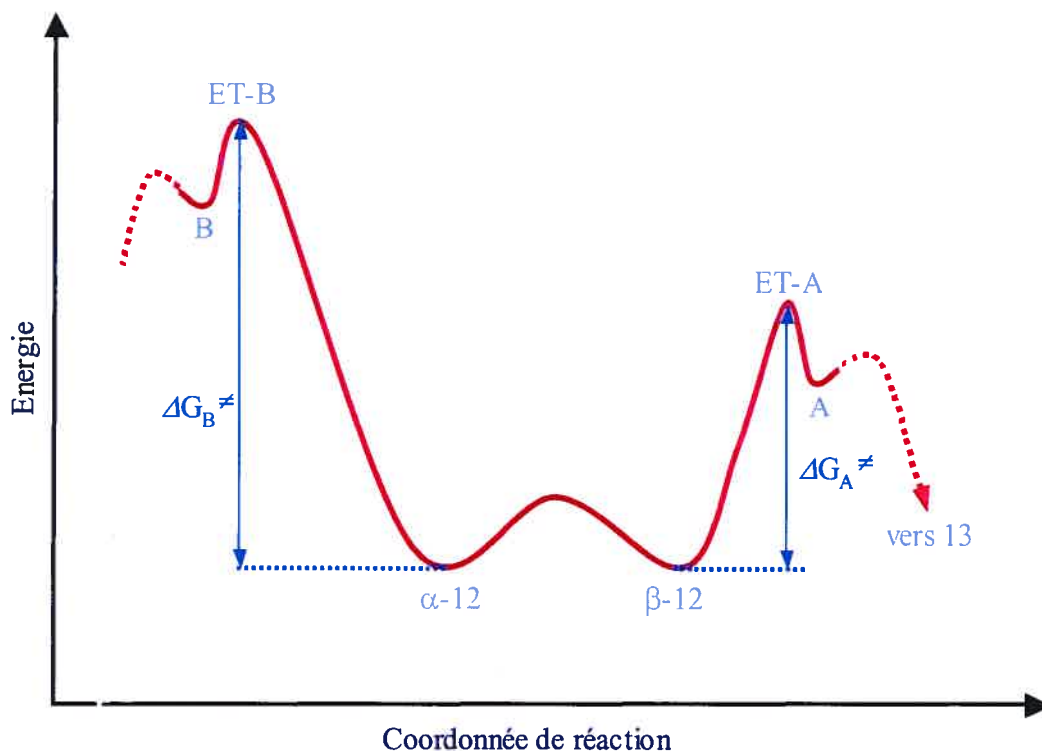


Figure 7 : diagramme énergétique qualitatif.

Les β -TOPCAT donneurs ainsi formés réagissent par un mécanisme analogue à celui des MOP donneurs protégés. Le principal activateur utilisé dans ces réactions de glycosylation est le triflate d'argent (I). Cette fois encore, il faut considérer deux chemins réactionnels selon la nature du groupement X :

- passage par un ion oxocarbenium (dont la paire d'ion est intime) si X (OBn, N₃ par exemple) n'assiste pas le départ du nucléofuge (schéma 11)³⁴.

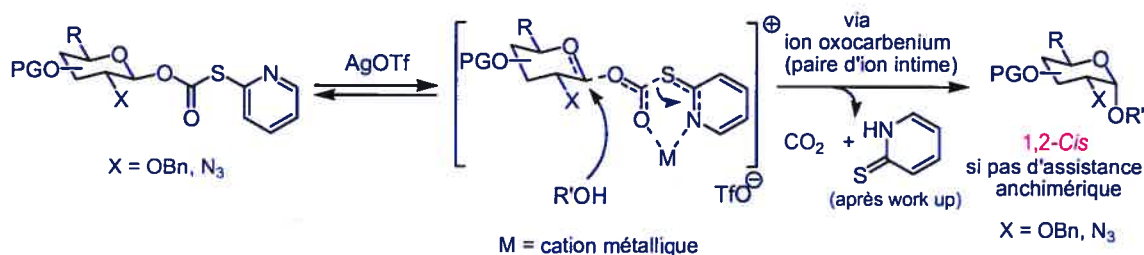


Schéma 11 : TOPCAT donneurs; mécanisme avec ion oxocarbenium.

- passage par un ion dioxolénium si X (typiquement OBz, OPiv) est capable d'assistance anchimérique (schéma 12)³⁴.

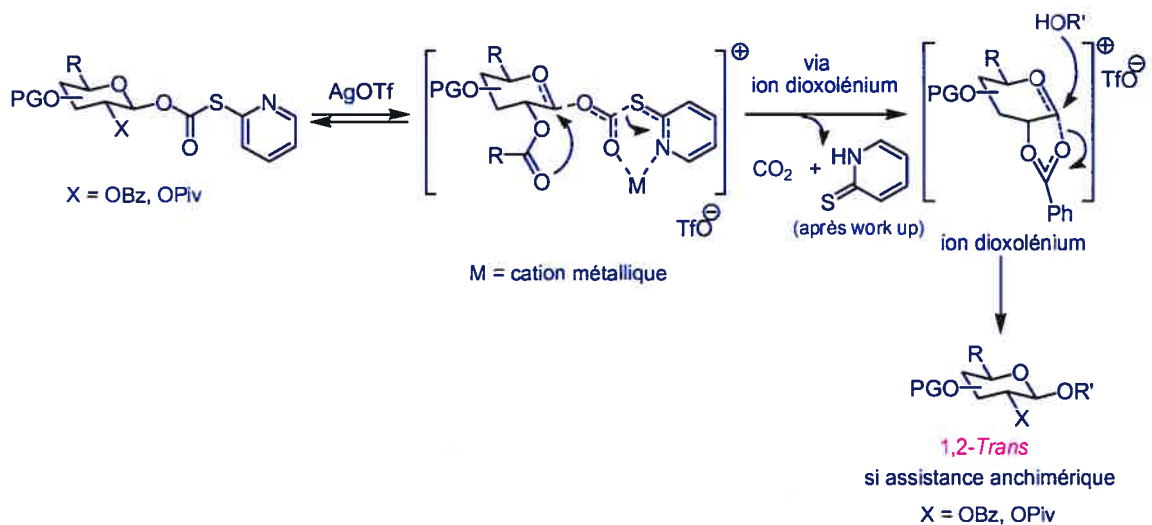


Schéma 12 : TOPCAT donneurs; mécanisme avec ion dioxolénium.

À la différence des MOP donneurs, les TOPCAT donneurs ont été appliqués essentiellement à la synthèse de *O*-glycosides protégés⁴⁵. Au chapitre III, nous verrons une application de ces derniers dans la synthèse d'un oligosaccharide fonctionnalisé.

Chapitre II : Synthèse d'épitopes Gal α (1 \rightarrow 3)Gal

II.1 Objectifs de recherche

Ce chapitre présente le premier projet, réalisé en collaboration avec la compagnie pharmaceutique Novartis, sur lequel j'ai travaillé durant mes études de doctorat. Il s'agit de la synthèse des molécules **14** et **15** (figure 8). Ce sont des molécules de type "antigène du groupe B" et "antigène linéaire B de type 2" respectivement. On retrouve ces antigènes à la surface des tissus de cœur de porc. L'unité Gal α (1 \rightarrow 3)Gal (épitope α Gal) de ces molécules (représentée en rouge sur la figure 8), joue un rôle crucial dans le phénomène de rejet hyper aigu intervenant lors de la xénotransplantation (transplantation d'un organe entre espèces différentes; voir II.2) d'un cœur de porc à un primate (ultimement un être humain).

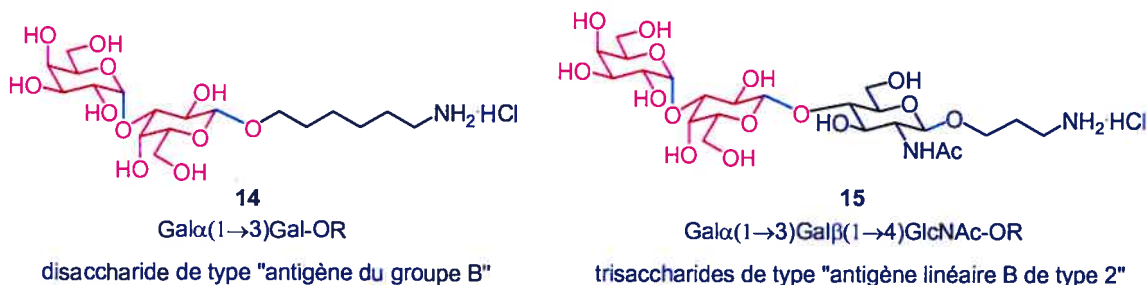


Figure 8 : molécules cibles.

Il existe dans la littérature des synthèses de ce type de molécules (voir II.3). Cependant, la compagnie Novartis nous avait confié la charge de développer une nouvelle voie de synthèse. Ces oligosaccharides ont donc été synthétisés en utilisant les MOP donneurs protégés pour les réactions de glycosylation conduisant à la formation des liens carbone-oxygène représentés en bleu sur la figure 8 (voir II.4).

II.2 Intérêt biologique

Les épitopes αGal^{46} jouent un rôle à la fois immense et redoutable dans le phénomène de rejet hyper aigu intervenant lors de la *xénotransplantation* (transplantation d'un organe entre espèces différentes) d'un cœur de porc à un être humain. Après avoir présenté le procédé de xénotransplantation et ses tenants et aboutissants sur le plan aussi bien éthique que scientifique, nous nous intéresserons à la xénotransplantation d'un cœur de porc à l'humain. En particulier, nous présenterons les différentes solutions possibles au phénomène de rejet hyper aigu, obstacle scientifique majeur au développement de cette technologie.

II.2.1 Transplantation et xénotransplantation

La transplantation d'un organe entre individus d'une même espèce (ou encore appelée *allogreffe*, figure 9) représente une avancée scientifique considérable au même titre sûrement que le premier pas sur la lune. En effet, le XX^{ème} siècle a vu le développement de techniques qui permettent désormais de transplanter de façon quasi routinière n'importe quel organe, à l'exception du cerveau, d'un être humain à un autre. On notera pour mémoire les travaux pionniers de l'équipe du professeur Jean Hamburger qui fût la première en 1952 à oser la transplantation d'un rein humain (à laquelle le patient survivra 21 jours) et les travaux de l'équipe du professeur Christiaan Barnard, qui en 1967 réalisa la première greffe de cœur (à laquelle le patient survivra 18 jours). Le 13 janvier 2000, à l'hôpital Edouard-Herriot (Lyon, France), l'équipe du professeur Dubernard a même pu réaliser avec succès une double greffe bi-latérale, mains et avant-bras sur un homme (à l'aide d'un traitement immunosuppresseur adéquat, aucun signe de rejet ne s'est manifesté à ce jour).

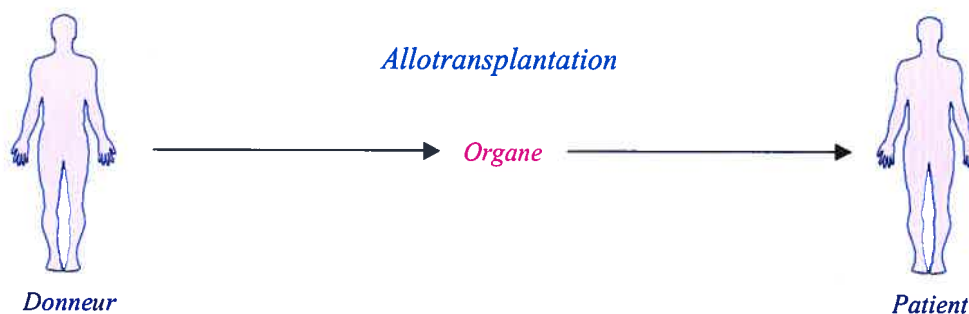


Figure 9 : allogreffe.

Cependant, en ce début de XXI^{ème} siècle, la transplantation n'est pas en mesure à elle seule de satisfaire au nombre croissant de demandes de greffes. En effet, il y a un besoin grandissant, mais un manque de donneurs.

Par exemple, en l'an 2000, 6 100 patients sont morts aux États-Unis, car il n'y avait pas d'organe disponible à temps. Le tableau 2 résume bien la tendance actuelle⁴⁷. Ainsi, si le nombre de patients en attente d'une transplantation a plus que triplé de 1990 à 1999 avec une croissance annuelle de l'ordre de 14%, le nombre de transplantations réalisées n'a cru quant à lui que de 4% par an.

	1990	1999	1990-1999
Patients en attente d'une transplantation	21,914	72,110	↑ ~ 14% par an
Transplantations réalisées	15,009	21,175	↑ ~ 4% par an

d'après United Network for Organ Sharing. 2000. Annual Report. Richmond, Virginia.

Tableau 2 : évolution de la situation en matière de transplantation aux États-Unis

À cause de l'inadéquation grandissante entre le nombre de patients et le nombre de donneurs dans les pays industrialisés, il est urgent de trouver des solutions complémentaires à la transplantation pour tenter de combler ce manque. Deux solutions ont été envisagées à ce jour, à savoir :

- *implantation d'un organe artificiel* ; cette technologie n'est cependant pas générale et est étudiée surtout dans le cas du cœur; cependant même dans ce cas, cette technologie a l'énorme désavantage de créer des caillots sanguins, source de graves accidents cérébraux.
- *xénotransplantation* ; qui consiste, nous le rappelons, à transplanter un organe provenant d'une certaine espèce à une autre espèce. Par exemple, dans le cas qui nous intéresse, il s'agit de transplanter un cœur de porc à un être humain (figure 10).

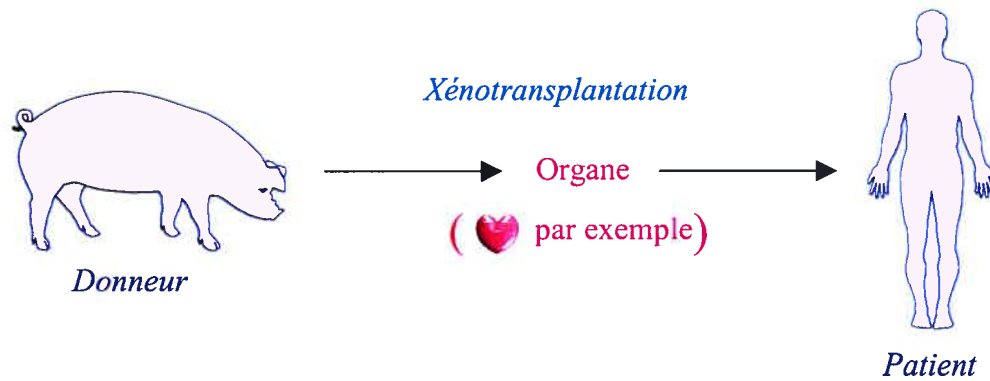


Figure 10 : exemple de xénotransplantation.

Les premiers essais de xénotransplantations d'organes sur l'homme furent tentés au XX^{ème} siècle, mais sans succès⁴⁸. Il y eu notamment, en 1964, les études de l'équipe du professeur Reemtsma qui transplanta des reins de chimpanzés sur des sujets humains, l'espérance de vie du patient après la greffe variant de 11 jours à 9 mois⁴⁹. La même année la première xénotransplantation d'un cœur de chimpanzé à un humain fut rapportée par l'équipe du professeur Hardy, mais là encore avec un succès mitigé.

Il est important de noter que la majeure partie des études réalisées impliquait la xénotransplantation d'un organe de primate non humain (comme le chimpanzé) à un patient humain. Quelques rares essais impliquant des organes de mammifères non primates furent tentés, mais toujours sans succès. La survie du patient se mesurait cette fois-ci en heures plutôt qu'en jours (ou mois) comme le résume le tableau 3⁵⁰.

Organe transplanté	Type de donneur	Receveur	nombre d'interventions réalisées	survie après la greffe (en jours)
cœur	primate	Homme	5	1 à 20
	non primate	Homme	4	< 1
rein	primate	Homme	30	1 à 270
	non primate	Homme	3	3 à 9 jours
foie	primate	Homme	11	1 à 70
	non primate	Homme	1	< 2

Tableau 3 : tentatives de xénotransplantations sur des patients humains.

Par la suite, nous nous intéresserons seulement à la xénotransplantation. Le paragraphe suivant va présenter rapidement le problème éthique relatif à une telle technologie.

II.2.2 Problème éthique

Il est clair que la xénotransplantation est une technologie qui est sensible voire dangereuse, aux yeux de l'opinion publique (à tort ou à raison d'ailleurs, ce débat étant bien au-delà du cadre de cette thèse). Les études en matière de xénotransplantation sont de nos jours rigoureusement contrôlées par des organismes d'états comme la FDA, Santé Canada ou le ministère de la santé en France.

Le Vatican approuve le recours à la xénotransplantation si cela est nécessaire pour sauver des vies humaines⁵¹. Pour des raisons éthiques (mais aussi épidémiologiques, voir II.2.3) la FDA décourage quant à elle toute étude qui utiliserait des primates comme donneurs⁵². Les études actuelles sont donc axées sur l'utilisation d'organes de mammifères non primates comme le porc⁵³. Cependant, dans ce cas aussi il faut prendre garde à ce que les scientifiques n'apparaissent ou ne se transforment pas en Circé du XXI^{ème} siècle vouant ainsi l'humanité au même sort tragique que celui de l'équipage d'Ulysse dans *l'Odyssée* d'Homère. La gravure du XVII^{ème} siècle d'Antonio Tempesta représente bien cette menace potentielle.



Circe changes Odysseus' crew into pigs, A. Tempesta, Fine Arts Museums of San Francisco.

II.2.3 Problèmes scientifiques; phénomène de rejet aigu dans le cas de la xénotransplantation d'un cœur de porc à un humain

À la dimension éthique précédente s'ajoutent les problèmes scientifiques à surmonter pour mettre en œuvre avec succès le procédé de xénotransplantation. Les deux principales barrières sont d'ordre:

- **épidémiologique.** Il faut en effet éviter que des maladies ou des rétrovirus bénins chez une espèce ne franchissent la barrière des espèces et deviennent redoutables voire mortels chez l'homme. Un exemple dramatique de ce type de virus est celui du sida, dont on connaît hélas les conséquences. C'est à cause de cette barrière aussi (en plus de la dimension éthique) que l'emploi de primates n'est pas encouragé par la FDA⁵².

Dans le cas du porc, il semblerait que le risque, certes non nul, de transfert de rétrovirus endogènes porcins à l'homme ne soit pas aussi dangereux que dans le cas de donneurs primates⁵⁴.

- **immunologique⁵⁵.** Il faut aussi éviter les problèmes de rejet à différents stades de la transplantation. Il y a en effet différents rejets possibles⁵⁰ à savoir, le rejet hyper aigu, le rejet vasculaire aigu, le rejet chronique et le rejet cellulaire. Le premier à éviter est le rejet quasi immédiat de la greffe connu sous le nom de *rejet hyper aigu*.

Le phénomène de rejet hyper aigu est déclenché par la reconnaissance d'un type d'antigènes localisé à la surface du cœur de porc avec un type d'anticorps particulier du patient.

Les antigènes en question portent l'unité Gal α (1→3)Gal (épitope α Gal)⁴⁶ (figure 11), laquelle est reconnue par les anticorps anti- α -Gal, dits xéno réactifs du patient^{46, 56} (qui constituent environ 1% des anticorps IgG, IgM et IgA circulant chez l'humain⁵⁷); cette reconnaissance antigènes/anticorps donne l'ordre au système immunitaire du patient de rejeter le greffon étranger à l'organisme.

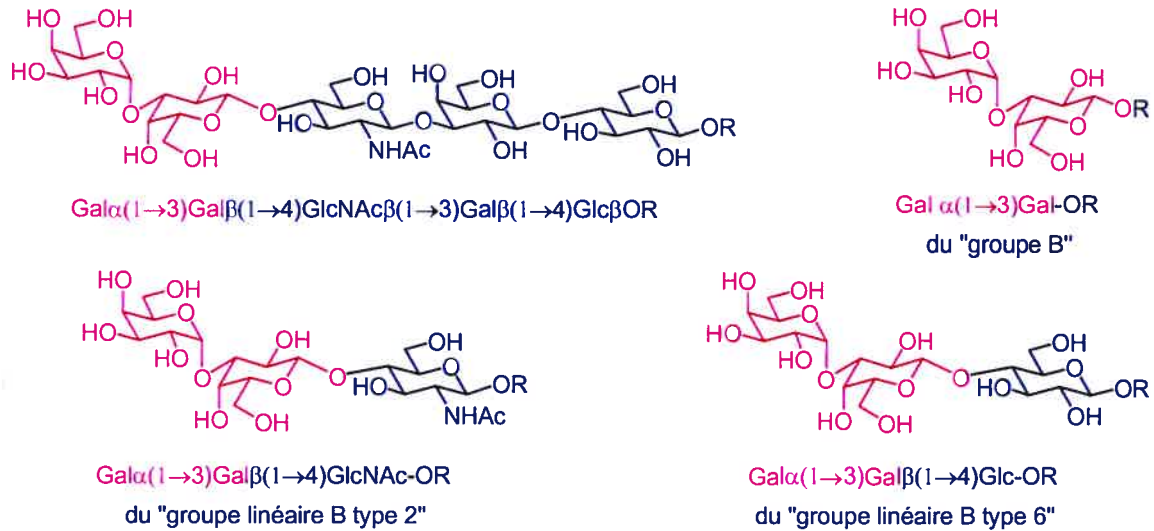


Figure 11 : épitopes Gal α Gal des divers groupes d'antigènes retrouvés sur les cœurs de porc.

En effet, la reconnaissance antigènes/anticorps est suivie par l'activation du complément du patient⁵⁸, ce qui conduit à la formation de complexes C5b67⁵⁹ (du complément) au niveau des cellules endothéliales. Ces complexes induisent à la fois le départ des protéoglycanes héparanes sulfates⁶⁰ de la surface des cellules endothéliales et la formation d'espaces intracellulaires au niveau de ces dernières. L'environnement devient ainsi extrêmement procoagulant avec notamment les espaces intracellulaires qui se remplissent de plaquettes. Ces plaquettes qui sont liées à la matrice subendothéliale de l'organe permettent ensuite la déposition de protéases de coagulation du sang. Ceci conduit ultimement à la déposition de fibrine et à des thromboses (figure 12). Si rien n'est fait pour empêcher ce processus de reconnaissance, le rejet est si violent et rapide qu'il intervient pendant l'intervention chirurgicale.

Après la reconnaissance antigènes/anticorps, il y a un autre facteur qui entre en compte dans le phénomène de rejet hyper aigu, à savoir la compatibilité des protéines de régulation du système du complément du donneur avec celui du receveur⁶¹.

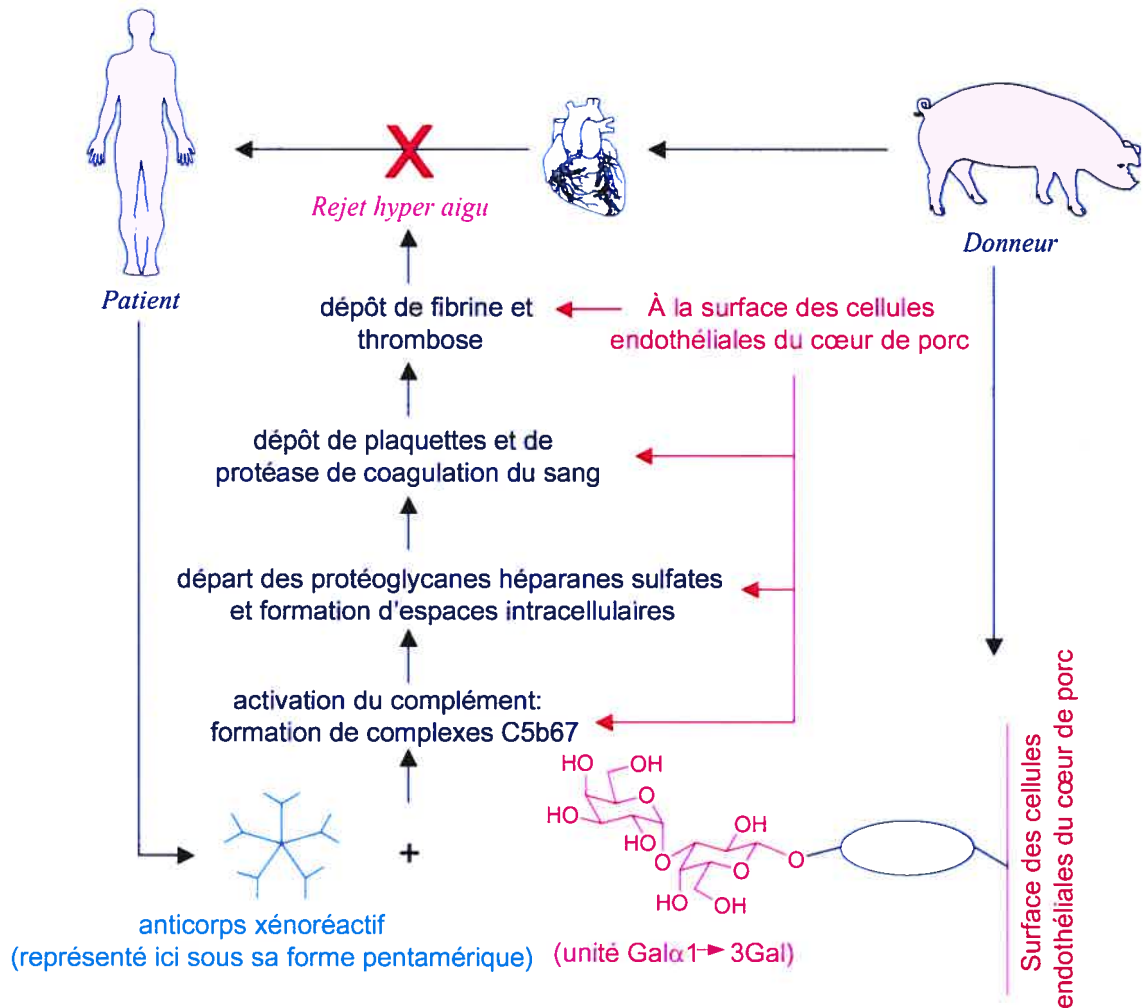


Figure 12 : rejet hyper aigu initié par reconnaissance antigènes/anticorps.

Cependant, le premier obstacle à surmonter est bel et bien la reconnaissance des unités Gal α (1 \rightarrow 3)Gal des antigènes situés à la surface des tissus du cœur de porc par les anticorps xéno réactifs du patient⁴⁶. Les trois résultats suivants corroborent cette affirmation :

- les organes ayant subi un rejet hyper aigu contiennent de l'immunoglobuline liée à leur surface vasculaire⁶².

- lors de la xénotransplantation d'un organe de porc à un nouveau né primate (qui n'a pas encore d'anticorps xéno réactifs, mais un système du complément opérationnel), aucun rejet hyper aigu n'est observé⁶³.
- la diminution de la quantité d'anticorps xéno réactifs chez un sujet dont le système complémentaire est intact permet de retarder le rejet hyper aigu^{64, 65}.

La dernière observation offre une piste intéressante pour tenter de surmonter le rejet hyper aigu. À cet égard, le paragraphe suivant va présenter des solutions possibles qui sont envisagées à l'heure actuelle.

II.2.4 Rejet hyper aigu : solutions envisageables

Afin d'empêcher ou de diminuer le risque de rejet hyper aigu lors d'une xénotransplantation, il convient d'empêcher l'interaction épitopes α Gal/anticorps xéno réactifs de se produire. A ce jour, quatre solutions possibles ont été envisagées, à savoir⁶⁶ :

- élever des porcs génétiquement modifiés qui n'expriment pas le gène qui encode la $\alpha(1 \rightarrow 3)$ galactosyltransférase [ce qui rendrait impossible toute synthèse d'unité Gal $\alpha(1 \rightarrow 3)$ Gal]⁶⁷.
- élever des porcs génétiquement modifiés qui surexpriment le gène qui encode une fucosyltransférase (qui entre en compétition avec la $\alpha(1 \rightarrow 3)$ Galactosyltransférase pour le substrat *N*-acétyllactosamine)
- élever des porcs génétiquement modifiés qui expriment des protéines de régulation humaines (pour empêcher notamment l'activation du complément).
- diminuer la concentration en anticorps xénoréactifs du patient^{64, 68}:
 - ⇒ par *thérapie intraveineuse*.
 - ⇒ par *immunoabsorption*.

Les trois premières solutions qui font intervenir des modifications génétiques chez le porc rencontrent un écho favorable^{69,70}, mais aussi nuancé⁷¹. En effet, la

modification génétique d'êtres vivants peut apparaître aux yeux de l'opinion publique comme dangereuse (à tort ou à raison une fois encore). De plus, d'un point de vue épidémiologique, la modification génétique des porcs pourrait amener aussi des mutations malheureuses et conduire par exemple à la génération de virus porcins plus résistants à la lyse comme l'a souligné le microbiologiste Weiss⁷¹. Bref, ceci pourrait s'apparenter à l'ouverture d'une véritable boîte de Pandore.

La dernière solution consistant à diminuer la concentration en anticorps xéno réactifs du patient avant et après l'intervention chirurgicale, couplée à un traitement adéquat en médicaments immunosuppresseurs, apparaît de ce point de vue plus sûre.

Pour ce faire, il suffit en théorie de simplement leurrer les anticorps xéno réactifs du patient en les faisant interagir avec de *faux antigènes* c'est à dire des molécules qui présentent le motifs Gal α (1 \rightarrow 3)Gal. De cette manière ils ne pourront plus interagir le moment venu avec les vrais antigènes situés sur les tissus de cœur de porc. Pratiquement, un tel objectif peut être atteint soit par thérapie intraveineuse, soit par dialyse du sang du patient au travers de colonnes immunoadsorbantes contenant des molécules à la terminaison Gal α (1 \rightarrow 3)Gal liées au support solide (figure 13).

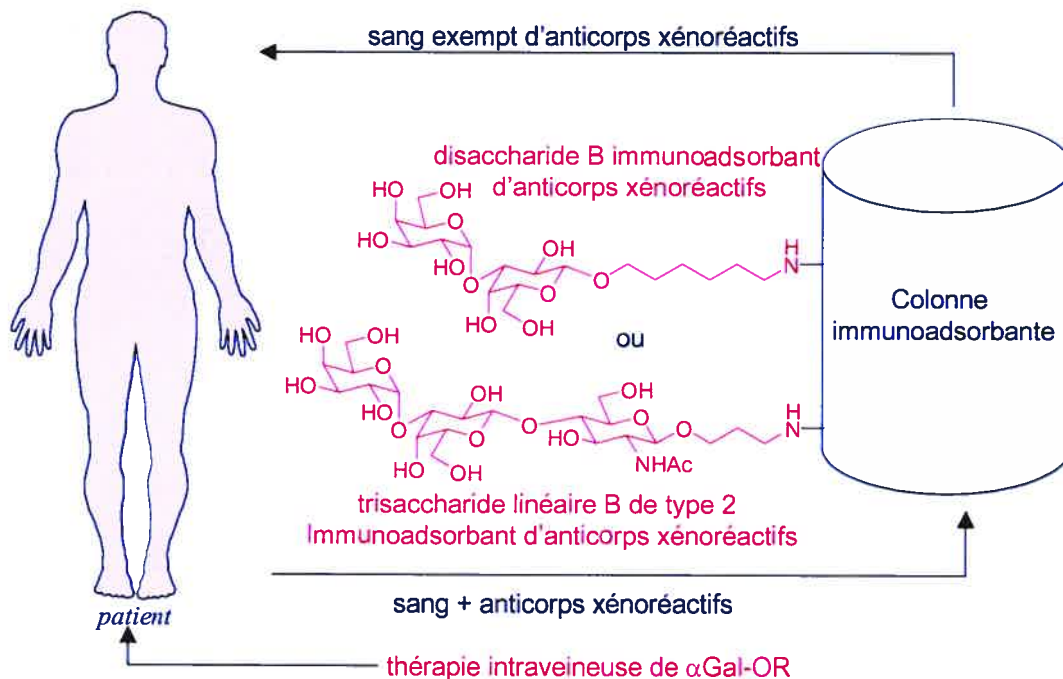


Figure 13 : thérapie intraveineuse et colonnes immunoadsorbantes.

Dans les deux cas, il est nécessaire d'avoir en quantité suffisante des disaccharides B et linéaires B de type 2 en vue d'éventuels essais cliniques. D'où la nécessité de trouver de nouvelles voies de synthèses pour ce type de molécules et l'utilité du chimiste dans cette entreprise. Le prochain paragraphe résume les différentes méthodes chimiques et enzymatiques employées à cette fin.

II.3 Synthèses précédentes

Il existe dans la littérature différentes approches qui ont été utilisées pour la synthèse des motifs Gal α (1 \rightarrow 3)Gal des disaccharides B et trisaccharides linéaires B de type 2. Comme les étapes clés sont, dans ce type de molécules, la formation des liens glycosidiques, nous mettrons l'emphase sur ces dernières. Nous nous limiterons aux méthodes les plus représentatives. Nous verrons d'abord les méthodes enzymatiques puis les méthodes chimiques.

II.3.1 Méthodes enzymatiques

Dans la synthèse du composé Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNTEoc β -SEt **21**, Nilsson⁷² a utilisé une β -D-Galactosidase extraite de *Bullera singularis* pour la formation de **19** avec un rendement de 20% à partir du D-GlcNTEoc β -SEt **17** et de lactose **18** (schéma 13).

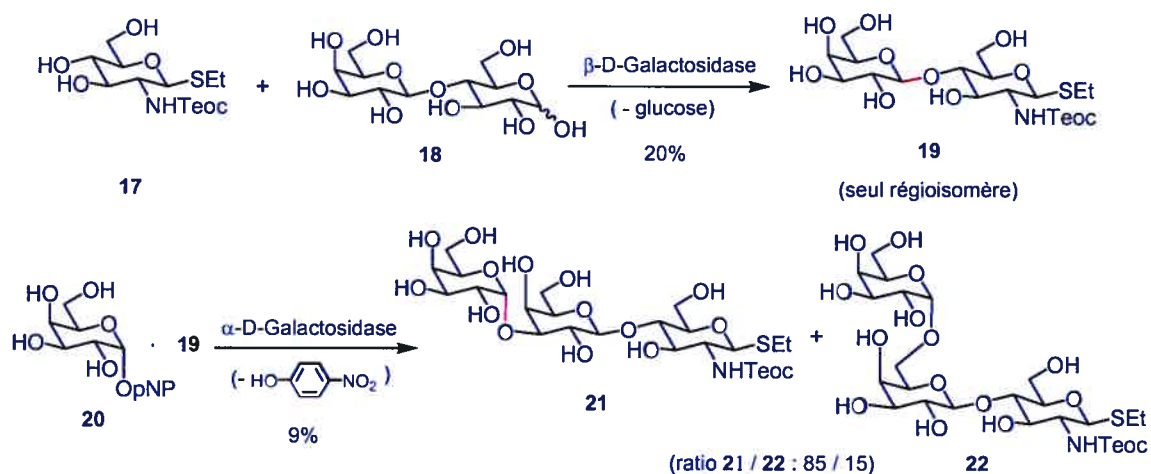


Schéma 13 : approche enzymatique de Nilsson.

La formation du lien Gal α (1 \rightarrow 3)Gal de **21** a été effectuée avec un rendement de 9% (basé sur le nombre de moles d'accepteur ajouté) à l'aide d'une α -D-Galactosidase extraite de *grains de café verts* et de para-nitrophénol *O*- α -D-galactopyranoside **20** en guise de donneur (schéma 13). Malgré les rendements faibles, cette procédure en deux étapes présente des régiosélectivités intéressantes.

La méthode de Nilsson utilisant une α -D-Galactosidase extraite de *grains de café verts* a également été employée par l'équipe d'Ajisaka dans ses synthèses de motifs Gal α (1 \rightarrow 3)Gal et Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β NAc⁷³.

Crout et coll.⁷⁴ ont utilisé une séquence similaire de deux étapes enzymatiques pour synthétiser le trisaccharide Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β NAcSEt **26**. Le donneur **24** réagit avec l'accepteur **23** en présence d'une β -D-Galactosidase extraite de *Bacillus circulans* pour donner le disaccharide **25** avec un rendement de 50%. Le donneur **20** réagit ensuite avec **25** en présence d'une α -D-Galactosidase II extraite de *Aspergillus oryzae* pour donner un mélange des trisaccharides **26** et **27** avec un rendement de 32%. Même si les rendements sont meilleurs que dans le cas de Nilsson, la mauvaise régiosélectivité observée rend cette méthode moins attrayante.

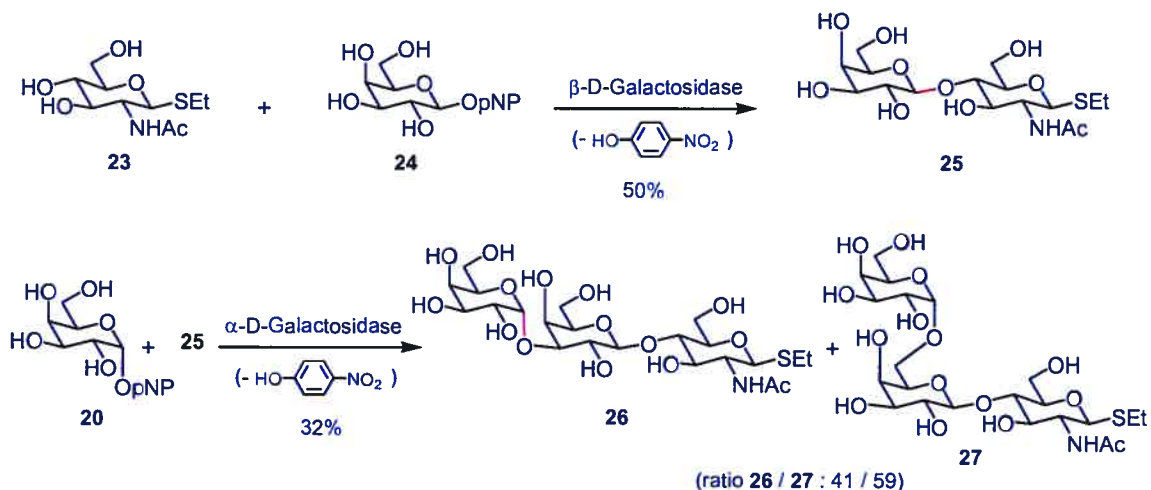


Schéma 14 : approche enzymatique de Crout.

Le groupe de Crout a récemment apporté une solution à ce problème de régiosélectivité en utilisant une nouvelle α -D-Galactosidase extraite de *Penicillium multicolor*⁷⁵ (tableau 4). En effet, cette enzyme est très sélective pour la formation du lien Gal α (1 \rightarrow 3)Gal.

Cependant, les rendements sont généralement faibles; ceci est dû à un problème de conversion du donneur, car le para-nitrophénol produit lors de la réaction inhibe l'enzyme. Les rendements peuvent toutefois être améliorés en travaillant à plus haute dilution.

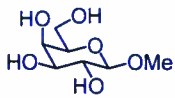
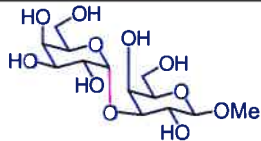
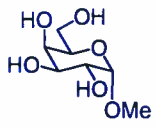
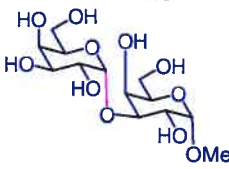
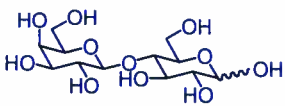
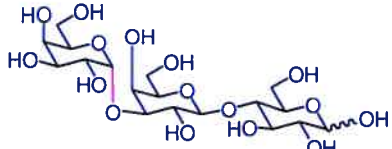
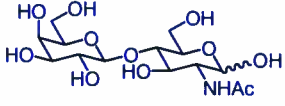
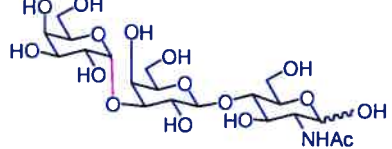
donneur	accepteur	rendement	produit
20		43%	
20		46%	
20		25%	
20		48%	

Tableau 4 : formation du lien Gal α (1 \rightarrow 3)Gal avec une α -D-Galactosidase.

Le groupe de Wang a quant à lui utilisé la combinaison d'une α (1 \rightarrow 3)-galactosyltransférase et d'une UDP-galactose-4-épimérase pour synthétiser des trisaccharides ayant le motif Gal α (1 \rightarrow 3)Gal (schéma 15)⁷⁶. Cette méthode a l'avantage d'être en un "seul pot" et permet d'obtenir à la fois d'excellentes régiosélectivités et de bons rendements. De plus, elle semble être compatible avec divers groupements fonctionnels utiles dans la chimie des hydrates de carbone (tableau 5).

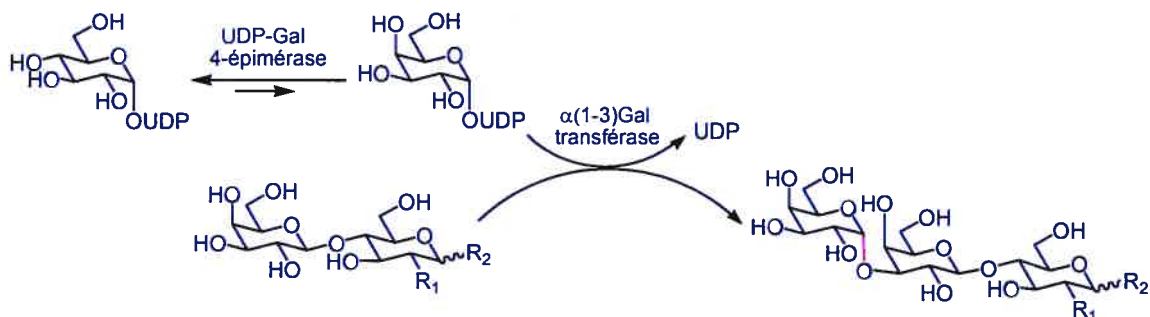


Schéma 15 : méthode de Wang.

accepteur		rendement
R ₁	R ₂	
OH	OH	52%
OH	βN ₃	61%
OH	βSPh	46%
NHAc	βOAllyl	67%
NHAc	OH	56%
NH ₂	OH	50%

Tableau 5 : substrats testés par l'équipe de Wang.

Par la suite, cette même équipe a publié une variante de cette méthode faisant intervenir une enzyme dite de fusion contenant à la fois une uridine-5'-diphosphogalactose-4-épimérase et une $\alpha(1 \rightarrow 3)$ Galactosyltransférase. Cette enzyme de fusion permet d'obtenir de bons rendements et une excellente régio- et stéréosélectivité (schéma 16).

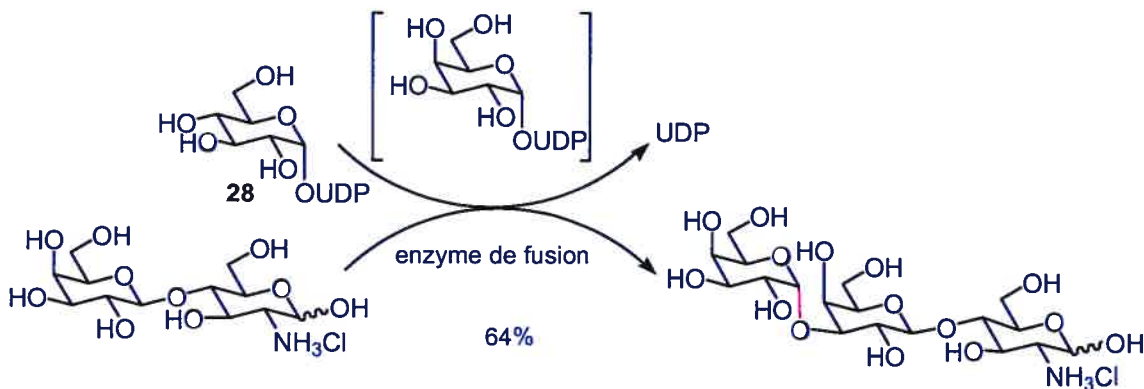


Schéma 16 : utilisation d'une enzyme de fusion.

En 2001, l'équipe de Whitfield⁷⁷ qui était à la recherche d'enzymes compatibles avec des supports polymériques solubles, a découvert qu'une $\alpha(1\rightarrow3)$ -galactosyltransférase bovine⁷⁸ catalysait la formation de **30** (motif de l'antigène linéaire B de type 6) avec un rendement $>95\%$ à partir du donneur **28** et de l'accepteur **29** (lié à un support polymérique soluble nommé DOXPEGM) (schéma 17).

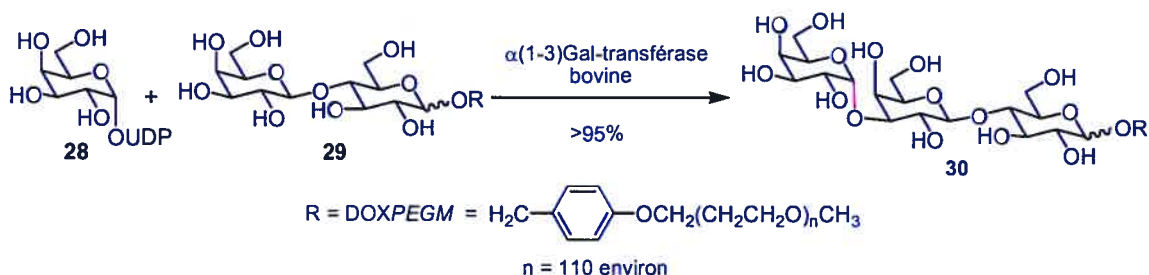


Schéma 17 : utilisation d'une enzyme et d'un support polymérique soluble.

Dans leur biosynthèse de $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAcR}$, Blanken et Van den Eijnden⁷⁸ avaient également observé une très bonne réactivité de cette enzyme sur des substrats de type $\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAcR}$.

Ceci conclut notre tour d'horizon des principales méthodes enzymatiques appliquées à la synthèse de motifs $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}$. Le prochain paragraphe va présenter les méthodes chimiques.

II.3.2 Méthodes chimiques

Il existe un très grand nombre de molécules ayant une unité $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}$ dont la synthèse a été rapportée⁷⁹. Récemment Hanessian et coll.⁸⁰, Roy et coll.⁸¹ et Li et coll.⁸² ont même rapporté des synthèses de clusters de ces unités. Nous nous limiterons donc à la synthèse de trisaccharides ayant le motif de l'antigène linéaire B de type 2 [i.e. $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta\text{OR}$]⁸³, en ne mettant une fois encore l'emphase que sur les méthodes utilisées pour les réactions de glycosylation conduisant au lien $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}$ et $\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$. La synthèse du lien $\text{GlcNAc}\beta\text{OR}$, moins délicate

à réaliser d'un point de vue synthétique que le couplage de deux hydrates de carbone, ne sera pas détaillée.

Dans leur synthèse du trisaccharide $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAcOH}$ **31**, Sinaÿ et cc'l.⁸⁴ ont d'abord utilisé le donneur **32** activé par HgBr_2 (glycosylation de type Koenigs-Knorr) pour établir le lien $\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$ (β étant le seul isomère observé) avec un rendement de 78%. Ils ont ensuite utilisé l'imidate^{85,86} donneur **33** activé par pTSA pour la formation du lien $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}$ (α étant le seul isomère observé) avec un rendement de 71% (figure 14).

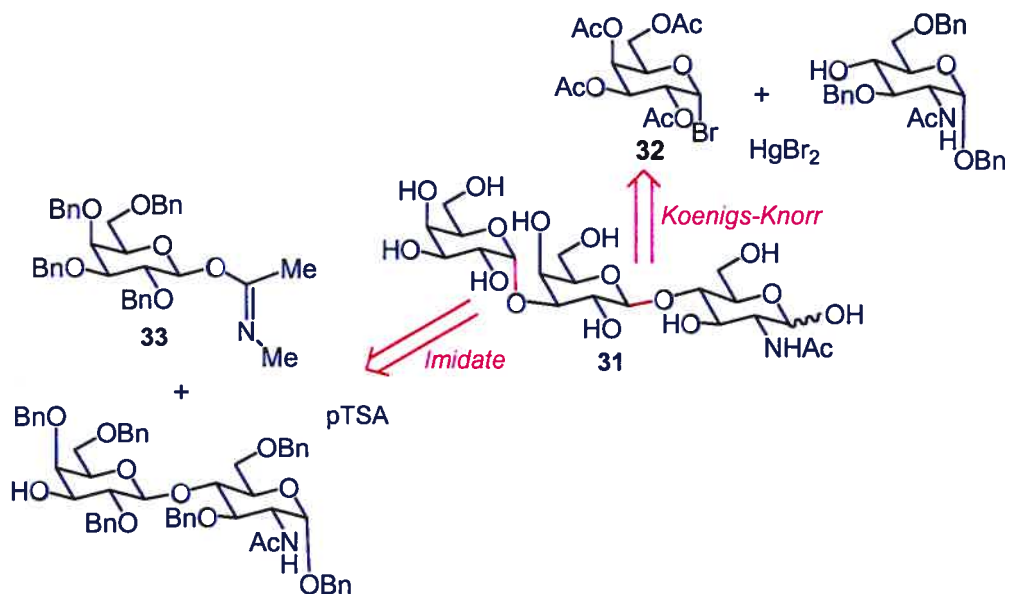


Figure 14 : rétrosynthèse de $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAcOH}$ par Sinaÿ.

Dans leur synthèse de $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta\text{OR}$ **34**, Garegg et Oscarson⁸⁷ ont utilisé le donneur **35 α** , qui en présence de Et_4NBr ⁸⁸ et de DMF, forme l'intermédiaire réactif **35 β** , lequel conduit via dans une réaction de type Koenigs-Knorr à la formation du lien $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}$ (α étant le seul isomère observé) avec un rendement de 72%. Le lien $\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAcOR}$ a aussi été réalisé (avec un rendement de 73% en faveur d'un seul isomère β) par une réaction de type Koenigs-Knorr par conversion du

thiométhyle glycosyle donneur **36** en bromo glycosyle donneur **37**; l'activation de **37** étant réalisée avec AgOTf⁸⁹ (figure 15).

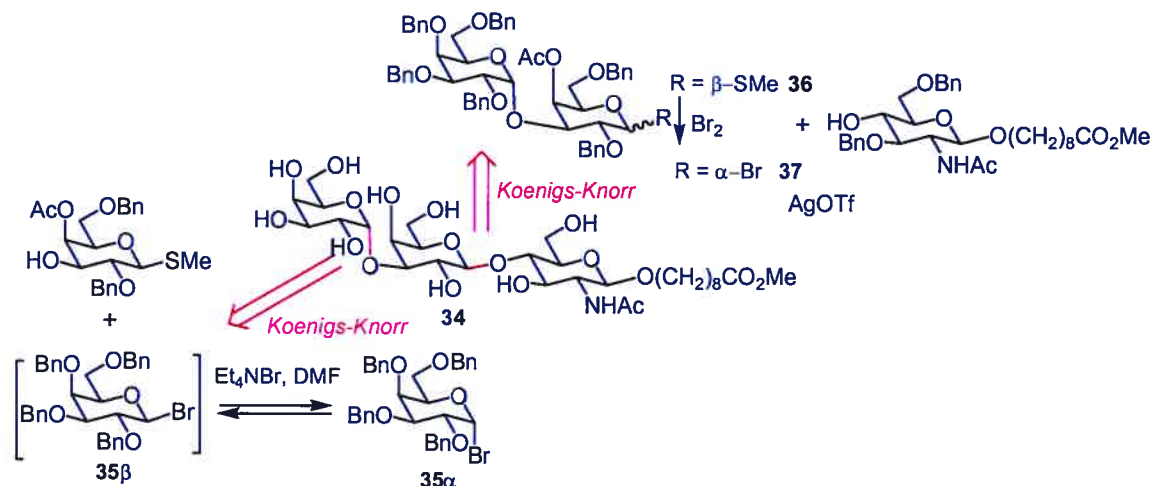


Figure 15 : rétrosynthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAcOR par Garegg et Oscarson.

Cette stratégie de synthèse de disaccharides liés par un lien glycoside α par une réaction de glycosylation catalysée par des sels d'halogénures⁸⁸ a aussi été employée par Matta et coll.⁹⁰ dans leur synthèse du trisaccharide **38** à partir du thiométhyle glycosyle donneur **39** qui est transformé *in situ* par CuBr₂-Bu₄NBr⁹¹ en bromo glycosyle donneur **40 α** et l'intermédiaire réactif **40 β** . Le motif Gal α (1 \rightarrow 3)Gal est exclusivement formé avec un rendement de 65% (figure 16).

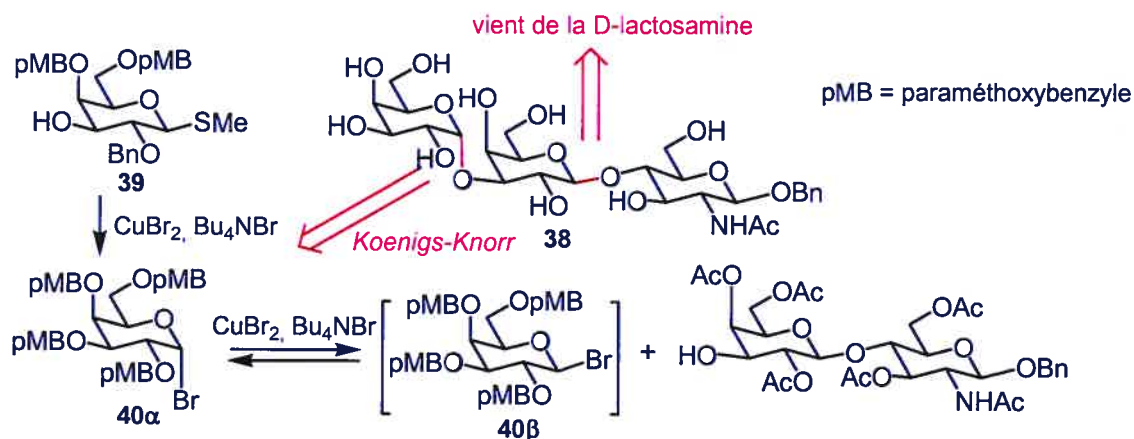


Figure 16 : rétrosynthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAcOR par Matta.

Dans une synthèse de céramide, le groupe d'Ogawa⁹² a utilisé le trisaccharide $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAcOR}$ **41** comme intermédiaire. Ici encore les deux glycosylations ont été réalisées grâce à des réactions de type Koenigs-Knorr. L'une faisant intervenir le chloro glycosyle donneur **42** qui, activé par AgOTf ⁸⁹, permet la formation du disaccharide $\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAcOR}$ comme seul isomère avec un rendement de 91%⁹³. Un fluoro glycosyle donneur⁹⁴ **43** activé par un mélange $\text{SnCl}_2 - \text{AgClO}_4$ ⁹⁵ assure la formation du lien $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}$ avec un rendement de 80%. A noter dans ce cas la formation concomitante de 12% d'isomère β ⁹⁶ (figure 17).

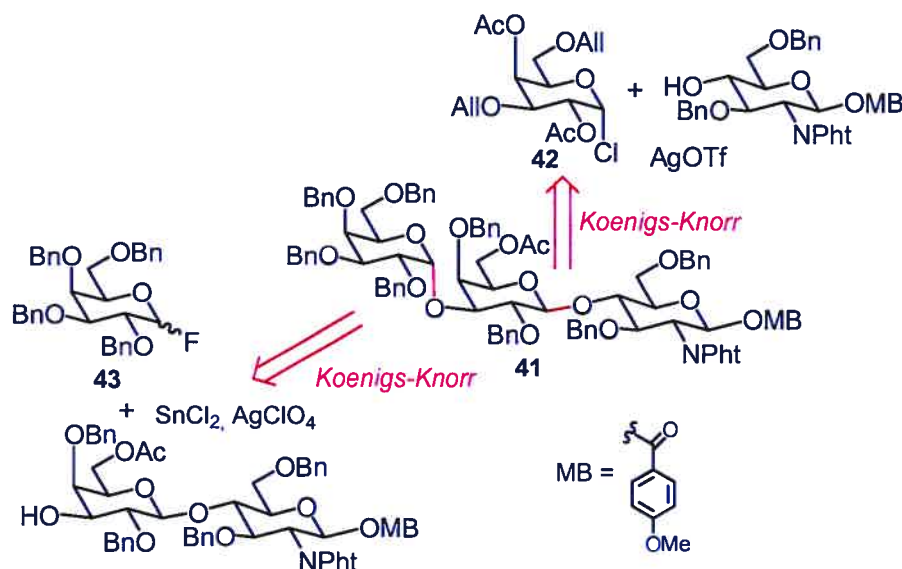


Figure 17 : rétrosynthèse de $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAcOR}$ par Ogawa.

Utilisant le D-lactal [$\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$] comme produit de départ, Kinzy et coll. ont pu réaliser la synthèse du trisaccharide $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAcOR}$ **44** en 15 étapes⁹⁷ (comparé à 25 pour la synthèse de Garegg vue précédemment⁸⁷). Le trichloroacétimidate donneur⁹⁸ **45** activé par du TMSOTf a assuré la formation du lien $\text{Gal}\alpha(1\rightarrow3)\text{Gal}$ avec un rendement de 75% et un stéréocontrôle complet (figure 18 page suivante).

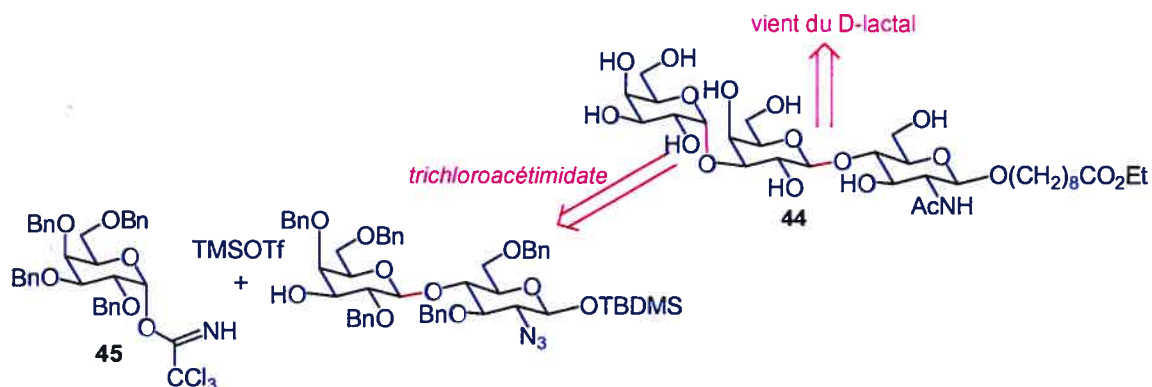


Figure 18 : rétrosynthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAcOR par Kinzy.

Dans la synthèse du pentasaccharide Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β OR **50**, Boons et Zhu⁹⁹ ont utilisé le concept de donneur armé/désarmé. Entre deux thio glycosyles à la fois donneur/accepteur, celui substitué par des groupements électroattracteurs du type ester (acétates ou benzoates) est désactivé (ou désarmé) et réagira comme accepteur. Celui substitué par des groupes alkyles (benzyles par exemple) est activé (ou armé) et réagira comme donneur. Ainsi, le donneur armé **46** réagit avec l'accepteur désarmé **47** en présence de IDCP¹⁰⁰ pour donner le disaccharide **48** comme seul produit avec un rendement de 67% (schéma 18).

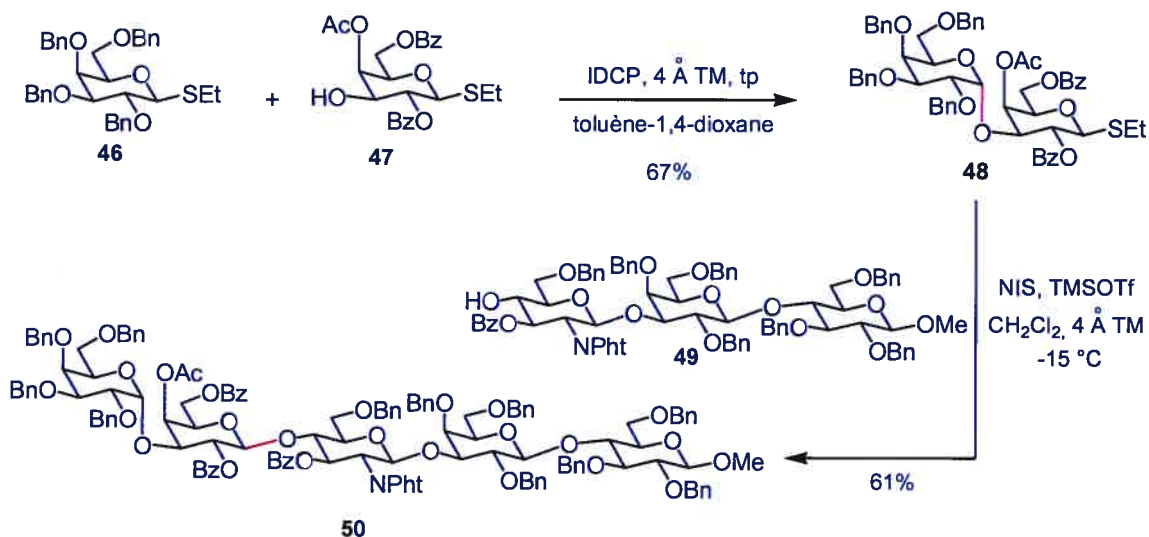


Schéma 18 : synthèse de Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β OR par Boons.

À son tour, **48** joue le rôle de donneur qui, activé par NIS-TMSOTf¹⁰¹, réagit avec l'accepteur **49** pour donner le pentasaccharide **50** complètement protégé avec un rendement de 61% (schéma 18).

Schmidt et coll.¹⁰² ont également rapporté une synthèse de ce type de pentasaccharide où ils ont utilisé le trichloroacétimidate⁹⁸ **51** (synthétisé à partir d'un intermédiaire de synthèse vers **44**⁹⁷) activé par F₃B'OEt₂¹⁰³ en présence de l'accepteur **52**¹⁰⁴ pour former le motif protégé Gal α (1→3)Gal β (1→4)GlcNAc β (1→3)Gal β (1→4)Glc β OR **53** avec un rendement de 51% (schéma 19). Il est à noter que l'isomère α est aussi formé dans cette réaction mais la sélectivité n'est pas mentionnée dans l'article.

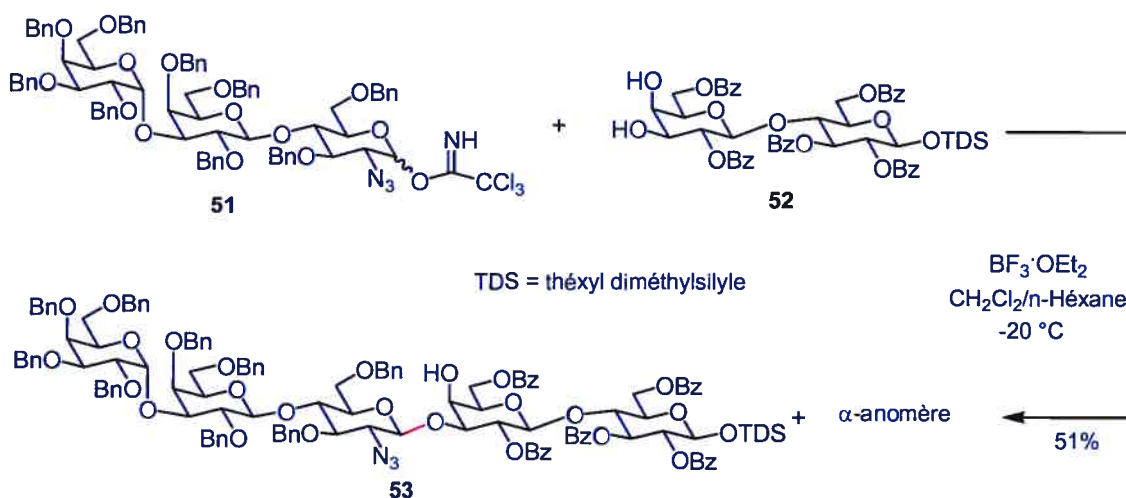


Schéma 19 : synthèse de Gal α 1→3Gal β 1→4GlcNAc β 1→3Gal β 1→4Glc β OR par Schmidt.

Pour terminer cette revue de la littérature, nous mentionnerons la synthèse de la molécule **15** par Hanessian et coll.⁸⁰ à partir du MOP donneur **54**¹⁰⁵ et du thioéthyle glycosyle donneur/accepteur **47**⁹⁹. Ainsi, le donneur **54** réagit avec **47** en présence de Cu(OTf)₂ pour donner le disaccharide **48** comme seul anomère avec un rendement de 75%. **48** est ensuite activé par NIS-TfOH et réagit avec l'accepteur **55** pour donner le trisaccharide complètement protégé **56**, précurseur de **15**, avec un rendement de 45% (schéma 20).

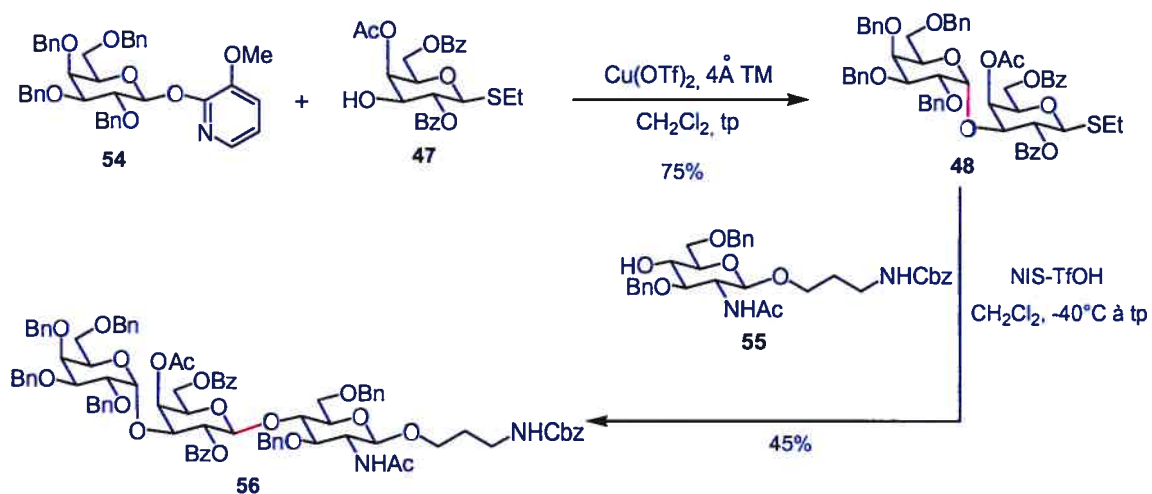


Schéma 20 : synthèse de Gal α 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4Glc β OR par Hanessian.

La prochaine section va présenter des nouvelles synthèses de ce type de molécules en utilisant uniquement les MOP donneurs.

II.4 Nouvelles synthèses

Nous allons tout d'abord présenter la synthèse du disaccharide **14** puis celle du trisaccharide **15**.

II.4.1 Synthèse du disaccharide de type "antigène du groupe B" (**14**)

La synthèse a débuté par la formation du MOP donneur non protégé **57** qui est synthétisé en trois étapes (voir chapitre I) à partir du pentaacétate de β -D-galactose (schéma 21). La protection sélective de l'alcool primaire sous forme de *tert*-butyldiphénylsilyle a conduit à **58**. Le traitement de **58** en présence de triéthyle orthoacétate et d'une quantité catalytique de pyridinium triflate dans CH₂Cl₂, à température ambiante nous a permis de protéger sélectivement les alcools en position 3 et 4 sous forme d'orthoester **59**. La position 2 a quant à elle été protégée sous forme de benzoate pour donner **60**. À ce stade nous avons décidé de varier le groupement

protecteur en position 6 en vue d'étudier son influence sur les réactions de glycosylation à venir. En plus d'un TBDPS en position 6 nous avons donc aussi formé le dérivé **61** en deux étapes triviales consistant en la déprotection du TBDPS avec du TBAF et protection des alcools en position 2 et 6 par des benzoates (schéma 21).

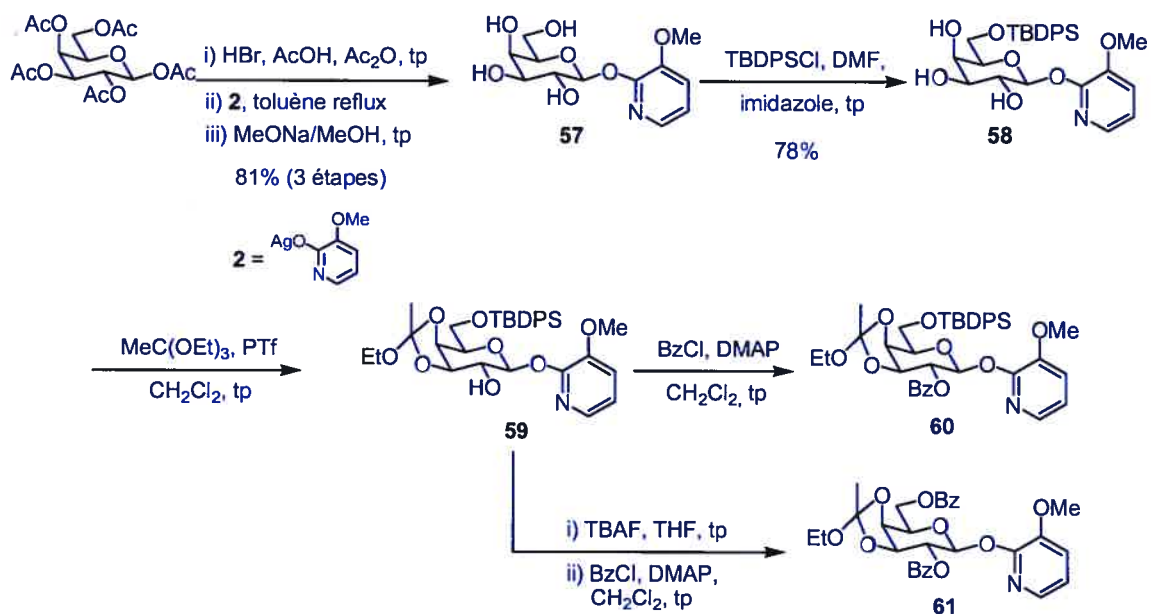


Schéma 21 : synthèse des orthoesters **60** et **61**.

L'ouverture sélective des orthoesters de **60** et **61** dans une solution tampon AcOH/AcONa de pH 3.5 a permis de protéger sélectivement l'alcool axial en position 4 et par la même d'avoir la position 3 libre en vue de la glycosylation finale conduisant à la formation du lien Gal α (1 \rightarrow 3)Gal. Le pH est très important dans cette réaction, car les MOP donneurs sont activés par des acides et sont de surcroît connus pour donner des α -esters anomériques en présence d'acides carboxyliques³¹.

La raison de cette ouverture sélective a été étudiée par King et Allbutt¹⁰⁶ d'une part et Deslongchamps et coll.¹⁰⁷ d'autre part. L'hydrolyse de ce type d'orthoester est sous contrôle cinétique¹⁰⁸ et passe par un intermédiaire tétraédrique hémioorthoester qui s'ouvre de manière très sélective (l'ouverture de l'hémioorthoester étant l'étape cinétiquement déterminante à pH acide¹⁰⁹). Cette sélectivité d'origine stéréoélectronique est contrôlée par la position des paires libres des oxygènes, à l'instar de l'effet anomère.

Ainsi, il a été proposé que la liaison $C_{\text{tétraédrique}}O$ qui se rompt (par affaiblissement de cette dernière via donation de densité électronique des paires libres n_O dans la $\sigma^*_{C_{\text{tétraédrique}}O}$) est celle qui a deux paires libres antipériplanaire par rapport à elle (schéma 22). L'ouverture sélective d'orthoesters cycliques en position 1 et 2 d'hydrates de carbone a été aussi exploitée par Lemieux pour protéger sélectivement la position anomérique par un acétate avec la déprotection concomitante de l'hydroxyle en 2¹¹⁰.

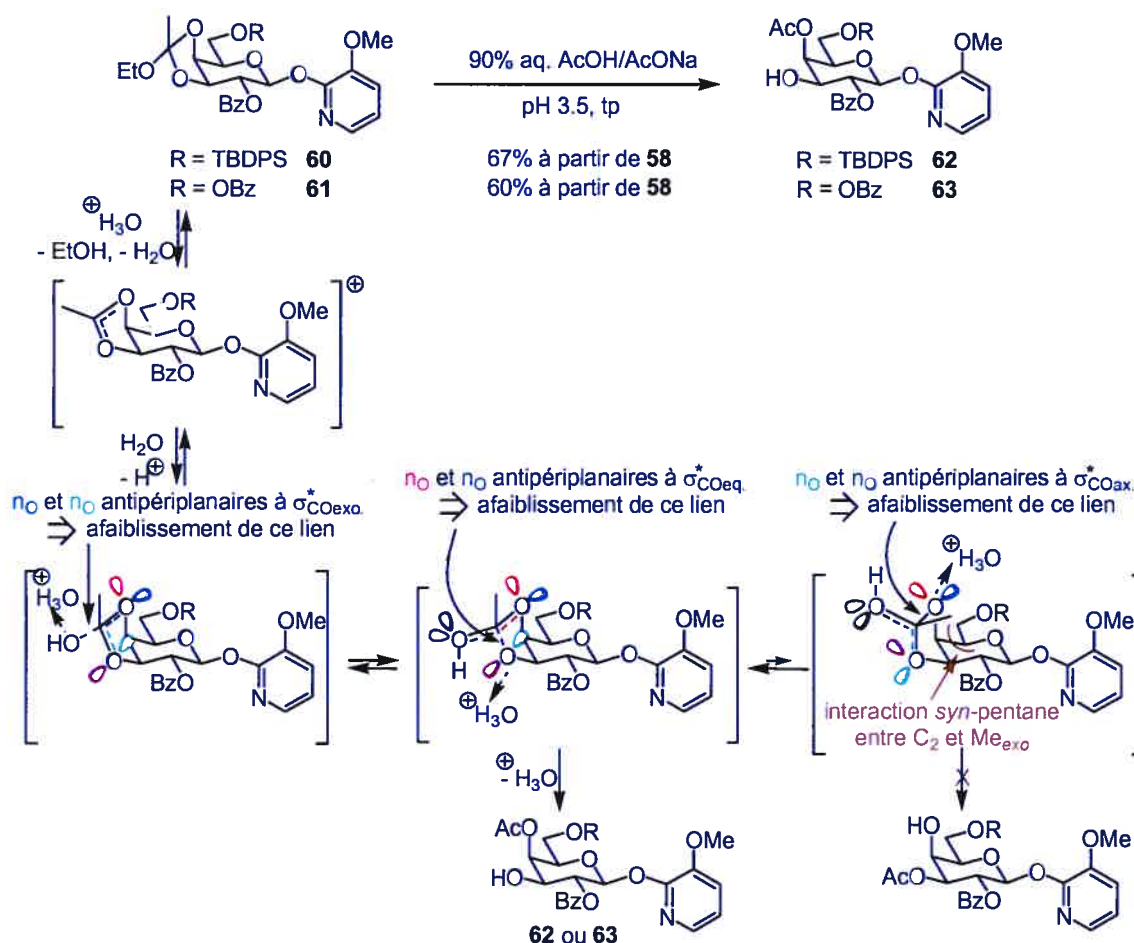


Schéma 22 : ouverture stéréocontrôlée des orthoesters **60** et **61**.

Il est bon de souligner ici que les molécules **62** (**63**) ont été obtenues grâce à 3 (4) réactions en un seul pot avec de bons rendements à partir de **58**, ce qui est avantageux en termes pratiques en vue d'une éventuelle synthèse à plus grande échelle.

La prochaine étape est l'introduction de la chaîne 6-*N*-benzyloxycarbonylamino 1-hexanol **64** dont le rôle est de servir de lien entre l'unité Gal α (1 \rightarrow 3)Gal et un éventuel support solide (d'où l'utilité notamment de la fonction amine). A noter ici que la longueur de la chaîne carbonée n'est pas anodine et est le fruit de la recherche en modélisation effectuée par Novartis.

Nous avons donc testé diverses conditions pour la réaction de glycosylation entre les donneurs **62** ou **63** et l'accepteur **64**¹¹¹ en vue d'obtenir les produit **65** et **66** (tableau 6 et schéma 23). (Le lecteur est invité à se reporter au chapitre I.2 pour une discussion sur les mécanismes réactionnels possibles).

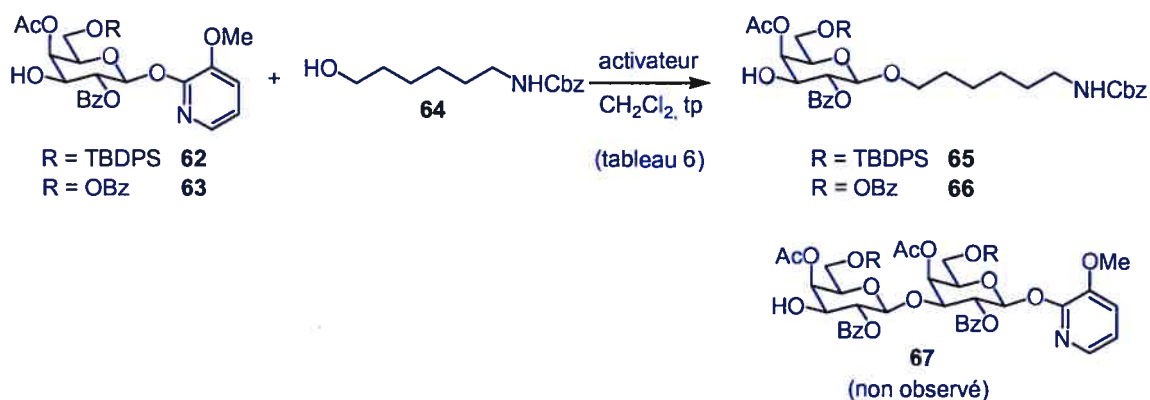


Schéma 23 : formation des accepteurs **65** et **66**.

entrée	activateur (nbre équiv.)	donneur	64	solvant	tps. de réaction	rendement
1	HBF ₄ ·OEt ₂ (1.1)	62	1.2 équiv.	CH ₂ Cl ₂	1 h	82%
2	TMSOTf (1.1)	62	1.1 équiv.	CH ₂ Cl ₂	1 h	79%
3	Cu(OTf) ₂ (1.5)	62	1.5 équiv.	CH ₂ Cl ₂	6 h	66%
4	HBF ₄ ·OEt ₂ (1.1)	63	1.2 équiv.	CH ₂ Cl ₂	1 h	72%

Tableau 6 : conditions testées dans la glycosylation avec l'accepteur **64**.

Comme le montre le tableau 6, toutes les conditions testées donnèrent de bons rendements en faveur du produit de glycosylation **65** (ou **66**) que l'activateur soit un

acide protique (entrées 1 et 4), un électrophile (entrée 2) ou un acide de Lewis (entrée 3). A noter cependant que pour cette réaction, c'est l'activation par le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ qui a donné les moins bons résultats avec 66% de rendement et un temps de réaction beaucoup plus long (entrée 3). De plus, toutes choses égales par ailleurs, le rendement obtenu à partir du donneur **62** est supérieur à celui obtenu à partir de **63** (entrée 1 et 4). Ceci peut être dû au fait qu'un groupement électroattracteur supplémentaire sur la molécule la désactive (ou désarme) vis-à-vis d'un accepteur, comme il a déjà été rapporté dans la littérature¹¹². Une explication de ce phénomène a été proposée par Fraser-Reid et Paulsen selon laquelle un groupement électroattracteur diminue la densité électronique de l'oxygène exo anomérique, ce qui rend ce dernier moins prompt à réagir avec un activateur électrophile, acide protique ou de Lewis, d'où la moins bonne réactivité en tant que donneur¹¹³. Dans notre cas, cette interprétation semble aussi valable car si l'oxygène exo anomérique est moins riche en électrons par effet inductif, alors toutes choses égales par ailleurs, l'atome d'azote risque lui aussi d'être appauvri en électrons (donc moins prompt à l'activation) par effet inductif (figure 19).

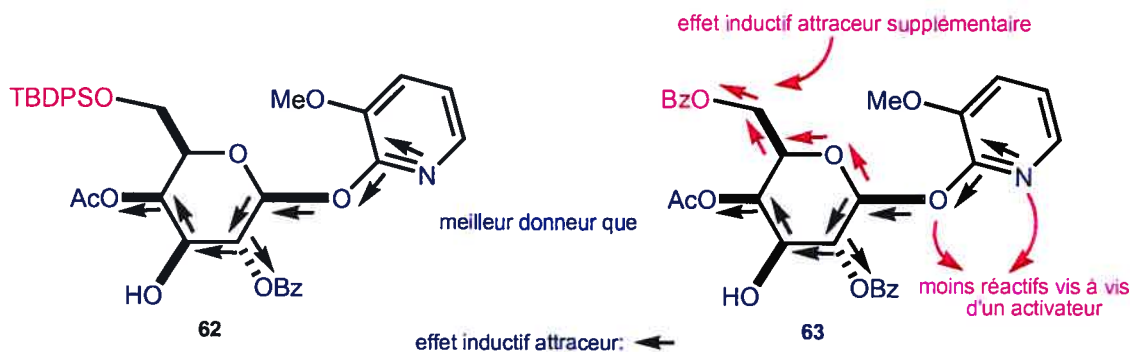


Figure 19 : réactivité de **62** et **63**.

Finalement, il est intéressant de remarquer qu'aucune trace de condensation des donneurs **62** (ou **63**) sur eux-mêmes conduisant à la formation de molécules du type **67** n'a pu être détectée (schéma 23). Ceci est dû à la plus grande réactivité d'un hydroxyle primaire (stériquement moins encombré) *versus* secondaire dans ce type de réactions.

Les composés **65** et **66** ont ensuite été testés comme accepteurs dans la réaction de glycosylation avec le donneur **68** (accessible par perbenzylation de **57** dans les conditions classiques NaH, BnBr dans le DMF, schéma 24).

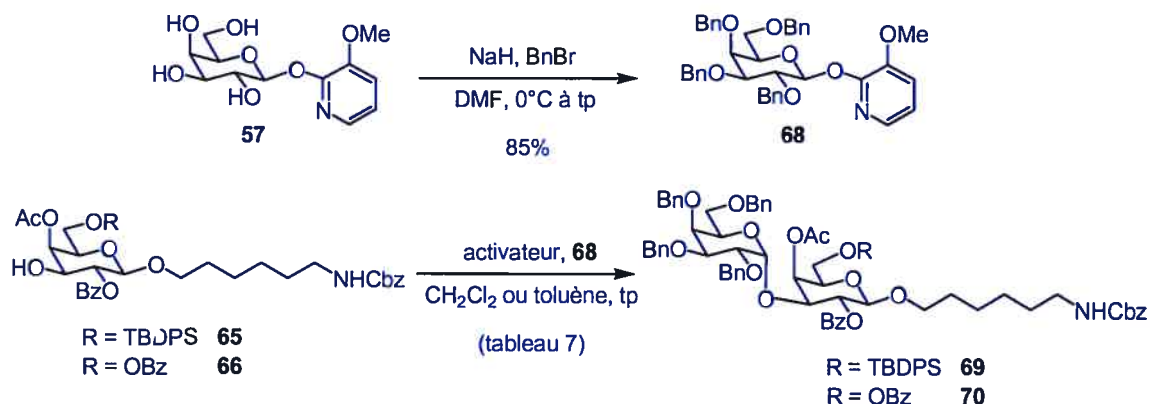


Schéma 24 : formation du donneur **68** et synthèse des disaccharides **69** et **70**.

entrée	activateur (nbre équiv.)	accepteur	68	solvant	tps. de réaction	rendement
1	Yb(OTf) ₃ (1.0)	65	1.2 équiv.	CH ₂ Cl ₂	4 h	76%
2	Cu(OTf) ₂ (1.0)	65	1.0 équiv.	toluène	24 h	60%
3	Yb(OTf) ₃ (1.0)	66	1.2 équiv.	CH ₂ Cl ₂	8 h	58%
4	Cu(OTf) ₂ (1.0)	66	1.0 équiv.	toluène	48 h	51%

Tableau 7 : conditions testées dans la glycosylation avec le donneur **68**.

Les meilleurs résultats (en terme de rapidité et de rendement) ont été obtenus en utilisant l'accepteur **65** et Yb(OTf)₃ comme activateur (tableau 7, entrée 1). La raison pour laquelle Yb(OTf)₃³⁷ est un meilleur activateur que Cu(OTf)₂ dans ces cas (entrées 1 *versus* 2 et 3 *versus* 4) ne nous est pas claire. Les activateurs de type électrophile et acide protique se sont avérés être de moins bons activateurs dans ce cas.

On retrouve aussi un phénomène observé précédemment dans le cas des donneurs **62** et **63**, à savoir que la molécule qui porte plus de groupements électroattracteurs est également moins réactive en tant qu'accepteur toutes choses égales par ailleurs. Ainsi, **66**

est moins réactive que **65** (entrées 1 *versus* 3 et 2 *versus* 4). Un raisonnement analogue au précédent (figure 19) appliqué à l'hydroxyle en position 3 de **65** et **66** paraît être une explication raisonnable.

Il suffisait désormais de déprotéger le disaccharide **69**, ce qui a été réalisé en trois étapes simples consistant en la déprotection des groupements esters par traitement avec une quantité catalytique de MeONa dans le méthanol puis par déprotection subséquente du groupement silyle par traitement avec du TBAF dans le THF. Une hydrogénation catalytique à 60 psi en utilisant le catalyseur de Pearlman¹¹⁴ dans un mélange dioxane/eau a permis d'enlever le groupement Cbz et les benzyles. Un passage du produit sur une résine échangeuse d'ions (Dowex[®] 1X8-50 sous sa forme chlorure) puis une lyophilisation a permis d'obtenir le disaccharide 6-amino-1-hexanyle *O*-(α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)- β -D-galactopyranoside (sous sa forme hydrochlorure) **14** avec un rendement de 62% pour ces trois étapes (schéma 25).

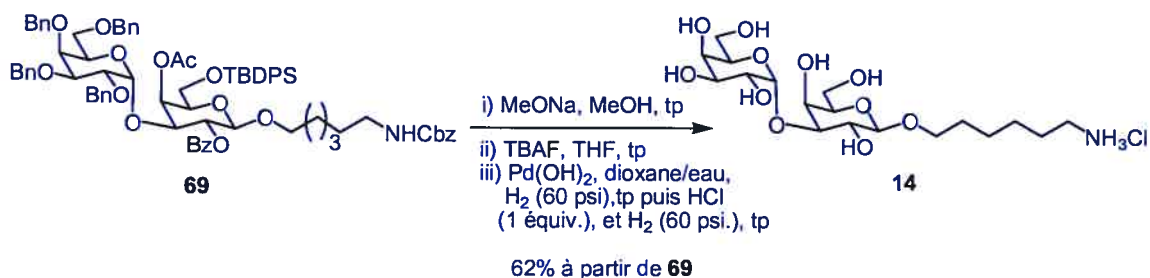


Schéma 25 : déprotection de **69**.

Le prochaine section va présenter la synthèse du trisaccharide de type "antigène linéaire B de type 2" (**15**).

II.4.2 Synthèse du trisaccharide de type "antigène linéaire B de type 2" (**15**)

La synthèse a débuté par la formation du MOP donneur **71** en deux étapes classiques à partir du pentaacétate de 2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranose **70** via un α -bromo glycosyle donneur. Nous avons ensuite introduit la chaîne carbonée requise (ici aussi !). longueur optimale de la chaîne résulte du travail de modélisation de la

compagnie Novartis) en utilisant l'activateur qui donna le meilleur résultat dans le cas des donneurs **62** et **63**. Ainsi, **71** en présence de l'activateur $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ a réagit avec le 3-*N*-benzyloxycarbonylamino 1-propanol¹¹⁵ **72** pour donner **73** avec un rendement de 65% après 12 h (schéma 26). Les temps de réaction plus longs et le moins bon rendement que dans le cas de la formation de **65** (tableau 6, entrée 1) ou de **66** (tableau 6, entrée 4) corroborent l'explication selon laquelle *plus un donneur est substitué par des groupements électroattracteurs, plus il est désactivé à cause de l'effet inductif attracteur qu'exercent ces derniers.*

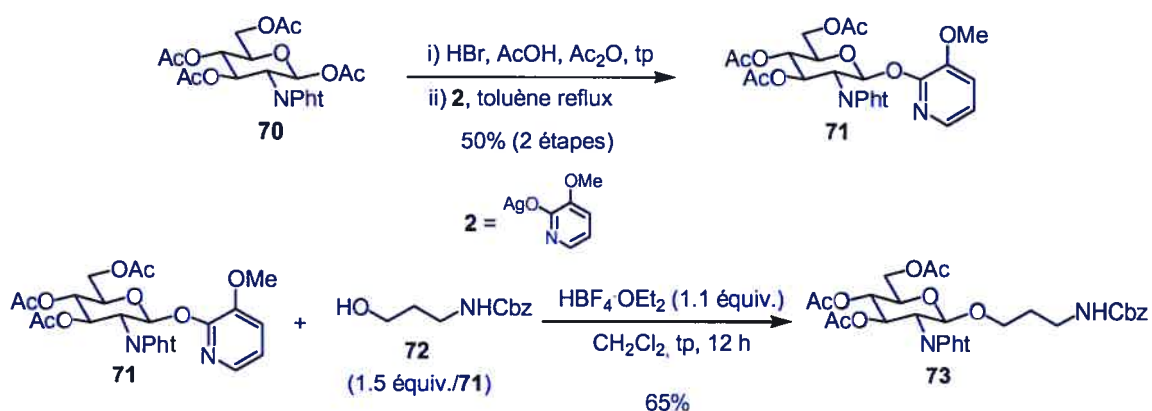


Schéma 26 : synthèse de **73**.

Le composé **73** a ensuite été converti en l'accepteur **74** en deux étapes consistant en la déprotection des groupements acétyles (MeONa , MeOH) puis la protection sélective de l'alcool primaire par un TBDPS (TBDPSCl , imidazole, DMF) avec un rendement global de 84%. À la lumière de ce que nous avons observé précédemment dans le cas de **65** et **66** (tableau 7, entrées 1 *versus* 3 et 2 *versus* 4), nous espérons que l'alcool en position 4 (plus éloigné du groupement attracteur NPht) serait plus réactif que celui en 3 vis-à-vis d'un électrophile, ce qui nous aurait permis de former régiosélectivement le lien $\text{Glc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$.

Pour tester cette hypothèse, nous avons fait réagir l'accepteur **74** avec une quantité équimolaire de donneur **75** (obtenu avec 82% de rendement par benzylation de **58** en présence de BzCl et de pyridine) en présence de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ comme activateur. Ceci

nous a permis d'obtenir un mélange des deux régioisomères (séparables par chromatographie sur gel de silice) **76** et **77** dans un rapport de 6.4/1 (mesuré par RMN ^1H) en faveur de **76** (schéma 27). L'hypothèse semblait donc raisonnable.

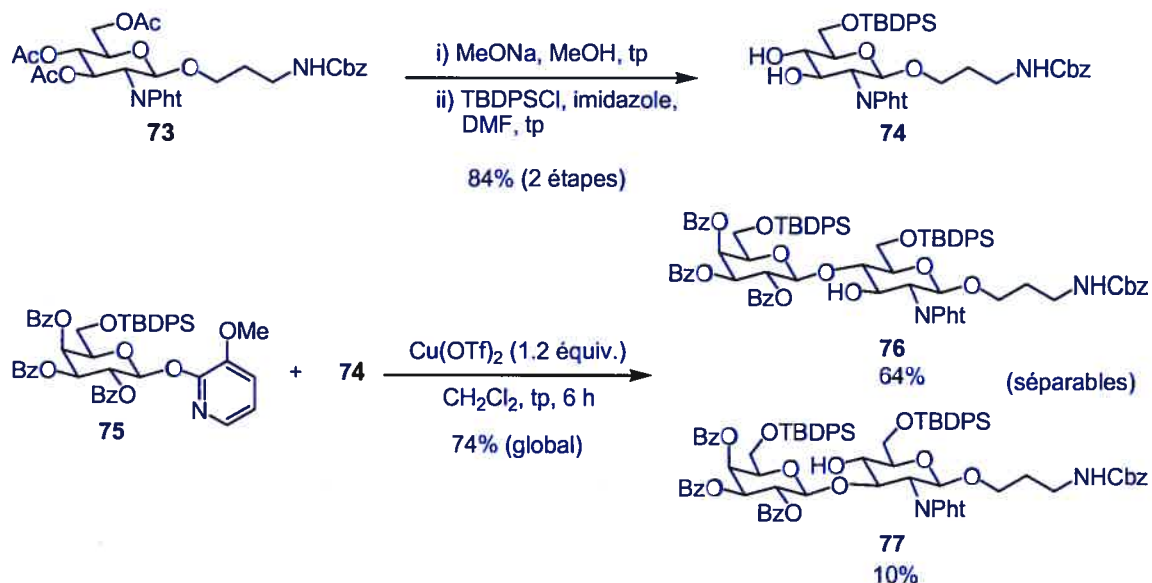


Schéma 27 : synthèse régiosélective de **76**.

Le composé **76** a ensuite été déprotégé de ses groupements benzoyles (MeONa, MeOH) puis l'amine a été déprotégée de son groupement phthalimide (NH_2NH_2 , EtOH) et sélectivement acétylée (Ac_2O , MeOH) pour former **78**¹¹⁶ présentant la fonction acétamide requise dans le produit final **15**. Le même type de chimie que précédemment a ensuite conduit à la formation de **79** via notamment l'ouverture sélective d'un orthoester intermédiaire (schéma 28).

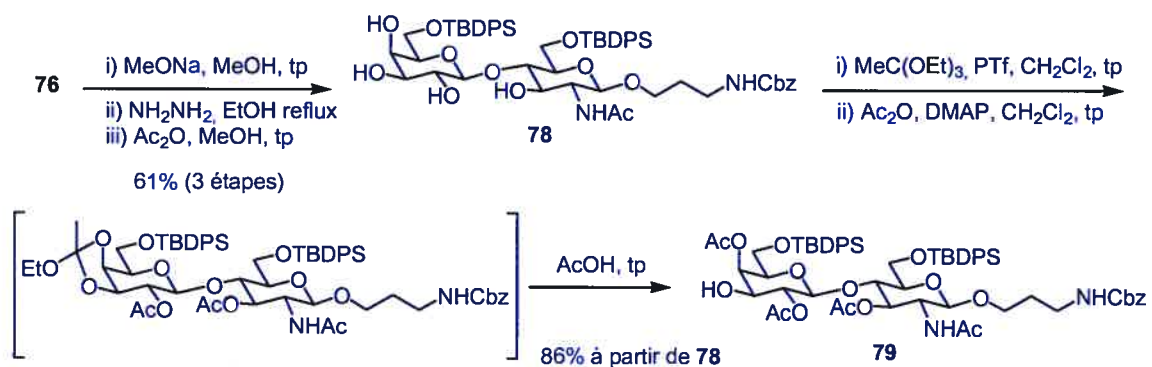


Schéma 28 : synthèse de l'accepteur **79**.

La formation du lien Gal α (1 \rightarrow 3)Gal a été réalisée, comme dans le cas des accepteurs **65** et **66**, en employant le donneur **68** (schéma 29).

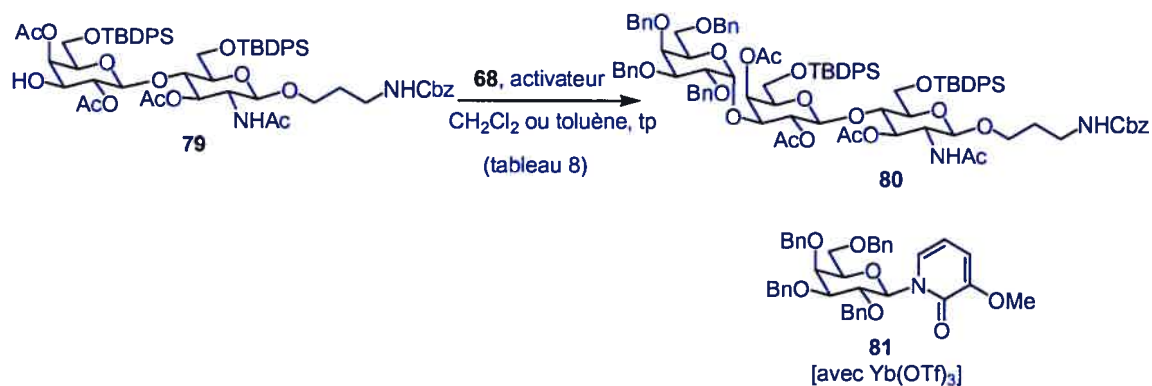


Schéma 29 : synthèse du trisaccharide **80**.

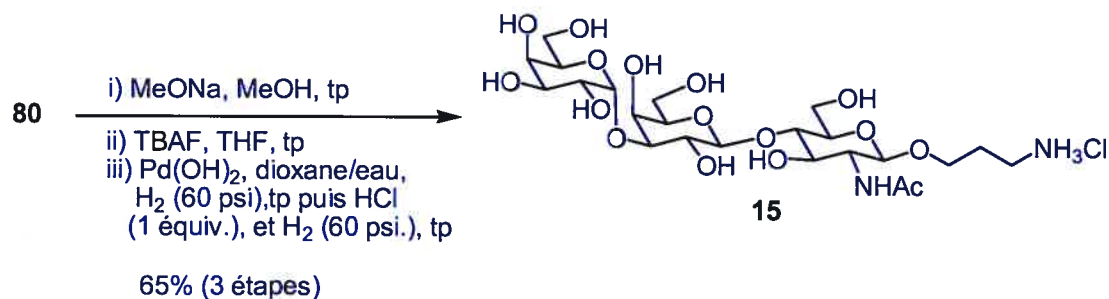
entrée	activateur (nbre équiv.)	accepteur	68	solvant	tps. de réaction	rendement
1	Yb(OTf) ₃ (1.0)	79	2.0 équiv.	CH ₂ Cl ₂	8 h	63%
2	Cu(OTf) ₂ (2.0)	79	1.2 équiv.	toluène	20 h	60%

Tableau 8 : conditions testées dans la glycosylation avec l'accepteur **79**.

Le tableau 8 résume les conditions qui donnèrent les résultats les plus satisfaisants. Nous avons préféré le Cu(OTf)₂, car ces conditions n'ont nécessité l'emploi que de 1.2 équivalent de donneur (entrée 1). De plus dans le cas de Yb(OTf)₃³⁷, nous avons pu observer la formation d'un sous produit de réarrangement **81** (19% du donneur **68** est en effet converti en **81**)¹¹⁷. Ici aussi les activateurs de type électrophile et acide protique n'ont pas donné de bons résultats.

Finalement, il restait à déprotéger le composé **80** en utilisant une séquence réactionnelle (déacétylation, déprotection des groupements silyles, hydrogénation catalytique et passage sur une résine échangeuse d'ions) identique à celle pour obtenir **14**. Ceci nous a permis d'obtenir le trisaccharide 3-amino-1-propyle *O*- α -D-

galactopyranosyl-(1→3)-*O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-*O*-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside (sous sa forme hydrochlorure) **15** avec un rendement de 65% à partir de **80** (schéma 30).



Sch\u00e9ma 30 : obtention de **15**.

II.5 Conclusion

Dans ce projet nous avons r\u00e9alis\u00e9 la synth\u00e8se des deux oligosaccharides **14** et **15**. Le disaccharide 6-amino-1-hexanyle *O*-(\u03b1-D-galactopyranosyl)-(1\u21923)-\u03b2-D-galactopyranoside (forme hydrochlorure) **14** a \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9 en 9 \u00e9tapes (synth\u00e9tiques) lin\u00e9aires avec un rendement global de 20% \u00e0 partir du donneur 3-methoxy-2-pyridyle \u03b2-D-galactopyranoside **57**. Le trisaccharide 3-amino-1-propyle *O*-\u03b1-D-galactopyranosyl-(1\u21923)-*O*-\u03b2-D-galactopyranosyl-(1\u21924)-*O*-2-acetamido-2-deoxy-\u03b2-D-glucopyranoside (forme hydrochlorure) **15** a quant \u00e0 lui \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9 en 14 \u00e9tapes (synth\u00e9tiques) lin\u00e9aires avec un rendement global de 7% \u00e0 partir du donneur 3-methoxy-2-pyridyle 3,4,6-tri-*O*-ac\u00e9tyl-2-deoxy-2-phthalimido-\u03b2-D-glucopyranoside **71**.

En particulier, les approches employ\u00e9es ont permis de minimiser les \u00e9tapes de manipulation des groupements fonctionnels. Nous les avons m\u00eame utilis\u00e9s pour induire des r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9s qui vont de remarquables (ouverture des orthoesters) \u00e0 excellentes (utilisation des effets inductifs donneurs pour induire la formation r\u00e9gios\u00e9lective du lien Gal\u03b1(1\u21924)GlcNAc \u00e0 partir de **74** avec un ratio de 6.4/1). De plus, pour chaque r\u00e9action

de glycosylation nous avons été capables de trouver des conditions réactionnelles où donneurs et accepteurs réagissent en quantité quasi équimolaires.

Enfin, nous avons démontré l'utilité des 3-méthoxy-2-pyridyloxy donneurs dans la synthèse d'oligosaccharides. En effet, ces derniers ont entre autres l'avantage d'être:

- activés par des activateurs relativement moins toxiques que les métaux lourds utilisés habituellement dans les réactions de glycosylation. Leur synthèse par transfert de phase permettra d'éviter l'emploi du sel d'argent **2**.
- stables en conditions basiques et à pH modérément acide.
- chromatographiables sans décomposition notable.

Un avantage supplémentaire de ces synthèses est l'utilisation de conditions réactionnelles qui permettent de réaliser jusqu'à trois étapes en un seul pot, ce qui est un plus d'un point de vue pratique et dans l'optique d'une éventuelle synthèse à plus grande échelle.

Proposer des synthèses viables de ce type de molécules est très important puisqu'il semble que cette méthode d'immunoabsorption extracorporelle, couplée d'une part à l'emploi de porcs qui expriment des protéines de régulation humaines et d'autre part à un traitement immunosuppresseur adéquat, permette désormais d'éviter le phénomène de rejet hyper aigu de façon quasi routinière. Ainsi, dans ces conditions, un xénogreffon (cœur ou rein de porc) fonctionne pendant plusieurs semaines (seulement quelques minutes auparavant) lorsqu'il est greffé chez un mammifère non humain (comme un babouin)¹¹⁸.

Chapitre III : Synthèse d'un antagoniste de la E-sélectine

III.1 Objectifs de recherche

Ce chapitre présente la synthèse de la molécule **81** (figure 20). Cette molécule est le fruit des recherches de la compagnie Novartis réalisées dans le cadre de son programme sur les maladies inflammatoires chroniques (voir III.2). Le composé **81** est en effet un analogue du tétrasaccharide sialyle Lewis^X **82** (qui joue un rôle fondamental dans le très général, mais aussi très complexe, processus de recrutement des leucocytes; voir III.3 et 4) et est à ce titre un antagoniste de la E-sélectine (voir III.5 et 6).

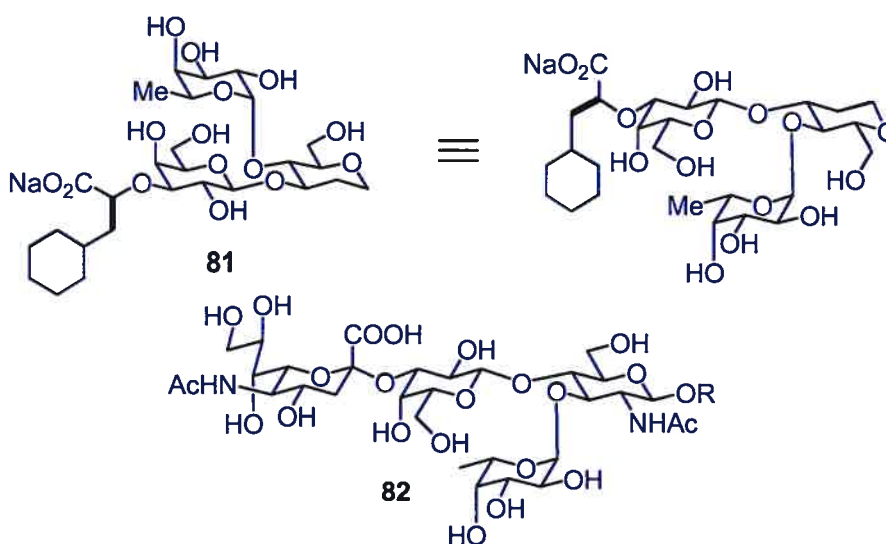


Figure 20 : antagoniste de la E-sélectine et sialyle Lewis^X.

Il existe un grand nombre de synthèses de **82** et d'antagonistes de la E-sélectine (voir III.6), cependant **81** est à ce jour parmi les meilleurs rapportés dans la littérature. Une synthèse de l'oligosaccharide **81** a été réalisée par Novartis (voir III.7) en utilisant notamment les thio et bromo glycosyles donneurs pour les réactions de glycosylation. Notre but était d'explorer une voie de synthèse originale de **81** qui éviterait notamment l'emploi de réactions de glycosylation classiques (voir III.7 et 8).

III.2 La menace des maladies inflammatoires chroniques

Le recrutement de leucocytes pour aller combattre des corps étrangers à l'organisme (virus, bactéries, etc.) est une réponse immunitaire indispensable à la survie de l'individu (cependant pour un cas particulier où la reconnaissance antigènes/anticorps suivie de l'activation du complément est un obstacle à la survie du patient, voir II.2.3).

Toutefois, il arrive que les leucocytes soient recrutés de façon trop importante, voire à tort, et se mettent à attaquer les tissus du propre organisme auquel ils appartiennent comme s'il s'agissait de corps étrangers. Ceci conduit à divers types de pathologies comme:

- *les maladies inflammatoires chroniques* (asthme, psoriasis, etc.)
- *les maladies auto-immunes spécifiques à un organe* (diabète de type 2, etc.).
- *les maladies auto-immunes systémiques* (polyarthrite rhumatoïde, etc.).
- *les accidents cérébraux vasculaires (ACV)*.

Ces pathologies ont un coût humain très important, car elles sont en général douloureuses, très invalidantes voire mortelles. Le tableau 9 ¹¹⁹ rend compte de leur prévalence ¹²⁰ déjà importante dans un pays industrialisé comme les États-Unis qui comptaient environ 272 millions d'habitants en 1997 (au moment de l'étude).

pathologie	prévalence	taux de prévalence
asthme	17.4 millions	1 sur 15
psoriasis	5.5 millions	1 sur 49
diabète	16 millions	1 sur 17
polyarthrite rhumatoïde	2.5 millions	1 sur 108
ACV	4.6 millions	1 sur 59

données d'après la référence 119.

Tableau 9 : prévalence de certaines maladies aux États-Unis.

Il est clair qu'au coût humain vient s'ajouter un très important coût socioéconomique. De plus, avec le vieillissement de la population nous pouvons nous

attendre à ce que les coûts associés aux traitements de ces maladies croissent de façon importante dans les années à venir.

Le prochain paragraphe présente brièvement une caractéristique commune à ces pathologies, à savoir le recrutement excessif ou inopportun des leucocytes. Ce processus est connu aussi sous le nom de cascade inflammatoire.

III.3 Cascade inflammatoire

Avant de pouvoir aborder et comprendre une éventuelle solution au problème du recrutement excessif des leucocytes, il est essentiel de savoir comment l'organisme, qui vient de localiser un site où un tissu est endommagé, parvient à recruter les leucocytes nécessaires et à les envoyer sur le site?

Le processus est connu sous le nom de cascade inflammatoire¹²¹ (figure 21).

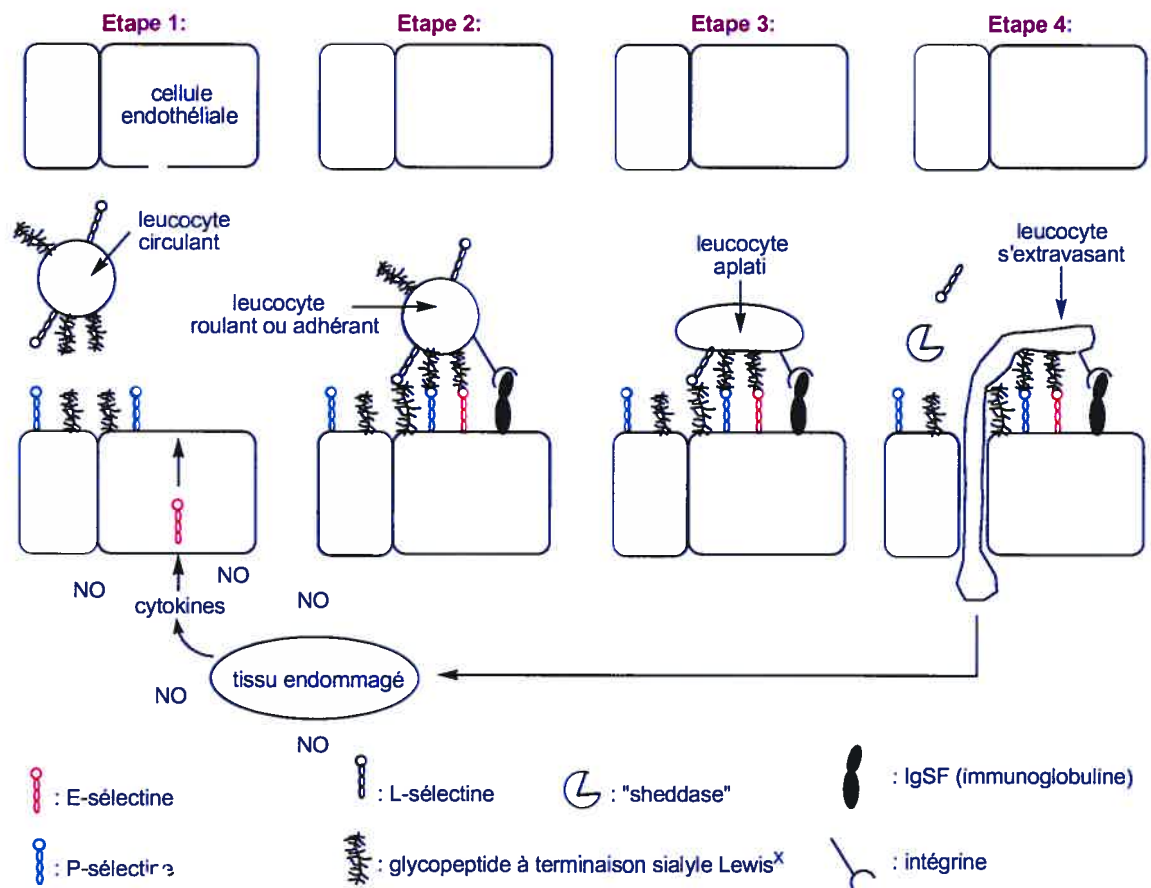


Figure 21 : cascade inflammatoire.

La cascade inflammatoire se résume en quatre grandes étapes (figure 21):

- **Etape 1**¹²¹: quand un tissu est endommagé, il émet de l'oxyde nitrique et des cytokines (molécules de structure peptidique qui agissent en tant que médiateur dans les communications locales entre cellules). Ces cytokines vont donner l'ordre à l'endothélium (localisé entre le sang et les parois des vaisseaux sanguins) d'exprimer des P¹²² et E-sélectines¹²³. Ces sélectines sont des protéines qui se lient avec des glycoprotéines de type mucine dont l'extrémité présente un motif sialyle Lewis^X ou une variante. Ainsi, en plus des ligands pour les L-sélectines (également à terminaison sialyle Lewis^X ou une variante généralement sulfatée) qui sont déjà présents, on retrouve d'abord des P-sélectines à la surface de l'endothélium activé puis des E-sélectines.

Le leucocyte exprime quant à lui en permanence à sa surface des L-sélectines¹²⁴ d'une part et des ligands pour les P- et E-sélectines d'autre part.

- **Etape 2**¹²¹: les interactions sialyle Lewis^X-sélectines entre l'endothélium et le leucocyte conduisent au ralentissement, au roulement¹²⁵ puis au roulement lent et finalement à l'adhésion de ce dernier sur l'endothélium. Il est à noter que si les phases de ralentissement et de roulement sont permises par les sélectines, la ferme adhésion du leucocyte résulte quant à elle des interactions plus fortes entre les intégrines (des protéines transmembranaires situées à la surface du leucocyte) et de l'IgSF (immunoglobuline située sur l'endothélium)^{126, 127}.
- **Etape 3**¹²¹: une fois que le leucocyte est immobilisé à la surface de l'endothélium, il s'aplatit.
- **Etape 4**¹²¹: des métalloprotéases de coupure dites "shedases" viennent ensuite couper les liens entre les L-sélectines et le leucocyte, ce qui conduit

(pour une raison encore obscure¹²⁸) à l'extravasation du leucocyte (passage de l'intérieur du vaisseau sanguin vers le site où le tissu est endommagé).

Maintenant que nous avons vu le processus général de recrutement, voyons plus en détails les phases de ralentissement, roulement puis roulement lent et finalement d'adhésion du leucocyte. Ces phases sont séquentielles, mais se chevauchent¹²¹ (figure 22).

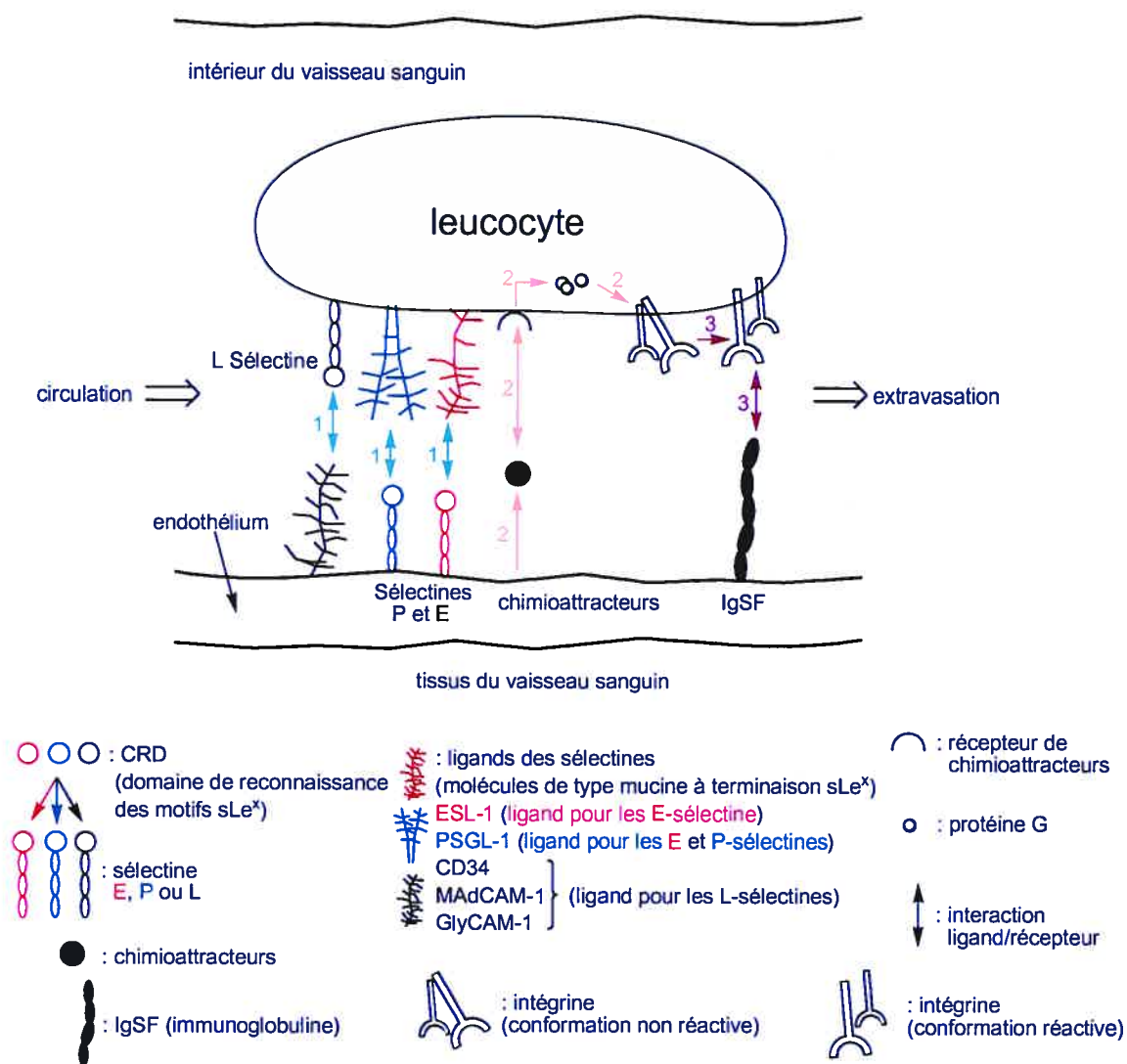


Figure 22 : détails de l'étape de ralentissement et d'adhésion (étape 2).

Comme l'illustre la figure 22, le leucocyte qui circule dans le vaisseau sanguin et qui possède à sa surface les ligands pour les P- et E-sélectines ainsi que des L-sélectines pourra alors pouvoir interagir avec les P- et E-sélectines et les ligands pour les L-sélectines de la surface de l'endothélium. Cette interaction est réalisée par l'entremise des domaines de reconnaissance (nommés aussi CRD de l'anglais Carbohydrate Recognition Domain) situés à l'extrémité des sélectines. Ces CRD ont en effet une très grande affinité pour les motifs sialyle Lewis^x.

Le leucocyte est ainsi ralenti et amené à proximité de l'endothélium où il commence à rouler rapidement, puis de plus en plus lentement à mesure que les interactions augmentent (phase 1, figure 22). Une fois à proximité de l'endothélium, des chimioattracteurs sont émis de la surface de l'endothélium vers des récepteurs situés à la surface du leucocyte. Ceci a pour effet de libérer des protéines dites G dans le leucocyte (phase 2, figure 22), lesquelles vont activer les intégrines situées à la surface du leucocyte. Une fois ces intégrines activées, elles vont interagir avec des molécules de type IgSF (super famille des immunoglobulines) pour créer une adhésion plus forte que celle créée par les sélectines (phase 3, figure 22).

Connaissant d'avantage la cascade inflammatoire, il nous est maintenant possible d'apprécier les différentes solutions qui sont envisagées à l'heure actuelle pour empêcher le recrutement excessif des leucocytes. Le paragraphe suivant va présenter certaines d'entre elles.

III.4 Comment empêcher le recrutement excessif des leucocytes?

Afin d'empêcher le recrutement excessif des leucocytes, il suffit en théorie de simplement empêcher une des séquences de la cascade de se produire. À ce titre, les solutions suivantes ont été envisagées¹²⁹:

- *empêcher la sulfatation des motifs sLe^x ou des tyrosines des mucines*; le but est d'empêcher la biosynthèse des ligands sulfatés adéquats pour les CRD

des sélectines. Ceci a été tenté par la synthèse de petites molécules qui inhibent les sulfotransférases¹³⁰ ou les arylsulfotransférases.

- empêcher la biosynthèse des ligands sLe^x; en synthétisant notamment des inhibiteurs de fucosyltransférases^{131a} et de sialyltransférases^{131b}.
- empêcher la communication du signal qui donne l'ordre d'exprimer les sélectines à la surface de l'endothélium.
- empêcher la communication du signal qui donne l'ordre d'extravaser les leucocytes¹²⁹; empêcher aussi l'action des métalloprotéases (ou sheddases).
- Empêcher l'interaction intégrines/IgSF¹³².
- empêcher l'interaction sélectines/ligands en synthétisant des antagonistes de sélectines^{133, 134}.

Cette dernière solution a reçu à ce jour beaucoup d'attention de la part des compagnies pharmaceutiques. Elle consiste à synthétiser des molécules qui soient de meilleurs ligands pour le CRD des sélectines que leurs ligands naturels à motifs sLe^x. Ainsi, moins de leucocytes seraient recrutés comme le résume la figure 23.

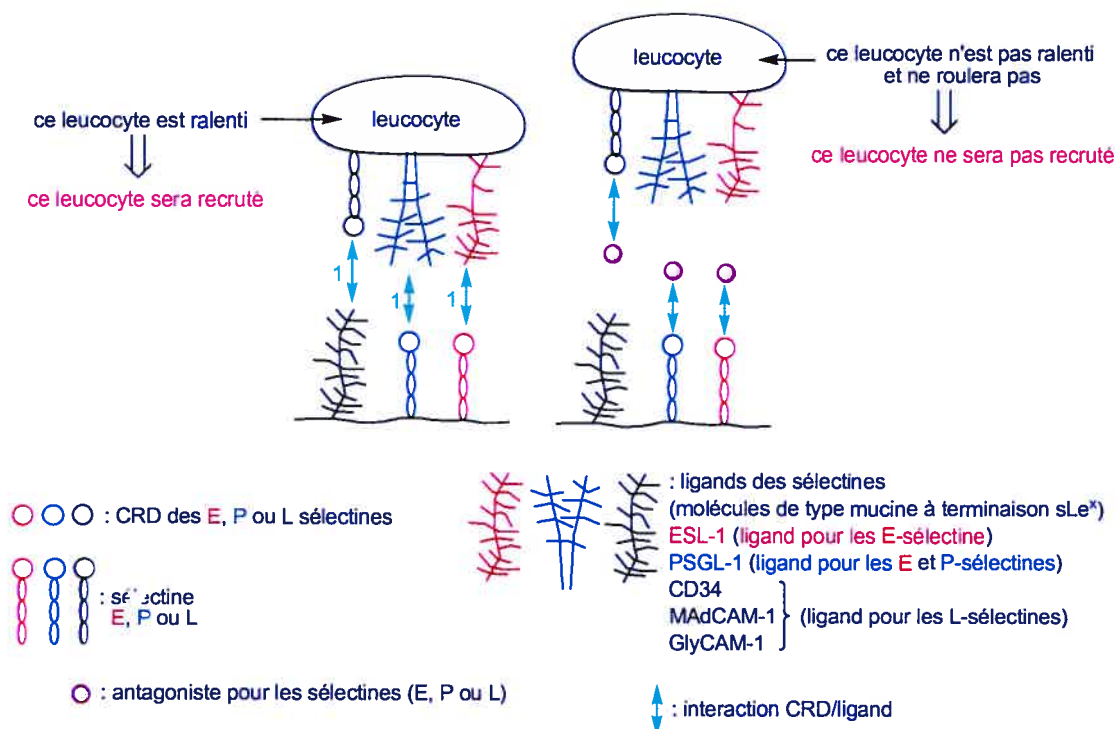


Figure 23 : effet des antagonistes de sélectines.

Dans le but de synthétiser des antagonistes de sélectines, il convient d'avoir une idée plus précise du rôle de chacune des sélectines et de la nature de leur CRD. Le prochain paragraphe va présenter sommairement les différentes sélectines et leurs ligands respectifs.

III.5 Rôle des P, L et E-sélectines

Pour la clarté de la présentation de la cascade inflammatoire (III.3), les sélectines ont été présentées comme jouant des rôles identiques, ce qui n'est pas tout à fait exact. Il existe en effet de subtiles différences quant au rôle joué par ces dernières¹²¹. Leurs rôles respectifs sont les suivants:

- **P-sélectine** : elle intervient essentiellement au niveau du processus de ralentissement et au début du roulement. Son ligand identifié est la PSGL-1 (de l'anglais P-selectin glycoprotein ligand-1)^{135, 136}.
- **L-sélectine** : son rôle est essentiellement le même que celui de la P-sélectine. Ses ligands identifiés sont la GlyCAM-1 (pour Glycosylation-Dependent Cell Adhesion Molecule-1)¹³⁷, la MAdCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1)¹³⁸ et la CD34¹³⁹.
- **E-sélectine** : elle intervient plus au niveau du roulement lent et permet d'avoir une meilleure adhésion. Ses ligands identifiés sont la ESL-1 (E-selectin ligand-1)¹⁴⁰ et la PSGL-1¹⁴¹.

Le prochain paragraphe va présenter plus en détails la E-sélectine, son interaction avec ses ligands ainsi qu'une famille d'antagonistes potentiels.

III.6 Antagonistes de la E-sélectine

Ayant travaillé à la synthèse d'un antagoniste de la E-sélectine, nous nous intéresserons désormais seulement à cette dernière. Nous allons d'abord présenter un modèle qui rend compte de l'interaction entre le CRD et le motif sLe^x, puis nous présenterons la famille d'antagonistes développée par la compagnie Novartis.

III.6.1 CRD de la E-sélectine

La détermination de la structure de la E-sélectine (en particulier celle de son CRD) d'une part et des pharmacophores essentiels à un bon antagoniste d'autre part, sont le sujet de nombreuses recherches. À cet égard, les travaux pionniers suivants ont permis de répondre à de nombreuses interrogations :

- les équipes de Rumberger et Burns¹⁴² ont déterminé la structure cristalline du CRD de la E-sélectine.
- les études RMN (nOe notamment) de l'équipe de Poppe¹⁴³ et d'autres¹⁴⁴ ont permis de déterminer la conformation bioactive du sLe^x.
- les mutations du CRD effectuées par l'équipe de Kogan¹⁴⁵.
- les modifications systématiques des groupements fonctionnels du sLe^x réalisées par les groupes de Hasegawa¹⁴⁶, DeFrees¹⁴⁷, Kunz¹⁴⁸ et Kondo¹⁴⁹ ont permis de déterminer les pharmacophores essentiels pour avoir une bonne interaction CRD/ligand.

Ceci a conduit à proposer le modèle suivant afin de rendre compte de l'interaction du ligand à motif sLe^x avec le CRD de la E-sélectine (figure 24)¹⁵⁰.

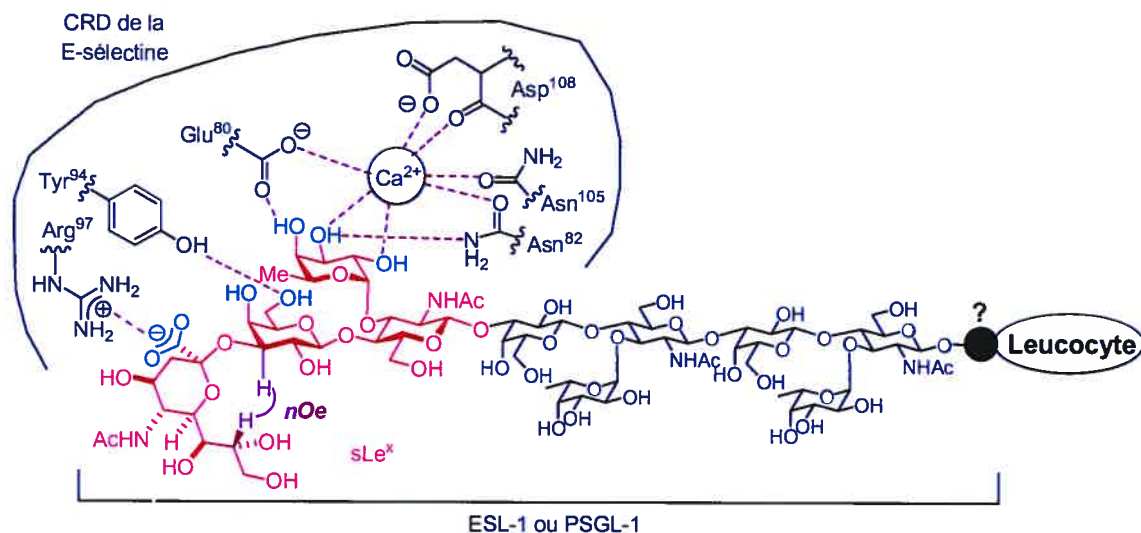


Figure 24 : interaction E-sélectine/ligands et conformation du sLe^x dans le CRD.

En particulier, les groupements du sLe^x responsables de l'interaction (en bleu sur la figure 24) sont:

- l'hydroxyle en position 2 du fucose qui chélate le cation Ca²⁺.
- l'hydroxyle en position 3 du fucose qui chélate le cation Ca²⁺ et est impliqué dans une liaison hydrogène avec Asn⁸².
- l'hydroxyle en position 4 du fucose qui est impliqué dans une liaison hydrogène avec le carbonyle du Glu⁸⁰.
- l'hydroxyle en position 4 du galactose qui est impliqué dans une liaison hydrogène avec le phénol de Tyr⁹⁴.
- l'hydroxyle en position 6 du galactose qui est impliqué dans une liaison hydrogène avec le phénol de Tyr⁹⁴.
- le carboxylate de l'acide sialique qui est impliqué dans des liaisons hydrogènes avec Arg⁹⁷.
- le dérivé GlcNAc paraît ne pas interagir directement avec le CRD; cependant, il joue un rôle de préorganisation de la structure du ligand.

Il est raisonnable de penser que toute molécule qui présenterait les fonctionnalités énumérées précédemment aura plus de chances d'être un bon antagoniste de la E-sélectine qu'une qui en serait dépourvue.

III.6.2 Antagonistes de Novartis

Sur la base des données précédentes, un très grand nombre de molécules ont été synthétisées dans l'espoir qu'elles soient des antagonistes de la E-sélectine. Les efforts de divers groupes de recherche ont été résumés dans d'excellentes revues¹⁵¹. Les structures de ces molécules sont très variées. En effet, on trouve aussi bien des hydrates de carbone¹⁵² que des molécules hybrides¹⁵³.

Dans la suite, nous présenterons quelques antagonistes caractéristiques développés par Novartis. Nous ne parlerons pas d'autres antagonistes développés par d'autres groupes ou compagnies dans la mesure où il est difficile de comparer les résultats des tests biologiques (notamment les IC₅₀). En effet, il n'y a pas de consensus quant à la méthode utilisée pour déterminer l'activité biologique et chaque équipe a sa propre méthode¹⁵⁴. Dans ces conditions, il est difficile, voire erroné, de tirer une quelconque relation de type structure/activité.

En revanche, dans le cas des molécules de Novartis (en collaboration avec GlycoTech), toutes les valeurs des IC₅₀ ont été obtenues en utilisant la même méthode. En particulier, des tests ont été réalisés dans des conditions à la fois statiques¹⁵⁵ et dynamiques¹⁵⁶, ce qui est très important, car le processus de recrutement des leucocytes *in vivo* est avant tout un processus dynamique.

La figure 25 présente quelques exemples caractéristiques de molécules issues de la recherche de la compagnie Novartis et de leurs collaborateurs. Le tableau 10 présente quant à lui les résultats des tests biologiques (réalisés à la fois dans des conditions statiques¹⁵⁵ et dynamiques¹⁵⁶) associés à ces molécules.

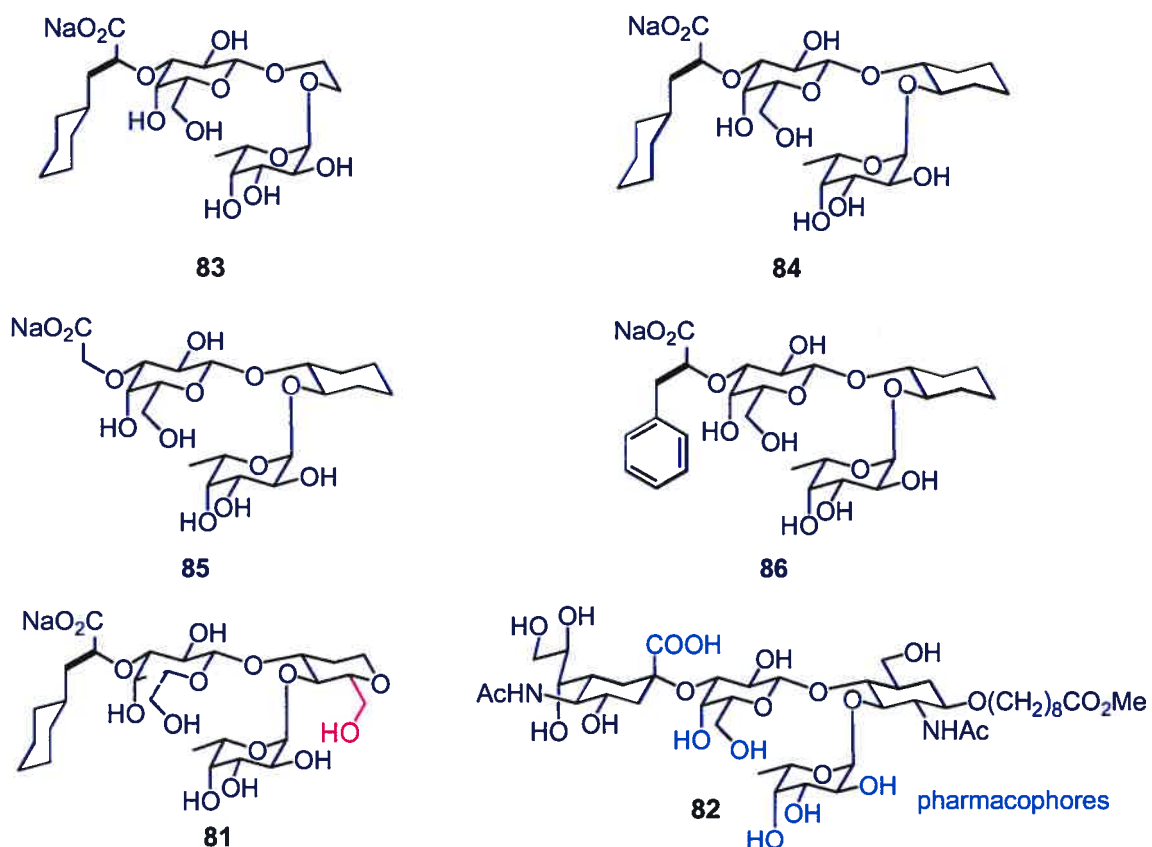


Figure 25 : exemple d'antagonistes potentiels de E-sélectine.

entrée	molécule	IC ₅₀ [μM]	
		essai statique	essai dynamique
1	82	1100	> 1000
2	83	> 10 000	n. d.
3	84	110	150-200
4	85	500	n. d.
5	86	350	n. d.
6	81	36	30-40

Valeurs d'après les références 157 et 158a.

Tableau 10 : IC₅₀ mesurées dans des conditions statiques et dynamiques.

D'après les résultats du tableau 10, il est clair qu'il ne suffit pas d'avoir les trois groupements hydroxyles du fucose, les hydroxyles en position 4 et 6 du galactose et un mimique de l'acide carboxylique de l'acide sialique dans la molécule pour que cette dernière, soit automatiquement un bon antagoniste (tableau 10, entrée 2, **83**¹⁵⁷). Il faut en plus que ces groupements soient adéquatement placés dans l'espace les uns par rapport aux autres comme dans le cas de **84**^{158a}, dont la structure a été rigidifiée par rapport à **83** (entrée 2 *versus* entrée 3).

En effet, il a été démontré que seule une molécule capable d'adopter la conformation bioactive, c'est-à-dire d'adopter une préorganisation favorable à son interaction à venir avec le CRD, a des chances d'être un bon antagoniste. *C'est une condition nécessaire*¹⁵⁸.

La raison de ce phénomène tient au fait que la surface de contact entre le CRD et ses ligands est grande¹⁴². En conséquence, l'énergie libre de liaison est grandement affectée par des facteurs entropiques¹⁵⁹. Or, plus un ligand est préorganisé en faveur de la conformation bioactive, moins le terme entropique sera défavorable^{160,161}. Ceci explique notamment le rôle du GlcNAc.

Kolb et Ernst¹⁵⁸ ont d'ailleurs rapporté une procédure de modélisation moléculaire permettant de prédire l'aptitude d'une molécule à être un bon antagoniste de la E-sélectine en fonction de sa capacité à peupler la conformation bioactive. En particulier, plus une molécule a tendance à se préorganiser dans une conformation où le couple d'angles dièdres (ϕ , θ) se rapproche de la valeur optimale (-30° , 120°) mesurée pour le sLe^x, plus la molécule a de chances d'être un bon antagoniste de la E-sélectine.

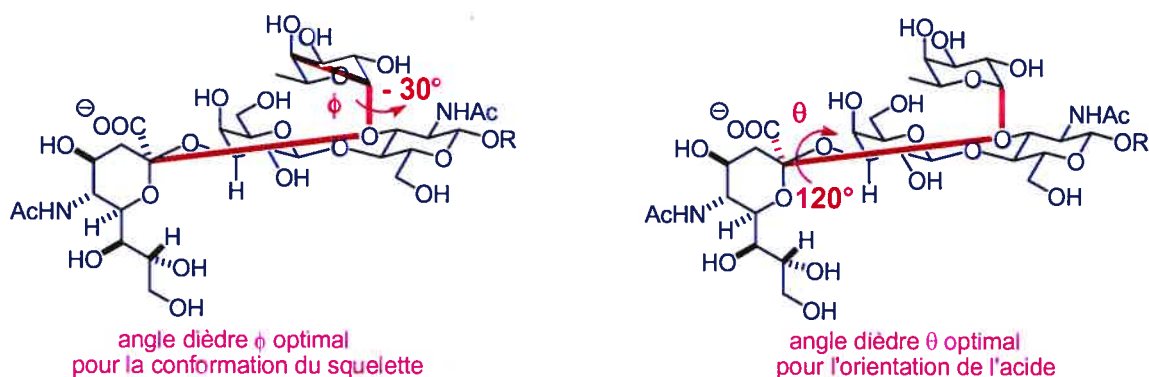


Figure 26 : modèle de Kolb et Ernst.

De plus, une fois la structure rigidifiée, la substitution de l'acide sialique par un acide de structure plus simple comme dans **85**¹⁶² permet d'augmenter l'affinité du ligand pour le CRD de la E-sélectine (comparer l'entrée 1 avec l'entrée 4). Divers substitués de l'acide sialique furent testés (molécules **84**, **85** et **86**^{158a}) et c'est le dérivé de l'acide (*S*)-cyclohexyl-2-propionique de **84**¹⁵⁸ qui s'est avéré donner les meilleurs résultats à ce jour (comparer les entrées 3, 4 et 5). L'application du modèle de Kolb et Ernst sur la molécule **84** a en effet démontré que cette dernière adoptait une préorganisation en faveur de la conformation bioactive, la fonctionnalité acide carboxylique étant adéquatement placée pour une interaction optimale avec le CRD de la E-sélectine^{158b}.

Finalement, il a été découvert que le remplacement du groupement (*R,R*)-1,2-cyclohexanediol de **84** par un 1,5-anhydro-2-deoxy-*D*-xylo-hexitol (1,2-dideoxy-*D*-glucopyranose) comme dans **81**¹⁵⁵ permettait d'améliorer les résultats d'inhibition dans les conditions dynamiques par un facteur cinq (entrée 3 *versus* entrée 6). Thoma, Ernst et Jahnke¹⁵⁷ ont proposé que ce groupement favorisait la préorganisation de la molécule **81** dans la conformation bioactive en diminuant la distance entre le fucose et le galactose, ce qui est une fois encore en accord avec les résultats de Kolb et Ernst qui avaient déterminé un angle dièdre de -30° pour la conformation bioactive du squelette de **81** (angle ϕ).

À ce jour, le squelette de la molécule **81** a permis de synthétiser les meilleurs antagonistes potentiels de la E-sélectine. Récemment, la simple protection de l'hydroxyle en position 2 du galactose de **81** par un benzoyle a même permis d'améliorer l'inhibition par un facteur 20 (figure 27)^{163a}.

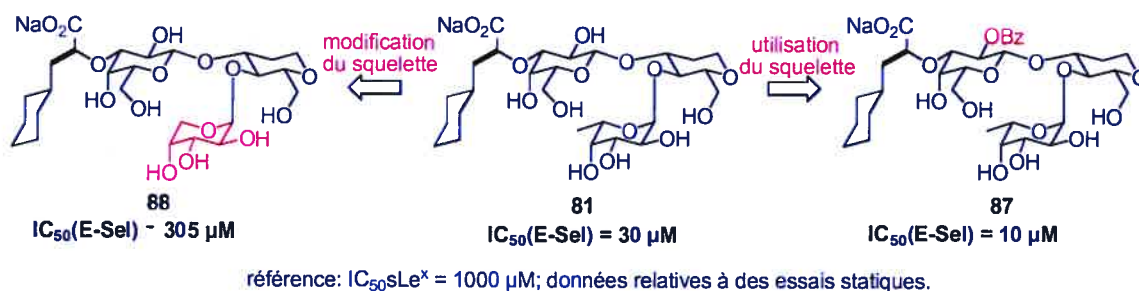


Figure 27 : importance du squelette de **81**.

Selon Thoma^{163a}, le benzoate de **87** contribuerait à rapprocher le galactose du fucose favorisant ainsi la préorganisation dans la conformation bioactive. Cette interprétation est supportée par de forts effets nOe entre le galactose et le fucose. Les modifications du squelette de **81** (le remplacement du fucose par un arabinose pour donner **88** par exemple) n'ont conduit quant à elles qu'à la synthèse de molécules moins actives¹⁶⁴ (figure 27).

La prochaine section va présenter de façon rétrosynthétique l'approche employée par Novartis pour obtenir la molécule **81**. Nous présenterons ensuite notre voie.

III.7 Analyse rétrosynthétique d'un nouvel antagoniste

III.7.1 L'approche de Novartis

L'approche utilisée par Novartis est présentée à la figure 28.

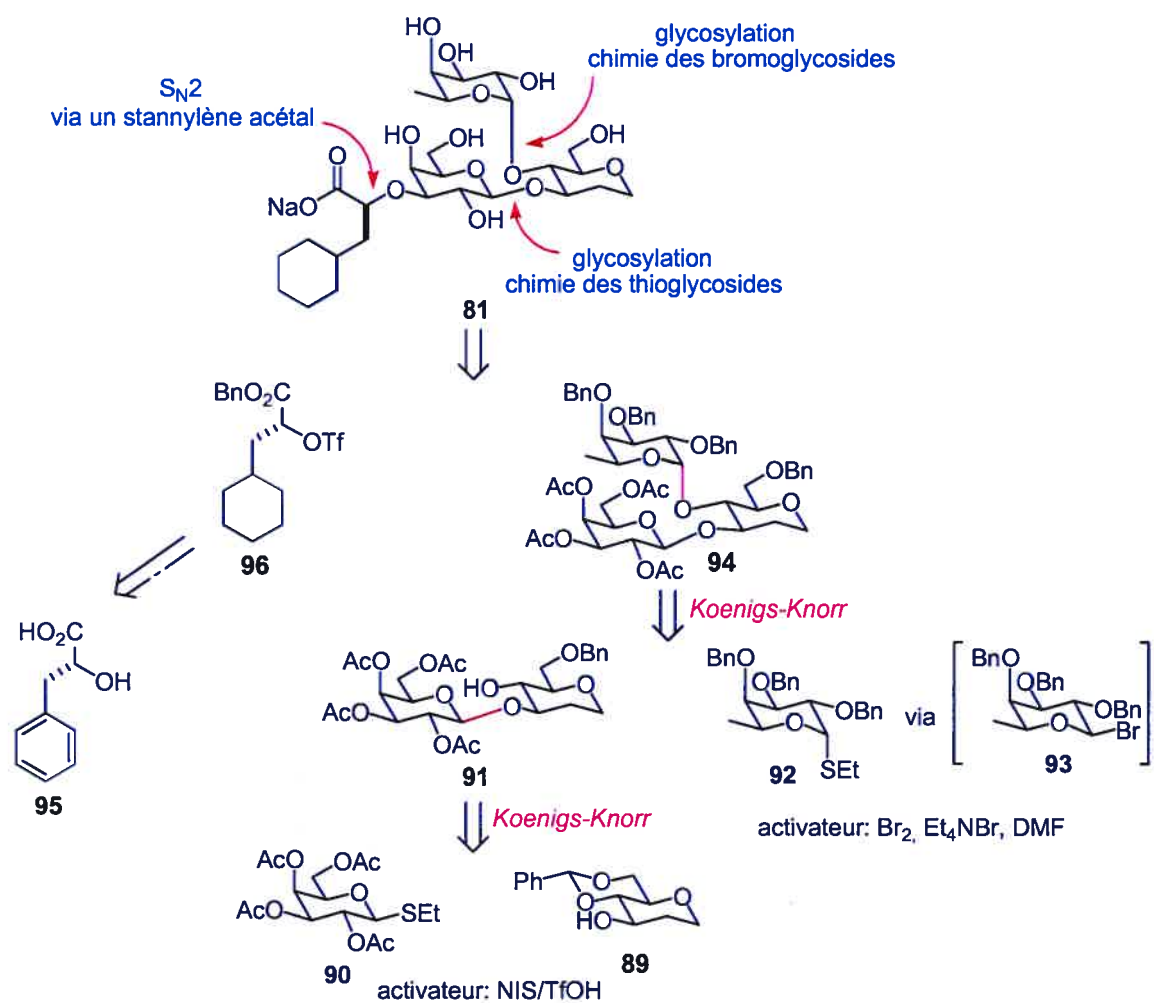


Figure 28 : approche rétrosynthétique de Novartis.

La synthèse a débuté par la réaction de glycosylation entre l'accepteur **89**¹⁶⁵ et le thioéthyle glycosyle donneur **90**¹⁶⁶, qui en présence de NIS/TfOH a conduit au disaccharide correspondant avec un rendement de 71% et un stéréocontrôle complet en faveur de l'anomère β. Ce dernier a ensuite été converti en l'accepteur **91** par ouverture

sélective d' benzyldène¹⁶⁷. Le thioéthyle glycosyle donneur **92**¹⁶⁸ a ensuite été converti *in situ* en intermédiaire réactif β -bromo glycosyle donneur **93** selon la méthode de Lemieux⁸⁸ (Br_2 , Et_4NBr) pour ensuite réagir avec **91** via une réaction de glycosylation de type Koenigs-Knorr. Ceci a conduit à la formation exclusive du trisaccharide **94** avec un rendement de 76%.

L'introduction du mimétique de l'acide sialique a été réalisée en utilisant la chimie de l'étain. En effet, il est connu que l'emploi d'un stannylène acétal en position 3 et 4 du galactose permet d'alkyler de façon régiosélective la position 3¹⁶⁹. Ainsi, l'alkylation du stannylène acétal **97** (obtenu en deux étapes à partir de **94**) avec le triflate **96** (obtenu en trois étapes à partir de l'acide D-(+)-3-phényllactique **95**) a permis d'obtenir le composé **98** (rapporté instable) (schéma 31). Une hydrogénation catalytique et un passage sur résine échangeuse d'ions ont ensuite permis d'obtenir **81**.

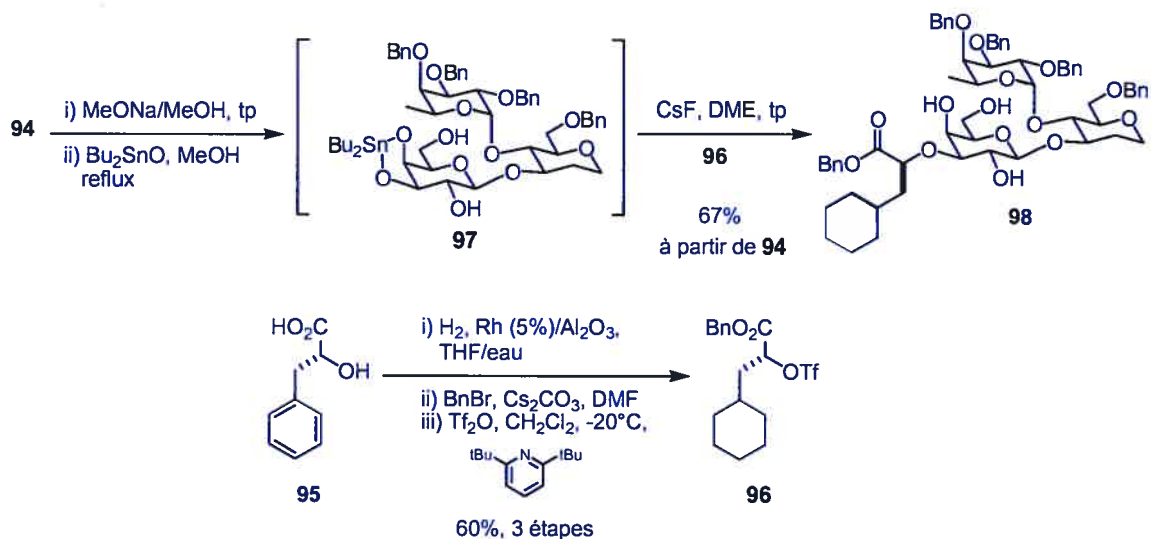


Schéma 31 : synthèse de **98** par Novartis.

La prochaine section va présenter notre approche rétrosynthétique qui met entre autre à profit la chimie d'un type différent de donneur.

III.7.2 Nouvelle approche

La figure 29 présente les disconnexions utilisées lors de notre synthèse du composé **81**.

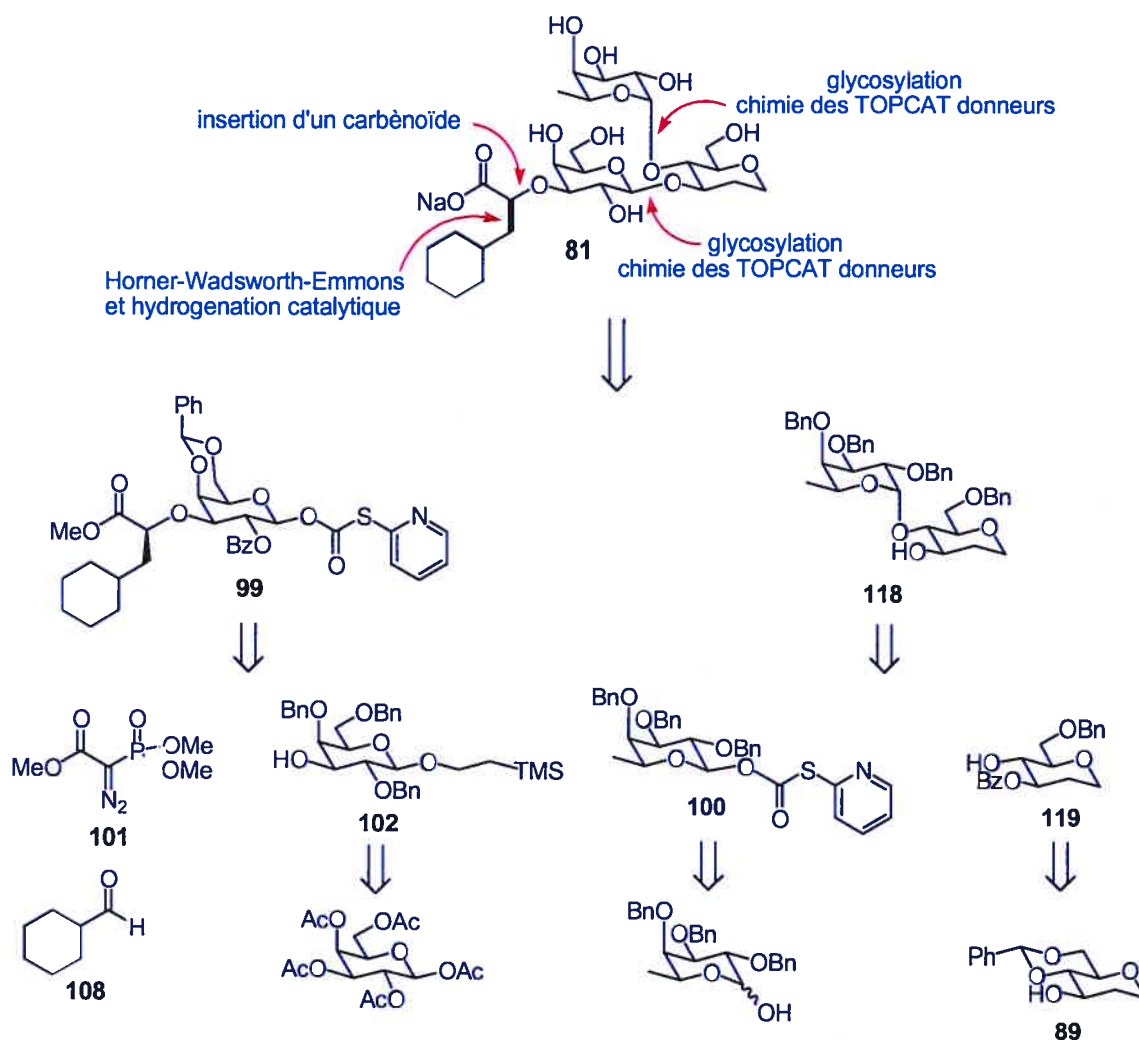


Figure 29 : nouvelles disconnexions: en route vers **81**.

En particulier, nous avons décidé de mettre à profit la chimie des thiopyridylcarbonates donneurs (TOPCAT donneurs **99** et **100**) pour les réactions de glycosylation. Une réaction d'insertion d'un carbénoïde de rhodium [formé à partir du composé diazoté **101** et de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$] suivie d'une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons¹⁷⁰ et finalement une réaction d'hydrogénation catalytique hautement

diastéréosélective, ont permis l'introduction du motif dérivé de l'acide (*S*)-cyclohexyl-2-propionique sous forme d' α -éther. Le prochain paragraphe va présenter la mise en pratique de ce schéma rétrosynthétique.

III.8 Nouvelle synthèse

Nous allons d'abord présenter la synthèse du donneur **99** puis celle de l'accepteur **118**. Nous terminerons par la description des étapes de couplage et de déprotection conduisant à **81**.

III.8.1 Synthèse du TOPCAT donneur **99**

La synthèse du donneur **99** a débuté par la formation du composé 2-(triméthylsilyl)éthyle 2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside **102**. Cet intermédiaire a été obtenu en cinq étapes d'après la procédure de Magnusson et coll.¹⁷¹ (schéma 32).

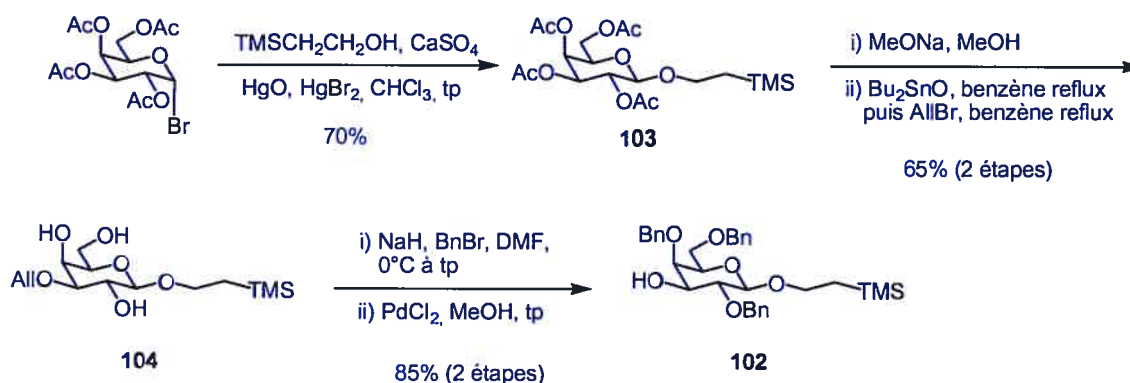


Schéma 32 : synthèse de l'intermédiaire **102**.

Le bromo 2,3,4,6-tri-*O*-acétyl- α -D-galactopyranoside a réagi tout d'abord avec le 2-(triméthylsilyl)éthanol dans une réaction de glycosylation catalysée par HgO/HgBr₂ pour donner **103** comme seul anomère avec un rendement de 70%. Ce dernier a été déacétylé dans les conditions classiques (MeONa, MeOH) puis allylé sélectivement en position 3 via un intermédiaire stannylène acétal¹⁶⁹ pour donner **104** avec un rendement

de 65% pour les deux étapes (nous avons également observé la formation des produits de mono allylation en position 4 ainsi que de bis allylation en position 4 et 6). Les étapes de benzylation des hydroxyles restants (NaH, BnBr, DMF) et de déallylation¹⁷² (PdCl₂, MeOH) ont permis d'obtenir **102** avec un rendement de 85% pour les deux étapes.

Il nous fallait ensuite former le lien α -éther avec le dérivé de l'acide (*S*)-cyclohexyl-2-propionique. De multiples conditions furent testées par mon collègue Rogel pour tenter de former ce lien par alkylation de l'hydroxyle de **102** avec le dérivé **96**, mais les rendements des divers alkylations s'avèrent faibles. Nous avons donc formé ce lien par une réaction d'insertion d'un carbénoïde de rhodium dans le lien OH de **102**. Les carbènes et les carbénoïdes sont en effet connus pour s'insérer dans ce type de lien avec des rendements généralement bons¹⁷³. Nous avons donc synthétisé le diazo (diméthoxyphosphoryl)acétate de méthyle **101** (avec un rendement de 54%) en utilisant la méthode de transfert de diazo développée par Regitz¹⁷⁴ et modifiée par McKenna¹⁷⁵. L'azoture de 2-naphtalènesulfonyl **103** réagit avec le (diméthoxyphosphoryl)acétate de méthyle **104** en présence de *tert*-BuOK dans le toluène pour donner **101** via un intermédiaire triazène^{174a,b} **105** (schéma 33).

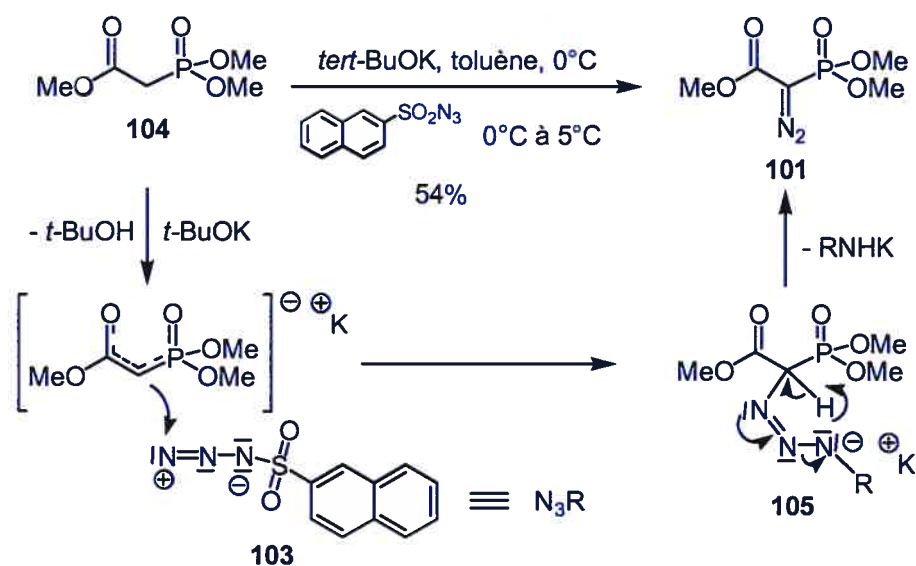


Schéma 33 : synthèse du composé diazo **101**.

Le diazo **101** a ensuite réagi avec une quantité catalytique (2 mol%/101) de dimère d'acétate de rhodium $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ pour former le carbénoïde **106** qui s'est inséré dans le lien OH de **102** pour donner un mélange équimolaire des deux phosphonates diastéréoisomères **107** et **107'** avec un rendement de 71% (schéma 34).

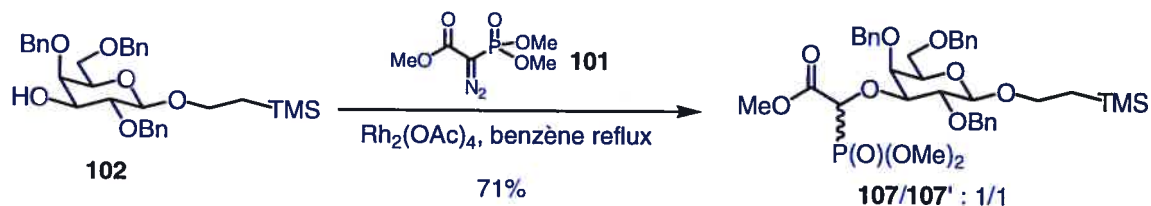


Schéma 34 : synthèse des phosphonates **107** et **107'**.

Un cycle catalytique plausible pour la réaction d'insertion du composé diazo **101** est présenté à la figure 30¹⁷⁶.

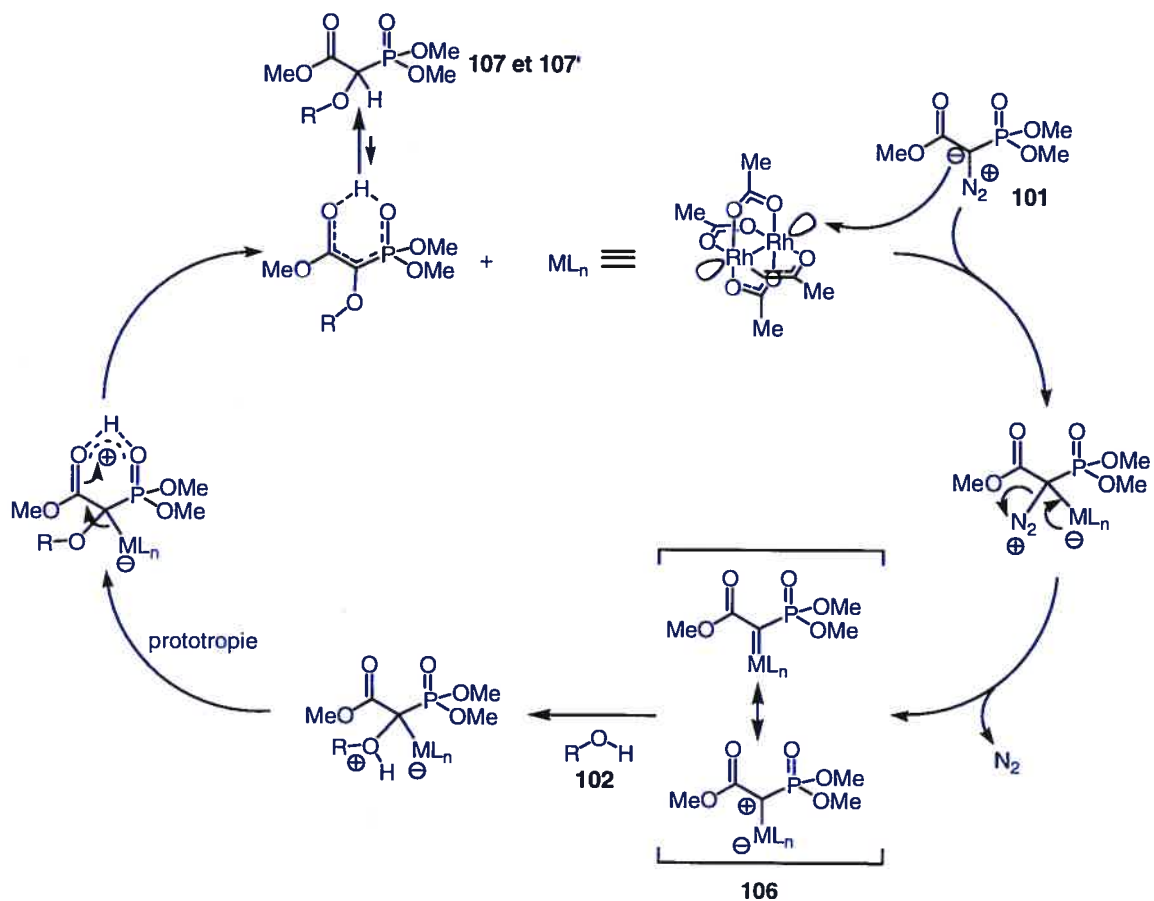


Figure 30 : cycle catalytique de la réaction avec le carbénoïde **106**.

Le composé **101** réagit avec le métal pour former le carbénoïde **106** (dont le carbone est électrophile¹⁷⁷). Ce carbénoïde subit ensuite une attaque nucléophile de l'oxygène de l'alcool sur son carbone pour former un ylure oxonium. Cet oxonium conduit ensuite au produit d'insertion et à la régénération du catalyseur par un jeu de prototropies.

Une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons entre le mélange de phosphonates **107/107'** et l'aldéhyde **108** dans les conditions de Roush-Masamune¹⁷⁸ (LiCl, DBU) a ensuite permis d'obtenir l'énolate **109** avec un excellent rendement de 97% (avec un ratio de 9/1 en faveur de **109**). La stéréochimie de la double liaison a été confirmée par l'observation de *nOe* entre le proton vinylique et H-3 du galactose dans le cas du produit majoritaire **109** (schéma 35). Par contre, aucun effet *nOe* n'a été observé entre ces protons dans le cas de l'isomère minoritaire.

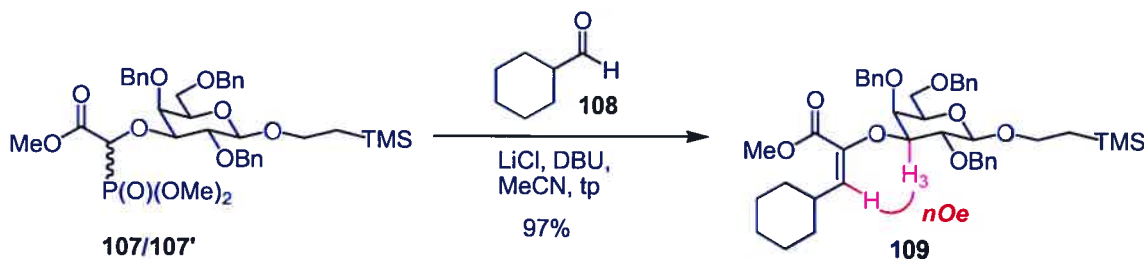


Schéma 35 : formation de l'énolate **109** dans les conditions de Roush-Masamune.

Il nous fallait ensuite réduire de façon diastéréosélective la double liaison de **109** de manière à former le stéréocentre de configuration *S*.

Or, il est connu que les groupements porteurs de doublets non liants (en particulier les alcools et même les éthers) peuvent servir à diriger l'adsorption du substrat sur le catalyseur hétérogène lors d'une hydrogénation catalytique¹⁷⁹. Il a été proposé par Thompson que cette attraction ou haptophilicité¹⁸⁰ était due à l'interaction entre un groupement donneur d'électrons (une paire non liante par exemple) du substrat et une orbitale vacante ou à moitié remplie du métal de transition. Le schéma 36 présente une

application de ce concept réalisée par Thompson dans son approche vers l'acide Gibbérélique^{180,181}.

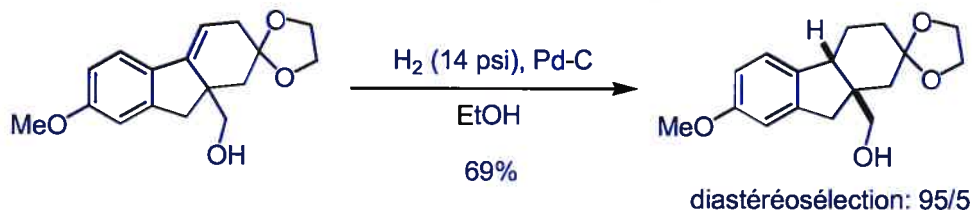


Schéma 36 : hydrogénation dirigée et catalyseur hétérogène.

Nous avons donc tenté d'utiliser la chiralité du substrat en réalisant une hydrogénation catalytique avec un catalyseur hétérogène de type hydroxyde de palladium sur charbon en espérant que la présence des benzyles éthers (ou des hydroxyles libres si l'hydrogénolyse des benzyles se produit avant l'hydrogénation de la double liaison) nous permettrait une certaine diastéréodifférenciation faciale lors de l'étape d'adsorption.

C'est avec grand plaisir, que nous avons pu constater que l'hydrogénation catalytique/hydrogénolyse en utilisant du Pd(OH)₂-C (type Degussa) dans le méthanol sous une pression d'hydrogène de 60 psi s'est effectuée de façon hautement diastéréosélective et avec un très bon rendement. Ceci nous a permis d'obtenir après benzyldénation (PhCH(OMe)₂, HBF₄, DMF)¹⁸² du brut de réaction le composé **110** comme seul isomère détectable par RMN 400 MHz avec un rendement de 80% pour les deux étapes (schéma 37). Le triol produit lors de l'hydrogénation/hydrogénolyse n'a pas été purifié, car l'équipe de Novartis avait rapporté que ce type d'intermédiaire était relativement instable¹⁵⁵

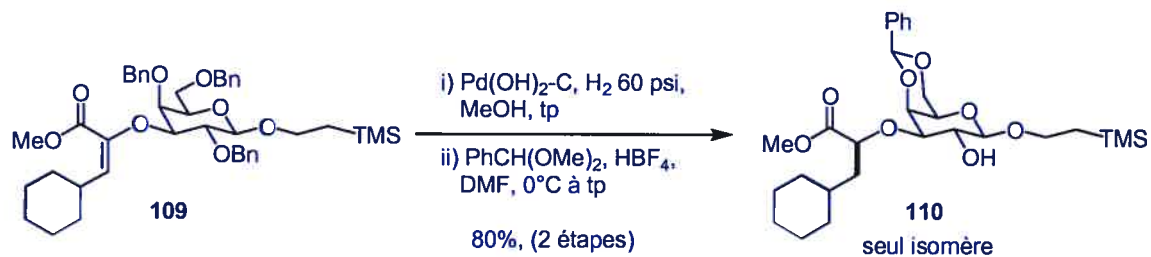


Schéma 37 : hydrogénation catalytique diastéréosélective de **109**.

Nous allons maintenant présenter les deux façons par lesquelles nous avons déterminé la stéréochimie du nouveau stéréocentre puis nous proposerons deux modèles pour expliquer la diastéréosélectivité observée.

Tout d'abord, nous avons rigidifié la structure de **110** en formant une lactone à 6 membres avec l'hydroxyle en position 2 du galactose (par saponification et formation d'un anhydride mixte intermédiaire, schéma 38)¹⁸³. Ceci nous a permis d'obtenir **111** dont le squelette rigide de type *trans*-décaline se prêtait bien à une analyse nOe. En particulier, nous avons observé un effet nOe entre H-3 du galactose et les protons de l'*exo*-méthylène (en rouge sur le schéma 38), ce qui nous a assuré de la bonne configuration (*S*) du nouveau stéréocentre.

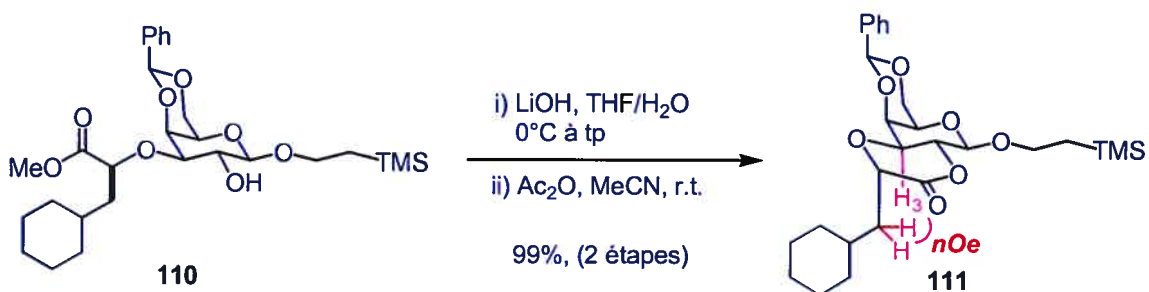


Schéma 38 : formation de la lactone **111**.

L'autre preuve a été obtenue à la prochaine étape de la synthèse qui consistait à protéger l'hydroxyle en position 2 par un benzoyle; un groupement qui allait permettre, le moment venu, de former un lien glycosidique β par assistance anchimérique (voir chapitre 1). La benzylation de **110** dans les conditions classiques BzCl, pyridine/CH₂Cl₂ et une quantité catalytique de DMAP a permis d'obtenir quantitativement **112** sous forme de solide. La recrystallisation de **112** dans un mélange d'hexanes/acétate d'éthyle a permis d'obtenir des cristaux blancs en forme d'aiguilles qui ont permis d'effectuer une analyse par diffraction des rayons X dont la représentation ORTEP est présentée au schéma 39.

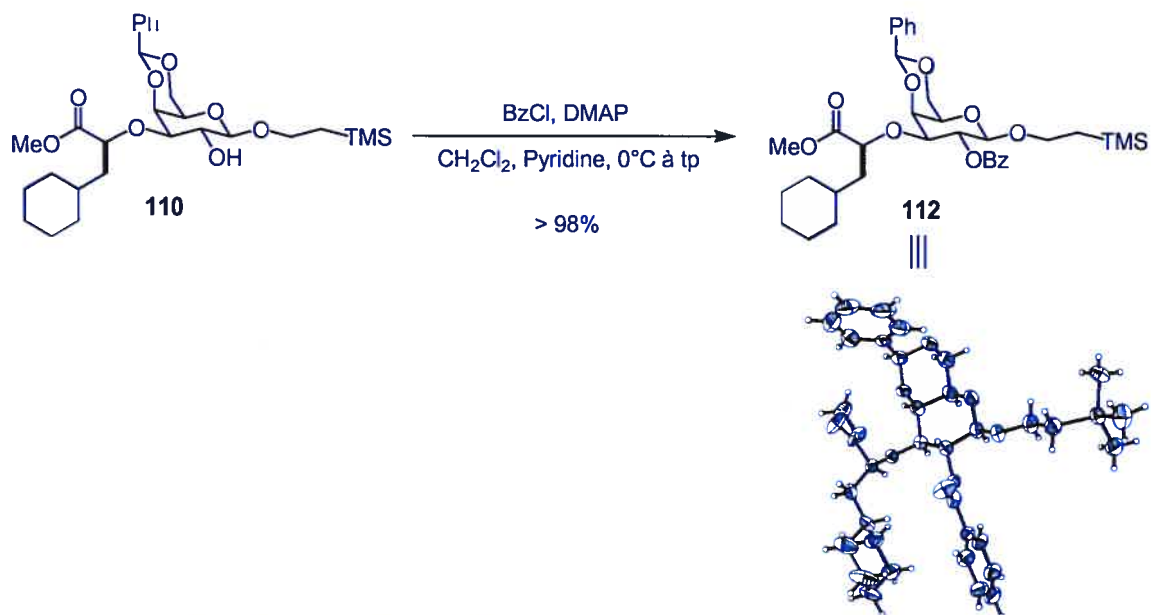


Schéma 39 : synthèse et représentation ORTEP de **112**.

La formation si diastéréosélective de **110** peut s'interpréter avec les modèles d'adsorption déjà proposés dans la littérature¹⁸⁴. Le cycle catalytique d'une hydrogénation peut se résumer comme suit (figure 31):

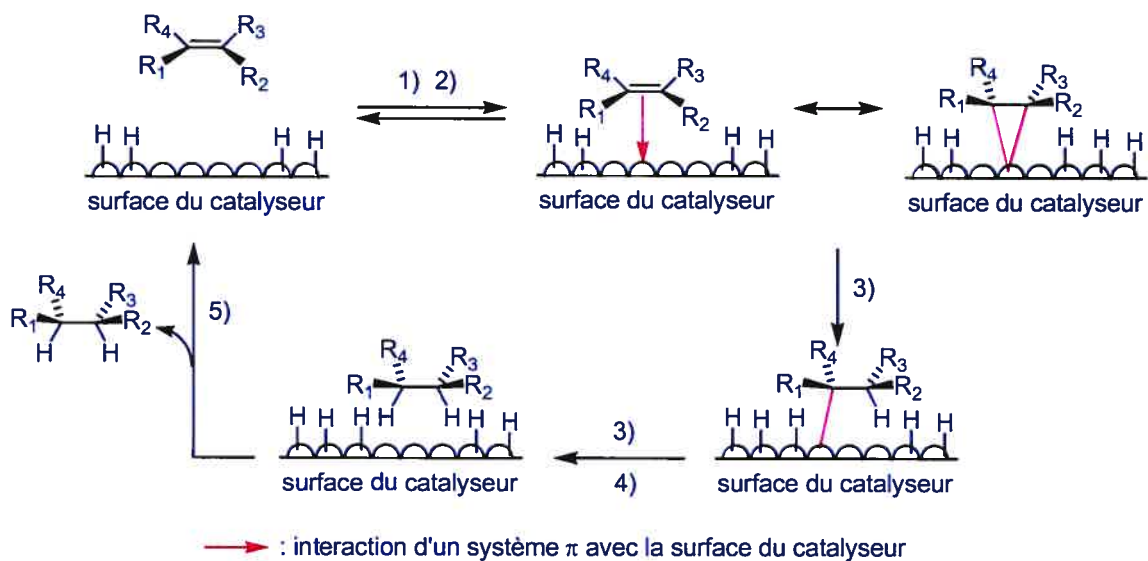


Figure 31 : cycle général d'une hydrogénation catalytique.

En particulier, le cycle inclus les 5 phases suivantes :

1. diffusion des réactifs vers la surface du catalyseur
2. adsorption des réactifs à la surface du catalyseur
3. réaction à la surface du catalyseur
4. désorption du (des) produit(s) de réaction
5. diffusion du produit dans le solvant

Or, il a été suggéré dans la littérature que la diastéréodifférenciation faciale intervient lors de l'étape d'adsorption du substrat¹⁸⁴. La face qui est attaquée de préférence est celle qui provient de l'adsorption substrat/surface présentant le plus d'interactions favorables entre les groupements haptophiles du substrat et les orbitales vacantes ou à moitié occupées du catalyseur¹⁸⁴. Déterminer la face d'attaque revenait donc à trouver la conformation adsorbée ayant le plus d'interactions favorables de ce type.

D'après l'effet nOe déjà mentionné entre H-3 et le proton vinylique et pour éviter toute interaction stérique¹⁸⁵ entre la chaîne latérale et les groupements en position 2 ou 4 du galactose, nous avons conclu que pour la moyenne des populations de conformères en solution (et à l'échelle de temps de la RMN), la double liaison trisubstituée devrait être placée comme représentée à la figure 32.

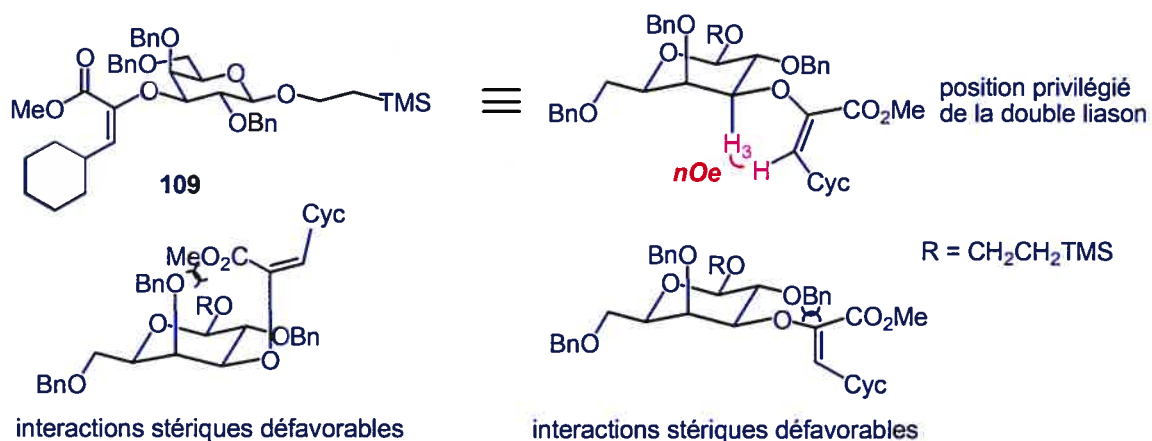


Figure 32 : position moyenne de la double liaison trisubstituée de 109.

Toutes ces considérations nous ont conduit à proposer les modèles suivants pour expliquer la diastéréosélectivité observée (figure 33).

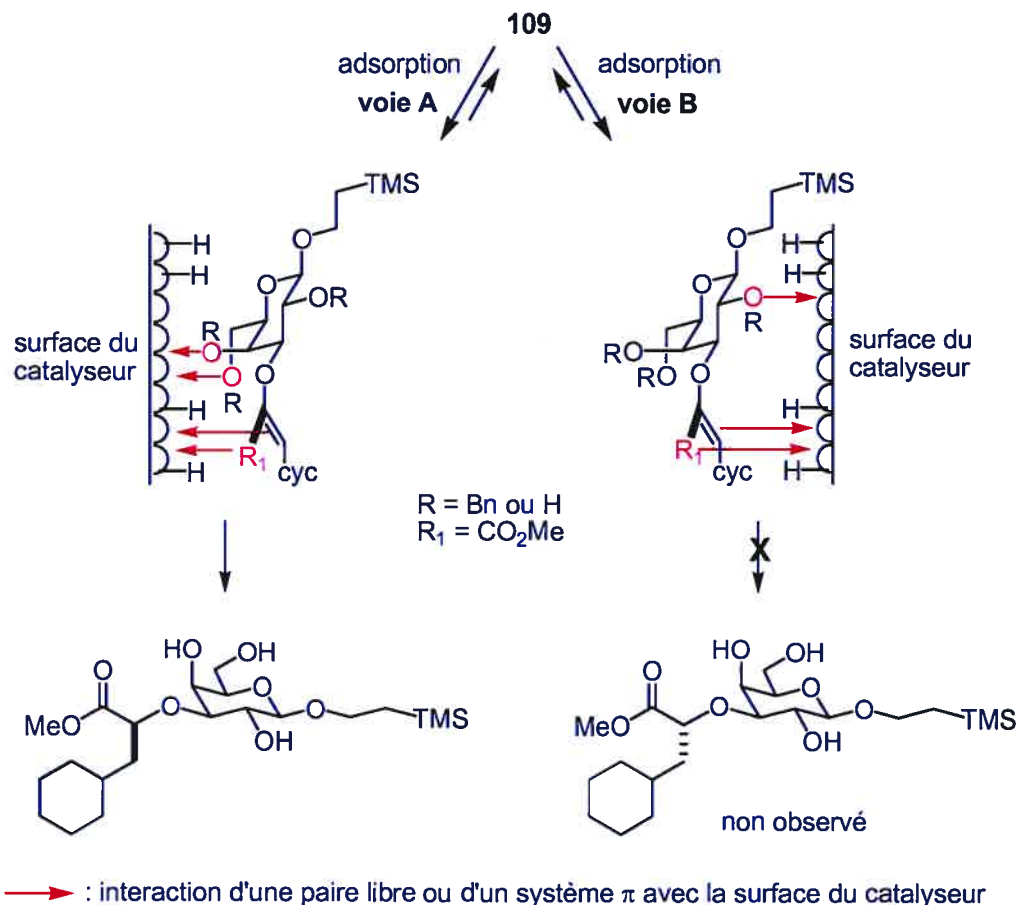


Figure 33 : modèle d'adsorption expliquant la diastéréosélectivité.

Dans le cas de l'adsorption correspondant à la **voie A**, il y a plus d'interactions entre les groupes haptophiles (en rouge) et la surface du catalyseur que dans celui de la **voie B**. D'où la formation du produit de configuration *S* issu de la **voie A**.

Cependant, il est aussi possible que l'hydrogénolyse se produise avant l'étape d'hydrogénation et qu'en toute logique (pour des raisons stériques) le premier benzyle à être hydrogénolysé soit celui en position 6. Ceci permettrait au substrat de bénéficier d'un groupement haptophile (un hydroxyle) plus fort qu'un éther¹⁸⁶. Par effet de proximité, ce groupement haptophile placerait le substrat dans une position idéale pour l'hydrogénolyse du benzyle en position 4. Une fois encore, par effet de proximité, ces deux groupements

placeraient le substrat dans une position où la double liaison trisubstituée est en bonne position pour une hydrogénation diastéréosélective. Finalement, une désorption puis une réadsorption favorable à l'hydrogénolyse du *O*-benzyle en position 2 permettrait d'obtenir le produit (figure 34).

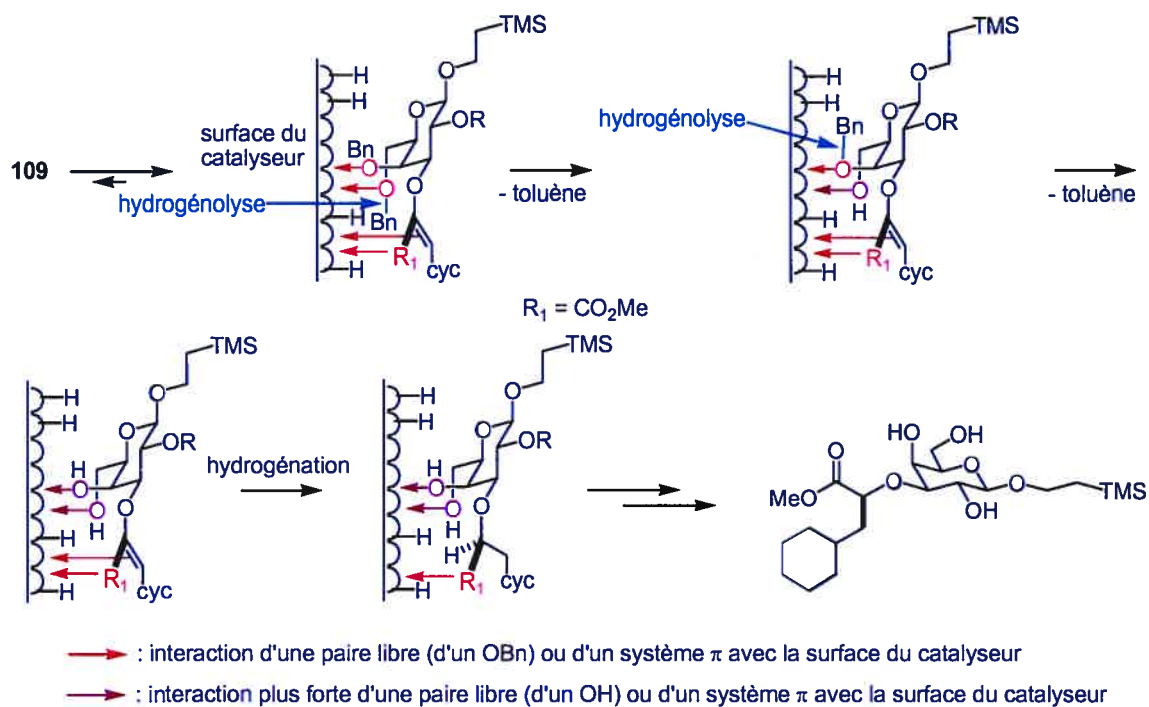


Figure 34 : modèle pour l'hydrogénolyse séquentielle et l'hydrogénation.

Ces deux modèles ne sont que des interprétations à posteriori; ils ont cependant l'intérêt de proposer une interprétation censée d'une diastéréosélectivité, aussi inattendue que bienvenue.

La prochaine étape de la synthèse du donneur **99** consistait à déprotéger le groupement 2-(triméthylsilyl)éthyle de la position anomérique pour introduire le groupe partant TOPCAT.

Lipshutz et coll. ont démontré que le groupement 2-(triméthylsilyl)éthyle en position anomérique est labile en présence de LiBF_4 dans l'acétonitrile à 70°C conduisant à la formation de l'hémiacétal correspondant avec de bons rendements¹⁸⁷. De plus, des

exemples de substrats comportant un benzylidène ont été rapportés¹⁸⁷. Nous étions donc confiants dès le début de la synthèse de pouvoir employer cette méthode à notre substrat. Cependant dans ces conditions nous avons observé la formation d'un mélange inidentifiable de produits.

Le groupe de Magnusson avait quant à lui développé une méthode d'hydrolyse des 2-(triméthylsilyl)éthyle glycosides dans des conditions acides TFA/CH₂Cl₂ (2/1 vol.) pour conduire à un hémiacétal de type **113** (schéma 40)¹⁸⁸. Cependant, dans ces conditions nous risquions d'hydrolyser aussi le benzylidène. Ce groupe avait également développé une méthodologie d'accès aux 1-*O*-acyle glycosides **114** et aux 1-chloro glycosides **115** à partir des 2-(triméthylsilyl)éthyle glycosides en utilisant respectivement F₃B·OEt₂/(RCO)₂O^{188,189} ou Cl₂CH(OMe)/ZnCl₂¹⁹⁰ (schéma 40). Ces deux méthodes n'étaient pas d'un grand secours dans notre cas, car ceci nous aurait conduit à une étape supplémentaire d'hydrolyse pour introduire le TOPCAT.

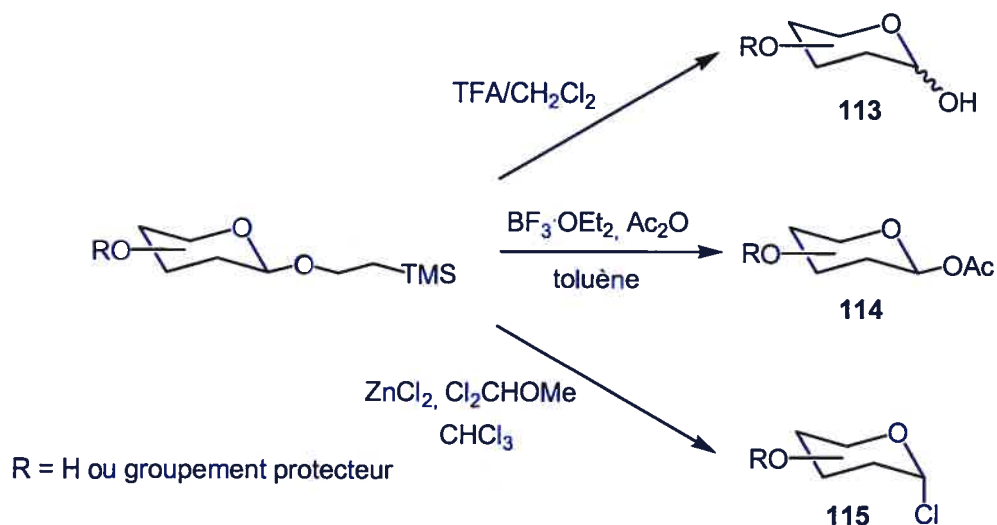


Schéma 40 : transformation des 2-(triméthylsilyl)éthyle glycosides selon Magnusson.

Cependant, nous avons essayé de modifier une des méthodes en tentant de former le TOPCAT en un seul pot en faisant réagir **112** avec du di(*S*-2-pyridyl)thiocarbonate³⁹ **11** en présence de F₃B·OEt₂. Nous pensions que **11** pourrait jouer un rôle analogue à celui de

l'anhydride acétique dans le mécanisme proposé par Magnusson (schéma 41)¹⁸⁸. Hélas, nous avons observé une fois encore la formation d'une multitude de produits par CCM.

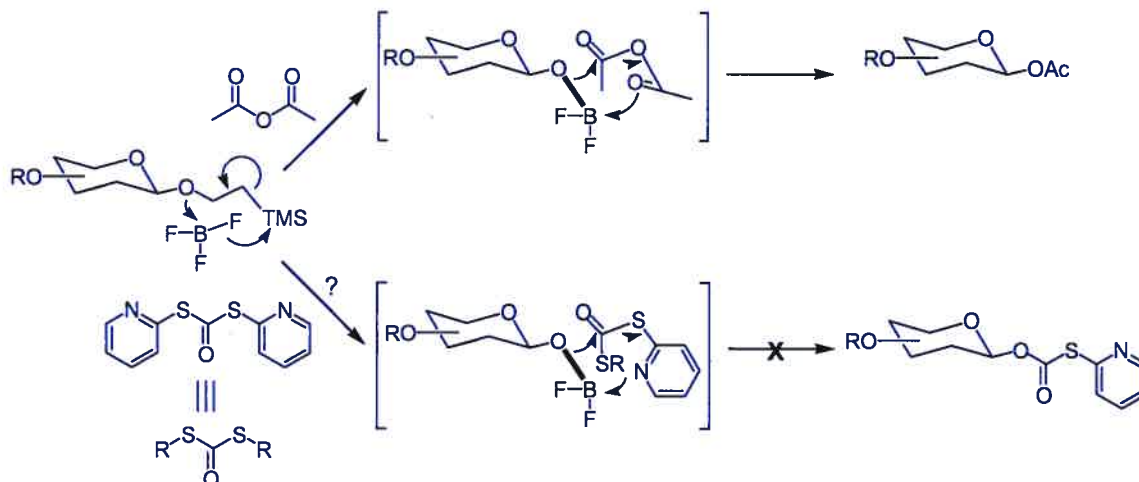


Schéma 41 : essai de de transformation de 113 en 99 en un "seul pot".

Nous avons ensuite utilisé différentes sources de fluorures pour tenter de déprotéger la position anomérique. Le tableau 11 résume les différentes tentatives.

entrée	réactif	solvant	température	produit
1	LiBF ₄	MeCN	tp à reflux	mélange de produits
2	F ₃ B'OEt ₂ + 11	toluène	tp	mélange de produits
3	TBAF	THF	tp à reflux	pas de réaction
4	TBAF/AcOH	THF	tp à reflux	pas de réaction
5	CsF	DMF	tp à reflux	pas de réaction
6	CsF, 18C6	MeCN	tp à reflux	pas de réaction
7	HF/Pyridine	-	tp	décomposition
8	TFA	CH ₂ Cl ₂	0°C	116

Tableau 11 : conditions testées pour former l'hémiacétal à partir de 112.

Les sources de fluorures dans des conditions basiques (entrées 3, 5 et 6) et tamponnées (entrée 4) n'ont conduit qu'à la récupération du produit de départ. Ce dernier a décomposé en présence du couple HF/pyridine (entrée 7). Ces résultats sont malheureusement en accord avec les observations rapportées dans la littérature^{187, 188}.

Remarque: la formation d'un mélange de produits (entrées 1 et 2) est peut-être initiée par l'ouverture non régiosélective du benzylidène en présence d'un acide de Lewis¹⁹¹.

Finalement, nous avons dû nous résigner à employer les conditions classiques rapportées par Magnusson¹⁸⁸ (entrée 8). Toutefois, cette étape combinée à la reprotection du 1,3-diol du brut de réaction par un benzylidène¹⁸² nous a permis d'obtenir l'hémiacétal **117** (mélange α/β : 4/1) en un seul pot avec un rendement de 68% (schéma 42).

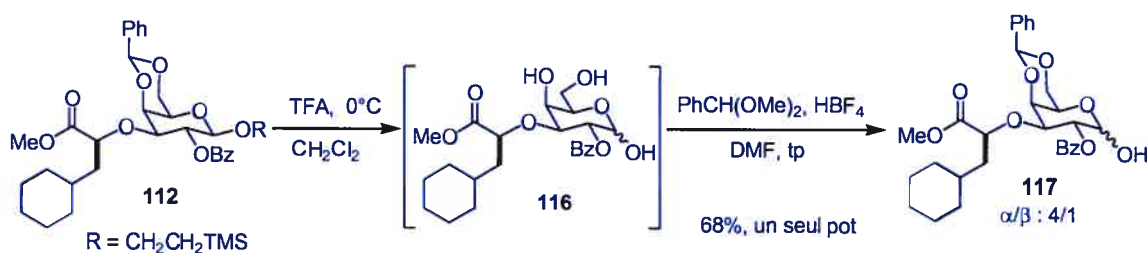


Schéma 42 : déprotection de la position anomérique.

L'estérification du mélange d'hémiacétals **117** avec le di(S-2-pyridyl) thiocarbonate **11** en présence de Et₃N a ensuite permis d'obtenir le TOPCAT donneur **99** comme sel anomère avec un rendement de 80% (schéma 43 et chapitre I.3 pour des considérations mécanistiques).

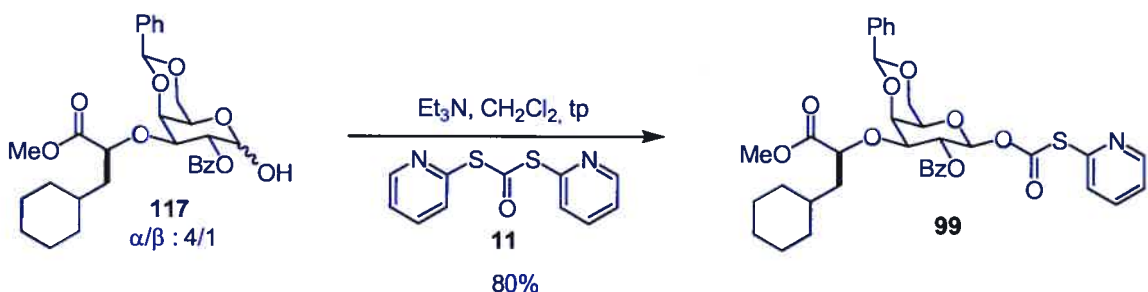


Schéma 43 : formation du TOPCAT donneur **99**.

III.8.2 Synthèse du disaccharide 118

Ayant en main le donneur **99**, la prochaine étape consistait à préparer le pseudo disaccharide **118**. À cet effet, nous avons protégé l'alcool secondaire du 1,5-anhydro-2-deoxy-D-*xyl*o-hexitol (1,2-dideoxy-D-glucopyranose)¹⁹² **89** par un benzoyle puis procédé à une ouverture régiosélective du benzylidène¹⁹³ pour donner l'alcool **119** avec un rendement de 89% pour les deux étapes. Ce dernier a ensuite réagi avec le TOPCAT donneur¹⁹⁴ **100** en présence de AgOTf comme catalyseur pour donner le pseudo disaccharide **120** avec un rendement quantitatif en faveur de l'anomère α (schéma 44). Aucune trace de l'anomère β n'a été détectée par RMN 400 MHz. Il est à noter que dans cette réaction de glycosylation nous avons ajouté du TMU comme base pour tempérer l'acidité du milieu. En effet, les liaisons α anomériques avec un fucose sont connues pour être labiles dans des conditions trop acides. Le traitement de **120** avec 1 équivalent de MeONa dans le méthanol à 45°C a permis d'obtenir **118** avec un rendement de 85%.

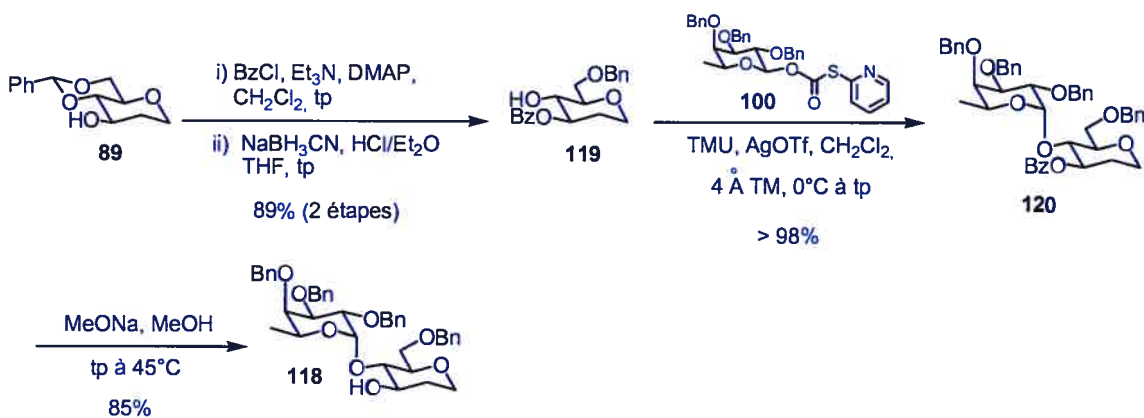


Schéma 44 : formation de **118**.

Il restait à coupler **99** et **118** et à déprotéger le pseudo trisaccharide obtenu.

III.8.3 Couplage et déprotection

Pour réaliser la réaction de β -D-galactosylation nous avons employé les conditions classiques d'activation des TOPCAT donneurs. Malheureusement, lorsque nous avons fait réagir **99** et **118** en présence de triflate d'argent (9 équivalents) et de TMU (ou non), nous avons obtenu seulement un faible rendement en produit de glycosylation. Le reste du donneur **99** se décomposant ou s'hydrolysant. Nous en avons conclu que le donneur était activé de façon satisfaisante, mais que l'accepteur, probablement pour des raisons stériques, n'était pas assez réactif. En effet, la simple débenzoylation de **120** avait nécessité l'emploi d'un équivalent de méthoxyde de sodium dans le méthanol et le chauffage du mélange réactionnel à 45°C pendant 2 heures alors qu'en général l'ajout d'une quantité catalytique de base à température ambiante suffit.

Il nous fallait donc trouver un moyen de rendre cet alcool plus réactif. Une solution a été envisagée à la relecture des articles d'Ogawa¹⁹⁵ qui avait été capable de développer une méthode de synthèse de *O*-phényles glycosides, les phénols étant de mauvais accepteurs dans les réactions de glycosylation. Cette méthodologie consiste à activer par effet α ¹⁹⁶ l'oxygène des phénols sous forme d'alcoxyde d'étain et de les faire réagir ensuite avec des bromo glycosyles donneurs dans une réaction de type Koenigs-Knorr catalysée par SnCl₄ (schéma 45).

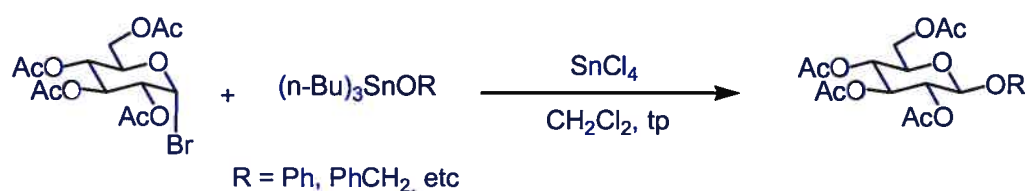


Schéma 45 : méthode de glycosylation d'Ogawa.

Nous avons donc essayé de rendre plus réactif **118** (sans toutefois bénéficier de l'effet α du cas d'Ogawa) en formant ce que nous supposons être son alcoolate d'argent et en le faisant réagir avec **99**. Nous espérons ainsi que l'alcoolate d'argent de **118** jouerait à la fois le rôle d'accepteur plus réactif et d'activateur (via l'argent). Cette stratégie nous a

effectivement permis d'obtenir le produit de glycosylation attendu **121** avec un rendement de 48% (schéma 46).

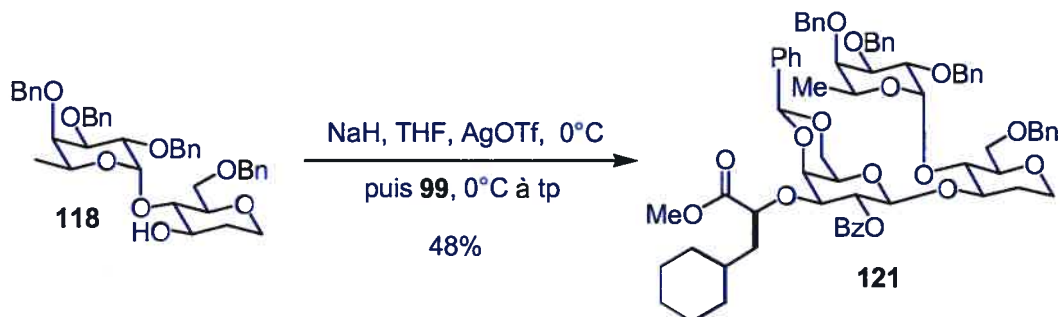


Schéma 46 : formation du pseudotrisaccharide **121**.

La raison de ce rendement modeste ne nous est pas claire. Contrairement à ce que nous pensions de prime abord, il se pourrait que le problème de réactivité ne soit pas uniquement dû à l'accepteur. En effet, comme nous l'avions démontré dans le projet précédent, la topologie du donneur peut avoir une subtile influence sur la réactivité (un simple groupement protecteur influence parfois la réactivité). Dans le cas du donneur **99**, il semblerait que le lien éther en position 3 ait une influence particulière sur les réactions de glycosylation. Thoma et coll. avaient en effet remarqué, toutes choses égales par ailleurs, des différences de réactivité surprenantes imputables à la présence ou non d'un lien éther en position 3¹⁹⁷ (schéma 47).

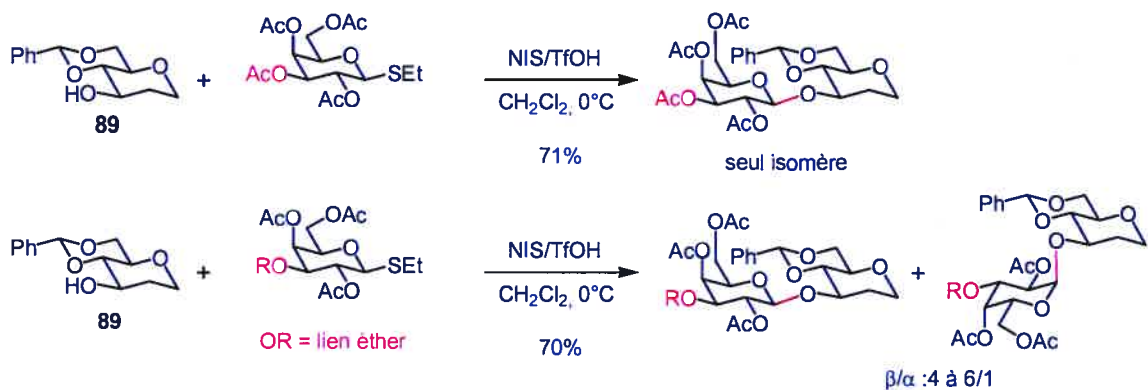


Schéma 47 : observations intrigantes.

Nous avons ensuite effectué la déprotection de **121** en trois étapes. Nous avons tout d'abord saponifié l'ester méthylique (LiOH, THF/H₂O) de manière à rendre moins acide le proton en α du carbonyle et ainsi éviter tout problème éventuel d'épimérisation lors de la débenzoylation de la position 2 du galactose. En effet, il fallait nous attendre à utiliser des conditions tout au moins aussi énergiques que dans le cas de **120**. Nous avons même dû dans ce cas utiliser 20 équivalents de méthoxyde de sodium dans le méthanol et refluxer le mélange réactionnel pendant 2 heures pour obtenir le produit de débenzoylation **122** avec un rendement de 90% pour les deux étapes sans aucune trace d'épimérisation.

L'hydrogénolyse des benzyles et du benzylidène dans un mélange dioxane/H₂O/AcOH en utilisant Pd(OH)₂ (Degussa) avec une pression d'hydrogène de 60 psi a permis d'obtenir, après passage sur résine échangeuse d'ions, le produit final **81** avec un rendement quantitatif à partir de **122** (schéma 48).

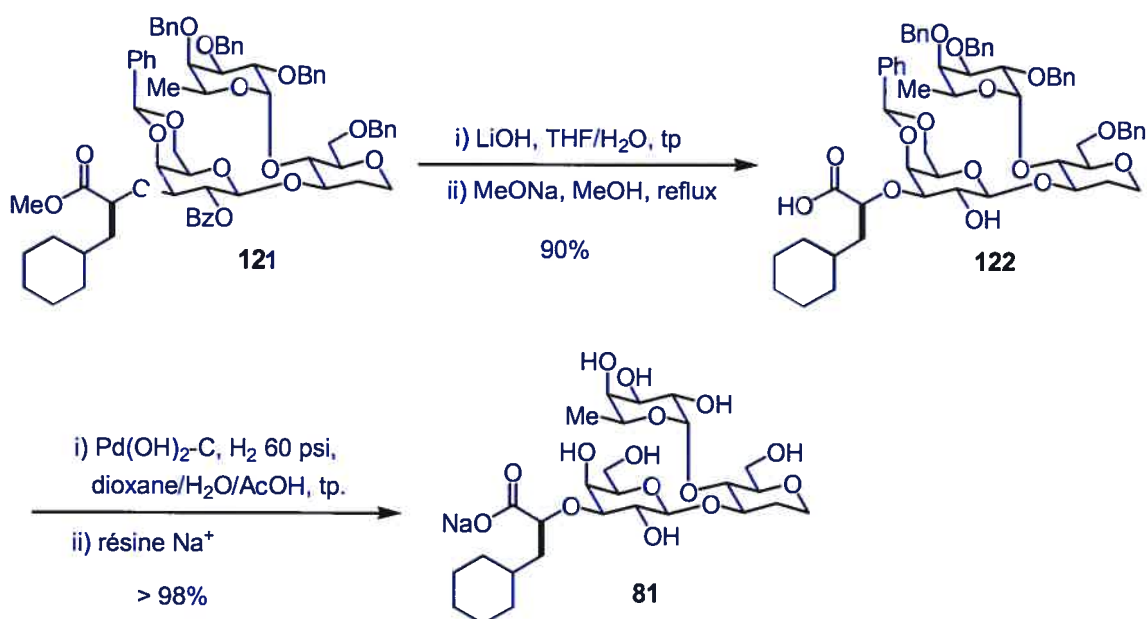


Schéma 48 : déprotections finales.

Pour l'étape d'hydrogénolyse du benzylidène, un milieu acide était requis. Cependant, il fallait faire attention à ne pas cliver le lien α -fucose. L'ajout d'une trace d'acide acétique et un suivi régulier par CCM de la réaction ont permis d'obtenir le produit de déprotection de façon quantitative sans trace de produit de clivage (par RMN 400 MHz du brut de réaction).

III.9 Conclusion

Nous avons synthétisé le TOPCAT donneur **99** en 13 étapes linéaires avec un rendement de 12% à partir du bromo 2,3,4,6-tri-*O*-acétyl- α -D-galactopyranoside. L'accepteur **118** a été synthétisé quant à lui en 4 étapes linéaires avec un rendement de 76% à partir de **89**. Finalement, nous avons obtenu **81** en 17 étapes (pour la plus longue séquence linéaire) avec un rendement global de 5%.

Cette synthèse, bien que plus longue de 4 étapes que celle de Novartis (rendement global de 18%), nous aura permis de démontrer la viabilité d'un schéma synthétique basé sur des méthodologies originales, ce qui était notre but premier. En particulier, l'emploi des TOPCAT donneurs nous aura permis de proposer une alternative aux vénérables, mais classiques glycosylations de type Koenigs-Knorr.

La séquence consistant en l'insertion d'un carbénoïde dans un lien OH, une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons et une hydrogénation catalytique s'est avérée efficace pour introduire de façon diastéréosélective le motif dérivé de l'acide (*S*)-cyclohexyl-2-propionique sous forme d' α -éther. La sélectivité de l'étape d'hydrogénation peut quant à elle s'interpréter en termes d'effets de proximité et de coordination favorable entre les groupements haptophiles du substrat et la surface du catalyseur.

Finalement, notre schéma synthétique a également l'intérêt d'offrir l'accès au composé **8^r** récemment découvert par Novartis^{163a}.

Deuxième partie :

Synthèse totale de la (-)-doliculide

Deuxième partie :
Synthèse totale de la (-)-doliculide

Avant-propos : Motifs deoxypropionates

Une unité (ou triade) deoxypropionate est un segment carboné de type 2,4-diméthyle pentane. Elle peut se présenter sous forme *syn* (isotactique) ou *anti* (syndiotactique) (vocabulaire emprunté à la chimie des polymères) (figure 35).

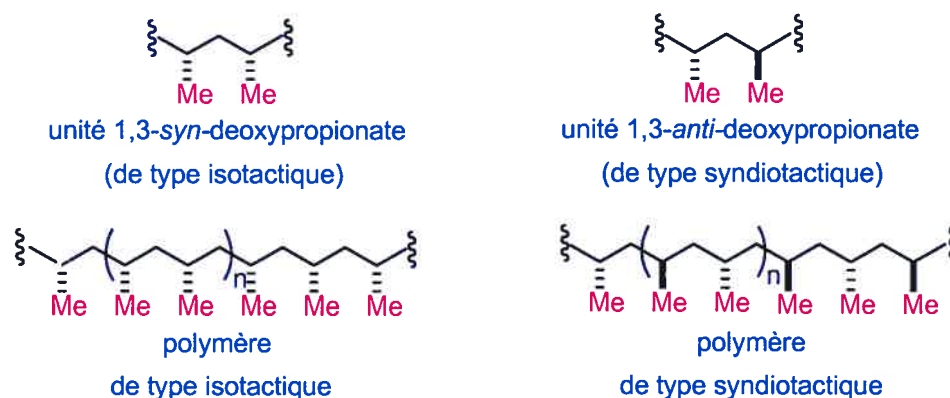


Figure 35 : type isotactique et syndiotactique.

Ces unités présentent de surcroît des propriétés intéressantes. En effet, elles ne peuvent adopter que deux conformations exemptes d'interactions *syn*-pentanes (de type g^-g^+)¹⁹⁸, ces dernières étant très déstabilisantes (de l'ordre de 3.7 kcal/mol)¹⁹⁹ (figure 36).

Dans le cas de **123**, les deux conformations exemptes d'interactions *syn*-pentanes sont de type g^-t ou de type tg^+ (figure 36). Cette unité induira donc une courbure de la chaîne carbonée acyclique à laquelle elle appartient. La figure 37, qui représente les conformations adoptées à l'état solide par des chaînes acycliques arborant des unités deoxypropionates, illustre parfaitement cela²⁰⁰. Au niveau macroscopique ceci conduit les polymères isotactiques à adopter une conformation de type hélicoïdale²⁰¹.

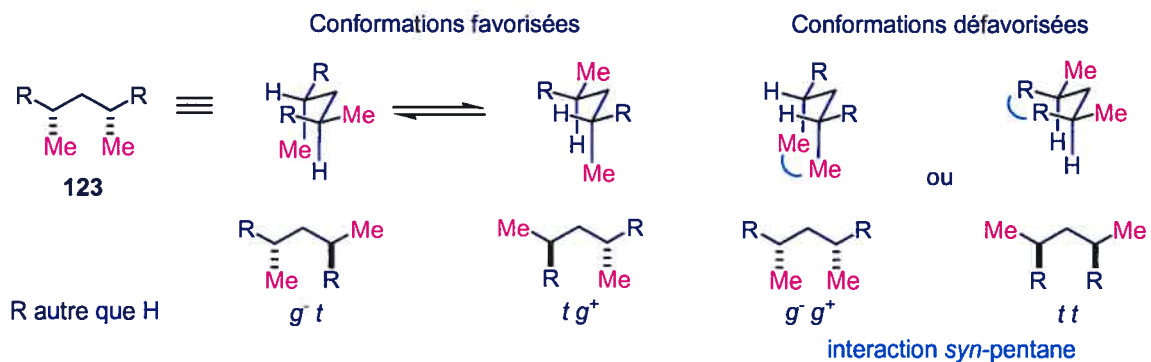


Figure 36 : conformations favorisées et défavorisées des unités *syn*-deoxypropionates.

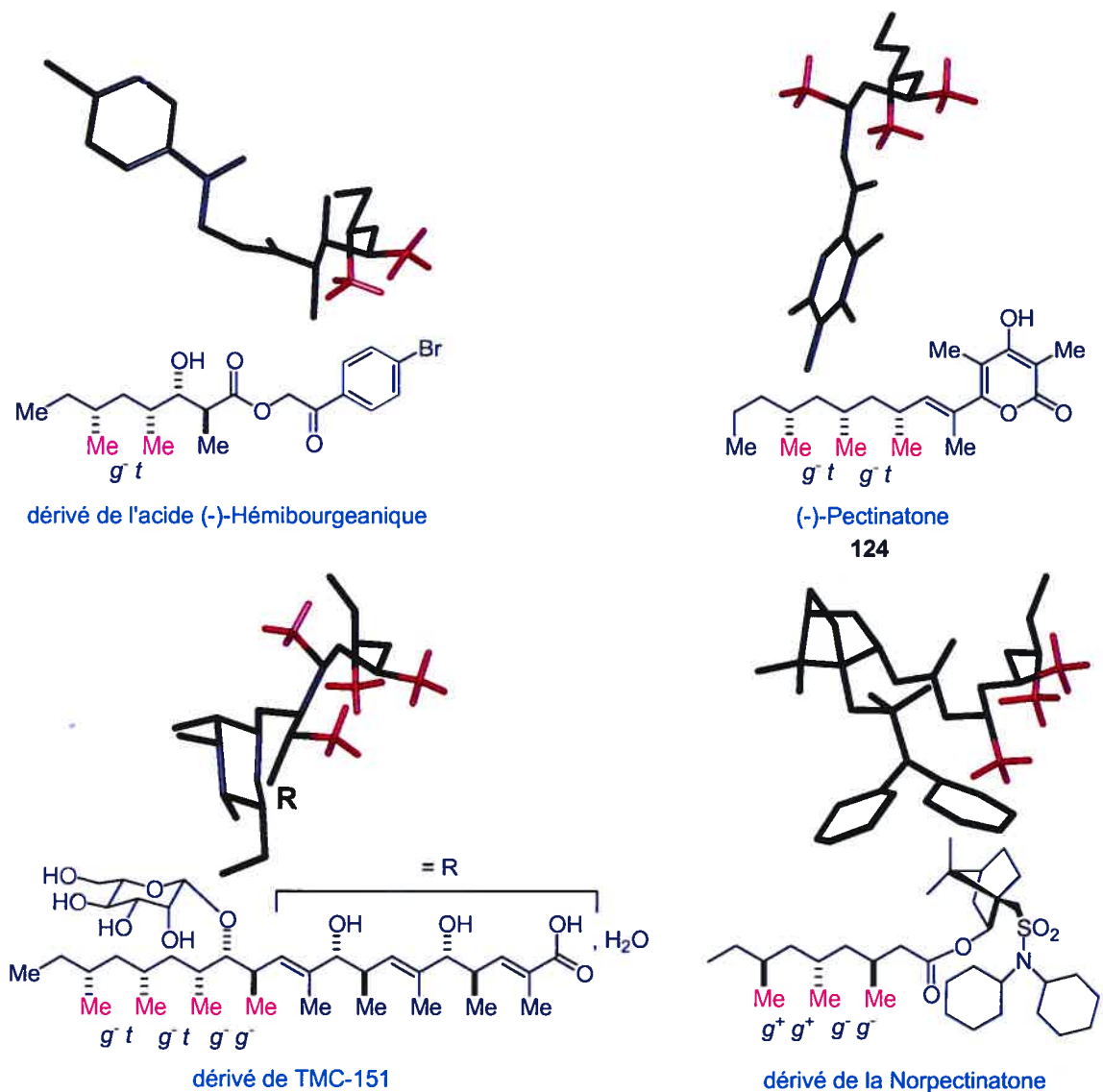


Figure 37 : conformations trouvées dans des structures cristallines.

Le motif **125** (figure 38) peut conduire quant à lui à une conformation où la chaîne carbonée est allongée (cas de g^-g^- ou g^+g^+) (figure 37, cas du dérivé de la Norpectinatone) ou, ce qui est plus rare, induire une double courbure de cette dernière (cas de tt). Ainsi, les polymères syndiotactiques peuvent exister sous forme d'une chaîne carbonée allongée²⁰² ou sous forme d'hélices²⁰³.

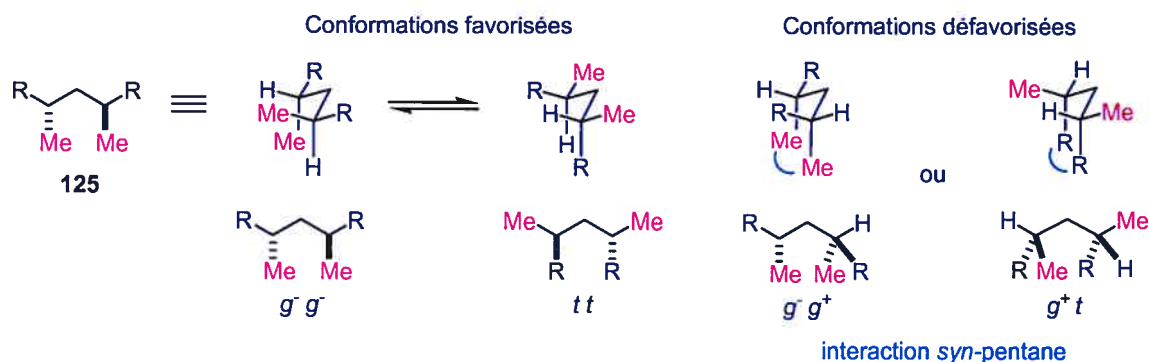


Figure 38 : conformations favorisées et défavorisées des unités *anti*-deoxypropionates.

Il est intéressant de noter que les équilibres biconformationnels précédents peuvent être déplacés en faveur d'une conformation particulière, voire devenir moniconformationnels en fonction de la nature des groupements R²⁰⁴.

Il a été avancé que la nature utilisait à profit les motifs deoxypropionates pour forcer des molécules naturelles acycliques à adopter une certaine préorganisation, ou conformation bioactive (ce qui n'est pas sans rappeler l'exemple vu précédemment lors de la synthèse d'un antagoniste potentiel de la E-sélectine). Par exemple, bien qu'étant acyclique une molécule comme la phéromone (-)-lardolure²⁰⁵ (figure 39) peut avoir une conformation privilégiée. Tout épimère de cette molécule ayant une conformation privilégiée différente n'a en effet aucune activité biologique²⁰⁶.

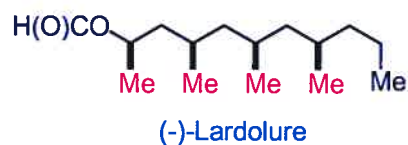


Figure 39 : phéromone (-)-Lardolure.

La figure 40 représente quelques exemples choisis de produits naturels ayant une ou plusieurs unités deoxypropionates. Il est intéressant de remarquer que la plupart sont de type tout-*syn*. Par exemple, la pectinatone^{200b, 207} **124**, le TMC-151^{200c}, le siphonariène²⁰⁸ **126** et la siphonariénolone²⁰⁹ sont des molécules acycliques présentant deux stéréotriades *syn/syn*. La dolicolide²¹⁰ **127** et la borrelidine (ou treponemycine)²¹¹ **128** sont aussi des exemples de molécules ayant deux triades *syn/syn* présents dans le squelette carboné de leur macrocycle.

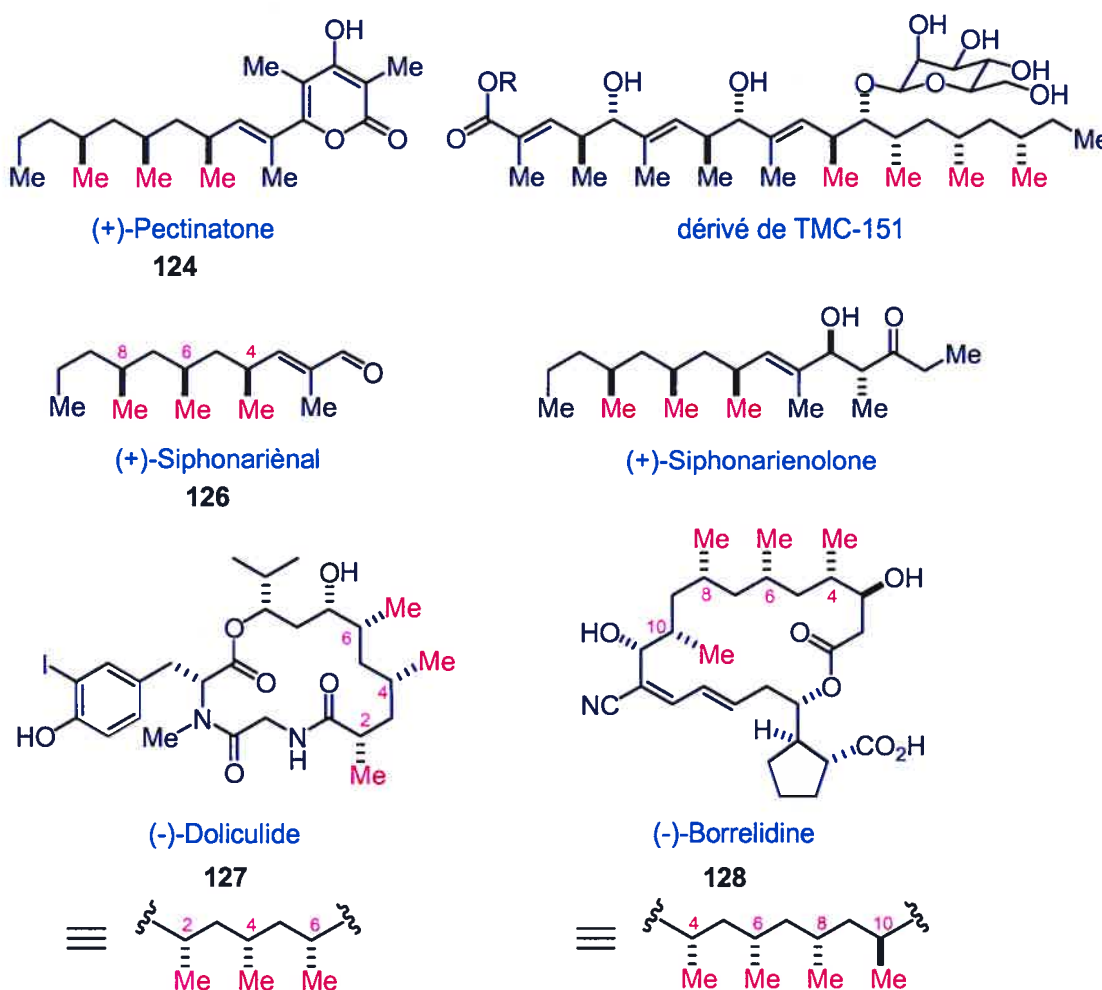


Figure 40 : produits naturels présentant deux stéréotriades *syn/syn*.

L'ionomycine²¹², la monensine²¹³, l'acide zaragozique A²¹⁴, la rapamycine²¹⁵, l'azaspiracide²¹⁶, l'okilactomycine²¹⁷ et d'autres macrolides²¹⁸, ionophores²¹⁹ ou produits naturels de diverses structures²²⁰ présentent également des unités *syn*-deoxypropionates

(figure 41). Seules quelques triades sont syndiotactiques comme par exemple les carbones 8 et 10 de **128**, une triade de (+)-ionomycine, deux triades de l'aglycone de la venturicidine²²¹ et la triade de la serricornine²²² (figure 41).

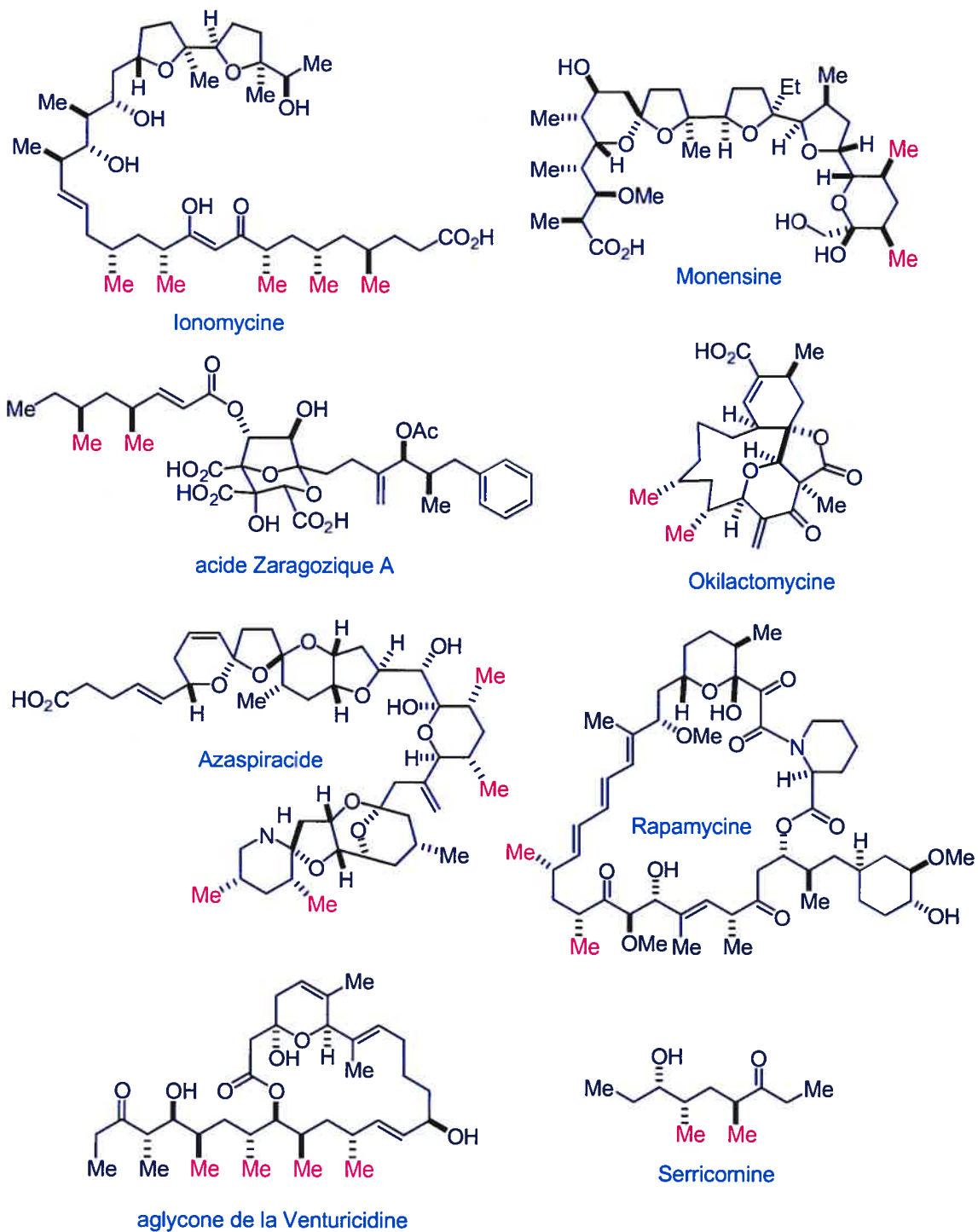


Figure 41 : autres exemples de produits naturels ayant des unités deoxypropionates.

La raison de la prédominance du type isotactique lors de la biosynthèse n'est pas claire et à ce jour peu de mécanismes biosynthétiques ont été proposés dans la littérature. L'équipe de Norte a par exemple proposé que les molécules de la famille du (+)-siphonariénal sont biosynthétisées à partir de propionyl-CoA via une série de condensations successives avec le méthylmalonyl-CoA (figure 42)^{208a}.

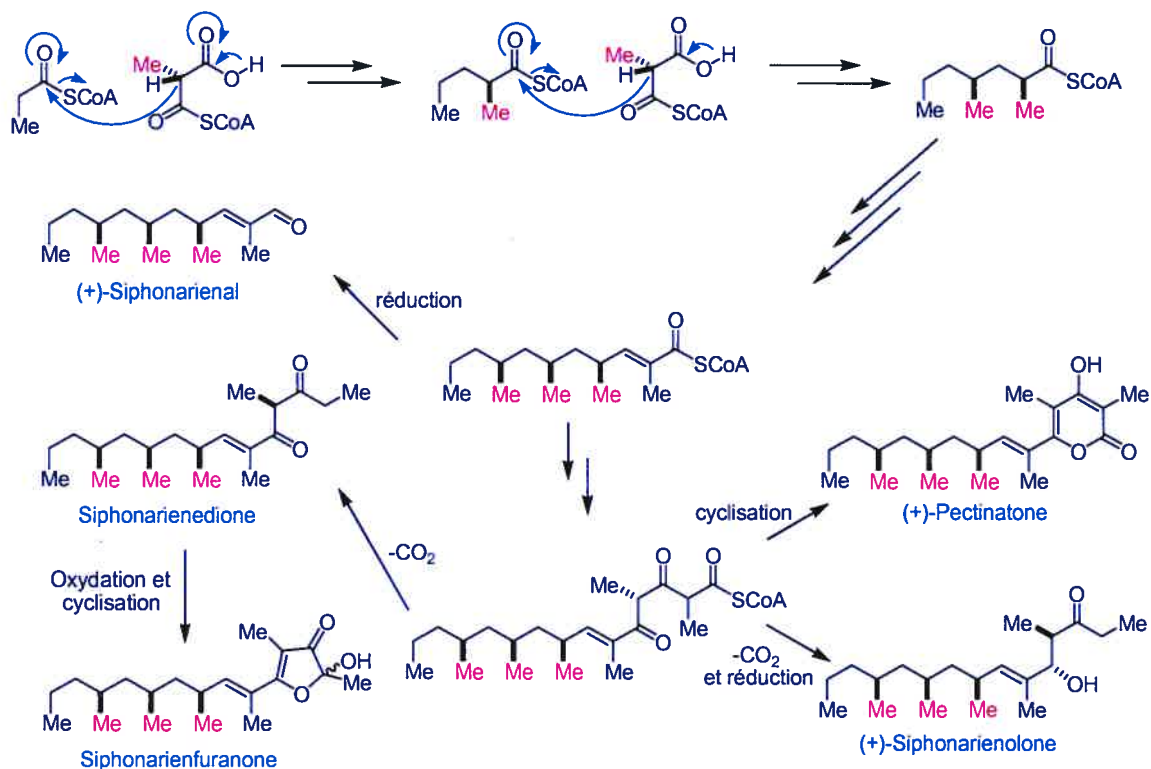


Figure 42 : biosynthèse du (+)-siphonariénal 126 et des composés apparentés.

L'abondance des motifs deoxypropionates au sein des produits naturels a logiquement conduit au développement de beaucoup de méthodes chimiques ou enzymatiques permettant leur synthèse stéréocontrôlée. Des méthodes itératives ont notamment été développées. Nous présenterons les méthodes les plus pertinentes (relativement à notre projet) au chapitre suivant.

Le prochain chapitre va présenter la synthèse totale de la (-)-doliculide et accessoirement du (+)-siphonariénal ainsi qu'une voie d'accès aux unités *syn*-deoxypropionates basée sur une approche Chiron²²³.

Chapitre IV : Synthèse totale de la (-)-doliculide

IV.1 Objectifs de recherche

En plus des projets de synthèse en chimie médicinale présentés dans la première partie, j'ai eu l'opportunité, lors de mes études de doctorat, de participer à des projets d'intérêt plus académique. En particulier, j'ai été amené à synthétiser les produits naturels (-)-doliculide **127** et accessoirement (+)-siphonariénal **126**. J'ai également participé à la synthèse de (-)-borrelidine **128**. Comme nous l'avons déjà mentionné en introduction, une caractéristique structurale commune à toutes ces molécules est la présence de deux stéréotriades *syn*-deoxypropionates (une *anti* en plus pour **128**) dans leur squelette carboné (en rouge, figure 43).

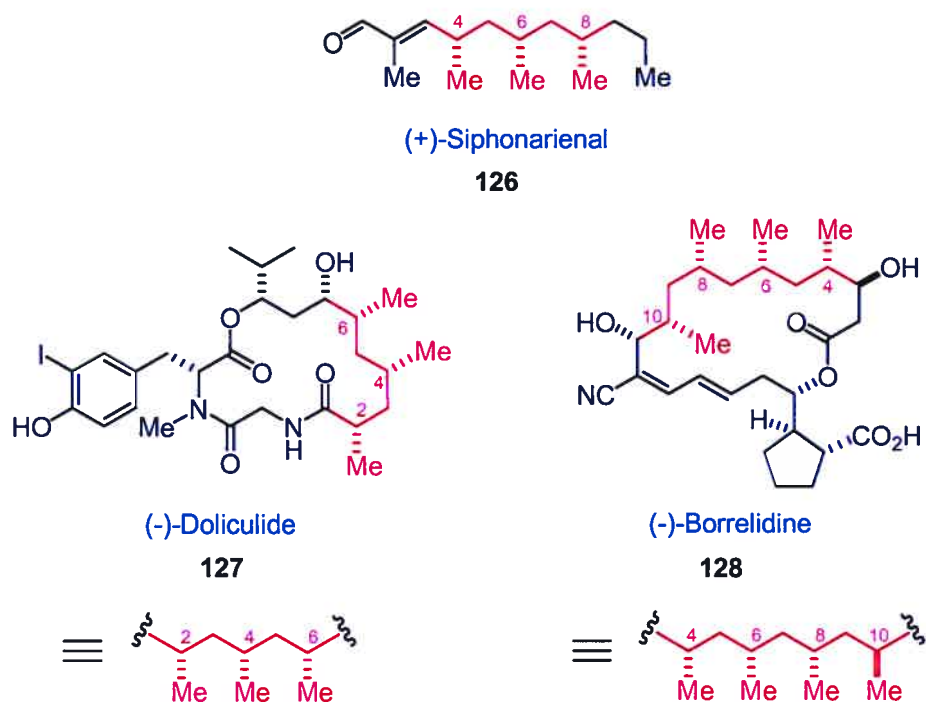


Figure 43 : représentation des produits naturels cibles.

Quelques synthèses de ces produits naturels ont déjà été rapportées dans la littérature. Cependant, nous étions intéressés à explorer une nouvelle voie de synthèse de la partie

syn/syn-deoxypropionate qui serait applicable à chacune des trois molécules et qui, dans la mesure du possible, conduirait à des synthèses totales moins longues que celles déjà rapportées.

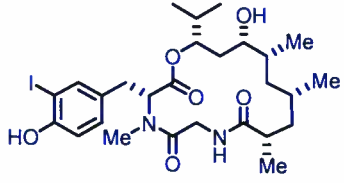
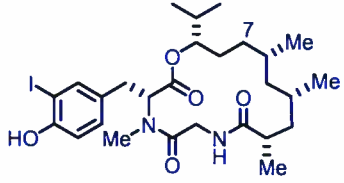
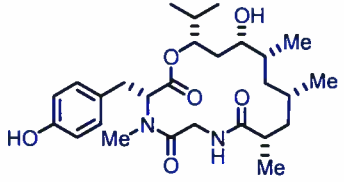
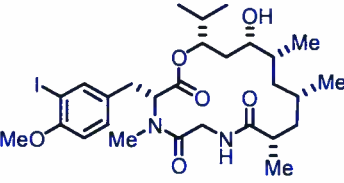
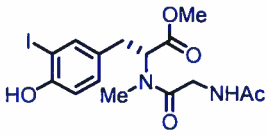
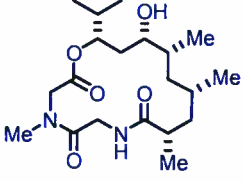
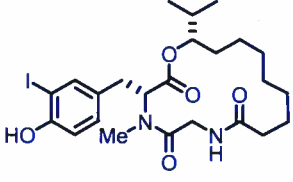
Dans ce chapitre nous présenterons tout d'abord les propriétés biologiques de la (-)-doliculide (voir IV.2) puis nous étudierons les deux synthèses totales précédentes de **127** réalisées par les groupes de Yamada^{210c,d} en 1994 et de Ghosh^{210b} en 2001 (voir IV.3). Nous décrirons aussi brièvement une approche à la synthèse de la chaîne polykétide de **127** réalisée par Helquist et Rein²²⁴ (voir IV.3.3). Nous présenterons ensuite notre approche (de type Chiron) à la synthèse totale de **127** en insistant sur la triade *syn/syn* deoxypropionate (voir IV.4.1). Ceci nous conduira à évoquer quelques méthodes supplémentaires de synthèse de ces unités (voir IV.4.2). Finalement nous présenterons notre synthèse totale de **127** (voir IV.4.3 à IV.4.7).

IV.2 Intérêt biologique

La (-)-doliculide **127** est un cyclodepsipeptide (c'est-à-dire une molécule cyclique présentant au moins un lien de type peptidique et un lien ester) à 16 membres qui a été isolée en 1994 par l'équipe de Yamada^{210a}.

Ce composé s'est avéré être un agent antinéoplasique extrêmement puissant. Une étude structure/cytotoxicité réalisée par le groupe de Yamada a permis d'établir les pharmacophores responsables de cette activité^{210c}. Les molécules ont été testées contre les cellules HeLa-S₃ et les résultats sont rapportés dans le tableau 12.

Ainsi, il a notamment été démontré que l'alcool secondaire en position 7 avait peu d'influence (comparer les entrées 1 et 2) sur l'activité biologique, mais que la partie iodo-tyrosine était essentielle (comparer l'entrée 1 avec 3 et 4). Par contre, le dipeptide seul n'a aucune activité (entrée 5). Finalement, la très faible cytotoxicité des composés aux entrées 6 et 7 laisse supposer que dans le cas de **127** la triade *syn/syn*-deoxypropionate du macrocycle joue un rôle de préorganisation de la molécule dans une conformation bioactive.

entrée	composé	IC ₅₀ (µg/mL)
1		0.013
2		0.077
3		0.83
4		1.7
5		> 10
6		> 10
7		> 10

données d'après ref. 210b.

Tableau 12 : étude structure/activité réalisée par Yamada et coll.

Récemment, Hamel et coll. ont trouvé l'origine de la cytotoxicité de la (-)-doliculide²²⁵. Cette dernière intervient dans le cycle des cellules au niveau G2/M en interférant avec l'assemblage normal de l'actine (figure 44). Ceci conduit par la suite à la mort de la cellule.

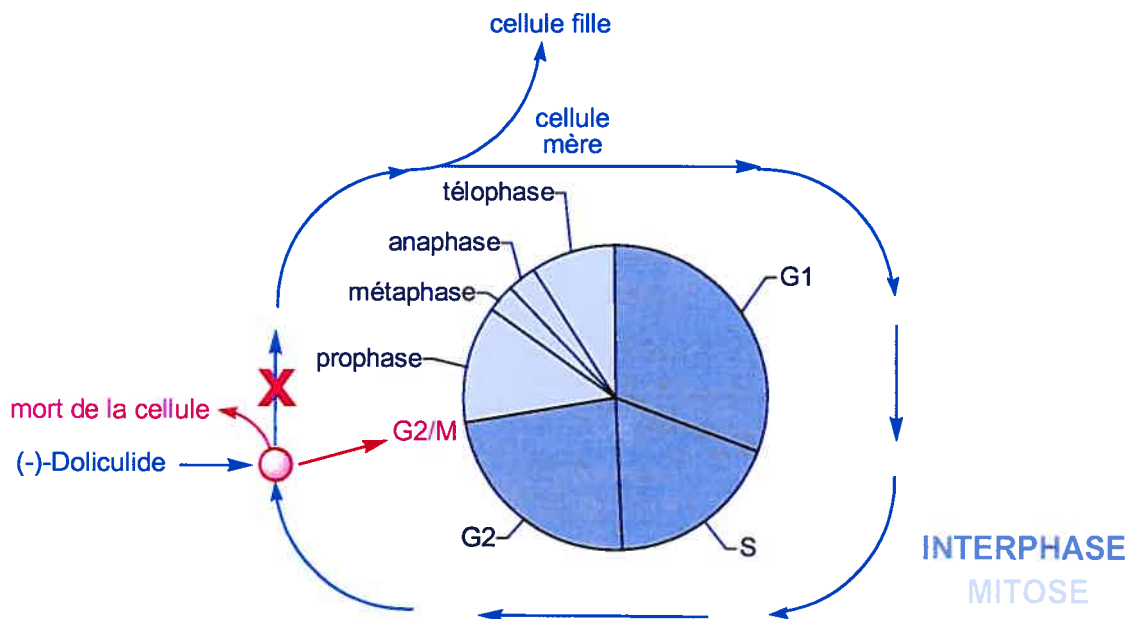


Figure 44 : (-)-doliculide et cycle cellulaire.

Le prochain paragraphe va présenter les synthèses totales de la (-)-doliculide réalisées par les groupes de Yamada d'une part et de Ghosh d'autre part. Nous présenterons également une approche à la synthèse de la chaîne polykétide proposée par Helquist et Rein.

IV.3 Présentation des synthèses totales ou approches précédentes

Depuis son isolation en 1994, deux synthèses totales ont été rapportées. Nous allons les présenter par ordre chronologique en commençant par celle du groupe de Yamada. Il est clair que l'intérêt synthétique d'une telle molécule réside dans sa partie polykétide et en particulier dans la stéréotriade *syn/syn*-deoxypropionate. Nous mettrons donc l'emphase sur cette dernière.

IV.3.1 Synthèse totale de Yamada

L'approche rétrosynthétique employée par Yamada et coll.^{210c,d} est présentée à la figure 45.

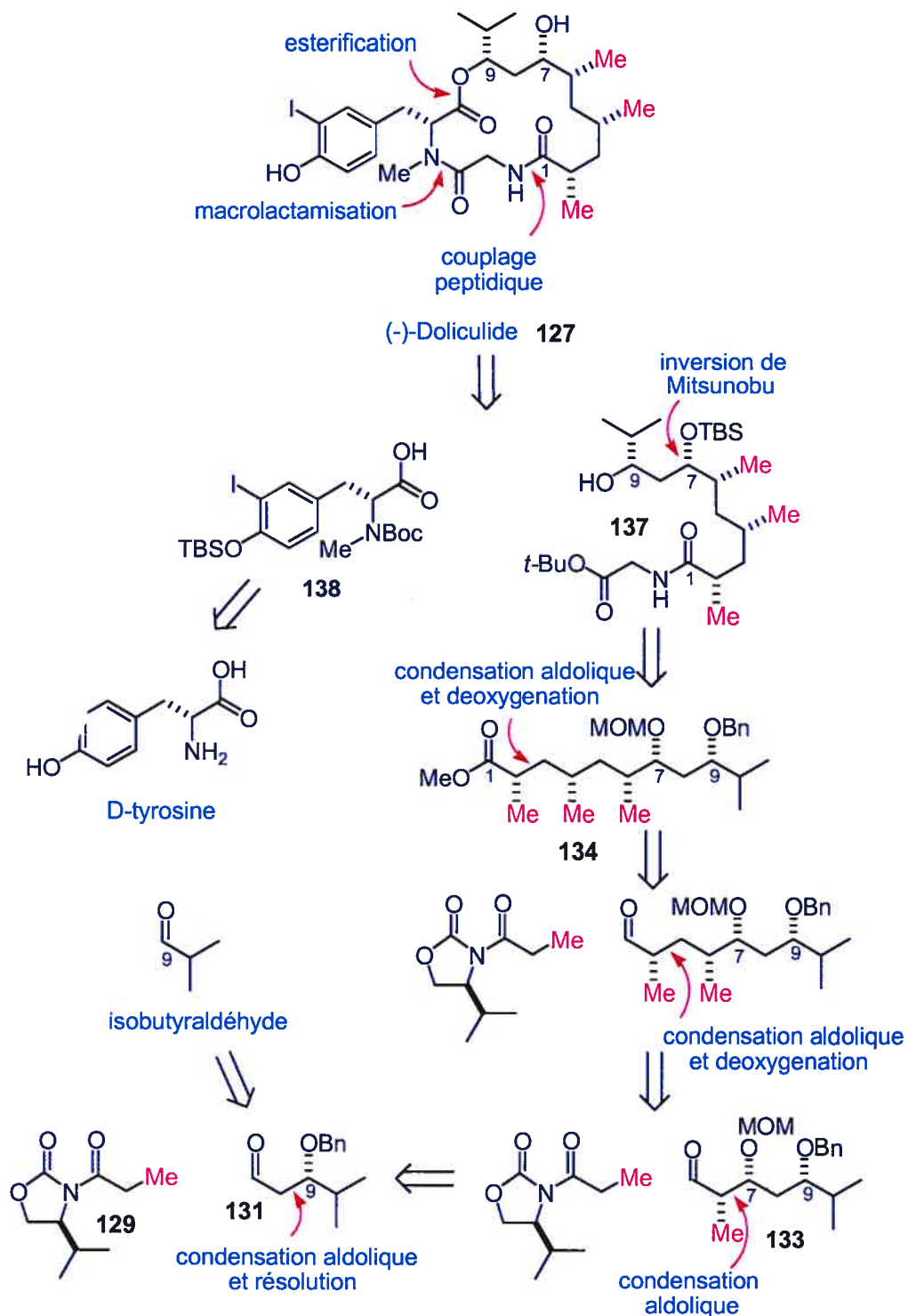


Figure 45 · approche rétrosynthétique de Yamada et coll.

La chaîne polykétide a été synthétisée par condensations aldoliques successives entre un aldéhyde et une unité propionyle **129** portant un auxiliaire chiral de type oxazolidinone d'Evans²²⁶.

Le schéma 49 résume la synthèse de la chaîne polykétide.

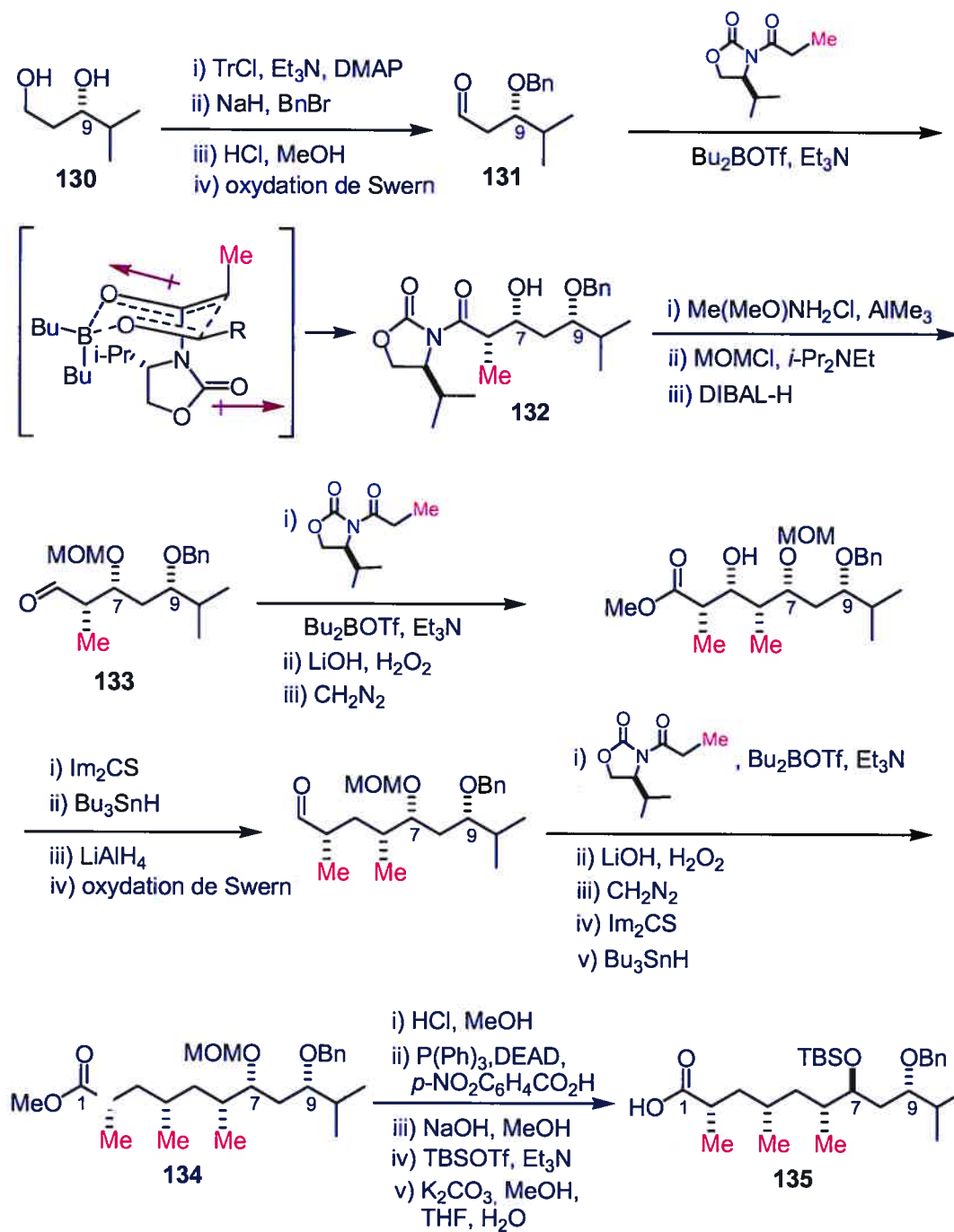


Schéma 49 : synthèse de la chaîne polykétide **135** par Yamada et coll.

En particulier, une condensation aldolique de type Evans a permis d'introduire l'unité 1,3-diol sous la forme *syn* avec un excellent stéréocontrôle (composé **132**).

Les deux stéréotriades *syn/syn*-deoxypropionates ont été introduites sur le même principe en utilisant de façon itérative une séquence réactionnelle de 7 étapes incluant notamment une condensation aldolique de type Evans, une deoxygénation de Barton²²⁷ et la manipulation de groupements fonctionnels comme l'illustrent le schéma 50 et la conversion de **131** en **134** au schéma 49.

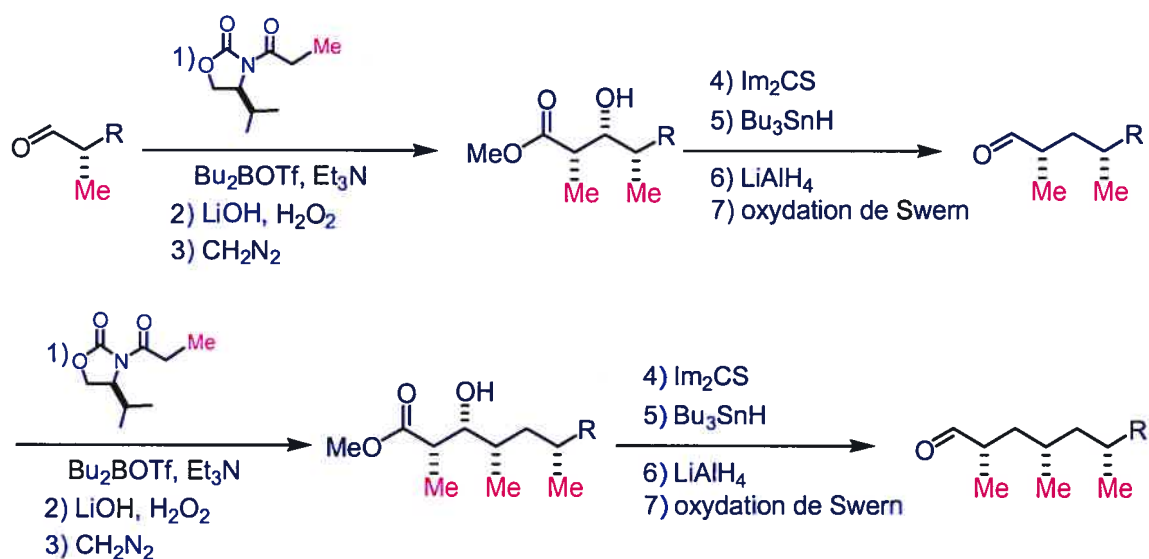


Schéma 50 : approche itérative de Yamada.

Une étape subséquente d'inversion de type Mitsunobu²²⁸ a ensuite été nécessaire au niveau de l'alcool 7 pour former le diol-*anti* requis dans le produit naturel. Des étapes de manipulations de groupements fonctionnels ont permis d'obtenir l'acide **135** en 25 étapes linéaires à partir du diol chiral non racémique **130** (synthétisé en 5 étapes à partir de l'isobutyraldéhyde et de l'acétate d'éthyle²²⁹).

L'acide **135** a ensuite été couplé avec l'ester *tert*-butylique de la glycine **136** pour donner **137** après déprotection de l'alcool secondaire en position 9 (schéma 51).

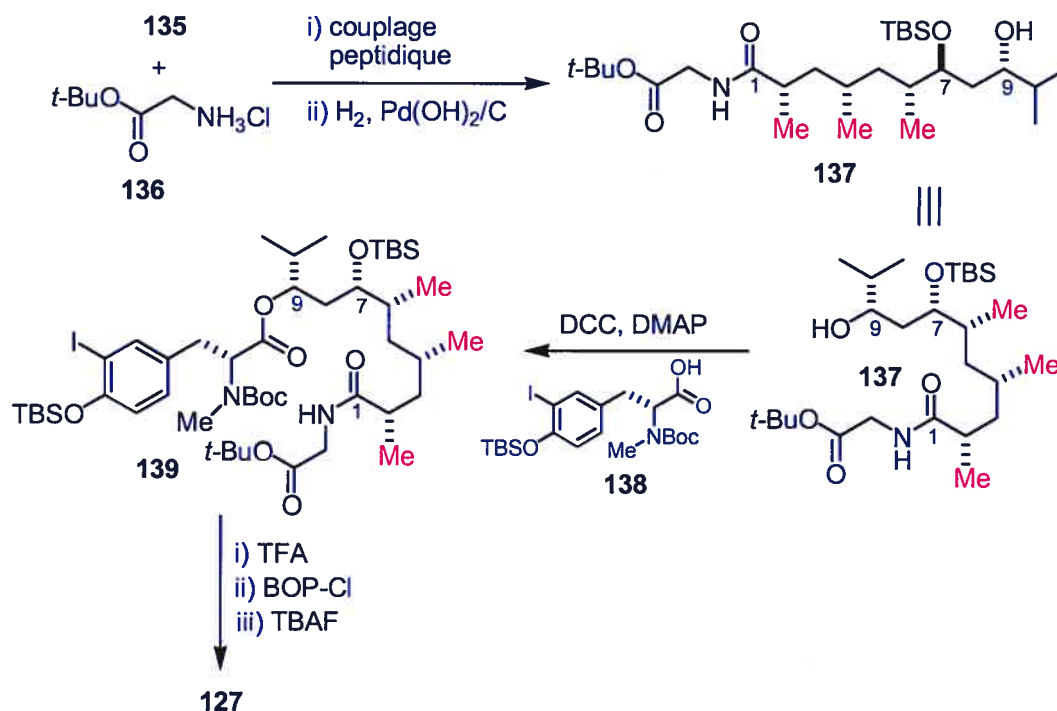


Schéma 51 : couplages finaux de la synthèse de Yamada.

L'estérification de **137** avec le dérivé *N*-Boc-3-iodo-*N*-méthyl-O-TBS-D-tyrosine **138** (facilement synthétisé à partir de la D-tyrosine en suivant la procédure de Chiarello et Joullie²³⁰) a ensuite donné le séco acide **139** complètement protégé. Une macrolactamisation suivie de la déprotection des groupements fonctionnels restants a permis d'obtenir la (-)-dolicolide **127**.

Lors de la déprotection du Boc, de l'ester *tert*-butylique et du TBS en présence de TFA, une partie de l'alcool secondaire en position 7 a été trifluoroacétylée ce qui a conduit à traiter le produit obtenu avec une solution d'ammoniaque dans le méthanol.

Finalement le schéma synthétique employé aura permis à Yamada et son équipe de synthétiser la (-)-dolicolide en 36 étapes (pour la plus longue séquence linéaire). La partie *syn/syn*-deoxypropionate a quant à elle été construite en employant une approche itérative de 7 étapes incluant une condensation aldolique et une déoxygénation de Barton (schéma 5C).

IV.3.2 Synthèse totale de Ghosh

L'approche de Ghosh et coll.^{210b} est résumée de façon rétrosynthétique par la figure 46.

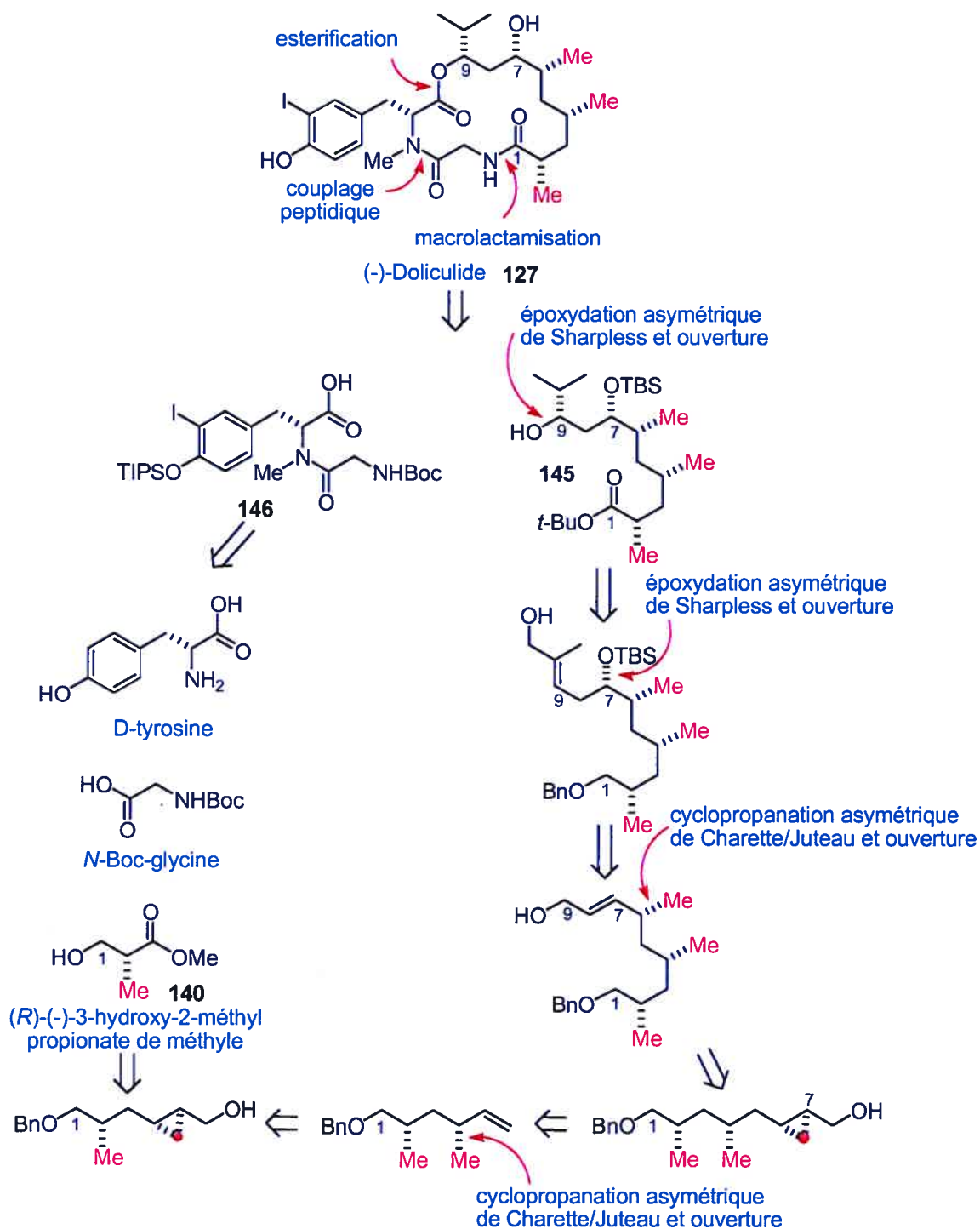


Figure 46 : approche rétrosynthétique de Ghosh et coll.

En particulier, la partie polykétide a été synthétisée en mettant à profit la riche chimie des alcools allyliques. Le schéma 52 résume la synthèse de cette partie.

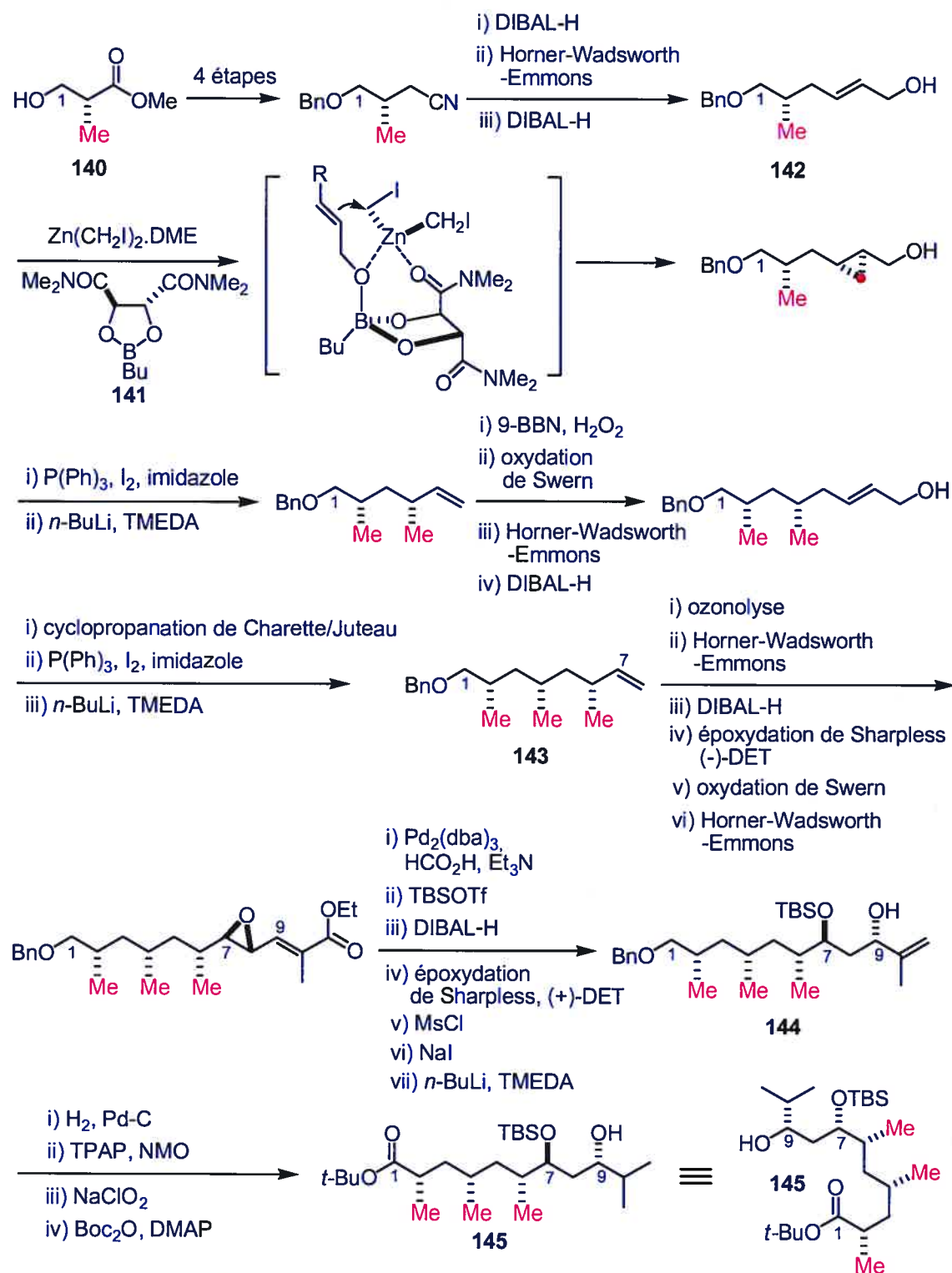


Schéma 52 : synthèse de la chaîne polykétide 145 par Ghosh et coll.

Le méthyle en position 2 (selon la nomenclature de la dolicolide) provient du Chiron (*R*)-3-hydroxy-2-methylpropionate de méthyle **140**. Les deux autres méthyles de la partie *syn/syn*-deoxypropionate ont quant à eux été introduits (avec un excellent stéréocontrôle, de 91%) en utilisant une séquence impliquant la cyclopropanation d'un alcool allylique (en employant le dioxaborolane amphotère bifonctionnel **141** développé par Charette et Juteau²³¹) suivie de l'ouverture régiocontrôlée du cyclopropane (également selon la méthode développée par Charette²³²) (voir la conversion de **142** en **143** au schéma 52). L'approche itérative en 7 étapes employée par Ghosh pour la formation des triades deoxypropionates peut donc se résumer selon le schéma 53.

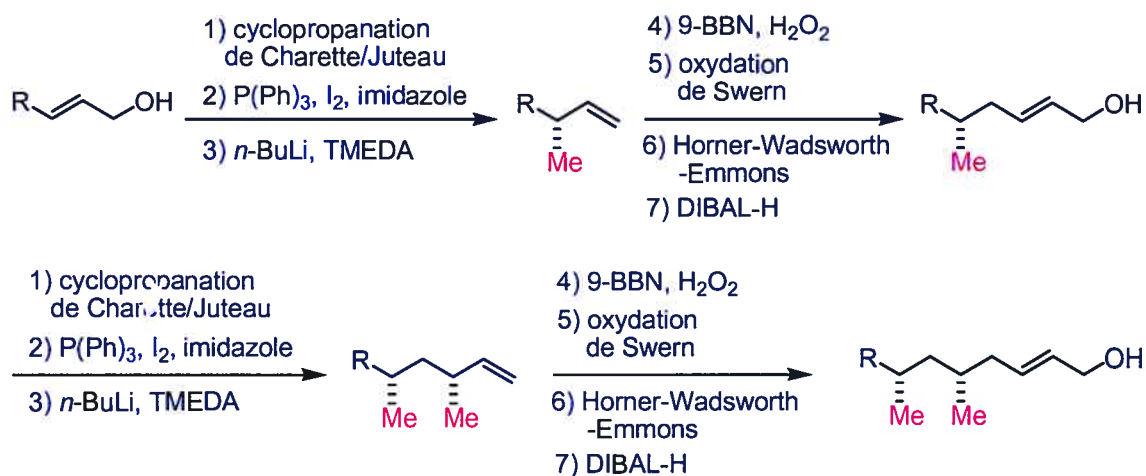


Schéma 53 : approche itérative employée par Ghosh et coll.

L'alcool secondaire en position 7 a été introduit en utilisant l'époxydation asymétrique de Sharpless²³³ suivie de l'ouverture régiocontrôlée de l'époxyde résultant. Il est à noter que les stéréocentres déjà présents sur la chaîne (formant l'unité *syn/syn*-deoxypropionate) sont tenus pour responsables de la relativement faible diastéréosélection observée lors de l'époxydation. La même stratégie a été employée pour introduire le stéréocentre en position 9 (voir la conversion de **143** en **144** au schéma 52). Finalement la manipulation de groupements fonctionnels a permis d'obtenir la chaîne polykétide **145** en 34 étapes linéaires à partir de **140**.

La chaîne **145** a ensuite été couplée au dipeptide **146** (synthétisé en 8 étapes à partir de la D-tyrosine et de la *N*-Boc-glycine) pour donner **147** par estérification en présence de DCC et DMAP à basse température pour éviter toute épimérisation du stéréocentre en α de **146**. Le séco acide complètement protégé **147** a ensuite été traité en présence de TFA pour donner, après macrolactamisation et déprotection du phénol de la partie tyrosine, la (-)-doliculide **127** (schéma 54).

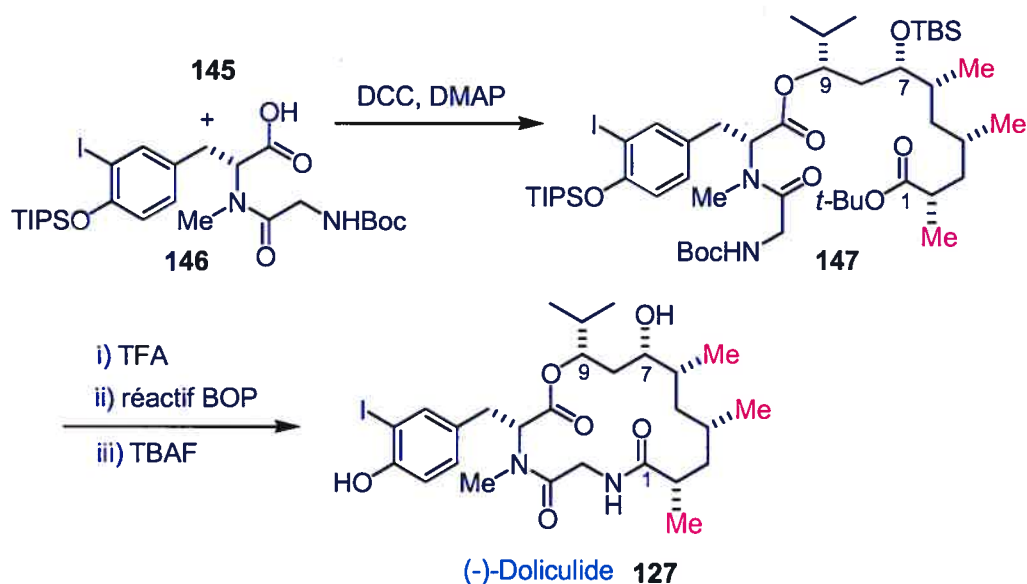


Schéma 54 : étapes finales de la synthèse de Ghosh et coll.

Ghosh et coll. ont employé, comme dans le cas de Yamada un TBS pour protéger l'alcool en position 7. Lors de la déprotection du Boc, de l'ester *tert*-butylique et du TBS en présence de TFA, une partie de l'alcool secondaire en position 7 a été trifluoroacétylée ce qui les a conduit (tout comme Yamada et coll.) à traiter le produit obtenu avec une solution d'ammoniaque dans le méthanol.

Finalement, Ghosh et coll. ont synthétisé la (-)-doliculide en 38 étapes (pour la plus longue séquence linéaire) à partir du Chiron **140**. La partie *syn/syn*-deoxypropionate a quant à elle été construite en employant une approche itérative de 7 étapes basée sur la

formation stéréosélective puis l'ouverture régiocontrôlée d'un cyclopropane selon les méthodes développées par Charette et coll. (schéma 53).

IV.3.3 Approche de Helquist et Rein

Une approche de synthèse de la chaîne polykétide basée sur la désymétrisation d'un dialdéhyde *meso* a également été rapportée en 1999 par Helquist, Rein et coll.^{224a} et a fait l'objet de la thèse de doctorat de Tullis^{224b}. Cette approche consiste à faire réagir le dialdéhyde *meso* **148** avec le phosphonate porteur d'un auxiliaire chiral (dérivé du 8-phénylmenthol) **149** dans une réaction asymétrique de type Horner-Wadsworth-Emmons²³⁴ (schéma 55). Ceci conduit au composé désymétrisé **150**, porteur de deux méthyles, avec une excellente sélectivité (dr $\geq 98:2$). Le troisième méthyle a quant à lui été introduit par alkylation non sélective d'une lactone pour donner **151**.

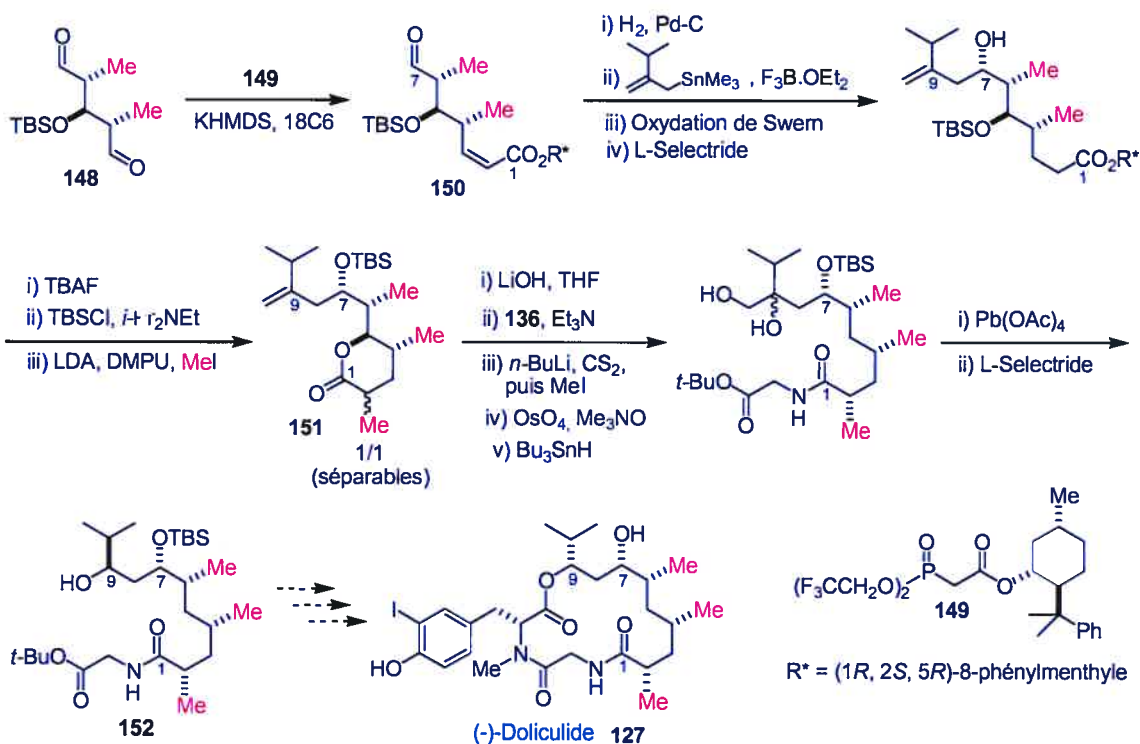


Schéma 55 : approche de Helquist, Rein et coll.

Un grand nombre de manipulations fonctionnelles ont finalement permis d'obtenir le composé **152**, précurseur de la chaîne polykétide de **127** avec toutefois la mauvaise stéréochimie en position 9. À notre connaissance aucune synthèse totale de la (-)-doliculide basée sur cette approche n'a été rapportée à ce jour dans la littérature.

IV.4 Nouvelle synthèse totale de la (-)-doliculide

En plus des approches précédentes, il existe un très grand nombre de méthodes directes ou indirectes pour la synthèse de motifs *syn*-deoxypropionates. Ces méthodes peuvent se classer en 9 grandes catégories²³⁵ à savoir :

- l'alkylation itérative stéréocontrôlée par un auxiliaire chiral²³⁶.
- l'addition itérative d'un organocuprate ou d'un organocuvreux stéréocontrôlée par un auxiliaire chiral (voir IV.4.2).
- l'hydrogénation catalytique dirigée (catalyseur soluble)²³⁷.
- la désymétrisation d'un substrat cyclique *meso*²³⁸.
- la combinaison d'un réarrangement de Cope et d'une alkylation d'énolate (les deux étant stéréocontrôlés par un auxiliaire chiral)²³⁹.
- la combinaison d'un réarrangement de Claisen et d'une protodésylation intramoléculaire²⁴⁰.
- la résolution enzymatique d'un composé *meso*²⁴¹.
- la résolution optique d'un composé *meso*²⁴².
- les méthodes de synthèse de polymères iso- ou syndio-tactiques²⁴³.

Il faut aussi mentionner la méthode itérative rapportée par Heathcock et coll. basée sur l'attaque d'alcènes nucléophiles sur des ions thioniums chiraux. Ceci donne exclusivement accès aux triades *anti*²⁴⁴.

IV.4.1 Présentation de notre approche

Les synthèses présentées précédemment utilisent avec habileté des méthodologies existantes pour synthétiser la chaîne polykétide de **127**. Cependant, ces synthèses ont le désavantage d'être coûteuses en termes de manipulations de groupements fonctionnels ce qui augmente inévitablement le nombre d'étapes synthétiques. Par exemple, dans la synthèse de Yamada et coll., les séquences de deoxygénation nécessitent 4 étapes supplémentaires. De même, dans l'approche de Ghosh et coll. l'élaboration du 1,3-diol a requis 13 étapes (conversion de **143** en **144** au schéma 52). Enfin, la manipulation d'un grand nombre de groupements fonctionnels rend l'approche de Helquist et Rein peu attrayante.

En conséquence il est clair que, pour être compétitive, notre synthèse doit éviter à tout prix la manipulation excessive de groupements fonctionnels lors de la formation du 1,3-diol.

De plus, il serait également intéressant d'explorer une voie de synthèse de l'unité *syn/syn*-deoxypropionate basée si possible sur une séquence itérative qui minimiserait également la manipulation de groupements fonctionnels.

Toutes ces considérations nous ont conduits à explorer la viabilité du schéma rétrosynthétique présenté à la figure 47 (page suivante).

En particulier, en partant du Chiron non racémique **153** nous avons déjà la moitié du diol installée avec la bonne stéréochimie. De plus, une méthodologie d'accès aux unités polypropionates développée dans notre groupe²⁴⁵ basée sur l'addition *anti* 1,2-stéréocontrôlée d'un diméthylcuprate de type Gilman²⁴⁶ sur des substrats du type γ -alcoxyénoate comme **153**, nous permettra d'installer avec une excellente diastéréosélectivité le méthyle en position 6 (selon la nomenclature de la dolicolide) de la triade deoxypropionate. Une itération composée de 4 étapes (à partir de **153**) (addition-1,4; réduction; oxydation de Swern²⁴⁷ et réaction de type Wittig-Horner²⁴⁸) nous permettrait ensuite d'obtenir le précurseur **154**.

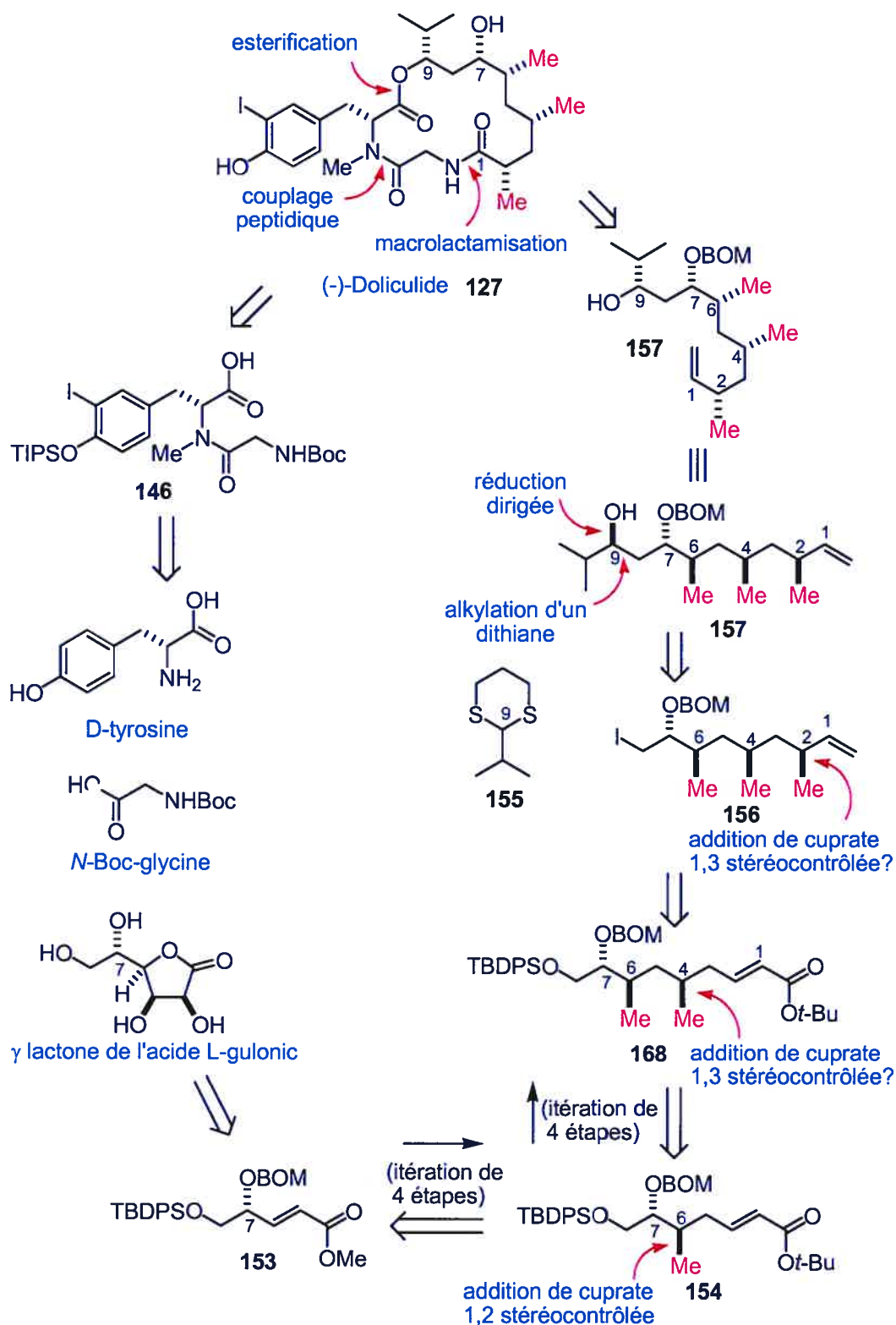
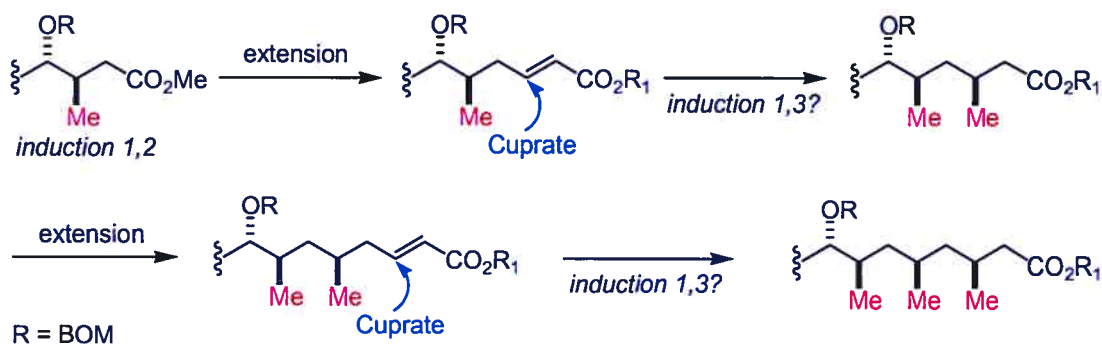


Figure 47 • nouvelle approche rétrosynthétique.

Une seconde addition d'un organocuprate de type Gilman sur **154** permettrait ensuite d'installer le méthyle en position 4. Dans ce cas, nous espérons bénéficier d'un stéréocontrôle-1,3. Un modèle, inspiré de celui proposé par Jacques et coll.²⁴⁹ en 1968 pour rendre compte de l'induction asymétrique-1,3 observée lors de la réduction de carbonyles par LiAlH_4 , nous laissait penser que nous obtiendrions dans notre cas la formation d'une triade *syn*-deoxypropionate de façon majoritaire (figure 48). L'hypothèse de base consiste ici à supposer que les interactions stériques entre le **méthyle** du stéréocentre homoallylique et l'oléfine (modifiée par l'interaction avec le cuprate) doivent être minimisées sur le chemin réactionnel conduisant au produit majoritaire. (figure 48, voir aussi au chapitre V).



hypothèse: les interactions stériques entre le **Me** et l'oléfine (modifiée par interaction avec le cuprate) sont minimisées sur le chemin réactionnel conduisant au produit majoritaire.

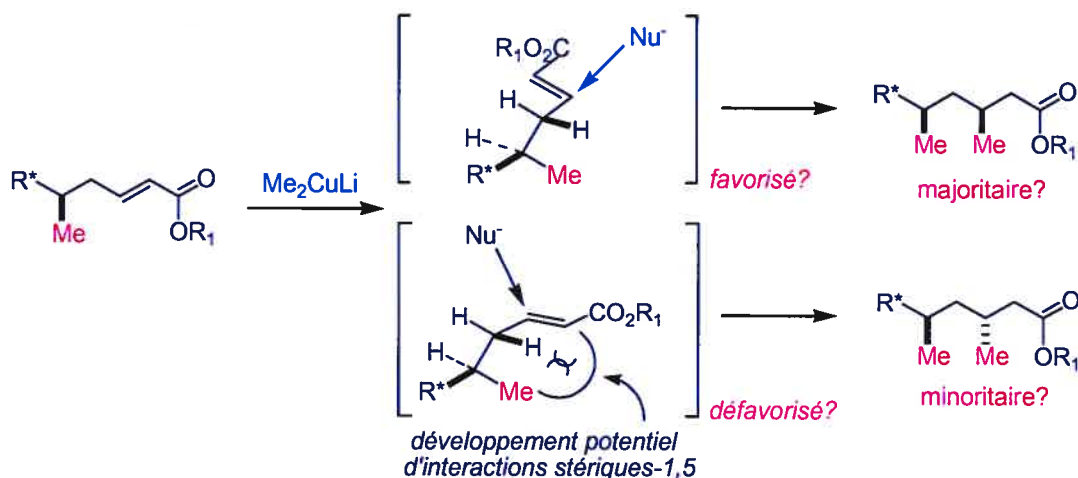


Figure 48 : hypothèse de base concernant l'induction-1,3.

Finalement, une itération basée sur le même principe que précédemment permettrait d'installer le troisième et dernier méthyle requis (en position 2 selon la nomenclature de la dolicolide) pour former l'unité *syn/syn*-deoxypropionate de la chaîne polykétide (figures 47 et 48).

La partie 1,3-diol serait établie quant à elle par l'alkylation du 1,3-dithiane **155** avec l'iodure **156**. La déprotection subséquente du dithiane et la réduction dirigée de la β -hydroxycétone résultante devraient permettre d'obtenir le 1,3-diol *anti* avec un minimum de manipulation des groupements fonctionnels.

De façon similaire aux autres approches, le couplage de **157** avec **146** et la déprotection finale des groupements fonctionnels permettrait d'obtenir **127**.

Avant de voir la mise en pratique de ce schéma rétrosynthétique, nous allons présenter les quelques méthodes qui ont utilisé les organocuprates dans la synthèse d'unités deoxypropionates.

IV.4.2 Méthodes d'accès aux unités deoxypropionates basées sur l'addition d'organocuprates ou d'organocuvreux

Il existe quelques méthodes dans la littérature basées sur cet outil puissant de formation de lien carbone-carbone que sont les réactifs organométalliques²⁵⁰. En particulier, ces approches peuvent se classer en deux sous catégories :

- Induction interne assistée par un hétéroatome.
- Méthodes itératives d'addition-1,4 utilisant un auxiliaire chiral.

IV.4.2.1 Induction interne assistée par un hétéroatome

À notre connaissance, il existe deux approches basées sur ce concept qui ont été rapportées. Hanessian et coll. furent les premiers à développer une méthode de substitution nucléophile assistée par un hétéroatome²⁵¹. Dans cette approche, un hétéroatome du substrat chélate l'espèce organocuprate (présentée comme un monomère pour simplifier le schéma 56) et assiste ainsi la substitution nucléophile de type S_N2 d'un tosylate secondaire placé à proximité (schéma 56). Cette approche a été appliquée avec succès à la synthèse totale de l'ionomycine^{212c}.

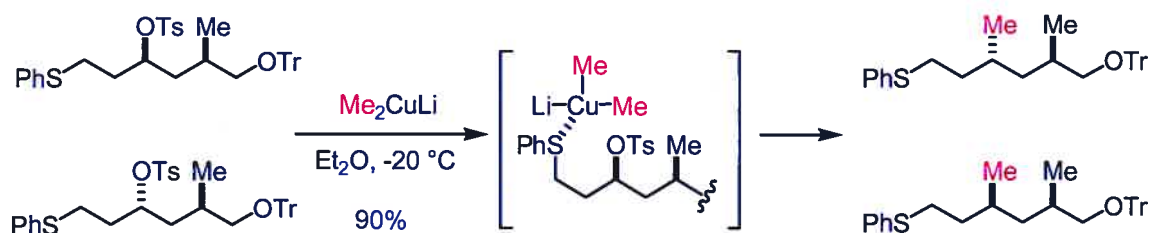


Schéma 56 : approche d'Hanessian.

Récemment, Breit et Demel, ont rapporté une approche basée sur une hydroformylation dans laquelle, l'approche du métal est dirigée par un groupement directeur (*ortho*-diphénylphosphanyl benzoate, ou *o*-DPPB)²⁵² placé sur le substrat.

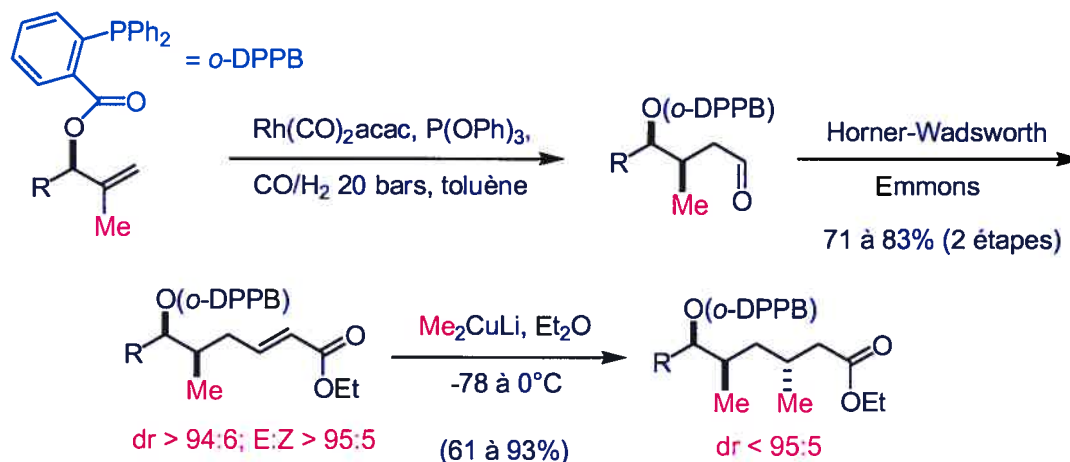


Schéma 57 : approche de Breit.

L'aldéhyde ainsi formé est ensuite homologué en énoate qui sert de substrat à une addition d'organocuprate où l'approche du réactif est également dirigée par le groupement *o*-DPPB (schéma 57). Cette approche permet d'obtenir avec une excellente diastéréosélectivité des triades *anti*-deoxypropionates.

IV.4.2.2 Méthodes itératives utilisant des auxiliaires chiraux

À notre connaissance, quatre approches basées sur ce concept ont été rapportées dans la littérature. Oppolzer et coll. furent les premiers à développer une méthodologie itérative basée sur l'addition d'un organocuprique sur un énoate porteur d'un auxiliaire chiral dérivé du (+)-10-dicyclohexylsulfamoyl-L-isobornéol²⁵³ (schéma 58).

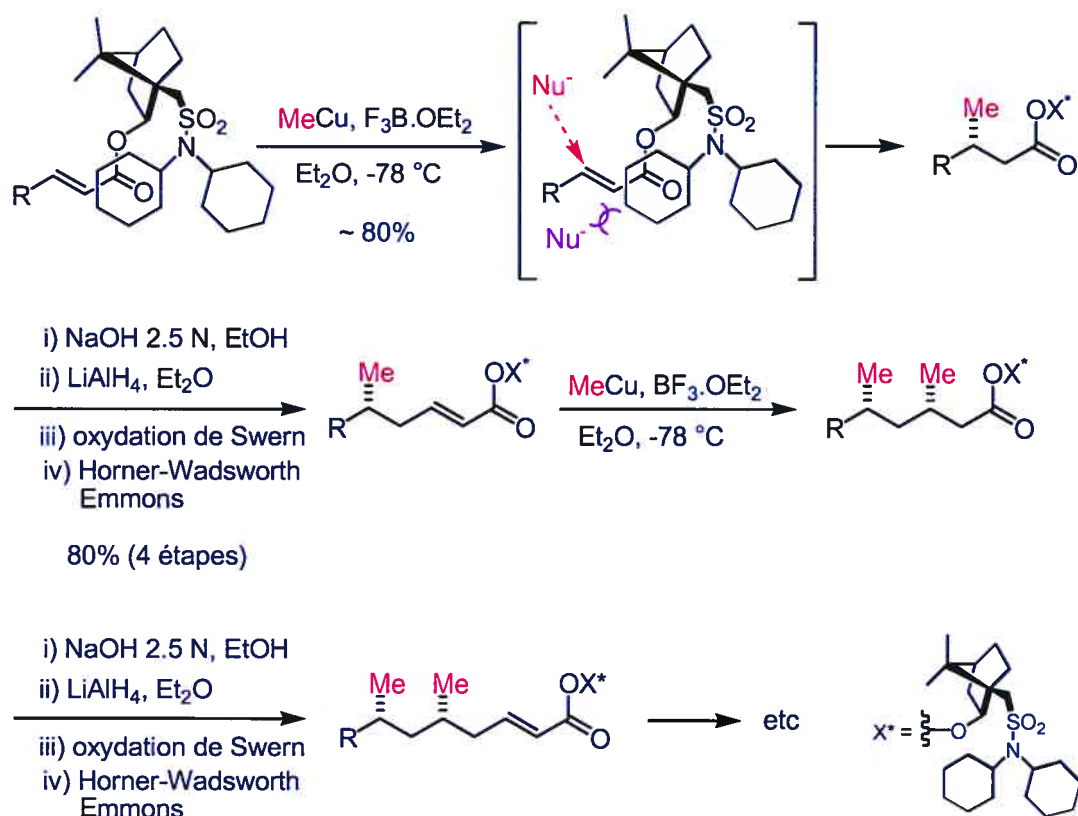


Schéma 58 : approche itérative d'Oppolzer.

Les deux énantiomères de l'auxiliaire chiral étant commerciaux, cette approche itérative constituée de cinq étapes (schéma 58) a l'avantage de permettre théoriquement l'accès à n'importe quel type de motif deoxypropionate *syn* et/ou *anti* avec un excellent stéréocontrôle.

Sakai et coll. ont proposé une approche itérative semblable à celle d'Oppolzer en utilisant un auxiliaire chiral dérivé du (*R,R*)-cyclohexane-1,2-diol²⁵⁴. Cependant, partant d'un ester α,β -insaturé préparé à partir du (*R*)- ou (*S*)-citronellal, ils ont obtenu une triade deoxypropionate avec un faible rendement et une faible diastéréosélectivité, le stéréocentre présent sur le substrat ayant une grande influence sur cette dernière (schéma 59).

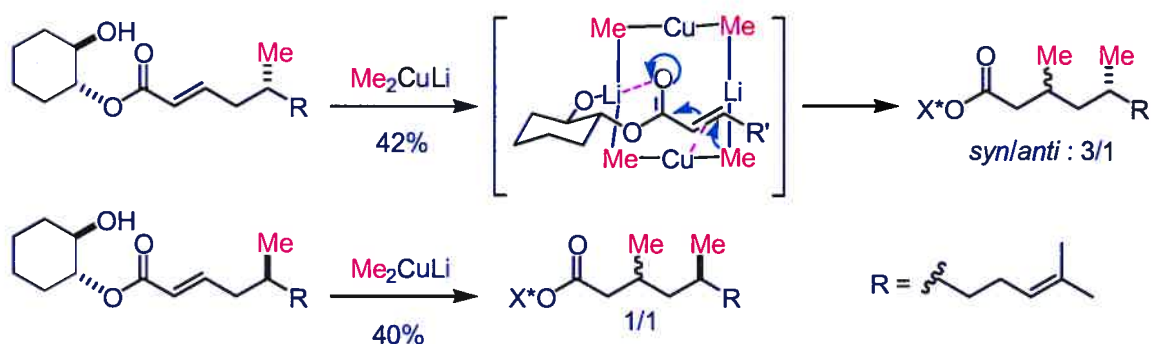


Schéma 59 : approche de Sakai.

Williams et coll.²⁵⁵ ont quant à eux appliqué la méthode d'addition d'organocuvreuse de type Yamamoto²⁵⁶ sur des *N*-ényloxazolidinones développée par le groupe de Hruby²⁵⁷. L'excellente diastéréosélectivité observée dans l'exemple présenté a été expliquée par le modèle ci-dessous (schéma 60).

Selon Williams et coll. la conformation A est favorisée car elle ne présente pas d'interaction de type *gauche* butane entre le méthyle de la chaîne et le carbone β de l'ényloxazolidinone, ce qui est le cas de la conformation B.

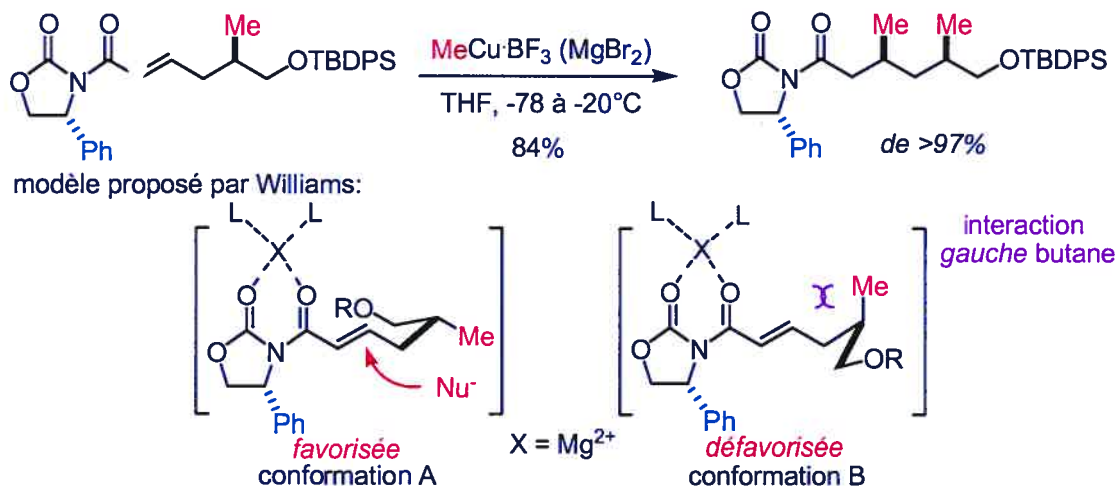


Schéma 60 : approche de Williams.

Cependant, les rendements (75 à 99%) et les diastéréosélectivités (0 à >97%) observés sont variables. En particulier, comme pour la méthode de Sakai, le stéréocentre homoallylique présent sur le substrat a une grande influence sur la diastéréosélectivité (schéma 61).

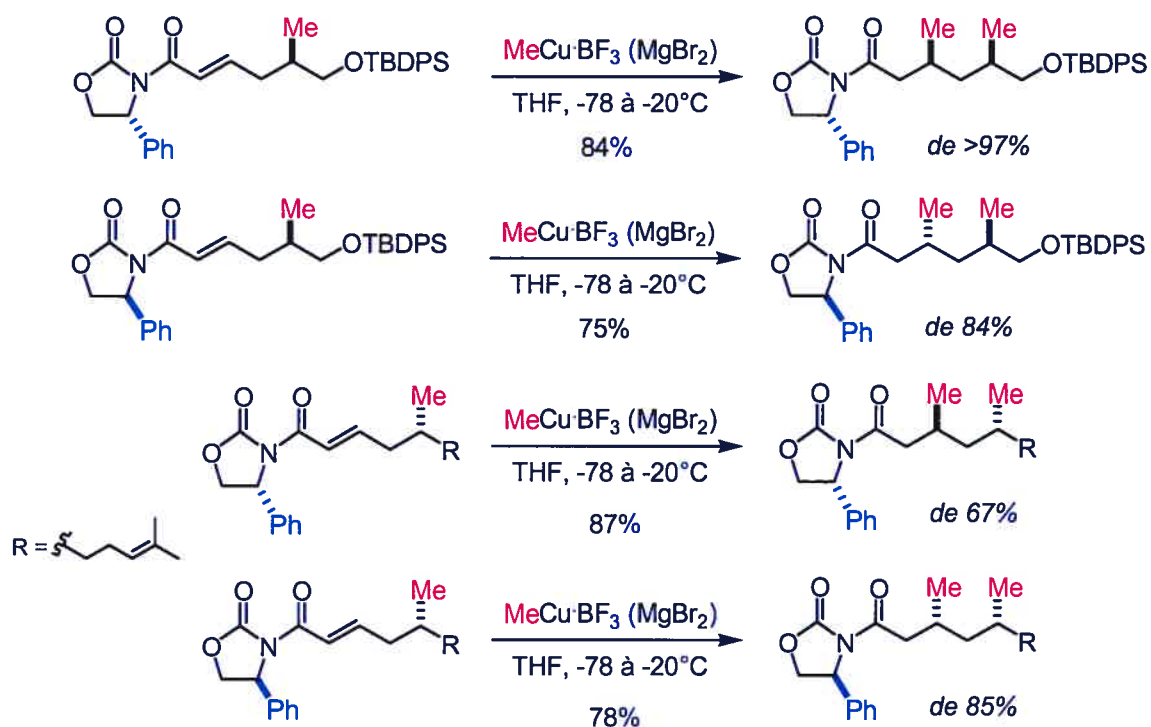


Schéma 61 : approche de Williams; influence du stéréocentre présent sur le substrat.

Marshall et coll. ont utilisé l'addition de type S_N2 'd'organocuprates sur des vinyloxiranes chiraux non racémiques. Ils utilisent ensuite la méthode d'hydrogénation dirigée développée par Evans et coll. et mise à profit dans la synthèse de l'ionomycine^{237b,c,d}, pour générer de façon indirecte une triade deoxypropionate²⁵⁸ (schéma 62).

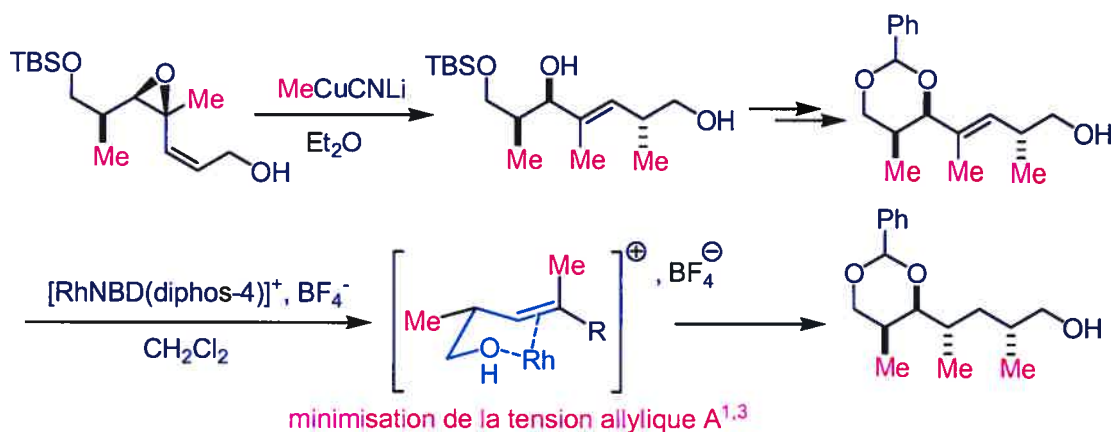


Schéma 62 : approche indirecte de Marshall.

IV.4.3 Mise en pratique de notre approche

La plupart des approches présentées précédemment à l'exception de celle de Breit et coll. utilisent donc un auxiliaire chiral pour induire la sélectivité lors de l'addition-1,4 de l'espèce organométallique. Cependant, même en présence d'un auxiliaire chiral, l'analyse des résultats de Sakai et coll. (schéma 59) et de Williams et coll. (schéma 61) révèle qu'un stéréocentre portant un méthyle en position homoallylique a une influence marquée sur la sélectivité de l'étape d'addition de l'espèce organométallique. Il était donc intéressant d'explorer une approche comme la notre qui allait tenter de tirer partie de la chiralité du substrat pour induire des diastéréosélectivités d'utilité synthétique.

La synthèse a débuté par la formation du Chiron **153** en 5 étapes à partir de la γ lactone de l'acide L-gulonique **158**. La protection sélective du diol exocyclique a été

réalisée en suivant la procédure de Hubschwerlen²⁵⁹. La procédure de Takano et coll.²⁶⁰ consistant en un clivage oxydatif avec NaIO₄ suivi d'une condensation de type Horner-Wadsworth-Emmons avec le triméthylphosphonoacétate a ensuite permis d'obtenir l'énolate **159** en un seul pot avec un rendement global de 40% à partir de **158**. La déprotection du diol de **159**, la protection sélective de l'alcool primaire résultant avec un TBDPS, puis la protection de l'alcool secondaire (en position 7 dans la molécule finale) par un BOM ont permis d'obtenir l'énolate **153** avec un rendement de 64% pour les trois étapes²⁴⁵. Suivant la procédure de Corey et Boaz²⁶¹, l'addition d'un organocuprate de type Gilman²⁴⁶ (noté dans la suite Me₂CuLi sans préjuger de la structure réelle en solution) en présence de TMSCl à -78°C dans le THF a permis d'obtenir **160** avec un excellent rendement de 95% (schéma 63).

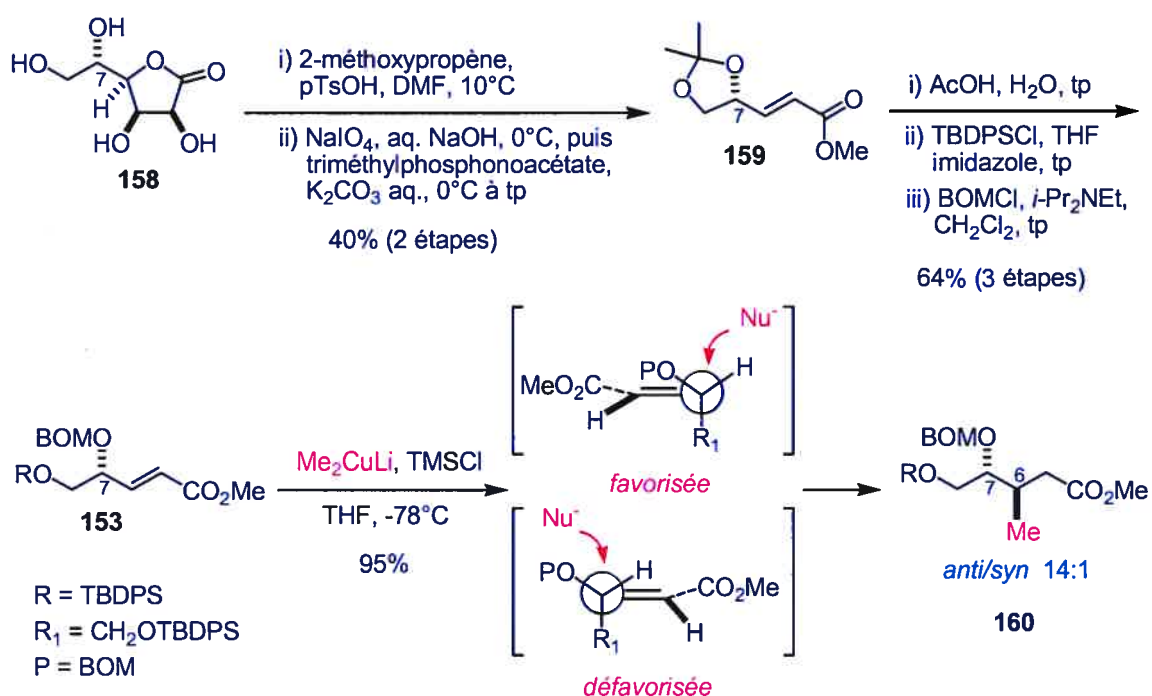


Schéma 63 : première addition de cuprate; induction-1,2.

Il s'agit du méthyle en position 6 (nomenclature de la dolicolide) sur la chaîne deoxypropionate acyclique en construction. Comme il a déjà été rapporté par notre groupe, nous avons observé lors de cette réaction un excellent stéréocontrôle (*anti/syn* :

14/1, par RMN ^1H à 400 MHz du brut de réaction) provenant de l'induction-1,2 causée par le centre γ -alcoxy²⁴⁵. Un modèle de conformation réactive du substrat à l'état de transition où le groupement électronégatif portant l'oxygène est placé à l'intérieur de la double liaison a été proposé par Morokuma et Dorigo²⁶², Yamamoto et coll.²⁶³ et Houk et coll.²⁶⁴ pour rendre compte de la sélectivité *anti* observée. Ce modèle s'appuie sur des considérations stériques et stéréoélectroniques (schéma 63).

Il nous fallait ensuite réaliser une homologation de 3 étapes pour obtenir **154** afin de déterminer si la seconde addition de Me_2CuLi s'effectuerait avec un stéréocontrôle d'utilité synthétique. Pratiquement, la réduction de l'ester méthylique de **160** à l'alcool primaire suivie d'une oxydation de Swern²⁴⁷ et d'une réaction de Wittig^{248a, 265} avec l'ylène **16**. (ou **162**, voir à la page suivante pour une explication) nous ont permis d'obtenir **154a** (**154**) avec un très bon rendement de 70% pour les trois étapes en faveur de l'isomère *E* (ratio *E/Z* > 15/1 par RMN ^1H à 600 MHz²⁶⁶) (schéma 64).

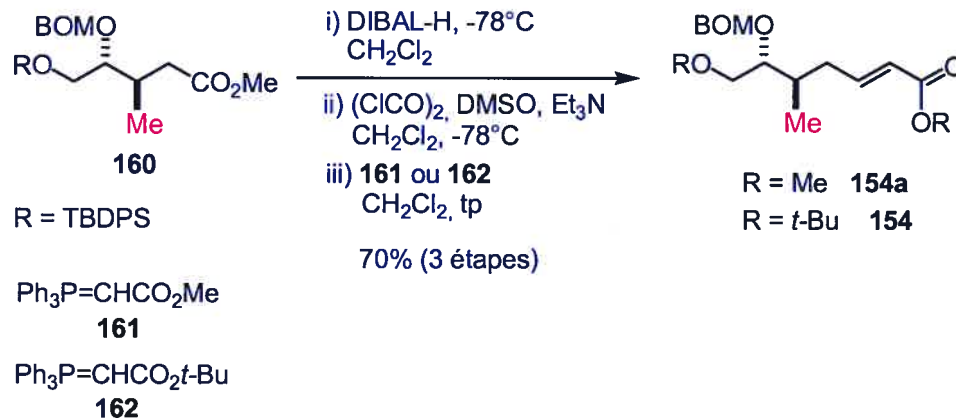


Schéma 64 : synthèse de **154** et **154a**.

Nous avons ensuite testé l'addition de l'organocuprate de type Gilman sur **154** et **154a**. Les résultats obtenus avec le substrat **154a** se sont avérés décevants. En effet, l'addition de Me_2CuLi en présence de TMSCl à -78°C dans le THF s'est effectuée avec un rendement excellent de 95% mais, hélas, avec aucun stéréocontrôle (schéma 65).

Cependant, lors de leur étude de la réaction entre Me_2CuLi et des énoates dérivés de l'acide cinnamique, Ullenius et coll. avaient observé par RMN ^1H à basse température des différences au niveau des signaux des méthyles de l'organocuprate en fonction de la nature de l'ester employé²⁶⁷. Ainsi, alors que les méthyles de Me_2CuLi donnent plusieurs signaux en présence du cinnamate de méthyle, un seul signal large est observé en présence du cinnamate de *tert*-butyle. Le réactif en présence de LiI mais sans énoate donne quant à lui un singulet. Il est donc clair que les diméthylcuprates de type Gilman ont un comportement différent selon qu'ils sont en présence d'esters *tert*-butyliques ou méthyliques.

Nous avons donc décidé de tester le substrat **154** dans les mêmes conditions que précédemment. Dans ce cas l'addition-1,4 s'effectue également avec un excellent rendement de 93% (le temps de réaction est toutefois plus long qu'avec **154a**) mais surtout nous avons observé une très nette amélioration de la sélectivité qui a augmenté à 4/1 en faveur de l'isomère *syn* **163** (sélectivité mesurée par RMN ^1H à 400 MHz sur le brut de réaction). La confirmation de la *syn*-sélectivité a été obtenue de trois façons différentes. Ces dernières seront présentées à la section IV.4.4.

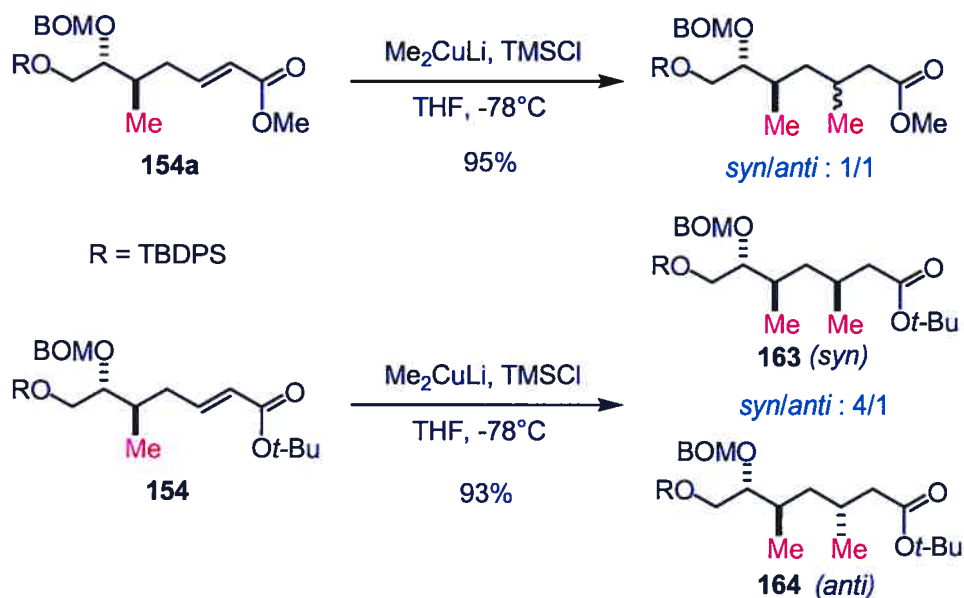


Schéma 65 : synthèse d'une première triade *syn*-deoxypropionate.

Pensant de prime abord que cette augmentation de la diastéréosélectivité était due à des interactions purement stériques, nous avons synthétisé un énoate très volumineux du type de **154b** en 4 étapes à partir de **160** (schéma 66). Cet énoate a été synthétisé selon la procédure de Seebach et coll.²⁶⁸ par condensation aldolique de l'acétate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényle **165** sur un aldéhyde puis élimination pour donner **154b** avec un rendement de 50% pour les 4 étapes. Malheureusement, l'addition de Me_2CuLi sur ce substrat dans les mêmes conditions que précédemment s'est effectuée certes avec un bon rendement mais de façon non diastéréosélective (schéma 66).

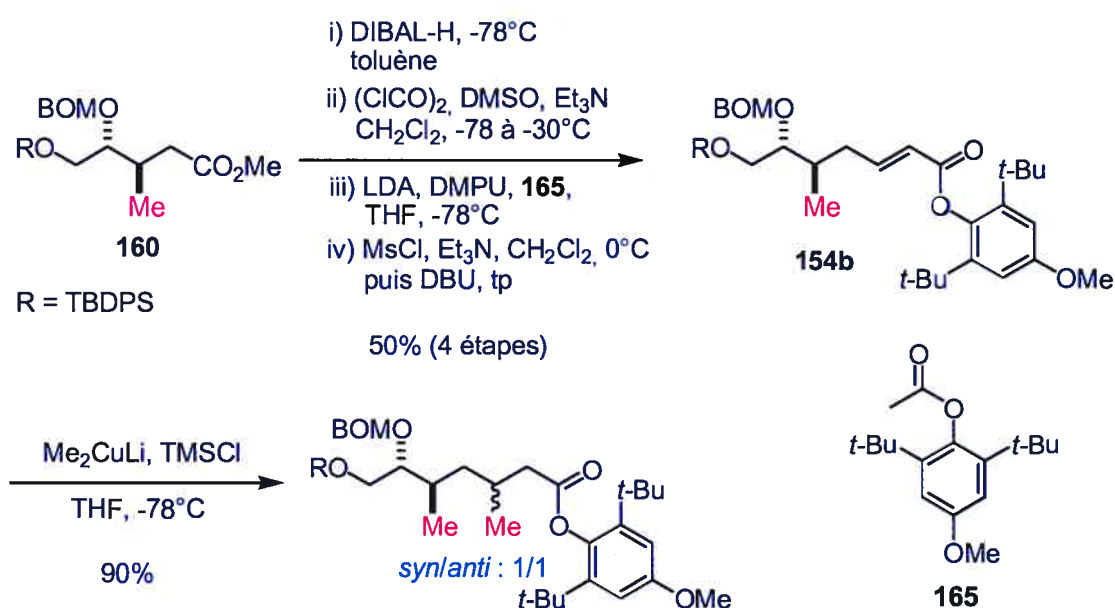


Schéma 66 : addition sur un ester encombré.

Des considérations purement stériques ne peuvent donc pas à elles seules expliquer le rôle d'un ester *tert*-butylique sur ces réactions.

Remarque : des études systématiques de variation des conditions réactionnelles, en particulier de la nature de l'espèce organométallique, en vue d'améliorer la diastéréosélectivité de cette addition sont actuellement à l'étude par un étudiant de notre groupe.

S'il est donc clair d'après les observations de Ullenius et coll. et les nôtres qu'un ester *tert*-butylique a, dans ces conditions, une influence sur la réaction d'addition,

nous ne sommes pas à l'heure actuelle en mesure de proposer une interprétation qui permette d'expliquer de façon certaine son rôle.

Dans le chapitre suivant, nous reviendrons plus en détails sur certains aspects mécanistique de cette réaction d'addition.

Les deux diastéréoisomères **163** et **164** qui ne sont pas séparables au stade des esters sont heureusement facilement séparables (par "flash" chromatographie²⁶⁹ sur gel de silice) au stade des alcools correspondants **166** et **167**. Ainsi, après réduction au DIBAL-H à -78°C dans CH₂Cl₂ et purification nous avons pu obtenir le composé **166** pur (pureté >95% par RMN ¹H). L'homologation de **166** via une oxydation de Swern et une condensation de l'aldéhyde brut obtenu avec l'ylène **162** a permis d'obtenir l'énolate **168** avec un rendement de 79% et une très bonne sélectivité en faveur de l'isomère *E* (ratio *E/Z* > 20/1 par RMN ¹H à 400 MHz). À la lumière des résultats obtenus précédemment, nous avons d'emblée utilisé un énoate à ester *tert*-butylique pour tester la réaction d'addition à venir.

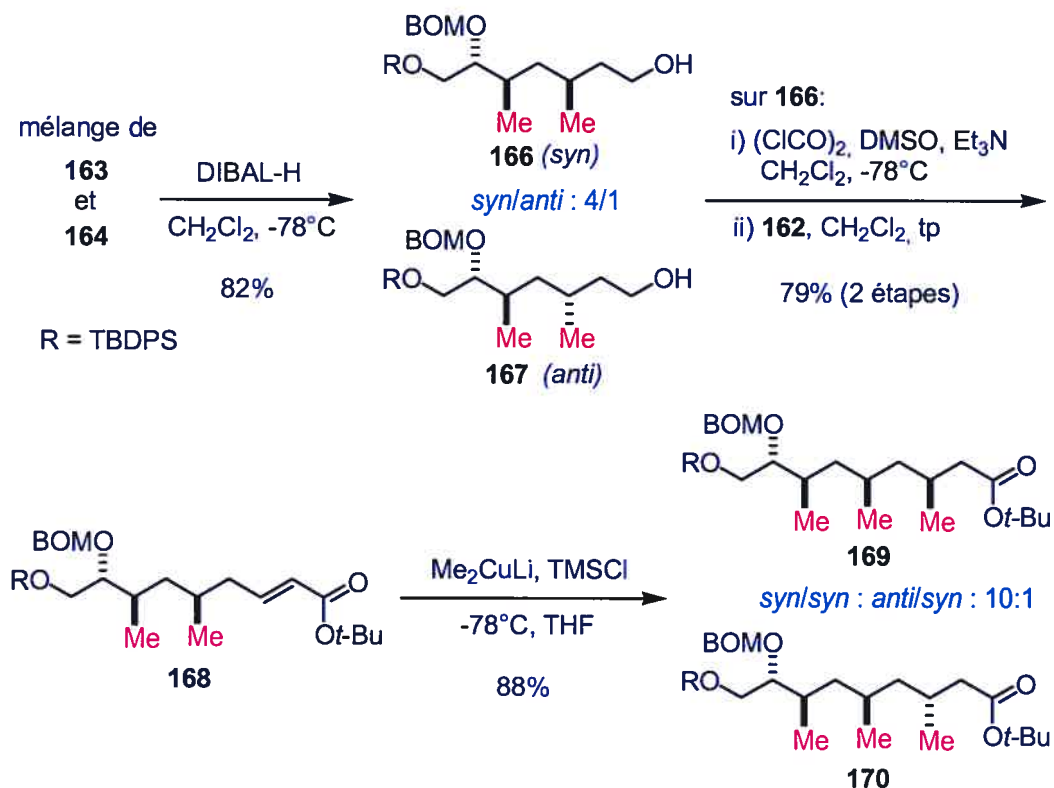


Schéma 67 : obtention de l'unité *syn/syn*-deoxypropionate de la dolicolide.

Contrairement à l'addition du second organocuprate, dans ce cas l'addition de Me_2CuLi sur **168** en présence de TMSCl s'est effectuée non seulement avec un rendement de 88% mais aussi avec un bon stéréocontrôle. Nous avons en effet observé un ratio de 10/1 en faveur de l'isomère *syn/syn* **169** (mesuré par RMN ^1H à 400 MHz²⁷⁰).

La différence de diastéréosélectivité observée lors de ces additions de cuprate est intrigante et ne peut pas s'expliquer uniquement avec le modèle présenté à la figure 48. Nous proposerons une interprétation possible de ces résultats au chapitre suivant.

Le composé **169** qui présente l'unité deoxypropionate complète de la chaîne polykétide de la (-)-doliculide a donc été synthétisé en 14 étapes à partir de la γ -lactone de l'acide L-gulonique **158**. Avant de poursuivre, notre synthèse totale, il nous fallait obtenir confirmation de la nature *syn/syn* de l'unité deoxypropionate nouvellement synthétisée. Le prochain paragraphe va présenter les preuves expérimentales que nous avons utilisées pour le confirmer.

IV.4.4 Confirmation de la *syn*-sélectivité

Pour déterminer la nature de l'unité deoxypropionate nouvellement créée, nous avons tout d'abord transformé le composé **169** en un produit énantio pur connu qui présente une unité *syn/syn*-deoxypropionate. Dans cette optique, le produit naturel siphonariénal **126** est une cible de choix.

IV.4.4.1 Synthèse totale du (+)-siphonariénal

Le produit naturel (+)-siphonariénal **126** a été isolé en 1994 par le groupe de Norte à partir de *Siphonarea griseo*^{208a}. Ce groupe^{208a} et le groupe de Calter^{208b} en ont rapporté la synthèse totale. Dans les deux cas, la synthèse de l'unité deoxypropionate a été réalisée grâce à une approche basée sur la deoxygenation en deux étapes d'une unité polypropionate créée par une méthode catalytique (approche de Calter) ou non (approche de Norte).

Le composé **169** qui comportait tous les stéréocentres déjà en place de l'unité deoxypropionate de **126** ne nécessitait que la manipulation de quelques groupements fonctionnels pour être converti en **126**.

Pour cette synthèse, nous sommes partis du composé *ent*-**169**, l'énantiomère de **169** obtenu par la même voie que ce dernier mais à partir de *ent*-**153**. Dans le cadre de notre synthèse de borrelidine^{211g} et d'études RMN qui seront présentées dans le prochain chapitre de cette thèse, nous avons de grandes quantités disponibles de *ent*-**169**.

La réduction de l'ester *tert*-butylique de *ent*-**169** suivie de la tosylation de l'alcool primaire résultant dans les conditions classiques (TSCl, Pyridine, tp) puis le déplacement du tosylate primaire par Me₂CuLi (dans Et₂O à -40°C)²⁷¹ ont permis d'obtenir le composé **171** avec un rendement de 81% pour les trois étapes (schéma 68).

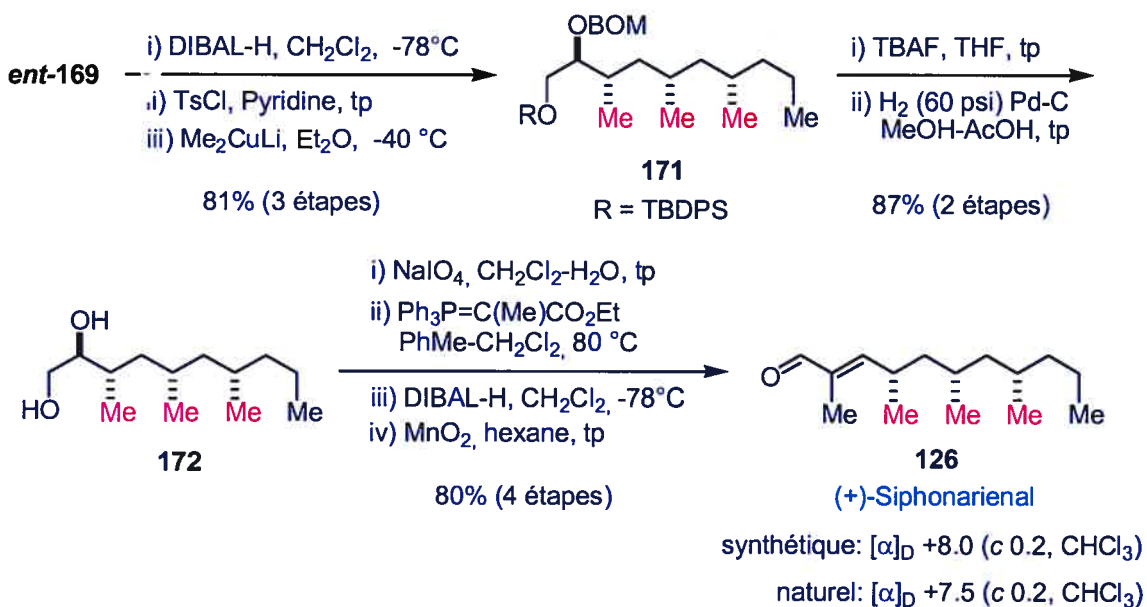


Schéma 68 : synthèse du (+)-siphonariénal.

La déprotection de l'alcool primaire en présence de TBAF suivie de celle de l'alcool secondaire par hydrogénolyse en présence d'acide acétique a conduit au diol **172** avec un rendement de 87% pour les deux étapes. Le clivage du diol par une réaction de Malaprade²⁷² (NaIO₄, H₂O) a conduit à un aldéhyde intermédiaire qui a été condensé avec du (carbéthoxyéthylidène)triphenylphosphorane à 80°C dans un mélange

benzène/CH₂Cl₂. La réduction de l'ester éthylique en présence de DIBAL-H suivie d'une oxydation par MnO₂ (d'après la procédure de Calter et coll.^{208b}) de l'alcool allylique obtenu a permis d'obtenir le (+)-siphonariénal **126** avec un rendement de 80% pour les quatre étapes (schéma 68).

Les données physiques et spectroscopiques pour le produit synthétique **126** se sont avérées être en accord avec celles rapportées dans la littérature²⁰⁸.

IV.4.4.2 Synthèse du *meso*-diol **174**

Nous avons également apporté la preuve que l'unité deoxypropionate était de nature *syn/syn* par la synthèse du composé *meso* (3*S*, 7*R*)-1,9-bis-méthoxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-nonane **174** (schéma 69).

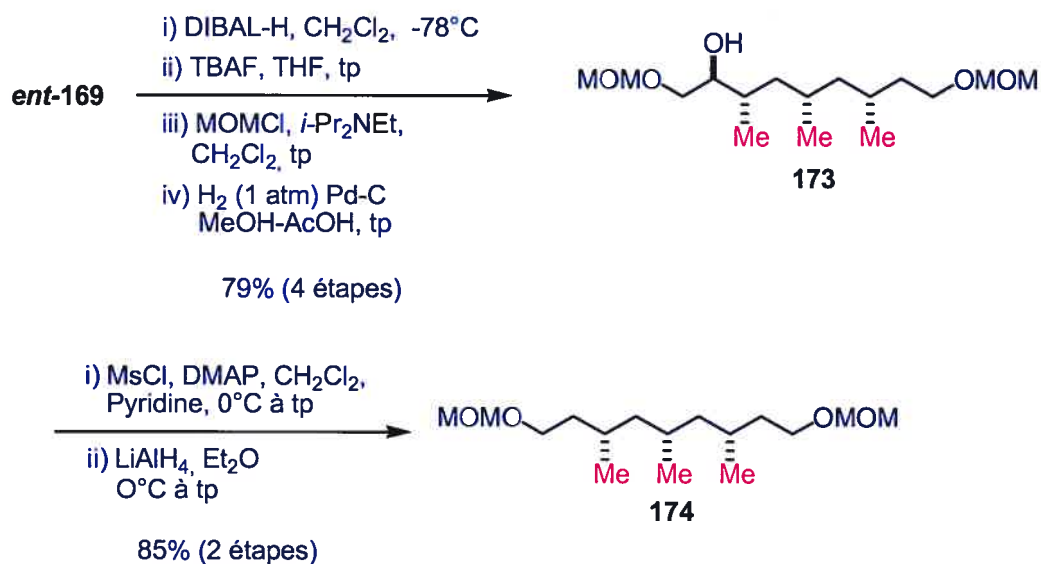


Schéma 69 : synthèse du composé *meso* **174**.

Le composé *ent-169* a été converti en l'alcool secondaire **173** avec un rendement global de 79% au moyen de quatre étapes triviales de manipulation de groupements protecteurs (schéma 69). La méthylation de l'alcool secondaire de **173** puis le traitement du mésylate résultant en présence d'un excès de LiAlH₄ dans Et₂O ont conduit au composé **174** avec un rendement de 85% pour les deux étapes. L'allure des spectres RMN ¹H et ¹³C de **174**

ainsi que l'inactivité optique de ce dernier nous ont permis de conclure que **174** était bel et bien *meso*.

Avec ces deux preuves de la nature *syn/syn* de l'unité deoxypropionate de **169**, nous pouvions poursuivre notre synthèse de la chaîne polykétide de la dolicolide.

Plus récemment, une preuve supplémentaire a également été apportée lors notre synthèse totale de (-)-borrelidine **128** (synthétisée à partir de *ent*-**169**)^{211g}. En effet, la borrelidine étant un composé cristallin, il nous a été possible d'obtenir des monocristaux²⁷³ de la borrelidine synthétique dont l'analyse par diffraction des rayons X a permis de confirmer une fois de plus le caractère *syn/syn* de l'unité deoxypropionate (figure 49).

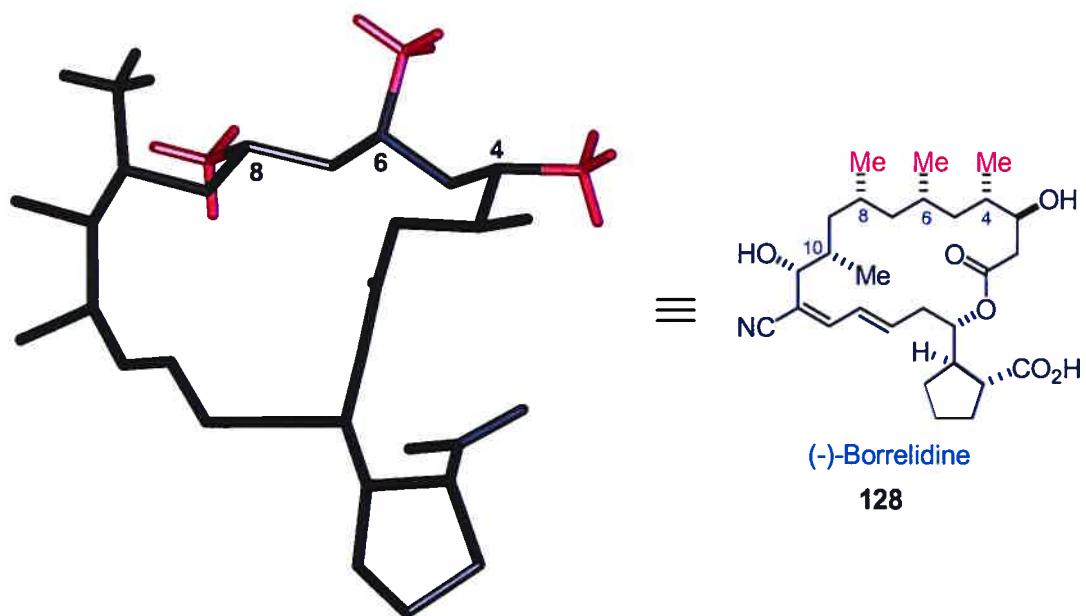


Figure 49 : structure de (-)-borrelidine synthétique (d'après l'ORTEP).

IV.4.5 Synthèse du 1,3-diol et fin de la synthèse de la chaîne polykétide

L'unité *syn/syn*-deoxypropionate formée, il nous fallait ensuite synthétiser la partie 1,3-diol. Comme mentionné lors de la présentation de notre approche rétrosynthétique nous voulions introduire la partie manquante (l'hydroxyle en position 9) par alkylation du dithiane **155** avec l'iodure **156**. Une réduction dirigée de la β -hydroxycétone correspondante nous permettrait ensuite d'obtenir le diol *anti*.

Pour réaliser ce type de chimie il était clair qu'il fallait tout d'abord protéger ou masquer la fonction ester de **169**. De plus il nous fallait ajuster la position de la fonction carbonyle de notre chaîne avec celle requise dans la chaîne polykétide de la dolicolide. Pour cela il nous fallait "couper" notre chaîne d'un carbone. Un bon moyen de combiner ces deux étapes synthétiques en une seule est d'employer la réaction de Grieco²⁷⁴.

Ainsi, nous avons réduit la fonction ester de **169** pour obtenir l'alcool primaire correspondant, lequel a été ensuite traité en présence de $P(n\text{-Bu})_3$ et de 2-nitrophényle sélénocyanate **175** pour conduire au 2-nitrophénylsélényde intermédiaire **176**. Ce dernier a ensuite été oxydé en présence d' H_2O_2 pour conduire à l'alcène **177** correspondant via une *syn*-élimination de type Chugaev²⁷⁵ du sélénioxyde intermédiaire. Nous avons obtenu **177** avec un rendement de 63% pour les trois étapes (68% pour la réaction de Grieco) (*voie A*, schéma 70).

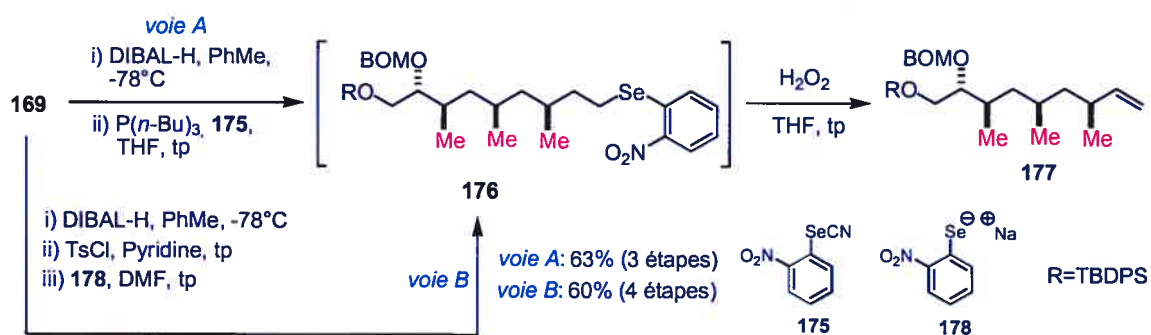


Schéma 70 : synthèse du composé **177**.

Nous avons essayé d'améliorer ce rendement en tosylant l'alcool primaire issu de la réduction de **169** puis en déplaçant le tosylate primaire formé par le 2-nitrophényle

sélénate de sodium **178** (formé *in situ* via réduction de **175** par NaBH₄ dans le DMF). Ceci nous a conduit au 2-nitrophénylsélénide intermédiaire **176** brut qui a été oxydé en présence d'H₂O₂ pour conduire à l'alcène **177** avec un rendement de 60% pour les quatre étapes (74% pour la réaction de Grieco) (*voie B*, schéma 70). Clairement la *voie A* est préférable et c'est cette dernière que nous avons employée pour les réactions à plus large échelle. Le composé **177** présente maintenant un équivalent du carbonyle adéquatement placé.

L'alcool primaire de **177** a été déprotégé en présence de TBAF puis transformé en iodure primaire par réaction avec du diiode en présence de PPh₃ et d'imidazole dans le toluène pour donner **156** avec un rendement de 93% pour ces deux étapes. Le 1,3-dithiane **155** (préparé à partir d'isobutyraldéhyde et de 1,3-propanedithiol en présence de F₃BOEt₂ dans le chloroforme selon la méthode rapportée par Corey et Seebach²⁷⁶) a ensuite été déprotoné à -78°C par le *tert*-BuLi dans le THF en présence de HMPA puis alkylé à -78°C par l'iodure **156** pour conduire au composé **179** avec 75% de rendement.

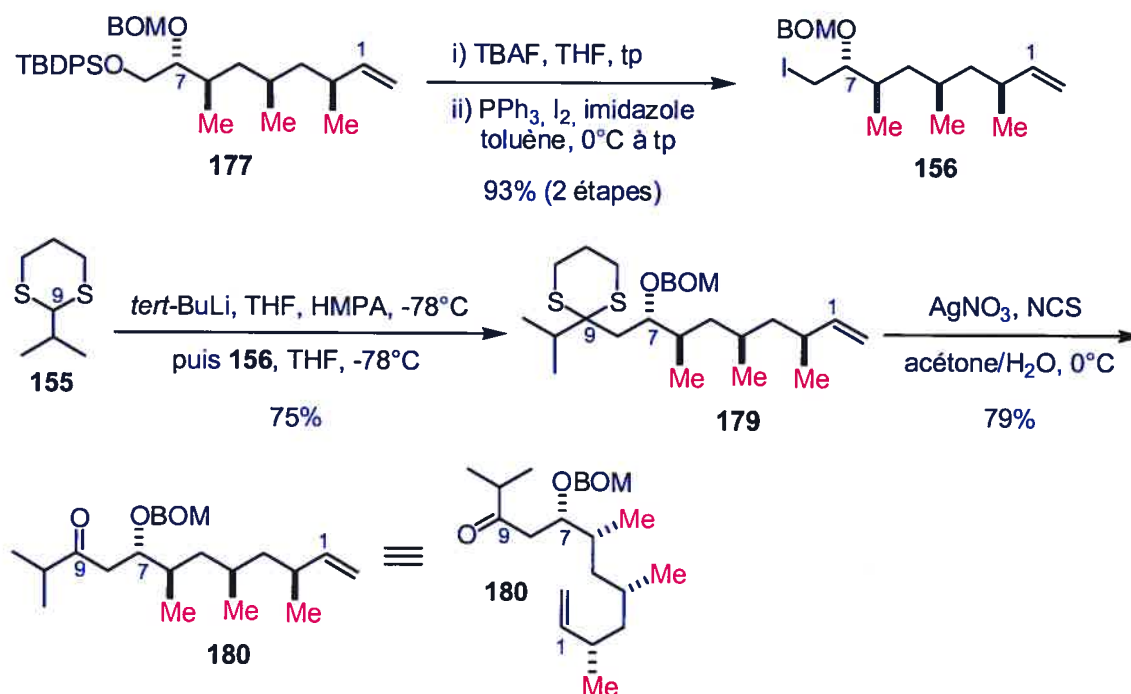


Schéma 71 : synthèse de la β-hydroxycétone **180**.

La présence de HMPA dans le milieu s'est avérée cruciale dans cette réaction, probablement à cause de l'aptitude qu'a ce solvant basique polaire à briser les agrégats que forment les dithianes lithiés.

Le traitement de **179** en présence de AgNO_3 et de NCS dans un mélange acétone/eau a conduit à la formation de la β -hydroxycétone **180** avec un rendement de 79%.

Afin de former le diol *anti*, plusieurs méthodes de réduction dirigées s'offraient à nous. Deux méthodes de choix sont généralement employées pour former des diols *anti* à partir de β -hydroxycétones, à savoir (figure 50) :

- Réduction intramoléculaire employant $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ comme réducteur²⁷⁷.
- Réduction intramoléculaire de type Tishchenko-Evans²⁷⁸.

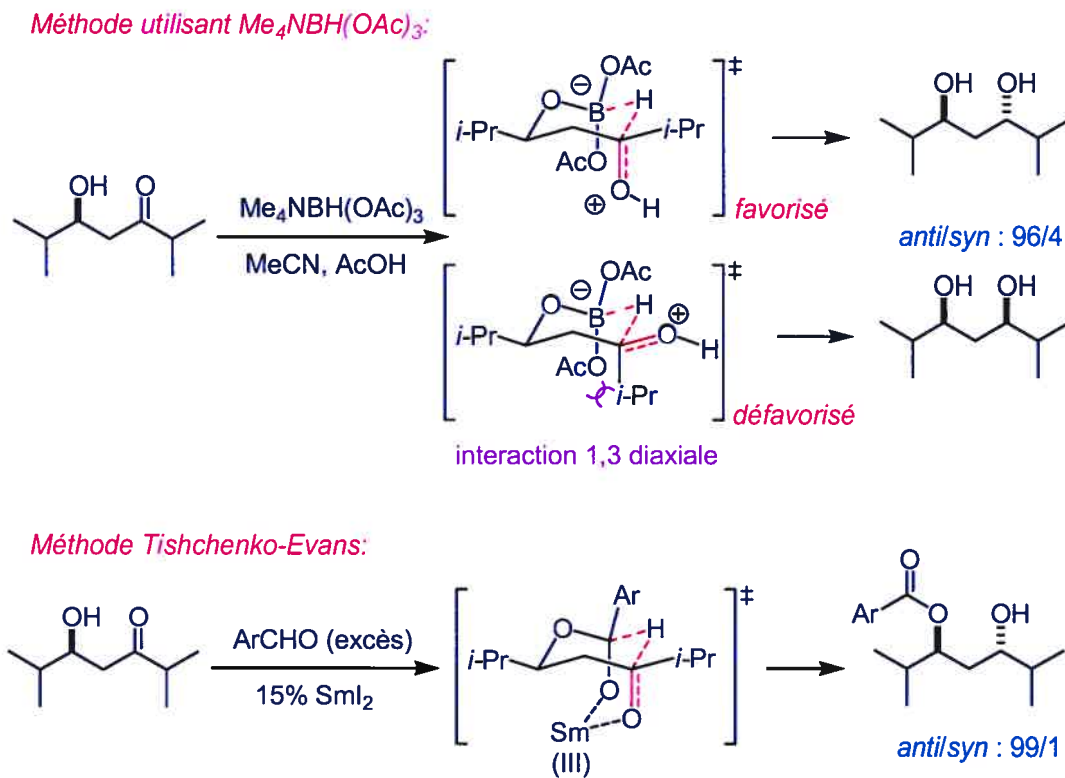


Figure 50 : exemples de réductions intramoléculaires dirigées d'une β -hydroxycétone.

Dans les deux cas, l'excellente diastéréosélectivité observée est expliquée par le délivrement de l'hydrure de façon intramoléculaire via un état de transition à 6 membres de type Zimmerman-Traxler²⁷⁹ dans lequel les interactions diaxiales sont minimisées.

Malgré leur intérêt synthétique, ces réactions n'étaient malheureusement pas appropriées à notre cas pour plusieurs raisons. D'une part elles nécessitent toutes les deux l'emploi d'un alcool libre. D'autre part, l'emploi de la première méthode conduit à un diol non protégé. Or les deux alcools de notre substrat étant dans un environnement stérique et stéréoélectronique semblable, nous n'aurions eu par la suite aucune chance de reprotéger sélectivement un alcool par rapport à l'autre. La seconde qui conduit à protéger sélectivement un alcool sous forme d'ester est également difficilement applicable car par la suite nous avons à former un lien ester (avec **146**) et une fois encore nos chances seraient quasiment nulles de sélectivement déprotéger un alcool par rapport à l'autre.

Pour toutes ces raisons, lors de notre étude rétrosynthétique, notre choix s'était porté sur l'utilisation d'une méthode récemment développée par Keck et coll. basée sur la réduction de β -hydroxycétones protégées en présence de SmI_2 dans un mélange THF/MeOH. Une protonation diastéréosélective d'un intermédiaire carbanion de samarium est responsable de l'*anti*-sélectivité observée (figure 51).

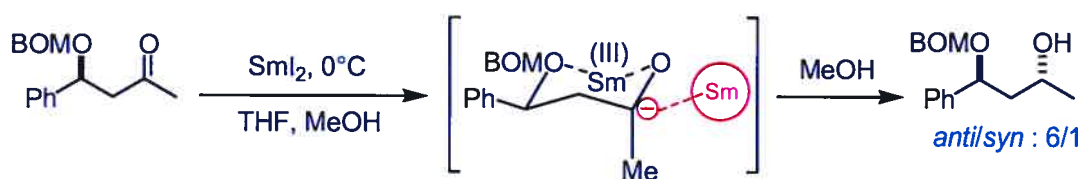


Figure 51 : exemple de réduction dirigée basée sur la méthode de Keck.

Comme cette réaction semblait compatible avec le groupement protecteur BOM, nous étions confiant de pouvoir l'appliquer au substrat **180**.

Malheureusement, sur ce substrat particulier aucune réaction de réduction ne s'est produite même en laissant la réaction à la chambre froide ($\sim 7^\circ\text{C}$) pour 72 heures (schéma 72).

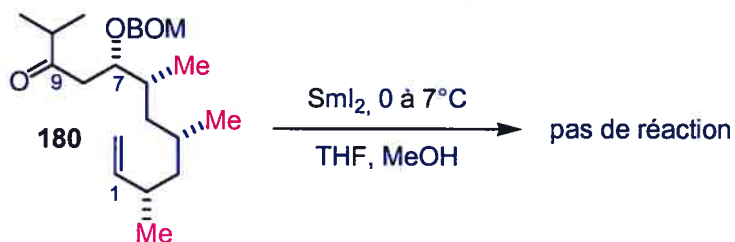


Schéma 72 : tentative de réduction de **180** avec la méthode de Keck.

Nous nous sommes donc résignés à employer des réactifs de réduction classiques. Cependant, d'après les travaux de Evans et coll. c'est la formation du diol-*syn* qui est privilégiée lors de la réduction intermoléculaire de β -hydroxycétones acycliques protégées^{287c}. Un modèle de conformation du substrat à l'état de transition basé sur celui de Jacques et coll.²⁴⁹ où les répulsions entre moments dipolaires sont minimisées a été proposé par Evans et coll. pour rationaliser la *syn* sélectivité observée (figure 52).

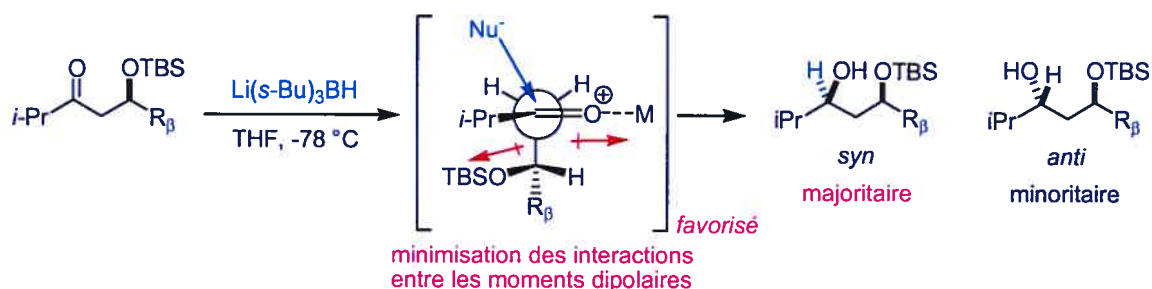


Figure 52 : réduction intermoléculaire : modèle de Evans.

La réduction de **180** par $\text{Li}(s\text{-Bu})_3\text{BH}$ dans le THF s'est effectuée de façon quantitative avec une diastéréosélectivité de 4/1 en faveur du diastéréoisomère *syn* **181**, ce qui est en bon accord avec les résultats de Evans et coll. (schéma 73). **181** et **157** sont séparables par chromatographie sur gel de silice.

La nature *syn* ou *anti* du diol formé a été déterminée grâce à la méthode de Hoffmann et coll. basée sur les déplacements chimiques des carbones portant les oxygènes du diol²⁸⁰. Hoffmann a en particulier démontré que la somme des déplacements chimiques de ces carbones est toujours inférieure dans le cas du diol-*anti* comparé au diol-*syn*

correspondant (schéma 73). Cette règle qui s'applique à des 1,3-diols ayant au moins un hydroxyle libre et dont le groupement protecteur protégeant l'autre alcool permet de former un pont hydrogène (par exemple un OMe, OBn, OMOM, OBOM mais pas un OTES). Dans ce cas, cette méthode a l'avantage d'éviter d'avoir à former un acétonide pour déterminer la nature du diol formé²⁸¹.

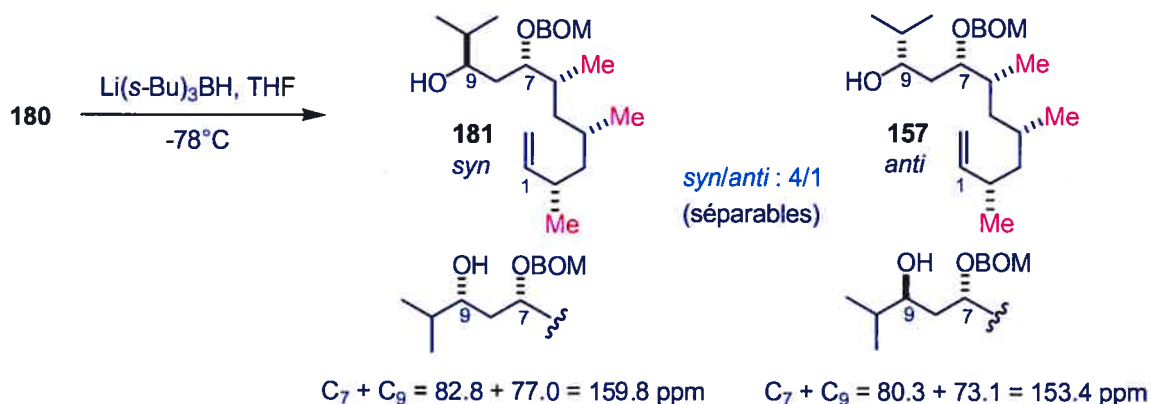


Schéma 73 : réduction de **180** par $\text{Li}(s\text{-Bu})_3\text{BH}$ et assignation des 1,3-diols.

À ce stade nous avons pensé introduire la partie dipeptide **146** et inverser le stéréocentre en position 9 de **181** via une réaction de Mitsunobu. Cependant, Yamada et coll. ont rapporté que le stéréocentre de la partie tyrosine d'un analogue de **146** était très prompt à l'épimérisation^{210d}. Dans des conditions basiques comme celles de la réaction de Mitsunobu, il est clair que nous aurions épimérisé ce stéréocentre. De plus, cette réaction nécessite l'emploi d'acides carboxyliques relativement acides du type acide 4-nitrobenzoïque pour bien fonctionner et il est clair que **146** est moins acide que ce dernier.

Nous avons donc décidé de réduire **180** avec du DIBAL-H dans le toluène à -40°C ce qui nous a donné un mélange équimolaire séparable de **181** et **157** (schéma 74). C'était là le prix à payer pour éviter la manipulation de groupements protecteurs qui de toute façon nous aurait donné un rendement global en composé **157** certainement plus faible que celui obtenu en une étape (schéma 74).

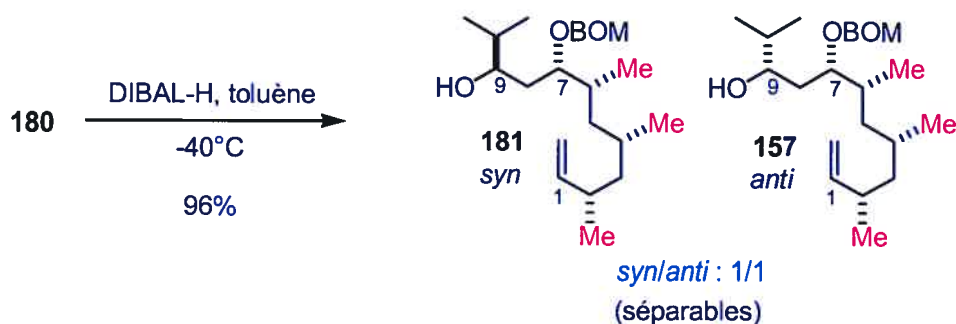


Schéma 74 : réduction de **180** par DIBAL-H.

Ayant **157** en quantité, il nous fallait désormais synthétiser la partie dipeptide **146** en vue de réaliser le couplage de ces deux fragments. Le prochain paragraphe va décrire la synthèse de **146**.

IV.4.6 Synthèse du dipeptide

Il n'y a pas un grand nombre de façons de synthétiser un dipeptide comme **146** et les méthodes disponibles pour réaliser ce type de chimie sont bien connues. Yamada^{210c,d}, Ghosh^{210b} et Helquist²²⁴ ont d'ailleurs utilisé des réactions similaires seul l'ordre dans lequel elles ont été réalisées diffère entre ces approches. Nous avons opté pour l'approche de Ghosh et synthétisé le dipeptide **146** selon la procédure rapportée^{210b}.

L. synthèse a débuté par l'iodation de la D-tyrosine en présence de diiode dans un mélange d'éthanol et d'hydroxyde d'ammonium concentré selon la procédure de Chiarello et Joullie²³⁰. La 3-iodo-D-tyrosine résultante a ensuite été estérifiée dans les conditions de Fischer (AcCl dans MeOH) puis la fonction amine a été protégée par un Boc dans les conditions classiques (Et₃N, Boc₂O, MeOH) ce qui a conduit au composé **182** avec un rendement de 33% pour les trois étapes (schéma 75). La protection de la fonction phénol de **182** par un TIPS suivie de l'alkylation de l'amine du carbamate par MeI dans un mélange THF/DMF a conduit à **183** avec un rendement de 72% pour les deux étapes (schéma 75).

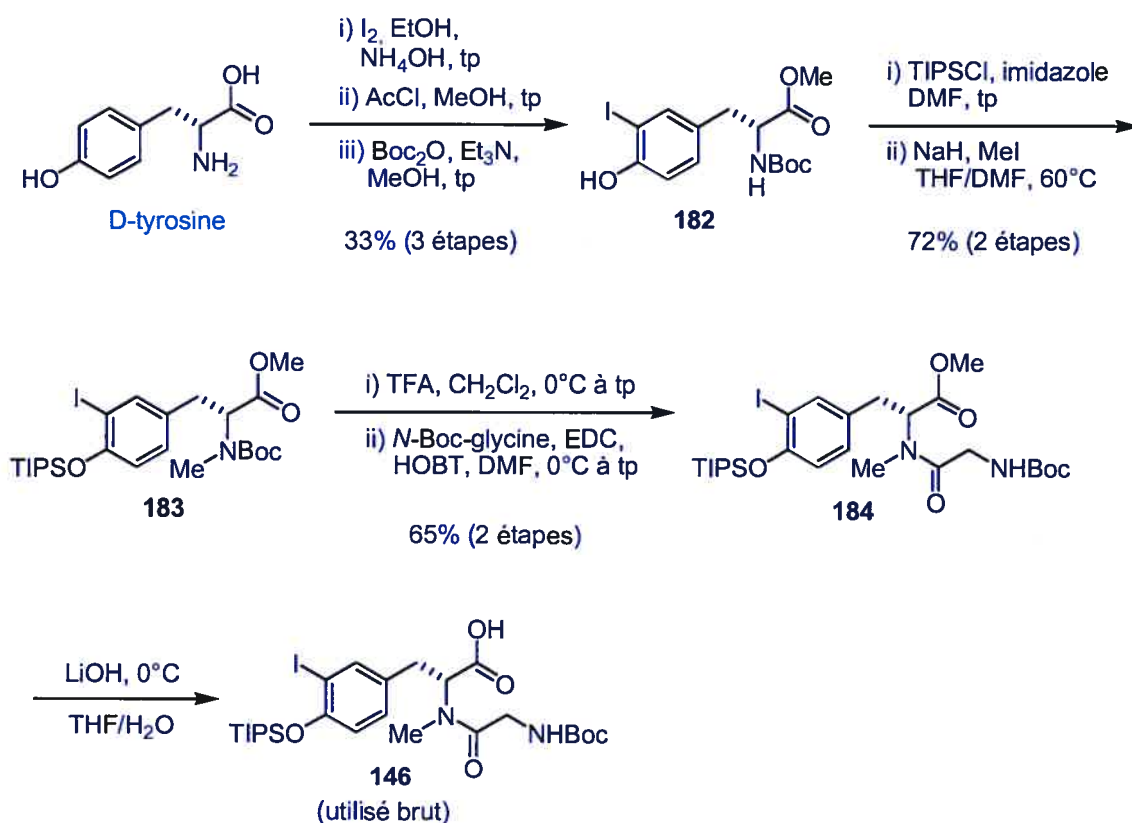


Schéma 75 : synthèse du dipeptide **146**.

La déprotection de l'amine en présence de TFA dans CH_2Cl_2 puis le couplage peptidique avec la *N*-Boc-glycine dans le DMF en présence de EDC et de HOBT ont conduit au dipeptide complètement protégé **184** avec un rendement global de 65%. Les données physiques et spectroscopiques de **184** se sont avérées être en bon accord avec celles rapportées dans la littérature^{210b}. La saponification (prudente et juste avant usage) à $0^\circ C$ de ce dernier en présence de LiOH dans un mélange THF/ H_2O , a fourni le composé **146** qui a été utilisé brut dans le couplage avec **157**.

IV.4.7 Couplages et déprotections : (-)-doliculide

Désormais, il nous restait à coupler **157** avec **146**, puis à construire le macrocycle à 16 membres.

Pratiquement, la réaction de **157** avec **146** en présence de DCC et de DMAP dans le CH_2Cl_2 à -20°C (pour éviter tout risque d'épimérisation en α du carbonyle activé) a conduit à **185** avec un rendement de 77% (schéma 76).

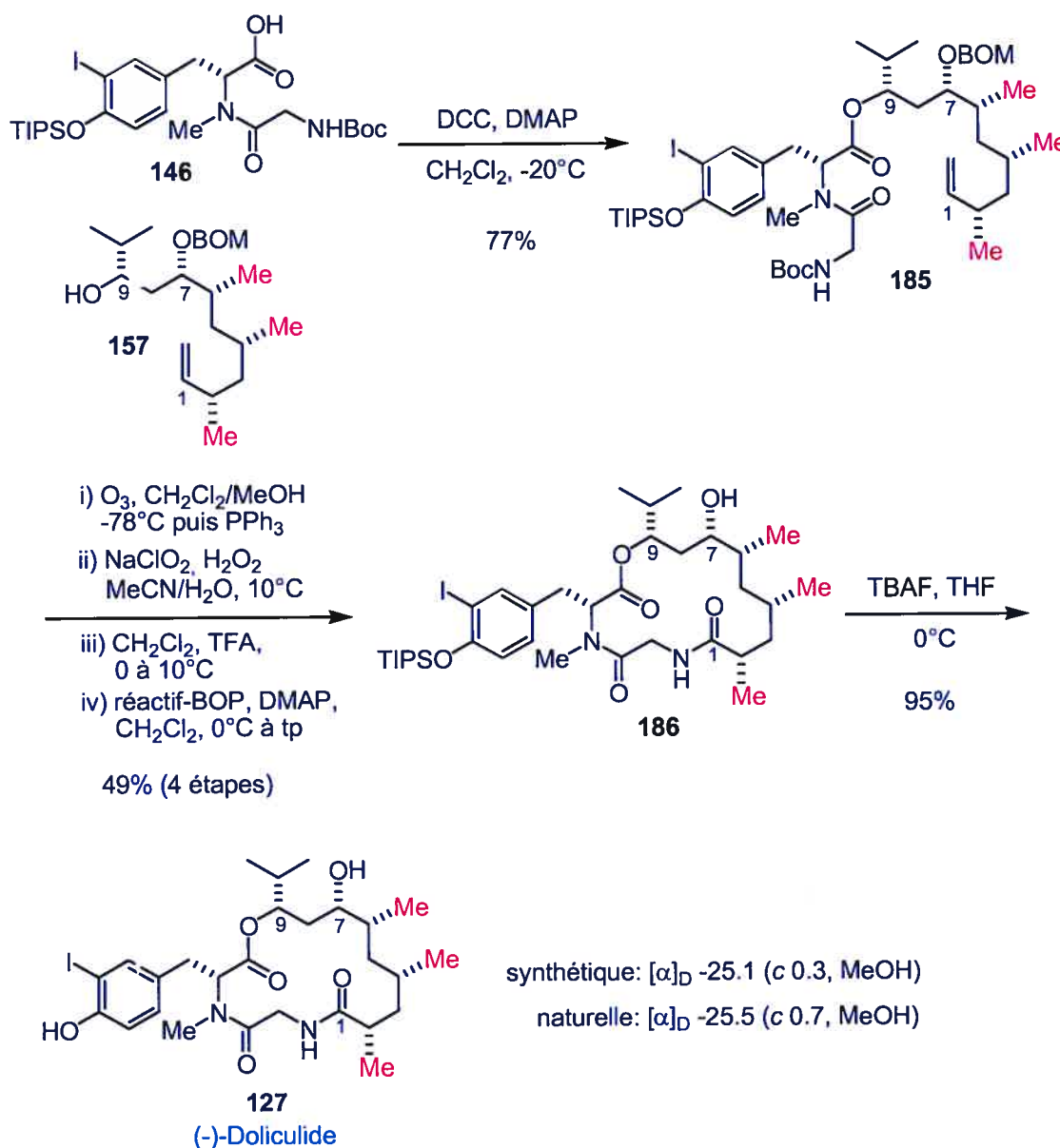


Schéma 76 : obtention de la (-)-doliculide.

L'ozonolyse de l'oléfine terminale dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ a fourni un aldéhyde intermédiaire qui a été oxydé à l'acide correspondant en présence de NaClO_2 et d' H_2O_2 dans un mélange $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ ²⁸². L'acide brut (seulement des lavages de la phase organique ont été effectués) a ensuite été dissous dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1/1 vol.) ce qui a permis de déprotéger en une étape le NBoc et le OBOM. Compte tenu de la polarité de cet intermédiaire, nous l'avons simplement codistillé trois fois avec du benzène anhydre, séché à la pompe à vide puis utilisé brut dans la réaction de macrolactamisation. Nous avons utilisé à l'instar de Ghosh et coll. le réactif-BOP en présence de DMAP dans le CH_2Cl_2 pour réaliser cette réaction. Nous avons finalement obtenu le précurseur **186** de la dolicolide avec un rendement de 49% pour ces quatre étapes. Finalement, le traitement de **186** en présence de TBAF dans le THF à 0°C nous a permis d'obtenir la (-)-dolicolide synthétique **127** avec un rendement de 95% (schéma 76).

Les données physiques et spectroscopiques de la (-)-dolicolide synthétique se sont avérées être en parfait accord avec les données rapportées dans la littérature²¹⁰.

IV.5 Conclusion

Nous avons donc démontré la viabilité de notre approche rétrosynthétique. Cette dernière nous a en particulier permis de réaliser la synthèse totale de la (-)-doliculide en 28 étapes linéaires.

L'emploi d'un minimum de groupements protecteurs nous a permis de réduire le nombre d'étapes comparativement aux synthèses déjà rapportées. En effet, Les approches de Yamada et Ghosh ont nécessité quant à elles 36 et 38 étapes respectivement. Notre approche a donc permis de réduire d'environ 25% le nombre d'étapes synthétiques par rapport à ces dernières.

De plus, l'approche itérative de 4 étapes basée sur l'addition d'un organocuprate sur des esters δ -méthyl- α,β -insaturés chiraux non racémiques nous a permis d'introduire l'unité *syn/syn*-deoxypropionate non seulement en un minimum d'étapes mais aussi avec un bon stéréocontrôle.

Cependant, comme nous l'avons mentionné précédemment, la différence entre les diastéréosélectivités observées lors des additions-1,4 sur ces énoates est intrigante de prime abord. Dans le prochain chapitre nous allons présenter les travaux réalisés en vue de comprendre les causes possibles de cette différence.

Chapitre V: Considérations mécanistiques et conformationnelles

V.1 Introduction et objectif de recherche

Le concept sous-jacent au modèle présenté à la figure 48 et repris à la figure 53 est fondamental. Il consiste à raisonner sur une conformation (supposée) du substrat à l'état de transition dans laquelle les interactions non liantes (ou contraintes de torsion en général) sont minimisées. Ce sont Schleyer et coll.²⁸³ puis Felkin et coll.²⁸⁴ qui ont été les premiers à considérer que la minimisation de l'énergie de torsion était très importante à l'état de transition. Cette idée a été corroborée par la suite par les calculs théoriques de Anh et coll.²⁸⁵ et de Houk et coll.²⁸⁶.

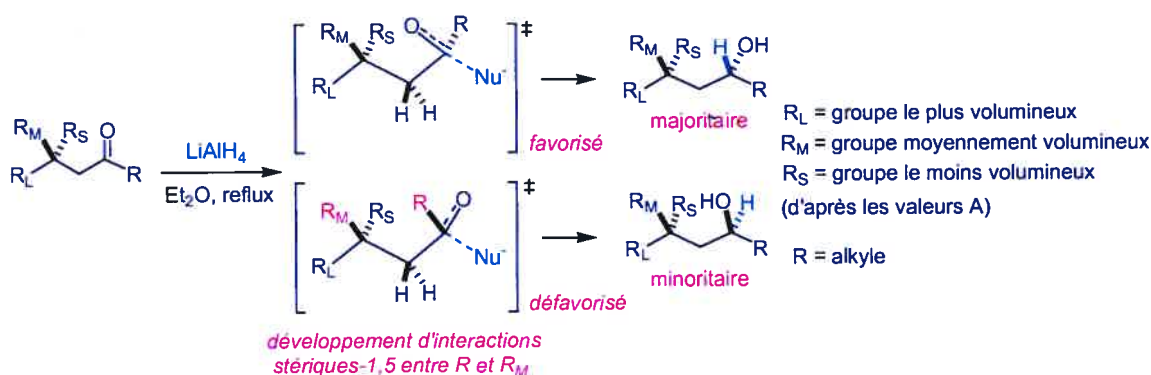


Figure 53 : modèle d'induction-1,3 de Jacques.

Pour ces raisons, le modèle d'induction acyclique-1,3 de Jacques et coll.^{249a} (figure 53), est préféré à celui proposé par Cram et coll.^{249b,c}. De plus, comme nous l'avons mentionné auparavant, l'influence du stéréocentre responsable de l'induction-1,3 est justifiée par la minimisation dans la conformation supposée du substrat à l'état de transition de toute interaction non liante de type stérique-1,5 entre les substituants du stéréocentre en β et le carbonyle (suite à la pyramidalisation du carbone de ce dernier due à l'interaction avec le nucléophile) (figures 53).

Plus récemment, des modèles basés sur ces notions ont d'ailleurs été proposés par les groupes de Evans²⁸⁷ (hydroboration sur des alcènes, addition de divers nucléophiles sur des carbonyles), de Ohno²⁸⁸ (addition nucléophile sur des carbonyles) et de Fleming²⁸⁹ (addition nucléophile sur des carbonyles et addition-1,4 de silyles organocuprates) pour rationaliser les diastéréosélectivités observées lors d'inductions-1,3.

Cependant, il est clair que la différence de diastéréosélectivité observée lors de l'addition d'un même organocuprate (dans des conditions identiques) sur les énoates **154** et **168** ne peut pas s'expliquer uniquement par le modèle présenté à la figure 54.

hypothèse: les interactions stériques entre le Me et l'oléfine (modifiée par interaction avec le cuprate) sont minimisées sur le chemin réactionnel conduisant au produit majoritaire.

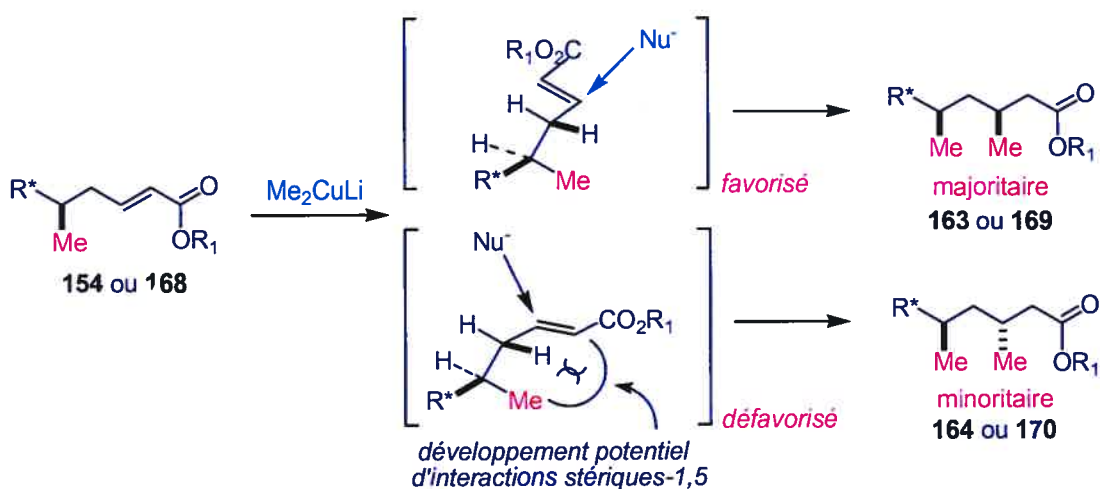


Figure 54 : hypothèse de base concernant l'induction-1,3.

Notre objectif était de comprendre les causes possibles de la différence de diastéréosélectivité observée lors de ces additions. Dans ce chapitre, nous allons présenter les travaux qui nous ont conduit à proposer une explication possible de ces différences ainsi qu'à revisiter le modèle présenté à la figure 54.

Nous allons tout d'abord justifier l'hypothèse de base selon laquelle les interactions stériques potentielles entre le stéréocentre homoallylique et la double liaison

(modifiée par interaction avec l'organocuprate) sont minimisées sur le chemin réactionnel conduisant au produit majoritaire. Ceci nous conduira à présenter quelques mécanismes possibles, suggérés dans la littérature à l'heure actuelle, pour ces réactions (voir V.2). À cet égard, nous présenterons également les interprétations possibles qui ont été proposées quant au rôle du TMSCI dans ces dernières (voir V.2.3).

Nous serons ensuite amenés à introduire une hypothèse supplémentaire (voir V.5) pour rendre compte de la dépendance de la diastéréosélectivité observée en fonction de la nature du groupement R* (figure 54) de l'énolate. Ceci nous conduira à envisager différents équilibres conformationnels que nous étudierons autant que possible par RMN et que nous visualiserons au moyen d'une maille virtuelle de type diamant (voir V.6).

Nous appliquerons ensuite ces deux hypothèses afin de rationaliser les résultats observés lors de la synthèse totale de la (-)-doliculide. Nous présenterons également une preuve expérimentale qui valide notre interprétation (voir V.6.5).

Finalement nous terminerons ce chapitre par la présentation de quelques caractéristiques intéressantes observées dans les spectres ^1H et ^{13}C des énoates arborant une unité deoxypropionate (voir V.7).

V.2 Mécanismes d'additions d'un cuprate sur un énoate en présence de TMSCI

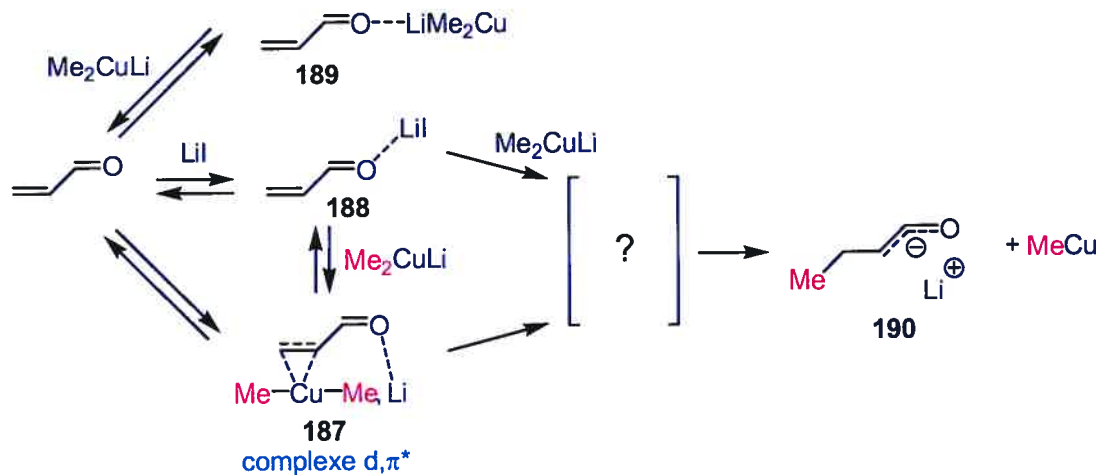
L'idéal, pour quiconque tente de proposer une interprétation pour rendre compte de la sélectivité d'une réaction, est d'avoir pleine connaissance de la géométrie de l'état de transition de l'étape élémentaire responsable de la sélectivité. Cependant, par la suite nous allons constater que ce n'est pas chose aisée dans notre cas.

En effet, il existe un grand nombre d'excellentes études mécanistiques qui ont été entreprises afin de comprendre le mécanisme d'addition-1,4 d'un organocuprate sur des carbonyles α,β -insaturés. Ces études ont d'ailleurs été résumées récemment dans la revue du professeur S. Woodward dont le titre est très évocateur et résume bien l'état actuel (2003) des connaissances dans le domaine²⁹⁰ : "Decoding the 'black box' reactivity that is organocuprate conjugate addition chemistry".

V.2.1 Considérations générales

Certains intermédiaires intervenant dans ces réactions d'addition sont encore obscurs à ce jour (2003). Toutefois, depuis une vingtaine d'années, l'accumulation d'études, d'observations et de découvertes pertinentes a permis d'obtenir une image un peu plus claire du (des) mécanisme(s) possible(s) ainsi que des intermédiaires réactionnels potentiels²⁹⁰. Étant donné que le mécanisme de ces réactions d'addition semble très sensible aux conditions réactionnelles, en particulier à la nature des réactifs, à la stoechiométrie organocuprate/substrat, au solvant, aux additifs comme le TMSCl, nous ne présentons que quelques travaux pertinents relativement aux conditions que nous avons nous mêmes employées.

Les excellents travaux pionniers de Ullenius et coll.^{267,291}, que nous avons déjà mentionnés au chapitre précédent, concernant l'addition de diméthylcuprate en présence de LiI sur des esters méthyliques ou *tert*-butyliques dérivés de l'acide cinnamique sont résumés à la figure 55.

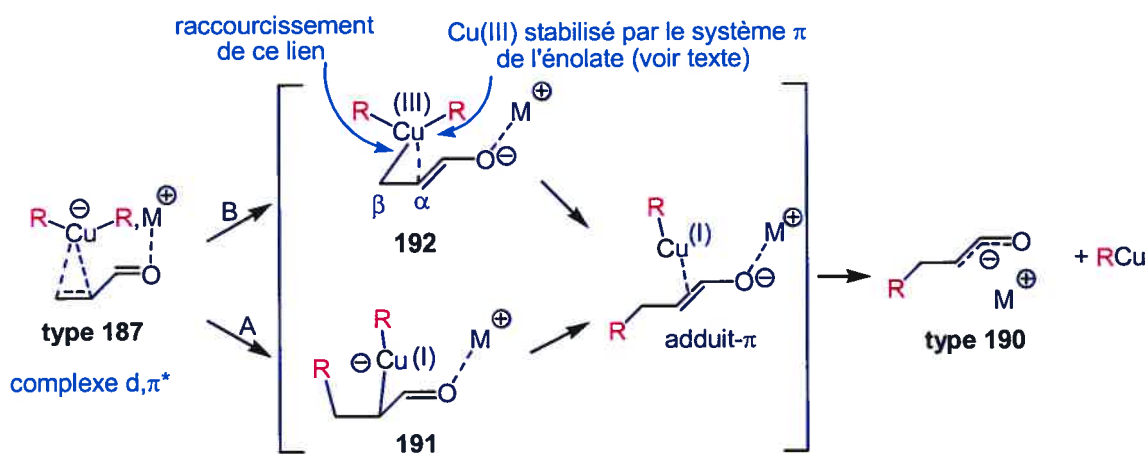


Remarque: le carbonyle α,β -insaturé est représenté sous forme d'acroléine pour la simplicité. Pour la simplicité également, l'espèce organocuprate est représentée sous forme de monomère sans préjuger de sa nature en solution.

Figure 55 : mécanisme d'addition-1,4 proposé par Ullenius et coll.

Ullenius et coll. ont démontré par des études RMN ^1H et ^{13}C à basse température que le diméthylcuprate de type Gilman en présence d'ester α,β -insaturé conduisait à la formation possible des trois types de complexes **187**, **188** et **189**. En présence d'un excès de diméthylcuprate par rapport à l'énolate (ce qui est notre cas, voir partie expérimentale), c'est le complexe **187** de type d,π^* entre le cuprate et le système oléfinique de l'énolate qui prédomine. En présence d'un excès d'énolate par rapport au cuprate c'est par contre un complexe de type lithium-carbonyle **188** qui prédomine. Ils ont également suggéré que le complexe **187** de type d,π^* intervenait dans le processus de réaction conduisant à la formation de l'énolate **190** sans pour autant spéculer sur la nature de(s) intermédiaire(s) éventuel(s) conduisant à la formation de **190** à partir de **187**.

Près de 20 ans après ces travaux, s'il est largement admis qu'un complexe d,π^* intervient sur le chemin réactionnel²⁹², il y a encore beaucoup de controverses²⁹⁰ concernant le(s) intermédiaire(s) entre **187** et **190**. En particulier, certains ont suggéré, en accord avec les travaux de Berlan²⁹³, que le passage de **187** à **190** s'effectuait via **191** par carbocupration de la double liaison oléfinique pour conduire à un adduit- π qui fournirait par la suite un énolate de type **190** (figure 56, voie A).



Remarque: le carbonyle α,β -insaturé est représenté sous forme d'acroléine pour la simplicité. Pour la simplicité également, l'espèce organocuprate est représentée sous forme de monomère sans préjuger de sa nature en solution.

Figure 56 : formation du lien C-C : addition oxydante ou carbocupration?

Cependant, à l'heure actuelle, c'est un mécanisme de type addition oxydante via un état de transition qui ferait intervenir un intermédiaire **192** de type Cu(III)²⁹⁴, mais dont la distribution électronique serait plutôt de type Cu(I), qui reçoit le plus de support (schéma 78, voie B)^{290, 295}. Cet intermédiaire conduirait ensuite à un adduit- π , lequel fournirait ensuite un énolate de type **190**.

Le passage de **187** à **192** a été étudié théoriquement par Nakamura, Morokouma et coll.²⁹⁶ dans le cas de l'addition de Me₂CuLi sur l'acroléine. Selon ces travaux, le passage du complexe d, π^* à **192** s'effectuerait avec une subtile réorganisation de la structure électronique du complexe de type **187** pour conduire à la fois à un raccourcissement de la liaison Cu-C β et au déplacement de l'atome de cuivre vers le centre du système π de l'énolate. Ainsi, l'intermédiaire Cu(III) **192** bénéficierait d'une stabilisation de sa charge positive par donation de densité électronique de la part de l'énolate via la formation d'un complexe π .

En plus de ces deux mécanismes principaux, des mécanismes par transfert de charge²⁹⁷ et transfert d'électrons²⁹⁸ ont également été invoqués (en particulier dans le cas d'additions-1,4 impliquant des organocuivreux de type Yamamoto²⁹⁹).

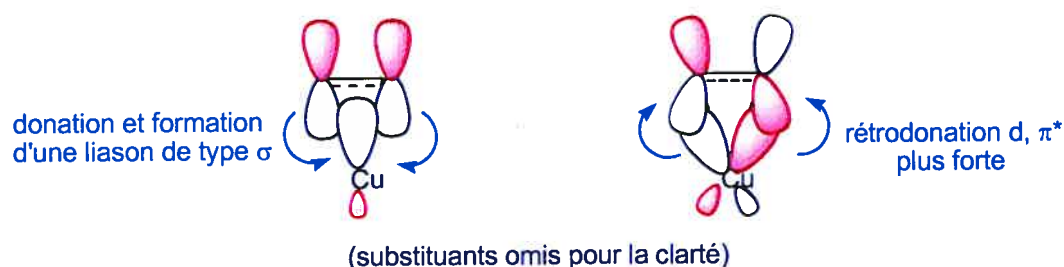
Toutefois, quelque soit le mécanisme, les complexes du type d, π^* sont des intermédiaires essentiels. Il convient donc d'avoir une idée plus précise de la nature de ce type de complexe.

V.2.2 Structure du complexe d, π^*

Les travaux de Ullenius et coll.^{267, 291}, corroborés à maintes reprises³⁰⁰, ont permis une fois encore d'apporter une réponse quant à la structure de ces complexes. En particulier, ils ont observé par RMN ¹³C à basse température un blindage très fort (~ -70 à -80 ppm) des carbones α et β de l'oléfine de **187** et un blindage également important des protons vinyliques par RMN ¹H à basse température (figure 57).

Ces résultats prouvent que la structure de ce type de complexe est en accord avec le modèle de donation/rétrodonation proposé par Dewar, Chatt et Duncanson³⁰¹ (figure 57),

selon lequel la double liaison donne de la densité électronique au cuivre par l'intermédiaire d'un recouvrement favorable entre les orbitales π (pleines) de l'oléfine et une orbitale vide du métal (combinaison d'orbitales s, p et d) pour former une liaison de type σ . Cependant, cet effet est largement compensé par la forte rétrodonation de densité électronique du métal vers l'oléfine via un recouvrement favorable entre les orbitales d (pleines) du métal et π^* (vides) de l'oléfine (figure 57). Corey et Boaz ont également proposé une interprétation similaire³⁰².



→ pyramidalisation de C_α et C_β , et blindage très fort de ces derniers

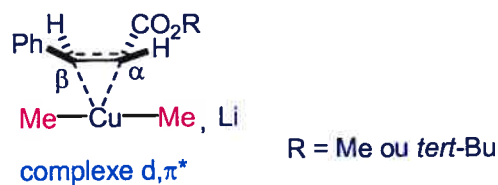


Figure 57 : structure du complexe d, π^* .

Selon Ullenius et coll., cette coordination a pour effet de modifier l'hybridation de type sp^2 des carbones α et β en faveur d'une hybridation de type sp^3 . Il y a donc pyramidalisation et blindage des carbones α et β (accompagné du blindage des protons vinyliques).

Ayant une idée plus claire des interactions mises en jeu entre le cuprate et l'énolate et en particulier de la structure du complexe d, π^* , il nous faut maintenant comprendre le rôle crucial joué par l'additif TMSCl.

V.2.3 Influence de TMSCl

L'effet bénéfique du TMSCl dans les réactions d'addition-1,4 d'organocuprates de type Gilman sur des carbonyles α,β -insaturés a été découvert par Corey et Boaz³⁰³ en 1985. En particulier, Corey a démontré que non seulement le TMSCl avait pour effet d'accélérer ces réactions d'addition, mais avait aussi une influence sur la sélectivité de l'addition^{300a}. Ainsi, l'addition de diméthylcuprate sur l'énone **193** à -78°C dans le THF a conduit à la formation de **194** et **195** avec un ratio de 92/8 en faveur de **194**. En revanche, l'ajout de 5 équivalents de TMSCl à la réaction précédente, toutes choses égales par ailleurs, a conduit à une accélération de la réaction et à la formation de **194** et **195** avec un ratio $>99/1$ en faveur de **195** (figure 58).

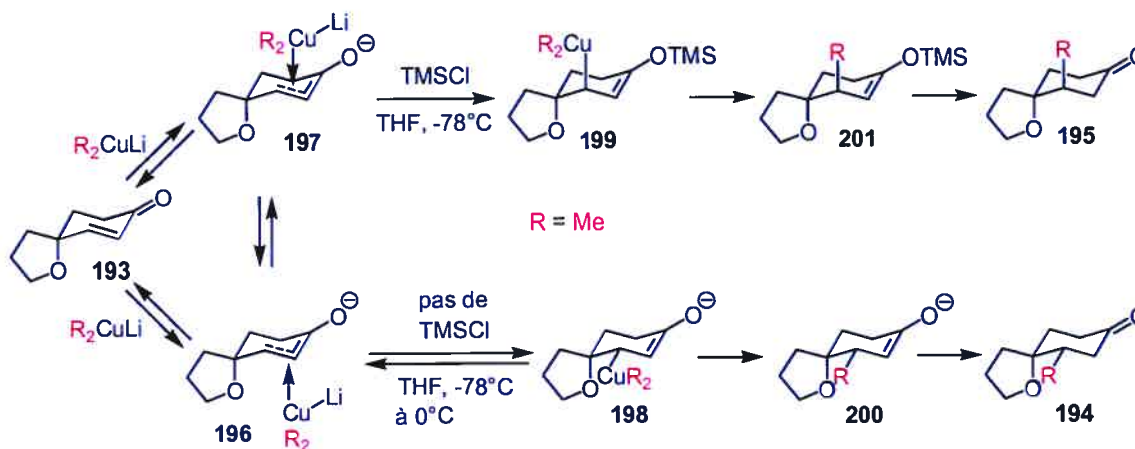


Figure 58 : rôle de TMSCl : interprétation de Corey.

Selon Corey, en l'absence de TMSCl, les deux complexes d,π^* possibles **196** et **197** (avec **197** plus stable que **196** dans le THF) se forment et sont en équilibre avec les intermédiaires Cu(III) **198** et **199** correspondants ainsi que le produit de départ **193**. Ces intermédiaires conduisent ensuite à des vitesses différentes vers les produits de réaction. Or, pour des raisons peut-être stériques **198** conduit à **200** plus rapidement que **199** ne conduit à **201**, ce qui explique la sélectivité observée.

Par contre, dans le cas de la réaction en présence de TMSCl, les complexes d,π^* sont O-silylés par le TMSCl de façon irréversible et le produit majoritaire **195** provient désormais du complexe d,π^* le plus stable, à savoir **197**.

Les expériences d'isomérisation (ou non) de la Z-énone **202** en l'absence de TMSCl (présence de TMSCl) corroborent cette interprétation (schéma 77).

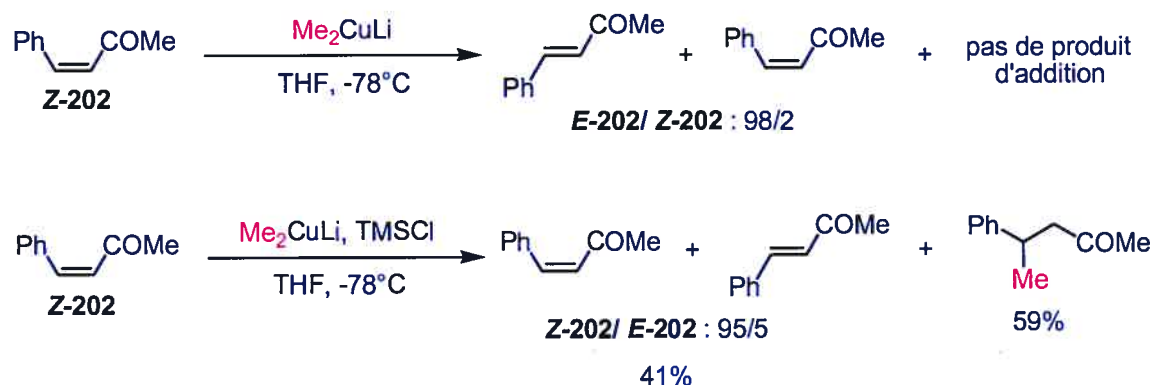


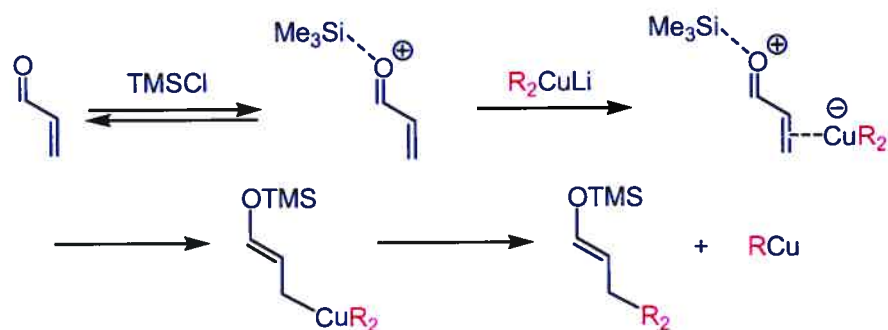
Schéma 77 : isomérisation ou non d'une Z-énone.

L'explication proposée par Corey pour cette isomérisation est la formation réversible d'un intermédiaire Cu(III) avec le carbone β de l'énone (du type de **198** ou **199**) avant l'étape cinétiquement déterminante. Cette interprétation selon laquelle l'étape cinétiquement déterminante en l'absence de TMSCl est l'étape d'élimination réductrice de l'intermédiaire Cu(III) a d'ailleurs été corroborée récemment par des études d'effets isotopiques réalisées conjointement par les équipes de Singleton et Snyder³⁰⁴.

De plus, Singleton et Frantz^{300b} ont démontré récemment (par des études basées sur des effets isotopiques de l'oxygène) qu'en présence de TMSCl l'étape cinétiquement déterminante se situe plus tôt que dans le cas précédent et correspond à la silylation du complexe intermédiaire d,π^* . Cette interprétation est une fois encore en plein accord avec l'interprétation proposée par Corey. De plus, selon Singleton et Frantz la même interprétation serait valable pour expliquer l'influence de TMSCl sur des substrats moins réactifs comme les esters α,β -insaturés par exemple^{300b}.

C'est à ce jour l'interprétation de Corey qui a reçu le plus d'échos favorables car elle est corroborée par des études mécanistiques récentes. Cependant, il existe d'autres interprétations qui ont été proposées afin d'expliquer le rôle de TMSCl dans ces réactions d'addition-1,4.

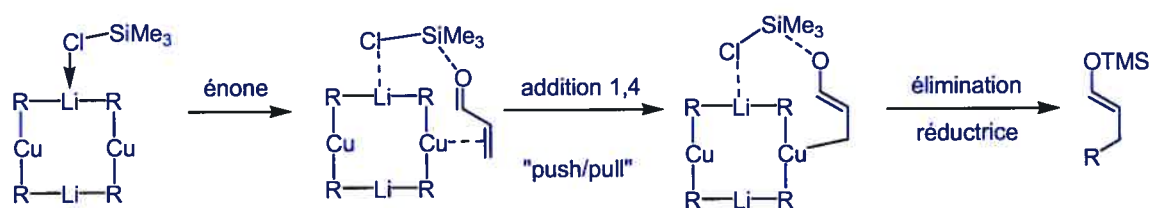
Par exemple, selon Kuwajima et coll.³⁰⁵, le TMSCl agit comme un acide de Lewis qui active l'énone par complexation avec l'oxygène du carbonyle (figure 59).



Remarque: le carbonyle α,β -insaturé est représenté sous forme d'acroléine pour la simplicité. Pour la simplicité également, l'espèce organocuprate est représentée sous forme de monomère sans préjuger de sa nature en solution.

Figure 59 : interprétation de Kuwajima.

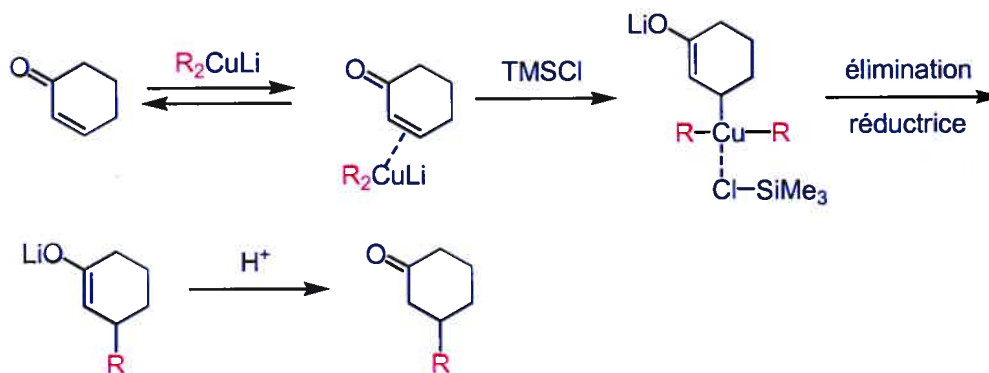
Selon Lipshutz et coll.³⁰⁶, l'atome de chlore de TMSCl agit comme une base de Lewis avec un cation lithium du réactif organocuprate. Ceci aboutit à un mécanisme de type "push/pull" dans lequel l'électrophilie du silicium est exaltée avec ce dernier adéquatement placé pour interagir avec l'oxygène du carbonyle de l'énone (figure 60).



Remarque: le carbonyle α,β -insaturé est représenté sous forme d'acroléine pour la simplicité. Pour la simplicité également, l'espèce organocuprate est représentée sous forme de dimère sans préjuger de sa nature en solution.

Figure 60 : interprétation de Lipshutz.

Finalement, selon Bertz^{300e, 307} et Snyder³⁰⁷ le TMSCl stabilise la formation de l'intermédiaire Cu(III) par stabilisation de la charge positive sur le cuivre via l'effet Eaborn³⁰⁸ (effet de stabilisation d'une charge positive en β du silicium) (figure 61).



Remarque: pour la simplicité l'espèce organocuprate est représentée sous forme de monomère sans préjuger de sa nature en solution.

Figure 61 · interprétation de Bertz.

V.2.4 Conclusion et validation de la première hypothèse

En théorie, comme nous l'avons mentionné précédemment, il nous suffit "simplement" de déterminer la première étape irréversible diastéréosélective, puis d'avoir une idée de la géométrie de l'état de transition (i.e du complexe activé substrat/réactif au sens de la théorie du complexe activé) lui étant associé pour proposer une interprétation qualitative voire quantitative de la diastéréosélectivité d'une réaction. Cependant, dans notre cas, devant tant de propositions mécanistiques plausibles et face à une réaction s'effectuant certainement en plusieurs étapes élémentaires, il est très périlleux voire vain de tenter de spéculer sur la nature de l'étape élémentaire déterminante de la diastéréosélectivité. En conséquence, il ne nous est raisonnablement pas possible à l'heure actuelle de proposer de façon certaine un état de transition de cette dernière.

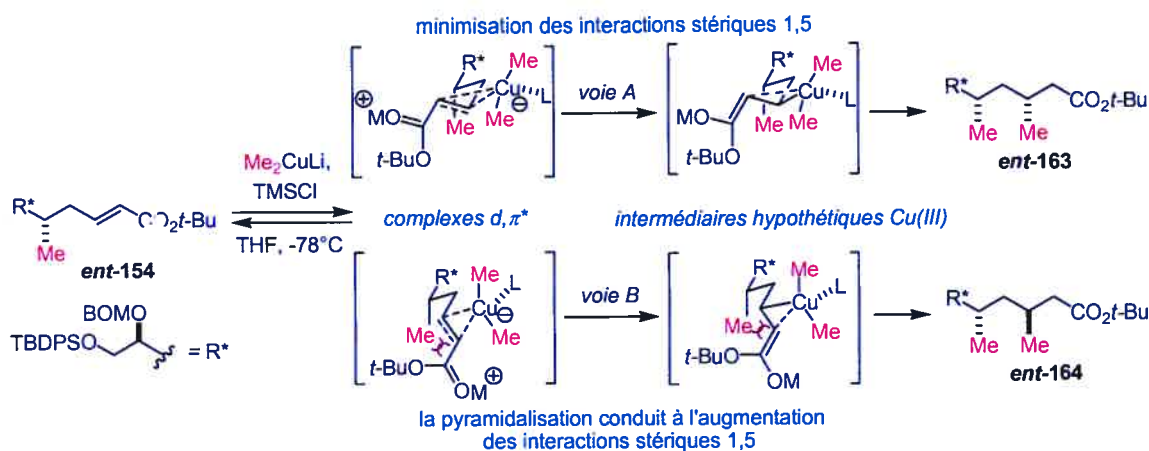
Par contre, l'hypothèse de départ selon laquelle les interactions stériques défavorables entre le méthyle du stéréocentre homoallylique et l'oléfine (modifiée par interaction avec le cuprate) doivent être minimisées sur le chemin réactionnel conduisant

au produit majoritaire, semble très valable. En effet, qu'importe l'intermédiaire et le mécanisme considéré, il y a pyramidalisation plus ou moins importante des carbones α et β de l'oléfine du système insaturé sur le chemin réactionnel.

Finalement, même s'il ne nous est pas possible de dessiner d'état de transition pour les réactions d'additions étudiées, il nous est possible de proposer une interprétation basée sur l'hypothèse précédente. Ainsi, le chemin réactionnel qui minimisera le développement de ces interactions défavorables, notamment dans les intermédiaires réactionnels probables comme le complexe d, π^* et l'intermédiaire fugace Cu(III) correspondant, devrait conduire au diastéréoisomère majoritaire et ainsi permettre d'expliquer la diastéréosélectivité. La section suivante va présenter la mise en pratique de ce raisonnement.

V.3. Mise en pratique et limites de la première hypothèse

L'application du raisonnement précédent appliqué à la formation de *ent-163* est présentée à la figure 62.



Remarque: pour la simplicité, l'espèce organocuprate est représentée sous forme de monomère sans préjuger de sa nature en solution. L = TMSCl ou THF et M = Li ou TMS.

Figure 62 : modèle expliquant la formation majoritaire de l'isomère *ent-163*.

Ainsi, dans la voie A il y a minimisation des interactions stériques-1,5 entre **Me** (homoallylique) et l'oléfine (modifiée par interaction avec le cuprate) au cours du chemin réactionnel supposé, conduisant à **ent-163**. Par contre, dans la voie B il y a au contraire développement d'interactions stériques potentiellement défavorables. Ainsi, la formation de **ent-164** est défavorisée par rapport à celle de **ent-163**.

L'application de cette seule hypothèse ne permet toutefois pas d'expliquer l'augmentation de la sélectivité lors de l'addition de Me_2CuLi sur l'ënoate **ent-168**. Or, la seule différence dans ces molécules est la nature de ce que nous avons noté candidement R^* dans la figure précédente. Il est donc fort probable que le reste de la chaîne ait une influence sur cette réaction d'addition. En particulier, **ent-168** présente une unité *syn*-deoxypropionate que ne présente pas **ent-154**. Comme nous l'avons mentionné en introduction de cette deuxième partie, les unités deoxypropionates ont une forte influence sur les conformations des chaînes acycliques auxquelles elles appartiennent. Nous pensons donc que l'influence ne provient pas d'une quelconque interaction entre R^* et l'organocuprate mais plutôt que R^* doit jouer un rôle d'organisation du substrat à l'état de transition dans une conformation privilégiée exempte d'un maximum d'interactions non liantes (comme les *syn*-pentanes), ce qui diminue d'autant en énergie le(s) état(s) de transition intervenant sur le chemin réactionnel qui conduit au produit majoritaire.

Cette proposition nous a donc conduit à examiner les conformations exemptes d'interactions *syn*-pentanes que pouvaient adopter des chaînes acycliques arborant des unités deoxypropionates.

V.4 Rappel sur le principe de Curtin-Hammett

De la même façon qu'il ne nous est pas possible de savoir hors de tout doute quelle peut être l'étape déterminante de la sélectivité, il nous est encore moins possible de déterminer la conformation privilégiée de l'ënoate en présence du réactif à l'état de transition (i.e dans le complexe activé au sens de la théorie du même nom) de cette étape.

Ceci nous restreint donc à raisonner en première approximation sur les conformations des énolates seuls à l'état fondamental.

Or, d'après le principe de Curtin-Hammett³⁰⁹, la composition des produits n'est pas déterminée (parfois oui) par la position de l'équilibre conformationnel, mais plutôt par la différence d'enthalpie libre d'activation ($G_b^\ddagger - G_a^\ddagger$) des deux états de transition compétitifs (figure 63).

Ceci présent à l'esprit, il est clair qu'une conformation privilégiée à l'état fondamental ne sera pas forcément celle qui le sera en présence du réactif à l'état de transition.

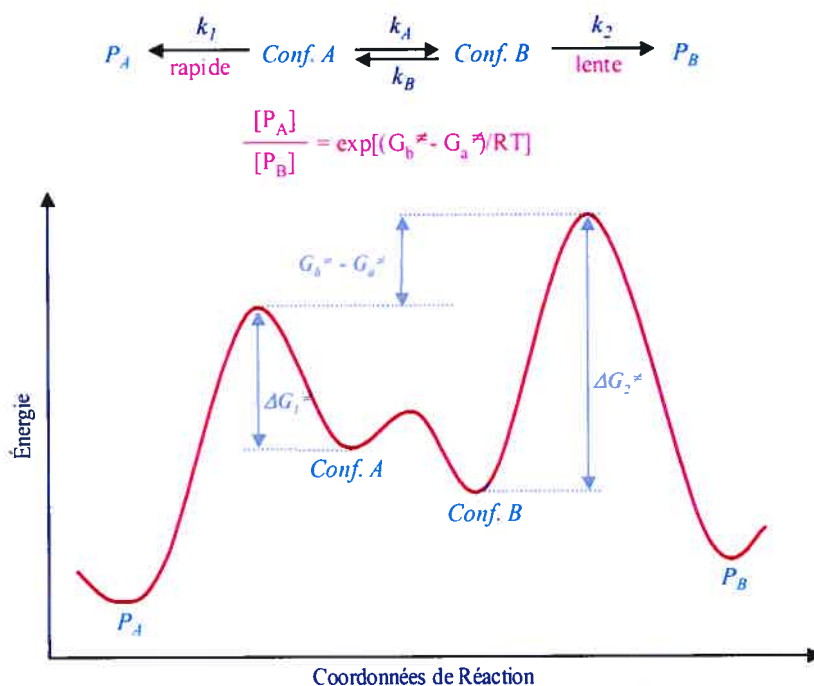


Figure 63 : principe de Curtin-Hammett.

V.5 Révision de notre modèle : établissement d'une hypothèse supplémentaire

Tout en gardant le principe de Curtin-Hammett à l'esprit, il est cependant raisonnable, dans notre cas, de supposer que si le reste de la chaîne acyclique (R*) n'interagit pas avec l'espèce organocuprate, alors il y a de grandes chances pour que la

conformation de plus basse énergie (exempte notamment d'interactions *syn*-pentanes) de cette partie de la molécule à l'état fondamental se retrouve aussi dans les intermédiaires et les états de transition (de plus basse énergie) présents sur le chemin réactionnel conduisant au produit majoritaire. Cette nouvelle hypothèse vient donc s'ajouter à l'hypothèse de base (voir V.2.4 et V.3). Ces deux hypothèses sont résumées à la figure 64.

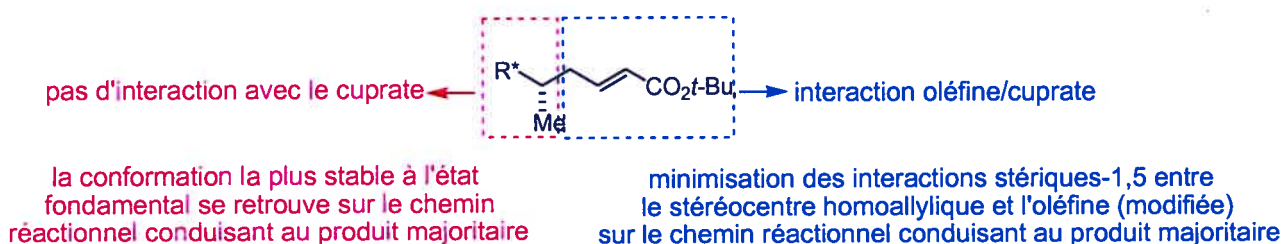


Figure 64 : résumé de nos hypothèses.

La prochaine section va présenter la mise en pratique de cette combinaison d'hypothèses.

V.6 Mise en pratique de la combinaison d'hypothèses

La mise en pratique de cette nouvelle approche nécessite la détermination de la (des) conformation(s) en solution de l'énolate *ent-168* porteur d'une unité *syn*-deoxypropionate.

V.6.1 Utilisation d'une maille virtuelle de type diamant

Ces molécules étant acycliques, il existe en théorie un grand nombre possible de conformations. Nous avons donc fait l'approximation de ne raisonner que sur des conformations décalées (qui sont les conformations les plus stables) idéales qui se superposent bien dans une maille virtuelle de type diamant. Une telle maille a été introduite notamment par Dale³¹⁰ et utilisée par la suite dans l'analyse conformationnelle

de certains macrolides³¹¹. Récemment, Kishi et coll. en ont aussi fait usage dans l'étude conformationnelle de C-glycosides³¹² d'une part et dans l'étude de certains produits naturels complexes³¹³ (comme la maitotoxine) d'autre part. Dans notre cas, la superposition des quelques structures cristallines déjà présentées à la figure 37 nous a encouragé à utiliser ce type de maille comme outil pour visualiser les conformations décalées possibles exemptes d'interactions *syn*-pentanes des chaînes acycliques à étudier (figure 65).

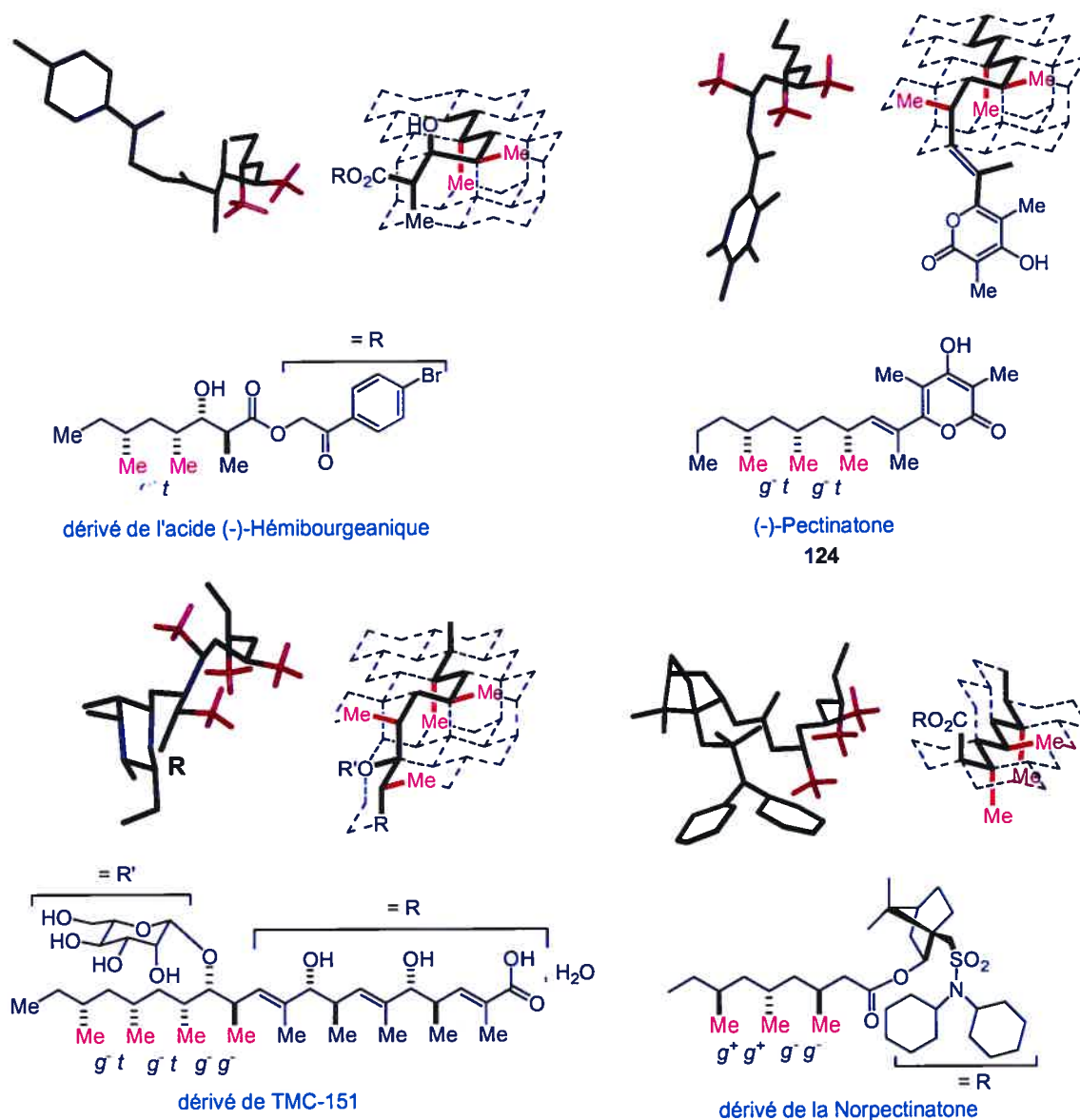


Figure 65 . superposition de quelques conformations sur une maille virtuelle.

V.6.2 Equilibre conformationnel des unités deoxypropionates

Comme nous l'avons mentionné en introduction de cette deuxième partie (voir figures 36 et 38), les unités deoxypropionates ne peuvent adopter que deux conformations exemptes d'interactions *syn*-pentanes.

Dans certains cas, ces unités bien qu'elles soient acycliques peuvent même être rendues quasiment monoconformationnelles par l'emploi d'un groupement R^* adéquat. Les travaux du professeur Hoffmann en sont un parfait exemple. En particulier, Hoffmann et coll. ont démontré que le fait de placer un groupement inducteur R^* qui permette de placer un substituant qui reste antipériplanaire à l'un des méthyles d'une triade deoxypropionate conduisait à déstabiliser une conformation par rapport à l'autre à cause du développement d'interactions stériques-1,5 dans l'une des conformations (figure 66)³¹⁴.

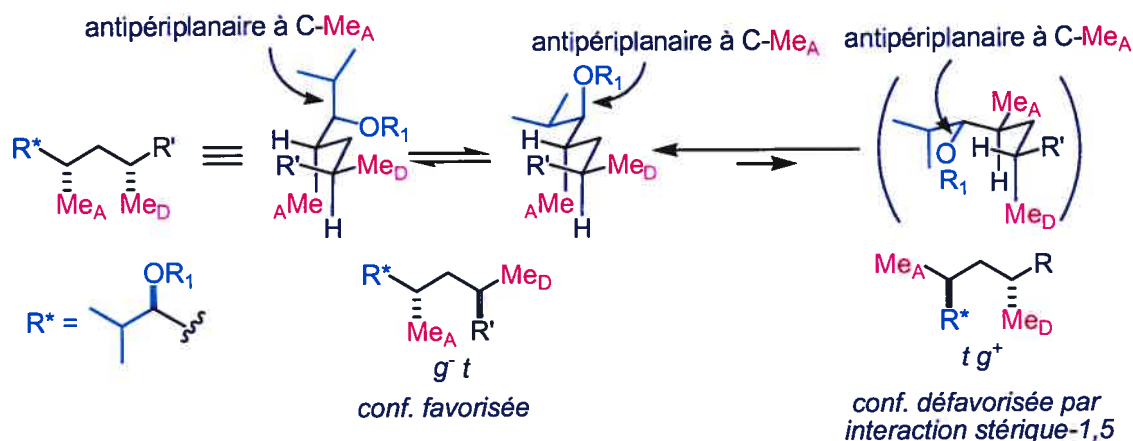


Figure 66 : effet d'un groupement inducteur sur la conformation d'une triade.

V.6.3 modèles expliquant la formation majoritaire de *ent*-169

D'après ce qui précède, il est donc possible que le groupement R^* de *ent*-168 puisse jouer ce rôle, ce qui conduirait cette molécule, malgré sa nature acyclique, à adopter une conformation privilégiée exempte d'interactions *syn*-pentanes.

Ces observations nous ont conduit à proposer les deux conformations suivantes pour *ent-168* (figure 67).

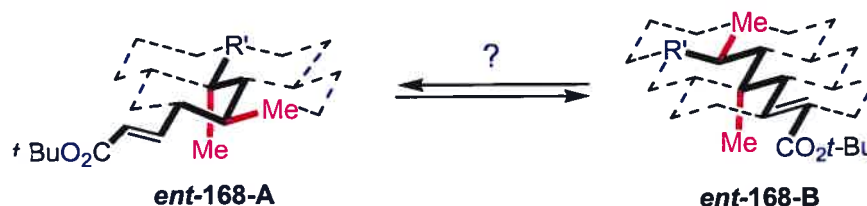


Figure 67 : deux conformations de *ent-168* exemptes d'interactions *syn-pentanes*.

Pour déterminer, si l'une des deux conformations était privilégiée par rapport à l'autre, nous avons utilisé l'approche de Hoffmann qui consiste à mesurer tout d'abord les constantes de couplages 3J (dont la valeur est reliée à l'angle dièdre entre les deux protons par l'équation de Karplus³¹⁵) entre les protons diastéréotopiques présents au sein de l'unité deoxypropionate. Les constantes de couplages ainsi mesurées sont en fait la moyenne à l'échelle de temps de la RMN de la contribution au couplage de chaque population de conformères (figure 68). Ainsi, dans le cas d'un équilibre biconformationnel, nous devrions trouver des constantes de couplages quasiment identiques et proches de 7 Hz³¹⁴. Toute observation d'une grande constante de couplage et d'une petite constante de couplage avec un même proton (par exemple sur la figure 68, $^3J_{AB}$ est petite et $^3J_{AC}$ est grande ou inversement) permet de conclure à l'existence d'un conformère majoritaire. Évidemment, plus l'écart entre les constantes est grand, plus l'équilibre est déplacé en faveur d'un conformère majoritaire³¹⁶.

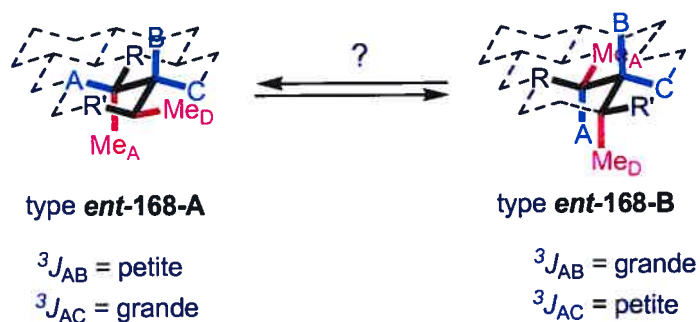


Figure 68 : utilité des constantes de couplage.

Cependant, les constantes $^3J_{HH}$ précédentes ne permettent pas à elles seules de savoir quel conformère est majoritaire. Pour cela il faut attribuer de façon non ambiguë le signal provenant de chaque proton diastéréotopique du méthylène de l'unité deoxypropionate (B et C). Il y a deux méthodes pour cela :

- Utiliser un logiciel de modélisation moléculaire du type Macromodel³¹⁷ pour déterminer l'énergie relative de chaque conformère.
- Utiliser la RMN via la détermination des constantes de couplage $^3J_{CH}$ appropriées^{315, 318}.

C'est cette dernière méthode que nous avons employée par la suite. Ainsi, si la conformation de type **ent-168-A** est privilégiée alors nous devrions observer un seul grand couplage de type $^3J_{CH}$ *trans* avec Me_A (le signal de Me_A étant déterminé de façon non ambiguë par HMQC) et un des protons B ou C. Les trois autres couplages devraient être plus petits car du type $^3J_{CH}$ *gauche*. Si par contre c'est la conformation de type **ent-168-B** qui prédomine alors nous devrions dans ce cas trouver un seul grand couplage de type $^3J_{CH}$ *trans*, mais cette fois avec Me_D (dont le signal est également déterminé de façon non ambiguë par HMQC) et un des protons B ou C. Les trois autres couplages devant être plus petits car de type $^3J_{CH}$ *gauche*. Ceci permet aussi d'assigner les protons B et C.

Les résultats de nos expériences d'homodécouplage (pour obtenir les constantes $^3J_{HH}$ pertinentes) et de J_{selCH} (expériences 2D) pour obtenir les constantes de couplage $^3J_{CH}$ sont rapportés à la figure 69. En particulier, les résultats RMN démontrent que c'est la conformation de type **ent-168-A** qui est privilégiée en solution (à l'échelle de temps de la RMN). Cette conformation privilégiée en solution est d'ailleurs du type de celles trouvées dans les structures cristallines présentant un motif *syn*-deoxypropionate (voir figure 65).

Les valeurs obtenues pour les constantes de couplage homonucléaire ou hétéronucléaire sont dans l'intervalle des valeurs trouvées d'ordinaire par Hoffmann et coll. pour ce type de molécules acycliques ayant une conformation privilégiée^{314, 318}.

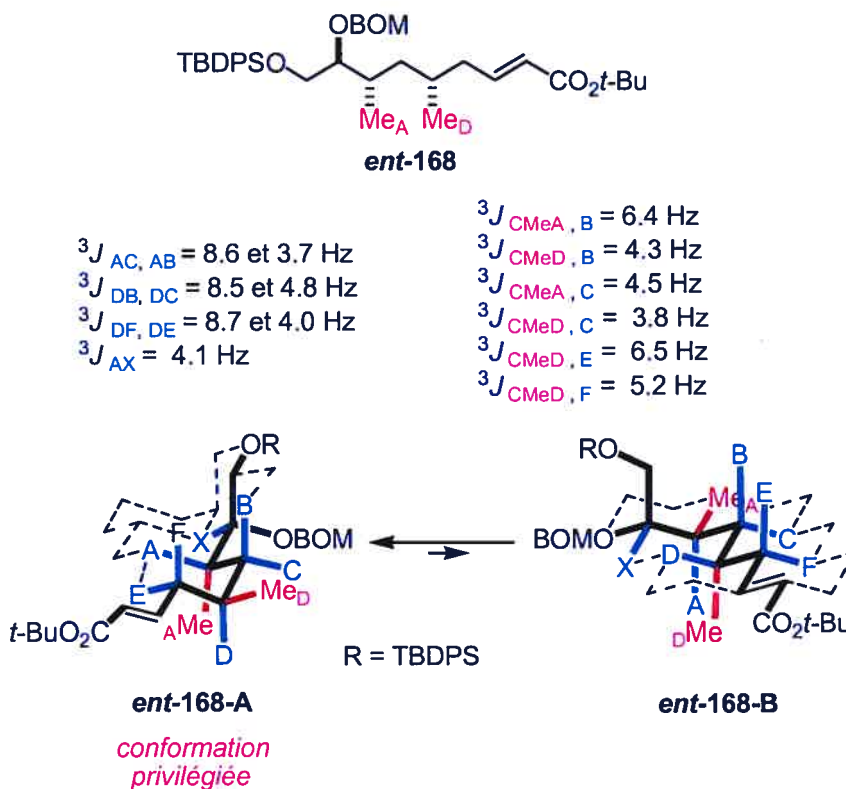
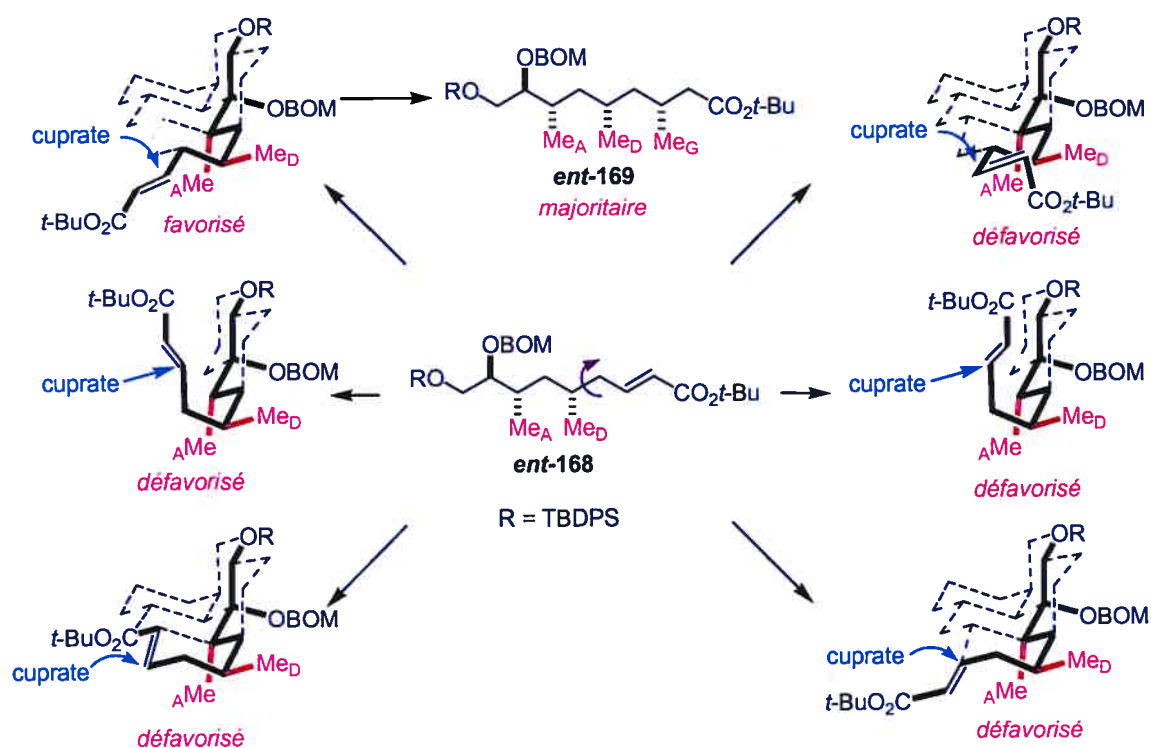


Figure 69 : énoate **ent-168** : $^3J_{HH}$ et $^3J_{CH}$ pertinents.

Ces études RMN ont été réalisées sur des appareils Bruker de type DMX 600 (1H , ^{13}C , COSY45, DEPT135, HMQC, homodécouplages) et sur un AV 400 (pour les expériences de détermination des couplages hétéronucléaires). Le solvant utilisé est le dichlorométhane deutéré pour des raisons pratiques car le THF deutéré donnait des pics résiduels qui masquaient certaines régions essentielles pour notre étude.

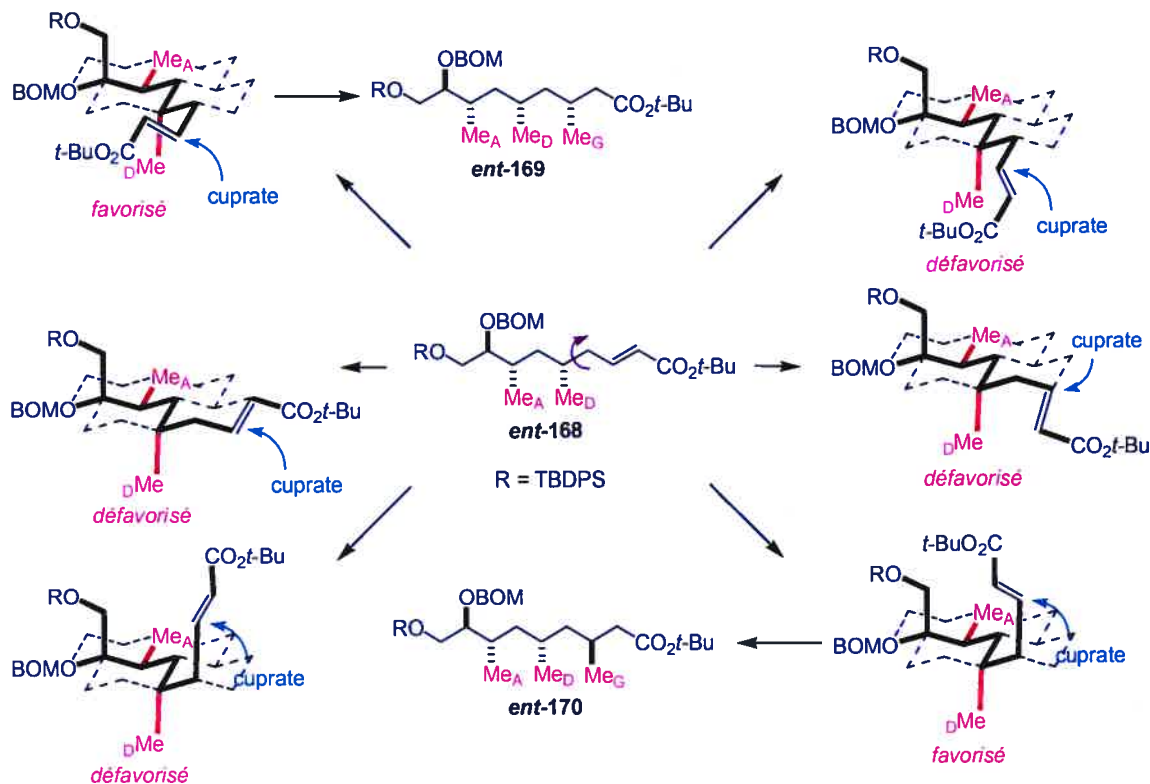
Ayant déterminé la conformation privilégiée exempte d'interactions *syn*-pentanes, il nous faut maintenant minimiser les interactions stériques-1,5 potentielles suite à l'interaction entre l'oléfine et l'organocuprate. Pour cela nous avons procédé de façon méthodique en faisant pivoter (de "0", 120° puis 240°) la liaison C-C portant une flèche violette à la figure 70. Ceci a conduit à envisager 6 modèles dont un seul est exempt d'interactions stériques-1,5 potentielles lors de la pyramidalisation supposée des carbones α et β .



Remarque : la flèche bleue est juste indicative de la face d'attaque de la double liaison et n'a aucune prétention indicative quant à une quelconque trajectoire d'approche.

Figure 70 : modèles pour l'addition sélective sur *ent-168*.

Il est intéressant de noter que si la conformation privilégiée avait été celle représentée par *ent-168-B* alors nous aurions dû, selon notre modèle, observer plus de produit *anti/syn ent-170*, car dans ce cas deux modèles dans lesquels les interactions stériques-1,5 potentielles sont minimisées conduisent à des produits diastéréoisomères (figure 71 page suivante).



Remarque : la flèche bleue est juste indicative de la face d'attaque de la double liaison et n'a aucune prétention indicative quant à une quelconque trajectoire d'approche.

Figure 71 : observations concernant la conformation *ent-168-B*.

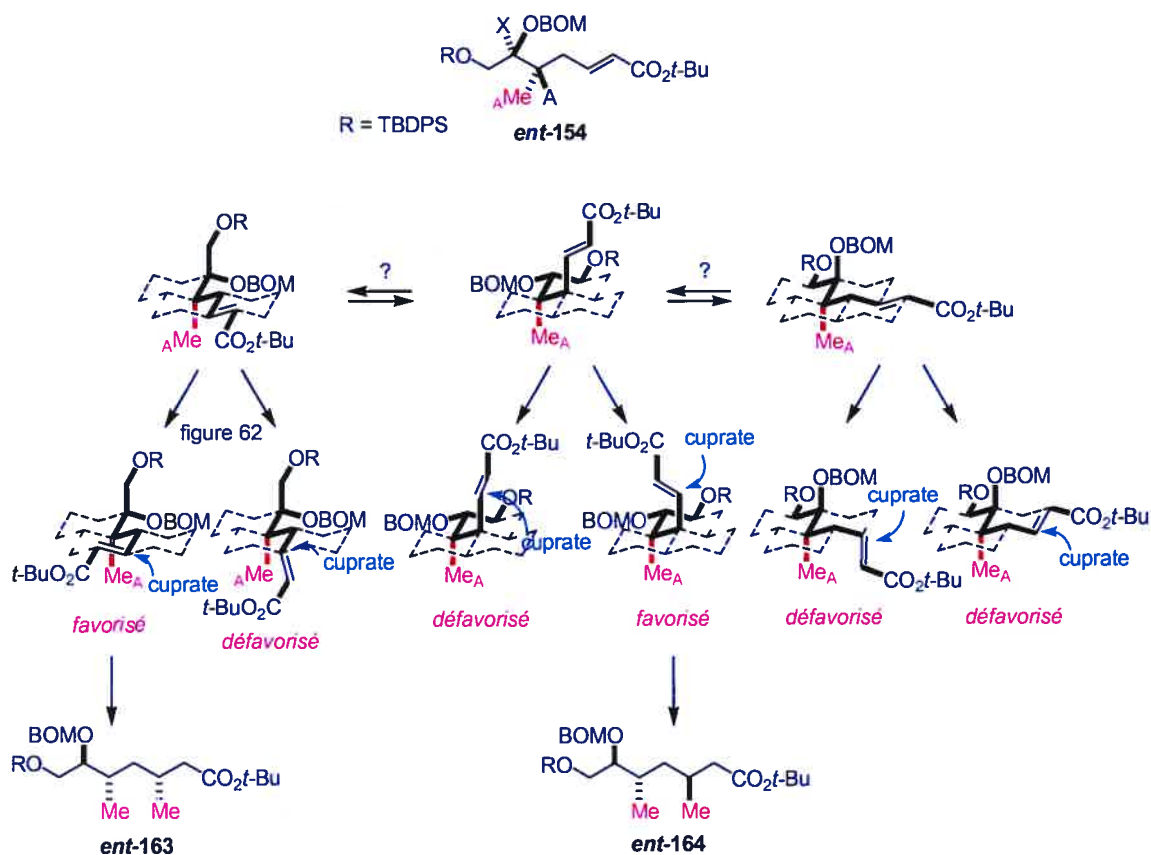
Ce modèle permet donc de justifier de façon qualitative à la fois la formation du diastéréoisomère *syn/syn ent-169* de façon majoritaire, mais aussi de comprendre pourquoi la diastéréosélectivité est bonne dans ce cas.

La prochaine section va revisiter le cas de l'addition impliquant *ent-154*.

V.6.4 modèles expliquant la formation majoritaire de *ent-163*

Selon notre combinaison d'hypothèses, il est désormais possible de proposer une explication logique à la moins bonne sélectivité obtenue avec le composé *ent-154*. En effet, cette molécule ne bénéficie pas de la présence d'une unité deoxypropionate dans sa chaîne acyclique pour potentiellement réduire le nombre de conformations possibles de basse énergie (de type maille du diamant).

Par exemple, il est entre autre possible d'imaginer en plus des modèles de la figure 62, d'autres modèles comme ceux de la figure 72 dans lesquels il n'y a pas d'interactions stériques de type *syn*-pentane dans la chaîne acyclique et où la minimisation des interactions stériques-1,5 suite à la pyramidalisation des carbones α et β peut conduire à un chemin réactionnel où le diastéréoisomère *ent*-164 est formé.



Remarque : la flèche bleue est juste indicative de la face d'attaque de la double liaison et n'a aucune prétention indicative quant à une quelconque trajectoire d'approche.

Figure 72 : observations concernant la conformation *ent*-168-B.

Malheureusement, dans le cas de cette molécule, nous n'avons pas pu déterminer quelle pouvait être la conformation privilégiée de la chaîne acyclique car il ne nous a pas été possible d'assigner les signaux des protons diastérotopiques vinyliques de façon non ambiguë. La seule information que nous ayons pu tirer de la RMN est une

constante de couplage $^3J_{AX} \sim 4.5$ Hz qui laisse supposer qu'en moyenne, à l'échelle de temps de la RMN, l'angle dièdre entre X et A est plutôt de type *gauche*.

Nous avons donc décidé de chercher une preuve expérimentale supplémentaire qui nous permettrait de démontrer l'influence de la chaîne acyclique sur cette réaction.

V.6.5 Preuve supplémentaire de l'influence de l'unité deoxypropionate

Une preuve supplémentaire de l'influence de la nature de la chaîne acyclique sur cette réaction nous a été apportée lorsque nous avons testé l'addition de Me_2CuLi sur l'énolate **203** accessible en deux étapes à partir de l'isomère minoritaire *ent*-**167** (schéma 78). L'addition de Me_2CuLi sur **203** dans des conditions rigoureusement identiques à *ent*-**168** (TMSCl, THF, -78°C) nous a donné un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères possibles *syn/anti* **204** et *anti/anti* **205** (ratio déterminé par RMN ^1H 400MHz)³¹⁹ (schéma 78).

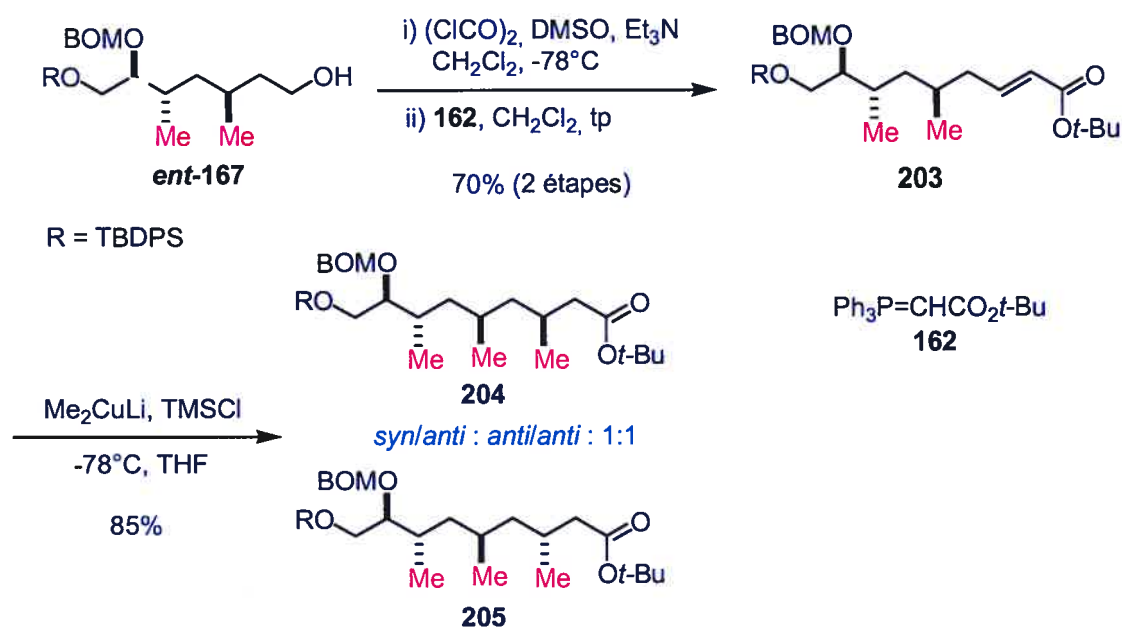


Schéma 78 : addition de Me_2CuLi sur **203**.

Une fois encore, un modèle basé uniquement sur la minimisation des interactions stériques-1,5 entre le stéréocentre homoallylique et l'oléfine (modifiée par

interaction avec le cuprate) sur le chemin réactionnel conduisant au produit majoritaire ne permet pas de rendre compte de la différence de sélectivité entre l'ënoate *ent*-**168** porteur d'une unité *syn*-deoxypropionate et **203** porteur d'une unité *anti*.

En revanche, la prise en compte de la seconde hypothèse permet de proposer une interprétation de ce résultat. Nous avons raisonné sur l'équilibre biconformationnel suivant, composé des deux conformations (idéales de type diamant) **203-A** et **203-B** exemptes d'interactions *syn*-pentanes (figure 73). L'observation par RMN des constantes de couplages $^3J_{HH}$ entre A et les protons diastéréotopiques B et C d'une part (3.0 et 10.1 Hz) et D et les protons B et C d'autre part (10.1 et 4.3 Hz), nous a permis de conclure que l'une des conformations était privilégiée en solution (figure 73).

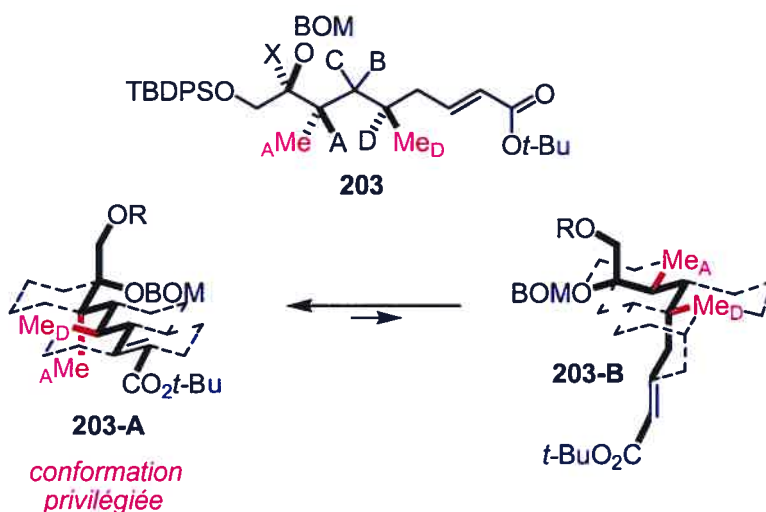
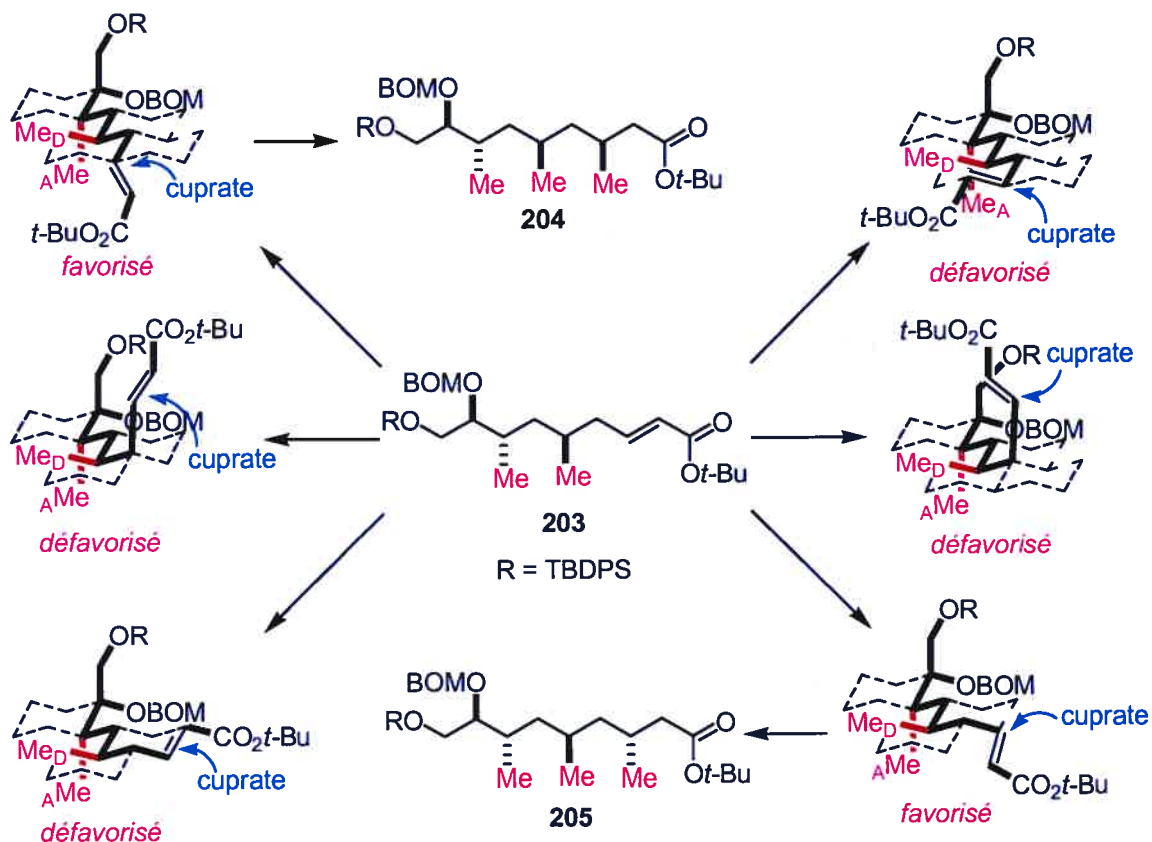


Figure 73 : équilibre entre deux conformations de **203** exemptes de *syn*-pentanes.

Dans ce cas aussi, compte tenu de la proximité des protons méthylènes diastéréotopiques, il n'est pas possible d'assigner de façon non ambiguë chaque signal correspondant. Cependant, l'observation d'au moins une grande constante de couplage $^3J_{CH}$ (6.4 Hz) entre Me_A et un des protons diastéréotopiques de la triade nous a permis de conclure que la conformation privilégiée en solution devait être celle correspondant à la conformation allongée **203-A**^{318b}. Si **203-B** avait été privilégiée nous aurions dû observer que des petites constantes de couplage (car toutes de type $^3J_{CH}$ gauche). De plus, l'observation d'une constante $^3J_{AX} \sim 4.5$ Hz et d'une constante $^3J_{CMeA, X} \sim 4.6$ Hz nous

laissent penser qu'en moyenne (à l'échelle de temps de la RMN) les angles dièdres entre A et X d'une part et X et Me_A d'autre part sont plutôt de type *gauche* (figure 73).

L'application de la première hypothèse a finalement conduit aux six modèles suivants dont deux satisfont à l'hypothèse de minimisation des interactions stériques-1,5 suite à la pyramidalisation des carbones α et β (figure 74).



Remarque : la flèche bleue est juste indicative de la face d'attaque de la double liaison et n'a aucune prétention indicative quant à une quelconque trajectoire d'approche.

Figure 74 : modèle pour l'addition sur **203**.

L'application des deux hypothèses a également permis, dans ce cas-ci, de comprendre la formation des deux diastéréoisomères **204** et **205** en quantités quasi égales.

V.6.6 Limites entropiques

La différence de sélectivité observée entre *ent*-**168** et **203** rejoint la conclusion des travaux de Hoffmann selon laquelle les unités *syn*-deoxypropionates sont capables de transmettre la préférence conformationnelle (provenant d'un groupe inducteur capable de favoriser une conformation par rapport à d'autres, voir figure 66) le long d'une chaîne acyclique^{314, 320}. Une unité *anti* en est par contre incapable et rend la suite de la chaîne à laquelle elle appartient pluriconformationnelle. Au niveau macroscopique, cette propriété des unités *syn*-deoxypropionates explique pourquoi les polymères isotactiques cristallisent sous forme d'une seule conformation, ce qui conduit à des structures hélicoïdales. De même, la faible occurrence des motifs *anti*-deoxypropionates dans les produits naturels est peut-être due à l'incapacité de ces dernières à transmettre la préférence conformationnelle.

Cependant, comme l'a souligné Hoffmann, pour des raisons entropiques, la préférence conformationnelle ne se transmet efficacement qu'à travers un certain nombre d'unités *syn*-deoxypropionates. Par exemple, dans le cas des molécules **206**, **207** et **208**, la transmission de la préférence conformationnelle induite par le groupement *tert*-butyle chute à mesure que la chaîne s'allonge et que des unités *syn*-deoxypropionates s'ajoutent. Ainsi, la conformation majoritaire de **206** représente 91% de la population totale des conformères, elle ne représente plus que 76% dans **207** puis 58% dans **208** (figure 75)^{314, 320}.

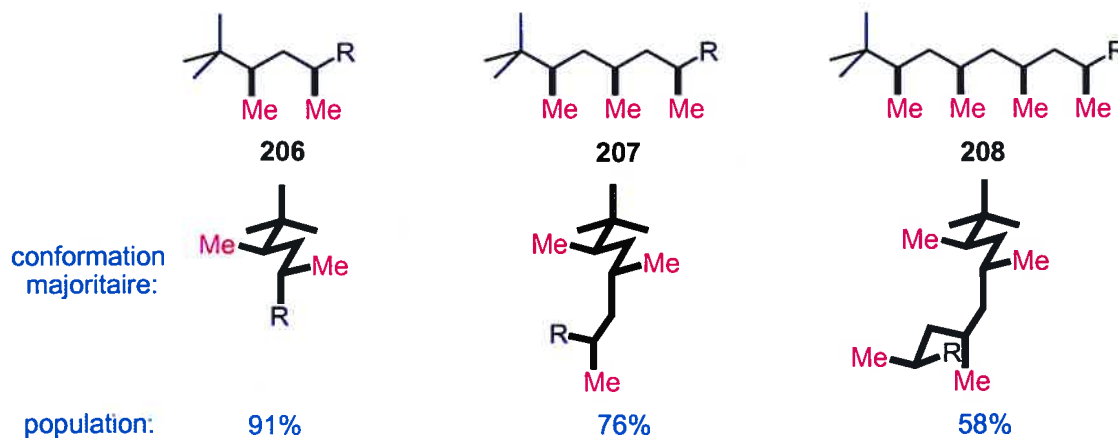


Figure 75 : transmission de la préférence conformationnelle.

En ce sens, la baisse de la sélectivité observée par le Dr Yang Yang de notre groupe lors de l'addition de Me_2CuLi (dans des conditions rigoureusement identiques à celles employées d'ordinaire) sur l'ènoate **209** (porteur de deux triades *syn*) est compréhensible (schéma 79). Un mélange inséparable des deux diastéréoisomères **210** et **211** dans une proportion de 4/1 en faveur de l'isomère **210** a en effet été obtenu dans ce cas. La méthode qui a permis la détermination de la nature de la triade nouvellement formée sera présentée à la prochaine section.

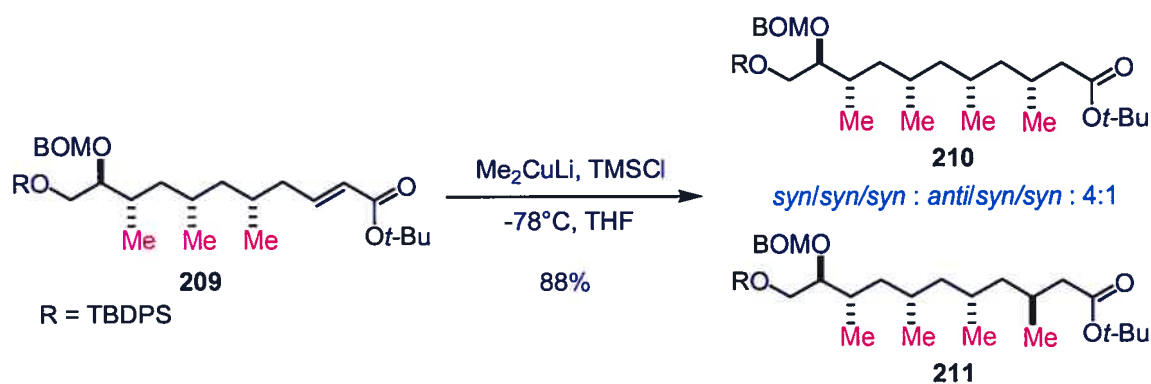


Schéma 79 : addition de Me_2CuLi sur **209**.

Il semble donc que pour des raisons entropiques, notre approche itérative ne permette pas l'accès à plus de deux triades deoxypropionates. Comme l'a suggéré Hoffmann, c'est peut être également pour des raisons entropiques que la nature construit des produits naturels présentant la plupart du temps deux triades *syn*-deoxypropionates et très rarement trois³¹⁴.

V.7 Observations supplémentaires

En plus de la différence de sélectivité observée entre les réactions impliquant les ènoates *ent-168* et **203** dans nos conditions, nous avons observé des différences intéressantes entre les spectres aussi bien ^1H que ^{13}C de ces derniers. L'unique différence

entre ces deux molécules étant la nature *syn* ou *anti* de l'unité deoxypropionate, il nous est apparu pertinent d'analyser ces différences en vue de permettre éventuellement la détermination de la nature d'une unité deoxypropionate par une simple analyse RMN. Nous présenterons tout d'abord les différences observées en ^1H puis celles en ^{13}C .

V.7.1 Différences observées par RMN ^1H entre triades *syn* et *anti*

La figure 76 présente un élargissement de la région d'intérêt des spectres ^1H (600 MHz, CD_2Cl_2 , 303K) de *ent-168* et **203**. Il est intéressant de remarquer que la différence algébrique entre les déplacements chimiques de deux signaux appartenant à des protons diastéréotopiques de l'isomère *syn* est supérieure à celle impliquant les mêmes protons de l'isomère *anti* correspondant (comparer ΔEF vs $\Delta\text{E}'\text{F}'$ et ΔBC vs $\Delta\text{B}'\text{C}'$).

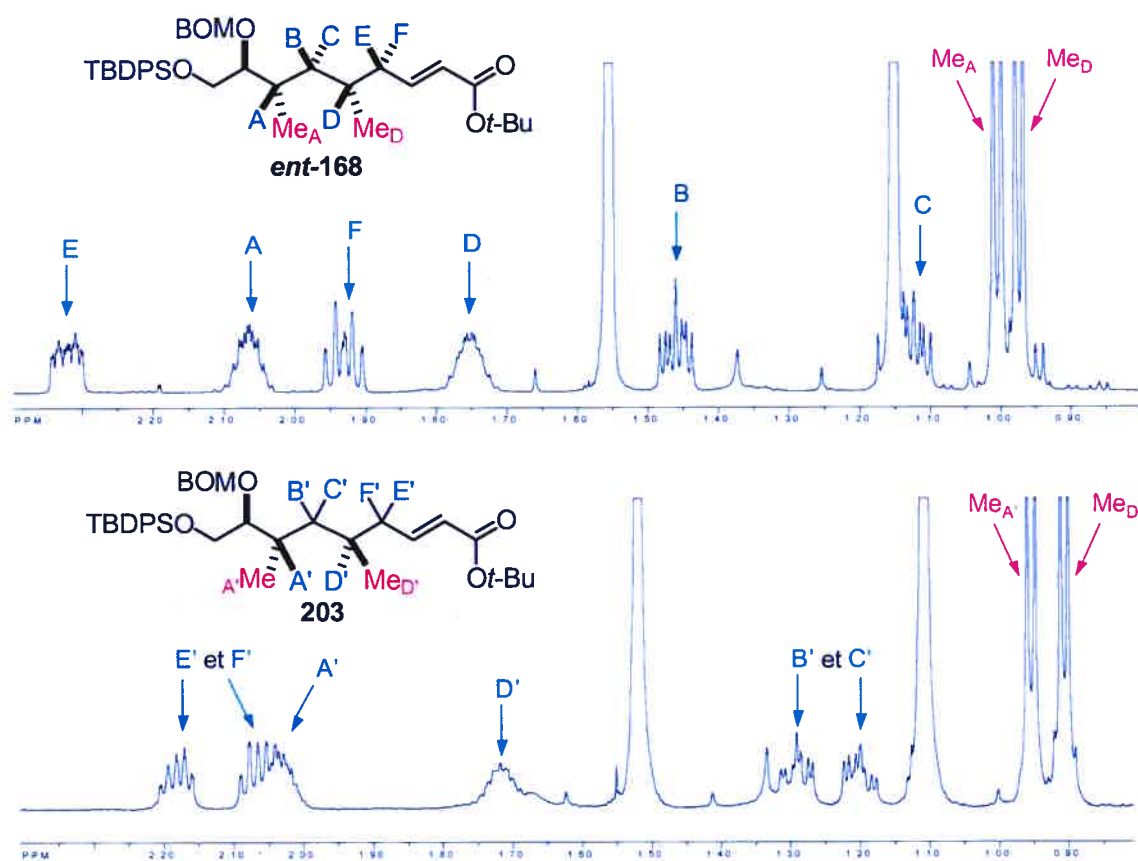


Figure 76 : vue partielle des spectres ^1H 600 MHz des composés *ent-168* et **203**.

Le même type de différence a été observé dans le cas de **209** et de son épimère en C5 **212**. Le composé **212** n'a pas été isolé pur mais ses signaux caractéristiques ont été obtenus à partir d'un mélange [créé artificiellement en faisant la réaction d'addition de cuprate sur *ent*-**168** à -30°C] (voir la représentation partielle du HMQC à la figure 78). Il est donc clair que les protons B et C (E et F) sont dans des environnements magnétiques relativement différents alors que B' et C' (E' et F') sont dans des environnements semblables. Ceci est probablement dû une fois encore aux propriétés conformationnelles différentes d'une unité *syn*-deoxypropionate par rapport à une *anti*. Yamamoto et coll. ont rapporté une observation identique dans leur article intitulé "A Conformationally Rigid Acyclic Molecule"³²¹.

V.7.2 Différences observées par RMN ^{13}C entre triades *syn* et *anti*

Certains carbones C4 et C6 (C4' et C6') des énoates *ent*-**168** et **203** présentent également des différences intéressantes au niveau de leurs déplacements chimiques comme le montre une vue partielle de leur HMQC représentée à la figure 77.

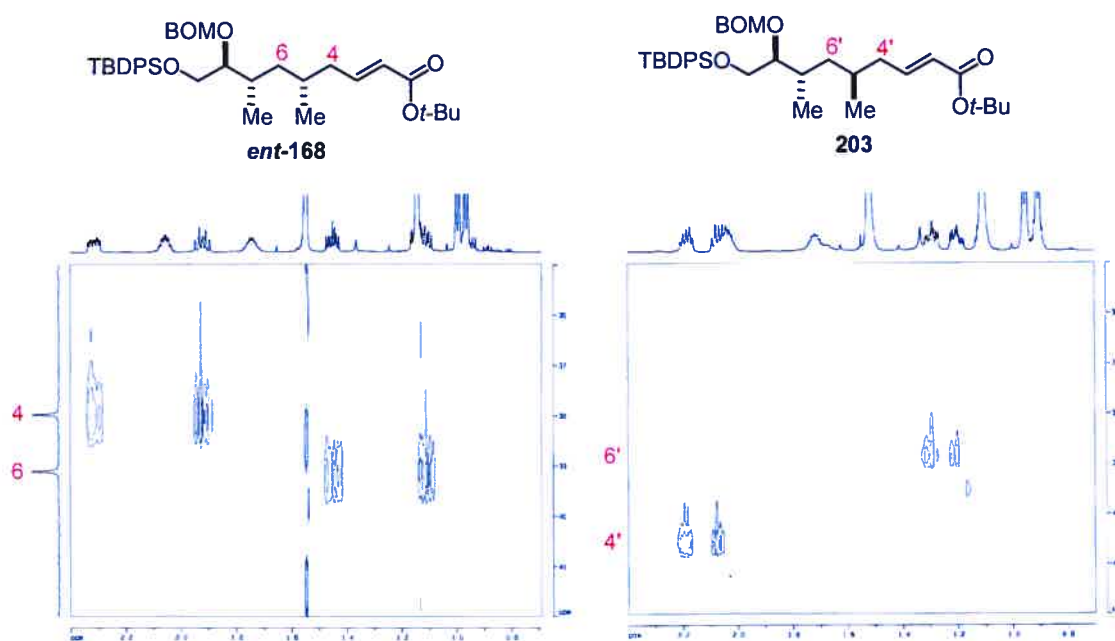


Figure 77 : représentation partielle des HMQC des composés *ent*-**168** et **203**.

Ainsi, dans le composé arborant une triade *syn*, C4 est plus blindé que C6. Par contre avec la triade *anti*, c'est l'inverse qui est observé. Cette remarque reste valable avec les composés arborant des triades *syn/syn* et *anti/syn*. Par exemple, dans le cas de l'ènoate **209**, C4 est plus blindé que C8 alors que l'inverse est observé avec **212** (figure 78).

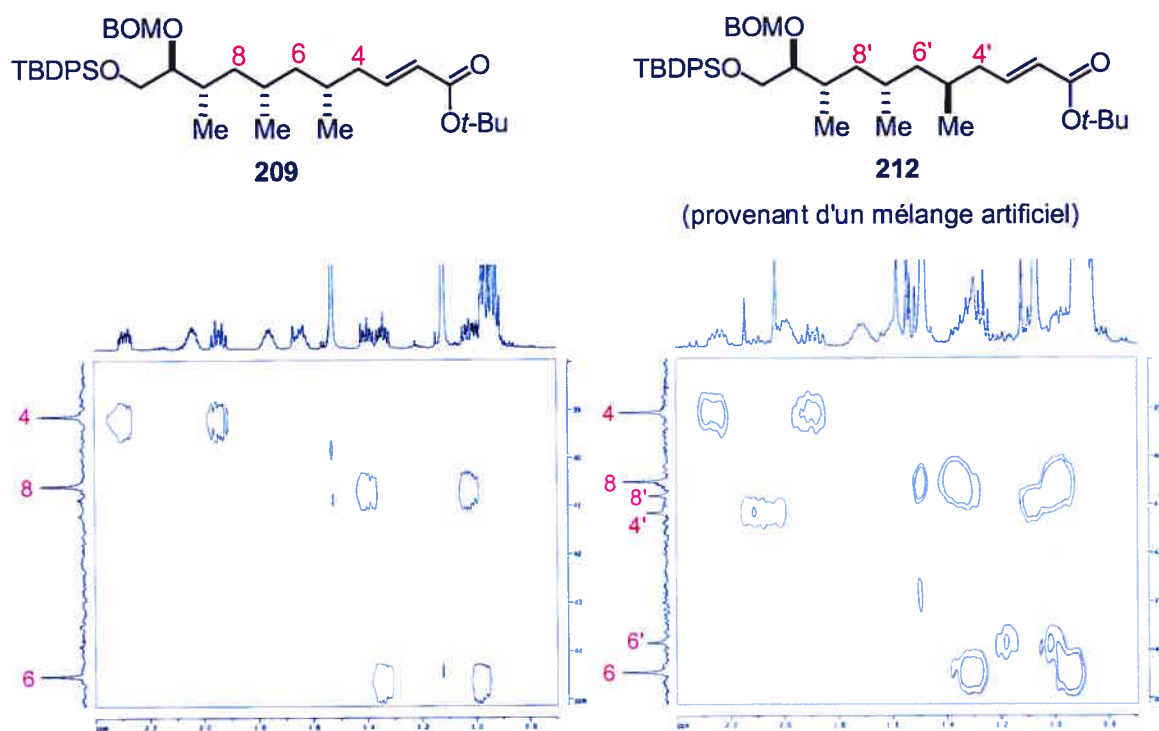
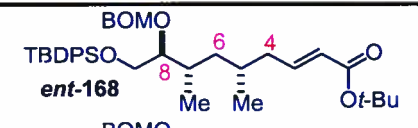

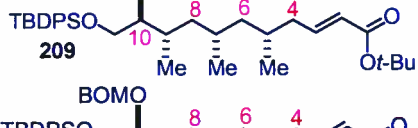
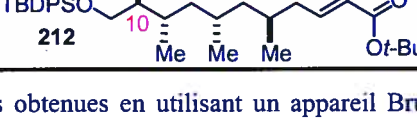


Figure 78 • représentation partielle des HMQC des composés **209** et **212**.

En plus de ces corrélations "intramoléculaires", il existe également des corrélations "intermoléculaires" comme le résume le tableau 13 (page suivante). Ainsi, il est intéressant de noter que pour une paire de composés donnés, C4 de l'isomère *syn* est plus blindé que C4 de l'isomère *anti* (comparer les entrées 1 vs 2 et 3 vs 4). Par contre C6 de l'isomère *syn* est plus déblindé que C6 *anti* (comparer les entrées 1 vs 2 et 3 vs 4). Breit et Demel ont observé la même tendance dans des molécules présentant une triade deoxypropionate³²².

entrée	énoate	déplacement chimique ^{13}C (ppm) ^{a,b}			
		4	6	8	10
1	 ent-168	38.9	40.1	82.7	-
2	 203	41.0	39.3	83.2	-
3	 209	39.1	44.5	40.6	82.7
4 ^c	 212	41.2	43.8	40.8	82.9

a. données obtenues en utilisant un appareil Bruker DMX600 à 303K avec CD_2Cl_2 calibré à 53.8 ppm comme solvant. b. assignations basées sur les expériences HMQC. c. données obtenues à partir d'un mélange artificiel $\sim 2.5/1$ de **209** et **212** obtenu par addition de cuprate sur *ent-168* à -30°C .

Tableau 13 : comparaison de quelques déplacements chimiques ^{13}C caractéristiques.

La raison de la différence de ces déplacements chimiques est une fois encore probablement due à la différence d'environnement magnétique de ces carbones, qui résulte des propriétés conformationnelles différentes des unités *syn*- et *anti*-deoxypropionates. À ce titre, Stahl et Schopfer utilisent certaines données RMN ^{13}C de ces molécules pour comprendre leur équilibre conformationnel³²³.

Finalement, les valeurs ^1H , mais plus particulièrement ^{13}C , des déplacements chimiques des méthylènes d'un ester δ -méthyl- α,β -insaturé peuvent servir de moyen pour prédire la nature *syn* ou *anti* de l'unité deoxypropionate proche de l'ester α,β -insaturé. Kishi et coll. ont d'ailleurs démontré l'utilité de telles observations RMN dans le cadre de leurs travaux sur les polyols³²⁴ d'une part et dans l'assignation de la stéréochimie de produits naturels complexes³²⁵ d'autre part.

V.8 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons tenté de rendre compte du cheminement logique qui nous a conduit à proposer divers modèles afin de rationaliser les résultats expérimentaux observés lors de la synthèse totale de la (-)-doliculide. En particulier, l'utilisation justifiée de deux hypothèses basées sur la minimisation de l'énergie de torsion (au sens large) le long du chemin réactionnel conduisant au produit majoritaire, nous a permis d'interpréter les deux phénomènes suivants :

- la *syn*-sélectivité observée lors des réactions d'addition employées.
- la dépendance de la sélectivité vis-à-vis de la nature de la chaîne acyclique R* présente sur l'énolate.

De plus, nous avons découvert et justifié que la nature *syn* ou *anti* d'une unité deoxypropionate avait une influence très importante quant à la sélectivité de l'addition dans les conditions utilisées.

Pour les raisons invoquées précédemment, notre interprétation a volontairement mésestimé la nature de l'espèce organocuprate en jeu dans ces réactions. Cependant, comme il l'a été souligné récemment dans la littérature, la proposition de modèles, si empiriques soient ils, est essentielle en synthèse organique³²⁶. En effet, dans notre cas, les modèles proposés nous ont permis de découvrir de nouvelles pistes dans le but d'améliorer la sélectivité lors de l'addition sur l'énolate **154**. Ainsi, à la lumière des résultats obtenus, il semble possible que l'emploi d'un composé de type **154** dans lequel la chaîne acyclique R* aurait une préférence conformationnelle marquée puisse permettre d'améliorer la sélectivité de la réaction d'addition. En ce sens, l'emploi de tout composé présentant une topologie identique (encadrée en bleu sur la figure 79) à *ent*-**154**, mais aussi présentant une unité de type *syn*-2,4-diméthylpentane (en rouge sur la figure 79) comme dans le cas de *ent*-**168**, semble être un bon candidat (figure 79). Les observations de Hoffmann corroborent d'ailleurs ce raisonnement (voir figure 66).

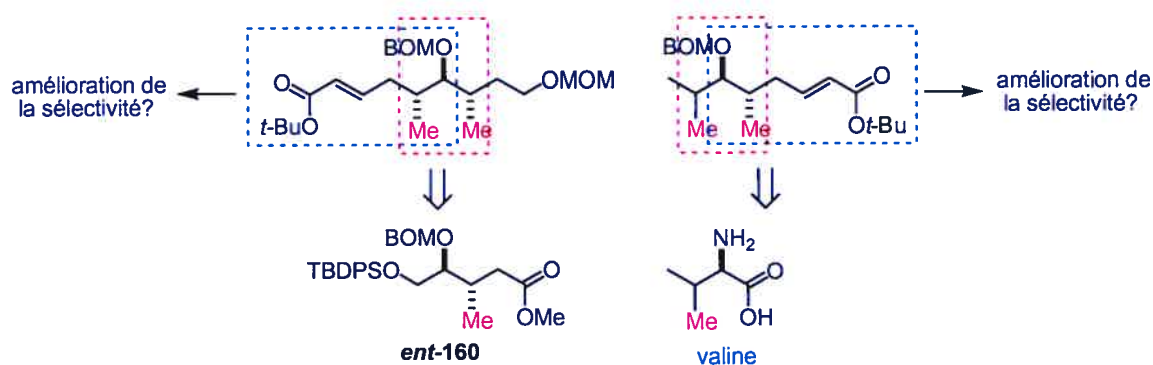


Figure 79 : travaux futurs.

De plus, l'interprétation proposée tout au long de ce chapitre offre de nouvelles pistes afin de comprendre l'influence bénéfique et jusqu'ici mystérieuse, qu'exerce un ester *tert*-butylique sur la sélectivité de ces réactions. En effet, l'influence d'un *tert*-butyle sur la conformation des molécules auquel il appartient a été rapportée à plusieurs reprises^{327,314}.

Finalement, l'observation des spectres RMN ^1H et ^{13}C des esters δ -méthyl- α,β -insaturés porteurs de triades deoxypropionates, nous a permis de proposer un outil diagnostique simple pour déterminer la nature *syn* ou *anti* de l'unité deoxypropionate adjacente au système ester α,β -insaturé de ces derniers.

Partie expérimentale

Notes générales

Conditions anhydres :

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été réalisées sous atmosphère inerte d'azote ou d'argon en utilisant de la verrerie préalablement séchée à la flamme sous pression réduite juste avant usage, ou à l'étuve (120°C) durant 8 h. Les seringues et les aiguilles employées ont également été séchées à l'étuve durant 8 h puis stockées dans un dessiccateur.

Les solvants ou réactifs utilisés pour ces réactions ont été séchés selon les méthodes rapportées dans le tableau suivant :

Solvant ou réactif	méthode
THF	SDS ^a
Et ₂ O	SDS ^a
CH ₂ Cl ₂	SDS ^a
toluène	SDS ^b
benzène	distillé sur CaH ₂
MeOH	distillé su Mg
MeCN	distillé sur CaH ₂
HMPA	distillé sur CaH ₂
DBU	distillé sur CaH ₂
Et ₃ N	distillée sur CaH ₂

a. SDS (Solvent Dispensing system) employant un séchage par filtration sur colonne d'alumine neutre sous atmosphère d'argon.

b. SDS (Solvent Dispensing system) employant un séchage par filtration sur colonne d'alumine et d'oxyde de cuivre (II) sous atmosphère d'argon.

Tableau 14 : méthodes de séchage des solvants.

Les autres réactifs ou solvants anhydres comme par exemple la pyridine, *i*-Pr₂NEt, ou le DMF ont été achetés auprès de fournisseurs comme Aldrich[®], Fluka[®] ou Lancaster[®].

Solvants usuels :

Les solvants usuels utilisés dans les purifications par chromatographie sur gel de silice comme le CH₂Cl₂, l'AcOEt ou l'hexanes ont été distillés avant usage. Les autres solvants de qualité spectroscopique disponibles commercialement ont été utilisés sans autre purification.

Détection et purification des produits :

Les réactions ont été suivies par CCM en employant des plaques de verre enduites de gel de silice (type Merck[®] Kieselgel 60F₂₅₄ d'épaisseur 250µm). Après élution avec le solvant approprié, les plaques ont été passées sous une lumière UV (254 nm) et plongées dans un révélateur du type (puis chauffées le cas échéant) :

- solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate de cérium [25 g de (NH₄)₆Mo₇O₂₄.4H₂O et 10 g de CeSO₄ sont dissous dans une solution de H₂SO₄ concentré/eau (1/9 vol., 1 L)] (partie expérimentale de la première partie).
- solution aqueuse de permanganate de potassium [3 g de KMnO₄ sont dissous dans un 300 mL d'eau contenant 20 g de K₂CO₃] (partie expérimentale de la deuxième partie).

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie de type "flash"²⁶⁹ sur gel de silice en employant de la silice de type Kieselgel 60 (Merck[®] no 9385, 200-400 mesh) ou Silicycle[®] (40-63 nm; 230-240 mesh).

Résonance magnétique nucléaire :

Les appareils utilisés pour les spectres de routine (¹H, ¹³C, DEPT135, COSY 45, HMQC) sont des types suivants :

- Bruker AMX 300 (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz)
- Bruker ARX 400 (^1H 400 MHz, ^{13}C 100 MHz)
- Bruker AV 400 (^1H 400 MHz, ^{13}C 100 MHz)

Les tubes utilisés sont en pyrex (référence 528-PP) de la compagnie Wilmad[®].

Les expériences de RMN rapportées dans le chapitre V (^1H , ^{13}C , COSY45, J resolve, homodécouplages, HMQC, $^3J_{\text{CH}}$) ont été réalisées sur des appareils de type Bruker DMX 600 (^1H 600 MHz, ^{13}C 150 MHz) ou AV 400 en utilisant des tubes en pyrex (référence 535-PP) de la compagnie Wilmad[®].

Dans la partie expérimentale qui suit, la fréquence de l'appareil ainsi que le solvant deutéré utilisé sont mentionnés pour chacun des produits caractérisés. Lorsque le spectre proton a été assigné à l'aide d'un COSY45, il en est fait mention. Les déplacements chimiques sont rapportés en parties par million (ppm) par rapport à une référence interne provenant du pic résiduel du solvant non deutéré. Dans le cas de D_2O , l'ajout d'une goutte de CH_3OD a permis la calibration des spectres. Pour chaque signal observé en ^1H nous avons mentionné entre parenthèses, la multiplicité du signal, le nombre de protons associés ainsi que les constantes de couplage J (en Hz) observées. À l'exception des expériences d'homodécouplage (chapitre V), les constantes de couplage rapportées dans la partie expérimentale ont été obtenues en traitant les spectres, en première approximation, comme s'ils étaient du premier ordre. Le symbolisme utilisé pour décrire la multiplicité des signaux est celui employé couramment.

Dans le cas des spectres ^{13}C , les notations (q) et (-) associées à un carbone signifient respectivement que le carbone en question est de type quaternaire et qu'il est de type méthylène.

Dans le cas des composés comportant beaucoup de carbones aromatiques, il arrive parfois que le nombre de signaux correspondant soit inférieur en apparence à ce qu'il devrait être. Ceci est dû au fait qu'il est bien souvent impossible de déterminer de façon certaine le nombre de carbones associés à chaque signal pour cette région.

Caractérisation diverses des produits :

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre de type Perkin-Elmer 241 à température ambiante à la longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Les concentrations c associées à chaque pouvoir rotatoire sont exprimées en g/100 mL.

Les spectres infrarouges ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre FTIR Pergamon 1000 avec des échantillons déposés sur une pastille de NaCl (film) dans le cas d'une huile ou sous forme de pastille de KBr pour les solides (KBr). La nature de l'échantillon (film ou KBr) est mentionnée pour chaque mesure. Les nombres d'ondes rapportés sont en cm^{-1} et seules les bandes intenses ou caractéristiques sont rapportées.

Les spectres de masse de basse et haute résolution ont été enregistrés à l'aide de spectromètres de type Kratos MS-50 TCTA, Ael-MS902, VG Micromass ou Finnigan MAT 900, en utilisant les techniques d'ionisation par électrospray, d'impact électronique (EI) ou de bombardement atomique rapide (FAB).

Les points de fusion (qui ne sont pas corrigés) ont été mesurés à l'aide d'un appareil Büchi sur des produits recristallisés.

La résolution de la structure cristalline du composé **112** a été réalisée par le Dr Simard (Université de Montréal) en utilisant un diffractomètre Enraf-Nonius CAD-4 avec radiation monochromatique. Le rapport cristallographique est inclus en annexe.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de l'Université de Montréal.

Nomenclature :

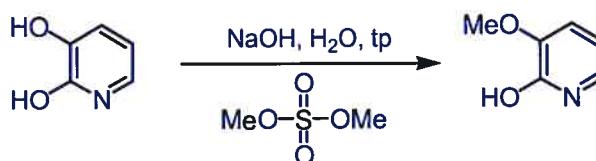
Les hydrates de carbone de la première partie ont été nommés en utilisant la nomenclature recommandée par l'IUPAC³²⁸.

Les composés de la seconde partie ont été nommés à l'aide du logiciel Autonom[®] et selon l'ouvrage de H. Favre³²⁹.

Partie expérimentale de la première partie

3-Méthoxy-2-(1H)-pyridone

(Également vendu par la compagnie Aldrich®).



À une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1.4 M à 0°C est ajoutée de la 2,3-dihydroxypyridine (100 g, 0.9 mol). Après 15 min du sulfate de diméthyle (85 mL, 1 équiv.) est soigneusement ajouté à 0°C et le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé par l'ajout d'acide acétique jusqu'à pH 7, puis le produit brut est extrait avec du chloroforme (10 x 1 L). La concentration de la phase organique donne un solide qui est recristallisé dans du chloroforme pour donner de la 3-méthoxy-2-(1H)-pyridone pure sous forme d'aiguilles de couleur crème (85 g, 75.5%).

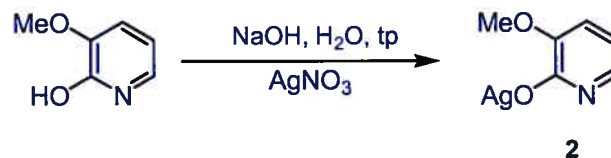
pf 118 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 7.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H, OMe).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz), δ 160.3 (CO-pyridyle), 149.6 (CO-pyridyle), 125.3 (CH-pyridyle), 114.7 (CH-pyridyle), 106.5 (CH-pyridyle), 55.7 (OMe).

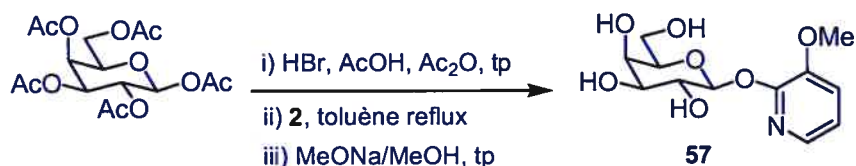
HR-FABMS calculé pour C₆H₇O₂N (M⁺) 125.0477; trouvé 125.0479.

Sel d'argent du 3-méthoxy-2-pyridoxyde (2)



De la 3-Méthoxy-2-(1H)-pyridone (6 g, 48 mmol) est dissoute dans une solution d'hydroxyde de sodium (1.92 g, 1 équiv.) dans de l'eau (140 mL) à 0°C. Une solution de nitrate d'argent (8.15 g, 1 équiv.) dans de l'eau (70 mL) y est ensuite ajoutée sous vive agitation. Le mélange réactionnel résultant est agité vigoureusement pendant 30 min à température ambiante, puis filtré sur Célite[®]. Le sel (de couleur violet foncé) obtenu est lavé avec de l'eau (500 mL), du méthanol (100 mL) et séché sous vide pendant la nuit. Le sel est ensuite broyé pour obtenir une poudre qui est de nouveau séchée pendant 12 h sous vide pour donner **2** sous forme de poudre violette (10.5 g, 94%).

3-Méthoxy 2-pyridyle β-D-galactopyranoside (57)



À une suspension de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl-β-D-galactopyranoside (10 g, 25.6 mmol) dans de l'AcOH (25 mL) et de l'Ac₂O (1.5 mL), est ajouté du HBr (30 % dans AcOH, 13 mL) goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h à température ambiante, dilué avec du toluène (200 mL), lavé successivement avec de l'eau glacée (2x80 mL), une solution aqueuse froide saturée de NaHCO₃ (80 mL) et de l'eau glacée (80 mL). La phase organique est ensuite séchée (Na₂SO₄), concentrée, puis codistillée avec du toluène anhydre (2x25 mL).

Le résidu huileux obtenu est redissous dans du toluène anhydre (100 mL) et **2** (7.1 g, 1.2 équiv.) est ajouté en une portion. Le mélange est porté à reflux sous agitation vigoureuse pendant 1 h, refroidi à température ambiante, et filtré sur un lit de Célite[®]. Le lit est lavé avec du toluène (50 mL) et le filtrat lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (50 mL). Le mélange hétérogène obtenu est filtré à travers un tampon de Célite[®] et les deux phases du filtrat sont séparées. La phase organique est lavée avec de l'eau (50 mL), séchée (Na₂SO₄), puis concentrée. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 1:1) pour donner le 3-méthoxy-2-pyridyle 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-β-D-galactopyranoside (10 g, 86%) sous forme d'une mousse blanche amorphe.

$[\alpha]_D^{+35.18}$ (*c* 1.1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 7.70 (dd, 1H, *J* = 1.3, 4.9, PyCH), 7.10 (dd, 1H, *J* = 1.3 et 7.9 Hz, PyCH), 6.94 (dd, 1H, *J* = 4.9 et 7.8 Hz, PyCH), 6.21 (d, 1H, H-1, *J*_{1,2} = 8.3 Hz), 5.57 (dd, 1H, H-2, *J*_{2,3} = 10.4 Hz), 5.45 (dd, 1H, H-4, *J*_{4,3} = 3.3 Hz, *J*_{4,5} = 0.0 Hz), 5.16 (dd, 1H, H-3), 4.13 (m, 3H, H-5, H-6 et H-6A), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.15 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), et 1.95 (s, 3H) (CH₃CO).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 170.3, 170.2, 170.1 et 169.3 (CO), 151.5, et 144.1 (PyC), 136.6, 119.1, et 118.9 (PyCH), 93.8 (C-1), 71.1, 71.0, 68.3, et 66.9 (C-2 à C-5), 61.0 [(-), C-6], 55.8 (OCH₃), 20.6, et 20.5 (COCH₃).

IR (film, cm⁻¹): 1754.

HR-FABMS calculé pour C₂₀H₂₆O₁₁N (M⁺1) 456.15059; trouvé 456.14960.

À une solution du composé précédent (10 g, 22 mmol) dans du MeOH (75 mL) est ajouté du méthoxyde de sodium (0.5 M dans MeOH, 2.2 mL, 0.05 équiv.) et le mélange réactionnel est agité pendant 6 h à température ambiante. La solution est neutralisée avec de la résine échangeuse d'ions Amberlite[®] IRC-50S (H⁺) jusqu'à obtention d'un pH de l'ordre de 6-7. La résine est éliminée par filtration et lavée avec du

MeOH. Le filtrat est concentré pour donner **57** (5.95 g, 94%) sous forme de mousse blanche amorphe.

$[\alpha]_D +0.7$ (c 0.7, CH₃OH).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz); δ ppm: 7.68 (dd, 1H, $J = 1.3, 4.9$ Hz), 7.10 (dd, 1H, $J = 1.3, 7.9$ Hz), et 6.94 (dd, 1H, $J = 4.9, 7.8$ Hz) (PyCH), 5.86 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.1$ Hz), 3.93 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 3.2$ Hz, $J_{4,5} = 0.0$ Hz), 3.90 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 9.5$ Hz), 3.86 (m, 3H, H-5, H-6 et H-6A), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (dd, 1H, H-3).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz); δ ppm: 153.7 et 145.8 (PyC), 137.7, 120.5, et 119.7 (PyCH), 97.8 (C-1), 76.9, 75.0, 71.7, et 70.1 (C-2 à C-5), 62.2 [(-), C-6], 56.3 (OCH₃).

HR-FABMS calculé pour C₁₂H₁₈O₇N (M⁺1) 288.10834; trouvé 288.10780.

3-Méthoxy-2-pyridyle 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- β -D-galactopyranoside (**58**)



À une solution de **57** (4 g, 13.9 mmol) dans du DMF anhydre (28 mL) est ajouté à 0°C de l'imidazole (1.9 g, 2 équiv.) puis du TBDPSCI (5.4 mL, 1.5 équiv.) goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité pendant 5 h à température ambiante. Il est ensuite dilué avec du CH₂Cl₂ (150 mL) et lavé avec de l'eau (2x100 mL). La phase organique est ensuite séchée (Na₂SO₄) et concentrée. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 9:1) pour donner **58** (5.7 g, 78%) sous forme de mousse blanche.

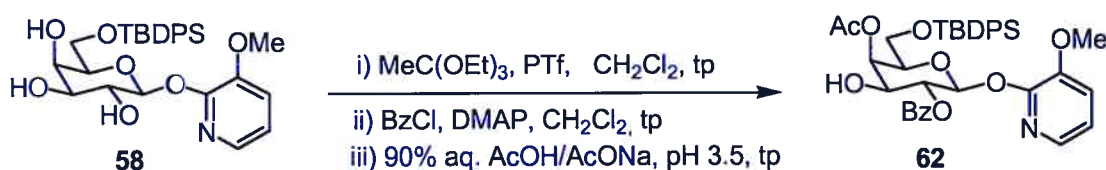
$[\alpha]_D +28.4$ (c 0.5, CHCl₃).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.72 à 7.61 (m, 5H, 5 PhCH), 7.42 à 7.26 (m, 6H, 5PhCH et 1 PyCH), 7.05 et 6.88 (2m, 2H, PyCH), 5.95 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.1$ Hz), 4.45 (dd, 1H, H-1, $J_{4,3} = 2.6$ Hz, $J_{4,5} = 0.0$ Hz), 4.15-4.05 (3H), 3.95-3.72 (4H) (2m, 7H, H-2, H-3, H-5, H-6, H-6A et 2 OH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.23 (d, 1H, OH, $J = 3.0$ Hz), 1.04 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 152.1 et 144.0 (PyC), 137.0, 118.7, et 118.5 (PyCH), 135.5 (4C), 129.6 (2C), et 127.6 (4C) (10 PhCH), 133.1 (2C) (PhC), 96.4 (C-1), 75.1, 74.0, 71.1, 68.7 (C-2 à C-5), 62.6 [(-), C-6], 55.7 (OCH_3), 26.7 et 19.1 (q) ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{NSi}$ (M^+) 526.22614; trouvé 526.22860.

3-Méthoxy-2-pyridyle 4-*O*-acétyl-2-*O*-benzoyl-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- β -D-galactopyranoside (**62**)



À une solution du composé **58** (2.8 g, 5.3 mmol) dans du CH_2Cl_2 (50 mL) sont ajoutés successivement à température ambiante de l'orthoacétate de triéthyle (1.3 mL, 1.3 équiv.) et du triflate de pyridinium (~ quelques cristaux). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h 15 min, neutralisé avec du DMAP (1.3 g, 2 équiv.), puis concentré. Le résidu solide (**59** brut) est séché sous vide (20 min à 40°C température du bain) puis dissous de nouveau dans du CH_2Cl_2 (25 mL). Du BzCl (740 μL , 1.2 équiv.) est ajouté et la solution est agitée pendant 1 h 30 min à température ambiante. L'excès de BzCl est neutralisé par l'ajout de MeOH (2 mL). La solution résultante est concentrée sous vide et le résidu obtenu (**60** brut) est dissous dans une solution aqueuse tampon d'AcOH/AcONa (90% aq. AcOH + AcONa, pH ~ 3.5-4, 20 mL). La solution est agitée à

température ambiante jusqu'à réaction complète du produit de départ par CCM (~ 2 h). Le mélange réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂ (200 mL), lavé avec de l'eau glacée (100 mL), une solution aqueuse froide saturée de NaHCO₃ (100 mL) et de l'eau glacée (100 mL). La phase organique est ensuite séchée (Na₂SO₄), filtrée et concentrée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc pur) pour donner **62** (2.4 g, 67%) sous forme de mousse blanche amorphe.

$[\alpha]_D -7.9$ (*c* 1.1, CHCl₃).

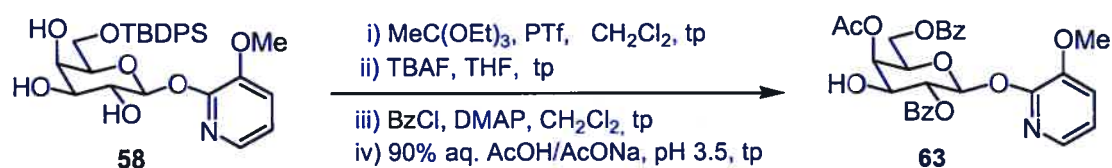
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ ppm: 7.98 (2H), 7.65 (4H), 7.52 (1H), et 7.46-7.32 (8H) (4m, 15H, 5 PhCH), 7.72 (1H), 7.02 (1H), et 6.90 (1H) (3m, 3H, PyCH), 6.44 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.2$ Hz), 5.66 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 3.4$ Hz, $J_{4,5} = 0.0$ Hz), 5.59 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 9.9$ Hz), 4.20 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,OH} = 3.0$ Hz), 4.04 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,6} = 4.1$ Hz, $J_{5,6A} = 6.4$ Hz), 3.88-3.72 (m, 2H, H-6, et H-6A), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.06 (d, 1H, OH), 2.10 (s, 3H, COCH₃), 1.03 (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 171.0 et 166.6 (CO), 151.8 et 144.1 (PyC), 132.9, 129.4, et 128.4 (PhC), 136.5, 119.0, et 118.7 (PyCH), 135.5, 133.1, 129.8, 129.7, 129.6, 128.1, 127.6, et 127.5 (PhCH), 93.7 (C-1), 74.0, 73.3, 72.0, et 69.5 (C-2 à C-5), 61.2 [(-), C-6], 55.6 (OCH₃), 20.7 (COCH₃), 26.6 et 18.9 (q) (SiC(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹): 3400, 1725.

HR-FABMS calculé pour C₃₇H₄₂O₉NSi (M⁺) 672.26288; trouvé 672.26230.

3-Méthoxy-2-pyridyle 4-*O*-acétyl-2, 6-di-*O*-benzoyl-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- β -D-galactopyranoside (**63**).



Un mélange de **58** (1 g, 1.9 mmol), d'orthoacétate de triéthyle (450 μ L, 1.3 équiv.) et de triflate de pyridinium (~1 cristal) dans du CH_2Cl_2 (20 mL) est agité pendant 1 h 15 min à température ambiante. Après l'ajout de quelques gouttes de Et_3N et agitation de la solution pendant 5 min à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré puis séché sous vide. Le résidu (**59** brut) est dissous dans du THF (2.1 mL), du TBAF (2.1 mL, 1.1 équiv., 1 M dans THF) est ajouté et la solution est agitée pendant 2 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec du CH_2Cl_2 (50 mL) lavé avec de l'eau puis la phase organique est séchée (Na_2SO_4) et concentrée.

À une solution du produit brut précédent dans du CH_2Cl_2 (9.5 mL), sont ajoutés successivement du DMAP (560 mg, 2.4 équiv.) et du BzCl (490 μ L, 2.2 équiv.) puis le mélange est agité pendant 1 h 30 min à température ambiante. L'excès de BzCl est neutralisé par l'ajout de MeOH (500 μ L) puis le mélange réactionnel est concentré. Le résidu (**61** brut) ainsi obtenu est dissous dans 8 mL d'une solution aqueuse tampon (90% AcOH + AcONa, pH ~ 3.5-4) et agité à température ambiante jusqu'à réaction complète du produit de départ par CCM (~ 2 h). Après le même traitement que celui décrit pour **62**, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 2:3) pour donner **63** (613 mg, 60%) sous forme de mousse blanche.

$[\alpha]_{\text{D}} +16.1$ (c 1.0, CHCl_3).

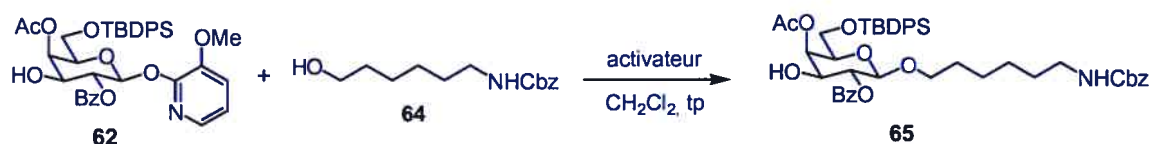
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz); δ ppm: 8.00 (4H), 7.55 (2H), et 7.41 (4H) (3m, 10H, PhCH), 7.7 (1H), 7.04 (1H), et 6.92 (1H) (3m, 3H, PyCH), 6.47 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.2$ Hz), 5.65 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 9.8$ Hz), 5.60 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 3.2$ Hz, $J_{4,5} = 0.0$ Hz), 4.51 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5} = 6.9$ Hz, $J_{6,6A} = 11.2$ Hz), 4.39 (dd, 1H, H-6A, $J_{6A,5} = 6.5$ Hz), 4.29 (dd, 1H, 3H), 4.20 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,OH} = 6.2$ Hz), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.25 (d, 1H, OH), 2.25 (s, 3H, COCH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 170.9, 166.9 et 166.0 (CO), 151.7 et 144.2 (PyC), 129.5, et 129.3 (PhC), 136.6, 119.1, et 118.9 (PyCH), 133.3, 133.1, 129.9, 129.7, 128.3, et 128.3 (PhCH), 93.7 (C-1), 73.2, 72.0, 71.6, et 69.7 (C-2 à C-5), 62.0 [(-), C-6], 55.7 (OCH_3), 20.8 (COCH_3).

IR (film, cm^{-1}): 3475, 1730.

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_{10}\text{N}$ (M^+) 538.17133; trouvé 538.17241.

6-Benzyloxycarbonylamino-1-hexanyle 4-*O*-acétyl-2-*O*-benzoyl-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- β -D-galactopyranoside (65**).**



a. Utilisation de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ comme activateur

À une solution de **62** (2.2 g, 3.27 mmol) et de 6-benzyloxycarbonylamino-1-hexanol¹¹¹ **64** (990 mg, 1.2 équiv.) dans du CH_2Cl_2 (40 mL) est ajouté $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (54% dans Et_2O , 500 μL , 1.1 équiv.) en une fois et le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec du CH_2Cl_2 (150 mL), lavé avec de l'eau (75 mL), du HCl 1N (75 mL) et de l'eau (75 mL). La phase organique est ensuite séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc /hexanes 1:2) pour donner **65** (2.14 g, 82%) sous forme d'une mousse blanche.

b. Utilisation de TMSOTf comme activateur

À une solution de **62** (1 g, 1.49 mmol) et de 6-benzyloxycarbonylamino-1-hexanol¹¹¹ **64** (411 mg, 1.1 équiv.) dans du CH_2Cl_2 (30 mL) est ajouté du TMSOTf (300 μL , 1.1 équiv.) en une fois et le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec du CH_2Cl_2 (150 mL), lavé avec de l'eau (50 mL), du HCl 1N (50 mL) et de l'eau (50 mL). La phase organique est ensuite séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc /hexanes 1:2) pour donner **65** (940 mg, 79%) sous forme de mousse blanche.

c. Utilisation de Cu(OTf)₂ comme activateur

À une solution de **62** (55 mg, 82 μmol) et de 6-benzyloxycarbonylamino-1-hexanol¹¹¹ (31 mg, 1.5 équiv.) dans du CH₂Cl₂ (2 mL) en présence de tamis moléculaires (20 mg) est ajouté du Cu(OTf)₂ (45 mg, 1.5 équiv.) en une fois et le mélange est agité pendant 6 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une goutte de pyridine, dilué avec du CH₂Cl₂ (20 mL) et filtré sur Célite®. Le filtrat est lavé successivement avec de l'eau (15 mL), du HCl 1N (15 mL), de l'eau (15 mL), puis la phase organique est séchée (Na₂SO₄) et concentrée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 1:2) pour donner **65** (43 mg, 66%) sous forme d'une mousse blanche.

$[\alpha]_D -28.5$ (*c* 1.1, CHCl₃).

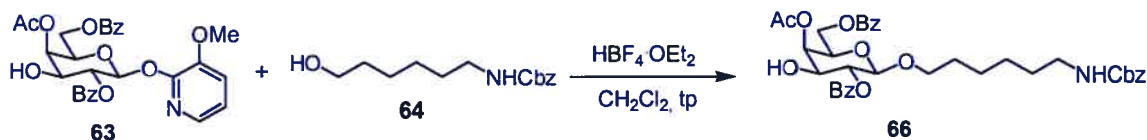
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ ppm: 8.06 (2H), 7.66 (4H), 7.56 (1H), 7.48-7.31 (13H), (4m, 20H, PhCH), 5.56 (d, 1H, H-4, *J*_{4,3} = 3.5 Hz), 5.24 (dd, 1H, H-2, *J*_{2,1} = 7.9 Hz, *J*_{2,3} = 10.0 Hz), 5.09 (s, 2H, CH₂Ph), 4.62 (m, 1H, NHCbz), 4.56 (d, 1H, H-1), 4.03 (dd, 1H, H-3), 3.87 (1H) et 3.43 (1H) (2 m, OCH₂R), 3.78 (m, 3H, H-5, H-6 et H-6A), 3.01 (m, 2H, NCH₂R), 2.78 (br, 1H, OH), 2.08 (s, 3H, COCH₃), 1.48 (2H) et 1.16 (6H) (2 m, -CH₂-), 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 171.1, 166.5 et 156.2 (CO), 133.1, 132.9, 128.0 et 129.7 (PhC), 135.6, 135.5, 133.2, 129.8, 129.8, 128.4, 128.3, 127.7, et 127.7 (PhCH), 101.1 (C-1), 73.6 (2C), 71.8 et 69.7 (C-2 à C-5), 69.8, 66.5, et 61.6 [(-), OCH₂R, CH₂Ph, et C-6], 40.8 [(-), NHCH₂R], 29.6, 29.2, 26.2, et 25.5[(-), -CH₂-], 20.7 (COCH₃), 26.7 et 19.1 (q) (SiC(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹): 3470, 1735, 1683 et 1532.

HR-FABMS calculé pour C₄₅H₅₆O₁₀NSi (M⁺1) 798.36737; trouvé 798.36893.

6-Benzyloxycarbonylamino-1-hexanyle 4-*O*-acétyl-2,6-di-*O*-benzoyl-β-D-galactopyranoside (66)



Utilisation de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ comme activateur

En suivant la même procédure que celle décrite de **62**→**65**, mais en utilisant le donneur **63** (600 mg, 1.12 mmol), 6-benzyloxycarbonylamino-1-hexanol¹¹¹ **64** (337 mg, 1.2 équiv.) dans du CH_2Cl_2 (16 mL) et du $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (54% dans Et_2O , 170 μL , 1.1 équiv.) nous avons obtenu **66** (533 mg, 72%) sous forme de sirop après purification par chromatographie sur gel de silice ($\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ 1:1).

$[\alpha]_{\text{D}} -12.0$ (c 1.1, CHCl_3).

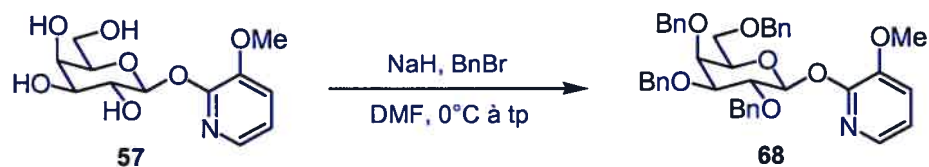
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz); δ ppm: 8.04 (4H), 7.58 (2H), 7.46 (4H), 7.35 (5H), (4m, 15H, PhCH), 5.53 (dd, 1H, H-4, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, $J_{4,5} = 0.6$ Hz), 5.31 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 7.9$ Hz, $J_{2,3} = 10.0$ Hz), 5.08 (s, 2H, CH_2Ph), 4.70 (m, 1H, NHCbz), 4.61 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 7.9$ Hz), 4.55 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5} = 6.9$ Hz, $J_{6,6A} = 11.3$ Hz), 4.36 (dd, 1H, H-6A, $J_{6A,5} = 6.6$ Hz), 4.01 (m, 2H, H-3, H-5), 3.90 (1H) et 3.47 (1H) (2m, 2H, OCH_2R), 3.18 (br, 1H, OH), 2.18 (m, 2H, NHCH_2R), 2.00 (s, 3H, COCH_3), 1.50 (2H) et 1.18 (6H) (m, 8H, $-\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 171.0, 166.5, 166.1, et 156.3 (CO), 136.0 et 128.6 (2C) (3 PhC), 133.3, 133.3, 129.8, 129.7, 129.5, 128.4, 128.4 et 128.0 (PhCH), 101.3 (C-1), 73.4, 71.3, 71.0 et 69.9 (C-2 à C-5), 70.1, 66.5 et 62.1 [(-), C-6, OCH_2R et CH_2Ph], 40.8 [(-), NHCH_2R], 29.6, 29.2, 26.2, et 25.4 [(-), 4 $-\text{CH}_2-$], 20.8 (COCH_3).

IR (film, cm^{-1}): 3480, 1729, 1682 et 1532.

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_{11}\text{N}$ (M^+1) 664.27576; trouvé 664.27703.

3-Méthoxy-2-pyridyle 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (**68**)



À une solution de **57** (5 g, 17.4 mmol) dans du DMF anhydre (80 mL) est ajouté du NaH (5.6 g, 8 équiv., 60% dans de l'huile minérale et préalablement lavé avec de l'hexane) à 0 °C. Le mélange est agité jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'émission de gaz ~ 1 h. À la même température est ensuite ajouté goutte à goutte du BnBr (10.5 mL, 5 équiv.) et le mélange est agité pendant 1 h à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 12 h à température ambiante. L'excès de BnBr est neutralisé par l'ajout de MeOH puis le mélange réactionnel est dilué avec de l'EtOAc (300 mL), lavé avec de l'eau (2x200 mL) et de la saumure (100 mL), puis la phase organique est séchée (Na₂SO₄) et concentrée. Une purification par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 1:3) fournit **68** (9.6 g, 85%) sous forme de sirop.

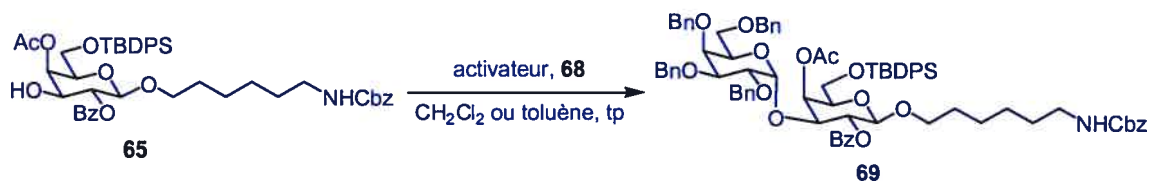
$[\alpha]_D +29.9$ (c 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ ppm: 7.78(1H), 7.12 (1H), et 6.96 (1H) (3m, PyH), 7.48-7.22 (m, 20 PhCH), 6.13 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.0$ Hz), 5.05 et 4.83 (AB, 2H, $J = 11.6$ Hz) 5.01 et 4.68 (AB, 2H, $J = 11.4$ Hz) 4.83 (AB étroit, 2H) 4.52 et 4.45 (AB, 2H, $J = 11.7$ Hz) (8 CH₂Ph), 4.27 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 9.7$ Hz), 4.07 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 2.9$ Hz, $J_{4,5} = 0.0$ Hz), 3.90 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,6} = 5.8$, $J_{5,6A} = 6.8$ Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.79-3.66 (m, 3H, H-3, H-6 et H-6').

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 149.93 et 141.70 (PyC), 136.3, 136.2, 136.0, et 135.4 (PhC), 134.4, 115.4, et 115.7 (PyCH), 125.8, 125.6, 125.5, 125.5, 125.4, 125.2, 125.0, 124.9, 124.8, et 124.4 (PhCH), 94.1 (C-1), 79.7, 76.4, 71.3, et 71.1 (C-2 à C-5), 72.6, 72.1, 70.9 et 70.4 [(-), 4 CH₂Ph], 62.7 [(-), C-6], 53.1 (OCH₃).

HR-FABMS calculé pour C₄₀H₄₂O₇N (M⁺1) 648.29614; trouvé 648.29765.

6-Benzyloxycarbonylamino-1-hexanyle *O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-4-*O*-acétyl-2-*O*-benzoyl-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- β -D-galactopyranoside (69).



a. Utilisation de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ comme activateur

Un ballon de 250 ml contenant un mélange de **65** (2 g, 2.5 mmol), de **68** (1.6 g, 1.0 équiv.), et un agitateur magnétique est séché sous vide pendant la nuit (dans un dessiccateur contenant du P_2O_5). Le tout est ensuite dissous dans du CH_2Cl_2 anhydre (40 mL) et de l' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (1.55 g, 1.0 équiv., préalablement séché à 200 °C pendant 2 h sous vide) est ajouté rapidement. Le mélange réactionnel est agité pendant 2h à température ambiante sous argon puis une deuxième portion de **68** (325 mg, 0.2 équiv.) est ajoutée et le mélange est agité pendant 2 h supplémentaires à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec du CH_2Cl_2 (100 mL), lavé successivement avec de l'eau (50 mL), du HCl 1N (20 mL), et de l'eau (20 mL), puis la phase organique est séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Une purification par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 1:3) a donné **69** (2.5 g, 76%) sous forme de mousse blanche.

b. Utilisation de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ comme activateur

Un ballon de 25 ml contenant un mélange de **65** (424 mg, 531 μmol), de **68** (344 mg, 1.0 équiv.), et un agitateur magnétique est séché sous vide pendant la nuit (dans un dessiccateur contenant du P_2O_5). Le mélange est ensuite dissous dans du toluène anhydre (7.6 mL) puis du $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (192 mg, 1.0 équiv., préalablement séché à 200 °C pendant 2 h sous vide) est ajouté rapidement et le mélange est agité pendant 24 h à température ambiante sous argon. Le même traitement que celui décrit ci-dessus donne **69** (424 mg, 60%) sous forme de mousse blanche.

$[\alpha]_D +34.5$ (c 1.1, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 8.03 (2H), 7.66 (4H), 7.5-7.20 (32H), et 7.15 (2H) (4m, 40H, PhH), 5.67 (d, 1H, H-4, $J_{4,3} = 3.1$ Hz), 5.48 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 8.0$ Hz, $J_{2,3} = 10.2$ Hz), 5.31 (d, 1H, H-1', $J_{1',2} = 4.0$ Hz), 4.43 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.0$ Hz), 5.1 (s, 2H), 4.79- 4.54 (m, 6H) et 4.42-4.30 (m, 3H) (5 CH_2Ph et NHCbz), 4.12 (dd, 1H, H-3), 3.95 (2H), 3.80-3.62 (3H), 3.62-3.48 (2H) et 3.28-3.20 (2H) (4m, 9H, H-5, H-6, H-6A, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6' et H-6A'), 3.84 (1H) et 3.39 (1H) (2 m, OCH_2R), 2.98 (m, 2H, NCH_2R), 1.78 (s, 3H, COCH_3), 1.48 (2H) et 1.16 (6H) (2 m, $-\text{CH}_2-$), 1.08 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

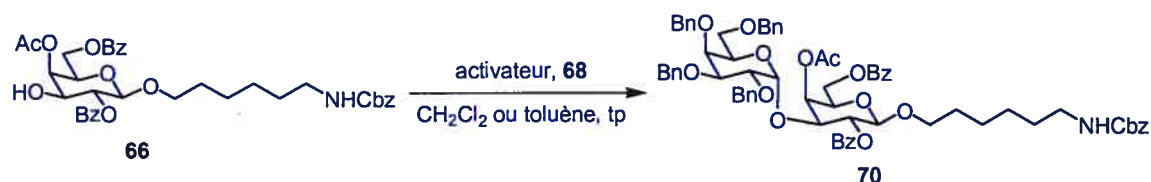
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 170.11, 164.8 et 156.3 (CO), 138.8 (3C), 138.4 (2C), 136.7, 133.2 et 133.1 (8 PhC), 135.6, 135.6, 133.1, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.7, 127.9, 127.4, 127.3, et 127.2 (PhCH), 101.6 (C-1), 93.2 (C-1'), 78.8, 77.3, 75.8, 75.0, 71.6, 71.0, 73.9 et 64.7 (C-2 à C-5 et C-2' à C-5') 74.5, 73.4, 73.3, 73.1, 69.8 (2C), 66.5 et 61.8, [tous (-), C-6, C-6', OCH_2R et 5 CH_2Ph], 40.8 [(-), NHCH_2R], 29.6, 29.2, 26.2, et 25.5 [tous (-), 4 $-\text{CH}_2-$], 20.52 (COCH_3), 26.8 et 19.1 (q) ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

IR (film, cm^{-1}): 1739, 1683 et 1532.

FABMS (intensité relative) 1320.3 (2), $[\text{M}]^+$.

Calculé pour $\text{C}_{79}\text{H}_{89}\text{NO}_{15}\text{Si}$: C, 71.85 H, 6.79; N, 1.06. Trouvé: C, 71.82; H, 6.67; N, 1.1.

6-Benzyloxycarbonylamino-1-hexanyle *O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-4-*O*-acétyl-2,6-di-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranoside (70)



a. Utilisation de Yb(OTf)₃ comme activateur

En suivant la même procédure que celle décrite ci-dessus à partir de l'accepteur **65**, mais en prenant **66** (100 mg, 151 μ mol), **68** (117 mg, 1.2 équiv.) et Yb(OTf)₃ (93 mg, 1.0 équiv.) dans du CH₂Cl₂ (2.2 mL), nous obtenons, après agitation du mélange réactionnel pendant 8 h à température ambiante et purification par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 1:2, deux colonnes ont été nécessaires), **70** (104 mg, 58%) sous forme de mousse blanche.

b. Utilisation de Cu(OTf)₂ comme activateur

En suivant la même procédure que celle décrite ci-dessus à partir de l'accepteur **65**, mais en prenant **66** (200 mg, 301 μ mol), **68** (195 mg, 1.0 équiv.) et Cu(OTf)₂ (109 mg, 1.0 équiv.) dans du toluène (5 mL), nous obtenons, après agitation du mélange réactionnel pendant 2 jours à température ambiante et purification par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 1:2, deux colonnes ont été nécessaires), **70** (182 mg, 51%) sous forme de mousse blanche.

$[\alpha]_D^{+36.2}$ (*c* 1.1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ ppm: 8.05 (4H), 7.60 (1H), 7.48 (3H), 7.40-7.18 (25H) et 7.15 (2H) (tous m, 35H, PhH), 5.66 (d, 1H, H-4, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, $J_{4,5} = 0.0$ Hz), 5.54 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 8.0$ Hz, $J_{2,3} = 10.2$ Hz), 5.23 (d, 1H, H-1', $J_{1',2'} = 3.4$ Hz), 5.1 (s, 2H), 4.77 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), et 4.69-4.28 (m, 11H) (5 CH₂Ph, H-1A, NHCbz, H-6, et H-6A), 4.14 (dd, 1H, H-3), 3.97-3.85 (m, 4H), 3.61 (dd, 1H, $J = 2.7, 10.1$ Hz), 3.50-3.43 (m, 2H), et 3.27-3.19 (m, 2H) (4m, 9H, H-5, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-6A', et 2 OCH₂R), 3.01-2.98 (m, 2H, NCH₂R), 1.90 (s, 3H, COCH₃), 1.48 (2H) et 1.16 (6H) (2 m, -CH₂-).

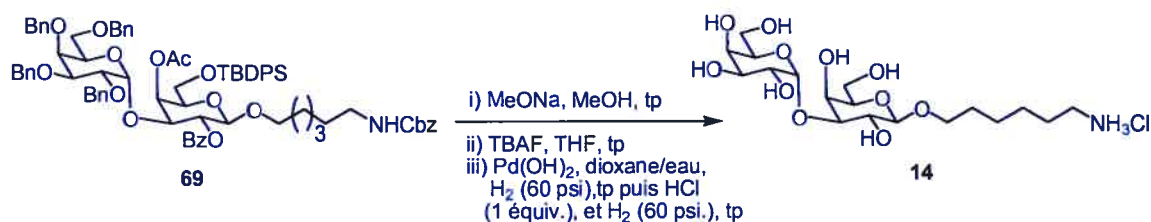
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 170.4, 166.0, 164.7 et 156.3 (4 CO), 138.6, 138.3, 133.2, 133.1, 129.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 127.5, et 127.4 (PhC et PhCH), 101.7 (C-1), 98.5 (C-1'), 78.7, 75.6, 74.9, 71.5, 71.0, 70.7, 69.8, et 64.8, (C-2 à C-5 et C-2' à C-5'), 74.4, 73.3, 73.2, 70.0, 69.6, 66.5, et 62.1, [tous (-), C-6, C-6', 2 OCH₂R et 4 CH₂Ph], 40.8 [(-), NHCH₂R], 29.6, 29.2, 26.2, et 25.4 [tous (-), 4 -CH₂-], 20.50 (COCH₃).

IR (film, cm^{-1}): 1728, 1683 et 1532.

FABMS (intensité relative) 1186.7 (5), $[\text{M}]^+$.

Calculé pour $\text{C}_{70}\text{H}_{75}\text{O}_{16}\text{N}$: C, 70.87; H, 6.37; N, 1.18. Trouvé: C, 69.61; H, 6.46; N, 1.21.

6-amino-1-hexanyle *O*-(α -D-galactopyranosyl)- β -D-galactopyranoside (forme hydrochlorure) (14)



À une solution de **69** (2 g, 1.51 mmol) dans du MeOH anhydre (8 mL) est ajouté du méthoxyde de sodium (0.5 M dans MeOH, 2.7 mL, 0.9 équiv.) et le mélange réactionnel est agité pendant 48 h à température ambiante. La solution est concentrée sous vide, puis le résidu est dissous dans du CH_2Cl_2 (30 mL), lavé avec de l'eau, séché et concentré. À une solution du produit brut précédent dans du THF (3 mL) est ajouté du TBAF (1.7 mL, 1.1 équiv., 1 M dans THF). La solution est agitée 6 h à température ambiante, puis concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1) pour donner le 6-benzyloxycarbonylamino-1-hexanyle 3-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- β -D-galactopyranoside (921 mg, 65%) sous forme de sirop: FABMS (intensité relative) 936.4 (1.0), $[\text{M}]^+$. À une solution du composé précédent dans un mélange dioxane/eau (2/1, 20 mL) est ajouté du $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ 20% (catalyseur de Pearlman, ~ 500 mg). Le mélange est agité pendant 2 h sous atmosphère d'hydrogène (60 psi) à température ambiante, la pression d'hydrogène est libérée, du HCl (1N dans du dioxane, ~ 1équiv.) est ajouté et le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène (60 psi) à température ambiante pendant la nuit. La suspension est filtrée sur Célite[®] et rincée avec de l'eau (30 mL). Le filtrat est concentré sous vide

jusque environ 5 mL, la solution est passée à travers une colonne échangeuse d'ions (Dowex® 1x8-50 sous forme de chlorure) et la colonne est rincée avec de l'eau. Une lyophilisation a permis d'obtenir **14** (447 mg, 95%; rendement global à partir de **69**: 62%) sous forme d'une poudre blanche.

$[\alpha]_D +76.2$ (*c* 0.5, DMSO).

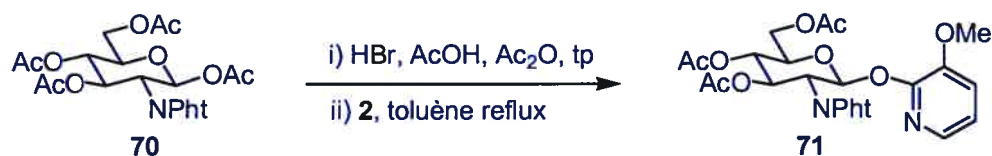
RMN ^1H (D_2O , CH_3OD comme standard interne à $\delta = 3.35$ ppm, 300 MHz); δ ppm: 5.15 (d, 1H, H-1', $J_{1',2'} = 3.7$ Hz), 4.46 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 7.9$ Hz), 4.02 – 3.60 (m, 14H, H-2 à H-6 et H-6A, H-2' à H-6' et H-6A', et 2 OCH_2R), 3.00 (m, 2H, NCH_2R), 1.64 (4H) et 1.40 (4H) (2 m, 8H, $-\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (D_2O , CH_3OD comme standard interne à $\delta = 49.6$ ppm, 100 MHz); δ ppm: 103.2 (C-1'), 95.9 (C-1), 78.0, 75.5, 71.5, 69.9 (2C), 69.8, 68.9, 65.5, (C-2 à C-5 et C-2' à C-5'), 71.0 et 61.6 (2C) [(-), C-6, C-6', et OCH_2R], 40.1 [(-), NHCH_2R], 29.1, 27.3, 26.0, et 25.2 [(-), 4 $-\text{CH}_2-$].

FABMS (intensité relative) 442.2 (11), $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_{11}\text{N}$ ($\text{M}-\text{Cl}$) 442.22885; trouvé 442.22752.

3-Méthoxy-2-pyridyle 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside (**71**)



Une solution de tétra-*O*-acétyl-2-déoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranose **70** (2.77 g, 5.8 mmol) et d' Ac_2O (1.4 mL) dans du HBr (30 % dans AcOH, 90 mL) est agitée pendant 2 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec du toluène

(250 mL), lavé successivement avec de l'eau glacée (2x150 mL), une solution aqueuse saturée froide de NaHCO_3 (100 mL) et de l'eau glacée (100 mL). La phase organique est séchée (Na_2SO_4), concentrée et codistillée deux fois avec du toluène anhydre (2x75 mL). Le résidu obtenu est dissous de nouveau dans du toluène (110 mL) et **2** (1.7 g, 1.3 équiv.) est ajouté en une fois. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation vigoureuse pendant 1 h et laissé refroidir à température ambiante. Le mélange est filtré sur un lit de Célite[®] et le lit est lavé avec du toluène (150 mL). Le filtrat est traité avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (100 mL) et le mélange biphasique obtenu est filtré de nouveau sur Célite[®]. La phase organique du filtrat est lavée avec de l'eau (100 mL), séchée (Na_2SO_4), concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 1:1) pour donner **71** (1.58 g, 50%) sous forme d'une mousse blanche.

$[\alpha]_D +73$ (*c* 1.0, CHCl_3).

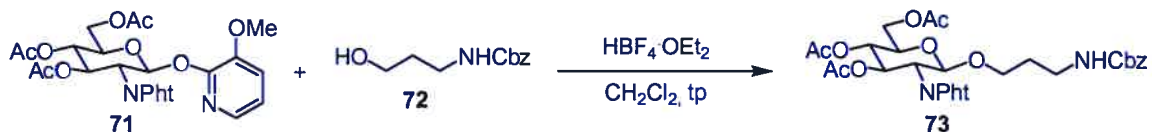
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.78 (2H) et 7.67 (2H) (2m, ArCH), 7.55 (dd, 1H, $J = 1.5; 4.9$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 1.5; 7.9$ Hz), et 6.79 (dd, 1H, $J = 4.9; 7.8$ Hz) (PyCH), 6.91 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.8$ Hz), 5.96 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.6$ Hz, $J_{3,4} = 9.1$ Hz), 5.24 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5} = 10.0$ Hz), 4.68 (dd, 1H, H-2), 4.31 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5} = 4.4$ Hz, $J_{6,6A} = 12.4$ Hz), 4.13 (dd, 1H, H-6A, $J_{6A,5} = 2.2$ Hz), 4.08 (ddd, 1H, H-5), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 2.08, 2.06, et 1.85 (s, 9H, COCH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 170.7, 170.1, 169.5, et 167.5 (CO), 151.4 et 144.0 (PyC), 131.4 (ArC), 136.9, 119.1, et 119.0 (PyCH) 134.4, 134.1, 123.7, et 123.5 (ArCH), 91.8 (C-1), 72.1, 70.8, 78.74, 55.6, et 54.1 (C-2 à C-5, OCH_3), 61.8 [(-), C-6], 20.7, 20.6, et 20.4 (COCH_3).

IR (film, cm^{-1}): 1749, 1715.

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_{11}\text{N}_2$ (M^+1) 543.1615; trouvé 543.1666.

3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside (**73**)



À une solution de **71** (0.5 g, 0.92 mmol) et de 3-benzyloxycarbonylamino-1-propanol¹¹⁵ **72** (290 mg, 1.5 équiv.) dans du CH₂Cl₂ (13 mL) est ajouté HBF₄·OEt₂ (54% dans Et₂O, 140 μ L, 1.1 équiv.) en une fois et le mélange est agité 12 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂ (150 mL), puis lavé successivement à l'eau (75 mL), au HCl 1N (75 mL) et à l'eau (75 mL). La phase organique est séchée (Na₂SO₄) et concentrée. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/ hexanes 1:1) pour donner **73** (375 mg, 65%) sous forme de mousse blanche.

$[\alpha]_D +18.1$ (*c* 1.1, CHCl₃).

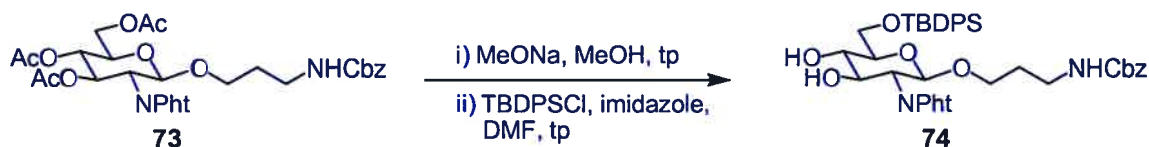
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.82 (2H) et 7.72 (2H) (m, ArCH), 7.27 (m, 5H, PhCH), 5.76 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.6$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz), 5.38 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.5$ Hz), 5.16 (d, 1H, H-4, $J_{4,5} = 9.9$ Hz), 4.99 (m, 3H, CH₂Ph et NHCbz), 4.29 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5} = 4.4$ Hz, $J_{6,6A} = 12.3$ Hz), 4.31 (dd, 1H, H-2), 4.19 (dd, 1H, H-6A, $J_{6A,5} = 1.9$ Hz), 3.85 (m, 2H, H-5, OCH₂R), 3.56 (m, 1H, OCH₂R), 3.10 (m, 2H, NCH₂R), 2.06, 2.02, et 1.86 (s, 9H, COCH₃), 1.68 (m, 2H, -CH₂-).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 170.7, 170.1, 169.4, et 156.2 (CO), 136.5 et 131.2 (PhC), 134.3, 128.4, 127.9, et 123.5 (PhCH), 98.0 (C-1), 71.8, 70.6, 68.8, et 54.4 (C-2 à C-5), 67.2, 66.3, et 61.8 [tous (-), C-6, OCH₂R et CH₂Ph], 37.6 [(-), NHCH₂R], 29.2 [(-), -CH₂-], 20.6, 20.5, et 20.3 (3 COCH₃).

IR (film, cm⁻¹): 1751, 1718, 1684 et 1525.

HR-FABMS calculé pour C₃₁H₃₅O₁₂N₂ (M⁺1) 627.21899; trouvé 627.21838.

3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside (74)



À une solution de **73** (304 mg, 485 μmol) dans du MeOH anhydre (10 mL) est ajouté du méthoxyde de sodium (0.5 M dans MeOH, 100 μL , 0.1 équiv.) et le mélange réactionnel est agité durant 6 h à température ambiante. La solution est ensuite neutralisée avec une résine échangeuse d'ions Amberlite[®] IRC-50S (H^+). La résine est filtrée et lavée au MeOH. La solution résultante est concentrée sous vide, ce qui donne une mousse blanche de 3-benzyloxycarbonylamino-1-propyle 2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside (220 mg, 91%): FABMS (intensité relative) 501.1 (7), $[\text{M}+\text{H}]^+$. HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_{10}\text{N}_2$ (M^+) 501.18732, trouvé 501.1859.

À une solution du produit précédent (219 mg, 438 μmol) et d'imidazole (60 mg, 2 équiv.) dans du DMF anhydre (2.2 mL) est ajouté goutte à goutte du TBDPSCI (180 μL , 1.6 équiv.) et le mélange réactionnel est agité pendant 5 h à la température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'EtOAc (50 mL), lavé avec de l'eau (2x25 mL), puis la phase organique est séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) pour donner **74** (300 mg, 92%) sous forme de mousse blanche.

$[\alpha]_{\text{D}} +20.2$ (c 1.0, CHCl_3).

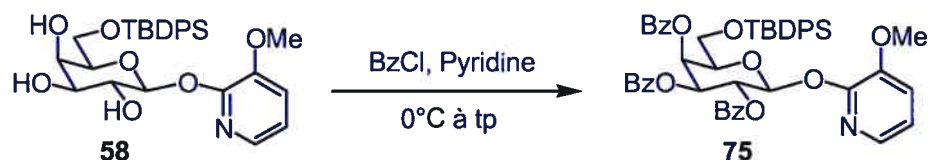
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.80-7.55 (m, 8H), 7.50-7.39 (m, 6H), et 7.30 (m, 5H) (PhCH), 5.20 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.4$ Hz), 5.00-4.92 (m, 3H, 2 CH_2Ph et NHCbz), 4.33 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.8$ Hz, $J_{3,4} = 8.6$ Hz), 4.11 (dd, 1H, H-2B), 3.97 (m, 2H, H-6 et H-6A), 3.81 (m, 1H, OCH_2R), 3.66 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5} = 9.3$ Hz), 3.58 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,6} = J_{5,6A} = 4.8$ Hz), 3.47 (m, 1H, OCH_2R), 3.06 (m, 2H, NCH_2R), 1.62 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 168.3 et 156.2 (CO), 136.5, 132.8, 132.7, et 131.4 (PhC), 135.5, 135.4, 134.0, 129.8, 128.3, 127.8, 127.7, et 123.3 (PhCH), 98.0 (C-1), 74.8, 73.5, 71.6, et 56.2 (C-2 à C-5), 66.9, 66.2, et 64.5 [tous (-), C-6, OCH_2R et CH_2Ph], 38.0 [(-), NHCH_2R], 29.2 [(-), $-\text{CH}_2-$], 26.6 et 19.2 (q) ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

IR (film, cm^{-1}): 1720, 1681 et 1523.

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{O}_9\text{N}_2\text{Si}$ (M^+1) 739.30510; trouvé 739.30853.

3-Méthoxy-2-pyridyle 2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- β -D-galactopyranoside (**75**)



À une solution de 3-méthoxy-2-pyridyle 6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- β -D-galactopyranoside **58** (4 g, 7.61 mmol) dans de la pyridine anhydre (40 mL) est ajouté goutte à goutte à 0°C du BzCl (3.5 mL, ~ 4 équiv.) et la solution est agitée toute la nuit à température ambiante. Le BzCl en excès est neutralisé avec du MeOH et le mélange réactionnel est concentré. Le produit brut est dissous dans du CH_2Cl_2 (100 mL) et rincé successivement à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 1 N (50 mL) et d'eau (25 mL). La phase organique est séchée (Na_2SO_4), concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice (EtOAc /hexanes 1:3) pour donner **75** (5.2 g, 82%) sous forme de mousse blanchâtre.

$[\alpha]_{\text{D}} +131$ (c 1.0, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz); δ ppm: 8.08 (2H), 7.86 (4H), 7.72 (1H), 7.60 (3H), 7.50-7.21 (14H), 7.04 (3H), et 6.90 (1H) (8m, 28H, 3 PyCH et 25 PhCH), 6.53 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.3$ Hz), 6.17 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 3.4$ Hz, $J_{4,5} = 1.0$ Hz), 6.09 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} =$

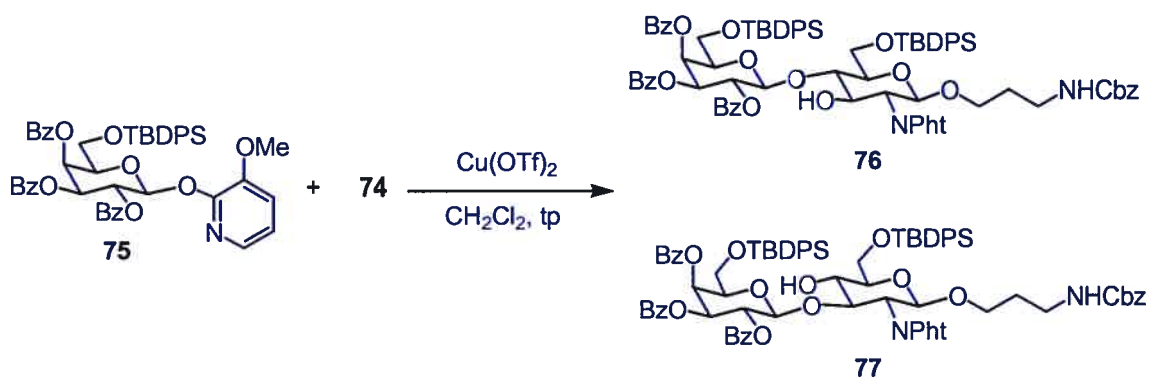
10.4 Hz), 5.79 (dd, 1H, H-3), 4.36 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,6} = J_{5,6A} = 6.5$ Hz), 3.86 (m, 2H, H-6 et H-6A), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 0.98 (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 165.5, 165.4, et 165.0 (CO), 151.8 et 144.1 (2 PyC), 132.5, 132.4, et 128.9 (PhC), 136.7, 119.1, et 118.8 (3 PyCH), 135.5, 135.3, 133.1, 132.9, 132.8, 129.9, 129.7, 129.6, 129.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, et 127.3 (PhCH), 94.6 (C-1), 74.2, 72.2, 69.6, et 67.7 (C-2 à C-5), 61.0 [(-), C-6], 55.7 (OCH₃), 26.5 et 18.8 (q) (SiC(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹): 1720.

HR-FABMS calculé pour C₄₉H₄₈O₁₀NSi (M⁺1) 838.30475; trouvé 838.30676.

3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle *O*-(2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside (76) et 3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle *O*-(2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→3)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranoside (77)



Un ballon de 10 mL contenant un mélange de 74 (191 mg, 259 μmol), de 75 (217 mg, 1.0 équiv.) et un agitateur magnétique est séché sous vide pendant toute la nuit (dans un dessiccateur contenant du P₂O₅). Le mélange est dissous dans du CH₂Cl₂

anhydre (3.7 mL) et du $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (112 mg, 1.2 équiv. séché à 200 °C pendant 2 h sous vide juste avant usage) est ajouté rapidement puis le mélange est agité sous atmosphère d'argon pendant 6 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est neutralisé à l'aide de quelques gouttes de pyridine, dilué avec du CH_2Cl_2 (50 mL) et filtré sur Célite®. Le filtrat est successivement lavé à l'eau (25 mL), au HCl 1N (25 mL) et à l'eau (25 mL), puis la phase organique est séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion EtOAc/ hexanes 1:3 à 1:2) pour donner **76** (240 mg, 64%, mousse blanchâtre) et **77** (39 mg, 10%, sous forme de sirop).

Données pour **76**:

$[\alpha]_D +30.3$ (*c* 1.4, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.98 (m, 2H), 7.82-7.56 (m, 15H), et 7.50-7.05 (m, 27H) [3m, 44H, PhCH et ArCH], 5.98 (dd, 1H, H-4', $J_{4',3'} = 3.3$ Hz, $J_{4',5'} = 0.0$ Hz), 5.74 (dd, 1H, H-2', $J_{2',1'} = 8.0$ Hz, $J_{2',3'} = 10.5$ Hz), 5.58 (dd, 1H, H-3'), 5.14 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.5$ Hz), 5.05 (d, 1H, H-1'), 5.00 (m, 2H, CH_2Ph), 4.80 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, NHCbz), 4.52 (dd, 1H, H-3 $J_{3,2} = 10.6$ Hz, $J_{3,4} = 8.6$ Hz), 4.18 (dd, 1H, H-2), 4.09-4.03 (m, 2H, H-4 et H-5'), 3.88-3.70 (m, 6H, H-6, H-6A, H-6', H-6A', OH, et 1 OCH_2R), 3.46-3.04 (m, 2H, H-5 et 1 OCH_2R), 3.20 (m, 2H, NHCH_2R), 1.64 (2m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.10 et 0.92 (2 s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 168.5, 165.5, 165.2, 165.0, et 156.2 (CO), 136.7, 133.7, 132.8, 132.4, 132.1, 131.7, 129.8, et 128.8 (PhC), 135.9, 135.5, 135.4, 134.0, 133.4, 133.2, 130.0, 129.8, 129.6, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 123.6, et 123.1 (PhCH), 101.0 et 97.9 (C-1 et C-1'), 66.8, 66.3, 61.8, et 61.0 [tous (-), C-6, C-6', OCH_2R et $-\text{CH}_2\text{Ph}$], 79.6, 74.7, 74.2, 71.7, 69.9, 69.5, 67.6, et 56.1 (C-2 à C-5 et C-2' à C-5'), 38.3 [(-), NHCH_2R], 29.4 [(-), $-\text{CH}_2-$], 26.9, 26.6, 19.5 (q), et 18.8 (q) ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

IR (film, cm^{-1}): 3450, 1720, 1683 et 1526.

FABMS (intensité relative) 1473.9 (3.5), $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Calculé pour $C_{84}H_{86}N_2O_{17}Si_2$: C, 69.50; H, 5.97; N, 1.93. Trouvé: C, 70.09; H, 6.66; N, 1.83.

Données pour **77**:

$[\alpha]_D +74.2$ (*c* 1.2, $CHCl_3$).

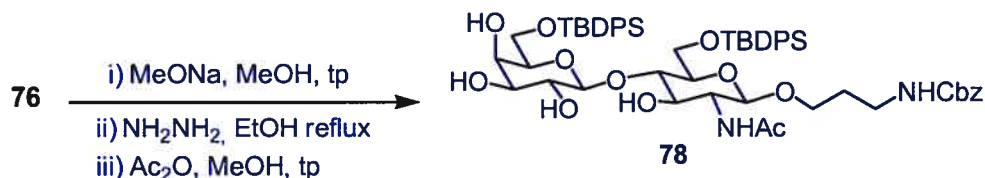
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.98 (m, 2H), 7.70 - 7.68 (m, 4H), 7.64 - 7.57 (m, 6H), 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 24H), 7.20 - 7.10 (m, 4H) et 7.05 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz) [7m, 44H, PhCH et ArCH], 5.82 (dd, 1H, H-4', $J_{4',3'} = 3.4$ Hz, $J_{4',5'} = 0.0$ Hz), 5.62 (dd, 1H, H-2', $J_{2',1'} = 8.0$ Hz, $J_{2',3'} = 10.4$ Hz), 5.45 (dd, 1H, H-3'), 5.00 (s, 2H, CH_2Ph), 4.97 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.6$ Hz), 4.78 (m, 2H, H-1' et $NHCbz$, $J_{1',2'} = 8.0$ Hz), 4.60 (dd, 1H, H-3 $J_{3,2} = 10.9$ Hz, $J_{3,4} = 8.3$ Hz), 4.29 - 4.24 (m, 2H, H-2 et OH), 4.11 (t, 1H, H-5', $J_{5',6'} = J_{5',6A'} = 6.8$ Hz), 4.06 (dd, 1H, H-6, $J_{6,6A} = 11.2$ Hz, $J_{6,5} = 2$ Hz), 3.90-3.77 (m, 3H, H-6A, H-6' et 1 OCH_2R), 3.73-3.69 (m, 2H, H-4 et H-6A'), 3.53 (m, 1H, H-5), 2.98 (m, 2H, $NHCH_2R$), 1.64 (2m, 2H, $-CH_2-$), 1.05 et 0.97 (2 s, 18H, 2 $C(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz); δ ppm: 165.2, 165.1, 164.5 et 156.0 (CO), 136.5, 133.4 (2C), 132.2, 132.0, 130.6 (2C), et 128.4 (PhC), 135.5, 135.4, 135.3, 133.5, 133.3, 133.0, 132.5, 129.7, 129.4, 129.2, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 123.2, et 122.6 (PhCH), 101.3 et 97.9 (C-1 et C-1'), 66.5, 66.1, 63.4, et 61.2 [tous (-), C-6, C-6', OCH_2R et CH_2Ph], 82.3, 74.1, 71.4, 69.9 (2C), 69.7, 67.3, et 54.6 (C-2 à C-5 et C-2' à C-5'), 37.97 [(-), $NHCH_2R$], 29.3 [(-), $-CH_2-$], 26.6, 26.4, 19.1 (q), et 18.7 (q) ($SiC(CH_3)_3$).

FABMS (intensité relative) 1474.5 (3.5), $[M+Na]^+$.

Anal. Calculé pour $C_{84}H_{86}N_2O_{17}Si_2$: C, 69.50; H, 5.97; N, 1.93. Trouvé: C, 70.37; H, 6.78; N, 1.83.

3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle *O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2-acétamido-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside (78**)**



À une solution de **76** (112 mg, 77.1 μ mol) dans MeOH anhydre (3.8 mL) est ajouté du méthoxyde de sodium (0.5 M dans MeOH, \sim 10 équiv.) et le mélange réactionnel est agité toute la nuit à température ambiante. La solution est neutralisée avec de la résine échangeuse d'ions Amberlite[®] IRC-50S (H⁺), puis la résine est filtrée et rincée avec du MeOH. Le filtrat est ensuite concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₃OH/CH₂Cl₂ 1:20). Le produit obtenu est dissous dans EtOH (7.8 mL) et porté à reflux. Au mélange à reflux est ajouté par portion de l'hydrate d'hydrazine (5 μ L à la fois, toutes les 15-20 minutes) jusqu'à complétion de la réaction. La solution est concentrée, le résidu est séché durant toute la nuit et dissous à nouveau dans du MeOH (7.7 mL). De l'Ac₂O (150 μ L, 20 équiv.) est ajouté à la solution et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h. Le mélange est concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) pour donner **78** (50 mg, 61%) sous forme de mousse blanchâtre.

$[\alpha]_D -6.47$ (c 1.0, CH₃OH).

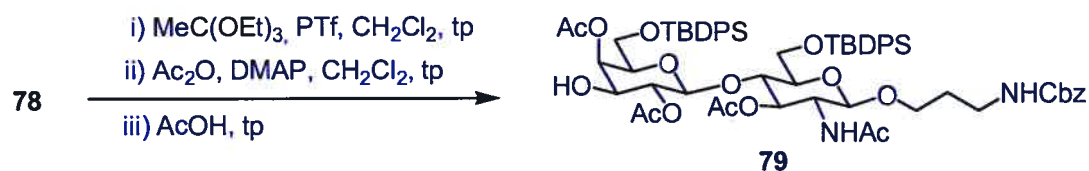
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.80-7.77 (m, 4H), 7.70-7.66 (m, 4H), 7.44-7.25 (m, 17H) (PhCH), 5.05 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz) et (d, 1H, $J = 8.3$ Hz) (H-1 et H-1'), 4.22 (dd, 1H, $J = 11.0; 3.3$ Hz), 3.98 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 3.89-3.83 (m, 5H), 3.77 (dd, 1H, $J = 10.2; 8.6$ Hz), 3.67-3.58 (m, 3H), 3.49-3.43 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 2H, NHCH₂R), 1.95 (s, 3H, COCH₃), 1.75 (m, 2H, -CH₂-), 1.05 et 0.98 (2s, 18H, SiC(CH₃)₃).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz); δ ppm: 173.5 et 158.8 (2 CO), 138.4, 134.9, 134.3 (2 C) et 134.2 (5 CPh), 137.0, 136.8, 136.7, 130.9, 130.8, 129.4, 128.8 et 128.6 (CHPh), 104.8 et 102.5 (C-1 et C-1'), 79.6, 76.8, 76.5, 75.0, 73.9, 72.4, 69.7 et 56.8 (C-2 à C-5 et C-2' à C-5'), 67.6, 67.3, 63.6 et 63.4 [tous (-), C-6, C-6', OCH_2R et CH_2Ph], 38.91 [(-), NHCH_2R], 30.8 [(-), $-\text{CH}_2-$], 23.0 (COCH_3), 27.4, 20.2 (q) et 19.9 (q) ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

FABMS (intensité relative) 1073.5 (16), $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Calculé pour $\text{C}_{57}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{Si}_2$: C, 65.12; H, 7.09; N, 2.66. Trouvé: C, 64.17; H, 6.88; N, 2.52.

3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle *O*-(2,4-di-*O*-acétyl-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-3-*O*-acétyl-2-acétamido-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside (79)



Une solution de **78** (2.9 g, 2.76 mmol), d'orthoacétate de triéthyle (660 μL , 1.3 équiv.) et de triflate de pyridinium (~quelques cristaux) dans CH_2Cl_2 (28 mL) est agitée à température ambiante pendant 1 h. Le mélange est neutralisé avec du DMAP (1.1 g, 3 équiv.) et concentré. Le résidu solide est séché sous vide poussé (20 min à une température du bain de 40 $^\circ\text{C}$) pour donner le dérivé orthoester correspondant qui sera utilisé à l'étape suivante sans autre purification. Le résidu est dissous à nouveau dans du CH_2Cl_2 (14 mL), de l' Ac_2O (790 μL , 3 équiv.) est ajouté et la solution est agitée à température ambiante pendant 1 h. L' Ac_2O en excès est neutralisé par ajout de MeOH (0.5 mL). La solution est concentrée sous vide et le résidu est redissous dans une solution aqueuse de AcOH (90% en AcOH, 20 mL). La solution est agitée pendant 15 min à température ambiante, puis diluée avec du CH_2Cl_2 (150 mL), lavée successivement avec

de l'eau glacée (100 mL), une solution aqueuse froide saturée de NaHCO₃ (100 mL), puis rincée à l'eau froide (100 mL). La phase organique est séchée (Na₂SO₄), filtrée et concentrée. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes 1:4) pour donner **79** (2.8 g, 86%) sous forme de mousse blanchâtre.

$[\alpha]_D -7.8$ (*c* 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ ppm: 7.76-7.24 (m, 25 PhCH), 6.64 (d, 1H, NHAc, *J*=8.6 Hz), 5.44 (dd, 1H, H-4', *J*_{3',4'} = 3.3 Hz, *J*_{4',5'} = 0.0 Hz), 5.15-5.02 (m, 3H), 4.92 (dd, 1H, *J* = 9.5 Hz, *J*=9.5 Hz), 4.86 (dd, 1H, *J* = 9.6 Hz, *J* = 8.4 Hz), 4.71 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 4.18-4.01 (m, 3H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.64-3.49 (m, 3H), et 3.36-3.00 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), et 1.80 (s, 3H) (4 COCH₃), 1.62 (1H) et 1.00 (s, 19H) (2 m, 20H, -CH₂- et 2 SiC(CH₃)₃).

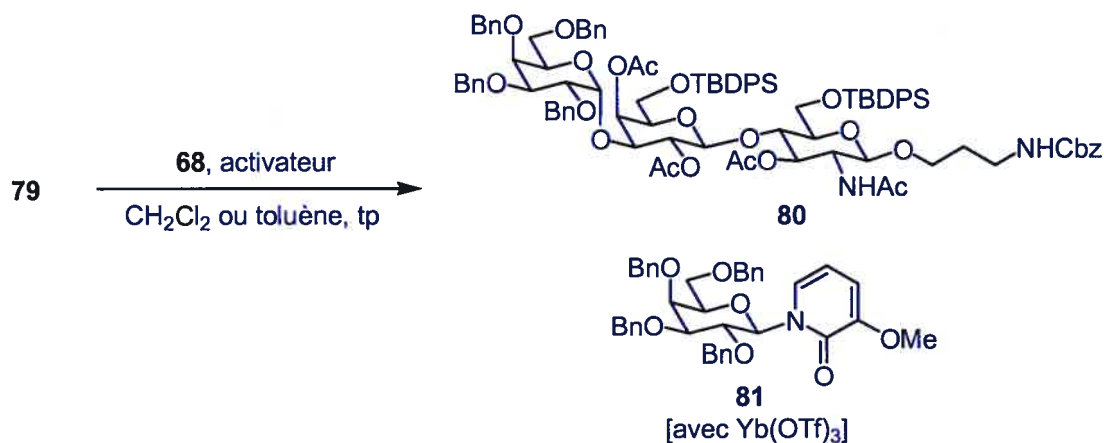
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 171.1, 170.9, 170.7, 170.5, et 156.7 (5 CO), 136.7, 133.5, 132.6 (2C), et 132.2 (5 CPh), 135.9, 135.5, 135.4, 129.9, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, et 127.6 (PhCH), 101.3 et 100.1 (C-1 et C-1'), 75.1, 74.1, 73.3, 73.0, 72.9, 71.7, 69.3, et 53.2 (C-2 à C-5 et C-2' à C-5'), 66.7, 66.0, 61.3, et 60.8 [tous (-), C-6, C-6', OCH₂R et CH₂Ph], 37.4 [(-), NHCH₂R], 29.6 [(-), -CH₂-], 23.0, 20.8, et 20.7 (2C) (4 COCH₃), 26.7, 19.2 (q) et 19.0 (q) (SiC(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹): 3460, 1745, 1635, 1683 et 1524.

FABMS (intensité relative) 1177.81 (65, [M]⁺).

Calculé pour C₆₃H₈₀N₂O₁₆Si₂: C, 64.26; H, 6.85; N, 2.38. Trouvé: C, 64.11; H, 7.05; N, 2.34.

3-Benzyloxycarbonylamino-1-propyle *O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-*O*-(1 \rightarrow 3)-(2,4-di-*O*-acétyl-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- β -D-galactopyranosyl)-*O*-(1 \rightarrow 4)-3-*O*-acétyl-2-acétamido-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside (80**)**



a. Utilisation de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ comme activateur

Un ballon de 100 mL contenant un mélange de **79** (1.5 g, 1.27 mmol), de **68** (990 mg, 1.2 équiv.) et un agitateur magnétique est séché sous vide pendant toute la nuit (dans un dessiccateur contenant du P_2O_5). Le mélange est dissous dans du toluène anhydre (25 mL) et du $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (921 mg, 2.0 équiv., séché sous vide à 200 °C pendant 2h juste avant usage) est ajouté rapidement. Le mélange est ensuite agité pendant 20h à température ambiante sous une atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est neutralisé à l'aide de quelques gouttes de pyridine, dilué avec du CH_2Cl_2 (100 mL) et filtré sur Célite[®]. Le filtrat est successivement lavé à l'eau (50 mL), au HCl 1N (50 mL) et à l'eau (50 mL). La phase organique est séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/ hexanes 1:1) pour donner **80** (1.3 g, 60%) sous forme de mousse blanchâtre.

b. Utilisation de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ comme activateur

Un ballon de 10 mL contenant un mélange de **79** (150 mg, 127 μmol), de **68** (83 mg, 1.0 équiv.) et un agitateur magnétique est séché sous vide toute la nuit (dans un

dessiccateur contenant de la Drierite[®]). Le mélange est dissous dans du CH₂Cl₂ anhydre (1.8 mL) et Yb(OTf)₃ (79 mg, 1.0 équiv. séché sous vide à 200 °C pendant 2h juste avant usage) est ajouté rapidement. Le mélange est ensuite agité pendant 4h à température ambiante sous une atmosphère d'argon. Une seconde portion de **68** (83 mg, 1.0 équiv.) est ajoutée et le tout est agité pendant 4h supplémentaires à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂ (50 mL), lavé successivement à l'eau (20 mL), au HCl 1N (20 mL), puis à l'eau (20 mL). La phase organique est séchée (Na₂SO₄) et concentrée. Après purification (chromatographie sur gel de silice, gradient d'éluion: CH₂Cl₂/MeOH 30:1 à 20:1), nous obtenons: **80** (136 mg, 63%) sous forme de mousse blanchâtre et **81** (31 mg, 48 μmol, 19% de **68**, sous forme de sirop).

Données pour **80**:

$[\alpha]_D +18.2$ (*c* 1.1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ ppm: 7.78- 7.18 (m 45H, PhCH), 6.43 (d, 1H, NHAc, *J*= 7.9), 5.73 (dd, 1H, H-4', *J*_{4',3'} = 3.1 Hz, *J*_{4',5'} = 0.0 Hz), 5.20 (d, 1H, H-1'', *J*_{1'',2''} = 3.1 Hz), 5.17 (d, 1H) et 5.06 (d, 1H) (AB, *J* = 12.0 Hz), 4.97 (d, 1H) et 4.54 (d, 1H) (AB, *J* = 11.3 Hz), 4.88 (d, 1H) et 4.75 (d, 1H) (AB, *J* = 11.8 Hz), 4.78 (d, 1H) et 4.72 (d, 1H) (AB, *J* = 11.9 Hz), 4.51 (d, 1H) et 4.39 (d, 1H) (AB, *J* = 11.8 Hz) (5 CH₂Ph), 5.1 (m, 2H, NHCbz et H-2'), 4.93 (dd, 1H, H-3, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} = 8.7 Hz), 4.63 (d, 1H, H-1', *J*_{1',2'} = 8.0 Hz), 4.15-3.98 (m, 4H), 3.98-3.82 (m, 6H), 3.80 (dd, 1H, *J* = 3.3 Hz, *J* = 6.3 Hz), 3.73 (dd, 1H, *J* = 3.6 Hz), 3.65 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 8.3 Hz), et 3.58-3.45 (m, 4H) (17H, H-1, H-2, H-4 à H-6A, H-3', H-5' à H-6A' et H-2'' à H-6A'', et OCH₂R), 3.32-3.11 (m, 3H, OCH₂R et 2 NHCH₂R), 1.94 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), et 1.78 (s, 3H) (4 COCH₃), 1.62 (m, 2H, -CH₂-), 1.10 et 1.05 (2s, 18H, 2 SiC(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 171.0, 170.8, 169.6, 169.1, et 156.9 (5 CO), 139.0, 138.1, 136.9, 133.7, 133.1, 132.9, 132.7, et 128.5 (PhC), 136.0, 135.9, 135.7, 135.6, 130.0, 128.8, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, et 127.5 (PhCH), 101.7 et 100.4 (C-1 et C-1'), 95.9 (C-1''), 75.0, 73.7, 73.2 (2C), 68.4, 66.9, 66.3, et 61.2 (2C) [tous (-), C-6, C-6', C-6'', OCH₂R et 5 CH₂Ph], 78.7, 76.2, 75.6, 75.5, 74.4, 73.5, 73.2 (2C), 71.6,

70.0, 65.3, et 53.2 (C-2 à C-5, C-2' à C-5', et C-2'' à C-5''), 37.6 [(-), NHCH₂R], 29.8 (-CH₂-), 23.3, 20.9, et 20.7 (2C) (4 COCH₃), 27.1, 26.9, 19.5 (q) et 19.30 (q) (2 SiC(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹): 1747, 1640, 1688 et 1526.

FABMS (intensité relative) 1700.8 (62), [M+H]⁺, 1722.8 (50), [M+Na]⁺.

Calculé pour C₉₇H₁₁₄N₂O₂₁Si₂: C, 68.53; H, 6.76; N, 1.65. Trouvé: C, 68.04; H, 6.91; N, 1.67.

Données pour **81**:

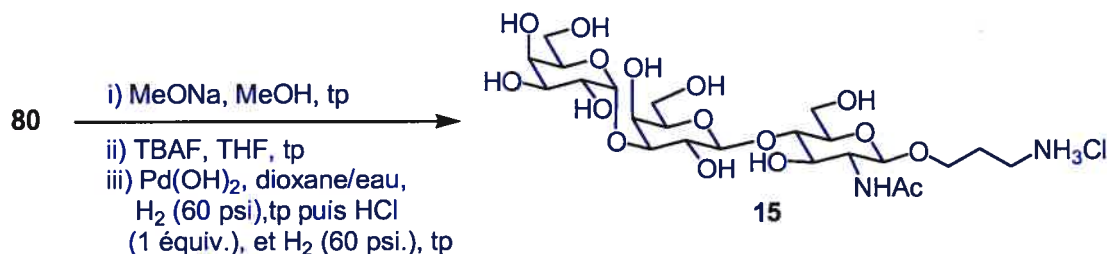
[α]_D +37.6 (c 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ ppm: 7.44-7.08 (m, 20 PhCH), 6.98 (dd, 1H, *J* = 1.5; 7.1 Hz), 6.50 (dd, 1H, *J* = 1.5; 7.4 Hz), 6.01 (dd, 1H, *J* = 7.1, 7.4 Hz) (3 PyCH), 6.27 (d, 1H, H-1, *J*_{1,2} = 9.0 Hz), 5.00 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 4.75 (s, 2H), 4.64 (d, 1H, *J* = 11.4), 4.63 (d, 1H, *J* = 11.4), 4.46 (AB, 2H, *J* = 11.8), et 4.35 (d, 1H, *J* = 11.3) (4 CH₂Ph), 4.06 (m, 2H), et 3.84 (m, 2H) (H-2, H-3, H-4 et H-5), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (dd, 1H, H-6, *J*_{6,5} = 7.8 Hz, *J*_{6,6A} = 9.1 Hz), 3.56 (dd, 1H, H-6A, *J*_{6A,5} = 5.6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 157.9 et 149.6 (PyC), 138.9, 138.2, 137.8, et 137.7 (4 PhC), 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, et 127.4 (PhCH), 123.9 et 111.8 (2 PyCH), 104.9 (C-1), 83.2, 81.3, 78.0, 75.7, et 73.8 (C-2, C-3, C-4, C-5, et PyCH), 74.7, 74.5, 73.5, et 74.8 [(-), 4 CH₂Ph], 68.0 [(-), C-6], 53.3 (OCH₃).

HR-FABMS calculé pour C₄₀H₄₂O₇N (M⁺1) 648.29611; trouvé 648.29760.

3-amino-1-propyle *O*- α -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-*O*- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*-2-acétamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside (forme hydrochlorure) (15)



À une solution de **80** (1 g, 588 μ mol) dans du MeOH anhydre (10 mL) est ajouté du méthoxyde de sodium (0.5 M dans MeOH, 12 mL, \sim 10 $\u00e9$ quiv.) et le m\u00e9lange r\u00e9actionnel est agit\u00e9 pendant 48h \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. La solution est ensuite concentr\u00e9e sous vide. Le r\u00e9sidu est dissous dans du THF (6 mL) et du TBAF (1.4 mL, 2.4 $\u00e9$ quiv., 1 M dans THF) est ajout\u00e9 goutte \u00e0 goutte. La solution est agit\u00e9e pendant 6 h \u00e0 temp\u00e9rature ambiante, concentr\u00e9e et purifi\u00e9e par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) donnant du 3-benzyloxycarbonylamino-1-propyle 2,3,4,6-t\u00e9tra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-*O*- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*-2-ac\u00e9tamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside (439 mg, 68%) sous forme vitreuse: FABMS (intensit\u00e9 relative) 1097.6 (13), [M]⁺, \u00e9galement 1119.5 (69), [M+Na]⁺. Ce produit (400 mg, 365 μ mol) est dissous dans un m\u00e9lange dioxane/eau (1/2, 12 mL) et du Pd(OH)₂-C 20% (catalyseur de Pearlman, \sim 120 mg) est ajout\u00e9. Le m\u00e9lange est agit\u00e9 pendant 2 h sous atmosph\u00e8re d'hydrog\u00e8ne (60 psi) \u00e0 temp\u00e9rature ambiante; l'hydrog\u00e8ne est lib\u00e9r\u00e9, du HCl (1N dans du dioxane, \sim 1 $\u00e9$ quiv.) est ajout\u00e9 puis le m\u00e9lange est agit\u00e9 de nouveau sous atmosph\u00e8re d'hydrog\u00e8ne (60 psi) pendant toute la nuit. La suspension est filtr\u00e9e sur C\u00e9lite[®] et le filtrat est concentr\u00e9 sous vide jusqu'\u00e0 environ 5 mL. Le r\u00e9sidu est ensuite pass\u00e9 sur une colonne charg\u00e9e de r\u00e9sine \u00e9changeuse d'ions (Dowex[®] 1x8-50 sous forme chlorure) pour donner, apr\u00e8s rin\u00e7age de la colonne \u00e0 l'eau et lyophilisation de l'\u00e9lu\u00e2t, le produit **15** (224 mg, 96% pour l'hydrog\u00e9nation, 65% de rendement \u00e0 partir de **80**) sous forme d'une poudre blanche.

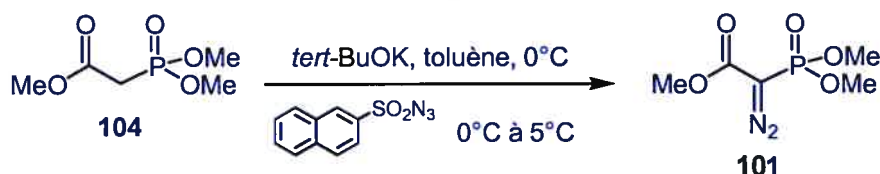
[α]_D +50 (c 1.0, DMSO).

RMN ^1H (D_2O , CH_3OD comme standard interne à $\delta = 3.35$ ppm, 300 MHz); δ ppm: 5.15 (d, 1H, H-1'', $J_{1',2''} = 3.7$ Hz), 4.51 (2 d, 2H, H-1 et H-1', $J_{1,2} = 7.6$ Hz, $J_{1',2'} = 7.6$ Hz), 4.19 – 4.15 (m, 2H) et 4.00 – 3.50 (m, 18H) [H-2 à H-6 et H-6A, H-2' à H-6' et H-6A', H-2'' à H-6'' et H-6A'' et 2 OCH_2R], 3.00 (t, 2H, NCH_2R , $J_{\text{NCH}_2, \text{-CH}_2} = 7$ Hz), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 1.95 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (D_2O , CH_3OD comme standard interne à $\delta = 49.6$ ppm, 100 MHz); δ ppm: 175.6 (CO) 104.0 et 102.4 (C-1 et C-1'), 96.7 (C-1''), 80, 78.5, 76.2, 75.9, 73.4, 72, 70.7, 70.5, 70.3, 69.4 et 66.0 (C-3 à C-5, C-2' à C-5', et C-2'' à C-5''), 69.1, 62.1 (2C), 61.2 [tous (-), C-6, C-6', C-6'', OCH_2R], 56.1 (C-2), 38.9 [(-), NHCH_2R], 27.8 [(-), $-\text{CH}_2-$], 23.2 (COCH_3).

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{O}_{16}\text{N}_2$ (M^+Cl) 603.2612; trouvé 603.2603.

Diazo(diméthoxyphosphoryl)acétate de méthyle (101)



À une suspension de *tert*-BuOK [séché sous vide toute la nuit dans un dessiccateur contenant du P_2O_5] (5.17 g, 46.2 mmol) dans du toluène anhydre (200 mL), est ajoutée goutte à goutte à 0°C une solution de (diméthoxyphosphoryl)acétate de méthyle (7.00 g, 38.5 mmol) dans du toluène anhydre (20 mL) tout en maintenant la température sous 5°C. Le mélange visqueux est agité pendant 1 h et une solution d'azoture de naphthalènesulfonyl¹⁷⁵ (9.05 g, 38.8 mmol) dans du toluène anhydre (20 mL) est ajoutée goutte à goutte à 5°C. Après agitation pendant 2 h à cette température, le mélange est filtré, concentré et le résidu est purifié par chromatographie sur alumine neutre (benzène/ hexanes : 1/1) pour donner 101 (3.9 g, 54%)¹⁷⁵.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 3.84 (d, 3H, CO_2CH_3), 3.81 (d, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$, $^3J_{\text{H-P}} = 3.5$ Hz).

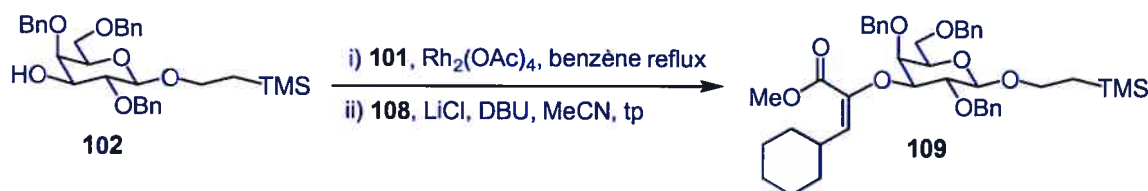
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 163.5 (d, CO, $^2J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz), 128.4 (d, CN_2 , $^1J_{\text{C-P}} = 81$ Hz), 53.7 (d, $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$, $^2J_{\text{C-P}} = 6$ Hz), 52.5 (s, OCH_3).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz); δ ppm: 13.8.

IR (film, cm^{-1}): 2134, 1711, 1288, 1029.

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_5\text{N}_2\text{PNa}$ (M^+Na) 231.01468; trouvé 231.01465.

2-(Triméthylsilyl)éthyle *O*-2,4,6-tri-*O*-benzyl-3-*O*-[(*E*)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthylèn-1-oxy]- β -D-galactopyranoside (109)



Un mélange de 2-(triméthylsilyl)éthyle 2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside¹⁷¹ **102** (4.67 g, 8.48 mmol), de diazo(diméthoxyphosphoryl)acétate de méthyle **101** (3.53 g, 2 équiv.), de dimère d'acétate de rhodium (II) (150 mg, 2 mol%/101) dans du benzène anhydre (280 mL) est refluxé pendant 5 h. Après filtration sur Célite[®] et concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 35/65), pour donner un mélange diastéréomérique 1:1 des phosphonates **107** et **107'** (4.43 g, 71.5%). HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{O}_{11}\text{PSiNa}$ (M^+Na) 753.28360 ; trouvé 753.28296.

À une solution du mélange ci-dessus (2.80 g, 3.82 mmol) dissous dans de l'acétonitrile anhydre (38 mL) sont ajoutés du chlorure de lithium [séchés sous vide dans

un dessiccateur contenant du P_2O_5 avant usage] (195 mg, 1.2 équiv.) et du DBU [distillé sous faible pression sur CaH_2 avant usage] (630 μ L, 1.1 équiv.) et le tout est agité à température ambiante pendant 30 min. Puis le mélange est refroidi à $0^\circ C$ et du carboxaldéhyde de cyclohexane **108** (510 μ L, 1.1 équiv.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange résultant est agité à cette température pendant 15 min (jusqu'à la formation d'un précipité jaune) puis concentré et redissous dans du CH_2Cl_2 (50 mL). La phase organique est successivement lavée avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (40 mL), du HCl 1N (20 mL) puis séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 1:9), pour donner un mélange inséparable E/Z 9:1 d'isomères (2.65 g, 97%).

$[\alpha]_D -13.8$ (c 1.0, $CHCl_3$).

Les données pour l'isomère principal **109** sont:

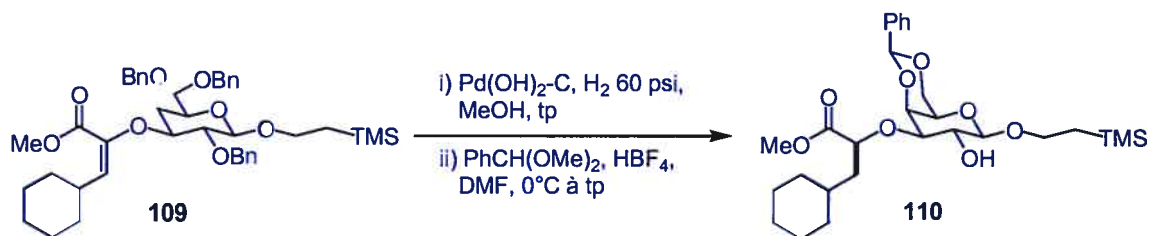
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.41-7.28 (m, 15H, ArH), 5.51 (d, 1H, $H_{\text{vinylique}}$, $J = 9.9$ Hz), 4.98 (d, 1H, $PhCHH-$, $J = 11.7$ Hz), 4.93 (d, 1H, $PhCHH-$, $J = 10.8$ Hz), 4.73 (d, 1H, $PhCHH-$, $J = 10.8$ Hz), 4.64 (d, 1H, $PhCHH-$, $J = 11.7$ Hz), 4.46 et 4.41 (AB, 2H, $PhCH_2-$, $J = 11.7$ Hz), 4.41 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 7.6$ Hz), 4.08-4.00 (m, 2H, H-4 et $-OCHHCH_2TMS$), 3.97 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 9.7$ Hz et $J_{3,4} = 2.9$ Hz), 3.86 (dd, 1H, H-2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.63-3.55 (m, 4H, H-5, H-6, H-6A et $-OCHHCH_2TMS$), 2.84 (m, 1H, $-CH-$), 1.71-1.68 (m, 6H, $-CH_2-$), 1.36-0.98 (2m, 6H, $-CH_2-$ et $-CH_2TMS$), 0.03 (s, 9H, $-Si(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz); δ ppm: 164 (CO), 143.8, 138.9 (2C) et 138.1 (ArC et $C_{\text{vinylique}}$), 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6 et 127.4 (ArCH et $C_{\text{vinyliqueH}}$), 103.5 (C-1), 82.7, 80.0, 73.8, 73.4 (C-2 à C-5), 75.0, 74.6, 73.5 [(-), $PhCH_2-$], 69.0 et 67.6 [(-), C-6 et $-OCH_2CH_2TMS$], 51.7 ($-OCH_3$), 36.0 ($-CH-$), 33.7, 33.5, 26.0, 25.9 (2C) [(-), $-CH_2-$], 18.6 [(-), $-CH_2TMS$], -1.3 [$-Si(CH_3)_3$].

IR (film, cm^{-1}): 2926, 2852, 1724, 1249, 1216, 1102, 1076.

HR-FABMS calculé pour $C_{42}H_{56}O_8SiNa$ (M^+Na) 739.36422; trouvé 739.36364.

2-(Triméthylsilyl)éthyle *O*-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-[(*S*)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]- β -D-galactopyranoside (110)



À une solution de **109** (et de son isomère inséparable) (1.07 g, 1.49 mmol) dans du méthanol (21 mL) est ajouté du Pd(OH)₂-C (type Degussa, 107 mg). Le mélange résultant est hydrogéné à 60 psi à température ambiante pendant 2 h. Après filtration sur Célite® et concentration, le résidu est dissous dans du DMF anhydre (15 mL), refroidi dans un bain de glace puis du diméthyle acétal de benzaldéhyde (268 μ L, 1.2 équiv.) et du HBF₄·OEt₂ (54% dans Et₂O, 246 μ L, 1.2 équiv.) sont successivement ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante durant 10 h sous une atmosphère d'azote, puis de la Et₃N (270 μ L, 1.3 équiv.) est ajoutée et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 2:8), pour donner **110** (640 mg, 80%) sous forme de sirop.

$[\alpha]_D -18.1$ (*c* 0.95, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.51 (d, 2H, ArH, *J* = 7.1 Hz), 7.34-7.30 (m, 3H, ArH), 5.53 (s, 1H, PhCH(O)(O)-), 4.50 (dd, 1H, -OCHCO₂Me, *J* = 9.4 et 3.6 Hz), 4.34 (fd, 1H, H-4, *J*_{4,3} = 3.5 Hz), 4.30 (d, 1H, H-6, *J*_{6,6A} = 12.4 Hz), 4.26 (d, 1H, H-1, *J*_{1,2} = 7.8 Hz), 4.07 (d, 1H, H-6A), 4.05 (m, 1H, -OCHHCH₂TMS), 3.95 (dd, 1H, H-2, *J*_{2,3} = 9.6 Hz), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (m, 1H, -OCHHCH₂TMS), 3.48 (dd, 1H, H-3), 3.39 (brs, 1H, H-5), 2.50 (brs, 1H, -OH), 1.90-1.50 (3m, 9H, -CH₂- et -CH-), 1.30-0.80 (m, 6H, -CH₂- et -CH₂TMS), 0.00 (s, 9H, -Si(CH₃)₃).

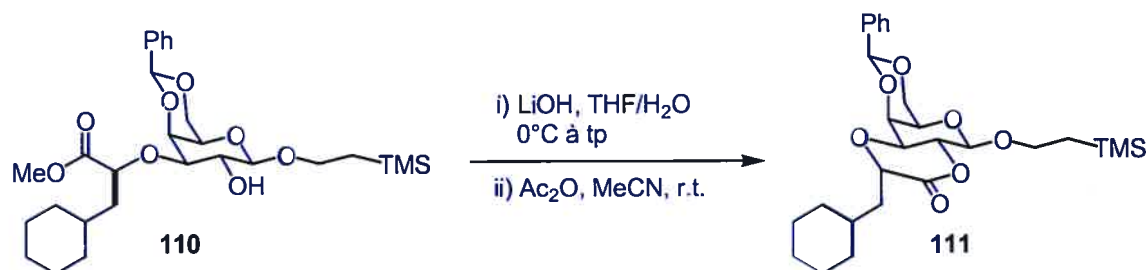
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 174.7 (CO), 138,0 (ArC), 128.9, 128.0 (2C) et 126.6 (2C) (ArCH), 102.7 et 101.0 (PhCH(O)(O)- et C-1), 79.4, 77.0, 74.9, 70.8 et 66.6

(C-2 à C-5 et -OCHCO₂Me), 69.3 et 67.4 [(-), C-6 et -OCH₂CH₂TMS], 51.9 (-OCH₃), 40.8, 33.9, 32.6, 26.6, 26.4 et 26.3 [(-), -CH₂-], 33.9 (-CH-), 18.3 [(-), -CH₂TMS], -1.2 [-Si(CH₃)₃].

IR (film, cm⁻¹): 2923, 1741, 1249, 1113, 1051.

HR-FABMS calculé pour C₂₈H₄₄O₈SiNa (M⁺Na) 559.27032; trouvé 559.27057.

Lactone dérivée du 2-(triméthylsilyl)éthyle *O*-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-[(*S*)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-*D*-galactopyranoside (111)



À une solution refroidie à 0°C de **110** (112 mg, 208.1 μmol) dans du THF (21 mL) est ajouté de l'hydroxyde de lithium (17.5 mg, 2 équiv.) dissous dans l'eau (2 mL). Le mélange est agité pendant toute la nuit à 7°C (chambre froide) et neutralisé avec de l'Amberlite® IR-120 (H⁺). Après filtration et concentration, le résidu est dissous dans un mélange d'anhydride acétique (1.2 mL) et d'acétonitrile (4.6 mL) puis agité à température ambiante pendant 12 h. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 2:8) pour donner **111** (104 mg, 99%) sous forme de sirop.

[α]_D -37 (*c* 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.50 (d, 2H, ArH, *J* = 7.1 Hz), 7.35 (m, 3H, ArH), 5.59 (s, 1H, PhCH(O)(O)-), 4.66 (dd, 1H, H-2, *J*_{2,3} = 10.1 Hz et *J*_{2,1} = 7.7 Hz), 4.58 (m, 1H, -OCHCO₂Me), 4.57 (d, 1H, H-1), 4.37 (fdd, 1H, H-6, *J*_{6,6A} = 12.5 Hz et *J*_{6,5} = 1.3 Hz), 4.33 (fd, 1H, H-4, *J*_{4,3} = 3.1 Hz), 4.11 (fdd, 1H, H-6A, *J*_{6A,5} =

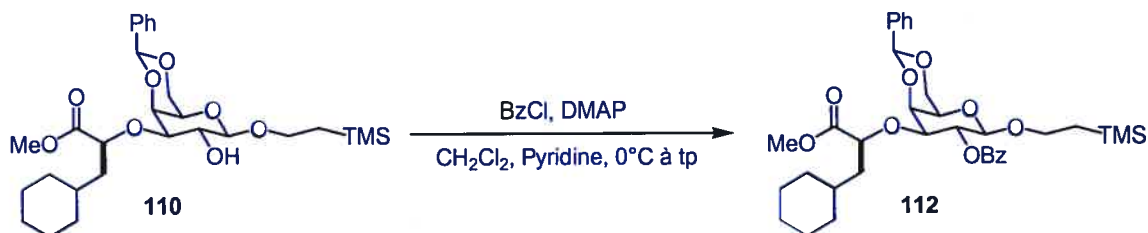
1.3 Hz), 4.10 (m, 1H, -OCHHCH₂TMS), 3.78 (dd, 1H, H-3), 3.63 (m, 1H, -OCHHCH₂TMS), 3.53 (brs, 1H, H-5), 1.88-1.50 (m, 9H, -CH₂- et -CH-), 1.30-0.80 (m, 6H, -CH₂- et -CH₂TMS), 0.03 (s, 9H, -Si(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 170.2 (CO), 137,5 (ArC), 129.3, 128.4 (2C) et 126.5 (2C) (ArCH), 101.2 et 100.0 (PhCH(O)(O)- et C-1), 74.5, 74.1, 72.3, 71.4 et 66.8 (C-2 à C-5 et -OCHCO₂Me), 69.3 et 67.7 [(-), C-6 et -OCH₂CH₂TMS], 38.6, 34.1, 32.1, 26.6, 26.4 et 26.1 [(-), -CH₂-], 33.7 (-CH-), 18.2 [(-), -CH₂TMS], -1.2 [-Si(CH₃)₃].

IR (film, cm⁻¹): 2925, 2853, 1756, 1251, 1049.

HR-FABMS calculé pour C₂₇H₄₀O₇SiNa (M⁺Na) 527.24410; trouvé 527.24440.

2-(Triméthylsilyl)éthyle *O*-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-[(*S*)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-D-galactopyranoside (112)



À une solution refroidie à 0°C de **110** (300 mg, 559 μmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (5.6 mL) et de la pyridine anhydre (1.1 mL) est ajouté du BzCl (325 μL, 5 équiv.) et une quantité catalytique de DMAP. Le mélange est agité à température ambiante pendant toute la nuit. L'excès de BzCl est neutralisé avec du MeOH puis le mélange est concentré. Le produit brut est redissous dans du CH₂Cl₂ (25 mL), la phase organiques est successivement lavée avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (20 mL), de l'eau (20 mL), puis séchée (Na₂SO₄). Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 3:7) pour donner **112** (359 mg,

100%) sous forme de solide blanchâtre. Des cristaux blancs en forme d'aiguille sont obtenus par recristallisation à partir d'un mélange d'AcOEt/hexanes.

pf 160 °C.

$[\alpha]_D^{+10}$ (*c* 0.2, CHCl₃).

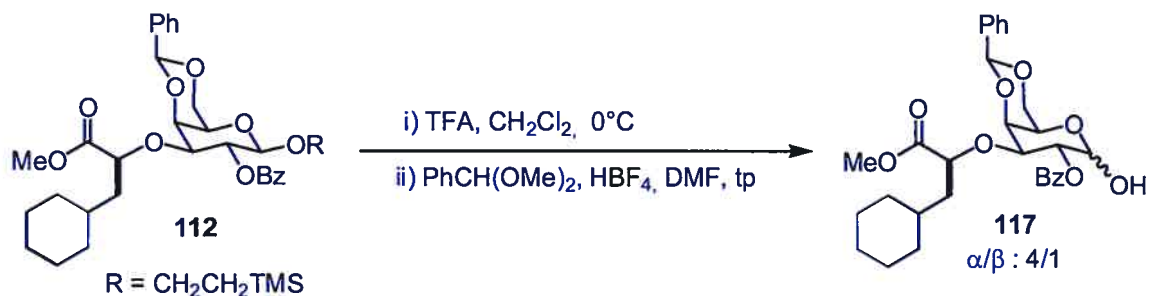
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 8.08 (d, 2H, ArH, *J* = 7.1 Hz), 7.60-7.30 (3m, 8H, ArH), 5.61 (dd, 1H, H-2, *J*_{2,3} = 10.0 Hz et *J*_{2,1} = 8.0 Hz), 5.58 (s, 1H, PhCH(O)(O)-), 4.60 (d, 1H, H-1), 4.46 (fd, 1H, H-4, *J*_{4,3} = 3.5 Hz), 4.35 (fdd, 1H, H-6, *J*_{6,6A} = 12.3 Hz et *J*_{6,5} = 1.5 Hz), 4.13 (m, 1H, -OCHCO₂Me), 4.11 (fdd, 1H, H-6A, *J*_{6A,5} = 1.5 Hz), 4.00 (m, 1H, -OCHHCH₂TMS), 3.76 (dd, 1H, H-3), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (m, 1H, -OCHHCH₂TMS), 3.48 (brs, 1H, H-5), 1.57 (m, 1H, -CHHCHCO₂Me-), 1.50-1.20 (m, 7H, -CH₂- et -CHHCHCO₂Me-), 0.95-0.75 (m, 5H, -CH₂-, -CH- et -CH₂TMS), 0.71-0.55 (m, 2H, -CH₂-), 0.08 (s, 9H, -Si(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 174.3 (CO₂Me), 165.0 (PhCO), 138.0 et 130.4 (ArC), 133.1, 130.0 (2C), 129.0, 128.5 (2C), 128.2 (2C) et 126.7 (2C) (ArCH), 101.2 et 100.9 (PhCH(O)(O)- et C-1), 79.0, 78.3, 75.2, 71.9 et 66.9 (C-2 à C-5 et -OCHCO₂Me), 69.2 et 66.8 [(-), C-6 et -OCH₂CH₂TMS], 52.0 (-OCH₃), 41.0, 33.8, 32.6, 26.4, 25.9 et 25.7 [(-), -CH₂-], 33.3 (-CH-), 18.0 [(-), -CH₂TMS], -1.3 [-Si(CH₃)₃].

IR (film, cm⁻¹): 2924, 1731, 1267, 1096.

HR-FABMS calculé pour C₃₅H₄₈O₉SiNa (M⁺Na) 663.29653; trouvé 663.29590.

2-*O*-Benzoyl-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-[(*S*)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]- α -D-galactopyranose (α -117)



Une solution de **112** (200 mg, 312 μmol) dans du CH_2Cl_2 (1.5 mL) et du TFA (3.0 mL) est agitée à 0 °C pendant 30 minutes, concentrée et codistillée deux fois avec du toluène. Le produit brut est dissous dans du DMF (3.1 mL), puis du diméthyle acétal de benzaldéhyde (56 μL , 1.2 équiv.) et $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (54% dans Et_2O , 47 μL , 1.1 équiv.) sont successivement ajoutés à 0°C. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 6 h, puis Et_3N (50 μL , 1.2 équiv.) est ajoutée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{AcOEt}/\text{hexanes}$ 1:1) pour donner un mélange inséparable d'isomères $\alpha:\beta$ / 4:1 (115 mg, 68%) sous forme de sirop.

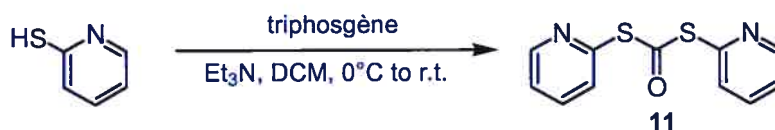
Les données pour l'isomère principal α -117 sont:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 8.08 (d, 2H, ArH, $J = 7.3$ Hz), 7.59-7.55 (m, 3H, ArH), 7.48-7.32 (2m, 5H, ArH), 5.67 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 3.5$ Hz), 5.58 (s, 1H, $\text{PhCH}(\text{O})(\text{O})-$), 5.54 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 10.4$ Hz), 4.53 (fd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 3.2$ Hz), 4.31 (dd, 1H, $-\text{OCHCO}_2\text{Me}$, $J = 9.1$ et 4.0 Hz), 4.23 (d, 1H, H-6, $J_{6,6A} = 12.5$ Hz), 4.12 (dd, 1H, H-3), 4.06 (d, 1H, H-6A), 3.94 (brs, 1H, H-5), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 1.62-1.27 (m, 8H, $-\text{CH}_2-$ et $-\text{CHHCHCO}_2\text{Me}-$), 1.00-0.60 (m, 5H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 174.5 (CO_2Me), 166.0 (PhCO), 137.9, 133.4, 129.9, 129.6 (2C), 129.0, 128.6 (2C), 128.2 (2C) et 126.5 (2C) (ArCH et ArC), 100.9 ($\text{PhCH}(\text{O})(\text{O})-$), 91.2 (C-1), 78.4, 75.7, 74.2, 71.8, 69.4 et 62.9 (C-2 à C-6 et $-\text{OCHCO}_2\text{Me}$), 52.1 ($-\text{OCH}_3$), 41.0, 33.8, 33.7, 32.8, 26.4, 26.1 et 25.8 ($-\text{CH}_2-$ et $-\text{CH}-$).

HR-FABMS calculé pour $C_{30}H_{36}O_9Na$ (M^+Na) 563.22570; trouvé 563.22667.

Di(S-2-pyridyl)thiocarbonate (11)



À une solution de 2-mercaptopyridine (8.9 g, 80 mmol) et de triphosgène (3.95 g, 13.3 mmol) dans du CH_2Cl_2 (400 mL) est ajoutée goutte à goutte à 0°C de la Et_3N (12 mL, 86 mmol). Le mélange est agité à cette température pendant 30 minutes, puis à température ambiante pendant 1 h. Le mélange est concentré, redissous dans de l'acétate d'éthyle (400 mL) puis lavé successivement avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL). La phase organique est ensuite séchée (Na_2SO_4), concentrée et séchée sous vide pendant toute la nuit. Des cristaux jaunes en forme d'aiguilles sont obtenus par recristallisation avec du 2-propanol (8.32 g, 84%)³⁹.

pf 44°C .

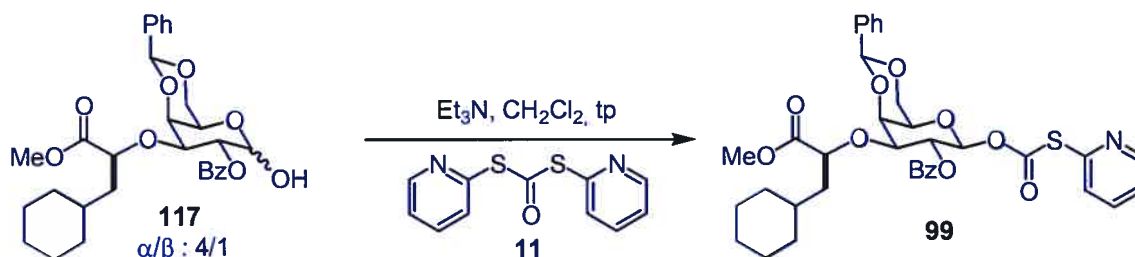
RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz); δ ppm: 8.57 (ddd, 2H, $J = 4.8, 1.9$ et 0.8 Hz), 7.69 (td, 2H, $J = 7.9$ et 1.9 Hz), 7.63 (dt, 2H, $J = 7.9$ et 1.1 Hz), 7.26 (ddd, 2H, $J = 7.3, 4.8$ et 1.3 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz); δ ppm: 185.6 (CO), 150.6 (PyC), 150.5, 137.5, 130.5 et 124.2 (PyCH).

IR (film, cm^{-1}): 3047, 1712, 1656, 1572, 1562, 1449, 1421, 1282, 1152, 1113, 1083, 1045.

HR-FABMS calculé pour $C_{11}H_9ON_2S_2$ (M^+1) 249.01563; trouvé 249.01553.

2-*O*-Benzoyl-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-[(*S*)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-*D* galactopyranosyle 2-thiopyridylcarbonate (99)



Un mélange de α -117 et de son isomère β (99.3 mg, 183.7 μmol), de di(*S*-2-pyridyle) thiocarbonate **11** (137 mg, 3équiv.) et de Et_3N (77 μL , 3 équiv.) dans du CH_2Cl_2 (1.84 mL) est agité à température ambiante pendant 24 h. La concentration et la purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 1:1) donne **99** (100 mg, 80%) sous forme de poudre jaune.

$[\alpha]_{\text{D}} +17.3$ (c 1.1, CHCl_3).

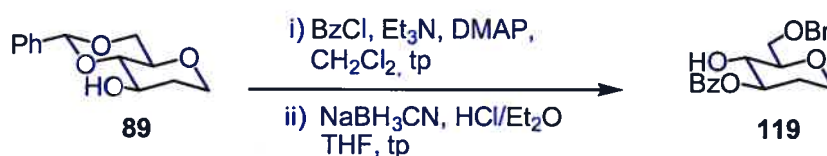
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 8.52 (m, 1H, PyH), 8.07 (d, 2H, ArH, $J = 7.1$ Hz), 7.70-7.30 (4m, 10H, ArH), 7.25 (m, 1H, PyH), 5.87 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.3$ Hz), 5.80 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 9.8$ Hz), 5.61 (s, 1H, PhCH(O)(O)-), 4.56 (fd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 3.2$ Hz), 4.37 (dfd, 1H, H-6, $J_{6,6A} = 12.5$ Hz et $J_{6,5} = 1.3$ Hz), 4.15 (m, 1H, $-\text{OCHCO}_2\text{Me}$), 4.12 (dfd, 1H, H-6A, $J_{6A,5} = 1.3$ Hz), 3.81 (dd, 1H, H-3), 3.65 (brs, 1H, H-5), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 1.59 (m, 1H, $-\text{CHHCHCO}_2\text{Me-}$), 1.50-1.20 (m, 7H, $-\text{CH}_2-$ et $-\text{CHHCHCO}_2\text{Me-}$), 1.00-0.58 (2m, 5H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH-}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 174.0 (CO_2Me), 168.6 ($-\text{OC(O)S-}$), 164.7 (PhCO), 151.2 (PyC), 150.6 (PyCH), 137.9, 137.7, 133.8, 130.3, 130.0, 129.7, 129.3, 128.9, 128.5, 126.8 et 124.0 (PhCH PyCH et PhC), 101.4 et 95.2 (PhCH(O)(O)- et C-1), 79.0, 78.9, 74.9, 70.5 et 68.2 (C-2 à C-5 et $-\text{OCHCO}_2\text{Me}$), 68.9 [(-), C-6], 52.3 ($-\text{OCH}_3$), 41.1, 34.0, 32.9, 26.6, 26.2 et 25.9 [(-), $-\text{CH}_2-$], 33.6 ($-\text{CH-}$).

IR (film, cm^{-1}): 2924, 1736, 1264, 1112, 1062.

HR-FABMS calculé pour $C_{35}H_{39}O_8NSNa$ ($M^+CO_2^-Na$) 656.22940; trouvé 656.22971.

3-*O*-Benzoyl-6-*O*-benzyl-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (119)



À une solution de 4,6-*O*-benzylidène-1,2-dideoxy-D-glucopyranoside¹⁹² **89** (1.0 g, 4.24 mmol) dans du CH₂Cl₂ (47 mL) sont successivement ajoutés à 0°C, de la Et₃N (1.8 mL, 3 équiv.), une quantité catalytique de DMAP et du BzCl (1.0 mL, 2 équiv.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h, puis versé dans une ampoule à décantation et lavé avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL). La phase organique est ensuite séchée (Na₂SO₄) et filtrée. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 1:9) pour donner le 3-*O*-Benzoyle-4,6-*O*-benzylidène-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (1.40 g, 97%) sous forme de sirop.

$[\alpha]_D -135.8$ (*c* 0.5, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 8.08 (d, 2H, ArH, $J = 7.0$ Hz), 7.57-7.33 (3m, 8H, ArH), 5.63 (s, 1H, PhCH(O)(O)-), 5.36 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2ax} = 10.9$ Hz, $J_{3,4} = 9.5$ Hz et $J_{3,2eq} = 5.3$ Hz), 4.36 (dd, 1H, H-6, $J_{6,6A} = 10.4$ Hz et $J_{6,5} = 4.9$ Hz), 4.06 (jdf, 1H, H-1eq, $J_{1eq,1ax} = 12.0$ Hz, $J_{1eq,2ax} = 5.2$ Hz et $J_{1eq,2eq} = 1.5$ Hz), 3.86 (t, 1H, H-4), 3.81 (t, 1H, H-6A), 3.71 (td, 1H, H-1ax, $J_{1ax,2ax} = 12.0$ Hz, et $J_{1ax,2eq} = 1.5$ Hz), 3.54 (td, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6A} = 10.0$ Hz), 2.35 (ddt, 1H, H-2eq, $J_{2eq,2ax} = 13.0$ Hz), 1.95 (tdd, 1H, H-2ax).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 165.8 (CO), 137.1 et 130.0 (ArC), 132.9, 129.6 (2C), 128.8, 128.2 (2C), 128.0 (2C) et 126.0 (2C) (ArCH), 101.4 (PhCH(O)(O)-), 80.4, 71.8 et 71.5 (C-3 à C-5), 68.8 et 65.9 [(-), C-6 et C-1], 31.5 [(-), C-2].

IR (film, cm^{-1}): 2866, 1719, 1452, 1315, 1270, 1133, 1103, 1014.

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ (M^+Na) 363.12084; trouvé 363.12088.

Du HCl (dans Et_2O) est ajouté à température ambiante à une solution de 3-*O*-Benzoyle-4,6-*O*-benzylidène-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (1.31 g, 3.84 mmol) et de cyanoborohydrure de sodium (970 mg, 4 équiv.) dans du THF (87 mL) contenant du tamis moléculaire de 4Å jusqu'à cessation de l'évolution du gaz. Le mélange est alors filtré sur Célite®. Le filtrat est dilué avec du CH_2Cl_2 (200 mL) et lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase organique est séchée (Na_2SO_4), concentrée et le sirop résultant est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 3:7) pour donner **119** (1.21 g, 92%) sous forme de sirop.

$[\alpha]_{\text{D}} -28.4$ (c 1.0, CHCl_3).

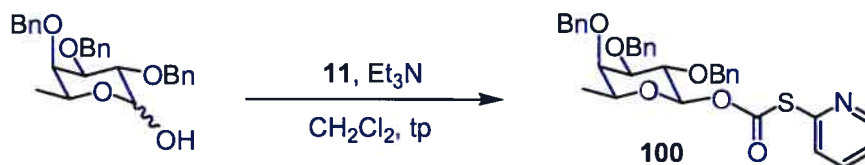
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 8.06 (d, 2H, ArH, $J = 7.0$ Hz), 7.57-7.29 (3m, 8H, ArH), 5.08 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2ax} = 11.4$ Hz, $J_{3,4} = 9.0$ Hz et $J_{3,2eq} = 5.2$ Hz), 4.61 (AB, 2H, PhCH_2 -, $J = 12.0$ Hz), 4.05 (ddfd, 1H, H-1eq, $J_{1eq,1ax} = 12.0$ Hz, $J_{1eq,2ax} = 4.0$ Hz et $J_{1eq,2eq} = 1.5$ Hz), 3.78-3.73 (m, 3H, H-4, H-6 et H-6A), 3.55 (td, 1H, H-1ax, $J_{1ax,2ax} = 12.0$ Hz, et $J_{1ax,2eq} = 2.0$ Hz), 3.45 (dt, 1H, H-5, $J_{5,4} = 9.4$ Hz et $J_{5,6} = J_{5,6A} = 4.0$ Hz), 2.14 (ddt, 1H, H-2eq, $J_{2eq,2ax} = 12.0$ Hz), 1.86 (tdd, 1H, H-2ax).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 166.7 (CO), 137.7 et 129.7 (ArC), 133.1, 129.6 (2C), 128.2 (3C), 127.7 (2C) et 127.6 (2C) (ArCH), 79.0, 76.0 et 70.9 (C-3 à C-5), 73.6, 70.1 et 65.3 [(-), PhCH_2 -, C-6 et C-1], 30.8 [(-), C-2].

IR (film, cm^{-1}): 3471, 2862, 1718, 1452, 1317, 1273, 1122, 1092, 1071, 1027.

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ (M^+Na) 365.13649; trouvé 365.13638.

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-β-L-fucopyranosyle 2-thiopyridylcarbonate (100)



Un mélange de 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-fucopyranose¹⁹⁴ (714 mg, 1.65 mmol), de di(S-2-pyridyle) thiocarbonate **11** (1.22 g, 3 équiv.) et de Et₃N (690 μL, 3 équiv.) dans du CH₂Cl₂ (16.5 mL) est agité à température ambiante pendant 24 h. La concentration et la purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 3:7) donne **100** (840 mg, 89%) sous forme de poudre jaune (solide amorphe).

$[\alpha]_D -9.3$ (c 1.0, CHCl₃).

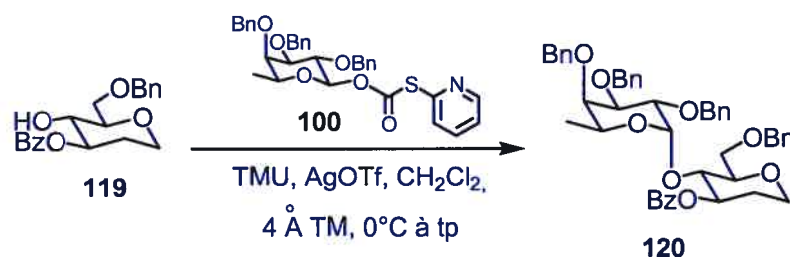
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 8.60 (d, 1H, PyH, $J = 5.0$ Hz), 7.72 (m, 2H, ArH), 7.41-7.25 (m, 16H, ArH), 5.66 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 8.0$ Hz), 5.00 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.6$ Hz), 4.80 (s, 2H, PhCH₂-), 4.78 (AB, 2H, PhCH₂-, $J = 11.9$ Hz), 4.72 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.6$ Hz), 4.00 (t, 1H, H-2, $J_{2,3} = 8.0$ Hz), 3.68-3.58 (m, 3H, H-3, H-4 et H-5), 1.22 (d, 3H, -CH₃, $J_{Me,5} = 6.4$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 167.7 (CO), 151.4 (PyC), 149.9, 137.1, 129.1, 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 127.4 et 123.4 (PhCH et PyCH), 138.1, 138.0, 137.9 (PhC), 96.9 (C-1), 82.3, 77.5, 75.7 et 71.6 (C-2 à C-5), 75.2, 74.6 et 73.0 [(-), PhCH₂-], 16.5 (-CH₃).

IR (film, cm⁻¹): 2874, 1736, 1573, 1497, 1454, 1422, 1102, 1062, 1021.

HR-FABM δ calculé pour C₃₂H₃₃O₄NSNa (M⁺CO₂⁻Na) 550.20280; trouvé 550.20292.

(2,3,4-Tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-*O*-(1 \rightarrow 4)-3-*O*-benzoyl-6-*O*-benzyl-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (120**)**



Un mélange de **119** (343 mg, 1.00 mmol), de **100** (800 mg, 1.4 équiv.), de 1,1,3,3-tetraméthyle urée (170 μ L, 1.4 équiv.) et de tamis moléculaire activé de 4 Å dans du CH_2Cl_2 (40 mL) est agité pendant toute la nuit à température ambiante, puis refroidi à 0°C. Du triflate d'argent (2.3 g, 9 équiv.) est alors ajouté et le mélange réactionnel est agité pendant 24 h à température ambiante dans l'obscurité. La suspension est ensuite traitée avec quelques gouttes de pyridine, filtrée sur Célite[®] et concentrée. La purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 2:8) donne **120** (758 mg, > 98%) sous forme de sirop.

$[\alpha]_{\text{D}} -48.6$ (c 1.0, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 8.08 (d, 2H, ArH, $J = 7.0$ Hz), 7.65-7.20 (3m, 23H, ArH), 5.30 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2ax} = 11.0$ Hz, $J_{3,4} = 9.0$ Hz et $J_{3,2eq} = 5.5$ Hz), 5.07 (d, 1H, H-1', $J_{1',2'} = 3.5$ Hz), 4.92 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.5$ Hz), 4.84 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.6$ Hz), 4.74 (AB, 2H, PhCH₂-, $J = 11.7$ Hz), 4.62 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.6$ Hz), 4.58 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.5$ Hz), 4.46 (s, 2H, PhCH₂-), 4.06 (dd, 1H, H-1eq, $J_{1eq,1ax} = 11.6$ Hz, $J_{1eq,2ax} = 4.0$ Hz et $J_{1eq,2eq} = 0$ Hz), 4.00 (dd, 1H, H-2', $J_{2',3'} = 10.3$ Hz), 3.95-3.84 (m, 5H, H-4, H-6, H-6A, H-3' et H-5'), 3.60-3.51 (m, 3H, H-1ax, H-5 et H-4'), 2.20 (brdd, 1H, H-2eq, $J_{2eq,2ax} = 11.0$ Hz), 1.86 (brq, 1H, H-2ax, $J_{2ax,1ax} = 11$ Hz), 0.78 (d, 3H, -CH₃, $J_{Me,5'} = 6.4$ Hz).

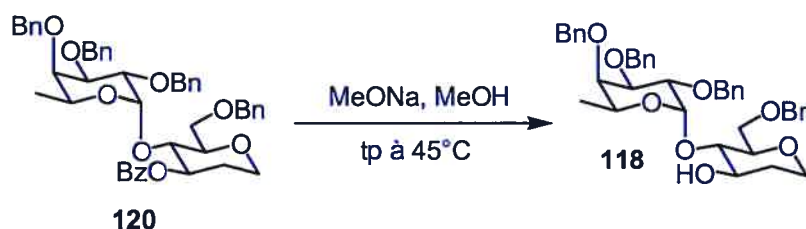
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 166.2 (CO), 138.9, 138.7 (2C), 138.4 et 130.5 (ArC), 133.1, 129.9, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6 et 127.5 (ArCH),

99.4 (C-1'), 79.9, 79.5, 77.8, 76.6, 76.5, 74.6 et 67.2 (C-3 à C-5 et C-2' à C-5'), 75.0, 74.2, 73.5, 72.9, 69.6, et 65.4 [(-), PhCH₂-, C-6 et C-1], 31.6 [(-), C-2], 16.4 (-CH₃).

IR (film, cm⁻¹): 3031, 2864, 1717, 1454, 1273, 1099, 1069, 1047, 1028.

HR-FABMS calculé pour C₄₇H₅₀O₉Na (M⁺Na) 781.33525; trouvé 781.33512.

(2,3,4-Tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-*O*-(1→4)-6-*O*-benzyl-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (118)



À une solution de **120** (758 mg, 1.00 mmol) dans du méthanol anhydre (5 mL), sont ajoutés 2 mL (1.0 équiv.) d'une solution de méthoxyde de sodium fraîchement préparée (0.5M dans MeOH). La solution est agitée à 45°C pendant 2 h et neutralisée avec de l'Amberlite[®] IR-120 (H⁺). Après filtration et concentration, le sirop résultant est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 3:7) pour donner **118** (514 mg, 85%) sous forme d'une poudre blanche amorphe.

$[\alpha]_D -24.2$ (*c* 1.1, CHCl₃).

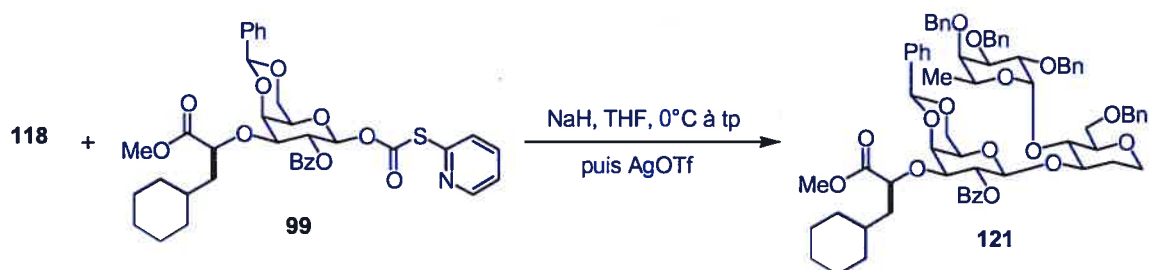
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.45-7.20 (m, 20H, ArH), 5.04 (d, 1H, PhCHH-, *J* = 11.4 Hz), 5.00 (d, 1H, H-1', *J*_{1',2'} = 3.8 Hz), 4.88 (d, 1H, PhCHH-, *J* = 11.9 Hz), 4.81 (d, 1H, PhCHH-, *J* = 11.9 Hz), 4.78 (d, 1H, PhCHH-, *J* = 12.1 Hz), ^Δ 70 (d, 1H, PhCHH-, *J* = 11.4 Hz), 4.68 (d, 1H, PhCHH-, *J* = 11.7 Hz), 4.62 (brs, 1H, -OH), 4.42 (AB, 2H, PhCH₂-, *J* = 12.3 Hz), 4.15-4.07 (m, 2H, H-2' et H-5'), 4.04 (dd, 1H, H-1eq, *J*_{1eq,1ax} = 11.5 Hz, *J*_{1eq,2ax} = 4.0 Hz), 3.99 (dd, 1H, H-6, *J*_{6,6A} = 10.5 Hz et *J*_{6,5} = 1.6 Hz), 3.93 (dd, 1H, H-3', *J*_{3',2'} = 10.2 Hz et *J*_{3',4'} = 2.6 Hz), 3.74 (fd, 1H,

H-4'), 3.73 (dd, 1H, H-6A, $J_{6A,5} = 6.3$ Hz), 3.63 (m, 1H, H-3), 3.50-3.40 (m, 2H, H-1ax et H-5), 3.28 (t, 1H, H-4, $J_{4,3} = J_{4,5} = 8.6$ Hz), 2.03 (brdd, 1H, H-2eq, $J_{2eq,2ax} = 11.0$ Hz et $J_{2eq,3} = 4.0$ Hz), 1.73 (brq, 1H, H-2ax, $J_{2ax,1ax} = J_{2ax,3} = 11$ Hz et $J_{2ax,1eq} = 4$ Hz), 1.22 (d, 3H, -CH₃, $J_{Me,5} = 6.4$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 138.7, 138.6, 138.4 (2C) (ArC), 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5 et 127.4 (ArCH), 99.7 (C-1'), 84.0, 79.0, 78.3, 77.4, 76.0, 71.9 et 68.0 (C-3 à C-5 et C-2' à C-5'), 75.0, 73.8, 73.3, 73.2, 70.1, et 65.7 [(-), PhCH₂-, C-6 et C-1], 32.8 [(-), C-2], 16.8 (-CH₃).

HR-FABMS calculé pour C₄₀H₄₆O₈Na (M⁺Na) 677.30904; trouvé 677.30865.

(2-*O*-Benzoyl-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-[(*S*)-1-(méthoxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-D-galactopyranosyl)-*O*-(1→3)-[(2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-*O*-(1→4)]-6-*O*-benzyl-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (121)



À une solution de **118** (96 mg, 146.8 μmol) dans du THF anhydre (14.7 mL) est ajouté à 0°C de l'hydrure de sodium (9 mg, 1.5 équiv., préalablement lavé à l'hexane) et le mélange est agité à 0 °C pendant 30 min. Du triflate d'argent (42 mg, 1.1 équiv.) est alors ajouté et le mélange est agité dans l'obscurité pendant 15 min supplémentaires. Puis **99** (66 mg, 0.7 équiv.) et du tamis moléculaires activé de 4 Å sont ajoutés à 0°C au mélange précédent qui est laissé remonter à température ambiante dans l'obscurité pendant toute la nuit. Le mélange est alors filtré sur Célite[®], concentré puis dissous de nouveau dans du CH₂Cl₂ (20 mL). La phase organique est lavée successivement avec une

solution aqueuse saturée de NH_4Cl (10 mL) et de la saumure (10 mL) puis séchée (Na_2SO_4) et concentrée. L'huile brute obtenue est finalement purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexanes 6:4) pour donner **121** (55.3 mg, 48%) sous forme de sirop.

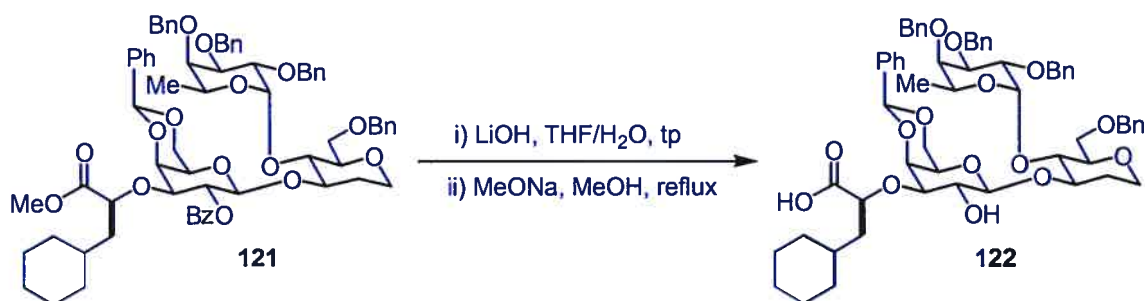
$[\alpha]_{\text{D}} -31.0$ (c 0.6, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 8.07 (dfd, 2H, ArH, $J = 8.3$ et 1.2 Hz), 7.68 (d, 2H, ArH, $J = 7.0$ Hz), 7.58 (t, 1H, ArH, $J = 7.0$ Hz), 7.46 (t, 2H, ArH, $J = 7.0$ Hz), 7.40-7.10 (m, 23H, ArH), 5.67 (s, 1H, PhCH(O)(O)-), 5.62 (t, 1H, H-2', $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 8.8$ Hz), 4.91 (q, 1H, H-5'', $J_{5'',\text{Me}} = 6.4$ Hz), 4.85 (d, 1H, H-1'', $J_{1'',2''} = 3.3$ Hz), 4.75 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.7$ Hz), 4.66 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.5$ Hz), 4.65 (d, 1H, H-1', $J_{1',2'} = 7.0$ Hz), 4.57 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.5$ Hz), 4.55 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.7$ Hz), 4.49 (fd, 1H, H-4', $J_{4',3'} = 2.9$ Hz), 4.34 (s, 2H, PhCH₂-), 4.33 (d, 1H, H-6', $J_{6',6A'} = 12.6$ Hz), 4.22 (d, 1H, PhCHH-, $J = 11.3$ Hz), 4.18-4.13 (m, 2H, -OCHCO₂Me et H-6A'), 3.97-3.88 (m, 2H, H-2'' et H-3''), 3.86-3.56 (m, 10H, H-1eq, H-3, H-4, H-3', H-6, H-6A, PhCHH- et -OCH₃), 3.46 (s, 1H, H-5'), 3.31-3.24 (m, 3H, H-1ax, H-5 et H-4''), 1.83 (brdd, 1H, H-2eq, $J_{2eq,2ax} = 12.0$ Hz et $J_{2eq,3} = 5.0$ Hz), 1.67 (m, 1H, -CHHCHCO₂Me-), 1.52-1.27 (m, 8H, H-2ax, -CH₂- et -CHHCHCO₂Me-), 1.26 (d, 3H, -CH₃), 0.96-0.71 (m, 5H, -CH₂- et -CH-).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 174.3 (CO₂Me), 164.8 (PhCO), 140, 139.6, 138.9, 138.3 et 130.1 (ArC), 133.3, 129.9, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 127.0 et 126.2 (ArCH et ArC), 99.8, 99.3 et 97.6 (PhCH(O)(O)-, C-1' et C-1''), 80.4, 80.1, 78.9 (2C), 78.5, 78.3, 75.6, 75.1, 72.5, 71.6, 66.7 et 65.8 (C-3 à C-5, C-2' à C-5', C-2'' à C-5'' et -OCHCO₂Me), 75.0, 74.7, 73.4, 71.3, 69.4, 68.4 et 66.6 [(-), PhCH₂-, C-1, C-6 et C-6'], 52.1 (-OCH₃), 41.0, 33.9, 32.6, 31.4, 26.4, 26.0 et 25.7 [(-), -CH₂- et C-2], 33.4 (-CH-), 16.3 (-CH₃).

HR-FABMS calculé pour C₇₀H₈₀O₁₆Na (M⁺Na) 1199.53440; trouvé 1199.53391.

(4,6-*O*-Benzylidène-3-*O*-[(*S*)-1-(oxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-*D*-galactopyranosyl)-*O*-(1→3)-[(2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-*L*-fucopyranosyl)-*O*-(1→4)]-6-*O*-benzyl-1,2-dideoxy-*D*-glucopyranose (**122**)



À une solution de **121** (94 mg, 80.06 μmol) dans du THF (8 mL) est ajouté à 0°C de l'hydroxyde de lithium (3.7 mg, 1.1 équiv.) dissous dans de l'eau (470 μL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 48 h et neutralisé avec de l'Amberlite® IR-120 (H⁺). Après filtration et concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 14:1) pour donner le (2-*O*-Benzoyl-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-[(*S*)-1-(oxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-*D*-galactopyranosyl)-*O*-(1→3)-[(2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-*L*-fucopyranosyl)-*O*-(1→4)]-6-*O*-benzyl-1,2-dideoxy-*D*-glucopyranose (93 mg, > 98%) sous forme de gomme.

$[\alpha]_D -86.0$ (*c* 0.2, CHCl₃).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz); δ ppm: 8.16 (d, 2H, ArH, *J* = 8.0 Hz), 7.74 (d, 2H, ArH, *J* = 7.7 Hz), 7.65 (t, 1H, ArH, *J* = 7.0 Hz), 7.53 (t, 2H, ArH, *J* = 7.0 Hz), 7.40-7.19 (m, 23H, ArH), 5.75 (s, 1H, PhCH(O)(O)-), 5.61 (t, 1H, H-2', *J*_{2',1'} = *J*_{2',3'} = 9.0 Hz), 5.06 (q, 1H, H-5'', *J*_{5'',Me} = 6.4 Hz), 4.83 (d, 1H, H-1'', *J*_{1'',2''} = 3.8 Hz), 4.79 (d, 1H, H-1', *J*_{1',2'} = 8.0 Hz), 4.72 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.67 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 4.61 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 4.59 (brs, 1H, H-4'), 4.42 (t, 2H, *J* = 11.4 Hz), 4.27-4.18 (m, 5H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.66-3.49 (m, 5H), 3.40 (brs, 1H), 3.20 (brd, 1H, *J* = 9 Hz), 2.00 (brdd, 1H, H-2eq, *J*_{2eq,2ax} = 12.0 Hz et *J*_{2eq,3} = 4.0 Hz), 1.70-0.80 (2m, 14H, H-2ax, -CH₂- et -CH-), 1.26 (d, 3H, -CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 178.9 (CO_2H), 166.7 (PhCO), 139.9, 139.6, 139.0, 138.3 (2C) et 129.9 (ArC), 134.0, 130.3, 129.2, 128.9, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, et 126.3 (ArCH), 100.1, 99.3 et 97.7 (PhCH(O)(O)- , C-1' et C-1''), 80.9, 80.7, 80.4, 79.0 (2C), 75.9, 75.8, 74.1, 72.7, 71.1, 66.8 et 66.7 (C-3 à C-5, C-2' à C-5', C-2'' à C-5'' et $-\text{OCHCO}_2\text{H}$), 75.4, 74.9, 73.6, 71.7, 69.5, 68.6 et 66.0 [(-), PhCH_2- , C-1, C-6 et C-6'], 41.7, 33.5, 31.8, 30.1, 26.7, 26.2 et 26.1 [(-), $-\text{CH}_2-$ et C-2], 34.0 ($-\text{CH}_2-$), 16.7 ($-\text{CH}_3$).

IR (film, cm^{-1}): 2924, 1732, 1603, 1452, 1365, 1268, 1097, 1057.

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{69}\text{H}_{78}\text{O}_{16}\text{Na}$ (M^+Na) 1185.51880; trouvé 1185.52240.

À une solution du composé précédent (44 mg, 37.93 μmol) dans du méthanol (5.4 mL), est ajouté 1.52 mL (20 équiv.) d'une solution fraîchement préparée de méthoxyde de sodium (0.5M dans MeOH). La solution est refluxée pendant 2 h et neutralisée à l'Amberlite[®] IR-120 (H^+). Après filtration et concentration, le sirop résultant est purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 12:1) pour donner **122** (36 mg, 90%) sous forme de gomme.

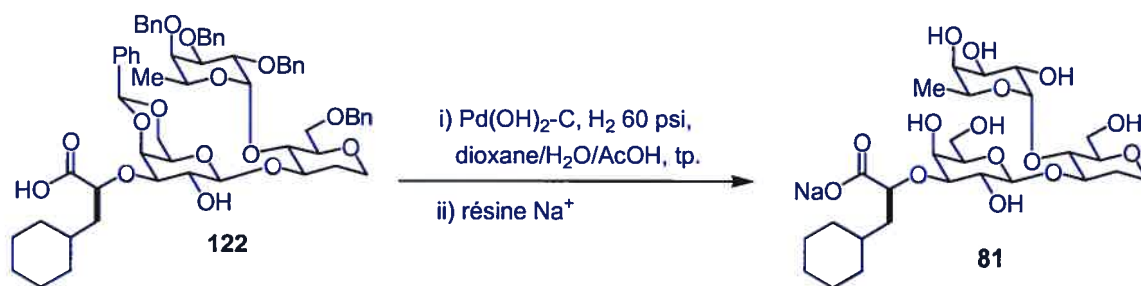
$[\alpha]_{\text{D}} -107.2$ (c 0.18, CH_3OH).

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 7.66 (d, 2H, ArH, $J = 7.4$ Hz), 7.40-7.10 (m, 23H, ArH), 5.68 (s, 1H, PhCH(O)(O)-), 5.01 (q, 1H, H-5'', $J_{5'',\text{Me}} = 6.4$ Hz), 4.39 (d, 1H, H-1'', $J_{1'',2''} = 3.8$ Hz), 4.72-4.67 (m, 3H, $-\text{OCHCO}_2\text{Me}$ et 2 PhCHH-), 4.58 (d, 1H, PhCHH- , $J = 11.9$ Hz), 4.47 (d, 1H, PhCHH- , $J = 11.8$ Hz), 4.45 (d, 1H, PhCHH- , $J = 11.4$ Hz), 4.42 (d, 1H, H-4', $J_{4',3'} = 3.3$ Hz), 4.36 (d, 1H, H-1', $J_{1',2'} = 7.7$ Hz), 4.22-4.15 (m, 3H, H-6', H-6A' et PhCHH-), 3.95-3.78 (m, 6H, H-1eq, H-3, H-6, H-2', H-2'' et H-3''), 3.68 (t, 1H, H-4, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.4$ Hz), 3.60-3.47 (m, 4H, H-6A, H-3', H-5' et PhCHH-), 3.39 (brt, 1H, H-1ax, $J_{1ax,2ax} = J_{1ax,1eq} = 9.0$ Hz), 3.31 (1H, H-4''), 3.24 (m, 1H, H-5), 2.10 (brdd, 1H, H-2eq, $J_{2eq,2ax} = 12.0$ Hz et $J_{2eq,3} = 5.0$ Hz), 2.00 (brd, 1H, $J = 11.0$ Hz), 1.90-1.55 (m, 6H), 1.45-1.20 (m, 5H) et 1.03-0.94 (m, 2H) (14H, $-\text{CH}_2-$, H-2ax et $-\text{CH-}$), 1.09 (d, 3H, $-\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz); δ ppm: 178.3 (CO), 140.5, 140.4, 140.2, 139.7 et 139.3 (ArC), 129.6, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2 et 127.2 (ArCH), 102.1, 100.8 et 98.7 (PhCH(O)(O)-, C-1' et C-1''), 81.3, 80.4, 80.0 (2C), 78.5, 78.4, 76.9, 76.6, 74.6, 72.0, 67.9 et 67.7 (C-3 à C-5, C-2' à C-5', C-2'' à C-5'' et -OCHCO₂H), 76.3, 75.4, 74.4, 72.4, 70.7, 69.5 et 66.8 [(-), PhCH₂-, C-1, C-6 et C-6'], 41.9, 35.1, 33.8, 32.5, 27.7, 27.6 et 27.4 [(-), -CH₂- et C-2], 35.4 (-CH-), 16.8 (-CH₃).

HR-FABMS calculé pour $\text{C}_{62}\text{H}_{73}\text{O}_{15}$ (M⁻) 1057.49500; trouvé 1057.49130.

Sel de sodium du (3-O-[(S)-1-(oxycarbonyl)-2-(cyclohexyl)-éthyl-1-oxy]-β-D-galactopyranosyl)-O-(1→3)-[α-L-fucopyranosyl-O-(1→4)]-1,2-dideoxy-D-glucopyranose (81)



À une solution de **122** (25 mg, 23.6 μmol) dans un mélange de dioxane (5.50 mL) et d'eau (2.40 mL) sont ajoutés du $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ 20% (type Degussa, 18.0 mg) et de l'acide acétique (25 μL , 18 équiv.). Le mélange résultant est hydrogéné à 60 psi à température ambiante pendant 40 h. Après filtration sur Célite[®] et concentration, le produit est passé sur une colonne chargée de résine échangeuse d'ions (Dowex[®] sous forme sodium). Le rinçage de la colonne à l'eau et la lyophilisation de l'éluât donnent le produit **81** (14.4 mg, > 98%) sous forme de poudre blanche.

$[\alpha]_{\text{D}} -49.0$ (c 1.06, H_2O).

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz, assigné par COSY45); δ ppm: 4.97 (d, 1H, H-1'', $J_{1'',2''} = 3.9$ Hz), 4.77 (q, 1H, H-5''), 4.52 (d, 1H, H-1', $J_{1',2'} = 7.9$ Hz), 4.10-3.92 (m, 3H, H-3, H-1eq et -OCHCO₂Na), 3.92 (fd, 1H, H-4', $J_{4',3'} = 3.0$ Hz), 3.90-3.85 (m, 3H, H-6, H-6A et H-3''), 3.82 (fd, 1H, H-4'', $J_{4'',3''} = 3.0$ Hz), 3.78 (dd, 1H, H-2'', $J_{2'',3''} = 10.5$ Hz), 3.74 (brd, 2H, H-6' et H-6A', $J = 6$ Hz), 3.64 (t, 1H, H-2', $J_{2',3'} = 8.0$ Hz), 3.62 (t, 1H, H-5', $J_{5',6'} = J_{5',6A'} = 6.0$ Hz), 3.59 (t, 1H, H-4, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.0$ Hz), 3.50 (brt, 1H, H-1ax, $J_{1ax,2ax} = J_{1ax,1eq} = 11.5$ Hz), 3.42-3.39 (m, 2H, H-5 et H-3'), 2.23 (brdd, 1H, H-2eq, $J_{2eq,2ax} = 12.0$ Hz et $J_{2eq,3} = 4.0$ Hz), 1.80 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 8H), 1.35-1.10 (m, 3H) et 1.00-0.85 (m, 2H) (14H, -CH₂-, H-2ax et -CH-), 1.21 (d, 3H, -CH₃, $J_{Me,5''} = 6.5$ Hz).

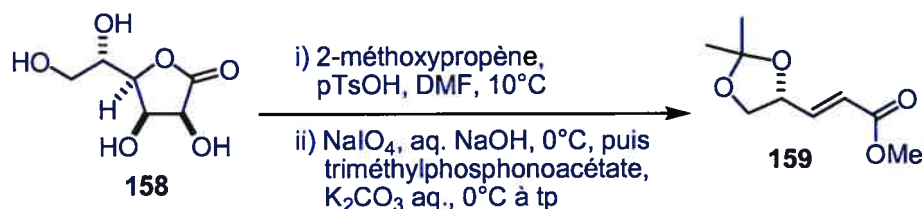
RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz); δ ppm: 183.1 (CO), 99.4 et 99.0 (C-1' et C-1''), 83.1, 80.4, 79.6, 76.0, 75.0, 74.6, 72.2, 70.1, 69.6, 68.3, 67.2 et 66.6 (C-3 à C-5, C-2' à C-5', C-2'' à C-5'' et -OCHCO₂H), 65.5, 61.9 et 60.3 [(-), C-1, C-6 et C-6'], 41.5, 33.9, 32.2, 30.6, 26.5, 26.3, et 26.0 [(-), -CH₂- et C-2], 33.6 (-CH-), 15.9 (-CH₃).

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2925, 1599, 1400, 1079.

HR-FABMS calculé pour C₂₇H₄₆O₁₅Na (M^+) 633.27344; trouvé 633.27160.

Partie expérimentale de la deuxième partie

(E)-3-[(4R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]acrylate de méthyle (159)



À une solution de **158** (23 g, 129 mmol) dans du DMF anhydre (200 mL) à 10°C, sont ajoutés successivement du pTSA par portion (200 mg, 0.008 équiv.) puis du 2-méthoxypropène (16 mL, 1.3 équiv.) goutte à goutte. La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 24 h puis du Na₂CO₃ solide (8.5 g, 0.6 équiv.) est ajouté. Le mélange est agité vigoureusement pendant 2 h supplémentaires à température ambiante puis filtré et concentré. Du toluène (30 mL) est alors ajouté et le produit cristallise. Les cristaux sont lavés avec un mélange hexanes/méthanol (9/1 vol.) puis séchés sous vides pour donner des cristaux blancs de 5, 6-*O*-isopropylidène-L-gulono-1,4-lactone (18.9 g, 67%).

Pf 170 °C.

$[\alpha]_D +38.5$ (*c* 1.0, MeOH)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 5.87 (d, 1H); 5.42 (d, 1H); 4.50-3.66 (m, 6H); 1.35 (s, 3H); 1.30 (s, 3H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3518, 3459, 1770, 1760.

À une solution de 5, 6-*O*-isopropylidène-L-gulono-1,4-lactone (10 g, 45.8 mmol) dans de l'eau distillée (50 mL) refroidie par un bain d'eau glacée, est ajouté par portion sur une période de 1 h du NaIO₄ (19.6 g, 2 équiv.) tout en ajustant le pH à 5.5

(mesuré avec un pH mètre) en ajoutant au mélange une solution de NaOH 2M. Le mélange réactionnel est ensuite agité 2 h à température ambiante puis refroidi avec un bain d'eau glacée. Du triméthylphosphonoacétate (8.9 mL, 1.2 équiv.) est alors ajouté goutte à goutte puis une solution aqueuse froide de K₂CO₃ 6M (75 mL) est ajoutée. Le mélange résultant est agité à température ambiante pendant 1 h puis du CH₂Cl₂ (300 mL) est ajouté. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (5 x 200 mL) puis la phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (200 mL), de la saumure (200 mL), séchée (Na₂SO₄) puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (hexanes/AcOEt 10/1) pour donner **159** (5.1 g, 60%).

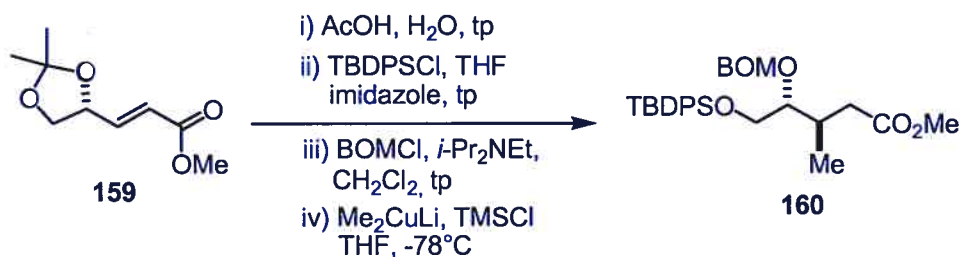
$[\alpha]_D -45$ (*c* 1.5, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ ppm: 6.89 (dd, 1H, *J* = 15.6 et 5.6 Hz); 6.10 (dd, 1H, *J* = 15.6 et 1.4 Hz); 4.66 (m, 1H); 4.19 (dd, 1H, *J* = 8.2 et 6.6 Hz); 3.75 (s, 3H); 3.69 (dd, 1H, *J* = 8.2 et 7.1 Hz); 1.44 (s, 3H); 1.41 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz); δ ppm: 166.3; 144.9; 121.8; 110.1; 74.8; 68.6; 51.6; 26.3; 25.6.

IR (film, cm⁻¹): 3000, 1730, 1670, 1440.

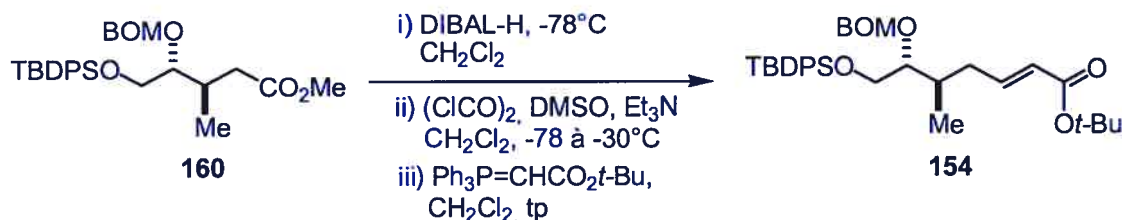
(3*R*, 4*R*)-4-Benzyloxyméthoxy-5-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-3-méthyl-pentanoate de méthyle (160)



Ce composé a été préparé d'après la procédure rapportée dans la thèse de

doctorat de Wengui Wang (à partir de l'énantiomère de **159**), “*Acyclic stereocontrol and chemical diversity & application to the synthesis of macrolide and ansa antibiotics*”, Université de Montréal, **1998**. Ces procédures sont également rapportées dans les articles suivants: (a) Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Olivier, E., “A general and stereocontrolled strategy for the iterative assembly of enantiopure polypropionate subunits: synthesis of the C19-C28 segment of Rifamycin S from a single Chiron”, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10034. (b) Hanessian, S. Sumi, K., “Stereochemical divergence in the conjugate addition of lithium dimethylcuprate/trimethylsilyl chloride to γ -alkoxy and γ -ureido α,β -unsaturated esters”, *Synthesis*, **1991**, 1083.

(E)-(5R, 6R)-6-Benzyloxyméthoxy-7-(tert-butyl-diphényl-silanyloxy)-5-méthyl-hept-2-énoate de tert-butyle (154)



À une solution de **160** (1.9 g, 3.64 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (40 mL) à -78°C, est ajouté lentement du DIBAL-H (1.5 M dans du PhMe, 7.3 mL, 10.94 mmol). Le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 3 h, neutralisé à -78°C avec 8 mL de MeOH, dissous avec de l'EtOAc (100 mL) et agité à température ambiante pendant 30 min. La suspension obtenue est filtrée sur Célite[®] et lavée avec de l'EtOAc (50 mL). Après l'évaporation de la phase organique, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 8:2) pour donner l'alcool (3R, 4R)-4-benzyloxyméthoxy-5-(tert-butyl-diphényl-silanyloxy)-3-méthyl-pentan-1-ol **160a** (1.41 g, 80%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +25.9$ (*c* 1.4, CHCl₃).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.79-7.68 (m, 4H), 7.51-7.25 (m, 11H), 4.97 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.73 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.02 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 138.4, 136.1, 136.0, 133.9, 130.2, 130.1, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 95.3, 82.8, 70.2, 64.9, 61.1, 35.3, 32.1, 27.3, 19.6, 16.6.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3401, 2932, 2858, 1428, 1112, 1039.

MS (ES+) m/z (%) 515.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 85), 277.0 (100).

À une solution de $(\text{COCl})_2$ (1.48 mL, 8.58 mmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (20 mL) à -78 °C est ajouté du DMSO (1.2 mL, 17.16 mmol). La solution est agitée à cette température pendant 15 min puis l'alcool précédent **160a** (1.41 g, 2.86 mmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (10 mL) est ajouté lentement à l'aide d'une canule. La solution est agitée à -78 °C pendant 30 min et de la triéthylamine (3.98 mL, 28.6 mmol) est ajoutée. Le mélange est agité à -70 °C pendant 20 min supplémentaires, puis la réaction est neutralisée par l'ajout de 15 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), la phase organique est successivement lavée avec une solution aqueuse à 2% en HCl (50 mL), de la saumure (50 mL) puis séchée (Na_2SO_4). Après concentration, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 8:2) pour donner l'aldéhyde (3*R*, 4*R*)-4-benzyloxyméthoxy-5-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-3-méthyl-pentanal **160b** (1.34 g, 96%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} +23.9$ (c 1.7, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 9.78 (s, 1H), 7.81-7.68 (m, 4H), 7.55-7.25 (m, 11H), 4.88 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.78 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.56 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 3.93-3.72 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.73-2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.07 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 202.6, 138.3, 136.1, 136.0, 133.7, 130.3, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 95.0, 82.2, 70.3, 64.3, 47.4, 30.3, 27.3, 19.7, 17.6.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2932, 2858, 1725, 1428, 1112, 1040.

MS (ES+) m/z (%) 513.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 282.0 (85)

À une solution d'aldéhyde **160b** (1.34 g, 2.73 mmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (25 mL) est ajouté du $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2t\text{-Bu}$ (1.54 g, 4.09 mmol) à température ambiante. La solution est agitée pendant 12 h puis concentrée. Le résidu est trituré avec un mélange hexanes/ Et_2O (3/1 vol.) (100 mL) et la suspension est filtrée sur un petit tampon de silice pour enlever l'oxyde triphénylphosphine. Après l'évaporation du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/ EtOAc 95:5) pour donner l'ester **154** (1.46 g, 91 %) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} +11.6$ (c 0.78, CHCl_3).

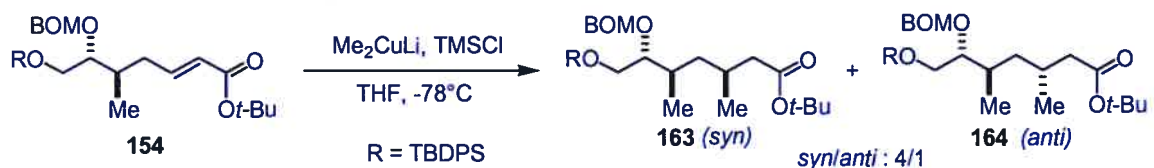
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.77-7.66 (m, 4H), 7.49-7.24 (m, 11H), 6.93-6.80 (m, 1H), 5.79 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.99 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.79 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 166.3, 147.3, 138.3, 136.1, 136.0, 133.8, 130.2, 130.1, 128.8, 128.1, 128.0, 124.7, 95.2, 82.4, 80.4, 70.2, 64.5, 35.1, 34.5, 28.6, 27.3, 19.6, 16.4.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2932, 1713, 1652, 1455, 1428, 1367, 1153, 1112, 1040.

HRMS calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{Si}$ (M^+1) 589.33492, trouvé 589.33647

(3*S*, 5*R*, 6*R*)-6-Benzoyloxyméthoxy-7-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-3,5-diméthylheptanoate de *tert*-butyle (163) et son épimère (164)



À une suspension de CuI (préalablement séché, 10.34 g, 54.3 mmol) dans du THF anhydre (400 mL) est ajouté du MeLi·LiBr (1.5 M dans Et₂O, 72.4 mL, 108.6 mmol) à -20 °C. Le mélange est réchauffé jusqu'à 0°C sur une période de 30 min et ensuite refroidi à -78°C. Du TMSCl redistillé (16.5 mL, 130.3 mmol) est ajouté goutte à goutte puis environ 5 min après une solution (préalablement refroidie à -78°C) de **154** (6.39 g, 10.86 mmol) dans du THF anhydre (50 mL) est lentement canulée dans le mélange. Ce dernier est agité pendant 3 h à -78°C, puis la réaction est neutralisée avec une solution aqueuse tampon de NH₄OH/NH₄Cl (1/1 vol., 100 mL) et de l'Et₂O est ajouté (200 mL). Le mélange biphasique obtenu est agité à température ambiante pendant 30 min, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 200 mL). La phase organique est ensuite successivement lavée avec une solution aqueuse de NH₄OH/NH₄Cl (1/1 vol., 3 x 200 mL), une solution aqueuse de HCl 1M (2 x 200 mL), une solution aqueuse de NH₄OH/NH₄Cl (1/1 vol., 200 mL) puis de la saumure (200 mL) et séchée (Na₂SO₄). Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 95:5) pour donner les esters **163** et **164** sous forme de mélange 4:1 (6.09 g, 93%).

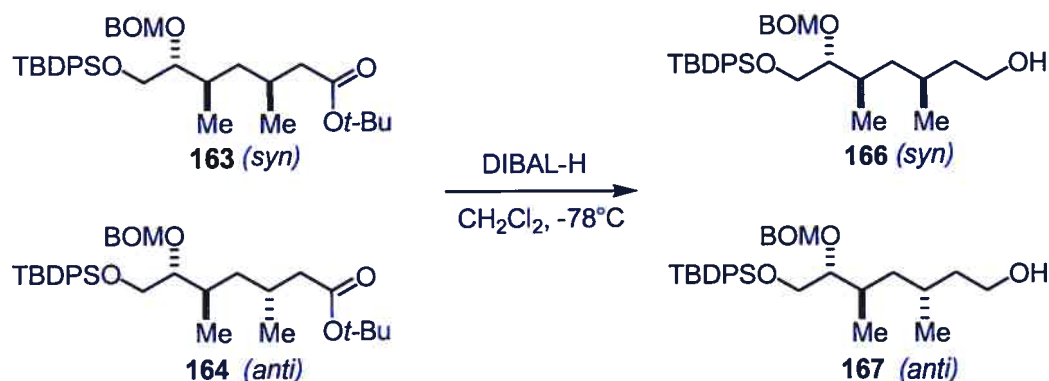
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 7.88-7.65 (m, 4H), 7.53-7.20 (m, 11H), 4.99 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.88 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.75 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 3.93-3.59 (m, 3H), 2.35 (dd, 1H, *J* = 4.1, 14.4 Hz), 2.26-1.82 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.05-0.85 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 173.1, 138.5, 136.1, 136.0, 133.9, 130.2, 130.1, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 95.3, 82.8, 80.4, 70.0, 64.6, 42.6, 39.8, 32.7, 28.6, 28.5, 27.3, 21.3, 19.6, 16.5.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3071, 2961, 1960, 1890, 1825, 1728, 1590, 1159, 1112, 1041.

MS (ES⁺) m/z (%) 627.4 (M + Na⁺, 44), 543.4 (50), 282.3 (56).

(3*S*, 5*R*, 6*R*)-6-Benzoyloxyméthoxy-7-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-3,5-diméthylheptan-1-ol (166) et son épimère en C3 (167)



À une solution du mélange **163/164** (17.3 g, 28.6 mmol) dans du toluène anhydre (200 mL) à -78°C est ajouté lentement du DIBAL-H (1.5 M dans du PhMe, 95 mL, 143.0 mmol). La solution est agitée à -78°C pendant 3 h puis la réaction est neutralisée à -78°C par l'ajout de 80 mL de HCl 1M. La solution est diluée avec 200 mL d'un mélange hexanes/EtOAc (1/1 vol.), agitée à température ambiante pendant 30 min et extraite avec un mélange hexanes/EtOAc (1/1, 2 x 300 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, séchées (Na₂SO₄) et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 8:2) pour donner l'alcool **166** (9.9 g, 65%), un mélange de diastéréomères (1.8 g, 12%) et (**167-3*R***) (0.8 g, 5%) sous forme d'huiles incolores (82%).

Données pour **166** :

[α]_D +23.4 (*c* 0.81, CHCl₃).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.74-7.65 (m, 4H), 7.52-7.23 (m, 11H), 4.97 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 3.86-3.51 (m, 5H), 1.98 (bs, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.56-1.32 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.02 (m, 1H), 0.96-0.84 (m, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 138.4, 136.1, 136.0, 133.9, 133.8, 130.2, 130.1, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 95.2, 82.8, 69.4, 64.6, 61.4, 40.4, 34.3, 32.7, 27.6, 27.3, 21.1, 19.6, 16.5.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3430, 3071, 2957, 2868, 1960, 1890, 1584, 1472, 1428, 1112, 1041.

MS (ES+) m/z (%) 557.4 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 282.2 (54).

Données pour 167 :

$[\alpha]_{\text{D}} +18.8$ (c 3.2, CHCl_3).

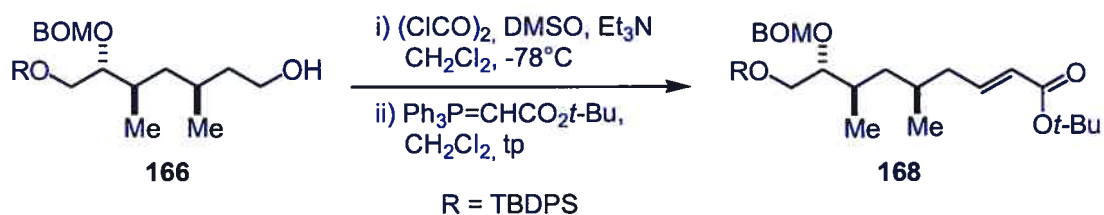
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.70-7.67 (m, 4H), 7.50-7.20 (m, 11H), 4.92 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.82 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.68 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.80-3.55 (m, 5H), 1.96 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.55-1.30 (m, 3H), 1.30-1.05 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 137.8, 135.5, 133.3, 129.5, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 94.7, 82.6, 69.4, 64.0, 60.8, 40.8, 39.0, 31.8, 26.6, 26.5, 19.0, 18.8, 15.3.

IR (film, cm^{-1}): 3440, 3050, 2950, 2870, 1991, 1860, 1589, 1479, 1044.

MS (ES+) m/z (%) 557.4 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100).

(E)-(5R, 7R, 8R)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(tert-butyl-diphényl-silanyloxy)-5,7-diméthyl-non-2-énoate de tert-butyle (168)



À une solution de $(\text{COCl})_2$ (4.2 mL, 24.5 mmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (40 mL) à -78°C est ajouté du DMSO (3.42 mL, 49.0 mmol). La solution est agitée à cette température pendant 15 min et l'alcool **166** (5.35 g, 10.0 mmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (10 mL) est ajouté lentement à l'aide d'une canule. La solution est agitée à -78°C pendant 30 min, de la triéthylamine (7.0 mL, 50.3 mmol) est ajoutée, puis le mélange est agité à -70°C pendant 20 min supplémentaires. La réaction est neutralisée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (50 mL) et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de HCl 2% (50 mL), de la saumure (50 mL) puis séchée (Na_2SO_4). Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 8:2) pour donner l'aldéhyde (3*S*, 5*R*, 6*R*)-6-benzyloxyméthoxy-7-(tert-butyl-diphényl-silanyloxy)-3,5-diméthyl-heptanal **166a** (4.5 g, 88%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +20.4$ (c 0.80, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 9.72 (s, 1H), 7.82-7.66 (m, 4H), 7.51-7.25 (m, 11H), 4.95 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.84 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.69 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.59 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.16 (s, 10H), 1.04-0.88 (m, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 203.2, 136.1, 136.0, 133.9, 130.2, 130.1, 128.8, 128.2, 128.0, 95.3, 82.6, 70.0, 64.4, 50.6, 39.9, 32.7, 27.3, 26.3, 21.5, 19.6, 16.5.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2931, 1725, 1472, 1428, 1112, 1040.

MS (ES+) m/z (%) 555.3 ($M + Na^+$, 100), 282.2 (41).

À une solution d'aldéhyde **166a** (10.2 g, 19.12 mmol) dans du CH_2Cl_2 (170 mL) est ajouté du $Ph_3P=CHCO_2t-Bu$ (10.79 g, 28.68 mmol) à température ambiante. La solution est agitée pendant 12 h, puis concentrée. Le résidu est trituré avec un mélange hexanes/ Et_2O (3/1 vol.) (250 mL) et la suspension est filtrée sur un tampon de silice pour enlever l'oxyde de triphénylphosphine. Après l'évaporation du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/ $EtOAc$ 95:5) pour donner de l'ester **168** (10.8 g, 90%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +15.7$ (c 1.03, $CHCl_3$).

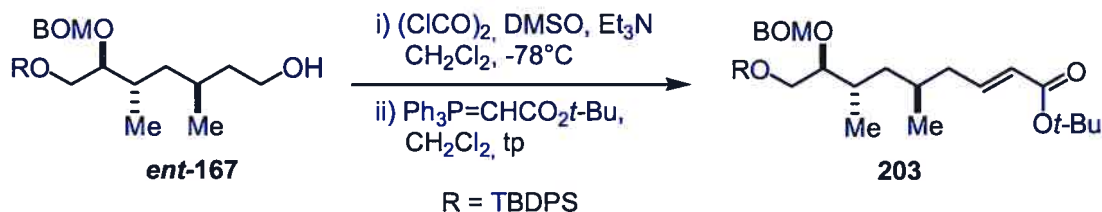
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz); δ ppm: 7.83-7.67 (m, 4H), 7.52-7.23 (m, 11H), 6.88 (m, 1H), 5.78 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 4.96 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 3.89-3.57 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.39 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.00-0.85 (m, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz); δ ppm: 166.3, 147.1, 138.5, 136.1, 136.0, 133.9, 130.2, 130.0, 128.8, 128.1, 127.9, 124.7, 95.2, 82.6, 80.3, 69.9, 64.5, 40.1, 38.9, 32.7, 30.6, 28.6, 27.3, 20.8, 19.6, 16.5.

IR ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2931, 1713, 1652, 1428, 1367, 1155, 1112, 1040.

MS (ES+) m/z (%) 653.3 ($M + Na^+$, 100), 352.1 (25)

(E)-(5R, 7S, 8S)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(tert-butyl-diphényl-silanyloxy)-5,7-diméthyl-non-2-énoate de tert-butyle (203)



Ce composé a été obtenu en utilisant le même mode opératoire que celui décrit précédemment pour la conversion de 166 en 168. Dans ce cas, le rendement pour les deux étapes est de 70%.

$[\alpha]_D -18.0$ (*c* 2.4, CHCl_3).

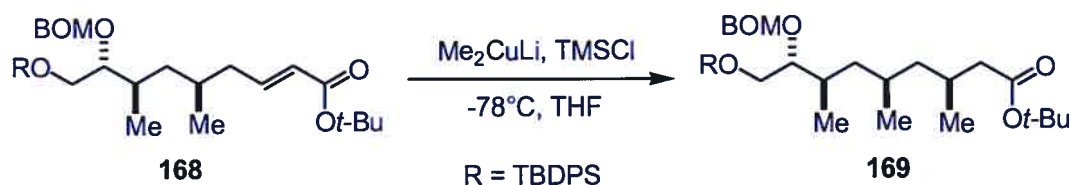
RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz); δ ppm: 7.75-7.74 (m, 4H), 7.49-7.30 (m, 11H), 6.86 (m, 1H), 5.76 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 4.94 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.84 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.69 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.28 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.95 (d, 3H, $J = 6.87$ Hz), 0.91 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 166.4, 147.1, 138.4, 136.1, 136.0, 133.9, 132.4, 130.1 (2), 128.8, 128.1 (2), 127.9, 124.6, 95.3, 83.2, 80.4, 70.0, 64.6, 41.0, 39.3, 32.5, 30.3, 28.6, 27.3, 19.6, 19.2, 15.9.

IR (film, cm^{-1}): 2931, 1714, 1651, 1462, 1155, 1113, 1041.

MS (ES+) m/z (%) 653.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 352.1 (25)

(3*S*, 5*R*, 7*R*, 8*R*)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-3,5,7-triméthyl-nonanoate de *tert*-butyle (169)



Description de deux réactions réalisées en parallèle :

À une suspension de CuI (préalablement séché, 8.68 g, 45.6 mmol), (préalablement séché, 10.41 g, 54.68 mmol) dans du THF anhydre (130 mL), (150 mL) à -15°C est ajouté du MeLi·LiBr (1.5 M dans Et₂O, 61 mL, 91.2 mmol), (1.5 M dans Et₂O, 73 mL, 109.36 mmol). Le mélange est réchauffé jusqu'à 0°C sur une période de 30 min et refroidi à -78°C . À ces mélanges est ajouté du TMSCl redistillé (11.57 mL, 91.2 mmol), (13.87 mL, 109.36 mmol), puis environ 5 min après, une solution de 168 refroidie à -78°C (4.80 g, 7.6 mmol), (5.75 g, 9.11 mmol) dans du THF (20 mL), (25 mL) est lentement canulée dans le mélange. Le mélange est ensuite agité pendant 3 h à -78°C puis la réaction est neutralisée par l'ajout d'une solution tampon de NH₄OH/NH₄Cl (1/1 vol.) (120 mL). Le mélange biphasique résultant est agité à température ambiante pendant 30 min puis les deux mélanges réactionnels sont combinés. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 500 ml), les phases organiques sont combinées puis lavées successivement avec une solution aqueuse de NH₄OH/NH₄Cl (1/1 vol.) de (3 x 300 mL), une solution de HCl 1M (300 mL), une solution aqueuse de NH₄OH/NH₄Cl (1/1 vol.) (200 mL) et de la saumure (300 mL) puis séchées (Na₂SO₄). Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 95:5) pour donner l'ester 169 (9.5 g, 88%) sous forme d'huile incolore (10/1 3*S*/3*R*).

$[\alpha]_{\text{D}} +28.5$ (c 0.33, CHCl₃).

RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz); δ ppm: 8.00-7.86 (m, 4H), 7.48-7.11 (m, 11H), 5.09 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.89 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.78 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 4.02 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.35 (dd, 1H, $J = 5.1, 14.3$ Hz), 2.31- 2.10 (m,

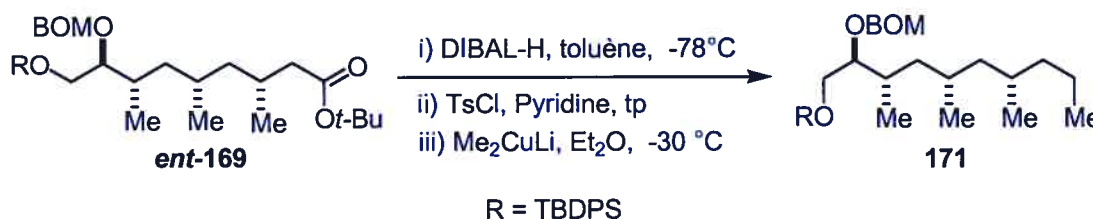
2H), 2.01 (dd, 1H, $J = 8.4, 14.3$ Hz), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.50 (s, 9H + 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.27 (., 9H), 1.06 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.02 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.96 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz + 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 173.2, 138.4, 136.0, 133.9, 133.8, 130.2, 130.1, 128.8, 128.3, 128.1, 128.0, 95.3, 82.7, 80.4, 69.9, 64.5, 44.4, 42.8, 40.5, 32.5, 28.5, 28.3, 28.1, 27.3, 21.4, 21.3, 19.6, 16.6.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2959, 2858, 1728, 1458, 1428, 1367, 1257, 1156, 1113, 1041.

MS (ES+) m/z (%) 669.4 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100)

(2*S*, 3*S*, 5*S*, 7*S*)-(2-Benzyloxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-décyloxy)-*tert*-butyl-diphényl-silane (171)



À une solution de *ent*-169 (3.48 g, 5.37 mmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (125 mL) à -78°C est ajouté lentement du DIBAL-H (1.5 M dans du PhMe, 21.5 mL, 32.27 mmol) puis la solution résultante est agitée à -78°C pendant 3 h. La réaction est ensuite neutralisée par l'ajout de 22 mL de MeOH à -78°C , puis le mélange est dilué avec de l'EtOAc (200 mL) et agité à température ambiante pendant 30 min. La suspension est filtrée sur Célite[®], la phase organique séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 9:1) pour donner l'alcool (3*R* 5*S*, 7*S*, 8*S*)-8-benzyloxyméthoxy-9-(*tert*-butyl-diphényl-silyloxy)-3,5,7-triméthyl-nonan-1-ol *ent*-169a (2.85 g, 92%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} -24.1$ (c 1.12, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.80-7.67 (m, 4H), 7.51-7.23 (m, 11H), 4.97 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.59 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 3.86-3.54 (m, 5H), 2.00 (bs, 1H), 1.82-1.49 (m, 3H), 1.48-1.17 (m, 4H), 1.08 (s, 9H), 1.02-0.79 (m, 11H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 138.4, 136.1, 136.0, 134.0, 133.9, 130.1, 130.0, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 95.3, 82.8, 69.9, 64.6, 61.5, 45.2, 40.7, 39.6, 32.7, 28.2, 27.4, 27.3, 21.6, 21.2, 19.6, 16.6.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3370, 2930, 1461, 1428, 1379, 1112, 1040.

MS (ES+) m/z (%) 599.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 583.0 (55), 236.1 (48)

À une solution de **ent-169a** (1.98 g, 3.44 mmol) dans de la pyridine anhydre (17 mL) à 0°C est ajouté du pTsCl (853 mg, 4.47 mmol). Cette solution est agitée à 0°C pendant 5 h et à température ambiante pendant 2 h. La réaction est neutralisée par l'ajout de 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et la solution résultante est diluée avec 200 mL d' Et_2O . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (2 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées (Na_2SO_4) et après la filtration et l'évaporation de la phase organique, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/ EtOAc 95:5 à 9:1) pour donner l'acide (3*R*, 5*S*, 7*S*, 8*S*)-toluène-4-sulfonique-8-benzyloxyméthoxy-9-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-3,5,7-triméthyl-nonyl-1-ester **ent-169b** (2.22 g, 88%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{-16}$ (c 1.1, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.81 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.70 (m, 4H), 7.47-7.25 (m, 13H), 4.95 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.84 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.7 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.99-0.80 (m, 2H), 0.99 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.77 (d, 3H, $J = 5.7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 144.5, 137.9, 135.5, 133.3, 133.1, 129.7, 129.6, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 94.7, 82.2, 69.4, 69.0, 64.0, 44.1, 39.8, 34.7, 32.0, 27.4, 26.7, 26.5, 21.5, 20.8, 20.1, 19.0, 16.1.

IR (film, cm^{-1}): 2958, 2930, 1461, 1428, 1363, 1189, 1178, 1112, 1040.

HRMS calculé pour $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{SSiNa}$ (M^+Na), 753.36211, trouvé 753.36394.

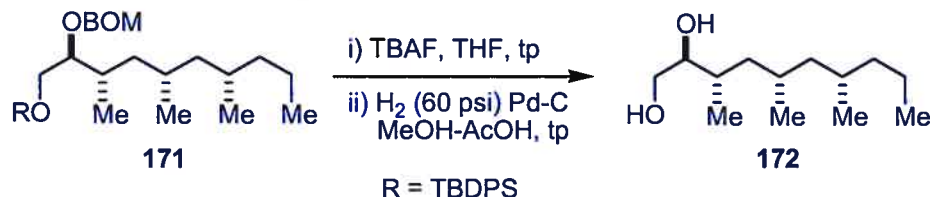
À une suspension de CuI (préalablement séché, 2.39 g, 12.56 mmol) dans de l' Et_2O anhydre (18 mL) à -15°C est ajouté du MeLi (1.6 M dans de l' Et_2O , 15.7 mL, 25.12 mmol). Le mélange est réchauffé jusqu'à 0°C sur une période de 30 min et refroidi ensuite à -40°C . À ce mélange est ajouté le tosylate *ent-169b* (612 mg, 0.84 mmol) dans de l' Et_2O anhydre (2.8 mL). Le mélange est agité pendant 1 h à -40°C puis la réaction est neutralisée par l'ajout d'une solution aqueuse de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (1/1 vol.) (20 mL). La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 30 min puis la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3 x 15 ml). La phase organique est successivement lavée avec une solution de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (1/1 vol.) (30 mL), une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (30 mL), de la saumure (30 mL) puis séchée (Na_2SO_4). Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/ EtOAc 97:3) pour donner **171** (480 mg, quantitatif) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} -22$ (c 0.7, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.77-7.75 (m, 4H), 7.50-7.30 (m, 11H), 5.01 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.90 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 3.88-3.70 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.45-0.85 (m, 29H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 138.0, 135.5, 133.4, 129.5 (2), 128.2, 127.7, 127.6, 127.4, 94.7, 82.2, 69.4, 64.1, 44.5, 40.3, 38.4, 32.2, 29.7, 27.6, 26.7, 21.0, 20.6, 19.8, 19.1, 16.1, 14.4.

HRMS calculé pour $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{SiNa}$ (M^+Na), 597.37399, trouvé 597.37622.

(2*S*, 3*S*, 5*S*, 7*S*)-3,5,7-Triméthyl-décane-1,2-diol (172)

À une solution de **171** (467 mg, 0.81 mmol) dans du THF (8 mL) est ajouté du TBAF (1M dans du THF, 1.7 mL, 1.70 mmol) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 90 min à température ambiante puis neutralisé par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (3 mL). La phase aqueuse a été traitée comme d'habitude. Après concentration de la phase organique, le résidu obtenu est dissous dans un mélange MeOH/AcOH (3/1 vol.) (11 mL) et une quantité catalytique de Pd-C 10 % est ajoutée. Ce mélange est hydrogéné sous pression (60 psi) pendant 2 jours à température ambiante, puis filtré sur Célite[®]. Après concentration de la phase organique, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 6:4) pour donner le diol **172** (153 mg, 87%) sous forme d'huile incolore.

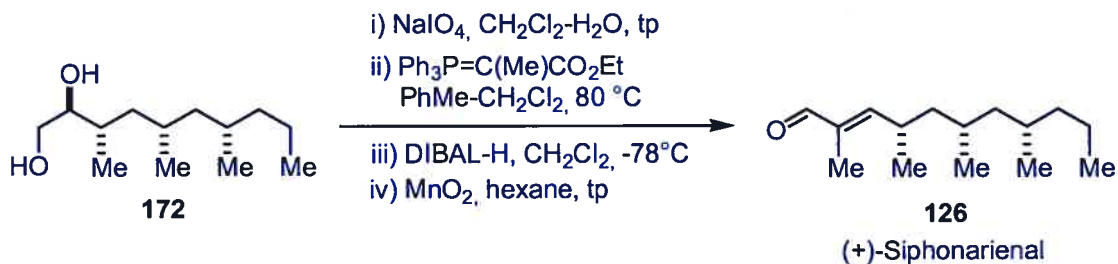
$[\alpha]_D -30$ (*c* 0.2, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 3.65 (dd, 1H, *J* = 7.2 Hz et *J* = 15.5 Hz), 3.49 (m, 2H), 3.30 (brs, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.40-1.18 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 13H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 76.2, 64.1, 44.3, 40.7, 38.2, 33.5, 29.6, 27.5, 21.0, 20.6, 19.7, 15.6, 14.3.

IR (film, cm⁻¹): 3370, 2958, 1462.

HRMS calculé pour C₁₃H₂₈O₂Na (M⁺Na), 239.19870, trouvé 239.19772.

(+)-siphonariénal (126)

À une solution de **172** (141 mg, 0.65 mmol) dans du CH₂Cl₂ (3.6 mL) sont ajoutés du NaIO₄ (310 mg, 1.44 mmol) et de l'eau (0.1 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 90 min puis le précipité est filtré et lavé avec du CH₂Cl₂ (2x5 mL). La phase organique est ensuite séchée (Na₂SO₄) et concentrée. L'aldéhyde brut est utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de l'aldéhyde brut précédent dissous dans un mélange toluène/CH₂Cl₂ (5/1 vol.) (6 mL) est ajouté du Ph₃P=C(Me)CO₂Et (474 mg, 1.31 mmol). Le mélange est chauffé à 80 °C pendant 3 h, puis concentré et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 99.5:0.5) pour donner le (4*S*, 6*S*, 8*S*)-2,4,6,8-tétraméthyl-undéc-2-énoate d'éthyle **172a** (149 mg, 85%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} +20.0$ (*c* 0.5, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 6.49 (dq, 1H, *J* = 10.2 et *J* = 1.4 Hz), 4.25-4.10 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.84 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz), 1.52-1.30 (m, 4H), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.26-1.10 (m, 4H), 1.10-0.98 (m, 2H), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.86 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.81 (d, 3H, *J* = 5.7 Hz), 0.79 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 168.3, 148.0, 126.0, 60.2, 45.4, 44.1, 39.1, 30.7, 29.4, 27.9, 20.4, 20.2, 19.8 (2), 14.2, 14.1, 12.3.

IR (film, cm⁻¹): 1715.

HRMS calculé pour C₁₇H₃₂O₂Na (M⁺Na), 291.23012, trouvé 291.23212.

À une solution de **172a** (50.0 mg, 0.187 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (3.0 mL) à -78°C, est ajouté lentement du DIBAL-H (1.0 M dans du PhMe, 560 µL, 0.560 mmol). Cette solution est agitée à -78°C pendant 1 h puis la réaction est neutralisée par l'ajout à -78°C de 5 mL de HCl 1M. La solution résultante est diluée avec 10 mL d'un mélange hexanes/EtOAc (1/1 vol.), agitée à température ambiante pendant 30 min et extraite avec un mélange hexanes/EtOAc (1/1 vol., 2 x 10 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaHCO₃, séchée (Na₂SO₄) et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 95:5) pour donner l'alcool (4*S*, 6*S*, 8*S*)-2,4,6,8-tétraméthyl-undéc-2-en-1-ol **172b** (42 mg, quantitatif) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{+9.0}$ (*c* 0.5, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 5.11 (dq, 1H, *J* = 9.6 Hz et *J* = 1.2 Hz), 3.98 (d, 2H, *J* = 0.9 Hz), 2.49 (m, 1H), 1.68 (d, 3H, *J* = 1.3 Hz), 1.52 (brs, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.29-1.10 (m, 5H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.87 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.81 (d, 3H, *J* = 5.9 Hz), 0.80 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 133.0 (2), 69.0, 45.5, 44.7, 39.2, 29.4, 29.2, 27.7, 21.5, 20.4, 19.9, 19.8, 14.2, 13.7.

IR (film, cm⁻¹): 3300.

HRMS calculé pour C₁₅H₃₀ONa (M⁺Na), 249.21944, trouvé 249.22032.

À une solution de **172b** (23.8 mg, 0.105 mmol) dans de l'hexane anhydre (3.0 mL) à température ambiante est ajouté du MnO₂ (311 mg, 3.6 mmol). Cette solution est agitée à température ambiante pendant 2 h puis filtrée sur Célite[®], concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 95:5) pour donner le (+)-siphonariénal **126** (22 mg, 94%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{+8.0}$ (*c* 0.2, CHCl₃).

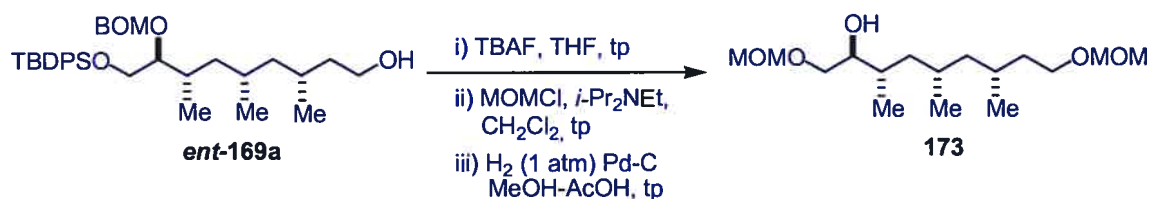
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 9.39 (s, 1H), 6.22 (dq, 1H, $J = 10.1$ Hz et $J = 1.3$ Hz), 2.84 (m, 1H), 1.77 (d, 3H, $J = 1.3$ Hz), 1.48 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 3H), 1.27-1.13 (m, 5H), 1.04 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.94 (dd, 1H, $J = 14.0$ Hz et $J = 6.8$ Hz), 0.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.83 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.80 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 195.5, 160.7, 137.8, 45.4, 44.0, 39.1, 31.1, 29.4, 28.0, 20.4, 20.2, 19.9, 19.8, 14.2, 9.2.

IR (film, cm^{-1}): 2959, 2928, 1692, 1459, 1380.

HRMS calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$ (M^+), 224.21402, trouvé 224.21393.

(2*S*, 3*S*, 5*S*, 7*R*)-1,9-Bis-méthoxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-nonan-2-ol (173)



À une solution de *ent-169a* (370 mg, 642 μmol) dans du THF (9 mL) est ajouté du TBAF (1M dans du THF, 1.3 mL, 1.30 mmol) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante, puis neutralisé par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (3 mL). La phase aqueuse est ensuite traitée de manière habituelle. Après la concentration de la phase organique, le résidu est dissous dans du CH_2Cl_2 (5 mL) et de la diisopropyléthylamine (890 μL , 5.1 mmol) est ajoutée à 0°C, suivie de l'addition goutte à goutte de MOMCl (195 μL , 2.57 mmol). Après agitation pendant la nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (2 mL) et la solution qui en résulte est diluée avec du CH_2Cl_2 (20 mL). La phase organique est séparée, lavée avec de la saumure (10 mL) et séchée (Na_2SO_4). Après concentration, le résidu est dissous dans un mélange MeOH/AcOH (6/1 vol.) (6 mL), et du Pd-C (10%, 275 mg) est soigneusement ajouté à

cette solution. Le mélange réactionnel est agité pendant la nuit sous hydrogène (1 atm.), filtré sur Célite® et lavé avec du MeOH (20 mL). Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 70:30) pour donner **173** (170 mg, rendement global de 86%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D -12.2$ (c 0.37, CHCl_3).

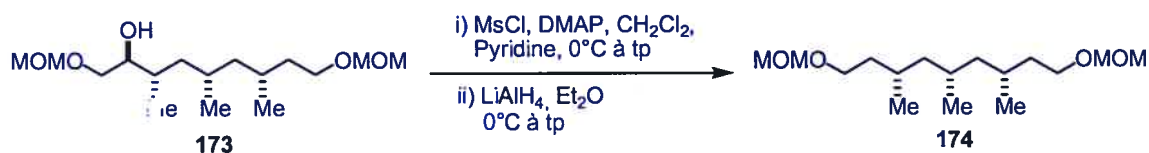
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 4.62 (AB, 2H, $J = 6.6$ Hz), 4.57 (AB, 2H, $J = 6.7$ Hz), 3.60 (dd, 1H, $J = 9.9$ Hz et $J = 2.6$ Hz), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.40 (dd, 1H, $J = 9.9$ Hz et $J = 8.1$ Hz), 3.34 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.39 (ddd, 1H, $J = 13.3$ Hz $J = 7.8$ Hz et $J = 5.1$ Hz), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.00-0.82 (m, 11H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 96.8, 96.3, 74.2, 70.5, 65.9, 55.2, 55.0, 44.6, 40.7, 35.8, 33.5, 27.6, 27.2, 21.0, 20.5, 15.7.

IR (film, cm^{-1}): 3468, 2929, 1458, 1153, 1111, 1039.

HRMS calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$ (M^+Na), 329.23039, trouvé 329.23297.

(3*S*, 7*R*)-1,9-Bis-méthoxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-nonane (174)



À une solution de **173** (128 mg, 418 μmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (2.3 mL) sont ajoutés à 0°C de la pyridine anhydre (2.3 mL) et du DMAP (quantité catalytique), suivi de MsCl (81 μL , 1.04 mmol). Après agitation à température ambiante pendant la nuit, le mélange réactionnel est neutralisé avec de l'eau (3 mL) et dilué avec du CH_2Cl_2 (20 mL). La phase organique est séparée, lavée avec de la saumure (5 mL), séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Le mésylate brut est séché sous pression réduite pendant 30 min et est utilisé pour la prochaine réaction sans purification supplémentaire.

À une solution de LiAlH_4 (475 mg, 12.5 mmol) dans Et_2O anhydre (20 mL) à 0°C , est lentement ajouté le mésylate brut précédent dissous dans Et_2O anhydre (6 mL) et la solution qui en résulte est agitée de 0°C à 10°C pendant 4 h. La réaction est ensuite neutralisée à 0°C par l'ajout successif de 475 μL de AcOEt , 475 μL de H_2O , 1.43 mL de NaOH 4M, et 475 μL de H_2O . Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 min puis filtré sur Célite[®]. Le filtrat est ensuite concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/ EtOAc 92:08) pour donner **174** (103 mg, rendement global de 85%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.48, CHCl_3).

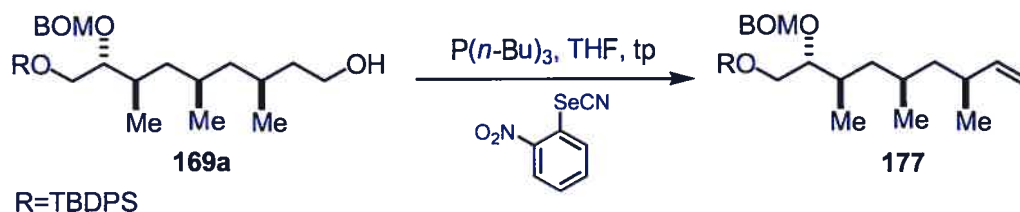
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 4.63 (AB, 4H, $J = 6.7$ Hz), 3.61-3.51 (m, 4H), 3.37 (s, 6H), 1.69-1.63 (m, 5H), 1.32-1.20 (m, 4H), 0.94 (m, 2H), 0.89 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 96.4, 66.1, 55.1, 45.3, 36.3, 27.3, 27.2, 20.7, 20.3.

IR (film, cm^{-1}): 2928, 1458, 1155, 1110, 1039.

HRMS calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ (M^+Na), 213.23548, trouvé 213.23345.

(2R, 3R, 5R, 7S)-(2-Benzyloxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-non-8-ényloxy)-tert-butyl-diphényl-silane (177)



À une solution de **169a** (2.22 g, 3.85 mmol) et de 2-nitrophényle sélénocyanate (1.0 g, 1.2 équiv.) dans du THF anhydre (30 mL) est ajouté goutte à goutte à température ambiante ($n\text{-Bu}$) $_3\text{P}$ (1.1 mL, 1.2 équiv.). Après agitation à température ambiante pendant

1 h, le mélange réactionnel est concentré pour obtenir le 2-nitrophénylsélénide intermédiaire **176** qui est utilisé pour la prochaine réaction sans purification supplémentaire.

À une solution de **176** brut ci-dessus dans 10 mL de THF est ajouté à 0°C 3.1 mL d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30%. La solution qui en résulte est agitée à température ambiante pendant 2 h puis 50 mL d'eau et 100 mL d'Et₂O sont ajoutés. La phase aqueuse est séparée et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2 x 30 mL). La phase organique est séchée (Na₂SO₄) et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 97:03) pour donner **177** (1.47 g, 68%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D +29.8$ (*c* 1.45, CHCl₃).

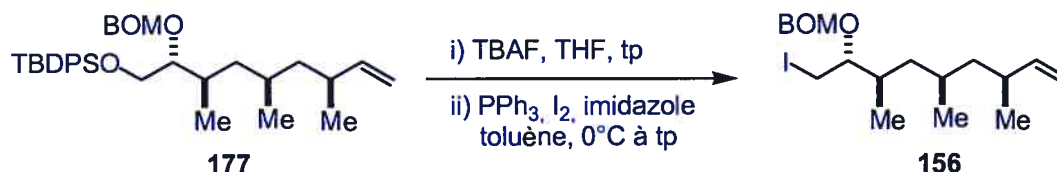
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 7.73-7.71 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 11H), 5.60 (ddd, 1H, *J* = 18.5 Hz, 10.2 Hz et 8.3 Hz), 5.00-4.90 (m, 3H), 4.86 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.72 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.58 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 3.80-3.65 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.99 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 0.91-0.88 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 144.3, 137.9, 135.5 (2), 135.4 (2), 133.4 (2), 129.5 (2), 128.2 (2), 127.7 (2), 127.6 (4), 127.4, 112.7, 94.8, 82.5, 69.4, 64.0, 43.2, 40.1, 35.6, 31.9, 27.6, 26.7, 21.7, 20.5, 19.1, 15.8.

IR (film, cm⁻¹): 2960, 2930, 1428, 1113.

HRMS calculé pour C₃₆H₅₀O₃SiNa (M⁺Na), 581.34269, trouvé 581.34427.

(1R, 2R, 4R, 6S)-(1-Iodométhyl-2,4,6-triméthyl-oct-7-ényloxyméthoxyméthyl)-benzène (156)



À une solution de **177** (770 mg, 1.38 mmol) dans du THF (5 mL) est ajouté à 0°C du TBAF (1M in THF, 2.7 mL, 2 équiv.). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante puis neutralisé par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (3 mL). La solution est diluée avec de l'Et₂O (20 mL), la phase aqueuse est séparée et la phase organique est lavée avec de l'eau (2x10 mL). La phase organique est séchée (Na₂SO₄), filtrée, concentrée et séchée sous vide pour donner un alcool brut qui est utilisé pour la prochaine réaction sans purification supplémentaire.

À une solution de l'alcool brut ci-dessus dans du toluène anhydre (14 mL) à 0°C, sont ajoutés successivement de l'imidazole (recristallisée dans le benzène avant usage, 188 mg, 2 équiv.), de la triphénylphosphine (723 mg, 2 équiv.) puis de l'iode (700 mg, 2 équiv.). Le mélange est agité pendant 5 min à cette température puis réchauffé jusqu'à température ambiante sur une période d'une heure. Le mélange réactionnel est neutralisé par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃, les phases sont séparées et la phase organique est séchée (Na₂SO₄). La concentration de cette dernière et la purification par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 95:05) ont permis d'obtenir **156** sous forme d'huile incolore (553 mg, 93%).

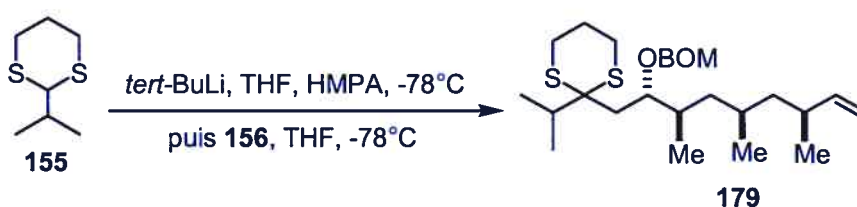
$[\alpha]_D^{23} +23.5$ (*c* 1.15, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 7.40-7.28 (m, 5H), 5.60 (ddd, 1H, $J = 18.5$ Hz, 10.2 Hz et 8.3 Hz), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.89 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.85 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.68 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.90 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 144.3, 137.6, 128.3 (2), 127.8 (2), 127.6, 112.8, 94.5, 81.9, 70.0, 43.2, 40.3, 35.6, 34.1, 27.6, 21.6, 20.5, 14.8, 8.3.

IR (film, cm^{-1}): 2960, 2926, 1455, 1040.

(2*S*, 3*R*, 5*R*, 7*S*)-2-(2-Benzoyloxyméthoxy-3,5,7-triméthyl-non-8-ényl)-2-isopropyl-[1,3]dithiane (179)



À une solution de 2-isopropyl-[1,3]dithiane (432 mg, 2.2 équiv.) dans du THF anhydre (13 mL) à -78°C sont ajoutés du HMPA (460 μL , 2.2 équiv./156) et du *tert*-BuLi (1.7 M dans du pentane) jusqu'à ce que la couleur jaune persiste et plus de *tert*-BuLi (1.7 M dans du pentane, 1.9 mL, 1.2 équiv./dithiane) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à -78°C puis une solution de **156** (521 mg, 1.21 mmol) dans du THF anhydre (12 mL) est ajoutée. La réaction se poursuit pendant 6 h à -78°C et est neutralisée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Le mélange réactionnel est extrait avec EtOAc (3 x 50 mL), séché (Na_2SO_4) et concentré. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 97.5:2.5) pour donner **179** sous forme d'huile incolore (351 mg, 75%).

$[\alpha]_{\text{D}} +22.3$ (c 0.7, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.36-7.27 (m, 5H), 5.54 (ddd, 1H, $J = 18.4$ Hz, 10.2 Hz et 8.2 Hz), 4.97 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.95-4.85 (m, 2H), 4.84 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.56 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 3.90 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.42 (apparence qt, 1H, $J = 6.8$ Hz), 2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.31-1.16 (m, 3H), 1.15 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 1.13 (d, 3H, $J = 5.7$

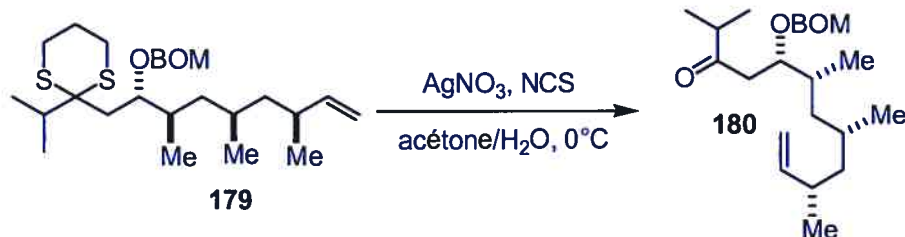
Hz), 1.00-0.96 (m, 1H), 0.95 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.94 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ (ppm): 144.9, 138.6, 128.8 (2), 128.1 (2), 127.9, 113.2, 95.9, 81.0, 70.3, 58.9, 44.5, 42.1, 36.1, 35.2 (2), 34.0, 28.2, 26.3, 26.2, 25.6, 22.2, 20.5, 18.7, 18.3, 14.6.

IR (film, cm^{-1}): 2960, 1455, 1043.

HRMS calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{S}_2$ (M^+), 465.28610, trouvé 465.28935.

(5*S*, 6*R*, 8*R*, 10*S*)-5-Benzyloxyméthoxy-2,6,8,10-tétraméthyl-dodéc-11-èn-3-one (180)



À une solution de **179** (376 mg, 809 μmol) dans 10 mL d'acétone sont successivement ajoutés à 0°C une solution aqueuse de AgNO_3 (8.9 mL d'une solution 1 M) et du NCS (216 mg, 2 équiv.). La solution qui en résulte est agitée à 0°C pendant 10 min puis la réaction est neutralisée par l'ajout à 0°C d'une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL). Le mélange résultant est ensuite extrait avec Et_2O (3 x 50 mL). La phase organique est séchée (Na_2SO_4) et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/ EtOAc 95:5) pour donner **180** sous forme d'huile incolore (240 mg, 79%).

$[\alpha]_{\text{D}} +21.2$ (c 0.5, CHCl_3).

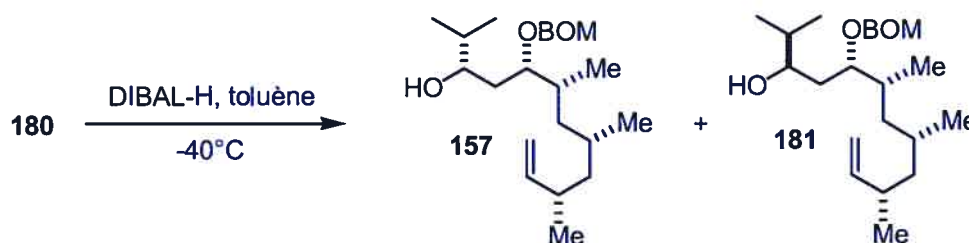
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.36-7.27 (m, 5H), 5.54 (ddd, 1H, $J = 17.2$ Hz, 8.3 Hz et 7.0 Hz), 4.97-4.89 (m, 2H), 4.79 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.61

(d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.11 (m, 1H), 2.73 (dd, 1H, $J = 16.4$ Hz et 9.0 Hz), 2.62 (apparence qt, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.38 (dd, 1H, $J = 16.4$ Hz et 3.1 Hz), 2.20 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 2H), 1.10 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.09 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.95 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 0.91 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 5.5$ Hz), 0.95-0.87 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 213.6, 144.9, 138.4, 128.8 (2), 128.3 (2), 128.0, 113.2, 95.0, 78.3, 70.0, 44.1, 42.0, 41.6, 41.3, 36.1, 33.7, 28.0, 22.0, 20.8, 18.5, 18.3, 15.1.

HRMS calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_3$ (M^+), 375.28993, trouvé 375.29167.

(3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*R*, 10*S*)-5-Benzyloxyméthoxy-2,6,8,10-tétraméthyl-dodéc-11-èn-3-ol (157) et **(3*R*, 5*S*, 6*R*, 8*R*, 10*S*)-5-Benzyloxyméthoxy-2,6,8,10-tétraméthyl-dodéc-11-èn-3-ol (181)**



À une solution de **180** (118 mg, 315 μmol) dans du toluène anhydre (4.5 mL) à -40°C , est ajouté du DIBAL-H (1.5 M in PhMe, 630 μL , 2 équiv.) et la solution qui en résulte est agitée à cette température pendant 2 h. Puis la réaction est neutralisée à -40°C par l'ajout de 5 mL d'une solution de HCl 1M. La solution résultante est diluée avec 30 mL d'un mélange EtOAc/hexanes (1/1 vol.), agitée à température ambiante pendant 30 min et extraite avec EtOAc/hexanes (1/1 vol., 2 x 30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , séchées (Na_2SO_4) et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice

(hexanes/EtOAc 85:15) pour donner **157** (58 mg, 49%) et **181** (55 mg, 47%) sous forme d'huile incolore.

Données pour **157**:

$[\alpha]_D -15$ (*c* 0.1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 7.40-7.27 (m, 5H), 5.59 (ddd, 1H, *J* = 18.2 Hz, 10.0 Hz et 8.4 Hz), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.71 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 4.63 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 3H), 1.42 (td, 1H, *J* = 9.7 Hz et 2.3 Hz), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.00-0.86 (m, 17H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 145.0, 138.0, 128.9 (2), 128.2 (3), 113.2, 95.2, 80.3, 73.1, -0.6, 44.1, 41.7, 36.1, 34.3, 34.0, 33.8, 28.0, 22.0, 20.9, 19.2, 18.3, 15.1.

IR (film, cm⁻¹): 3200.

HRMS calculé pour C₂₄H₄₀O₃Na (M⁺Na), 399.28752, trouvé 399.28591.

Données pour **181**:

$[\alpha]_D -11.7$ (*c* 0.12, CHCl₃).

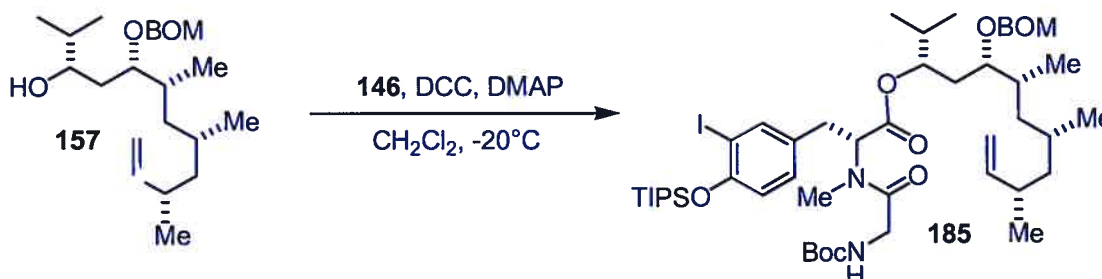
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ ppm: 7.37-7.27 (m, 5H), 5.57 (ddd, 1H, *J* = 17.5 Hz, 10.2 Hz et 8.3 Hz), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.89 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.80 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.70 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.64 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 3.79 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.37 (brs, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57-1.40 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.99-0.86 (m, 16H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ ppm: 144.9, 138.4, 128.9 (2), 128.3 (2), 128.2, 113.2, 93.6, 82.8, 77.0, 70.5, 44.5, 41.8, 36.0, 34.1, 32.5, 32.4, 28.0, 21.9, 20.6, 18.8, 17.8, 14.5.

IR (film, cm⁻¹): 3200.

HRMS calculé pour C₂₄H₄₀O₃Na (M⁺Na), 399.28752, trouvé 399.28478.

(2*R*, 1'*S*, 3'*S*, 4'*R*, 6'*R*, 8'*S*)-2-[(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-acétyl)-méthyl-amino]-3-(3-iodo-4-triisopropylsilanyloxy-phényl)-propionate de 3'-benzyloxyméthoxy-1'-isopropyl-4',6',8'-triméthyl-déc-9'-ène (185)



À une solution d'acide **146** (647 mg, 5 équiv.) et de **157** (74 mg, 196 μmol) dans du CH_2Cl_2 (33 mL) à -20°C sont ajoutés du DCC (253 mg, 1.2 équiv./**146**) et du DMAP (28 mg, 1.15 équiv./**157**). Le mélange réactionnel est agité à -20°C pendant 2 jours puis filtré sur un tampon de gel de silice et le filtrat est concentré. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 85:15) pour donner **185** (150 mg, 77%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}} -25$ (c 0.02, CHCl_3).

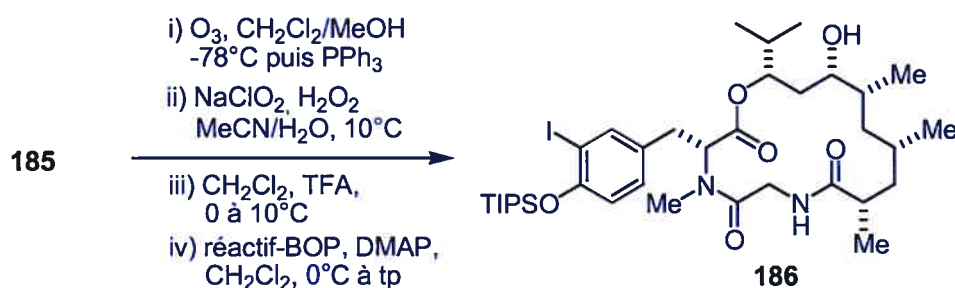
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.51 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.92 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz et 1.9 Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.57 (ddd, 1H, $J = 18.5$ Hz, 10.1 Hz et 8.3 Hz), 5.45 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.64 (AB, 2H, $J = 11.7$ Hz), 3.90 (dd, 1H, $J = 17.5$ Hz et 3.6 Hz), 3.76 (dd, 1H, $J = 17.4$ Hz et 4.2 Hz), 3.49 (m, 1H), 3.21 (dd, 1H, $J = 14.2$ Hz et 5.3 Hz), 2.92 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.68 (allure t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.44 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 4H), 1.13 (d, 18H, $J = 7.4$ Hz), 0.97 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 0.92-0.80 (m, 14H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 169.5, 168.5, 156.0, 154.6, 144.8, 140.1, 138.3, 131.4, 129.8, 128.8 (2), 128.3 (2), 128.1, 118.5, 113.3, 93.8, 79.9, 79.2, 78.9, 70.2, 53.8, 44.2, 42.9, 40.9, 36.1, 33.5, 32.3, 31.9, 31.1, 30.1, 28.8, 28.2, 22.2, 20.8, 19.2, 18.5, 17.0, 15.8, 13.5; (CI n'a pas pu être détecté).

IR (film, cm^{-1}): 2947, 2868, 1744, 1716, 1660, 1488, 1286, 1172.

HRMS calculé pour $\text{C}_{50}\text{H}_{82}\text{I}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$ (M^+), 993.48852, trouvé 993.48791.

(3*R*, 9*S*, 11*S*, 13*R*, 14*S*, 16*S*)-14-Hydroxy-3-(3-iodo-4-triisopropylsilanyloxy-benzyl)-16-isopropyl-4,9,11,13-tétraméthyl-1-oxa-4,7-diaza-cyclohexadécane-2,5,8-trione (186)



D : l'ozone est bullé pendant 10 min (jusqu'à l'apparition d'une coloration bleue) dans une solution à -78°C de **185** (78 mg, 78.5 μmol) dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (8 mL, 1/1 vol.). Puis l'excès de O_3 est chassé en faisant buller de l'argon dans la solution pendant 15 min. De la triphénylphosphine (42 mg, 2 équiv.) est ensuite ajoutée à -78°C puis la solution est réchauffée jusqu'à 0°C sur une période d'une heure. Elle est agitée à cette température pendant 1 h de plus puis diluée avec du CH_2Cl_2 (20 mL) et lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (5 mL) et de la saumure (2 x 5 mL). La phase organique est ensuite séchée (Na_2SO_4) et concentrée.

À une solution de l'aldéhyde brut ci-dessus dans du MeCN (8.2 mL) sont ajoutés à 10°C une solution aqueuse de $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25 mg dans 2.75 mL d'eau, 2.3 équiv.) et de l' H_2O_2 (90 μL , 11 équiv., solution 30%). Puis une solution aqueuse de NaClO_2 (100 mg dans 1.1 mL d'eau, 14équiv.) est ajoutée goutte à goutte à 10°C pendant 1 h. La solution qui en résulte est agitée à cette température pour une heure de plus. Le mélange réactionnel est neutralisé par l'ajout de Na_2SO_3 solide (10 mg) et la solution résultante est diluée avec de l' Et_2O (50 mL). La phase organique est successivement

lavée avec une solution aqueuse de HCl 10% (5 mL) et de la saumure (5 mL) puis séchée (Na_2SO_4). La concentration de cette dernière donne l'acide brut qui est utilisé pour la prochaine réaction sans purification supplémentaire.

L'acide brut précédent est dissous dans du CH_2Cl_2 (1.6 mL) et du TFA (1.6 mL) est ajouté à 0 °C. La température est montée à la température ambiante sur une période d'une heure et la solution est agitée pendant 2 h de plus. La solution est alors concentrée, codistillée trois fois avec du benzène et séchée sous pression réduite pendant 1 h.

Le produit précédent est alors dissous dans du CH_2Cl_2 anhydre (144 mL) puis du réactif-BOP (173 mg, 5 équiv.) et du DMAP (86 mg, 9 équiv.) sont ajoutés à 0°C. La solution résultante est agitée à température ambiante pendant la nuit puis le mélange réactionnel est neutralisé par l'ajout de HCl 1M (1 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (20 mL) et séchée (Na_2SO_4). La concentration et la purification par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 70:30) donnent **186** (30 mg, rendement global de 49%) sous forme d'huile incolore.

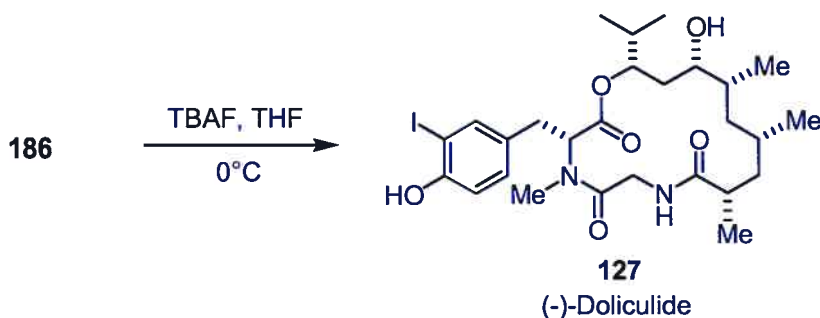
$[\alpha]_{\text{D}} -32$ (*c* 0.5, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz); δ ppm: 7.60 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.20 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.44 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz et 4.3 Hz), 5.06 (dd, 1H, $J = 11.8$ Hz et 4.8 Hz), 4.79 (dd, 1H, $J = 16.9$ Hz et 8.9 Hz), 3.59 (brd, 1H, $J = 11$ Hz), 3.43 (dd, 1H, $J = 15.6$ Hz et 4.3 Hz), 3.29 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz), 2.94 (s, 3H), 2.90 (dd, 1H, $J = 15.6$ Hz et 12.3 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 5H), 1.20-1.00 (m, 24H, incluant $J = 7.4$ Hz), 1.00-0.88 (m, 9H), 0.86 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz); δ ppm: 178.1, 172.2, 172.0, 155.0, 139.6, 130.9, 129.2, 118.6, 90.8, 77.7, 66.1, 58.6, 45.4, 43.5, 40.1, 39.6, 34.7, 33.2, 32.8, 31.2, 30.8, 27.4, 19.3, 18.7, 18.5 (2), 18.1, 14.8, 13.5.

IR (film, cm^{-1}): 3350, 1727, 1654, 1485, 1461, 1284, 1251, 1039.

HRMS calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}$ (M^+Na), 795.32413, trouvé 795.32664.

(-)-doliculide (127)

À une solution de **186** (28.5 mg, 37 μmol) dans du THF (1.3 mL) est ajouté à 0°C du TBAF (60 μL , 1.5 équiv., 1M in THF). La solution qui en résulte est agitée pendant 10 min à cette température. Le mélange réactionnel est neutralisé par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (500 μL) et dilué avec de l'EtOAc (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (3 x 10 mL) et la phase organique est séchée (Na_2SO_4). La concentration et la purification par chromatographie sur gel de silice (hexanes/EtOAc 35:65) donnent **127** (21.5 mg, 95%); la recristallisation dans un mélange CH_2Cl_2 /hexane donne des aiguilles incolores.

pf 171-174.

$[\alpha]_{\text{D}} -25.1$ (*c* 0.3, MeOH).

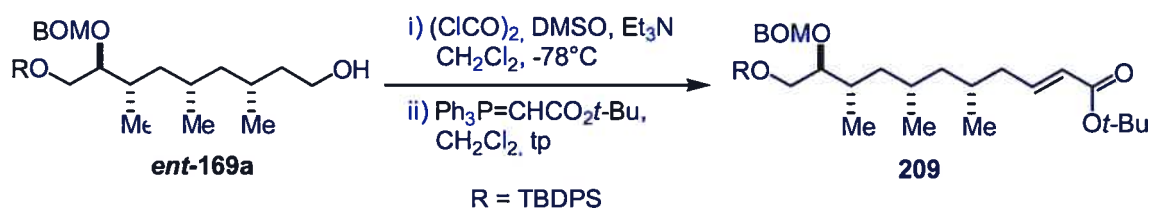
RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz); δ ppm: 7.50 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz et 1.9 Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.28 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.49 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz et 4.4 Hz), 5.07 (ddd, 1H, $J = 11.6$ Hz, 5.0 Hz et 1.8 Hz), 4.80 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz et 8.9 Hz), 3.59 (brd, 1H, $J = 11.2$ Hz), 3.45 (dd, 1H, $J = 15.4$ Hz et 4.4 Hz), 3.25 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz et 1.9 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H, $J = 15.4$ Hz et 12.4 Hz), 2.58 (brs, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.53 (t, 1H, $J = 12.3$ Hz), 1.44 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 11.8 Hz et 1.7 Hz), 1.33 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 11.8 Hz et 2.3 Hz), 1.19 (m, 1H), 1.13 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.10-1.04 (m, 3H), 0.97 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 0.95 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz), 0.85 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm) 177.8, 172.0, 171.5, 154.3, 138.1, 130.2, 129.5, 115.2, 85.4, 77.3, 65.8, 58.1, 44.9, 43.1, 39.7, 39.2, 34.3, 32.8, 32.3, 30.9, 30.1, 27.0, 18.8, 18.4, 18.1, 17.7, 14.4.

IR (film, cm^{-1}) 3390, 1731, 1649, 1502, 1460, 1418, 1283, 1039.

HRMS calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ (M^+), 617.20876, trouvé 617.20936.

(E)-(5*R* 7*S*, 9*S*, 10*S*)-10-Benzoyloxyméthoxy-11-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-5,7,9-triméthyl-undéc-2-énoate de *tert*-butyle (209)



Ce composé a été obtenu en utilisant le même mode opératoire que celui décrit précédemment pour la conversion de 166 en 168. Dans ce cas, le rendement pour les deux étapes est également de 90%.

$[\alpha]_{\text{D}} -22.5$ (c 1.1, CHCl_3).

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz); δ ppm: 7.77-7.75 (m, 4H), 7.50-7.30 (m, 11H), 6.88 (m, 1H), 5.78 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 4.97 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.87 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.40 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.97 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.94 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.93 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz).

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 150 MHz); δ ppm: 166.1, 147.1, 138.8, 136.0, 134.0, 130.1, 130.0, 128.7, 128.1, 127.8, 124.6, 95.3, 82.7, 80.1, 69.8, 64.6, 44.5, 40.6, 39.1, 32.6, 30.3, 28.3, 28.2, 27.1, 21.2, 20.9, 19.5, 16.4.

IR (film, cm^{-1}): 2930, 1715, 1653, 1457, 1156, 1113, 1041.

HRMS calculé pour $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{SiNa}$ (M^+Na), 695.41077, trouvé 695.41275.

Notes et références

¹ Hinterding, K.; Alonso-Diaz, D.; Waldmann, H., "Organic synthesis and biological signal transduction", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 688.

² Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G. M., "Polyvalent interactions in biological systems: implications for design and use of multivalent ligands and inhibitors", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2754.

³ (a) Varki, A., "Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct", *Glycobiology* **1993**, *3*, 97. (b) Lasky, L. A., "Selectins: interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation", *Science* **1992**, *258*, 964. (c) Hakomori S., "Aberrant glycosylation in tumors and tumor-associated carbohydrate antigens", *Adv. Cancer Res.* **1989**, *52*, 257. (d) Feizi, T., "Demonstration by monoclonal antibodies that carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids are onco-developmental antigens", *Nature* **1985**, *314*, 53. (e) Paulson, J. C. in *The Receptors*, vol. 2, (Ed.: M. Conn), Academic Press, New York, **1985**, 131.

⁴ (a) Springer, G. F., "T and Tn , general carcinoma autoantigens", *Science* **1984**, *224*, 1198. (b) Hakomori, S., "Tumor associated carbohydrate antigens", *Annu. Rev. Immunol.* **1984**, *2*, 103.

⁵ Medina-Vera, L.; Haltiwanger, R. S. *Mol. Biol. Cell.* **1994**, *5*, 340.

⁶ Galili, U.; Macher, B. A.; Buehler, J.; shohet, S. B., "Human natural anti-alpha-galactosyl IgG. II. The specific recognition of alpha (1→3)-linked galactose residues", *J. Exp. Med.* **1985**, *162*, 573.

⁷ (a) Hanessian, S. in *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Hanessian, S., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1996. Voir aussi: (b) Schmidt, R. R., "New methods of glycoside and oligosaccharide syntheses – are there alternatives to the Koenigs-Knorr method", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1986, 25, 212. (c) Schmidt, R. R., "Recent developments in the synthesis of glycoconjugates", *Pure Appl. Chem.*, 1989, 61, 1257. (d) Davis, B. G., "Recent developments in oligosaccharide synthesis", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 2137. (e) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J., "Adventures in carbohydrate chemistry: new synthetic technologies, chemical synthesis, molecular design, and chemical biology", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 1576.

⁸ voir figure 3 voie C pour une méthode n'utilisant pas d'alcool comme accepteur.

⁹ Pour d'excellentes revues exhaustives sur ces méthodes, le lecteur pourra se rapporter aux références 7a,c,d.

¹⁰ Il existe en plus des approches mentionnées dans la figure 3, des approches faisant intervenir des **glycals** : (a) Lemieux, R. U.; Levine, S., "Synthesis of alkyl 2-deoxy- α -D-glycopyranosides and their 2-deuterio derivatives", *Can. J. Chem.* 1964, 42, 1473. (b) Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J., "On the direct epoxidation of glycals: application of a reiterative strategy for the synthesis of β -linked oligosaccharides", *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 6661. Pour des approches faisant intervenir des **carbènes**, voir: (a) Briner, K.; Vasella, A., "Glycosylidene carbenes. A new approach to glycoside synthesis. Part I. Preparation of glycosylidene-derived diaziridines and diazirines", *Helv. Chim. Acta*, 1989, 72, 1371. (b) Vasella, A., "New reactions and intermediates involving the anomeric center", *Pure and Appl. Chem.* 1991, 63, 507.

¹¹ Fisher, E., "Über der Glycoside der Alkohole", *Ber.* 1893, 26, 2400.

¹² Koenigs, W.; Knorr, E., "Über einige derivative des Traubenzuckers und der Galactose", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1901, 34, 957.

-
- ¹³ Michael, A., "On the synthesis of helicin and phenolglucoside", *Am. Chem. J.* **1879**, *1*, 305.
- ¹⁴ Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S., "An efficient method for glucosylation of hydroxy compounds using glucopyranosyl fluoride", *Chem. Lett.* **1981**, 431.
- ¹⁵ Mehta, S.; Pinto, B. M., "Phenylselenoglycosides as novel, versatile glycosyl donors. Selective activation over thioglycosides", *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4435.
- ¹⁶ (a) Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviasar, N., "A potentially versatile synthesis of glycosides", *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55. (b) Ferrier, R. J.; Haines, S. R., "A synthesis of 1,2-trans-related glycofuranosyl acetates", *Carbohydr. Res.* **1984**, *127*, 157.
- ¹⁷ (a) Hanessian, S.; Banoub, J., "Chemistry of the glycosidic linkage. An efficient synthesis of 1,2-trans-disaccharide", *Carbohydr. Res.* **1977**, *C13*, 53. (b) Hanessian, S.; Banoub, J., "Preparation of 1,2-trans-glycosides in the presence of silver trifluoromethanesulfonate", in *Methods of Carbohydrate Chemistry*, vol.8, R. L. Whistler and J. N. BeMiller, eds., academic press, New York, **1980**, 247.
- ¹⁸ (a) Lonn, H., "Synthesis of a tri- and a hepta-saccharide which contain alpha-L-fucopyranosyl groups and are part of the complex type of carbohydrate moiety of glycoproteins", *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 105. (b) Lonn, H., "Synthesis of a tetra- and a nona-saccharide which contain alpha-L-fucopyranosyl groups and are part of the complex type of carbohydrate moiety of glycoproteins", *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 115.
- ¹⁹ Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Papahatjis, D. P., "A mild and general method for the synthesis of *O*-glycosides", *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430.
- ²⁰ Garegg, P.J.; Fugedi, P., "A novel promoter for the efficient construction of 1,2-trans linkages in glycoside synthesis, using thioglycosides as glycosyl donors", *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9.

-
- ²¹ (a) Schmidt, R. R.; Reichrath, M., "Simple, highly selective α - and β - disaccharide synthesis from 1-*O*-metalized-D-ribofuranoses", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1979**, *18*, 466.
(b) Klotz, W.; Schmidt, R. R., "Anomeric *O*-alkylation of *O*-acetyl-protected sugars", *J. Carbohydr. Chem.*, **1994**, *13*, 1093.
- ²² Hanessian, S.; Bacquet, C.; Lehong, N., "Chemistry of the glycosidic linkage. Exceptionally fast and efficient formation of glycosides by remote activation", *Carbohydr. Res.* **1980**, *80*, C17.
- ²³ Ferrier, R. J.; Hay, R., W.; Vethaviasar, N., "A potentially versatile synthesis of glycosides", *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55.
- ²⁴ Hanessian, S. in *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Hanessian, S., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1996 (Chapter 16).
- ²⁵ Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H., "Asymmetric total synthesis of erythromycin. 3. Total synthesis of erythromycin", *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215.
- ²⁶ Wagner, G.; Suess, F., "Heterocyclic glycosides. XXVI. Glucosides of 2-hydroxypyrimidine-2-pyrimidone and 2-mercaptopyrimidine-2-thiopyrimidone enol-keto tautomers", *Pharmazie* **1968**, *23*, 8.
- ²⁷ Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Hodges, P. J.; André, C., "Synthesis of (+)-avermectin B_{1a}", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2776.
- ²⁸ Lou, B.; Reddy, G. V.; Wang, H.; Huynh, H. K.; Hanessian, S. in *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Hanessian, S., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1996** (Chapters 17 & 18).

²⁹ Hanessian, S.; Zhan, L.; Saavedra, O. M. Voir le mémoire de maîtrise de Mme Zhan, Université de Montréal, 2001.

³⁰ Hanessian, S.; Lou, B., "Stereocontrolled glycosyl transfer reactions with unprotected glycosyl donors", *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4443.

³¹ Hanessian, S. ; Mascitti, V.; Lu, P. P. ; Ishida, H., "One step stereocontrolled synthesis of α -anomeric carboxylic acid esters from unprotected glycosyl donors: a water-soluble aspirin pro-drug analogue", *Synthesis*, **2002**, 1959.

³² Hanessian, S.; Dafik, L., résultats non publiés.

³³ Hanessian, S.; Lu, P. P.; Ishida, H., "One-step, stereocontrolled synthesis of glycosyl 1-phosphates, uridine-5'-diphosphogalactose, and uridine-5'-diphosphoglucose from unprotected glycosyl donors", *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13296.

³⁴ Dans le cas de la présence de l'anion triflate dans le milieu, le passage par un ion oxocarbénium formant une paire d'ions plus ou moins intime avec cet anion est aussi une possibilité qui ne peut pas être exclue.

³⁵ Voir ref. 28, chap. 17.

³⁶ Pour une application de cet acide à la protection et déprotection d'acétales, consulter: Albert, R.; Dax, K.; Pleschko, R.; Stütz, A. E., "Tetrafluoroboric acid, an efficient catalyst in carbohydrate protection and deprotection reactions", *Carbohydr. Res.* **1985**, *137*, 282.

³⁷ Pour l'emploi de lanthanides dans les réactions de glycosylation, voir: (a) Won-Sup, K.; Sasai, H.; Shibasaki, M., " β -Selective glycosylation with α -mannosyl fluorides using tin (II) triflate and lanthanum perchlorate", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7797. (b) Hosono, S.; Won-Sup, K.; Sasai, H.; Shibasaki, M., "A new glycosidation procedure utilizing rare

earth salts and glycosyl fluorides, with or without the requirement of lewis acids”, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4. (c) Sanders, W. S.; Kiessling, L. L., “Stereoselective, lewis acid-catalyzed glycosylation of alcohols by glucose 1,2-cyclic sulfites”, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7335. (d) Inanaga, J.; Yokoyama, Y.; Hanamoto, T., “Lanthanoid (III) triflates as new glycosylation catalysts. Selective and efficient activation of 1-*O*-methoxyacetyl sugars”, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2791. Pour un catalyseur recyclable voir: Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Takahori, T.; Araki, M.; Ishitani, H., “Lanthanide trifluoromethanesulfonates as reusable catalysts. Michael and Diels-Alder reactions”, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6815.

³⁸ Lou, B.; Huynh, H. K.; Hanessian, S. in *Preparative Carbohydrate Chemistry* Hanessian, S., Ed.; Marcel Dekker New York, **1996** (Chapters 19 & 20).³⁹ Corey, E. J.; Clark, D. A., “A new method for the synthesis of 2-pyridinethiol carboxylic esters”, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2875.

⁴⁰ Eliel, E. L.; Biros, F. J., “Conformational analysis. XII. acetylation rates of substituted cyclohexanols. The kinetic method of conformational analysis”, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3334.

⁴¹ Hammond, G. S., “A correlation of reaction rates”, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.

⁴² (a) Lemieux, R. U., “Newer developments in the conformational analysis of carbohydrates”, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *27*, 527. (b) Edward, J. T., “Stability of glycosides to acid hydrolysis”, *Chem. Ind.* **1955**, 1102.

⁴³ Tvaroska, I.; Bleha, T., “Anomeric and exo-anomeric effects in carbohydrate chemistry”, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1989**, *47*, 45.

⁴⁴ Demchenko, A. V., “Stereoselective chemical 1,2-*cis O*-glycosylation: From "sugar ray" to modern techniques of the 21st century”, *Synlett.* **2003**, 1225.

⁴⁵ (a) voir ref. 38. (b) Hanessian, S.; Reddy, G.-V.; Huynh, H. K.; Pan, J.; Pedatella, S.; Ernst, B.; Kolb, H. C., "Design and synthesis of sialyl Le^x mimetics based on carbocyclic scaffolds derived from (-) quinic acid", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2729.⁴⁶ (a) Cooper, D. K. C.; Koren, E.; Oriol, R., "Oligosaccharides and discordant xénotransplantation", *Immunol. Rev.* **1994**, *141*, 31. (b) Cooper, D. K. C.; Good, A. H.; Koren, E.; Oriol, R.; Malcolm, A. J.; Ippolito, R. M.; Neethling, F. A.; Ye, Y.; Romano, E.; Zuhdi, N., "Identification of α -galactosyl and other carbohydrates that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man", *Transpl. Immunol.* **1993**, *1*, 198. (c) Galili, U., "Interaction of the natural anti-Gal antibody with α -galactosyl epitopes: a major obstacle for xenotransplantation in humans", *Immunology Today* **1993**, *14*, 480. (d) Good, H.; Cooper, D. K. C.; Malcolm, A. J.; Ippolito, R. M.; Koren, E.; Neethling, F. A.; Ye, Y.; Zuhdi, N.; Lamontagne, L. R., "Identification of carbohydrate structures which bind human anti-porcine antibodies: implications for discordant xenografting in man", *Transplant. Proc.* **1992**, *24*, 559. (e) Galili, U.; Clark, M. R.; Shohet, S. B.; Buehler, J.; Macher, B. A., "Evolutionary relationship between the natural anti-Gal antibody and the Gal α 1 \rightarrow 3Gal epitope in primates", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 1369. (f) Galili, U.; Macher, B. A.; Buehler, J.; Shohet, S. B., "Human natural anti-alpha-galactosyl IgG. II. The specific recognition of alpha (1 \rightarrow 3)-linked galactose residues", *J. Exp. Med.* **1985**, *162*, 573.

⁴⁷ Données d'après United Network for Organ Sharing. **2000**. Annual Report. Richmond, Virginia.

⁴⁸ Taniguchi, S.; Cooper, D. K. C., "Clinical xenotransplantation-past, present and future", *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **1997**, *79*, 13.

⁴⁹ Reemtsma, K.; McCracken, B. H.; Schlegel, J. U.; Pearl, M. A.; Pearce, C. W.; Dewitt, C. W.; Smith, P. E.; Hewitt, R. L.; Flinner, R. L.; Creecho, J. R., "Renal heterotransplantation in man", *Ann. Surg.* **1964**, *160*, 384.

⁵⁰ (a) Cooper, D. K. C.; Gollackner, B.; Sachs, D. H., "Will the pig solve the transplantation Backlog?", *Annu. Rev. Med.*, **2002**, *53*, 133. (b) Cooper, D. K. C.; Lanza, R. P., "Xeno-The promise of transplanting animal organs into humans", **2000**, New York, Oxford Uni. Press 274 pp.

⁵¹ Bosch, X., "Vatican approves use of animal transplants 'to benefit human'", *Nature* **2001**, *413*, 445.

⁵² Butler, D., "FDA warns on primate xenotransplants", *Nature* **1999**, *398*, 549

⁵³ Niekrasz, M.; Ye, Y.; Rolf, L. L.; Zuhdi, N.; Cooper, D. K. C., "The pig as organ donor for man", *Transplantation Proceedings* **1992**, *24*, 625.⁵⁴ Paradis, K.; Langford G.; Long Z.; Heneine W.; Sandstrom P.; Switzer W. M.; Chapman L. E.; Lockey C.; Onions D.; The XEN 111 Study Group; Otto E., "Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue", *Science*, **1999**, *285*, 1236.

⁵⁵ Cascalho, M.; Platt, J. L., "The immunological barrier to xénotransplantation", *Immunity* **2001**, *14*, 437.

⁵⁶ (a) Sandrin, M. S.; McKenzie, I. F. C., "Gal α (1,3)Gal, the major xenoantigen(s) recognised in pigs by human natural antibodies", *Immunol. Rev.* **1994**, *141*, 169. (b) Sandrin, M; S.; Vaughan, H. A.; Dabkowski, P. L.; McKenzie, I. F. C., "Anti-pig IgM antibodies in human serum react predominantly with Gal α (1 \rightarrow 3)Gal épitopes", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, **1993**, 11391.

⁵⁷ (a) Galili, U. ; Avila, J. L., Eds.; " α -Gal and anti-Gal, sub-cellular biochemistry", Kluwer Academic/Plenum publishers; New York **1999**; vol. 32.

⁵⁸ Lawson, J. H.; Platt, J. L., "Molecular barriers to xénotransplantation", *Transplantation* **1996**, *62*, 303.

-
- ⁵⁹ Saadi, S.; Platt, J. L., "Transient perturbation of endothelial integrity induced by antibodies and complement", *J. Exp. Med.* **1995**, *181*, 21.
- ⁶⁰ Platt, J. L.; Vercellotti, G. M.; Lindman, B. J.; Oegema, T. R. Jr.; Bach, F. H.; Dalmaso, A. P., "Release of heparan sulfate from endothelial cells: implications for pathogenesis of hyperacute rejection", *J. Exp. Med.* **1990**, *171*, 1363.
- ⁶¹ McCurry, K. R.; Kooyman, D. L.; Alvarado, C. G.; Cotterell, A. H.; Martin, M. J.; Logan, J. S.; Platt, J. L., "Human complement regulatory proteins protect swine-to-primate cardiac xenografts from humoral injury", *Nature Med.*, **1995**, *1*, 423.
- ⁶² Platt, J. L.; Fishel, R. J.; Matas, A. J.; Reif, S. A.; Bolman, R. M.; Bach, F. H., "Immunopathology of hyperacute xenograft rejection in a swine-to-primate model", *Transplantation* **1991**, *52*, 214.
- ⁶³ Kaplon, R. J.; Michler, R. E. ; Xu, H.; Kwiatkowski, P. A.; Edwards, N. M.; Platt, J. L., "Absence of hyperacute rejection in newborn pig-to-baboon cardiac xenografts", *Transplantation* **1994**, *59*, 1.
- ⁶⁴ (a) ref.62; (b) Dalmaso, A. P.; Vercellotti, G. M.; Fischel, R. J.; Bolman, R. M.; Bach, F. H.; Platt, J. L., "Mechanism of complement activation in the hyperacute rejection of porcine organs transplanted into primate recipients", *Am. J. Pathol.* **1992**, *140*, 1157.
- ⁶⁵ Cooper, D. K. C., "Depletion of natural antibodies in non-human primates – a step towards successful discordant xenografting in humans", *Clin. Trans.* **1992**, *6*, 178.
- ⁶⁶ (a) Dorling, A.; Riesbeck, K.; Warrens, A.; Lechler, R., "Clinical xenotransplantation of solid organs", *Lancet* **1997**, *349*, 867. (b) White, D., "Alteration of complement activity: a strategy for xenotransplantation", *Trends Biotechnol.* **1996**, *14*, 3.

-
- ⁶⁷ Gustafsson, K.; Strahan, K.; Preece, A., “ $\alpha(1,3)$ -Galactosyltransferase: a target for *in vivo* genetic manipulation in xenotransplantation”, *Immunol. Rev.* **1994**, *141*, 59.
- ⁶⁸ Platt, J. L., “A perspective on xenograft rejection and accommodation”, *Immunol. Rev.* **1994**, *141*, 127.
- ⁶⁹ (a) Koyota, S.; Ikeda, Y.; Miyagawa, S.; Ihara, H.; Koma, M.; Honke, K.; Shirakura, R.; Taniguchi, N., “Down-regulation of the α -Gal epitope expression in *N*-glycans of swine endothelial cells by transfection with the *N*-acetylglucosaminyltransferase III gene”, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 32867. (b) Onishi, A.; Iwamoto, M.; Akita, T.; Mikawa, S.; Takeda, K.; Awata, T.; Hanada, H.; Perry, A. C. F., “Pig cloning by microinjection of fetal fibroblast nuclei”, *Science*, **2000**, *289*, 1188.
- ⁷⁰ La compagnie de biotechnologies PPL, qui a notamment contribué à la naissance de la brebis Dolly, a annoncé la naissance à Noël 2001 de cinq porcelets transgéniques dans le cadre de ses recherches en xénotransplantation.
- ⁷¹ (a) Weiss, R. A., “Xenografts and retroviruses”, *Science* **1999**, *285*, 1221. (b) Weiss, R. A., “Transgenic pigs and virus adaptation”, *Nature*, **1998**, *391*, 327.
- ⁷² (a) Nilsson, K. G. I., “Glycosidase catalysed synthesis of di- and trisaccharide derivatives related to antigens involved in the hyperacute rejection of xenotransplants”, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 133. (b) Nilsson, K. G. I., “A simple strategy for changing the regioselectivity of glycosidase-catalyzed formation of disaccharides”, *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 95.
- ⁷³ Matsuo, I.; Fujimoto, H.; Isomura, M.; Ajisaka, K., “Chemoenzymatic synthesis of Gal α 1-3Gal, Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc, and their PEG-conjugates”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 255.

⁷⁴ Vic, G.; Tran, C. H.; Scigelova, M.; Crout, D. H. G., "Glycosidase-catalysed synthesis of oligosaccharides: a one step synthesis of lactosamine and of the linear B type 2 trisaccharide α -D-Gal-(1 \rightarrow 3)- β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-GlcNAcSEt involved in the hyperacute rejection response in xenotransplantation from pigs to man and as the specific receptor for toxin A from *Clostridium difficile*", *Chem. Comm.* **1997**, 169.

⁷⁵ Singh, S.; Scigelova, M.; Crout, D.; H.; G., "Glycosidase-catalysed synthesis of α -galactosyl epitopes important in xenotransplantation and toxin binding using the α -galactosidase from *Penicillium multicolor*", *Chem. Comm.* **1999**, 2065.

⁷⁶ (a) Fang, J.; Li, J.; Chen, X.; Zhang, Y.; Wang, J.; Guo, Z.; Zhang, W.; Yu, L.; Brew, K.; Wang, P. G., "Highly efficient chemoenzymatic synthesis of α -galactosyl epitopes with a recombinant α (1 \rightarrow 3)galactosyltransferase", *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6635.

(b) Wang, J.-Q.; Chen, X.; Zhang, W.; Zacharek, S.; Chen, Y.; Wang, P. G., "Enhanced Inhibition of Human Anti-Gal Antibody Binding to Mammalian Cells by Synthetic α -Gal Epitope Polymers", *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8174.

⁷⁷ Yan, F.; Gilbert, M.; Wakarchuk, W. W.; Brisson, J. R.; Whitfield, D. M., "Chemoenzymatic iterative synthesis of difficult linkages of oligosaccharides on soluble polymeric supports", *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3265.

⁷⁸ Blanken, W. M.; Van den Eijnden, D. H., "Biosynthesis of terminal Gal α 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc-R oligosaccharide sequences on glycoconjugates. Purification and acceptor specificity of a UDP-Gal: N-acetyllactosaminide α 1 \rightarrow 3-galactosyltransferase from calf thymus", *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 12927.

⁷⁹ Une recherche de cet épitope dans le Beilstein donne en effet près de 170 résultats; cependant les méthodes pour y accéder s'avèrent être souvent les mêmes.

-
- ⁸⁰ Hanessian, S.; Huynh, H. K.; Reddy, G. V.; Duthaler, R. O.; Katopodis, A.; Streiff, M. B.; Kinzy, W.; Oehrlein, R., "Synthesis of Gal determinant epitopes, their glycomimetic variants, and trimeric clusters—relevance to tumor associated antigens and to discordant xenografts", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3281.
- ⁸¹ (a) Liu, B.; Roy, R., "Olefin self-metathesis as a new entry into xenotransplantation antagonists bearing the Galili antigen", *Chem. Comm.* **2002**, 594. (b) Liu, B.; Roy, R., "Synthesis of clustered xenotransplantation antagonists using palladium-catalyzed cross-coupling of prop-2-ynyl α -D-galactopyranoside", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 773.
- ⁸² Lu, Y-P.; Li, H.; Cai, M-S.; Li, Z-J., "Synthesis of a divalent glycoside of an α -galactosyl disaccharide epitope involved in the hyperacute rejection of xenotransplantation", *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 289.
- ⁸³ Pour des synthèses de motifs du type de l'antigène linéaire B de type 6 [ie Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β OR], voir : (a) Yudina, O. N., Sherman, A. A.; Nifantiev, N. E., "Synthesis of propyl and 2-aminoethyl glycosides of α -D-galactosyl-(1 \rightarrow 3')- β -lactoside", *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 363. (b) Chen, Y.; Zhang, W.; Chen, X.; Wang, J.; Wang, P. G., " α Gal-conjugated anti-rhinovirus agents: chemo-enzymatic syntheses and testing of anti-Gal binding", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1716. (c) Ramos, D.; Rollin, P.; Klaffke, W., "Chemoenzymatic synthesis of neoglycopeptides: application to an α -Gal-terminated neoglycopeptide", *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2948. (d) Wang, J; Q.; Chen, X.; Zhang, W.; Zacharek, S.; Chen, Y.; Wang, P. G., "Enhanced inhibition of human anti-Gal antibody binding to mammalian cells by synthetic α -Gal epitope polymers", *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8174. (e) Sarkar, A. K.; Matta, K. L., "2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl phenyl sulfoxide as a glycosyl donor. Synthesis of some oligosaccharides containing an α -D-galactopyranosyl group", *Carbohydr. Res.* **1992**, *233*, 245. (f) Koike, K.; Sugimoto, M.; Sato, S.; Ito, Y.; Nakahara, Y.; Ogawa, T., "Total

synthesis of globotriaosyl-*E* and *Z*-ceramides and isoglobotriaosyl-*E*-ceramide", *Carbohydr. Res.* **1987**, *163*, 189. (g) Kováč, P.; Taylor, R. B.; Glaudemans, C. P. J., "General synthesis of (1→3)-β-D-Galacto oligosaccharides and their methyl β-glycosides by a stepwise or a blockwise approach", *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5323.

⁸⁴ Jacquinet, J. C.; Duchet, D.; Milat, M-L.; Sinaÿ, P., "Synthesis of blood-group substances. Part 11. Synthesis of the trisaccharide *O*-α-D-galactopyranosyl-(1→3)-*O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-2-acetamido-deoxy-D-gucopyranose", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 326.

⁸⁵ Milat, M-L.; Zollo, P. A.; Sinaÿ, P., "Application of the imidate procedure to α-galactosylation", *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, 263.

⁸⁶ Jacquinet, J. C.; Sinaÿ, P., "Synthesis of blood group substances. IX. Synthesis of 2-*O*-(α-L-fucopyranosyl)-3-*O*-(α-D-galactopyranosyl)-D-galactose, the antigenic determinant of the B blood group", *Tetrahedron* **1979**, *35*, 365.

⁸⁷ Garegg, P. J.; Oscarson, S., "A synthesis of 8-methoxycarbonyloct-1-yl *O*-α-D-galactopyranosyl-(1→3)-*O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside", *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 207.

⁸⁸ Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K., "Halide ion catalyzed glycosidation reactions. Syntheses of α-linked disaccharides", *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056.

⁸⁹ (a) Hanessian, S.; Banoub, J., "Preparation of 1,2-trans-glycosides in the presence of silver trifluoromethanesulfonate", in *Methods of Carbohydrate Chemistry*, vol.8, R. L. Whistler and J. N. BeMiller, eds., academic press, New York, **1980**, 247. (b) Garegg, P. J.; Norberg, T., "Observations on silver trifluoromethanesulfonate-promoted syntheses of

1,2-trans-glycosides from acylated glycosyl bromides”, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1979**, *33*, 116.

⁹⁰ Reddy, G. V.; Jain, R. K.; Bhatti, B. S.; Matta, K. L., “Synthesis of α -D-galactopyranosyl-linked oligosaccharides containing the α -Gal \rightarrow β -Gal \rightarrow GlcNAc sequence employing methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-(4-methoxybenzyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside as an efficient glycosyl donor”, *Carbohydr. Res.* **1994**, *263*, 67.

⁹¹ Sato, S.; Mori, M.; Ito, Y.; Ogawa, T., “An efficient approach to *O*-glycosides through $\text{CuBr}_2\text{-Bu}_4\text{NBr}$ mediated activation of glycosides”, *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, C6.

⁹² Matsuzaki, Y.; Ito, Y.; Ogawa, T., “Stereoselective total synthesis of the blood group I-active biantennary *neolacto*-glycodecaosyl ceramide”, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4025.

⁹³ Nakano, T.; Ito, Y.; Ogawa, T., “Total synthesis of a sulfated glucuronyl glycosphingolipid, $\text{IV}^3\text{GlcA}(3\text{-SO}_3)\text{nLcOse}_4\text{Cer}$, a carbohydrate epitope of neural cell adhesion molecules”, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1597.

⁹⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Dolle, R. E.; Papahatjis, D. P., “Practical synthesis of oligosaccharides. Partial synthesis of avermectin B1a”, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4189. (b) Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S-I., “An efficient method for glucosylation of hydroxyl compounds using glucopyranosyl fluoride”, *Chem. Lett.* **1981**, 431.

⁹⁵ (a) Mukaiyama, T.; Hashimoto, Y.; Shoda, S-I., “Stereoselective synthesis of 1,2-*cis*-glycofuranosides using glycofuranosyl fluorides”, *Chem. Lett.* **1983**, 935. (b) Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S-I., “An efficient method for glucosylation of hydroxyl compounds using glucopyranosyl fluoride”, *Chem. Lett.* **1981**, 431.

⁹⁶ La sélectivité est améliorée en utilisant un thiométhyle glycosyl donneur comme dans le cas de Garegg et Oscarson; voir : Garegg, P. J.; Oscarson, S., “A synthesis of 8-

methoxycarbonyloct-1-yl O- α -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-O- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside”, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 207.

⁹⁷ Schaubach, R.; Hemberger, J.; Kinzy, W., “Tumor-associated antigen synthesis. Synthesis of the Gal- α -(1 \rightarrow 3)-Gal- β -(1 \rightarrow 4)-GlcNAc epitope a specific determinant for metastatic progression?”, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 607.

⁹⁸ Schmidt, R. R.; Kinzy, W., “Anomeric-oxygen activation for glycoside synthesis: the trichloroacetimidate method”, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **1994**, *50*, 21.

⁹⁹ Zhu, T.; Boons, G.-J., “Two-directional, convergent synthesis of a pentasaccharide that is involved in the hyperacute rejection response in xenotransplantation from pig to man”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 857.

¹⁰⁰ Veeneman, G. H.; van Boom, J. H., “An efficient thioglycoside-mediated formation of α -glycosidic linkages promoted by iodonium dicollidine perchlorate”, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275.

¹⁰¹ Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; van Boom, J. H., “Iodonium ion-promoted reactions at the anomeric center. II. An efficient thioglycoside-mediated approach toward the formation of 1,2-trans-linked glycosides and glycosidic esters”, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331.

¹⁰² Gege, C.; Kinzy, W.; Schmidt, R. R., “Total synthesis of the natural antigen involved in the hyperacute rejection response to xenotransplants”, *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 459.

¹⁰³ Windmüller, R.; Schmidt, R. R., “Efficient synthesis of lactoneo series antigens H, Lewis X (Le^x), and Lewis Y (Le^y)”, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7927.

-
- ¹⁰⁴ Lay, L.; Windmüller, R.; Reinhardt, S.; Schmidt, R. R., "A simple access to lactose-derived building blocks required in glycoconjugate synthesis", *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 39.
- ¹⁰⁵ (a) Hanessian, S.; Saavedra, O. M.; Mascitti, V.; Marterer, W.; Oehrlein, R.; Mak, C. P., "Practical syntheses of B disaccharide and linear B type 2 trisaccharide—non-primate epitope markers recognized by human anti- α -Gal antibodies causing hyperacute rejection of xenotransplants", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3267. (b) Lou, B.; Huynh, H. K.; Hanessian, S. in *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Hanessian, S., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1996 p413.
- ¹⁰⁶ King, J. F.; Allbutt, A. D., "Remarkable stereoselectivity in the hydrolysis of dioxolenium ions and orthoesters fused to anchored six membered rings", *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1754.
- ¹⁰⁷ Deslongchamps, P.; Atlani, P.; Fréhel, D.; Malaval, A., "The importance of conformation of the tetrahedral intermediate in the hydrolysis of esters. Selective cleavage of the tetrahedral intermediate controlled by orbital orientation", *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3405.
- ¹⁰⁸ Deslongchamps, P.; Moreau, C.; Fréhel, D.; Atlani, P., "The importance of conformation in the ozonolysis of acetals", *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3402. voir aussi ref. 107.
- ¹⁰⁹ (a) Santry, L. J.; McClelland, R. A., "Orientation effects on the rate and equilibrium constants for formation and decomposition of tetrahedral intermediates", *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6138. (b) Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Lahti, M. O.; Weeks, D. P., "Hydrolysis of ortho esters: further investigation of the factors which control the rate-determining step", *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6852; (c) Ahmad, M.; Bergstrom, R. G.; Cashen, M. J.; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; McClelland, R. A.; Powell, M. F., "Ortho ester

hydrolysis: direct evidence for a three-stage reaction mechanism", *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2669; (d) .; Bergstrom, R. G.; Cashen, M. J.; Chiang, Y.; Kresge, A. J., "Ortho ester hydrolysis : concerted nature of the dialkoxycarbonium ion forming stage", *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1639.

¹¹⁰ (a) Lemieux, R. U.; Driguez, H., "Chemical synthesis of 2-*O*-(α -L-fucopyranosyl)-3-*O*-(α -D-galactopyranosyl)-D-galactose. The terminal structure of the blood-group B antigenic determinant", *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4069. (b) Lemieux, R. U.; Morgan, A. R., "The preparation and configurations of tri-*O*-acetyl- α -D-glucopyranose 1,2-(orthoesters)", *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2199. (c) Lemieux, R. U.; Morgan, A. R., "The synthesis of β -D-glucopyranosyl 2-deoxy- α -D-arabinohexopyranoside", *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2190.

¹¹¹ Chipowsky, S.; Lee, Y. C., "Synthesis of 1-thioaldosides having an amino group at the aglycon terminal", *Carbohydr. Res.* **1973**, *31*, 339.

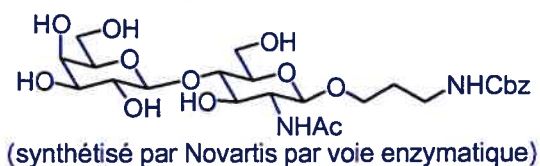
¹¹² (a) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-raid, B., "Armed and disarmed n-pentenyl glycosides in saccharide couplings leading to oligosaccharides", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583. (b) Paulsen, H.; Richter, A.; Sinnwell, V., Stenzel, W., "Darstellung selektiv blockierter 2-azido-2-desoxy-D-gluco- und -D-galactopyranosylhalogenide: reaktivität und ¹³C-NMR-spektren", *Carbohydr. Res.* **1974**, *64*, 339.

¹¹³ (a) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-raid, B., "Armed and disarmed n-pentenyl glycosides in saccharide couplings leading to oligosaccharides", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583.

¹¹⁴ Pearlman, W. M., "Noble metal hydroxides on carbon nonpyrophoric dry catalysts", *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1663.

¹¹⁵ (a) Mallams, A. K.; Morton, J. B.; Reichert, P., "Semisynthetic aminoglycoside antibacterials. Part 10. Synthesis of novel 1-*N*-aminoalkoxycarbonyl and 1-*N*-aminoalkoxycarboxamido derivatives of Sismomicin, Gentamicin B, Gentamicin C_{1a}, and Kanamycin A.", *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1981**, 2186. (b) Muramatsu, T.; Hara, I., "Synthèse de D,L-phosphatidyl propanolamine. I. – Dipalmitoyl D,L-glycéril-1-phosphoryl-3-O-amino-1-propanol-3", *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3335.

¹¹⁶ Une synthèse de **78** a aussi été réalisée en partant du composé 3-benzyle-oxycarbonylamino β-N-acétyle lactosaminide suivant:



obtenu par voie enzymatique à l'aide d'une β-1,4-galactosyltransférase; voir, (a) Hanessian, S.; Saavedra, O. M.; Mascitti, V.; Marterer, W.; Oehrlein, R.; Mak, C. P., "Practical syntheses of B disaccharide and linear B type 2 trisaccharide—non-primate epitope markers recognized by human anti-α-Gal antibodies causing hyperacute rejection of xenotransplants", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3267. (b) Baish, G.; Oehrlein, R., "Glycosyltransferase catalyzed assemblage of sialyl-LewisX-saccharopeptides", *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1673.

¹¹⁷ Ce produit de réarrangement avait déjà été observé par le Dr Saavedra dans des réactions de glycosylation avec des donneurs moins réactifs. Ce réarrangement est peut-être dû à la fois à la moins bonne réactivité de l'accepteur et à l'emploi de Yb(OTf)₃ qui étant un lanthanide a plus de sites de coordinations qu'un métal du groupe d comme le cuivre.

¹¹⁸ Lambrigts, D.; Sachs, D. H.; Cooper, D. K. C., "Discordant organ xenotransplantation in primates - World Experience and Current Status", *Transplantation* **1998**, *66*, 547.

¹¹⁹ Tableau réalisé à partir des données fournies pour l'année 1997 par les organismes gouvernementaux américains suivants: (a) **asthme**: NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. (b) **psoriasis**: NIAMS, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases et NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. (c) **diabète**: NWHIC, The National Women's Health Information Center. (d) **polyarthrite rhumatoïde**: NIAMS, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases et NWHIC, The National Women's Health Information Center. (e) **ACV**: NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute.

¹²⁰ D'après Santé Canada, la prévalence est le nombre total des personnes chez lesquelles la maladie est reconnue à tout moment donné pendant une période précise. Elle donne une idée de l'importance ou du fardeau d'une maladie à un moment donné et ce concept est très utilisé dans les activités de surveillance et de planification liées à la santé publique.

¹²¹ Pour une excellente revue sur la cascade inflammatoire, consulter: Springer, T. A., "Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm", *Cell* **1994**, *76*, 301. Voir aussi, Springer, T. A., "Adhesion receptors of the immune system", *Nature* **1990**, *346*, 425.

¹²² Johnston, G. I.; Cook, R. G.; McEver, R. P., "Cloning of GMP-140, a granule membrane protein of platelets and endothelium: sequence similarity to proteins involved in cell adhesion and inflammation", *Cell* **1989**, *56*, 1033.

¹²³ Bevilacqua, M. P.; Stenglin, S.; Gimbrone, M. A. Jr; Seed, B., "Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins", *Science* **1989**, *243*, 1160.

¹²⁴ (a) Siegelman, M. H.; Van de Rijn, M.; Weissman, I. L., "Mouse lymph node homing receptor cDNA clone encodes a glycoprotein revealing tandem interaction domains", *Science* **1989**, *243*, 1165. (b) Lasky, L. A.; Singer, M. S.; Yednock, T. A.; Dowbenko, D.;

Fennie, C. Rodriguez, H.; Nguyen, T.; Stachel, S.; Rosen, S. D., "Cloning of a lymphocyte homing receptor reveals a lectin domain", *Cell* **1989**, *56*, 1045.

¹²⁵ Ley, K.; Gaethgens, P.; Fennie, C.; Singer, M. S.; Lasky, L. A.; Rosen, S. D., "Lectin-like cell adhesion molecule 1 mediates leukocyte rolling in mesenteric venules in vivo", *Blood* **1991**, *77*, 2553.

¹²⁶ (a) Lawrence, M. B.; Springer, T. A., "Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins", *Cell* **1991**, *65*, 859. (b) Springer, T. A.; Lasky, L. A., "Cell adhesion. Sticky sugars for selectins", *Nature* **1991**, *349*, 196.

¹²⁷ Springer, T. A., "Adhesion receptors of the immune system", *Nature* **1990**, *346*, 425.

¹²⁸ Walcheck, B.; Kahn, J.; Fisher, J. M.; Wang, B. B.; Fisk, R. S.; Payan, D. G.; Feehan, C.; Betageri, R.; Darlak, K.; Spatola, A. F.; Kishimoto, T. K., "Neutrophil rolling altered by inhibition of L-selectin shedding in vitro", *Nature* **1996**, *380*, 720.

¹²⁹ Heavner, G. A., "Active sequences in cell adhesion molecules: Targets for therapeutic intervention", *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 295.

¹³⁰ Habuchi, O.; Suzuki, Y.; Fukuta, M., "Sulfation of sialyl lactosamine oligosaccharides by chondroitin 6-sulfotransferase", *Glycobiology* **1997**, *7*, 405.

¹³¹ (a) Qiao, L.; Murray, B. W.; Shimazaki, M.; Shultz, J.; Wong, C.-H., "Synergistic inhibition of human α -1,3-fucosyltransferase V", *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7653. (b) Chandrasekaran, E. V.; Jain, R. K.; Larsen, R. D.; Wlasichuk, K.; Matta, K. L., "Selectin ligands and tumor-associated carbohydrate structures: specificities of α 2,3-sialyltransferases in the assembly of 3'-Sialyl-6-sulfo/sialyl Lewis a and x, 3'-Sialyl-6'-sulfo Lewis x, and 3'-sialyl-6-sialyl/sulfo blood group T-hapten", *Biochemistry* **1995**, *34*, 2925.

-
- ¹³² (a) Mousa, S. A.; Chersh, D. A., "Recent advances in cell adhesion molecules and extracellular matrix proteins: potential clinical implications", *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 187. (b) Mousa, S. A., "Recent advances in cell adhesion molecule (CAM) research and development: Targeting CAMs for therapeutic and diagnostic applications", *Drugs Fut.* **1996**, *21*, 283.
- ¹³³ Norman, K. E.; Anderson, G. P.; Kolb, H. C.; Ley, K.; Ernst, B., "Sialyl Lewisx (sLex) and an sLex mimetic, CGP69669A, disrupt E-selectin-dependent leukocyte rolling in vivo", *Blood* **1998**, *91*, 475.
- ¹³⁴ (a) Heavner, G. A., "Active sequences in cell adhesion molecules: Targets for therapeutic intervention", *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 295. (b) Mulligan, M. S.; Paulson, J. C.; De Frees, S.; Zheng, Z.-L.; Lowe, J. B.; Ward, P. A., "Protective effects of oligosaccharides in P-selectin-dependent lung injury", *Nature* **1993**, *364*, 149.
- ¹³⁵ Sako, D.; Chang, X.-J.; Barone, K. M.; Vachino, G.; White, H. M.; Shaw, G.; Veldman, G. M.; Bean, K. M.; Ahern, T. J.; Fuire, B.; Cumming, D. A.; Larsen, G. R., "Expression cloning of a functional glycoprotein ligand for P-selectin", *Cell* **1993**, *75*, 1179.
- ¹³⁶ Moore, K. L.; Stults, N. L.; Diaz, S.; Smith, D. F.; Cummings, R. D.; Varki, A.; McEver, R. P., "Identification of a specific glycoprotein ligand for P-selectin (CD62) on myeloid cells", *J. Cell Biol.* **1992**, *118*, 445.
- ¹³⁷ (a) Lasky, L. A.; Singer, M. S.; Dowbenko, D.; Imai, Y.; Henzel, W. J.; Grimley, C.; Fennie, C.; Gillett, N.; Watson, S. R.; Rosen, S. D., "An endothelial ligand for L-selectin is a novel mucin-like molecule", *Cell* **1992**, *69*, 927. (b) Imai, Y.; Singer, M. S.; Fennie, C.; Lasky, L. A.; Rosen, S. D., "Identification of a carbohydrate-based endothelial ligand for a lymphocyte homing receptor", *J. Cell Biol.* **1991**, *113*, 1213.

-
- ¹³⁸ Berg, E. L.; McEvoy, L. M.; Berlin, C.; Bargatze, R. F.; Butcher, E. C., "L-selectin-mediated lymphocyte rolling on MAdCAM-1", *Nature* **1993**, *366*, 695.
- ¹³⁹ Baumhueter, S.; Singer, M. S.; Henzel, W.; Hemmerich, S.; Renz, M.; Rosen, S. D.; Lasky, L. A., "Binding of L-selectin to the vascular sialomucin CD34", *Science* **1993**, *262*, 436.
- ¹⁴⁰ Levinovitz, A.; Muhloff, J.; Isenmann, S.; Vestweber, D., "Identification of a glycoprotein ligand for E-selectin on mouse myeloid cells", *J. Cell Biol.* **1993**, *121*, 449.
- ¹⁴¹ Lenter, M.; Levinovitz, A.; Isenmann, S.; Vestweber, D., "Monospecific and common glycoprotein ligands for E- and P-selectin on myeloid cells", *J. Cell Biol.* **1994**, *125*, 471.
- ¹⁴² Pour la structure cristalline du CRD de la E-sélectine, voir: Graves, B. J.; Crowther, R. L.; Chandran, C.; Rumberger, J. M.; Li, S.; Huang, K.-S.; Presky, D. H.; Familletti, P. C.; Wolitzky, B. A.; Burns, D. K., "Insight into E-selectin/ligand interaction from the crystal structure and mutagenesis of the lec/EGF domains", *Nature* **1994**, *367*, 532. Pour une étude sur l'interaction des E- ou P-sélectines avec PSGL-1, voir: Somers, W. S.; Tang, J.; Shaw, G. D.; Camphausen, R. T., "Insight into the molecular basis of leukocyte tethering and rolling revealed by structures of P- and E-selectin bound to SLe^x and PSGL-1", *Cell* **2000**, *103*, 467.
- ¹⁴³ Poppe, L.; Brown, G. S.; Philo, J. S.; Nikrad, P. V.; Shah, B. H., "Conformation of sLe^x tetrasaccharide, free in solution and bound to E-, P-, and L-selectin", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1727.
- ¹⁴⁴ (a) Janke, W.; Kolb, H. C.; Blommers M. J. J.; Magnani, J. L.; Ernst, B., "Comparison of the bioactive conformations of sialyl Lewis^x and a potent sialyl Lewis^x mimic", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2603. (b) Scheffer, K.; Ernst, B.; Katopodis, A.; Magnani, J. L.; Wang, W. T.; Weisemann, R.; Peters, T., "Determination of the bioactive conformation of the carbohydrate ligand in the E-selectin/sialyl Lewis complex", *Angew.*

Chem. Int. Ed. Engl. **1995**, *34*, 1841. (c) Cooke, R. M.; Hale, R. S.; Lister, S. G.; Shal, G.; Weir, M. P., "The conformation of the sialyl Lewis X ligand changes upon binding to E-selectin", *Biochemistry* **1994**, *33*, 10591. (d) Ball, G. E.; O'Neill, R. A.; Schultz, J. E.; Lowe, J. B.; Weston, B. W.; Nagy, J. O.; Brown, E. G.; Hobbs, C. J.; Bednarski, M. D., "Synthesis and structural analysis using 2-D NMR of sialyl Lewis X (SLe^x) and Lewis X (Lex) oligosaccharides: ligands related to E-selectin [ELAM-1] binding", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5449. (e) Lin, Y.-C.; Hummel, C. W.; Huang, D.-H.; Ichikawa, Y.; Nicolaou, K. C.; Wong, C.-H., "Conformational studies of sialyl Lewis X in aqueous solution", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5452. (f) Ichikawa, Y.; Lin, Y.-C.; Dumas, D. P.; Shen, G.-J.; Garcia-Junceda, E.; Williams, M. A.; Bayer, R.; Ketcham, C.; Walker, L. E.; Paulson, J. C.; Wong, C.-H., "Chemical-enzymic synthesis and conformational analysis of sialyl Lewis X and derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9283.

¹⁴⁵ Kogan, T. P.; Revelle, B. M.; Tapp, S.; Dee, S.; Beck, P. J., "A single amino acid residue can determine the ligand specificity of E-selectin", *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14047. Voir aussi Graves, B. J.; Crowther, R. L.; Chandran, C.; Rumberger, J. M.; Li, S.; Huang, K.-S.; Presky, D. H.; Familletti, P. C.; Wolitzky, B. A.; Burns, D. K., "Insight into E-selectin/ligand interaction from the crystal structure and mutagenesis of the lec/EGF domains", *Nature* **1994**, *367*, 532.

¹⁴⁶ (a) Brandley, B. K.; Kiso, M.; Abbas, S.; Nikrad, P.; Srivasatava, O.; Foxall, C.; Oda, Y.; Hasegawa, A., "Structure-function studies on selectin carbohydrate ligands. Modifications to fucose, sialic acid and sulphate as a sialic acid replacement", *Glycobiology* **1993**, *3*, 633. (b) Tyrrell, D.; James, P.; Rao, N.; Foxall, C.; Abbas, S.; Dasgupta, F.; Nashed, M.; Hasegawa, A.; Kiso, M.; Asa, D.; Kidd, J.; Brandley, B. K., "Structural requirements for the carbohydrate ligand of E-selectin", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 10372

- ¹⁴⁷ Ramphal, J. Y.; Zheng, Z.-L.; Perez, C.; Walker, L. E.; DeFrees, S. A.; Gaeta, F. C. A., "Structure-activity relationships of sialyl Lewis^X-containing oligosaccharides. 1. Effect of modifications of the fucose moiety", *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3459.
- ¹⁴⁸ Stahl, W.; Sprengard, U.; Kretzschmar, G.; Kunz, H., "Synthesis of deoxy sialyl Lewis^X analogs, potential selectin antagonists", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2096.
- ¹⁴⁹ Ohmoto, H.; Nakamura, K.; Inoue, T.; Kondo, N.; Inoue, Y.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A., "Studies on selectin blocker. 1. Structure activity relationships of sialyl Lewis X analogs", *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1339. Pour une étude sur le CRD de la P-sélectine voir, Hiramatsu, Y.; Tsujishita, H.; Kondo, H., "Studies on selectin blocker. 3. Investigation of the carbohydrate ligand sialyl Lewis X recognition of site of P-selectin", *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4547.¹⁵⁰ Simanek, E. E.; McGarvey, G. J.; Jablonowski, J. A.; Wong, C.-H., "Selectin-carbohydrate interactions: from natural ligands to designed mimics", *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833. Voir aussi: (a) Shibata, K.; Hiruma, K.; Kanie, O.; Wong, C.-H., "Synthesis of 1,1-linked galactosyl mannosides carrying a thiazine ring as mimetics of sialyl lewis X antigen: investigation of the effect of carboxyl group orientation on P-selectin inhibition", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2393. (b) Hiramatsu, Y.; Tsujishita, H.; Kondo, H., "Studies on selectin blocker. 3. Investigation of the carbohydrate ligand sialyl Lewis X recognition of site of P-selectin", *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4547.¹⁵¹ (a) Simanek, E. E.; McGarvey, G. J.; Jablonowski, J. A.; Wong, C.-H., "Selectin-carbohydrate interactions: from natural ligands to designed mimics", *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833. (b) Roy, R. in *Carbohydrates in Drug Design*, Witczak, Z.J.; Nieforth, K.A. Eds, Marcel Dekker, New York, N.Y., **1997**, p. 83. (d) Musser, J. H.; Anderson, M. B.; Levy, D.E., "Glycomimetics as selectin inhibitors", *Curr. Pharm. Des.* **1995**, *1*, 221.
- ¹⁵² Voir la référence précédente et aussi: (a) Ramphal, J. Y.; Hiroshige, M.; Lou, B.; Gaudino, J. J.; Hayashi, M.; Chen, S. M.; Chiang, L. C.; Gaeta, F. C. A.; De Frees, S. A.,

“Ligand Interactions with E-Selectin. Identification of a New Binding Site for Recognition of N-Acyl Aromatic Glucosamine Substituents of Sialyl Lewis X”, *J. Med. Chem.* **1993**, *39*, 1357. (b) Wong, C.-H.; Halcomb, R.L.; Ichikawa, Y.; Kajimoto, T., “Enzymes in organic synthesis: application to the problems of carbohydrate recognition. Part 2”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 521. (c) Ohmoto, H.; Kakamura, K.; Inoue, T.; Kondo, H.; Inone, Y.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A., “Studies on Selectin Blocker. 1. Structure-Activity Relationships of Sialyl Lewis X Analogs”, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1339. (d) Vig, R. Jain, R. K.; Piskorz, C. F.; Matta, K. L., “Selectin ligands: synthesis of 3'-O-sialyl-6'-O-sulfo Lewis NeuAc α 2 \rightarrow 3(6-O-SO₃Na)Gal β 1 \rightarrow 3 (Fuc α 1 \rightarrow 4) GlcNAc β -OMe”, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 2073. (e) Manning, D. D.; Bertozzi, D. R.; Pohl, N. L.; Rosen, S. D.; Kiessling, L. L., “Selectin-Saccharide Interactions: Revealing Structure-Function Relationships with Chemical Synthesis”, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6254.

¹⁵³ **Pour des analogues à squelette peptidique ou acide aminé voir:** (a) Kurokawa, K.; Kumihara, H.; Kondo, H., “A solid-phase synthesis for β -turn mimetics of sialyl Lewis X”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1827. (b) Hanessian, S.; Huynh, H. K.; Reddy, G. V.; McNaughton-Smith, G.; Ernst, B.; Kolb, H. C.; Magnani J. L., “Exploration of β -turn scaffolding motifs as components of sialyl LeX mimetics and their relevance to P-selectin”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2803. (c) Tsukida, T.; Moriyama, H.; Kurokawa, K.; Achiha, T.; Inoue, Y.; Kondo, H., “Studies on selectin blockers. 7. Structure-activity relationships of sialyl Lewis X mimetics based on modified Ser-Glu dipeptides”, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4279. (d) Tsai, C.-Y.; Park, W. K. C.; Weitz-Schmidt, G.; Ernst, B.; Wong, C.-H., “Synthesis of sialyl Lewis X mimetics using the Ugi four-component reaction”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2333. **Pour des analogues incorporant une partie hydrate de carbone voir:** (e) Kaila, N.; Thomas, IV, B. E.; Thakker, P.; Alvarez, J. C.; Camphausen, R.; Crommie, D., “Design and synthesis of sialyl Lewis X mimics as E-selectin inhibitors”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 151. (f) Kietzschmar, G., “Synthesis of novel sialyl-Lewis^X glycomimetics as selectin antagonists”, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3765. (g) Murphy, P. V.; Hubbard, R. E.; Manallack,

D. T.; Montana, J. G.; Taylor, R. J. K., "The synthesis of novel structural analogs of sialyl LewisX", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3273. (h) Hanessian, S.; Reddy, G. V.; Huynh, H. K.; Pan, J.; Pedatella, S.; Ernst, B.; Kolb, H. C., "Design and synthesis of sialyl Lex mimetics based on carbocyclic scaffolds derived from (-)-quinic acid", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2729. (i) Bamford, M. J.; Bird, M.; Gore, P. M.; Holmes, D. S.; Priest, R.; Prodger, J. C.; Saez, V., "Synthesis and biological activity of conformationally constrained sialyl Lewis X analogs with reduced carbohydrate character", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 239. (j) Liu, A.; Dillon, K.; Campbell, R. M.; Cox, D.; Huryn, D. M., "Synthesis of E-selectin inhibitors: Use of an aryl-cyclohexyl ether as a disaccharide scaffold", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3785. (k) Kaila, N.; Yu, H.-A.; Xiang, Y., "Design and synthesis of novel sialyl Lewis x mimics", *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5503. (l) Heskamp, B. M.; Veeneman, G. H.; van der Marel, G. A.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H., "Synthesis of a SLex mimic: a potential E-selectin binding antagonist", *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **1995**, *114*, 398. (m) Kogan, T.P.; Dupré, B.; Keller, K. M.; Scott, I. L.; Bui, H.; Market, R. V.; Beck, P. J.; Voytus, J. A.; Revelle, B. M.; Scott, D., "Rational design and synthesis of small molecule, non-oligosaccharide selectin inhibitors: (α -D-mannopyranosyloxy)biphenyl-substituted carboxylic acids", *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4976. (n) Allanson, N. M.; Davidson, A. H.; Floyd, C. D.; Martin, F. M., "The synthesis of novel mimics of the sialyl Lewis X determinant", *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2061. (o) Ragan, J. A.; Cooper, K., "Synthesis of a galactose-fucose disaccharide mimic of sialyl Lewis X", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2563. (p) Hanessian, S.; Prabhanjan, H., "Design and synthesis of glycomimetic prototypes - a model sialyl Lewisx ligand for E-selectin", *Synlett* **1994**, 868. **Pour un analogues à squelette α 's-décaldine voir:** (q) De Vleeschawer, M.; Vaillancourt, M.; Goudreau, N.; Guindon, Y.; Gravel, D., "Design and synthesis of a new sialyl Lewis X mimetic: how selective are the selectin receptors?", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1109.

¹⁵⁴ Pour une revue des différentes méthodes employées, voir: Simanek, E. E.; McGarvey, G. J.; Jablonowski, J. A.; Wong, C.-H., "Selectin-carbohydrate interactions: from natural ligands to designed mimics", *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833.

-
- ¹⁵⁵ Thoma, G.; Kinzy, W.; Bruns, C.; Patton, J. T.; Magnani, J. L.; Banteli, R., "Synthesis and biological evaluation of a potent E-selectin antagonist", *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4909.
- ¹⁵⁶ (a) Thoma, G.; Patton, J. T.; Magnani, J. L.; Ernst, B.; Öhrlein, R.; Duthaler, R. O., "Versatile functionalization of polylysine: synthesis, characterization, and use of neoglycoconjugates", *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5919. (b) Thoma, G.; Magnani, J. L.; Öhrlein, R.; Ernst, B.; Schwarzenbach, F.; Duthaler, R. O., "Synthesis of oligosaccharide-polylysine conjugates: a well characterized sialyl Lewis^a polymer for ELISA", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7414.
- ¹⁵⁷ Thoma, G.; Magnani, J. L.; Patton, J. T.; Ernst, B.; Jahnke, W., "Preorganization of the bioactive conformation of sialyl Lewis^X analogues correlates with their affinity to E-selectin", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1941.
- ¹⁵⁸ (a) Kolb, H.C.; Ernst, B., "Development of tools for the design of selectin antagonists", *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1571. (b) Janke, W.; Kolb, H. C.; Blommers M. J. J.; Magnani, J. L.; Ernst, B., "Comparison of the bioactive conformations of sialyl Lewis^X and a potent sialyl Lewis^X mimic", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2603. (c) Kolb, H. C.; Ernst, B., "Recent progress in the glycodrug area", *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1879.
- ¹⁵⁹ (a) voir ref. 153h. (b) Lim, M. S. L.; Johnston, E. R.; Kettner, C., A., "The solution conformation of (D)Phe-Pro-containing peptides: implications on the activity of Ac-(D)Phe-Pro-boroArg-OH, a potent thrombin inhibitor", *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1831. (c) Alberg, D. G.; Schreiber, S. L., "Structure-based design of a cyclophilin-calcineurin bridging ligand", *Science* **1993**, *262*, 248. (d) Fresht, A., in *Enzyme structure and mechanism*, 2nd ed., Freeman, New York, **1985**. (e) Kessler, H., "Peptide conformations. Part 19. Conformation and biological effects of cyclic peptides", *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509.

- ¹⁶⁰ Sears, P.; Wong, C.-H., "Carbohydrate mimetics: a new strategy for tackling the problem of carbohydrate-mediated biological recognition", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2300.
- ¹⁶¹ Page, M. I.; Jencks, W. P., "Entropic contributions to rate accelerations in enzymic and intramolecular reactions and the chelate effect", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*, 1678.
- ¹⁶² (a) Kolb, H.C.; Ernst, B., "Development of tools for the design of selectin antagonists", *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1571. (b) Bamford, M. J.; Bird, M.; Gore, P. M.; Holmes, D. S.; Priest, R.; Prodger, J. C.; Saez, V., "Synthesis and biological activity of conformationally constrained sialyl Lewis^x analogues with reduced carbohydrate character", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 239.
- ¹⁶³ (a) Thoma, G.; Banteli, R.; Jahnke, W.; Magnani, J. L.; Patton, J. T., "A readily available, highly potent E-selectin antagonist", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3644. Pour d'autres modifications voir: (b) Banteli, R.; Herold, P.; Bruns, C.; Patton, J. T.; Magnani, J. L.; Thoma, G., "Potent E-selectin antagonists", *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2893.
- ¹⁶⁴ Thoma, G.; Schwarzenbach, F., "Simplified sialyl lewis^x analogues with improved E-selectin inhibition", *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 855. Pour d'autres squelettes voir aussi: (a) Banteli, R.; Ernst, B., "Synthesis of sialyl Lewis^x mimics. Modification of the 6-position of galactose", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 459. (b) Ernst, B.; Wagner, B.; Baish, G.; Katopodis, A.; Winkler, T.; Öhrlein, R., "Substrate specificity of fucosyl transferase III: an efficient synthesis of sialyl Lewis^x-, sialyl Lewis^a- derivatives and mimetic thereof", *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 892. (c) Kolb, H. C., "Design and synthesis of a macrocyclic E-selectin antagonist", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2629.
- ¹⁶⁵ (a) Giuliano, R. M.; Jordan, Jr. A. D.; Gauthier, A. D.; Hoogsteen, K., "Diastereofacial selectivity of Diels-Alder reactions of carbohydrate-derived dienes and their carbocyclic

analogues”, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4979. (b) Czernecki, S.; Vijayakumaran, K.; Ville, G., “Convenient synthesis of hex-1-enopyran-3-uloses: selective oxidation of allylic alcohols using pyridinium dichromate”, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5472; (c) Foster, A. B.; Stacey, M.; Vardheim, S. V., “Action of alkali on methyl 2,3-anhydro- α -D-allopyranoside and 1,5-anhydro-2-deoxy-3-O-p-tolylsulfonyl-D-arabinohexitol”, *Acta Chem. Scand.* **1958**, *12*, 1819.

¹⁶⁶ Contour, M. O.; Defaye, J.; Little, M.; Wong, E., “Stereoselective thioglycoside synthesis. Part XI. Zirconium(IV) chloride-catalyzed synthesis of 1,2-*trans*-1-thioglycopyranosides”, *Carbohydr. Res.* **1989**, *193*, 283.

¹⁶⁷ Garegg, P.; Hultberg, H.; Wallin, S., “A novel, reductive ring-opening of carbohydrate benzylidene acetals. II.”, *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 97.

¹⁶⁸ Yamazaki, F.; Kitajima, T.; Nukada, T.; Ito, T.; Ogawa, T., “Synthetic studies on cell surface glycans. 66. Synthesis of an appropriately protected core glycotetraoside, a key intermediate for the synthesis of “bisected” complex-type glycans of a glycoprotein”, *Carbohydr. Res.* **1990**, *201*, 15.

¹⁶⁹ (a) David, S.; Hanessian, S., “Regioselective manipulation of hydroxyl groups via organotin derivatives”, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643. (b) Augé, C.; David, S.; Veyrières, A., “Complete regioselectivity in the benzylation of a *cis*-diol by the stannylidene procedure”, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 375.

¹⁷⁰ Pour des revues voir: (a) Nicolaou, K. C.; Harter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A., “The Wittig and related reactions in natural product synthesis”, *Liebigs Annalen/Recueil* **1997**, 1283. (b) Stec, W. J., “Wadsworth-Emmons reaction revisited”, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 411. (c) Wadsworth, W. S. Jr., “Synthetic applications of phosphoryl-stabilized anions”, *Org. React.* **1977**, *25*, 73. (d) Boutagy, J.; Thomas, R., “Olefin synthesis with organic phosphonate carbanions”, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87.

¹⁷¹ (a) Nilsson, U.; Ray, A. K.; Magnusson, G., "Synthesis of the globotetraose tetrasaccharide and terminal tri- and di-saccharide fragments", *Carbohydr. Res.* **1994**, 252, 117. (b) Jansson, K.; Ahlfors, S.; Frejd, T.; Kihlberg, J.; Magnusson, G.; Dahmen, J.; Noori, G.; Stenvall, K., "2-(Trimethylsilyl)ethyl glycosides. Synthesis, anomeric deblocking, and transformation into 1,2-trans 1-O-acyl sugars", *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5629.

¹⁷² Ogawa, T.; Yamamoto, H., "Synthetic studies on cell-surface glycans. Part XXXIII. Synthesis of a model linear mannohexaose for the backbone structure of fruit body polysaccharide of *Tremella fuciformis* and *Dictyophora indusiata* Fisch", *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 475.

¹⁷³ (a) Miller, D. J.; Moody, C. J., "Synthetic applications of the O-H insertion reactions of carbenes and carbenoids derived from diazocarbonyl and related diazo compounds", *Tetrahedron* **1995**, 51, 10811; (b) Aller, E.; Brown, D. S.; Cox, G. G.; Miller, D. J.; Moody, C. J., "Diastereoselectivity in the O-H insertion reactions of rhodium carbenoids derived from phenyldiazoacetates of chiral alcohols. Preparation of α -hydroxy and α -alkoxy esters", *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4449. (c) Kirmse, W. in *Advances in Carbene Chemistry*, Brinker, V. Ed. JAI Press, **1994**,; vol. 1, p. 1. (d) Ye, T.; McKervey, M. A., "Organic synthesis with α -diazocarbonyl compounds", *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091. (e) Adams, J.; Spero, D. M., "Rhodium(II) catalyzed reactions of diazo-carbonyl compounds", *Tetrahedron* **1991**, 47, 1765. (f) Doyle, M. P., "Catalytic methods for metal carbene transformations", *Chem. Rev.* **1986**, 86, 919. (g) Paquet, F.; Sinaÿ, P., "Intramolecular oximercuration-demercuration reaction: a new stereocontrolled approach to sialic acid containing disaccharides", *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3071. (h) Paquet, F.; Sinaÿ, P., "New stereocontrolled approach to 3-deoxy-D-manno-2-octulosonic acid containing disaccharides", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8313. (i) Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, Ph., "Transition metal catalysed reactions of diazocompounds – II Insertion in the hydroxylic bond", *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 2733.

- ¹⁷⁴ (a) Regitz, M. in *The chemistry of diazonium and diazo groups*, part 2, Patai Ed., Wiley interscience, New York. (b) Regitz, M., "Recent synthetic methods in diazo chemistry", *Synthesis* **1972**, 351. (c) Maas, G.; Regitz, M., "Substituentenabhängigkeit des Norcaradien/Cycloheptatrien-Gleichgewichtes – untersucht an 7-phosphoryl- und 7-carbonylsubstituierten Systemen", *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2039. (d) Regitz, M.; Anschütz, W.; Liedhegener, A., "Synthese von α -Diazo-phosphonsäureestern", *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3734.
- ¹⁷⁵ Khare, A. B.; Mckenna, C. E., "An improved synthesis of tetraalkyl diazomethylenediphosphonates and alkyl diazo(dialkoxyphosphoryl)acetates", *Synthesis* **1991**, 405.
- ¹⁷⁶ Doyle, M. P., in *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From cyclopropanes to ylides*, Doyle, M. P., McKervey M. A., Ye, T., **1998**, Wiley-Interscience, New York.
- ¹⁷⁷ Fischer, E. O.; Maasböl, A., "Tungsten carbonyl-carbene complex", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580.
- ¹⁷⁸ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T., "Horner-Wadsworth-Emmons reaction: use of lithium chloride and an amine for base-sensitive compounds", *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
- ¹⁷⁹ (a) Sehgal, R. K.; Koenigsberger, R. U.; Howard, T. J., "The effect of ring size on hydrogenation of cyclic allylic alcohols", *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3073. (b) Thompson, H. W.; Nairnauer, R. E., "Stereochemical control of reductions. III. An approach to group haptophilicities", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6379. (c) Thompson, H. W., "Stereochemical control of reductions. The directive effect of carbomethoxy vs hydroxymethyl groups in catalytic hydrogenation", *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2577. Pour un travail pionnier voir aussi: Linstead, R. P.; Doering, W. E.; Davis, S. B.; Levine, P.;

Whetstone, R. R., "The stereochemistry of catalytic hydrogenation. I. The stereochemistry of the hydrogenation of aromatic rings", *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1985.

¹⁸⁰ Thompson, H. W.; Naipawer, R. E., "Stereochemical control of reductions. III. An approach to group haptophilicities", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6379.

¹⁸¹ Pour la première synthèse totale voir: (a) Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S.; Siret, P.; Keck, G. E.; Gras, J.-L., "Stereospecific total synthesis of Gibberellic acid. A key tricyclic intermediate", *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031. (b) Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S.; Keck, G. E.; Gopalan, B.; Larsen, S. D.; Siret, P.; Gras, J.-L., "Stereospecific total synthesis of Gibberellic acid", *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8034.

¹⁸² Albert, R.; Dax, K.; Pleschko, R.; Stütz, A., "Tetrafluoroboric acid, an efficient catalyst in carbohydrate protection and deprotection reactions", *Carbohydr. Res.* **1985**, *137*, 282. Voir aussi: (a) Yamanoi, T.; Akiyama, T.; Ishida, E.; Abe, H.; Amemiya, M.; Inazu, T., "Horner-Wittig reaction of dimethyl 2,3-O-isopropylidene-D-glyceroylmethylphosphonate and its application to the formal synthesis of D-erythro-C18-sphingosine", *Chem. Lett.* **1989**, 335. (b) Crimmins, M. T.; Hollis Jr., W. G.; Lever, G. J., "Selenium initiated cyclization-[2,3]sigmatropic rearrangement: synthesis of the C-1 to C-10 fragment of the milbemycins and the avermectins", *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3647.

¹⁸³ Zou, W.; Jennings, H. J., "Mimics of the structural elements of type III group B *streptococcus* capsular polysaccharide. Part I: synthesis of a carboxylate-containing pentasaccharide", *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 257.

¹⁸⁴ (a) Sehgal, R. K.; Koenigsberger, R. U.; Howard, T. J., "The effect of ring size on hydrogenation of cyclic allylic alcohols", *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3073. (b) Thompson, H. W.; Naipawer, R. E., "Stereochemical control of reductions. III. An approach to group

haptophilicities", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6379. (c) Thompson, H. W., "Stereochemical control of reductions. The directive effect of carbomethoxy vs hydroxymethyl groups in catalytic hydrogenation", *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2577.

¹⁸⁵ Pour une rationalisation similaire voir: Breit, B.; Zahn, S. K., "Stereoselective hydroformylation: key step for the assembly of polypropionate subunits", *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4870.

¹⁸⁶ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C., "Substrate-directable chemical reactions", *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

¹⁸⁷ Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J.; Morey, M. C., "Chemistry of β -trimethylsilylethanol. II. A new method for protection of an anomeric center in pyranosides", *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4603.

¹⁸⁸ Jansson, K.; Ahlfors, S.; Frejd, T.; Kihlberg, J.; Magnusson, G., "2-(Trimethylsilyl)ethyl glycosides. Synthesis, anomeric deblocking, and transformation into 1,2-trans 1-O-acyl sugars", *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5629.

¹⁸⁹ Jansson, K.; Frejd, T.; Kihlberg, J.; Magnusson, G., "Boron trifluoride etherate as an effective reagent for the stereoselective one-pot conversion of acetylated 2-trimethylsilylethyl glycosides into sugar 1,2-trans-acetates", *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 753.

¹⁹⁰ Jansson, K.; Noori, G.; Magnusson, G., "2-(trimethylsilyl)ethyl glycosides. Transformation into glycopyranosyl chlorides", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3181.

¹⁹¹ De las Heras, F. G.; Félix, A. S.; Calvo-Mateo, A.; Fernández-Resca, P., "Cyanosugars III. The reaction of trimethylsilylcyanide with keto, epoxy and acetal derivatives of carbohydrates", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3867. Voir aussi: (a) Jansson, K.; Noori, G.; Magnusson, G., "2-(trimethylsilyl)ethyl glycosides. Transformation into glycopyranosyl

chlorides”, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3181. (b) Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K., “Microscale cleavage reaction of (phenyl)benzyl ethers by ferric chloride”, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3823.

¹⁹² Fourni par la compagnie Novartis et synthétisé d’après les références suivantes: (a) Thoma, G.; Kinzy, W.; Bruns, C.; Patton, J. T.; Magnani, J. L.; Bânteli, R., “Synthesis and biological evaluation of a potent E-selectin antagonist”, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4909. (b) Giuliano, R. M.; Jordan, Jr. A. D.; Gauthier, A. D.; Hoogsteen, K., “Diastereofacial selectivity of Diels-Alder reactions of carbohydrate-derived dienes and their carbocyclic analogs”, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4979. (c) Czernecki, S.; Vijayakumaran, K.; Ville, G., “Convenient synthesis of hex-1-enopyran-3-uloses: selective oxidation of allylic alcohols using pyridinium dichromate”, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5472; (d) Foster, A. B.; Stacey, M.; Vardheim, S. V., “Action of alkali on methyl 2,3-anhydro- α -D-allopyranoside and 1,5-anhydro-2-deoxy-3-O-p-tolylsulfonyl-D-arabinohexitol”, *Acta Chem. Scand.* **1958**, *12*, 1819.

¹⁹³ Garegg, P.; Hultberg, H.; Wallin, S., “A novel, reductive ring-opening of carbohydrate benzylidene acetals. II”., *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 97.

¹⁹⁴ Ce produit a été obtenu en une étape (voir chapitre I.3) à partir du 2, 3, 4-tri-O-benzyl-L-fucopyranose synthétisé d’après la référence suivante: Dejter-Juszynski, M.; Flowers, H. M., “Koenigs-Knorr reaction. II. Synthesis of an L-linked disaccharide from tri-O-benzyl-L-fucopyranosyl bromide”, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 219.

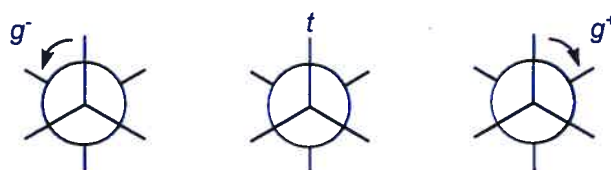
¹⁹⁵ Ogawa, T.; Matsui, M., “An approach to synthesis of glycosides: enhancement of nucleophilicity of hydroxyl groups by trialkylstannylation”, *Carbohydr. Res.* **1976**, *51*, C13.

¹⁹⁶ (a) England, W. B.; Kovacic, P.; Hanrah, S. M.; Jones, M. B., “Molecular orbital theory of supernucleophiles: complementary criteria and supporting evidence”, *J. Org.*

Chem. **1980**, *45*, 2057. (b) Heaton, M. M., "Quantum mechanical studies of the α effect", *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2004. (c) Klopman, G.; Tsuda, K.; Louis, J. B.; Davis, R. E., "Supernucleophiles. I. Alpha effect", *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4549.

¹⁹⁷ Voir la note numéro 10 de la référence suivante : Thoma, G.; Kinzy, W.; Bruns, C.; Patton, J. T.; Magnani, J. L.; Banteli, R., "Synthesis and biological evaluation of a potent E-selectin antagonist", *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4909.

¹⁹⁸ Nous utiliserons par la suite la notation des angles dièdres de Bucourt:



Bucourt, R., *Topics in Stereochem.*, Eliel E. L., Allinger N. L. Ed., Interscience, New York, **1974**, vol. 8 p 159.

¹⁹⁹ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N., "*Stereochemistry of Organic Compounds*", Wiley, New York, **1994**, pp 603 et 738.

²⁰⁰ Pour la structure cristalline du dérivé de l'**acide Hémibourgeanique** voir : (a) Bodo, B.; Trowitzsch-Kienast, W.; Schomburg, D., "Absolute configuration of bourgeanic acid : X-ray crystal structure of a 4-bromophenacyl derivative of hemibourgeanic acid", *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 847. Pour celle de la (+)-**Pectinatone** voir : (b) Norté, M.; Cataldo, F.; González, A. G.; Rodríguez, M. L.; Ruiz-Perez, C., "New metabolites from the marine mollusc *Siphonaria grisea*", *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1669. Pour celle d'un dérivé de **TMC-151** voir : (c) Kohno, J.; Nishio, M.; Sakurai, M.; Kawano, K.; Hiramatsu, H.; Kameda, N.; Kishi, N.; Yamashita, T.; Okuda, T.; Komatsubara, S., "Isolation and structure determination of TMC-151s : novel polyketide antibiotics from *Gliocladium catenulatum* Gilman & Abbott TC 1280", *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7771. Pour celle du dérivé de la **Norpectinatone** voir : (d) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Bernardinelli,

G., "Enantioselective synthesis of the alleged structure of Norpectinatone", *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4713.

²⁰¹ Natta, G., "Stereospecific catalysis of isotactic polymers", *Angew. Chem.* **1956**, 68, 393.

²⁰² Natta, G.; Corradini, P., "Conformation of linear chains and their mode of packing in the crystal lattice", *J. Polym. Sci.* **1959**, 39, 29.

²⁰³ Natta, G.; Peraldo, M.; Allegra, G., "Crystalline modification of syndiotactic polypropylene having a zig-zag chain conformation", *Makromol. Chem.* **1964**, 75, 215.

²⁰⁴ Pour une excellente revue, voir: Hoffmann, R. W., "Conformation design of open-chain compounds", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2054.

²⁰⁵ Mori, K.; Kuwahara, S., "Synthesis of both the enantiomers of lardolure, the aggregation pheromone of the acarid mite, *Lardoglyphus Konoï*", *Tetrahedron.* **1986**, 42, 5539. Pour d'autres synthèses voir : (a) Morr, M.; Proppe, C.; Wray, V., "Synthesis of asymmetrical methyl-branched chiral ketones from the corresponding homologous wax esters. A new synthesis of the insect pheromone Lardolure and 9-Norlardolure", *Liebigs. Ann.* **1995**, 2001. (b) Kaino, M.; Naruse, Y.; Ishihara, K.; Yamamoto, H., "Stereospecific cyclization of vinyl ether alcohols. Facile synthesis of (-)-Lardolure", *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5814.

²⁰⁶ Mori, K.; Kuwahara, S., "Stereochemistry of Lardolure the aggregation pheromone of the acarid mite, *Lardoglyphus konoï*", *Tetrahedron.* **1986**, 42, 5545.

²⁰⁷ **Isolation** : Biskupiak, J. E.; Ireland, C. M., "Pectinatone, a new antibiotic from the mollusk *Siphonaria pectinata*", *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3055. **Synthèse** : Birkbeck, A. A.; Enders, D., "The total synthesis of (+)-pectinatone: an iterative alkylation approach based on the SAMP-hydrazone method", *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7823.

²⁰⁸ **Isolation et synthèse :** (a) Norté, M.; Fernandez, J. J.; Padilla, A., "Isolation and synthesis of siphonarienal, a new polypropionate from *Siphonaria grisea*", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3413. Pour une autre synthèse voir : (b) Calter, M. A.; Liao, W.; Strauss, J. A., "Catalytic, asymmetric synthesis of siphonarienal", *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7500.

²⁰⁹ **Isolation et structure :** (a) Norté, M.; Cataldo, F.; Gonzalez, A. G., "Siphonarienedione and siphonarienolone, two new metabolites from *Siphonaria grisea* having a polypropionate skeleton", *Tetrahedron. Lett.* **1988**, *29*, 2879. **Synthèse et revision de la stéréochimie:** (b) Calter, M. A.; Liao, W., "First total synthesis of a natural product containing a chiral, β -diketone: synthesis and stereochemical reassignment of Siphonarienedione and Siphonarienolone", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13127.

²¹⁰ **Structure:** (a) Ishiwata, H.; Nemoto, T.; Ojika, M.; Yamada, K., "Isolation and stereostructure of Doliculide, a cytotoxic cyclodepsipeptide from the Japanese sea hare *Dolabella auricularia*", *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4710. **Synthèse:** (b) Ghosh, A. K.; Liu, C., "Total synthesis of antitumor depsipeptide (-)-Doliculide", *Org. Lett.* **2001**, *3*, 635. (c) Ishiwata, H.; Sone, H.; Kigoshi, H.; Yamada, K., "Enantioselective total synthesis of Doliculide, a potent cytotoxic cyclodepsipeptide of marine origin and structure-cytotoxicity relationships of synthetic Doliculide congeners", *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12853. (d) Ishiwata, H.; Sone, H.; Kigoshi, H.; Yamada, K., "Total synthesis of Doliculide, a potent cytotoxic cyclodepsipeptide from the Japanese sea hare *Dolabella auricularia*", *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4712.

²¹¹ **Isolation : Borrelidine:** (a) Lumb, M.; Macey, P. E.; Spyvee, J.; Whitmarsh, J. M. Wright, R. D., "Isolation of vivomycin and borrelidin, two antibiotics with anti-viral activity, from a species of *Streptomyces* (C2989)", *Nature* **1965**, *206*, 263. (b) Berger, J., Jampolsky, L. M.; Goldberg, M. W., "Borrelidin, a new antibiotic with antiborrelia activity and penicillin-enhancement properties", *Arch. Biochem.* **1949**, *22*, 476. **Treponemycine:** (c) Maehr, H.; Evans, R. H., "Identity of borrelidin with

treponemycin", *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1455. (d) Singh, S. K.; Gurusiddaiah, S.; Whalen, J. W., "Treponemycin, a nitrile antibiotic active against *Treponema hyodysenteriae*", *Antimicrobial Agents and Chemoth.* **1985**, *27*, 239. **Structure** : (e) Keller-Schierlein, W., "Metabolic products of microorganisms. LV. Composition of the antibiotic borrelidin", *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 731. (f) Anderson, B. F.; Herlt, A. J.; Rickards, R. W.; Robertson, G. B., Macrolide antibiotic studies. XVIII. Crystal and molecular structures of two isomorphous solvates of the macrolide antibiotic borrelidin: absolute configuration determination by incorporation of a chiral solvent in the crystal lattice", *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 717. **Synthèse**: (g) Hanessian, S.; Yang, Y.; Giroux, S.; Mascitti, V.; Ma, J.; Raepfel, F., "Application of conformation design in acyclic stereoselection: total synthesis of Borrelidin as the crystalline benzene solvate", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784. (h) Duffey, M. O.; LeTiran, A.; Morken, J. P., "Enantioselective total synthesis of Borrelidin", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458. Pour des **approches à la synthèse** voir aussi : (i) Vong, B.G.; Abraham, S.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. A., Synthetic studies on Borrelidin: enantioselective synthesis of the C1-C12 fragment", *Org. Lett.* **2003**, *4*, 1617. (j) Zhao, C.-X.; Duffey, M. O.; Taylor, S. J.; Morken, J. P., "Enantio- and diastereoselective reductive aldol reactions with iridium-pybox catalysts", *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1829. (k) Haddad, N.; Grishko, M.; Brik, A., "Studies towards total synthesis of Borrelidin, regioselective methylation of bis-epoxides and structure determination", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6079. (l) Haddad, N.; Grishko, M.; Brik, A., "Studies towards total synthesis of Borrelidin, stereoselective synthesis of the polysubstituted macrolidic part", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6075.

²¹² **Isolatic**¹⁷ : (a) Liu, C.-M.; Hermann, T. E., "Characterization of Ionomycin as a calcium ionophore", *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 5892. **Synthèse** : (b) Lautens, M.; Colucci, J. T.; Hiebert, S.; Smith, N. D.; Bouchain, G., "Total synthesis of Ionomycin using ring-opening strategies", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879. (c) Hanessian, S.; Cooke, N. G.; DeHoff, B.; Sakito, Y., "The total synthesis of (+)-Ionomycin", *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5276. (d) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R., "Total synthesis of the polyether antibiotic Ionomycin", *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290.

²¹³ **Isolation et structure :** (a) Agtarap, A.; Chamberlin, J. W.; Pinkerton, M.; Steinrauf, L., "Structure of Monensic acid, a new biologically active compound", *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5737. **Synthèse :** (b) Ireland, R. E.; Meissner, R. S.; Rizzacasa, M. A., "Convergent synthesis of polyether ionophore antibiotics: protective manipulation and synthesis of Monensin A", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7166. (c) Collum, D. B.; McDonald, J. H.; Still, W. C., "Synthesis of the polyether antibiotic Monensin. 3. Coupling of precursors and transformation to Monensin", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2120. (d) Fukuyama, T.; Akasaka, K.; Karanewsky, D. S.; Wang, C. L. J.; Schmid, G.; Kishi, Y., "Synthetic studies on polyether antibiotics. 6. Total synthesis of Monensin. 3. Stereocontrolled total synthesis of Monensin", *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 262.

²¹⁴ **Isolation :** (a) Dawson, J. M.; Farthing, J. E.; Mashall, P. S.; Middleton, R. F.; O'Neill, M. J.; Shuttleworth, A.; Stylli, C.; Tait, R. M.; Taylor, P. M.; Widlman, H. G.; Buss, A. D.; Langley, D.; Hayes, M. V., "The squalostatins, novel inhibitors of squalene synthase produced by a species of *phoma*, I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activity", *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 639. **Synthèse :** (b) Tomooka, K.; Kikuchi, M.; Igawa, K.; Suzuki, M.; Keong, P.-H.; Nakai, T., "Stereoselective total synthesis of Zaragozic acid A based on an acetal [1,2]Wittig rearrangement", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4502. (c) Caron, S.; Stoermer, D.; Mapp, A. K.; Heathcock, C. H., "Total synthesis of Zaragozic acid A (Squalestatin S1). Degradation to a relay compound and reassembly of the natural product", *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9126. (d) Nicolaou, K. C.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; Yue, E. W.; La Greca, S., "Total synthesis of Zaragozic acid A/Squalestatin S1", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2190.

²¹⁵ **Isolation :** (a) Vézina, C.; Kudelska, A.; Sehgal, S. N., "Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle", *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721. **Synthèse :** (b) Smith, A. B., III; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leazer, J. L., Jr.; Leahy, J. W.; Maleczka, R., "Total Synthesis of Rapamycin and Demethoxyrapamycin", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5407.

(c) Haywar¹, C. M.; Yohannes, D.; Danishefsky, S. J., "Total synthesis of Rapamycin via a novel titanium-mediated aldol macrocyclization reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345. (d) Romo, D.; Meyer, S. D.; Johnson, D. D.; Schreiber, S. L., "Total synthesis of (-)-Rapamycin using an Evans-Tishchenko fragment coupling", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906. (e) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P., "Total synthesis of Rapamycin", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419.

²¹⁶ **Isolation** : (a) Satake, M.; Ofuji, K.; Naoki, H.; James, K. J.; Furey, A.; McMahon, T.; Silke, J.; Yasumoto, T., "Azaspiracid, a new marine toxin having unique spiro ring assemblies, isolated from Irish mussels, *Mytilus edulis*", *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9967. Pour une **approche synthétique** voir: (b) Carter, R. G.; Graves, D. E.; Gronemeyer, M. A.; Tschumper, G. S., "Synthesis of the ABC ring system of Azaspiracid. 2. A systematic study into the effect of C₁₆ and C₁₇ substitution on bis-spirocyclization", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2181. (c) Nicolaou, K. C.; Pihko, P. M.; Diedrichs, N.; Zou, N.; Bernal, F., "Synthesis of the FGHI ring system of Azaspiracid", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1262.

²¹⁷ **Isolation** : (a) Imai, H.; Suzuki, K.; Morioka, M.; Numasaki, Y.; Kadota, S.; Nagai, K.; Sato, T.; Iwanami, M.; Saito, T., "Okilactomycin, a novel antibiotic produced by a *Streptomyces* species. I. Taxonomy, fermentation, isolation and characterization", *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1475. Pour une approche synthétique voir: (b) Paquette, L. A.; Boulet, S. L., "Toward a total synthesis of Okilactomycin. 1. A direct, enantiocontrolled route to the western sector", *Synthesis* **2002**, 888.

²¹⁸ Pour des revues voir : (a) Ohmura, S. *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice*, 2nd ed., Academic Press, New York, **2002**. (b) Norcross, R. D.; Paterson, I., "Total synthesis of bioactive marine macrolides", *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041. (c) Paterson, I.; Mansuri, M. M., "Recent developments in the total synthesis of macrolide antibiotics", *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3569.

²¹⁹ Pour des revues voir: (a) Faul, M. M.; Huff, B. E., "Strategy and methodology development for the total synthesis of polyether ionophore antibiotics", *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407. (b) Yonemitsu, O.; Horita, K. in *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Lukacs, G.; Ohno, M., Ed. Springer-Verlag, N.Y., **1990**. p.448. (c) Perron, F.; Albizzati, K. F., "Chemistry of spiroketals", *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617. (d) Boivin, T. L. B., "Synthetic routes to tetrahydrofuran, tetrahydropyran, and spiroketal units of polyether antibiotics and a survey of spiroketals of other natural products", *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309. (e) *Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores*; Westley, J. W., Ed. Marcel Dekker, N.Y., **1982**, vol. 1, 2. (f) Wierenga, W. in *The Total Synthesis of Natural Products*, ApSimon, J., Ed. Wiley-Interscience, N.Y., **1981**, vol. 4, p.263.

²²⁰ Pour des exemples supplémentaires de produits naturels comportant au moins une unité deoxypropionate voir : **Epothilones I_{2 à 6}** : (a) Hardt, I. H.; Steinmetz, H.; Gerth, K.; Sasse, F.; Reichenbach, H.; Höfle G., "New natural epothilones from *Sorangium cellulosum*, strains So ce90/B2 and So ce90/D13 : isolation, structure elucidation, and SAR studies", *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 847. **Rakicidin C** : (b) Hu, J.-F.; Wunderlich, D.; Sattler, I.; Feng, X.-Z.; Grabley, S.; Thiericke, R., "Rakicidin C, a new cyclic depsipeptide from *Streptomyces* sp.", *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3353. **Scyphostatin** : (c) Saito, S.; Tanaka, N.; Fujimoto, K.; Kogen, H., "Absolute configuration of Scyphostatin", *Org. Lett.* **2000**, *2*, 505. (d) Tanaka, M.; Nara, F.; Suzuki-Konagai, K.; Hosoya, T. Ogita, T., "Structural elucidation of scyphostatin, an inhibitor of membrane-bound neutral sphingomyelinase", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7871. **Verucopeptin** : (e) Nishiyama, Y.; Sugawara, K.; Tomita, K.; Yamamoto, H.; Kamei, H.; Oki, T., "Verucopeptin, a new antitumor antibiotic active against B16 melanoma. I. Taxonomy, production, isolation, physicochemical properties and biological activity", *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 921. **Majusculamide D et Deoxymajusculamide D** : (f) Moore, R. E.; Entzeroth, M., "Majusculamide D and Deoxymajusculamide D, two cytotoxins from *Lyngbya majuscula*", *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3101. **Mavioquinone** : (g) Scherrer, F.;

Anderson, H. A.; Azerad, R., "Mavioquinone, a new quinone from *Mycobacterium avium*", *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 127.

²²¹ **Isolation et structure:** (a) Brufani, M.; Cellai, L.; Musu, C.; Keller-Schierlein, W., "Metabolic products of microorganisms. 102. Structure of Venturicidin A and B", *Helv. Chim. Acta.* **1972**, *55*, 2329. (b) Rhodes, A.; Fantes, K. H.; Boothroyd, B.; McGonagle, M. P.; Crosse, R., "Venturicidin: A new antifungal antibiotic of potential use in agriculture", *Nature* **1961**, *192*, 952. Pour des **approches synthétiques** voir: (c) Tsunashima, K.; Ide, M.; Kadoi, H.; Hirayama, A.; Nakata, M., "Synthesis of the C15-C27 portion of Venturicidins: a formal total synthesis of venturicidin X", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3607. (d) Akita, H.; Yamada, H.; Matsukura, H.; Nakata, T.; Oishi, T., "Total synthesis of the aglycone of Venturicidins A and B. 1. Synthesis of C₁-C₁₄ segment", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1731.

²²² **Isolation, structure et synthèse :** (a) Mori, M.; Chuman, T.; Kohno, M.; Kato, K.; Noguchi, M.; Nomi, H.; Mori, K., "Absolute stereochemistry of Serricornin, the sex pheromone of cigarette beetle, as determined by the synthesis of its (4*S*,6*R*,7*R*)-isomer", *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 667. (b) Chuman, T.; Kohno, M.; Kato, K.; Noguchi, M., "4,6-Dimethyl-7-hydroxy-nonan-3-one, a sex pheromone of the cigarette beetle (*Lasioderma serricornis* F)", *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2361. Pour une autre **synthèse** voir : (b) Chan, P. C.-M.; Chong, J. M.; Kousha, K., "A practical enantioselective synthesis of the cigarette beetle sex pheromone Serricornin", *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2703.

²²³ (a) Hanessian, S., "Reflections on the total synthesis of natural products: art, craft, logic and Chiron approach", *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1189. (b) Hanessian, S.; Franco, J.; Larouche, B., "The psychobiological basis of heuristic synthesis planning-man, machine and the Chiron approach", *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1887. (c) Hanessian, S., "Design and implementation of tactically novel strategies for stereochemical control using the Chiron approach", *Aldrichimica Acta* **1989**, *22*, 3. (d)

Hanessian, S., "The Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach", 1984, Pergamon press, Oxford.

²²⁴ (a) Tullis, J. S.; Helquist, P.; Rein, P., "Synthetic applications of asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons condensations: approaches to marine natural products", *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **1999**, 144-146, 165. (b) Tullis, J. S., "Asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons condensations of *meso* dialdehydes: methodology development and synthetic application to Dolicolide", *PhD dissertation* **2000**, University of Notre Dame.

²²⁵ Bai, R.; Covell, D. G.; Liu, C. F.; Ghosh, A. K.; Hamel, E., "(-)-Dolicolide, a new macrocyclic depsipeptide enhancer of actin assembly", *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 32165.

²²⁶ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L., "Enantioselective aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral aldol condensations via boron enolates", *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.

²²⁷ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W., "New method for the deoxygenation of secondary alcohols", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.

²²⁸ Mitsunobu, O., "The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products", *Synthesis* **1981**, 1.

²²⁹ Harada, T.; Kurokawa, H.; Kagamihara, Y.; Tanaka, S.; Inoue, A.; Oku, A., "Stereoselective acetalization of 1,3-alkanediols by 1-menthone: application to the resolution of racemic 1,3-alkanediols and to the determination of the absolute configuration of enantiomeric 1,3-alkanediols", *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1412.

²³⁰ Chiarello, J.; Joullie, M. M., "Routes to the tripeptide unit of geodiamolide-A", *Synth. Commun.* **1988**, 18, 2211.

- ²³¹ Charette, A. B.; Juteau, H., "Design of amphoteric bifunctional ligands : application to the enantioselective Simmons-Smith cyclopropanation of allylic alcohols", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651. Pour une revue sur les méthodes de cyclopropanation stéréosélectives voir : Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B., "Stereoselective cyclopropanation reactions", *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
- ²³² Charette, A. B.; Naud, J., "Regioselective opening of substituted (cyclopropylmethyl) lithiums derived from cyclopropylmethyl iodides", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7259.
- ²³³ (a) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. in *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I. Ed.; VCH publishers: Weinheim, New York, **1993**; pp 103-158. (b) Katsuki, T.; Sharpless, K. B., "The first practical method for asymmetric epoxidation", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- ²³⁴ (a) Rein, T.; Vares, L.; Kawasaki, I.; Pedersen, T. M.; Norrby, P.-O.; Brandt, P.; Tanner, D., "Asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons reactions with meso-dialdehydes: scope, mechanism, and synthetic applications", *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **1999**, *144-146*, 169. (b) Tullis, J. S.; Vares, L.; Kann, N.; Norrby, P.-O.; Rein, T., "Reagent control of geometric selectivity and enantiotopic group preference in asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons reactions with meso-dialdehydes", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8284.
- ²³⁵ Pour des méthodes indirectes de synthèse d'une unité *syn*-deoxypropionate, voir aussi : (a) Shiono, H.; Mochizuki, Y.; Tsutsui, H.; Mikami, Y.; Morohoshi, T.; Mitsunobu, O., "Stereoselective preparation of chiral building blocks having 1,3-*syn*-dimethyl group from D-glucose", *Synlett* **2003**, 894. (b) voir ref. 209b. (c) voir ref. 208b. (d) Morr, M.; Proppe, C.; Wray, V., "Synthesis of asymmetrical methyl-branched chiral ketones from the corresponding homologous wax esters. A new synthesis of the insect pheromone Lardolure and 9-Norlardolure", *Liebigs. Ann.* **1995**, 2001. (e) Norté, M.; Fernandez, J. J.; Padilla, A., "Isolation and synthesis of siphonarienal, a new

polypropionate from *Siphonaria grisea*", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3413. (f) Heathcock, C. H.; Jarvi, E. T.; Rosen, T., "Acyclic stereoselection. 21. Synthesis of an ionophore synthon having four asymmetric carbons by sequential aldol addition, Claisen rearrangement and hydroboration", *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 243. (g) Collum, D. B.; McDonald, J. H.; Still, W. C., "Synthesis of the polyether antibiotic Monensin. 2. Preparation of intermediates", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2118.²³⁶ **Méthode de Enders:** (a) Birkbeck, A. A.; Enders, D., "The total synthesis of (+)-Pectinatone: an iterative alkylation approach based on the SAMP-hydrazone method", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7823. (b) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; Naniwa, Y.; De Riccardis, F.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; La Greca, S.; Yang, Z., "Zaragozic acid A/Squalestatin S1: synthetic and retrosynthetic studies", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2184. **Méthode de Myers:** (c) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinsty, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L., "Pseudoephedrine as a practical chiral auxiliary for the synthesis of highly enantiomerically enriched carboxylic acids, alcohols, aldehydes, and ketones", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496. (d) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Kopecky, D. J., "Asymmetric synthesis of 1,3-dialkyl-substituted carbon chains of any stereochemical configuration by an iterable process", *Synlett*, **1997**, 457. **Alkylation d'une oxazolidinone voir:** (e) Decicco, C. P.; Grover, P., "Total asymmetric synthesis of the Potent immunosuppressive marine natural product Microcolin A", *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3534. **Méthode de Abiko et Masamune:** (f) Abiko, A.; Masamune, S., "Synthesis of (+)-Siphonarienone: asymmetric alkylation using a chiral benzopyrano-isoxazolidine auxiliary", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1081. (g) Abiko, A.; Moriya, O.; Filla, S. A.; Masamune, S., "Benzopyranoisoxazolidines as chiral auxiliaries for asymmetric synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 793. **Diverses méthodes d'alkylation:** (h) Schlessinger, R. H.; Gillman, K. W., "An enantioselective solution towards synthesizing "skip" 1,3 dimethyl stereocenters. A synthesis of 4S(2E, 4R*, 6R*)-4,6-dimethyl-2 octanoic acid", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1331. (i) Chan, P. C.-M.; Chong, J. M.; Kousha, K., "A practical enantioselective synthesis of the cigarette beetle sex pheromone Serricornin", *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2703. (j) White, J. D.; Johnson, A. T., "Synthesis of the aliphatic depside (+)-Bourgeanic acid", *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3347.

(k) Enders, D.; Tiebes, J.; DeKimpe, N.; Keppens, M.; Stevens, C.; Smaghe, G.; Betz, O., "Enantioselective synthesis and determination of the configuration of stenusine, the spreading agent of the beetle *Stenus comma*", *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4881. (l) White, J. D.; Johnson, A. T., "Synthesis of the lichen metabolite (+)-Bourgeanic acid and conformational analysis of its dilactone", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5938.

²³⁷ **Méthode de Evans:** (a) Tsunashima, K.; Ide, M.; Kadoi, H.; Hirayama, A.; Nakata, M., "Synthesis of the C15-C27 portion of Venturicidins: a formal total synthesis of venturicidir X", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3607. (b) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R., "Total synthesis of the polyether antibiotic Ionomycin", *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290. (c) Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dow, R. L., "Hydroxyl-directed hydrogenation of homoallylic alcohols. Effects of achiral and chiral rhodium catalysts on 1,3 stereocontrol", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6005. (d) Evans, D. A.; Morrissey, M. M., "Rhodium(I)-catalyzed hydrogenation of olefins. The documentation of hydroxyl-directed stereochemical control in cyclic and acyclic systems", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3866.

²³⁸ **Méthode de Lautens voir:** (a) voir ref. 212b. (b) Lautens, M.; Hiebert, S.; Renaud, J.-L., "Enantioselective ring opening of aza and oxabicyclic alkenes with dimethylzinc", *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1971. **Méthode de Gambacorta voir:** (c) Gambacorta, A.; Tofani, D.; Lupattelli, P.; Tafi, A., "Desymmetrisation of *meso*-methylcyclooctanones. Highly enantioselective synthesis of C₈ *syn*-isoprenoid and *syn,syn*-deoxypropionate subunits from a bicyclo[3.3.1]nonane precursor", *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2195. **Méthode de Yamamoto voir:** (d) Hanaki, N.; Ishihara, K.; Kaino, M.; Naruse, Y.; Yamamoto, H., "Stereospecific annulation of hydroxy vinyl ethers. Synthetic application to polyfunctionalized cyclic compounds", *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7297. (e) Kaino, M.; Naruse, Y.; Ishihara, K.; Yamamoto, H., "Stereospecific cyclization of vinyl ether alcohols. Facile synthesis of (-)-Lardolure", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5814.

- ²³⁹ Tomooka, K.; Nagasawa, A.; Wei, S.-Y.; Nakai, T., "Chiral dienolate chemistry in remote asymmetric induction: the allylation/Cope rearrangement sequence leading to γ -chiral α,β -unsaturated acid derivatives", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8895
- ²⁴⁰ (a) Block, M. H.; Cane, D. E., "Synthesis of proposed chain-elongation intermediates of the Monensin biosynthetic pathway", *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4923. (b) Wilson, S. R.; Price, M. F., "A silicon-mediated homo-Claisen rearrangement", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1124.
- ²⁴¹ (a) Fujita, K.; Mori, K., "Synthesis of (2*R*,4*R*)-Supellapyrone, the sex pheromone of the brownbanded cockroach, *supella longipalpa*, and its three stereoisomers", *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 493. (b) Schwarz-Linek, U.; Krodell, A.; Ludwig, F.-A.; Schulze, A.; Rissom, S.; Kragl, U.; Tishkov, V. I.; Vogel, M., "Synthesis of natural product precursors by Baeyer-Villiger oxidation with cyclohexanone monooxygenase from *Acinetobacter*", *Synthesis* **2001**, 947. (c) Sefkow, M.; Neidlein, A.; Sommerfeld, T.; Sternfeld, F.; Maestro, N. A.; Seebach, D., "Total synthesis of Myxovirescins, 2 Assembly of the "northwestern" part [C(15)-C(28)]", *Liebigs. Ann. Chem.* **1994**, 719. (d) Mori, K.; Kuwahara, S., "Stereochemistry of Lardolure the aggregation pheromone of the acarid mite, *Lardoglyphus Konoï*", *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5545. (e) Mori, K.; Kuwahara, S., "Synthesis of both the enantiomers of lardolure, the aggregation pheromone of the acarid mite, *Lardoglyphus Konoï*", *Tetrahedron*. **1986**, *42*, 5539. (f) Datel, D. V.; VanMiddlesworth, F.; Donaubaue, J.; Garnett, P.; Sih, C. J., "Synthesis of the proposed penultimate biosynthetic triene intermediate of monensin A", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4603. (g) Chen, C.-S.; Fujimoto, Y.; Sih, C. J., "Bifunctional chiral synthons via microbiological methods. Optically active 2,4-dimethylglutaric acid monomethyl esters", *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3580.
- ²⁴² (a) voir ref. 217b. (b) Chen, Y.; Tian, S.-K.; Deng, L., "A highly enantioselective catalytic desymmetrization of cyclic anhydrides with modified cinchona alkaloids", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9542. (c) Tullis, J. S.; Helquist, P.; Rein, P., "Synthetic

applications of asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons condensations: approaches to marine natural products”, *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **1999**, 165. (d) Haddad, N.; Grishko, M.; Brik, A., “Studies towards total synthesis of Borrelidin, stereoselective synthesis of the polysubstituted macrolidic part”, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6075 et 6079. (e) Hoffmann, R. W.; Zeiss, H.-J.; Ladner, W.; Tabche, S., “Doppelte Stereodifferenzierung bei der Addition von Crotylboronsäureestern an aldehyde: Prelog-Djerassi-Lacton”, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2357. (f) Stork, G.; Nair, V., “A stereocontrolled synthesis of the (\pm) Djerassi-Prelog lactonic acid”, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1315. (g) Fukuyama, T.; Akasaka, K.; Karanewsky, D. S.; Wang, C. L. J.; Schmid, G.; Kishi, Y., “Synthetic studies on polyether antibiotics. 6. Total synthesis of monensin. 3. Stereocontrolled total synthesis of monensin”, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 262. (h) Allinger, N. L., “The relative stabilities of *cis* and *trans* isomers. IV. The 3,5-dimethylcycloheptanones”, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 232.

²⁴³ (a) Mitani, M.; Furuyama, R.; Mohri, J.-I.; Saito, J.; Ishii, S.; Terao, H.; Nakano, T.; Tanaka, H.; Fujita, T., “Syndiospecific living propylene polymerization catalyzed by titanium complexes having fluorine-containing phenoxy-imine chelate ligands”, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4293. (b) Xu, G.; Lin, S., “Titanocene-methylaluminumoxane catalysts for copolymerization of styrene and ethylene: synthesis and characterization of styrene-ethylene copolymers”, *Macromolecules* **1997**, 30, 685.

²⁴⁴ Mori, I.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H., “Stereoselective additions of nucleophilic alkenes to chiral thionium ions”, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5966.

²⁴⁵ (a) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W.; Gai, Y., “Total synthesis of Bafilomycin A1 relying on iterative 1,2-induction in acyclic precursors”, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10200. (b) Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Olivier, E., “A general and stereocontrolled strategy for the iterative assembly of enantiopure polypropionate subunits: synthesis of the C19-C28 segment of Rifamycin S from a single Chiron”, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10034. (c) Hanessian, S.; Gai, Y.; Wang, W., “Stereocontrolled functionalization in

acyclic systems by exploiting internal 1,2-asymmetric induction - generation of polypropionate and related motifs”, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7473. (d) Hanessian, S. Sumi, K., “Stereochemical divergence in the conjugate addition of lithium dimethylcuprate/trimethylsilyl chloride to γ -alkoxy and γ -ureido α,β -unsaturated esters”, *Synthesis*, **1991**, 1083.

²⁴⁶ Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A., “Relative reactivities of organometallic compounds. LXXI. The preparation of methylcopper and some observations on the decomposition of organocopper compounds”, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630. Pour une revue sur les travaux réalisés par Gilman voir: Eisch, J. J., “Henry Gilman: American pioneer in the rise of organometallic chemistry in modern science and technology”, *Organometallics* **2002**, *21*, 5439.

²⁴⁷ Pour une revue des méthodes d’oxydations à base de DMSO voir : (a) Tidwell, T. T., “Oxidation of alcohols to carbonyl compounds via alkoxy-sulfonium ylides : the Moffatt, Swern, and related oxidations”, *Org. React.* **1990**, *39*, 297. (b) Mancuso, A. J.; Swern, D., “Activated dimethyl sulfoxide: useful reagents for synthesis”, *Synthesis* **1981**, 165.

²⁴⁸ Pour des revues voir: (a) Nicolaou, K. C.; Harter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A., “The Wittig and related reactions in natural product synthesis”, *Liebigs Annalen/Recueil* **1997**, 1283. (b) Stec, W. J., “Wadsworth-Emmons reaction revisited”, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 411. (c) Wadsworth, W. S. Jr., “Synthetic applications of phosphoryl-stabilized anions”, *Org. React.* **1977**, *25*, 73. (d) Boutagy, J., Thomas, R., “Olefin synthesis with organic phosphonate carbanions”, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87.

²⁴⁹ (a) Brienne, M. J.; Quannis, C.; Jacques, J., “1,3-Asymmetric induction. II. Lithium aluminum hydride reduction of ketones having a β -asymmetric center”, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 1036. Cram et coll. ont également proposé un modèle d’induction 1,3 mais où le substrat est dans une conformation qui développe à l’état de transition des interactions de type eclipse, voir : (b) Leitereg, T. J.; Cram, D. J., “Studies in stereochemistry.

XXXVIII. Open-chain vs. cyclic models for 1,3-asymmetric induction in addition reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4019. (c) Leitereg, T. J.; Cram, D. J., "Studies in stereochemistry. XXXVII. Open-chain models for 1,3-asymmetric induction in stereospecific addition polymerization", *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4011.

²⁵⁰ Krause, N.; Gerold, A., "Regio- and stereoselective syntheses with organocopper reagents", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 186.

²⁵¹ Hanessian, S.; Thavonekham, B.; DeHoff, B., "Heteroatom-assisted substitution of acyclic secondary tosylates with lithium dialkylcuprates. An expedient route to stereochemically defined deoxypropionate and related biosynthetic subunits", *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5831.

²⁵² (a) Breit, B.; Demel, P., "*o*-DPPB-directed stereoselective conjugate addition of organocuprates", *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2833. (b) Breit, B., "*ortho*-diphenylphosphanyl benzoyl-directed cuprate addition to acyclic enoates", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 525.

²⁵³ Oppolzer, W.; Moretti, R.; Bernardinelli, G., "Enantioselective synthesis of the alleged structure of Norpectinatone", *Tetrahedron. Lett.* **1986**, *27*, 4713.

²⁵⁴ Ogawa, T.; Suemune, H.; Sakai, K., "Synthetic approach to 1,3-polymethyl function based on diastereoselective conjugate addition", *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1652.

²⁵⁵ Williams, D. R.; Kissel, W. S.; Li, J. J.; Mullins, R. J., "Stereoselective synthesis of *syn*- and *anti*-1,3- and 1,2-dimethyl arrays via asymmetric conjugate additions", *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3723.

²⁵⁶ Yamamoto, Y., "Selective syntheses with organocopper compounds and related species in the presence of Lewis acids", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 947.

-
- ²⁵⁷ Nicolás, E.; Russel, K. C.; Hruby, V. J., "Asymmetric 1,4-addition of organocuprates to chiral α,β -unsaturated *N*-acyl-4-phenyl-2-oxazolidinones: a new approach to the synthesis of chiral β -branched carboxylic acids", *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766.
- ²⁵⁸ Marshall, J. A.; Blough, B. E., "Synthesis of polypropionate subunits by S_N2' addition of cuprates to nonracemic acyclic vinylloxiranes", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1540.
- ²⁵⁹ Hubschwerlen, C., "A convenient synthesis of L-(*S*)-glyceraldehyde acetonide from L-ascorbic acid", *Synthesis* **1986**, 962.
- ²⁶⁰ Takano, S.; Kurotaki, A.; Takahashi, M.; Ogasawara, K., "Practical synthesis of some versatile chiral building blocks from (D)-mannitol", *Synthesis* **1986**, 403.
- ²⁶¹ (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W., "The reactions of combined organocuprate-chlorotrimethylsilane reagents with conjugated carbonyl compounds", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019. (b) Corey, E. J.; Boaz, N. W., "Evidence for a reversible d,π^* -complexation, β -cupration sequence in the conjugate addition reaction of Gilman reagents with α,β -enones", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015.
- ²⁶² Dorigo, A. E.; Morokuma, K., "Stereoselectivity of the nucleophilic addition of organocopper reagents to chiral α,β -unsaturated carbonyl compounds. Ab initio molecular orbital studies of steric and electronic effects", *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6524.
- ²⁶³ Yamamoto, Y.; Chouan, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T.; Kitahara, H., "Diastereoselectivity of the conjugate addition of organocopper reagents to γ -alkoxy α,β -unsaturated carbonyl derivatives. Importance of the reagent type and the double-bond geometry", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7652.

²⁶⁴ (a) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y., Loncharich, R. J., "Theory and modeling of stereoselective organic reactions", *Science* **1986**, *231*, 1108.

²⁶⁵ Wittig, G, "Achievements and problems in ylide chemistry", *J. Organomet. Chem.* **1975**, *100*, 279.

²⁶⁶ L'isomère *E* présente un couplage ³*J*_{vinylique} ~ 15.5 Hz pour ces composés alors que l'isomère *Z* correspondant (formé sur le même principe en utilisant le réactif de Still-Gennari : Still, W. C.; Gennari, C., "Direct synthesis of *Z*-unsaturated esters. A useful modification of the Horner-Emmons olefination", *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405) a un couplage de ~ 11.5 Hz.

Remarque : le déplacement chimique du proton vinylique en β de l'isomère *Z* est toujours à champ plus fort que celui de l'isomère *E* correspondant.

²⁶⁷ Hallnemo, G.; Olsson, T.; Ullenius, C., "An NMR investigation of reaction between cinnamic acid esters and lithium dimethylcuprate. Initial formation of an olefin-copper π-complex", *J. Organomet. Chem.* **1985**, *282*, 133.

²⁶⁸ Suzuki, K.; Seebach, D., "*threo*-3-alkyl- and -arylglutamic acid derivatives by Michael additions of Boc-BMI Li-enolates to 2,6-di-*t*-butyl-4-methoxyphenyl alkenoates on the diastereoselectivity of the coupling of trigonal centers involving heterocyclic Li-enolates", *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 51.

²⁶⁹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A, "Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution", *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

²⁷⁰ Il ne nous a pas été possible de séparer un mélange (créé artificiellement en faisant la réaction d'addition à -30°C) 2/1 de **169/170** par GC ou LC chirale. Un mélange brut des alcools correspondants n'est pas séparable non plus. Seule la RMN nous a permis de

déterminer de façon non ambiguë la sélectivité observée lors de chacune des additions diastéréosélectives.

²⁷¹ Corey, E. J.; Posner, G. H., "Selective formation of carbon-carbon bonds between unlike groups using organocopper reagents", *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911.

²⁷² Malaprade, L., "Action of polyalcohols on periodic acid. Analytical application", *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1928**, *43*, 683.

²⁷³ Obtenus par le professeur Hanessian.

²⁷⁴ (a) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M., "Organoselenium chemistry. A facile one-step synthesis of alkyl aryl selenides from alcohols", *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485. Voir aussi: (b) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A., "Selenium in natural products synthesis", CIS: Philadelphia, **1984**.

²⁷⁵ Alexander, E. R.; Mudrak, A., "Studies on the mechanism of Chugaev and acetate thermal decompositions. I. *cis*- and *trans*-2-phenylcyclohexanol", *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1810.

²⁷⁶ (a) Seebach, D.; Corey, E. J., "Generation and synthetic applications of 2-lithio-1,3-dithianes", *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231. Pour une utilisation de ce substrat dans l'ouverture d'un époxyde voir aussi: (b) Shelly, K. P.; Weiler, L., "Synthesis of a β -diketone from a dithioacetal. Model study for the synthesis of an Ionomycin fragment", *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1359.

²⁷⁷ (a) Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A.; Carreira, E. M.; Charette, A. B., "Synthesis of 1,3-diol synthons from epoxy aromatic precursors: an approach to the construction of polyacetate-derived natural products", *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 741. (b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M., "Directed reduction of β -hydroxy ketones employing tetramethylammonium triacetoxyborohydride", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

- ²⁷⁸ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H., "Samarium-catalyzed intramolecular Tishchenko reduction of β -hydroxy ketones. A stereoselective approach to the synthesis of differentiated anti 1,3-diol monoesters", *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.
- ²⁷⁹ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D., "Stereochemistry of the Ivanov and Reformatski reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- ²⁸⁰ Hoffmann, R. W.; Weidmann, U., "threo/erythro-assignment of 1,3-diol derivatives based on ^{13}C NMR spectra", *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3980. Voir aussi : Trieselmann, T.; Hoffmann, R. W.; Menzel, K., "Conformational analysis of oligo-1,3-dioxanylmethanes", *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1292.
- ²⁸¹ (a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D., "Stereochemistry of alternating polyol chains : ^{13}C NMR analysis of 1,3-diol acetonides", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R., " ^{13}C NMR chemical shift correlations in 1,3-diol acetonides. Implications for the stereochemical assignment of propionate-derived polyols", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.
- ²⁸² Dalcanale E.; Montanari, F., "Selective oxidation of aldehydes to carboxylic acids with sodium chlorite-hydrogen peroxide", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567.
- ²⁸³ (a) Scaleyer, P. V. R., "Torsional effects in polycyclic systems. II. The stereochemistry of attack and departure in norbornane derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 701. (b) Schleyer, P. V. R., "Torsional effects in polycyclic systems. I. The stereochemistry of 3,2-shifts in norbonyl cations", *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 699.
- ²⁸⁴ (a) Chérest, M.; Felkin, H., "Torsional strain involving partial bonds. The steric course of the reaction between allyl magnesium bromide and 4-tert-butylcyclohexanone", *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205. (b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N., "Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminum hydride reduction of some simple open-chain ketones", *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.

²⁸⁵ (a) Anh, N. T., *Topics in Current Chemistry*, **1980**, *88*, 145. (b) Huet, J.; Maroni-Barnaud, Y.; Anh, N. T.; Seyden-Penne, J., "Two factors controlling axial or equatorial attack at a cyclohexanone", *Tetrahedron Lett.* **1976**, 159.

²⁸⁶ (a) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y.-D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J., "Theory and modeling of stereoselective organic reactions", *Science* **1986**, *231*, 1108. Voir aussi: (b) Wu, Y. D.; Houk, K. N.; Trost, B. M., "Origin of enhanced axial attack by sterically undemanding nucleophiles on cyclohexenones", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5560.

²⁸⁷ **Hydroborations** voir: (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Godel, T., "Acyclic diastereoselection in the hydroboration process. Documented cases of 1,3-asymmetric induction", *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4577. **Additions sur des carbonyles** voir: (b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G.; Livingston, A., "Diastereoselective aldol and allylstanane addition reactions. The merged stereochemical impact of α and β aldehyde substituents", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619. (c) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L., "1,3-asymmetric induction in hydride addition reactions to β -substituted ketones. A model for chirality transfer", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8541. (d) Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J., "1,3-asymmetric induction in the aldol addition reactions of methyl ketone enolates and enolsilanes to β -substituted aldehydes. A model for chirality transfer", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537. Pour de l'induction 1,5 voir: (e) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B., "1,5-asymmetric induction in methylketone aldoladditions reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *62*, 788.

²⁸⁸ Nakada, M.; Urano, Y.; Kobayashi, S.; Ohno, M., "Non-chelation controlled 1,3-asymmetric induction in β -chiral acylsilanes", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 741.

²⁸⁹ Barbero, A.; Blakemore, D. C.; Fleming, I.; Wesley, R. N., "In search of open-chain 1,3-stereocontrol", *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1997**, 1329.

-
- ²⁹⁰ Woodward, S., "Decoding the 'black box' reactivity that is organocuprate conjugate addition chemistry", *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393.
- ²⁹¹ Ullenius, C.; Christenson, B., "Organocuprate addition to α,β -unsaturated compounds: synthetic and mechanistic aspects", *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 57.
- ²⁹² Vellekoop, A. S.; Smith, R. A. J., "The mechanism of organocuprate 1,4-addition reactions with α,β -unsaturated ketones: formation of cuprate-enone complexes with lithium dimethylcuprate", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2902.
- ²⁹³ (a) Berlan, J.; Battioni, J.-P.; Koosha, K., "Addition of cuprates on activated unsaturated systems: effect of the nature of the substrate on the reaction rate and mechanism", *Bull. Soc. Chim. Fr., II*, **1979**, 183. (b) Berlan, J.; Koosha, K.; Battioni, J.-P., "Addition of dissymmetrical homocuprates to activated allene systems: transfer selectivity", *Bull. Soc. Chim. Fr., II*, **1978**, 575. (c) Berlan, J.; Battioni, J.-P.; Koosha, K., "Reaction of lithium dimethylcuprate with α -allenic carbonyl compounds: a 1,2-addition to the activated carbon-carbon double bond. Direct evidence for an α -cuprio ketone/copper enolate equilibrium", *J. Organomet. Chem.* **1978**, *152*, 359.
- ²⁹⁴ Dorigo, A. E.; Wanner, J.; von Ragué Schleyer, P., "Computational evidence for the existence of Cu^{III} intermediates in addition and substitution reactions with dialkylcuprates", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 476.
- ²⁹⁵ Snyder, J. P., "Mechanism of lithium cuprate conjugate addition: neutral tetracoordinate Cu^{I} cuprates as essential intermediates", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11025.
- ²⁹⁶ Nakamura, E.; Mori, S.; Morokuma, K., "Reaction pathway of the conjugate addition of lithium organocuprate clusters to acrolein", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4900.

²⁹⁷ Smith, R. A. J.; Hannah, D. J., "Organometallic reagents in organic synthesis. VI. A mechanistic study of the conjugate addition of organocuprate reagents to α,β -unsaturated ketones", *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1183.

²⁹⁸ House, H. O., "Use of lithium organocuprate additions as models for an electron-transfer process", *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 59.

²⁹⁹ Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T., "Diastereoselectivity of conjugate addition to γ -alkyl- α,β -unsaturated esters. Stereocontrol with the aid of organocopper reagents", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1572.

³⁰⁰ (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W., "Evidence for a reversible d,π^* -complexation, β -cupration sequence in the conjugate addition reaction of Gilman reagents with α,β -enones", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015. Voir aussi: (b) Frantz, D. E.; Singleton, D. A., "Isotope effects and mechanism of chlorotrimethylsilane-mediated addition of cuprates to enones", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3288. (c) Corey, E. J.; Boaz, N. W., "d-Orbital stereoelectronic control of the stereochemistry of S_N2' displacements by organocuprate reagents", *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3063. (d) Bertz, S. H.; Carlin, C. M.; Deadwyler, D. A.; Murphy, M. D.; Ogle, C. A.; Seagle, P. H., "Rapid-injection NMR study of iodo- and cyano-Gilman reagents with 2-cyclohexenone: observation of π -Complexes and their rates of formation", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13650. (e) Bertz, S. H.; Chopra, A.; Eriksson, M.; Ogle, C. A.; Seagle, P., "Re-evaluation of organocuprate reactivity: logarithmic reactivity profiles for iodo- versus cyano-Gilman reagents in the reactions of organocuprates with 2-cyclohexenone and iodocyclohexane", *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2680. (f) Bertz, S. H.; Smith, R. A. J., "New copper chemistry. 16. Mechanism of organocuprate conjugate addition: observation of cuprate-olefin complexes and lithium-coordinated intermediates in the reaction of lithium dimethylcuprate(I) with 10-methyl- $\Delta^{1,9}$ -2-octalone", *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8276. (g) Christensen, B.; Olsson, T.; Ullenius, C., "Addition of lithium dimethylcuprate to ortho-substituted methyl cinnamates. An NMR study of the π -complex formation", *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 523.

(h) Krauss, S. R.; Smith, S. G., "Kinetics and mechanism of the conjugate addition of lithium dimethylcuprate to α,β -unsaturated ketones", *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 141.

³⁰¹ (a) Chatt, J.; Duncanson, L. A., "Olefin co-ordination compounds. Part III. Infra-red spectra and structure: attempted preparation of acetylene complexes", *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939. (b) Dewar, M. J. S., "A review of the π -complex theory", *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, C71 et C79. Consulter aussi: (c) Mori, S.; Nakamura, E., "Correlation of coordination geometry of copper atom to reactivities of organocuprate. Molecular orbital analysis of dimethylcuprate anion", *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5319.

³⁰² Corey, E. J.; Boaz, N. W., "d-orbital stereoelectronic control of the stereochemistry of S_N2' displacements by organocuprate reagents", *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3063.

³⁰³ Corey, E. J.; Boaz, N. W., "The reaction of combined organocuprate-chlorotrimethylsilane reagents with conjugated carbonyl compounds", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019.

³⁰⁴ Frantz, D. E.; Singleton, D. A.; Snyder, J. P., "¹³C kinetic isotope effects for the addition of lithium dibutylcuprate to cyclohexenone. Reductive elimination is rate determining", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3383.

³⁰⁵ Horiguchi, Y.; Komatsu, M.; Kuwajima, I., "Does Me_3SiCl activate conjugate addition of copper reagents as a Lewis acid?", *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7087.

³⁰⁶ Lipshutz, B. H.; Dimock, S. H.; James, B., "The role of Me_3SiCl in Gilman cuprate 1,4-addition reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9283.

³⁰⁷ (a) Bertz, S. H.; Miao, G.; Rossiter, B. E.; Snyder, J. P., "Effect of $TMSCl$ on the conjugate addition of organocuprates to α -enones: a new mechanism", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11023. (b) Snyder, J. P., "Mechanism of lithium cuprate conjugate addition: neutral tetracoordinate Cu^I cuprates as essential intermediates", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**,

117, 11025. Pour une autre opinion voir: (c) Nakamura, E.; Yamanaka, M.; Mori, S., "Complexation of Lewis acid with trialkylcopper(III) : on the origin of BF_3 -acceleration of cuprate conjugate addition", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1826.

³⁰⁸ Bassindale, A.R.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M.; Young, D. J., "Electron-releasing effects of mono-, bis-, and tris-(trimethylsilyl)methyl groups, the importance of hyperconjugation in the electronic effects of α -metalloalkyl groups", *J. Organomet. Chem.* **1969**, *20*, 49.

³⁰⁹ Curtin, D. Y., "Stereochemical control of organic reactions. Differences in behavior of diastereoisomers. I. Ethane derivatives. The cis effect", *Rec. Chem. Prog.* **1954**, *15*, 111. Consulter aussi : (a) Seeman, J. I., "The Curtin-Hammett Principle and the Winstein-Holness equation. New definition and recent extensions to classical concepts", *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42. (b) Seeman, J. I., "Effect of conformational change on reactivity in organic chemistry. Evaluations, applications, and extensions of Curtin-Hammett Winstein-Holness kinetics", *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83.

³¹⁰ (a) Dale, J., "Conformational aspects of many-membered rings", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 1000. (b) Dale, J., "Macrocyclic compounds. III. Conformations of cycloalkanes and other flexible macrocycles", *J. Chem. Soc. Abstracts* **1963**, 93.

³¹¹ (a) Egan, R. S.; Perun, T. J.; Martin, J. R.; Mitscher, L. A., "Conformation of erythronolide, the 14-membered aglycon ring of erythromycin antibiotics", *Tetrahedron*, **1973**, *23*, 2525. (b) Celmer, W. D. *Symposium on Antibiotics*. Ste. Marguerite, Québec, Canada, March 1-3, **1971**, Butterworths, London., p 413-453. (c) Perun, T. J.; Egan, R. S., "Conformation of erythromycin aglycons", *Tetrahedron Lett.* **1969**, 387.

³¹² Wei, A.; Kishi, Y., "Preferred conformation of C-glycosides. 12. Synthesis and conformational analysis of α,α -, α,β -, and β,β -C-trehaloses", *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 88 et les articles précédents.

-
- ³¹³ Zheng, W.; DeMattei, J. A.; Wu, J.-P.; Duan, J. J.-W.; Cook, L. R.; Oinuma, H.; Kishi, Y., "Complete Relative Stereochemistry of Maitotoxin", *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946.
- ³¹⁴ Hoffmann, R. W., "Conformation design of open-chain compounds", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2054.
- ³¹⁵ Contreras, R. H.; Peralta, J. E., "Angular dependence of spin-spin coupling constants", *Prog. Nuc. Magn. Reson. Spectrosc.* **2000**, *37*, 321.
- ³¹⁶ Göttlich, R.; Kahrs, B. C.; Krüger, J.; Hoffmann, R. W., "Open chain compounds with preferred conformations", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 247.
- ³¹⁷ Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C., "MacroModel - an integrated software system for modeling organic and bioorganic molecules using molecular mechanics", *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440
- ³¹⁸ (a) Hoffmann, R. W.; Stenkamp, D.; Trieselmann, T.; Göttlich, R., "Flexible molecules with defines shape XI. Conformer equilibria in 2,4-disubstituted pentane derivatives", *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2915. (b) Stenkamp, D.; Hoffmann, R. W.; Göttlich, R., "Flexible molecules with defines shape XII. Conformation control in open-chain compounds with up to six rotatable bonds", *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2929.
- ³¹⁹ Merci à Simon Giroux d'avoir reproduit ce résultat.
- ³²⁰ Hoffmann, R. W.; Göttlich, R.; Schopfer, U., "Conformation induction between neighboring dimethylpentane segments", *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1865.
- ³²¹ Yamamoto, Y.; Nemoto, H.; Kikuchi, R.; Komatsu, H.; Suzuki, I., "A conformationally rigid acyclic molecule", *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8598.

-
- ³²² Breit, B.; Demel, P., “*o*-DPPB-directed stereoselective conjugate addition of organocuprates”, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2833.
- ³²³ Stahl, M.; Schopfer, U., “Understanding conformer equilibria in solution with the aid of calculated ¹³C NMR spectra. A density functional and molecular mechanics study”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 905.
- ³²⁴ Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y., “Toward creation of a universal NMR database for stereochemical assignment: the case of 1,3,5-trisubstituted acyclic systems”, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2562.
- ³²⁵ Zheng, W.; DeMattei, J. A.; Wu, J.-P.; Duan, J. J.-W.; Cook, L. R.; Oinuma, H.; Kishi, Y., “Complete relative stereochemistry of maitotoxin”, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946.
- ³²⁶ Evans, D. A.; Siska, S. J.; Cee, V. J., “Resurrecting the Cornforth model for carbonyl addition: studies on the origin of 1,2-asymmetric induction in enolate additions to heteroatom-substituted aldehydes”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1761.
- ³²⁷ (a) Alder, R. W.; Allen, P. R.; Hnyk, D.; Rankin, D. W. H.; Robertson, H. E.; Smart, B. A.; Gillespie, R. J.; Bytheway, I., “Molecular structure of 3,3-diethylpentane (tetraethylmethane) in the gas phase as determined by electron diffraction and ab initio calculations”, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4226. (b) Alder, R. W.; Allen, P. R.; Anderson, K. R.; Butts, C. P.; Khosravi, E.; Martin, A.; Maunder, C. M.; Guy Orpen, A.; St. Pourcain, C. B., “Conformational control by quaternary centers: theory, database evidence and application to polymers”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2083. (c) Cauwberghs, S.; De Clercq, P. J.; Tinant, B.; Declercq, J. P., “Factors affecting ease of ring formation. The effect of anchoring substitution on the rate of an intramolecular Diels-Alder reaction with furan-diene”, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2493.

³²⁸ (a) McNaught, A.D., "Nomenclature of carbohydrates", *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1997**, 52, 43. (b) McNaught, A.D., "Nomenclature of carbohydrates", *Carbohydr. Res.*, **1997**, 297, 1. (c) McNaught, A.D., "Nomenclature of carbohydrates (Recommendations 1996)", *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16, 1191. (d) McNaught, A.D., "Nomenclature of carbohydrates", *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1919.

³²⁹ Favre, H, "*Les fondements de la nomenclature pour la chimie organique*"; l'ordre des chimistes du Quebec; Montréal, **1996**.

Annexe 1

Rapport de cristallographie

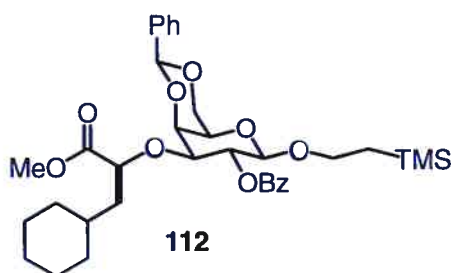


Table 1. Crystal data and structure refinement for C35 H48 O9 Si.

Identification code	HAN299
Empirical formula	C35 H48 O9 Si
Formula weight	640.824
Temperature	293(2)K
Wavelength	1.54178Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P1
Unit cell dimensions	a = 6.259(2)Å α = 105.25(3)° b = 12.324(5)Å β = 97.47(3)° c = 13.036(5)Å γ = 102.12(2)°
Volume	930.0(6)Å ³
Z	1
Density (calculated)	1.1442 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.955 mm ⁻¹
F(000)	344.0
Crystal size	0.62 x 0.42 x 0.02 mm
Theta range for data collection	3.58 to 69.93°
Index ranges	-7<=h<=7, -14<=k<=14, -15<=l<=15
Reflections collected	33236
Independent reflections	6981 [R(int) = 0.034]
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9857 and 0.6560
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6981 / 3 / 411
Goodness-of-fit on F ²	0.695
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0653, wR2 = 0.1526
R indices (all data)	R1 = 0.1480, wR2 = 0.1876
Absolute structure parameter	0.10(5)
Extinction coefficient	0.0020(5)
Largest diff. peak and hole	0.101 and -0.104 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₃₅H₄₈O₉Si.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Si(1)	9475(4)	1212(2)	1312(2)	107(1)
O(1)	9532(9)	3938(5)	3923(4)	113(2)
O(2)	9255(7)	4500(3)	6122(3)	82(1)
O(3)	8895(6)	6824(3)	6929(3)	74(1)
O(4)	8725(7)	7451(4)	5012(3)	93(1)
O(5)	7351(9)	5112(5)	3634(4)	116(2)
O(6)	7180(13)	7285(6)	3233(4)	144(2)
O(13)	12931(8)	4999(5)	6394(5)	138(2)
O(28)	7987(9)	9085(5)	7422(6)	161(3)
O(29)	4664(8)	8060(4)	7358(4)	116(2)
C(1)	7969(13)	4480(6)	4309(6)	102(2)
C(2)	9039(10)	5256(5)	5454(5)	80(2)
C(3)	7632(10)	6030(5)	5928(5)	79(2)
C(4)	6875(12)	6632(7)	5138(6)	99(2)
C(5)	5805(15)	5728(7)	3999(6)	125(3)
C(6)	5276(19)	6380(9)	3225(8)	160(4)
C(7)	8071(15)	8056(8)	4295(7)	119(3)
C(8)	8563(14)	2978(8)	2939(7)	129(3)
C(9)	10373(14)	2485(7)	2560(6)	124(3)
C(10)	7881(13)	1587(7)	206(6)	136(3)
C(11)	12039(13)	864(8)	940(8)	165(4)
C(12)	7729(14)	-51(7)	1605(7)	140(3)
C(13)	11236(12)	4408(6)	6486(6)	88(2)
C(14)	11161(12)	3465(6)	7017(5)	83(2)
C(15)	13152(13)	3360(7)	7550(7)	115(2)
C(16)	13134(17)	2487(8)	8004(7)	129(3)
C(17)	11200(2)	1734(8)	7956(8)	131(3)
C(18)	9221(17)	1844(7)	7460(7)	123(3)
C(19)	9164(13)	2712(6)	6992(6)	102(2)
C(20)	7586(9)	7237(5)	7696(5)	75(2)
C(21)	9125(12)	7607(6)	8800(5)	98(2)
C(22)	9727(13)	6612(8)	9171(5)	107(2)
C(23)	11774(16)	7047(10)	10058(8)	185(5)
C(24)	12301(19)	6029(14)	10413(9)	211(6)
C(25)	10464(19)	5429(10)	10826(7)	165(4)
C(26)	8442(18)	4976(8)	9941(9)	178(4)
C(27)	7884(14)	5983(8)	9553(8)	149(3)
C(28)	6775(13)	8228(5)	7478(5)	85(2)
C(29)	3692(12)	8946(6)	7102(8)	142(3)
C(30)	10086(19)	8901(9)	4236(7)	111(3)
C(31)	10630(2)	9993(12)	4914(8)	151(4)
C(32)	12480(3)	10798(10)	4913(10)	176(5)
C(33)	13920(2)	10544(14)	4242(13)	177(5)
C(34)	13390(3)	9432(15)	3555(11)	177(5)
C(35)	11530(3)	8640(11)	3574(9)	158(4)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C35 H48 O9 Si.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	6658	3896	4330	122
H(2)	10514	5727	5460	96
H(3)	6315	5549	6072	94
H(4)	5776	7037	5406	119
H(5)	4447	5190	4041	150
H(6A)	4772	5841	2498	192
H(6B)	4070	6726	3413	192
H(7)	6972	8464	4559	142
H(8A)	7844	3252	2388	154
H(8B)	7454	2388	3086	154
H(9A)	11109	2251	3137	149
H(9B)	11462	3091	2424	149
H(10A)	6891	2032	496	203
H(10B)	7030	886	-340	203
H(10C)	8897	2038	-110	203
H(11A)	11695	325	224	247
H(11B)	12677	523	1447	247
H(11C)	13084	1564	956	247
H(12A)	6447	153	1853	210
H(12B)	8586	-257	2157	210
H(12C)	7255	-701	958	210
H(15)	14489	3887	7594	138
H(16)	14464	2409	8350	155
H(17)	11206	1134	8263	157
H(18)	7898	1320	7442	148
H(19)	7818	2793	6666	122
H(20)	6311	6603	7661	90
H(21A)	8419	8030	9336	117
H(21B)	10491	8139	8780	117
H(22)	10043	6064	8550	128
H(23A)	11523	7618	10671	222
H(23B)	13026	7420	9798	222
H(24A)	12601	5477	9801	253
H(24B)	13636	6315	10975	253
H(25A)	10173	5965	11452	197
H(25B)	10860	4791	11045	197
H(26A)	7191	4607	10205	213
H(26B)	8707	4398	9339	213
H(27A)	6387	5673	8969	179
H(27B)	7507	6526	10145	179
H(29A)	4227	9656	7690	213
H(29B)	2093	8694	6995	213
H(29C)	4105	9076	6452	213
H(31)	9707	10203	5396	181
H(32)	12782	11547	5386	211
H(33)	15188	11097	4249	213
H(34)	14309	9218	3073	213
H(35)	11240	7885	3114	190

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C35 H48 O9 Si.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si(1)	102(2)	116(2)	98(2)	17(1)	22(1)	34(1)
O(1)	131(4)	104(4)	91(4)	8(3)	21(3)	29(3)
O(2)	66(3)	77(3)	98(3)	28(2)	18(2)	6(2)
O(3)	60(2)	75(2)	73(3)	16(2)	4(2)	1(2)
O(4)	112(4)	103(3)	75(3)	40(3)	5(3)	44(3)
O(5)	137(5)	117(4)	80(3)	10(3)	-5(3)	45(4)
O(6)	212(7)	145(5)	74(4)	36(4)	-15(4)	67(5)
O(13)	69(3)	136(4)	227(6)	104(4)	24(3)	3(3)
O(28)	112(4)	82(4)	298(8)	78(5)	48(4)	14(3)
O(29)	70(3)	106(4)	190(5)	69(3)	33(3)	25(3)
C(1)	107(6)	96(5)	91(5)	6(5)	5(5)	39(5)
C(2)	64(4)	85(4)	86(5)	23(4)	13(3)	12(3)
C(3)	60(4)	90(4)	87(5)	31(4)	16(3)	16(4)
C(4)	84(5)	113(5)	91(5)	24(5)	4(4)	23(4)
C(5)	126(7)	134(7)	86(6)	9(6)	-31(5)	37(6)
C(6)	185(10)	154(9)	106(7)	17(7)	-50(7)	43(8)
C(7)	146(8)	119(7)	98(7)	39(6)	3(6)	55(6)
C(8)	123(7)	126(7)	128(7)	17(6)	19(6)	43(6)
C(9)	129(7)	124(6)	119(6)	30(5)	17(5)	45(5)
C(10)	129(6)	188(9)	92(6)	52(6)	11(5)	39(6)
C(11)	113(6)	165(8)	192(9)	7(7)	24(5)	46(6)
C(12)	157(8)	129(7)	149(7)	52(6)	47(6)	44(6)
C(13)	61(4)	74(5)	116(6)	17(4)	19(4)	1(4)
C(14)	88(5)	75(4)	89(5)	28(4)	21(4)	21(4)
C(15)	102(6)	97(6)	142(7)	40(5)	5(5)	22(5)
C(16)	142(9)	114(7)	140(7)	56(6)	3(6)	40(6)
C(17)	176(10)	100(7)	141(8)	52(6)	54(8)	52(7)
C(18)	132(8)	104(6)	145(8)	51(6)	56(7)	17(6)
C(19)	107(6)	77(5)	131(6)	45(4)	50(4)	11(4)
C(20)	66(4)	65(4)	86(4)	19(3)	21(4)	2(3)
C(21)	101(5)	90(5)	81(5)	8(4)	19(4)	2(4)
C(22)	110(6)	130(7)	67(4)	20(5)	-6(4)	26(5)
C(23)	134(8)	242(13)	154(9)	101(9)	-28(7)	-27(8)
C(24)	142(10)	376(19)	167(11)	161(12)	9(8)	86(11)
C(25)	176(9)	218(11)	88(6)	74(7)	-23(5)	18(8)
C(26)	208(10)	124(8)	186(10)	75(7)	-20(5)	10(7)
C(27)	127(8)	124(7)	184(9)	71(7)	-17(7)	3(6)
C(28)	99(5)	47(4)	108(5)	19(4)	31(4)	18(4)
C(29)	103(6)	114(6)	225(10)	62(6)	24(5)	52(5)
C(30)	180(10)	103(7)	74(5)	46(5)	12(5)	74(7)
C(31)	196(12)	148(10)	119(8)	41(8)	45(7)	55(9)
C(32)	236(15)	117(9)	167(11)	42(8)	61(10)	17(9)
C(33)	217(13)	186(13)	177(13)	122(11)	73(11)	46(12)
C(34)	258(17)	202(14)	151(11)	119(12)	99(11)	105(14)
C(35)	254(15)	172(11)	115(8)	75(8)	82(9)	126(11)

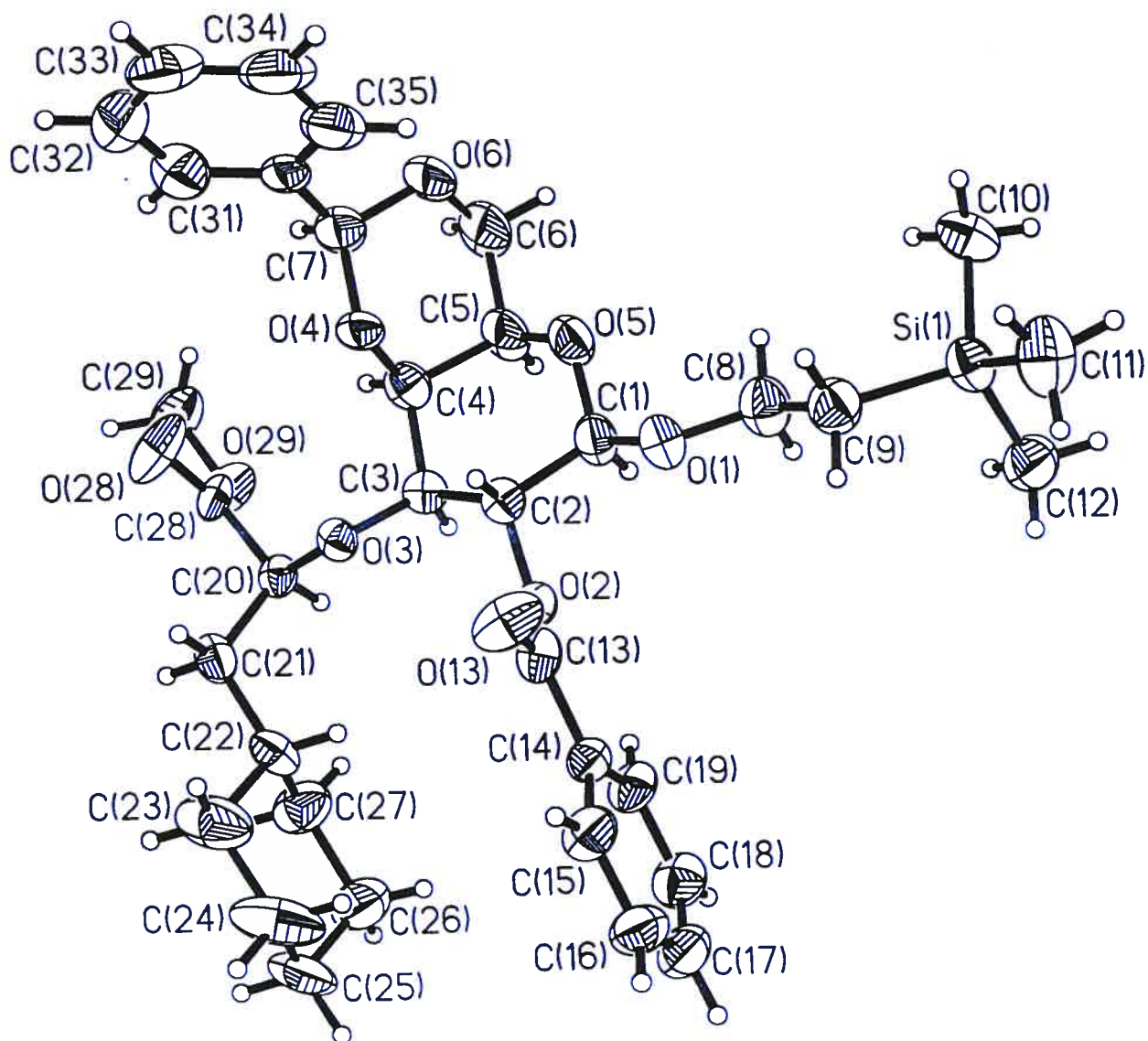
Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C35 H48 O9 Si

Si(1)-C(11)	1.837(8)	Si(1)-C(10)	1.860(7)
Si(1)-C(12)	1.864(8)	Si(1)-C(9)	1.864(8)
O(1)-C(1)	1.372(8)	O(1)-C(8)	1.453(9)
O(2)-C(13)	1.308(7)	O(2)-C(2)	1.446(7)
O(3)-C(3)	1.421(7)	O(3)-C(20)	1.432(6)
O(4)-C(7)	1.411(8)	O(4)-C(4)	1.426(7)
O(5)-C(1)	1.389(8)	O(5)-C(5)	1.405(8)
O(6)-C(7)	1.419(9)	O(6)-C(6)	1.448(11)
O(13)-C(13)	1.193(7)	O(28)-C(28)	1.190(7)
O(29)-C(28)	1.276(7)	O(29)-C(29)	1.446(7)
C(1)-C(2)	1.521(8)	C(2)-C(3)	1.501(8)
C(3)-C(4)	1.502(9)	C(4)-C(5)	1.567(9)
C(5)-C(6)	1.491(10)	C(7)-C(30)	1.482(11)
C(8)-C(9)	1.474(10)	C(13)-C(14)	1.497(9)
C(14)-C(19)	1.382(8)	C(14)-C(15)	1.393(9)
C(15)-C(16)	1.356(10)	C(16)-C(17)	1.344(10)
C(17)-C(18)	1.371(11)	C(18)-C(19)	1.369(10)
C(20)-C(28)	1.495(8)	C(20)-C(21)	1.522(8)
C(21)-C(22)	1.528(9)	C(22)-C(27)	1.468(10)
C(22)-C(23)	1.505(10)	C(23)-C(24)	1.529(14)
C(24)-C(25)	1.474(12)	C(25)-C(26)	1.493(11)
C(26)-C(27)	1.545(10)	C(30)-C(31)	1.346(12)
C(30)-C(35)	1.359(12)	C(31)-C(32)	1.362(13)
C(32)-C(33)	1.357(15)	C(33)-C(34)	1.371(15)
C(34)-C(35)	1.360(16)		
C(11)-Si(1)-C(10)	110.8(4)	C(11)-Si(1)-C(12)	109.6(4)
C(10)-Si(1)-C(12)	110.1(4)	C(11)-Si(1)-C(9)	106.2(4)
C(10)-Si(1)-C(9)	110.2(4)	C(12)-Si(1)-C(9)	109.8(4)
C(1)-O(1)-C(8)	111.9(6)	C(13)-O(2)-C(2)	119.3(5)
C(3)-O(3)-C(20)	114.5(4)	C(7)-O(4)-C(4)	111.9(6)
C(1)-O(5)-C(5)	112.9(6)	C(7)-O(6)-C(6)	111.3(7)
C(28)-O(29)-C(29)	117.9(5)	O(1)-C(1)-O(5)	109.5(7)
O(1)-C(1)-C(2)	106.6(6)	O(5)-C(1)-C(2)	112.0(6)
O(2)-C(2)-C(3)	107.4(5)	O(2)-C(2)-C(1)	107.1(5)
C(3)-C(2)-C(1)	112.5(5)	O(3)-C(3)-C(2)	108.2(5)
O(3)-C(3)-C(4)	112.6(5)	C(2)-C(3)-C(4)	110.2(5)
O(4)-C(4)-C(3)	110.2(5)	O(4)-C(4)-C(5)	107.9(6)
C(3)-C(4)-C(5)	110.4(6)	O(5)-C(5)-C(6)	108.4(8)
O(5)-C(5)-C(4)	109.4(6)	C(6)-C(5)-C(4)	108.1(7)
O(6)-C(6)-C(5)	112.3(7)	O(4)-C(7)-O(6)	111.0(7)
O(4)-C(7)-C(30)	107.9(6)	O(6)-C(7)-C(30)	107.5(8)
O(1)-C(8)-C(9)	108.0(7)	C(8)-C(9)-Si(1)	115.0(6)
O(13)-C(13)-O(2)	123.9(7)	O(13)-C(13)-C(14)	123.2(7)
O(2)-C(13)-C(14)	112.9(6)	C(19)-C(14)-C(15)	120.1(7)
C(19)-C(14)-C(13)	121.2(7)	C(15)-C(14)-C(13)	118.8(7)
C(16)-C(15)-C(14)	119.8(8)	C(17)-C(16)-C(15)	120.3(9)
C(16)-C(17)-C(18)	120.7(9)	C(19)-C(18)-C(17)	120.9(9)
C(18)-C(19)-C(14)	118.2(8)	O(3)-C(20)-C(28)	111.1(5)
O(3)-C(20)-C(21)	105.3(5)	C(28)-C(20)-C(21)	111.6(5)
C(20)-C(21)-C(22)	115.1(5)	C(27)-C(22)-C(23)	109.1(7)
C(27)-C(22)-C(21)	111.7(7)	C(23)-C(22)-C(21)	111.4(8)
C(22)-C(23)-C(24)	109.7(9)	C(25)-C(24)-C(23)	112.5(10)
C(24)-C(25)-C(26)	108.2(8)	C(25)-C(26)-C(27)	110.0(8)
C(22)-C(27)-C(26)	113.0(8)	O(28)-C(28)-O(29)	123.7(6)
O(28)-C(28)-C(20)	123.0(7)	O(29)-C(28)-C(20)	113.3(6)
C(31)-C(30)-C(35)	116.2(11)	C(31)-C(30)-C(7)	119.2(11)
C(35)-C(30)-C(7)	124.5(11)	C(30)-C(31)-C(32)	121.8(11)
C(33)-C(32)-C(31)	122.1(13)	C(32)-C(33)-C(34)	116.6(15)
C(35)-C(34)-C(33)	120.3(14)	C(30)-C(35)-C(34)	123.0(12)

Table 6. Torsion angles [°] for C35 H48 O9 Si.

C(8)-O(1)-C(1)-O(5)	-71.9(8)
C(8)-O(1)-C(1)-C(2)	166.8(6)
C(5)-O(5)-C(1)-O(1)	-177.9(5)
C(5)-O(5)-C(1)-C(2)	-59.9(8)
C(13)-O(2)-C(2)-C(3)	-129.4(5)
C(13)-O(2)-C(2)-C(1)	109.5(6)
O(1)-C(1)-C(2)-O(2)	-70.0(7)
O(5)-C(1)-C(2)-O(2)	170.3(6)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	172.2(6)
O(5)-C(1)-C(2)-C(3)	52.5(8)
C(20)-O(3)-C(3)-C(2)	-152.7(5)
C(20)-O(3)-C(3)-C(4)	85.2(6)
O(2)-C(2)-C(3)-O(3)	70.2(6)
C(1)-C(2)-C(3)-O(3)	-172.2(5)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	-166.3(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-48.6(7)
C(7)-O(4)-C(4)-C(3)	-178.5(6)
C(7)-O(4)-C(4)-C(5)	60.8(7)
O(3)-C(3)-C(4)-O(4)	52.5(7)
C(2)-C(3)-C(4)-O(4)	-68.4(7)
O(3)-C(3)-C(4)-C(5)	171.7(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	50.7(8)
C(1)-O(5)-C(5)-C(6)	179.5(6)
C(1)-O(5)-C(5)-C(4)	61.8(9)
O(4)-C(4)-C(5)-O(5)	63.5(8)
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	-57.0(9)
O(4)-C(4)-C(5)-C(6)	-54.4(9)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-174.9(8)
C(7)-O(6)-C(6)-C(5)	-55.0(10)
O(5)-C(5)-C(6)-O(6)	-66.2(9)
C(4)-C(5)-C(6)-O(6)	52.3(11)
C(4)-O(4)-C(7)-O(6)	-63.8(9)
C(4)-O(4)-C(7)-C(30)	178.7(7)
C(6)-O(6)-C(7)-O(4)	58.6(9)
C(6)-O(6)-C(7)-C(30)	176.4(7)
C(1)-O(1)-C(8)-C(9)	177.6(7)
O(1)-C(8)-C(9)-Si(1)	178.8(5)
C(11)-Si(1)-C(9)-C(8)	174.4(7)
C(10)-Si(1)-C(9)-C(8)	54.4(8)
C(12)-Si(1)-C(9)-C(8)	-67.1(8)
C(2)-O(2)-C(13)-O(13)	7.8(10)
C(2)-O(2)-C(13)-C(14)	-171.2(5)
O(13)-C(13)-C(14)-C(19)	-172.3(7)
O(2)-C(13)-C(14)-C(19)	6.8(9)
O(13)-C(13)-C(14)-C(15)	8.2(10)
O(2)-C(13)-C(14)-C(15)	-172.7(6)
C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	2.8(11)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-177.7(7)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.0(13)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.7(13)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.7(13)
C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	1.1(11)
C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	-2.7(10)
C(13)-C(14)-C(19)-C(18)	177.7(7)
C(3)-O(3)-C(20)-C(28)	-82.9(6)
C(3)-O(3)-C(20)-C(21)	156.1(5)
O(3)-C(20)-C(21)-C(22)	-69.0(7)
C(28)-C(20)-C(21)-C(22)	170.4(6)
C(20)-C(21)-C(22)-C(27)	-76.4(8)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	161.4(7)

C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	55.7(12)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	179.4(8)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-59.8(12)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	59.9(13)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-56.8(14)
C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	-56.0(12)
C(21)-C(22)-C(27)-C(26)	-179.6(7)
C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	57.5(13)
C(29)-O(29)-C(28)-O(28)	2.2(11)
C(29)-O(29)-C(28)-C(20)	-177.7(6)
O(3)-C(20)-C(28)-O(28)	-55.0(9)
C(21)-C(20)-C(28)-O(28)	62.2(9)
O(3)-C(20)-C(28)-O(29)	124.9(6)
C(21)-C(20)-C(28)-O(29)	-118.0(6)
O(4)-C(7)-C(30)-C(31)	-92.2(9)
O(6)-C(7)-C(30)-C(31)	148.0(7)
O(4)-C(7)-C(30)-C(35)	84.1(9)
O(6)-C(7)-C(30)-C(35)	-35.6(10)
C(35)-C(30)-C(31)-C(32)	1.9(14)
C(7)-C(30)-C(31)-C(32)	178.5(9)
C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	-1.1(18)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	0(2)
C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-1(2)
C(31)-C(30)-C(35)-C(34)	-2.3(14)
C(7)-C(30)-C(35)-C(34)	-178.7(10)
C(33)-C(34)-C(35)-C(30)	1.9(19)



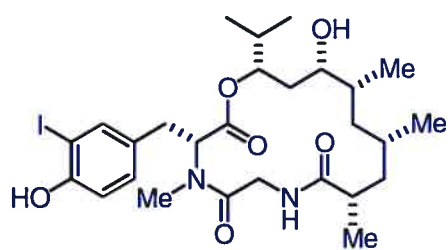
ORTEP view of the C₃₅ H₄₈ O₉ Si compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software, Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, Holland.
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1996). SHELXL96, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (1995). PLATON, Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Annexe 2

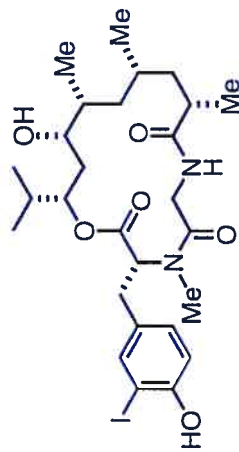
Spectres RMN ^1H et ^{13}C



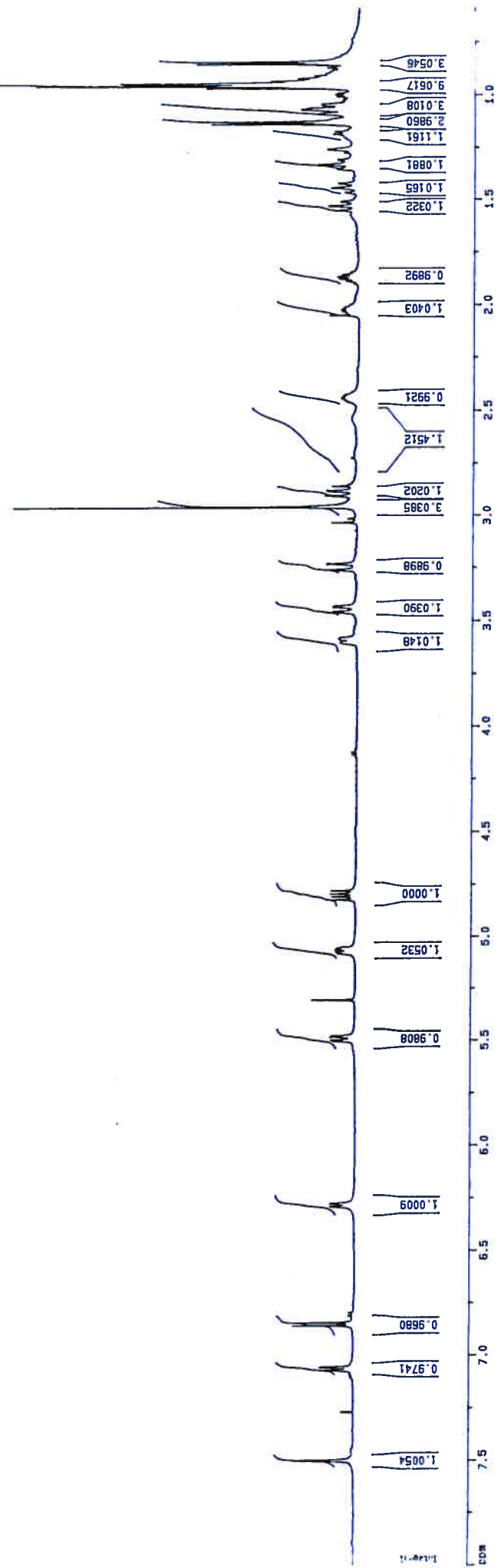
127

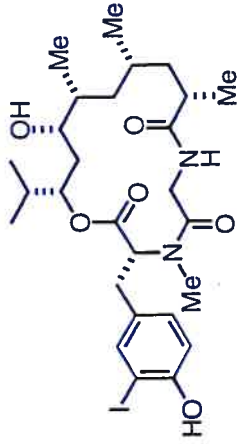
(-)-Doliculide

(synthétique)



127
 (-)-Doliculide (synthétique)
 CDCl₃, 600 MHz

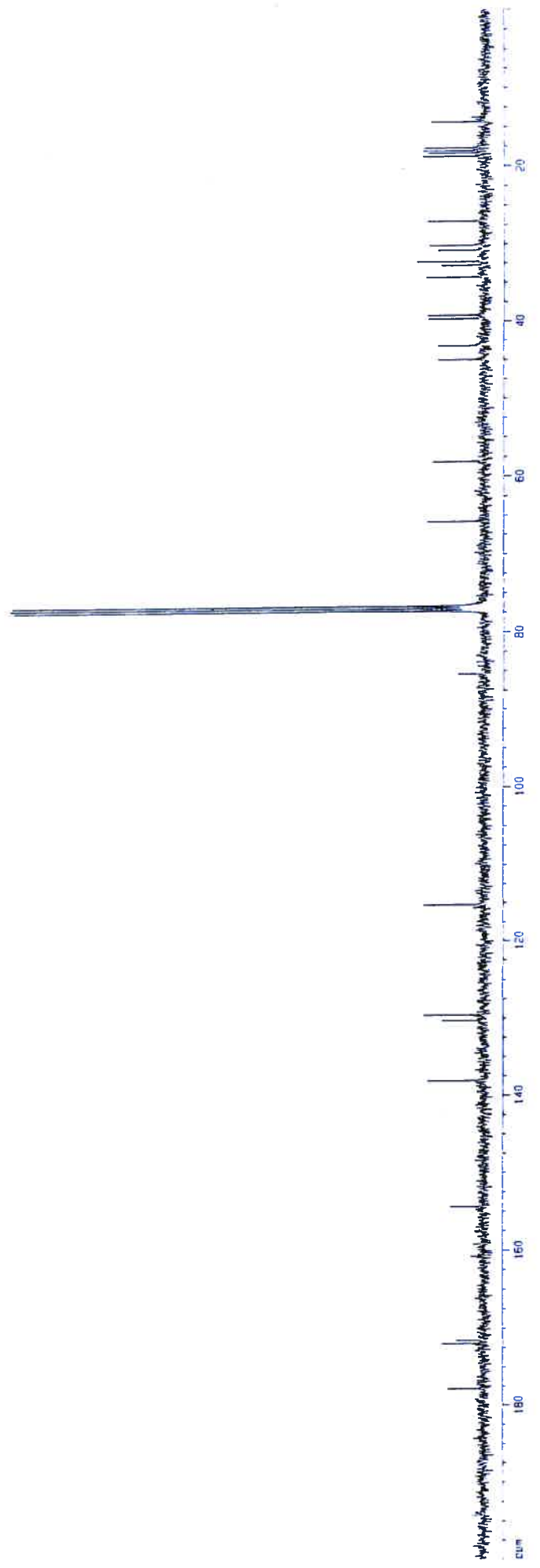




127

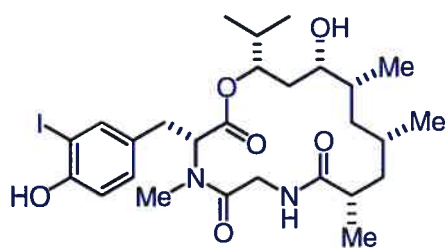
(-)-Doliculide (synthétique)

CDCl₃, 100 MHz



Annexe 3

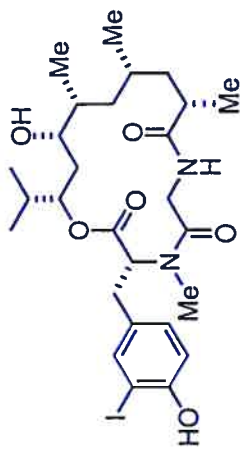
Spectre RMN ¹H



127

(-)-Doliculide
(naturelle)

d'après Ishiwata, H.; Nemoto, T.; Ojika, M.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4710



127

(-)-Doliculide (naturelle)

CDCl_3 , 500 MHz

