

2m11.2866.2

Université de Montréal

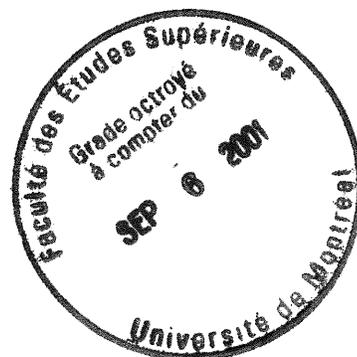
Design et synthèse de nouveaux dérivés  
aminoglycosidiques.

par  
Martin Tremblay  
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  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
en chimie

Avril 2001

© Martin Tremblay, 2001



QD  
3  
U54  
2001  
N. 025

178  
1992

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Design et synthèse de nouveaux dérivés  
aminoglycosidiques.

présenté par :  
Martin Tremblay

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. James D. Wuest  
Directeur du jury

Prof. Stephen Hanessian  
Directeur de recherche

Prof. Richard Giasson  
Membre du jury

Mémoire accepté le : \_\_\_\_\_

## Sommaire

Parmi les nombreux antibiotiques naturels issus de micro-organismes, on retrouve les aminoglycosides. Ces antibiotiques sont utilisés depuis plus d'une cinquantaine d'années dans le traitement d'infections, mais leur utilisation a provoqué une émergence de bactéries ayant développées des résistances.

Suite à des études de modélisation, nous avons entrepris la préparation de différents dérivés aminoglycosidiques. Les premières molécules synthétisées sont des dérivés clivés de la paromomycine. Nous croyons qu'en ouvrant le cycle IV de cet aminoglycoside, on pourrait favoriser les interactions électrostatiques entre les ammoniums du cycle IV et la chaîne phosphate de l'ARN et, par conséquent, augmenter son activité anti-bactérienne.

Ensuite, nous avons entrepris la préparation de deux séries de molécules provenant de la paromamine (paromomycine sans les cycles III et IV). Nous croyons qu'il serait possible de simplifier la structure des aminoglycosides en remplaçant ces cycles par des chaînes alkylamines. Guidé par nos études de modélisation, nous avons préparé plusieurs alkylamines pouvant être couplées à un aldéhyde par amination réductrice. Nous avons été en mesure d'incorporer ces aminoalkyles à la paromamine et de préparer une série de 5-O-alkylparomamines. La deuxième série consiste à la synthèse de morpholino paromamines par double amination réductrice intramoléculaire à partir du dialdéhyde correspondant et des alkylamines préparées plus tôt.

Toujours guidé par nos études de modélisation, nous avons finalement entrepris la préparation d'une dernière série de molécules basée sur la tobramycine en utilisant les méthodologies développées plus tôt. Toutes les molécules synthétisées ont été testées par une firme extérieure contre des souches bactériennes ayant (et n'ayant pas) développées des résistances aux aminoglycosides pour vérifier leur activité anti-bactérienne. Uniquement quelques composés de cette dernière série ont démontré une activité anti-bactérienne, tous les autres composés préparés se sont avérés inactifs.

## Table des matières

Sommaire.....	iii
Liste des figures.....	ix
Liste des tableaux.....	x
Liste des schémas.....	xi
Liste des abréviations.....	xii
Remerciements.....	xiv

### Chapitre 1 : Introduction

#### 1.1 Définition et structure

a) Historique.....	2
b) Classification des aminoglycosides.....	3

#### 1.2 Modes d'actions

a) Interaction avec l'ARN.....	5
b) Application pour le traitement de la fibrose kystique.....	6
c) Autres cibles biologiques.....	6

#### 1.3 Résistance et toxicité

a) Mécanismes de résistance.....	7
b) Stratégies pour contrer les enzymes modificatrices d'aminoglycosides.....	8
c) Toxicité.....	9

### Chapitre 2 : Conception et modélisation

2.1 Généralités.....	11
2.2 Conception de paromomycines clivées.....	13

<b>2.3 Conception d'analogues de la paromamine.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4 Conception d'analogues de la tobramycine.....</b>	<b>16</b>

### **Chapitre 3 : Synthèse de paromomycines clivées**

<b>3.1 Préparation du composé 5.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Préparation du composé 8.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3 Tentatives pour la préparation du composé 9.....</b>	<b>23</b>
<b>3.4 Activité anti-bactérienne.....</b>	<b>24</b>

### **Chapitre 4 : Synthèse d'analogues de la paromamine**

#### **4.1 Préparation de la série I**

a) Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la série I.....	27
b) Préparation de l'aldéhyde <b>15</b> .....	28
c) Préparation des amines pour l'amination réductrice.....	31
d) Amination réductrice et préparation des produits finaux.....	32
e) Activité anti-bactérienne.....	34

#### **4.2 Préparation de la série II**

a) Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la série II.....	35
b) Préparation du dialdéhyde <b>21</b> .....	38
c) Préparation du 2-amino-1-éthyl $\beta$ -D-glucopyranoside <b>32</b> .....	39
d) Préparation du composé <b>35</b> .....	42
e) Double amination réductrice intramoléculaire et préparation des produits finaux.....	44
f) Activité anti-bactérienne.....	46

## Chapitre 5 : Synthèse d'analogues de la tobramycine

5.1 Analyse rétrosynthétique.....	48
5.2 Préparation de l'aldéhyde 40.....	49
5.3 Amination réductrice et préparation des produits finaux.....	51
5.4 Activité anti-bactérienne.....	53

## Chapitre 6 : Conclusion

6.1 Conclusion.....	56
---------------------	----

## Chapitre 7 : Partie expérimentale

### 7.1 Notes générales

a) Instrumentation.....	58
b) Chromatographie.....	59
c) Les révélateurs généraux.....	59
d) Solvants des réactions.....	60
e) Codistillation avec pyridine.....	61
f) Généralités.....	61

### 7.2 Préparation de dérivés aminoglycosidiques

Préparation de la <i>N</i> -benzyloxycarbonylparomomycine <b>1</b> .....	62
Préparation du dérivé protégé <b>2</b> .....	62
Préparation du dérivé clivé <b>4</b> .....	63
Préparation du produit final <b>5</b> .....	64
Préparation du dérivé azido <b>6</b> .....	64
Préparation du dérivé azido clivé <b>7</b> .....	65
Préparation du produit final <b>8</b> .....	66

Préparation du dérivé <i>O</i> -TBDMS <b>10</b> .....	66
Préparation de la paromamine.....	67
Préparation du tri- <i>N</i> -benzyloxycarbonylparomamine <b>12</b> .....	67
Préparation de l'alcool <b>13</b> .....	68
Préparation du dérivé allyle <b>14</b> .....	68
Préparation de l'aldéhyde <b>15</b> .....	69
Préparation du dérivé alkylguanidino protégé <b>16</b> .....	70
Préparation du <i>N,N'</i> -Di-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N''</i> -2-aminoéthylguanidine <b>17</b> .....	70
Préparation du dérivé <b>18a</b> .....	71
Préparation du dérivé <b>18b</b> .....	72
Préparation du dérivé <b>18c</b> .....	72
Préparation du dérivé <b>18d</b> .....	73
Préparation du dérivé <b>18e</b> .....	73
Préparation du produit final <b>19a</b> .....	74
Préparation du produit final <b>19b</b> .....	74
Préparation du produit final <b>19c</b> .....	75
Préparation du produit final <b>19d</b> .....	76
Préparation du produit final <b>19e</b> .....	76
Préparation du dérivé <b>20</b> .....	76
Préparation du bromure de glucopyranosyle <b>23</b> .....	77
Préparation de l'orthoester <b>25</b> .....	77
Préparation de l'orthoester <b>26</b> .....	78
Préparation du dérivé trichloroacétimide <b>27</b> .....	78
Préparation du glucopyranoside <b>29</b> .....	78
Préparation de l'alkyl glucopyranoside <b>30</b> .....	79
Préparation du glucopyranoside déprotégé <b>31</b> .....	80
Préparation du 2-amino-1-éthyl $\beta$ -D-glucopyranoside <b>32</b> .....	80
Préparation de l'alcool <b>33</b> .....	81
Préparation du dérivé azido <b>34</b> .....	82
Préparation du dérivé amino <b>35</b> .....	83
Préparation du dérivé <b>36a</b> .....	84

Préparation du dérivé <b>36b</b> .....	85
Préparation du dérivé <b>36c</b> .....	85
Préparation du dérivé <b>36d</b> .....	86
Préparation du dérivé <b>36e</b> .....	86
Préparation du dérivé <b>36f</b> .....	87
Préparation du dérivé <b>36g</b> .....	88
Préparation du dérivé <b>36h</b> .....	88
Préparation du produit final <b>37a</b> .....	89
Préparation du produit final <b>37b</b> .....	89
Préparation du produit final <b>37c</b> .....	90
Préparation du produit final <b>37d</b> .....	90
Préparation du produit final <b>37e</b> .....	91
Préparation du produit final <b>37f</b> .....	91
Préparation du produit final <b>37g</b> .....	92
Préparation du produit final <b>37h</b> .....	92
Préparation de l'alcool <b>38</b> .....	93
Préparation du dérivé allyle <b>39</b> .....	93
Préparation de l'aldéhyde <b>40</b> .....	94
Préparation du dérivé <b>41a</b> .....	95
Préparation du dérivé <b>41b</b> .....	96
Préparation du dérivé <b>41c</b> .....	96
Préparation du dérivé <b>41d</b> .....	97
Préparation du dérivé <b>41e</b> .....	97
Préparation du produit final <b>42a</b> .....	98
Préparation du produit final <b>42b</b> .....	98
Préparation du produit final <b>42c</b> .....	99
Préparation du produit final <b>42d</b> .....	100
Préparation du produit final <b>42e</b> .....	100

## Chapitre 8 : Références

<b>8.1 Références</b> .....	102
-----------------------------	-----

## Liste des figures

Figure 1 : Classification des aminoglycosides selon leur position d'attachement.....	3
Figure 2 : Aminoglycosides du groupe I.....	4
Figure 3 : Aminoglycosides du groupe II.....	5
Figure 4 : Désactivation de la kanamycine B.....	7
Figure 5 : Approche de Mobashery et collaborateurs.....	8
Figure 6 : Paromomycine.....	12
Figure 7a et 7b : Paromomycine liée à l'ARN et GRID de l'ARN.....	13
Figure 8 : Paromomycines clivées.....	14
Figure 9 : Analogues de la paromamine.....	15
Figure 10a et 10b : Représentation des interactions entre l'ARN et deux analogues de la paromamine.....	15
Figure 11 : Analogues de la tobramycine.....	16
Figure 12 : Librairie de 5-O-alkylnéamines préparée par Wong.....	34
Figure 13 : Préparation d'immunostimulants par Reitz.....	37
Figure 14 : Préparation de la morpholino dibekacine par Tsuchiya.....	38

## Liste des tableaux

Tableau I : Préparation des dérivés <b>18a-e</b> pour la série I.....	32
Tableau II : Préparation des produits finaux pour la série I.....	33
Tableau III : Préparation des dérivés <b>36a-h</b> pour la série II.....	45
Tableau IV : Préparation des produits finaux pour la série II.....	46
Tableau V : Préparation des dérivés <b>41a-e</b> pour la série III.....	52
Tableau VI : Préparation des produits finaux pour la série III.....	53
Tableau VII : Activité anti-bactérienne en $\mu\text{g/mL}$ obtenue avec les dérivés <b>42a-e</b> .....	54

## Liste des schémas

Schéma 1 : Protection de la paromomycine.....	18
Schéma 2 : Clivage et déprotection du dérivé <b>2</b> .....	20
Schéma 3 : Préparation du composé <b>8</b> .....	22
Schéma 4 : Tentatives de remplacement des alcools par des azidures sur le composé <b>4</b> .....	23
Schéma 5 : Tentatives pour la préparation du dérivé <b>11</b> .....	24
Schéma 6 : Série I.....	27
Schéma 7 : Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la série I.....	28
Schéma 8 : Préparation de la paromamine.....	29
Schéma 9 : Préparation de l'aldéhyde <b>15</b> .....	30
Schéma 10 : Préparation d'alkylamines monoprotégées.....	31
Schéma 11 : Préparation du <i>N,N'</i> -Di-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N''</i> -2- Aminoéthylguanidine.....	32
Schéma 12 : Série II.....	35
Schéma 13 : Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la série II.....	36
Schéma 14 : Élimination de l'idose de la paromomycine.....	37
Schéma 15 : Préparation du dérivé <b>21</b> .....	39
Schéma 16 : Tentatives de glycosylation en utilisant le bromure <b>3</b> .....	40
Schéma 17 : Tentatives de glycosylation en utilisant la méthode de Schmidt.....	41
Schéma 18 : Préparation du 2-amino-1-éthyl $\beta$ -D-glucopyranoside <b>32</b> .....	42
Schéma 19 : Représentation du pseudo dimère de la paromamine.....	43
Schéma 20 : Préparation du composé <b>35</b> .....	43
Schéma 21 : Série III.....	48
Schéma 22 : Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la série III.....	49
Schéma 23 : Préparation de l'aldéhyde <b>40</b> .....	51

## Liste des abréviations

atm :	Atmosphère
Ac :	Acétyl
ARN :	Acide ribonucléique
Boc :	tert-butyloxycarbonyl
Bu :	Butyl
Bz :	Benzoyl
cat. :	Catalytique
CCM :	Chromatographie sur couche mince
Cbz :	Benzyloxycarbonyl
COSY :	Spectroscopie corrélée
DEAD :	Azodicarboxylate de diéthyle
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU :	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinone
DMSO :	Diméthylsulfoxyde
Et :	Éthyl
FAB :	Fast Atom Bombardment
h :	Heure
HMPA :	Hexaméthylphosphoramide
Hz :	Hertz
iPr :	iso-propyl
IR :	Spectroscopie infrarouge
LiHMDS :	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
M :	Molaire
Me :	Méthyl
MHz :	Mégahertz
min. :	Minute
mmol :	Millimole

mol :	Mole
MOP :	2-Hydroxy-3-méthoxypyridine
Ms :	Méthanesulfonyl
M.S. :	Tamis moléculaire 4Å
NBS :	<i>N</i> -bromosuccinimide
Ph :	Phényl
PSI :	Livre par pouce carré
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
Rf :	Temps de rétention
TBDMS :	tert-butyldiméthylsilyl
TBDPS :	tert-butyldiphénylsilyl
Tf :	Trifluorométhanesulfonyl
TFA :	Acide trifluoroacétique
THF :	Tétrahydrofurane
TP :	Température de la pièce
quant. :	Quantitatif

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer des remerciements à mon directeur de recherche, le professeur Stephen Hanessian. Je lui suis très reconnaissant de m'avoir accepté dans son groupe de recherche, de m'avoir laissé beaucoup de liberté quant à la réalisation de ce projet et de m'avoir permis d'atteindre mes objectifs.

J'aimerais également remercier le personnel de soutien de l'Université de Montréal, en particulier Sylvie Bilodeau et Robert Mayer, pour leur service et leur assistance pour des expériences RMN en deux dimensions. Je souhaite également à remercier mesdames Carol Major et Élane Fournelle pour les services administratifs et techniques.

Je veux également remercier les membres du groupe de recherche du professeur Hanessian pour leur amitié et leur support. Je désire remercier en particulier mes collègues Dr Alexander Kornienko (qui a effectué les aminations réductrices de la section 4.1.D) et Dr D. Bruce MacKay pour leurs conseils, me permettant ainsi de mener à bien ce projet. J'aimerais également remercier le Dr Nicolas Moitessier pour les études de modélisation et Éric Therrien ainsi que Cécile Gauchet pour la révision de ce mémoire.

Je voudrais également remercier le Fonds pour la Formation de Chercheurs et Aide à la Recherche (FCAR) et l'Université de Montréal pour des bourses d'étude. Je remercie également la compagnie PathoGenesis Corporation (maintenant fusionnée avec la compagnie Chiron) pour les tests biologiques.

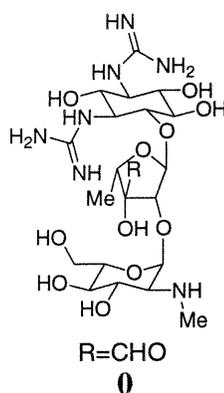
**Chapitre 1**  
**Introduction**

## 1.1 Définition et structure

### A) Historique

Parmi les nombreux antibiotiques issus de micro-organismes, nous retrouvons un groupe appelé les antibiotiques aminoglycosidiques. Ces derniers sont constitués d'unités pseudosaccharides liés entre eux par des liens glycosidiques. Puisque cette définition englobe un très grand nombre de molécules, nous discuterons uniquement des antibiotiques aminocyclitols qui possède comme unité structurale commune la 2-désoxystreptamine.

Le premier aminoglycoside découvert est la streptomycine<sup>1</sup> (voir structure **0**) en 1944 par Waksman. Cette molécule a été isolée du micro-organisme *Streptomyces griseus* suite à une recherche intensive de composés antibiotiques stimulée par la découverte de la pénicilline.



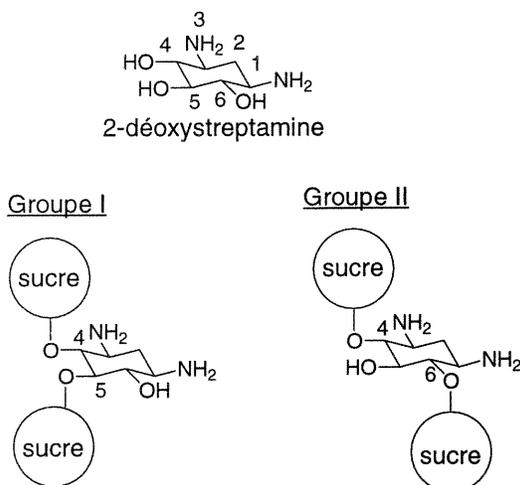
En 1949, la néomycine<sup>2</sup> a été isolée de *Streptomyces fradiae* également par Waksman, suivie en 1957 par la kanamycine<sup>3</sup>, isolé par Umezawa à partir de *Streptomyces kanamyceticus*. En 1959, Haskell et collaborateurs ont déterminé la

structure de la paromomycine<sup>4</sup>. Vient ensuite la gentamicine<sup>5</sup>, isolée en 1963 du micro-organisme *Micromonospora purpurea* par Weinstein, suivie de la tobramycine<sup>6</sup> par Hinggin quatre ans plus tard à partir de la bactérie *Streptomyces tenebrarius*. Ces aminoglycosides furent les premiers antibiotiques d'origine naturelle à être utilisés pour le traitement d'infections. Par la suite, l'amikacine a été introduite sur le marché en 1972. Il s'agit d'un antibiotique aminoglycoside semisynthétique qui a prouvé qu'il était possible d'améliorer les aminoglycosides par modification chimique. En effet, l'amikacine (ou 1-N-[(1S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycine A) est un meilleur antibiotique que la kanamycine A, car elle démontre une activité contre les couches bactériennes résistantes à cette dernière.

## B) Classification des aminoglycosides

Pour les besoins de ce mémoire, nous allons classer les antibiotiques aminoglycosidiques selon deux groupes qui dépendent de l'attachement relatif des sucres sur l'unité 2-déoxystreptamine (voir Figure 1) : le groupe I pour les antibiotiques liés en 4 et 5 et le groupe II pour les antibiotiques liés en 4 et 6. Ce mémoire ne se veut pas une énumération exhaustive de tous les aminoglycosides. Par conséquent seuls les aminoglycosides étudiés par la suite seront décrits dans cette section.

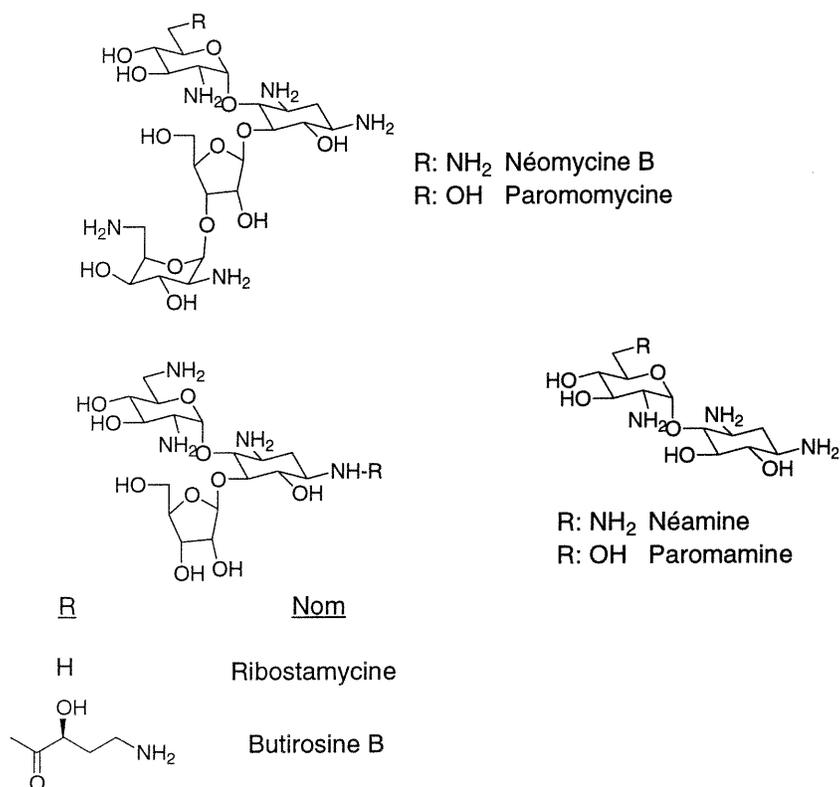
Figure 1 : Classification des aminoglycosides selon leur position d'attachement.



## Groupe I

Dans ce groupe, nous retrouvons principalement les néomycines, les paromomycines et les ribostamycines (Figure 2).

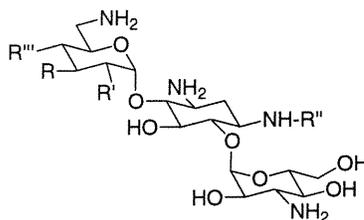
Figure 2 : Aminoglycosides du groupe I

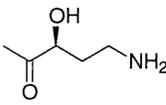


## Groupe II

Dans ce groupe, se trouvent principalement les kanamycines, la tobramycine, l'amikacine et la dibekacine (Figure 3).

Figure 3 : Aminoglycosides du groupe II



$R'''$	$R''$	$R'$	$R$	Nom
OH	H	OH	OH	Kanamycine A
OH	H	NH <sub>2</sub>	OH	Kanamycine B
OH	H	NH <sub>2</sub>	H	Tobramycine
OH		OH	OH	Amikacine
H	H	NH <sub>2</sub>	OH	Debikacine

## 1.2 Modes d'actions

### A) Interaction avec l'ARN bactérien

Il est connu depuis 1961 que les aminoglycosides inhibent la croissance bactérienne en interférant avec la sous-unité 30S du ribosome bactérien.<sup>7</sup> Cette interaction avec le ribosome conduit à l'inhibition du codage de protéines en faussant la lecture du code génétique bactérien. En 1987, il a été prouvé par Moazed et Noller<sup>8</sup> que plusieurs antibiotiques (dont les aminoglycosides) se lient plus spécifiquement à l'ARN de la sous-unité 16S ribosomale des bactéries. Cela a causé un grand engouement dans la communauté scientifique, car il a été prouvé que de petites molécules peuvent interagir avec l'ARN. Donc, il y a eu un regain de recherche dans le domaine des aminoglycosides puisqu'une nouvelle cible biologique avait été trouvée. Ainsi, de nombreux chercheurs se sont mis à explorer les possibilités que cela impliquait. Désormais, l'ARN n'est plus considéré comme une molécule passive servant à transmettre de l'information génétique mais également comme une cible biologique.<sup>9</sup> Ce concept a été approfondi par le groupe de Rando à Boston en 1998 qui prouve que de

simples aminoalcools peuvent également interagir avec l'ARN de manière électrostatique.<sup>10</sup> Bien que ces aminoalcools ne soient pas aussi sélectifs que certains aminoglycosides, ils se lient de manière aussi forte à l'ARN tout en ayant une structure beaucoup plus simple. Ceci montre qu'il est possible de synthétiser de nouvelles molécules aminoglycosides ayant des structures plus simples mais conservant leur spécificité.

## **B) Application pour le traitement de la fibrose kystique**

La fibrose kystique est la maladie génétique causant le plus de morts en Amérique du Nord chez les enfants et les jeunes adolescents. Seulement aux États-Unis, cette maladie frappe une personne sur 2400 chez la population blanche et une personne sur 17 000 chez la population noire.<sup>11</sup> Il s'agit d'un gène défectueux qui code la protéine régulatrice trans-membranaire de la fibrose kystique (CFTR). Il s'agit d'une protéine canal membranaire qui règle le transport ionique de la cellule. À cause de cette défectuosité, les personnes atteintes de cette maladie développent des sécrétions aux poumons entraînant des infections très graves. Les aminoglycosides sont, entre autres, employés comme antibiotique pour ce type d'infection car ils sont actifs contre les souches gram négatives et gram positives.<sup>12</sup> Ces antibiotiques ont le désavantage de ne pas pouvoir être absorbés oralement, mais uniquement par injection. Ils sont utilisés comme médicament de dernier recours dans le cas d'infections sérieuses de type gram négative.

## **C) Autres cibles biologiques**

Suite à ce nouveau regain de recherche dans le domaine des aminoglycosides, de nombreuses autres cibles biologiques ont été trouvées. Ces molécules se lient également aux introns ribosomals de groupe I<sup>13</sup>, aux ribosomes "Hammerhead"<sup>14</sup> et aux Rnase P<sup>15</sup> et finalement bloquent la protéine REV<sup>16</sup> et le peptide TAT<sup>17</sup> de l'ARN viral du SIDA. Par contre, les aminoglycosides ne deviendront probablement pas des médicaments anti-

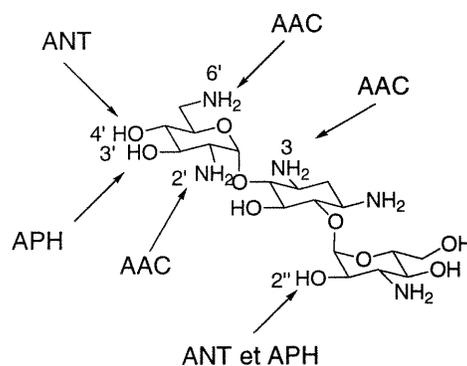
SIDA comme postulé originalement<sup>18</sup> sans une optimisation chimique en raison de leur manque de spécificité.

### 1.3 Résistance et toxicité

#### A) Mécanismes de résistance

Dans les années 1970, l'arrivée de médicaments semi-synthétiques comme l'amikacine a prouvé qu'il était possible de modifier des aminoglycosides de manière à les rendre actifs contre des souches bactériennes ayant développées des résistances contre l'aminoglycoside naturel. Le développement de résistances est un processus naturel d'évolution qui intervient génétiquement lorsque des organismes sont en contact avec un environnement hostile. Dans le cas des bactéries, elles ont appris à désactiver les aminoglycosides en développant des enzymes modificateurs d'aminoglycosides qui modifient de manière covalente certains alcools ou amines de l'aminoglycoside.<sup>19</sup> Une fois l'antibiotique modifié, il est désactivé et n'inhibe plus la croissance bactérienne. Il existe trois types d'enzymes modificateurs d'aminoglycosides : les N-acétyltransférases (AAC), les O-nucléotidyltransférases (ANT) et les O-phosphotransférases (APH). Dans le cas de la kanamycine B, les positions 3, 2' et 6' sont touchées par AAC, les positions 4' et 2'' sont atteintes par ANT et finalement les positions 3' et 2'' sont modifiées par APH (Figure 4).

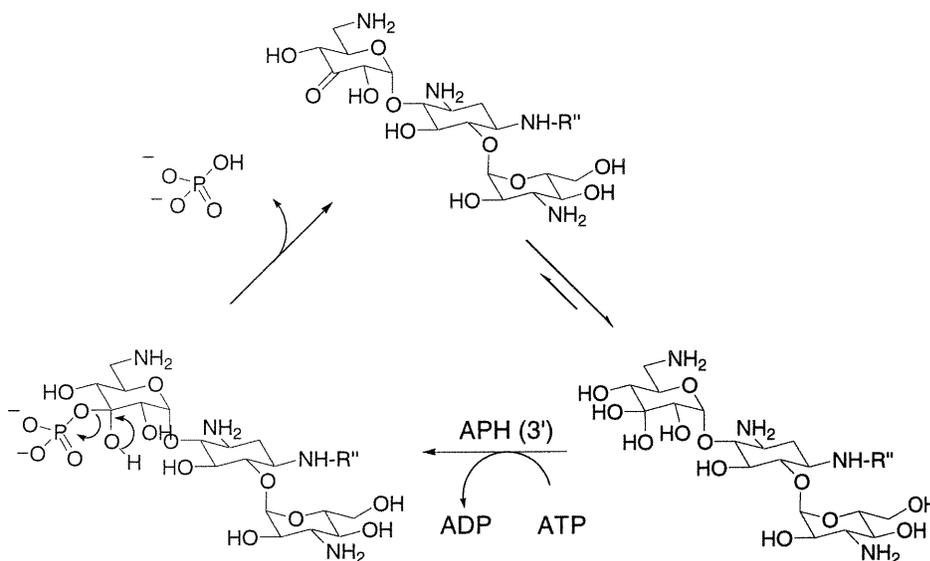
Figure 4 : Désactivation de la kanamycine B.



## B) Stratégies pour contrer les enzymes modifcatrices d'aminoglycosides.

La première stratégie qui a été développée contre APH agissant sur l'alcool en position 3', est tout simplement la désoxygénation. Par exemple, Umezawa a synthétisé la 3'-désoxykanamycine A<sup>20a</sup> et la 3',4'-didésoxykanamycine B (dibekacine)<sup>20b</sup>. Cette stratégie s'est avérée très efficace et ces nouveaux dérivés présentaient une activité contre les souches résistantes aux kanamycines. Une autre stratégie implique l'inversion du centre chiral où l'enzyme agit. Ainsi, notre groupe<sup>21</sup> a synthétisé la 3'-épiparomamine et la 3'-épinéamine qui se sont avérées inactives vis-à-vis la APH agissant sur l'alcool en position 3'. Finalement, Mobashery et collaborateurs<sup>22</sup> ont utilisé une approche très élégante pour empêcher la désactivation de l'antibiotique par l'APH agissant sur l'alcool en position 3' (Figure 5). Ils ont prouvé que l'enzyme est toujours active (c'est-à-dire qu'elle agit en mettant un phosphate sur l'alcool en position 3') mais que l'antibiotique n'est pas désactivé car l'intermédiaire formé n'est pas stable et régénère le produit de départ.

Figure 5 : Approche de Mobashery et collaborateurs.



La deuxième enzyme modifiatrice d'aminoglycosides la plus étudiée est la N-acétyltransférase (AAC). De nombreux dérivés ayant un substituant sur l'azote en 6' (pour contrer les effets de AAC agissant sur l'azote en position 6') ont été développés, mais aucun n'a été utilisé en phase clinique. Parmi eux, on retrouve des dérivés de la kanamycine A ayant des acides aminés en position 6'.<sup>23</sup> Ils se sont avérés très peu actifs contre différentes souches bactériennes (ayant développées des résistances ou non), ce qui démontre que cette amine doit pouvoir être protonable pour montrer de l'activité. Finalement, le plus bel exemple de dérivé synthétique actif contre des souches résistantes est l'amikacine (voir Figure 4). Cet antibiotique est un dérivé N-1 acylé de la kanamycine A résistant contre l'enzyme modifiatrice d'aminoglycosides AAC agissant sur l'azote en position 1. L'idée pour la conception de cette molécule vient de la butyrosine. En effet, en ajoutant un groupement 1-N-[(1S)-4-amino-2-hydroxybutyryle] à la kanamycine A on obtient la butyrosine qui est active contre des souches bactériennes jusqu'alors résistantes à la kanamycine.

### C) Toxicité

Bien que les aminoglycosides soient efficaces dans la lutte aux bactéries, il existe une certaine toxicité reliée à leur utilisation. Le premier problème est la ototoxicité. En effet, il a été démontré que l'utilisation d'aminoglycoside pour le traitement d'infections peut entraîner une perte d'audition.<sup>24</sup> L'autre problème souvent relié à l'utilisation de ces antibiotiques, tout comme de nombreux autres médicaments, est la néphrotoxicité, c'est-à-dire la toxicité au niveau des reins. Bien qu'il existe des problèmes de toxicité reliés à l'utilisation des aminoglycosides, cela n'a pas empêché leur utilisation dans des cas appropriés. En effet, les techniques modernes permettent de doser avec précision la quantité nécessaire sans toutefois que ce soit dangereux pour le patient.

**Chapitre 2**  
**Design et modélisation**

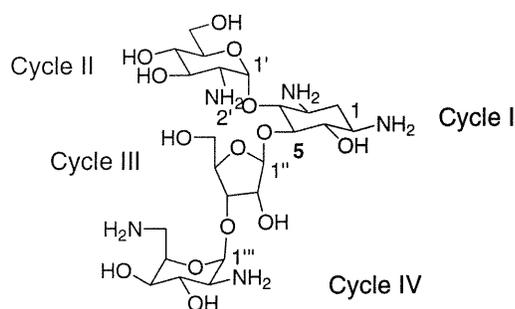
## 2.1 Généralités

Depuis quelques années, la conception de nouveaux médicaments se fait avec l'aide de nouveaux outils comme la modélisation moléculaire. En effet, beaucoup de recherches se font pour le développement de nouveaux logiciels destinés à la recherche en chimie organique.<sup>25</sup> De plus, de nombreuses structures élucidées par rayons X ou par RMN peuvent devenir, par la suite, la cible pour la conception de nouveaux médicaments. En 1996, un grand pas dans le domaine des aminoglycosides a été effectué par Puglisi qui a réalisé des études RMN sur le site A de la sous unité 16S du ribosome de *E. Coli* avec la paromomycine.<sup>26</sup> Très récemment, le groupe de Ramakrishnan a réussi à cristalliser la sous unité 30S du ribosome bactérien avec des aminoglycosides (dont la paromomycine).<sup>27</sup> Comme ce papier a été publié après que toutes les études de modélisation aient été effectuées, uniquement la publication de Puglisi sera décrite dans ce mémoire puisque toutes les observations de ce dernier sont en accord avec celles de Ramakrishnan.

Puglisi a démontré les interactions importantes entre la paromomycine et l'ARN. Il a prouvé que les cycles I et II (Figure 6) de la paromomycine sont liés dans une poche créée par un repli de l'ARN et font des contacts spécifiques avec les bases des acides nucléiques avoisinants ainsi qu'avec la chaîne phosphate. Un fois lié, l'aminoglycoside crée une déformation de cette chaîne phosphate, empêchant ainsi la lecture du code génétique de la bactérie. De plus, il a mis en évidence que les alcools en position 3' et 4' sur le cycle II ne sont pas essentiels pour la liaison. Par contre, la fonction amine en position 2' du cycle II forme un pont hydrogène avec l'alcool en position 5'' du cycle III. Puglisi croit que ce pont hydrogène intramoléculaire aide à orienter les cycles I et II qui sont responsables de la spécificité de la molécule. En effet, les fonctions amines en position 1 et 3 du cycle I (2-désoxystreptamine) forment des ponts hydrogènes très forts avec l'ARN et l'amine en position 3 est également impliquée dans une interaction électrostatique avec la chaîne phosphate. Ces deux fonctions amines sont présentes dans tous les aminoglycosides et ce cycle est essentiel pour se lier de façon spécifique avec l'ARN. Les auteurs mentionnent également que le cycle IV ne semble pas former de

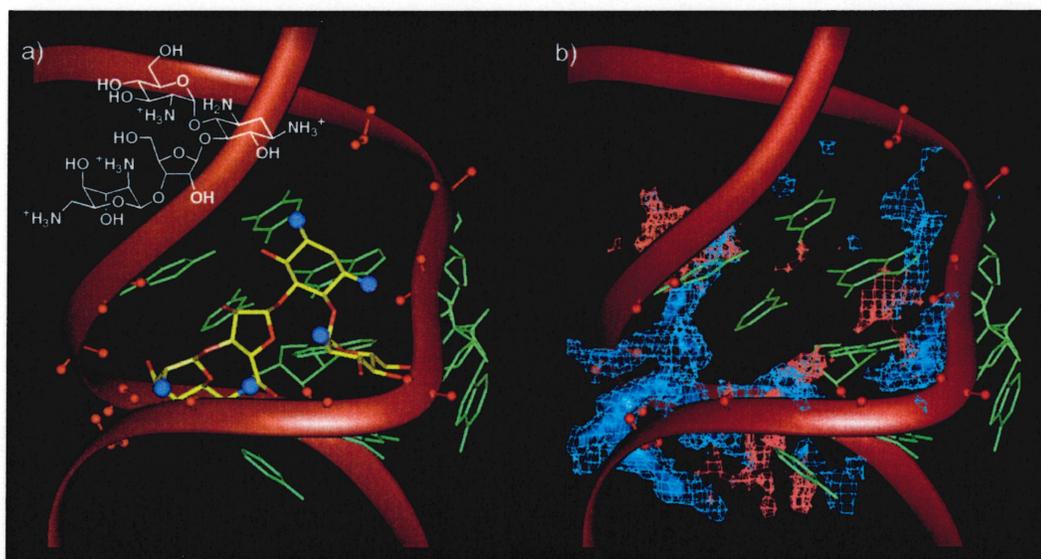
liaison spécifique mais se lie de façon électrostatique avec la chaîne phosphate chargée négativement. Cela respecte les observations expérimentales. En effet, la ribostamycine (un aminoglycoside apparenté à la néomycine mais sans le cycle IV) est toujours un antibiotique. De plus, bien que la néamine ne soit pas un bon antibiotique, elle est reconnue pour se lier à l'ARN même si les cycles III et IV sont manquants. D'autres études de liaison ARN-aminoglycoside ont été faites par Cedergren<sup>28</sup> et Westhof<sup>29</sup>.

Figure 6 : Paromomycine



Pour nous guider dans la conception de nouveaux aminoglycosides, le Dr. Moitessier a utilisé le programme GRID<sup>30</sup> sur les structures établies par Puglisi. Nous avons ainsi repéré différentes régions de l'ARN susceptibles de stabiliser des fonctions  $\text{NH}_4^+$  et OH dans l'espace occupé par la paromomycine. La Figure 7a représente la paromomycine liée sur la sous unité 16S de l'ARN et la Figure 7b représente les résultats obtenus avec le programme GRID. Les régions en bleues représentent des zones énergiquement favorables à une charge  $\text{NH}_4^+$  et en rouge des zones favorables à OH. Comme le montre cette figure, ces zones sont majoritairement situées à l'endroit occupé par le cycle IV.

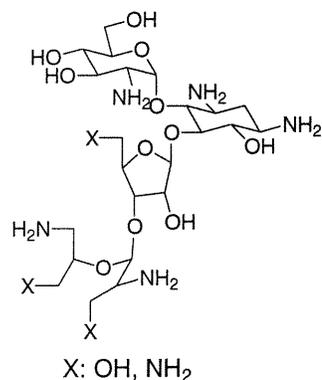
Figures 7a et 7b : Paromomycine liée à l'ARN et GRID de l'ARN.



## 2.2 Conception de paromomycines clivées

Puisque le cycle IV ne semble pas former des liaisons fortes avec l'ARN, il a été décidé de modifier ce 2,6-désoxy-2,6-diamino-L-idose de façon à obtenir une meilleure liaison. Nous avons ainsi entrepris d'effectuer la synthèse de paromomycines clivées (voir Figure 8). Nous croyons qu'en clivant le cycle IV, on pourrait augmenter les interactions entre les OH et les  $\text{NH}_4^+$  du idose avec la chaîne phosphate de l'ARN en permettant un plus grand degré de liberté à cette partie de la molécule. De plus, nous croyons qu'en remplaçant des fonctions alcools par des amines, on pourrait augmenter les interactions électrostatiques avec la chaîne phosphate de l'ARN.

Figure 8 : Paromomycines clivées



### 2.3 Conception d'analogues de la paromamine

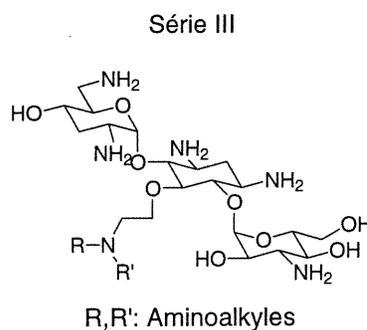
Selon les observations de Puglisi, les cycles I et II de la paromomycine sont essentiels pour la spécificité, tandis que les cycles III et IV semblent avoir une moins bonne affinité pour l'ARN. Ainsi, on pourrait enlever ces deux cycles et conserver uniquement les cycles d'où résultent la spécificité de la paromomycine. Nous pensons également qu'en ajoutant différentes chaînes aminoalkyles sur la paromamine (la paromomycine sans les cycles III et IV), on pourrait arriver à augmenter la force de liaison de cette nouvelle molécule avec l'ARN. Nous avons ainsi décidé de faire la synthèse de deux types d'analogues de la paromamine. Le premier consiste en une série de molécules possédant une chaîne aminoalkyle sur l'alcool en position 5 de la paromamine (Figure 9). Le deuxième type consiste à synthétiser de nouveaux dérivés de type morpholino paromamines (Figure 9). Il s'agit d'une série semblable à la première sauf que ces nouvelles molécules seront davantage rigides. Ces dernières pourraient être obtenues par modifications chimiques du ribose de la paromomycine.



## 2.4 Conception d'analogues de la tobramycine

Nous avons également décidé d'effectuer la préparation de quelques analogues de la tobramycine. Cet antibiotique est présentement le meilleur antibiotique utilisé pour le traitement d'infections pulmonaires pour les personnes atteintes de la fibrose kystique. Très peu de dérivés de cette molécule ont été préparés, ce qui nous laisse croire qu'il serait possible d'augmenter son efficacité en lui faisant quelques modifications chimiques. Nous avons décidé d'utiliser l'expertise acquise avec les séries précédentes pour effectuer la synthèse d'une série de 5-O-alkyl tobramycine (Figure 11). En lui faisant des modifications, nous espérons qu'il sera possible d'augmenter sa liaison avec l'ARN, de la rendre active contre des souches bactériennes résistantes et de diminuer sa toxicité.

Figure 11 : Analogues de la tobramycine.



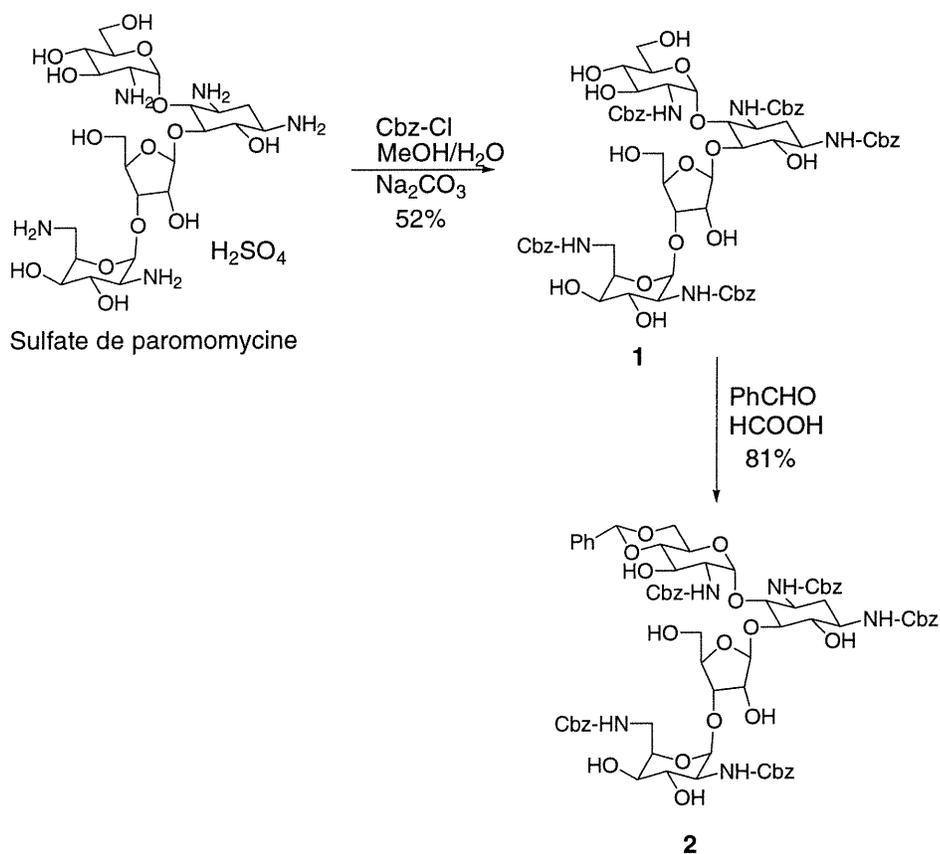
### **Chapitre 3**

## **Synthèse de paromomycines clivées**

### 3.1 Préparation du composé 5.

Dans un premier temps, nous avons décidé d'effectuer la synthèse de dérivés clivés de la paromomycine. Comme mentionné précédemment (chapitre 2.2), nous voulons cliver l'idose de la paromomycine (cycle IV) pour tenter d'augmenter les interactions entre les fonctions amines et alcools de ce cycle et l'ARN des bactéries. Les deux premières étapes consistent en la protection des différentes amines de la molécule et la protection des alcools aux positions 4' et 6' au moyen d'un groupement benzylidène. Pour ce faire, nous avons utilisé les précédents développés dans nos laboratoires il y a de ça quelques années (schéma 1).<sup>27</sup>

Schéma 1 : Protection de la paromomycine.



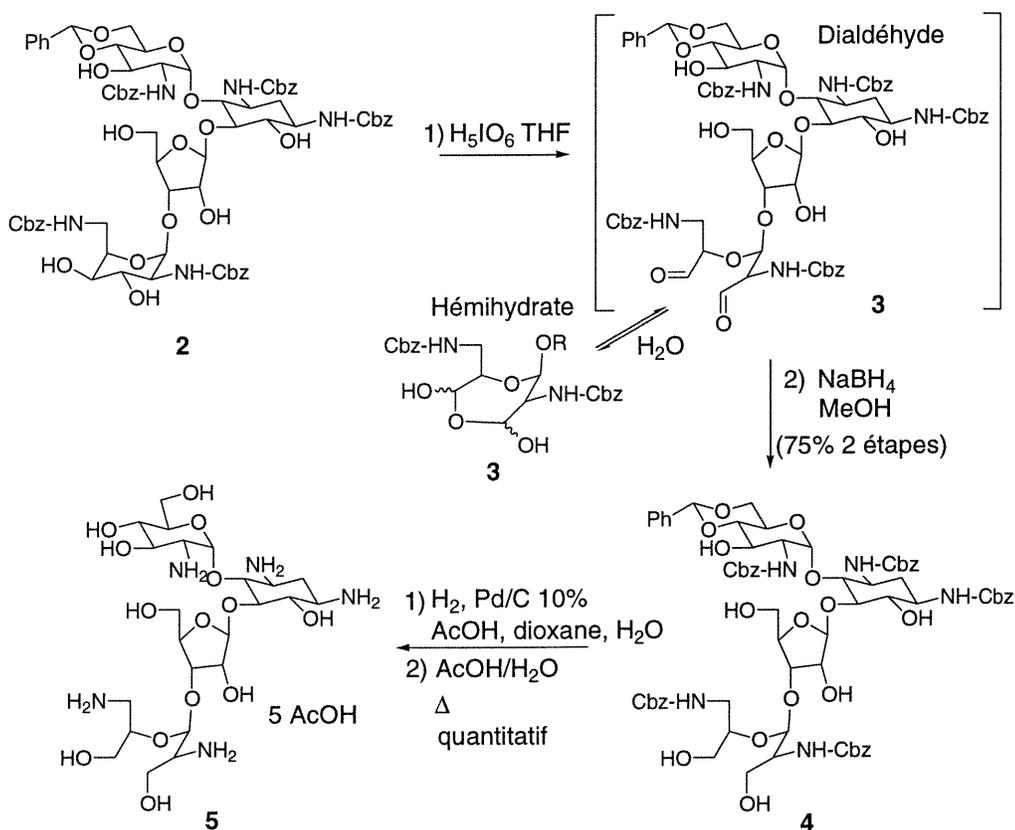
La première étape consiste en la protection des différentes amines de la paromomycine au moyen de Cbz. Le faible rendement est dû aux difficultés rencontrées lors de la purification. Il est très difficile de faire une purification par chromatographie

car bien que toutes les amines soient protégées, le composé **1** demeure très peu soluble dans les solvants organiques usuels ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , AcOEt, acétone, MeOH, etc.). Il est seulement soluble dans des solvants très polaires comme DMSO et DMF. Ainsi, le seul moyen trouvé pour faire les extractions est d'utiliser un grand volume de AcOEt et pour la purification par chromatographie, il faut préabsorber le produit sur silice avant de faire l'élution. La deuxième étape de protection est de poser un benzyldène sur les alcools aux positions 4' et 6' pour éviter de cliver le cycle I avec l'acide périodique à l'étape suivante (schéma 1). La protection du composé **1** par un benzyldène est une étape critique. Les aminoglycosides et leurs dérivés sont reconnus pour absorber l'humidité très facilement et il est primordial de sécher ce dernier avant de faire la réaction. Plusieurs méthodes ont été tentées dans le but de sécher cette molécule, mais la plus satisfaisante est la méthode de codistillation avec de la pyridine (voir partie expérimentale). En effet, les autres techniques ne sont pas efficaces en partie en raison de la faible solubilité du composé **1**. Après plusieurs essais infructueux, il a finalement été possible de préparer le dérivé **2** avec un rendement de 81%. Il est à noter la très bonne chémiométrie de cette réaction; uniquement les alcools des positions 4' et 6' sont protégés alors que tous les autres alcools ne sont pas touchés. À cette étape, le dérivé **2** ne présente plus de problème de solubilité pour les étapes suivantes.

Vient ensuite le clivage du diol en 3'' et 4'' du idose avec l'ion périodate. Encore une fois, nous nous sommes basés sur des précédents développés dans nos laboratoires.<sup>27</sup> Ainsi, le diol **2** a été clivé avec l'acide périodique (schéma 2). Le dialdéhyde obtenu **3** n'est pas très stable (décomposition en quelques heures si conservé à T.P.) et est difficilement analysable par RMN car il est en équilibre avec sa forme hémihydrate. Donc, nous avons décidé d'effectuer la réduction de ce dialdéhyde avec  $\text{NaBH}_4$  dans le MeOH tout de suite et, de cette façon, il a été possible de préparer le composé **4** avec un rendement de 75% pour deux étapes. En effet, en coupant l'unité idose, la fonction acétale devient très fragile à tout trace d'acide et se décompose très facilement ce qui rend la molécule instable. Il est possible de la conserver dans le réfrigérateur pendant quelques jours seulement. Finalement, les deux dernières étapes consistent en la déprotection du diol **4**. Dans un premier temps, nous avons enlevé les

Cbz par hydrogénolyse en présence d'acide acétique à T.P.. À notre grande surprise, la fonction benzylidène ne s'est pas clivée en milieu acide. Il est possible qu'en protonant les amines lors de l'hydrogénolyse, la molécule devienne très chargée ce qui empêche la protonation du benzylidène. Nous avons ainsi essayé de cliver ce groupement protecteur en mettant la molécule sous 60 PSI d'hydrogène mais sans succès. Après avoir essayé différentes conditions d'hydrogénolyse, nous avons chauffé la molécule semi-déprotégée à 60°C dans AcOH (80% dans H<sub>2</sub>O) pendant 5h et le benzylidène est finalement parti pour donner le composé **5** (schéma 2) sous la forme de sel avec l'acide acétique. Il est à noter que pendant toutes ces manipulations, le cycle idose clivé (qui était si instable) n'a pas été détruit. Il est étonnant de voir qu'une fois la molécule protonée, cette fonction acétal est stable et uniquement le groupement benzylidène est clivé. Cela pourrait provenir du fait que l'idose clivé comporte deux fonctions amines près de l'acétal tandis que le cycle II ne comporte qu'une seule amine.

**Schéma 2** : Clivage et déprotection du dérivé **2**.



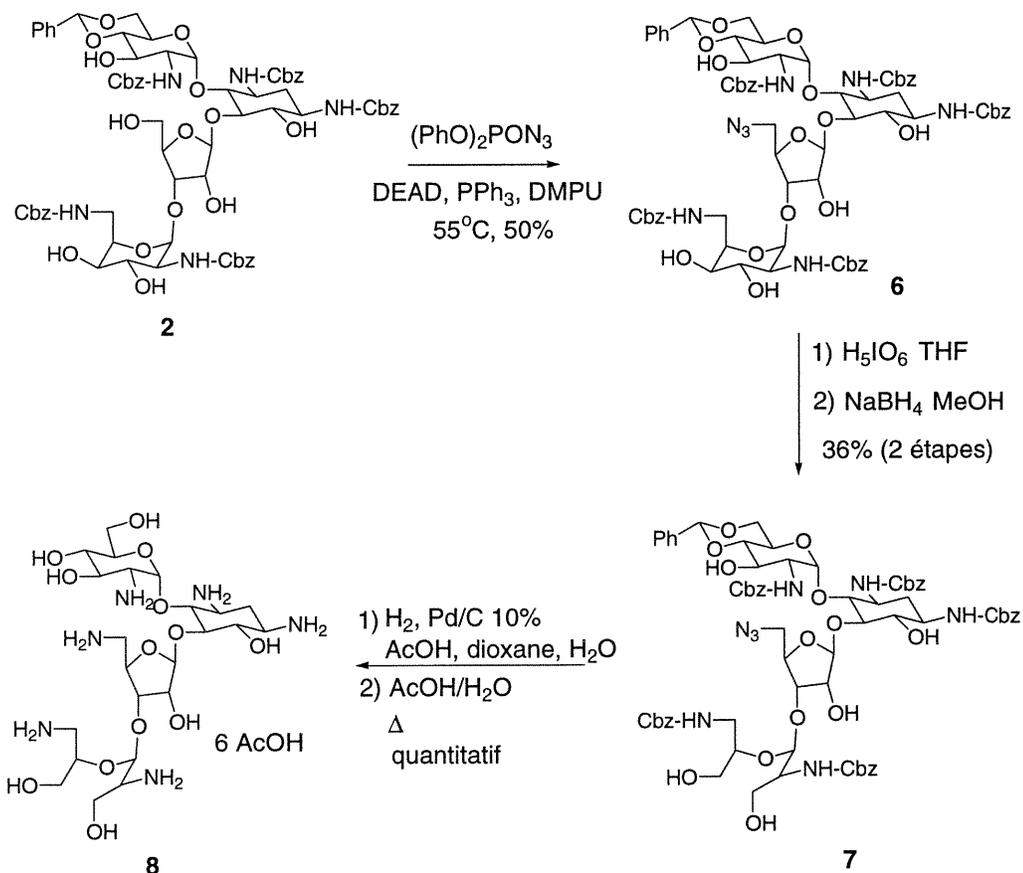
### 3.2 Préparation du composé 8.

L'activité des aminoglycosides dépend en partie du nombre de charges positives sur la molécule responsables des interactions électrostatiques avec la chaîne phosphate de l'ARN. Nous croyons qu'en incorporant d'avantage d'amines sur la molécule, nous pourrions avoir une meilleure activité. Nous avons ainsi décidé d'effectuer la préparation du composé **8** en utilisant une stratégie similaire pour la synthèse du composé **5**. En incorporant une amine en position 5'' sur le cycle III, nous pensons que cela ne devrait pas changer la conformation de cette molécule (car une fonction amine permettra également un pont hydrogène avec l'amine en position 2' sur le cycle II) et pourra davantage se lier avec l'ARN. Notre groupe a déjà effectué la synthèse de la 5''-amino-5''-désoxyparomomycine et a montré que celle-ci était aussi active que la paromomycine pour les souches non résistantes et plus active contre certaines souches bactériennes résistantes à la kanamycine et à la néomycine.<sup>28</sup> Nous croyons qu'en clivant l'idose, nous pourrions avoir une activité encore plus grande pour les mêmes raisons que celles mentionnées pour le composé **5**.

La première étape consiste à remplacer l'alcool primaire en position 5'' de la paromomycine par un azidure. Massé et collaborateurs ont développé une méthode en deux étapes<sup>28</sup> qui consiste d'abord à remplacer l'alcool en position 5'' par un Br en utilisant  $\text{PPh}_3/\text{NBS}$ , puis à le substituer par un azidure en utilisant le  $\text{NaN}_3$  dans le HMPA. Il est important de mentionner qu'encore une fois il est primordial de sécher convenablement le dérivé **2**, car ces réactions sont sensibles à toute trace d'humidité. Nous avons reproduit ses résultats, mais nous avons trouvé que la méthode utilisant  $(\text{PhO})_2\text{PON}_3/\text{DEAD}/\text{DMPU}$  (qui n'existait pas à l'époque) donne de meilleurs résultats. En plus que de nécessiter une seule étape, cette méthode permet une purification plus facile. En effet, la différence de  $R_f$  entre le 5''-bromo et le 5''-azido est nulle ce qui implique que la deuxième purification, dans le cas de la méthode de Massé, n'est pas possible. Il est à noter, encore une fois, la très grande chémiométrie obtenue, car seulement un des six alcools réagit. Il semble que cet alcool primaire soit beaucoup plus encombré qu'un alcool primaire « ordinaire », car ce type de transformation requiert

habituellement des conditions plus douces. Une fois le dérivé **6** obtenu (schéma 3), nous avons utilisé les conditions développées précédemment pour cliver le diol **6** en dialdéhyde suivi de la réduction de l'hémihydrate par  $\text{NaBH}_4$  dans le MeOH pour donner la composé **7** avec un rendement de 36% pour deux étapes. Pour une raison inconnue, cette série de réactions ne fonctionne pas aussi bien que dans le cas du dérivé **2**, mais il a été possible d'obtenir suffisamment de produit pour poursuivre la synthèse. Tout comme le composé **4**, le diol **7** est très instable et il n'a pas été possible d'obtenir d'analyse RMN  $^{13}\text{C}$ , car le produit se décompose dans le tube RMN pendant l'analyse. Suite à cela, nous avons décidé d'effectuer la déprotection comme mentionné pour le composé **4**. Ainsi, les Cbz des amines du diol **7** ont été enlevés par hydrogénolyse (ce qui a également réduit l'azidure en position 5'') et le groupement benzylidène a été enlevé en chauffant le produit dans AcOH (80% dans  $\text{H}_2\text{O}$ ) pendant 5h pour donner le composé **8** sous la forme de sel avec l'acide acétique (schéma 3).

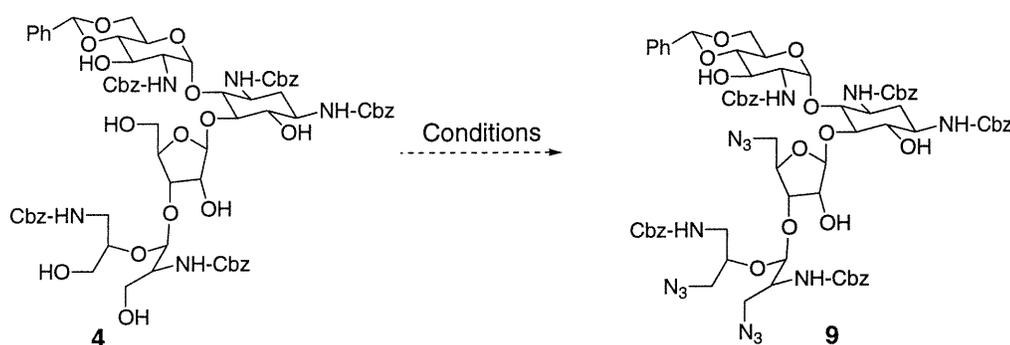
**Schéma 3** : Préparation du composé **8**.



### 3.3 Tentatives pour la préparation du composé **9**.

Finalement, nous avons décidé de compléter cette série en préparant une dernière molécule, c'est-à-dire la 5'',3''',4'''-triamino-5'',3''',4'''-tridésoxy-paromomycine clivée. Cela implique le remplacement des alcools primaires par des azidures sur le composé **4** (schéma 4). Malheureusement, toutes les expériences effectuées ont été vaines et le composé **9** n'a pas pu être obtenu. À chaque fois, uniquement des produits de décomposition ont été isolés du mélange réactionnel. Il semble que le composé **4** soit trop instable pour ce type de transformation.

Schéma 4 : Tentatives de remplacement des alcools par des azidures sur le composé **4**.

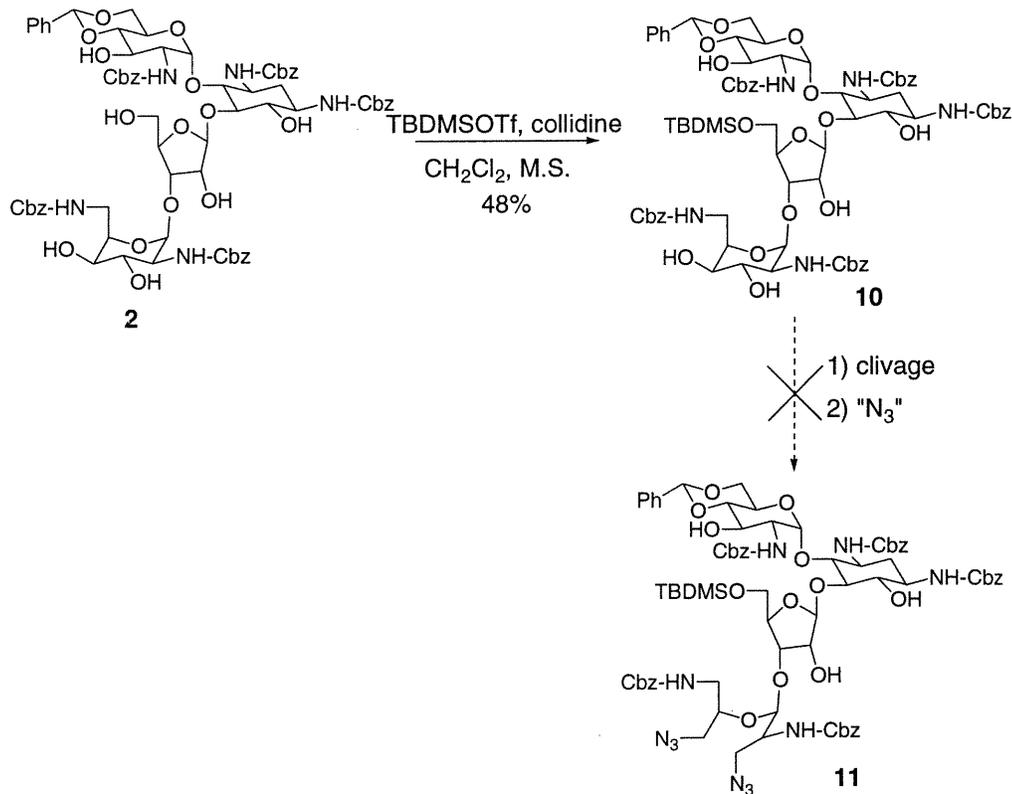


Conditions	Résultat
(PhO) <sub>2</sub> PON <sub>3</sub> DEAD, PPh <sub>3</sub> , DMPU	Mélange complexe ou décomposition
1) PPh <sub>3</sub> , NBS, DMPU 2) NaN <sub>3</sub> , DMPU	Mélange complexe ou décomposition

Nous avons également tenté de préparer le dérivé **11** en protégeant tout d'abord l'alcool en position 5''. Nous avons essayé d'utiliser le groupement protecteur TBDPS, car il est connu pour être sélectif envers les alcools primaires. Malheureusement, cette réaction n'a pas fonctionnée car le réactif, TBDPS-Cl, n'est pas assez réactif vis-à-vis

cet alcool primaire encombré. Alors, nous avons décidé de protéger cet alcool avec un groupement TBDMS en utilisant le TBDMS-OTf comme réactif. Cette réaction a très bien fonctionné et il a été possible de préparer sélectivement le composé **10** avec un rendement de 48%. Dans ce cas, nous avons éprouvé des problèmes dans le clivage du diol du idose. Nous n'avons pas été en mesure d'isoler et d'identifier les produits obtenus et, par conséquent, il n'a pas été possible d'effectuer le remplacement des alcools par des azidures (schéma 5).

Schéma 5 : Tentatives pour la préparation du dérivé **11**.



### 3.4 Activité anti-bactérienne.

Finalement, les composés **5** et **8** ont été envoyés chez PathoGenesis Corporation (maintenant appelé Chiron) à Seattle aux États-Unis. Ces dérivés aminoglycosides ont été testés contre une panoplie de souches bactériennes résistantes, mais

malheureusement ces deux composés se sont avérés aussi actifs que la paromomycine contre les souches non résistantes et inactifs contre les souches résistantes. Il est possible que l'arrangement spatial de ces composés soit le même que la paromomycine et que le clivage n'apporte pas les gains électrostatiques anticipés.

## Chapitre 4

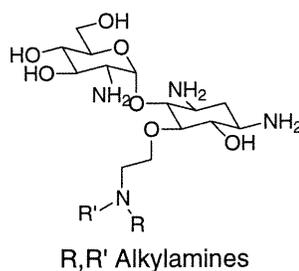
### **Synthèse d'analogues de la paromamine**

## 4.1 Préparation de la série I.

### A) Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la série I.

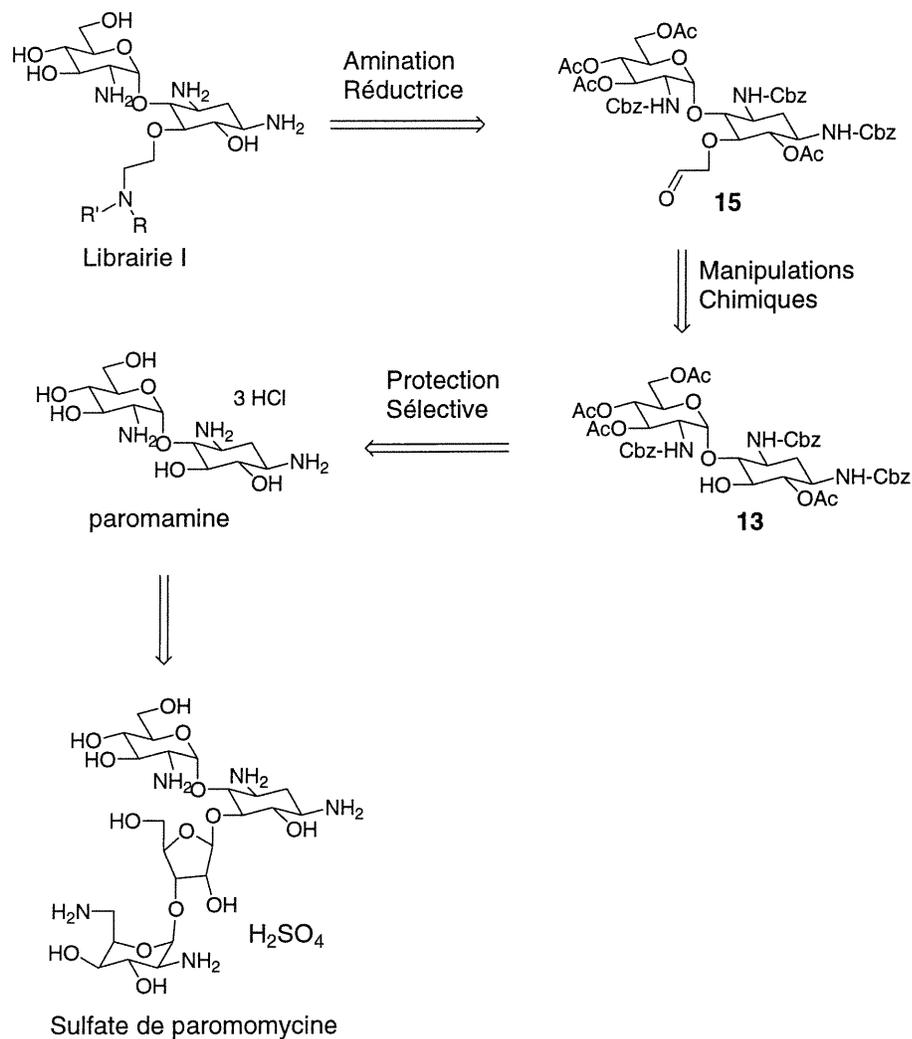
La première série de composés que nous avons décidé de préparer comporte des dérivés 5-O-alkyl paromamines (schéma 6).

Schéma 6 : Série I



Le schéma 7 indique la route synthétique utilisée pour ce faire. Nous avons décidé d'utiliser la réaction d'amination réductrice à partir de l'aldéhyde **15** ce qui permettra d'incorporer de la diversité à la dernière étape. Le composé **15** pourra être obtenu à partir du dérivé **13** suite à des manipulations chimiques. Finalement, ce dernier sera obtenu suite à des protections sélectives sur la paromamine, laquelle parviendra du clivage du sulfate de paromomycine.

Schéma 7 : Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la série I.

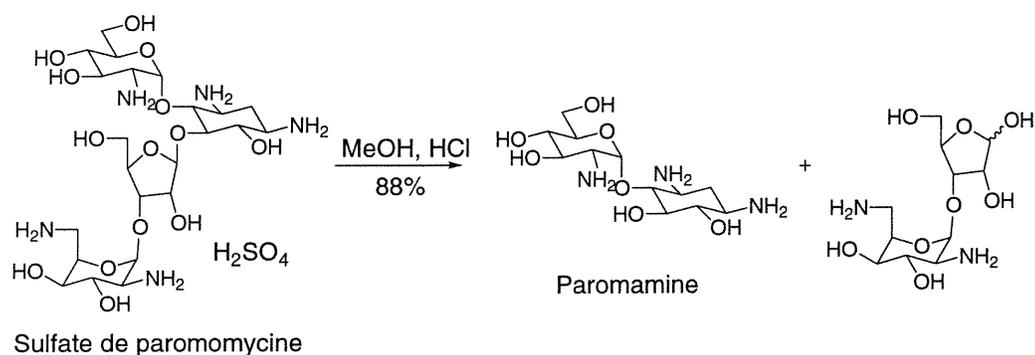


### B) Préparation de l'aldéhyde 15.

La première étape de cette synthèse consiste en la préparation de la paromamine à partir de la paromomycine. À première vue, il semble qu'il s'agit d'un défi synthétique, mais il est connu depuis 1959 que la paromamine est facilement obtenue par le traitement de la paromomycine en milieu HCl/MeOH (schéma 8).<sup>4</sup> Il s'agit d'une réaction très sélective car le lien ribosidique est le plus susceptible au clivage. En effet, lorsque cette réaction est effectuée, la paromamine précipite dans le milieu réactionnel

et l'autre disaccharide demeure en solution. Ainsi, la paromamine est tout simplement isolée par filtration. Il est remarquable d'observer une si grande sélectivité. Seul le lien glycosidique entre les cycles I et III est clivé lors de ce processus. Il est difficile de cliver le lien glycosidique d'aminosucres en raison de leurs charges qui entraînent une répulsion électrostatique lors de l'activation des oxygènes anomériques.

Schéma 8 : Préparation de la paromamine.

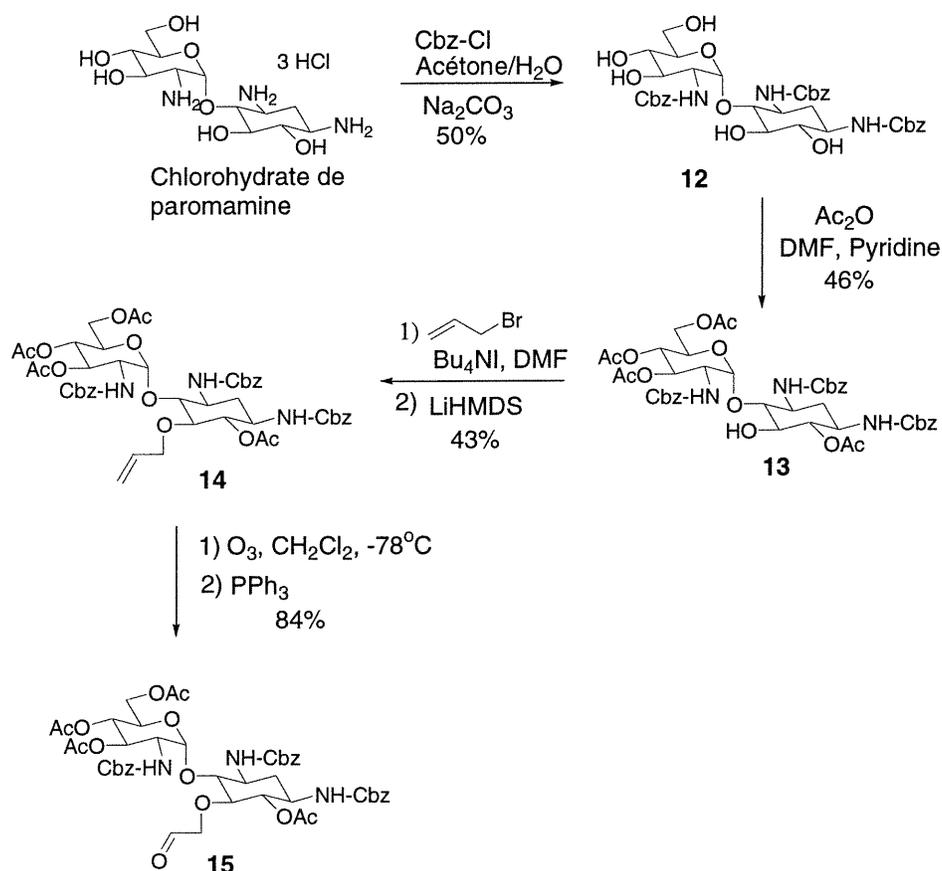


Une fois la paromamine obtenue, nous avons utilisé les précédents développés par Umezawa<sup>33</sup> pour la protection des amines par des groupements Cbz (schéma 9). L'étape suivante consiste en la protection des alcools de cette molécule par des acétates. Il a été prouvé que l'alcool en position 5 sur le cycle I de la néamine n'est pas aussi réactif face à l'acétylation que les autres.<sup>34</sup> Nous avons décidé d'utiliser la même approche pour la paromamine. En dissolvant le composé **12** dans la pyridine et en ajoutant de l'anhydride acétique, il est possible d'isoler le dérivé **13** avec un rendement de 46%. La régiochimie a été prouvée par analyse COSY du dérivé **13** après l'hydrogénolyse des groupements Cbz. Il semble que l'acétylation soit aussi sélective que dans le cas de la néamine. Il est possible que cette régiosélectivité soit due à l'encombrement stérique provoqué par un pont hydrogène entre le NH en position 2' et l'alcool en position 5.<sup>34</sup>

L'étape suivante consiste en l'introduction d'un groupement allyle sur l'alcool en position 5 de la 2-déoxystreptamine. Puisque cet alcool est encombré, les méthodes

classiques d'allylation ne fonctionnent pas et il faut utiliser des conditions plus sévères. En traitant le dérivé **13** avec LiHMDS, du bromure d'allyle, ainsi que de l'iodure de tétrabutylammonium, il est possible d'isoler le composé **14** avec un rendement de 43%. Finalement, l'ozonolyse de l'allyle suivi de la réduction avec PPh<sub>3</sub> permet d'obtenir l'aldéhyde **15** dans un rendement de 84%. Encore une fois, il a été nécessaire de prouver la structure du produit obtenu, car il peut y avoir des migrations d'acétates sur les différents cycles de la molécule lors de l'allylation. Pour ce faire, nous avons réduit l'aldéhyde en alcool et enlevé les groupements Cbz par hydrogénolyse. L'analyse du produit obtenu par COSY a permis de confirmer la structure du composé **14**.

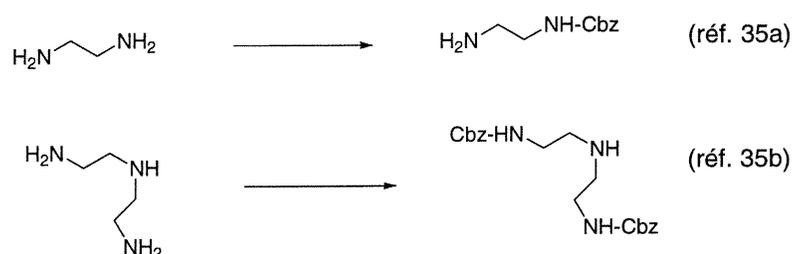
Schéma 9 : Préparation de l'aldéhyde **15**.



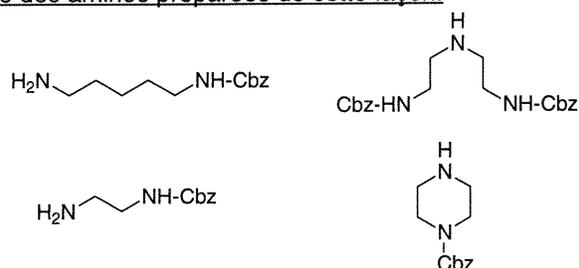
### C) Préparation des amines pour l'amination réductrice.

Guidés par nos études de modélisation, nous avons entrepris la préparation d'alkylamines monoprotégées en utilisant comme procédure ce qui a été décrit dans la littérature (schéma 10).<sup>35</sup> Il est important d'utiliser le groupement protecteur Cbz, car nous voulons déprotéger toutes les amines de la molécule en un seule étape après l'amination réductrice avec l'aldéhyde **15**.

Schéma 10 : Préparation d'alkylamines monoprotégées.

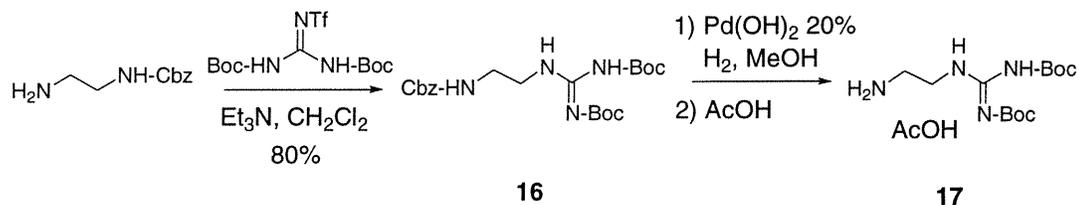


Liste des amines préparées de cette façon:



Nous nous sommes aussi intéressés à la synthèse d'un dérivé guanidine de l'éthylènediamine monoprotégé. Il existe plusieurs méthodes pour placer une guanidine sur une molécule, mais notre choix s'est arrêté sur la méthodologie développée par Goodman.<sup>36</sup> Le schéma 11 illustre la procédure utilisée. Le composé **16** a été préparé selon la procédure de Goodman en transformant une amine primaire en guanidine protégée. Finalement, les groupements Cbz de ce dernier ont été enlevés par hydrogénolyse en milieu acide pour donner le composé **17** sous la forme de sel avec l'acide acétique.

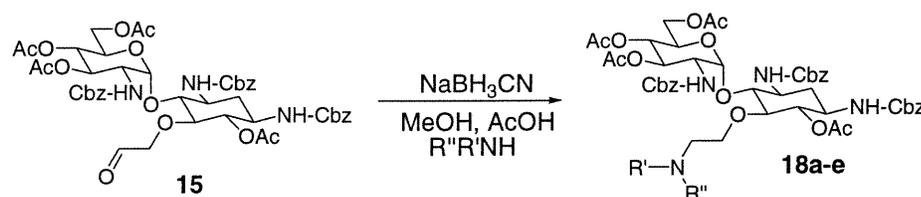
**Schéma 11** : Préparation du *N,N'*-Di-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N''*-2-aminoéthylguanidine



**D) Amination réductrice et préparation des produits finaux de la série I.**

Une fois la préparation des amines complétée, l'étape suivante consiste en la réaction d'amination réductrice de l'aldéhyde **15** avec ces dernières. Le tableau I décrit la préparation des dérivés **18a-e**.

**Tableau I** : Préparation des dérivés **18a-e** pour la série I.



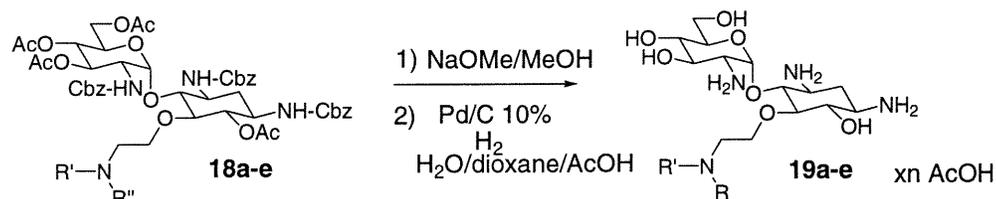
Produit	$\text{R}'', (\text{R}'=\text{H})$	Rendement	Produit	$\text{R}'', \text{R}'$	Rendement
<b>18a</b>		66%	<b>18d</b>		94%
<b>18b</b>		73%	<b>18e</b>		38%
<b>18c</b>		75%			

Le rendement de cette réaction est excellent pour tous les dérivés sauf (pour une raison inconnue) pour le composé **18e** où le rendement est de 38%. Bien que cette

réaction fonctionne très bien, les dérivés **18a-e** ne sont pas très stables. En effet, si ils sont conservés au réfrigérateur pendant quelques jours ou en solution pendant quelques heures, on observe alors des migrations d'acétates des alcools vers l'amine formée. Par conséquent, il n'a pas été possible d'obtenir de spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de ces molécules en raison de leur instabilité. Par conséquent, il a été impératif d'effectuer l'étape de déprotection des groupements acétates et Cbz tout de suite après la purification par chromatographie.

Ainsi les acétates des dérivés **18a-e** ont été enlevés en les traitant avec une quantité catalytique de NaOMe dans le MeOH. Après neutralisation, les groupements Cbz ont été hydrogénolysés pour conduire aux produits finaux **19a-e** (tableau II). Il est à noter que dans le cas du dérivé **18c**, la déprotection a été différente à cause des groupements Boc sur la guanidine. Ainsi, après avoir enlevé les acétates, nous avons mis l'intermédiaire en présence de TFA dans  $\text{H}_2\text{O}$  pour enlever les groupements Boc, puis hydrogénolysé pour enlever les groupements Cbz.

**Tableau II** : Préparation des produits finaux pour la série I.



Produit de départ	Produit	R, (R'=H)	Rendement	Produit de départ	Produit	R, R'	Rendement
<b>18a</b>	<b>19a</b>		quant.	<b>18d</b>	<b>19d</b>		quant.
<b>18b</b>	<b>19b</b>		quant.	<b>18e</b>	<b>19e</b>		quant.
<b>18c</b>	<b>19c</b>		quant.*				

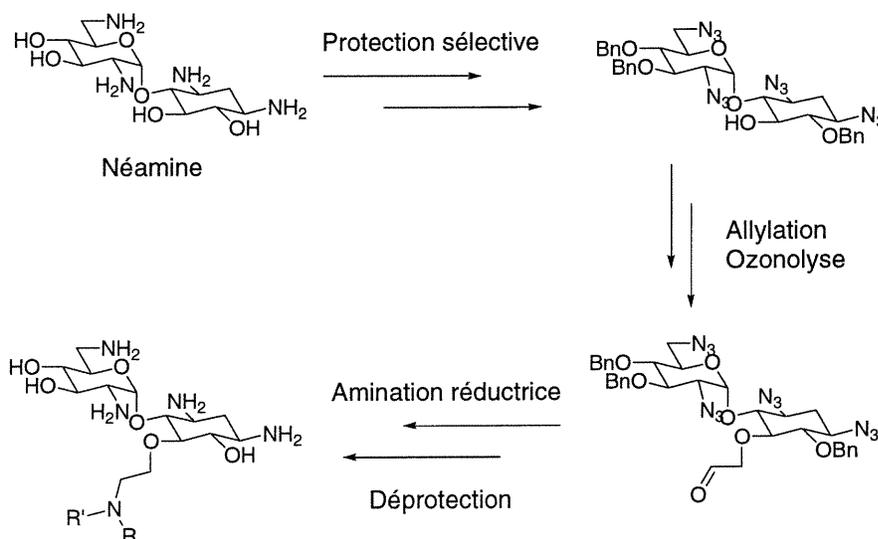
\* Déprotection différente :

1) TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (10:1) 1h

2)  $\text{H}_2$ , Pd/C 10%,  $\text{H}_2\text{O}$ /dioxane/AcOH

Pendant que ces travaux étaient en cours, Wong a publié une librairie de 5-O-alkyl néamines en utilisant la même stratégie que nous avons adoptée (voir Figure 12).<sup>37</sup> Aucune de ses molécules ne s'est avérée être un meilleur antibiotique que la néamine. Par contre il a démontré que ses dérivés pouvaient se lier à l'ARN ribosomal bactérien suite à des études de liaison avec des fragments d'ARN.

Figure 12 : Librairie de 5-O-alkyl néamines préparée par Wong.



De plus, d'autres librairies de néamines ont été publiées par Giorgiadis<sup>38a</sup> et par Berrisford<sup>38b</sup>. Cette fois-ci, ces articles ont fait état de 6'-N-acyl néamines et, encore une fois, aucune de ces molécules ne s'est avérée être un meilleur antibiotique que la néamine elle-même.

### E) Activité anti-bactérienne.

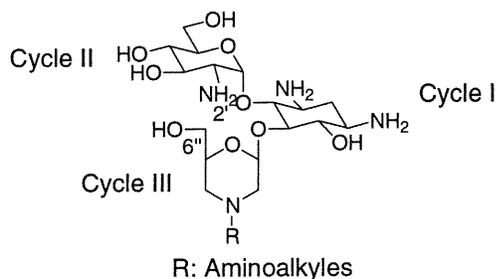
Les molécules ainsi préparées ont été testées sur des souches bactériennes (ayant et n'ayant pas développées des résistances) et malheureusement aucune des molécules préparées n'a montré d'activité anti-bactérienne. Suite à ce résultat et à la publication des articles mentionnés ci-dessus, nous avons réorienté nos recherches et nous avons concentré nos efforts sur la série II, soit la préparation de morpholino paromamines.

## 4.2 Préparation de la série II.

### A) Analyse rétrosynthétique pour la préparation des composés de la série II.

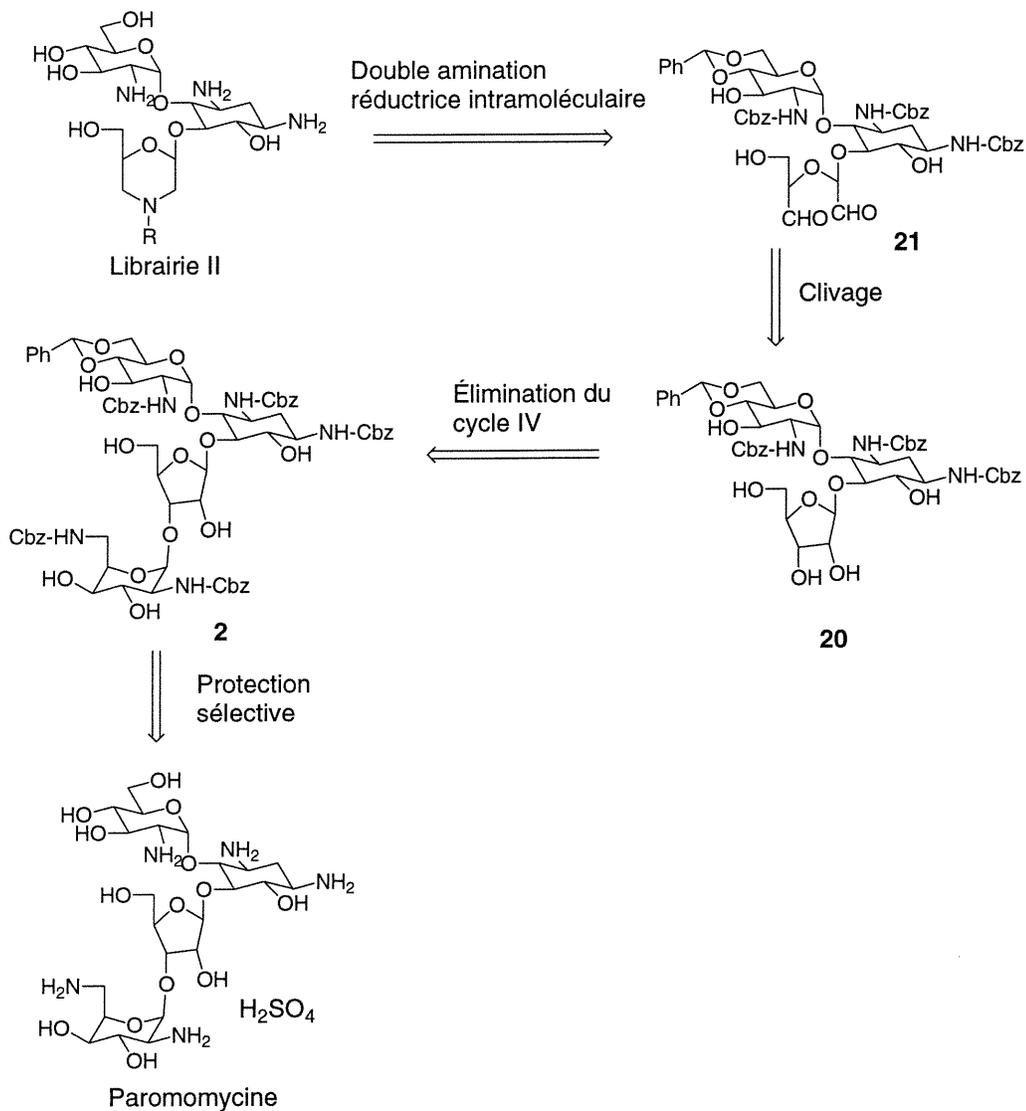
Tel que mentionné dans la section 2.3 de ce mémoire, le design de nouveaux antibiotiques aminoglycosidiques nous a mené à la préparation de dérivés du type morpholino paromamines (schéma 12). Ce type de dérivé est un analogue plus rigide des molécules de la série I. De plus, nous croyons qu'en conservant l'alcool en position 6'', nous faciliterons l'interaction des cycles I et II avec l'ARN, car la molécule pourra établir le pont hydrogène intramoléculaire entre cet alcool et l'amine en position 2'.

Schéma 12 : Série II.



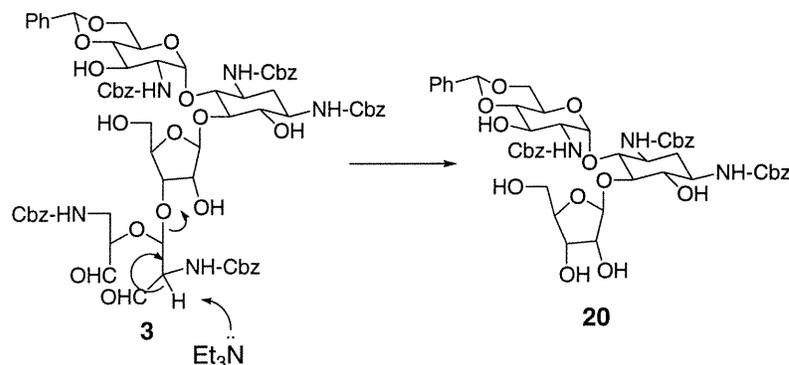
Pour la préparation du cycle morpholine (cycle III), nous avons effectué une double amination réductrice intramoléculaire à partir du dialdéhyde **21** (schéma 13). Ce dernier pourrait être obtenu à partir du ribose correspondant **20** qui à son tour pourrait être préparé à partir du composé **2** par clivage du idose (cycle IV). Ce dernier pourrait être obtenu à partir de la paromomycine par des protections sélectives.

Schéma 13 : Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la série II.



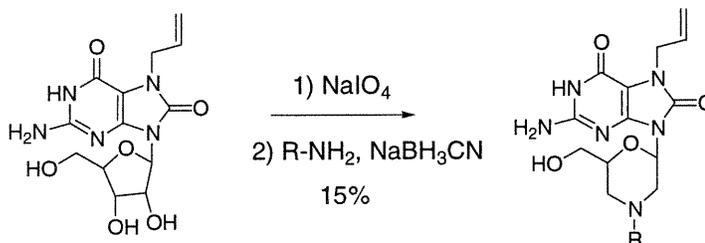
Avant d'entreprendre la préparation de la série II, il est primordial de vérifier la faisabilité de cette route et en particulier des deux étapes clés de cette synthèse. La première étape clé est le clivage du idose (cycle IV) de la paromomycine. Pour ce faire, nous avons utilisé des précédents développés dans nos laboratoires.<sup>31</sup> Massé a démontré qu'il était possible d'enlever l'idose de la paromomycine par élimination- $\beta$  du dialdéhyde **3** préparé à la section 3.1 (schéma 14).

Schéma 14: Élimination de l'idose de la paromomycine.



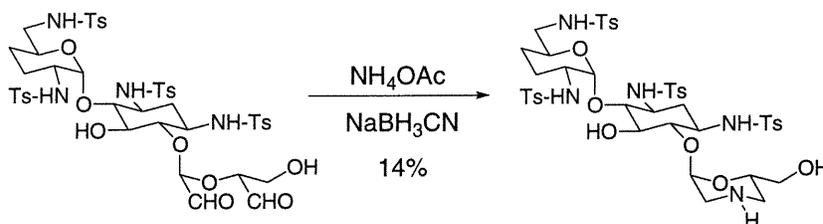
La deuxième étape clé est l'oxydation et la double amination réductrice intramolécule sur le ribose clivé. Cette séquence a été utilisée à de nombreuses reprises dans la littérature et elle est très bien connue pour des substrats simples. À notre connaissance, aucun précédent n'a été rapporté pour l'amination réductrice intramolécule d'un ribose ayant une unité saccharide au carbone anomérique. Par contre, la littérature fait état de quelques précédents pour cette réaction lorsqu'une base azotée est liée au carbone anomérique d'un ribose. Entre autres, le groupe de Reitz a rapporté en 1994 la préparation d'immunostimulants en utilisant cette réaction (Figure 13).<sup>39</sup> De plus, une revue dans ce domaine a été publiée par Gritsenko trois ans plus tard.<sup>40</sup> Dans chacun des cas, ils font état de la sensibilité de cette réaction et des faibles rendements obtenus à cause de la réaction compétitive de double amination réductrice pour former la diamine correspondante.

Figure 13 : Préparation d'immunostimulants par Reitz.



Au meilleur de nos connaissances, cette réaction n'a été utilisée qu'une seule fois en utilisant un aminoglycoside comme substrat. En 1996, Tsuchiya a publié un dérivé morpholine de la dibekacine (Figure 14).<sup>41</sup>

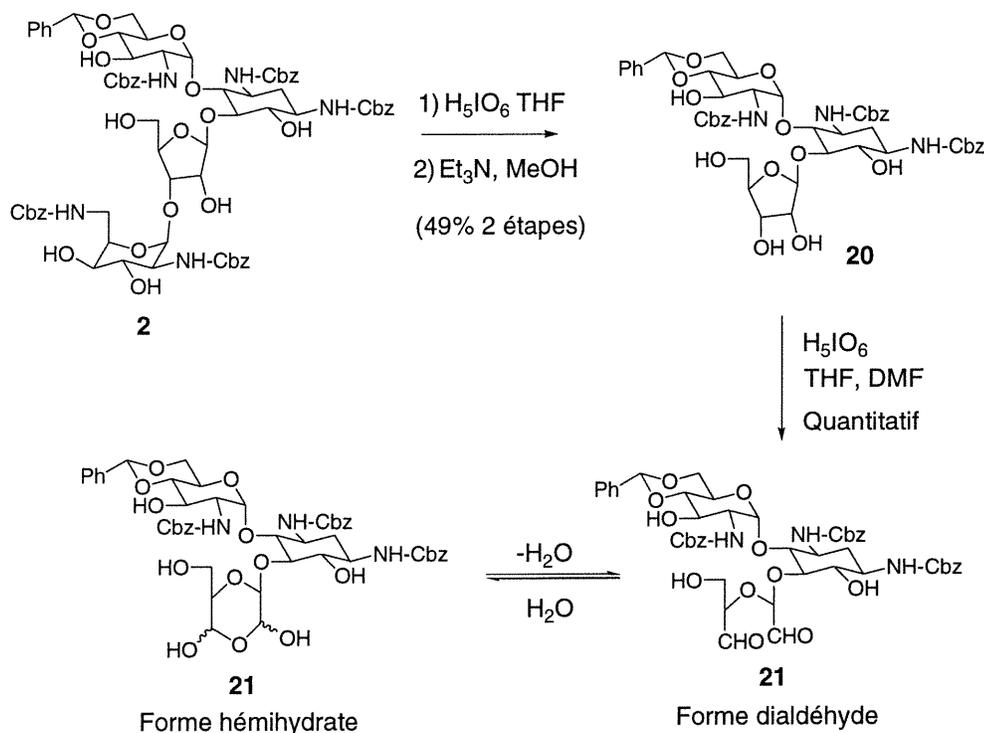
Figure 14 : Préparation de la morpholino dibekacine par Tsuchiya.



## B) Préparation du dialdéhyde 21.

À partir du sulfate de paromomycine, il est possible d'obtenir le composé **2** suite à des protections sélectives (voir schéma 1 à la section 3.1). Par la suite, ce dernier est traité avec de l'acide périodique pour donner le dialdéhyde correspondant (voir schéma 15). Ensuite, l'élimination- $\beta$  est effectuée par le traitement de ce produit avec  $\text{Et}_3\text{N}$  pour donner le dérivé **20** dans un rendement de 49% pour deux étapes. Pour effectuer le seconde clivage avec l'acide périodique, il est nécessaire d'ajouter un peu de DMF au THF pour dissoudre le dérivé **20** et il est ainsi possible d'isoler le dialdéhyde correspondant avec un rendement quantitatif. Le dialdéhyde **20** est en équilibre avec sa forme hémihydrate ce qui rend l'analyse spectrale par RMN impossible. Il semble que cet équilibre soit déplacé vers la forme hémihydrate, car le pic aldéhyde est très faible en RMN  $^1\text{H}$ . Par contre, il a été possible de prendre un spectre de masse de cette molécule, ce qui nous a permis d'avoir un bon degré de confiance tant qu'à la structure. Contrairement aux autres aldéhydes préparés jusqu'à maintenant, le dérivé **21** est stable et peut être conservé dans le réfrigérateur pendant plusieurs mois.

Schéma 15 : Préparation du dérivé **21**.

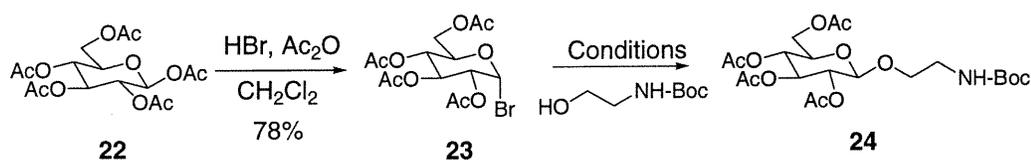


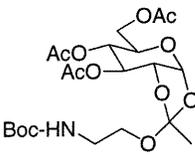
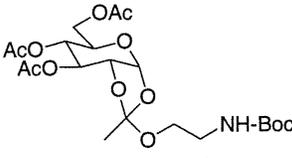
**C) Préparation du 2-amino-1-éthyl  $\beta$ -D-glucopyranoside **32**.**

Une fois le dialdéhyde **21** obtenu, nous avons entrepris la préparation de différentes chaînes qui pourront éventuellement être incorporées à ce dernier suite à une double amination réductrice intramoléculaire. Guidé par nos études de modélisation, nous avons décidé d'utiliser les mêmes amines que celles préparées à la section 4.1.C. De plus, nous avons décidé d'entreprendre la préparation d'un 2-amino-1-éthyl- $\beta$ -D-glucopyranoside et éventuellement d'incorporer cette chaîne au dialdéhyde **21**. La molécule ainsi formée sera un analogue de la paromomycine. En partant du pentaacétate de  $\beta$ -D-glucopyranose **22**, il est possible de faire le bromure correspondant **23** (schéma 16).<sup>42</sup> Ensuite, nous avons utilisé différentes conditions pour effectuer la glycosylation, mais sans succès. En utilisant une méthode développée dans nos laboratoires faisant intervenir AgOTf comme activateur, l'orthoester correspondant **25** est obtenu. En utilisant une méthode faisant intervenir du bromure de tétrabutylammonium développée

par Lemieux<sup>43</sup>, nous avons également obtenu l'orthoester correspondant **26** et aucune trace du produit **24**. Il est à noter qu'en formant un orthoester, un nouveau centre chiral est créé sur la molécule. Nous croyons former le diastéréoisomère opposé sur la fonction orthoester en utilisant la méthode de Lemieux. Bien que nous n'ayons pas déterminé quel est le diastéréoisomère obtenu dans chacun des cas, la différence entre la RMN ainsi que les temps de rétention sur CCM entre les deux molécules nous permettent d'en croire ainsi.

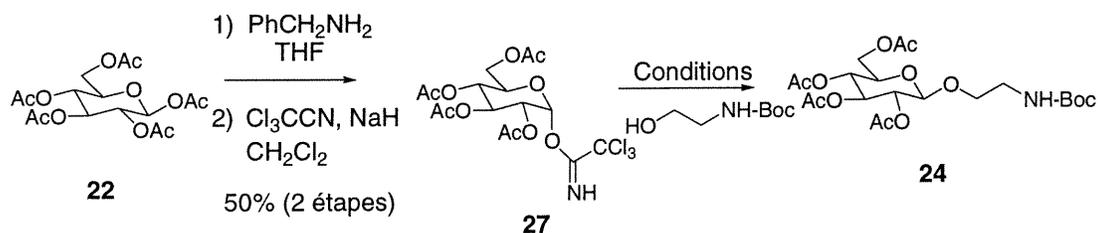
Schéma 16 : Tentatives de glycosylation en utilisant le bromure **23**.



Conditions	Résultats
AgOTf, TMU CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , M.S.	 40% <b>25</b>
Bu <sub>4</sub> NBr, iPr <sub>2</sub> NEt, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3 jours	 60% <b>26</b>

Puisque l'utilisation du bromure **23** nous conduit uniquement à des orthoesters, nous avons décidé d'utiliser la méthode du trichloroacétimide de Schmidt.<sup>44</sup> En partant du pentaacétate de β-D-glucopyranose **22**, il est possible de préparer le trichloroacétimide **27** avec un rendement de 50% pour deux étapes (schéma 17). Par la suite, nous avons tenté plusieurs conditions pour effectuer la glycosylation, mais encore une fois sans succès. À chaque fois, uniquement un mélange complexe est obtenu.

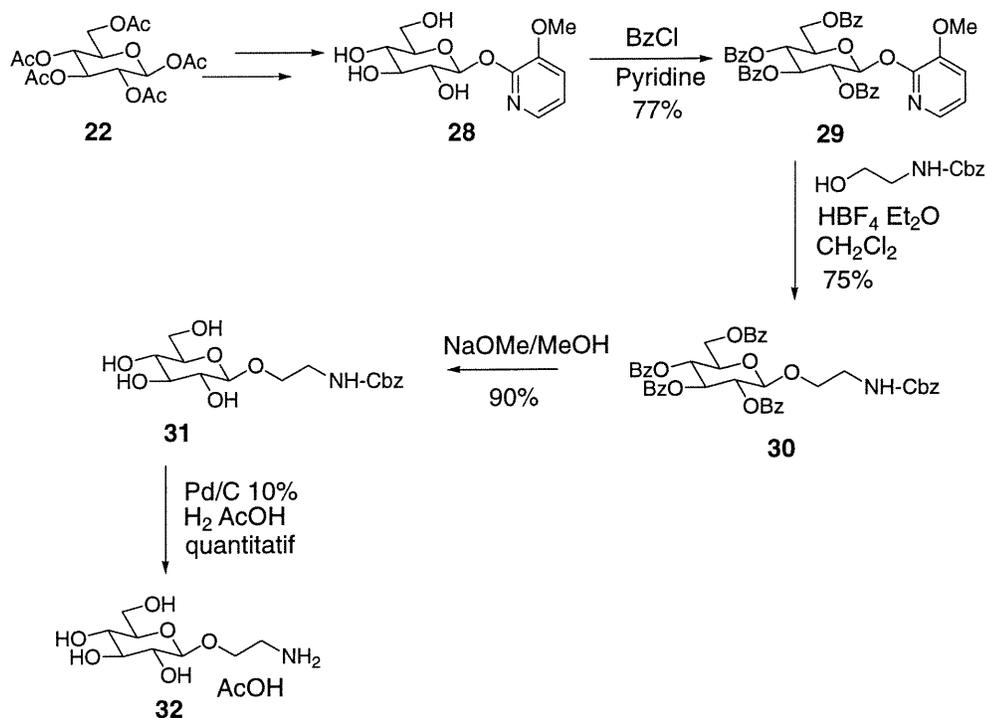
Schéma 17 : Tentatives de glycosylation en utilisant la méthode de Schmidt.



Conditions	Résultats
TMSOTf, Et <sub>2</sub> O	Mélange complexe
BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Mélange complexe et déprotection du Boc
TMSOTf, Et <sub>2</sub> O HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-Cbz	Mélange complexe

Finalement, nous avons utilisé une méthodologie développée dans nos laboratoires faisant intervenir comme groupement partant le 3-méthoxypyridone (MOP). Toujours à partir du pentaacétate de β-D-glucopyranose **22** (schéma 18), il est possible de préparer le composé **28** en utilisant une procédure développée dans nos laboratoires.<sup>45</sup> Ensuite, les alcools ont été protégés par des groupements benzoyles pour donner le dérivé **29** dans un rendement de 77%. Ce dernier a été traité avec HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> ainsi que du 2-benzyloxycarbonylaminoéthanol pour donner le composé **30**. Il est à noter que uniquement l'anomère β est obtenu. Finalement, les groupements benzoyles du composé **30** ont été enlevés par traitement avec une quantité catalytique de NaOMe dans MeOH pour donner le composé **31**, dont d'hydrogénolyse du groupement Cbz a permis pour donner le produit **32** avec un très bon rendement. Ce composé sera utilisé à la section 4.2.E dans un couplage avec le dialdéhyde **21**.

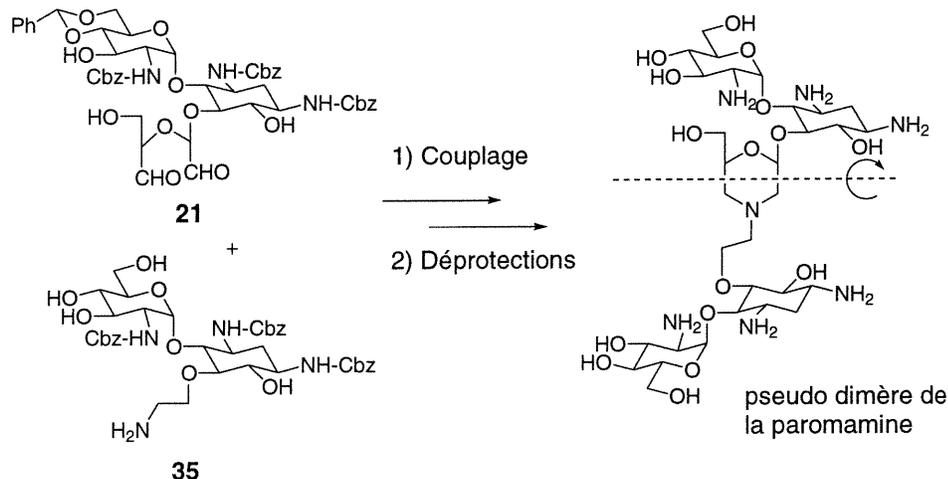
**Schéma 18** : Préparation du 2-amino-1-éthyl  $\beta$ -D-glucopyranoside **32**.



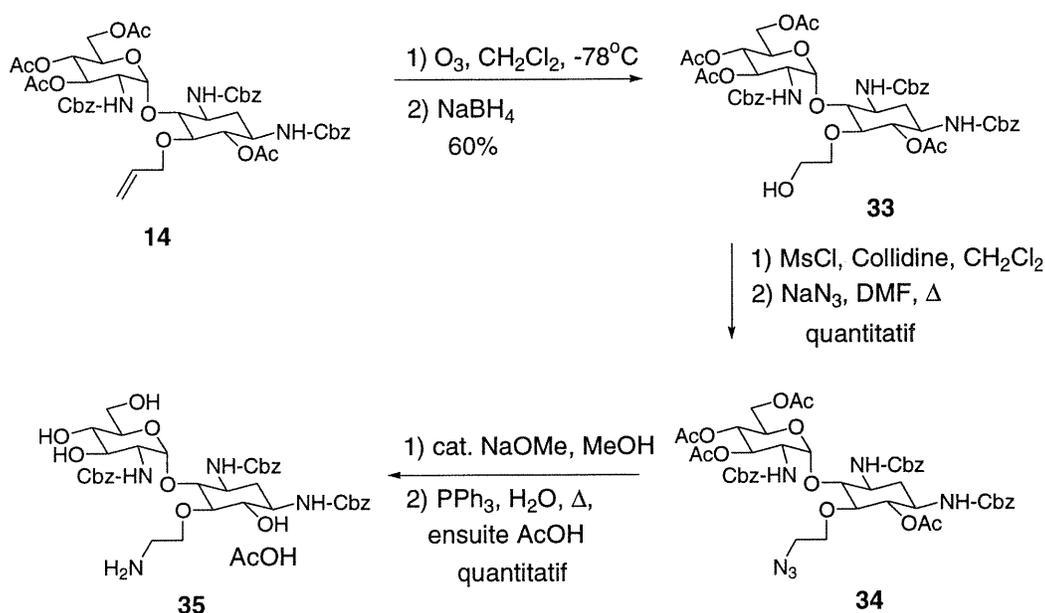
#### D) Préparation du composé **35**.

Tor<sup>46a</sup> a démontré en 1997 et Wong<sup>46b</sup> en 2000 que certains dimères aminoglycosidiques démontraient une plus grande affinité pour l'ARN que l'aminoglycoside seul. Inspiré par ces travaux, nous avons décidé de faire la préparation du composé **35** qui, une fois couplé avec le dialdéhyde **21**, pourra conduire à la formation d'un pseudo dimère de la paromamine (schéma 19).

Schéma 19 : Représentation du pseudo dimère de la paromamine.



Le schéma 20 résume les manipulations nécessaires pour obtenir le composé **35**. Le groupement allyle du dérivé **14** (voir section 4.1.B) a été ozonolysé puis réduit avec  $\text{NaBH}_4$  pour donner le composé **33** dans un rendement de 60%. Ensuite, l'alcool primaire a été mésylé puis substitué par un azidure pour donner le dérivé **34** dans un excellent rendement. Par la suite, les groupements acétyles ont été enlevés en traitant ce dernier avec une quantité catalytique de  $\text{NaOMe}$  dans  $\text{MeOH}$  et l'azidure a été réduit en utilisant  $\text{PPh}_3$  pour obtenir le composé **35**.

Schéma 20 : Préparation du composé **35**.

### **E) Double amination réductrice intramoléculaire et préparation des produits finaux.**

Une fois la préparation des amines complétée, l'étape suivante consiste à effectuer la deuxième réaction clé de cette synthèse, soit la double amination réductrice intramoléculaire. Contrairement à une amination réductrice « conventionnelle », celle-ci nécessite une attention toute particulière, car plusieurs réactions secondaires peuvent survenir. Tout d'abord, il est primordial de ne pas utiliser des conditions trop acides car cela pourrait conduire au clivage du cycle III de la molécule. En effet, après clivage du diol du ribose, la fonction acétale entre les cycles I et III devient très sensible. De plus, il est important d'ajuster les conditions de manière à limiter la réaction compétitive de double amination réductrice qui conduit à la diamine correspondante. Après plusieurs essais infructueux, il a été possible de développer des conditions optimales. Il faut maintenir le pH à environ 6 et additionner lentement l'amine sur le dialdéhyde sur une période d'une heure. De plus, il est nécessaire de travailler en milieu assez dilué pour favoriser la réaction intramoléculaire lors de la deuxième amination réductrice. Le tableau III résume les réactions effectuées pour l'obtention des dérivés **36a-h**.

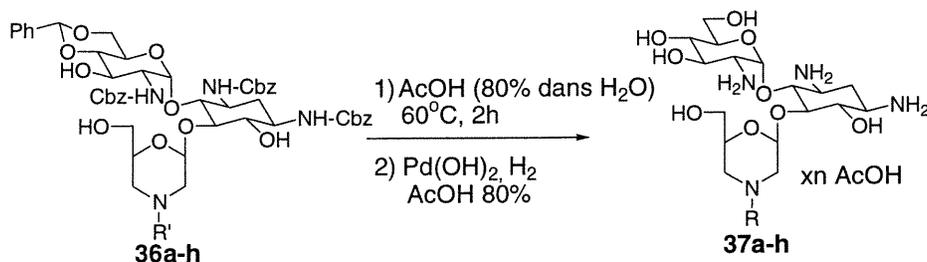
En plus d'effectuer la réaction de double amination réductrice intramoléculaire avec les amines préparées dans les sections précédentes, nous avons également décidé de préparer quelques dérivés aromatiques. Puisque les antibiotiques aminoglycosides sont très chargés, ils parviennent difficilement à traverser la membrane cellulaire des bactéries. Nous croyons que des groupements hydrophobes pourraient en faire des meilleurs antibiotiques. De plus, la préparation de dérivés ayant un substituant aromatique a été rapportée à quelque reprises.<sup>47</sup>

Tableau III : Préparation des dérivés **36a-h** pour la série II.

Produit	R'	Rendement	Produit	R'	Rendement
<b>36a</b>		26%	<b>36f</b>		42%
<b>36b</b>		20%	<b>36g</b>		37%
<b>36c</b>		25%	<b>36h</b>		47%
<b>36d</b>		30%			
<b>36e</b>		41%			

L'étape finale est la déprotection des dérivés **36a-h** pour conduire aux produits finaux (tableau IV). Pour ce faire, ceux-ci ont été chauffés dans AcOH (80% dans H<sub>2</sub>O) pendant quelques heures pour enlever le groupement benzylidène puis les groupements Cbz ont été enlevés par hydrogénolyse en présence de Pd(OH)<sub>2</sub> pour conduire aux produits finaux **37a-h**. Il est à noter qu'encore une fois le dérivé guanidino **36h** nécessite une déprotection différente à cause des groupements Boc. Dans ce cas, il suffit de solubiliser le dérivé **36h** dans un mélange de TFA/H<sub>2</sub>O pour enlever en même temps les groupements Boc et le groupement benzylidène puis d'enlever les groupements Cbz par hydrogénolyse pour conduire au produit final **37h**.

**Tableau IV** : Préparation des produits finaux pour la série II.



Produit de départ	Produit	R	Rendement	Produit de Départ	Produit	R	Rendement
<b>36a</b>	<b>37a</b>	H	quant.	<b>36f</b>	<b>37f</b>		quant.
<b>36b</b>	<b>37b</b>		quant.	<b>36g</b>	<b>37g</b>		quant.
<b>36c</b>	<b>37c</b>		quant.	<b>36h</b>	<b>37h</b>		quant.*
<b>36d</b>	<b>37d</b>		quant.				
<b>36e</b>	<b>37e</b>		quant.				

\* Déprotection différente :

1) TFA/H<sub>2</sub>O (10:1) 2h

2) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, AcOH (80% dans H<sub>2</sub>O)

## F) Activité anti-bactérienne.

À notre grande surprise, aucun des produits finaux de la série II n'a montré le moindre signe d'activité anti-bactérienne. Tout comme dans le cas de la série I, il est étonnant qu'aucune de ces molécules ne montre d'activité biologique, car des dérivés similaires ont démontré une activité anti-bactérienne intéressante.<sup>37,46b</sup> Suite à ces résultats, nous avons réorienté nos travaux vers la tobramycine.

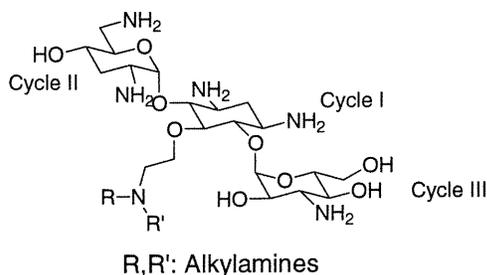
## **Chapitre 5**

### **Synthèse d'analogues de la tobramycine**

## 5.1 Analyse rétrosynthétique.

Suite à l'inactivité anti-bactérienne rencontrée lors de la préparation d'analogues de la paromamine, nous avons décidé d'entreprendre la préparation d'analogues de la tobramycine. Puisque cet antibiotique aminoglycosidique est présentement utilisé dans le traitement d'infections, nous croyons qu'il sera possible d'améliorer son activité en faisant des petites modifications tout en conservant son squelette. Suite à l'expérience acquise dans la préparation des séries I et II, nous avons décidé d'incorporer une chaîne aminoalkyle sur l'alcool en position 5 de la 2-désoxystreptamine de la tobramycine pour préparer les composés de la série III (schéma 21).

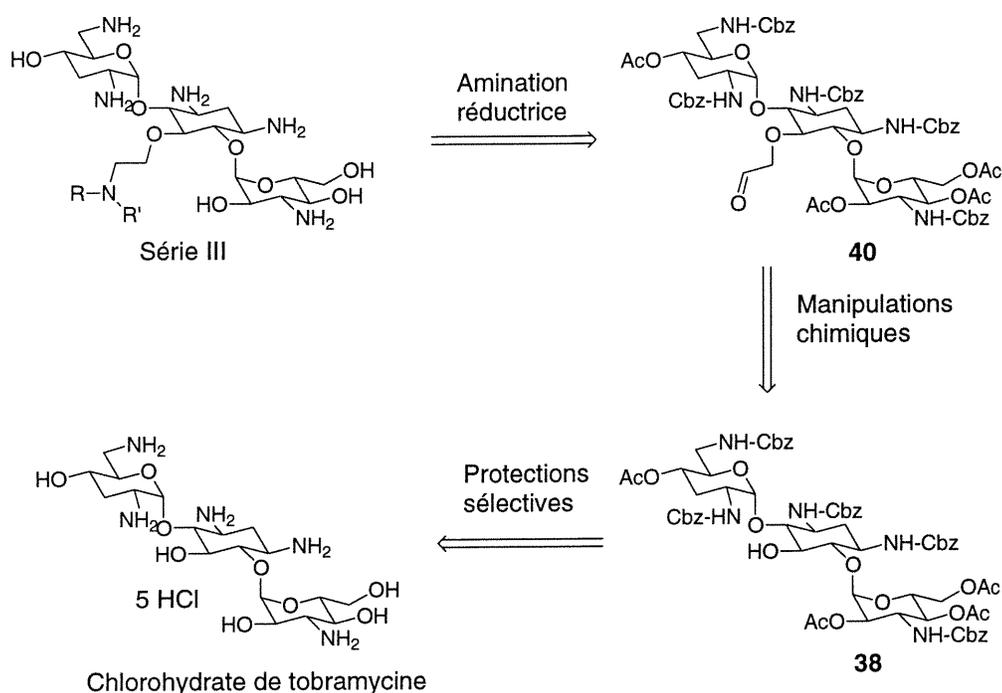
Schéma 21 : Série III.



Il est connu que la tobramycine se lie au site A de l'ARN ribosomal bactérien moins fortement que la paromomycine.<sup>48</sup> Cela est quelque peu contradictoire avec le fait que la tobramycine est un meilleur antibiotique que la paromomycine (et même la néomycine). Il est possible que la tobramycine se lie moins fortement, mais plus sélectivement que les autres antibiotiques aminoglycosidiques ou encore qu'elle pénètre plus facilement la membrane cellulaire des bactéries. Ainsi, cela laisse beaucoup de place pour l'amélioration de la liaison avec le site A de l'ARN ribosomal bactérien et par conséquent, une augmentation de son activité anti-bactérienne. Pour le design de nouveaux dérivés de la tobramycine, nous avons considéré que les cycles I et II de cette dernière sont liés à l'ARN comme la paromomycine.

Le schéma 22 indique la route rétrosynthétique utilisée pour préparer la série III. Nous avons, encore une fois, décidé d'utiliser la réaction d'amination réductrice à partir de l'aldéhyde **40** pour incorporer de la diversité à la dernière étape. Ce dernier pourra être obtenu à partir du composé **38** suite à des modifications chimiques. Finalement, le composé **38** proviendra du chlorhydrate de tobramycine suite à des protections sélectives.

Schéma 22 : Analyse rétrosynthétique pour la préparation de la série III.



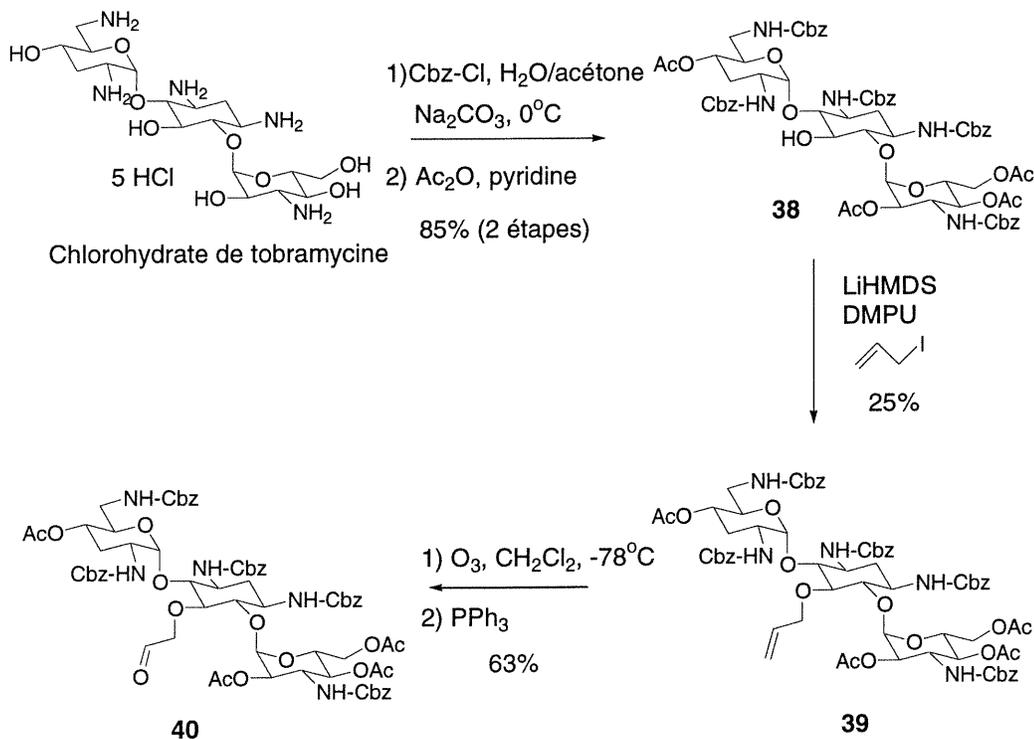
## 5.2 Préparation de l'aldéhyde **40**.

Dans un premier temps, nous avons utilisé les précédents développés par Tsuchiya en 1992 pour effectuer les protections sélectives sur la tobramycine.<sup>49</sup> Ainsi, les amines du chlorhydrate de la tobramycine ont été protégées avec des groupements Cbz pour donner le penta-N-Cbz-tobramycine. Par la suite, les groupements hydroxyles de cette molécule ont été protégés avec des acétates en utilisant de l'anhydride acétique

dans la pyridine laissant l'alcool en position 5 libre pour donner le composé **38** avec un rendement de 85% pour deux étapes (schéma 23). Il est à noter que l'étape d'acétylation est extrêmement sélective, car uniquement le produit **38** est obtenu sans la moindre trace du produit avec 5 acétates. Même en utilisant un grand excès d'anhydride acétique (150 éq.), l'encombrement de cet alcool est si important qu'il n'y a pas d'acétylation. Cela est à la fois un avantage et un inconvénient. C'est un avantage, car il n'est pas nécessaire de faire de purification par chromatographie (qui aurait été très difficile car le composé **38** n'est pas soluble dans les solvants organiques conventionnels), mais c'est également un inconvénient car cela peut signifier que l'étape suivante d'allylation sera très difficile. Au meilleur de nos connaissances, aucun précédent n'est rapporté pour l'allylation de la tobramycine à l'alcool à la position 5 de la 2-désoxystreptamine. Tel qu'appréhendé, cette étape s'est avérée très difficile. Nous avons essayé d'optimiser cette allylation en utilisant plusieurs méthodes en milieu basique ou acide, mais les rendements ont toujours été faibles. Les meilleurs résultats ont été obtenus en traitant le composé **38** avec du LiHMDS ainsi que de l'iodure d'allyle dans la DMPU pour donner le dérivé **39** avec un rendement de 25%. La majorité du composé **38** ne réagit pas, et lorsque davantage de base est utilisée, il y a alors déprotonation et alkylation des acétates. Nous avons dû nous contenter de ce faible rendement. Encore une fois, il est important de mentionner qu'il est primordial de sécher le composé **38** par codistillation avec de la pyridine avant de faire la réaction d'allylation. Avant d'aller plus loin dans la synthèse, nous avons décidé de prouver la régiochimie du dérivé **39**, car il peut survenir des migrations d'acétates lors de la déprotonation de l'alcool en position 5 de la 2-désoxystreptamine. Encore une fois, la présence de groupements Cbz empêche l'analyse directe par COSY du dérivé **39**. Nous avons alors tenté d'utiliser la même stratégie que nous avons adoptée pour prouver la régiochimie dans le cas de la série I (voir section 4.1.B). Malheureusement, la migration d'acétates des alcools vers les amines protonées se produit plus rapidement dans le cas de la tobramycine que dans le cas de la paromamine et conduit rapidement à un mélange de produits impossible à analyser par COSY. Après quelques tentatives infructueuses, nous avons prouvé la régiochimie en effectuant une analyse par COSY du dérivé **39** à 60°C dans le DMSO. À cette température, l'équilibre entre les conformères est suffisamment pour qu'on puisse

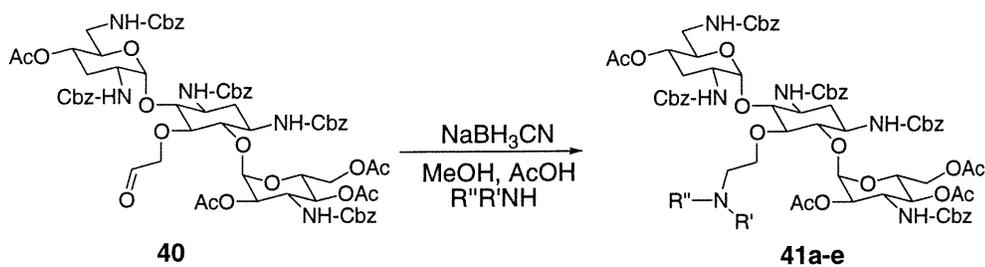
analyser directement le dérivé **39**. Finalement, le groupement allyle du dérivé **39** a été ozonolysé, puis réduit avec  $\text{PPh}_3$  pour donner le composé **40** avec un rendement de 63%. L'aldéhyde **40** est relativement stable et peut être conservé au réfrigérateur pendant quelques semaines sans problème.

**Schéma 23** : Préparation de l'aldéhyde **40**.



### 5.3 Amination réductrice et préparation des produits finaux.

Toujours guidés par nos études de modélisation et en considérant que la tobramycine devrait se lier au même endroit que la paromomycine, nous avons décidé d'utiliser les mêmes amines que celles utilisées pour la série I. Le tableau V résume les réactions effectuées. Nous avons également utilisé (comme dans le cas de la série II) la para-méthylbenzylamine qui sera, par la suite, clivée sous hydrogénolyse pour donner la tobramycine avec seulement une amine supplémentaire.

Tableau V : Préparation des dérivés **41a-e** pour la série III.

Produit	R'', (R'=H)	Rendement	Produit	R'', R'	Rendement
<b>41a</b>		54%			
<b>41b</b>		61%			
<b>41c</b>		90%	<b>41e</b>		34%
<b>41d</b>		92%			

Encore une fois, les dérivés **41a-d** sont susceptibles à la migration d'acétates des alcools vers l'amine formée et il a été décidé d'effectuer les étapes de déprotection tout de suite après avoir fait la purification de ces derniers par chromatographie. Ainsi, les dérivés **41a-e** ont été traités avec une quantité catalytique de NaOMe dans le MeOH pour enlever les acétates puis l'hydrogénolyse des groupements Cbz catalysée par Pd(OH)<sub>2</sub> pour obtenir les produits finaux **42a-e** (tableau VI). Dans le cas du dérivé **41c**, il a été nécessaire d'utiliser des conditions différentes pour enlever les groupements Boc sur la guanidine. Ainsi, après avoir enlevé les groupements acétyles, le résidu a été agité dans le TFA pendant une heure et demie pour enlever les groupements Boc, puis les groupements Cbz ont été hydrogénolysés en suivant les mêmes conditions que précédemment pour donner le produit final **42c**.

**Tableau VI : Préparation des produits finaux pour la série III.**

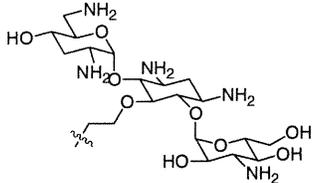
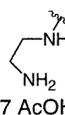
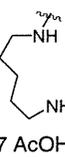
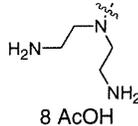
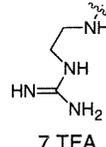
Produit de départ	Produit	R, (R'=H)	Rendement	Produit de départ	Produit	R, R'	Rendement
<b>41a</b>	<b>42a</b>		quant.				
<b>41b</b>	<b>42b</b>		quant.				
<b>41c</b>	<b>42c</b>		quant.*	<b>41e</b>	<b>42e</b>		quant.
<b>41d</b>	<b>42d</b>	H	quant.				

\* Déprotection différente : 1) NaOMe/MeOH, 2) TFA, 3) Pd(OH)<sub>2</sub> 20% TFA/H<sub>2</sub>O (10:1)

## 5.4 Activité anti-bactérienne.

Encore une fois, les produits préparés ont été envoyés chez Pathogenesis Corporation et ils ont été testés contre des souches bactériennes ayant et n'ayant pas développées des résistances aux aminoglycosides. Contrairement aux autres composés préparés précédemment, quelques composés se sont avérés actifs contre certaines souches bactériennes. De plus, le dérivé **42c** s'est avéré plus actif que la tobramycine contre une souche bactérienne ayant développée des résistances aux aminoglycosides (test F). Ce résultat est encore plus intéressant en considérant que cette souche bactérienne a été isolée de patients atteints de la fibrose kystique. Le tableau V résume les différents résultats biologiques.

Tableau VII : Activité anti-bactérienne en  $\mu\text{g/mL}$  obtenue avec les dérivés **42a-e**.

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	MRSA	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>
 6 AcOH	50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
 7 AcOH	>50	>50	>50	>50	50	>50	>50	>50
 7 AcOH	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
 8 AcOH	>50	>50	>50	>50	25	>50	>50	>50
 7 TFA	50	>50	>50	>50	12,5	12,5	25	>50
Tobramycine	1	1	12	>500	1	32	1	>500

**Chapitre 6**

**Conclusion**

## 6.1 Conclusion

Lors de la réalisation de ce projet, il a été possible de préparer de nouvelles molécules aminoglycosidiques. Dans un premier temps, nous avons synthétisé des dérivés de la paromomycine ayant le cycle IV clivé. En ouvrant ce cycle, anticipions que cela aurait pu augmenter les interactions entre l'aminoglycoside et la chaîne phosphate de l'ARN ribosomal bactérien. Malheureusement, les tests d'activité antibactérienne ont indiqué que l'activité n'est pas améliorée.

Guidé par des études de modélisation, nous avons préparé deux séries d'analogues de la paromamine. Dans un premier temps, nous avons synthétisé une série de 5-O-alkyl paromamines par amination réductrice avec des alkylamines. Ensuite, nous avons adapté la réaction d'amination réductrice intramoléculaire aux aminoglycosides et il a été possible de préparer une série de morpholino paromamines. Malgré la conception effectuée par modélisation, les résultats biologiques ont été décevants. Il semble que l'utilisation d'un fragment d'ARN déterminé par RMN ne soit pas suffisant pour le design de nouveaux inhibiteurs. En effet, il y a une grosse différence entre les modèles utilisés et le ribosome *in vivo*. Il semble qu'il reste beaucoup à découvrir sur l'interaction de petites molécules avec l'ARN.

Finalement, nous avons entrepris la préparation de dérivés de la tobramycine en utilisant, encore une fois, la réaction d'amination réductrice comme étape clé. Il a été possible de faire la préparation d'une série de 5-O-alkyl tobramycines et certaines de ces molécules se sont avérées actives contre des souches bactériennes isolées de patients atteints de la fibrose cystique. Suite à ce résultat, il serait intéressant de synthétiser d'autres analogues de la tobramycine pour vérifier s'il serait possible d'améliorer davantage l'activité antibactérienne observée.

**Chapitre 7**  
**Partie expérimentale**

## 7.1 Notes générales

### A) Instrumentation

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés avec un appareil Büchi. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241. Seule la longueur d'onde de la lampe de sodium à 589 nm a été utilisée. Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 781 ou Perkin-Elmer FTIR Paragon 1000. Les échantillons étaient soit mélangés à du KBr et comprimés en forme de pastille pour les solides ou déposés sur une pastille de NaCl ou mis dans des cellules à soustraction de solvant dans le cas des huiles. Seules les bandes intenses et/ou significatives sont listées.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été pris en solution dans des tubes de Pyrex et furent enregistrés sur un des cinq appareils suivant : Varian VXR-300, Bruker ADX-300, Bruker ARX-400, Bruker AV-300 ou Bruker AV-400. Les spectres COSY ont été pris avec un appareil Bruker 600 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) selon l'échelle  $\delta$  et référés au solvant utilisé : 7.27 ppm pour le  $\text{CDCl}_3$ , 3.30 ppm pour le  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 4.80 ppm pour le  $\text{D}_2\text{O}$  ou 2.50 ppm pour le  $\text{DMSO-d}_6$ . Les valeurs des constantes de couplage  $J$  sont exprimées en Hertz (Hz). Le symbolisme employé pour la description des signaux est le suivant :

s : Singulet

d : Doublet

dd : Doublet dédoublé

t : Triplet

m : Multiplet

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre Kratos MS-50 TCTA ou VG-autospec-C1 par les techniques de bombardement atomique rapide (FAB). Seuls les fragments moléculaires en haute résolution ont été attribués.

## **B) Chromatographie**

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie de type éclair avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les solvants utilisés sont préalablement distillés.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de verre commerciales enduites de gel de silice pour suivre la progression de la réaction (0.25 mm d'épaisseur, Merck, Kieselgel 60F<sub>254</sub>).

## **C) Les révélateurs généraux**

### **1. Lumière ultraviolette (254nm)**

Les produits possédant des chromophores absorbants dans l'ultraviolet sont facilement détectés en chromatographie sur couche mince.

### **2. Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux**

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution de molybdate d'ammonium,  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , (25g) et sulfate de cérium,  $\text{CeSO}_4$  (10g) dans une solution d'acide sulfurique concentré-eau (1 :9, 1L) et ensuite chauffées ; la plupart des composés forment une tache bleue.

### 3. Détection des groupements aminés

Les fonctions amines sont révélées par l'action de la ninhydrine (2g) dans du n-butanol (600mL) et de l'acide acétique (18mL). Les plaques de CCM sont chauffées et vaporisées pour donner des taches jaunâtres ou rougâtres dépendant de l'amine (primaire, secondaire ou tertiaire).

### 4. Détection des oléfines.

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution au  $\text{KMnO}_4$  (3g) et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20g) dans l'eau (300mL) puis chauffées.

## D) Solvants des réactions

L'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et l'hexane sont distillés avant usage. Pour les réactions qui requièrent des conditions anhydres, les réactifs sont séchés selon les méthodes suivantes ou en utilisant un système de « *Solvent Delivery System* » de Glasscontour Inc.

<b>Produit</b>	<b>Agent desséchant</b>
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{CaH}_2$
$\text{Et}_2\text{O}$	Na/benzophénone
THF	Na/benzophénone
Toluène	$\text{CaH}_2$
$\text{Et}_3\text{N}$	$\text{CaH}_2$
MeOH	$\text{CaH}_2$

Tous les autres solvants ont été achetés anhydres, de qualité spectroscopique et utilisés comme tels.

### E) Codistillation avec pyridine

Les aminoglycosides sont connus pour s'hydrater facilement lorsqu'ils sont traités en milieu aqueux. Puisque certaines réactions sont sensibles à toute trace d'humidité, il est impératif de les sécher adéquatement. La méthode de séchage la plus efficace est la codistillation avec de la pyridine. Une millimole du composé hydraté est dissoute dans 30 mL de pyridine anhydre et le solvant est partiellement évaporé (jusqu'à ce qu'il ne reste plus que quelques mL) sous pression réduite en chauffant à environ 60-70°C. La pyridine résiduelle est ensuite codistillée avec du toluène anhydre et le solide obtenu est séché sous vide à 70°C pendant au moins 12h. Finalement, le solide sec est conservé dans un dessiccateur jusqu'à utilisation.

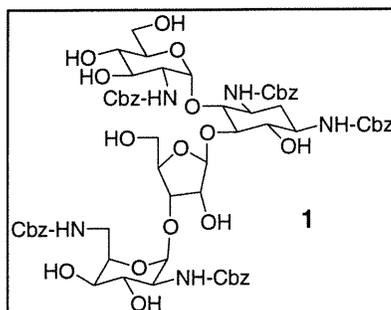
### F) Généralités

La nomenclature des composés fut déterminée à l'aide du programme Autonom® et selon : Favre, H. *Les fondements de la nomenclature pour la chimie organique*; l'Ordre des chimistes du Québec; Montréal, 1996.

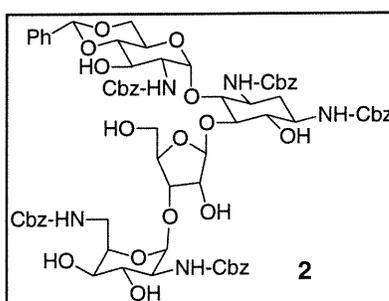
Les spectres RMN originaux, les spectres de masse et les spectres IR sont disponibles auprès du Professeur Stephen Hanessian au Département de chimie de l'Université de Montréal.

Il n'a pas été possible d'obtenir de spectre de masse pour toutes les molécules finales car l'ionisation de sel est difficile. Par contre, un spectre de masse a été obtenu pour tous les intermédiaires menant à la préparation de celles-ci. De plus, aucun spectre de masse à haute résolution n'a été pris pour les molécules ayant une masse moléculaire supérieure à 1000 à cause du trop grand nombre de possibilités de formules moléculaires menant à la même masse.

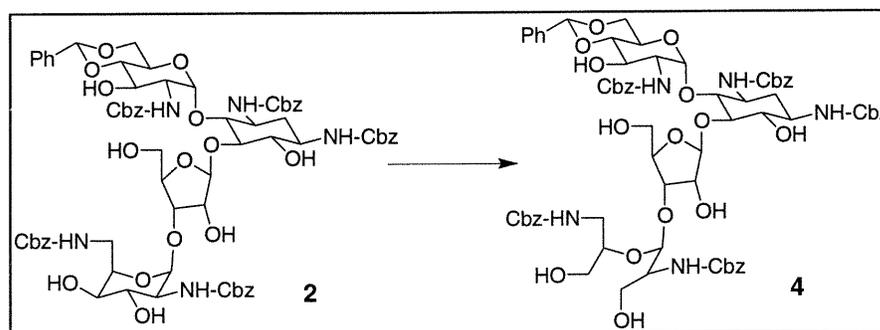
## 7.2 Synthèse de dérivés aminoglycosidiques



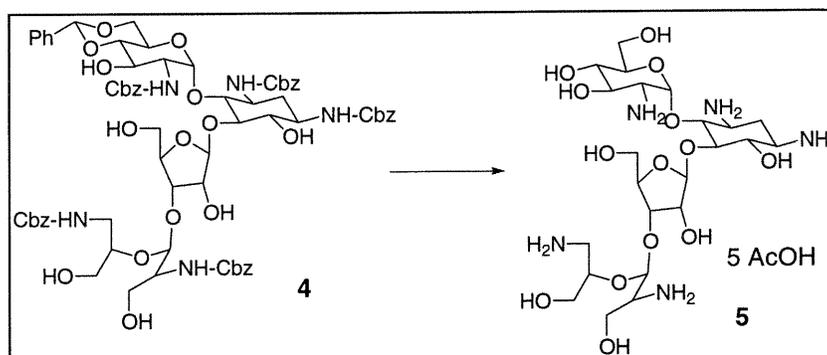
**Penta-*N*-benzyloxycarbonylparomomycine (1)** (52%); Cette molécule a été préparée en suivant la procédure décrite dans la littérature.<sup>31</sup> Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées.



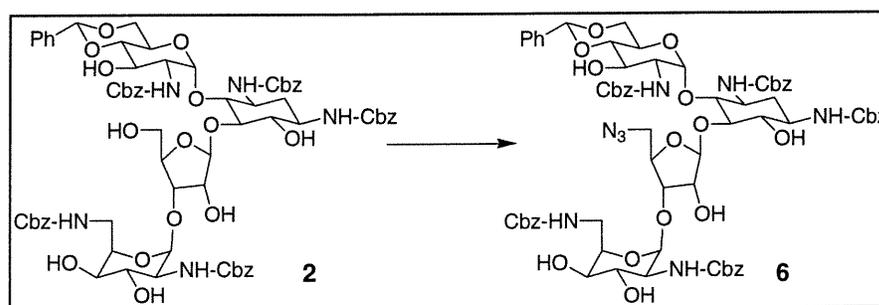
**4',6'-*O*-Benzylidène-penta-*N*-benzyloxycarbonylparomomycine (2)**. (81%); Cette molécule a été préparée en suivant la procédure décrite dans la littérature.<sup>31</sup> Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées.



**4-*O*-(4,6-*O*-Benzylidène-2-benzyloxycarbonylamino-2-désoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-[(1*R*,2*S*)-1-[(1*S*)-2-benzyloxycarbonylamino-1-hydroxyméthyléthoxy]-2-benzyloxycarbonylamino-3-ol]- $\beta$ -D-ribofuranosyl]-1,3-di-*N*-benzyloxycarbonyl-2-désoxystreptamine (4).** Le diol **2** (145 mg, 0.105 mmol) a été solubilisé dans THF (4 mL) et de l'acide périodique (40 mg, 0.16 mmol) a été ajouté suivi de tamis moléculaire. Le mélange a été laissé sous agitation à 5°C pendant 24h et la solution blanchâtre a été transvidée dans NaHCO<sub>3</sub> (sat.). Cette phase aqueuse a été extraite avec AcOEt (4X), les fractions organiques combinées ont été lavées avec H<sub>2</sub>O, NaCl (sat.), et puis séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le solvant a été évaporé et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes 85 :15) pour donner un solide blanc. Le dialdéhyde (126 mg, 0.0910 mmol) ainsi obtenu a été solubilisé dans MeOH (10 mL), refroidi à 0°C, puis NaBH<sub>4</sub> (28 mg, 0.73 mmol) a été ajouté. Après avoir laissé réagir pendant 30 min., le mélange a été réchauffé à TP, quelques gouttes de AcOH ont été additionnées et les solvants ont été évaporés. Le résidu a été dissout dans AcOEt. Cette phase organique a été lavée avec H<sub>2</sub>O et avec NaCl (sat.) et a été séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes 95:5) pour donner le solide blanc **4** (110 mg, 75% 2 étapes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.60-7.10 (m, 30H), 5.60-4.80 (m, 28H), 4.40-3.00 (m, 30H), 1.95 (m, 1H), 1.40 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  159.0, 158.9, 158.7, 158.5, 158.4, 138.4, 138.2, 138.0, 130.1, 129.9, 129.8, 129.7, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.5, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 104.3, 103.7, 83.1, 76.6, 76.5, 68.8, 67.8, 67.7, 67.6, 63.4, 62.2, 61.8, 57.1, 55.9, 52.9, 52.8, 52.7, 52.0, 51.8, 44.1 ;[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +22.7 (c 0.90, MeOH); FAB *m/z* calculée (M + Na<sup>+</sup>) 1398.5 trouvée 1398.0.



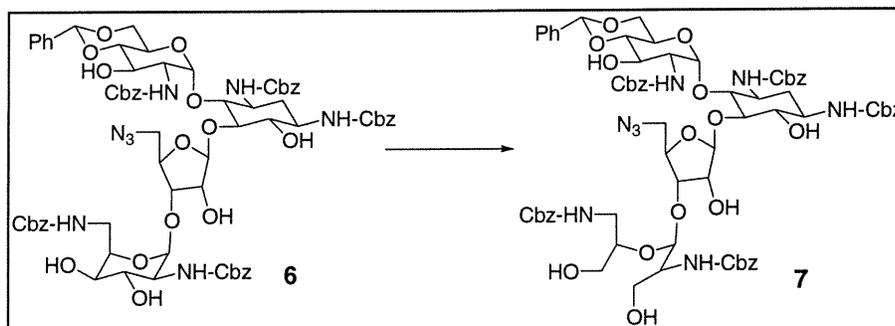
**4-O-(2-Amino-2-désoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-O-[3-O-[(1R,2S)-1-[(1S)-2-amino-1-hydroxyméthyléthoxy]-2-aminopropan-3-ol]- $\beta$ -D-ribofuranosyl]-2-désoxystreptamine (5).** Le diol **4** (17 mg, 0.012 mmol) a été mis en solution dans AcOH/dioxane/H<sub>2</sub>O (1:2:2, 3 mL), une quantité catalytique de Pd/C 10% (environ 5 mg) a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation sous 1 atm de H<sub>2</sub> à TP pour 2h. Le mélange a été filtré sur un lit de célite®, concentré sous pression réduite et dissout dans AcOH (80% dans H<sub>2</sub>O, 3 mL) puis chauffé à 60°C pendant 6h. Finalement, les solvants ont été évaporés, le résidu dilué dans un minimum de H<sub>2</sub>O et lyophilisé pour donner le solide blanc **5** (quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  5.75 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.37 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.40-3.10 (m, 38H), 1.97 (s, 25H), 1.80 (m, 1H);  $[\alpha]_D: +25.5$  ( $c$  1.00, H<sub>2</sub>O).



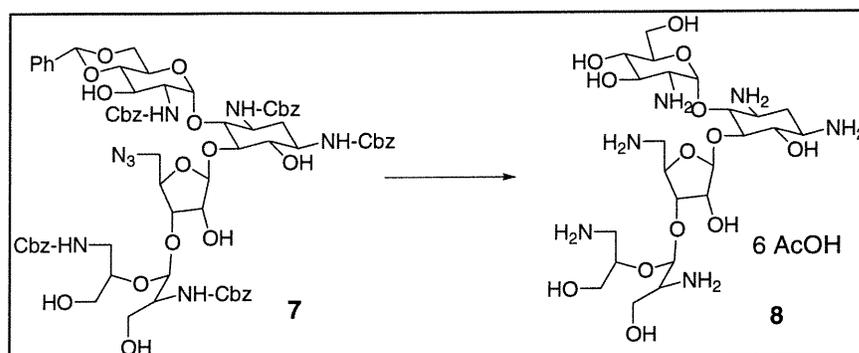
**5''-Azido-4',6'-O-benzylidène-penta-N-benzyloxycarbonyl-5''-désoxyparomomycine (6).**

L'alcool **2** (100 mg, 0.0730 mmol) préalablement séché par codistillation avec pyridine a été solubilisé dans DMPU (3 mL) suivi de PPh<sub>3</sub> (57 mg, 0.22 mmol) et de DEAD (0.034 mL, 0.22 mmol). Après avoir refroidi à 0°C et avoir ajouté du tamis moléculaire 4Å, (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub> a été additionné goutte-à-goutte et le mélange a été chauffé à 60°C pendant 2h. Le mélange a été refroidi à TP, H<sub>2</sub>O a été ajouté, la phase aqueuse a été extraite avec AcOEt (3X), cette phase organique a été lavée avec H<sub>2</sub>O (5X) pour enlever le DMPU et finalement lavée avec NaCl (sat.) avant d'être séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé le solvant, le résidu a été purifié par chromatographie éclair (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) pour donner le solide blanc **6** (50 mg, 50%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.60-6.90 (m, 28H), 6.50-6.30 (s large, 2H), 5.60-

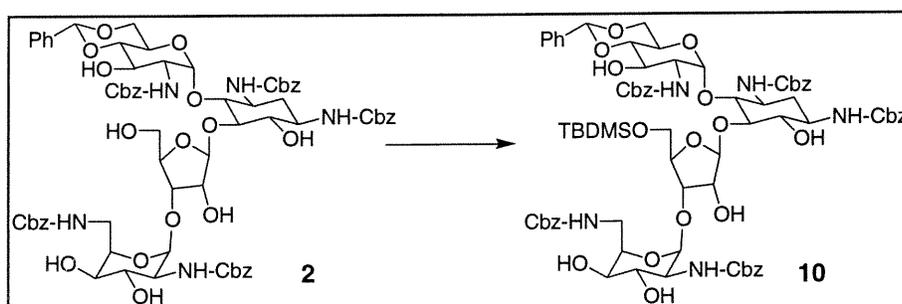
2.80 (m, 40H), 2.00 (m, 1H), 1.50 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.6, 137.9, 136.9, 136.7, 135.2, 130.4, 129.7, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 128.3, 128.0, 127.1, 78.2, 73.6, 70.5, 70.4, 69.5, 69.4, 69.2, 67.9, 67.7, 67.6, 51.8; IR  $\text{cm}^{-1}$  3348, 3010, 2942, 2106, 1700, 1522, 1261, 1040;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +37.0 (*c* 0.92,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB *m/z* calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1399.5 trouvée 1399.4.



**4-O-(4,6-O-Benzylidène-2-benzyloxycarbonylamino-2-désoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-O-[3-O-[(1R,2S)-1-[(1S)-2-benzyloxycarbonylamino-1-hydroxyméthyléthoxy]-2-benzyloxycarbonylaminopropan-3-ol]-5-azido-5-désoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl]-1,3-di-N-benzyloxycarbonyl-2-désoxystreptamine (7).** La même procédure que pour 4 a été utilisée mais en utilisant 6 comme produit de départ. Il a été ainsi possible de préparer le solide blanc 7 (17 mg, 36% 2 étapes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-6.70 (m, 30H), 5.80-2.80 (m, 45H), 1.90 (m, 1H), 1.35 (m, 1H); IR  $\text{cm}^{-1}$  3340, 3034, 2945, 2106, 1698, 1521, 1445, 1263, 1027;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +25.0 (*c* 0.80,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB *m/z* calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1401.5 trouvée 1401.2.

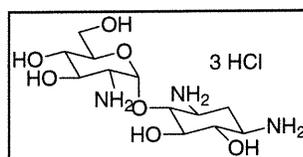


**4-*O*-(2-Amino-2-désoxy- $\alpha$ -D-glucoopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-[(1R,2S)-1-[(1S)-2-amino-1-hydroxyméthyléthoxy]-2-aminopropan-3-ol]-5-amino-5-désoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl]-2-désoxystreptamine (8).** La même procédure que pour **5** a été utilisée mais en utilisant **7** comme produit de départ. Il a été ainsi possible de préparer le solide blanc **8** (11 mg, quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.52 (large s, 1H), 5.40 (large s, 1H), 5.25 (large s, 1H), 4.40-3.05 (m, 38H), 2.20 (m, 1H), 1.865 (m, 1H);  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +26.3 (c 1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

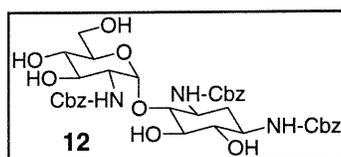


**4-*O*-(4,6-*O*-Benzylidène-2-benzyloxycarbonylamino-2-désoxy- $\alpha$ -D-glucoopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-[(1R,2S)-1-[(1S)-2-benzyloxycarbonylamino-1-hydroxyméthyléthoxy]-2-benzyloxycarbonylaminopropan-3-ol]-5-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl]-1,3-di-*N*-benzyloxycarbonyl-2-désoxystreptamine (10).** L'alcool **2** (1,00 g, 0.728 mmol) préalablement séché par codistillation avec pyridine a été dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) et la 2,4,6-collidine (0.13 mL, 0.95 mmol) suivie de TBDMSOTf (0.18 mL, 0.80 mmol) ont été additionnés à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange a été laissé sous agitation pendant 2h et 0.2 équivalent de 2,4,6-collidine et de TBDMSOTf ont été ajoutés de

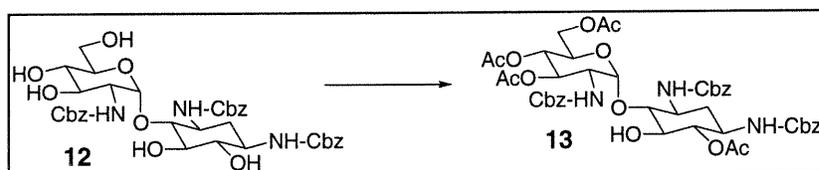
nouveau. Par la suite, le mélange a été réchauffé à TP, dilué avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavé avec  $\text{NaHCO}_3$  (sat.),  $\text{CuSO}_4$  (sat.),  $\text{H}_2\text{O}$ , séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentré sous pression réduite pour donner un résidu jaunâtre. Ce dernier a été purifié par chromatographie éclair ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  30:2) pour donner le solide blanc **10** (520 mg, 48%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.10 (m, 28H), 6.40 (s large, 2H), 5.60-3.00 (m, 40H), 2.20 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.5, 156.4, 138.0, 137.0, 136.9, 136.8, 136.5, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.0, 98.5, 82.2, 78.1, 70.3, 70.2, 68.0, 67.8, 67.6, 67.4, 67.2, 26.6, 18.9;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +41.8 ( $c$  0.93,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB  $m/z$  calculée ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) 1510.4 trouvée 1510.8.



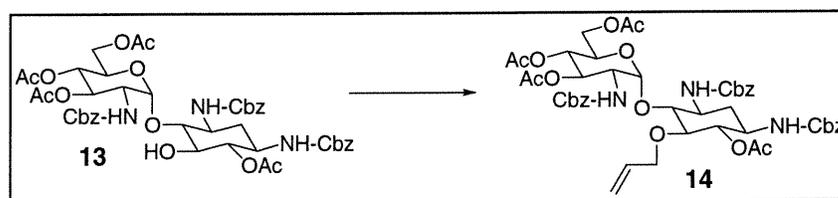
**Paromamine.** (88%); Cette molécule a été préparée en suivant la procédure décrite dans la littérature.<sup>4</sup> Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées.



**Tri-N-benzyloxycarbonylparomamine (12).** (50%); Cette molécule a été préparée en suivant la procédure décrite dans la littérature.<sup>33</sup> Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées.

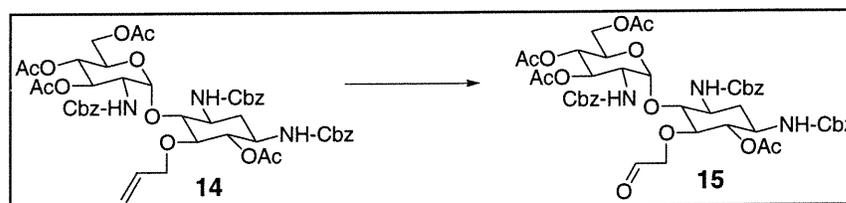


**3',4',6',6-Tétra-*O*-acétyl-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonylparomamine (13).** Le produit de départ **12** (2.00 g, 0.240 mmol) a été dissout dans un mélange de pyridine (0.40 mL) et de DMF (0.30 mL) suivi de l'addition d'anhydride acétique (0.104 mL, 1.10 mmol). Le mélange a été laissé sous agitation toute la nuit, neutralisé avec HCl (2N) et extrait avec AcOEt. Les fractions organiques combinées ont été lavées avec une solution de CuSO<sub>4</sub> (sat.), H<sub>2</sub>O, NaCl (sat.) et finalement séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Les solvants ont été évaporés sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) pour donner le solide blanc **13** (1.13 g, 46%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.25 (m, 15H), 5.85 (large s, 1H), 5.51 (large s, 1H), 5.35-4.85 (m, 10H), 4.75 (large s, 1H), 4.20-3.85 (m, 4H), 3.80-3.50 (m, 4H), 3.14 (large s, 1H), 2.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 171.8, 170.7, 169.2, 156.1, 155.7, 136.3, 135.9, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 99.5, 82.6, 75.9, 74.5, 71.0, 68.2, 67.9, 66.8, 66.5, 61.7, 54.0, 50.3, 49.4, 33.5, 29.5, 20.7, 20.4, 19.2, 14.3; [α]<sub>D</sub>: +53,2 (*c* 2.00, CHCl<sub>3</sub>); HRMS pour C<sub>44</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>17</sub> calculée (M + H<sup>+</sup>) 894.32965 trouvée 894.32810.



**3',4',6',6-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-allyl-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonylparomamine (14).** Le produit de départ **13** (517 mg, 0.580 mmol) a été dissout dans la DMF (3 mL) et du bromure d'allyle (0.10 mL, 1.2 mmol) ainsi que de l'iodure de tetrabutylammonium (428 mg, 0.116 mmol) y ont été ajoutés. Après avoir laissé sous agitation à -20° C pour 15 min., LiHMDS (1.0 M dans THF, 0.695 mL) a été additionné goutte-à-goutte, le mélange a été agité pendant 1h, traité avec quelques gouttes de NH<sub>4</sub>Cl (1N) et les solvants ont été évaporés. Le résidu a été dissout dans AcOEt et lavé avec HCl (1N), NaHCO<sub>3</sub> (sat.), H<sub>2</sub>O, NaCl (sat.) et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solvant a été évaporé sous

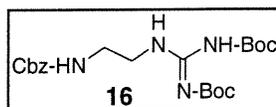
pression réduite et le solide obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes, 45:55) pour donner le solide blanc **14** (230 mg, 43%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.26 (m, 15H), 5.82-5.60 (m, 1H), 5.47 (large s, 1H), 5.34-4.75 (m, 10H), 4.25-3.92 (m, 6H), 3.90-3.40 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  170.9, 170.7, 170.5, 169.2, 155.6, 155.5, 136.3, 136.2, 136.0, 133.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 117.1, 98.7, 81.6, 80.0, 75.9, 73.8, 71.1, 68.3, 67.9, 66.8, 66.6, 66.5, 62.2, 53.6, 50.3, 49.8, 34.0, 20.7, 20.5, 20.4, 20.3;  $[\alpha]_D$ : +38.2 (*c* 2.45,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS pour  $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{17}$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 934.35900 trouvée 934.36096.



### **3',4',6',6'-Tétra-*O*-acétyl-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonyl-5-*O*-(2-éthanal)**

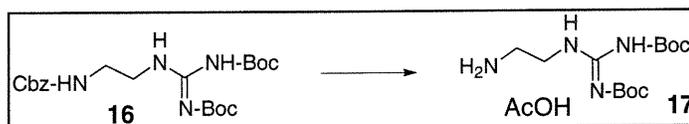
**paromamine (15).** Le produit de départ **14** (705 mg, 0.760 mmol) a été dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 mL) et refroidi à  $-78^\circ\text{C}$ . De l'ozone a été bullé dans le ballon jusqu'à ce que la solution devienne bleue pâle, ensuite de l'argon a été bullé dans le ballon pour enlever l'excès d'ozone. Par la suite,  $\text{PPh}_3$  (297 mg, 1.13 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été réchauffé à TP. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le solide obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes, 1:1) pour donner le solide blanc **15** (590 mg, 84%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 15H), 5.45-4.80 (m, 11H), 4.32-3.90 (m, 5H), 3.88-3.45 (4H), 2.40 (large d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.50-1.33 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  198.1, 170.8, 170.6, 169.1, 155.6, 155.4, 155.3, 136.2, 136.1, 135.9, 132.0, 131.9, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 99.1, 83.7, 80.0, 77.9, 71.0, 68.1, 67.9, 66.9, 66.8, 66.6, 61.9, 53.5, 49.8, 34.0, 29.5, 20.6, 20.5,

20.4, 20.3;  $[\alpha]_D$ : +34.8 (c 1.51,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS pour  $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{18}$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 936.34021 trouvée 936.34500.



***N,N'*-Di-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N''*-2-benzyloxycarbonylaminoéthylguanidine**

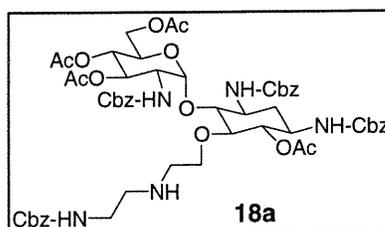
(**16**). Le 2-benzyloxycarbonylaminoéthylamine (170 mg, 0.875 mmol) a été solubilisée dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) et  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.12 mL, 0.88 mmol) a été ajouté. Après avl'addition du *N,N'*-di-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N''*-trifluorométhanesulfonylguanidine (302 mg, 0.796 mmol), le mélange a été laissé sous agitation jusqu'à disparition de ce dernier (environ 15 min.). Ensuite, le mélange a été dilué avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavé avec  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1N),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (sat.),  $\text{NaCl}$  (sat.), séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentré pour donner un résidu blanc. Finalement, une purification par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes 25 :75) a été effectuée pour donner le solide blanc **16** (278 mg, 80%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (s large, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 5.98 (s large 1H), 5.05 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.42 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.0, 156.7, 156.4, 152.9, 136.5, 128.3, 127.9, 127.8, 83.1, 79.1, 66.4, 41.4, 40.3, 28.0, 27.9; HRMS pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 437.24002 trouvée 437.24120.



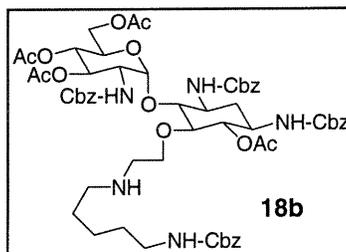
***N,N'*-Di-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N''*-2-aminoéthylguanidine** (**17**). Le produit de départ **16** (162 mg, 0.371 mmol) a été dissout dans MeOH (3 mL), une quantité catalytique (environ 5 mol %) d'hydroxyde de palladium 20% sur charbon a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation pendant 5h sous 1 atm de  $\text{H}_2$ . Quelques gouttes de AcOH ont été ajoutées, le mélange a été filtré sur un lit de célite® et concentré sous

pression réduite pour donner le solide blanc **17** (134 mg, quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.20 (s large, 5H), 3.66 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.15 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  176.3, 163.9, 158.6, 153.7, 84.7, 80.7, 43.7, 41.0, 39.7, 28.5, 28.2, 21.6; HRMS pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 303.203231 trouvée 303.203605.

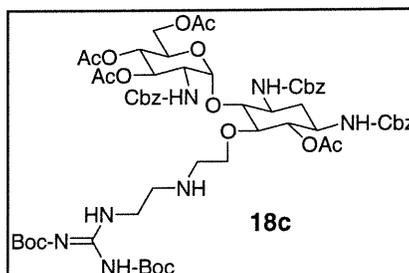
**Procédure générale pour amination réductrice (18a-e).** Le produit de départ **15** (0.034 mmol) ainsi que l'amine appropriée (0.1 mmol) ont été dissout dans MeOH (3 mL). Par la suite, AcOH (0.1 mL) suivi de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1.0 M in THF, 0.1 mL) ont été ajoutés et le mélange a été agité à TP toute la nuit. Ensuite, ce dernier a été dilué avec AcOEt (15 mL), cette phase organique a été lavée avec  $\text{NaHCO}_3$  (sat., 10 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après avoir évaporé les solvants, le résidu a été purifié par chromatographie éclair ( $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}/\text{MeOH}$ , 7:2:1) pour donner des solides blancs (**18a-e**).



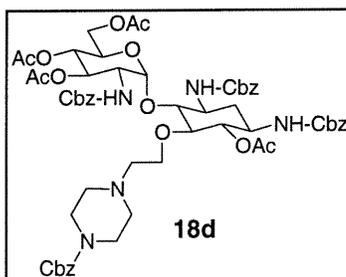
**3',4',6',6'-Tétra-O-acétyl-5-O-[N-(2-benzyloxycarbonylaminoéthyl)-2-aminoéthyl]-1,3,2'-tri-N-benzyloxycarbonylparomamine (18a).** (66%);  $^1\text{H}$  RMN (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.22 (m, 20H), 5.60-5.45 (m, 1H), 5.30-4.72 (m, 10H), 4.25-3.96 (m, 8H), 3.85-3.00 (m, 6H), 2.70-2.20 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); FAB  $m/z$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1114.4 trouvée 1114.4.



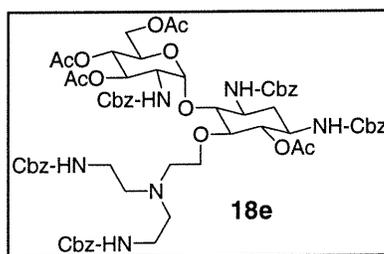
**3',4',6',6-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-[*N*-(5-benzyloxycarbonylamino)pentyl]-2-aminoéthyl]-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonylparomamine (18b).** (73%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.22 (m, 20H), 5.35-4.70 (m, 16H), 4.25-3.97 (m, 4H), 3.80-3.35 (m, 6H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.60 (large s, 1H), 2.40 (large s, 1H), 2.25 (large s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.55-1.10 (m, 8H); FAB  $m/z$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1156.5 trouvée 1156.5.



**3',4',6',6-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-[*N*-(2-(*N,N'*-di-*tert*-butyloxycarbonyl)guanidinoéthyl)-2-aminoéthyl]-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonylparomamine (18c).** (75%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.20 (m, 15H), 5.75-5.60 (m, 1H), 5.40-4.70 (m, 10H), 4.30-3.82 (m, 4H), 3.78-3.25 (m, 4H), 2.70-2.22 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (s, 9H); FAB  $m/z$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1222.5 trouvée 1222.7.



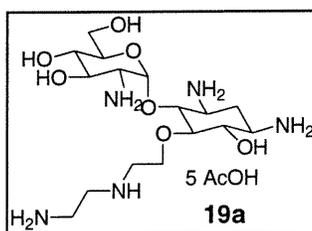
**3',4',6',6-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-[2-(4-*N*-benzyloxycarbonyl)pipérazinoéthyl]-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonylparomamine (18d).** (94%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.22 (m, 20H), 5.45-4.75 (m, 14H), 4.23-4.00 (m, 3H), 3.83-3.30 (m, 10H), 2.85 (large s, 4H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); FAB  $m/z$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1140.5 trouvée 1140.5.



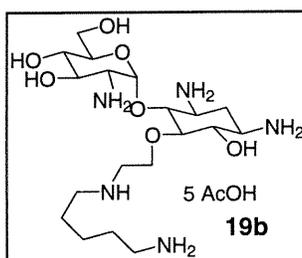
**3',4',6',6-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-[*N,N*-bis-(2-benzyloxycarbonylaminoéthyl)-2-aminoéthyl]-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonylparomamine (18e).** (38%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.22 (m, 25H), 5.65 (large s, 1H), 5.42-4.82 (m, 12H), 4.80-4.60 (m, 1H), 4.75-3.94 (m, 4H), 3.80-3.37 (m, 6H), 3.30-2.95 (m, 6H), 2.60-2.30 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.83 (s, 3H); FAB  $m/z$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1291.5 trouvée 1291.6.

**Procédure générale pour déprotection (19a,b et 19d,e).** Le pseudo-disaccharide approprié (18a,b et 18d,e) a été traité avec une quantité catalytique de NaOMe dans MeOH/THF (1:1, 2 mL). Après avoir agité pendant 3h à TP, le mélange a été concentré

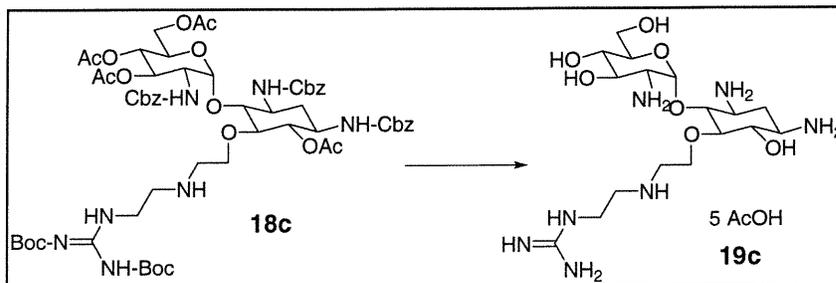
sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans H<sub>2</sub>O/dioxane/AcOH (20:20:1, 2mL), une quantité catalytique de Pd/C 10% (environ 10 mg) a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation sous 1 atm de H<sub>2</sub> à TP pour 3h. Le mélange a été filtré sur un lit de célite®, concentré sous pression réduite, dilué dans un minimum de H<sub>2</sub>O et lyophilisé pour donner des solides blancs (**19a,b** et **19d,e**).



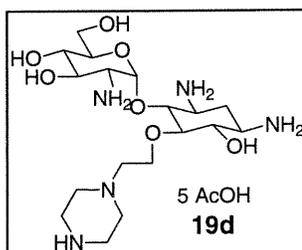
**5-O-[N-(2-Aminoéthyl)-2-aminoéthyl]paromamine (19a)**. (quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 5.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 1H), 4.08-3.87 (m, 4H), 3.85-3.62 (m, 5H), 3.58-3.41 (m, 2H), 3.38-3.20 (m, 8H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.95 (s, 15H), 1.78 (dd, *J* = 6.5, 11.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 181.7, 95.8, 83.3, 77.0, 74.8, 73.5, 70.3, 69.8, 67.7, 60.9, 54.4, 50.6, 49.8, 48.7, 45.4, 36.7, 29.3, 23.7; [α]<sub>D</sub>: +42.0 (*c* 1.00, H<sub>2</sub>O).



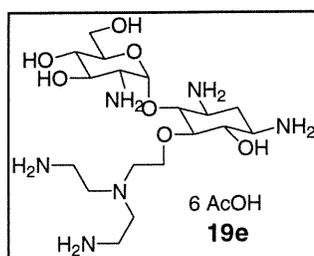
**5-O-[N-(5-Aminopentyl)-2-aminoéthyl]paromamine (19b)**. (quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 5.63 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.10-3.60 (m, 9H), 3.55-3.42 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 4H), 3.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 25H), 1.48-1.32 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 181.8, 95.0, 83.3, 76.0, 74.8, 73.3, 70.1, 69.7, 66.6, 60.9, 54.4, 50.6, 49.7, 48.2, 39.9, 29.0, 27.0, 25.7, 23.8, 23.6; [α]<sub>D</sub>: +26.6 (*c* 1.00, H<sub>2</sub>O).



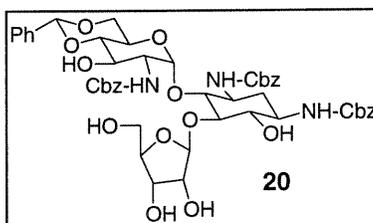
**5-O-[N-(2-Guanidinoéthyl)-2-aminoéthyl]paromamine (19c).** Le produit de départ **18c** (0.026 mmol) a été traité avec une quantité catalytique de NaOMe dans MeOH/THF (1:1, 2 mL). Après avoir agité pendant 3h à TP, le mélange a été concentré, le résidu obtenu a été dissout dans TFA (2 mL) et H<sub>2</sub>O (5 gouttes) a été ajouté. Après avoir laissé sous agitation pendant 2h, les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Le solide obtenu a été dissout dans H<sub>2</sub>O/dioxane/AcOH (20:20:1, 2mL), une quantité catalytique de Pd/C 10% (environ 10 mg) a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation sous 1 atm de H<sub>2</sub> à TP pour 3h. Le mélange a été filtré sur un lit de célite®, concentré sous pression réduite, dilué dans un minimum de H<sub>2</sub>O et lyophilisé pour donner le solide blanc **19c** (quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 5.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 2/7H), 5.74 (d, *J* = 3.7 Hz, 5/7H), 4.45-3.30 (m, 22 H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.86 (dd, *J* = 6.4, 12.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 164.3, 163.9, 163.6, 163.2, 157.8, 121.5, 118.6, 115.7, 94.3, 83.4, 75.2, 73.2, 69.6, 69.5, 66.5, 63.3, 60.7, 54.2, 50.7, 50.5, 49.7, 48.7, 46.8, 38.2, 28.6; [α]<sub>D</sub>: +31.1 (*c* 1.00, H<sub>2</sub>O).



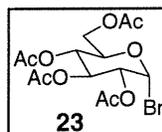
**5-O-[2-Pipérazinoéthyl]paromamine (19d).** (quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.64 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 4H), 3.82-3.60 (m, 5H), 3.56-3.20 (m, 10H), 3.18-3.08 (large s, 1H), 2.95-2.70 (m, 7H), 2.48-2.40 (m, 1H), 1.91 (s, 18H), 1.77 (t,  $J = 12.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  181.8, 95.4, 83.4, 76.8, 74.9, 73.1, 69.9, 69.7, 67.9, 60.9, 57.8, 54.4, 50.5, 50.1, 49.8, 43.4, 42.7, 29.1, 23.8;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +31.4 ( $c$  1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ ).



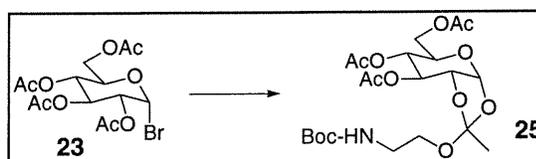
**5-O-[N,N-Bis-(2-aminoéthyl)-2-aminoéthyl]paromamine (19e).** (quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.71 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 4.00-3.60 (m, 9H), 3.56-3.22 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.97-2.75 (m, 5H), 2.48-2.37 (m, 1H), 1.75 (dd,  $J = 6.8, 12.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  181.8, 94.6, 83.6, 75.5, 74.7, 73.6, 70.3, 69.7, 69.4, 60.9, 54.5, 52.9, 51.5, 50.8, 50.4, 49.8, 37.5, 29.3, 23.8;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +32.0 ( $c$  1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ ).



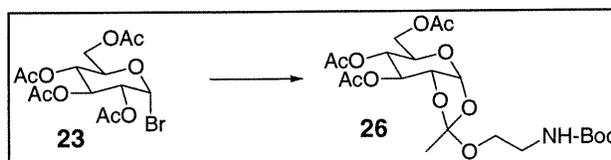
**4',6'-O-Benzylidène-5-O-(β-D-ribofuranosyl)-1,3,2'-tri-benzoyloxycarbonyl paromamine (20).** (49% 2 étapes); Cette molécule a été préparée en suivant la procédure décrite dans la littérature.<sup>31</sup> Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées.



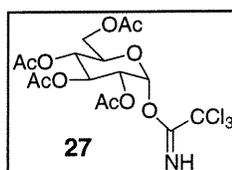
**Bromo-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) (23).** (78%); Cette molécule a été préparée en suivant la procédure décrite dans la littérature.<sup>42</sup> Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées.



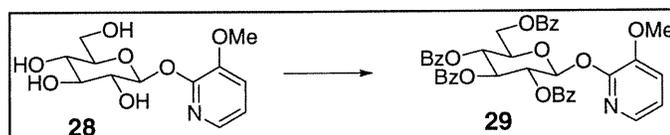
**3,4,6-Tri-*O*-acétyl-1,2-(2-benzyloxycarbonylaminoéthyl-orthoacétyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside (25).** Le bromure **23** (80 mg, 0.19 mmol) a été solubilisé dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) suivi de TMU (0.069 mL, 0.58 mmol) et du *N*-Boc-2-amino-éthanol (156 mg, 0.973 mmol). Après avoir ajouté du tamis moléculaire et refroidi à 0°C, AgOTf (75 mg, 0.29 mmol) a été ajouté et laissé sous agitation dans le noir pendant 10 min.. Par la suite, le mélange a été filtré sur un lit de célite®, le filtrat a été dilué avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé avec NaHCO<sub>3</sub> (sat.), H<sub>2</sub>O, NaCl (sat.) et concentré sous pression réduite pour donner un résidu jaunâtre. Ce dernier a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes 1:1) pour donner le solide blanc **25** (38 mg, 40%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.80 (s large, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).



**3,4,6-Tri-*O*-acétyl-1,2-(2-benzyloxycarbonylaminoéthyl-orthoacétyl)- $\alpha$ -D-glucoypyranoside (26).** Le bromure **23** (116 mg, 0.282 mmol) a été solubilisé dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) et *N*-Boc-2-amino-éthanol (59 mg, 0.36 mmol) suivi de bromure tétrabutylammonium (91 mg, 0.28 mmol) préalablement séché ainsi que du éthyl-diisopropylamine (0.054 mL, 0.31 mmol) ont été additionnés. Après avoir ajouté du tamis moléculaire, le mélange a été laissé sous agitation jusqu'à ce que tout le bromure **23** ait réagit (environ 2 jours). Par la suite, le mélange a été dilué avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavé avec  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaCl}$  (sat.), séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes 4:6) pour donner le solide blanc **26** (83 mg, 60%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.70 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.16 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.80 (s large, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.55 (t,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

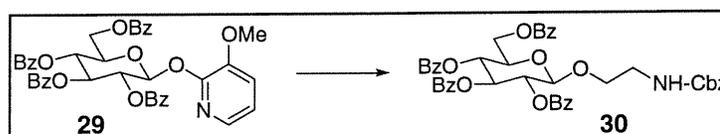


***O*-(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-glucoypyranosyl)trichloroacétimide (27).** (50% 2 étapes); Cette molécule a été préparée en suivant la procédure décrite dans la littérature.<sup>44</sup> Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées.



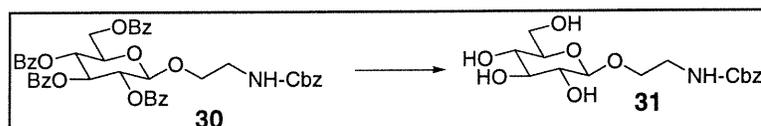
**3-Méthoxy-2-pyridyl 2,3,4,6-tétra-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-glucoypyranoside (29).** Le produit de départ **28** (200 mg, 0.700 mmol) a été mis en solution dans de la pyridine anhydre (7

mL) et du chlorure de benzyl (0.39 mL, 3.3 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été laissé sous agitation à TP jusqu'à disparition du produit de départ et quelques gouttes de MeOH ont été ajoutées. Le mélange a été laissé sous agitation pour un 15 min. supplémentaire et les solvants ont été évaporés. Le résidu a été dissout dans AcOEt, cette phase organique a été lavée avec H<sub>2</sub>O, NaCl (sat.) et séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le solide obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes, 1:1) pour donner le solide blanc **29** (377 mg, 77%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00-7.87 (m, 7H), 7.70 (dd, *J* = 1.5, 5.7 Hz, 1H), 7.60-7.25 (m, 13H), 7.04 (dd, *J* = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 4.9, 10.3 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.60-4.35 (m, 2H), 3.74 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 165.9, 165.6, 165.0, 164.9, 151.5, 144.2, 136.6, 133.3, 133.1, 132.9, 132.8, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.1, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 119.2, 118.9, 93.8, 72.9, 72.6, 71.2, 69.3, 62.9, 55.7; [α]<sub>D</sub>: +34.7 (c 2.3, CHCl<sub>3</sub>); HRMS pour C<sub>40</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>11</sub> calculée (M + H<sup>+</sup>) 704.21320 trouvée 704.21440.

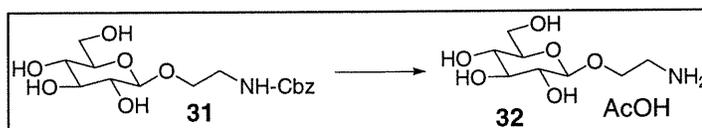


**2-Benzyloxycarbonylamino-1-éthyl 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-β-D-glucopyranoside (30).** Le produit de départ **29** (400 mg, 0.570 mmol) a été dissout dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (8 mL) puis HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O (54% dans Et<sub>2</sub>O, 0.072 mL, 0.63 mmol) a été ajouté. Le mélange a été laissé sous agitation jusqu'à ce que tout le produit de départ ait réagit, quelques gouttes de Et<sub>3</sub>N ont été ajoutées et les solvants ont été évaporés. Le résidu a été dissout dans AcOEt, cette phase organique a été lavée avec H<sub>2</sub>O, NaCl (sat.) et séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant a été évaporé et le solide obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes, 3:7) pour donner le solide blanc **30** (329 mg, 75; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06-8.01 (m, 10H), 7.97-7.25 (m, 15H), 5.92 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.52 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.20 (large t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 12.3, 28.7 Hz, 2H), 4.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 3.0, 12.2

Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J = 5.2, 12.2$  Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.49 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 165.6, 165.1, 165.0, 156.2, 136.4, 133.4, 133.2, 133.1, 133.0, 129.7, 129.6, 129.3, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 101.4, 72.5, 72.2, 71.8, 69.4, 69.3, 66.4, 62.8, 40.7;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +22.3 ( $c$  4.30,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS pour  $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{NO}_{12}$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 774.25507 trouvée 774.25220.

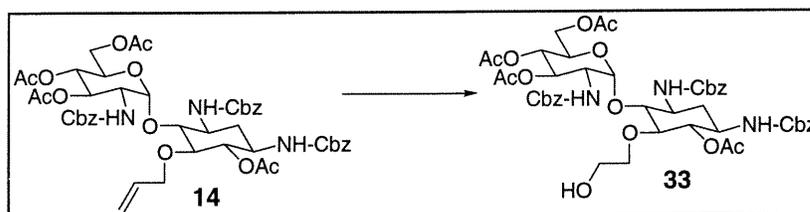


**2-Benzyloxycarbonylamino-1-éthyl  $\beta$ -D-glucopyranoside (31).** Le produit de départ **30** (350 mg, 0.450 mmol) a été dissout dans MeOH (2 mL) et une solution de NaOMe (0.5 M dans MeOH, 0.45 mL) a été additionnée goutte-à-goutte à TP. Le mélange a été laissé sous agitation jusqu'à disparition du produit de départ (environ 1h) et neutralisé en ajoutant de la résine Amberlite IR-120( $\text{H}^+$ ). La résine a été filtrée, la solution a été concentrée sous pression réduite, le résidu a été dilué dans un minimum de  $\text{H}_2\text{O}$  et lyophilisé pour donner le solide blanc **31** (145 mg, 90%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.42 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.55-3.30 (m, 5H), 3.25 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  159.2, 137.2, 129.6, 129.2, 128.5, 103.3, 76.7, 76.4, 73.9, 70.4, 69.8, 67.7, 61.5, 41.2;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : -18.1 ( $c$  1.40,  $\text{H}_2\text{O}$ ); HRMS pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_8$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 357.142367 trouvée 357.141093.



**2-Amino-1-éthyl  $\beta$ -D-glucopyranoside (32).** Le produit de départ **31** (233 mg, 0.650 mmol) a été dissout dans AcOH (2 mL, 80% dans  $\text{H}_2\text{O}$ ), une quantité catalytique de

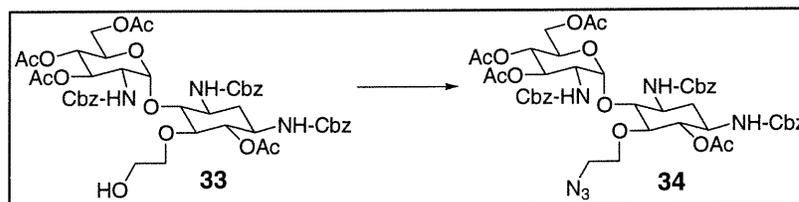
Pd/C 10% (environ 5 mol %) a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation sous 1 atm de H<sub>2</sub> à TP pour 2h. Le mélange a été filtré sur un lit de célite, concentré sous pression réduite, le résidu ainsi obtenu a été dilué dans un minimum de H<sub>2</sub>O et lyophilisé pour donner le solide blanc **32** (175 mg, 95%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.17-4.03 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 5.6, 15.0 Hz, 1H), 3.52-3.15 (m, 6H), 1.90 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 102.9, 76.7, 76.3, 73.8, 70.3, 66.6, 61.4, 40.2, 24.0; [α]<sub>D</sub>: -18.2 (c 0.85, H<sub>2</sub>O).



**3',4',6',6'-Tétra-*O*-acétyl-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonyl-5-*O*-(2-**

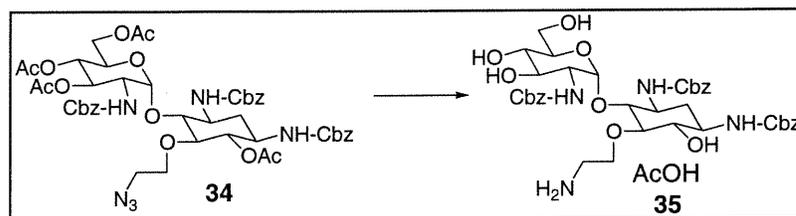
**hydroxyéthyl)paromamine (33).** Le produit de départ **14** (410 mg, 0.440 mmol) a été dissout dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) et refroidi à -78° C. De l'ozone a été bullé dans le ballon jusqu'à ce que la solution devienne bleue pâle, ensuite de l'argon a été bullé dans le ballon pour enlever l'excès d'ozone. Par la suite, MeOH (2 mL) et NaBH<sub>4</sub> (66,0 mg, 1.76 mmol) ont été ajoutés dans le milieu réactionnel et réchauffé à 0° C. Le mélange a été laissé sous agitation pendant 30 min., réchauffé à TP et quelques gouttes de AcOH ont été ajoutées pour arrêter la réaction. Les solvants ont été évaporés sous pression réduite, le résidu a été dissout dans AcOEt, lavé avec H<sub>2</sub>O, NaCl (sat.) et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solvant a été évaporé et le solide obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes, 4:6) pour donner le solide blanc **33** (245 mg, 60%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.20 (m, 15H), 5.85-5.70 (m, 1H), 5.33-4.90 (m, 11H), 4.85 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.25-3.95 (m, 4H), 3.85-3.30 (m, 8H), 2.35-2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3, 170.8, 169.2, 155.9, 155.8, 155.6, 136.3, 136.1, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 98.5, 82.2, 79.9, 76.2, 74.0, 71.1, 67.9, 66.7, 66.5, 61.8, 61.2, 53.7, 50.2, 49.6,

34.0, 20.7, 20.5, 20.4, 20.3;  $[\alpha]_D$ : +37.3 (*c* 7.10, CHCl<sub>3</sub>); HRMS pour C<sub>46</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>18</sub> calculée (M + H<sup>+</sup>) 938.35590 trouvée 938.35390.



**3',4',6',6-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-(2-azidoéthyl)-1,3,2'-tri-*N*-**

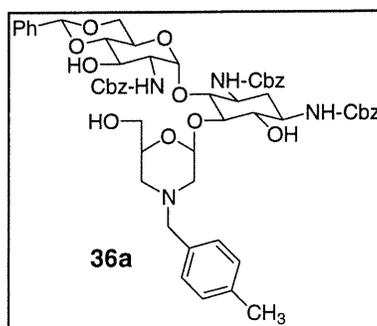
**benzyloxycarbonylparomamine (34).** Le produit de départ **33** (209 mg, 0.220 mmol) a été dissout dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) et de la 2,4,6-collidine (0.074 mL, 0.56 mmol) suivi de MsCl (0.043 mL, 0.56 mmol) y ont été ajoutés. Après avoir laissé sous agitation à TP pendant 36h, le mélange a été dilué avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé avec CuSO<sub>4</sub> (sat.), H<sub>2</sub>O, NaCl (sat.), séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et le solvant a été évaporé. Ce résidu a été dissout dans la DMF (5 mL) et NaN<sub>3</sub> (217 mg, 3.35 mmol) a été ajouté. Le mélange a été chauffé à 50°C pour 8h sous agitation, le solvant a été évaporé, le résidu a été dissout dans AcOEt, lavé avec H<sub>2</sub>O, NaCl (sat.), séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et le solvant évaporé sous pression réduite pour donner le solide blanc **34** (210 mg, quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.20 (m, 15H), 5.65-5.50 (m, 1H), 5.22-4.90 (m, 12H), 4.84 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 3.87-3.40 (m, 6H), 3.33-3.20 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.51-1.36 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 170.7, 170.6, 169.1, 155.6, 155.4, 136.2, 136.1, 135.9, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 99.0, 81.7, 80.4, 75.5, 71.8, 70.9, 68.2, 68.1, 66.9, 66.8, 66.6, 62.2, 53.9, 50.4, 49.9, 34.2, 20.6, 20.5, 20.4, 20.3; IR cm<sup>-1</sup> 3325, 3065, 2953, 2106, 1731, 1531, 1229, 1033;  $[\alpha]_D$ : +40.1 (*c* 3.50, CHCl<sub>3</sub>); HRMS pour C<sub>46</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>17</sub> calculée (M + H<sup>+</sup>) 963.36237 trouvée 963.36020.



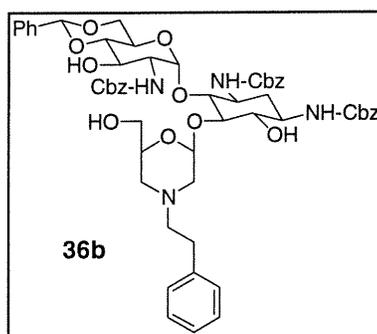
**5-*O*-(2-aminoéthyl)-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonylparomamine (35).** Le produit de départ **34** (70 mg, 0.070 mmol) a été dissout dans le MeOH (0.7 mL) et traité avec une quantité catalytique de NaOMe. Après avoir laissé sous agitation pendant 15 min., quelques gouttes de DMF ont été ajoutées pour dissoudre le précipité apparaissant. Après avoir laissé réagir pendant 1h, de la résine Amberlite IR-120(H<sup>+</sup>) a été ajoutée pour neutraliser le mélange réactionnel. Le solvant a été filtré et évaporé sous pression réduite pour donner un solide. Celui-ci a été dissout dans de la DMF (0.6 mL) et PPh<sub>3</sub> (38 mg, 0.14 mmol) a été ajouté suivi d'une goutte de H<sub>2</sub>O. Après avoir agité ce mélange à 60° C pendant 24h, une goutte de AcOH a été ajouté, les solvants ont été évaporés. Le solide récupéré a été trituré dans AcOEt et filtré pour donner le solide blanc **35** (57 mg, quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.45-7.23 (m, 12H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 5.22-4.85 (m, 10 H), 3.72-3.15 (m, 18 H), 2.62-2.50 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.2, 157.7, 156.8, 156.5, 138.3, 138.1, 138.0, 134.4, 134.2, 133.1, 132.6, 132.5, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.4, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 98.5, 87.4, 79.0, 75.4, 73.5, 73.2, 71.7, 70.9, 66.5, 66.3, 66.1, 61.3, 56.9, 52.1, 51.0, 35.8; [α]<sub>D</sub>: +32.6 (*c* 3.70, DMSO); HRMS pour C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub> calculée (M + H<sup>+</sup>) 769.32959 trouvée 769.32660.

**Procédure générale pour amination réductrice (36a-f).** Dans une suspension du diol **20** (0.21 mmol) dans le THF (5 mL) à 0° C, de la DMF (environ 0.5 mL) est ajoutée jusqu'à dissolution complète. Après l'addition de l'acide périodique (0.32 mmol) et quelques minutes d'agitation, un précipité blanc a apparu. Le mélange réactionnel a été

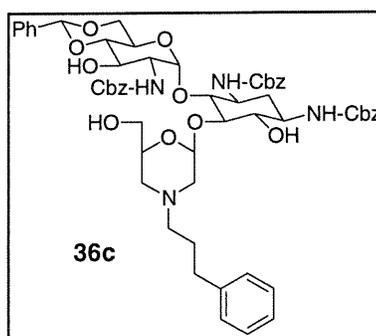
laissé sous agitation à 5° C toute la nuit et les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Le solide blanc obtenu a été solubilisé dans un mélange d'eau et de AcOEt. La phase aqueuse a été extraite avec AcOEt (3 fois), les fractions organiques combinées ont été séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées pour donner un solide blanc. Le dialdéhyde ainsi obtenu a été mis en suspension dans MeOH (12 mL) et de la DMF (environ 2 mL) a été ajoutée jusqu'à dissolution complète suivi par NaBH<sub>3</sub>CN (55 mg, 0.87 mmol). Une solution contenant l'amine appropriée (0.17 mmol) et AcOH (0.90 mmol) dans MeOH (2 mL) a été ajoutée dans le mélange contenant le dialdéhyde sur une période de 1h. Après avoir laissé sous agitation pendant 1h, quelques gouttes de Et<sub>3</sub>N ont été ajoutées et les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat., 30 mL) a été ajouté, la suspension a été extraite avec AcOEt et les fractions organiques combinées ont été séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solvant a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie éclair (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) pour donner des solides blancs (**36a-f**).



**4',6'-O-Benzylidène-1,3,2'-tri-N-benzyloxycarbonyl-5-O-(3-aza-2,3,4-trideoxy-β-D-glycéro-hexopyranosyl-N-p-méthylbenzyl)-paromamine (36a).** (26%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.07 (m, 24H), 5.46 (s, 1H), 5.18-4.98 (m, 8H), 4.79 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.98-3.32 (m, 18H), 2.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 159.0, 158.6, 158.1, 139.2, 138.9, 138.4, 138.3, 138.2, 131.1, 130.1, 129.9, 129.8, 129.5, 129.4, 129.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 127.6, 127.4, 103.1, 102.9, 102.1, 85.2, 84.7, 83.5, 76.9, 75.4, 69.9, 67.7, 67.5, 65.5, 63.6, 62.8, 58.9, 56.3, 53.7, 52.7, 19.1; FAB *m/z* calculée (M + H<sup>+</sup>) 1033.4 trouvée 1033.5.

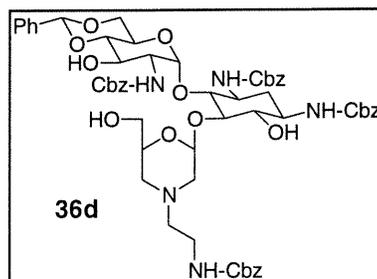


**4',6'-O-Benzylidène-1,3,2'-tri-N-benzyloxycarbonyl-5-O-[3-aza-2,3,4-trideoxy-β-D-glycéro-hexopyranosyl-N-(2-phényléthyl)]-paromamine (36b).** (20%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-6.90 (m, 25H), 5.54 (s, 1H), 5.13-4.89 (m, 8H), 4.21 (m, 1H), 4.05-3.10 (m, 18H), 2.90 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.55 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  158.9, 158.7, 158.0, 139.2, 138.3, 138.2, 137.9, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 127.7, 127.6, 127.4, 103.1, 102.9, 101.5, 85.6, 84.6, 83.5, 83.4, 77.1, 70.1, 67.9, 67.8, 67.5, 67.4, 65.5, 63.4, 60.4, 58.9, 53.8, 52.7, 34.8, 32.3; FAB  $m/z$  calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1034.1 trouvée 1034.4.

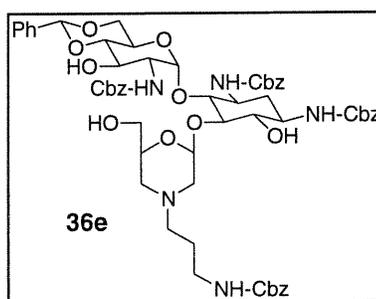


**4',6'-O-Benzylidène-1,3,2'-tri-N-benzyloxycarbonyl-5-O-[3-aza-2,3,4-trideoxy-β-D-glycéro-hexopyranosyl-N-(3-phénylpropyl)]-paromamine (36c).** (25%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55-7.10 (m, 25H), 5.53 (s, 1H), 5.15-4.80 (m, 8H), 4.25 (m, 1H), 4.15-3.35 (m, 16H), 2.90 (m, 1H), 2.52 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.10-1.50 (m, 5H), 1.40 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  159.4, 158.6, 158.0, 143.2, 139.2, 138.3, 138.1, 130.5, 130.4, 130.3, 130.2, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.3, 129.2, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 127.3, 127.2, 103.2, 102.9, 102.7, 85.0, 76.2, 75.9, 70.0,

67.8, 67.7, 67.5, 63.8, 58.5, 52.9, 52.7, 52.6, 34.4, 29.0; FAB  $m/z$  calculée ( $M + H^+$ ) 1048.2 trouvée 1048.5.

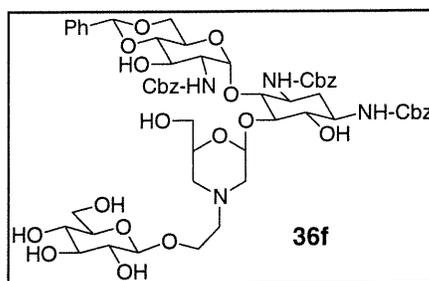


**4',6'-O-Benzylidène-1,3,2'-tri-N-benzyloxycarbonyl-5-O-[3-aza-2,3,4-trideoxy-β-D-glycéro-hexopyranosyl-N-(2-benzyloxycarbonylaminoéthyl)]-paromamine (36d).** (30%);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.50-7.20 (m, 25H), 5.54 (s, 1H), 5.14-4.80 (m, 10H), 4.25 (m, 1H), 4.10-3.35 (m, 16H), 3.10 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.15-1.70 (m, 4H), 1.42 (m, 1H);  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  159.1, 158.7, 158.6, 158.1, 139.2, 138.3, 138.2, 137.9, 130.2, 130.0, 129.9, 129.8, 129.4, 129.2, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 127.3, 103.3, 102.9, 102.8, 84.9, 84.9, 83.7, 83.4, 76.3, 75.9, 70.5, 70.3.9, 70.1, 69.9, 69.8, 68.2, 67.9, 67.7, 67.6, 67.5, 67.2, 63.8; FAB  $m/z$  calculée ( $M + H^+$ ) 1107.2 trouvée 1107.8.

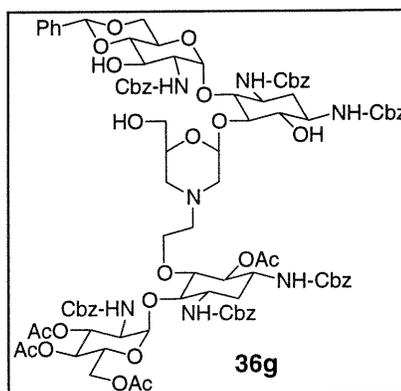


**4',6'-O-Benzylidène-1,3,2'-tri-N-benzyloxycarbonyl-5-O-[3-aza-2,3,4-trideoxy-β-D-glycéro-hexopyranosyl-N-(3-benzyloxycarbonylaminopropyl)]-paromamine (36e).** (41%);  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.50-7.12 (m, 25H), 5.53 (s, 1H), 5.13-4.85 (m, 10H), 4.23 (m, 1H), 4.08-3.35 (m, 16H), 3.04 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.10-1.65 (m, 5H), 1.60-1.30 (m, 2H);  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  159.1,

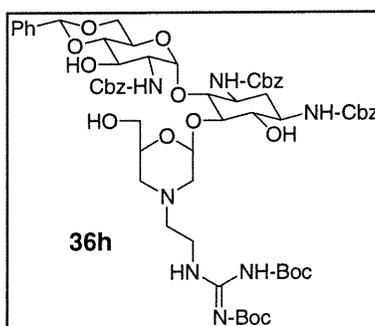
158.7, 158.1, 158.0, 139.2, 138.4, 138.3, 138.2, 138.1, 129.9, 129.6, 129.5, 129.3, 128.9, 128.7, 127.6, 103.1, 102.9, 102.7, 85.2, 84.8, 83.5, 77.1, 76.1, 70.1, 69.9, 67.9, 67.7, 67.5, 67.4, 65.5, 63.9, 58.9, 57.1, 56.4, 54.2, 52.8, 40.0, 31.2, 27.6; FAB  $m/z$  calculée ( $M + H^+$ ) 1121.2 trouvée 1121.6.



**4',6'-O-Benzylidène-1,3,2'-tri-*N*-benzyloxycarbonyl-5-*O*-[3-aza-2,3,4-trideoxy- $\beta$ -D-glycéro-hexopyranosyl-*N*-(2-hydroxyéthyl-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl)]-paromamine (36f).** (42%);  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.50-7.25 (m, 20H), 5.54 (s, 1H), 5.13-4.90 (m, 9H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.96 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.92-3.21 (m, 24H), 3.17 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-1.85 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.48-1.30 (m, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  159.1, 159.0, 158.6, 158.1, 139.2, 138.3, 138.1, 138.0, 129.9, 129.7, 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.7, 127.6, 104.4, 103.1, 102.8, 102.3, 85.1, 84.7, 83.5, 77.9, 77.7, 76.9, 75.7, 75.0, 73.2, 72.0, 71.6, 70.0, 69.9, 67.9, 67.5, 66.4, 65.4, 63.8, 62.7, 62.2, 58.9, 58.8, 58.3, 57.5, 53.7, 52.7, 35.7, 32.8, 20.3, 14.2; FAB  $m/z$  calculée ( $M + Na^+$ ) 1157.2 trouvée 1157.4.



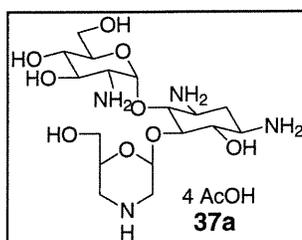
**N-[2-Hydroxyéthyl-O-(5-O-(3,4,6,6'-tétra-O-acétyl-1,3,2'-tri-N-benzyloxycarbonylparomamine))]-1-O-[5-O-(4',6'-O-benzylidène-1,3,2'-tri-N-benzyloxycarbonylparomamine)]-(3-aza-2,3,4-trideoxy-β-D-glycéro-hexopyranoside) (36g).** (37%); <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.50-6.90 (m, 35H), 6.70-6.75 (large s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.25-4.75 (m, 15H), 4.10-4.32 (large m, 3H), 3.85-3.20 (m, 40H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 4H); FAB *m/z* calculée (M + Na<sup>+</sup>) 1680.7 trouvée 1680.8.



**4',6'-O-Benzylidène-1,3,2'-tri-N-benzyloxycarbonyl-5-O-[3-aza-2,3,4-trideoxy-β-D-glycéro-hexopyranosyl-N-(2-(N,N'-di-tert-butylloxycarbonyl)guanidinoéthyl)]-paromamine (36h).** (47%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53-7.05 (m, 20H), 5.54 (s, 1H), 5.20-4.90 (m, 9H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.17-3.86 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.70-3.20 (m, 16H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.15-1.73 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.48 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 159.1, 158.6, 158.1, 157.5, 153.9, 139.2, 138.3, 138.2, 137.9, 129.9, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 128.8, 127.6, 103.1, 102.7, 84.9, 84.4, 83.5, 80.3, 77.0, 76.3, 69.9, 68.0, 67.4, 65.4, 63.9, 58.9, 56.8, 56.5, 53.9, 52.6, 38.5, 35.7, 28.6, 28.3; FAB *m/z* calculée (M + H<sup>+</sup>) 1214.6 trouvée 1214.7.

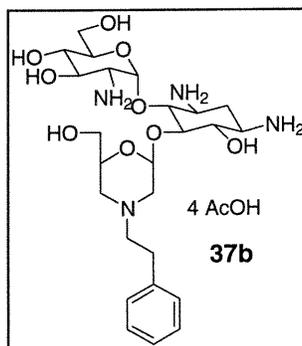
**Procédure générale de déprotection (37a-g).** Une solution du produit de départ (0.026 mmol) dans AcOH (80% dans H<sub>2</sub>O, 2 mL) a été chauffée à 60° C pendant 3h et les

solvants ont été évaporés. Par la suite, le résidu obtenu a été dissout dans AcOH (80% dans H<sub>2</sub>O, 2 mL), une quantité catalytique (environ 5 mol %) d'hydroxyde de palladium 20% sur charbon a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation pendant 1h sous 1 atm de H<sub>2</sub>. Le mélange a été filtré sur un lit de célite, concentré sous pression réduite, dissout dans un minimum de H<sub>2</sub>O et lyophilisé pour donner des solide blancs (**37a-g**).



**5-O-(3-Aza-2,3,4-trideoxy-β-D-glycero-hexopyranosyl)-paromamine (37a).**

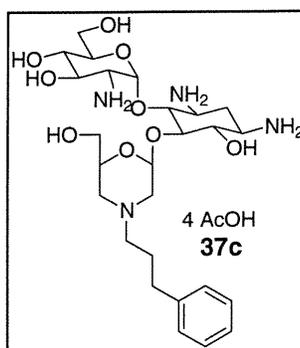
(quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 5.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.05-3.22 (m, 18H), 2.93 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.88 (s, 12H), 1.70 (dd, *J* = 8.4, 12.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 179.5, 96.9, 95.4, 79.6, 79.4, 71.9, 71.7, 71.0, 67.7, 67.5, 59.0, 58.5, 52.4, 47.8, 47.6, 43.4, 40.9, 27.8, 21.4, 21.3; [α]<sub>D</sub>: +30.2 (*c* 1.10, H<sub>2</sub>O).



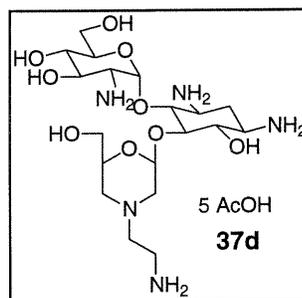
**5-O-(3-Aza-2,3,4-trideoxy-β-D-glycero-hexopyranosyl)-N-(2-phényléthyl)-**

**paromamine (37b).** (quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 5.49 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.06-3.29 (m, 22H), 3.06 (d, *J* = 11.6 Hz,

1H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 2.20 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 1.91 (s, 12H), 1.72 (dd,  $J = 7.4, 11.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  179.0, 137.5, 127.0, 126.9, 124.8, 98.5, 95.7, 95.6, 80.3, 79.2, 72.6, 72.0, 71.1, 67.7, 67.6, 59.8, 58.6, 57.1, 53.4, 52.4, 50.3, 47.9, 47.7, 29.6, 27.8;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +28.5 ( $c$  1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

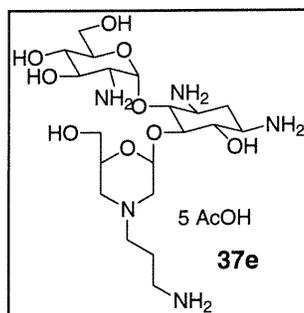


**5-O-[3-Aza-2,3,4-trideoxy- $\beta$ -D-glycero-hexopyranosyl-N-(3-phénylpropyl)]-paromamine (37c).** (quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.38-7.25 (m, 5H), 5.45 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.00-3.28 (m, 16H), 3.09 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.80-2.58 (m, 4H), 2.50-2.20 (m, 3H), 1.88 (s, 12H), 1.72 (dd,  $J = 6.7, 12.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  179.5, 139.9, 126.9, 126.7, 124.4, 98.1, 95.6, 80.2, 79.3, 72.3, 71.9, 71.1, 67.7, 67.6, 59.6, 58.5, 55.1, 53.0, 52.4, 50.1, 47.8, 47.7, 30.7, 27.8, 24.6;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +27.9 ( $c$  1.20,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

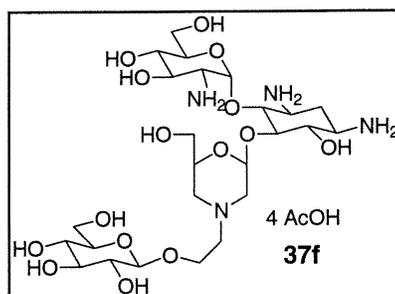


**5-O-[3-Aza-2,3,4-trideoxy- $\beta$ -D-glycero-hexopyranosyl-N-(2-aminoéthyl)]-paromamine (37d).** (quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.41 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.90-3.08 (m, 20H), 2.80 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.70 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.20 (dd,  $J = 7.2, 10.3$  Hz, 2H), 1.87 (s, 15H), 1.64 (dd,  $J = 8.2,$

12.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  179.6, 98.8, 95.8, 81.1, 79.1, 73.1, 71.9, 71.4, 67.9, 67.6, 59.9, 58.5, 53.9, 52.5, 51.6, 50.4, 47.9, 47.7, 34.0, 28.3, 21.4;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +33.1 ( $c$  1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

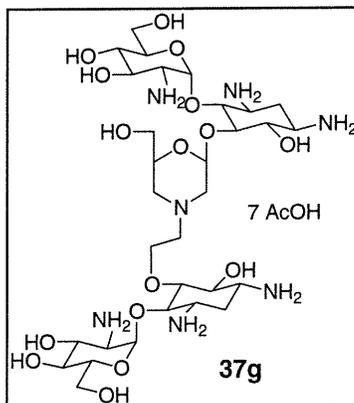


**5-O-[3-Aza-2,3,4-trideoxy- $\beta$ -D-glycero-hexopyranosyl-N-(3-aminopropyl)]-paromamine (37e).** (quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.45 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 5.08 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.00-3.10 (m, 20H), 3.10 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (s, 15H), 1.70 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  179.5, 98.7, 95.6, 80.0, 79.1, 72.8, 72.0, 71.0, 67.7, 67.6, 59.8, 58.6, 53.7, 52.4, 50.3, 47.8, 47.7, 35.9, 27.5, 21.5;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +32.8 ( $c$  1.04,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

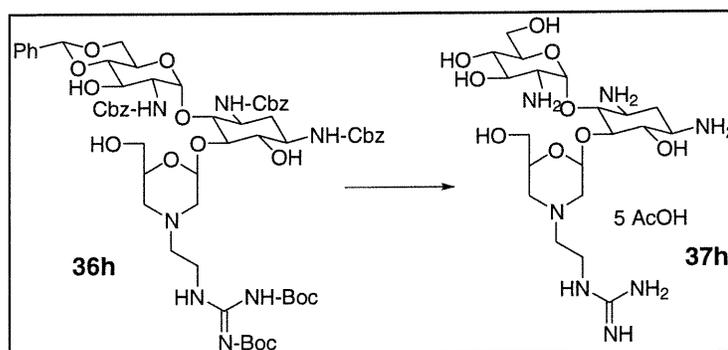


**5-O-[3-Aza-2,3,4-trideoxy- $\beta$ -D-glycero-hexopyranosyl-N-(2-hydroxyéthyl-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl)]-paromamine (37f).** (quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.49 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.12-3.25 (m, 24H), 2.97 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.13 (dd,  $J$  = 11.5, 14.4 Hz, 2H), 1.91 (s, 12H), 1.76 (dd,  $J$  = 12.1, 13.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$

182.2, 103.1, 101.1, 98.3, 83.4, 81.8, 76.8, 76.4, 75.4, 74.5, 73.9, 70.4, 70.2, 66.7, 65.2, 64.5, 61.2, 57.2, 56.6, 55.1, 52.9, 50.6, 50.4, 30.7, 24.0;  $[\alpha]_D$ : +10.0 (*c* 0.90, H<sub>2</sub>O).

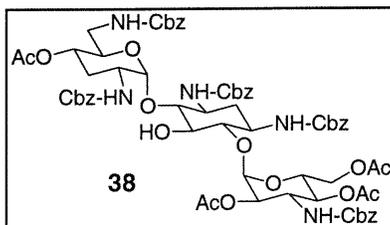


**N-[2-Hydroxyéthyl-*O*-(5-*O*-paromamine)]-1-*O*-[5-*O*-paromamine]-(3-aza-2,3,4-trideoxy- $\beta$ -D-glycéro-hexopyranoside) (37g).** (quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  5.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.10-3.20 (m, 38H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.93 (s, 21H), 1.85-1.70 (m, 2H); ); <sup>13</sup>C RMN (150 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  181.6, 100.7, 97.9, 96.0, 83.2, 82.3, 81.8, 81.3, 79.0, 76.4, 74.9, 74.3, 73.3, 72.7, 70.4, 69.8, 69.6, 67.4, 62.0, 60.8, 60.7, 56.3, 54.6, 53.2, 50.3, 50.0, 49.9, 49.5, 30.6, 29.8, 23.5;  $[\alpha]_D$ : +20.7 (*c* 0.90, H<sub>2</sub>O).

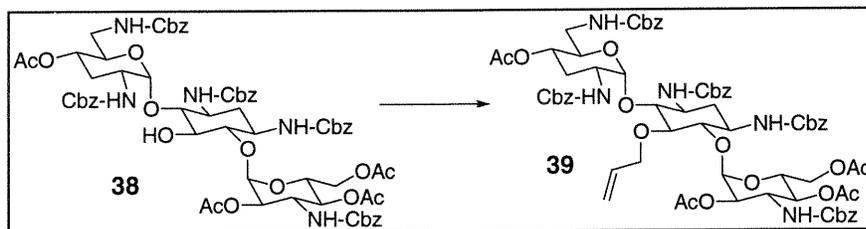


**5-*O*-[3-Aza-2,3,4-trideoxy- $\beta$ -D-glycéro-hexopyranosyl-*N*-(2-guanidinoéthyl)]-paromamine (37h).** Le produit de départ **36h** (0.026 mmol) a été dissout dans TFA (2 mL), H<sub>2</sub>O (5 gouttes) a été ajouté, laissé sous agitation pendant 2h et les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Par la suite, le résidu obtenu a été dissout dans AcOH

(80% dans H<sub>2</sub>O, 2 mL), une quantité catalytique (environ 5 mol %) d'hydroxyde de palladium 20% sur charbon a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation pendant 1h sous 1 atm de H<sub>2</sub>. Le mélange a été filtré sur un lit de célite, concentré sous pression réduite, dissout dans un minimum de H<sub>2</sub>O et lyophilisé pour donner le solide blanc **37h**.(quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 5.56 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.12-3.20 (m, 26H), 2.88 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 1.85 (dd, *J* = 12.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 163.9, 163.6, 157.8, 121.5, 118.6, 115.7, 112.5, 99.2, 97.7, 82.2, 80.3, 74.9, 73.3, 73.1, 70.1, 69.9, 61.5, 61.2, 56.2, 54.8, 54.3, 52.1, 50.1, 36.9, 28.9; [α]<sub>D</sub>: +26.8 (*c* 1.00, H<sub>2</sub>O).

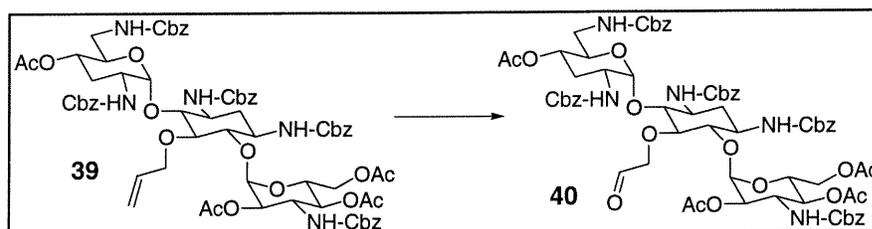


**4',2'',4'',6''-Tétra-*O*-acétyl-1,3,2',6',3'''-pentakis(*N*-benzyloxycarbonyl)-tobramycine (38)**. (85%, 2 étapes); Cette molécule a été préparée en suivant la procédure décrite dans la littérature.<sup>49</sup> Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec celles rapportées.



**4',2'',4'',6''-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-allyl-1,3,2',6',3'''-pentakis(*N*-benzyloxycarbonyl)-tobramycine (39)**. Le produit de départ **38** (500 mg, 0.380 mmol) a été dissout dans la DMPU (3 mL) et de l'iode d'allyle (0.070 mL, 0.77 mmol) a été ajouté. Après avoir refroidi à 0°C, LiHMDS (1.0 M dans THF, 0.760 mL) a été additionné goutte-à-goutte,

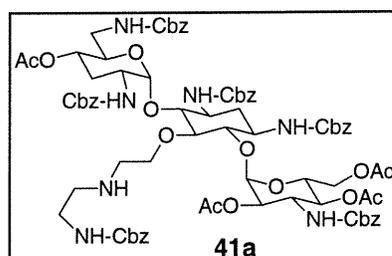
le mélange a été agité pendant 30 min., traité avec quelques gouttes de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1N) et les solvants ont été évaporés. Le résidu a été dissout dans AcOEt, lavé avec  $\text{H}_2\text{O}$  (4X), NaCl (sat.) et séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le solide obtenu a été purifié par chromatographie éclair ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$ , 9:1) pour donner le solide blanc **39** (130 mg, 25%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.20 (m, 25H), 5.82-5.60 (m, 1H), 5.50-3.00 (m, 22H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.88 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  171.3, 171.1, 170.5, 170.4, 157.2, 156.5, 156.3, 155.8, 136.9, 136.7, 136.6, 133.7, 129.0, 128.9, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 117.8, 95.2, 83.6, 75.4, 72.0, 71.5, 70.9, 69.2, 68.6, 68.2, 67.5, 67.3, 67.2, 67.0, 66.9, 62.2, 52.2, 51.8, 50.4, 49.3, 32.1, 31.4, 31.2, 21.2, 21.1, 20.8, 19.7, 14.4;  $[\alpha]_D$ : +37.0 (*c* 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB *m/z* calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1346.5 trouvée 1346.0.



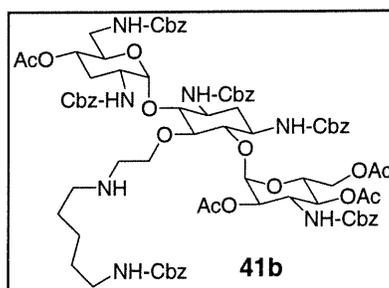
**4',2'',4'',6''-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-(2-éthanal)-1,3,2',6',3''-pentakis(*N*-benzyloxycarbonyl)-tobramycine (40).** Le produit de départ **39** (345 mg, 0.260 mmol) a été dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) et refroidi à  $-78^\circ\text{C}$ . De l'ozone a été bullé dans le ballon jusqu'à ce que la solution devienne bleue pâle, ensuite de l'argon a été bullé dans le ballon pour enlever l'excès d'ozone. Par la suite,  $\text{PPh}_3$  (134 mg, 0.510 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été réchauffé à TP. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le solide obtenu a été purifié par chromatographie éclair (AcOEt/Hexanes, 75:25) pour donner le solide blanc **40** (216 mg, 63%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 25H), 5.60-3.00 (m, 22H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  197.1, 171.2, 170.3, 157.3, 156.6, 155.9, 155.8, 136.9, 136.7, 132.6, 132.4, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 96.6, 94.8, 84.8, 79.2, 70.7, 68.6, 67.4, 67.0, 62.4, 51.9, 50.1, 49.3,

42.5, 35.6, 30.8, 21.1, 20.6, 19.5;  $[\alpha]_D$ : +65.4 (*c* 1.35,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB *m/z* calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1348.5 trouvée 1348.1.

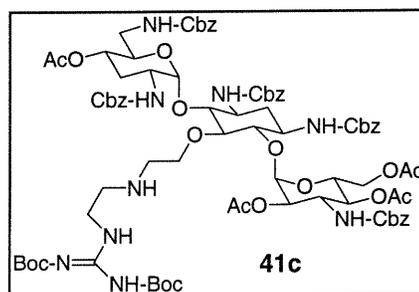
**Procédure générale pour amination réductrice (41a-e).** Le produit de départ **40** (0.034 mmol) ainsi que l'amine appropriée (0.1 mmol) ont été dissouts dans MeOH (3 mL). Par la suite, AcOH (0.1 mL) suivi de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1.0 M in THF, 0.1 mL) ont été ajoutés et le mélange a été agité à TP toute la nuit. Ensuite, ce dernier a été dilué avec AcOEt (15 mL), cette phase organique a été lavée avec  $\text{NaHCO}_3$  (sat., 10 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après avoir évaporé les solvants, le résidu a été purifié par chromatographie éclair ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95 :5) pour donner des solides blancs (**41a-e**).



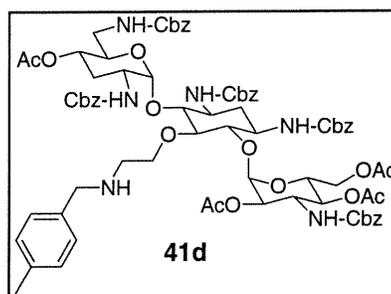
**4',2'',4'',6''-Tétra-O-acétyl-5-O-[N-(2-benzyloxycarbonylaminoéthyl)-2-aminoéthyl]-1,3,2',6',3''-pentakis(N-benzyloxycarbonyl)-tobramycine (41a).** (54%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.10 (m, 30H), 5.50-4.50 (m, 17H), 4.40-2.80 (m, 12H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (s, 6H);  $[\alpha]_D$ : +58.5 (*c* 1.70,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB *m/z* calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1526.6 trouvée 1525.9.



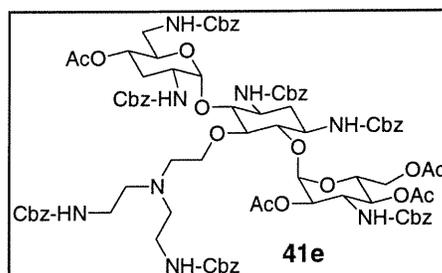
**4',2'',4'',6''-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-[*N*-(5-benzyloxycarbonylamino)pentyl]-2-aminoéthyl]-1,3,2',6',3''-pentakis(*N*-benzyloxycarbonyl)-tobramycine (41b).** (61%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.10 (m, 30H), 6.00-5.90 (large s, 1H), 5.50-4.50 (m, 17H), 4.40-3.00 (m, 12H), 2.70-2.45 (large, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 2H);  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +55.5 (*c* 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB *m/z* calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1568.7 trouvée 1568.9.



**4',2'',4'',6''-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-[*N*-(2-(*N,N'*-di-*tert*-butyloxycarbonyl)guanidinoéthyl)-2-aminoéthyl]-1,3,2',6',3''-pentakis(*N*-benzyloxycarbonyl)-tobramycine (41c).** (90%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.20 (m, 25H), 5.50-4.52 (m, 13H), 4.40-3.20 (m, 10H), 3.10-2.85 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.49 (s, 18H);  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +45.6 (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB *m/z* calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1634.7 trouvée 1634.8.

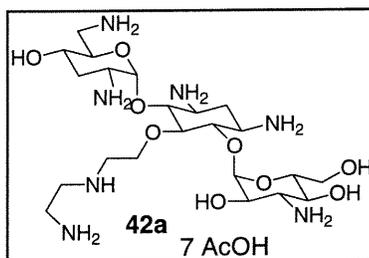


**4',2'',4'',6''-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-[*N*-(*p*-méthylbenzyl)-2-aminoéthyl]-1,3,2',6',3''-pentakis(*N*-benzyloxycarbonyl)-tobramycine (41d).** (92%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.00 (m, 29H), 5.85-5.70 (large s, 1H), 5.40-4.45 (m, 17H), 4.30-3.20 (m, 10H), 3.00 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 1.49 (s, 18H);  $[\alpha]_D$ : +48.7 (*c* 1.20,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB *m/z* calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1634.7 trouvée 1634.8.

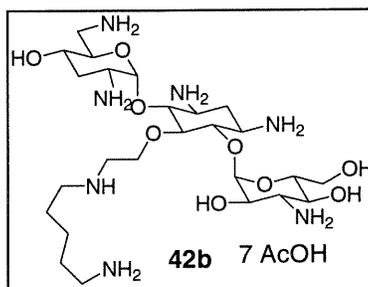


**4',2'',4'',6''-Tétra-*O*-acétyl-5-*O*-[*N,N*-bis-(2-benzyloxycarbonylaminoéthyl)-2-aminoéthyl]-1,3,2',6',3''-pentakis(*N*-benzyloxycarbonyl)-tobramycine (41e).** (34%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.10 (m, 35H), 5.50-4.50 (m, 17H), 4.40-2.80 (m, 15H), 2.70-2.12 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (s, 6H);  $[\alpha]_D$ : +50.3 (*c* 1.20,  $\text{CHCl}_3$ ); FAB *m/z* calculée ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1703.7 trouvée 1703.7.

**Procédure générale pour déprotection (42a,b et 42d,e).** Le produit de départ approprié (41a,b et 41d,e) a été traité avec une quantité catalytique de NaOMe dans MeOH (2 mL). Après avoir laissé réagir pendant 1½h, de la résine Amberlite IR-120(H<sup>+</sup>) a été ajoutée pour neutraliser le mélange réactionnel, le solvant a été filtré et évaporé sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans AcOH (80% dans H<sub>2</sub>O, 2 mL), une quantité catalytique (environ 5 mol %) d'hydroxyde de palladium 20% sur charbon a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation pendant toute la nuit sous 1 atm de H<sub>2</sub>. Le mélange a été filtré sur un lit de célite, concentré sous pression réduite, dissout dans un minimum de H<sub>2</sub>O et lyophilisé pour donner des solides blancs (42a,b et 42d,e).

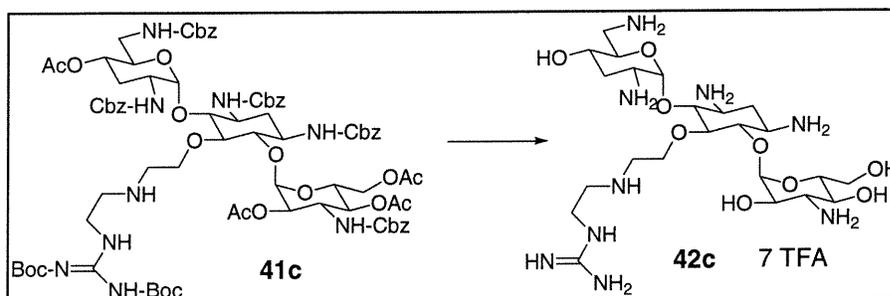


**5-O-[N-(2-Aminoéthyl)-2-aminoéthyl]-tobramycine (42a).** (quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 5.25 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.20-3.00 (m, 22H), 2.30 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.78 (s, 21H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 181.5, 101.2, 93.4, 82.8, 82.4, 77.7, 73.9, 73.6, 68.9, 68.3, 66.1, 64.3, 60.8, 54.9, 50.1, 48.7, 48.2, 47.8, 45.5, 39.4, 36.8, 29.4, 23.5; [α]<sub>D</sub>: +24.5 (c 0.85, H<sub>2</sub>O).

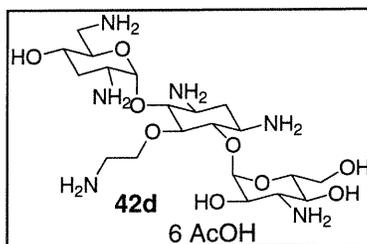


**5-O-[N-(5-Aminopentyl)-2-aminoéthyl]-tobramycine (42b).** (quantitatif); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 5.39 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.20-3.45 (m, 18H), 3.40-3.18 (m, 6H),

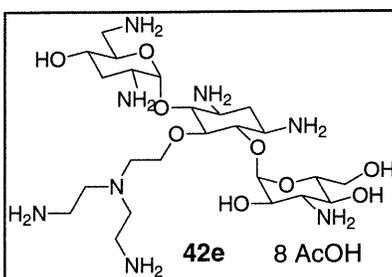
3.10-2.92 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.92 (s, 21H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  181.5, 101.2, 93.9, 83.0, 82.9, 78.1, 73.9, 73.2, 70.3, 68.9, 66.7, 64.5, 61.4, 54.7, 50.1, 48.9, 48.2, 47.9, 39.4, 30.6, 26.6, 25.5, 23.2, ;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +16.1 (*c* 0.50,  $\text{H}_2\text{O}$ ).



**5-*O*-[*N*-(2-Guanidinoéthyl)-2-aminoéthyl]- tobramycine (42c).** Le produit de départ **41c** (0.026 mmol) a été traité avec une quantité catalytique de NaOMe dans MeOH (2 mL). Après avoir laissé réagir pendant 1½h, de la résine Amberlite IR-120( $\text{H}^+$ ) a été ajoutée pour neutraliser le mélange réactionnel, le solvant a été filtré et évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été dissout dans TFA (2 mL) et laissé sous agitation pendant 2h, les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans AcOH (80% dans  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 mL), une quantité catalytique (environ 5 mol %) d'hydroxyde de palladium (20% sur charbon) a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation pendant toute la nuit sous 1 atm de  $\text{H}_2$ . Le mélange a été filtré sur un lit de célite, concentré sous pression réduite, dissout dans un minimum de  $\text{H}_2\text{O}$  et lyophilisé pour donner le solide blanc **42c** (quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.33 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20-3.15 (m, 22H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.25 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  164.0, 163.5, 163.1, 162.6, 157.6, 122.5, 118.6, 114.7, 110.9, 101.5, 93.3, 82.6, 78.3, 77.3, 74.1, 68.7, 66.8, 63.1, 61.7, 54.5, 49.7, 48.5, 47.4, 46.9, 38.4, 38.1, 28.0, 27.8;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +26.5 (*c* 1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ ).



**5-O-[2-aminoéthyl]-tobramycine (42d).** (quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.35 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.20-3.36 (m, 17H), 3.35-3.15 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.88 (s, 18H), 1.70 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  181.7, 100.9, 93.4, 82.9, 82.6, 77.6, 73.9, 73.3, 68.8, 67.0, 66.3, 64.3, 61.1, 54.7, 50.0, 48.8, 47.9, 39.8, 39.4, 30.3, 29.8, 23.5;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +26.0 (*c* 1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ ).



**5-O-[N,N-bis-(2-aminoéthyl)-2-aminoéthyl]-tobramycine (42e).** (quantitatif);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.36 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.10-3.17 (m, 22H), 3.10-3.05 (m, 4H), 2.95-2.80 (m, 6H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.91 (s, 24H), 1.80-1.60 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  182.1, 101.1, 94.3, 83.5, 82.3, 78.2, 74.0, 72.4, 69.5, 65.9, 65.4, 60.2, 55.7, 52.5, 51.3, 50.8, 49.4, 48.7, 40.5, 37.3, 31.5, 31.3, 31.0, 24.0;  $[\alpha]_{\text{D}}$ : +20.6 (*c* 0.90,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**Chapitre 8**  
**Références**

## 8.1 Références

- 1) Waksman S. A., Bugie E., Schatz A.; Isolation of antibiotic substances from soil microorganisms with special reference to streptothricin and streptomycin; *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.* **1944**, *19*, 357.
- 2) Waksman S. A., Lechevalier H. A.; Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms; *Science* **1949**, *109*, 305.
- 3) Umezawa H., Ueda M., Maeda K.; Production and isolation of a new antibiotic. Kanamycin; *J. Antibiot.* **1957**, *10*, 181.
- 4) Haskell T. H., French J. C., Bartz Q. R.; Paromomycin. I. Paromamine, a glycoside of D-glucosamine; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2480.
- 5) Weinstein M. J., Luedemann G. M., Oden E. M.; Gentamicin, a new antibiotique complex from *Micromonospora purpurea*; *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 463.
- 6) Hingins C. E., Kastners R. E.; Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. II. Description of *Streptomyces tenebrarius*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1967**, *7*, 324.
- 7) Spotts C. R., Stanier R. Y.; Mechanism of streptomycin action on bacteria: A unitary hypothesis; *Nature* **1961**, *192*, 633.
- 8) Moazed D., Noller H. F.; Interaction of antibiotics with functional sites in 16S ribosomal RNA; *Nature* **1987**, *327*, 389.
- 9) Tor Y.; RNA and the small molecule world; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1579.

- 10) Tok J. B.-H., Rando R. R.; Simple aminols as aminoglycoside surrogates; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8279.
- 11) Berkow R.; The Merck manual of diagnosis and therapy, *Merck Research Laboratories*, 16<sup>e</sup> édition, **1992**, p.2206.
- 12) Begg E. J., Barclay M. L.; Aminoglycosides-50 years on; *Br. J. Clin. Pharmac.* **1995**, *39*, 597.
- 13) Ahsen U. V., Davies J., Schroeder R.; Antibiotics inhibition of group I ribozyme function; *Nature* **1991**, *353*, 368.
- 14) Stage T. K., Hertel K. J., Uhlenbeck O. C.; Inhibition of the hammerhead ribozyme by neomycin; *RNA* **1995**, *1*, 95.
- 15) Mikkelsen N. E., Brännvall M., Virtanen A., Kirsebom L. A.; Inhibition of Rnase P RNA cleavage by aminoglycosides; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 6155.
- 16) Zapp M. L., Stern S., Green M. R.; Small molecules that selectively block RNA binding of HIV-1 Rev protein inhibit Rev function and viral production; *Cell* **1993**, *74*, 969.
- 17) Mei H.-Y., Galan A. A., Halim N. S., Mack D. P., Moreland D. W., Sanders K. B., Truong H. N., Czarnik A. W.; Inhibition of an HIV-1 TAT-derived peptide binding to Tar RNA by aminoglycoside antibiotics; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2755.
- 18) Pearson N. D., Prescott C. D.; RNA as a drug target; *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 409.
- 19) Mingeot-Leclercq M.-P., Glupczynski Y., Tulkens P. M.; Aminoglycosides : activity and resistance; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 727.

- 20) a) Umezawa S., Tsuchiya T., Muto R., Nishimura Y., Umezawa H.; Synthesis of 3'-deoxykanamycin effective against kanamycin resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*; *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 274. b) Miyake T., Tsuchiya T., Umezawa S., Umezawa H.; *Carbohydr. Res.* **1976**, *49*, 141.
- 21) Hanessian S., Massé R., Nakagawa T.; Aminoglycoside antibiotics: Studies directed toward the selective modification of hydroxyl groups: Synthesis of 3'-epiparomamine et 3'-epiparomamine; *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1509.
- 22) Haddad J., Vakelenko S., Mobashery S.; An antibiotic cloaked by its own resistance enzyme; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11922.
- 23) Kortretsou S., Mingeot-Leclercq M.-P., Constantinou-Kokotou V., Brasseur R., Georgiadis M. P., Tulkens P. M.; Synthesis and antimicrobial and toxicological studies of amino acid and peptides derivatives of kanamycin A and neotilmicin; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4710.
- 24) Brummett R., Fox K.; Aminoglycoside-induced hearing loss in humans; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 787.
- 25) Lipkowitz K. B., Peterson M. A.; Molecular mechanics in organic synthesis; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2463.
- 26) Fourmy D., Recht M. I., Blanchard S. C., Puglisi J. D.; Structure of the A site of *Escherichia coli* 16S ribosomal RNA complexed with an aminoglycoside antibiotic; *Science* **1996**, *274*, 1367.
- 27) a) Wimberly B. T., Broderson D. E., Clemons W. M., Morgan-Warren R. J., Carter A. P., Vornrhein C., Hartsch T., Ramakrishnan V.; Structure of the 30S ribosomal subunit; *Nature* **2000**, *407*, 327. b) Carter A., Clemons W., Broderson D. E.,

- Morgan-Warren R. J., Wimberly B. T., Ramakrishnan V.; Functional insight from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics; *Nature* **2000**, *407*, 340.
- 28) Leclerc F., Cedergren R.; Modeling RNA-ligand interactions : The Rev-binding element RNA-aminoglycoside complex; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 175.
- 29) Hermann T., Westhof E.; Docking of cationic antibiotics to negatively charged pockets in RNA folds; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1250.
- 30) GRID version 17 de Molecular Discovery Inc., Oxford, U.K. Probes : O1 (fonction hydroxyde), N3+ (fonction ammonium). a) Goodford P. J.; A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 849. b) Boobbyer D. N. A., Goodford P. J., McWhinnie P. M., Wade, R. C.; New hydrogen-bond potential for use in determining energetically favorable binding sites on molecules of known structure; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1083. c) Wade R. C., Clark K. J., Goodford P. J.; Further development of hydrogen bond functions for use in determining energetically favorable binding sites on molecules of known structure. 1. Ligand probe groups with the ability to form two hydrogen bonds; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 140. d) Wade R. C., Clark K. J., Goodford P. J.; Further development of hydrogen bond functions for use in determining energetically favorable binding sites on molecules of known structure. 2. Ligand probe groups with the ability to form more than two hydrogen bonds; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 148.
- 31) Hanessian S., Takamoto T., Massé R., Patil G.; Aminoglycoside antibiotics : Chemical conversion of neomycin B, paromomycin, and lividomycin B into bioactive pseudosaccharides; *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1482.

- 32) Hanessian S., Massé R., Capmeau M.-L.; Aminoglycoside antibiotics : Synthesis of 5''-amino-5''-deoxyneomycin and 5''-amino-5''-deoxyparomomycin; *J. Antibiotics* **1977**, *30*, 893.
- 33) Umezawa S., Koto S., Tatsuta K., Tsumura T.; Studies of aminosugars XXI. Total synthesis of kanamycin C; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 529.
- 34) Park W. K. C., Auer M., Jaksche H., Wong C.-H.; Rapid combinatorial synthesis of aminoglycoside antibiotic mimetics : Use of a polyethylene glycol-linked amine and a neamine-derived aldehyde in multiple component condensation as a strategy for the discovery of new inhibitors of HIV RNA Rev responsive element; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10150.
- 35) a) Atwell G. J., Denny W. A.; Monoprotection of  $\alpha,\omega$ -alkanediamines with the N-benzyloxycarbonyl group; *Synthesis* **1984**, 1033. b) Rannard S. P., Davis N. J.; The selective reaction of primary amines with carbonyl imidazole containing compounds : Selective amide and carbamate synthesis; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2117.
- 36) Feichtinger K., Sings H. L., Baker T. J., Matthews K., Goodman M.; Triurethane-protected guanidine and triflyldiurethane-protected guanidine : New reagents for guanidinylation reactions; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8432.
- 37) Greenberg W. A., Priestley E. S., Sears P. S., Alper P. B., Rosenbohm C., Hendrix M., Hung S.-C., Wong C.-H.; Design and synthesis of new aminoglycoside antibiotics containing neamine as an optimal core structure : Correlation of antibiotic activity with *in vitro* inhibition of translation; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6527.
- 38) a) Giorgiadis M. P., Constantinou-Kokotou V.; Synthesis of amino acid derivatives of neamine and 2-deoxystreptamine to be used as mutasynthons; *J. Carbohydrate Chem.* **1991**, *10*, 739. b) Nunns C. L., Spence L. A., Slater M. J., Berrisford D. J.;

Synthesis of neamine libraries for RNA recognition using solution phase chemistry; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9341.

- 39) Reitz A. B., Goodman M. G., Pope B. L., Argentieri D. C., Bells C., Burr L. E., Chourmouzis E., Come J., Goodman J. H., Klaubert D. H., Maryanoff B. E., McDonnell M. E., Rampulla M. S., Scott M. R., Chen R.; Small-molecule immunostimulants. Synthesis and activity of 7,8-disubstitued guanosines and structurally related compounds; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3561.
- 40) Gritsenko O. M., Gromova E. S.; Dialdehyde-containing nucleic acids and their components : synthesis, properties and affinity modification of proteins; *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 241.
- 41) Kuwahara R., Tsuchiya T.; Synthesis of dibekacin analogs containing 3-oxa- and 3-aza-2,3,4-trideoxy-D-glycero-hexopyranose; *Carbohydrate Res.* **1996**, *293*, 15.
- 42) Latham H.G., May E. L., Mosettig E.; Amino- and guanidino-phenylglucosides; *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 884.
- 43) Lemieux R. U., Hendriks K. B., Stick R. V., James K.; Halide ion catalyzed glycosidation reactions. Syntheses of  $\alpha$ -linked disaccharides; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056.
- 44) Wegmann B., Schmidt R. R.; The application of the trichloroacetimidate method to the synthesis of  $\alpha$ -D gluco- and  $\alpha$ -D galactopyranosides; *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 357.
- 45) a) Lou B., Huynh H. K., Hanessian S. dans *Preparative Carbohydrate Chemistry*, S. Hanessian Ed: Dekker, New York, **1996**, 431. b) Pour une autre préparation de cette molécule: Ashton P. R., Everitt S. R. L., Gomez-Lopez M., Jayaraman N., Stoddart

- J. F.; Self-assembly of a water-soluble [2]rotaxane with carbohydrate stoppers; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5691.
- 46) a) Wang H., Tor Y.; Dimeric aminoglycosides: Design, synthesis and RNA binding; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1951; b) Sucheck S. J., Wong A. L., Koeller K. M., Boehr D. D., Draker K., Sears P., Wright G. D., Wong C.-H.; Design of bifunctional antibiotics that target bacterial rRNA and inhibit resistance-causing enzymes; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5230.
- 47) a) Kirk S. R., Luedtke N. W., Tor Y.; Neomycin-acridine conjugate : A potent inhibitor of Rev-RRE binding; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 980. b) Sucheck S. J., Greenberg W. A., Tolbert T. J., Wong C.-H.; Design of small molecules that recognize RNA : Development of aminoglycosides as potential antitumor agent that target oncogenic RNA sequences; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1080.
- 48) Wong C.-H., Hendrix M., Priestley E. S., Greenberg W. A.; Specificity of aminoglycoside antibiotics for the A-site of the decoding region of ribosomal RNA; *Chem. and Biol.* **1998**, 5, 397.
- 49) Shitara T., Kobayashi Y., Tsuchiya T., Umezawa S.; Synthesis of 5-deoxy-5-fluoro and deoxy-5,5-difluoro derivatives of kanamycin B and its analogs. Study on structure-toxicity relationships; *Carbohydr. Res.* **1992**, 232, 273.