

Université de Montréal

Approche de synthèse d'analogues du
sialyl Lewis X

Par

Donald Jobin
Département de chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études
Supérieures en vue de l'obtention du grade de
maîtrise ès sciences (M.Sc.) en chimie

Avril 2004
© Donald Jobin, 2004



QD

3

U54

2004

V.012

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 études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Approche de synthèse d'analogues du sialyl Lewis X

Présenté par :
Donald Jobin

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :
Dr. James D. Wuest, Président-rapporteur
Dr. Yvan Guindon, Directeur de recherche
Dr. Jeffrey W. Keillor, Membre du jury

Mémoire accepté le 27 août 2004

Sommaire

Ce mémoire décrit une approche synthétique impliquant une étape de cyclisation réductrice en vue de l'élaboration de composés du type bicyclo [4.4.0] de jonction *trans*, composés clé dans la synthèse d'analogues du sialyl Lewis X (sLe^x) comportant une restriction conformationnelle au niveau du carboxylate.

L'approche de synthèse utilise un donneur de type galactal ou glucal, monoprotégé en position 6, dans la réaction d'alkylation régiosélective en O3 effectuée via un acétal d'étain bicyclique formé en positions 3 et 4 du donneur. La réaction d'alkylation est effectuée sur un composé comportant un triflate en alpha d'un ester, provenant de l'acide malique. Les schémas synthétiques sont présentés pour la préparation des composés donneurs ainsi que pour l'agent alkylant. Le précurseur de la réaction de cyclisation est obtenu par transformation de l'alcool primaire, de la chaîne latérale en O3, en iodure et par oxydation en C4 sur le carbohydrate. Des difficultés au niveau de la réaction d'oxydation en série galactal sont rationalisées à l'aide d'études RMN des produits d'alkylation en série glucal et galactal. Les essais infructueux de cyclisation sont présentés. La synthèse d'un précurseur de la réaction de cyclisation effectuée à l'aide d'un donneur de type thioglycoside, en série galactose, est aussi présentée. De plus, la synthèse des donneurs fucosidiques a été effectuée à l'aide du (1*R*,2*R*)-*trans*-cyclohexanediol ou du L-diméthyl tartrate comme substitut du résidu GlcNAc.

Deux autres approches synthétiques (travaux préliminaires) des composés du type bicyclo [4.4.0] de jonction *trans* sont également présentées dans ce mémoire.

Mots clés : Chimie Organique, Synthèse, Carbohydrates, Sélectines, Réponse inflammatoire, tétrasaccharides, Analyse conformationnelle

Summary

The present thesis describes a synthetic approach involving a reductive cyclization step for the formation of a *trans*-fused bicyclo [4.4.0] as a key compound in the synthesis of sialyl Lewis X (sLe^x) analogs featuring a conformational restriction at the carboxylate position.

The synthetic approach utilizes a galactal or glucal donor, monoprotected at the O6 position, for the regioselective alkylation of O3. This alkylation step was performed with the help of a cyclic stannylene-acetal present at the O3 and O4 positions of the carbohydrate using an α -trifloxyester, derived from malic acid, as the alkylating agent. The preparation of carbohydrate derivatives and of the alkylating agent is reported. The cyclization precursor was obtained by the transformation of the primary alcohol, located on the O3-attached lateral chain, into iodide followed by the oxidation at C4 of the carbohydrate. Difficulties for the oxidation step in galactal derivatives were rationalized with NMR studies of glucal and galactal derivatives. However, once the precursor was at hand, many attempts towards the cyclization were unsuccessful. The synthesis of a fucosyl acceptor was made using (1*R*, 2*R*)-*trans*-cyclohexanediol as well as L-dimethyl tartrate as *GlcNAc* residue surrogates.

Finally, two other synthetic approaches were introduced for the synthesis of a *trans*-fused bicyclo [4.4.0].

Key words: Organic chemistry, Synthesis, Carbohydrates, Selectins, Inflammatory response, Tetrasaccharides, Conformational analysis

Table des matières

Sommaire.....	III
Table des matières.....	IV
Liste des tableaux.....	VII
Liste des schémas.....	VIII
Liste des figures.....	X
Liste des abréviations.....	XII
Remerciements.....	XIV
Introduction.....	1
0.1. La chimie des carbohydrates.....	1
0.1.1. Importance biologique des carbohydrates.....	1
0.1.2. Couplage glycosidique et développement de la chimie des carbohydrates.....	1
0.1.2.1. Formation de la liaison glycosidique.....	1
0.1.2.2. Stéréosélectivité.....	3
0.1.3. Perspectives et développements récents.....	5
0.2. Recrutement des leucocytes et réponse inflammatoire.....	6
0.2.1. Étapes du recrutement des leucocytes.....	6
0.2.2. Les sélectines et l'étape précoce du recrutement des leucocytes.....	8
0.2.2.1. La P-sélectine.....	8
0.2.2.2. La E-sélectine.....	9
0.2.2.3. La L-sélectine.....	10
0.3. Le sialyl Lewis X (sLe ^x).....	11
0.3.1. Découverte du sLe ^x	11
0.3.2. Sialyl Lewis X, cancer et métastases.....	12
0.3.3. Analyse conformationnelle.....	12
0.3.3.1. Angle dans les liaisons glycosidiques.....	12
0.3.3.2. Études conformationnelles sur le sLe ^x	14
0.3.3.3. Analyse cristallographique du sLe ^x complexé aux sélectines..	16
0.3.4. Synthèse du sLe ^x et de ses analogues.....	18
0.3.4.1. Mesure de l'activité biologique.....	18
0.3.4.2. Synthèse du sLe ^x	19
0.3.4.3. Synthèse d'analogues du sLe ^x et relation structure activité....	20
0.3.4.3.1. Identification des principaux groupes pharmacophores....	20
0.3.4.3.2. Modification du résidu glucosamine (GlcNAc).....	21
0.3.4.3.2.1. Utilisation des tartrates comme espaceur.....	23
0.3.4.3.3. Modification du résidu Acide Neuraminique.....	25

0.3.4.3.3.1. Remplacement de l'AcNeu par un acide carboxylique.....	26
0.3.4.3.3.2. Analogues avec acide carboxylique fixe.....	27
0.3.4.3.4. Le résidu galactose.....	28
0.3.4.3.4.1. Modification du galactose.....	28
0.3.4.3.4.2. Ajout de benzoate.....	28
0.3.4.3.4.3. Suppression du résidu galactose.....	29
0.3.4.3.5. Le résidu fucose.....	30
0.3.4.3.5.1. Liaison au calcium.....	30
0.3.4.3.5.2. Modification du fucose.....	30
0.3.4.3.6. Autres types d'analogues.....	31
0.4. Interactions carbohydrate-protéine.....	31
0.4.1. Rôle de l'eau dans les interactions carbohydrate-protéine.....	31
0.4.1.1. Solvatation des surfaces amphiphiles.....	34
0.5. Hypothèse de travail et analogues proposés.....	35

Chapitre 1: Analyse rétrosynthétique et approche de synthèse proposée.....37

1.1 Rétrosynthèse de la molécule cible.....	37
1.1.1. Formation de la liaison glycosidique β sur le résidu Galactose.....	37
1.1.2. Synthèse des composés du type bicyclo [X.4.0] de jonction <i>trans</i> ...38	
1.1.2.1. Approche I : Alkylation régiosélective en O3 du galactose suivie d'une cyclisation réductrice sur le carbonyle en C-4.....	39
1.1.2.1.1. Méthodes de cyclisation.....	40
1.1.2.2. Approche II : Addition en position C4 du galactose suivie d'une alkylation intramoléculaire de O3 du galactose.....	41
1.1.2.3. Approche III: Fermeture de cycle par métathèse d'oléfines....41	

Chapitre 2 : Synthèse du système bicyclo [4.4.0] de jonction *trans* par l'approche I.....43

2.1. Synthèse de la chaîne α -hydroxyester et du triflate correspondant.....	43
2.1.1. À partir de l'acide malique comme substrat de départ.....	43
2.1.2. À partir de l' α -hydroxy- γ - butyrolactone comme substrat de départ.....	44
2.2. Synthèse du donneur galactosidique.....	45
2.2.1. À partir du galactose pentaacétylé.....	45
2.2.2. À partir du 1,2:3,4-Di-O-isopropylidène-D-galactopyranose.....	46
2.3. Couplage de la chaîne α -hydroxyester et du donneur galactosidique.....	47
2.3.1. Réaction de couplage.....	48
2.4. Déprotection et formation de l'iodure.....	49
2.5. Oxydation.....	51
2.5.1. Oxydation de l'iodure 89 et de l'éther silylé 84	51
2.5.2. Oxydation sur des systèmes plus simples.....	52

2.5.3. Possibles solutions au problème d'oxydation.....	54
2.6. Synthèse du donneur glucosidique.....	56
2.6.1. À l'aide des éthers d'étain.....	56
2.6.2. À l'aide de la base encombré LiHMDS.....	56
2.7. Couplage de la chaîne α -hydroxyester et du donneur glucosidique.....	57
2.7.1. Réaction de couplage.....	57
2.8. Oxydation du produit de couplage 103 possédant un alcool équatorial en position 4.....	58
2.8.1. Analyse conformationnelle des produits de couplage avec l'alcool libre en configuration axiale 84 ou équatoriale 103 ainsi que leurs dérivés acétylés.....	59
2.9. Déprotection, iodation et oxydation.....	61
2.11. Réaction de cyclisation.....	62
2.11.1. Échange lithium-iodure	62
2.11.2. Avec le Sml_2	63
2.11.3. Autres conditions à essayer.....	63

Chapitre 3 : Synthèse du bicyclo [4.4.0] de jonction *trans* par cyclisation en C4 sur un modèle de type thioglycoside.....64

3.1. Synthèse du donneur galactosidique.....	64
3.2. Couplage de la chaîne α -hydroxyester et du donneur galactosidique de type thioglycoside.....	65
3.3. Oxydation de l'alcool en position 4.....	66

Chapitre 4: Synthèse des accepteurs fucosidiques67

Chapitre 5: Travaux futurs.....69

5.1. Synthèse du bicyclo [4.4.0] de jonction <i>trans</i> par métathèse d'oléfine ou addition en position 4.....	69
5.2. Valorisation des composés de type lactone comme précurseurs d'analogues du sLe^x	70
5.2.1. Lactones à 6 membres.....	70
5.2.2. Lactones à 5 membres.....	72
5.3. Nouveaux analogues acycliques.....	73

Conclusion.....74

Partie Expérimentale.....75

1. Généralités.....	75
2. Protocoles.....	76

Références.....102

Annexes : Spectres COSY 2D et NOESY 2D.....XV

Annexe A : Spectre COSY 2D du produit de couplage acétylé (R)-86	XVI
Annexe B : Spectre COSY 2D du produit de couplage acétylé (S)-86	XVII
Annexe C : Spectre COSY 2D du produit 91	XVIII
Annexe D : Spectre COSY 2D du produit de couplage 95	XIX
Annexe E : Spectre COSY 2D du produit de couplage acétylé (R)-104	XX
Annexe F : Spectre COSY 2D du produit de couplage (R)-84	XXI
Annexe G : Spectre NOESY 2D du produit de couplage (R)-84	XXII
Annexe H : Spectre NOESY 2D du produit de couplage acétylé (R)-86	XXIII
Annexe I : Spectre COSY 2D du produit de couplage 103	XXIV
Annexe J : Spectre NOESY 2D du produit de couplage 103	XXV
Annexe K : Spectre COSY 2D du produit de couplage acétylé 115	XXVI
Annexe L : Spectre COSY 2D du produit de couplage acétylé 116	XXVII

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des études conformationnelles sur le sLe^x.

Tableau 2 : Relation structure activité d'analogues du sLe^x modifiés sur le fucose et le galactose.

Liste des schémas

Schéma 1: Synthèse du triflate **(S)-64** à partir de l'acide L- malique comme substrat de départ.

Schéma 2: Synthèse de la chaîne α -hydroxyester **63** à partir de l' α -hydroxy- γ - butyrolactone.

Schéma 3: Synthèse du galactal monobenzylé **76** en position 6 à partir du galactose pentaacétylé.

Schéma 4: Synthèse du galactal monobenzylé **76** en position 6 à partir du 1,2:3,4-Di-O-isopropylidène-D-galactopyranose.

Schéma 5: Réaction de couplage entre la chaîne α -hydroxyester et le donneur galactosidique.

Schéma 6: Acétylation des composés **(S)-84** et **(R)-84**.

Schéma 7: Déprotection et formation de l'iodure.

Schéma 8: Tentative d'oxydation de l'alcool en position 4 et produit secondaire formé.

Schéma 9: Synthèse des dérivés galactal **91**, **92** et **95**.

Schéma 10: Oxydation des dérivés galactal **91**, **92** et **95**.

Schéma 11: Monobenzylation du D-glucal à l'aide d'un éther d'étain.

Schéma 12: Monobenzylation du D-glucal à l'aide du LiHMDS.

Schéma 13: Réaction de couplage entre la chaîne α -hydroxyester et le donneur glucosidique.

Schéma 14: Acétylation du composé **103**.

Schéma 15: Oxydation du composé **103**.

Schéma 16: Déprotection, iodation et oxydation.

Schéma 17: Synthèse du donneur galactosidique.

Schéma 18: Réaction de couplage entre la chaîne α -hydroxyester et le donneur galactosidique de type thioglycoside.

Schéma 19 : Acétylation des composés **113** et **114**.

Schéma 20: Synthèse des accepteurs fucosidiques.

Liste des figures

Figure 1 : Formation de la liaison glycosidique.

Figure 2 : L'effet anomère.

Figure 3 : Participation anchimérique lors de la formation d'une liaison glycosidique.

Figure 4 : Recrutement des leucocytes.

Figure 5 : Les sélectines et leurs ligands.

Figure 6 : Structure du tétrasaccharide sialyl Lewis X (sLe^x).

Figure 7 : Angles de torsion de la liaison glycosidique.

Figure 8 : Angle de torsion ω .

Figure 9 : Lewis X, Sialyl Lewis X et angles de torsion.

Figure 10 : Structure cristallographique des complexes sLe^x-sélectines.

Figure 11 : Utilisation d'ester de l'acide tartrique comme mimique du résidu GlcNAc.

Figure 12 : Bioactivité (RIC₅₀ contre la E-sélectine en essai statique) d'analogues comportant un diméthyl ester de l'acide tartrique en remplacement du GlcNAc.

Figure 13 : Bioactivité (RIC₅₀ contre la E-sélectine en essai statique) d'analogues à structures simplifiées.

Figure 14 : Analogues comportant des groupements benzoate sur le résidu galactose.

Figure 15 : Analogue méthylé en position 2 du fucose.

Figure 16 : Structure des analogues proposés.

Figure 17 : Analogue conformationnellement restreint au niveau de l'acide carboxylique.

Figure 18 : Analyse rétrosynthétique.

Figure 19 : Ouverture S_N2 de différents époxydes dérivés d'un glycal.

Figure 20 : Analyse rétrosynthétique des bicyclo [X.4.0] de jonction *trans*.

Figure 21 : Formation d'un cycle à six membres par cyclisation.

Figure 22 : Transformations pouvant hypothétiquement permettre l'oxydation en position 3.

Figure 23 : Conformations d'un glycal comportant des substituants *trans* en position 3 et 4.

Figure 24 : Analyse RMN dans la série galactal.

Figure 25 : Analyse RMN dans la série glucal.

Figure 26 : Résultats préliminaires pour l'approche d'addition en position 4 (Voie II) et de métathèse (Voie III).

Figure 27 : Analogues du sLe^x à partir des composés lactone à six membres.

Figure 28 : Ganglioside G_{M3} et sa 1'→2-lactone.

Figure 29 : Analogues avec lactone à 5 membres en remplacement de l'acide carboxylique.

Figure 30 : Nouveaux analogues acycliques.

Liste des abréviations

AcOEt	acétate d'éthyle
APTS	acide para-toluène sulfonique
Arg	arginine
Asn	asparagine
Asp	acide aspartique
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Bn	benzyle
BnBr	bromure de benzyle
Bu ₂ SnO	oxyde de dibutyle étain
Bz	benzoyle
CCM	chromatographie sur couche mince
CD34	déterminant cellulaire-34
CHD	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>trans</i> -cyclohexanediol
d	doublet
dd	doublet de doublets
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
ESL-1	ligand de la sélectine E-1
EI	ionisation par impact électronique
FAB	"fast atomic bombardment"
Fuc	fucose
Gal	galactose
GlcNAc	n-acétyl-glucosamine
Glu	acide glutamique
GlyCAM-1	molécule d'adhésion cellulaire glycoprotéinique-1
Hex	hexane
Hz	hertz
<i>J</i>	constante de couplage

IR	infrarouge
LiDBB	4,4'-di-tert-butylbiphénylure de lithium
Lys	lysine
MadCAM-1	molécule d'adhésion cellulaire des adressines des muqueuses vasculaires-1
m	multiplet
Me	méthyle
MM	masse moléculaire
NeuAc	acide neuraminique
NIS	n-iodosuccinimide
NOE	effet nucléaire Overhauser
P	groupement protecteur
PDM	periodinane de Dess-Martin
Pro	proline
Ph	phényle
APTS	acide <i>p</i> toluènesulfonyle
Pyr	pyridine
PSGL-1	ligand glycoprotéinique de la sélectine P-1
q	quadruplet
RMN ¹ H	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C	résonance magnétique nucléaire du carbone
s	singulet
Ser	sérine
sl	singulet large
sLe ^x	sialyl Lewis X
SM	spectrométrie de masse
SMHR	spectrométrie de masse à haute résolution
t	triplet
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle

TfOH	acide triflique
THF	tétrahydrofurane
TMSOTf	trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle
Tyr	tyrosine

Remerciements

Un merci particulier au Dr Yvan Guindon pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, malgré mon état de santé précaire, ainsi que pour m'avoir soutenu dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci également pour la latitude qu'il m'a laissée dans la poursuite de mon projet ainsi que pour les discussions scientifiques auxquelles j'ai participé au cours de ces années. Merci à l'IRCM pour les équipements qu'il met au service de ses chercheurs ainsi que pour le lieu de recherche propice aux études graduées.

Merci aux chercheurs associés, Brigitte Guérin, Mohammed Bencheqroun ainsi que Daniel Chapdelaine qui ont constitué une aide précieuse et indispensable lors de ces années d'études.

Merci à mes collègues de travail : Michel Prévost, Philippe Mochirian, Benoit Cardinal-David, Jean-Francois Brazeau, Martin Duplessis, Thao Trinh, Maude Nguyen, Daniel Charpentier, Isabelle Fontaine, Marie-Christine Paquin. Merci donc pour avoir agrémente ces nombreuses journées au laboratoire ainsi que plusieurs soirées bien agréables. Merci à LaVonne Dlouhy et à Georgia Bizoglou pour le support technique.

Finalement merci à toute ma famille qui m'ont appuyé le mieux qu'ils le pouvaient durant les nombreux moments difficiles, ainsi que les bons moments, des dernières années. Finalement un merci bien spécial à vous deux Josée et Doréa. Vous avez occupé une grande place dans ma vie. Vous en êtes sorties aussi rapidement que vous y êtes entrées et vous n'êtes plus là aujourd'hui. Je tiens cependant à vous remercier pour l'énorme support moral que vous avez été tout au long de ces années. Il y aura toujours une place pour vous.

Introduction

0.1. La chimie des carbohydrates

0.1.1. Importance biologique des carbohydrates

Avant les années 1960, les carbohydrates, une des cinq classes majeurs de macromolécules avec les protéines, les lipides, l'ADN, et l'ARN, étaient considérés comme une simple source d'énergie ou de matériaux structuraux (chitine, cellulose). Cependant depuis la découverte du rôle des carbohydrates dans les processus de reconnaissance et de signalisation cellulaires, de nouvelles perspectives se sont ouvertes et ont permis un essor important dans le développement et la compréhension de la chimie des carbohydrates. Les carbohydrates ont la particularité de comporter plusieurs points de branchement sur le même monomère, ce qui en fait des macromolécules complexes et hautement diversifiées. Les carbohydrates situés à la surface des cellules, généralement attaché à une protéine (glycoprotéine) ou à un lipide (glycolipide), servent de point d'ancrage pour les autres cellules, les bactéries infectieuses, les virus, les toxines et plusieurs protéines. L'importance biologique de ces phénomènes a fait l'objet de plusieurs articles de revue dans les dernières années.¹

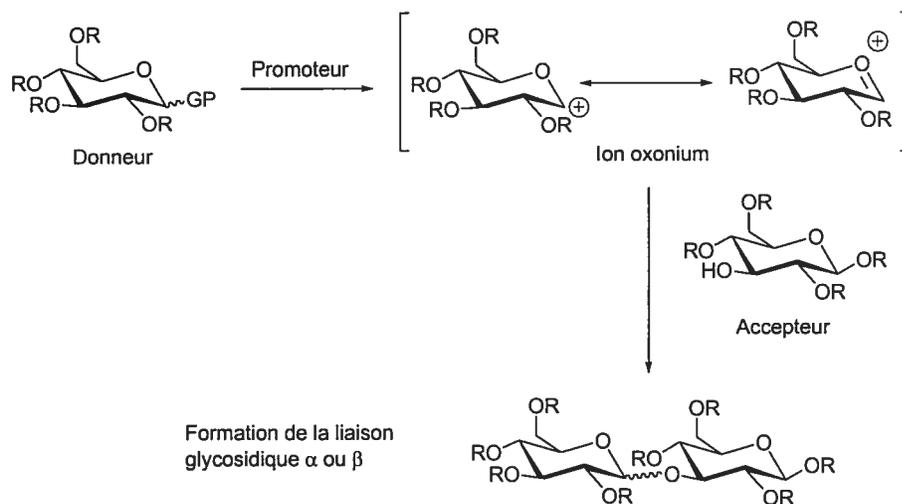
0.1.2. Couplage glycosidique et développement de la chimie des carbohydrates

0.1.2.1. Formation de la liaison glycosidique

La synthèse de motifs carbohydrates a été et demeure un défi de taille pour le chimiste organicien. Avec l'accroissement de l'intérêt pour les rôles biologiques que jouent les oligosaccharides, de nombreux efforts sont déployés afin de trouver de nouvelles techniques de synthèse ou du moins tenter d'améliorer celles déjà connues. Ces méthodes de synthèse ont fait l'objet de plusieurs articles de revues dans les dernières années.² Les

oligosaccharides sont formés d'unités saccharides reliées entre elles par des liaisons glycosidiques. Le vrai défi synthétique consiste en la formation de ces liaisons glycosidiques entre des molécules hautement fonctionnalisées. Lors de la formation d'une liaison glycosidique, un saccharide possédant un bon groupe partant en position anomérique est activé par un agent promoteur afin de former une espèce déficiente en électron appelée oxonium. Ce saccharide est défini comme étant le donneur glycosidique dans la réaction de glycosylation. L'ion oxonium est par la suite attaqué, sur une ou l'autre de ses deux faces, par un groupement hydroxyle d'un autre saccharide adéquatement protégé et nommé l'accepteur. La figure 1 illustre de façon schématique la formation de la liaison glycosidique.

Figure 1 : Formation de la liaison glycosidique.



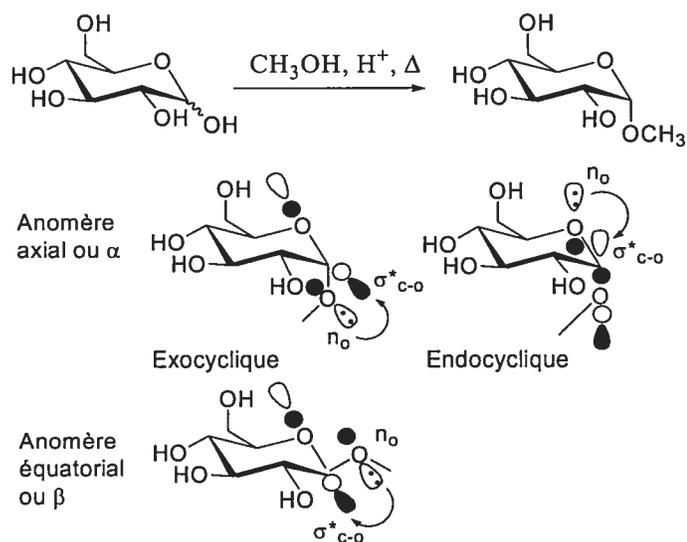
Le donneur et l'accepteur doivent posséder une combinaison efficace de groupements protecteurs afin de pouvoir transformer l'oligosaccharide formé en un nouveau donneur ou accepteur. Les méthodes de synthèse mises de l'avant aujourd'hui portent leur attention sur les saccharides donneurs ainsi que sur les méthodes d'activation de ces derniers, le but étant de trouver les méthodes les plus douces, les plus sélectives et donnant les meilleurs rendements possible.

Les différentes méthodes de glycosylation sont bien décrites dans des articles de revue^{2e,1} et ne seront pas passées en revue dans ce mémoire.

0.1.2.2. Stéréosélectivité

Le cation oxonium formé lors de l'activation du donneur peut être attaqué par le nucléophile du côté α ou β et donner deux produits de stéréochimie différente. Dans les pyranosides le côté α est celui opposé au méthylène en position 6 alors que le β est le même que le côté du méthylène en position 6. La stéréosélectivité lors de la formation de la liaison glycosidique est de loin l'aspect le plus important à considérer et peut être contrôlée plus ou moins efficacement de plusieurs façons. Un concept primordial à tenir en compte lors de toute discussion sur le contrôle de la stéréosélectivité lors de la réaction de glycosylation est l'effet anomère.³ Une réaction sous contrôle thermodynamique, comme la solvolysé d'un carbohydryte en conditions acides, mènera au produit de plus basse énergie, soit avec une substitution en position axiale au centre anomérique. La plus grande stabilité du produit substitué en position axiale s'explique par la présence de deux recouvrements (endo et exocyclique) π orbitales de type ($n \rightarrow \sigma^*$), appelés effets anomères, alors qu'un seul effet anomère (exocyclique) est présent pour le produit substitué en position équatoriale. La valeur d'un effet anomère stabilisant (1.4 kcal/mol) vient contrecarrer les effets stériques dûs aux interactions gauches du substituant en axial (0.9 kcal/mol), ce qui explique la préférence pour l'anomère axial. La figure 2 illustre l'effet anomère.

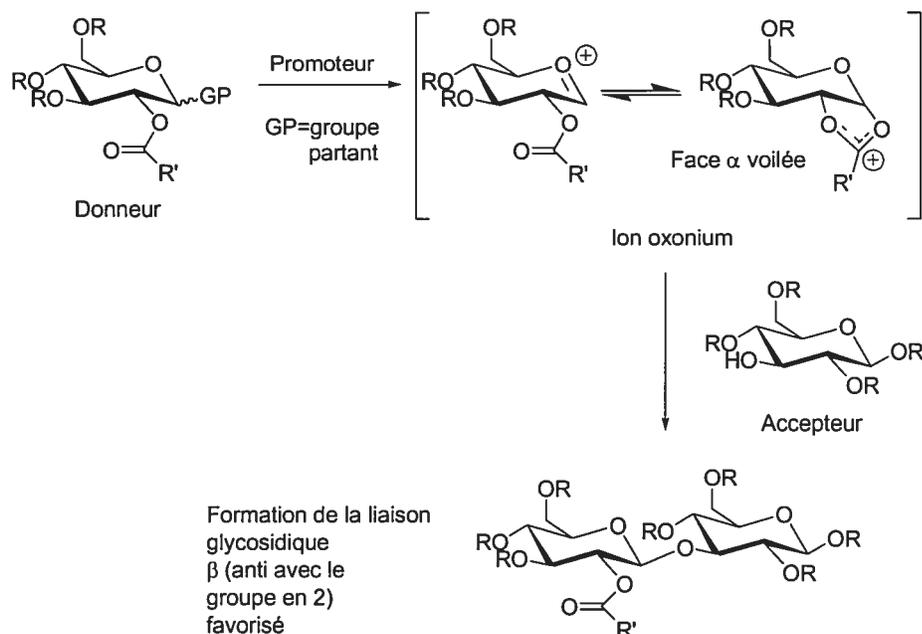
Figure 2 : L'effet anomère.



Lors d'une réaction de glycosylation où il y a un éther ou un centre désoxy en C2, la stéréosélectivité sera dictée par l'effet anomère et le produit α sera majoritaire.

Le contrôle de la stéréochimie lors du couplage glycosidique est également possible via la participation du groupement protecteur de type ester en position 2. Le groupement ester stabilise l'oxonium formé tout en voilant une des deux faces d'attaque pour donner le produit *anti* par rapport à la position 2. Ce phénomène s'appelle participation anchimérique et est illustré à la figure 3.

Figure 3 : Participation anchimérique lors de la formation d'une liaison glycosidique.



Une autre technique permettant de contrôler la stéréochimie d'une réaction de glycosylation est l'utilisation des effets de solvant. L'utilisation de solvants étherés permet par exemple d'augmenter la proportion du produit axial par le déplacement S_N2 d'un intermédiaire de type ion β -oxonium-éther.⁴ L'utilisation de nitrile comme solvant permet d'augmenter la proportion du produit équatorial par le déplacement S_N2 d'un intermédiaire de type ion α -nitrilium.⁵ Ces effets de solvant on fait l'objet de quelques publications mais ne sont pas totalement compris à ce jour.⁶

0.1.3. Perspectives et développements récents

L'étude de l'implication des carbohydrates dans les processus biologiques est un domaine en pleine expansion et entraîne inévitablement un perfectionnement des méthodes de synthèse de ces molécules complexes. Les oligonucléosides et les oligopeptides sont préparés de façon routinière à l'aide d'appareils automatisés mais malheureusement la synthèse d'oligosaccharides

ne jouit pas encore d'un tel avantage. L'automatisation de la synthèse des oligosaccharides passe par la synthèse en phase solide. Débutée au début des années 1970⁷ elle a été par la suite peu explorée en raison du manque de méthodes d'analyses des produits sur résine et d'agents de glycosylation efficaces sur support solide. Le début des années 1990 a vu renaître la synthèse des carbohydrates sur support solide,⁸ grâce entre autres à l'avancement des méthodes de synthèse en solution, pour finalement culminer aux premières synthèses automatisées sur support solide d'oligosaccharides.⁹

Des développements importants sont également survenus dans le domaine des applications thérapeutiques pour les oligosaccharides. En effet le premier vaccin contenant un antigène entièrement synthétique a vu le jour afin de prévenir l'influenza.¹⁰ Ce vaccin contient un fragment synthétique du polysaccharide de la surface de l'enveloppe bactérienne et est aussi efficace que sa contrepartie naturelle. Ce vaccin a passé les tests cliniques et est prêt à être utilisé. De nombreux autres groupes de recherche travaillent présentement à l'élaboration de vaccin à base d'oligosaccharides synthétiques.¹¹ En conclusion, l'étude de la réactivité de dérivés d'hydrates de carbone demeure importante et pertinente.

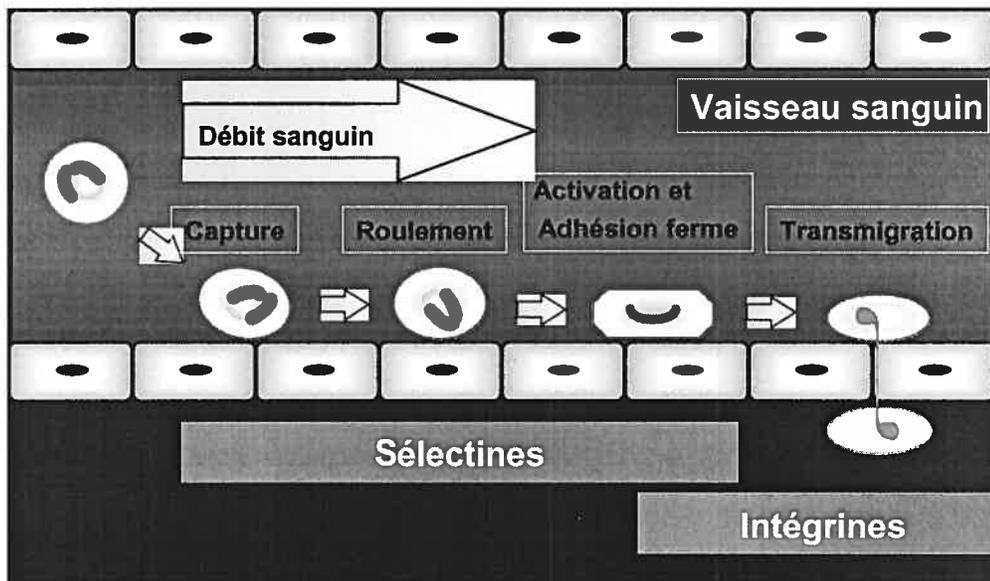
0.2. Recrutement des leucocytes et réponse inflammatoire

0.2.1. Étapes du recrutement des leucocytes

Les leucocytes, qui font partie des globules blancs avec les neutrophiles, eosinophiles, basophiles, lymphocytes et monocytes, sont les agents protecteurs du corps humain circulant dans le volume sanguin à la recherche de tissus endommagés ou d'agent infectieux. Lorsqu'un tel phénomène est repéré, les leucocytes doivent sortir du volume sanguin et migrer vers la région affectée afin de combattre l'agression. La séquence d'événements menant au recrutement des leucocytes, connue sous le nom de cascade inflammatoire, est

très complexe et fait appel à toute une série de signalisation inter et intracellulaire.¹² Le recrutement des leucocytes est initié par des interactions de faible affinité entre des molécules d'adhésion possédant un domaine lectine (domaine qui reconnaît les carbohydrates), appelées sélectines, et des ligands carbohydrates immobilisés sur des protéines de type mucine. Ces interactions permettent de ralentir les leucocytes à l'approche du site d'inflammation et induisent le roulement de ceux-ci à la surface des cellules endothéliales. Par la suite, les intégrines, une autre famille de protéines, créent une interaction plus forte avec les leucocytes qui sont alors immobilisés et peuvent maintenant migrer à travers la paroi endothéliale dans les tissus environnants. La figure 4 schématise les étapes du recrutement des leucocytes.

Figure 4 : Recrutement des leucocytes.



Le phénomène de recrutement des leucocytes est un des aspects les plus importants du système immunitaire.¹³ Ce phénomène étonne les chercheurs puisque les leucocytes doivent vaincre des forces physiques importantes pour migrer des vaisseaux sanguins aux sites d'inflammation. Par exemple, la vitesse des cellules sanguines dans les vénules post-capillaires (site de migration des leucocytes) est de l'ordre des 2 mm/sec. De plus les leucocytes

subissent de multiples collisions avec d'autres cellules sanguines, ce qui réduit leur capacité à adhérer aux parois des vaisseaux sanguins.^{12b} Le système sélectine-ligand semble cependant être très bien adapté à cette situation. Il a en effet été récemment démontré que la force de liaison augmentait sensiblement avec l'augmentation de la vitesse du débit sanguin.¹⁴ Le recrutement des leucocytes dans les tissus est un phénomène normal et essentiel. Cependant ce phénomène peut devenir excessif et incontrôlé et mener à des maladies inflammatoires comme l'arthrite, l'asthme et le psoriasis.

0.2.2. Les sélectines et l'étape précoce du recrutement des leucocytes

Lors d'une blessure ou lors de l'apparition d'un agent infectieux, des molécules chimiques nommées cytokines sont relâchées afin de signaler aux cellules endothéliales qu'elles doivent exprimer les protéines établissant la première interaction avec les leucocytes, les sélectines. Les sélectines (E, P et L)¹⁵ comportent un domaine lectine (protéine se liant aux carbohydrates) de type C (liaison dépendante à l'ion calcium) en position amino terminale, qui constitue le site de reconnaissance des carbohydrates. Elles sont constituées, mis à part leur domaine lectine qui est grandement similaire d'une sélectine à l'autre, d'un domaine semblable au facteur de croissance de l'épithélium (EGF) et un nombre varié de courtes séquences en consensus répétés (short consensus repeat (SCR) sequences). De nombreuses études biologiques ont démontré l'importance des sélectines dans le recrutement leucocytaire et les pathologies inflammatoires. Ces études sont basées entre autres sur des pathologies humaines¹⁶ ainsi que sur des souris déficientes en sélectines.¹⁷

0.2.2.1. La P-sélectine

La P-sélectine (aussi connue sous les noms CD62P, PADGEM, LECAM-3, GMP-140) est entreposée de façon constitutive dans les corps de Weibel-Palade des plaquettes et des cellules endothéliales.¹⁸ Elle est exprimée

rapidement à la surface des cellules après exposition à des cytokines comme l'histamine, la thrombine, les activateurs de la protéine kinase C et les radicaux peroxydes.¹⁹ Elle est par la suite rapidement internalisée après avoir amorcé la capture des leucocytes en permettant un roulement rapide sur les parois endothéliales. Le seul ligand identifié pour la P-sélectine est le PSGL-1 (P-Selectin Glycoprotein Ligand-1), un homodimère de type mucine exprimé en permanence à la surface des leucocytes. Cette protéine comporte des oligosaccharides O-liés, dont des sLe^x, via des sérines et des thréonines. Les interactions P-sélectine-PSGL-1 dépendent également de la présence de tyrosines sulfatées présentes sur le ligand PSGL-1. Il a été démontré que la présence du glycan sLe^x sur la thréonine 57 et des tyrosines 46,48,51 sulfatées est particulièrement importante au niveau de la reconnaissance moléculaire P-sélectine-PSGL-1.²⁰

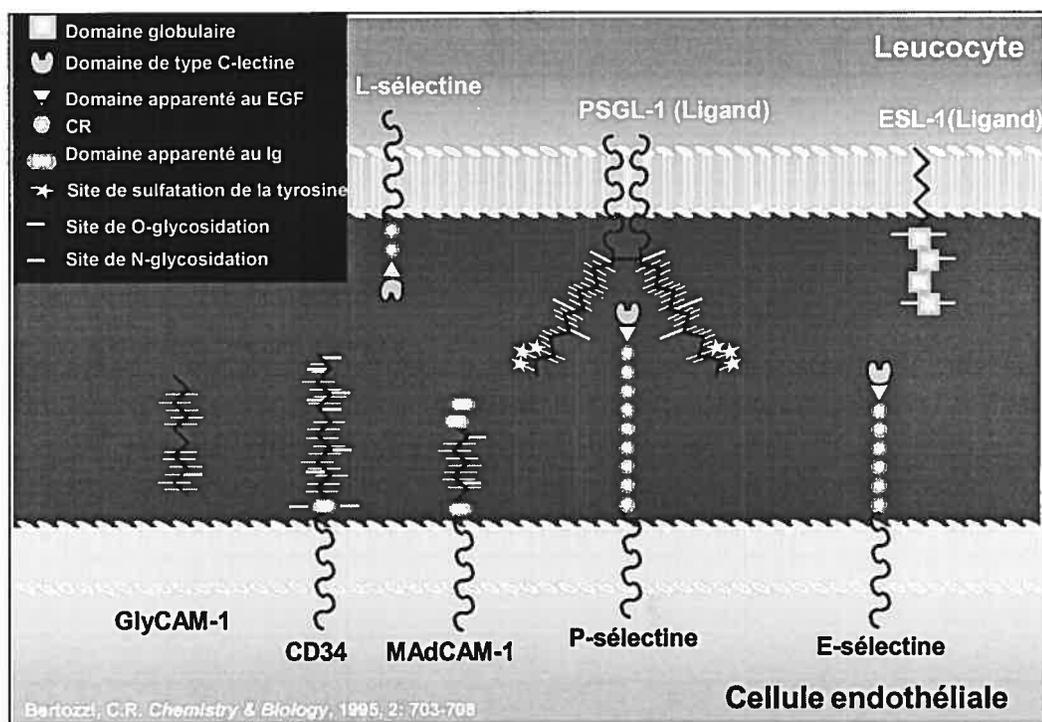
0.2.2.2. La E-sélectine

La E-sélectine (aussi connue sous les noms CD62E, ELAM-1, LECAM-2) est synthétisée *de novo* sous l'activation par l'interleukine-1 (IL-1), du facteur α de la nécrose tumorale ou des lipopolysaccharides bactériens²¹ et est exprimée quelques heures après l'activation. La E-sélectine est exprimée beaucoup plus longtemps que la P-sélectine avec un maximum d'expression après 3 à 6 heures et décroît à son niveau de base après 10 à 12 heures. Elle permet un ralentissement du roulement des leucocytes à la surface des cellules endothéliales. La E-sélectine reconnaît le PSGL-1 ainsi que le ESL-1 exprimés à la surface des leucocytes.²² ESL-1 est une glycoprotéine possédant seulement cinq sites potentiels pouvant contenir un oligosaccharide, ce qui la différencie des autres ligands des sélectines. Les oligosaccharides sur le ESL-1 sont N-liés via l'asparagine.

0.2.2.3. La L-sélectine

La L-sélectine (aussi connue sous les noms CD62L, LAM-1, LECAM-1, Leu-8) est exprimée de façon constitutive à la surface de certains leucocytes. Elle est impliquée dans le recrutement des leucocytes en leur permettant entre autres de rouler les uns sur les autres.²³ La L-sélectine est également impliquée dans le processus de différenciation et de recirculation des lymphocytes.²⁴ Ses ligands sont GlyCAM-1, CD-34, et MadCAM-1, exprimés à la surface des cellules endothéliales de certains tissus lymphoïdes spécialisés.²⁵ Ces ligands sont de type mucine et possèdent tous des amas denses d'oligosaccharides O-liés. La figure 5 représente les sélectines et leurs ligands.

Figure 5 : Les sélectines et leurs ligands.

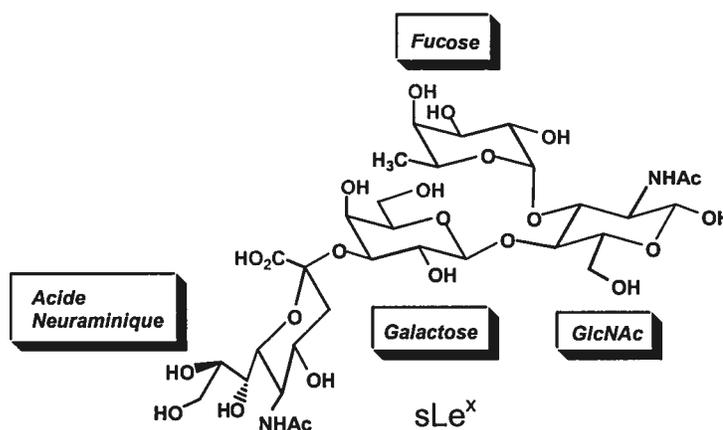


0. 3. Le sialyl Lewis X (sLe^x)

0.3.1. Découverte du sLe^x

Les lectines de type-C reconnaissent les ligands carbohydrates via la complexation d'un ion Ca²⁺. En 1990, le ligand carbohydrate reconnu par la E-sélectine a été découvert et identifié comme étant le sLe^x (AcNeuα2→3-Galβ1→4(Fucα1→3)GlcNAc).²⁶ Il a par la suite été découvert que le sLe^x est aussi reconnu par la P et la L-sélectine avec une affinité plus faible.²⁷ La liaison du sLe^x avec les sélectines est faible avec des constantes de dissociation (K_D) de l'ordre du millimolaire. La découverte du tétrasaccharide sLe^x a ouvert de nombreuses possibilités dans la recherche d'analogues possédant de meilleures affinités pour les sélectines dans le but de mettre au point nouvelles molécules anti-inflammatoires. La figure 6 présente la structure du sLe^x, composé des résidus fucose, N-acétyl-glucosamine (GlcNAc), galactose (Gal) et acide neuraminique (NeuAc).

Figure 6 : Structure du tétrasaccharide sialyl Lewis X (sLe^x).



Le sLe^x, ou des oligosaccharides analogues, administré à des humains ou des animaux, a provoqué une activité pharmacologique bénéfique contre différents troubles de nature inflammatoire.²⁸

0.3.2. Sialyl Lewis X, cancer et métastases

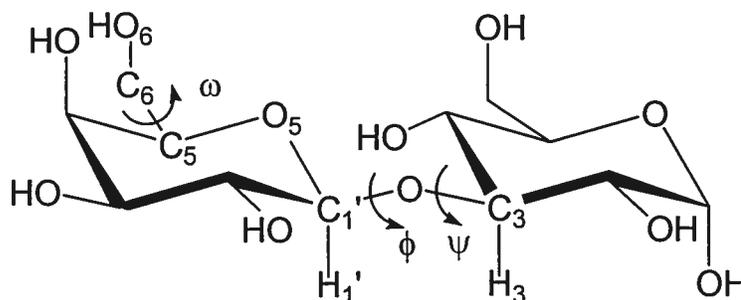
Le sLe^x a été identifié comme étant un antigène associé aux tumeurs humaines bien avant qu'il ne soit identifié comme ligand pour les sélectines.²⁹ Le sLe^x, tout comme le sialyl dimérique Lewis X³⁰ et le sialyl Lewis a,³¹ est présent sous forme de glycosphingolipides ou de glycoprotéines sur tous les types de cellules cancéreuses hautement malignes. Les cellules cancéreuses ont la capacité d'induire l'expression de la E-sélectine sur les cellules endothéliales. A l'aide du ligand sLe^x elles peuvent adhérer à ces cellules et pénétrer les tissus environnants, par un mécanisme semblable à la cascade inflammatoire, pour former de nouvelles tumeurs. C'est le processus menant aux métastases. Le rôle du sLe^x et de ses analogues dans le cancer a fait l'objet de revues dans la littérature.³²

0.3.3. Analyse conformationnelle

0.3.3.1. Angles dans les liaisons glycosidiques

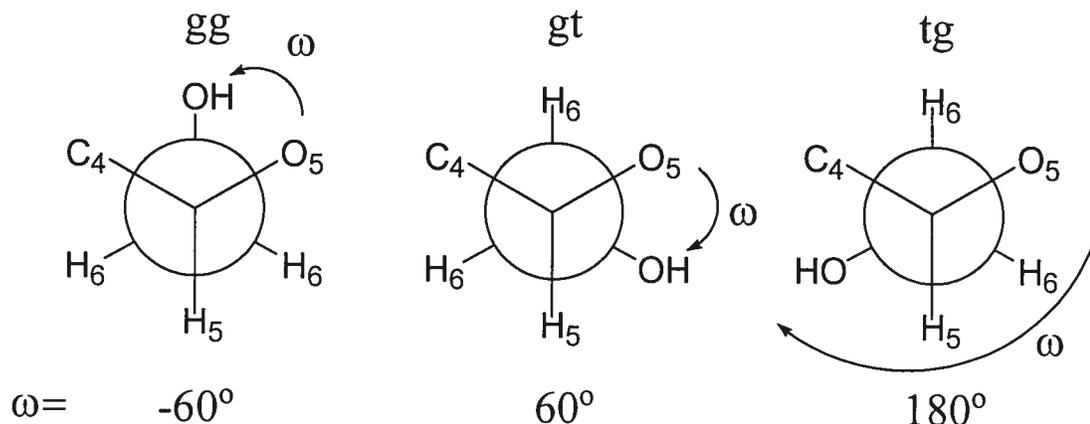
Les monosaccharides sont des molécules relativement rigides lorsque prises individuellement. Ce n'est toutefois pas le cas des oligosaccharides pour lesquels les liaisons glycosidiques entre les différents monosaccharides peuvent effectuer des rotations caractérisées par deux angles de torsion (figure 7) soit Φ (H1'-C1'-O-C3) et ψ (C1'-O-C3-H3). Les mouvements de rotation des liaisons glycosidiques sont principalement attribués à l'angle ψ qui n'est pas sous l'influence d'effet stéréoelectronique.^{3,33}

Figure 7 : Angles de torsion de la liaison glycosidique.



Un angle de torsion additionnel ω , angle défini par les atomes O6-C6-C5-O5, peut être introduit afin de caractériser la rotation autour du lien C5-C6 dans les hexoses. Cette rotation influence la capacité de former des liaisons hydrogène, intra- ou intermoléculaire, chez les oligosaccharides ainsi que le moment dipolaire de la molécule.³⁴ Cet angle correspond normalement à une des conformations décalées gg (gauche-gauche), gt (gauche-trans) ou tg (trans-gauche) (Figure 8). Des travaux récents ont porté sur l'élaboration d'une méthode permettant de déterminer cet angle de torsion à l'aide d'une analyse RMN exhaustive basée sur les constantes de couplage $^2J_{HH}$, $^3J_{HH}$ et $^1J_{CH}$.³⁵

Figure 8 : Angle de torsion ω .



Les angles de liaison glycosidique sont généralement déterminés à l'aide d'études RMN basées sur des effets Overhauser nucléaire (NOE) qui donnent une valeur moyenne de plusieurs conformations possibles selon une distribution de Boltzmann. Ces études RMN sont appuyées par des travaux de modélisation moléculaire, soit la dynamique moléculaire (mouvement sur une courte période de temps) ainsi que la mécanique moléculaire pour le calcul des conformations de basses énergies.

0.3.3.2. Études conformationnelles sur le sLe^x

Le tableau 1 présente un résumé des études conformationnelles³⁶ effectuées sur le trisaccharide (Gal-GlcNAc-Fuc) Lewis X (fig.9a), la conformation du lien AcNeu-Gal du sLe^x en solution (fig.9b) ainsi que les conformations bioactives du sLe^x (fig.9c) complexé aux sélectines. Les angles de torsion pour la partie Lewis X sont définis comme étant $\Phi(H_1-C_1-O_x-C_x)$ et $\psi(C_1-O_x-C_x-H_x)$ alors qu'ils sont définis comme étant $\Phi(\text{Sial } C_1-\text{Sial } C_2-O-\text{Gal } C_3)$ et $\psi(\text{Sial } C_2-O-\text{Gal } C_3-\text{Gal } H_3)$ pour la partie NeuAca-(1-4)Gal (fig.9c).

Figure 9 : Lewis X, Sialyl Lewis X et angles de torsion.

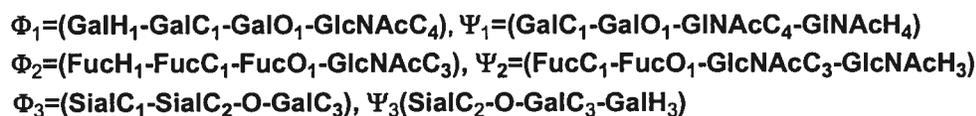
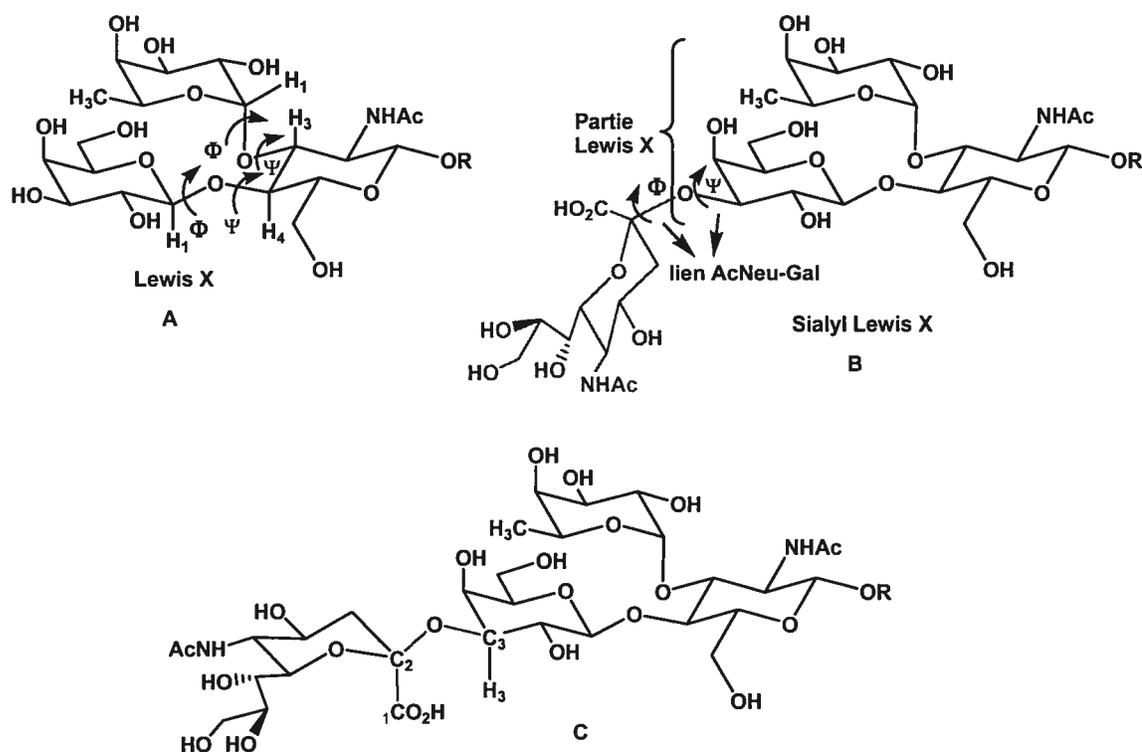


Tableau 1 : Résumé des études conformationnelles sur le sLe^x.

Nom	Année	Réf.	Galβ-(1-4) GlcNAc		Fuca(1-3) GlcNAc		NeuAca-(1-4) Gal		Min.	NeuAca-(1-4)Gal bioactive		Méthode utilisée				
			Φ ^a	ψ ^a	Φ ^a	ψ ^a	Φ ^b	Ψ ^b		Φ ^b	Ψ ^b					
Ichikawa	1992	37	48	15	22	30	163	-57	A			RMN, MM2, GESA				
							-170	-8	B							
							-79	7	C							
							68	-20	D							
Wormald	1993	38					-130	-95	Global				RMN			
Rutherford	1994	39	50	15	48	22	-70	5	A				RMN, MD			
							-160	-20	B							
Mukopadhyay	1994	40					-146	-21	A				?			
							-73	11	B							
							-127	40	C							
Magnusson	1994	41	43	11	28	31	-36	35	Global		MM2					
Cooke	1994	42							-79	7		RMN, complexe avec E-sélectine				
Hensley	1994	43													Similaire à la conformation en solution ??	RMN, complexe avec E-sélectine
Peters	1995	44													-79	7
Imberty	1995	45	44	18	35	31					MM3					
Poppe	1997	46	46	18	48	24	-60	0	A	-60	0	RMN, complexe avec E-sélectine				
							-100	-50	B	-60	0	RMN, complexe avec P-sélectine				
							180	0	C	-100	-50	RMN, complexe avec L-sélectine				

^a Certains des angles originaux ont été recalculés selon les définitions des angles Φ et ψ indiquées plus haut pour la partie Lewis x.

^b Certains des angles originaux ont été recalculés selon les définitions des angles Φ et ψ indiquées plus haut pour la partie NeuAca-(1-4)Gal.

Comme il est possible de le constater dans les données du tableau 1, la partie trisaccharide Lewis X du sLe^x a une flexibilité conformationnelle très réduite. Les différentes études montrent des angles de liaison glycosidique avec un seul minimum et les valeurs de ces angles sont très similaires d'une étude à l'autre. Les angles de la liaison glycosidique Galβ-(1, 4) GlcNAc varient de 43 à 50° (Φ) et de 11 à 18° (ψ) et les angles de la liaison Fuca(1, 3) GlcNAc varient de 22 à 48° (Φ) et de 22 à 31° (ψ) selon les auteurs. Ces angles de liaison font en sorte que le fucose et le galactose sont maintenus dans un espace

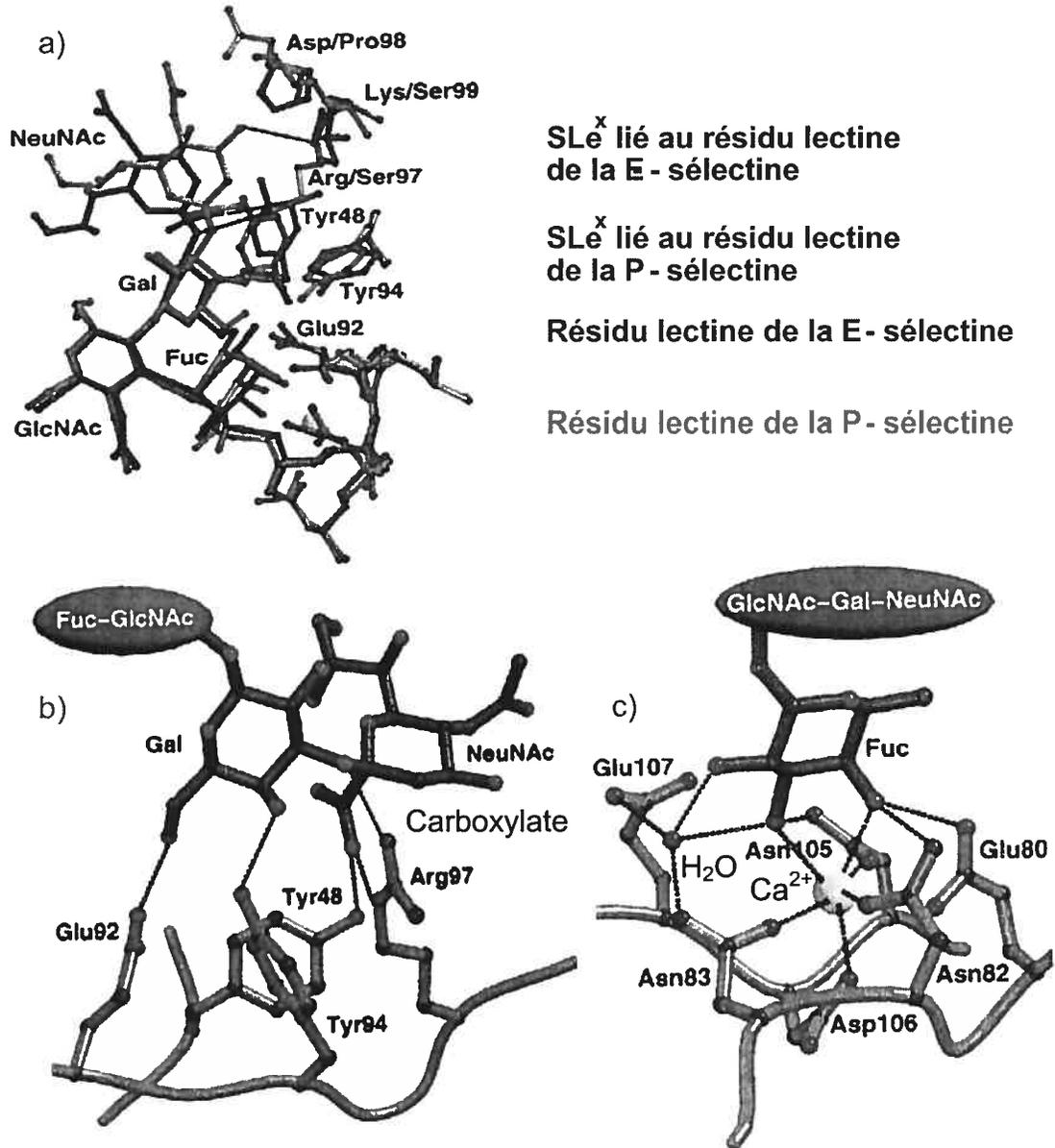
conformationnel restreint, les forçant à être très proche l'un de l'autre. La partie NeuAc α -(1, 4)Gal est beaucoup plus flexible que les deux autres liens intersaccharides. Par ailleurs, l'encombrement stérique et la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire limite quelque peu la rotation du lien. La majorité des minima obtenus pour cette liaison lors de ces études se situe dans deux espaces conformationnels soit : 1) -100° à 163° (Φ); -50° à 40° (Ψ) et 2) -60° à -79° (Φ); 0 à 11° (Ψ). Finalement quatre études ont été faites afin de déterminer la conformation bioactive de la liaison NeuAc α -(1, 4)Gal du sLe^x. Les études de Cooke,⁴² Peters⁴⁴ et Poppe⁴⁶ du complexe sLe^x: E-sélectine montrent une conformation bioactive se situant dans l'espace conformationnel 2 du sLe^x en solution. Cette conformation bioactive n'est pas la plus stable des conformations en solution. Le coût énergétique pour l'adoption de la conformation bioactive a été estimé à 1.5 kcal/mol,³⁷ provenant principalement du changement de conformation de l'acide neuraminique. L'étude de Hensley⁴³ indique une conformation bioactive semblable à la conformation en solution sans pour autant indiquer de quelle conformation il s'agit et cette étude est peu valable dans les circonstances. La conformation bioactive du complexe sLe^x: P-sélectine est la même que celle du complexe sLe^x: E-sélectine, soit des angles (Φ, Ψ) de $(-60^\circ, 0^\circ)$ alors qu'elle est différente pour le complexe sLe^x: L-sélectine selon Poppe⁴⁶ $(-100^\circ, -50^\circ)$.

0.3.3.3. Analyse cristallographique du sLe^x complexé aux sélectines⁹⁰

L'équipe de Camphausen de Wyeth au Massachusetts a publié récemment⁹⁰ les structures obtenues par une étude de diffraction des rayons-X du complexe sLe^x-E-sélectine (E-LE/sLe^x) (domaines lectine et EGF de la E-sélectine), sLe^x-P-sélectine (P-LE/sLe^x) (domaines lectine et EGF de la P-sélectine) ainsi que du complexe P-sélectine-PSGL-1. Plusieurs informations cruciales ont pu ainsi être obtenues sur la conformation du sLe^x attaché à la protéine. La figure 10 présente les structures rayons-X des complexes E-

LE/sLe^x et P-LE/sLe^x superposées (a), du complexe E-LE/sLe^x focalisant sur les résidus Gal et AcNeu (b) ainsi que celles du complexe E-LE/sLe^x focalisant sur le résidu fucose (c).

Figure 10 : Structure rayon-X des complexes sLe^x-sélectines.⁹⁰



a) Superposition du sLe^x lié à E-LE et à P-LE. b) Interactions impliquant les résidus Gal et NeuAc avec E-LE. c) Résidu Fuc avec E-LE

La figure 10-a) permet de constater que le sLe^x se lie de façon similaire avec la E- et la P-sélectine. Il y a cependant quelques différences permettant d'expliquer la plus faible affinité du sLe^x pour la P-sélectine. Dans les deux complexes, le résidu Fuc (fig. 10-c) est lié à un atome de calcium via les groupements hydroxyles 3 et 4. Le fucose est également lié via des ponts hydrogène à des acides aminés eux-mêmes liés au calcium. Lors de la formation du complexe, le groupement hydroxyle en 4 du Fuc déplace une molécule d'eau liée au calcium et fait un pont H avec Asn82 et Glu80. Le groupement hydroxyle en 3 déplace aussi une molécule d'eau liée au calcium et fait un pont H avec Asn105. Le complexe E-LE/sLe^x montre une rotation de Asn83 qui peut alors se lier avec une molécule d'eau, qui elle-même se lie au groupements hydroxyles 2 et 3 du fucose et à Glu107, ainsi qu'à l'atome de calcium. Ces interactions productives ne semblent pas se produire dans le complexe P-LE/sLe^x. Dans les deux complexes le résidu Gal (figure 10-b) du sLe^x est lié par pont hydrogène à Tyr94 et Glu92 et le carboxylate de l'AcNeu est lié à Tyr48. Dans le complexe P-LE/sLe^x le groupement hydroxyle en 4 de l'AcNeu forme un pont hydrogène avec Ser99. La position de l'AcNeu observée dans le complexe P-LE/sLe^x n'est pas optimale pour le complexe E-LE/sLe^x du à des interactions défavorables avec Arg99 de la E-sélectine. L'AcNeu change quelque peu sa conformation dans le complexe E-LE/sLe^x et peut alors faire des ponts hydrogène avec Arg97 via son oxygène glycosidique et le groupement carboxylate. Les interactions supplémentaires du fucose avec Asn83 et de l'AcNeu avec Arg97 dans le complexe E-LE/sLe^x favorisent ce dernier au niveau énergétique par rapport au complexe P-LE/sLe^x.

0.3.4. Synthèse du sLe^x et de ses analogues

0.3.4.1. Mesure de l'activité biologique

Dans la suite de cette introduction plusieurs valeurs de l'activité biologique seront rapportées. Il apparaît donc essentiel de présenter les méthodes

employées afin de déterminer l'activité biologique du sLe^x et de ses nombreux analogues. Il existe plusieurs essais biologiques employés pour mesurer la liaison entre les sélectines et leurs ligands. Les essais ne sont malheureusement pas toujours reproductibles, en raison du caractère hétérogène des composantes (cellules HL-60, sélectines, polymères de sLe^x) et la marge d'erreur est souvent supérieure à 10%. La méthode la plus commune pour déterminer l'activité biologique est l'essai ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) qui consiste à recouvrir des puits de polystyrène à l'aide de la E-sélectine et d'ajouter par la suite une solution contenant des cellules HL-60 et le composé à tester. Après lavage les cellules HL-60 (leucocytes humains) sont quantifiées par absorbance à la suite d'un traitement aux myeloperoxydases⁹⁵ ou par quantification de la radioactivité dans le cas des cellules traitées au tritium.⁴⁷ Des tests ont également été développés dans lesquels les cellules sont remplacées (Cell free assay) par des polymères de sLe^x ou de sLe^a.⁴⁸ Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de IC₅₀, soit la concentration du composé nécessaire pour inhiber 50% de l'interaction cellules HL-60 – E-sélectine. Par ailleurs, les résultats peuvent être également exprimés en valeurs relatives RIC₅₀ qui est le rapport entre le IC₅₀ du composé et le IC₅₀ obtenu pour le sLe^x utilisé comme référence. Donc plus la valeur d'un IC₅₀ (sous les 1 µm) ou d'un RIC₅₀ (plus petit que 1) est petit, plus le composé est actif.

0.3.4.2. Synthèse du sLe^x

Après la découverte du sLe^x comme ligand naturel des sélectines et de son importance thérapeutique, de nombreux groupes de recherche ont publié la synthèse totale de ce tétrasaccharide. La première synthèse fut publiée sous forme de brevet en 1987 par la compagnie Chembiomed.⁴⁹ Par la suite plusieurs synthèses chimiques,⁵⁰ chimioenzymatiques⁵¹ et enzymatiques⁵² du sLe^x ou de son dimère ont été publiées. Ces synthèses sont toutefois longues et laborieuses et ne peuvent être appliquées à grande échelle. C'est pourquoi

plusieurs groupes de recherche travaillent à la synthèse d'analogues du sLe^x possédant une structure plus simple, requérant donc des synthèses plus courtes et possédant une activité supérieure à celle du sLe^x, pour lequel le IC₅₀ est d'environ 1 à 1,5 mM contre la E-sélectine en essai statique.⁵³ Par ailleurs, la stabilité *in vivo* du sLe^x est réduite par la susceptibilité à l'hydrolyse des liaisons glycosidiques en milieu acide et vis-à-vis des enzymes de type glycosidase. Les futurs analogues devront donc comporter idéalement des liaisons de type C-glycoside afin d'améliorer la stabilité *in vivo*.

0.3.4.3. Synthèse d'analogues du sLe^x et relation structure activité

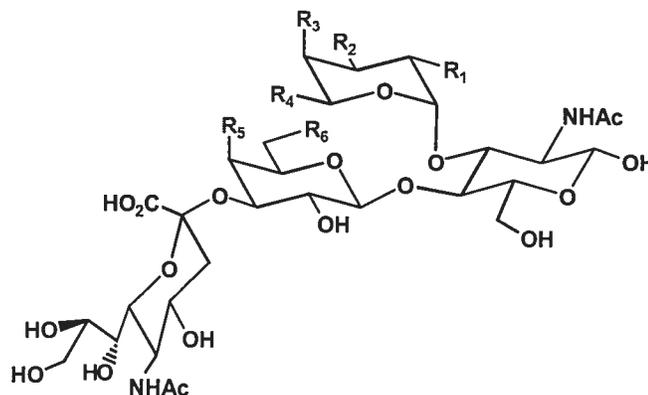
Par la recherche d'analogues avec une structure plus simple et possédant une activité plus grande, la synthèse d'analogues du sLe^x a permis d'identifier ses groupes pharmacophores les plus importants pour le maintien de l'activité biologique.

0.3.4.3.1. Identification des principaux groupes pharmacophores

La suppression ou la modification de groupes fonctionnels permet de recueillir des informations cruciales concernant l'identification des pharmacophores d'un ligand naturel. Les travaux de Hasegawa,⁵⁴ de Gaeta⁵⁵ et de Kretzschmar⁵⁶ ont permis d'identifier les principaux résidus du sLe^x nécessaires à la liaison avec les différentes sélectines. Ainsi pour la liaison du sLe^x avec la E- et la L-sélectine, les trois groupes hydroxyles ainsi que le méthyle du fucose^{54, 55} sont nécessaires. La nécessité d'avoir le méthyle sur le fucose d'analogues du sLe^x a également été récemment observée par le groupe de Thoma.⁵³ Les groupes hydroxyles en position 4 et 6 du galactose⁵⁶ et le carboxylate de l'acide neuraminique⁵⁴ sont également essentiels pour la liaison aux sélectines. Le résidu GlcNAc ne participe pas à la liaison mais semble jouer

un rôle important dans la préorganisation spatiale des autres résidus.^{52a, 57} La liaison à la P-sélectine est semblable mais les hydroxyles 2 et 4 du fucose semblent moins importants.⁵⁴ Le tableau 2 résume les modifications apportées au fucose et au galactose.

Tableau 2 : Relation structure activité d'analogues du sLe^x modifiés sur le fucose et le galactose.



Entrée	Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	IC ₅₀ (mM) ^a
1 ^{54, 55}	sLe ^x	OH	OH	OH	Me	OH	OH	1
2 ^{54, 55}	1	H	OH	OH	Me	OH	OH	>6.5
3 ^{54, 55}	2	OH	H	OH	Me	OH	OH	>6.5
4 ^{54, 55}	3	OH	OH	H	Me	OH	OH	>6.5
5 ^{54, 55}	4	OH	OH	OH	H	OH	OH	5
6 ⁵⁶	5	OH	OH	OH	Me	H	OH	Moins actif ^b
7 ⁵⁶	6	OH	OH	OH	Me	OH	H	Moins actif ^b

^a Inhibition de l'adhésion de cellules HL-60 à la E-sélectine. ^b Résultats préliminaires.

0.3.4.3.2. Modification du résidu glucosamine (GlcNAc)

Le résidu GlcNAc a pour principale fonction de maintenir un alignement rigide entre les résidus fucose et galactose. La connexion du fucose et du galactose aux positions 3 ou 4 du GlcNAc ne semble pas importante puisque le sLe^a (AcNeuα2→3-Galβ1→3(Fuca1→4)GlcNAc) montre la même activité que

le sLe^x (AcNeuα2→3-Galβ1→4(Fucα1→3)GlcNAc). Les analogues 1-désoxy,⁵⁸ 1-désoxy-2-hydroxyl,⁵⁹ 1,2-didésoxy⁵⁹ ainsi que 1,2-didésoxy didéshydro^{37a,50a} ont été synthétisés et montrent des activités similaires au sLe^x.^{60, 52a} Le composé 1-désoxy est 20 fois plus actif que le sLe^x pour la P- et la L-sélectine.⁶⁰ Différentes modifications ont été faites afin de remplacer le groupement NAc par d'autres groupements azotés sans pour autant améliorer l'activité de façon significative.^{51b,61} Le résidu GlcNAc a par ailleurs été remplacé par le glucose sans perte d'activité pour la E-sélectine.^{50b,62} Le glucose a également été utilisé dans la synthèse d'analogues du sLe^x.⁵⁹ Le résidu GlcNAc a également été remplacé par des résidus 1-désoxynojirimycine⁶³ et 2-NHAc-1-désoxynojirimycine⁶⁴ mais l'activité de ces dérivés a été peu documentée.

Afin de simplifier la structure du sLe^x, l'utilisation d'espaceurs plus simples est nécessaire afin de remplacer le résidu GlcNAc. L'utilisation du cyclohexanediol s'est révélée très efficace puisque l'analogue obtenu est aussi actif que le sLe^x dans les essais de compétition avec la E- et la P-sélectine.⁶⁵ Une équipe de la compagnie Glaxo Wellcome a remplacé le résidu GlcNAc par une série de 1,2-diols comportant un plan de symétrie C₂ dans une série d'analogues pour lesquels l'acide neuraminique était remplacé par un groupe méthylcarboxylate.⁶⁶ Ces analogues sont moins actifs que le sLe^x à l'exception du dérivé cyclohexyle qui a la même activité. L'utilisation de 1,2-diols avait déjà été mentionnée⁶⁷ auparavant et reprise par d'autres groupes de recherche⁶⁸ afin de mimer la contrainte conformationnelle induite par le GlcNAc. Le plus utilisé et le plus neutre (ne provoque pas de changement conformationnel) des espaceurs est le *trans*-1,2-cyclohexanediol.⁶⁹ Parmi les derniers analogues de la littérature, l'utilisation d'un espaceur de type 1,5-anhydro-2-désoxy-D-xylohexitol, dérivé du D-glucal, a permis un gain d'activité biologique.⁷⁰ Ce gain d'activité est expliqué par une contrainte conformationnelle plus grande, imposée par le substituant équatorial CH₂R supplémentaire sur l'espaceur, qui force le fucose et le galactose à se rapprocher l'un de l'autre. Cette hypothèse

est appuyée par de forts effets NOE entre certains signaux du fucose et du galactose ainsi que par un déblindage de H5 du fucose causé par sa plus grande proximité du galactose.⁷¹

0.3.4.3.2.1. Utilisation des tartrates comme espaceur

Des recherches effectuées dans notre groupe de recherche ont permis d'établir que les esters de l'acide tartrique ont un potentiel d'utilisation comme substitut du résidu GlcNAc. Les recherches effectuées dans notre laboratoire découlent des études d'ouvertures d'acétals des diesters de l'acide tartrique à l'aide du bromure de diméthylbore.⁷² Le produit d'ouverture de l'acétal donne un dérivé de type bromo éther qui adopte une conformation dans laquelle les deux esters se placent en position *anti* l'un par rapport à l'autre. Cette observation est corroborée par le fait que toutes les analyses cristallographiques de dérivés de tartrates cristallins montrent l'arrangement particulier des esters en *anti* et des éthers en position gauche. Cet arrangement spatial est en accord avec notre recherche d'un espaceur permettant de favoriser une conformation où les deux oxygènes portant le fucose et le galactose sont gauches. L'opposition des dipôles résultant des esters électroattracteurs ainsi que l'effet gauche des éthers semble stabiliser cette conformation. Cette conformation est confirmée par des études RMN ainsi que par des études de diffraction de rayons-X.⁷³ Ce type de conformation mime parfaitement celle induite par le résidu GlcNAc dans le sLe^x comme l'illustre la figure 11.

Figure 11 : Utilisation d'esters de l'acide tartrique comme mimique du résidu GlcNAc.⁹¹

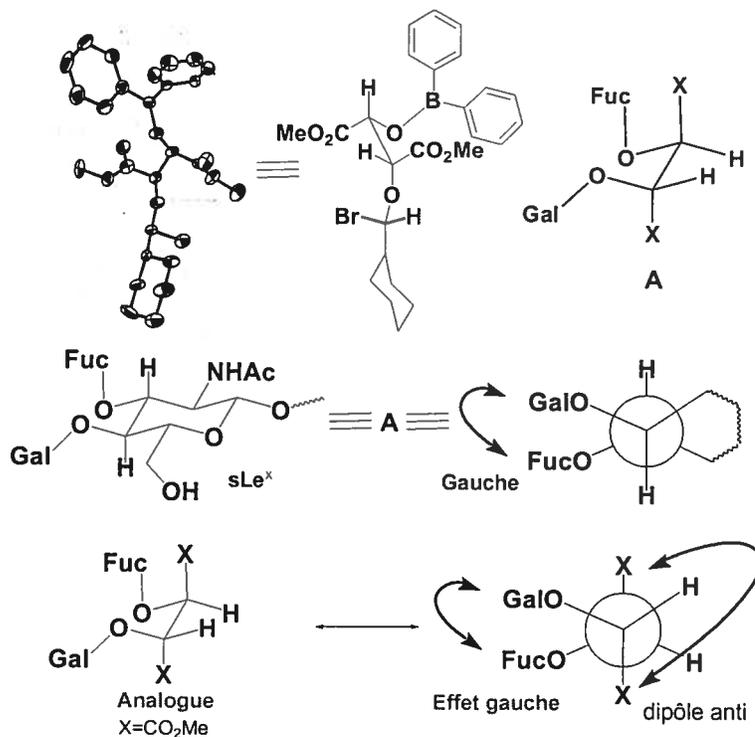
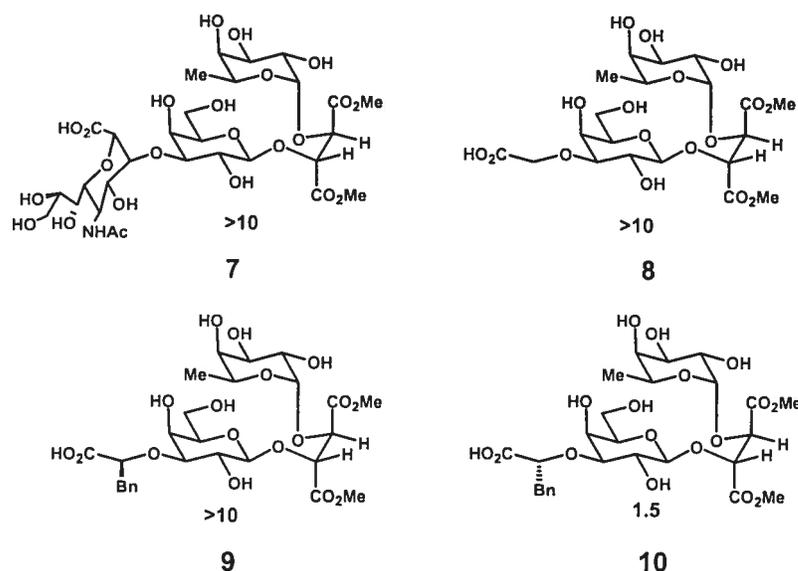


Figure 12 : Bioactivité (RIC₅₀ contre la E-sélectine en essai statique) d'analogues comportant un diméthyl ester de l'acide L-tartrique en remplacement du GlcNAc.⁹¹



Plusieurs analogues de ce type ont été synthétisés dans notre laboratoire et quelques exemples sont illustrés à la figure 12 ainsi que plus loin dans l'introduction. Cette approche a permis d'obtenir des molécules plus puissantes que le sLe^x. Il est primordial de constater que la stéréochimie en α de l'acide carboxylique, des analogues dans lesquels l'AcNeu est remplacé par un dérivé de l'acide lactique, est importante pour l'activité biologique. Les analogues testés dans notre laboratoire, comportant un tartrate comme espaceur et un dérivé d'acide lactique pour remplacer l'AcNeu, doivent posséder un centre de configuration (R) en α de l'acide carboxylique afin d'avoir une activité optimale. Ce constat est contraire à ce qui est rapporté dans la littérature pour des analogues comportant un espaceur rigide (GINAc, cyclohexanediol) pour lesquels la stéréochimie en α de l'acide carboxylique doit être de configuration (S) (Figure 13) (*vide infra*). Par ailleurs, les effets NOE caractéristiques entre les résidus fucose et galactose n'ont pas été observés pour ce type d'analogues (tartrate) ce qui pourrait laisser présager une conformation dans laquelle le fucose et le galactose sont *anti* l'un par rapport à l'autre et les deux esters sont en position gauche.

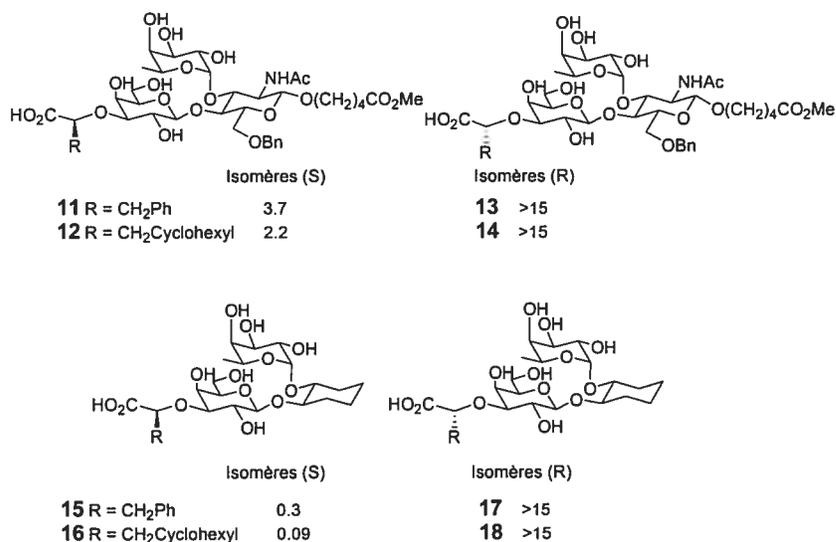
0.3.4.3.3. Modification du résidu Acide Neuraminique

Des modifications sur la chaîne glycérol⁷⁴ ainsi que sur le groupe acétamido^{74a,75} de l'AcNeu ne changent pas l'activité du sLe^x contre les sélectines de façon importante. Par ailleurs, l'absence de résidu anionique est néfaste pour l'activité biologique.^{75a} Après la découverte en 1993 des tétrasaccharides Le^x et Le^a, sulfatés en position 3 du galactose et montrant une activité pour la E-⁷⁶ et la L-sélectine,⁷⁷ de nombreux analogues du sLe^x sulfatés⁷⁸ ou phosphatés^{60,79} en position 3 du galactose ont été synthétisés et ont démontré des activités similaires aux tétrasaccharides sulfatés Le^x et Le^a.

0.3.4.3.3.1. Remplacement de l'AcNeu par un acide carboxylique

Le progrès le plus important dans la simplification de la structure du sLe^x fut le remplacement de l'AcNeu par différents acides carboxyliques. Le premier exemple est l'utilisation d'un substitut de type méthylcarboxylate en position 3 du galactose afin de mimer l'acide carboxylique de l'AcNeu.⁸⁰ Cet analogue possède «une activité significative contre les trois sélectines». Ce résidu a été utilisé dans de nombreux analogues.^{66,67,68a,81} Le dérivé 3'-C-méthylcarboxylate possède une activité plus grande que celle du sLe^x.⁸² Le rôle de la configuration absolue de l'acide carboxylique a été étudié à l'aide de la synthèse d'analogues possédant des dérivés d'acides lactiques.^{1d,j,69b,70,83} La série de configuration (R) est inactive alors que la série (S) est 2 à 3 fois moins active que le sLe^x pour des analogues pour lesquels seul l'AcNeu a été substitué. Les activités pour la E-sélectine augmentent de façon intéressante avec des structures plus simples comme on peut le voir à la figure 13 ou il y a également remplacement du résidu GlcNAc par le trans-cyclohexanediol pour la deuxième série d'analogues présentés. Ces activités ont été déterminées à l'aide d'un test ELISA^{69b} et sont indiquées en valeur RIC₅₀ (voir page 19 pour définition).

Figure 13 : Bioactivité (IC₅₀ contre la E-sélectine en essai statique) d'analogues à structures simplifiées^{1d, 69b}. (sLe^x=1)



0.3.4.3.3.2. Analogues avec acide carboxylique fixe

Finalement, le groupe de Thoma a synthétisé un analogue avec le groupement acide carboxylique fixé en position équatoriale sur un acétal cyclique à 6 membres, attaché aux positions O3 et C4 du galactose.⁸⁴ Ce composé s'est avéré inactif contre la E-sélectine. Le cycle avec l'acide carboxylique en position axiale n'était pas accessible via la formation d'acétal en raison de la plus grande stabilité thermodynamique du composé avec le substituant carboxylate en position équatorial. Le groupe de Wong a par ailleurs synthétisé deux analogues de type galactosyl mannose lié-1,1 avec un cycle thiazine en position 3 du galactose.⁸⁵ Ce cycle spiro comportait un acide carboxylique afin de mimer la conformation bioactive du sLe^x. Ces deux analogues ont une activité plus grande (IC₅₀ = 31 et 19 μM) pour la P-sélectine que l'analogue de référence (IC₅₀ = 0.193 mM) ne comportant qu'un groupement méthylcarboxylate en position 3 du galactose. L'augmentation d'activité serait due en partie, selon les auteurs, à la réduction en entropie conformationnelle (0.5 kcal mol⁻¹) et en partie par l'effet hydrophobe (*vide infra*) du groupement thiazine.

0.3.4.3.4. Le résidu galactose

0.3.4.3.4.1. Modification du galactose

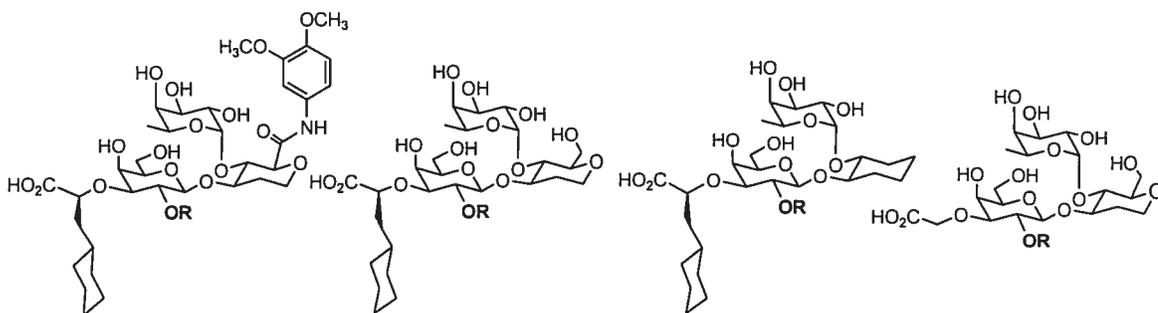
Outre les analogues désoxy discutés plus tôt, (*vide supra*) différentes modifications ont été effectuées sur le résidu galactose. Le remplacement d'un hydroxyle par un fluor en position 6 du galactose provoque une diminution significative de l'activité contre la E-sélectine.^{56,86} Par ailleurs, l'introduction d'un acétate en position 2 du galactose donne un analogue avec la même activité contre la E-sélectine que le sLe^x. Différents analogues sulfatés en position 3, 4 et 6 du galactose sur le sLe^x hexasaccharides,⁸⁷ les Le^x et Le^a⁸⁸ ainsi que le sLe^x⁸⁹ ont été synthétisés et il en ressort que la sulfatation en position 6 est néfaste pour l'activité contre la E-sélectine mais pas pour la L- et la P-sélectine. La E-sélectine ne reconnaît que l'analogue sulfaté en position 3 du galactose (*vide supra*). Il n'y a pas de donnée biologique disponible pour l'analogue sulfaté en position 4. Le groupe de Novartis Pharma a dernièrement travaillé à la synthèse d'une série d'analogues avec des modifications (amine, amide, acide, sulfate) à la position 6 du galactose de leurs analogues-clés.^{1d,j} Ces analogues sont tous inactifs et il en a été conclu que la position 6 du galactose ne peut être optimisée davantage pour la liaison à la E-sélectine.

0.3.4.3.4.2. Ajout de benzoate

Le groupe de Novartis Pharma^{70c} a mesuré l'activité biologique d'analogues avec un groupement benzoate en position 2. Ils ont obtenu une activité biologique 3 fois supérieure (E-sélectine) à celle obtenue pour l'analogue avec l'hydroxyle libre dans trois exemples sur quatre. On explique cet effet par une meilleure préorganisation en solution (effet conformationnel) permettant de mieux mimer la conformation bioactive puisque la position 2 du galactose ne se lie pas à la protéine.⁹⁰ Ce même effet a également été remarqué par notre groupe de recherche.⁹¹ La figure 14 présente les structures et les activités

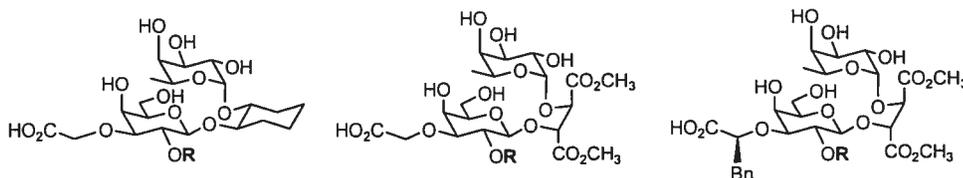
contre la E-sélectine de quelques analogues comportant des groupements benzoates.

Figure 14 : Analogues comportant des groupements benzoate sur le résidu galactose.^{70c, 91}



Activité (RIC₅₀) contre la E-sélectine en essai statique^{63c} (sLe^x=1)

R = H	(19) 0.025	(20) 0.031	(21) 0.100	(22) >5
R = Bz	(23) 0.009	(24) 0.010	(25) 0.140	(26) 0.290



Activité (RIC₅₀) contre la E-sélectine en essai statique⁸³ (sLe^x=1)

R = H	(27) 0.82	(29) >10	(31) 1.51
R = Bz	(28) 0.73	(30) 0.84	(32) 0.56

0.3.4.3.4.3. Suppression du résidu galactose

Plusieurs analogues de la littérature ne comportent pas le résidu galactose, ou le remplacent par un espaceur linéaire,^{65,92} ou rigide,⁹³ comportant ou non des groupes hydroxyles pour mimer ceux du galactose. Ces analogues conservent l'acide neuraminique et il y a absence ou remplacement par le cyclohexanediol du résidu GlcNAc. Ces analogues ont des activités plus faibles que le sLe^x (voire nulle) contre la E-sélectine.

0.3.4.3.5. Le résidu fucose

Le résidu fucose est à la base du plus grand nombre d'inhibiteurs publiés à ce jour. Le fucose est en effet reconnu comme essentiel à l'activité. En effet, les leucocytes déficients en gène codant la fucosyltransférase n'interagissent pas avec l'endothélium. C'est une maladie humaine du système immunitaire connue sous le nom de syndrome LAD-2 (Leukocyte adhesion deficiency 2).⁹⁴ Bon nombre de groupes ont conservé un seul carbohydrate dans leurs analogues, soit le fucose ou un mime de ce dernier comme le galactose ou le mannose. Ces analogues possèdent des structures de toutes sortes, par exemple des glycopeptides ou des glycoaromatiques, et ne seront pas décrits dans ce mémoire. Le lecteur intéressé par le sujet pourra consulter l'excellent article de revue de Wong sur les analogues du sLe^x.⁹⁵

0.3.4.3.5.1. Liaison au calcium

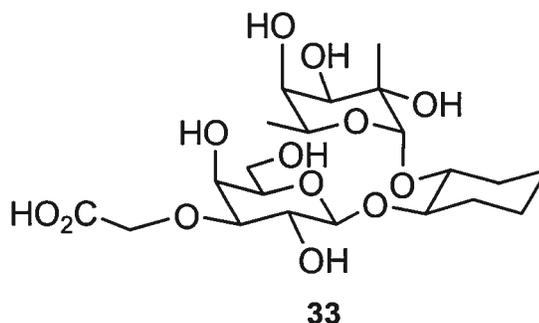
Le résidu fucose se lie à la E-sélectine via un ion de Ca²⁺. On a longtemps pensé que la liaison à l'atome de calcium se faisait via les hydroxyles 2 et 3 du fucose.^{46,52,54,55,76,96} Cette hypothèse provenait d'une extrapolation de la relation du mannose avec sa protéine liante.⁹⁷ Avec la publication de la structure par une étude de diffraction des rayons-X du complexe sLe^x- E-sélectine,⁹⁰ il apparut que cette liaison s'effectue plutôt via les hydroxyles en positions 3 et 4. Cette liaison via un atome de calcium fait du fucose le résidu le plus important du sLe^x.

0.3.4.3.5.2. Modification du fucose

Outre les analogues désoxy déjà discutés (*vide supra*), des analogues comportant des diastéréoisomères du fucose⁹⁸ (2-épi, 4-épi et 2,4-di-épi) ont été synthétisés et aucun de ces analogues ne fut reconnu par les sélectines. Un analogue comportant un résidu 5-thio-fucosyle a été synthétisé⁹⁹ mais il n'a pas été testé contre les sélectines. Un analogue méthylé (axial) en position 2 du

fucose (figure 15) a été synthétisé dans notre laboratoire.¹⁰⁰ Cet analogue s'est avéré inactif dans des essais préliminaires contre la E-sélectine.

Figure 15 : Analogue méthylé en position 2 du fucose.



0.3.4.3.6. Autres types d'analogues

Diverses stratégies ont été élaborées afin de trouver des inhibiteurs de sélectines plus efficaces. Parmi ces stratégies se situent les analogues multivalents du sLe^x (structure comportant deux sLe^x ou plus), des isomères de positions du sLe^x, des liposomes contenant des sLe^x, des polymères de sLe^x, ainsi que des inhibiteurs non basés sur le sLe^x comme des peptides, des polyanions et des produits naturels comme la glycorrhyzin. Ces différents analogues ne seront pas présentés dans ce mémoire et le lecteur peut se référer à l'article de revue de Wong pour de plus amples informations.⁹⁵

0.4. Interactions carbohydate-protéine

Les interactions carbohydate-protéine font partie des mécanismes importants pour le transfert de l'information biologique entre les cellules. La plupart des cellules sont couvertes de carbohydrates pouvant adopter une multitude de structures à partir d'un nombre limité de monomères. Chaque structure peut potentiellement contenir un message biologique spécifique. Ces interactions sont de type électrostatique et sont généralement faibles avec des

constantes de dissociation (K_d) de l'ordre du mM.¹⁰¹ Elles sont caractérisées par des termes enthalpiques favorables qui sont contrebalancés par des termes entropiques défavorables.¹⁰² L'étude des interactions carbohydate-protéine peut se faire en manipulant la protéine (clonage, surexpression, cristallisation, rayons-X, mutagenèse dirigée etc.) ou par manipulation des carbohydres (changement conformationnel, synthèse d'analogues, suppression de groupement fonctionnel, etc.). Par ailleurs l'apparition de microcalorimètre¹⁰³ permet maintenant de mesurer directement les paramètres thermodynamiques des interactions carbohydate-protéine.

0.4.1. Rôle de l'eau dans les interactions carbohydate-protéine

«The popular notion that the dominating factor was the intermolecular attraction between the complementary surfaces did not seem plausible in view of the large excess of water». ¹⁰⁴ Raymond U. Lemieux, chimiste de renom dans le domaine des carbohydres, a contribué à la compréhension du rôle de l'eau dans les interactions entre les carbohydres et les protéines, les effets de solvation-désolvation étant trop souvent peu considérés en chimie organique. Les effets hydrophobes, soit l'attraction entre des groupes apolaires en solution aqueuse (comparativement à l'effet hydrophile, qui est l'attraction des groupes polaires pour l'eau) , ont longtemps été considérés comme raison valable pour expliquer les interactions carbohydate-protéine.¹⁰⁵ (L'effet hydrophobe est généralement caractérisé par une diminution défavorable de l'entropie de l'eau causée par des groupes apolaires.¹⁰⁶ Des études récentes ont focalisé sur l'effet d'un soluté sur la capacité calorifique de l'eau, plutôt que sur l'entropie, afin de mieux comprendre l'effet hydrophobe.¹⁰⁷) Les échanges d'interactions polaires étaient alors peu considérés.¹⁰⁸ Les travaux de Lemieux¹⁰⁹ sur les interactions carbohydate-protéine ont soulevé certaines questions sur la nature exothermique et enthalpique de ces interactions ainsi que sur une diminution plutôt qu'une augmentation en entropie lors de ces interactions. La découverte que la désoxygénation, sur un oligosaccharide, de

certains groupes hydroxyles abolissait la liaison avec la protéine permit de mettre l'emphase sur le caractère amphiphile des carbohydrates.¹¹⁰ En raison du grand degré de solvatation du carbohydrate et de la protéine, une grande complémentarité entre les deux est nécessaire afin de favoriser l'étape de désolvatation et de former le complexe.¹¹¹ Habituellement la reconnaissance d'un carbohydrate implique quelques groupements hydroxyles-clé. Une ou plusieurs molécules d'eau, stabilisées au niveau stéréoélectronique, peuvent participer au complexe¹¹² afin d'augmenter la complémentarité. Il a d'ailleurs été démontré que la présence d'une molécule d'eau dans un complexe est favorable au niveau enthalpique grâce à la présence de ponts hydrogène supplémentaires.¹⁰² D'un autre coté, le coût entropique de l'emprisonnement d'une seule molécule d'eau peut atteindre 2 kcal/mol¹¹³. Cette valeur a été confirmée par l'étude thermodynamique de la complexation de la lectine concanavalin A avec un trimannoside modifié ainsi qu'avec l'étude d'un nonapeptide inhibiteur de protéase.¹¹⁴

La détermination des paramètres thermodynamiques, du complexe entre la lectine GS-IV et différents épitopes du tétrasaccharide méthyl glycoside Lewis^b (Le^b-OMe), a permis de constater que la désoxygénation d'un groupe hydroxyle-clé causait un changement mineur dans l'équilibre du complexe ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) mais des changements majeurs et compensatoires pour les valeurs de ΔH et de ΔS ¹¹⁵ soit une diminution de l'enthalpie et une diminution de l'entropie. La conformation des différents composés désoxy liés à la protéine étant la même que le Le^b-OMe, la compensation entropie-enthalpie (observée à d'autres reprises¹¹⁶) doit venir d'un changement dans la dynamique de la structure de l'eau. La perte d'un groupement hydroxyle aurait dû normalement favoriser une augmentation d'entropie par un effet hydrophobe. Ce nouveau phénomène fut appelé «hydr_uphobic effect» et était associé au phénomène hydrophobique relié aux surfaces amphiphiles. Le concept d'hydrophobicité reste toutefois valable pour les surfaces non-polaires complémentaires pouvant se lier à la protéine.^{116d,117} Une étude effectuée par Toone¹¹⁸ montre que la

quantité de chaleur libérée lors de la liaison d'un ligand avec une variété de protéines est moins importante (0.4-1.8 kcal/mol) quand le solvant est du D₂O au lieu de l'eau (H₂O). Assumant que la conformation du complexe est la même que celle dans l'eau, il conclut donc que les différences observées proviennent d'une réorganisation différentes des molécules de solvant. Il a également observé, à partir de données microcalorimétriques sur différents complexes, que 25 à 100% de l'enthalpie observée (-7 à -17 kcal/mol) provenait de la réorganisation du solvant, ce qui laisse envisager la participation d'un grand nombre de molécules d'eau.

0.4.1.1.1. Solvatation des surfaces amphiphiliques

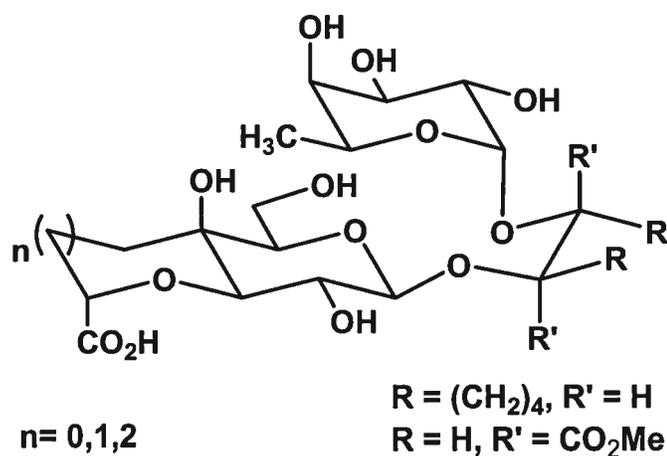
Les groupes polaires des carbohydrates et des protéines sont fortement solvatés et forment donc de multiple liaisons hydrogène avec des molécules d'eau qui, à leur tour, forment des ponts hydrogène avec d'autres molécules d'eau. Les molécules d'eau directement liées aux carbohydrates, structures relativement rigides et organisées, ne sont probablement pas dans une orientation favorable énergétiquement pour effectuer des liaisons hydrogène avec d'autres molécules d'eau. La couche de solvatation est donc constituée de molécules d'eau plus énergétiques et moins bien organisées qu'en solution. Lorsqu'elles retournent en solution, il y a dégagement d'énergie, ce qui explique le caractère enthalpique des interactions carbohydrate-protéine. Par ailleurs le retour en solution, où elles seront mieux ordonnées, de ces molécules d'eau provoque une diminution de l'entropie, qui sera partiellement compensée par le retour en solution des molécules d'eau directement liées aux groupes polaires et celles hautement ordonnées à la surface des régions non-polaires. Considérant le nombre important de molécules d'eau à la surface du carbohydrate et de la protéine, la contribution de ces dernières à la diminution de l'énergie libre du système est non-négligeable.

0.5. Hypothèse de travail et analogues proposés

Les interactions entre les sélectines et leurs ligands sont des phénomènes importants dans le processus inflammatoire ainsi que dans la propagation du cancer. Par ailleurs, les résultats expérimentaux présentés lors des dernières pages démontrent qu'il est possible de modifier et de simplifier de façon importante la structure du sLe^x, le carbohydrate reconnu par les sélectines, afin d'en augmenter l'activité biologique et ainsi envisager des utilisations thérapeutiques pour ces molécules.

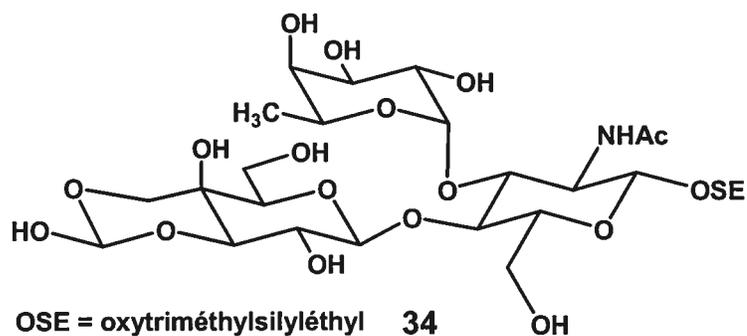
L'objectif de ce projet de recherche est la synthèse de nouveaux analogues du sLe^x pour lesquels l'acide neuraminique est remplacé par un acide carboxylique, restreint dans un cycle joint aux positions 3 et 4 de l'unité galactose. Les recherches effectuées dans notre laboratoire ainsi que par d'autres prédisent que l'orientation de la fonction carboxylate est importante pour le maintien de l'activité des analogues du sLe^x. Afin de bien contrôler l'orientation de la fonction carboxylate, les analogues proposés auront ce groupement fonctionnel placé sur différents cycles fusionnés aux positions 3 et 4 de l'unité galactose comme il est possible de le constater à la figure 16.

Figure 16 : Structure des analogues proposés.



La présence d'une restriction conformationnelle au niveau du carboxylate permettra un gain d'activité grâce à un facteur entropique favorable. Cette restriction conformationnelle permettra également de déterminer précisément la conformation bioactive du carboxylate en variant la position (axiale vs équatoriale) ainsi que la grandeur des cycles portant ce carboxylate. Il sera également possible d'explorer l'effet de l'utilisation des tartrates sur l'orientation de l'acide carboxylique à l'aide de ce type d'analogues. Le premier analogue désiré dont l'approche synthétique est présentée dans ce travail comporte un cycle à six membres contenant le carboxylate en position axiale afin de mimer la conformation déduite par les études RMN et de diffraction des rayons-X (*vide supra*). Le résidu GlcNAc sera remplacé par le (1*R*,2*R*)-*trans*-cyclohexanediol ou par un espaceur de type tartrate. Le fucose et le galactose ne seront pas modifiés à l'exception du groupement hydroxyle en position 4 du galactose qui deviendra un alcool tertiaire plus encombré. Un analogue de ce type **34** (figure 17) a été présenté dans la section 0.3.4.2.3.2 mais seule le carboxylate en position équatoriale était accessible avec l'approche synthétique employée (formation thermodynamique d'un acétal). Cet analogue est inactif contre la E-sélectine. Les analogues désirés présenteront le groupement carboxylate en position équatoriale ainsi qu'axiale dans le but de comparer les activités entre les deux et déterminer l'importance de l'orientation spatiale de ce pharmacophore.

Figure 17 : Analogue conformationnellement restreint au niveau de l'acide carboxylique.

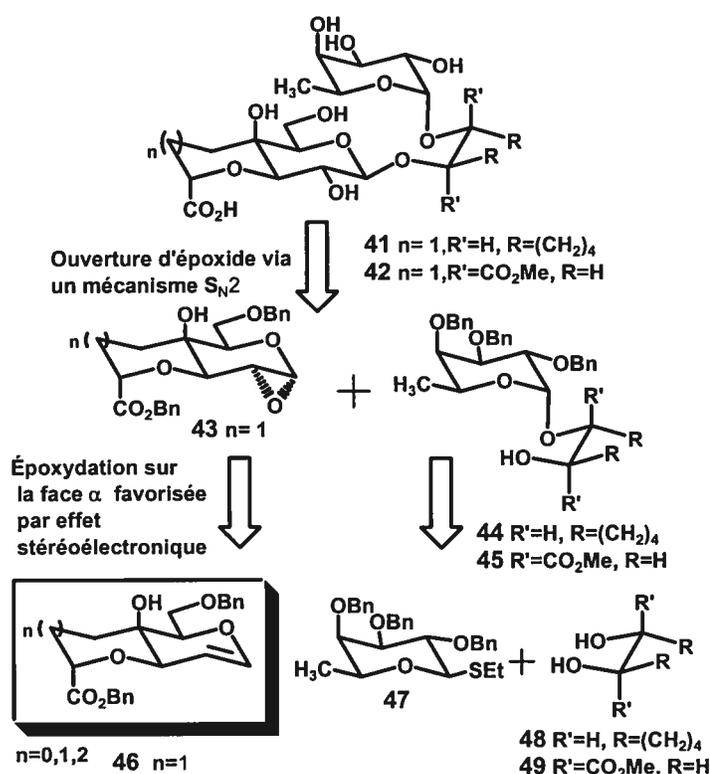


Chapitre 1: Analyse rétrosynthétique et approche de synthèse proposée

1.1. Rétrosynthèse de la molécule cible

La figure 18 présente le schéma rétrosynthétique proposé pour la synthèse des analogues à restriction conformationnelle désirés dans ce projet.

Figure 18 : Analyse rétrosynthétique.

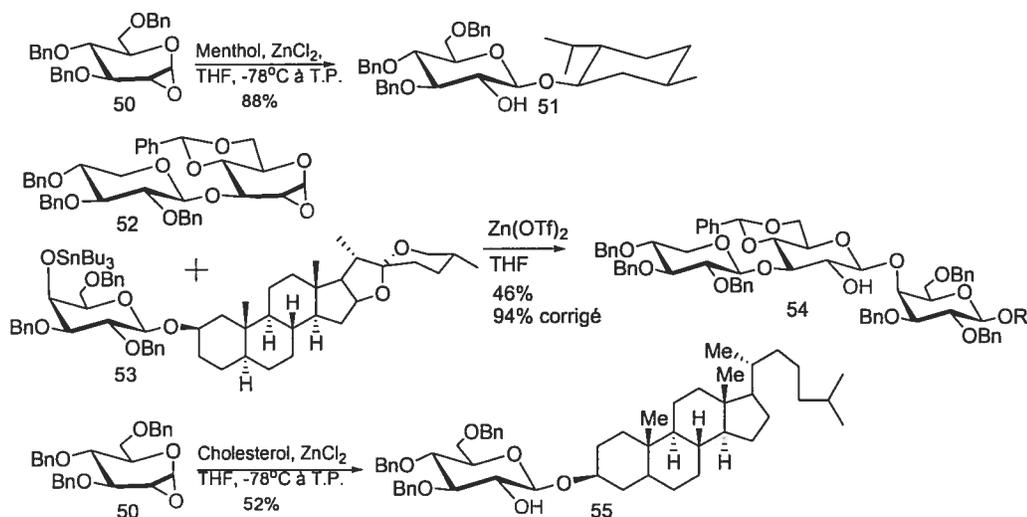


1.1.1. Formation de la liaison glycosidique β sur le résidu Gal

La liaison glycosidique entre le galactose modifié et l'espaceur sera effectuée à l'aide de la chimie des glycols grandement exploitée par Danishefsky dans de nombreuses synthèses de carbohydrates.¹¹⁹ Cette réaction de glycosylation implique la formation d'un époxyde sur la face α de la molécule par contrôle stéréoélectronique.³ Le nucléophile, l'alcool libre du

synthon **44** ou **45** peut alors ouvrir l'époxyde **43**, en présence d'un acide de Lewis, via un mécanisme S_N2 pour donner le produit de glycosylation β **41** ou **42**. La figure 19 présente quelques exemples de l'ouverture S_N2 des époxydes provenant de glycols.

Figure 19 : Ouverture S_N2 de différents époxydes dérivés d'un glycol.¹²⁰

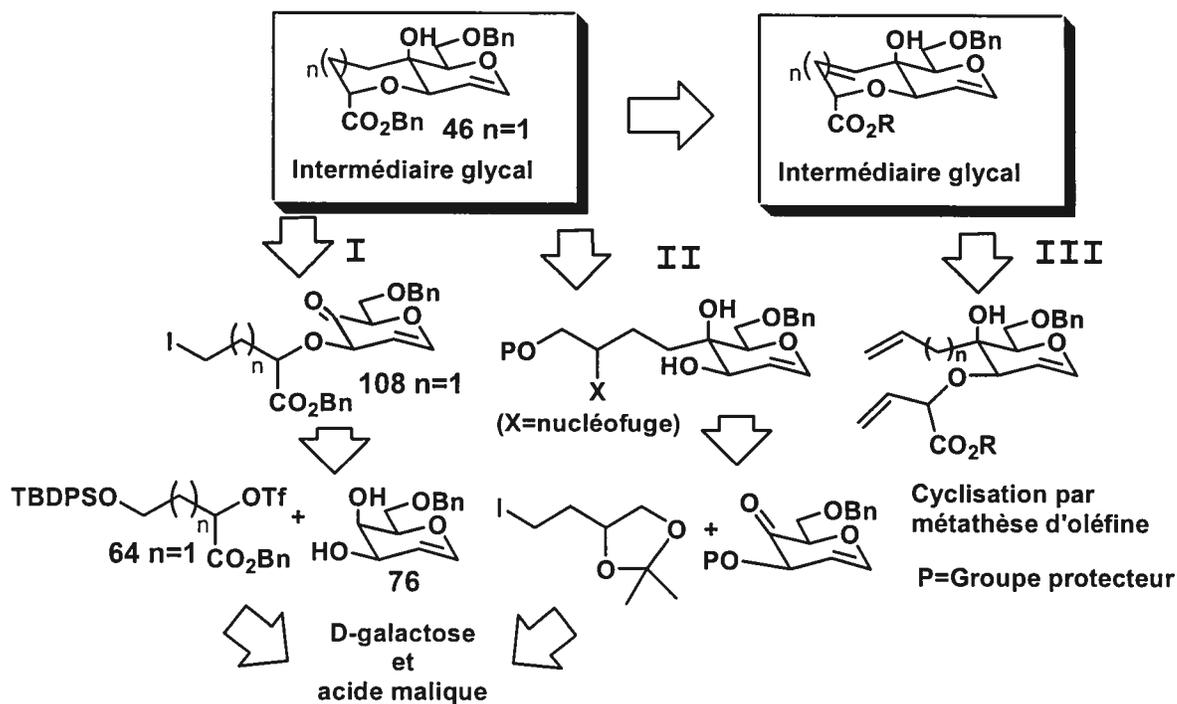


Finalement le synthon **44** ou **45** provient du couplage entre le donneur fucosidique **47** connu dans la littérature¹²¹ et un diol 1,2 avec un plan de symétrie C_2 comme le (1,2-*trans*)-cyclohexanediol **48** (CHD) ou un tartrate **49**.

1.1.2. Synthèse des composés du type bicyclo [X.4.0] de jonction *trans*

La difficulté de ce projet réside dans la synthèse des composés du type bicyclo [X.4.0] de jonction *trans*. Trois approches de synthèse ont été envisagées pour parvenir à ces synthons et ces approches sont présentées à la figure 20 dans la rétrosynthèse des bicyclo [X.4.0] de jonction *trans*.

Figure 20 : Analyse rétrosynthétique des bicyclo [X.4.0] de jonction *trans*.



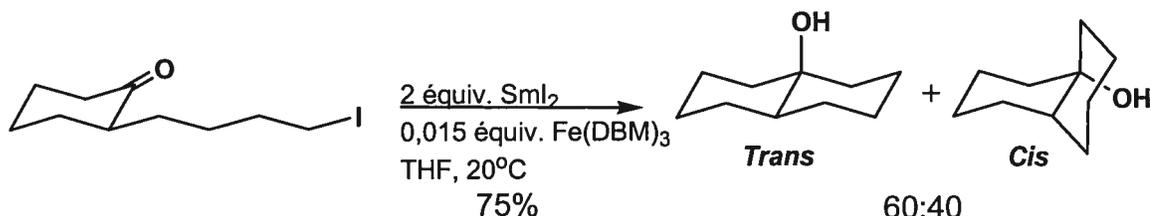
1.1.2.1. Approche I: Alkylation régiosélective en O3 du galactose suivie d'une cyclisation réductrice sur le carbonyle en C-4

La première approche envisagée implique une cyclisation anionique ou de type Barbier sur une cétone via la réduction de l'iodure terminal de la chaîne alkyle en O3 du galactose. Cette approche, qui semble la plus courte, couvre la majeure partie de ce mémoire, les deux autres approches n'ayant fait l'objet que de travaux préliminaires. L'intermédiaire à cycliser **108** proviendrait d'une alkylation régiosélective, via un acétal d'étain, entre le galactal monobenzylé **76** et le triflate **64**. Le triflate **64** a comme source l'acide malique et le galactal **76** provient du D-galactose.

1.1.2.1.1. Méthode de cyclisation

La cyclisation de l'intermédiaire **108** de la figure 20 est l'étape clé et le défi de cette approche de synthèse car cette étape doit être stéréosélective afin d'assurer le succès de cette approche. Plusieurs méthodes de cyclisation anionique ou de type Barbier sont connues dans la littérature. Parmi celles-ci la méthode employant le lithium comme métal réducteur est bien connue. Le lithium métallique peut être utilisé afin de réduire l'iodure en organolithien.¹²² Alternativement le *tert*-butyllithium en solution peut être utilisé afin d'effectuer un échange lithium-iodure.¹²³ Une seconde méthode de cyclisation envisagée implique l'utilisation du diiodure de samarium (SmI_2),¹²⁴ un réducteur versatile utilisé dans un grand nombre de transformations chimiques.¹²⁵ Un grand nombre de conditions expérimentales existent dans la littérature afin de moduler la réactivité et le mécanisme (Barbier ou Grignard) d'action du SmI_2 . Des résultats prometteurs apparaissent dans la littérature sur la cyclisation de 2-(4-halobutyl)cyclohexanones en bicycloalcanols correspondants en utilisant des catalyseurs de Fe^{3+} afin de moduler la réactivité du SmI_2 .¹²⁶ L'utilisation du SmI_2 pourrait cependant être problématique en raison de la présence d' α -alcoxyétone, les liens carbone-hétéroatome en α des carbonyles étant facilement réduits par le SmI_2 .^{125b} Finalement, d'autres méthodes de cyclisation réductrice sont répertoriées dans la littérature comme par exemple l'utilisation du magnésium métallique (formation de cycle à 6 membres de jonction trans),¹²⁷ des radical-anions des complexes sodium-phénanthrène, sodium-naphtalène¹²⁸ ou les complexes de l'ion Cr^{2+} .¹²⁹ Finalement une méthode de type radicalaire, utilisant de la triéthylborane en présence d' O_2 , a été répertoriée pour la formation d'un cycle à 5 membres impliquant la cyclisation d'un carbone, porteur d'un halogénure, sur une cétone.¹³⁰ La figure 21 présente un exemple de cyclisation à l'aide du diiodure de samarium pour former des cycles à 6 membres.¹²⁶

Figure 21 : Formation d'un cycle à six membres par cyclisation.



1.1.2.2. Approche II : Addition en position C4 du galactose suivie d'une alkylation intramolécule de O3 du galactose

La deuxième approche de synthèse proposée implique la formation du lien carbone-carbone en C4 du galactal, bis-protégé en O3 et O6, tôt dans la séquence synthétique à l'aide d'un réactif de Grignard ou d'un organolithien. Le réactif de Grignard ou l'organolithien proviendrait de l'acide malique et le galactal bis-protégé proviendrait du D-galactose. Par la suite, à l'aide d'une manipulation adéquate des groupements protecteurs, une alkylation intramolécule de l'oxygène en position 3 du galactose sur le carbone de la chaîne latérale comportant un groupement hydroxyle activé permettrait la fermeture du cycle. La fonction acide carboxylique est introduite en fin de séquence par oxydation de l'alcool primaire sur le cycle. L'addition d'un réactif de Grignard de type vinyle sur un dérivé galactose oxydé en position 4 est dirigée en position équatoriale par chélation du magnésium sur la cétone et l'oxygène en position 3.^{84,131} La même préférence pour l'addition en position équatoriale devrait être observée avec un réactif de Grignard plus encombré du type proposé.

1.1.2.3. Approche III: Fermeture de cycle par métathèse d'oléfines

La troisième approche envisagée permettrait de former le cycle fusionné à l'aide d'une réaction de métathèse. Il y aurait premièrement addition en C4 d'un groupement vinyle (dans le cas du cycle à 6 membres) pour ensuite alkyler

l'oxygène en position 3 avec un ester β - γ insaturé ou un précurseur de ce dernier. Le cycle serait ensuite fermé par métathèse. L'insaturation créée sur le cycle pourrait éventuellement être réduite (hydrogénée) ou encore fonctionnalisée en y ajoutant, par exemple, des groupements hydroxyles par hydroboration ou dihydroxylation afin de créer des interactions supplémentaires potentielles avec les sélectines.

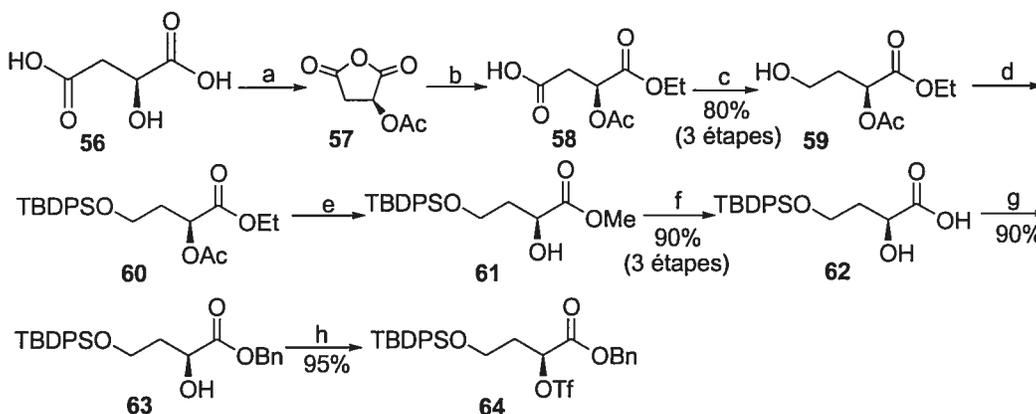
Chapitre 2 : Synthèse du système bicyclo [4.4.0] de jonction *trans* par l'approche I

2.1. Synthèse de la chaîne α -hydroxyester et du triflate correspondant

La première étape dans la synthèse du système bicyclique par l'approche de la cyclisation consiste en l'élaboration de la chaîne α -hydroxyester **63** et de son triflate correspondant **64**. La première voie synthétique utilise l'acide malique alors que la deuxième utilise l' α -hydroxy- γ -butyrolactone, disponible commercialement sous forme racémique et énantiopure, comme produit de départ.

2.1.1. A partir de l'acide malique comme substrat de départ

Schéma 1 : Synthèse du triflate **64** à partir de l'acide L- malique comme substrat de départ.



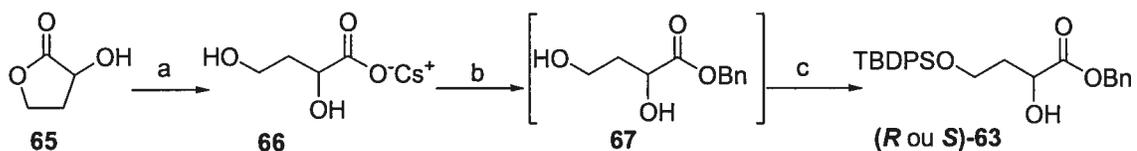
(a) Ac_2O , AcCl , 25°C , 1 h; (b) EtOH , 50°C , 1 h; (c) BH_3 , THF , 0°C , 18 h; (d) TBDPSCl , Imidazole , CH_2Cl_2 , 25°C , 1 h; (e) MeOH , MeONa , 25°C , 1 h; (f) NaOH 1M, Dioxane (1/1), 25°C , 30 min; (g) Cs_2CO_3 , BnBr , DMF , 25°C , 12 h; (h) 2,6-lutidine, Tf_2O , CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min.

Le schéma 1 présente la synthèse du triflate **64** à partir de l'acide L-malique. La première étape consiste en la formation de l'anhydride suivie de

son ouverture régiosélective avec l'éthanol pour conduire au produit **58**. La fonction acide carboxylique a alors été réduite en alcool à l'aide du borane à 0°C. La préparation de l'alcool **59** était décrite dans la littérature¹³² et il a pu être fabriqué à l'échelle de plusieurs grammes et être purifié par distillation. L'alcool a par la suite été protégé sous forme d'éther silylé pour donner le produit **60** qui a déjà été synthétisé et caractérisé dans notre laboratoire.¹³³ La fonction acétate a par la suite été hydrolysée à l'aide du méthanoate de sodium a conduire à l'alcool **61** connu de la littérature.¹³⁴ La fonction ester méthylique est ensuite été hydrolysée dans un mélange 1/1 dioxane/NaOH 1M. L'hydrolyse de l'acétate et de l'ester éthylique en une seule étape a été tentée mais les rendements obtenus n'étaient pas reproductibles, la déprotection de l'alcool secondaire étant souvent incomplète. L'acide carboxylique a alors été protégé sous forme d'ester benzylique afin de faciliter l'étape finale de déprotection en fin de synthèse (hydrogénation de tous les benzyles). L'alcool secondaire a alors pu être transformé en excellent nucléofuge, soit en ester triflique, dans un rendement de 95%. Le triflate obtenu **64** s'est avéré très stable et a pu être facilement purifié par chromatographie-éclair et être entreposé au réfrigérateur pour une longue période. Il est intéressant de noter que la synthèse à partir de l'acide malique a pu être effectuée sans purification sur gel de silice jusqu'à l'étape (g) de benzylation.

2.1.2. A partir de l' α -hydroxy- γ - butyrolactone comme substrat de départ

Schéma 2 : Synthèse de la chaîne α -hydroxyester (**63**) à partir de l' α -hydroxy- γ - butyrolactone.



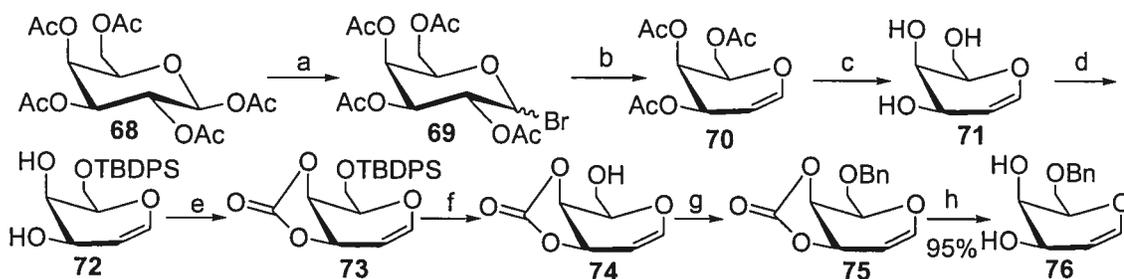
Le schéma 2 présente la synthèse de la chaîne α -hydroxyester **63** à partir de l' α -hydroxy- γ -butyrolactone **65** avec comme première étape l'ouverture de la lactone dans le THF par l'anion hydroxyde et formation du carboxylate de césium **66**. Le carboxylate obtenu a été séché par coévaporation avec du toluène plusieurs fois afin d'éliminer l'eau. Le carboxylate a été par la suite dissous et benzylé dans le DMF sans l'ajout d'aucune base. Le diol formé n'a pas été isolé mais a été plutôt monoprotégé *in situ* sous forme d'éther silylé. Ce chemin de synthèse a l'avantage d'être beaucoup plus rapide mais n'a pas été testé à une échelle supérieure à 10 mmol. L'alcool **63** obtenu a par la suite été transformé en son triflate correspondant **64** (Schéma 1).

2.2. Synthèse du donneur galactosidique

2.2.1. À partir du galactose pentaacétylé

Le schéma 3 présente la synthèse du galactal monobenzylé en position 6 (**76**) selon une séquence de réactions connues dans la littérature (*vide infra*).

Schéma 3 : Synthèse du galactal monobenzylé **76** en position 6 à partir du galactose pentaacétylé.¹³⁵⁻¹³⁷



(a) AcBr, H₂O, CHCl₃, 1 h, t.p.; (b) AcOH, H₂O, Zn, CuSO₄·H₂O, 1 h, t.p.; (c) MeOH, MeONa, 1 h, t.p.; (d) TBDPSCI, pyridine, 3 h, t.p.; (e) (Im)₂C=O, THF, 12 h, t.p.; (f) TBAF, THF, 1 h, 0°C (g) NaH, BnBr, DMF, 1 h, t.p.; (h) MeOH, MeONa, 1 h, t.p.

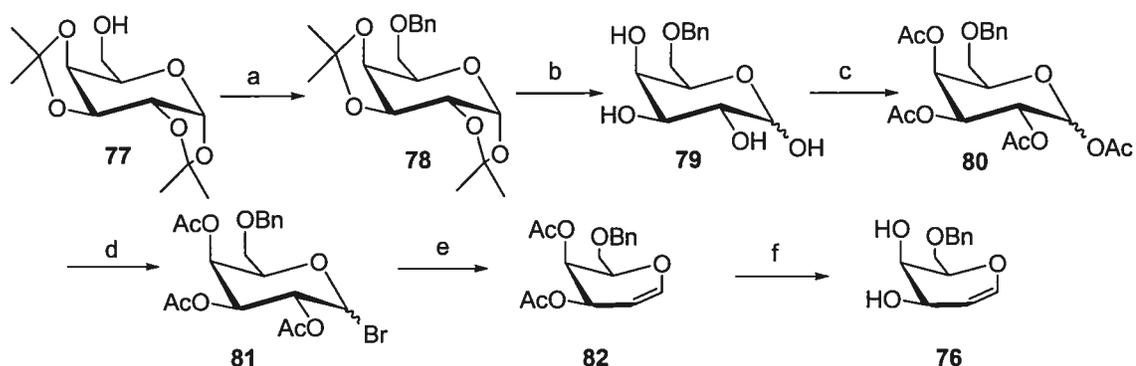
Le galactal **71** (174,20\$ pour 1g chez Aldrich), tout comme son dérivé **74** (245,50\$ pour 100mg Aldrich), sont disponibles commercialement mais leur prix étant plutôt onéreux, il a donc été choisi de les synthétiser.¹³⁵ Le galactose pentaacétylé **68** a été premièrement transformé en dérivé bromé en position

anomérique **69** qui, sous l'action du zinc, a subi une élimination réductrice pour donner le triacétate **70**. Les acétates ont été retirés par l'action du méthanolate de sodium pour conduire au galactal **71**, duquel l'alcool primaire a été protégé sous forme d'éther silylé pour donner le produit **72**.¹³⁶ Par la suite les deux alcools libres ont été protégés sous forme de carbonate donnant le produit **73**,¹³⁶ duquel le groupe silyle a été retiré à l'aide du fluorure de tetrabutylammonium dans le THF pour mener au produit **74**. L'alcool primaire a été par la suite protégé sous forme d'éther benzylique¹³⁷ et le carbonate a été retiré à l'aide du méthanolate de sodium pour procurer le galactal monobenzylé en position 6.

2.2.2. À partir du 1,2:3,4-Di-O-isopropylidène-D-galactopyranose

La synthèse du galactal monobenzylé en position 6 a également été effectuée par une deuxième voie pour laquelle la benzylation était effectuée au début de la séquence réactionnelle. Cette séquence a été retenue en raison de l'absence de purification sur silice des produits intermédiaires, grâce au mode opératoire décrit dans la littérature. Le schéma 4 présente cette voie de synthèse.

Schéma 4 : Synthèse du galactal monobenzylé en position 6 à partir du 1,2:3,4-Di-O-isopropylidène-D-galactopyranose.



(a) BnBr, NaH, DMF, 3 h, t.p.; (b) HCl 1M/Dioxane (1/1), 1 h, reflux; (c) Ac₂O, pyridine, 6 h, t.p.;
 (d) HBr (30% AcOH), CH₂Cl₂, 0°C, 1 h; (e) AcOH, H₂O, Zn, CuSO₄.H₂O, 1 h, 0°C;
 (f) MeOH, MeONa, 30 min, t.p.

La synthèse débute avec la benzylation du 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-D-galactopyranose **77** suivie de la déprotection des alcools secondaires qui ont été par la suite acétylés pour donner l'intermédiaire **80**, connu d'après cette séquence réactionnelle dans la littérature.¹³⁸ Le tétracétate **80** a été par la suite transformé en dérivé bromé à la position anomérique **81**¹³⁹ sous l'action de l'acide bromhydrique. Le bromure **81** a été par la suite placé directement dans les conditions d'élimination réductrice pour récolter le diacétylgalactal **82** avec de faibles rendements, variant de 10 à 20%. Ces faibles rendements sont entre autres explicables par une déprotection partielle de l'alcool primaire durant la bromation en position anomérique. Les acétates ont été par la suite retirés en conditions classiques pour obtenir le dérivé galactal **76**.

La synthèse du galactal monobenzylé en position 6 est longue et laborieuse et des tentatives pour raccourcir la séquence réactionnelle ont été tentées à partir de conditions développées pour la monobenylation en position 6 du D-glucal (*vide infra*). Ces conditions, soit l'utilisation des éthers d'étain¹⁴⁰ ou du LiHMDS¹⁴¹ ont malheureusement donné des mélanges inséparables de produits de monobenylation.

2.3. Couplage de la chaîne α -hydroxyester et du donneur galactosidique

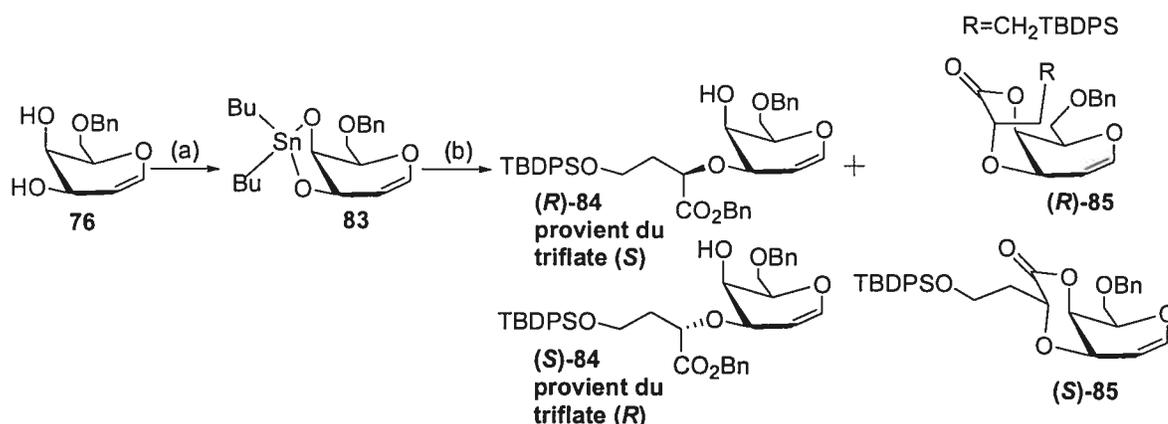
Avec en main le donneur galactosidique ainsi que le triflate **64**, la réaction d'alkylation régiosélective en O3 du galactal monobenzylé **76** a pu être effectuée (schéma 5). La régiosélectivité de la réaction est contrôlée par la chimie des acétals d'étain.^{141,142} Le diol a été mis en présence d'une quantité stœchiométrique d'oxyde de dibutylétain dans le MeOH à reflux afin de former un acétal d'étain entre les hydroxyles de positions 3 et 4. Lorsque mis en présence d'un halogénure, l'acétal a été ouvert pour libérer un alcoxyde dont la nucléophilie est augmentée par la présence de l'atome d'étain électrodonneur. L'alcoxyde en position équatoriale est plus accessible pour l'agent alkylant, ce

qui explique la régiosélectivité observée. La chimie des acétals et des éthers d'étain est très versatile et permet des réactions régiosélectives sur un nombre varié de polyols.

2.3.1. Réaction de couplage

Le schéma 5 présente la réaction de couplage entre le donneur galactosidique **76** et le triflate **64**.

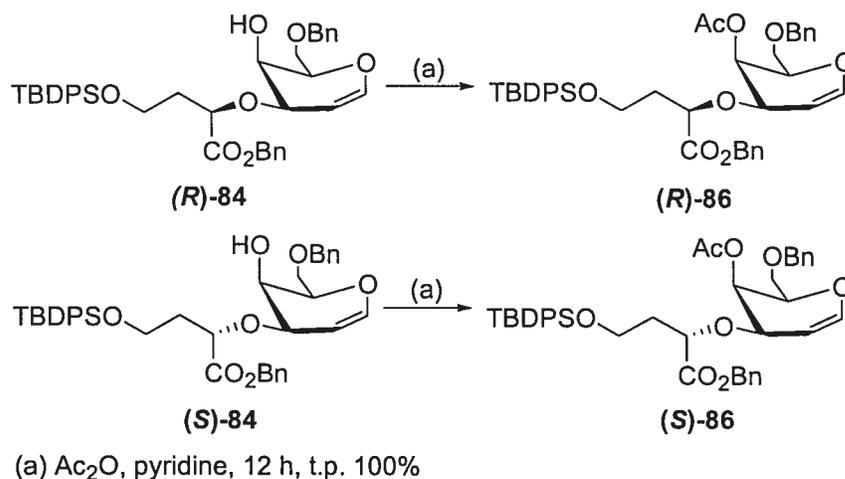
Schéma 5 : Réaction de couplage entre la chaîne α -hydroxyester et le donneur galactosidique.



L'acétal d'étain a été premièrement formé dans le MeOH à reflux et séché sous vide pour la nuit. Le stannylène-acétal a été par la suite dissous dans le THF ou le DME et le triflate (**R**)-**64** (schéma 2) ou (**S**)-**64** (schéma 1 et 2) a été ajouté, suivi du fluorure de césium pour activer l'acétal d'étain. L'ion fluorure est le meilleure halogénure pour activer les acétals d'étain en raison de la grande force du lien Sn-F. Les produits de couplage (**R** ou **S**)-**84** ont été obtenus dans des rendements supérieurs à 80% avec complète inversion de configuration en α de l'ester benzylique. Cette réaction d'étherification de type S_N2 (inversion de configuration) via l'activation régiosélective d'un diol par un dérivé de type organoétain est bien connue et bien documentée^{140,143}. La température de la réaction doit être maintenue à 0°C afin d'éviter la formation thermodynamique

des lactones (*R* ou *S*)-**85**. Ces lactones se forment après l'étape d'alkylation en O3. L'alcoxyde en O4 réagit de façon intramoléculaire sur le carbonyle de l'ester benzylique afin de former une lactone à six membres de jonction de cycles *cis*, ce qui est très favorisé. La réaction de couplage a été effectuée dans le THF et dans le DME et aucune différence significative dans les rendements ni dans la production de lactones n'a été observée. La preuve de structure, afin de confirmer la régiosélectivité de la réaction de couplage, a été effectuée par analyse RMN COSY 2D (Annexe A et B) des dérivés acétylés **86** (Schéma 6). L'acétylation de l'hydroxyle libre permet d'observer un fort déblindage du proton géminial qui devient alors facilement identifiable et permet, par évaluation des couplages observés, d'identifier les protons voisins et confirmer ainsi la régiosélectivité.

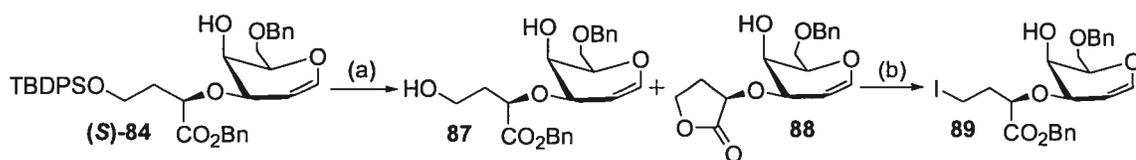
Schéma 6 : Acétylation des composés (*R* ou *S*)-84**.**



2.4. Déprotection et formation de l'iodure

Le produit de couplage ayant été obtenu dans un bon rendement et la régiosélectivité ayant été confirmée, la voie synthétique peut maintenant être continuée. Les deux étapes présentées au schéma 7 permettent la conversion de l'éther silylé en iodure primaire.

Schéma 7 : Déprotection et formation de l'iodure.



(a) HF-pyridine, THF, 6 h, t.p.; (b) I₂, PPh₃, Imidazole, CH₃CN/Et₂O 1/1, 30 min, t.p.

La première étape consiste à retirer le groupement silylé TBDPS à l'aide de l'ion fluorure présent dans une solution de HF-pyridine. La réaction a été effectuée à la température de la pièce dans le THF et s'est avérée relativement longue. Le rendement isolé non-optimisé pour cette étape a été de 60%. L'utilisation du fluorure de tetrabutylammonium, seul ou tamponné avec de l'acide acétique, a mené à la formation de la lactone à 5 membres **88**. Cette lactone a été également observée avec l'utilisation du HF-pyridine et ce, dans une proportion d'environ 10-20%. Le diol **87** est très sensible et lactonise facilement (simplement par chauffage sur l'évaporateur ou par catalyse acide ou basique, passage sur silice). Le diol obtenu a été par la suite converti en iodure **89** dans des conditions classiques. Encore une fois, la lactone **88** a été observée dans cette réaction et elle s'est formée sous l'action de l'imidazole présent dans le milieu réactionnel. L'ordre d'addition des réactifs est très important à cette étape afin d'assurer le succès de la réaction.

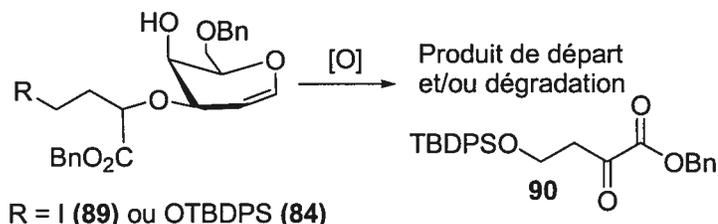
En effet, le sel de phosphonium doit être formé avant l'addition du diol dans le milieu réactionnel afin d'éviter la formation de la lactone **88**. Lorsque l'iode est ajouté comme dernier réactif, le diol a déjà lactonisé sous l'action de l'imidazole. La réaction de l'alcool primaire avec le sel de phosphonium est donc plus rapide que la lactonisation du diol. Le rendement non-optimisé pour l'obtention de l'iodure primaire est de 65%.

2.5. Oxydation

2.5.1. Oxydation de l'iodure **89** et de l'éther silylé **84**

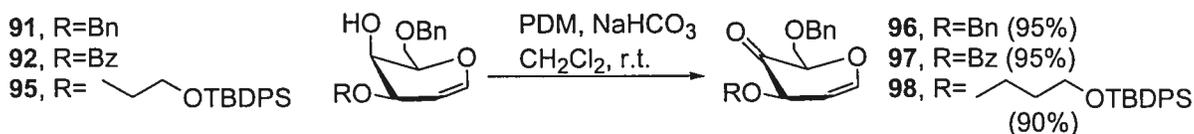
Il a été choisi d'exécuter l'étape d'oxydation juste avant la cyclisation en raison de l'instabilité probable de la cétone obtenue. Les premiers essais d'oxydation (Schéma 8) ont été tentés sur l'iodure **89** à l'aide du periodinane de Dess-Martin¹⁴⁴ et du système TPAP-NMO,¹⁴⁵ deux méthodes réputées douces et versatiles. L'iodure **89** s'est montré inerte vis-à-vis ces deux réactifs, autant dans des conditions classiques d'utilisation qu'avec des procédures modifiées. L'optimisation de l'oxydation a alors été tentée avec le produit **84**, comportant toujours l'éther silylé, par souci d'économie de l'iodure **89**. Les mêmes conditions d'oxydation ont alors été tentées sur le produit **84**, sans succès, le produit de départ ayant été récupéré intact. Le composé **84** a alors été soumis à plusieurs conditions d'oxydations de type Swern,¹⁴⁶ PCC¹⁴⁷ et PDC¹⁴⁸ toujours sans succès. Selon les conditions utilisées le produit de départ était récupéré en partie ou totalement dégradé. Le composé 1,2-dicarbonylé **90** (schéma 8) a été observé lors de plusieurs tentatives d'oxydation du produit **84**, ce qui peut constituer une piste afin de comprendre l'échec de cette réaction d'oxydation. La facilité avec laquelle le composé **84** a été acétylé écarte la possibilité que l'encombrement stérique, de l'oxygène de l'alcool, soit responsable de l'échec de la réaction d'oxydation.

Schéma 8 : Tentative d'oxydation de l'alcool en position 4 et produit secondaire formé.



quaternaire, comme agent activant, dans le benzène à reflux pour effectuer la dibenzilation. Le temps de réaction globale est diminué de beaucoup avec cette procédure modifiée. Le dérivé **92** avec un groupement benzoate en position O3 a été préparé à partir du galactal monobenzylé **76**. La benzylation a été effectuée dans le dichlorométhane en utilisant le chlorure de benzoyle et la pyridine dans un rendement de 70%. La régiosélectivité a été confirmée par analyse RMN COSY 2D (Annexe C). Finalement, le dérivé **95** a été préparé par alkylation régiosélective, à l'aide d'un acétal d'étain, du galactal monobenzylé **76** par le 4-bromopropanol protégé sous forme d'éther silylé. L'addition d'iodure de sodium est nécessaire afin de convertir *in situ* le bromure, peu réactif, en iodure qui est un meilleur alkylant. Le rendement de la réaction (35%) n'a pas été optimisé. La régiosélectivité a été confirmée par analyse RMN COSY 2D (Annexe D). Les dérivés **91**, **92** et **95** ont tous été oxydés quantitativement à l'aide du périodinate de Dess-Martin (Schéma 10). Les cétones ont été obtenues avec une bonne pureté par simple filtration sur silice du mélange réactionnel dilué avec 10 volumes d'hexane. Les produits **96** et **97** ont été obtenus avec un bon niveau de pureté alors que le produit **98** était plus instable et plus difficile à obtenir avec le même niveau de pureté que les produits **96** et **97**. Ces cétones sont plutôt instables, entres autres sur gel de silice, et n'ont pu être purifiées davantage sans diminuer considérablement le rendement de produit isolé.

Schéma 10 : Oxydation des dérivés galactals **91**, **92** et **95**.



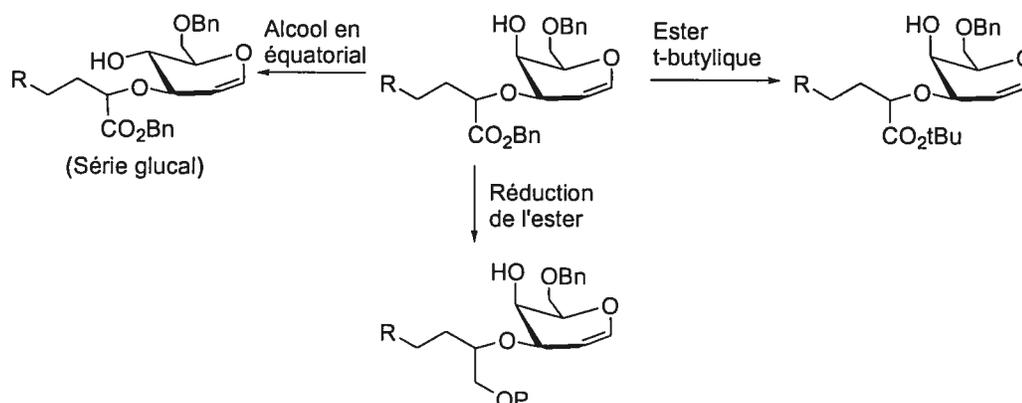
L'oxydation des composés **91**, **92** et **95** démontre que l'oxydation en position 3 de dérivé galactal est possible et relativement simple. Le composé **95** ne diffère du produit de couplage **84** que par l'absence de l'ester benzylique en C1 de la chaîne alkyle. Ces résultats indiquent que la présence de l'ester est

problématique pour le succès de la réaction d'oxydation. L'utilisation d'un modèle moléculaire permet de constater que cet ester peut se retrouver très près de la zone d'oxydation. Il y a donc possibilité que cet ester interfère dans la réaction d'oxydation.

2.5.3. Possibles solutions au problème d'oxydation

La figure 22 présente les diverses solutions envisagées afin de solutionner le problème d'oxydation rencontré en cours de synthèse et pouvoir accéder à l'étape clé de la cyclisation.

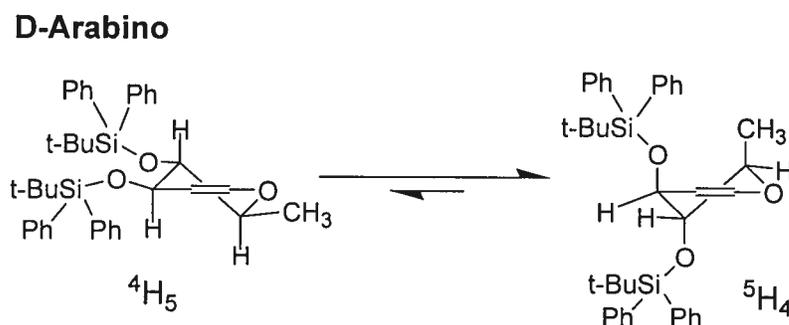
Figure 22 : Transformations pouvant hypothétiquement permettre l'oxydation en position 3.



L'ester benzylique semble problématique pour l'oxydation du produit de couplage **84** mais il est cependant difficile de déterminer s'il s'agit ici d'un effet stérique ou électronique. La transformation de l'ester en alcool protégé pourrait répondre à cette question et serait intéressante au niveau mécanistique. Cependant, cette transformation ne serait pas pratique d'un point de vue synthétique car plusieurs étapes supplémentaires seraient ajoutées dans la synthèse. L'utilisation d'un ester encombré de type *t*-butylique ou TBDPS a également été proposée¹⁵⁰ avec comme idée d'éloigner, par effet stérique, l'ester de la zone d'oxydation. Cette solution a cependant le désavantage de demander des manipulations supplémentaires de groupes protecteurs ce qui

n'est pas souhaité. La solution la plus prometteuse et la plus simple au niveau synthétique est l'utilisation d'un dérivé de type glucal pour lequel l'alcool à oxyder se trouve en position équatoriale ce qui mènerait, après oxydation, à la cétone désirée. Plusieurs exemples dans la littérature¹⁵¹ proposent une conformation de type 5H_4 (triaxiale) pour les produits de type glycal ou autres glycosides possédant des alcools substitués trans en position 3 et 4 afin d'éliminer les fortes interactions gauches défavorables présentes dans la conformation 4H_5 (triéquatoriale). La figure 23 présente un exemple où ce changement conformationnel fut observé.

Figure 23 : Conformations d'un glycal comportant des substituants trans en position 3 et 4.



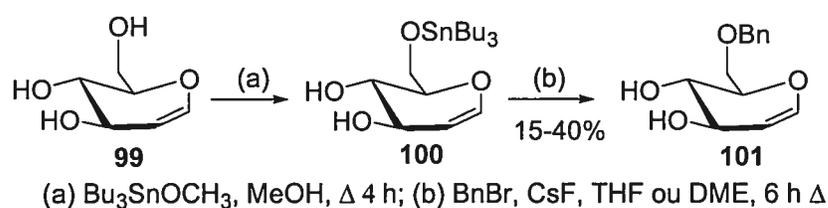
Dans cet exemple, le dérivé arabino possédant un groupement volumineux de type silyle en O3 et en O4 adopte une conformation de type 5H_4 (triaxiale) afin d'éliminer les importantes interactions gauches entre ces deux silyles. Ce type de conformation pourrait éventuellement favoriser notre réaction d'oxydation en éloignant l'ester de la zone d'oxydation. En effet, la présence de la chaîne latérale encombrée en position 3 ainsi que la présence de l'agent oxydant sur l'oxygène 4 pourrait entraîner une conformation de type 5H_4 (triaxiale) où l'ester et l'alcool à oxyder seraient sur les faces opposées d'un plan.

2.6. Synthèse du donneur glucosidique

2.6.1. A l'aide des éthers d'étain

La chimie des éthers d'étain permet la monoprotection de polyols, particulièrement si l'alcool à protéger est primaire.¹⁴⁰ Le schéma 11 présente la séquence réactionnelle utilisée afin d'effectuer la monobenzylation du D-glucal en position 6 à l'aide d'un éther d'étain.

Schéma 11: Monobenzylation du D-glucal à l'aide d'un éther d'étain.

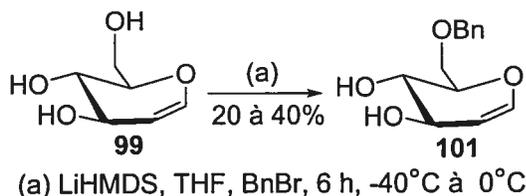


La réaction à l'aide d'un éther d'étain s'est avérée peu reproductible. De plus, la présence de composés d'étain rend la purification difficile et une alternative à ce type de réactif est toujours un avantage en synthèse.

2.6.2. A l'aide de la base encombrée LiHMDS

La monobenzylation a finalement été effectuée selon une procédure décrite dans la littérature¹⁴¹ qui fait appel à l'utilisation d'une base forte encombrée possédant un contre-ion dur, le lithium, soit le LiHMDS. La réaction s'effectue à basse température et les rendements varient de 20 à 40 % en produit monobenzylé en position 6. La réaction peut s'effectuer sur une échelle de 75 mmol sans aucun problème. Cette réaction est présentée au schéma 12.

Schéma 12: Monobenzylation du D-glucal à l'aide du LiHMDS.



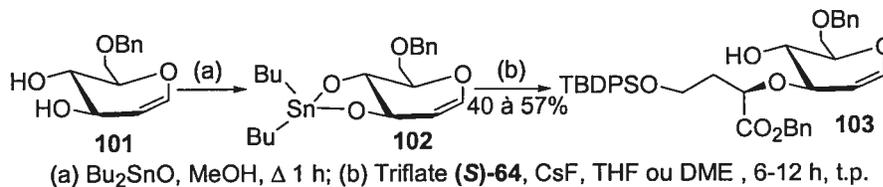
2.7. Couplage de la chaîne α -hydroxyester et du donneur glucosidique

Avec en main le donneur glucosidique **101** ainsi que le triflate (**S**)-**64**, la réaction d'alkylation régiosélective en O3 du glucal monobenzylé peut être effectuée. La régiosélectivité de la réaction est contrôlée par la chimie des acétals d'étain comme il a été discuté pour le couplage avec le donneur galactosidique.

2.7.1. Réaction de couplage

Le schéma 13 présente la réaction de couplage entre le donneur glucosidique **101** et le triflate (**S**)-**64**.

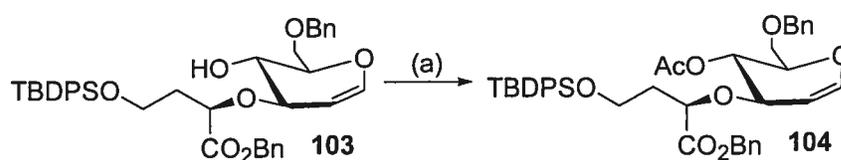
Schéma 13 : Réaction de couplage entre la chaîne α -hydroxyester et le donneur glucosidique.



La procédure pour cette réaction est identique à celle discutée pour le couplage avec le donneur galactosidique. La réaction peut être faite à la température de la pièce puisqu'aucune formation de lactone n'a été observée. Le rendement obtenu pour le produit **103** est légèrement supérieur quand le

DME est utilisé comme solvant (57%) comparativement au THF (40%). La réaction avec le donneur glucosidique est cependant moins propre (plusieurs produits secondaires) et les rendements moins reproductibles que la réaction avec le donneur galactosidique. La relation *cis* (galactal) entre les groupements hydroxyles en 3 et en 4 semble donc favoriser ce type de réaction. La preuve de structure, afin de confirmer la régiosélectivité de la réaction de couplage, a été effectuée par analyse RMN COSY 2D (Annexe E) du dérivé acétylé **104** (Schéma 14).

Schéma 14 : Acétylation du composé 103.

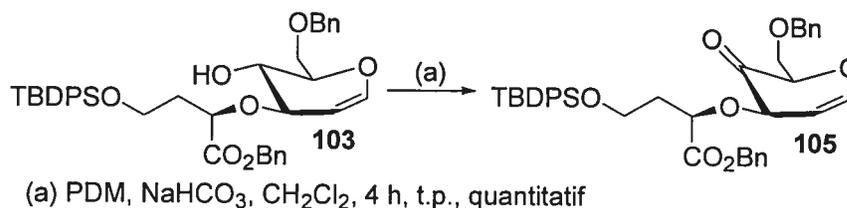


(a) Ac₂O, pyridine, 12 h, t.p.

2.8. Oxydation du produit de couplage 103 possédant un alcool équatorial en position 4

La réaction d'oxydation a tout d'abord été tentée sur le substrat **103**, soit avant d'effectuer la déprotection et l'iodation de l'alcool primaire. Comme on peut le constater au schéma 14, l'oxydation de ce composé s'est effectuée de façon quantitative pour donner la cétone **105** par simple filtration sur une très courte colonne de silice. La cétone obtenue est relativement propre mais n'a pu être purifiée davantage car elle se dégrade rapidement sur silice. L'oxydation en C4 du produit d'alkylation en O3 est donc possible lorsque il existe une relation *trans* entre les substituants en C-3 et C-4.

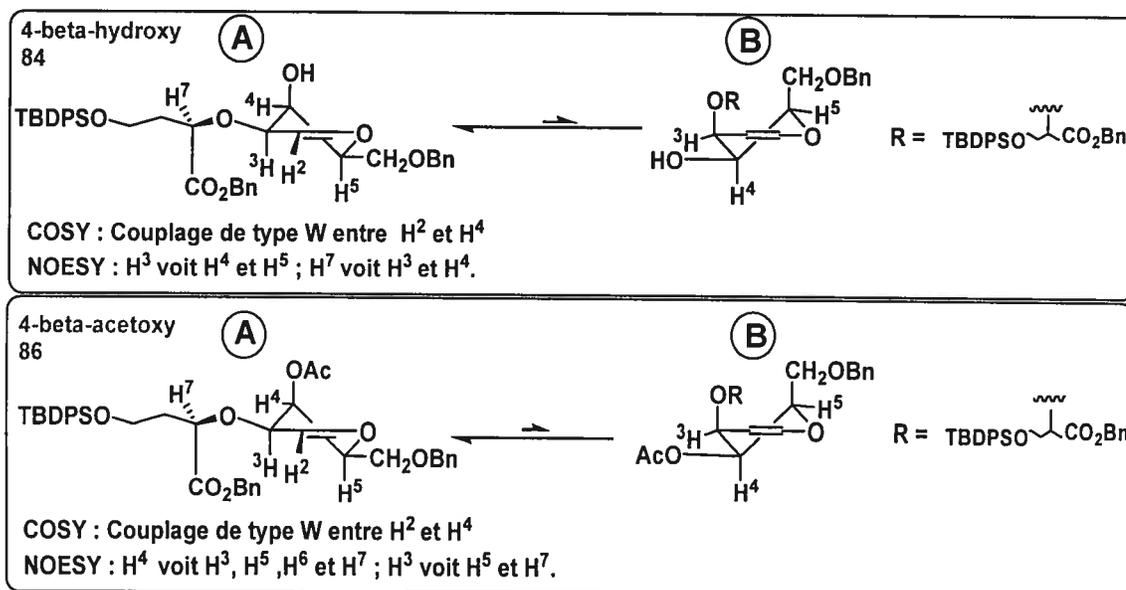
Schéma 15 : Oxydation du composé 103.



2.8.1. Analyse conformationnelle des produits de couplage avec l'alcool libre en configuration axiale (*S*)-84 ou équatoriale 103 ainsi que leurs dérivés acétylés (*S*)-86 et 104

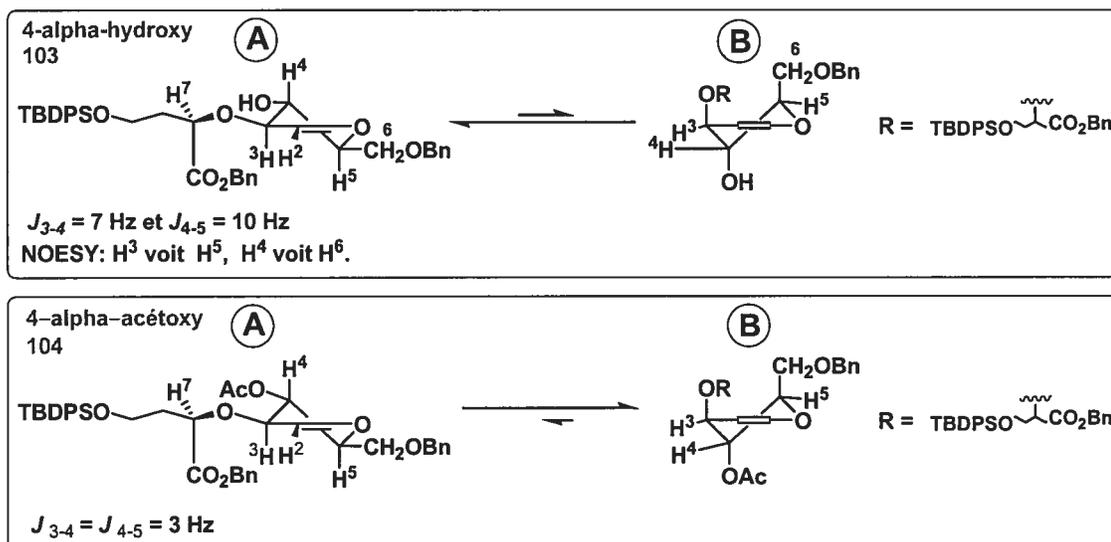
La grande différence de réactivité entre les produits **84** et **103** au niveau de l'oxydation du carbone 4 demandait la confirmation de l'hypothèse conformationnelle envisagée plus tôt dans le texte, (*vide supra*) ce qui permettrait d'expliquer le résultat obtenu. Des analyses RMN-2D de type COSY et NOESY ont donc été entreprises sur les composés (*S*)-**84** et **103** ainsi que sur leurs dérivés acétylés (*S*)-**86** et **104**. Les dérivés acétylés peuvent mimer (encombrement stérique et effet électroattracteur) la présence d'un agent oxydant sur l'oxygène. La figure 24 présente les résultats obtenus pour les analyses de type COSY et NOESY des composés (*S*)-**84** et (*S*)-**86**.

Figure 24 : Analyse RMN dans la série galactal.



La série galactal présente la conformation attendue soit de type 4H_5 (A). Pour le produit 4-beta-hydroxy **84**, le spectre COSY (annexe F) montre un couplage de type W entre les protons H^2 et H^4 . Le produit 4-beta-acétoxy **86** montre le même type de couplage dans le spectre COSY (Annexe A). Dans le spectre NOESY (annexe G), pour le produit **84**, on constate des effets NOE entre le proton H^3 et les protons H^4 , H^5 , et entre le proton H^7 et les protons H^3 et H^4 . Dans une conformation de type 5H_4 (B) le proton H^4 sur la face α serait trop éloigné du proton H^7 , sur la chaîne R pour produire un effet NOE. Pour le spectre NOESY du produit **86** (Annexe H), des effets NOE sont constatés entre le proton H^4 et les protons H^3 , H^5 , H^6 , H^7 et entre le proton H^3 et les protons H^5 et H^7 , ce qui vient également confirmer la conformation de type 4H_5 (A).

Figure 25 : Analyse RMN dans la série glucal.



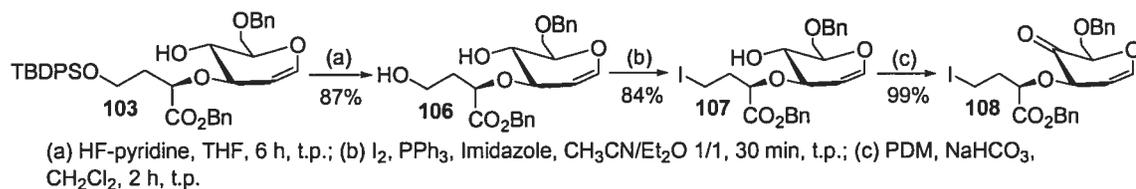
La figure 25 présente les résultats obtenus dans la série glucal. Les études RMN sur la série glucal montre des résultats différents pour les deux dérivés. Premièrement, pour le dérivé 4-alpha-hydroxy **103**, les constantes de couplage pour H^4 de 7 et 10 Hz (relations 1,2-*trans*-diaxiale avec H^3 et H^5) prouvent une configuration de type 4H_5 (A). Le spectre NOESY (Annexe J) montre un fort

effet NOE entre H³ et H⁵ confirmant la conformation de type ⁴H₅ (**A**). Le dérivé 4- α -acétoxy **104**, quant à lui, existe majoritairement sous la forme ⁵H₄ (**B**), comme il est possible de le constater à l'aide des constantes de couplages de 3 Hz entre H⁴ et ses voisins H³ et H⁵ (conforme avec des relations 1,2-*trans*-diéquatoriales). Cette conformation pourrait être celle adoptée par l'intermédiaire réactionnel lors de la réaction d'oxydation, ce qui a pour effet d'éloigner la chaîne latérale, donc l'ester, de la zone réactionnelle. Cela procure donc une explication pour la facilité avec laquelle le composé **103** a pu être oxydé.

2.9. Déprotection, iodation et oxydation

L'oxydation du produit de couplage **103**, avec une configuration de type glucal pouvant maintenant être réalisée, la suite de la synthèse consistait donc à transformer l'alcool primaire en iodure pour ensuite effectuer l'oxydation préalable à la réaction de cyclisation. Le schéma 16 présente la séquence réactionnelle suivie (la même que celle utilisée dans la série galactal) afin d'obtenir la cétone **108**, précurseur du produit de cyclisation.

Schéma 16 : Déprotection, iodation et oxydation.



L'éther silylé du produit de couplage **103** a été d'abord déprotégé sous l'action de l'ion fluorure pour donner le diol **106**. Aucun produit de lactonisation n'a été observé lors de cette étape. L'alcool primaire a été par la suite converti en iodure en présence d'iode, de triphénylphosphine et d'imidazole pour donner l'iodure **107**. En présence de PDM l'alcool **107** a été oxydé en cétone **108** qui a

été récoltée par simple filtration sur silice avec un excellent degré de pureté. Comme les autres cétones du même type, elle n'a pu être purifiée davantage car elle se dégrade sur colonne de silice.

2.11. Réaction de cyclisation

2.11.1. Échange lithium-iodure

Avec en main la cétone **108**, la réaction de cyclisation pouvait maintenant être tentée afin de former le bicyclo [4.4.0] de jonction *trans*. Les premières tentatives de cyclisation furent tentées par échange lithium-iodure à l'aide du tert-butyllithium¹²³ dans un mélange pentane/Et₂O (3 :2). Il est important de noter que 2 équivalents de tert-butyllithium sont théoriquement nécessaires afin de pousser l'équilibre vers la formation de l'organolithien. Le deuxième équivalent de tert-butyllithium vient en effet déprotonner l'iodure de tert-butyle intermédiaire afin de former de l'isobutène, un composé stable dans les conditions de réaction. L'échange iode-lithium s'est effectué à -78°C à une concentration de 0.1M à l'aide de 2.2 équivalents de tert-butyllithium préalablement titré.¹⁵² Plusieurs produits de dégradation furent récupérés ainsi que du produit de départ lorsque la réaction était arrêtée à -78°C après 30 minutes par l'ajout d'acide acétique en solution dans le pentane. Des résultats similaires ont été obtenus lorsqu'on a laissé la température atteindre 0°C ou lors de l'ajout d'un équivalent supplémentaire de tert-butyllithium. La cyclisation a par la suite été tentée en présence de lithium métallique à 0°C. Encore une fois, seulement des produits de dégradation furent observés. Finalement, la réaction de cyclisation a été tentée à l'aide du 4,4'-di-tert-butylbiphénylure de lithium (LiDBB),¹⁵³ un radical-anion réputé comme excellent pour générer des réactifs organolithiens à partir d'un halogénure. Le LiDBB doit être préparé par la réaction entre le lithium métallique et le 4,4'-di-tert-butylbiphényle dans le THF à une concentration de 0.17 M pour donner une solution bleu foncé. La

réaction de cyclisation fut essayée à -78°C à l'aide de 2.2 équivalents de LiDBB, ce qui a conduit à la dégradation rapide du produit de départ.

2.11.2. Avec le SmI_2

La cyclisation a par la suite été tentée à l'aide du diiodure de samarium dans le THF comme solvant. La réaction effectuée à l'aide d'une solution commerciale 0.1M de SmI_2 (2.2 équiv.) s'est avérée inefficace, le produit de départ étant majoritairement récupéré, avec du produit de dégradation. La solution commerciale de SmI_2 , lorsque ajoutée au milieu réactionnel, passait instantanément du bleu au jaune même après l'ajout d'un nombre important d'équivalents (plus de 10), ce qui laissait douter de la qualité du réactif. Une solution de concentration 0.2 M a donc été préparée¹²⁴ à partir de samarium métallique. La réaction effectuée à l'aide de cette solution a donné lieu à une dégradation rapide du produit de départ à -78°C .

2.11.3. Autres conditions à essayer

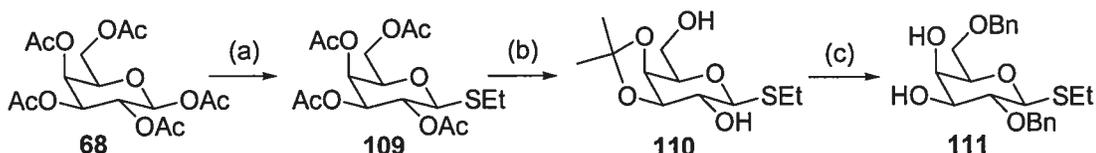
D'autres conditions expérimentales sont citées dans la littérature pour la cyclisation d'un carbone, porteur d'un halogénure, sur un carbonyle. L'utilisation du magnésium métallique,¹²⁷ des complexes de l'ion Cr^{2+} ,¹²⁹ ou de triéthylborane¹³⁰ pourrait éventuellement être tentée afin de cycliser l'intermédiaire **108**. Ces méthodes n'ont pas été investiguées à ce jour, faute de temps.

CHAPITRE 3 : Synthèse du bicyclo [4.4.0] de jonction *trans* par cyclisation en C4 sur un modèle de type thioglycoside

En parallèle avec la synthèse du système bicyclique à partir de la chimie des glycols, un modèle basé sur les thioglycosides a été synthétisé afin de diversifier les approches menant à la réaction de glycosylation de fin de synthèse.

3.1. Synthèse du donneur galactosidique

Schéma 17 : Synthèse du donneur galactosidique.



(a) EtSH, TMSOTf, CH₂Cl₂, -25°C, 48 h, 90%; (b) i) MeOH, MeONa, 30 min, t.p. ii) Me₂C(OMe)₂, APTS, 24 h, t.p., 80%; (c) i) NaH, BnBr, DMF, 0°C à t.p., 2 h, 90%; ii) AcOH 80% reflux 1 h, 90%.

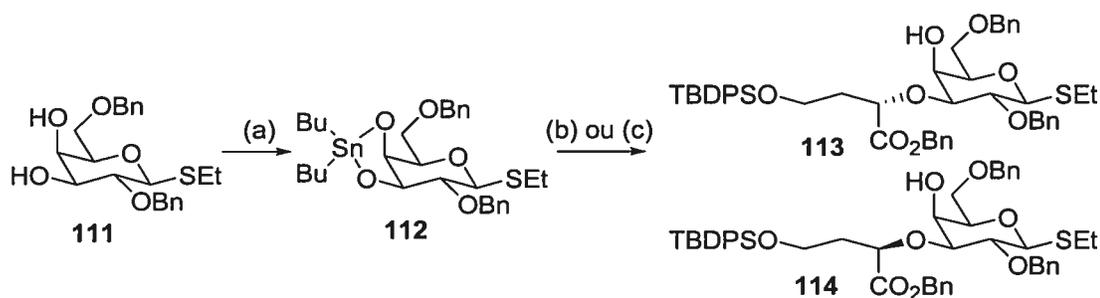
La synthèse du donneur galactosidique, illustrée dans le schéma 17, a débuté par la thioglycosylation du galactose pentaacétylé à l'aide de l'éthanthiol en présence de TMSOTf pour donner le produit **109** qui a été obtenu très pur par recristallisation dans l'éthanol. Les groupements acétate ont été par la suite retirés à l'aide d'une solution de méthanolate de sodium et l'acétonide aux positions 3 et 4 a ensuite été formé à l'aide du diméthoxypropane pour donner l'intermédiaire **110**.¹⁵⁴ Les deux alcools libres ont alors été benzylés¹⁵⁵ en conditions classiques puis l'acétonide retiré en conditions acides pour donner le donneur galactosidique **111**.¹⁵⁶ Ce donneur est un modèle et il serait préférable, en cas de succès de cette voie de synthèse, d'introduire un groupement protecteur de type PMB sur l'oxygène en position 2

afin de pouvoir introduire un benzoate (participation anchimérique) avant la réaction de glycosylation. La présence d'un benzoate en début de synthèse complique par ailleurs la réaction d'alkylation par les acétals d'étain en raison de la possibilité de migration de ce benzoate de la position 2 à la position 3.

3.2. Couplage de la chaîne α -hydroxyester et du donneur galactosidique de type thioglycoside

Le couplage entre la chaîne α -hydroxyester et le donneur galactosidique de type thioglycoside a été effectué à l'aide de la chimie des acétals d'étain comme dans les cas précédents (voir schéma 18). Ils se sont avérés particulièrement efficaces avec ce type de donneur et aucun sous-produit de lactonisation n'a été obtenu lors de ces réactions.

Schéma 18 : Réaction de couplage entre la chaîne α -hydroxyester et le donneur galactosidique de type thioglycoside.



(a) Bu_2SnO , CH_3OH , reflux 1 h; (b) Triflate (**S**)-**64** (58% ee), CsF , THF, 4 h, 0°C , 47% pour **113** 43% pour **114** (c) Triflate **64** (rac), CsF , THF, 4 h, 0°C , 70% pour **113**

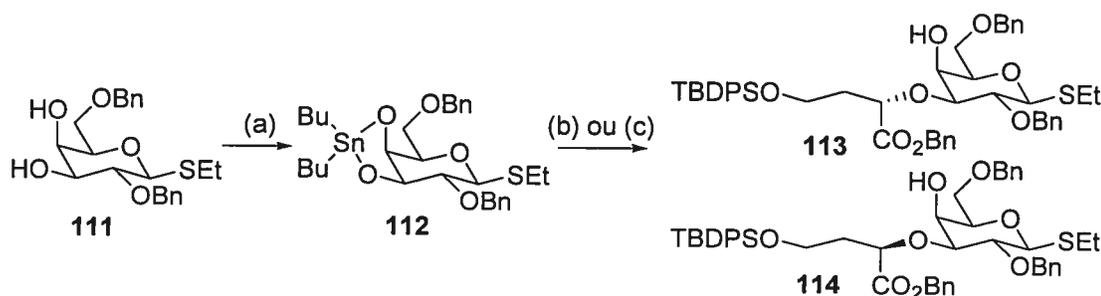
Une observation intéressante est survenue lors de cette réaction de couplage. L'utilisation d'un triflate racémique n'a donné lieu qu'à la formation d'un seul des deux diastéréoisomères attendus, soit **113**. L'utilisation d'un triflate racémique avec un dérivé de type glycal donnait les deux diastéréoisomères dans un rapport de 1/1. La stéréochimie en α de l'ester peut être déduite par le résultat d'une réaction de couplage où le triflate était d'excès

afin de pouvoir introduire un benzoate (participation anchimérique) avant la réaction de glycosylation. La présence d'un benzoate en début de synthèse complique par ailleurs la réaction d'alkylation par les acétals d'étain en raison de la possibilité de migration de ce benzoate de la position 2 à la position 3.

3.2. Couplage de la chaîne α -hydroxyester et du donneur galactosidique de type thioglycoside

Le couplage entre la chaîne α -hydroxyester et le donneur galactosidique de type thioglycoside a été effectué à l'aide de la chimie des acétals d'étain comme dans les cas précédents (voir schéma 18). Ils se sont avérés particulièrement efficaces avec ce type de donneur et aucun sous-produit de lactonisation n'a été obtenu lors de ces réactions.

Schéma 18 : Réaction de couplage entre la chaîne α -hydroxyester et le donneur galactosidique de type thioglycoside.

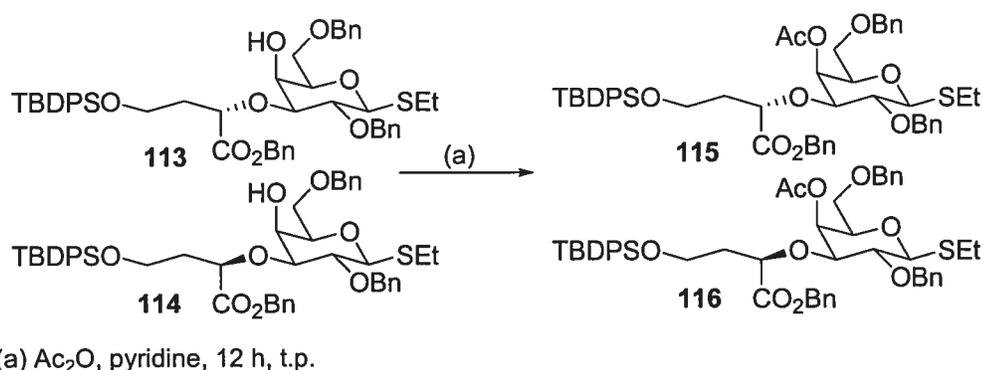


(a) Bu_2SnO , CH_3OH , reflux 1 h; (b) Triflate (**S**)-**64** (58% ee), CsF , THF, 4 h, 0°C, 47% pour **113** 43% pour **114** (c) Triflate **64** (rac), CsF , THF, 4 h, 0°C, 70% pour **113**

Une observation intéressante est survenue lors de cette réaction de couplage. L'utilisation d'un triflate racémique (condition c) n'a donné lieu qu'à la formation d'un seul des deux diastéréoisomères attendus, soit **113**. L'utilisation d'un triflate racémique avec un dérivé de type glycol donnait les deux diastéréoisomères dans un rapport de 1/1. La stéréochimie en α de l'ester peut être déduite par le résultat d'une réaction de couplage où le triflate était d'excès

énantiomérique (S) (58% ee) (Triflate en main au moment de cette réaction). Cette réaction a donné les deux diastéréoisomères dans un rapport d'environ 1/1, ce qui indique que le triflate de configuration (R) réagit plus rapidement que son énantiomère (S). Le produit **113** doit donc provenir de la réaction du triflate (R) pour donner par inversion de configuration la stéréochimie (S) en α de l'ester. Cette déduction ne constitue cependant pas une preuve de structure formelle de la stéréochimie en α de l'ester. La régiosélectivité de la réaction de couplage a été confirmée par analyse RMN COSY 2D (Annexe K et L) des dérivés acétylés **115** et **116** (Schéma 19).

Schéma 19 : Acétylation des composés **113** et **114**.



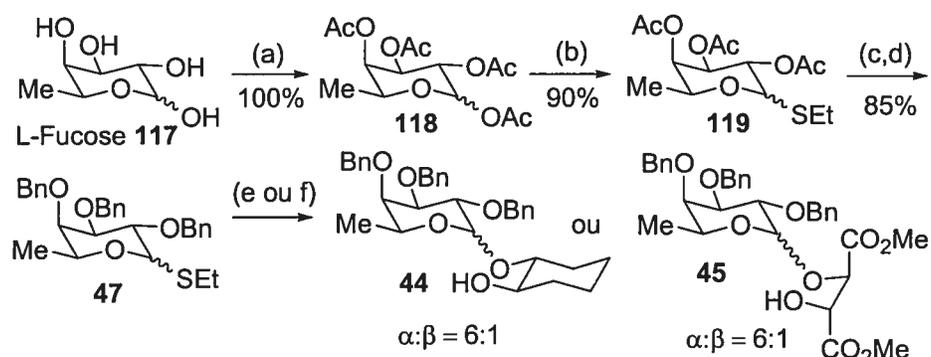
3.3. Oxydation de l'alcool en position 4

Les tentatives pour oxyder les produits de couplage **113** et **114** se sont avérées vaines. Lorsque mis en présence de PDM, aucune réaction n'a été observée, même après plusieurs heures. Par ailleurs, lorsque les conditions de Swern ont été utilisées, un mélange inséparable d'au moins deux produits a été obtenu. Cette voie de synthèse avec les thioglycosides n'a pas fait l'objet d'études plus poussées. Il serait intéressant de synthétiser le composé thioglycoside afin d'explorer la réaction d'oxydation pour ce composé.

Chapitre 4: Synthèse des accepteurs fucosidiques

Le schéma 20 présente la synthèse des accepteurs fucosidiques qui serviront comme nucléophile lors de l'ouverture de l'époxyde provenant du système bicyclique **46**. La synthèse a été effectuée à l'aide du CHD **48** et du tartrate de diméthyle **49** comme espaceur.

Schéma 20 : Synthèse des accepteurs fucosidiques.



(a) Ac_2O , pyridine, DMAP, -30°C à 0°C . (b) EtSH, TMSOTf, CH_2Cl_2 , -25°C , 36 h; (c) MeONa, MeOH, t.p., 1 h; (d) NaH, BnBr, DMF, 0°C à t.p., 4 h; (e) i) Br_2 , CH_2Cl_2 ; ii) Et_4NBr , tamis 4\AA , (1*R*, 2*R*)-*trans*-cyclohexanediol (CHD)**48**, CH_2Cl_2 , t.p., 1 h, 43% (f) NIS, TfOH, L- tartrate de diméthyle **49**, tamis 4\AA , CH_2Cl_2 , -30°C , 1 h, 67%

La synthèse débute avec le L-fucose, disponible commercialement, qui est premièrement tétraacétylé pour donner le composé **118**. Ce dernier a été par la suite transformé en thioglycoside sous l'action de l'éthanethiol en présence de TMSOTf comme acide de Lewis pour donner le produit **119**. Les groupements acétate ont été retirés et remplacés par des groupements benzyle afin d'éviter la participation anchimérique lors de la formation de la liaison glycosidique et ainsi obtenir majoritairement le produit de configuration alpha. Le produit **47** était déjà connu dans la littérature.¹⁵⁷ Le couplage a ensuite été effectué avec le CHD **48** en passant par la formation d'un bromure anomérique qui a été activé en présence de Et_4NBr . Le produit **44**^{66c} a été obtenu dans un rapport α/β de 6/1 et dans un rendement isolé de 43%. Le couplage avec le L-

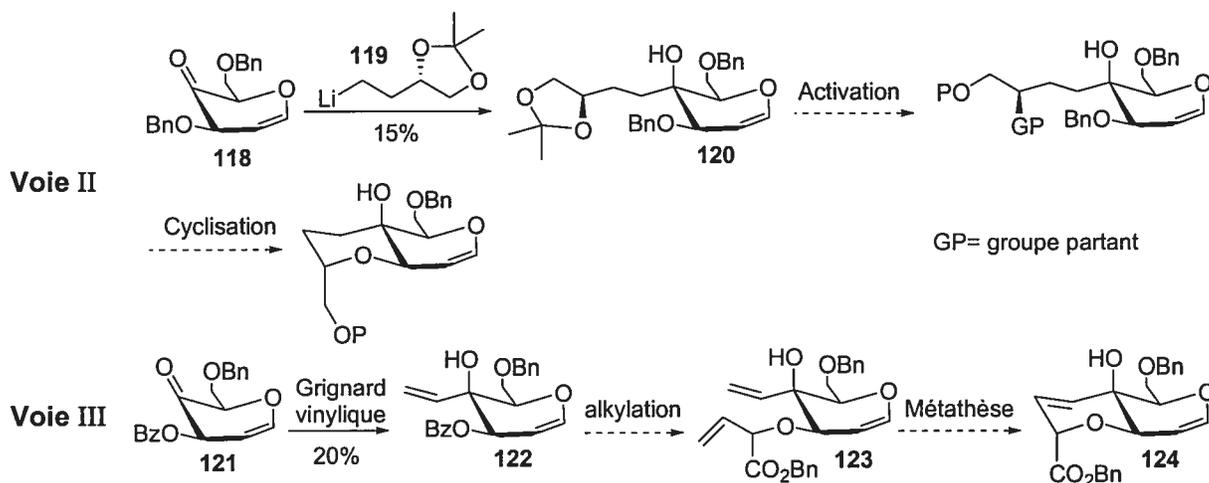
tartrate de diméthyle a été effectué en présence de NIS et d'une quantité catalytique de TfOH pour donner le produit **45**¹⁵⁸ dans un rapport de 6 :1 en faveur du produit α pour un rendement isolé de 67%.

Chapitre 5: Travaux futurs

5.1. Synthèse du bicyclo [4.4.0] de jonction *trans* par métathèse d'oléfine ou addition en position 4

La synthèse du bicyclo [4.4.0] de jonction *trans* n'a pas été réalisée lors des travaux effectués dans ce mémoire. La suite consistera donc à poursuivre et à terminer la synthèse de ces intermédiaires afin de pouvoir obtenir les analogues à conformation rigide présentés dans l'introduction. Afin de compléter la synthèse de ces bicyclo [4.4.0] de jonction *trans*, l'approche de cyclisation sera complétée par l'essai de conditions expérimentales complémentaires discutées à la fin du chapitre 2. Dans l'éventualité de l'échec de cette approche de synthèse, les deux autres approches présentées dans le chapitre 1 pourront être développées davantage lors de travaux futurs. Des travaux préliminaires ont permis de constater que l'addition de réactifs organométalliques sur une cétone en position 4 d'un dérivé glycol était possible et donnait les intermédiaires de synthèse présentés dans la figure 26. Les deux produits ainsi obtenus sont des intermédiaires de synthèse s'appliquant à l'approche de l'addition en position 4 (Voie II) ainsi que celle par métathèse (Voie III).

Figure 26 : Résultats préliminaires pour l'approche d'addition en position 4 (Voie II) et de métathèse (Voie III).



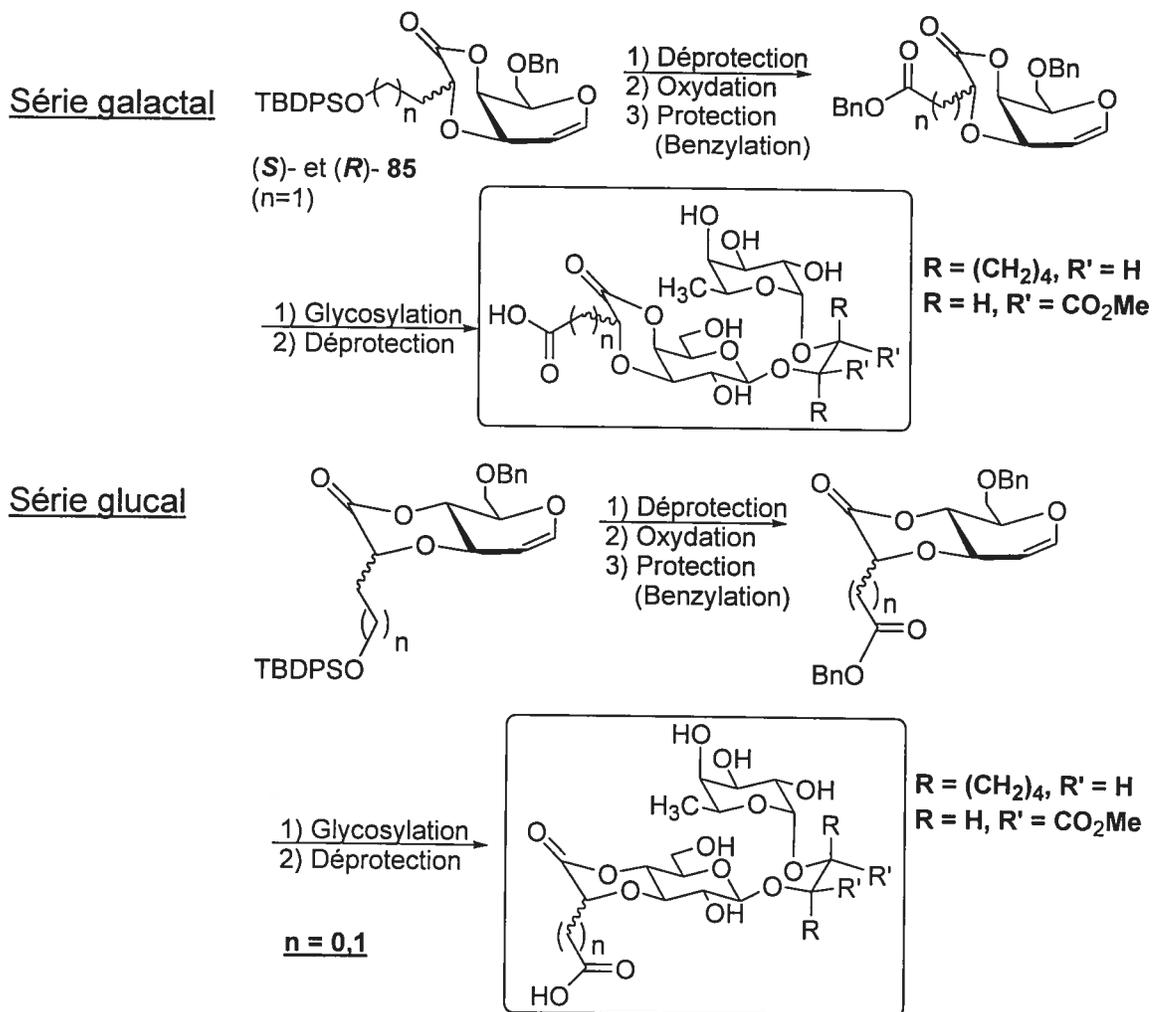
Le composé **120** pourrait être cyclisé via l'oxygène en position 3 du glycol sur le carbone de la chaîne latérale où l'oxygène aurait été préalablement activé sous forme de groupe partant (GP). L'intermédiaire **122** pourrait être déprotégé et alkylé afin d'obtenir le précurseur de la réaction de métathèse **123**.

5.2. Valorisation des composés de type lactone comme précurseurs d'analogues du sLe^x

5.2.1. Lactones à 6 membres

Les lactones à 6 membres obtenues lors des réactions de couplage présentées dans la section 2.3, de même que leurs épimères en C4 (série glucal), sont d'intéressantes structures pouvant être converties en analogues du sLe^x. La figure 27 présente différentes lactones à six membres ainsi que les transformations possibles pour arriver à des analogues du sLe^x à conformation restreinte à partir de ce type de composé.

Figure 27 : Analogues du sLe^x à partir des composés lactone à six membres.

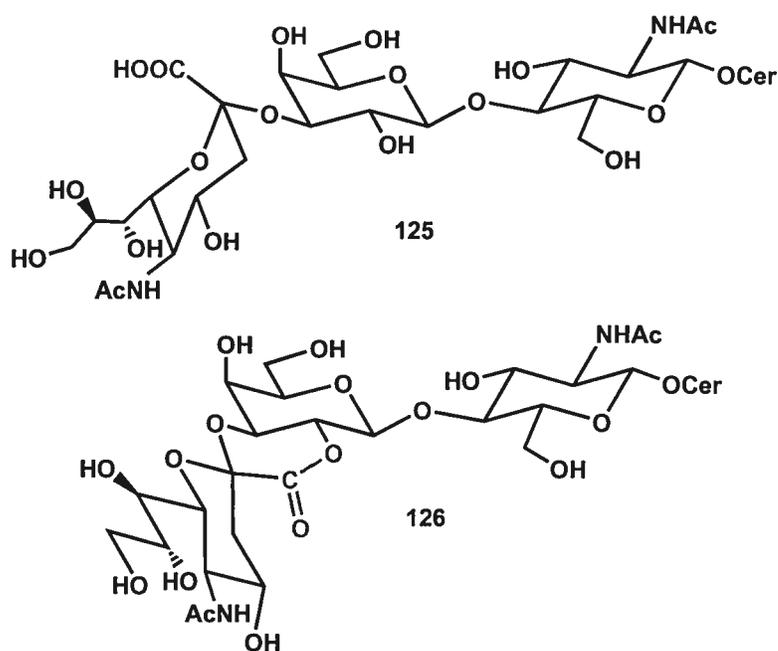


Comme il est possible de le constater sur la figure 27, l'alcool primaire de ces lactones pourrait être transformé en fonction acide carboxylique. Une certaine restriction conformationnelle au niveau de cet acide pour les cas où $n=1$ et une restriction plus grande pour les cas où $n=0$ seraient obtenues. Différentes orientations de l'acide carboxylique sont possibles grâce aux deux configurations accessibles en C4 (glucal et galactal). Les composés les plus intéressants sont ceux avec une configuration de type glucal, ayant le carboxylate dans une orientation (axiale) proche de celle recherchée.

5.2.2. Lactones à 5 membres

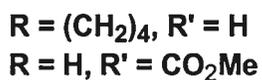
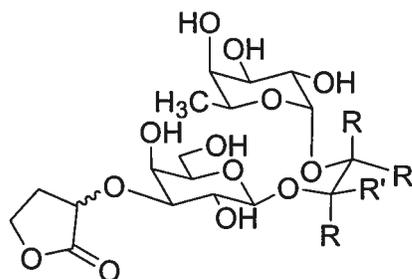
La lactone à 5 membres, obtenue lors de la réaction de déprotection du TBDPS (section 2.4) dans la série galactal, est également un précurseur intéressant pour la synthèse d'analogues du sLe^x pour lesquels l'acide carboxylique serait remplacé par une lactone. Des études ont démontré l'existence *in vivo* de gangliosides sous leur forme lactone¹⁵⁹ (figure 28) ainsi que la reconnaissance de ces dernières par la production d'anticorps spécifiques à ces composés de type lactone.¹⁶⁰

Figure 28 : Ganglioside G_{M3} et sa 1'→2-lactone.



Il serait donc intéressant de remplacer l'acide carboxylique par une lactone sur des analogues du sLe^x afin de vérifier les activités obtenues pour ce type de composé. La figure 29 présente la structure des analogues pouvant être synthétisés à partir de la lactone obtenue dans la section 2.4 ainsi que son diastéréoisomère, les deux étant facilement accessibles à partir du L- et du D-malate.

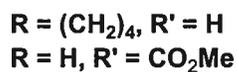
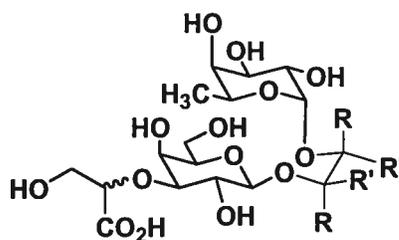
Figure 29 : Analogues avec lactone à 5 membres en remplacement de l'acide carboxylique.



5.2.3. Nouveaux analogues acycliques

La synthèse de nouveaux composés acycliques peut également être envisagée en s'inspirant des produits de couplage obtenus à la section 2.3. Ces analogues comporteraient une chaîne latérale avec un alcool primaire à son extrémité, ce qui pourrait permettre un point d'ancrage supplémentaire sur les sélectines. Cependant, afin d'éliminer la formation de la lactone à 5 membres, il serait nécessaire de raccourcir la chaîne latérale d'un carbone. La figure 30 illustre ce type d'analogues.

Figure 30 : Nouveaux analogues acycliques.



Conclusion

En conclusion, une approche synthétique, impliquant une étape de cyclisation en C4 d'un dérivé glycal en vue de l'élaboration de composé du type bicyclo [4.4.0] de jonction *trans*, a été explorée dans les travaux couverts par ce mémoire. L'approche synthétique impliquait une alkylation régiosélective en O3 sur un donneur de type glucal ou galactal monoprotégé en position 6. L'alkylation était effectuée sur un dérivé de l'acide malique comportant un triflate en alpha d'un ester. Des difficultés au niveau de la réaction d'oxydation en C4 du galactal ont pu être résolues par l'utilisation du glucal comme précurseur. Cette différence de réactivité a été rationalisée à l'aide d'études RMN. Les essais de cyclisation par échange lithium-iodure ainsi qu'à l'aide du SmI_2 se sont avérés infructueux.

La synthèse d'un précurseur de la réaction de cyclisation effectuée à l'aide d'un donneur de type thioglycoside, en série galactose, a aussi été effectuée. L'oxydation en C4 du produit d'alkylation n'a pu être réalisée. La synthèse des donneurs fucosidiques, requis pour l'étape de glycosylation sur le bicyclo [4.4.0] de jonction *trans*, a été effectuée à l'aide du (1*R*,2*R*)-*trans*-cyclohexanediol ou du L-tartrate de diméthyle comme substitut du résidu GlcNAc.

Partie Expérimentale

1. Généralités

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été conduites sous une atmosphère positive d'azote dans de la verrerie préalablement séchée à l'étuve en utilisant les techniques de seringue conventionnelles. Le tétrahydrofurane (THF) et le diméthoxyéthane (DME) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous atmosphère d'azote immédiatement avant leur utilisation. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le DMSO, la *i*-Pr₂NH et la Et₃N ont été fraîchement distillés sous atmosphère d'azote sur CaH₂. Le méthanol HPLC a été acheté chez Fisher et utilisé tel quel. Tous les autres produits utilisés ont été achetés chez Aldrich et utilisés sans purification supplémentaire. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec de la silice Merck 60 (0,040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques F-254 (gel de silice Merck 0.25 mm). Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil électrothermique Mettler Toledo et n'ont pas été corrigés. Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Varian VXR 400 MHz en utilisant comme référence interne le pic résiduel du solvant. Les spectres RMN ¹³C ont été enregistrés à une fréquence de 100 MHz en utilisant comme référence interne le pic résiduel du solvant. Les spectres infrarouges ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Bomem ABB. Les spectres de masse à basse et haute résolution ont été enregistrés avec un spectromètre de masse VG Autospec Q avec et sans mode d'ionisation (EI et FAB).

2-Protocoles

Procédure générale 1: Préparation des composés 84, 85, 95, 103, 113 et 114.

À une solution du diol correspondant (1.0 équiv.), coévaporé plusieurs fois avec du toluène, dans du MeOH (0.02 M) a été ajouté le Bu₂SnO (1.05 équiv.) et la solution est mise à reflux pour 1 h. La solution a été par la suite concentrée et séchée sous vide pour la nuit. L'agent alkylant (6 équiv.) a été dissous dans du THF ou du DME (0.1 M) et canulé dans le ballon contenant l'acétal d'étain (résidu blanchâtre). La solution a été agitée à 0°C ou à t.p. et le CsF (5.0 équiv.) a été ajouté. Le mélange a été agité jusqu'à ce qu'il n'y avait plus de progression de la réaction constatée par CCM. À cette solution a été alors ajouté, à 0°C, une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et de l'Et₂O. Les phases aqueuse et organique ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite 2 fois avec Et₂O. Les phases organiques ont été réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées sur silice, concentrées et purifiées par chromatographie éclair.

Procédure générale 2 : Préparation des composés 86, 104, 115 et 116.

À une solution de l'alcool correspondant (25 mg) dans la pyridine (0.5 mL) a été ajouté de l'Ac₂O (0.5 mL) à 0°C et la solution a été agitée à t.p. pour la nuit, concentrée et purifiée par chromatographie éclair (Hex:EtOAc, 80:20).

Procédure générale 3 : Préparation des composés 96, 97, 98, 103 et 107.

À une solution de l'alcool correspondant (1 équiv.) dans le CH₂Cl₂ (0.1 M) à t.p. ont été ajouté le NaHCO₃ (10 équiv.) et le PDM (1.5 équiv.). Le mélange réactionnel a été agité jusqu'à disparition du produit de départ ou jusqu'à ce qu'il n'y avait plus progression de la réaction. Au mélange a été ajouté de l'alcool isopropylique (quelques gouttes) afin de détruire l'excédant d'agent oxydant suivi par l'addition de 3 portions d'hexane et la solution a été filtrée sur

silice et concentrée. Les cétones obtenues se dégradent sur silice et n'ont pas été purifiées d'avantage.

Procédure générale 4 : Préparation des composés 87 et 106.

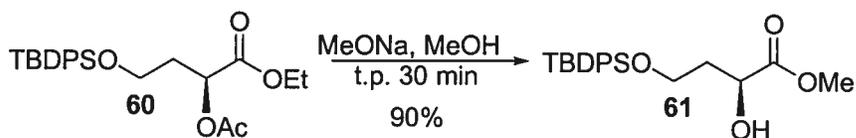
À une solution de l'éther silylé correspondant dans le THF (0.1 M) à 0°C a été ajouté le HF-Pyridine (30%) (500 μ L/mmol) et le mélange a été agité 6 h à t.p. À cette solution a été alors ajouté, à -10°C, de la pyridine (500 μ L/mmol), suivi d'AcOEt et d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. Les phases aqueuse et organique ont été séparées et la phase aqueuse est extraite avec 3 fois AcOEt. Les phases organiques ont été réunies, séchées sur MgSO₄, concentrées et purifiées par chromatographie éclair.

Procédure générale 5 : Préparation des composés 89 et 107.

À une solution de PPh₃ (1.1 équiv.), d'iode (1.1 équiv.) et d'imidazole (3 équiv.) dans un mélange 2/1 Et₂O/CH₃CN (0.1 M) à 0°C a été ajouté le diol (1 équiv.) dissout dans CH₃CN. La solution a été agitée à t.p. pour 30 minutes, de l'hexane (10 portions) a été ajouté, le mélange a été filtré sur silice, concentré et purifié par chromatographie éclair.

Autres procédures et caractérisations

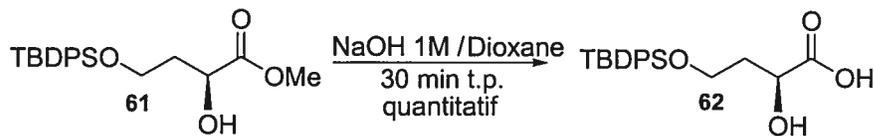
(S)-4-(*tert*-Butyl diphenyle silanyloxy)-2-hydroxy butyrique acide méthyle ester (61)



À une solution de l'ester éthylique **60** (8.50 g, 19.8 mmol) dans du MeOH (100 mL) refroidie à 0°C a été ajoutée du MeONa (2.0 mL solution 1M, 2.0 mmol, 0.1 équiv.) fraîchement préparé. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes à t.p., neutralisé à l'aide d'acide acétique (120 μ L, 2,1 mmol) et concentré. Le brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair (Hex:EtOAc, 80:20) pour obtenir 6.67 g (90%) de l'alcool **61** sous forme d'huile épaisse et transparente.

L'alcool **61** était déjà connu et caractérisé en littérature.¹³⁴

(S)-4-(*tert*-Butyl diphenyle silanyloxy)-2-hydroxy butyrique acide (62)

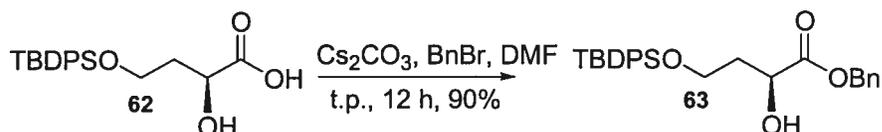


À une solution de l' α -hydroxy ester **61** (8.94 g, 24 mmol) dans du dioxane (125 mL) refroidie à 10°C a été ajoutée une solution de NaOH 1M (120 mL, 120 mmol, 5 équiv.) refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes à t.p., neutralisé à 0°C avec de l'acide acétique (6.9 mL, 120 mmol) et concentré afin d'évaporer le dioxane en solution. La phase aqueuse restante a été extraite avec de l'AcOEt (3x150 mL). Les phases organiques ont été réunies, séchées sur MgSO₄, et concentrées. L'acide acétique résiduel a été évaporé sous vide pour la nuit. Le brut a été utilisé tel quel pour la prochaine

étape. Un échantillon pour fin d'analyse a été purifié par chromatographie éclair (Hex:EtOAc:AcOH, 40:58:2).

Composé 62 : Formule brute : $C_{20}H_{26}O_4Si$; **MM :** 358.503; **Apparence :** Gomme transparente; **R_f :** 0.41 (Hex:EtOAc:AcOH, 40:58:2); **[α]_D²⁰ =** -5.9 (*c* = 1.05, $CHCl_3$); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.64-7.67 (m, 4H), 7.38-7.49 (m, 6H), 4.48 (dd, *J* = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.14-2.22 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 178.7, 135.8, 133.0, 132.9, 130.2, 130.0, 128.1, 128.0, 69.6, 61.6, 35.6, 27.0, 19.3; **IR (film)** ν_{max} 3423, 3071, 2958, 2932, 2859, 1723, 1428, 1111, 739, 704 cm^{-1} ; **SM (FAB) *m/z*** 359 (MH^+ , 5), 235 (100), 191 (35), 175 (90), 119 (5); **SMHR** calculée pour $C_{20}H_{26}O_4Si$ (MH) :359.1679, trouvée : 359.1691 (1.2 ppm)

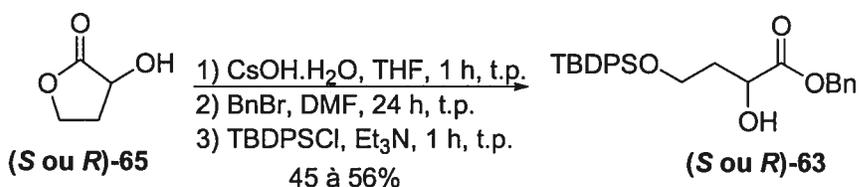
(S)-4-(tert-Butyl diphenyle silanyloxy)-2-hydroxy butyrique acide benzyle ester ((S)-63)



À une solution de l'acide **62** (6.25 g, 17.4 mmol) dans du DMF (30 mL) a été ajouté le carbonate de césium (6.25 g, 19.1 mmol). Le mélange a été agité à t.p. durant 1 h ou jusqu'à la formation d'une solution blanchâtre et homogène. Le bromure de benzyle (2.27 mL, 19.1 mmol) a été ensuite ajouté et le mélange a été agité à t.p. pour la nuit. Le mélange a été ensuite versé dans une ampoule à décantation ou ont été ajoutés une solution aqueuse saturée en NaCl (30 mL) et de l' Et_2O (100 mL). Les phases aqueuse et organique ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite deux fois à l'aide d' Et_2O (100 mL). Les phases organiques ont été réunies, séchées sur $MgSO_4$, concentrées et le produit obtenu a été purifié par chromatographie éclair (Hex:EtOAc, 90 :10) pour donner 7.04 g (90%) de l'ester benzylique **63**.

Composé (S)-63 : Formule brute : $C_{27}H_{32}O_4Si$; MM : 448.626; Apparence : gomme transparente R_f 0.25 (Hex:EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -6.6$ ($c = 1.4$, $CHCl_3$); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.67 (m, 4H), 7.31-7.45 (m, 11H), 5.22 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.05 (s, 9H); RMN ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 135.5, 135.3, 133.2, 133.2, 129.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.7, 68.6, 67.0, 60.5, 36.3, 26.8, 19.1; IR (film) ν_{max} 3504, 3070, 2958, 2931, 2886, 2857, 1737, 1472, 1417, 1259, 1213, 1112, 950, 823, 738, 701, 614 cm^{-1} ; SM (FAB) m/z 449 (MH^+ , 57), 305 (30), 285 (25), 235 (32), 193 (64), 175 (46), 154 (78), 137 (96), 135 (100); SMHR calculée pour $C_{27}H_{32}O_4Si$ (MH) : 449.2148, trouvée : 449.2149 (-0.1 ppm); Anal. calculée pour $C_{27}H_{32}O_4Si$: C 72.28, H 7.19; trouvée: C 72.12, H 7.61.

Procédure pour la synthèse du composé (S)-63 et (R)-63 à partir de l' α -hydroxy- γ -butyrolactone.



À une solution de l' α -hydroxy- γ -butyrolactone (R) (1.10 g, 10.8 mmol) dans un mélange THF (25 mL)/ H_2O (0.5 mL) a été ajouté l'hydroxyde de césium (1.90 g, 11.3 mmol), et la solution a été agitée à t.p. durant 1 h. Cette solution a été ensuite concentrée pour donner un résidu brunâtre qui a été coévaporé avec du toluène (5 x 10 mL). Le DMF (20 mL) a été ensuite ajouté ainsi que le bromure de benzyle (2.02 mL, 16.2 mmol) et le mélange a été agité 20 h ou jusqu'à disparition complète du résidu brunâtre. La solution a été ensuite portée à -10 °C et la Et_3N (4.9 mL, 32.4 mmol) ainsi que le TBDPSCI (5.6 mL, 21.6 mmol) ont été ajoutés simultanément. La solution a été ramenée à t.p. et agitée durant 1 h. Le mélange a été ensuite traité selon le protocole décrit plus haut pour

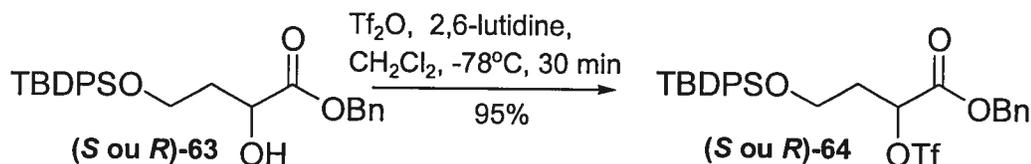
donner 2.12 g de l'alcool (**R**)-**63** (44%) alors que le rendement pour l'alcool de configuration (**S**)-**63** était de 56%.

Composé (S)-63 : Même caractéristiques spectrales que celles déjà décrites.

Composé (R)-63 : Même caractéristiques spectrales que celles déjà décrites.

$[\alpha]_D^{20} = +5.8$ ($c=1.2$, CHCl_3); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ (MH): 449.2148, trouvée : 449.2162 (-3.2 ppm); **Anal.** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$: C 72.28, H 7.19; trouvée: C 72.27, H 7.66.

(R) ou (S) -4-(tert-Butyl diphenyle silanyloxy)-2-trifluoromethanesulfonyloxy butyrique acide benzyle ester (S ou R)-64



À une solution de l' α -hydroxy ester (**S ou R**)-**63** (5.16 g, 11.9 mmol) dans CH_2Cl_2 (24 mL) refroidi à -78°C a été ajouté successivement la 2,6-lutidine (1.60 mL, 13.7 mmol) et l'anhydride triflique (2.49 mL, 13.1 mmol). Le mélange a été agité à -78°C durant 30 minutes, dilué avec du CH_2Cl_2 (25 mL) et versé dans un ampoule à décantation contenant de la glace (50 mL). Les phases aqueuse et organique ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite deux fois à l'aide de CH_2Cl_2 (50 mL). Les phases organiques ont été lavées avec une solution saturée en NaCl (20 mL), réunies, séchées sur MgSO_4 , concentrées et purifiées rapidement sur une courte colonne (15 cm de hauteur) par chromatographie éclair (Hex: CH_2Cl_2 , 10:90) pour donner 6.50 g (96%) du triflate (**S ou R**)-**64**.

Composé (S)-64 : **Formule brute** : $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_6\text{SSi}$; **MM** : 580.689; **Apparence** : Huile épaisse brunâtre; R_f 0.32 (Hex:EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -23.7$ ($c=1.6$, CH_2Cl_2); **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.61-7.65 (m, 4H), 7.31-7.46 (m, 11H), 5.50 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.76 (dd, $J = 6.4, 4.9$ Hz, 2H),

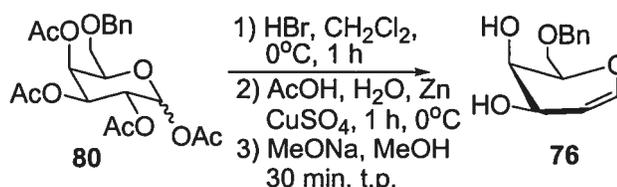
2.13-2.20 (m, 2H), 1.04 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 135.5, 134.4, 133.0, 132.9, 129.9, 128.8, 128.7, 128.5, 127.8, 123.2, 120.0, 116.9, 113.7, 80.3, 68.3, 58.1, 34.9, 26.7, 19.1; **IR (film)** ν_{max} 3071, 2960, 2933, 2889, 2859, 1766, 1420, 1246, 1212, 1145, 1112, 948, 823, 702 cm^{-1} ; **SM (FAB)** m/z 603 (MNa^+ , 5), 485 (30), 453 (100), 437 (70), 381 (70), 353 (65); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_6\text{SSi}$ (MNa): 603.1460, trouvée: 603.1439 (-2.1 ppm).

Composé (R)-64 : Même caractéristiques spectrales que celles déjà décrite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24$ ($c=1.5$, CH_2Cl_2); **SM (FAB)** m/z 603 (MNa^+ , 5), 473 (100), 437 (18), 381 (17), 353 (22); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_6\text{SSi}$ (MNa): 603.1460, trouvée: 603.1451 (-0.9 ppm).

6-O-Benzyl-D-galactal (76)

(2R,3R,4R)-2-Benzyl-3,4-dihydro-2H-pyran-3,4-diol



À une solution du galactose tétraacétylé **80** (1.52 g, 3.47 mmol) dans du CH_2Cl_2 (30 mL) a été ajouté 800mg de tamis moléculaires 4\AA et la solution a été ensuite agitée durant 30 min. Le mélange a été par la suite porté à 0°C et le HBr (solution 30% dans l'acide acétique) (9.3 mL, 34.7 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. Le mélange a été agité à 0°C durant 1 h, dilué avec du CH_2Cl_2 (60 mL) et versé dans une ampoule à décantation contenant de la glace (60 mL). Les phases aqueuse et organique ont été agitées vigoureusement et séparées. La phase aqueuse a été extraite deux fois à l'aide de 50 mL de CH_2Cl_2 . Les phases organiques ont été réunies et concentrées pour ensuite être mises dans un mélange 1/1 AcOH/ H_2O (20 mL). Ce mélange a été porté à

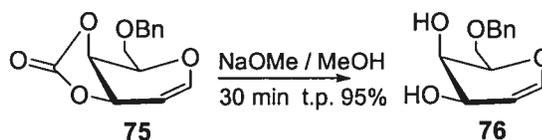
0°C et le Zn en poudre (1.36 mg, 20.8 mmol) ainsi que le CuSO₄.4H₂O (138 mg, 0.87 mmol) ont été ajoutés et le tout a été agité 1 h à 0°C. La solution a été par la suite filtrée sur papier filtre et extraite avec 4 x 25 mL de l'Et₂O (4 x 25 mL). Les phases organiques ont été réunies, séchées sur MgSO₄, concentrées et purifiées par chromatographie éclair sur gel de silice en employant comme éluant un mélange 60:40 (Hex :AcOEt) pour obtenir 204 mg (18%) du produit **82** sous forme de gomme transparente.

Ce produit **82** (204 mg, 0.62 mmol) a été dissout dans du MeOH (5 mL) et porté à 0°C pour ensuite y ajouter du méthanolate de sodium fraîchement préparé (60 µL d'une solution 1M, 0.06 mmol). La solution a été agitée à t.p. 30 minutes, neutralisée avec de l'AcOH (10 µL), concentrée et purifiée par chromatographie éclair (Hex:AcOEt, 30:70) pour obtenir 145 mg (99%) du diol **76**.

Composé 76 : Formule brute : C₁₃H₁₆O₄; **MM :** 236.264; **Apparence :** huile transparente; **R_f** 0.22 (Hex:EtOAc, 30:70); ; **[α]_D²⁰** = +9.9 (c= 1, CH₂Cl₂); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.27-7.39 (m, 5H), 6.41 (dd, *J* = 6.2, 1.6 Hz, 1H), 4.73 (dt, *J* = 6.2, 1.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 16.0, 11.9 Hz, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, C₆D₆)** δ 144.5, 138.4, 128.5, 128.2, 127.8, 127.8, 127.7, 103.2, 75.7, 73.4, 69.7, 65.7, 64.5; **IR (film)** ν_{max} 3417, 3087, 3064, 3031, 2875, 1648, 1496, 1454, 1407, 1234, 1154, 1066, 1029, 909, 848 cm⁻¹; **SMHR** calculée pour C₁₃H₁₆O₄ (MH) : 236.1049, trouvée : 236.1045 (0.4 ppm); **Anal.** calculée pour C₁₃H₁₆O₄: C 66.09, H 6.83; trouvée: C 65.57, H 7.21.

6-O-Benzyl-D-galactal (**76**)

(2-benzyloxymethyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-3,4-diol)



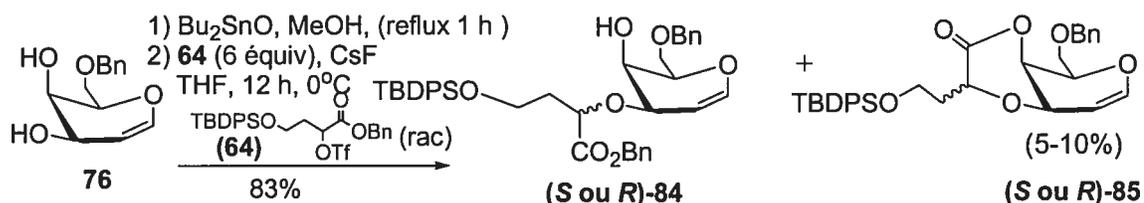
À une solution du dérivé galactal **75**¹³⁷ (1.26 g, 4.80 mmol) dans du MeOH (25 mL) à 0°C a été ajouté du méthanolate de sodium fraîchement préparé (9.8 mL d'une solution 1M, 9.8 mmol). La solution a été agitée à t.p. 30 minutes, neutralisée à 0°C avec de l'AcOH (600 µL) et concentrée. Le résidu a été dissout dans l'AcOEt, lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séché sur MgSO₄ concentré et purifié par chromatographie éclair (Hex:AcOEt, 30:70) pour obtenir 1.07 g (95%) du diol **76**. Le produit obtenu avait les mêmes caractéristiques spectrales que le composé obtenu par la méthode précédente.

(S)-2-((2R,3R,4R)-2-Benzyloxymethyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy) butyrique acide benzyle ester (S)-84

(R)-2-((2R,3R,4R)-2-Benzyloxymethyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy) butyrique acide benzyle ester (R)-84

(2S,4aR,5R,8aR)-5-Benzyloxymethyl-2-[2-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-ethyl]-4a,8a-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]-1,4-dioxin-3-one (S)-85

(2R,4aR,5R,8aR)-5-Benzyloxymethyl-2-[2-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-ethyl]-4a,8a-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]-1,4-dioxin-3-one (R)-85



Les produits **84** et **85** ont été synthétisés selon la procédure générale 1 pour obtenir, dans l'ordre, après chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂:Et₂O 97.5:2.5) **(S)-85** (4%), **(R)-85** (3%), **(S)-84** (44%), **(R)-84** (39%).

Composé (S)-85 : Formule brute : $C_{33}H_{38}O_6Si$; MM : 558.737; Apparence : gomme transparente; R_f 0.26 (Hex:EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -61.7$ ($c = 1$, CH_2Cl_2); RMN 1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.70-7.75 (m, 4H), 6.92-7.31 (m, 11H), 5.99 (dd, $J = 6.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.34 (ddd, $J = 6.2, 3.1, 0.7$ Hz, 1H), 4.15-4.21 (m, 3H), 4.11-4.12 (m, 1H), 3.89 (td, $J = 6.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.74-3.85 (m, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.12 (s, 9H); RMN ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6) δ 169.3, 145.3, 138.3, 135.8, 134.0, 133.9, 129.9, 129.9, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 99.7, 73.5, 73.4, 70.6, 69.5, 67.2, 63.9, 59.9, 35.1, 27.0, 19.3; IR (film) ν_{max} 3070, 2957, 2932, 2858, 1762, 1647, 1428, 1236, 1190, 1110, 738, 704 cm^{-1} ; SM (TOF) m/z 559 (MH^+ , 15), 523 (55), 437 (35), 381 (25); SMHR calculée pour $C_{33}H_{38}O_6Si$ (MH): 559.2516, trouvée: 559.2517; Anal. calculée pour $C_{33}H_{38}O_6Si$: C 70.94, H 6.86; trouvée: C 70.54, H 7.22.

Composé (R)-85 : Formule brute : $C_{33}H_{38}O_6Si$; MM : 558.737; Apparence : gomme transparente; R_f 0.28 (Hex:EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -28.8$ ($c = 1.05$, CH_2Cl_2); RMN 1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.75-7.79 (m, 4H), 6.92-7.31 (m, 11H), 6.07 (dd, $J = 6.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 7.3, 4.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 5.1$, Hz, 1H), 4.26 (dt, $J = 6.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.77-3.91 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 3H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.14 (s, 9H); RMN ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6) δ 168.1, 148.2, 138.3, 135.9, 133.9, 129.9, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 98.1, 74.8, 73.4, 71.5, 67.6, 66.5, 63.4, 59.7, 35.1, 26.9, 19.3; IR (film) ν_{max} 3070, 3031, 2957, 2931, 2882, 2857, 1749, 1642, 1428, 1235, 1207, 1112, 824, 739, 703 cm^{-1} ; SM (FAB) m/z 559 (MH^+ , 40), 501 (93), 481 (24), 225 (19), 201 (68), 197 (48) 154 (32) 137 (47), 135 (100), 115 (63); SMHR calculée pour $C_{33}H_{38}O_6Si$ (MH): 559.2516, trouvée : 559.2511 (0.5 ppm); Anal. calculée pour $C_{33}H_{38}O_6Si$: C 70.94, H 6.86; trouvée: C 70.48, H 7.18.

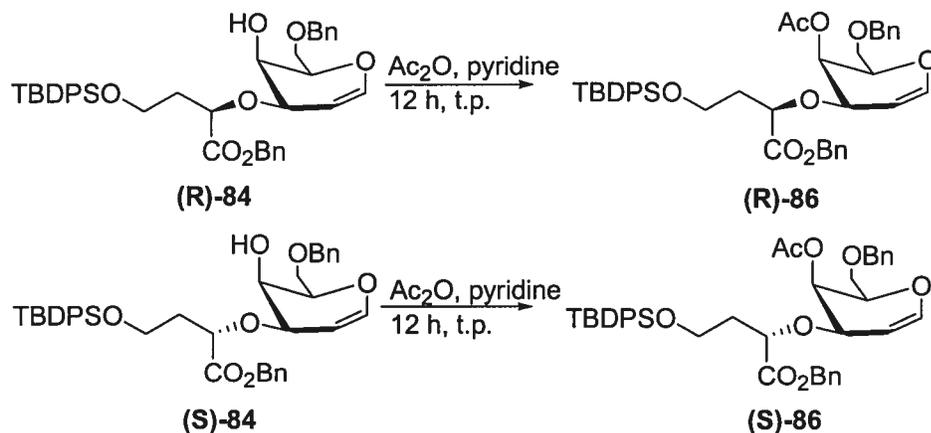
Composé (S)-84: Formule brute : $C_{40}H_{46}O_7Si$; MM : 666.875; Apparence : gomme transparente; R_f 0.35 ($CH_2Cl_2:Et_2O$, 96:4); $[\alpha]_D^{20} = -23.0$ ($c = 1$, CH_2Cl_2);

RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.68-7.72 (m, 4H), 6.92-7.31 (m, 16H), 6.25 (dd, $J = 6.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.52 (dt, $J = 6.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 1.3, 2.2$ Hz 1H), 3.92 (t, $J = 3.0$ Hz 2H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 1H), 1.10 (s, 9H); **RMN ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6)** δ 174.1, 145.0, 139.0, 135.8, 135.7, 133.7, 133.6, 130.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 99.7, 75.9, 74.9, 74.7, 73.4, 69.6, 67.0, 63.6, 59.6, 36.3, 27.0, 19.3; **IR (film)** ν_{max} 3484, 3068, 3032, 2958, 2857, 1736, 1649, 1497, 1472, 1455, 1428, 1241, 1111, 952, 823, 737, 699 cm^{-1} ; **SM (FAB)** m/z 665 (6), 527 (35), 449 (37), 219 (23), 197 (48), 173 (74), 155 (78), 135 (100); **Anal.** calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}$: C 72.04, H 6.95; trouvée: C 71.62, H 7.34.

Composé (R)-84: Formule brute : $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}$; **MM :** 666.875; **Apparence :** gomme transparente; **R_f** 0.39 (CH_2Cl_2 : Et_2O , 96 :4); **$[\alpha]_D^{20}$** = +15.1 ($c = 1$, CH_2Cl_2); **RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6)** δ 7.69-7.72 (m, 4H), 6.92-7.31 (m, 16H), 6.21 (dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H) 4.84 (dt, $J = 6.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 9.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H) 4.12 (dd, $J = 4.2, 2.2$ Hz, 1H), 3.95 (sl, 1H), 3.77-3.90 (m, 4H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.11 (s, 9H); **RMN ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6)** δ 172.4, 145.2, 138.8, 136.1, 135.9, 135.8, 133.6, 133.5, 130.0, 128.7, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 100.3, 75.6, 73.5, 72.8, 71.7, 69.7, 66.5, 62.3, 60.0, 35.5, 27.0, 19.3; **IR (film)** ν_{max} 3479, 3069, 3032, 2958, 2930, 2858, 1749, 1650, 1497, 1472, 1455, 1428, 1234, 1106, 940, 823 cm^{-1} ; **SM (FAB)** m/z 665 (10), 527 (48), 449 (48), 219 (21), 197 (49), 173 (72), 155 (76), 135 (100); **Anal.** calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}$: C 72.04, H 6.95; trouvée: C 72.33, H 7.19.

(R)-2-((2R,3R,4R)-3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-butyrique acide benzyle ester (R)-86

(S)-2-((2R,3R,4R)-3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-butyrique acide benzyle ester (S)-86



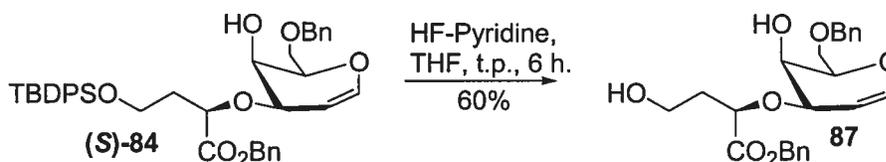
Les composés **(R)-86** et **(S)-86** ont été synthétisés selon la procédure générale 2.

Composé (R)-86 : RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ 7.75-7.79 (m, 4H), 6.98-7.23 (m, 16H), 6.13 (dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 1.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.97 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 9.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

Composé (S)-86: RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ 7.68-7.73 (m, 4H), 6.98-7.28 (m, 16H), 6.17 (dd, $J = 6.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.36 (dt, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.63 (ddd, $J = 6.3, 2.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 8.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.02 (t, $J = 6.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.66-3.72 (m,

1H), 3.59 (dd, $J = 10.1, 5.5$, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).

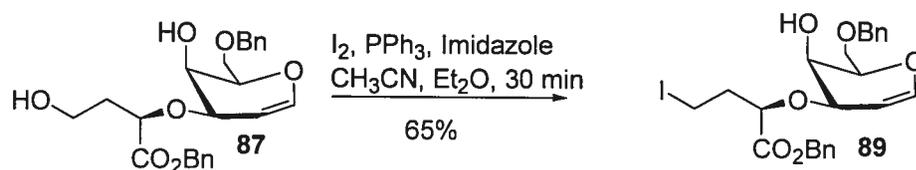
(R)-2-((2R,3R,4R)-2-Benzylloxymethyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-hydroxy butyrique acide benzyle ester. (87)



Le composé 87 a été synthétisé selon la procédure générale 4 pour obtenir après chromatographie éclair (Hex:AcOEt, 20:80) le diol **87** dans un rendement de 60%. Le diol a donné un précipité blanc lorsque mis dans un mélange 1/1 Et₂O/Hex.

Composé 87 : Formule brute : C₂₄H₂₈O₇; MM : 428.475; Apparence : Solide blanc; Point de fusion : 93.3°C; R_f 0.31 (Hex:EtOAc, 30:70); [α]_D²⁰ = 51.0 (c= 1, CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ 6.98-7.31 (m, 10H), 6.14 (dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 12.3$, 1H), 4.92 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 3H), 4.09-4.11 (m, 1H), 3.82 (sl, 1H), 3.63-3.70 (m, 4H), 3.54 (sl, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.4, 5.0$ Hz 1H), 2.60 (sl, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H); RMN ¹³C (100.6 MHz, C₆D₆) δ 172.6, 144.9, 138.6, 136.1, 128.7, 128.5, 128.2, 127.8, 127.7, 100.9, 75.5, 73.5, 73.0, 71.3, 69.7, 66.4, 62.5, 58.5, 34.8; IR (film) ν_{max} 3399, 3066, 3032, 2918, 2886, 1745, 1650, 1454, 1231, 1167, 1117, 1077, 741, 699 cm⁻¹; SM (TOF) m/z 429 (MH⁺, 10), 375 (25), 343 (25), 303 (10), 211 (12); SMHR calculée pour C₂₄H₂₈O₇ (MNa): 451.1733, trouvée : 451.1735 (0.2 ppm)

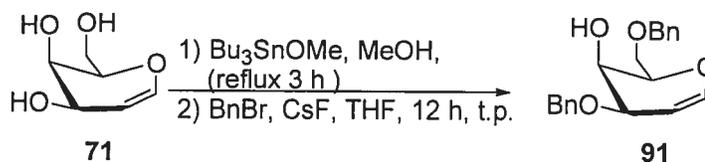
(R)-2-((2R,3R,4R)-2-Benzyloxymethyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-iodo-butyrique acide benzyle ester. (89)



Le composé 87 a été synthétisé selon la procédure générale 5 pour obtenir après chromatographie éclair (Hex:AcOEt, 70:30) l'iodure 89 dans un rendement de 65%.

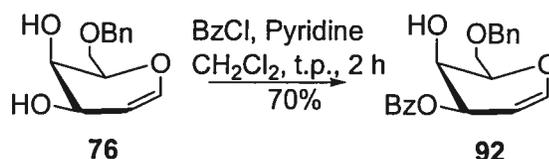
Composé 89: Formule brute: $C_{24}H_{27}IO_6$; **MM :** 538.372; **Apparence :** Huile jaunâtre ; **R_f** 0.27 (Hex:EtOAc, 70:30); **[α]_D²⁰** = 24.3 (*c* = 0.9 CH_2Cl_2); **RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ 6.92-7.31 (m, 10H), 6.11 (dd, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), (dt, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.65-3.78 (m, 3H), 2.94-3.00 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.83-2.02 (m, 2H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, C₆D₆)** δ 167.1, 148.4, 138.2, 130.6, 129.0, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 119.9, 97.7, 74.5, 73.4, 71.6, 69.2, 67.2, 63.3, 35.5, 1.1; **IR (film)** ν_{max} 3480, 3064, 3031, 2914, 2874, 1748, 1647, 1455, 1101, 740, 697 cm^{-1} ; **SM (TOF)** *m/z* : 561 (MNa⁺, 7), 485 (40), 453 (100), 343 (20) **SMHR** calculée pour $C_{24}H_{27}IO_6$ (MNa) : 561.0750, trouvée : 561.0727 (-2.3 ppm).

(2R,3R,4R)-4-Benzyloxy-2-benzyloxymethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-3-ol (91)



À une solution du triol **71** (155 mg, 1.06 mmol) dans du MeOH (50 mL) a été ajouté le Bu_3SnOMe (625 μL , 2.17 mmol) et la solution a été mise à reflux pour 3 h. La solution a été par la suite concentrée et séchée sous vide pour la nuit. Le résidu a été dissout dans du THF (10 mL) et le BnBr (380 μL , 3.2 mmol) suivi du CsF (644 mg, 4.24 mmol) ont été ajoutés et le mélange a été agité 12 h à t.p. La solution a été diluée avec de l' Et_2O (20 mL), filtrée sur silice, concentrée et purifiée par chromatographie éclair (Hex:AcOEt, 4:1) pour donner 201 mg (58%) du produit **91** connu de la littérature.¹⁴⁹

Benzoïque acide (2R,3R,4R)-2-benzyloxyméthyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl ester (92)

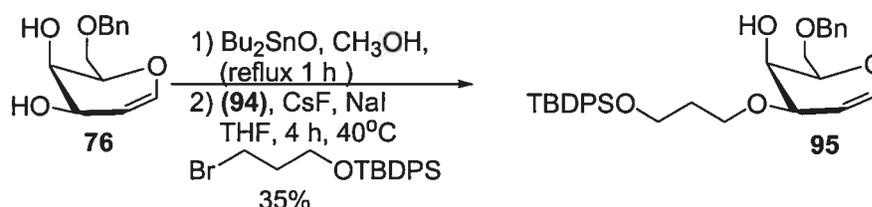


À une solution du diol **76** (400 mg, 1.7 mmol) dans du CH_2Cl_2 (8 mL) à 0°C a été ajoutée la pyridine (412 μL , 5.1 mmol) ainsi que le BzCl (200 μL , 1.7 mmol). La solution a été par la suite agitée durant 2 h à t.p. et de l'hexane (20 mL) a été ajouté au mélange qui a été filtré sur silice, concentré et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en employant comme éluant (70:30, Hex:AcOEt) pour donner 405 mg (70%) du produit **92**.

Composé 92: Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$; **MM** : 340.370; **Apparence** : gomme transparente; R_f 0.31 (Hex:EtOAc, 70:30); $[\alpha]_D^{20} = -86.8$ ($c = 1,1$ CH_2Cl_2); **RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6)** δ 8.08-8.11 (m, 2H), 6.91-7.31 (m, 8H), 6.15 (dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.50-5.52 (m, 1H), 4.55 (ddd, $J = 6.2, 2.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07-4.09 (m, 1H), 3.79 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6)** δ 166.0, 146.0, 138.4, 138.4, 133.0, 130.5, 130.5, 130.0, 128.5, 127.9, 127.7, 127.7, 98.7, 75.7, 73.4, 69.2, 68.1, 64.0; **IR (film)** ν_{max} 3495, 3065, 3031, 2919,

2873, 1715, 1646, 1452, 1275, 1111, 1071, 1028, 712 cm^{-1} ; **SM (FAB)** m/z 341 (MH^+ , 5), 307 (29), 289 (14), 155 (30), 154 (100), 137 (59) 136 (65) 120 (12);

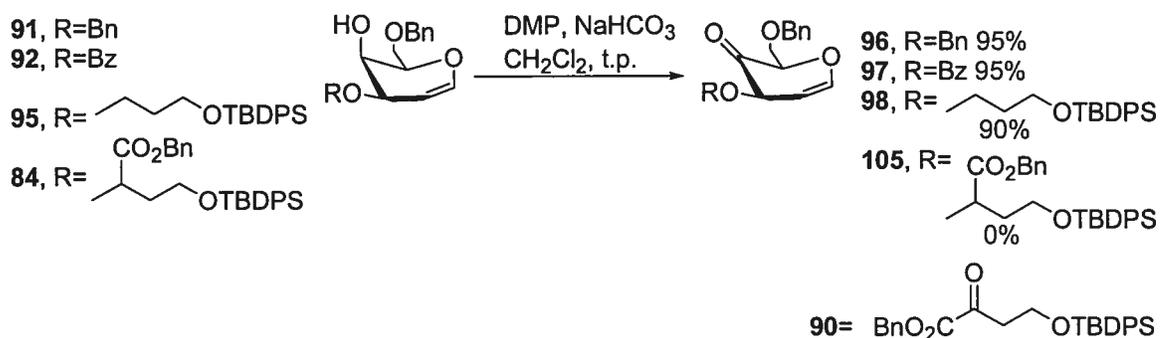
(2R,3R,4R)-2-Benzoyloxymethyl-4-[3-(*tert*-butyl diphenyle silanyloxy)-propoxy]-3,4-dihydro-2H-pyran-3-ol (95)



Le composé **87** a été synthétisé selon la procédure générale 1 pour obtenir après chromatographie éclair (Hex:AcOEt, 70:30) le produit **95** dans un rendement de 35%.

Composé 95: Formule brute : $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$; **MM :** 532.743; **Apparence :** gomme transparente; **R_f** 0.37 (Hex:EtOAc, 70:30); **$[\alpha]_D^{20}$** = -21.0 ($c=1$, CH_2Cl_2); **RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6)** δ 7.71-7.74 (m, 4H), 6.92-7.31 (m, 11H), 6.22 (dd, $J = 6.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.50 (dt, $J = 6.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.80-3.93 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 3H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.25-3.31 (d, 1H), 2.47 (d, $J = 2.9$ Hz, OH), 1.57-1.60 (m, 2H), 1.14 (s, 9H); **RMN ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6)** δ 144.9, 138.8, 135.8, 134.0, 134.0, 129.9, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 99.7, 75.6, 73.5, 71.6, 69.5, 64.5, 62.5, 60.6, 32.9, 27.0, 19.3; **IR (film)** ν_{max} 3535, 3069, 2954, 2930, 2859, 1649, 1472, 1428, 1237, 1109, 1089, 738, 703 cm^{-1} ; **SM (TOF)** m/z 555 (MNa^+ , 100), 337 (40), 241 (35), 173 (7); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$ (MNa): 555.2543, trouvée: 555.2542 (-0.1 ppm).

Oxydation des composés 91, 92, 95 et 84



Les composés **91**, **92** et **95** ont été synthétisés selon la procédure générale 3. Le composé secondaire **90** a été isolé pour la tentative d'oxydation du produit **84**.

4-(*tert*-Butyl diphenyle silanyloxy)-2-oxo-butyrice acide benzyle ester (**90**)

Sous-produit observé lors des tentatives d'oxydations des produits (**S**)-**84** et (**R**)-**84**.

Composé 90 : Formule brute : $C_{27}H_{30}O_4Si$; MM : 446.610; Apparence : huile transparente; R_f 0.26 (Hex:EtOAc, 9:1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.71 (m, 4H), 7.37-7.48 (m, 11H), 5.30 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.05 (s, 9H) ; RMN ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 193.0, 160.9, 135.8, 134.7, 133.4, 130.1, 130.0, 129.0, 129.0, 128.9, 128.0, 68.2, 59.2, 42.4, 27.0, 19.4 ; IR (film) ν_{max} 3070, 2957, 2933, 2858, 1731, 1428, 1262, 1110, 740, 703 cm^{-1} ; SM (TOF) m/z 447 (MH^+ , 5), 425 (50), 393 (10), 249 (15); SMHR calculée pour $C_{27}H_{30}O_4Si$ (MH): 447.1992, trouvée : 447.1998 (0.6 ppm).

(2R,4R)-4-Benzoyloxy-2-benzoyloxymethyl-4H-pyran-3-one (96)

Composé 96: Formule brute : $C_{20}H_{20}O_4$; MM : 324.370; Apparence : huile jaunâtre; R_f 0.25 (Hex:EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = 49.2$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2); RMN 1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.26-7.27 (m, 2H), 7.24-7.25 (m, 2H), 7.00-7.20 (m, 6H), 6.14 (dd, $J = 6.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.65-4.68 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.21-4.34 (m, 3H), 4.01-4.03 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 2H); RMN ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6) δ 201.8, 146.1, 138.4, 138.4, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 101.5, 80.6, 73.3, 72.8, 71.4, 69.2; IR (film) ν_{max} 3089, 3064, 3031, 2922, 2867, 1734, 1652, 1454, 1366, 1096, cm^{-1} ; SM (FAB) m/z 323 (8), 307 (25), 289 (12), 155 (29), 154 (100), 137 (66) 136 (71).

Benzoïque acide(2R,4R)-2-benzoyloxymethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl ester (97)

Composé 97: Formule brute : $C_{20}H_{18}O_5$; MM : 338.354; Apparence : huile transparente; R_f 0.35 (Hex:EtOAc, 70:30); $[\alpha]_D^{20} = -21.8$ ($c = 1.15$, CH_2Cl_2); RMN 1H (400 MHz, C_6D_6) δ 8.08-8.11 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 2H), 6.99-7.10 (m, 4H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.11 (dd, $J = 5.9, 2.4$ Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.57 (ddd, $J = 5.9, 3.1, 0.7$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.07-4.10 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H); RMN ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6) δ 196.8, 165.5, 146.9, 138.4, 133.2, 130.1, 129.8, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 99.7, 80.3, 73.3, 69.4, 68.8, 30.1; IR (film) ν_{max} 3089, 3064, 3032, 2923, 2867, 1749, 1722, 1654, 1452, 1271, 1246, 1114, 1098 cm^{-1} ; SM (FAB) m/z 339 (MH^+ , 9), 286 (27), 136 (12), 133 (100).

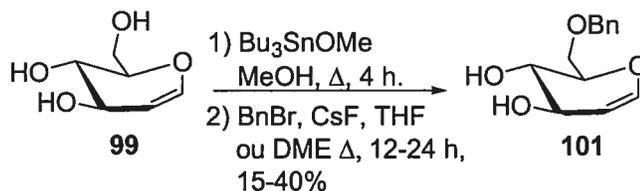
(2R,4R)-2-Benzoyloxymethyl-4-[2-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-ethoxy]-4H-pyran-3-one (98)

Composé 98: Formule brute : $C_{32}H_{38}O_5Si$; MM : 530.727; Apparence : huile transparente; R_f 0.43 (Hex:EtOAc, 70:30); RMN 1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.64-7.75 (m, 4H), 7.00-7.24 (m, 11H), 6.11 (dd, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 5.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.23-4.26 (m, 3H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.70-3.76 (m,

3H), 3.46-3.51 (m, 2H), 1.75 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.13 (s, 9H); **RMN ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6)** δ 201.5, 145.7, 138.4, 135.9, 134.2, 129.9, 129.8, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 119.9, 101.9, 80.6, 74.0, 73.3, 69.2, 66.4, 60.8, 33.2, 27.0, 19.3; **IR (film)** ν_{max} 3069, 2956, 2930, 2858, 1737, 1649, 1471, 1428, 1110, 703 cm^{-1} ; **SM (TOF)** m/z : 531 (MH^+ , 27), 515 (100), 485 (65), 337 (90), 237 (50), 159 (12).

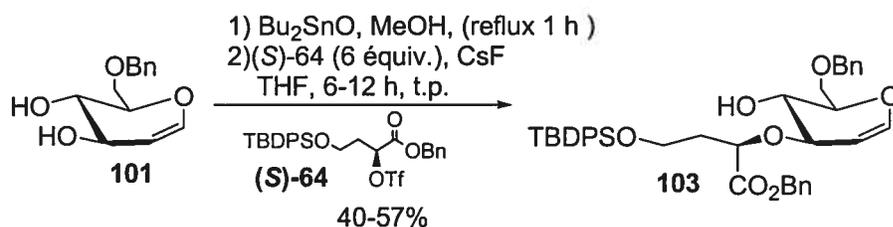
6-O-Benzyl-D-glucal (101)

(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Benzoyloxymethyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-3,4-diol



À une solution de D-glucal (2.17 g, 14.8 mmol) dans le MeOH (250 mL) a été ajouté le Bu_3SnOMe (4.5 ml, 15.6 mmol) et la solution a été mise à reflux pour 4 h. La solution a été par la suite concentrée et séchée sous vide pour la nuit. Le résidu a été par la suite dissout dans le THF (70 mL) et le BnBr (2.64 mL, 22.2 mmol) ainsi que le CsF (8.11 g, 53.4 mmol) ont été ajoutés et le mélange a été agité 24 h à reflux. La solution a été alors diluée avec de l' Et_2O (200 mL), filtrée sur silice, concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en employant comme éluant (50:50 → 30:70, Hex:AcOEt) pour donner 950 mg (27%) du produit **101** connu dans la littérature.¹⁴¹

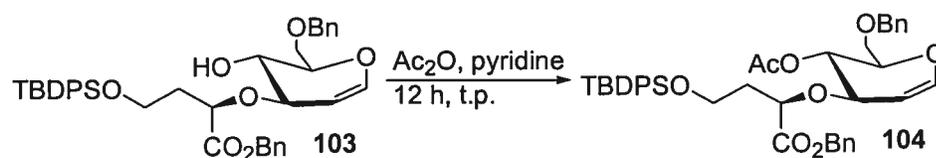
(R)-2-((2R,3S,4R)-2-Benzyloxymethyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-butyrique acide benzyle ester. (103)



Le composé **103** a été synthétisé selon la procédure générale 1 et purifié par chromatographie éclair (CH_2Cl_2 :Et₂O, 97.5:2.5) pour donner 1.29 g (57%) du produit **103**.

Composé 103: Formule brute : $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}$; **MM :** 666.875; **Apparence :** gomme transparente; **R_f** 0.37 (Hex:EtOAc, 70:30); **[α]_D²⁰** = 13.0 (*c* = 1, CH_2Cl_2); **RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ 7.69-7.73 (m, 4H), 6.92-7.31 (m, 16H), 6.16 (dd, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1H), 4.87-4.98 (m, 3H), 4.78 (dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 3H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.94 (td, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.11 (s, 9H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, C₆D₆)** δ 173.8, 145.2, 138.8, 136.1, 135.9, 135.8, 133.7, 130.0, 129.9, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 101.7, 78.7, 77.5, 73.5, 73.4, 69.6, 69.3, 66.6, 60.0, 36.0, 27.0, 19.2; **IR (film)** ν_{max} 3473, 3069, 3033, 2956, 2930, 2858, 1745, 1646, 1230, 1109, 739, 701 cm^{-1} ; **SM (TOF)** *m/z*; 689 (MNa^+ , 100), 437 (25); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}$ (MNa): 689.2911, trouvée : 689.2894 (1.7 ppm); **Anal.** calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}$: C 72.04, H 6.95; trouvée: C 71.88, H 7.29.

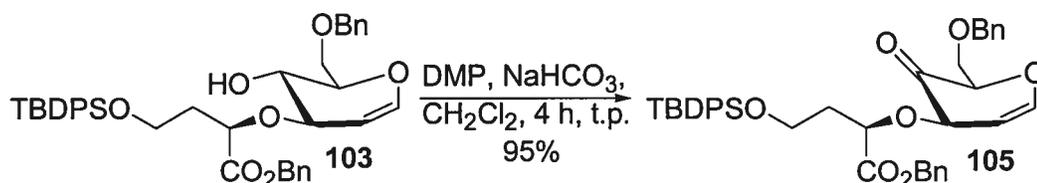
(R)-2-((2R,3S,4R)-3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-butyrique acide benzyle ester (104)



Le composé **104** a été synthétisé selon la procédure générale 2.

Composé 104: RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.71-7.76 (m, 4H), 6.92-7.31 (m, 16H), 6.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.26 (t, $J = 3.7, 3.1$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 5.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.68 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.76-3.83 (m, 3H), 3.63 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.14 (s, 9H)

(R)-2-((2R,4R)-2-Benzyloxymethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-butyrique acide benzyle ester (105)

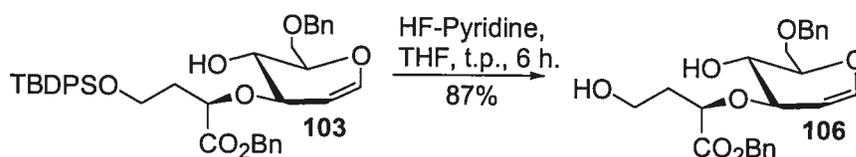


Le composé **105** a été synthétisé selon la procédure générale 3.

Composé 105 : Formule brute : $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}$; MM : 664.859; Apparence : Gomme transparente; R_f 0.43 (Hex:EtOAc, 70:30); RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.75-7.80 (m, 4H), 6.97-7.27 (m, 16H), 6.05 (dd, $J = 5.9, 2.1$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.73 (dd, $J = 7.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.18-4.25 (m, 3H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 2H), 3.73 (dd, $J = 10.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.09-2.17 (m, 2H), 1.16 (s, 9H); RMN ^{13}C (100.6

MHz, C₆D₆) δ 201.7, 172.3, 145.5, 138.4, 136.2, 135.9, 135.9, 134.1, 129.8, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 102.1, 90.9, 80.2, 75.8, 73.3, 69.0, 66.4, 60.0, 36.3, 27.0, 19.3; **IR (film)** ν_{\max} 3069, 2958, 2931, 2857, 1745, 1428, 1112, 701 cm^{-1} ; Produit très sensible, dégradé en attente du spectre de masse.

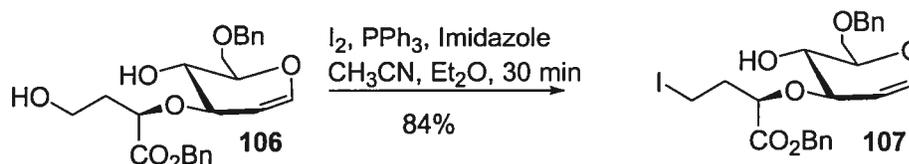
(R)-2-((2R,3S,4R)-2-Benzoyloxymethyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-hydroxy-butrique acide benzyle ester. (106)



Le composé **106** a été synthétisé selon la procédure générale 4 et purifié par chromatographie éclair (Hex:AcOEt, 1:1) pour obtenir le diol dans un rendement de 87%.

Composé 106 : **Formule brute** : C₂₄H₂₈O₇; **MM** : 428.475; **Apparence** : gomme transparente; **R_f** 0.33 (Hex:EtOAc, 40:60); **[α]_D²⁰** = 31.6 (*c* = 1, CH₂Cl₂); **RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ 6.92-7.31 (m, 10H), 6.10 (dd, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.14-4.17 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 9.7, 8.1 Hz, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 3H), 3.26 (dd, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H) 1.60-1.70 (m, 2H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, C₆D₆)** δ 173.4, 144.4, 138.6, 136.1, 128.6, 128.4, 128.4, 127.9, 127.7, 127.7, 102.2, 79.8, 77.3, 76.1, 73.5, 70.4, 69.6, 66.5, 58.3, 34.9; **IR (film)** ν_{\max} 3415, 3066, 3033, 2883, 1746, 1648, 1455, 1231, 1102, 1057, 740, 698 cm^{-1} ; **SM (FAB)** *m/z* 427 (11), 361 (10), 307 (10), 289 (100), 219 (12), 155 (45) 136 (26) **Anal.** calculée pour C₂₄H₂₈O₇: C 67.28, H 6.59; trouvée: C 67.01, H 6.82.

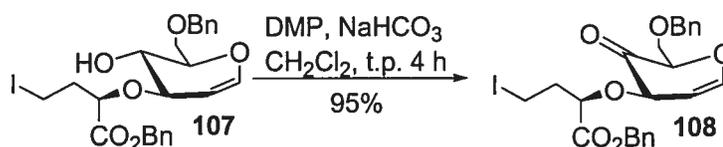
(R)-2-((2R,3S,4R)-2-Benzyloxymethyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-iodo-butrique acide benzyle ester (107)



Le composé **107** a été synthétisé selon la procédure générale 5 et purifié par chromatographie éclair (Hex:AcOEt, 70:30) pour obtenir l'iodure **107** dans un rendement de 84 %.

Composé 107: Formule brute : $C_{24}H_{27}IO_6$; **MM :** 538.372; **Apparence :** gomme transparente ; **R_f** 0.30 (Hex:EtOAc, 70 :30); **[α]_D²⁰** = 34.4 (*c* = 1, CH₂Cl₂); **RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ 6.92-7.31 (m, 10H), 6.10 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 3H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.74 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 2H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, C₆D₆)** δ 172.6, 145.2, 138.4, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 119.9, 101.6, 77.6, 77.1, 76.5, 73.4, 69.5, 69.5, 66.7, 37.4, 1.5; **IR (film)** ν_{max} 3484, 3064, 3031, 2913, 2874, 1745, 1648, 1454, 1150, 1101, 739, 698 cm^{-1} ; **SM (FAB)** *m/z* 539 (MH⁺, 6), 537 (15), 437 (8), 399 (100), 307 (11), 219 (22) 154 (41) 137 (21); **SMHR** calculée pour $C_{24}H_{27}IO_6$ (MH) : 537.0774, trouvée : 537.0770 (0.4 ppm); **Anal.** calculée pour $C_{24}H_{27}IO_6$: C 53.54, H 5.05; trouvée: C 52.97, H 5.19.

(R)-2-((2R,4R)-2-Benzyloxymethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yloxy)-4-iodo-butrique acide benzyle ester. (108)

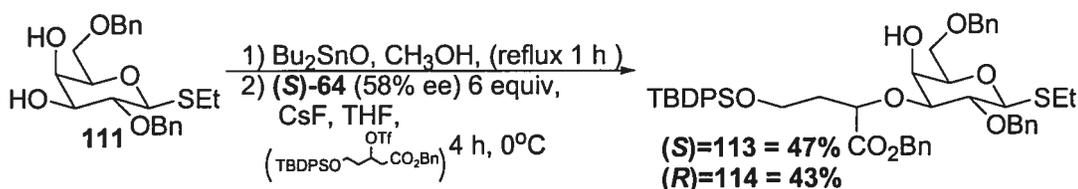


Le composé **108** a été synthétisé selon la procédure générale 3 dans un rendement de 95 %.

Composé 108 : Formule brute : $C_{24}H_{25}IO_6$; **MM** : 536.356; **Apparence** : Gomme transparente; **R_f** 0.28 (Hex:EtOAc, 70:30); **RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ 6.92-7.31 (m, 10H), 6.04 (dd, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.08-4.10 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.6, 6.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.9, 8.2 Hz, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 2.07-2.23 (m, 2H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, C₆D₆)** δ 201.6, 171.1, 145.7, 138.3, 135.9, 128.7, 128.5, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 101.8, 80.0, 78.6, 73.4, 73.4, 68.8, 66.7, 37.8, 0.8; **IR (film)** ν_{max} 3064, 3032, 2922, 2867, 1745, 1651, 1150, 1125, 739, 698 cm^{-1} ; **SM (FAB)** *m/z* 559 (MNa⁺, 10), 342 (17), 305 (10); **SMHR** calculée pour $C_{24}H_{25}IO_6$ (MNa) : 559.0594, trouvée : 559.0587 (-0.7 ppm).

(S)-2-((2S,3R,4S,5S,6R)-3-Benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-ethylsulfanyl-5-hydroxy tetrahydro pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-butyrique acide benzyle ester. (113)

(R)-2-((2S,3R,4S,5S,6R)-3-Benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-ethylsulfanyl-5-hydroxy tetrahydro pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy)-butyrique acide benzyle ester. (114)



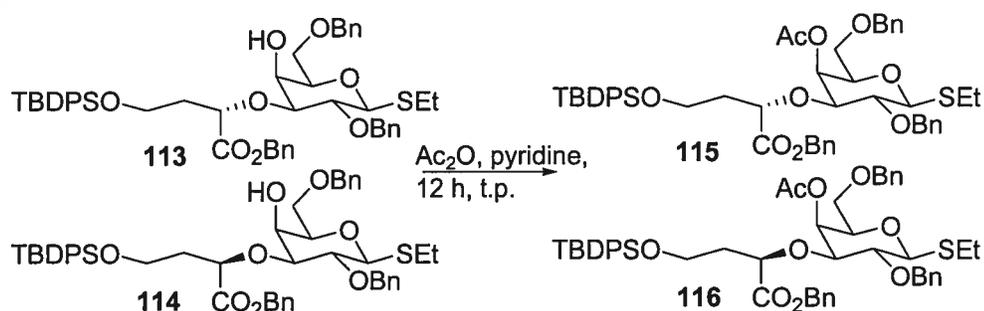
Les composés **113** et **114** ont été synthétisés selon la procédure générale 1 et purifiées par chromatographie éclair (Hex:AcOEt, 70:30) pour donner 43% du composé **114** et 47% du composé **113**.

Composé 114: Formule brute : $C_{49}H_{58}O_8SSi$; **MM :** 835.132; **Apparence :** gomme jaunâtre; **R_f** 0.39 (Hex:EtOAc, 70:30); $[\alpha]_D^{20} = 23.8$ ($c = 1.05$, $CHCl_3$)
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.66 (m, 4H), 7.20-7.44 (m, 21H), 5.05 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.51-4.58 (m, 3H), 4.40 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.99 (td, $J = 10.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.64-3.77 (m, 5H), 3.54 (t, $J = 5.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.65-2.82 (m, 2H), 1.83-2.05 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.24-1.32 (m, 12H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 172.0, 138.7, 138.1, 135.7, 135.6, 133.2, 133.0, 130.1, 130.0, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.9, 127.8, 127.5, 85.0, 82.1, 77.5, 77.2, 77.0, 76.8, 75.4, 73.8, 71.6, 69.5, 66.7, 65.4, 59.8, 35.1, 27.0, 24.8, 19.2, 15.2
IR (film) ν_{max} 3466, 3067, 3032, 2958, 2930, 2859, 1750, 1455, 1428, 1109, 738, 700 cm^{-1} ; **SM (FAB) m/z** 835 (MH^+ , 50), 773 (80), 727 (25), 449 (50), 325 (12); **SMHR** calculée pour $C_{49}H_{58}O_8SSi$ (MH) : 835.3700, trouvée : 835.3729 (2.9 ppm).

Composé 113: Formule brute : $C_{49}H_{58}O_8SSi$; **MM :** 835.132; **Apparence :** gomme jaunâtre; **R_f** 0.29 (Hex:EtOAc, 70:30); $[\alpha]_D^{20} = -18.7$ ($c = 1.05$, $CHCl_3$)
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.67 (m, 4H), 7.20-7.41 (m, 21H), 5.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.49-4.62 (m, 3H), 4.36 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 7.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 5H), 3.53 (t, $J = 6.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 2.67-2.82 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.99 (s, 9H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 174.7, 138.4, 138.4, 135.8, 135.3, 133.8, 133.7, 129.9, 129.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.9, 85.8, 85.2, 77.6, 77.3, 77.2, 77.0, 76.0, 75.5, 73.9, 69.8, 67.6, 66.9, 59.6, 36.6, 27.1, 24.9, 19.4, 15.4
IR (film) ν_{max} 3485, 3067, 3032, 2959, 2930, 2860, 1734, 1454, 1428, 1208, 1109, 738, 700 cm^{-1} ; **SM (FAB) m/z** 835 (MH^+ , 45), 773 (100), 695 (30), 449 (20), 307 (9); **SMHR** calculée pour $C_{49}H_{58}O_8SSi$ (MNa) : 857.3519, trouvée : 857.3527 (0.8 ppm).

(S)-2-((2R,3S,4S,5R,6S)-3-Acetoxy-5-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-6-ethylsulfanyl tetrahydro pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle silanyloxy) butyrique acide benzyle ester (115)

(R)-2-((2R,3S,4S,5R,6S)-3-Acetoxy-5-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-6-ethylsulfanyl tetrahydro pyran-4-yloxy)-4-(tert-butyl diphenyle-silanyloxy)-butyrique acide benzyle ester (116)



Les composés 115 et 116 ont été synthétisés selon la procédure générale 2.

Composé 115: RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.66-7.72 (m, 4H), 6.98-7.33 (m, 21H), 5.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.22-4.33 (m, 3H), 3.76-3.91 (m, 3H), 3.59 (t, $J = 9.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.42-3.55 (m, 3H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.07 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.08-1.12 (m, 12H).

Composé 116: RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.71-7.78 (m, 4H), 7.60-7.62 (m, 2H), 6.96-7.23 (m, 19H), 5.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.41 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.21 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.08-1.14 (m, 12H).

Références

1 a) Sears, P.; Wong, C.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2300. b) Bertozy, C.R. *Chemistry & Biology*, **1995**, 2, 703. c) Carver, J.P. *Pure Appl. Chem.*, **1993**, 65, 763. d) Kolb, H.C.; Ernst, B. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 10, 1571. e) Dwek, R.A., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683. f) Weis, W.I.; Drickamer, K. *Annual Rev. Biochem.* **1996**, 65, 441. g) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 823. h) A.Kobata dans V.Ginsburg(Ed.): *Biology of Carbohydrates*, Wiley, New-York, **1984**. i) Kolb, H. C., *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 1879. j) Sears, P.; Wong, C.H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 12086. k) Varki, A. *Glycobiology*, **1993**, 3, 97. l) Kiessling, L.L.; Pohl, N.L. *Chemistry & Biology*, **1996**, 3, 71. m) Van den Steen, P.; Rudd, P.M.; Dwek, R.A.; Opdenakker, G. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1997**, 32, 1. n) Lasky, L.A. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 113. o) Phillips, M.L.; Nudelman, E.; Gaeta, F.C.A.; Perez, M.; Singhal, A.K.; Hakomori, S.; Paulson, J.C. *Science* **1990**, 250, 1130. p) Lasky, L.A. *Science* **1992**, 258, 964. q) Miller, D.J.; Macek, M.B.; Schur, B.D. *Nature* **1992**, 357, 589. r) Schulze, I.T.; Manger, I.D. *Glycoconjugate J.* **1992**, 9, 63. s) Yaki, T.; Hirabayashi, Y.; Ishikawa, H.; Kon, S.; Tanaka, Y.; Matsumoto, M. *J.Biol. Chem.* **1986**, 261, 3075. t) Spohr, U.; Lemieux, R.U. *Carbohydr. Res.* **1988**, 174, 211. u) Tulsiani, D.R.P.; Yoshida-Komiya, H.; Araki, Y. *Biol. Reprod.* **1997**, 57, 487.

2 a) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 155. b) Schmidt, R.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 21, 155. c) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29. d) Whitfield, D.M., Douglas, S.P. *Glycoconj. J.* **1996**, 13, 5. e) Toshima, K. Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503. f) Sinaÿ, P. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 519. g) Boons, G.-J. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1095. h) Garegg, P.G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1997**, 51, 170. l) Nicolaou, K.C., Mitchell, H.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1576. j) Binkley, R. in *Modern Carbohydrate Chemistry*, Marcel Decker, N.-Y., **1988**. k) Collins, P.M.; Ferrier, R.J. dans *Monosaccharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, Wiley, Chichester, **1995**. l) Khan, S.H.; O'Neil, R.A. in *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **1996**. m) Hanessian, S., dans *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New-York, **1997**. n) Schmidt, R. R., dans *Glycosciences*, Eds.: H.-J. Gabius et S. Gabius, Chapman & Hall, Weinheim, **1997**, 31.

3 a) Kirby, A.J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: Berlin, **1983**. b) Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Press: Boca Raton, **1995**. c) Deslongchamps, P., *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, **1983**.

4) Wulff, G.; Röhle, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 157.

5 a) Schmidt, R.R.; Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21. b) Vankar, Y.D.; Vankar, P.S.; Behrendt, M.; Schmidt, R.R. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9985. c) Martichonok, V.; Whitesides, G.M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1702. d) Schmidt, R.R.; Behrendt, M.; Toepfer, A. *Synlett*, **1990**, 694.

6 a) Lemieux, R.U.; Morgan, A.R. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2205. b) Braccini, I.; Derouet, C.; Esnault, J.; Hervé du Penhoat, C.; Mallet, J.-M.; Michon, V.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1993**, *246*, 23. c) Ratcliffe, A.J.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 747. d) Rao, C.S.; Ratcliffe, A.J.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1207. e) Ratcliffe, A.J.; Konradsson, P.; Fraser-Reid, B. *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 323. f) Perrin, C.L. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 11901.

7 a) Malik, A.; Bauer, H.; Tschakert, J.; Voelter, W. *Chemiker-Z.* **1990**, *114*, 371. b) Fréchet, J.M. dans *Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis*; Hodge, P.; Sherrington, D.C., Eds.; Wiley: Chichester, 1980; pp 407-434.

8 a) Hilaire, P.M.S.; Meldal, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1162. b) Seeberger, P.H.; Haase, W.-C. *Chem.Rev.* **2000**, *100*, 4349. c) Nicolaou, K.C.; Pfefferkorn, J.A. *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2001**, *60*, 171. d) Mogemark, M.; Eloffsson, M.; Kihlberg, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7281. e) Sears, P.; Wong, C.H. *Science* **2003**, *291*, 2344.

9) Plante, O.J.; Palmacci, E.R.; Seeberger, P.H. *Science* **2003**, *291*, 1523.

10) Verez-Bencomo, V.; Fernandez-Santana, V.; Hardy, E.; Toledo, M.E.; Roy, R.; Rodriguez, M.C.; Rodriguez, A.; Heynngnezz, L.; Baly, A.; Izquierdo, M.; Villar, A.; Valdes, Y.; Kosme, K.; Deler, L.; Montane, M.; Garcia, E.; Ramos, A.; Aguilar, A. ACS, Division de la chimie des carbohydrates, Résumé 12, 226^{ième} Congrès national de l'ACS, New-York, Automne 2003.

11 a) Ragupathi, G.; Deshpande, P.P.; Coltart, D.M.; Kim, H.M.; Williams, L.J. *Int. J. Cancer* **2002**, *99*, 207. b) Casadevall, A. ACS, Division de la chimie des carbohydrates, Résumé 23, 226^{ième} Congrès national de l'ACS, New-York, Automne 2003.

12 a) Bertozzi, C.R. *Chemistry & Biology* **1995**, *2*, 703. b) Lasky, L.A., *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 113. c) McEver, R.P. *Glycoconjugate J.* **1997**, *14*, 585. d) Ichikawa, Y.; Halcomb, R.L.; Wong, C.H. *Chemistry in Britain* **1994**, 117. e) Varky, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 7390. f) Bevilacqua, M.P. *Annu. Rev. Immunol.* **1993**, *11*, 767. g) Lasky, L.A.; *Science* **1992**, *258*, 964.

13) Gallin, J.; Goldstein, I.; Snyderman R. eds. 1992. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. New York: Raven. 2^e éd.

-
- 14) Marshall, B.T.; Long, M.; Piper, J.W.; Yago, T.; McEver, R.P.; Zhu, C. *Nature* **2003**, 423, 190.
- 15) Kansas, G.S. *Blood* **1996**, 88, 3259.
- 16) Etziony, A.; Frydman, M.; Pollack, S.; Avidor, I.; Phillips, M.L.; Paulson, J.C. *New England Journal of Medicine* **1992**, 327, 1789.
- 17 a) Mayadas, T.N.; Johnson, R.C.; Rayburn, H.; Hynes, R.O.; Wagner, D.D.; *Cell* **1993**, 74, 541. b) Subramaniam, M.; Frenette, P.S.; Saffaripour, S.; Johnson, R.C.; Hynes, R.O.; Wagner, D.D. *Blood* **1996**, 87, 1238. c) Tedder, T.F.; Stebber, D.A.; Pizcueta, P. *J. Exp. Med.* **1995**, 181, 2259. d) Lablow, M.A.; Norton, C.R.; Rumberger, J.M.; Lombard-Gillooly, K.M.; Shuster, D.J.; Hubbard, J. *Immunity* **1994**, 1, 709. e) Frenette, P.S.; Mayadas, T.N.; Rayburn, H.; Hynes, R.O.; Wagner, D.D. *Cell* **1996**, 84, 563.
- 18 a) McEver, R.P.; Beckstead, J.H.; Moore, K.L.; Marshal-Carlson, L.; Bainton, D.F. *J. Clin. Invest.* **1989**, 84, 92. b) Berman, C.L.; Yeo, E.L.; Wencel-Drake J.D.; Furie B.C.; Ginsberg, M.H.; Furie, B. *J. Clin. Invest.* **1986**, 78, 130. c) Hsu-Lin, S.-C.; Berman, C.; Furie, B.; August, D.; Furie, B. *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 9121.
- 19) Foreman, K.E.; Vaporciyan, A.A.; Bonish, B.K.; Jones, M.L.; Johnson, K.J.; Glovsky, M.M.; Eddy, S.M.; Eddy, S.M.; Ward, P.A. *J. Clin. Invest.* **1994**, 94, 1147.
- 20) Leppänen, A.; Mehta, P.; Ouyang, Y.-B.; Ju, T.; Helin, J.; Moore, K.L.; Die, I.V.; Canfield, W.M.; McEver, R.P.; Cummings, R.D. *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 35, 24838.
- 21) Bevilacqua, M.P.; Stengelin, S.; Gimbrone, M.A. Jr; Seed, B. *Science* **1989**, 243, 1160.
- 22 a) Cotran, R.S.; Gimbrone, M.A.; Bevilacqua, M.P.; Mendrick, D.L.; Pober, J.S. *J. Exp. Med.* **1986**, 164, 661. b) Munro, J.M.; Pober, J.S.; Cotran, R.S. *Am. J. Pathol.* **1989**, 135, 121. c) Picker, L.J.; Kishimoto, T.K.; Smith, C.W.; Warnok, R.A.; Butcher, E.C. *Nature* **1991**, 349, 796.
- 23) Bargatze, R.F.; Kurk, S.; Butcher, E.C.; Jutila, M.A. *J. Exp. Med.* **1994**, 180, 1785.
- 24) Stamper, H.B.; Woodruff, J.J. *J. Exp. Med.* **1976**, 144, 828.

-
- 25 a) Kansas, G.S.; Wood, G.S.; Engleman, E.G. *J. Immunol.* **1985**, *134*, 3003. b) Kansas, G.S.; Wood, G.S.; Fishwild, D.M.; Engleman, E.G. *J. Immunol.* **1985**, *134*, 2995. c) Gallatin, W.M.; Weissman, I.L.; Butcher, E.C. *Nature* **1983**, *304*, 30. d) Lewinsohn, D.M.; Bargatze, R.F.; Butcher, E.C. *J. Immunol.* **1987**, *138*, 4313.
- 26 a) Phillips, M.L.; Nudelman, E.; Gaeta, F.C.A.; Perez, M.; Singhal, A.K.; Hakomori, S.; Paulson, J.C. *Science* **1990**, *250*, 1130. b) Walz, G.; Aruffo, A.; Kolanus, W.; Bevilacqua, M.; Seed, B. *Science* **1990**, *250*, 1132. c) Lowe, J.B.; Slooman, L.M.; Nair, R.P.; Larsen, R.D.; Berhend, T.L.; Marks, R.M. *Cell (Cambridge, Mass.)* **1990**, *63*, 475.
- 27) Foxall, C.; Watson, S.R.; Dowbenko, D.; Fennie, C.; Lasky, L.A.; Kiso, M.; Hasegawa, A.; Asa, D.; Brandley, B.K. *J. Cell. Biol.* **1992**, *117*, 895.
- 28 a) Mulligan, M.S.; Lowe, J.B.; Larsen, R.D.; Paulson, J.; Zheng, Z.L.; DeFrees, S.; Maemura, K.; Fukuda, M.; Ward, P.A. *J. Exp. Med.* **1993**, *178*, 623. b) Mulligan, M.S.; Paulson, J.C.; Free, S.D.; Zheng, Z.L.; Lowe, J.B.; Ward, P.A. *Nature* **1993**, *364*, 149. c) Buerke, M.; Weyrich, A.S.; Zheng, Z.; Gaeta, F.C.A.; Forrest, M.J.; Lefer, A.M. *J. Clin. Invest.* **1994**, *93*, 1140. d) Murohara, T.; Margiotta, J.; Phillips, L.M.; Paulson, J.C.; DeFrees, S.; Zalipsky, S.; Guo, L.S.S.; Lefer, A.M. *Cardiovasc. Res.* **1995**, *30*, 965. e) Lefer, D.J.; Flynn, D.M.; Phillips, M.L.; Ratcliffe, M.; Buda, A.J. *Circulation* **1994**, *90*, 2390. f) Ochi, T.; Hakomori, S.-I.; Fujimoto, M.; Okamura, M.; Owaki, H.; Wakitani, S.; Shimaoka, Y.; Hayashida, K.; Tomita, T.; Kawamura, S.; Ono, K. *J. Rheumatol.* **1993**, *20*, 2038.
- 29 a) Rauvala, H. *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 7517. b) Fukushima, K.; Hirota, M.; Terasaki, P.I.; Wakisaka, A.; Togashi, H.; Chia, D.; Suyama, N.; Fukushi, Y.; Nudelman, E.; Hakomori, S.-i. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 5279.
- 30) Fukushi, Y.; Nudelman, E.; Leverey, S.B.; Hakomori, S.-i.; Rauvala, H. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 10511.
- 31 a) Magnani, J.L.; Nilsson, B.; Brockhaus, M.; Zopf, D.; Steplewski, Z.; Koprowski, H.; Ginsburg, V. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 14365. b) Månsson, J.-E.; Fredman, P.; Nilsson, O.; Lindholm, L.; Holmgren, J.; Svennerholm, L. *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *834*, 110.
- 32 a) Kannagi, R. *Glycoconjugate J.* **1997**, *14*, 577. b) Hakomori, S.-i.; Zhang, Y. *Chemistry & Biology* **1997**, *4*, 97. c) Fukuda, M. dans *Glycoproteins and Disease* (Eds.: J. Montrieul, J.F.G. Vliegthart, H. Schacter), Elsevier, Amsterdam, **1996**, pp.311.

-
- 33 a) Lemieux, R.U. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 527. b) Praly, J.P.; Lemieux, R.U. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 213.
- 34 a) Rockwell, G.D.; Grindley, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10953. b) Bock, K.; Duus, J.O. *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 513.
- 35) Stenutz, R.; Carmichael, I.; Widmalm, G.; Serianni, A.S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 949.
- 36) Ellervik, U. *Synthetic analogs of sialyl Lewis x (Doctoral Dissertation)*, Lund University, Sweden, 1998, pp. 7-10.
- 37 a) Ichikawa, Y.; Lin, Y.C.; Dumas, D.P.; Shen, G.J.; Garcia-Junceda, E.; Williams, M.A.; Bayer, R.; Ketcham, C.; Walker, L.E.; al.,e. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9283. b) Lin, Y.C.; Hummel, C.W.; Huang, D.H.; Ichikawa, Y.; Nicolaou, K.C.; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5452.
- 38) Wormald, M.R.; Edge, C.J. *Carbohydr. Res.* **1993**, *246*, 337.
- 39) Rutherford, T.J.; Spackman, D.G.; Simpson, P.J.; Homans, S.W. *Glycobiology* **1994**, *4*, 59.
- 40) Mukhopadhyay, C.; Miller, K.E.; Bush, C.A. *Biopolymers* **1994**, *34*, 21.
- 41) Ellervik, U.; Magnusson, G. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 1261.
- 42) Cooke, R.M.; Hale, R.S.; Lister, S.G.; Shah, G.; Weir, M.P. *Biochemistry* **1994**, *33*, 10591.
- 43) Hensley, P.; McDevitt, P.J.; Brooks, I.; Trill, J.J.; Field, J.A.; McNulty, D.E.; Connor, J.R.; Griswold, D.E.; Kumar, N.V.; al. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 23949.
- 44) Scheffler, L.; Ernst, B.; Katopodis, A.; Magnani, J.L.; Wang, W.T., Weisemann, R.; Peters, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1841.
- 45) Imberty, A.; Mikros, E.; Koca, J.; Mollicone, R.; Oriol, R.; Pérez, S. *Glycoconj. J.* **1995**, *12*, 331.
- 46) Poppe, L.; Brown, G.S.; Philo, J.S., Nikrad, P.V.; Shah, B.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1727.
- 47) Marc Vaillancourt, communication personnelle.
- 48) Charych, D. ; Cheng, Q. ; Reichert, A. ; Kuziemko, G.; Stroh, M.; Nagy, J.O.; Spevak, W.; Stevens, R.C. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 113.

49) Ratcliffe, M.R.; Venot, A.P.; Abbas, Z.S. Chembiomed Ltd. Eur. Pat. 0 319 253 A3, 1987.

50 a) Danishefsky, S.J.; Gervay, J.; Peterson, J.M.; McDonald, F.E.; Koseki, K.; Oriyama, T.; Griffith, D.A.; Wong, C.H.; Dumas, D.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8329. b) Hasegawa, A.; Fushimi, K.; Ishida, H.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 1203. c) Hasegawa, A.; Ito, K.; Ishida, H.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 353. d) Dekany, G.; Wright, K.; Toth, I. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 983. e) Jain, R.K.; Vig, R.; Locke, R.D.; Mohammad, A.; Matta, K.L. *Chem. Commun. (Cambridge)* **1996**, 65. f) Danishefsky, S.J.; Gervay, J.; Peterson, J.M.; McDonald, F.E.; Koseki, K.; Griffith, D.A.; Oriyama, T.; Marsden, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1940. g) Nicolaou, K.C.; Hummel, C.W.; Bockovich, N.J.; Wong, C.H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 870. h) Nicolaou, K.C.; Hummel, C.W.; Iwabuchi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3126. i) Sprengard, U.; Kretzschmar, G.; Bartnik, E.; Huels, C.; Kunz, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 990. j) Kretzschmar, G.; Stahl, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6341. k) Nifant'ev, N.E.; Tsvetkov, Y.E.; Shashkov, A.S.; Konokov, L.O.; Menshov, V.M.; Tuzikov, A.B.; Bovin, N.V. *Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 939. l) Kameyama, A.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 549. m) Kameyama, A.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1991**, *209*, C1-C4. n) Kameyama, A.; Ehara, T.; Yamada, Y.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 507.

51 a) Ichikawa, Y.; Lin, Y.C.; Dumas, D.P.; Shen, G.J.; Garcia-Junceda, E.; Williams, M.A.; Bayer, R.; Ketcham, C.; Walker, L.E.; al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9283. b) Nikrad, P.V.; Kashem, M.A.; Wlasichuk, K.B.; Alton, G.; Venot, A.P. *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 145. c) Palcic, M.M.; Li, H.; Zanini, D.; Bhella, R.S.; Roy, R. *Carbohydrate Res.* **1998**, *305*, 433. 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.; Bednarsky, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5449. e) Kondo, H.; Ichikawa, Y.; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748. f) Probert, M.A.; Milton, M.J.; Harris, R.; Schenkman, S.; Brown, J.M.; Homans, S.W.; Field, R.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5861. g) Halcomb, R.L.; Huang, H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11315-11322. h) Seitz, O.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8766.

52 a) DeFrees, S.A.; Gaeta, F.C.A.; Lin, Y.C.; Ichikawa, Y.; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7549. b) Hayden, T.V.; Elhalabi, J.; Rice, K.G. *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 387. c) Palcic, M.M.; Venot, A.P.; Ratcliffe, R.M.; Hindsgaul, O. *Carbohydr. Res.* **1989**, *190*, 1. d) Rabinä, J.; Natunen, J.; Niemelä, R.; Salminen, H.; Ilves, K.; Aitio, O.; Maaheimo, H.; Helin, J.; Renkonen, O. *Carbohydr. Res.* **1998**, *305*, 491. e) Blixt, O.; Norberg, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2705.

-
- 53) Thoma, G.; Schwarzenbach, F. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 855.
- 54) Brandley, B.K.; Kiso, M.; Abbas, S.; Nikrad, P.; Srivasatava, O.; Foxall, C.; Oda, Y.; Hasegawa, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 633.
- 55) Ramphal, J.Y.; Zheng, Z.-L.; Perez, C.; Walker, L.E.; DeFrees, S.A.; Gaeta, F.C.A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3459.
- 56) Stahl, W.; Sprengard, U.; Kretzschmar, G.; Kunz, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 20, 2096.
- 57 a) Hiramatsu, Y.; Tsujishita, H.; Kondo, H. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4547. b) Wada, Y.; Saito, T.; Matsuda, N.; Ihmoto, H.; Yoshino, K.; Ohashi, M.; Kondo, H.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2055.
- 58) Maeda, H.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 369.
- 59) Maeda, H.; Ito, K.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 387.
- 60) Ohmoto, H.; Nakamura, K.; Inoue, T.; Kondo, N.; Inoue, Y.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1339.
- 61 a) Nelson, R.M.; Dolich, S.; Aruffo, A.; Cecconi, O.; Bevilacqua, M.P. *J. Clin. Invest.* **1993**, *91*, 1157. b) Hayashi, M.; Tanaka, M.; Itoh, M.; Miyauchi, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2938. c) Kuznik, G.; Hoersch, B.; Kretzschmar, G.; Unverzagt, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 577.
- 62 a) Tyrrell, D.; James, P.; Rao, N.; Foxall, C.; Abbas, S.; Dasgupta, F.; Nashed, M.; Hasegawa, A.; Kiso, M.; al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 10372. b) Singh, K.; Fernandez-Mayorales, A.; Martin-Lomas, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, *6*, 775. c) Coteron, J.M.; Singh, K.; Asensio, J.L.; Dominguez-Dalda, M.; Fernandez-Mayorales, A.; Jimenez-Barbero, J.; Martin-Lomas, M.; Nieto-Sampedro, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1502.
- 63) Iso, M.; Furui, H.; Ando, K.; Ishida, H.; Hasegawa, A. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 1295.
- 64) Iso, M.; Furui, H.; Ishida, H.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 1.
- 65) Toepfer, A.; Kretzschmar, G.; Bartnik, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9161.

66 a) Prodger, J.C.; Bamford, M.J.; Gore, P.M.; Holmes, D.S.; Saez, V.; Ward, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2339. b) Bamford, M.J.; Bird, M.; Gore, P.M.; Holmes, D.S.; Priest, R.; Prodger, J.C.; Saez, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 239. c) Prodger, J.C.; Bamford, M.J.; Bird, M.I.; Gore, P.M.; Holmes, D.S.; Priest, R.; Saez, V. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 6, 793.

67) Ragan, J.A.; Cooper, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2563.

68 a) Uchiyama, T.; Vassilev, V.P.; Kajimoto, T.; Wong, W.; Huang, H.; Lin, C.-C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5395. b) Thoma, G.; Magnani, J.L.; Patton, J. T.; Ernst, B.; Jahnke, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 10, 1941.

69 a) Huang, H.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3100. b) Bantelli, R.; Ernst, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4059. c) Kretzschmar, G.; Toepfer, A.; Hüls, C.; Krause, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7, 2485.

70 a) Thoma, G.; Kinzy, W.; Bruns, C.; Patton, J.T.; Magnani, J.L.; Bantelli, R. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4909. b) Thoma, G.; Magnani, J.L.; Patton, J.T.; Ernst, B.; Janke, W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 1941. c) Thoma, G.; Bantelli, R.; Jahnke, W.; Magnani, J.L.; Patton, J.T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3644. d) Thoma, G.; Duthaler, R.O.; Magnani, J.L.; Patton, J.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10113.

71) Thoma, G.; Magnani, J.L.; Patton, J.T.; Ernst, B.; Jahnke, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 10, 1941.

72) Guindon, Y.; Ogilvie, W.W.; Bordeleau, J.; Cui, W.L.; Durkin, K.; Gorys, K.; Juteau, H.; Lemieux, R.; Liotta, D.; Simoneau, B.; Yoakim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(2); 428.

73) Drouin, M.; Michel, A. G.; Guindon, Y.; Ogilvie, W. *Acta Cryst.* **1993**, C49, 75.

74 a) Brandley, B.K.; Kiso, M.; Abbas, S.; Nikrad, P.; Srivasatava, O.; Foxall, C.; Oda, Y.; Hasegawa, A. *Glycobiology*, **1993**, 3, 633. b) Yoshida, M.; Uchimura, A.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Glycoconjugate J.*, **1993**, 10, 3.

75 a) Nelson, R.M.; Dolich, S.; Aruffo, A.; Cecconi, O.; Bevilacqua, M.P. *J. Clin. Invest.* **1993**, 91, 1157. b) Kuznik, G.; Hoersch, B.; Kretzschmar, G.; Unverzagt, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 577. c) Hasegawa, A.; Uchimura, A.; Ishida, H.; Kiso, M. *Biosci. Biotechnol., Biochem.* **1995**, 59, 1091.

76) Yuen, C.T.; Lawson, A.M.; Chai, W.; Larkin, M.; Stoll, M.S.; Stuart, A.C.; Sullivan, F.X.; Ahern, T.J.; Feizi, T. *Biochemistry* **1992**, 31, 9126.

-
- 77) Green, P.J.; Tamatani, T.; Watanabe, T.; Miyasaka, M.; Hasegawa, A.; Kiso, M.; Yuen, C.T.; Stoll, M.S.; Feizi, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *188*, 244.
- 78) Chandrasekaran, E.V.; Jain, R.K.; Matta, K.L. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 23806. b) Nicolaou, K.C.; Bockovich, N.J.; Carcanague, D.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8843. c) Jain, R.K.; Vig, R.; Locke, R.D.; Mohammad, A.; Matta, K.L. *Chem. Commun. (Cambridge)* **1996**, 65. d) Numomura, S.; Iida, M.; Numata, M.; Sugimoto, M.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1994**, *263*, C1. e) Lubineau, A.; Le Gallic, J.; Lemoine, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1419. f) Lubineau, A.; Le Gallic, J.; Lemoine, R. *Bioorg. Med. Chem.*, **1994**, *2*, 1143. g) Yuen, C.T.; Bezouska, K.; O'Brien, J.; Stoll, M.; Lemoine, R.; Lubineau, A.; Kiso, M.; Hasegawa, A.; Bockovich, N.J.; al.,e. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 1595. h) Tsujishita, H.; Hiramatsu, Y.; Kondo, N.; Ohmoto, H.; Kondo, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 362.
- 79 a) Yoshida, M.; Kawakami, Y.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 399. b) Manning, D.D.; Bertozzi, C.R.; Rosen, S.D.; Kiessling, L.L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1953.
- 80) Yoshida, M.; Kawakami, Y.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 399.
- 81 a) Uchiyama, T.; Woltering, T.J.; Wong, W.; Lin, C.-C.; Kajimoto, T.; Takebayashi, M.; Wietz-Schmidt, G.; Asakura, T.; Nod, M.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *4*, 1149. b) Hiruma, K.; Kajimoto, T.; Weitz-Schmidt, G.; Ollmann, I.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9265. c) Chervin, S.M.; Lowe, J.B.; Koreeda, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5654. d) Cheng, X.; Khan, N.; Mootoo, D.R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2544.
- 82) Ishida, H.; Hosokawa, H.; Kondo, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Carbohydrate Res.* **1997**, *303*, 131.
- 83 a) Thoma, G.; Schwarzenbach F. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 855.
- 84) Thoma, G.; Schwarzenbach, F. Duthaler, R.O. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 514.
- 85) Shibata, K.; Hiruma, K.; Kanie, O.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2393.
- 86) Otsubo, N.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 517.

- 87 a) Komba, S.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1833. b) Komba, S.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1996**, *285*, C1. c) Yoshino, K.; Ohmoto, H.; Kondo, N.; Tsujishita, H.; Hiramatsu, Y.; Inoue, Y.; Kondo, H.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 455.
- 88 a) Manning, D.D.; Bertozzi, C.R.; Pohl, N.L.; Rosen, S.D.; Kiessling, L.L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6254. b) Sanders, W.J.; Katsumoto, T.R.; Bertozzi, C.R.; Rosen, S.D.; Kiessling, L.L. *Biochemistry* **1996**, *35*, 14862. c) Sanders, W.J.; Manning, D.D.; Koeller, K.M.; Kiessling, L.L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16391. d) Tsukida, T.; Yoshida, M.; Kurokawa, K.; Nakai, Y.; Achiha, T.; Kiyoi, T.; Kondo, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6876.
- 89 a) Jain, R.K.; Vig, R.; Rampal, R.; Chandrasekaran, E.V.; Matta, K.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12123. b) Vig, R.; Jain, R.K.; Piskorz, C.F.; Matta, K.L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2073. c) Koenig, A.; Jain, R.K.; Vig, R.; Norgard-Sumnicht, K.E.; Matta, K.L.; Varki, A. *Glycobiology* **1997**, *7*, 79. d) Bantelli, R.; Ernst, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 459.
- 90) Somers, W.S.; Tang, J.; Shaw, G.D.; Camphausen, R.T. *Cell* **2000**, *103*, 467.
- 91) Bencheqroun, M.; Charpentier, D. résultats non-publiés.
- 92 a) Allanson, N.M.; Davidson, A.H.; Floyd, C.D.; Martin, F.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2061. b) Dekany, G.; Wright, K.; Ward, P.; Toth, I. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 383.
- 93 a) Kaila, N.; Yu, H.-A.; Xiang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9161. b) Birkbeck, A.A.; Ley, S.V.; Prodger, J.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2637.
- 94) Etzioni, A.; Frydman, M.; Pollack, S.; Avidor, I.; Phillips, M.L.; Paulson, J.C.; Gershoni-Baruch, R. *New Eng. J. Med.* **1992**, *327*, 1789.
- 95) Simanek, E.E.; McGarvey, G.J.; Jablonowsky, J.A.; Wong, C.H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833.
- 96) Kogan, T.P.; Revelle, B.M.; Tapp, S.; Scott, D.; Beck, P.J. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14047.
- 97) Weis, W.I.; Drickamer, K.; Hendrickson, W.A. *Nature*, **1992**, *360*, 127.
- 98) do, T.; Ishida, H.; Kiso, M. *Carbohydr. Res.* **1995**, *274*, 155. b) Hasegawa, A.; Kato, M.; Ando, T.; Ishida, H.; Kiso, M. *Carbohydr. Res.* **1995**, *274*, 165.

-
- 99) Izumi, M.; Tsuruta, O.; Hashimoto, H.; Yazawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1809.
- 100) Leclaire, G. Mémoire de Maitrise, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Avril **1999**.
- 101) Lee, Y.C.; Lee, R.T. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 321.
- 102) Clarke, C.; Woods, R.J.; Gluska, J.; Cooper, A.; Nutley, M.A.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12238.
- 103) Wiseman, T.; Williston, S.; Brandts, J.F.; Liu, L.-N. *Anal. Biochem.* **1989**, *179*, 131.
- 104) Lemieux, R.U.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 373.
- 105) Kauzmann, W. In *Advances in Protein Chemistry*, Afinsen, C.B., Jr., Bailey, K., Anson, M.L., Edsall, J.T., Eds.; Academic Press Inc.: New-York, 1959; Vol.14, pp1-63.
- 106 a) Kauzmann, W. *Adv. Protein Chem.* **1959**, *14*, 1. b) Tanford, C.H. *The Hydrophobic Effect*; John Wiley and Sons: New-York, 1980.
- 107 a) Kauzmann, W. *Nature* **1987**, *325*, 763. b) Privalov, P.L.; Gill, S.J. *Adv Protein Chem.* **1988**, *39*, 191. c) Murphy, K.P.; Privalov, P.L.; Gill, S.J. *Science* **1990**, *247*, 559.
- 108 a) Karush, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3380 b) Hindsgaul, O.; Norberg, T.; LePendu, J.; Lemieux, R.U. *Carbohydr. Res.* **1982**, *109*, 109.
- 109) Hindsgaul, O.; Khare, D.P.; Bach, M.; Lemieux, R.U.; *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2653.
- 110) Lemieux, R.U. Proceedings of the 28th IUPAC Congress, Vancouver, Canada, Aug 16-22, 1981. dans *Frontiers in Chemistry*; Laidler, K.J., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1982; pp 3.
- 111) Lemieux, R.U. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 347.
- 112 a) Quioco, F.A.; Wilson, D.K.; Vyas, N.K. *Nature*, **1989**, *340*, 404. b) Bundle, D.R.; Eichler, E.; Gidney, M.A.J.; Meldal, M.; Ragauskas, A.; Sigurskjold, B.W.; Sinnott, B.; Watson, D.C.; Yaguchi, M.; Young, N.M. *Biochemistry* **1994**, *33*, 5172.
- 113) Dunitz, J.D. *Science* **1994**, *264*, 670.

-
- 114) Delucca, G.V.; Erickson-Viitanen, S.; Lam, P.Y.S. *Drug Discov. Today* **1997**, 2, 6.
- 115) Spohr, U.; Hindsgaul, O.; Lemieux, R.U. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 2644.
- 116 a) Dunitz, J.D. *Chem. Biol.* 1995, 2, 709. b) Belleau, B. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1967**, 144, 705. c) Szewczuk, M.R.; Mukkur, T.K.S. *Immunology* **1977**, 32, 111-119. d) Lemieux, R.U.; Du, M.-H.; Spohr, U.; Acharya, S.; Surolia, A. *Can J. Chem.* **1994**, 72, 158.
- 117 a) Lemieux, R.U.; Du, M.-H.; Spohr, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9803. b) Petrakova, E. ; Spohr, U. ; Lemieux, R.U. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 233.
- 118) Chervenak, M.C.; Toone, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10533.
- 119) Danishefsky, S.J.; Bilodeau, M.T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1380.
- 120 a) Halcomb, R.L., Danishefsky, S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6661. b) Randolph, J.T., Danishefsky, S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5693.
- 121) Lönn, H. *Carbohydr. Res.* **1985**, 139, 105.
- 122 a) Wakefield, B.J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Pergamon Press : New-York, 1974. b) Wakefield, B.J. *Organolithium Methods*; Pergamon Press: New-York, 1988.
- 123 a) Bailey, W.F.; Patricia, J.J.; Nurmi, T.T.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1861. b) Bailey, W.F.; Patricia, J.J.; Nurmi, T.T.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1865. c) Bailey, W.F.; Punzalan, E.R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404. d) Negishi, E.-i.; Swanson, D.R.; Rousset, C.J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5406.
- 124) Girard, P.; Namy, J.L.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.
- 125 a) Molander, G.A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29. b) Molander, G.A.; Harris, C.R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307. c) Soderquist, J.A. *Aldrichimica Acta*, 1991, 24, 1, 15.
- 126) Etter, J.B.; Molander, G.A. *Tetrahedron.Lett.* **1984**, 25, 31, 3281.
- 127) Crandall, J.K.; Magaha, S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5368.
- 128) House, H.O.; Riehl, J.-J.; Pitt, C.G. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 650.

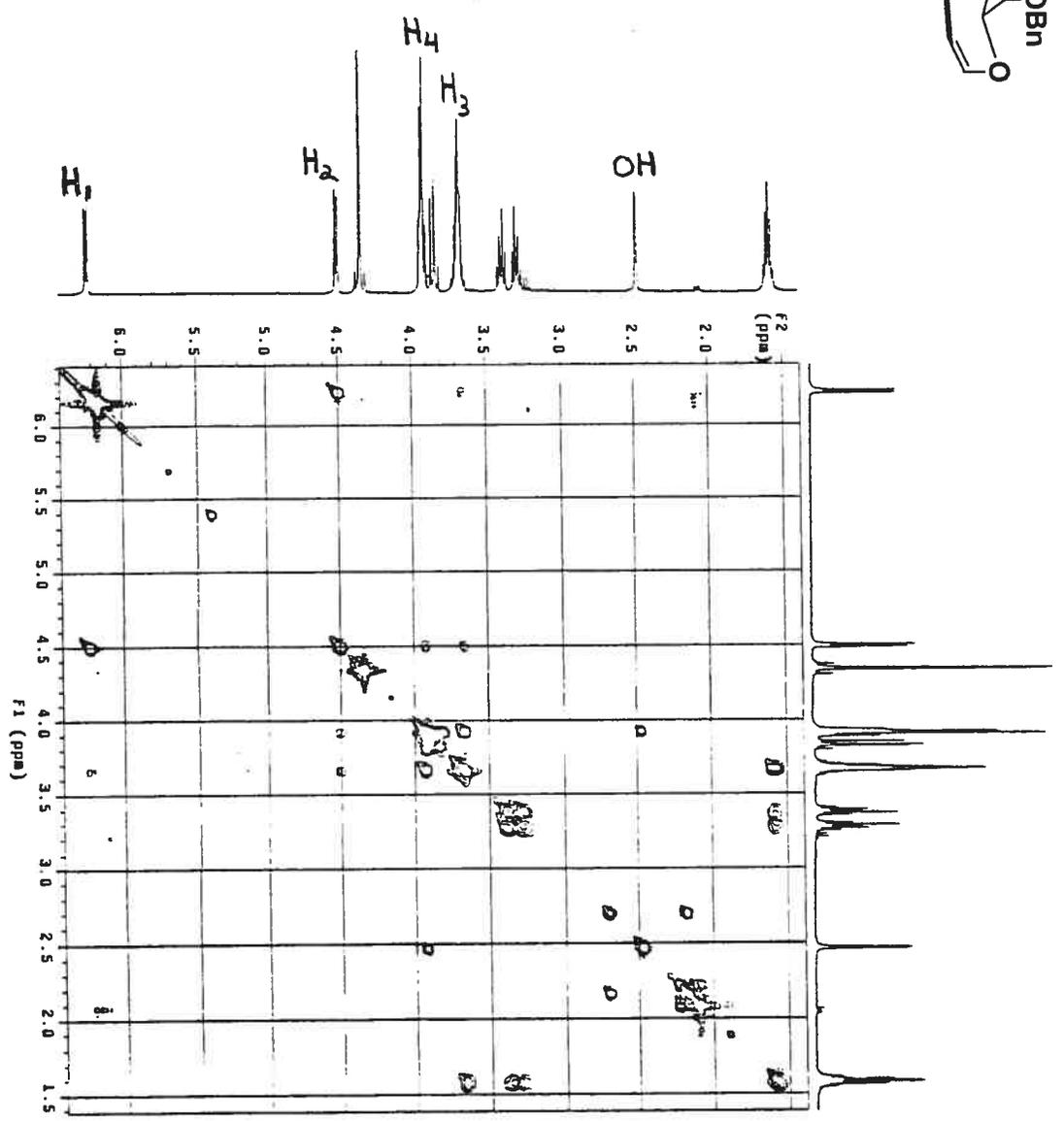
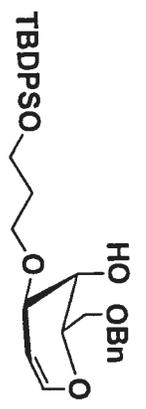
-
- 129) Barton, D.H.R.; Robinson, C.H. U.S. Patent 3,026,337 (March 20, 1962): *Chem. Abstr.*, **57**, 3532 (1962).
- 130) Devin, P.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5511.
- 131) Miljkovic, M.; Gligorijevic, M.; Satoh, T.; Miljkovic, D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 10, 1379.
- 132) Shiuey, S.-J.; Partridge, J.J.; Uskokovic, M.R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1040.
- 133) Thumin, I. rapport de stage post-doctoral, 1998.
- 134) Hanessian, S.; Tehim, A.; Ping, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7768.
- 135) Koto, S.; Asami, K.; Hirooka, M.; Nagura, K.; Takizawa, M.; Yamamoto, S.; Okamoto, N.; Sato, M.; Tajima, H.; Yoshida, T.; Nonaka, N.; Sato, T.; Zen, S.; Yago, K.; Tomonaga, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 765.
- 136) Gervay, J.; Peterson, J.M.; Oriyama, T.; Danishefsky, S.J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5465.
- 137) Patch, R.J.; Chen, H.; Pandit, C.R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1543.
- 138) Dekany, G.; Wright, K.; Toth, I. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 7, 983.
- 139) Lergenmüller, M.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1381.
- 140 a) Grindley, T.B. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, *53*, 17. b) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643.
- 141) Deshpande, P.P.; Kim, H.M.; Zatorsky, A.; Park, T.-K.; Ragupathi, G.; Livingston, P.O.; Live, D.; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1600
- 142) Bredenkamp, M.W. *S.-Afr. Tydskr. Chem.*, **1999**, *52*, 56.
- 143 a) Nashed, M.A.; Anderson, L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3503. b) Nagashima, N.; Ohno, M. *Chem. Lett.* **1987**, 141.
- 144) Dess, B.D.; Martin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- 145) Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith, W.P., Marsden, S.P. *Synthesis*, **1994**, 639.
- 146) Tidwell, T.T. *Synthesis* **1990**, 857.

-
- 147) Corey, E.J.; Suggs, W. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 2647.
- 148 a) Schmidt, G.; Corey, E.J. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 399.
b) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C.L.; Vijayakumaran, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1699. c) Ryu, E.K.; Kim, J.N. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3141.
d) Andersson, F.; Samuelsson, B. *Carbohydr. Res.* **1984**, *129*, C1.
- 149) Kwon, O.; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1588.
- 150) Robert Young, discussion privée, congrès QOMSBQC 2002, Kingston, Canada.
- 151 a) Hosoya, T.; Ohashi, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5, 663. b) McDonald, F. E.; Subba Reddy, K.; Díaz, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304. c) Blanchard, N.; Roush, W.R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 81.
- 152) Watson, S.C.; Eastham, J.F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
- 153 a) Freeman, P.K.; Hutchinson, L.L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924. b) Freeman, P.K.; Hutchinson, L.L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4705.
- 154) Catelani, G.; Colonna, F.; Marra, A. *Carbohydr. Res.* **1988**, *182*, 297.
- 155) Halkes, K.M.; Lefeber, D.J.; Fransen, C.T.M.; Kamerling, J.P.; Vliegthart, J.F.G. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 329.
- 156) Ágoston, K.; Kerékgyártó, J.; Hajkó, J.; Batta, G.; Lefeber, D.J.; Kamerling, J.P.; Vliegthart, J.F.G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 151.
- 157) Lohn, H. *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 105.
- 158) Bencheqroun, M. résultats non publiés.
- 159 a) Gross, S.K.; Williams, M.A.; McCluer, R.H. *J. Neurochem.* **1980**, *34*, 1351. b) Riboni, L.; Sonnino, S.; Acquotti, D.; Malesci, A. ; Ghidoni, R. ; Egge, H. ; Mingrino, S. ; Tettamanti, G. *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 8514. c) Maggio, B. ; Ariga, T. ; Yu, R.K. *Biochemistry* **1990**, *29*, 8729.
- 160 a) Dohi, T.; Nores, G.; Hakomori, S. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 5680. b) Bouchon, B.; Levery, S.B.; Clausen, H.; Hakomori, S.-i. *Glycoconjugate J.* **1992**, *9*, 27.

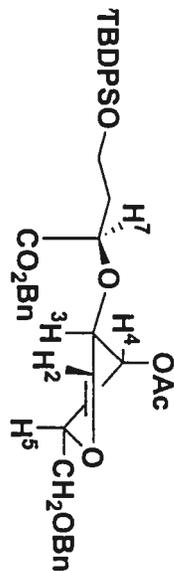

```

01-138-p883-cosy-c008
exp1 relayh
=====
SAMPLE 5 2002 500.138 DIC: A VI 300.138
NAME Nov 08m40g dpr
SOLVENT dmso-d6 dpr
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
ACQUISITION 11 047
F1 FREQ 300.138 MHz
F2 FREQ 300.138 MHz
NUC1 13C 101.325 dpr
NUC2 1H 400.148 dpr
PULPROG zgpg30
PC 1.000 dpr
PR 1.474 waltz16
PI 1.500
PD 1.500
PO 1.500
RF 1.500
RG 1.500
RG2 1.500
RG3 1.500
RG4 1.500
RG5 1.500
RG6 1.500
RG7 1.500
RG8 1.500
RG9 1.500
RG10 1.500
RG11 1.500
RG12 1.500
RG13 1.500
RG14 1.500
RG15 1.500
RG16 1.500
RG17 1.500
RG18 1.500
RG19 1.500
RG20 1.500
RG21 1.500
RG22 1.500
RG23 1.500
RG24 1.500
RG25 1.500
RG26 1.500
RG27 1.500
RG28 1.500
RG29 1.500
RG30 1.500
RG31 1.500
RG32 1.500
RG33 1.500
RG34 1.500
RG35 1.500
RG36 1.500
RG37 1.500
RG38 1.500
RG39 1.500
RG40 1.500
RG41 1.500
RG42 1.500
RG43 1.500
RG44 1.500
RG45 1.500
RG46 1.500
RG47 1.500
RG48 1.500
RG49 1.500
RG50 1.500
RG51 1.500
RG52 1.500
RG53 1.500
RG54 1.500
RG55 1.500
RG56 1.500
RG57 1.500
RG58 1.500
RG59 1.500
RG60 1.500
RG61 1.500
RG62 1.500
RG63 1.500
RG64 1.500
RG65 1.500
RG66 1.500
RG67 1.500
RG68 1.500
RG69 1.500
RG70 1.500
RG71 1.500
RG72 1.500
RG73 1.500
RG74 1.500
RG75 1.500
RG76 1.500
RG77 1.500
RG78 1.500
RG79 1.500
RG80 1.500
RG81 1.500
RG82 1.500
RG83 1.500
RG84 1.500
RG85 1.500
RG86 1.500
RG87 1.500
RG88 1.500
RG89 1.500
RG90 1.500
RG91 1.500
RG92 1.500
RG93 1.500
RG94 1.500
RG95 1.500
RG96 1.500
RG97 1.500
RG98 1.500
RG99 1.500
RG100 1.500
=====

```



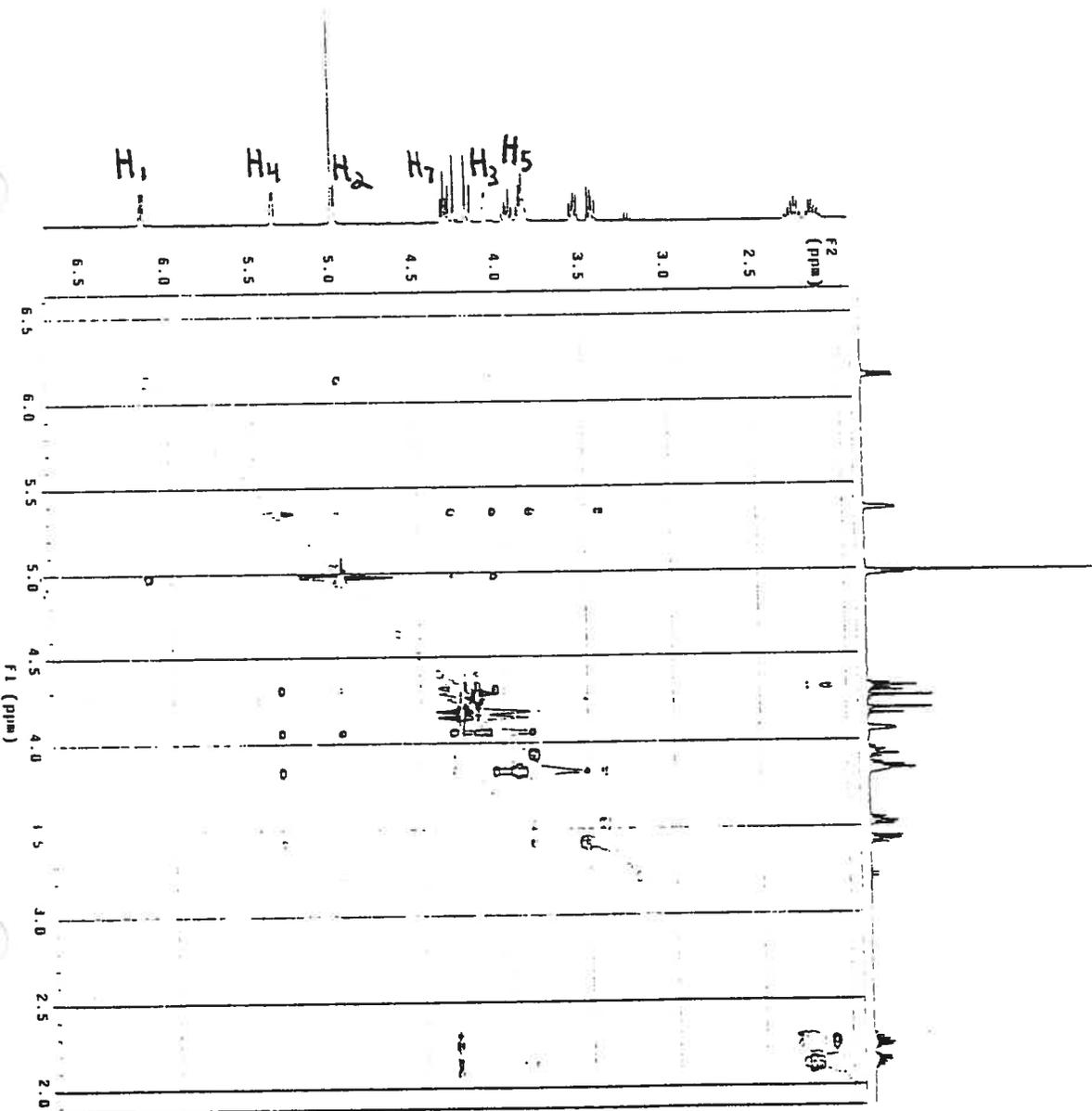
Annexe H : Spectre NOESY 2D du produit de couplage acétylé (R)-86



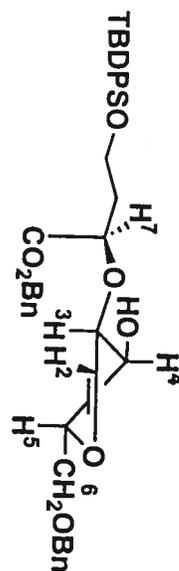
```

exp1 noesy
DATE_ 2003
TIME 12:00
PROC 1
NAME 135-noesy2-C6D6-F1-
P1 135-noesy2-C6D6-F1-
P2 135-noesy2-C6D6-F1-
P3 135-noesy2-C6D6-F1-
P4 135-noesy2-C6D6-F1-
P5 135-noesy2-C6D6-F1-
P6 135-noesy2-C6D6-F1-
P7 135-noesy2-C6D6-F1-
P8 135-noesy2-C6D6-F1-
P9 135-noesy2-C6D6-F1-
P10 135-noesy2-C6D6-F1-
P11 135-noesy2-C6D6-F1-
P12 135-noesy2-C6D6-F1-
P13 135-noesy2-C6D6-F1-
P14 135-noesy2-C6D6-F1-
P15 135-noesy2-C6D6-F1-
P16 135-noesy2-C6D6-F1-
P17 135-noesy2-C6D6-F1-
P18 135-noesy2-C6D6-F1-
P19 135-noesy2-C6D6-F1-
P20 135-noesy2-C6D6-F1-
P21 135-noesy2-C6D6-F1-
P22 135-noesy2-C6D6-F1-
P23 135-noesy2-C6D6-F1-
P24 135-noesy2-C6D6-F1-
P25 135-noesy2-C6D6-F1-
P26 135-noesy2-C6D6-F1-
P27 135-noesy2-C6D6-F1-
P28 135-noesy2-C6D6-F1-
P29 135-noesy2-C6D6-F1-
P30 135-noesy2-C6D6-F1-
P31 135-noesy2-C6D6-F1-
P32 135-noesy2-C6D6-F1-
P33 135-noesy2-C6D6-F1-
P34 135-noesy2-C6D6-F1-
P35 135-noesy2-C6D6-F1-
P36 135-noesy2-C6D6-F1-
P37 135-noesy2-C6D6-F1-
P38 135-noesy2-C6D6-F1-
P39 135-noesy2-C6D6-F1-
P40 135-noesy2-C6D6-F1-
P41 135-noesy2-C6D6-F1-
P42 135-noesy2-C6D6-F1-
P43 135-noesy2-C6D6-F1-
P44 135-noesy2-C6D6-F1-
P45 135-noesy2-C6D6-F1-
P46 135-noesy2-C6D6-F1-
P47 135-noesy2-C6D6-F1-
P48 135-noesy2-C6D6-F1-
P49 135-noesy2-C6D6-F1-
P50 135-noesy2-C6D6-F1-
P51 135-noesy2-C6D6-F1-
P52 135-noesy2-C6D6-F1-
P53 135-noesy2-C6D6-F1-
P54 135-noesy2-C6D6-F1-
P55 135-noesy2-C6D6-F1-
P56 135-noesy2-C6D6-F1-
P57 135-noesy2-C6D6-F1-
P58 135-noesy2-C6D6-F1-
P59 135-noesy2-C6D6-F1-
P60 135-noesy2-C6D6-F1-
P61 135-noesy2-C6D6-F1-
P62 135-noesy2-C6D6-F1-
P63 135-noesy2-C6D6-F1-
P64 135-noesy2-C6D6-F1-
P65 135-noesy2-C6D6-F1-
P66 135-noesy2-C6D6-F1-
P67 135-noesy2-C6D6-F1-
P68 135-noesy2-C6D6-F1-
P69 135-noesy2-C6D6-F1-
P70 135-noesy2-C6D6-F1-
P71 135-noesy2-C6D6-F1-
P72 135-noesy2-C6D6-F1-
P73 135-noesy2-C6D6-F1-
P74 135-noesy2-C6D6-F1-
P75 135-noesy2-C6D6-F1-
P76 135-noesy2-C6D6-F1-
P77 135-noesy2-C6D6-F1-
P78 135-noesy2-C6D6-F1-
P79 135-noesy2-C6D6-F1-
P80 135-noesy2-C6D6-F1-
P81 135-noesy2-C6D6-F1-
P82 135-noesy2-C6D6-F1-
P83 135-noesy2-C6D6-F1-
P84 135-noesy2-C6D6-F1-
P85 135-noesy2-C6D6-F1-
P86 135-noesy2-C6D6-F1-
P87 135-noesy2-C6D6-F1-
P88 135-noesy2-C6D6-F1-
P89 135-noesy2-C6D6-F1-
P90 135-noesy2-C6D6-F1-
P91 135-noesy2-C6D6-F1-
P92 135-noesy2-C6D6-F1-
P93 135-noesy2-C6D6-F1-
P94 135-noesy2-C6D6-F1-
P95 135-noesy2-C6D6-F1-
P96 135-noesy2-C6D6-F1-
P97 135-noesy2-C6D6-F1-
P98 135-noesy2-C6D6-F1-
P99 135-noesy2-C6D6-F1-
P100 135-noesy2-C6D6-F1-

```



Annexe I : Spectre COSY 2D du produit de couplage 103



```

emp3 relab/h
D3-146-p1016cosy-cs06
SAMPLE      DEC. 8 VT
date      8.2084  dfrq
solvent   benzene  dn
f11a      exp  dpr
ACQUISITION 300.011  dm
f1rq      8.277  dmf  11.211
at        1.058  dms  1.0
np        1.058  dms  1.0
fb        1100  bond  PROCESSING
bs        1  sp  not used
ss        1  sp  not used
psr       14.4  vifile
p1        1.0  proc  1
d1        -437.2  acsh  1024
d2        0  vbr  1
d3        0  vbr  1
d4        0  vbr  1
d5        0  vbr  1
d6        0  vbr  1
d7        0  vbr  1
d8        0  vbr  1
d9        0  vbr  1
d10       0  vbr  1
d11       0  vbr  1
d12       0  vbr  1
d13       0  vbr  1
d14       0  vbr  1
d15       0  vbr  1
d16       0  vbr  1
d17       0  vbr  1
d18       0  vbr  1
d19       0  vbr  1
d20       0  vbr  1
d21       0  vbr  1
d22       0  vbr  1
d23       0  vbr  1
d24       0  vbr  1
d25       0  vbr  1
d26       0  vbr  1
d27       0  vbr  1
d28       0  vbr  1
d29       0  vbr  1
d30       0  vbr  1
d31       0  vbr  1
d32       0  vbr  1
d33       0  vbr  1
d34       0  vbr  1
d35       0  vbr  1
d36       0  vbr  1
d37       0  vbr  1
d38       0  vbr  1
d39       0  vbr  1
d40       0  vbr  1
d41       0  vbr  1
d42       0  vbr  1
d43       0  vbr  1
d44       0  vbr  1
d45       0  vbr  1
d46       0  vbr  1
d47       0  vbr  1
d48       0  vbr  1
d49       0  vbr  1
d50       0  vbr  1
d51       0  vbr  1
d52       0  vbr  1
d53       0  vbr  1
d54       0  vbr  1
d55       0  vbr  1
d56       0  vbr  1
d57       0  vbr  1
d58       0  vbr  1
d59       0  vbr  1
d60       0  vbr  1
d61       0  vbr  1
d62       0  vbr  1
d63       0  vbr  1
d64       0  vbr  1
d65       0  vbr  1
d66       0  vbr  1
d67       0  vbr  1
d68       0  vbr  1
d69       0  vbr  1
d70       0  vbr  1
d71       0  vbr  1
d72       0  vbr  1
d73       0  vbr  1
d74       0  vbr  1
d75       0  vbr  1
d76       0  vbr  1
d77       0  vbr  1
d78       0  vbr  1
d79       0  vbr  1
d80       0  vbr  1
d81       0  vbr  1
d82       0  vbr  1
d83       0  vbr  1
d84       0  vbr  1
d85       0  vbr  1
d86       0  vbr  1
d87       0  vbr  1
d88       0  vbr  1
d89       0  vbr  1
d90       0  vbr  1
d91       0  vbr  1
d92       0  vbr  1
d93       0  vbr  1
d94       0  vbr  1
d95       0  vbr  1
d96       0  vbr  1
d97       0  vbr  1
d98       0  vbr  1
d99       0  vbr  1
d100      0  vbr  1
  
```

