

2m11.2810.7

Université de Montréal

Design et synthèse de nouveaux glycomimiques:
application comme ligand des sélectines.

Par

Pierre Robitaille

Département de chimie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de
l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)

avril, 1999

©Pierre Robitaille



4.0180.1102

VD

3

U54

1999

V.025

Université de Montréal

Faculté de médecine de Montréal

Département de médecine

1999

Émile Nadeau

Département de chirurgie

Faculté de médecine de Montréal

Émission présentée à la Faculté de médecine de Montréal en vue de

l'obtention du grade de maître en chirurgie (M.C.)

1999

Émile Nadeau



Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Design et synthèse de nouveaux glycomimiques:
application comme ligand des sélectines.

présenté par:

Pierre Robitaille

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

président-rapporteur: André B. Charette

directeur de recherche: Denis Gravel

membre du jury: Richard Giasson

Mémoire accepté le:

99-08-30

SOMMAIRE

Au cours de ce projet, les connaissances sur l'interaction entre la E- et la P-sélectine avec le SLe^x ont été approfondies par l'élaboration d'un gabarit rigide utilisant le squelette d'un stéroïde pour disposer dans l'espace les fonctions du SLe^x essentielles à la reconnaissance de la E- et de la P-sélectine. En effet, les hydroxyles en 2 et 3 du fucose et le carboxylate de l'acide neuraminique de SLe^x, ayant été considérés essentiels pour la reconnaissance par la E-sélectine, peuvent être adéquatement disposés dans l'espace grâce au squelette du stéroïde. Des études de modélisation moléculaire subséquentes de ce modèle ont cependant démontré que ce dernier ne serait pas un bon ligand pour la E-sélectine et donc sa synthèse n'a pas été poursuivie.

De plus, la synthèse d'une série de glycomimiques issu d'un design optimisé par modélisation moléculaire est aussi présentée. Ces glycomimiques sont des aryl-C-glycosides dérivés du glucose, du mannose et du xylose. L'addition d'un dérivé aryllithien sur les lactones correspondantes, suivie de la déoxygénation du lactol résultant constitue le passage clé pour l'obtention des aryl-C-glycosides désirés.

Finalement, les premières étapes de la synthèse d'un modèle du type arylcyclohexyle, imitant les modèles aryl-C-glycosides, sont présentées. L'utilisation du réarrangement de Ferrier comme étape clé dans cette séquence devrait permettre d'accéder à une hydroxycyclohexanone chirale précurseure du modèle arylcyclohexyle.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	ii
TABLE DES HORS TEXTES	viii
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des schémas	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xiii
<u>PARTIE THÉORIQUE</u>	
INTRODUCTION	
0.1 Le processus de la réponse immunitaire	1
0.2 Les sélectines	2
0.3 Déséquilibre immunitaire	4
0.4 Développement d'un modèle du site actif de la E-sélectine	5
0.5 Modèles proposés dans le présent travail	25
CHAPITRE 1	
1. Modèle de type stéroïdien	28

1.1	Rétrosynthèse	28
1.2	Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5- β -androstan-3-one-21-oïque (4)	30
1.3	Enolisation des 3-cétostéroïdes <i>cis</i>	34
1.4	Autres approches	37
1.5	Abandon du mimique de type stéroïdien	42

CHAPITRE 2

2.	Modèles aryl-C-glycosides	43
2.1	Introduction	43
2.2	Formation des aryl-C-glycosides	44
2.3	Synthèse du mimique basé sur le mannose	51
2.4	Synthèse du mimique basé sur le xylose	56
2.5	Synthèse du mimique basé sur le glucose	60
2.6	Résultats des tests d'inhibition des mimiques aryl-C-glycosides	64

CHAPITRE 3

3.	Modèles arylcyclohexyles	67
----	--------------------------	----

3.1	Introduction	67
3.2	La réaction de Ferrier	70
3.3	Approche à la synthèse du mimique 44	74
3.4	Approche à la synthèse du mimique 43	78
3.5	Approche racémique pour la synthèse du mimique 43	80

CONCLUSION	82
-------------------	----

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Notes concernant la partie expérimentale

A- Instrumentation	84
B- Purification des solvants et réactifs	85
C- Chromatographie	85
D- Généralités	86

SYNTHÈSE

1.	Préparation de la 5- β -androstane-3,17-dione (6)	88
2.	Préparation de la 5- β -androstane-3,17-dione-3,3-éthylènedioxy acétale (7)	89
3.	Préparation de l'ester éthylique de l'acide (E)-5- β -androstan-17(20)-èn-21-oïque-3,3-éthylènedioxy acétale (9)	91
4.	Préparation de l'ester éthylique de l'acide 5- β -androstan-21-oïque-3,3-éthylènedioxy acétale (10)	93
5.	Préparation de l'ester éthylique de l'acide 5- β -androstan-3-on-21-oïque (4)	95

6.	Préparation du 1,2,3,4,6-penta-O-benzyl-D-mannopyranose (17)	96
7.	Préparation du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranose (18)	98
8.	Préparation de la 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-manno-1,5-lactone (19)	100
9.	Préparation du <i>tert</i> -butyldiphénylsilyléther du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-phénol (21)	101
10.	Préparation du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-phénol (22)	103
11.	Préparation du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (23)	105
12.	Préparation du méthyle 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-mannopyranosyl)-phénoxy acétate (24)	107
13.	Préparation de l'acide 3- β -(D-mannopyranosyl)-phénoxy acétique (25)	108
14.	Préparation du 1,2,3,4-tetra-O-benzyl-D-xylopyranose (26)	109
15.	Préparation du 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose (27)	111
16.	Préparation de la 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylono-1,5-lactone (28)	112
17.	Préparation du <i>tert</i> -butyldiphénylsilyléther du 3- β -(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)-phénol (30)	114
18.	Préparation du 3- β -(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)-phénol (31)	115
19.	Préparation du 3- β -(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (32)	117
20.	Préparation du 3- β -(2,3,4-tri-O-acétyl-D-xylopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (33)	118
21.	Préparation de l'acide 3- β -D-xylopyranosyl-phénoxy acétique (34)	120
22.	Préparation de la 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (36)	121
23.	Préparation du <i>tert</i> -butyldiphénylsilyléther du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénol (38)	122
24.	Préparation du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénol (39)	124
25.	Préparation du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénoxy	

acétate de méthyle (40)	125
26. Préparation du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-acétate-D-glucopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (41)	127
27. Préparation de l'acide 3- β -(D-glucopyranosyl)-phénoxy acétique (42)	129
28. Préparation du 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranose de méthyle (59)	130
29. Préparation du 2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranose de méthyle (65)	131
30. Préparation du 2,3-di-O-benzyl-6-déoxy-6-iodo- α -D-glucopyranose de méthyle (66)	132
31. Préparation du 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranose de méthyle (58)	133
32. Préparation du 2,3,4-tri-O-benzyl-6-déoxy-6-iodo- α -D-glucopyranose de méthyle (57)	135
33. Préparation du 4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranose de méthyle (56)	136
34. Préparation du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranose de méthyle (55)	137
35. Préparation du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-2-O-(imidazol-1-ylthiocarbonyl)- α -D-mannopyranose de méthyle (54)	138
36. Préparation du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-2-deoxy- α -D-arabinohexopyranoside de méthyle (53)	139
37. Préparation du <i>tert</i> -butyldiphénylsilyléther du 3-iodophénol	141
BIBLIOGRAPHIE	143
REMERCIEMENTS	151
ANNEXES	152

Liste des tableaux

Tableau 1	Résultats des études NOe sur SLe ^x	5
Tableau 2	Acides aminés impliqués dans la coordination du calcium chez la "rat MBP" et la E-sélectine	10
Tableau 3	Antagonistes des sélectines	13
Tableau 4	Etudes sur la formation d'énolates en série 5- β -androstan-3-one	36
Tableau 5	Résumé des réactions de Shapiro sur les cétostéroïdes décrites dans la littérature	39
Tableau 6	Résumé des réactions secondaires observées au cours de la réaction de Shapiro pour les cétostéroïdes	40
Tableau 7	Résultats des tests d'inhibition des aryl-C-glycosides sur la E- et la P-sélectine	64

Liste des figures

Figure 1	Séquence des évènements découlant de la réponse inflammatoire: le processus d'adhésion cellulaire	1
Figure 2	Sialyl Lewis X	3
Figure 3	Représentation schématique de la structure des sélectines	3
Figure 4	Représentation de la conformation liée et non-liée du SLe ^x (simplifié) ainsi que des interactions NOE intramoléculaires	6
Figure 5	Représentation des superpositions de la conformation du SLe ^x lié et non-lié à la E-sélectine	7
Figure 6	Coordination du calcium dans la "rat MBP"	8
Figure 7	Coordination proposée du fucose au calcium	8
Figure 8	Superposition des domaines lectines de la E-sélectine et de la "rat MBP"	9
Figure 9	Site de coordination du calcium chez la E-sélectine	10
Figure 10	Résidus impliqués dans la liaison du SLe ^x à la E-sélectine	11
Figure 11	Modèles rigides de type stéroïdien	25
Figure 12	Modèles aryl-C-glycoside	26
Figure 13	Modèles arylcyclohexyle	27
Figure 14	Modèles rigides de type stéroïdien	28
Figure 15	Espèces absorbées et semi-hydrogénées <i>cis</i> et <i>trans</i>	31
Figure 16	Rationalisation de la formation des énoles Δ^2 et Δ^3 des cétostéroïdes <i>cis</i>	35
Figure 17	Bases chirales utilisées pour l'étude d'énolisation des cétostéroïdes	36
Figure 18	Réaction de Shapiro	37
Figure 19	Superposition du modèle de type stéroïdien sur la E-sélectine	42
Figure 20	Modèles aryl-C-glycoside	43

Figure 21	Explication de la sélectivité observée au cours de la réaction de déoxygenation de l'aryl-C-glycoside basée sur le mannose	53
Figure 22	Comparaison entre un alcool benzylique et les modèles aryl-C-glycoside	55
Figure 23	Explication de la sélectivité observée au cours de la réaction de déoxygenation de l'aryl-C-glycoside basée sur le xylose	58
Figure 24	Explication de la sélectivité observée au cours de la réaction de déoxygenation de l'aryl-C-glycoside basée sur le glucose	62
Figure 25	Modèles arylcyclohexyle	65
Figure 26	Mécanisme de la réaction de Ferrier	72
Figure 27	Mécanisme de la réaction de Ferrier faisant intervenir une espèce radicalaire	73
Figure 28	Sélectivité de la réaction de Ferrier	74
Figure 29	Rationalisation de la régiosélectivité de l'ouverture du benzylidène	77

Liste des schémas

Schéma 1	Rétrosynthèse pour la préparation des modèles rigides de type stéroïdien	29
Schéma 2	Hydrogénation de l'anneau A de l'androst-4-ène-3,17-dione	30
Schéma 3	Formation l'acétale de la 5- β -androstane-3,17-dione	32
Schéma 4	Réaction de Horner-Emmons sur l'acétale de la 5- β -androstane-3,17-dione	33
Schéma 5	Dernières étapes pour la préparation de l'ester éthylique de l'acide 5- β -androstan-3-on-21-oïque	34
Schéma 6	Rétrosynthèse à partir de la testostérone	41
Schéma 7	Approche hétéro Diels-Alder pour la préparation d'aryl-C-glycosides	45
Schéma 8	Approche Wittig à la formation d'aryl-C-glycosides	46
Schéma 9	Couplage de type Stille pour obtenir des aryl-C-glycosides	47
Schéma 10	Approche trichloroacétimide à la formation d'aryl-C-glycosides	47
Schéma 11	Approche Friedel-Craft à la formation d'aryl-C-glycosides	48
Schéma 12	Addition d'organo-cuprate pour la formation d'aryl-C-glycosides	49
Schéma 13	Addition d'organo-lithien pour la formation des aryl-C-glycosides	50
Schéma 14	Rétrosynthèse pour la préparation des aryl-C-glycosides	50
Schéma 15	Formation du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannose	51
Schéma 16	Formation de l'aryl-C-mannoside	52
Schéma 17	Installation de la chaîne oxyacétique sur le 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-phénol	54
Schéma 18	Dernières étapes de la synthèse du mimique basé sur le mannose	54
Schéma 19	Formation du 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylose	57
Schéma 20	Formation de l'aryl-C-xyloside	58

Schéma 21	Installation de la chaîne oxyacétique sur le 3- β -(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)-phénol	59
Schéma 22	Etapes finales pour la synthèse du mimique basé sur le xylose	60
Schéma 23	Formation de l'aryl-C-glucoside	61
Schéma 24	Insertion de la chaîne oxyacétique sur le 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénol	63
Schéma 25	Etapes finales de la synthèse du mimique basé sur le glucose	64
Schéma 26	Rétrosynthèse pour la préparation des mimiques arylcyclohexyles	68
Schéma 27	Préparation du déoxysucre 49	69
Schéma 28	Préparation du déoxysucre 50	70
Schéma 29	La réaction de Ferrier	71
Schéma 30	Préparation du 2,3-di-O-benzyl-6-déoxy-6-iodo- α -D-glucopyranose de méthyle	75
Schéma 31	Formation du 2,3,4-tri-O-benzyl-6-déoxy- α -D-glucose de méthyle	76
Schéma 32	Préparation du 2,3,4-tri-O-benzyl-6-déoxy-6-iodo- α -D-glucopyranose de méthyle	76
Schéma 33	Préparation du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranose de méthyle	78
Schéma 34	Déoxygénation du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-2-O-(imidazol-1-ylthiocarbonyl)- α -D-mannopyranose de méthyle	79
Schéma 35	Rétrosynthèse racémique permettant d'accéder au mimique arylcyclohexyle	80

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	: acétyle
Ac ₂ O	: anhydride acétique
AcOEt	: acétate d'éthyle
AcOH	: acide acétique
AIBN	: azobisisobutyronitrile
Arg	: arginine
Asn	: asparagine
Asp	: acide aspartique
Bn	: benzyle
Bu	: butyle
BuLi	: butyllithium
<i>t</i> -BuLi	: <i>tert</i> -butyllithium
Bu ₃ SnH	: hydrure de tributylétain
Bz	: benzoyle
°C	: degré Celcius
ccm	: chromatographie sur couche mince
CR	: complement regulatory
d	: doublet
dd	: doublet dédoublé
ddd	: doublet de doublets dédoublés
DMSO	: diméthylsulfoxyde
DMF	: N,N-diméthylformamide
EGF	: epidermal growth factor
ELAM	: endothelial leukocyte adhesion molecule
Et	: éthyle

Et ₂ O	: éther diéthylique
EtOH	: éthanol
Éq.	: équivalent
Ex	: exemple
g	: gramme
GlcNAc	: N-acétylglucosamine
Glu	: acide glutamique
hex	: hexane
hrs	: heures
Hz	: Hertz
ICAM	: intercellular adhesion molecule
IE	: impact électronique
IL-1	: interleukine-1
iPr	: isopropyle
iPrOH	: alcool isopropylique
IR	: infrarouge
J	: constante de couplage
KD	: kilo Dalton
LAD-II	: leukocyte adhesion deficiency-II
LAH	: hydrure d'aluminium et de lithium
LDA	: diisopropylamidure de lithium
LECCAM	: lectin, epidermal growth factor, complement regulatory unit; cell adhesion molecule
Litt.	: littérature
LPS	: lipopolysaccharides
Lys	: lysine
m	: multiplet

ma	: massif
MAdCAM	: mucosal addressin cell adhesion molecule
MBP	: mannose binding protein
MCP-1	: monocyte chemoattractant protein-1
Me	: méthyle
MeOH	: méthanol
mg	: milligramme
Mhz	: mégahertz
min	: minute
ml	: millilitre
mM	: millimolaire
mmol	: millimole
N.M.O.	: N-méthyl-N-oxyde morpholine
NOe	: Nuclear Overhauser effect
PADGEM	: platelet activation-dependent granule external membrane protein
p. f.	: point de fusion
<i>p</i> -TSA	: acide <i>p</i> -toluènesulfonique
ppm	: partie par million
q	: quadruplet
R _f	: rapport frontal
RMN ¹³ C	: résonance magnétique nucléaire du carbone
RMN ¹ H	: résonance magnétique nucléaire du proton
s	: singulet
sé	: singulet élargie
SLe ^a	: Sialyl Lewis A
SLe ^x	: Sialyl Lewis X
t	: triplet

TBAF	: fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	: <i>tert</i> -butyldiméthylsilyl éther
TBDPS	: <i>tert</i> -butyldiphénylsilyl éther
td	: triplet dédoublé
THF	: tétrahydrofurane
TIPS	: triisopropylsilyl éther
TMS	: tétraméthylsilane
TNF	: tumor necrosing factor
T.P.	: température de la pièce
TPAP	: perruthénate de tétrapropylammonium
Tyr	: tyrosine
VCAM	: vascular cell adhesion molecule
δ	: déplacement chimique

“Nothing is impossible to the man
who doesn't have to do it!”

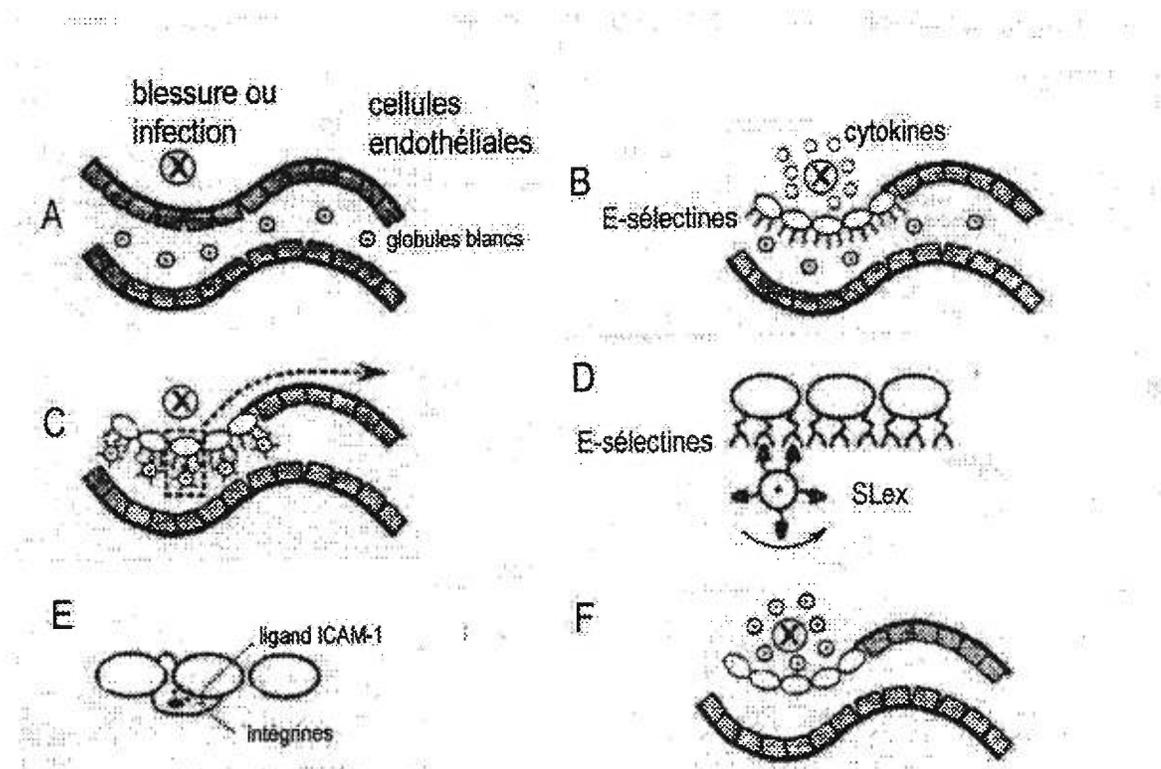
PARTIE THÉORIQUE

INTRODUCTION

0.1 LE PROCESSUS DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Suite à une blessure ou lors de l'entrée d'un corps étranger dans l'organisme, le système immunitaire réagit en mobilisant les leucocytes qui vont neutraliser toutes les bactéries présentes au site de la blessure. Mais pour y arriver, ceux-ci doivent sortir des vaisseaux sanguins en traversant la couche de cellules endothéliales pour enfin arriver au site d'inflammation (voir figure 1).

FIGURE 1. Séquence des évènements découlant de la réponse inflammatoire : processus d'adhésion cellulaire¹



Comme le montre la figure 1, le processus implique plusieurs étapes. Donc, lors d'une blessure (A), après stimulation par les cytokines ou autres facteurs d'inflammation

(toxines, LPS, leukotriènes) les cellules de l'endothélium expriment la E-sélectine et la P-sélectine (B), ceci amène les leucocytes à adhérer à la surface de la paroi du vaisseau sanguin par un mécanisme d'adhésion cellulaire (C). Par la pression du sang dans le vaisseau, il s'en suit un roulement des leucocytes à la surface des cellules endothéliales (D). Une adhésion plus ferme se produit ensuite par l'interaction des intégrines des leucocytes avec une protéine contenant le ligand ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales (E). Une fois bien fixés, les leucocytes peuvent alors passer entre les cellules endothéliales (phénomène d'extravasation) et se rendre au site d'infection (F).

0.2 LES SÉLECTINES

Les sélectines sont des molécules d'adhésion cellulaire impliquées principalement dans le recrutement des leucocytes aux sites d'inflammation. Il existe trois types de sélectines; la E-sélectine (ELAM-1, LECAM-2), la P-sélectine (PAGDEM, LECAM-3) et la L-sélectine (LECAM-1, LAM-1)^{2, 3}.

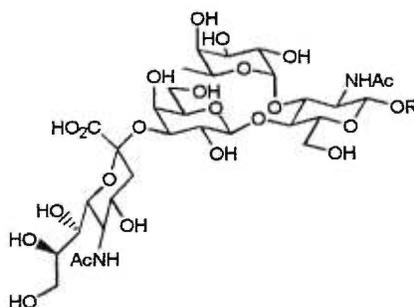
La E-sélectine est exprimée à la surface des cellules endothéliales activées. L'expression est induite par des cytokines comme IL-1, le facteur nécrosant des tumeurs ou par des LPS. Ses récepteurs naturels sont le ESL-1 et le PSGL-1. Elle a pour rôle le recrutement de neutrophiles, monocytes et certaines cellules mémoires T.

La P-sélectine est exprimée à la surface des plaquettes et des cellules endothéliales quelques minutes seulement après exposition à l'histamine, la thrombine ou des peroxydes. Elle possède un seul récepteur naturel, le PSGL-1. Elle est impliquée dans le recrutement des neutrophiles et monocytes.

La L-sélectine est exprimée en permanence à la surface des leucocytes. Ses récepteurs naturels sont le GlyCAM-1 et le MAdCAM-1. Elle est impliquée dans le recrutement des neutrophiles, lymphocytes et monocytes.

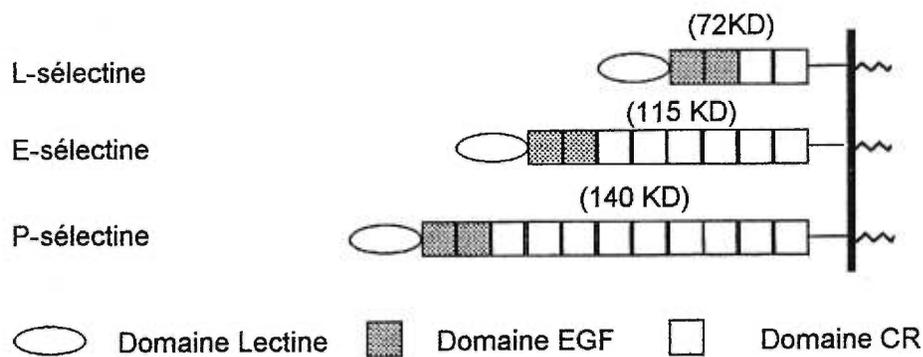
Il y a environ 65% d'homologie entre les domaines lectines et EGF et environ 40% entre les domaines CR, transmembranaires et cytoplasmiques des différentes sélectines (voir figure 3)⁴. Les sélectines reconnaissent les mêmes ligands: Sialyl Lewis X (SLe^x) et Sialyl Lewis A (SLe^a) (figure 2) retrouvés à la surface des récepteurs mentionnés plus haut.

FIGURE 2. Sialyl Lewis X



Bien que l'affinité entre SLe^x et les sélectines soit faible (0,5 à 1,0 mM), les sélectines sont essentielles au recrutement des leucocytes⁵. En effet, une étude sur des

FIGURE 3. Représentation schématique de la structure des sélectines



personnes atteintes du LAD-II, a démontré que dans le cas de ces patients, les leucocytes ne peuvent pas rouler à la surface des cellules endothéliales activées. Cette maladie héréditaire rend incapable ses hôtes de métaboliser le fucose et donc de synthétiser le SLe^x.

0.3 DÉSÉQUILIBRE IMMUNITAIRE

Un recrutement trop important de leucocytes peut avoir des effets néfastes sur les tissus environnant une lésion ou un site d'infection. Plusieurs maladies inflammatoires sont issues d'un tel déséquilibre du système immunitaire par exemple: l'asthme, l'arthrite rumathoïde, la maladie inflammatoire de l'intestin, le psoriasis, le choc sceptique, la métastase cancéreuse.

Toutefois, dans le cas de la métastase cancéreuse, le problème ne provient pas du recrutement des leucocytes, mais plutôt du fait que la métastase contient beaucoup plus de SLe^x à sa surface que l'endothélium. De cette façon, lorsqu'elle pénètre les vaisseaux sanguins, elle peut se fixer à la parois de l'endothélium activé et ainsi migrer à travers les tissus et se développer⁶.

Une façon potentielle de remédier au déséquilibre du système immunitaire serait d'empêcher le recrutement excessif de leucocytes en empêchant ceux-ci d'adhérer aux cellules endothéliales. Par exemple, l'utilisation d'un excès de SLe^x permettrait de bloquer les sélectines, donc d'empêcher le recrutement de leucocytes. Mais ceci aurait comme conséquence la suppression partielle du système immunitaire rendant la personne plus susceptible à une éventuelle infection. Mais les personnes souffrant du LAD-II par exemple, n'ont qu'à prendre des antibiotiques pour combattre toutes infections pouvant les accabler⁷.

C'est donc pourquoi le SLe^x a été considéré comme agent anti-inflammatoire⁵ et une synthèse enzymatique pour sa production à grande échelle a été développée. Toutefois, dû à son manque de disponibilité orale et son instabilité face aux glycosidases (fucosidase et sialidase), il ne peut être utilisé que par voie intraveineuse pour les cas extrêmes.

0.4 DEVELOPPEMENT D'UN MODELE DU SITE ACTIF DE LA E-SÉLECTINE

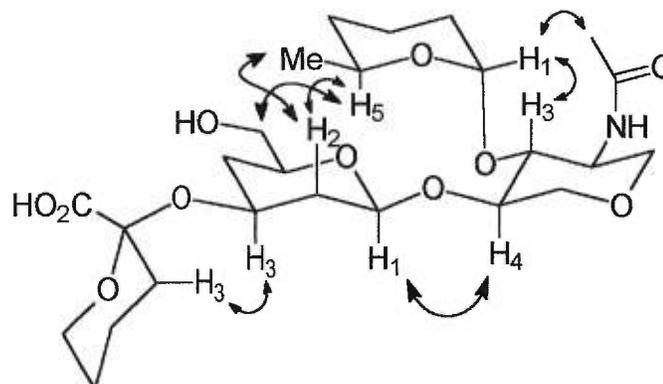
Pour ces raisons, le développement de molécules moins complexes pouvant imiter SLe^x a été envisagé comme voie de rechange. Mais avant de se lancer dans le développement d'un inhibiteur, il est préférable de connaître la conformation active du ligand. C'est pourquoi, plusieurs groupes^{5,8,9,10,11,12,13} ont déterminé la conformation de SLe^x non-lié et/ou lié à la E-sélectine en solution, à l'aide de la RMN par NOE de transfert (voir tableau 1).

TABLEAU 1. Résultats des études NOE sur SLe^x

NOE de SLe ^x en solution entre:	NOE de SLe ^x lié à E-sélectine entre:
Fucose H1 - N-Acétyleglucosamine H3	Fucose H1-N-Acétyleglucosamine H3
Fucose H1 - N-Acétyleglucosamine CH ₃	Fucose H1-N-Acétyleglucosamine CH ₃
Fucose H5 – Galactose H2	Fucose H5 – Galactose H2
Fucose H6 – Galactose H2	Fucose H6 – Galactose H2
N-Acétyleglucosamine H4 - Galactose H1	N-Acétyleglucosamine H4 - Galactose H1
<i>Galactose H3 - A. N-Acétyleneuraminique H3</i>	<i>Fucose H5 – Galactose H6</i>

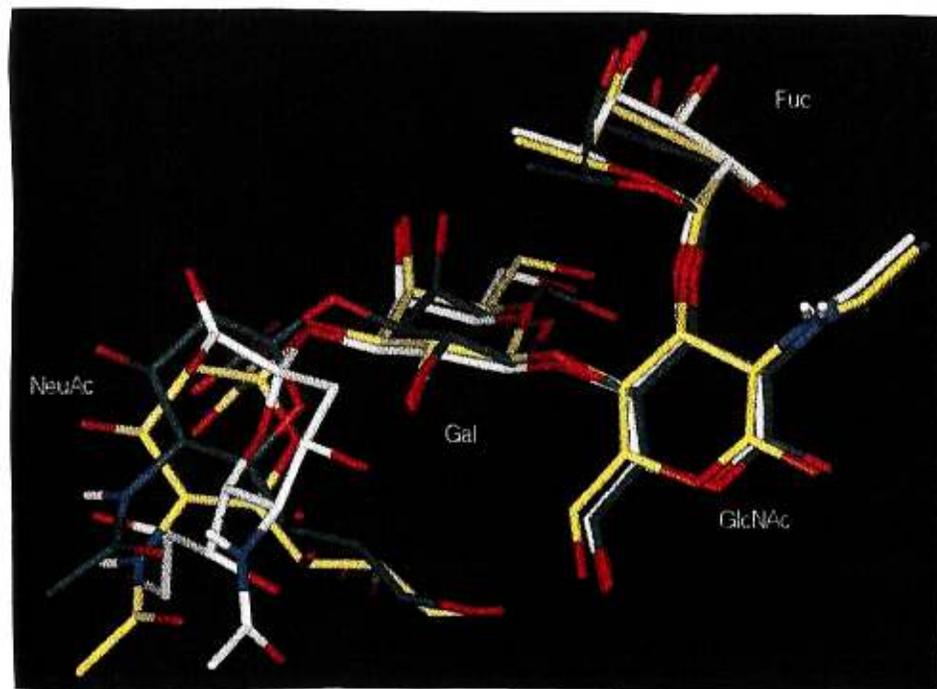
Les interactions représentées au tableau 1 ont conduit à l'établissement de la conformation représentée à la figure 4 comme conformation active du SLe^x.

FIGURE 4. Représentation de la conformation liée et non-liée du SLe^x (simplifié) ainsi que des interactions en NOE de SLe^x lié et non-lié à la E-sélectine



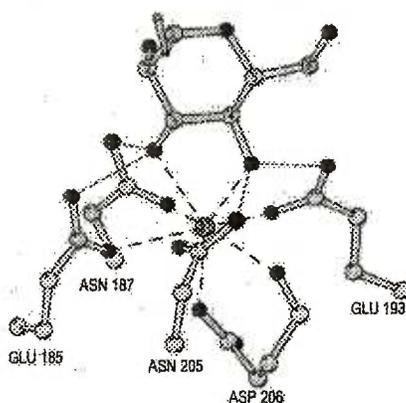
Toutefois, la disparition du signal en NOE entre H₃ de l'acide neuraminique et H₃ du galactose implique que l'acide adopte une conformation différente une fois que SLe^x se lie à la sélectine. Ceci est démontré par les faibles résultats des tests d'inhibition des mimiques conçus à partir de la conformation non-liée de SLe^x (voir tableau 3). Tel qu'illustré à la figure 5, la représentation de la conformation de SLe^x lié à la E-sélectine (jaune) et de la conformation de SLe^x en solution (blanc) permet de réaliser que l'orientation de l'acide neuraminique varie beaucoup entre les deux conformations. Une façon de palier à ce problème et d'optimiser le design par modélisation de mimiques du SLe^x aurait été de disposer d'une structure par diffraction des rayons-x de chaque sélectine co-cristallisée avec le SLe^x. De cette façon des expériences de "docking" au site actif des divers inhibiteurs dont la synthèse était envisagée auraient pu être entreprises.

FIGURE 5. Représentation de la conformation de SLe^x lié et non-lié à la E-sélectine¹⁴



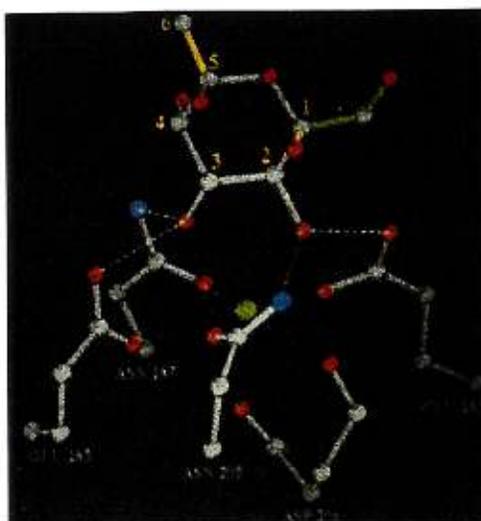
Malheureusement, il n'existe pas de cristaux de sélectine liée à SLe^x. Seul la structure par diffraction de rayon-X du domaine lectine et EGF de la E-sélectine a été publiée¹⁵. Par contre, la structure par diffraction de rayon-X d'une autre lectine de type-C, celle de la "rat mannose binding protein" liée à son ligand, l'oligomannose, est connue¹⁶. Cette structure a montré que l'oligomannose est lié au calcium via les hydroxyles 3 et 4 en formant un lien de coordination avec un des doublets libres de chaque oxygène. Les autres doublets font des ponts hydrogène avec les résidus Asn 187 et Asn 205 tandis que les hydrogènes des hydroxyles forment des ponts H avec les carboxylates des acides glutamiques 185 et 193 (voir figure 6).

FIGURE 6. Coordination du calcium dans la Rat MBP



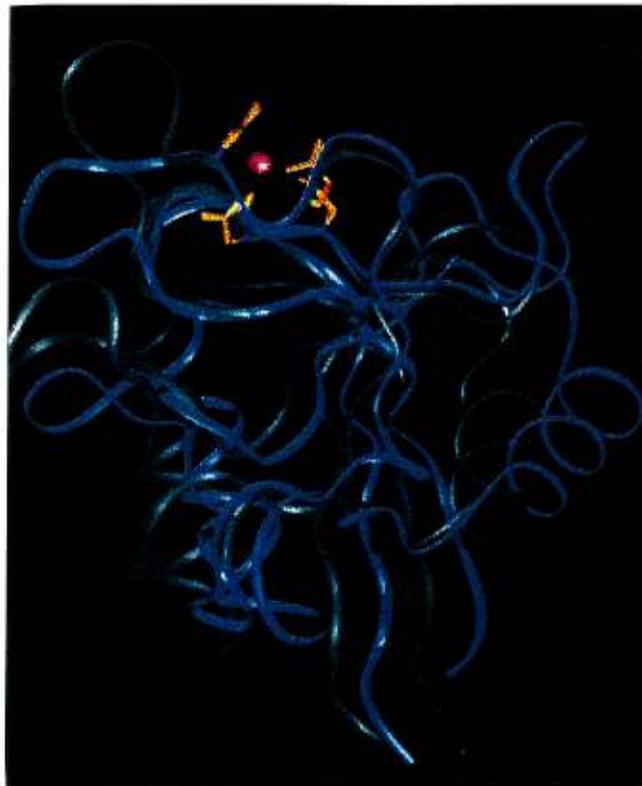
C'est donc à partir de ces observations que les chercheurs ont proposé que le fucose pourrait se lier au calcium de la façon suivante. En effet, bien que l'hydroxyle en 4 du fucose occupe une position axiale, les hydroxyles en 2 et 3 peuvent être superposés aux hydroxyles en 3 et 4 du mannose. De cette façon, l'hydroxyle 4 du fucose occupe le même espace que l'hydroxyle 2 du mannose (voir figure 7).

FIGURE 7. Coordination proposée du fucose au calcium



Bien qu'il n'y ait que 30% d'homologie entre les domaine lectine et EGF de la E-sélectine (en bleu) avec ceux de la rat MBP (en vert), les liens disulfures et divers groupements de résidus identiques permettent de superposer les deux domaines de façon remarquable (voir figure 8).

FIGURE 8. Superposition des domaines lectines de la E-sélectine et de la rat MBP.



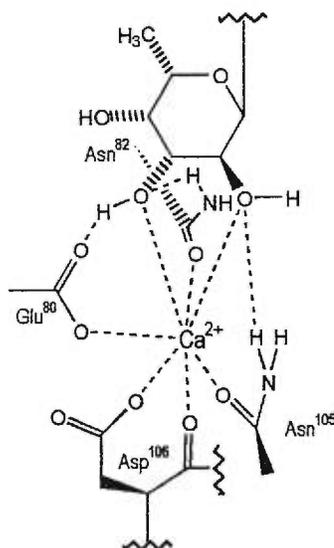
Un modèle semblable a également été proposé par Graves¹⁵. Ce modèle est basé sur la structure par diffraction de rayon-X du domaine lectine de la E-sélectine, de la conformation non liée de SLe^x et de ses études de mutagenèse dirigée. Il en découle que les acides aminés essentiels à la reconnaissance entre SLe^x et la E-sélectine sont l'Asn 82, la Tyr 94, l'Arg 97, les Lys 111 et 113.

Le groupe de Kogan¹⁷, d'autre part, a proposé un autre modèle décrivant l'interaction SLe^x-E-sélectine à partir de la conformation de SLe^x lié à la E-sélectine, de la structure par diffraction de rayon-X de la E-sélectine et de la structure par diffraction de rayon-X de la rat MBP co-cristallisée avec son ligand, l'oligomère du mannose. Ce modèle suppose que le calcium joue un rôle essentiel à la liaison du ligand et que celui ci est tenu en place par les résidus Glu80, Asn 82, Asn 105, Asp 106 ainsi que par deux molécules d'eau pour former une sphère de coordination pentagonale bipyramidale (voir tableau 2 et figure 9).

TABLEAU 2. Acides aminés impliqués dans la coordination du calcium chez la rat MBP

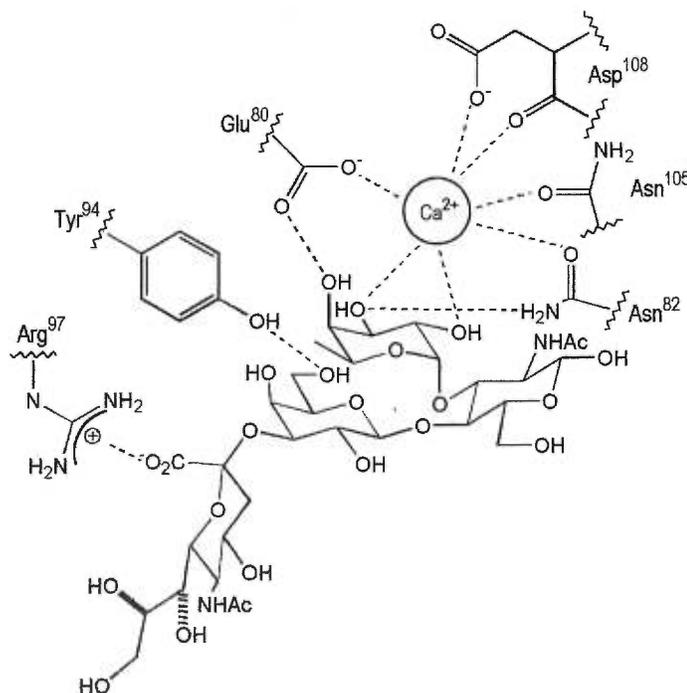
MBP	E-sélectine
Glu 185	Glu 80
Asn 187	Asn 82
Glu 193	Glu 88
Asn 205	Asn 105
Asn 206	Asp 106

FIGURE 9. Site de coordination du calcium chez la E-sélectine.



Kogan et collaborateurs ont utilisé le modèle de l'interaction entre l'oligomannose et la rat MBP comme gabarit. Ils ont superposé à l'atome de calcium et aux résidus coordonnant le calcium (voir tableau 2) les éléments correspondants dans la E-sélectine. Ensuite, ils ont superposé les hydroxyles en 2 et 3 du fucose de SLe^x sur les hydroxyles en 3 et 4 du mannose. Le gabarit fut ensuite retiré et le modèle est minimisé avec une restriction de mouvement des hydroxyles liés à l'atome de calcium. Ils ont observé que le carboxylate de l'acide N-acétylneuraminique forme bel et bien un pont salin avec le résidu Arg 97, ce qui avait été prouvé par les résultats de mutagenèse dirigée effectuée par son groupe¹⁷. Contrairement aux travaux de Graves, les études de mutagenèse de Kogan démontrent que le résidu Lys 113 n'est pas impliqué dans la liaison de SLe^x. En remplaçant ce résidu par une glutamine ou l'acide glutamique, aucun changement au niveau de la liaison du ligand n'est observé.

FIGURE 10. Résidus impliqués dans la liaison du SLe^x à la E-sélectine



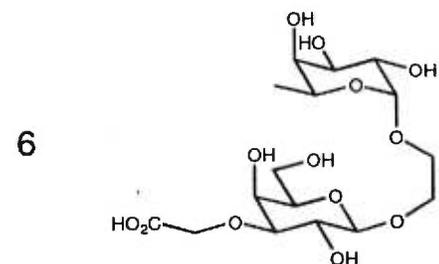
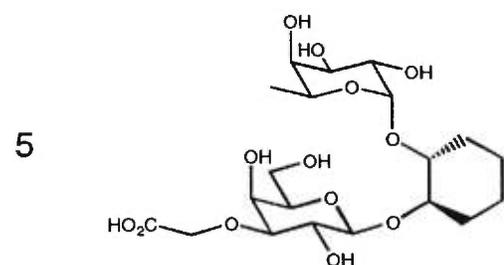
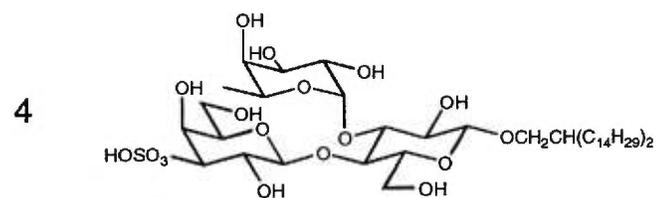
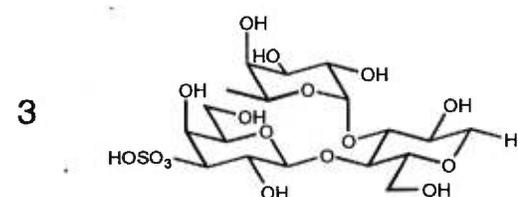
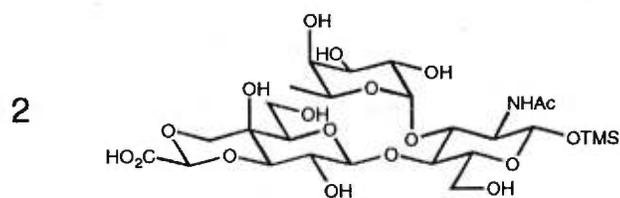
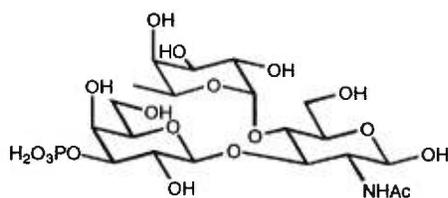
Le modèle de Kogan a donc permis d'identifier les résidus essentiels à la reconnaissance et à la liaison du SLe^x (voir figure 10).

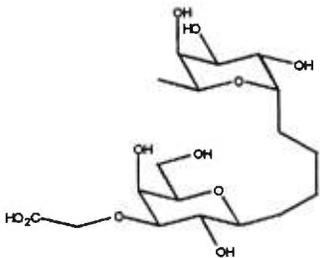
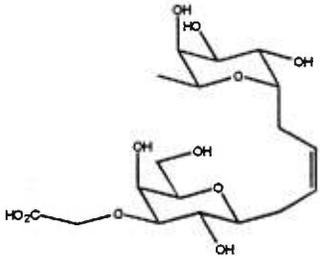
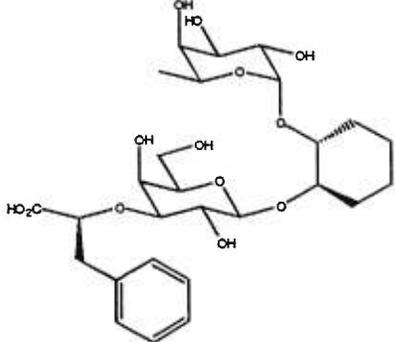
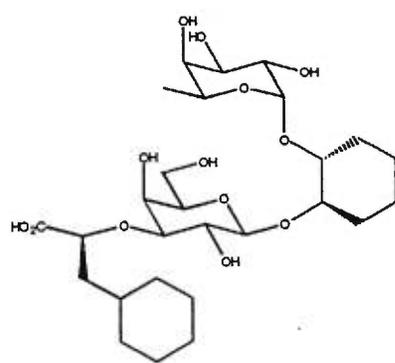
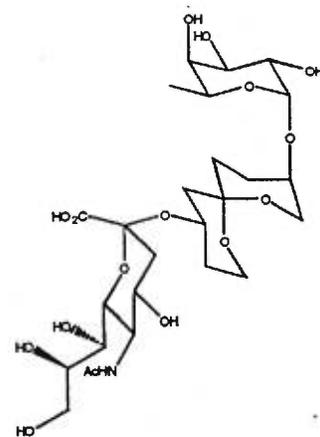
Du côté SLe^x les hydroxyles en 2 et 3 du fucose lient le calcium tandis que le carboxylate de l'acide N-acétylneuraminique forme un pont salin avec le résidu Arg 97. A noter aussi, le pont hydrogène entre l'hydroxyle en 6 du galactose et le résidu Tyr 94.

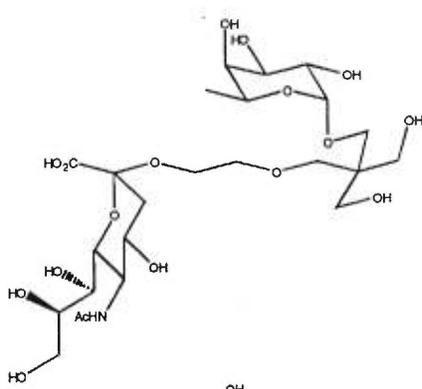
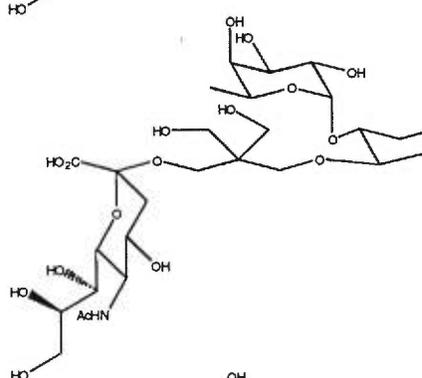
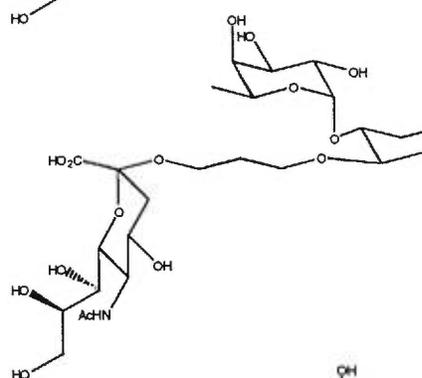
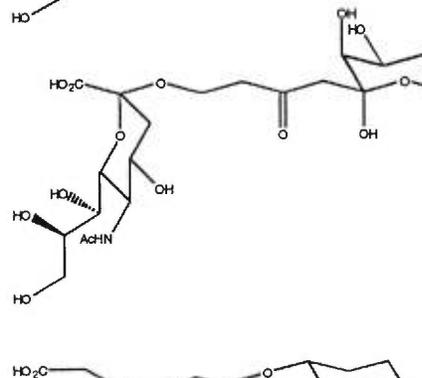
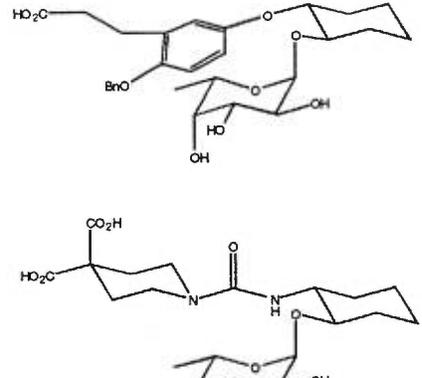
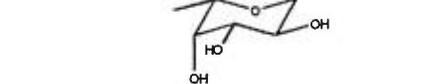
Comme il n'existe pas de structure par diffraction de rayon-X de la P- et de la L-sélectine, rien ne peut être avancé de façon certaine sur la structure de leurs sites actifs. Mais comme il y a 63% d'homologie entre les domaines lectine de la E- et de la P-sélectine, dans bien des cas les mêmes inhibiteurs pourraient être actifs sur les deux protéines. Les résultats des tests d'inhibition sur toute une série d'inhibiteurs rapportés dans la littérature (voir tableau 3) démontrent jusqu'à un certain point la ressemblance entre les récepteurs des domaines lectines respectifs. Le tableau 3 présente ceux qui possèdent les meilleures activités rencontrées jusqu'à présent².

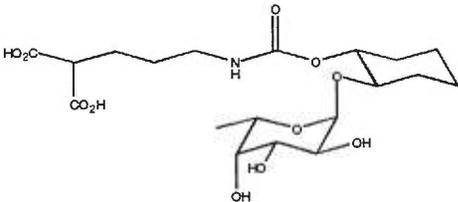
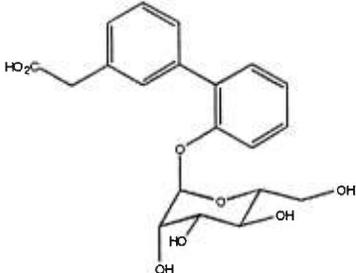
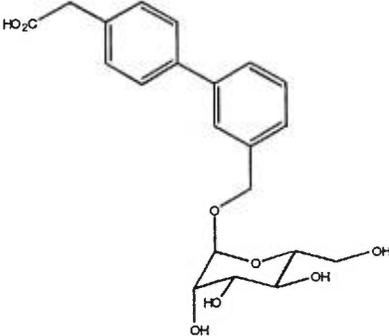
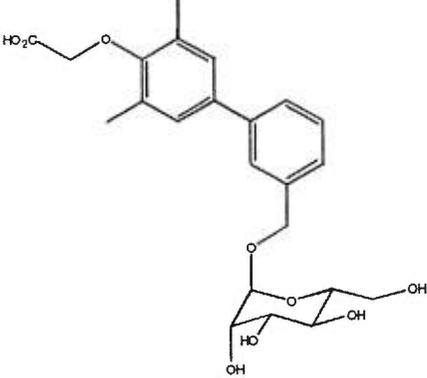
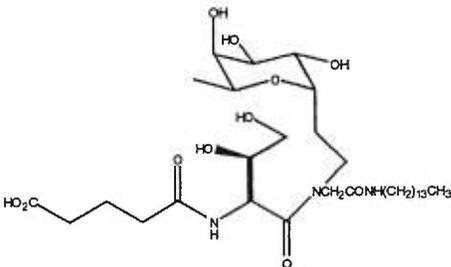
TABLEAU 3. Antagonistes des sélectines.

	IC_{50} (E-/P-sélectine (mM)	Réf
1	0,1 / -	16
2	> 10 / -	19
3	0,28 / 0,10	20
4	0,33 / 0,25	20
5	0,5 / -	21
6	0,8 / -	22

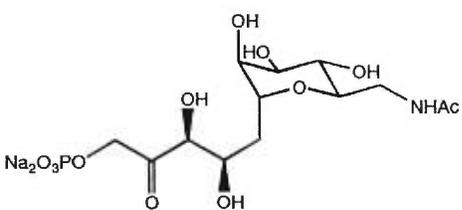
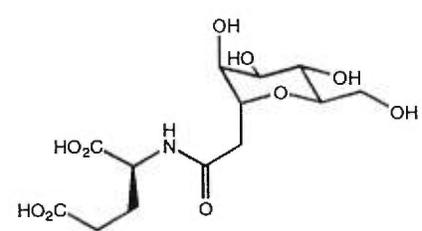
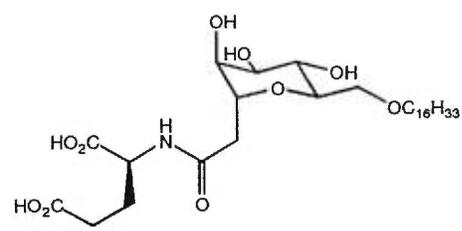
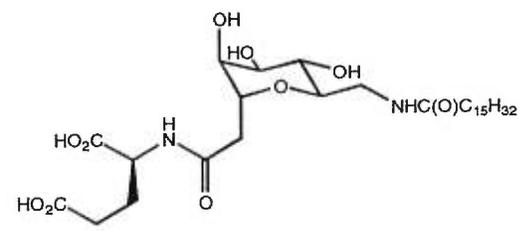
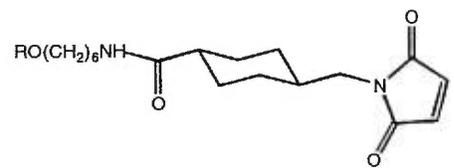
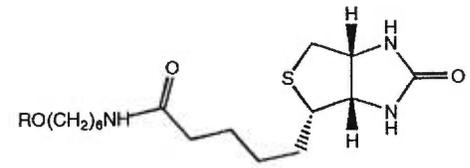


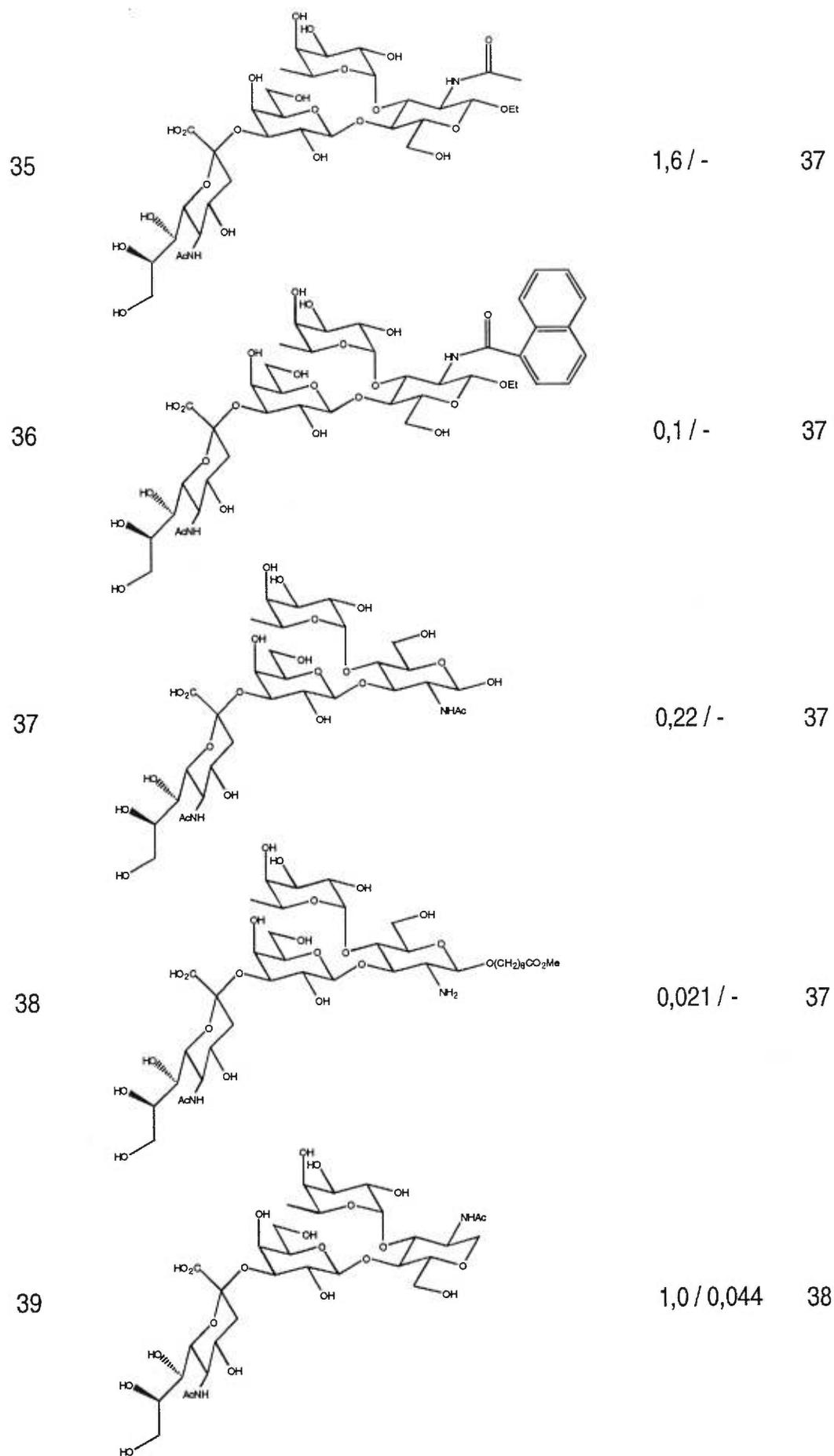
7		20 / -	22
8		15 / -	22
9		0,35 / -	23
10		0,08 / -	24
11		> 10 / -	25

12		> 5 / -	26
13		- / 2,0	27
14		1,6 / 1,0	27
15		25,0 / -	28
16*		0,87 / -	29
17		1,6 / 7,5	30

18		1,0 / 0,7	31
19		2,0 / 2,6	17
20		0,4 / 1,2	32
21		0,3 / 0,5	32
22		0,045 / -	33

23		0,11 / -	2
24		0,1 / -	34
25		0,05 / -	34
26		5,0 / -	2
27		0,2 / -	2
28		0,8 / 0,005	35

29		3,0 / -	2
30		0,11 / -	35
31		0,04 / 0,002	35
32		0,023 / 0,003	2
33**		0,28 / 0,38	36
34**		0,65 / 0,90	36



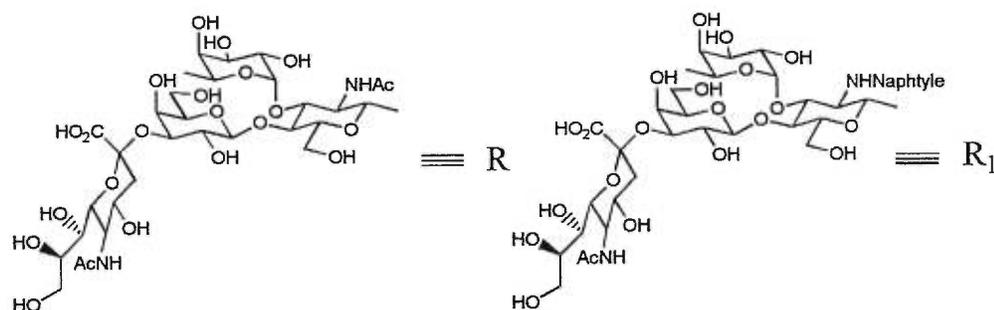
40		0,24 / 1,0	38
41		0,36 / 1,0	38
42		0,167 / -	39
43		0,01 / -	40
44		0,13 / 0,14	41

45		0,14 (n=4) / - 0,39 (n=5) / -	42
46		0,03 / -	43
47		0,032 / -	43
48		0,037 / -	43
49		0,041 (<i>cis</i>) / - 0,049 (<i>trans</i>) / -	43

50		0,5 / 0,07	44
51		0,3 / 1,0	44
52		0,0035 / -	45
53		> 2 / 0,5	46
54		< 0,5 / < 0,5	46
55		- / 0,06	47

* Cyclohexanediol ayant la configuration (1S, 2S).

**



Les entrées 1 à 3 du tableau démontrent à toutes fins pratiques que l'acide N-acétylneuraminique peut être remplacé par un phosphate (1), un carboxylate (2) ou un sulfonate (3) et ceci est suffisant pour maintenir une bonne activité. Cependant, l'entrée 2 présente une structure trop rigide au voisinage du carboxyle empêchant cette molécule d'adopter la bonne conformation lorsqu'elle est liée à la E-sélectine¹⁹.

Les chercheurs se sont aperçus que le GlcNAc n'a pour rôle que de maintenir le galactose et le fucose dans le bon arrangement spatial nécessaire pour se lier à la sélectine. C'est pourquoi, plusieurs modèles utilisant une variété de substituants du GlcNAc ont été synthétisés (entrées 3 à 10). Les C-glycosides (7 et 8) devraient donner de bons résultats étant donné qu'ils ne sont pas susceptibles à l' α -fucosidase et à l' α -galactosidase. Mais leur structure étant trop flexible pour maintenir la conformation active ceux-ci ne sont pas de bons inhibiteurs. Cependant, l'entrée 6 utilisant l'éthylène glycol comme espaceur donne quand même un bon IC₅₀. Ceci s'explique très probablement par le fait que ces C-glycosides possèdent des conformations d'énergie minimum différentes des O-glycosides correspondants. En effet si l'on examine le composé à l'entrée 7, l'espaceur est de type butane, donc préférant une conformation anti, donc néfaste à la conformation active. D'autre part, l'entrée 6 qui est un O-glycoside possède un espaceur de type éthylène glycol, dont la conformation gauche nécessaire pour imiter les composés

des entrées 1 à 5, n'est pas du tout défavorable, au contraire, à cause de l'effet gauche bien connu.

D'autres modèles vont plus loin et suppriment même le galactose (entrées 11 à 15). Cependant, ces modèles sont ceux qui possèdent les moins bonnes activités. Ceci est probablement dû au fait que l'absence du galactose ne permet pas aux molécules d'adopter la conformation nécessaire pour la reconnaissance.

Les entrées 16 à 32 ne retiennent que le fucose, ou une mimique du fucose, et sont les composés les plus actifs à ce jour. Les composés 19 à 21 pour leur part sont les premiers modèles conçus par modélisation moléculaire à démontrer une meilleure activité que SLe^x.

Certains groupes de recherche se sont plutôt intéressés à modifier le SLe^x (entrées 33 à 41) dans le but d'en augmenter l'activité, soit par l'addition de longue chaîne aliphatique, ce qui a pour effet d'améliorer l'activité d'un facteur de 10, en variant la fonction acétamide du GlcNAc, avec les meilleurs IC₅₀ dans le cas du naphthyle, ou en supprimant des hydroxyles à ce dernier, ce qui diminue légèrement l'activité.

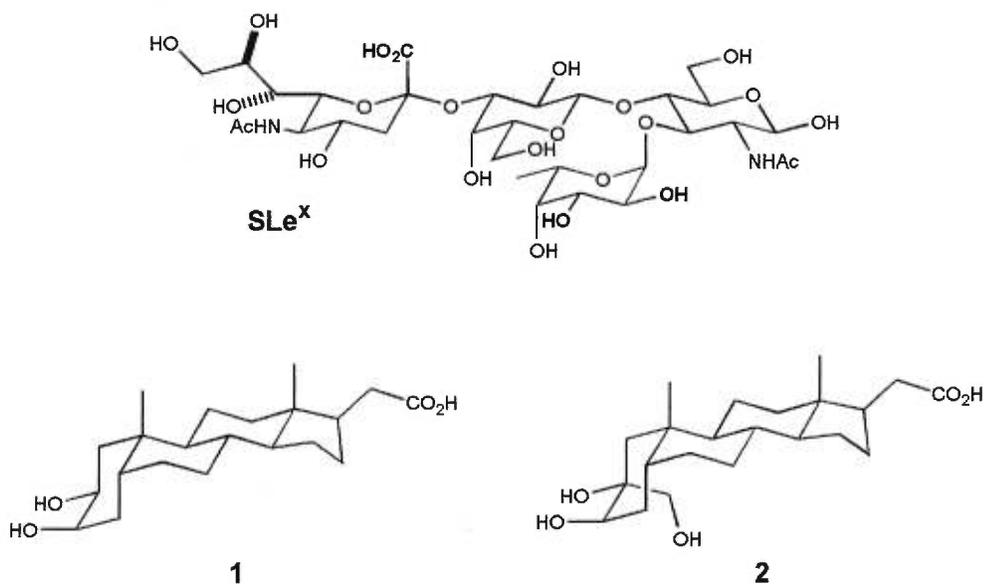
Une tendance qui retient de plus en plus l'attention de certains chercheurs est l'approche multivalente². Il s'agit de préparer un système comportant deux, trois ou plusieurs unités SLe^x (modifiées ou non) et de les relier soit à l'aide de polymères (42 et 43) ou encore à l'aide de dendrimères (44 à 49). La stratégie des chercheurs est de présenter le plus grand nombre de motif de SLe^x de façon à recruter le maximum de leukocytes avec le minimum de substrat.

Finalement, quelques produits naturels ont été étudiés (52 à 55). Les valeurs des IC_{50} rapportés vont d'excellentes à remarquables. De plus, un de ceux-ci, la trilactone macrocyclique (entrée 52) montre un IC_{50} environ 300 fois meilleur que SLe^x , et ce, sans posséder de fonction diol-1,2 pouvant imiter les hydroxyles en 2 et 3 du fucose pour lier le calcium.

0.5 Modèles proposés dans le présent travail

Comme le démontre le tableau 3, il est possible de simplifier SLe^x tout en conservant une bonne activité. Par exemple, certains modèles ne conservent que le fucose et le carboxylate de l'acide N-acétylneuraminique et montrent une très grande activité. A partir de ces observations, deux modèles rigides de type stéroïdiens ont été proposés (figure 11).

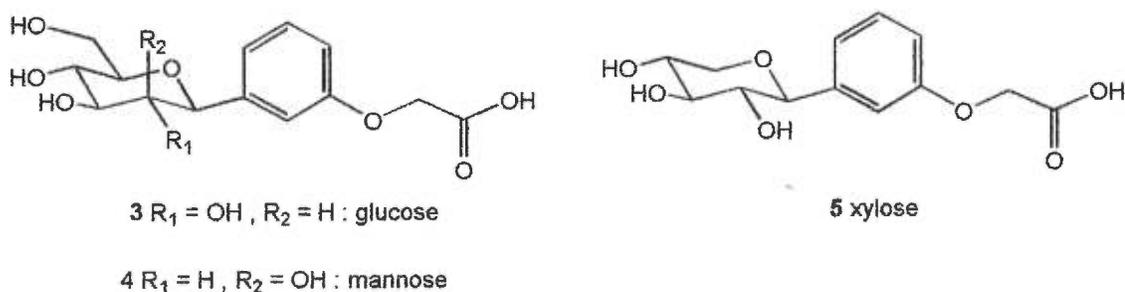
FIGURE 11 Modèles rigides de type stéroïdien.



Ces modèles n'ont pas été conçus par modélisation moléculaire et des expériences subséquentes de superposition sur le site actif de la E-sélectine tendent à démontrer que ceux-ci ne seraient fort probablement pas de bons antagonistes. Dans le cas du composé 1, le carboxylate de l'acide N-acétylneuraminique est représenté par le carboxyle à la position 21 du stéroïde. Les hydroxyles en 2 et 3 du fucose sont représentés par les hydroxyles aux positions 2- β et 3- β de l'anneau A. Dans le composé 2, les mêmes groupes fonctionnels apparaissent aux mêmes positions que dans le modèle 1 avec, en plus, une fonction hydroxyméthyle en position 2- α est introduite afin d'imiter l'hydroxyle en 4 du fucose. Le squelette stéroïde a été choisi pour la simple raison que très peu de manipulations seraient nécessaires pour obtenir les produits désirés.

Toutefois, la modélisation moléculaire a montré que ces deux composés ne seraient fort probablement pas de très bons antagonistes, une autre série de molécules plus petites, plus faciles à synthétiser et optimisées par modélisation moléculaire ont également été proposées. Ce sont les aryl-C-glycosides 3, 4 et 5 (figure 12).

FIGURE 12. Modèles aryl-C-glycoside.

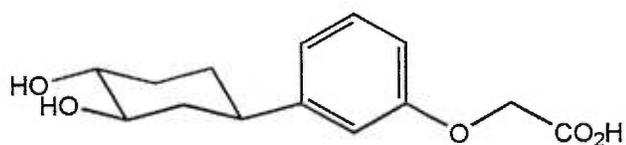


Dans ce modèle, les mêmes fonctions du SLe^x sont imités: les hydroxyles en 2 et 3 du fucose correspondent aux hydroxyles 3 et 4 des cycles pyranose, le carboxylate de l'acide N-acétylneuraminique correspond à la chaîne oxyacétique sur le cycle aromatique,

Dans ce modèle, les mêmes fonctions du SLe^x sont imités: les hydroxyles en 2 et 3 du fucose correspondent aux hydroxyles 3 et 4 des cycles pyranose, le carboxylate de l'acide N-acétylneuraminique correspond à la chaîne oxyacétique sur le cycle aromatique, ce dernier remplaçant le galactose. Dans les modèles précédent, ce rôle était joué par les cycles du stéroïde.

Enfin, un dernier modèle simplifié est proposé, soit le modèle arylcyclohexyle **6** illustré à la figure 13. Ce dernier représente fidèlement le modèle aryl-C-glycoside mais avec l'oxygène pyranique et les hydroxyles jugés superflus en moins.

FIGURE 13. Modèle arylcyclohexyle.



6

La synthèse de chacun des modèles aryl-C-glycosides ainsi que l'élaboration d'intermédiaires avancés pour la synthèse du modèle arylcyclohexyle et du modèle de type stéroïdien proposés précédemment sera décrite dans les pages qui suivent. Enfin, les résultats des mesures d'IC₅₀ pour les trois modèles aryl-C-glycosides seront rapportés à la fin du chapitre 2.

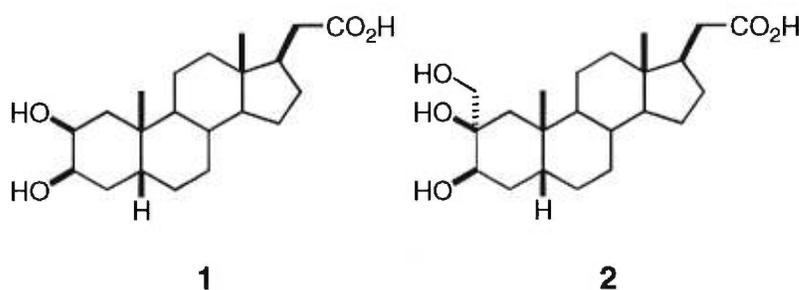
CHAPITRE 1

1. MODELES DE TYPE STEROIDIEN

1.1 Rétrosynthèse

A partir des données des expériences nOe en RMN, permettant de déterminer la conformation active du SLe^x, deux mimiques rigides ont été proposées (voir figure 14).

FIGURE 14. Modèles rigides de type stéroïdien.

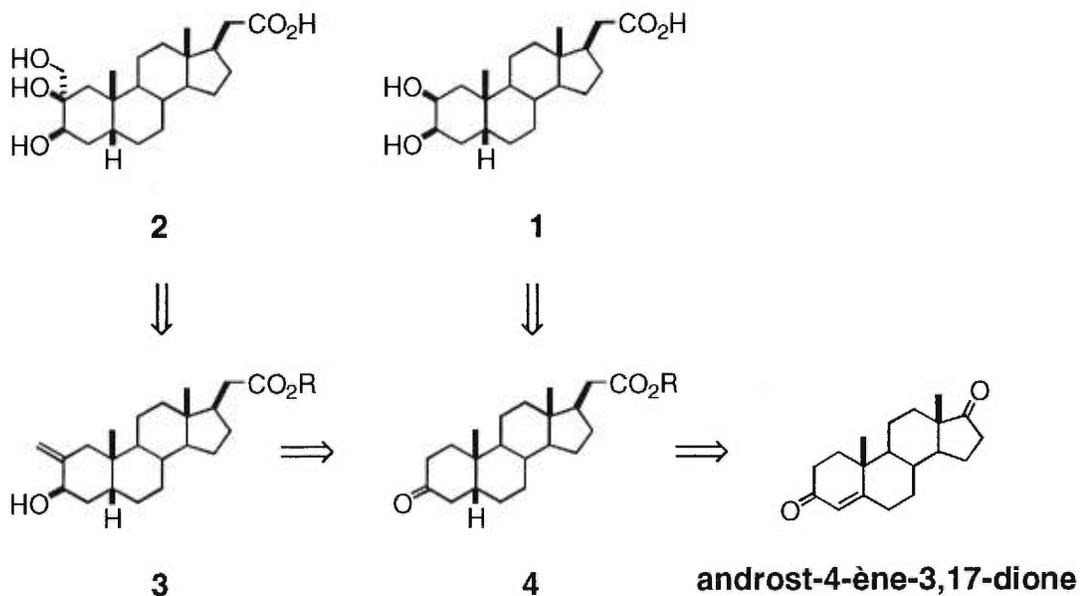


Tel que mentionné dans l'introduction, le squelette stéroïde a retenu l'attention pour les raisons suivantes: le produit de départ est commercialement disponible, le squelette possède une structure permettant un bon agencement dans l'espace des groupes fonctionnels essentiels à la reconnaissance et peu de transformations sont nécessaires pour obtenir le produit désiré.

Étant donné que seule une chaîne hydroxyméthyle à la position 2 sur l'anneau A différencie les deux mimiques, le but visé était de pouvoir synthétiser ces deux composés à partir d'un intermédiaire commun. Ceci est illustré au schéma 1.

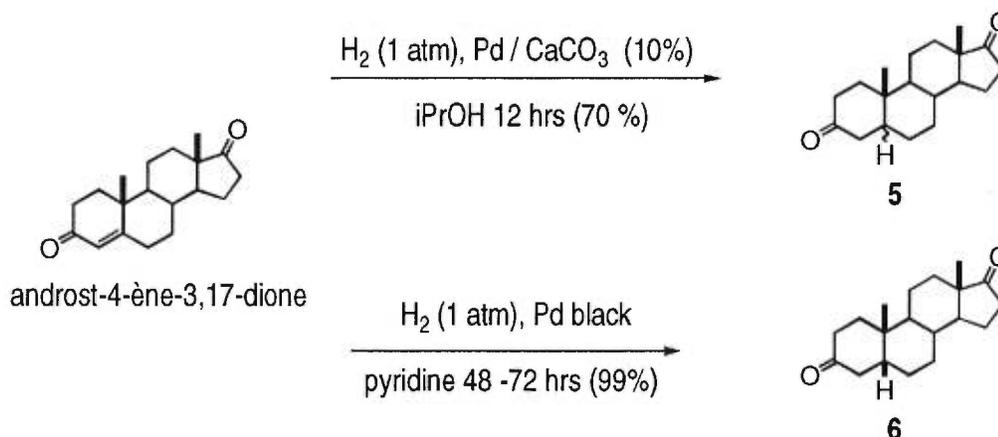
Le diol en position 2 de l'anneau A du composé **2** peut être introduit par la dihydroxylation d'un méthylène exocyclique ou par l'ouverture de l'époxyde correspondant. Le méthylène exocyclique peut être le résultat de la réaction de Mannich⁴⁸, ou d'une réaction analogue sur la cétone **4**, suivie d'une réduction chimiosélective conduisant à l'alcool équatorial **3**. La cétone **4** est l'intermédiaire commun aux deux mimiques proposés. En effet, l'oxydation du produit **4** à la position 2 conduit à l'autre composé désiré après la réduction de la cétone et l'hydrolyse de l'ester à la position 21. L'hydrogénation de l'insaturation en Δ^4 de l'androstène-3,17-dione suivie de la protection du carbonyle à la position 3 sous forme d'un acétal permet l'introduction de l'ester à la position 17. Cet ester est introduit par la réaction de Horner-Emmons sur le carbonyle libre, suivie de l'hydrogénation de l'alcène résultant de cette réaction. Après déprotection de l'acétal, l'intermédiaire désiré **4** est ainsi obtenu.

SCHÉMA 1. Rétrosynthèse pour la préparation des modèles rigides de type stéroïdien.



1.2 Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5- β -androstan-3-one-21-oïque

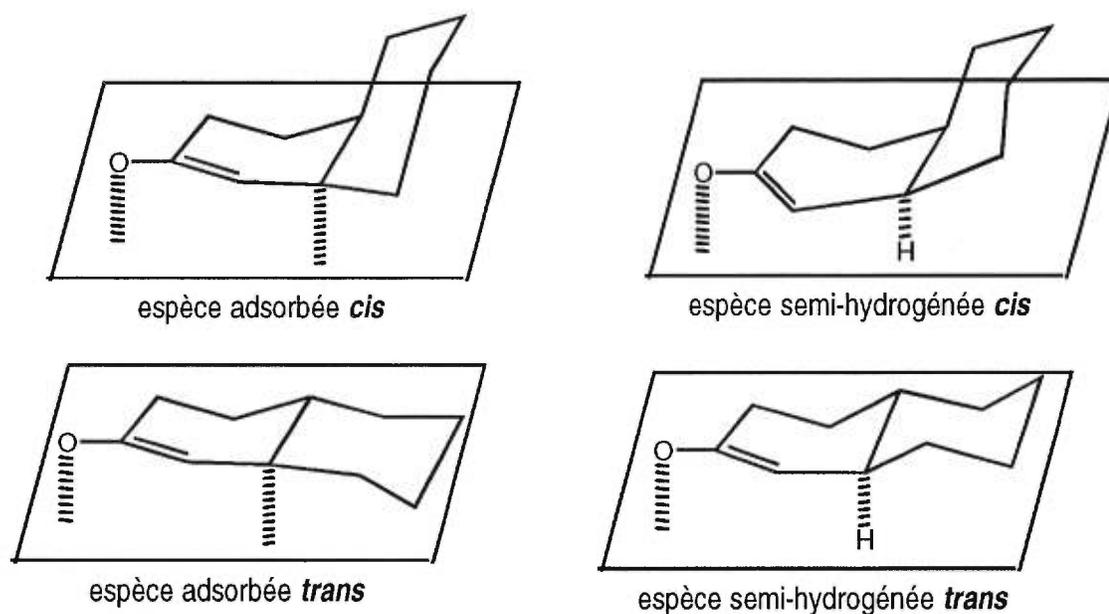
SCHEMA 2. Hydrogénation de l'anneau A de l'androst-4-ène-3,17-dione.



La séquence débute par l'hydrogénation de l'insaturation en Δ^4 sur l'anneau A du 4-androstène-3,17-dione (schéma 2). Cette réaction est déjà connue dans la littérature⁴⁹, mais les conditions utilisées par les auteurs donnent un mélange, dans des proportions variables, des produits possédant une jonction *cis* ou *trans* entre les cycles A et B. Le produit *cis* étant le composé désiré, des conditions plus sélectives sont alors nécessaires. L'utilisation de la pyridine comme solvant et du "palladium black" comme catalyseur⁵⁰ permet d'obtenir le produit possédant une jonction de cycle *cis* dans un rendement presque quantitatif. En effet, il avait été démontré dans la littérature que l'utilisation de solvants polaires favorise la formation des produits possédant une jonction *cis*⁵⁰.

Il semblerait que ces derniers provoquent une augmentation de la polarisation de la cétone α,β -insaturée et son absorption de type 1,4 sur la surface du catalyseur pour conduire à une espèce semi-hydrogénée où la jonction de cycle est fixée. La figure 15 montre que l'espèce adsorbée ou semi-hydrogénée *cis* est moins encombrée par les atomes de l'anneau B que dans le cas de l'espèce *trans*.

FIGURE 15. Espèces adsorbées et semi-hydrogénées *cis* et *trans*.

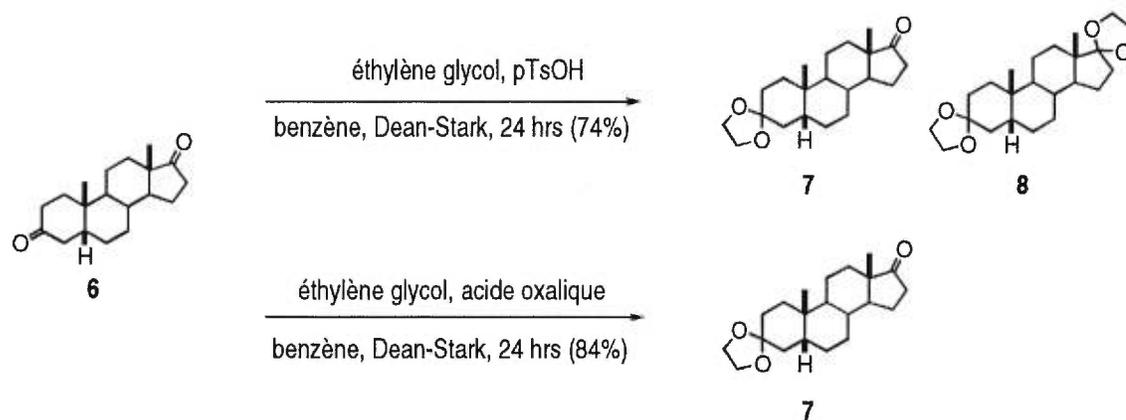


Dans un deuxième temps, la protection du carbonyle à la position 3 est effectuée en utilisant des conditions standards, soit en présence d'éthylène glycol et d'acide *p*-TSA dans le benzène au reflux en prenant soin de retirer l'eau produite dans la réaction⁴⁹. De cette façon, un mélange des produits mono- et dicétoles, **7** et **8** (45% et 29% respectivement) est obtenu (voir schéma 3).

Le produit **8** peut être déprotégé puis soumis à nouveau aux conditions de protection mais le remplacement de l'acide *p*-TSA par l'acide oxalique⁵¹ permet d'observer la formation exclusive du produit mono-protégé et ce, avec un rendement légèrement supérieur à celui des conditions précédemment employées. Il est connu que le carbonyle à la position 3 de l'anneau A du stéroïde est plus réactif que celui à la position 17 sur l'anneau D. De sorte que la position 3 réagit plus rapidement que la position 17. Mais comme le *p*-TSA est un acide fort, une fois que le carbonyle en position 3 est protégé, celui à la position 17 peut à son tour réagir. Comme l'acide oxalique est un acide

beaucoup plus faible que l'acide *p*-TSA, seulement le carbonyle de la position 3 sera assez réactif pour réagir dans les conditions de la réaction. Ce qui permet d'expliquer l'absence du produit diprotégé dans la réaction utilisant l'acide oxalique comme source de proton.

SCHEMA 3. Formation l'acétale de la 5- β -androstane-3,17-dione.

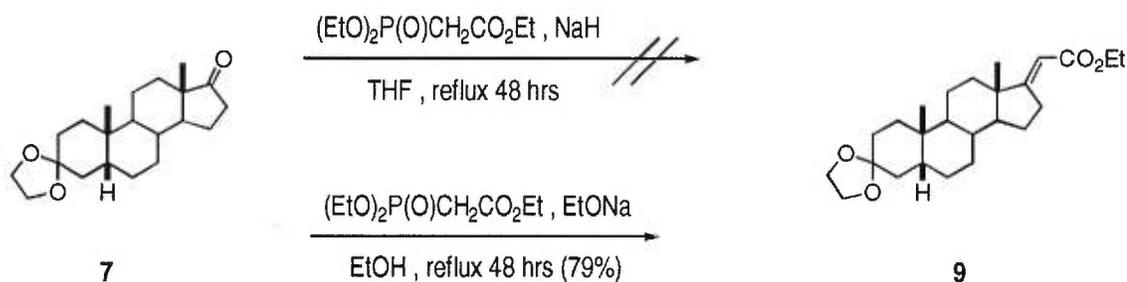


Une fois le carbonyle à la position 3 protégé, l'ester peut être introduit par la réaction de Horner-Emmons^{52, 53} (voir schéma 4). L'utilisation des conditions standards pour la réaction, c'est-à-dire l'hydrure de sodium en présence du phosphonoacétate de triéthyle dans le THF, ne fonctionne pas⁵⁴. Par contre, le remplacement de l'hydrure de sodium pour l'éthanolate de sodium dans l'éthanol anhydre^{55, 56} en présence du phosphonoacétate de triéthyle permet d'obtenir l'ester insaturé 9 dans un rendement de 79%.

Ceci est tout simplement dû au fait que le THF ne solvate pas très bien les anions produits au cours de la réaction. Et comme le carbonyle en position 17 est très encombré, celui-ci n'a pas l'opportunité de réagir avec le réactif de Horner-Emmons de sorte que la réaction ne fonctionne pas. L'utilisation de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol permet de solvater tous les anions plus aisément permettant ainsi à la réaction d'avoir lieu. La

géométrie de la double liaison du produit final n'a pas d'importance ici, car elle sera hydrogénée par la suite.

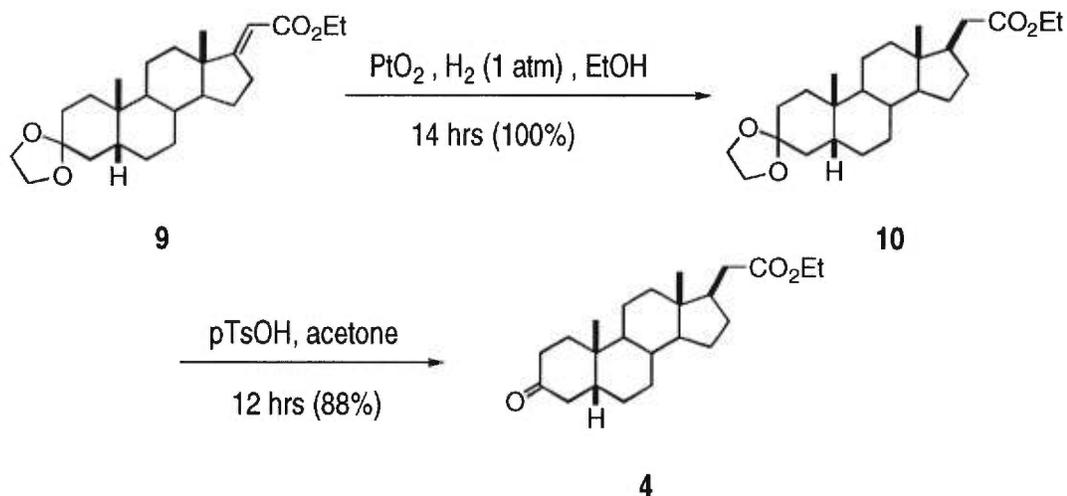
SCHEMA 4. Réaction de Horner-Emmons sur l'acétale de la 5- β -androstane-3,17-dione.



Une fois l'ester en main, il ne reste plus qu'à faire l'hydrogénation de l'insaturation. Tel qu'illustré au schéma 5, ceci est accompli en plaçant l'ester α,β -insaturé **9** en présence du catalyseur d'Adams dans l'éthanol sous une atmosphère d'hydrogène. Comme le produit de départ **9** et le produit hydrogéné **10** ont le même comportement en chromatographie, la fin de la réaction est déterminée par la disparition du signal du proton vinylique à 5.52 ppm en RMN ^1H . Le produit est obtenu de façon quantitative.

Par la suite, le carbonyle de la position 3 doit être déprotégé, ce qui est accompli en plaçant l'acétale **10** en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-TSA dans l'acétone⁵⁷.

SCHEMA 5. Dernières étapes pour la préparation de l'ester éthylique de l'acide 5- β -androstan-3-on-21-oïque.



Le produit désiré est obtenu dans un rendement de 88%. Il ne reste plus qu'à introduire la fonction hydroxyle en position 2- β de l'anneau A pour obtenir le premier mimique.

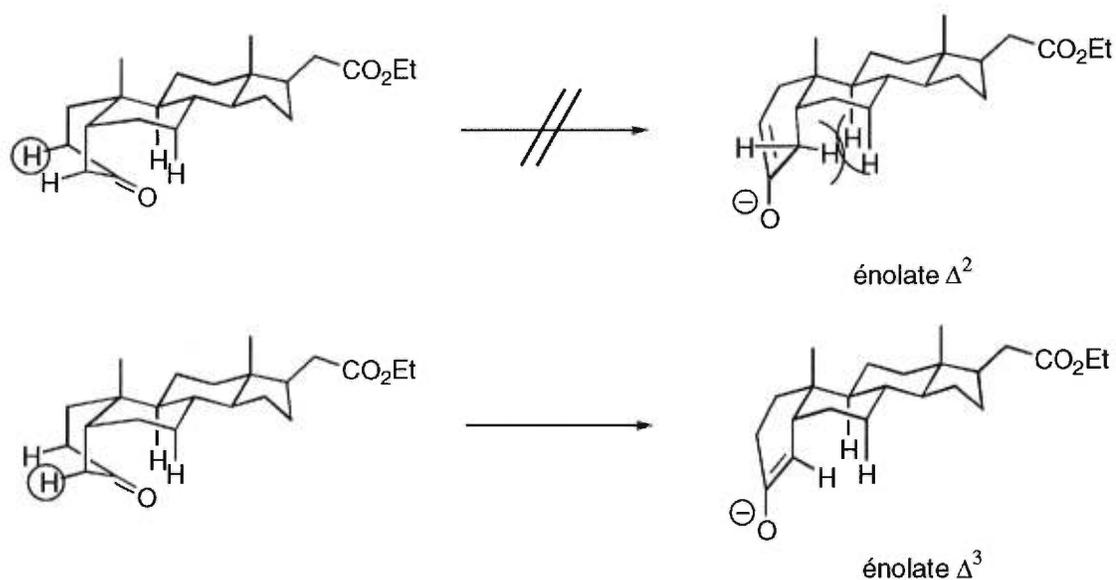
1.3 Enolisation des 3-cétostéroïdes *cis*

Toutefois, l'introduction d'une fonction hydroxyle ou d'un groupe méthylène exocyclique en position 2 sera plus compliquée que prévue. Tel qu'illustré à la figure 16, les stéroïdes possédant une jonction des cycles A et B *cis*, préfèrent émoliser en position Δ^3 plutôt qu'en position Δ^2 de l'anneau A⁵⁸.

Tel qu'illustré, les deux hydrogènes (encadrés sur la figure) sont comparables du point de vue encombrement pour une base qui s'approche. Toutefois, si la base arrache l'hydrogène à la position 2, l'état de transition reflète une interaction grandissante entre l'hydrogène H_{4ax} et les hydrogènes H_{7ax} et H_{9ax} qui défavorise la déprotonation. Si la base

arrache l'hydrogène 4, l'état de transition de formation de l'énolate montre qu'il n'y a pas d'interaction entre le proton H_4 et les protons H_{7ax} et H_{9ax} . L'hydrogène H_4 se retrouve alors pointant vers l'extérieur du squelette où il n'interagit plus avec les protons aux positions 7 et 9. L'énolisation se fera donc de façon à minimiser cette interaction en favorisant la formation du produit Δ^3 . Pour cette raison l'introduction de l'hydroxyle et du méthylène exocyclique à la position 2 sera plus difficile qu'il avait été anticipé.

FIGURE 16. Rationalisation de la formation des énolates Δ^2 et Δ^3 des cétostéroïdes *cis*.



Toutefois, une étude du groupe de Koga⁵⁹ a permis de démontrer qu'il était possible d'énoliser sélectivement en Δ^2 ou en Δ^3 le stéroïde **13** possédant une jonction A/B *cis*, en utilisant l'une ou l'autre des bases chirales illustrées à la figure 17. Les résultats de cette étude sont rapportés au tableau 4.

FIGURE 17. Bases chirales utilisées pour l'étude d'énolisation des céstéroïdes.

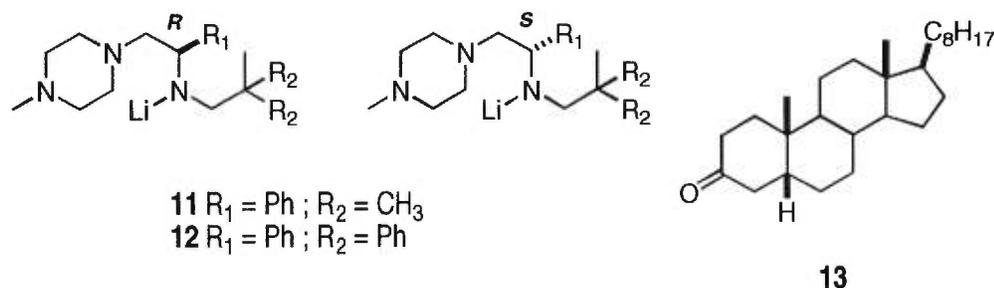


TABLEAU 4. Etudes sur la formation d'énolates en série 5- β -androstan-3-one⁵⁹

Condition	rendement (%)	énolate Δ^2	énolate Δ^3
thermodynamique	97	7	93
cinétique LDA	97	16	84
cinétique <i>R</i> -11	92	84	16
cinétique <i>R</i> -12	99	97	3
cinétique <i>S</i> -11	78	< 2	> 98
cinétique <i>S</i> -12	99	< 2	> 98

De ce tableau, il apparaît clairement que la formation de l'énolate Δ^3 est favorisée autant sous condition cinétique que thermodynamique, tel que mentionné dans les travaux de Balke et Huffman⁶⁰. Il en ressort aussi que la régiosélectivité de l'énolisation peut être contrôlée en utilisant l'un ou l'autre des énantiomères de la base chirale développée par Koga. Celui-ci explique ce phénomène en invoquant des effets stéréoélectroniques⁶¹ en se basant sur les travaux de Corey⁶² qui propose qu'au cours de la déprotonation, l'hydrogène axial est celui qui est arraché de préférence à l'hydrogène équatorial. Ceci implique que lors de la déprotonation, le composé **13** adopte une

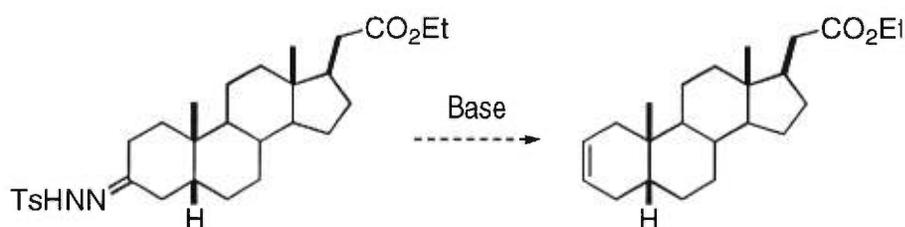
conformation bateau pour conduire à l'énolate Δ^2 . Des expériences effectuées sur la 3-coprostanone **13** deutéré à la position 4 confirment cette hypothèse⁶³.

Bien que cette base permettrait de poursuivre la synthèse, celle-ci ne fut pas utilisée. La raison est qu'elle n'est pas disponible commercialement et qu'elle nécessite une synthèse qui requiert huit étapes à partir de la *R*- ou de la *S*-phénylglycine⁶⁴. Ce qui n'est pas très économique; en effet la synthèse de l'inhibiteur **1** requiert elle-même huit étapes au total. De plus, une grande quantité de la base serait requise étant donné qu'elle serait utilisée de façon stoechiométrique lors de l'oxydation de la position 2 de l'anneau A par exemple.

1.4 Autres approches

Une autre façon de fonctionnaliser l'anneau A consisterait à introduire le diol aux positions 2 et 3 de cet anneau de façon *syn* en une étape. Pour cela il faudrait convertir le carbonyle à la position 3 en une oléfine endocyclique entre les carbones 2 et 3. Une telle transformation est possible à partir de la décomposition de la tosylhydrazone correspondante (voir figure 18). Cette réaction est mieux connue sous le nom de la réaction de Shapiro⁶⁵.

FIGURE 18. Réaction de Shapiro.



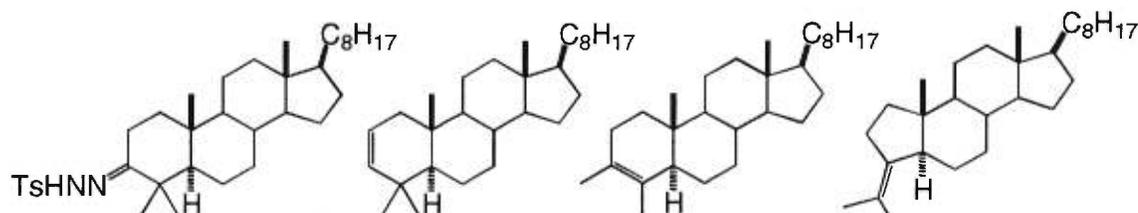
Le seul inconvénient avec cette approche est le fait que le stéroïde possède une jonction de cycle *cis*. En effet, tel qu'illustré au tableau 5, les stéroïdes possédant une structure comparable à l'intermédiaire **4** permettant de synthétiser les deux mimiques de type stéroïdien, possèdent une jonction entre les cycles A et B qui est *trans*. Le seul exemple possédant une jonction *cis* est illustré à l'entrée 6 du tableau⁶⁶. Cependant au cours de la réaction, ce composé isomérisé pour donner, non seulement l'alcène Δ^3 non-désiré, mais en plus le produit isomérisé pour donner une jonction de cycle *trans* !

Une façon de contourner ce problème serait de disubstituer la position 4 tel qu'illustré au tableau 6. De cette façon, la formation de l'alcène serait "forcée" vers la position Δ^2 tel que désiré.

TABLEAU 5. Résumé des réactions de Shapiro sur les céstéroïdes décrite dans la littérature⁶⁶.

		Conditions	Rendement
1		LiH / Tol reflux	95 %
2		LiH / Tol reflux	70 %
3		LiH / Tol reflux	92 %
4		MeLi / Et ₂ O	78 %
5		LiH / Tol reflux	95 %
6		LiH / Tol reflux	70 %

TABLEAU 6. Résumé des réactions secondaires observées au cours de la réaction de Shapiro pour les cétostéroïdes⁶⁷.

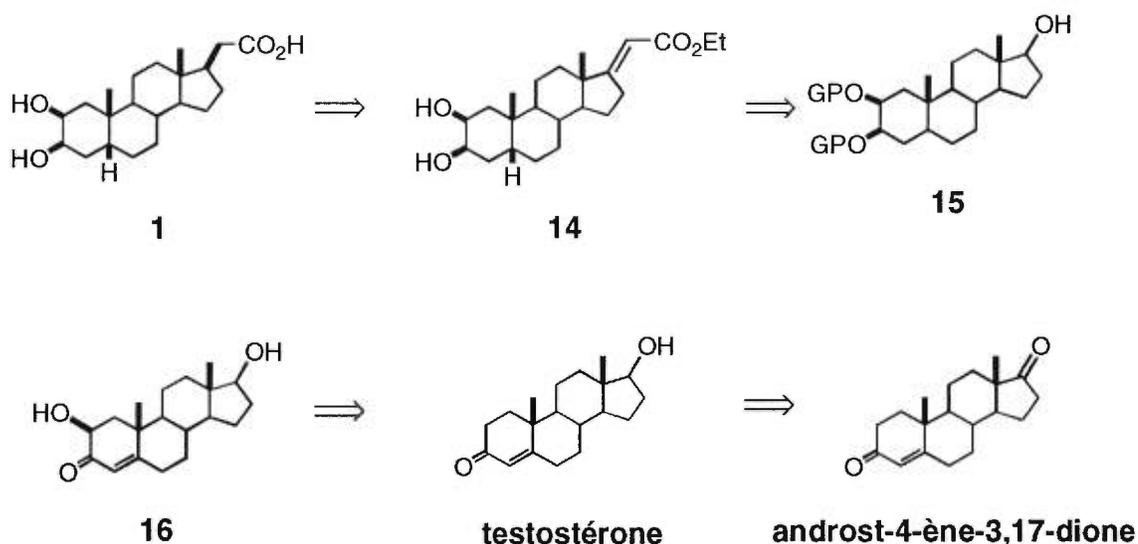


1) NaH / Tol / chauffage	100	0	0
2) NaOtBu / Ben / chauffage	91	-	-
3) LiH / Tol / chauffage	27	6	16
4) BuLi / Tol / chauffage	50	-	-
5) NaH / DMSO / chauffage	36	-	-

Malheureusement l'exemple rapporté au tableau 6 est réalisé à partir d'un produit possédant une jonction de cycle A/B *trans*, qui accomode bien un lien double en Δ^2 tel que représenté. Toutefois, le précurseur **4** comporte une jonction A/B *cis*, laquelle est reconnue pour s'opposer à l'énolisation vers la position Δ^2 à cause d'interactions stériques sévères entre l'hydrogène 4 est les hydrogènes 7_{ax} et 9_{ax} . A fortiori, un modèle 4,4-diméthylé devrait s'opposer à l'introduction d'une double liaison en Δ^2 . Il est donc à prévoir que le mécanisme de la réaction adoptera un cours inhabituel tel que représenté dans l'entrée 3 du tableau 6 où les produits secondaires sont probablement formés à partir d'un carbène. De sorte que cette approche ne fut pas retenue.

Enfin, une autre possibilité consisterait à utiliser la testostérone ou encore l'androst-4-ène-3,17-dione comme produit de départ et de changer l'ordre des réactions.

SCHÉMA 6. Rétrosynthèse à partir de la testostérone.



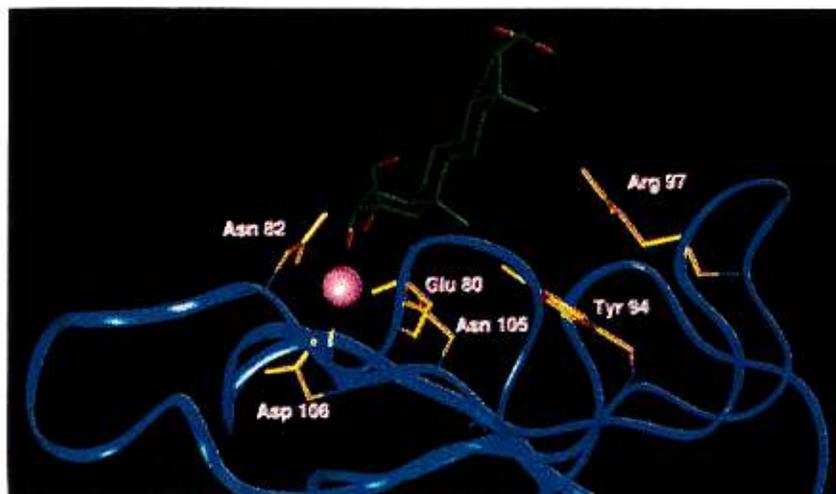
La séquence de réaction proposée est semblable à celle qui fut employée pour la synthèse utilisant l'androstène-3,17-dione comme produit de départ. Toutefois, au lieu de fonctionnaliser l'anneau A en dernier lieu, celui-ci serait fonctionnalisé en premier. La position 2 serait fonctionnalisée en utilisant les conditions d'oxydation de Rubottom⁶⁸, de Davis⁶⁹ ou de Sharpless⁷⁰ pour conduire à l'énone **16**, qui pourrait être réduite en utilisant un agent réducteur capable de délivrer un hydrure par la face α pour conduire au diol syn. L'insaturation en Δ^4 pourrait ensuite être hydrogénée dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment, soit en présence de "palladium black" dans la pyridine pour donner le triol **15**. Le diol de l'anneau A serait ensuite protégé puis l'alcool sur le carbone 17 oxydé à la cétone correspondante. Finalement l'introduction de la chaîne latérale portant l'acide carboxylique serait réalisée en utilisant la réaction de Horner-Emmons modifiée conduisant à l'ester insaturé **14** qui serait à son tour hydrogéné. La déprotection du diol suivie de l'hydrolyse de l'ester conduirait ainsi au produit désiré **1**. Comme la testostérone est relativement dispendieuse, celle-ci peut être facilement

obtenue par la réduction régiosélective et stéréosélective de l'androstène-3,17-dione en utilisant le borohydrure de tétrabutylammonium dans le méthanol⁷¹.

1.5 Abandon du mimique de type stéroïdien

Malgré toutes ces alternatives pour arriver à la synthèse des deux mimiques de type stéroïdien, la synthèse de ceux-ci fut abandonnée. En effet, bien après le début de la synthèse de l'intermédiaire **4** une étude de modélisation moléculaire⁷² a permis de démontrer que ces deux mimiques ne seraient très probablement pas de bons inhibiteurs. Tel qu'illustré à la figure 19, il apparaît très clairement qu'une fois que le diol de l'anneau A s'est fixé à l'atome de calcium présent au site actif des sélectines, le pont salin entre le carboxylate en position 21 du mimique et le résidu Arg 97 du récepteur nécessite une conformation du modèle où le carboxylate est en interaction de type 1,3-diaxiale avec le méthyle 18, ce qui défavorise énormément l'énergie totale d'interaction. Devant cette constatation négative de design, il a été décidé qu'il serait préférable de s'appliquer à la synthèse d'un modèle plus favorable.

FIGURE 19. Superposition du modèle de type stéroïdien sur la E-sélectine.



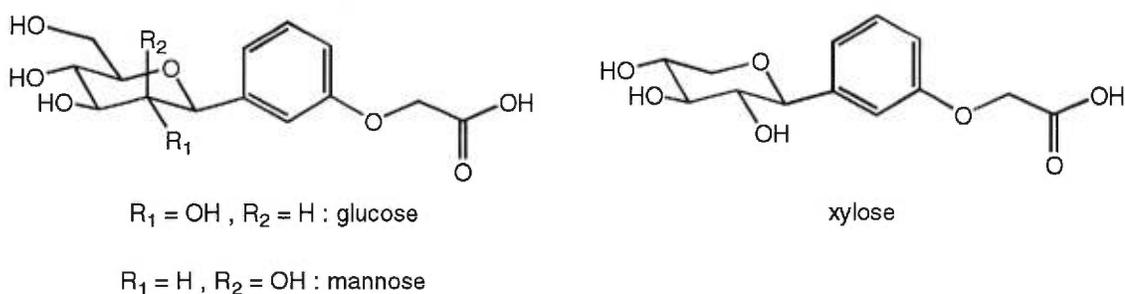
CHAPITRE 2

2. MODÈLES ARYL-C-GLYCOSIDE

2.1 Introduction

Tel qu'indiqué précédemment, les études de modélisation moléculaire⁷² ayant démontré l'inefficacité probable de la mimique du type stéroïdien, de nouvelles mimiques ont été conçues et optimisées par la même technique. C'est ainsi que les modèles aryl-C-glycosides ont été obtenus. Dans ces modèles, les hydroxyles en 2 et en 3 du fucose sont imités par les hydroxyles en 3 et en 4 du glucose, du mannose et du xylose respectivement. Une chaîne oxyacétique accrochée sur un espaceur approprié, soit le noyau aromatique substitué en *méta*, remplace le carboxylate de l'acide N-acétylneuraminique (voir figure 20).

FIGURE 20. Modèles aryl-C-glycosides.

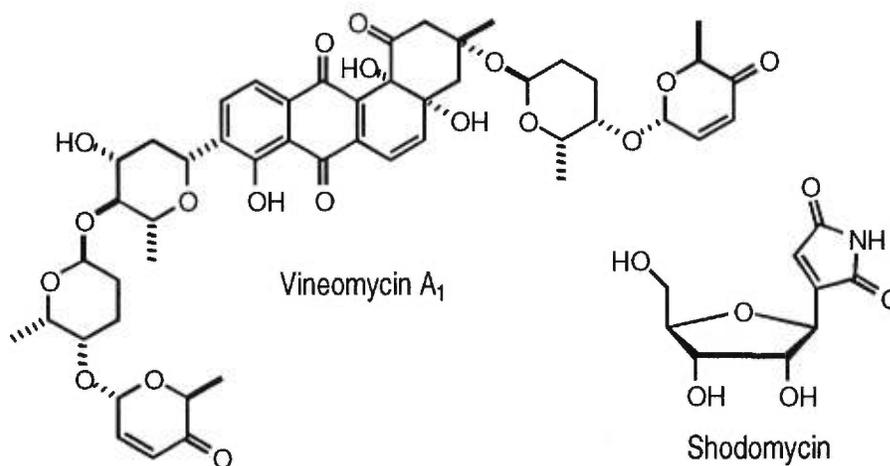


Les C-glycosides⁷³ ont été choisis pour leur résistance à la fucosidase et à la sialyase qui peuvent hydrolyser les liaisons glycosidiques et diminuer ainsi la disponibilité orale du composé comme c'est le cas pour SLe^x. De plus, ces composés sont facilement

obtenus à partir du glucose, du mannose et du xylose tel qu'illustré au schéma 14. Mais avant de présenter la méthode ayant été retenue pour synthétiser les mimiques aryl-C-glycosides, une brève revue sur les différentes façon de synthétiser cette classe de composés sera présentée.

2.2 Formation des C-glycosides

Les C-glycosides occupent une place de plus en plus importante en synthèse due à leur activité comme agents antibiotiques, agents anticancers et pour leurs propriétés antivirales^{74, 75, 76}. La vineomycin A₁⁷⁵ et la shodomycin⁷⁵ en sont de bons exemples.

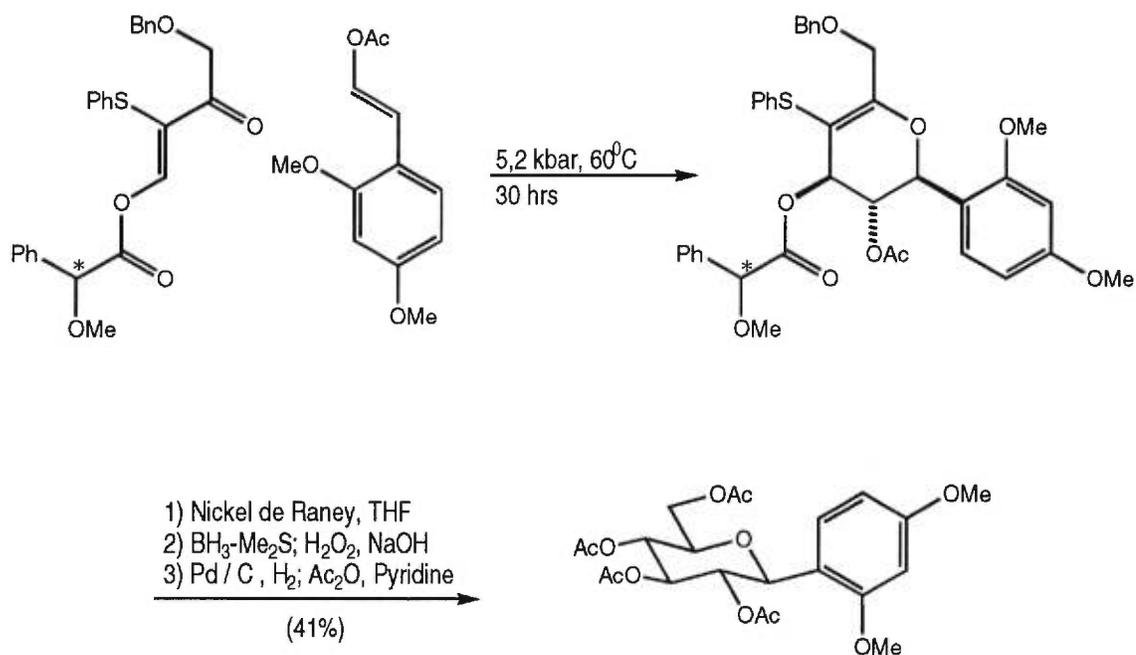


De plus, ces produits peuvent servir pour l'étude des processus enzymatiques et métaboliques. C'est pourquoi la synthèse de cette classe de composés retient de plus en plus l'attention des chercheurs⁷³. La méthode la plus fréquemment utilisée pour la formation d'un lien carbone-carbone à la position anomérique implique une attaque nucléophile sur ce carbone. Les halogénures, imidates, glycols, lactones, thioglycosides peuvent être employés comme composantes électrophiliques tandis que les nucléophiles peuvent être les éthers d'énol silylés, alcènes, allylsilanes, allylstannanes, homoénolates, réactifs de

Grignard, organolithiens, cuprates et aluminates⁷³. Plus récemment, la chimie du palladium, du manganèse, du rhodium et du cobalt fut exploitée ainsi que les cycloadditions [4+2], les réarrangements sigmatropiques et la chimie radicalaire⁷³.

En ce qui concerne les mimiques aryl-C-glycosides proposés, la réaction hétéro Diels-Alder⁷⁸ permet d'accéder aux aryl-C-glycosides ayant un cycle aromatique en position équatoriale (voir schéma 7).

SCHEMA 7. Approche hétéro Diels-Alder pour la préparation d'aryl-C-glycosides.

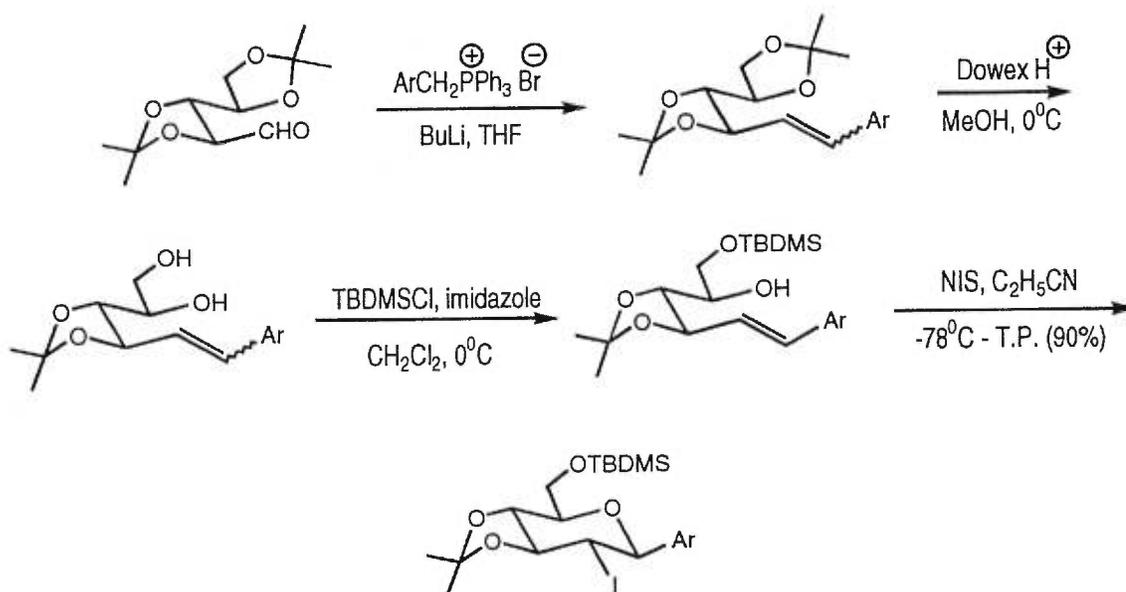


Cette méthode permet d'obtenir assez rapidement le squelette désiré, mais le produit obtenu dans ces conditions ne possède pas l'agencement requis pour la fonction OH. Le produit désiré doit posséder un hydroxyle en position *méta* par rapport au squelette du sucre. De plus, les groupements acétates ne survivraient probablement pas aux conditions nécessaires pour libérer le phénol, ce qui entraînerait des complications

pour les purifications subséquentes. Enfin, l'équipement nécessaire pour travailler à de très haute pression n'est pas disponible à l'Université de Montréal.

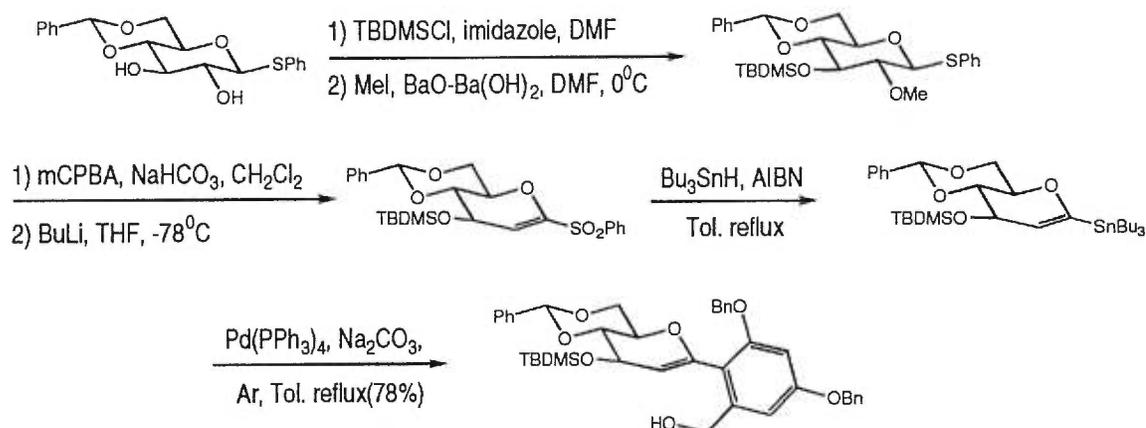
La réaction de Wittig pourrait aussi potentiellement permettre d'obtenir le produit désiré (voir schéma 8). Cette approche⁷⁸ est très intéressante car elle permet l'introduction d'un cycle aromatique quelconque à la position anomérique pour conduire exclusivement au produit équatorial. Cependant, deux points rendent la méthode moins attrayante: le réactif de Wittig ainsi que le pentose protégé doivent être préparés et la méthode est limitée à la synthèse de 2-déoxysucres.

SCHEMA 8. Approche Wittig à la formation d'aryli-C-glycosides.



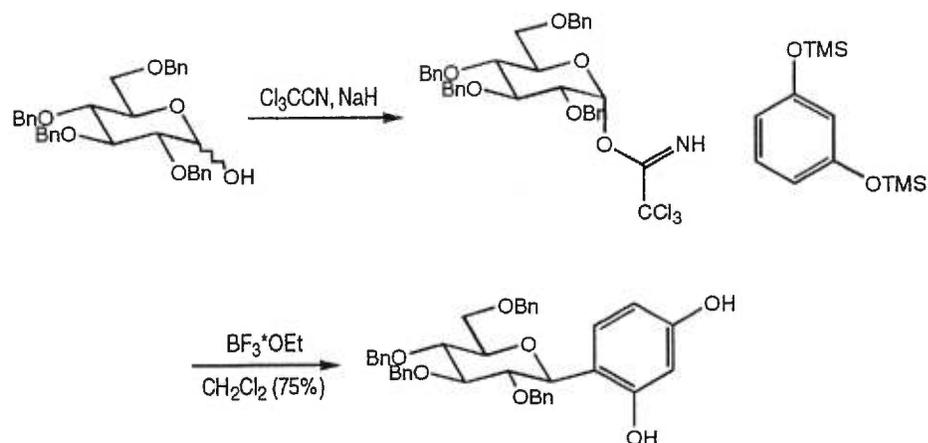
Une autre méthode prometteuse met à profit la chimie du palladium et de l'étain dans un couplage de type Stille^{79, 80, 81}. Tel qu'illustré au schéma 9, le glycal tributylstannane est obtenu à partir de la sulfone correspondante⁸¹.

SCHEMA 9. Couplage de type Stille pour obtenir des aryl-C-glycosides.



Cette méthode permet d'introduire n'importe quel cycle aromatique à la position anomérique. Toutefois, l'élaboration du glycal porteur de l'étain nécessite un nombre non négligeable d'étapes avant de pouvoir effectuer la réaction clé. Cette méthode est aussi limitée parce qu'elle ne permet pas de générer le produit portant un hydroxyle axial à la position 2 comme c'est le cas du mannose.

SCHEMA 10. Approche trichloroacétimidate à la formation d'aryl-C-glycosides.

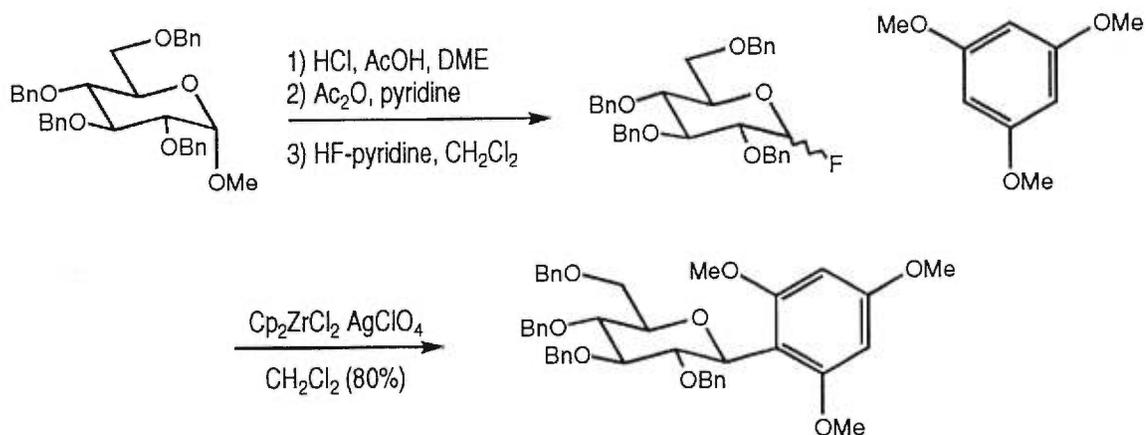


D'autre part, la réaction entre un glycosyle activé, sous la forme d'un trichloroacétimide, et un noyau aromatique sous les conditions de Friedel-Craft conduit aussi aux aryl-C-glycosides⁸² (schéma 10).

Cette méthode permet d'obtenir le produit équatorial ou le produit axial simplement en faisant varier l'orientation du groupe trichloroacétimide qui dépend des conditions utilisées lors de sa formation. L'approche est très intéressante, cependant elle ne mène pas aux produits possédant un hydroxyle en *méta*.

L'utilisation d'halogénures, et plus particulièrement des dérivés fluorés à la position anomérique permet aussi d'obtenir des aryl-C-glycosides. Cette procédure, se rapprochant de la réaction de Friedel-Craft, permet d'étendre la méthodologie aux dérivés du naphthol⁸³ et même de l'antraquinone⁸⁴ (schéma 11).

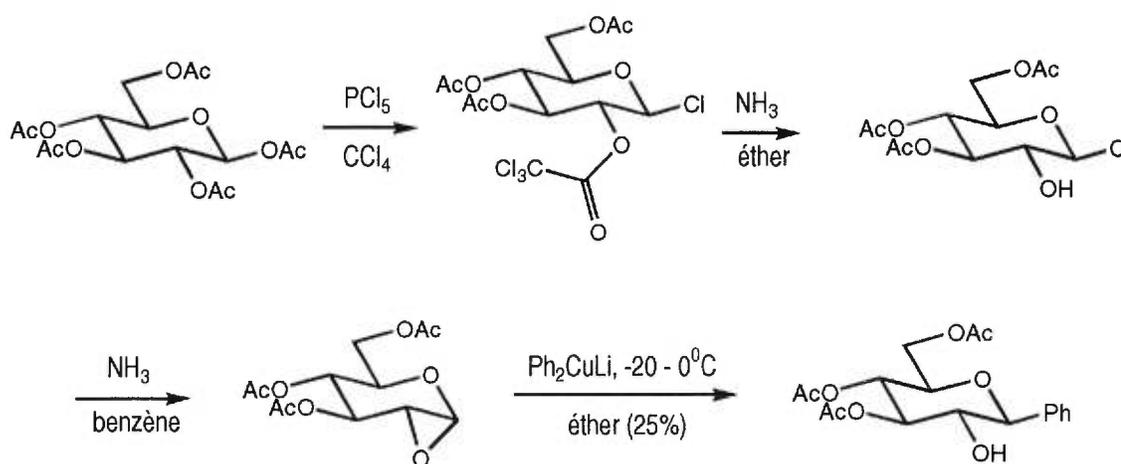
SCHEMA 11. Approche Friedel-Craft à la formation d'aryl-C-glycosides.



Là non plus la réaction ne donne pas accès à un produit portant un hydroxyle en *méta* par rapport au carbone anomérique.

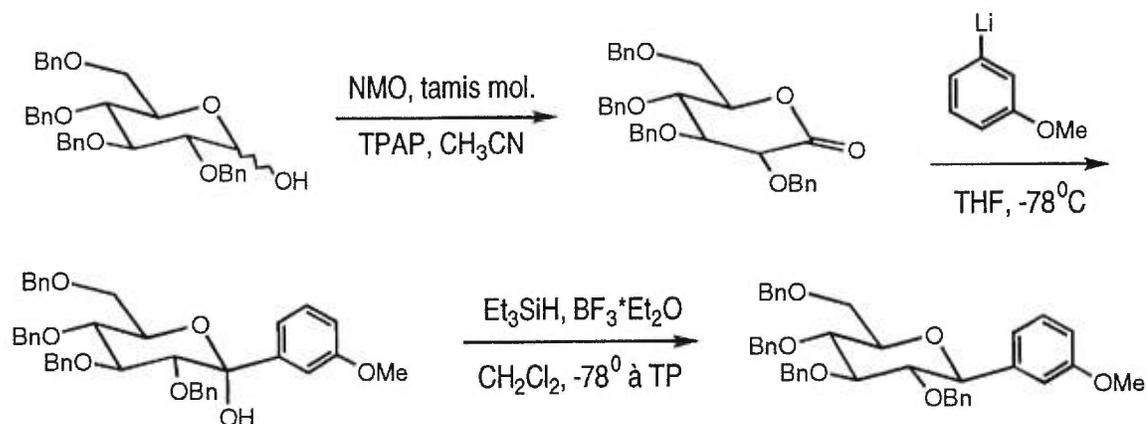
L'ouverture d'époxydes à l'aide d'un réactif du cuivre⁸⁵ permet aussi d'obtenir un C-glycoside. L'ouverture de l'époxyde de façon *anti* est observée pour conduire au produit portant le cycle aromatique en position équatoriale lorsque l'époxyde de départ est α . Le produit axial provient quant à lui de l'addition du cuprate sur l'époxyde β (voir schéma 12). Les rendements de la réaction sont cependant beaucoup trop faibles pour être pratiques du point de vue synthétique. Cette méthode est aussi limitée parce qu'elle ne permet pas de générer le produit portant un hydroxyle axial à la position 2 comme c'est le cas du mannose.

SCHEMA 12. Addition d'organo-cuprates pour la formation d'aryl-C-glycosides.



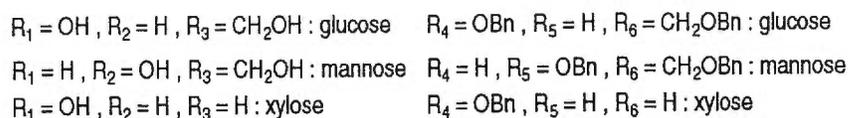
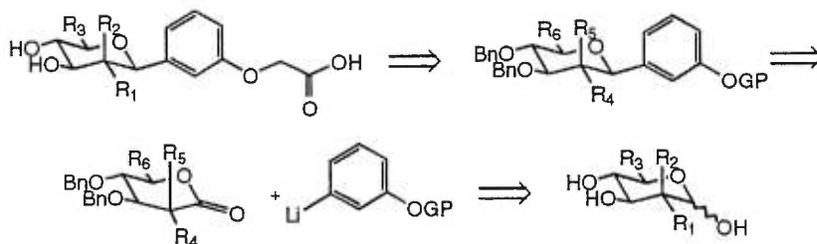
Le choix préféré pour la réaction permettant de former l'aryl-C-glycoside désiré s'est arrêté sur la réaction d'addition d'un dérivé organo-lithien sur une lactone provenant d'un carbohydrate^{86, 87} (schéma 13).

SCHEMA 13. Addition d'organo-lithien pour la formation des aryl-C-glycosides.



Cette méthode est tout à fait appropriée car elle permet d'introduire un cycle aromatique pouvant posséder une variété de groupes fonctionnels, pour autant que ceux-ci soient résistant à la transmétallation requise pour obtenir le dérivé lithié. L'avantage de cette séquence est que l'oxydation, l'addition du dérivé lithié et la déoxygénation du lactol se font en une étape ("one pot").

SCHÉMA 14. Rétrosynthèse pour la préparation des aryl-C-glycosides.



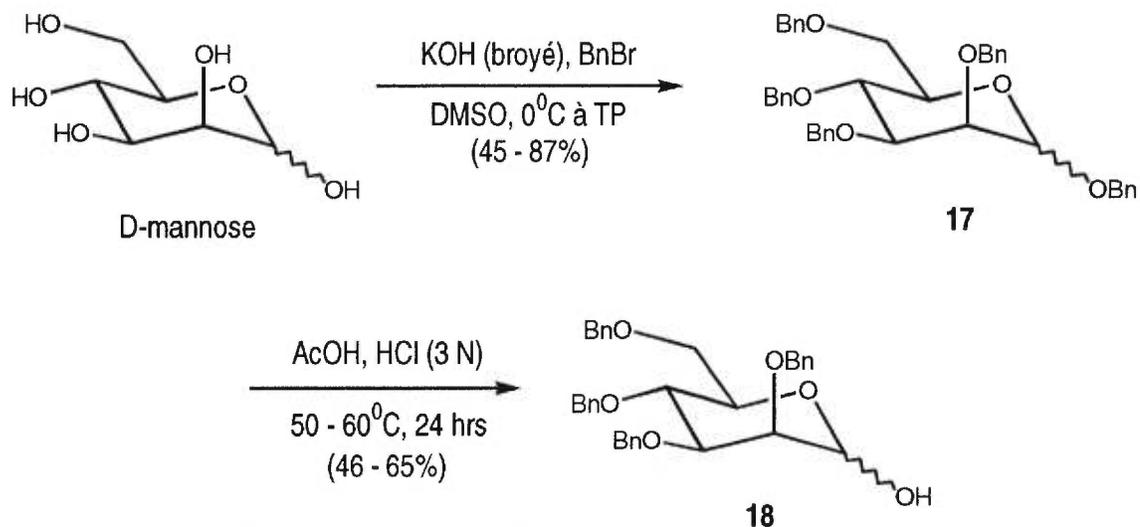
La chaîne oxyacétique est introduite sur le phénol une fois celui-ci déprotégé. L'addition du dérivé lithien sur la lactone suivie par la déoxygénation de l'alcool résultant

fournit le C-glycoside. L'oxydation du lactol tétrabenzylé fournit la lactone désirée. Et le lactol quant à lui, est obtenu par l'hydrolyse de la position anomérique du glycoside pentabenzylé qui lui même provient de la perbenzylation du carbohydrate correspondant.

2.3 Synthèse du modèle basé sur le mannose

Pour le mannose, la séquence débute par la formation du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannose (voir schéma 15). En plaçant le D-mannose dans le DMSO en présence d'hydroxyde de potassium broyé et de bromure de benzyle, le produit pentabenzylé **17** est obtenu dans un rendement allant de 45 à 87%, sur 10 essais, sous forme d'un mélange des anomères α et β dans un rapport 5:95⁸⁸.

SCHEMA 15. Formation du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannose⁸⁸.

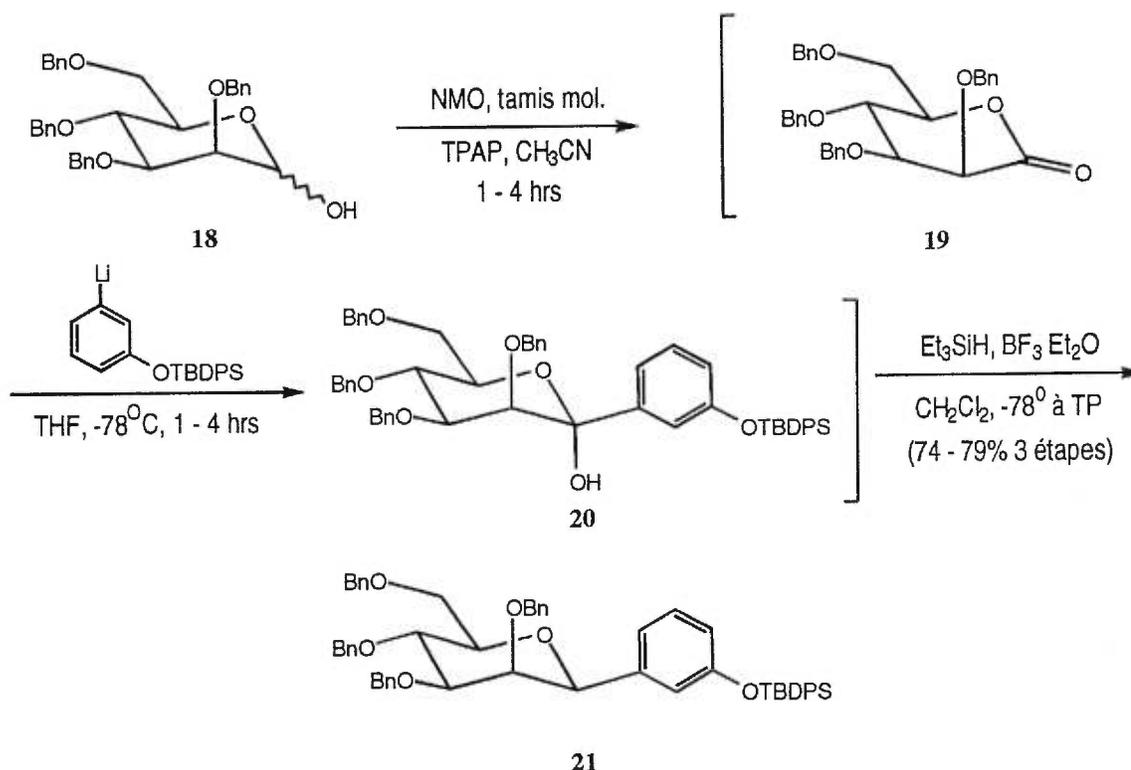


L'hydrolyse de la position anomérique s'effectue dans l'acide acétique glacial en présence d'acide chlorhydrique 3 M en chauffant légèrement. Le mannose donne un mélange des anomères α et β dans un rapport 80:20⁸⁸, sous la forme d'un sirop jaune

pâle, et dans un rendement variant de 46 à 65%. L'intensité des signaux du carbone anomérique à 92,8 et 94,1 ppm permet de déterminer le rapport des deux anomères.

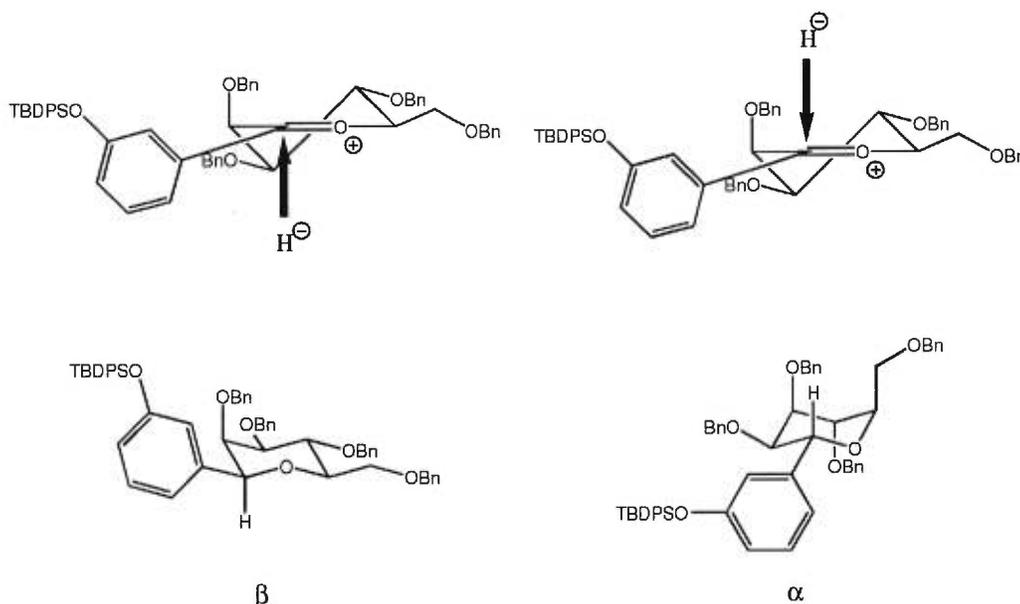
L'oxydation du composé **18**, selon la procédure développée par Ley et Griffith^{89, 90} utilisant le système TPAP⁹¹/NMO en présence de tamis moléculaire de 4Å en poudre dans l'acétonitrile à température de la pièce⁹², fournit la lactone **19** sous la forme d'un solide blanc. Le produit ne nécessite aucune purification et il est utilisé tel quel pour l'étape suivante (voir schéma 16). Cette méthode a été préférée à celles déjà rapportées dans la littérature utilisant le DMSO en présence d'acide acétique dilué⁹³ ou encore le PCC⁹⁴ car le produit final qu'elle procure est d'une pureté plus grande.

SCHEMA 16. Formation de l'aryl-C-mannoside^{86, 87}.



La lactone **19** est ensuite traitée par le dérivé lithié, obtenu par transmétallation du 3-iodophénol protégé sous forme d'éther silylé avec le *t*-butyllithium dans le toluène à -78°C , pour donner le produit d'addition sur le carbonyle. Le produit brut de cette réaction est utilisé tel quel pour la prochaine étape. La déoxygenation s'effectue en ajoutant à une solution du composé **20** à -78°C dans le dichlorométhane, du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ suivi de Et_3SiH ⁸⁶,⁸⁷. Le C-glycoside **21** est obtenu sous forme d'une huile incolore dans un rendement variant de 74 à 79% pour les trois étapes combinées. Seul le produit possédant le groupement phényl en position équatoriale est observé. Ceci peut être expliqué selon Kishi⁹⁵, par l'effet anomère tel qu'illustré à la figure 21.

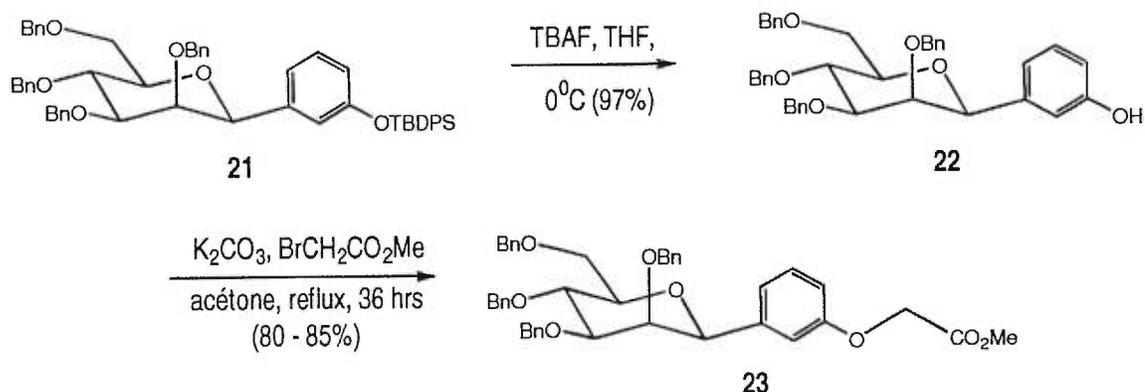
FIGURE 21. Explication de la sélectivité observée au cours de la réaction de déoxygenation de l'aryl-C-glycoside basé sur le mannose.



Une fois le C-glycoside **21** en main, il ne reste plus qu'à installer la chaîne oxy-acétique (schéma 17). Pour ce faire, le phénol doit d'abord être libéré. Ceci est possible en traitant l'éther silylé avec du fluorure de tétrabutylammonium⁵⁷. Un solide blanc est obtenu dans un rendement de 97% et la disparition du signal du groupement *t*-butyle à

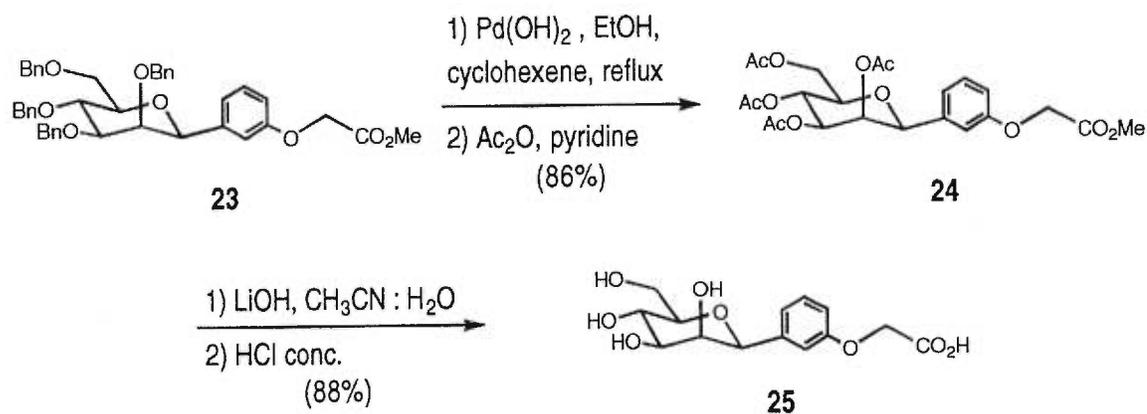
1.10 ppm en RMN ^1H et l'apparition d'une bande à 3540 cm^{-1} en IR confirme l'obtention du nouveau produit.

SCHEMA 17. Installation de la chaîne oxyacétique sur le 3-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)phénol.



En traitant le phénol **22** avec du carbonate de potassium en présence de bromoacétate de méthyle dans l'acétone portée à reflux, le composé **23** est obtenu et ce, avec un rendement allant de 80 à 85%. L'apparition du signal à 4.73 ppm en RMN ^1H ainsi que la bande à 1769 cm^{-1} en IR et la disparition du signal à 3540 cm^{-1} correspondant à la fonction hydroxyle, confirme la présence de la chaîne sur le noyau aromatique.

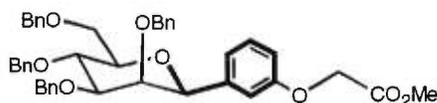
SCHEMA 18. Dernières étapes de la synthèse du mimique basé sur le mannose.



L'hydrogénation des groupements benzyles utilisant une version légèrement modifiée de la méthode par transfert développée par le groupe d'Hanessian⁹⁶ suivie par la protection des hydroxyles sous forme d'acétates permet d'obtenir le produit **24** (voir schéma 15).

Comme le C-glycoside comporte une fonction éther benzylique additionnelle au carbone anomérique (voir figure 22), une méthode utilisant une pression d'hydrogène trop forte serait à éviter par crainte d'ouvrir le cycle. C'est pourquoi l'utilisation de la méthode par transfert d'hydrogène a été retenue.

FIGURE 22. Comparaison entre un alcool benzylique et les modèles aryl-C-glycosides.



23

Malgré des temps de réaction souvent beaucoup plus longs que recommandé par la procédure normale⁹⁶, il arrive que le produit **23** ne soit pas totalement débenzylé. C'est pourquoi le produit brut de cette réaction est traité avec de l'anhydride acétique en présence de pyridine afin d'en faciliter la purification.

Ceci donne le produit tétraacétylé **24** sous forme d'une huile incolore et ce, dans un rendement de 86% après chromatographie pour les deux étapes. La disparition des signaux des protons benzyliques entre 3.5 et 5.5 ppm et l'apparition de quatre singulets entre 1.5 et 3.0 ppm confirment l'obtention du produit désiré. Une fois le composé **24** en main, il ne reste plus qu'à hydrolyser les esters en traitant ces derniers avec de l'hydroxyde de lithium dans un mélange d'eau et d'acétonitrile.

La neutralisation de la solution pour donner le composé **25** est effectuée en ajoutant de l'acide chlorhydrique concentré au mélange réactionnel. Une résine à échange d'ions aurait aussi pu être employée, ceci aurait permis d'éliminer une bonne partie des anions acétate. Le produit après filtration et évaporation du solvant aurait été pratiquement pur mais une publication du groupe de Kretzschmar⁹⁷ démontre que l'utilisation de résines à échange d'ions peut libérer des contaminants dans la solution lors de la neutralisation. Ces contaminants, des polyacrylates, peuvent fausser les résultats des tests biologiques utilisés pour mesurer les IC₅₀ des composés. Les auteurs ont en effet remarqué des valeurs d'inhibition accrues pour les composés ayant été en contact avec une telle résine comparativement à ceux qui ne l'ont pas été. Ceci laisse également supposer que plusieurs des valeurs d'IC₅₀ rapportées dans la littérature ont pu être exagérées due à l'utilisation de résines lors de la synthèse de ces composés.

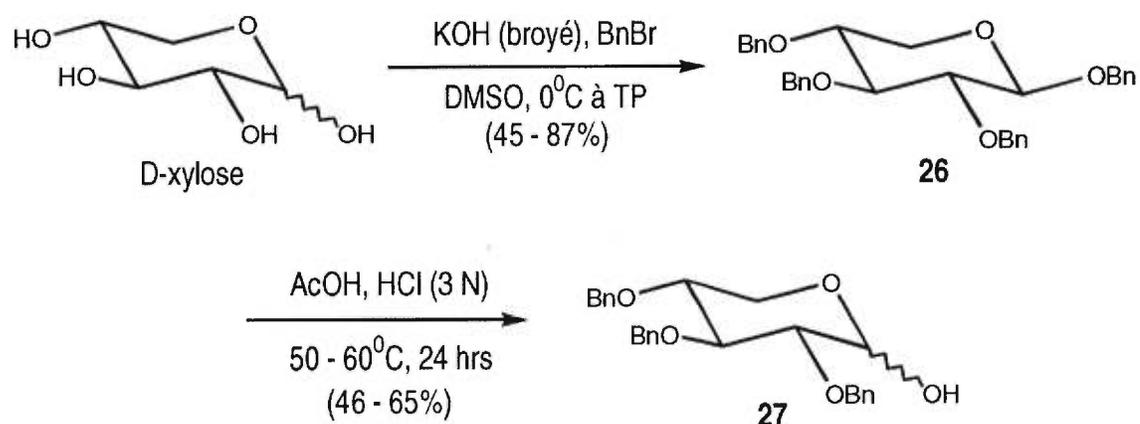
Une fois acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré, le produit **25** est lyophilisé puis est purifié par séparation sur une colonne de gel Sephadex[®]. Il s'agit d'une chromatographie par exclusion de volume ("size exclusion chromatography") permettant de séparer l'acétate de lithium du composé désiré. Le produit est à nouveau lyophilisé pour donner une poudre blanche dans un rendement de 88%. Le composé **25** est soumis à un test biologique afin de mesurer sa capacité à lier la E- et la P-sélectine. Les résultats du test seront présentés à la fin du présent chapitre.

2.4 Synthèse du modèle basé sur le xylose

Comme le 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylose (**26**) n'est pas disponible commercialement, il doit lui aussi être synthétisé (voir schéma 19).

En plaçant le D-xylose en présence d'hydroxyde de potassium en poudre et de bromure de benzyle dans le DMSO, le produit tétrabenzylé **26** est obtenu sous la forme d'un solide blanc et ce, avec un rendement variant de 45 à 87%, sur une dizaine d'essais. Seul l'anomère β est obtenu. L'hydrolyse du groupe benzyle anomérique est effectuée en traitant le composé **26**, en solution dans l'acide acétique glacial, avec de l'acide chlorhydrique 3 M en chauffant légèrement. Le produit **27** est obtenu sous forme d'une poudre blanche composée d'un mélange d'anomères α et β dans un rapport de 60:40 avec un rendement variant de 46 à 65%.

SCHEMA 19. Formation du 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylose⁸⁶.



L'étape suivante implique la formation de la lactone qui utilise la même procédure d'oxydation employée pour le composé **18**. Tel qu'illustré au schéma 20, le 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylose **27**, en présence de TPAP, de NMO et de tamis moléculaire de 4Å dans l'acétonitrile, fournit la lactone **28** sous forme d'un solide blanc. Ici aussi, le produit est utilisé tel quel pour l'étape subséquente, soit la formation du C-glycoside. En reprenant les mêmes conditions que celles utilisées auparavant, le dérivé lithié, obtenu ici aussi par transmétallation du 3-iodophénol protégé sous forme d'éther silylé avec le *t*-butyllithium dans le toluène à -78°C, est additionné à une solution de la lactone pour donner le

composé **29**. Le produit brut de cette réaction est utilisé tel quel pour la prochaine étape. En traitant le lactol **29** avec du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ suivi de Et_3SiH ^{86, 87}, le C-glycoside **30** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement pour les trois étapes combinées allant de 74 à 79%.

SCHEMA 20. Formation de l'aryl-C-xyloside.

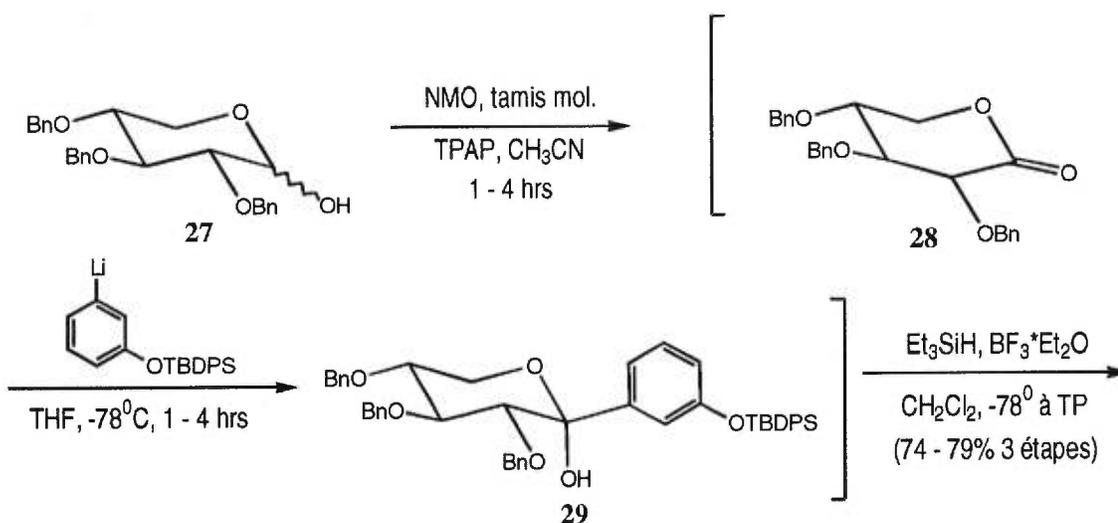
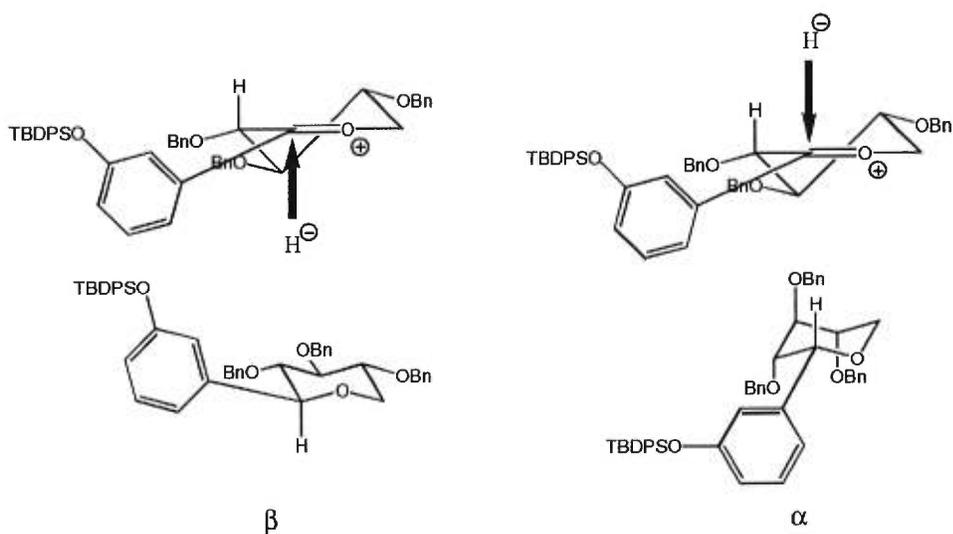


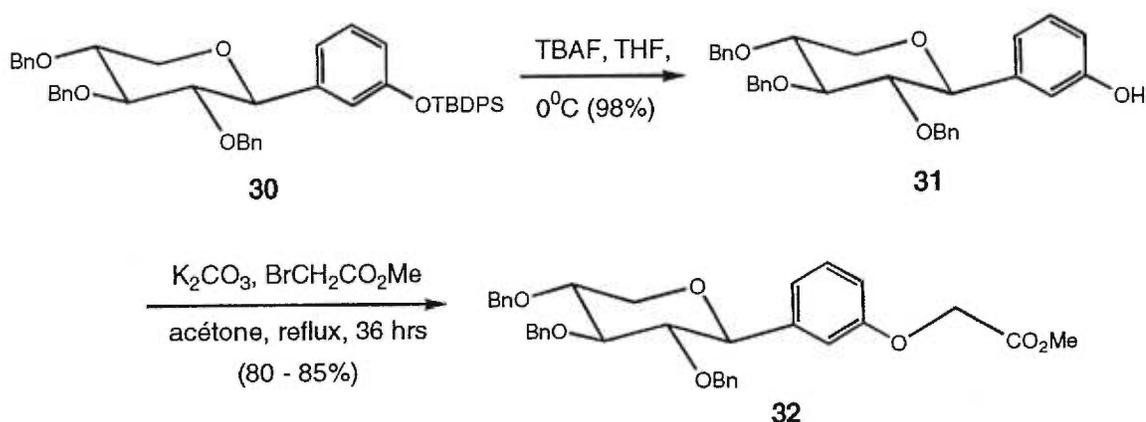
FIGURE 23. Explication de la sélectivité observée au cours de la réaction de déoxygenation de l'aryl-C-glycoside basé sur le xylose.



Une fois de plus, seul le produit possédant le groupement phényle en position équatoriale est observé. Ceci peut être expliqué par l'effet anomère⁹⁵ tel qu'illustré à la figure 23. L'hydrure préférera l'approche pseudo-axiale pour conduire au composé où tous les substituants sont équatoriaux.

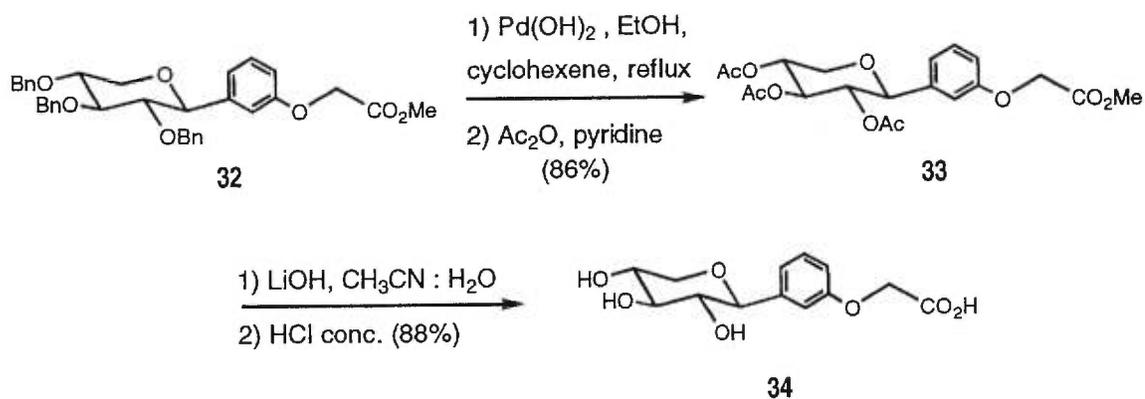
La déprotection du phénol utilisant le TBAF dans le THF à 0°C fournit le produit **31**, sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 98% (voir schéma 21). La disparition du signal du *t*-butyle à 1.10 ppm en RMN ¹H et l'apparition de la bande à 3342 cm⁻¹ en IR confirme la formation du nouveau produit. L'installation de la chaîne oxyacétique est effectuée en reprenant le phénol **31** dans l'acétone et en le traitant avec du carbonate de potassium en présence de bromoacétate de méthyle en portant le tout au reflux. L'éther **32** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement variant de 80 à 85%. L'apparition du signal à 1759 cm⁻¹ en IR et la disparition de la bande à 3342 cm⁻¹ permet de confirmer la présence de la chaîne oxyacétique.

SCHEMA 21. Installation de la chaîne oxyacétique sur le 3-(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)phénol.



L'hydrogénation des groupements benzyles en reprenant les conditions déjà utilisées pour le composé **23**, suivie de la transformation des hydroxyles libres en acétates permettent d'obtenir le triacétate **33** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 86% pour les deux étapes (schéma 22). La disparition des signaux benzyliques entre 3.5 et 5.5 ppm en RMN ^1H et l'apparition de trois singulets entre 1.5 et 3.0 ppm confirment l'obtention du produit désiré. L'hydrolyse des fonctions esters en traitant une solution du produit **33** dans l'acétonitrile par une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium libère les groupes hydroxyles et l'acide carboxylique. L'acidification de la solution avec de l'acide chlorhydrique concentré suivie de l'évaporation des solvants, fournit une poudre blanche qui est chromatographiée sur gel de Sephadex[®]. Après lyophilisation, le produit désiré **34** est obtenu sous forme d'une poudre blanche dans un rendement de 88%. Ce produit est aussi testé pour mesurer son affinité pour la E- et la P-sélectine. Les résultats des tests d'inhibition seront présentés à la fin du présent chapitre.

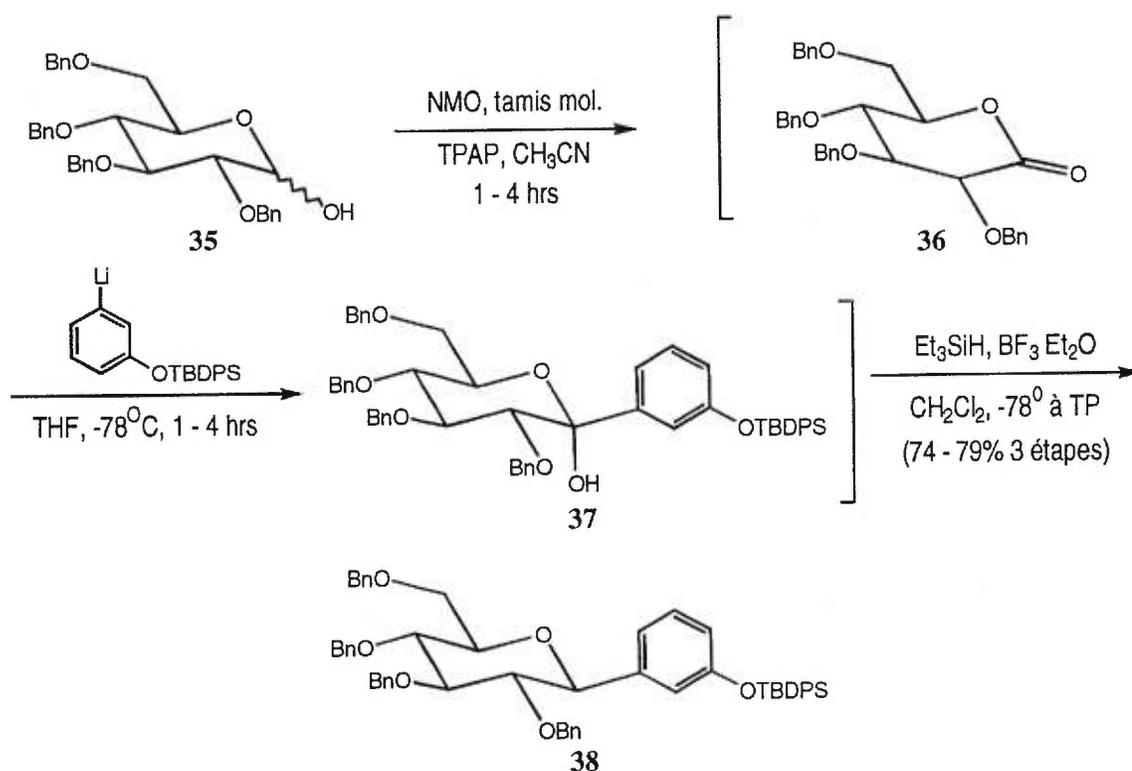
SCHEMA 22. Etapes finales pour la synthèse du mimique basé sur le xylose.



2.5 Synthèse du modèle basé sur le glucose

Pour le modèle basé sur le squelette du glucose, la séquence débute par l'oxydation du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucose⁹⁸ **35**. En reprenant les conditions développées par Ley et Griffith^{89, 90}, c'est-à-dire, en traitant une solution du lactol **35** dans l'acétonitrile avec du TPAP, du NMO et du tamis moléculaire de 4Å en poudre à température de la pièce, la lactone **36** (voir schéma 23) est obtenue sous forme d'une huile incolore⁹².

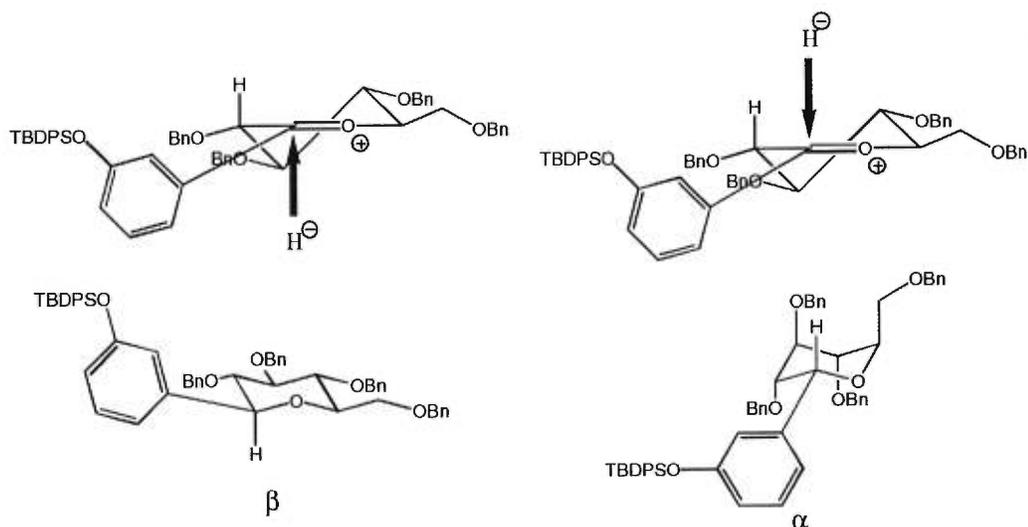
SCHEMA 23. Formation de l'aryl-C-glucoside.



Une fois la lactone **36** en main, celle-ci est traitée par le dérivé lithié, obtenu par transmétallation du 3-iodophénol protégé sous forme d'éther silylé avec le *t*-butyllithium dans le toluène à -78°C, pour donner le produit d'addition sur-le-carbonyle **37**. Le produit brut de cette réaction est ensuite utilisé tel quel pour la prochaine étape. La déoxygénation s'effectue en ajoutant à une solution du composé **37** à -78°C dans le

dichlorométhane, du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ suivie de Et_3SiH ^{86, 87}. Le C-glycoside **38** est obtenu sous forme d'une huile incolore dans un rendement variant de 74 à 79% pour les trois étapes combinées. Ici aussi, seulement le produit possédant un groupement phényle en position équatoriale est observé.

FIGURE 24. Explication de la sélectivité observée au cours de la réaction de déoxygenation de l'aryl-C-glycoside basée sur le glucose.

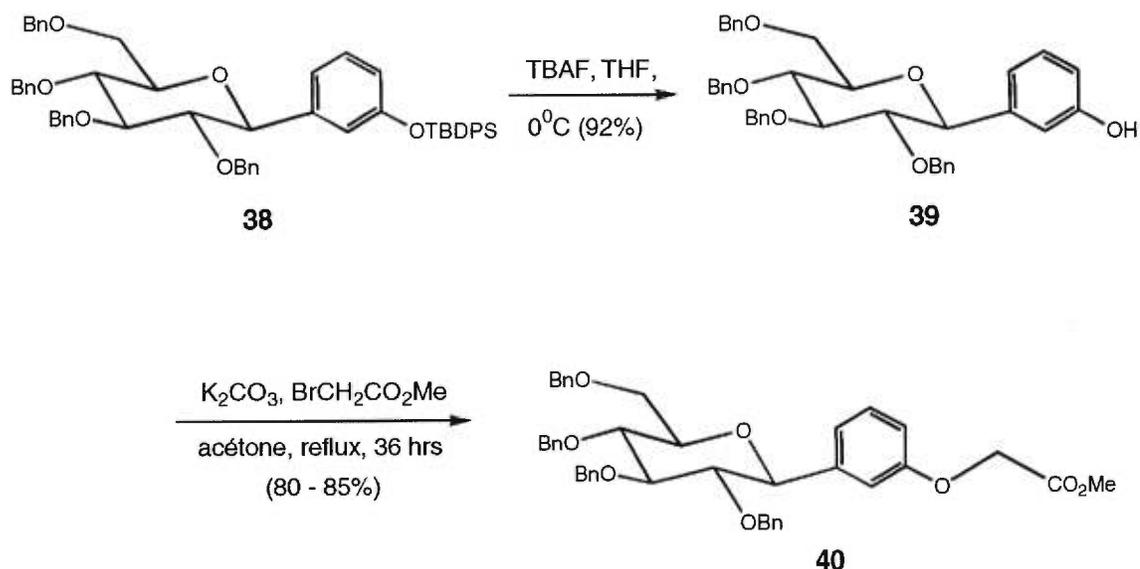


Ceci peut être expliqué encore une fois par l'effet anomère⁹⁵ tel qu'illustré à la figure 24. Comme pour le composé **30**, l'hydrure préférera attaquer par la face α plutôt que par la face β . Ceci permet d'obtenir le produit ayant tous ses substituants en position équatoriale. Une fois la déoxygenation complétée, il ne reste plus qu'à introduire la chaîne oxyacétique.

En traitant l'éther silylé **38** avec une solution de TBAF à 0°C , le produit **39** est obtenu sous la forme d'un solide blanc et ce dans un rendement de 92% (voir schéma 24). En traitant une solution du phénol **39** dans l'acétone avec du carbonate de potassium et du bromoacétate de méthyle, l'éther **40** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec

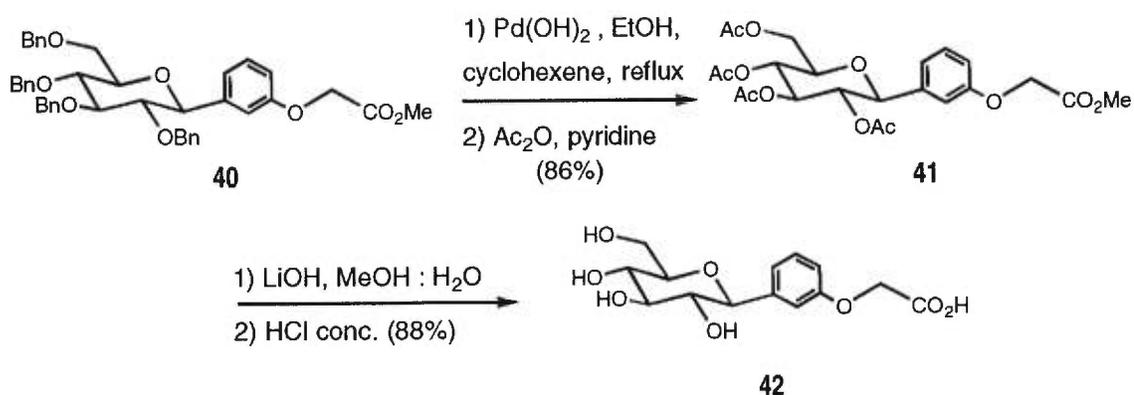
un rendement variant de 80 à 85%. Tout comme précédemment, la disparition du signal à 3538 cm^{-1} et l'apparition du signal à 1759 cm^{-1} en IR permet d'affirmer que le produit désiré est bel et bien obtenu.

SCHEMA 24. Insertion de la chaîne oxyacétique sur le 3-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)phénol.



L'hydrogénolyse employant les conditions utilisées précédemment suivie par un traitement avec de l'anhydride acétique en présence de pyridine permet d'observer la formation du dérivé **41** (schéma 25). La disparition des signaux benzyliques entre 3.5 et 5.5 ppm en RMN ^1H et l'apparition de quatre singulets entre 1.5 et 3.0 ppm confirment l'obtention du bon produit. L'hydrolyse des esters du produit **41** est effectuée à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium pour libérer les groupes hydroxyles et l'acide carboxylique. L'acidification de la solution avec de l'acide chlorhydrique concentré fournit une poudre blanche après l'évaporation des solvants. Ce produit est ensuite chromatographié sur gel de Sephadex[®] pour donner le composé désiré **42** dans un rendement de 88%.

SCHEMA 25. Etapes finales de la synthèse du mimique basé sur le glucose.

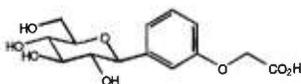
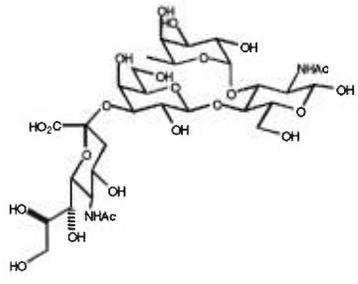
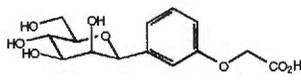
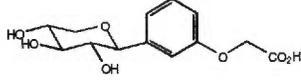


L'affinité de ce produit envers la E- et la P-sélectine est aussi testée. Les résultats des tests d'inhibition seront présentés dans la section qui suit.

2.6 Résultats des tests d'inhibition

Tel que mentionné précédemment, la capacité des trois mimiques de se lier à la E- et à la P-sélectine a été mesurée. Les résultats sont présentés au tableau 7.

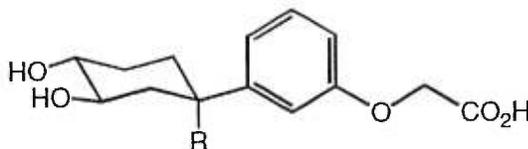
TABLEAU 7. Résultats des tests d'inhibition de la E- et de la P-sélectine⁹⁹

IC_{50} E / P-sélectine (mM)	IC_{50} E / P-sélectine (mM)
 0,79 / 0,41	 1,0 / 1,0
 0,69 / 0,63	
 0,18 / 0,15	

Les valeurs des IC_{50} sont aussi bonnes sinon meilleures que celles rapportées dans la littérature (voir tableau 2). Une première constatation est que l'orientation (axiale ou équatoriale) de l'hydroxyle en position 2 sur les différents modèles ne semble pas affecter la reconnaissance. De sorte que la synthèse d'un modèle ne comportant pas d'hydroxyle à cette position pourrait être envisagée. Une autre observation pouvant être faite, est que l'absence de la chaîne hydroxyméthyle sur le carbone 5 semble être bénéfique. En regardant les valeurs d' IC_{50} mesurées pour le glucose et le mannose, on constate très peu de différence pour ces deux composés. Alors que le xylose, qui ne possède pas de chaîne hydroxyméthyle sur le carbone 5, donne un IC_{50} beaucoup plus faible que le glucose et le mannose. Il semblerait donc que moins la molécule est hydrophile, plus les valeurs des IC_{50} sont basses.

C'est pourquoi un autre mimique semblable aux aryl-C-glycosides est proposée (voir figure 25).

FIGURE 25.



Les groupes fonctionnels essentiels à la reconnaissance sont conservés. L'introduction d'une chaîne hydroxyméthyle ($R = CH_2OH$) à la jonction du cyclohexyle et du cycle aromatique, offre la possibilité de tirer avantage d'une interaction supplémentaire entre un résidu tyrosine au site actif de la E-sélectine et le mimique proposé. Mais avant de synthétiser cette molécule qui possède un centre quaternaire chiral, il serait avantageux de savoir si un mimique comparable ne comportant pas cette chaîne

hydroxyméthyle (où $R = H$) serait un bon inhibiteur. La synthèse d'une telle molécule est discutée au chapitre suivant.

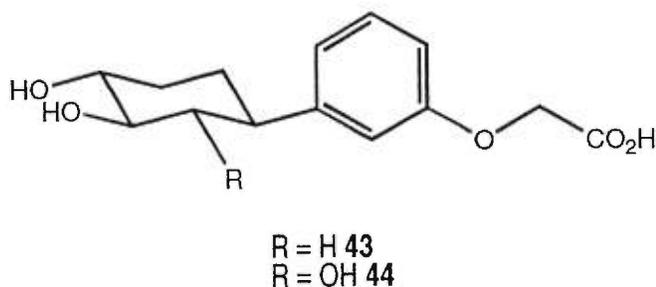
CHAPITRE 3

3. MODÈLES DE TYPE ARYLCYCLOHEXYLE

3.1 Introduction

Afin de mettre en évidence le rôle de l'oxygène du noyau tétrahydropyranique ainsi que celui des hydroxyles en -2 et -6 des mimiques aryl-C-glycosides, un nouveau modèle est proposé soit l'arylcyclohexyle. Ici aussi, les hydroxyles en 2 et en 3 du fucose sont remplacés par les hydroxyles en 3 et en 4 sur le cyclohexyle et le carboxylate de l'acide neuraminique est remplacé par la chaîne oxyacétique sur le noyau aromatique (voir figure 25).

FIGURE 25. Modèles arylcyclohexyles.

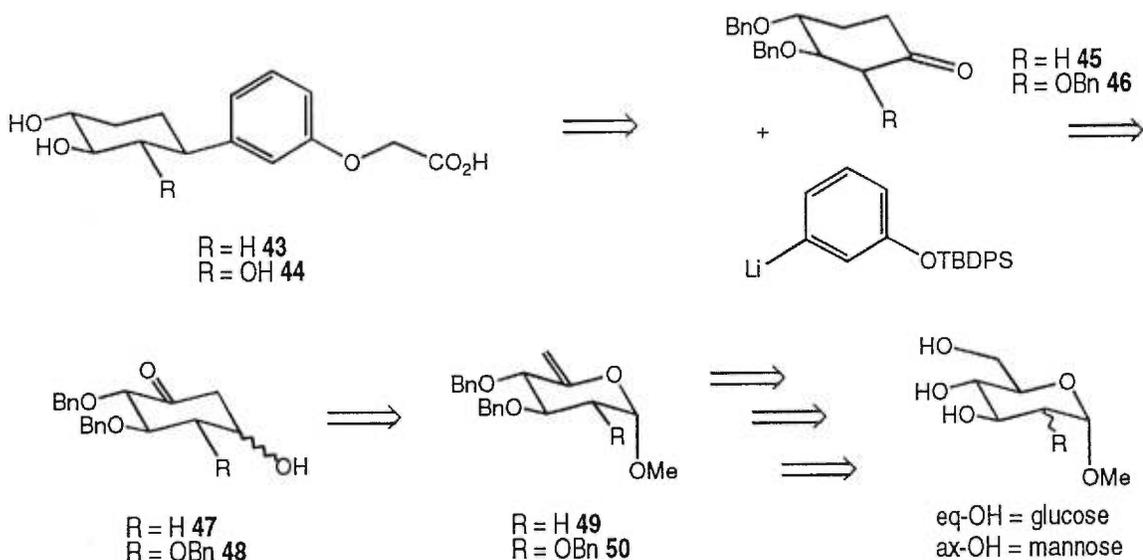


Deux modèles sont proposés. Comme il a été observé que l'orientation axiale ou équatoriale de l'hydroxyle en position 2 dans la série des aryl-C-glycosides n'influence à peu près pas la valeur de l'inhibition du composé, il a été supposé que l'omission de cet hydroxyle ne devrait pas diminuer l'activité du mimique. Alors, il a été décidé dans un premier temps de synthétiser un mimique ne comportant pas d'hydroxyle à la position 2. De plus, il a été observé que l'absence de la chaîne hydroxyméthyle sur le carbone 5 du

cycle pyranique semble bénéfique pour l'inhibition (voir le tableau 6) il a aussi été convenu de ne pas retenir cette fonction sur ce dernier modèle. Ce qui permet de proposer comme premier mimique le composé **43**.

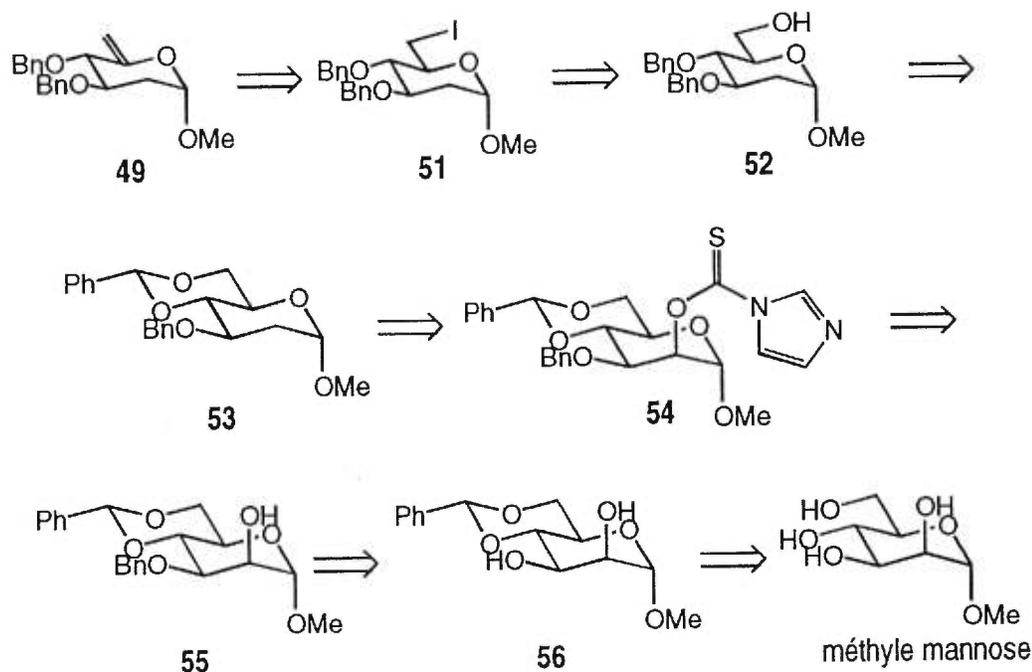
Une hypothèse intéressante a déjà été avancée à l'effet que les atomes d'oxygène faisant partie du squelette des divers sucres constituant SLe^x joueraient un rôle dans l'adhésion de ce dernier sur ses récepteurs². Mais, jusqu'à ce jour aucune étude sur ce sujet n'a été publiée. Et comme le mimique basé sur le xylose avait déjà été synthétisé, il a été jugé intéressant de préparer un mimique semblable à la seule différence que ce dernier ne comporterait pas d'oxygène à l'intérieur de son cycle. Ce qui permet de proposer un deuxième mimique, le composé **44**. D'une façon générale, il pourrait être intéressant et avantageux d'envisager la préparation des mimiques **43** et **44** à partir de carbohydrates et ce en appliquant le réarrangement de Ferrier tel que décrit au schéma 26.

SCHÉMA 26. Rétrosynthèse pour la préparation des mimiques arylcyclohexyles.



La chaîne oxyacétique est introduite sur le noyau aromatique une fois le phénol déprotégé. L'addition du dérivé lithien sur la cétone suivie par la déoxygenation¹⁰⁰ de l'alcool résultant fournit l'arylcyclohexyle désiré. Les cétones **45** et **46** proviennent respectivement des hydroxycétones **47** et **48** après certaines manipulations des groupements fonctionnels. Ces hydroxycétones sont elles mêmes le résultat de la réaction de Ferrier¹⁰¹ des déoxysucres **49** et **50**.

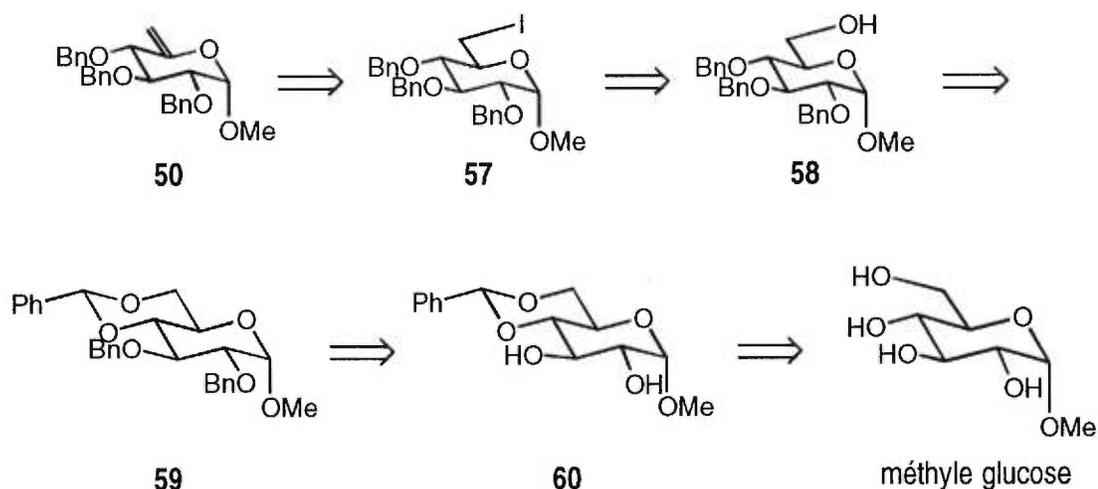
SCHÉMA 27. Préparation du déoxysucre **49**.



Le composé **49** pourrait être préparé selon la séquence illustrée au schéma 27. Le déoxysucre **49** pourrait être obtenu à partir du dérivé iodé **51** qui est obtenu en utilisant la procédure de Garegg¹⁰² permettant de convertir l'alcool **52**. L'ouverture régiosélective du dérivé benzylidène **53** devrait fournir ce même alcool **52**. La protection régiosélective du diol libre du composé **56** en utilisant la chimie de l'étain devrait donner le produit **55** qui une fois transformé en thiocarbamate **54** permettra d'effectuer la déoxygenation pour

conduire au 2-déoxysucre **53**. Le dérivé benzylidène **56** est quant à lui obtenu à partir du méthyle mannose.

SCHÉMA 28. Préparation du déoxysucre **50**.



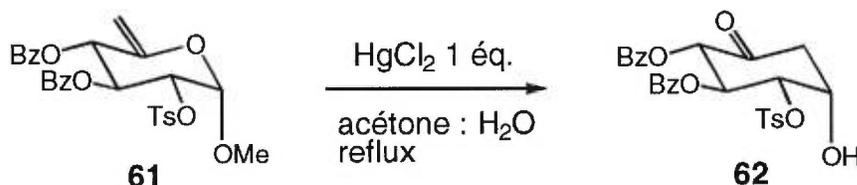
Quant au déoxysucre **50**, celui-ci pourrait être élaboré selon la séquence illustrée au schéma 28. L'élimination du dérivé iodé **57** devrait fournir le 6-déoxysucre **50**. Le composé iodé **57** pourrait être obtenu à partir de l'alcool **58** selon la procédure de Garegg¹⁰². L'ouverture régiosélective du benzylidène **59** selon la procédure de Bhattacharjee¹⁰³, devrait fournir l'alcool **58** précurseur au dérivé iodé. Finalement, la protection du diol libre du dérivé benzylidène **60** devrait fournir le composé **59**.

3.2 La réaction de Ferrier

La réaction de Ferrier étant un réarrangement clé dans l'approche proposée ci-haut, il a semblé être important d'en faire une brève revue afin d'en apprendre toutes les possibilités. Cette réaction a été rapportée par Ferrier en 1979 alors qu'il tentait d'optimiser une réaction permettant de générer des cyclopentanes substitués à partir de

carbohydrates¹⁰¹. En traitant un 6-déoxyglucose (**61**) avec du HgCl_2 dans de l'acétone aqueuse une hydroxycétone **62** a été obtenue et ce dans un rendement de 83% (voir schéma 29).

SCHÉMA 29. La réaction de Ferrier.

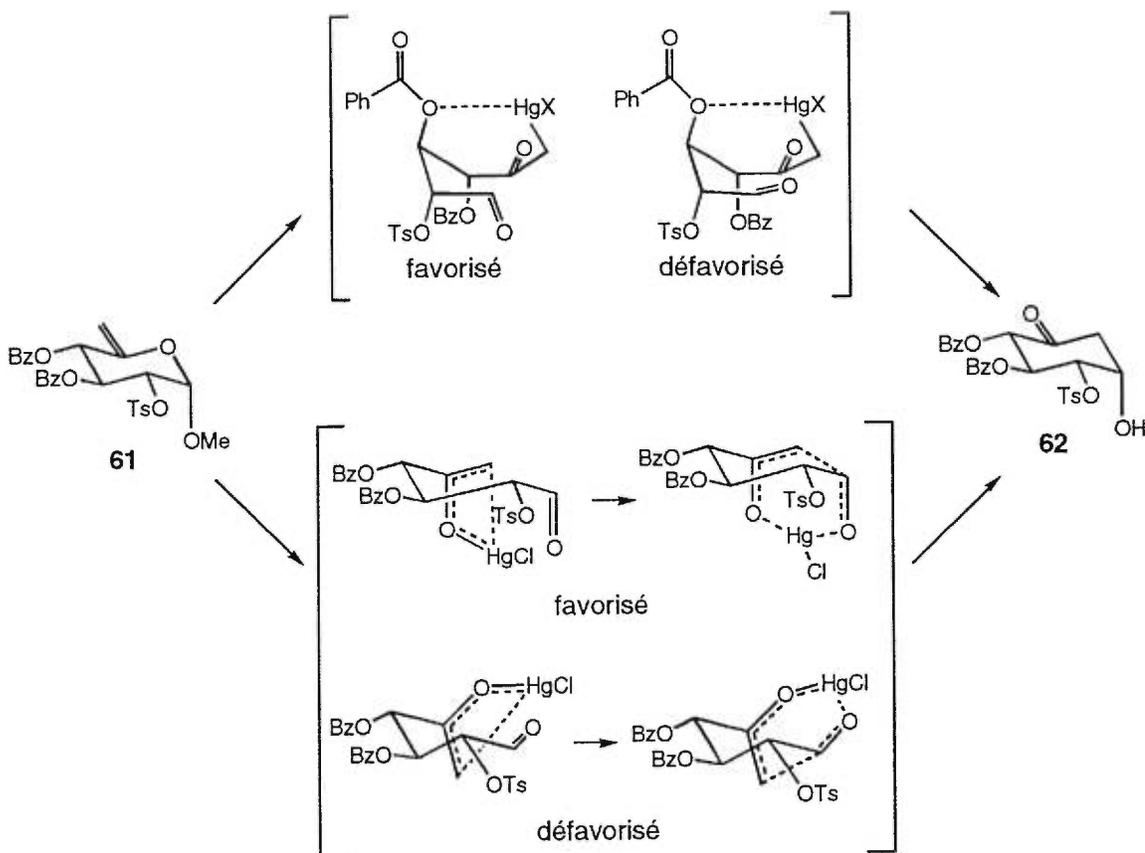


Une expérience de contrôle a permis de démontrer que le mercure était essentiel à la formation de l'hydroxycétone. Par la suite, le rendement de la réaction a pu être amélioré légèrement par l'utilisation de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ au lieu du HgCl_2 et ce toujours de façon équimolaire¹⁰⁴. Mais dû à des problèmes fréquents au cours de l'isolation du produit de la réaction¹⁰⁵ et à la formation importante de produits secondaires dans certains cas, le groupe d'Ogawa publia en 1991 une procédure permettant l'utilisation de sels de mercure en quantité catalytique¹⁰⁶. Dans cette même publication, il rapporte aussi que le $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ est supérieur au HgCl_2 car il permet d'effectuer la réaction à la température de la pièce dans des temps plus courts.

Quelques années auparavant, Adam¹⁰⁷ avait publié que l'utilisation de sels de palladium (II) permettait aussi d'effectuer la réaction de Ferrier. Cependant, les rendements observés sont beaucoup plus faibles comparativement à la méthode utilisant les sels de mercure.

Le mécanisme de la réaction n'est pas entièrement établi¹⁰⁸ cependant, deux hypothèses permettent d'expliquer la formation des produits observés (voir figure 26).

FIGURE 26. Mécanisme de la réaction de Ferrier.

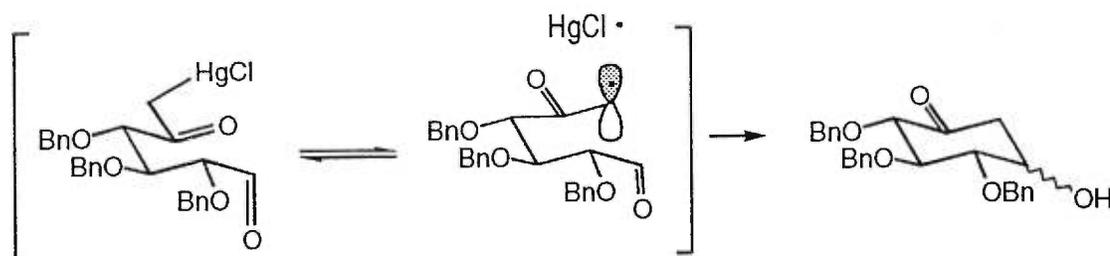


La première hypothèse repose sur le fait qu'il y aurait coordination entre le mercure et l'atome d'oxygène à la position 3¹⁰⁸ dans un intermédiaire de type carbanion organomercuré. Ceci impliquerait un état de transition de forme bateau qui imposerait à l'aldéhyde de se placer de façon *exo* ce qui explique la formation de façon majoritaire du produit possédant un hydroxyle en position axiale. L'autre hypothèse¹⁰⁹ implique un intermédiaire de type énolate mercuré où une coordination entre le mercure, les oxygènes aldéhydiques et la double liaison de l'énolate conduirait à deux états de transition. Deux produits seraient alors possibles. Dans la formation du produit majoritaire,

l'état de transition adopterait une conformation de type chaise fortement favorisée par rapport à l'autre état de transition possible qui est de type bateau.

Une autre étude¹¹⁰ introduit l'idée de la possibilité de l'existence d'un équilibre entre le composé organomercuré et une espèce radicalaire. Ceci viendrait aussi expliquer le fait qu'un mélange des produits α et β est observé (voir figure 27).

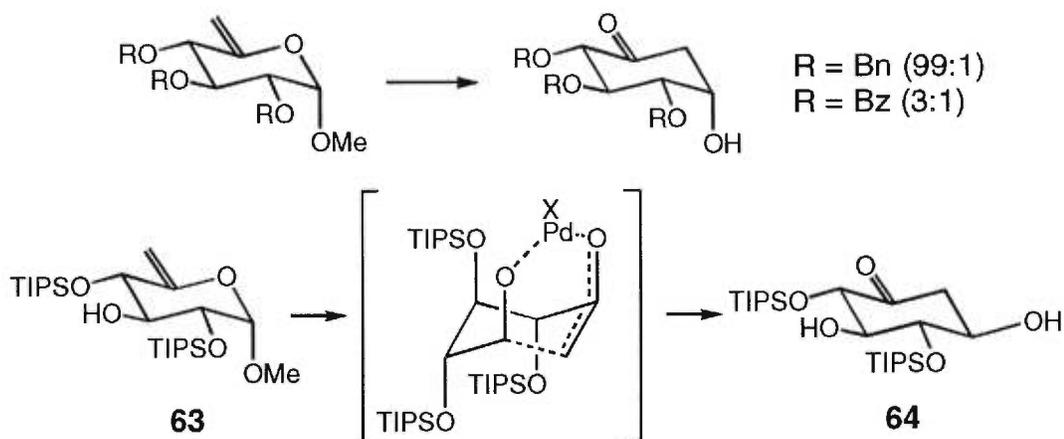
FIGURE 27. Mécanisme de la réaction de Ferrier faisant intervenir une espèce radicalaire.



Plus récemment, le groupe d'Ikegami¹¹¹ publia une étude sur le mécanisme de la réaction de Ferrier utilisant le palladium (II). Ils ont en premier lieu optimisé la réaction et ont découvert que le catalyseur le plus efficace est le PdCl₂ et ce même en absence d'acide. La réactivité¹¹¹ des sels de palladium (II) est dans l'ordre PdCl₂ > PdBr₂ > Pd(OAc)₂ > PdSO₄. A la lumière des résultats obtenus, Ikegami proposa que le ratio des produits de la réaction dépend de la conformation du substrat de départ. Pour vérifier cette hypothèse, ils ont effectué la réaction sur des carbohydrates protégés sous la forme d'éthers silylés (TIPS). Il est connu que les groupements alkyles sur l'atome de silicium sont très exigeants du point de vue stérique et que ceux-ci peuvent forcer la molécule à adopter une conformation où tous les substituants sont en position axiale¹¹². Effectivement, tel que prévue, la réaction de Ferrier sur le composé **63** donne de façon majoritaire le produit portant un hydroxyle équatorial, alors que dans le cas où les groupes

protecteurs sont des benzoates ou des éthers benzyliques, le produit majoritaire est celui possédant un hydroxyle en position axiale (voir figure 28).

FIGURE 28. Sélectivité de la réaction de Ferrier.

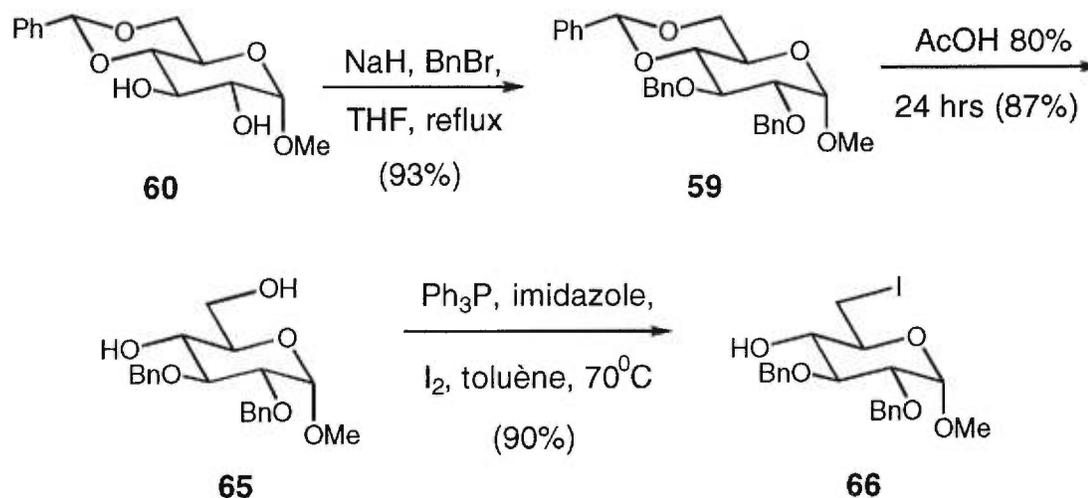


Il est donc possible de contrôler la stéréosélectivité de la réaction en jouant sur la substitution du substrat. L'intérêt pour l'utilisation de la réaction de Ferrier dans le but de générer les cétones **45** et **46** est que cette méthode permet d'obtenir des produits énantiomériquement purs. Ce point est très important étant donné que lors des tests biologiques, l'utilisation d'un produit racémique ne permet pas de tirer de conclusions pertinentes quant à l'activité du composé. Étant donné que le substrat testé est composé d'un mélange, la valeur obtenue n'est pas totalement représentative pour le composé en question.

3.3 Approche à la synthèse du mimique **44**

La synthèse de l'intermédiaire **48** permettant d'accéder au mimique **44** débute par la protection du diol libre du composé **60**¹¹³ (schéma 30).

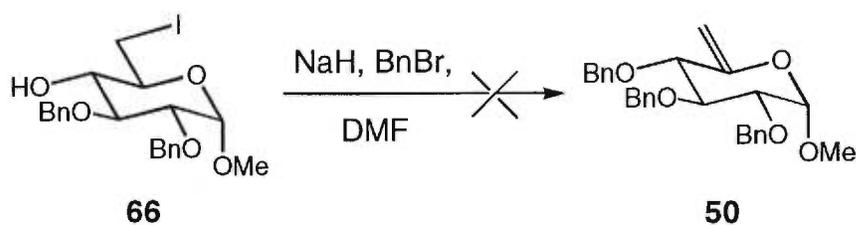
SCHÉMA 30. Préparation du 2,3-di-O-benzyl-6-déoxy-6-iodo- α -D-glucopyranose de méthyle.



Ceci est réalisé en présence d'hydruure de sodium et de bromure de benzyle dans le THF au reflux. Le produit désiré **59**¹⁴ est ainsi obtenu dans un rendement de 93%. Afin d'introduire l'iode à la position 6, les hydroxyles aux positions 4 et 6 sont libérés en exposant le benzylidène à une solution aqueuse d'acide acétique pendant 24 hrs. De cette façon, 87% du produit désiré **65**¹⁴ est obtenu. La disparition du signal du proton benzylique à 5.52 ppm en RMN ^1H et l'apparition d'une bande à 3467 cm^{-1} en IR permet d'affirmer que le produit est bel et bien celui désiré. La tranformation de l'alcool en dérivé iodé employant la procédure de Garegg¹⁰² qui utilise de la PPh_3 , de l'imidazole et de l'iode permet d'obtenir le composé désiré **66** dans un rendement de 90%.

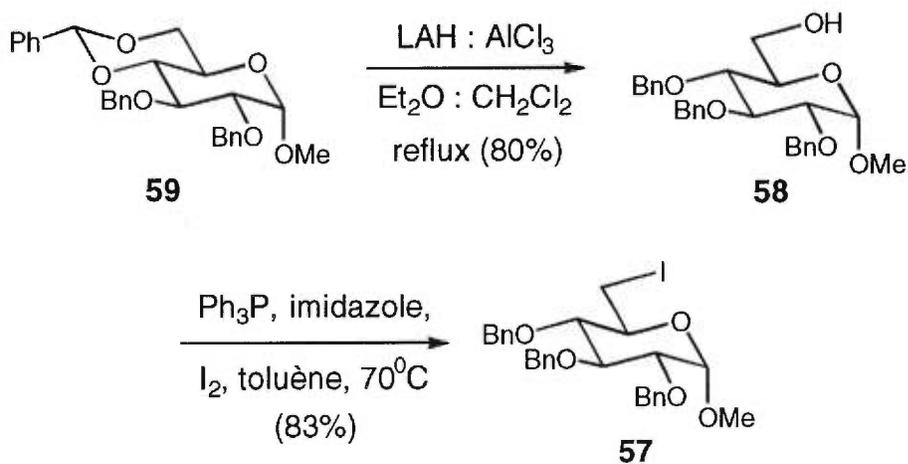
Une procédure permettant de transformer directement le composé **66** au précurseur de la réaction de Ferrier (**50**) n'a malheureusement pas fonctionné¹¹⁵ (schéma 31).

SCHÉMA 31. Formation de l' α -6-déoxy-2,3,4-tétra-O-benzyle-D-glucose de méthyle.



L'utilisation de conditions légèrement modifiées¹¹⁶ n'a pas donné de meilleurs résultats. Il a alors été décidé d'utiliser une autre séquence afin d'obtenir le produit **50** (schéma 32).

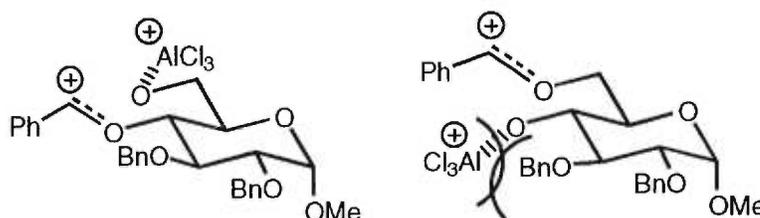
SCHÉMA 32. Préparation du 2,3,4-tri-O-benzyl-6-déoxy-6-iodo- α -D-glucopyranose de méthyle.



Cette nouvelle séquence débute par l'ouverture régiosélective du dérivé benzylidène **59** afin de libérer la position 6 tout en maintenant la position 4 protégée sous

forme d'un éther benzylique¹⁰³. Ainsi 80% du produit d'ouverture est obtenu. La régiosélectivité de la réaction est attribuée à l'encombrement stérique de l'acide de Lewis utilisé¹⁰³ (voir figure 29). Une autre procédure permettant d'effectuer la même réaction est connue dans la littérature¹¹⁷. Cette réaction conduit à un produit portant un atome de brome à la position 6 ainsi qu'un benzoate à la position 4. Cette réaction permettrait de réduire la séquence de deux étapes. Mais étant donné qu'une des réactions qui sera ultérieurement effectuée implique un dérivé lithien qui est additionné sur le carbonyle de la cétone **46**, craignant que le benzoate ne résiste pas bien à ces conditions réactionnelles la voie légèrement plus longue tel que proposé au schéma 30 a été retenue.

FIGURE 29. Rationalisation de la régiosélectivité de l'ouverture du benzylidène.

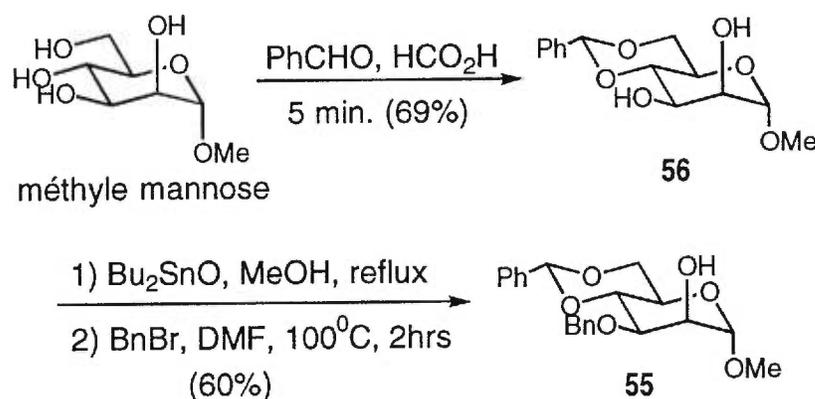


La conversion de l'alcool libre en dérivé iodé reprenant les conditions de Garegg¹⁰² permet d'obtenir le produit iodé dans un rendement de 83%. L'élimination de l'iode afin d'obtenir le composé **50** n'a malheureusement pas fonctionné. Faute de temps, seulement deux types de conditions ont pu être expérimentées. La première ayant recours à l'utilisation de AgF¹¹⁸ dans la pyridine et la seconde utilisant les conditions standard soit le NaH dans le DMF¹¹⁵. Malheureusement, le produit n'a pu être obtenu en utilisant l'une ou l'autre de ces méthodes. Ce dernier se décompose dans le milieu réactionnel. Il faudrait donc pouvoir optimiser l'une ou l'autre des deux approches présentées aux schémas 29 et 30 afin de pouvoir poursuivre la synthèse du mimique **44**. Ce qui fera partie des travaux d'un futur étudiant.

3.4 Approche à la synthèse du mimique 43

Parallèlement à la synthèse du mimique 44, celle du mimique 43 fut aussi entreprise. La stratégie permettant éventuellement d'accéder au composé 49, précurseur du mimique 43, est très semblable à celle conduisant au composé 48 (voir schéma 33).

SCHÉMA 33. Préparation du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranose de méthyle.

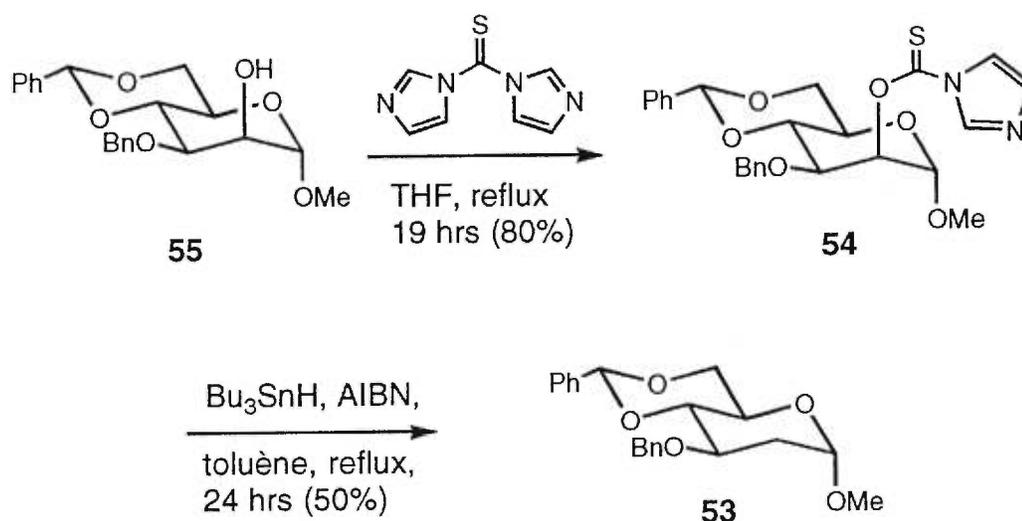


Encore une fois, dans le but ultérieur de libérer la position 6 du mannose afin d'obtenir le dérivé iodé à cette position, les hydroxyles 4 et 6 du méthyle-D-mannose sont protégés sous la forme d'un benzylidène. Lequel sera plus tard ouvert régiosélectivement tel qu'au cours de la synthèse du composé 57. Ainsi, le mannose en solution dans de l'acide formique 98-100% est exposé pendant 5 minutes à de la benzaldéhyde, ceci afin d'éviter la formation du dérivé benzylidène aux positions 2 et 3¹¹⁹. De cette façon 69% du produit désiré est obtenu. Comme la position en α du noyau aromatique sur le cyclohexyle du mimique 43 ne porte pas d'hydroxyle, la position 3 du mannose doit être sélectivement protégée afin de permettre la déoxygénation de la position 2. Ceci peut être accompli en utilisant la procédure d'Anderson¹²⁰. Le benzylidène 56 est porté à reflux

dans le MeOH en présence de Bu_2SnO . Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé puis le produit brut est repris dans le DMF anhydre et chauffé à $100^\circ C$ en présence de BnBr. Ce qui permet d'obtenir 60% du produit désiré.

La déoxygenation du composé **55** s'effectue en deux étapes. L'alcool est d'abord converti en thiocarbamate (voir schéma 34) puis ce thiocarbamate est traité avec de l'hydrure de tributylétain.

SCHÉMA 34. Déoxygenation 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-2-O-(imidazol-1-ylthiocarbonyle)- α -D-mannopyranose de méthyle.



Le thiocarbamate **54** est obtenu en portant à reflux dans le THF l'alcool **55** en présence de N,N' -thiocarbonyldiimidazole¹²¹. De cette façon, 80% du produit désiré est obtenu. Ce composé est alors additionné goutte à goutte à une solution de Bu_3SnH en présence d'AIBN dans le toluène au reflux. Ainsi 50% du produit désiré est obtenu. L'apparition d'un multiplet à 1.77-1.85 ppm correspondant au proton H-2 β et d'un doublet de doublet dédoublé à 2.28 ppm correspondant au proton H-2 α en RMN 1H confirment

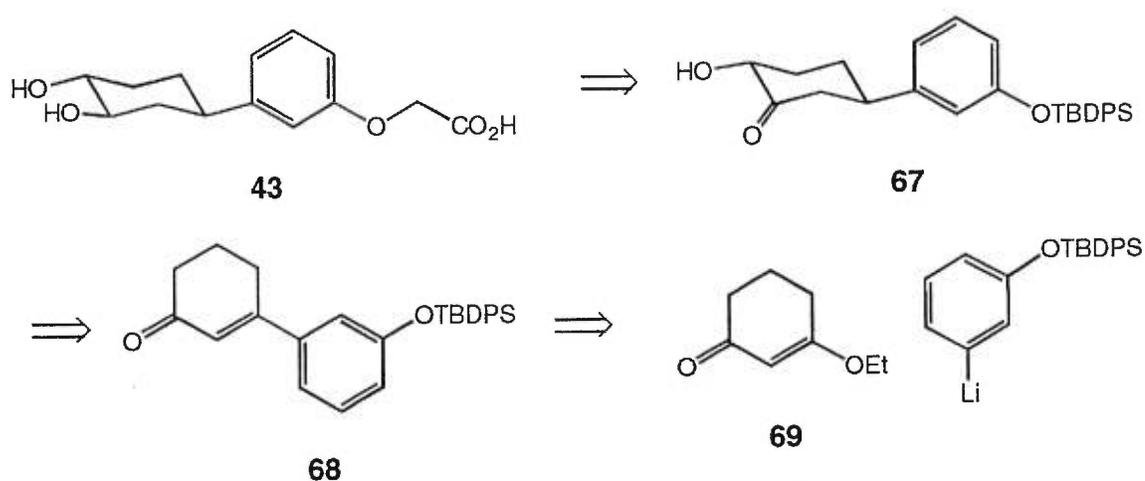
bien l'obtention du composé **53**. Le faible rendement de cette réaction peut être attribuable à la faible teneur en hydrure du Bu_3SnH . Ce réactif ayant été utilisé tel quel sans purification préalable, il est possible que celui-ci était partiellement hydrolysé au moment de son utilisation.

Étant donné que le reste de la séquence est similaire à celle conduisant au mimique **44**, et que les problèmes rencontrés dans cette séquence ne sont pour le moment pas résolus, cette synthèse a aussi été stoppée à ce point faute de temps.

3.5 Approche racémique pour la synthèse du mimique **43**

Advenant le cas où la séquence permettant d'accéder au mimique **43** optiquement pur s'avèrerait infructueuse, une approche racémique a aussi été envisagée (voir schéma 35).

SCHÉMA 35. Rétrosynthèse racémique permettant d'accéder le modèle arylcyclohexyle.



Le composé **43** devrait pouvoir être obtenu après hydrolyse de l'ester issu de l'introduction de la chaîne oxyacétique sur le phénol après déprotection de ce dernier. Le diol pourrait être le résultat de la réduction de la cétone **67**. L'hydroxyle en α du carbonyle devrait pouvoir être introduit par oxydation de l'énolate de la cétone α,β -insaturé **68**, en utilisant la méthode de Davis⁶⁸, de Rubottom⁶⁹ ou de Sharpless⁷⁰. Cette réaction pourrait être effectuée avant ou après l'hydrogénation de la cétone α,β -insaturée. Finalement, le composé **68** serait obtenu par l'addition du dérivé lithié sur l'éther énolique de la 1,3-cyclohexanedione **69**.

Le premier désavantage de cette séquence est qu'une résolution devra être effectuée à un moment donné au cours de la synthèse, de façon à obtenir un produit optiquement pur. Le deuxième désavantage se situe au niveau de l'introduction de l'hydroxyle en α du carbonyle. L'utilisation des conditions de Davis avec une source d'oxygène chirale tel l'oxaziridine dérivée de la sulfonamide du camphre devrait permettre de contrôler l'orientation de l'hydroxyle à cette position. Cependant, il n'est pas impossible que le produit énolese au cours de la réaction de façon à conduire à un mélange de produit axial et équatorial, phénomène ayant déjà été observé par Davis. Malgré tout, la rapidité avec laquelle le produit désiré devrait pouvoir être obtenu rend cette séquence intéressante du point de vue synthétique.

CONCLUSION

Les objectifs fixés au début de ce travail ont presque tous été atteints. En effet, les composés aryl-C-glycosides, développés par modélisation moléculaire et qui avaient été proposés comme ligands de la E- et de la P-sélectine, ont été synthétisés. Ces derniers sont de plus beaucoup plus efficaces que le ligand naturel SLe^x. Ceci permet d'affirmer que le modèle de l'interaction entre la E-sélectine et SLe^x tel que proposé par Kogan est juste. Les très bonnes valeurs d'IC₅₀ obtenues en sont la preuve. De plus, à la lumière des résultats obtenus, il est possible d'affirmer qu'il existe une grande similitude entre les centres actifs de la E- et de la P-sélectine.

Une publication récente¹²⁷ où les auteurs ont repris le concept des aryl-C-glycosides démontre hors de tout doute l'efficacité de cette classe de composé en tant qu'inhibiteurs des sélectines. Ces derniers ont obtenus des valeurs d'IC₅₀ atteignant les μM pour la P-sélectine (de 3 à 22 μM). Par contre, leurs inhibiteurs sont beaucoup moins actifs pour la E-sélectine, les valeurs obtenues étant plus grande que 1 mM dans tous les cas.

Les résultats très encourageant obtenus avec les aryl-C-glycosides permet d'anticiper des résultats comparables avec la seconde série de mimiques proposées, soit les arylcyclohexyles. Il aurait été très intéressant de pouvoir mesurer les IC₅₀ de ces composés, mais malheureusement les problèmes rencontrés au cours de l'élaboration des intermédiaires **49** et **50** ont empêché la synthèse d'être menée à terme. Cependant une bonne partie du travail permettant d'obtenir les composés désirés a été faite, ce qui devrait permettre à un futur étudiant de reprendre là où les travaux ont été arrêtés. Il reste cependant l'approche racémique, beaucoup plus courte, qui permettrait d'obtenir le

composé **43** ce qui permettrait d'avoir une bonne approximation de l'efficacité du modèle arylcyclohexyle.

Quant aux modèles rigides de type stéroïdien, les problèmes inhérents à leur structure empêchent la synthèse de ces composés d'être menée à terme. Il aurait été cependant intéressant de pouvoir synthétiser un des modèles afin d'éprouver la modélisation moléculaire comme outil de design d'inhibiteur des sélectines. Mais comme cette dernière a démontré que ces composés ne seraient potentiellement pas de bons inhibiteurs, la question de savoir si la synthèse de ceux-ci doit être complétée à tout prix est discutable.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

NOTES CONCERNANT LA PARTIE EXPÉRIMENTALE

A) INSTRUMENTATION

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil de type "Büchi" et ne sont pas corrigés.

Les spectres infra-rouges (IR) ont été enregistrés à partir de films entre pastilles de NaCl (film) et de films de produit fondu entre pastilles de NaCl (fondu).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur un spectromètre Varian VXR-300 (300 Mhz) ou sur un spectromètre Bruker AMX-300 (300 Mhz) ou sur un spectromètre Bruker ARX-400 (400 Mhz). Le solvant utilisé est le deutérochloroforme (CDCl_3) à moins d'indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. La notation suivante est employée pour la description des signaux présents dans les spectres ^1H : "s" pour singulet, "sé" pour singulet élargi, "d" pour doublet, "dd" pour doublet dédoublé, "ddd" pour doublet de doublets dédoublés, "t" pour triplet, "td" pour triplet dédoublé, "q" pour quadruplet, "m" pour multiplet et "ma" pour massif. Les constantes de couplage "J" sont exprimées en hertz (Hz).

Les spectres de masse (SM) à haute résolution ont été enregistrés en mode ionisation par impact électronique sur un spectromètre AEI MS-902 ou en mode FAB (fast atom bombardment).

Les pouvoirs rotatoires ($[\alpha]_D$) sont mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer modèle 341 à la longueur d'onde d'émission de la raie du sodium (589 nm). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le laboratoire d'Analyse Élémentaire de l'Université de Montréal

B) PURIFICATION DES SOLVANTS, RÉACTIFS.

Tous les solvants et réactifs anhydres ont été purifiés comme suit:

CH₃CN, benzène, CH₂Cl₂, pyridine: distillé sous azote en présence d'hydrure de calcium (CaH₂).

EtOH: distillé sous azote en présence de magnésium (Mg) et d'iode (I₂).

Et₂O, THF: distillé sous azote en présence d'hydrure de lithium et d'aluminium (LAH).

toluène: distillé sous azote en présence de sodium métallique (Na).

Tous les solvants commerciaux non anhydre utilisés ont été distillés sur colonne avec garniture de billes de verre à l'exception de quelques solvants, qui ont été utilisés sans purification et dont voici la liste:

DMF qualité HPLC

DMSO qualité HPLC

Et₂O qualité réactif

iPrOH qualité réactif

MeOH qualité réactif

C) CHROMATOGRAPHIE

Les chromatographies sur couches minces (ccm) furent effectuées sur des plaques de gel de silice Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) de 0.2 mm d'épaisseur sur un support d'aluminium. La révélation fut effectuée par visualisation sous une lampe à ultra-violet (UV) ou par trempage dans une solution d'acide sulfomolybdique, ou dans une solution de permanganate de potassium, ou dans une solution éthanolique d'anisaldéhyde, ou dans une solution aqueuse de 2,4-dinitrophénylhydrazine, suivi d'un chauffage à 200°C sur une plaque chauffante.

Les chromatographies sur colonnes furent réalisées selon la méthode de Still¹⁰² en utilisant la silice Merck 60 (230-400 mesh).

Les filtrations sur gel de silice furent réalisées sous pression réduite (trompe à eau) en utilisant un entonnoir muni d'un verre poreux contenant de 2 à 5 cm de silice du même type que décrit précédemment.

Les filtrations sur terre de diatomée furent réalisées sous pression réduite (trompe à eau) en utilisant un entonnoir muni d'un verre poreux contenant de 2 à 5 cm d'agent de filtration Celite[®].

Les filtrations sur Sephadex[®] furent réalisées sans pression d'azote, dans une colonne munie d'un verre poreux contenant environ 30 cm de Sephadex[®] LH-20 (25-100 μm). L'éluant utilisé fut l'eau distillée.

D) GÉNÉRALITÉS

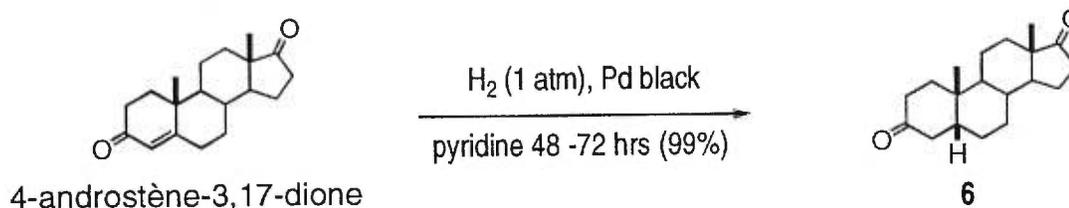
Lorsque des conditions anhydres furent utilisées, l'atmosphère inerte fut obtenue en maintenant une pression d'azote sec sur le mélange réactionnel. Les seringues, les

séchée à la flamme et refroidie sous azote ou séchée à l'étuve à 125°C pendant un minimum de 12 heures.

Lorsque l'expression "traitement habituel" est employée, cela signifie que la phase organique fut séchée sur sulfate de magnésium, filtrée par gravité et que le filtrat fut évaporé sur un évaporateur rotatif sous le vide d'une pompe mécanique à une température variant de 30°C à 50°C.

Les symboles $R_{f(xx:xx)}$ détermine le déplacement sur chromatographie sur couche mince dans des conditions d'élution utilisant l'hexane et l'acétate d'éthyle comme solvant, à moins d'indications contraire.

1. Préparation de la 5- β -androstane-3,17-dione (6)⁵⁰.



La 4-androstène-3,17-dione (5,0 g, 17,5 mmol) est ajoutée à une suspension de "Pd black" (0,5 g) dans 100 ml de pyridine anhydre préalablement dégazée avec de l'hydrogène. Le tout est agité pendant 48 heures sous une atmosphère d'hydrogène. La suspension est ensuite filtrée sur terre de diatomée et éluée avec une portion de 160 ml d'Et₂O. La phase organique est lavée avec 160 ml d'une solution aqueuse d'HCl 10% puis avec 175 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Après le traitement habituel, le solide obtenu est recristallisé (hex:acétone) pour donner 5,0 g (99%) du produit attendu sous forme de prismes blancs.

$$Rf_{(50:50)} = 0.70$$

Point de Fusion

129,5-131,5°C (litt.⁵⁰ 131-132,5°C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 0.88 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.17-1.71 (ma, 12H), 1.83-2.20 (ma, 7H), 2.31 (td, J = 5.3 Hz, 14.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 8.9 Hz, 19.2 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 13.9 Hz, 1H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 13.7, 20.4, 21.6, 22.5, 24.6, 26.2, 31.5, 34.9, 35.0, 35.7, 36.8, 37.0, 40.9, 42.1, 44.1, 47.7, 51.3, 212.5;

IR (fondu)

2935, 1746, 1461, 1377, 1249, 1051 cm^{-1} ;

ANALYSE ÉLÉMENTAIRE

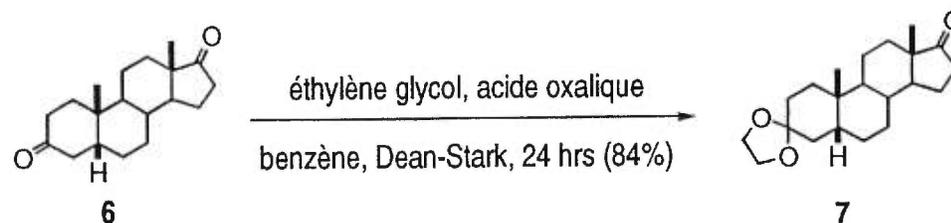
Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 79.11; H, 9.79. Trouvé: C, 79.02; H, 9.93.

SPECTRE DE MASSE

calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$ ($M+1$): 289,21677. Trouvé 289,21840

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +110.12^\circ$, $c = 0.159$, CHCl_3 (litt.⁵⁰ $+108.2^\circ$, $c = 1.017$, CHCl_3)

2. Préparation de la 3,3-éthylènedioxy acétale de la 5- β -androstane-3,17-dione (7)⁵¹.

La 5- β -androstane-3,17-dione (**6**) (10,0 g, 34,7 mmol), l'acide oxalique dihydrate (1,0 g) ainsi que l'éthylène glycol (32,6 ml) dans 545 ml de benzène anhydre dans un montage Dean-Stark, sont portés à reflux pendant 24 heures. Une fois le mélange à TP, 250 ml de benzène sont ajoutés et la phase organique est lavée avec 410 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est ensuite extraite avec 250 ml d'Et₂O. Les phases organiques sont réunies puis après le traitement habituel, le solide obtenu est recristallisé (hex:acétone) pour donner 9,67 g (84%) du produit attendu sous forme de prismes blancs.

Rf_(80:20) = 0.38

Point de Fusion

128,5-129,5°C (litt.⁵¹ 130,5-131)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 0.84 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.10-2.11 (ma, 25H), 2.42 (dd, J = 8.94 Hz, 19.44 Hz, 1H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 13.67, 20.21, 21.66, 22.91, 25.02, 26.32, 29.93, 31.60, 34.05, 34.62, 35.09, 35.55, 35.78, 39.99, 40.73, 47.73, 51.38, 63.96, 64.10, 109.71;

IR (fondu)

2944, 1741, 1449, 1360, 1186, 1093, 947 cm⁻¹;

ANALYSE ÉLÉMENTAIRE

Calculé pour $C_{21}H_{32}O_3$: C, 75.85; H, 9.71. Trouvé: C, 75.71; H, 9.98.

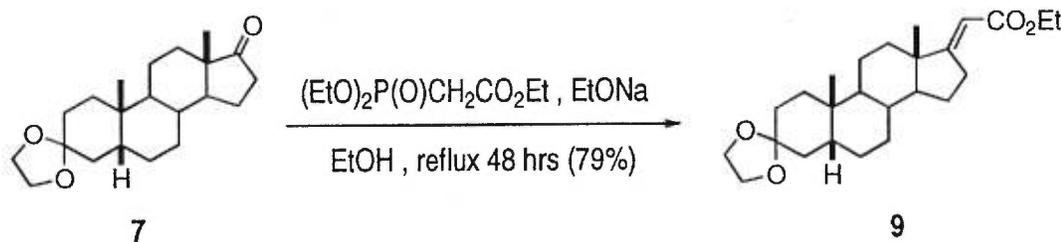
SPECTRE DE MASSE

calculé pour $C_{21}H_{32}O_3$: (M+1) 333,24298. Trouvé: 333,24190

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +94.74^\circ$, $c = 0.208$ $CHCl_3$ (litt.⁵¹ $+96^\circ$, $c = 0.204$, EtOH)

3. Préparation de l'ester éthylique de l'acide 3,3-éthylènedioxy-(E)-5-β-androstane-17(20)-èn-21-oïque (9).



Une solution de la dicétone monoprotégée 7 (4,45 g, 13,4 mmol) et du phosphonoacétate de triéthyle (7,96 ml, 40,1 mmol) dans 67 ml d'EtOH anhydre à 35-40°C, est traitée par addition goutte à goutte d'une solution d'éthanolate de sodium (préparée à partir de 1,1 g de sodium métallique et de 33 ml d'EtOH anhydre). Une fois l'addition terminée, le tout est porté à reflux pendant 48 heures. Une fois le mélange à TP, 200 ml d'eau sont ajoutées puis la phase aqueuse est extraite avec 3 portions de 100 ml d'Et₂O puis avec 3 portions d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, puis après le traitement habituel, une

chromatographie (90:10 hex:AcOEt) fournit 4,23 g (79%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc.

$R_{f(80:20)} = 0.63$

Point de Fusion

148-149.5°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 0.81 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.02-1.91 (ma, 22H), 1.99 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.80-2.85 (m, 2H), 3.94 (s, 4H), 4.15 (q, $J = 10.9$ Hz, 2H), 5.52 (t, $J = 2.45$ Hz, 1H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 14.26, 18.38, 20.83, 22.95, 24.25, 26.01, 26.47, 29.98, 30.34, 34.08, 34.60, 35.26, 35.40, 35.54, 39.89, 40.77, 46.27, 53.49, 59.35, 63.95, 64.10, 108.30, 109.81, 167.36, 176.34;

IR (fondu)

2932, 1712, 1650, 1448, 1367, 1177, 1099, 1037, 860 cm^{-1} ;

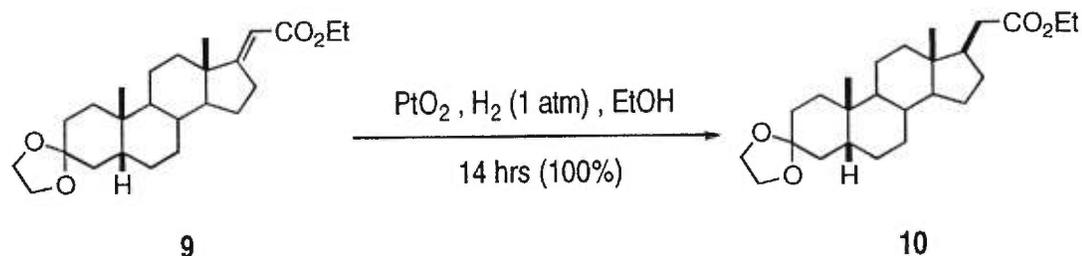
SPECTRE DE MASSE

calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$: (M-1) 403.28482 . Trouvé 403.28620

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +34.19^\circ$, $c = 0.101$, CHCl_3

4. Préparation de l'ester éthylique de l'acide 3,3-éthylènedioxy-5- β -androstane-21-oïque (10).



L'ester insaturé **9** (4,23 g, 10,5 mmol) en solution dans 210 ml d'EtOH est agité sous une atmosphère d'hydrogène en présence du catalyseur d'Adam (oxyde de platine (IV)) (812 mg, 3,57 mmol) pendant 14 heures. La suspension est ensuite filtrée sur terre de diatomée puis le filtrat est concentré sous vide pour donner 4,25 g (100%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc.

$R_{f(80:20)} = 0.63$

Point de Fusion

104-105°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 0.58 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.02-1.93 (ma, 25H), 2.01 (t, J = 13.55 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 9.80 Hz, 14.5 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 5.02 Hz, 14.52 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 4.11 (q, J = 14.29 Hz, 2H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 12.44, 14.12, 20.64, 22.99, 24.38, 26.17, 26.58, 28.11, 29.97, 34.15, 34.57, 35.24, 35.57, 35.62, 37.46, 39.95, 40.82, 42.16, 46.83, 55.26, 59.98, 63.93, 64.09, 109.92, 173.79;

IR (fondu)

2931, 1741, 1447, 1362, 1254, 1151, 1092, 943 cm⁻¹;

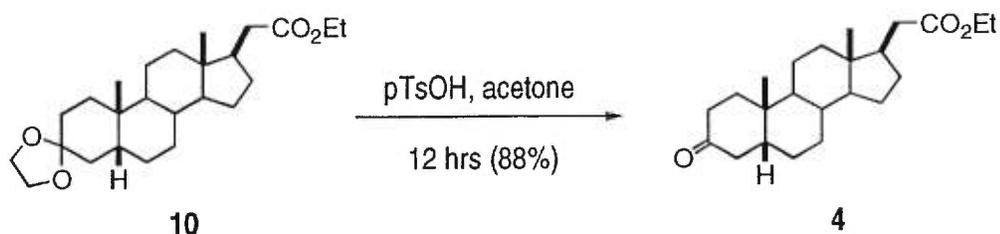
SPECTRE DE MASSE

calculé pour C₂₅H₄₁O₄: (M+1) 405.30048. Trouvé 405.29940

ROTATION SPÉCIFIQUE

[α]_D = +21.35°, c = 0.0988, CHCl₃

5. Préparation de l'ester éthylique de l'acide 5- β -androstane-3-on-21-oïque (4).



Le dérivé dioxolane **10** (782 mg, 1,93 mmol) et de l'acide *para*-toluènesulfonique (37,0 mg, 0,193 mmol) dans 39 ml d'acétone sont agités à la température ambiante pendant 12 heures, après quoi, 100 ml d'Et₂O sont ajoutés, suivi de 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Après le traitement habituel, la chromatographie (80:20 hex:AcOEt) fournit 611 mg (88%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc.

$R_{f(80:20)} = 0.37$

Point de Fusion

98-99°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 0.62 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.08-2.19 (ma, 25H), 2.29-2.39 (m, 2H), 2.70 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.5 Hz, 2H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 12.46, 14.12, 20.79, 22.53, 22.55, 24.35, 25.75, 26.47, 28.10, 34.88, 35.19, 35.53, 36.96, 37.08, 37.39, 40.90, 42.24, 44.23, 46.80, 55.19, 60.03, 173.69, 213.13;

IR (fondu)

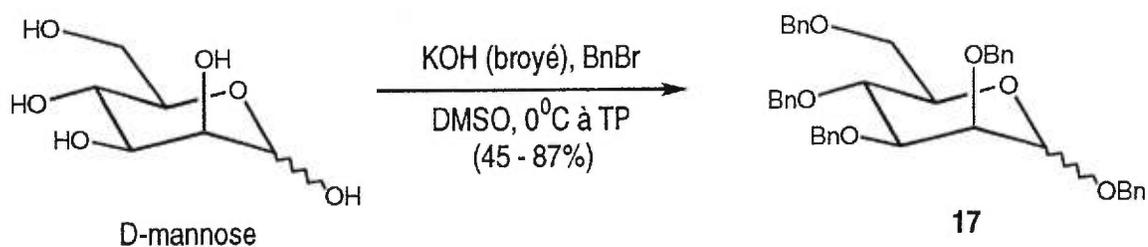
2936, 1733, 1716, 1449, 1379, 1256, 1153, 1031 cm^{-1} ;

SPECTRE DE MASSE

calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$: (M+1) 361.27426. Trouvé 361.27310

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +26.82^\circ$, $c = 0.0993$, CHCl_3

6. Préparation du 1,2,3,4,6-penta-O-benzyl-D-mannopyranose (17)⁸⁸.

A une suspension de 29,28 g (522,0 mmol) de KOH broyé et de 10,00g (55,50 mmol) de mannose fortement agitée dans 40,0 ml de DMSO anhydre à 0°C , est ajouté, goutte à goutte, 40,0 ml (339,0 mmol) de bromure de benzyle sur une période de 30 minutes. Une

fois l'addition terminée, la réaction est réchauffée à la température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant la nuit (environ 15 heures). Par la suite, 600 ml d'eau glacée sont alors ajoutées puis la phase aqueuse est extraite avec 3 portions de 150 ml d'Et₂O. Les phases organiques sont réunies et après le traitement habituel, la chromatographie (80:20 hex:AcOEt) fournit le produit désiré sous forme d'un solide blanc qui est recristallisé (Et₂O-hex) pour donner 30,50 g (87%) du produit désiré sous forme d'aiguilles blanches qui contiennent un mélange des anomères α et β dans un rapport de 5:95.

$$Rf_{(80:20)} = 0,29$$

Point de Fusion

66-67°C (litt.⁸⁸ 70-71°C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.47-3.53 (m, 2H), 3.77-4.04 (m, 4H), 4.44-4.75 (m, 8H), 4.92 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.05 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.17-7.92 (m, 25H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ 69.57, 70.72, 71.31, 71.99, 73.35, 73.64, 73.74, 74.82, 75.01, 75.85, 82.28, 100.19, 127.24, 127.37, 127.38, 127.41, 127.42, 127.45, 127.52, 127.56, 127.67, 127.70, 127.72, 127.75, 127.77, 127.84, 127.85, 127.87, 127.89, 127.91, 127.96, 128.18, 128.19, 128.21, 128.23, 128.24, 137.41, 138.03, 138.21, 138.34, 138.63;

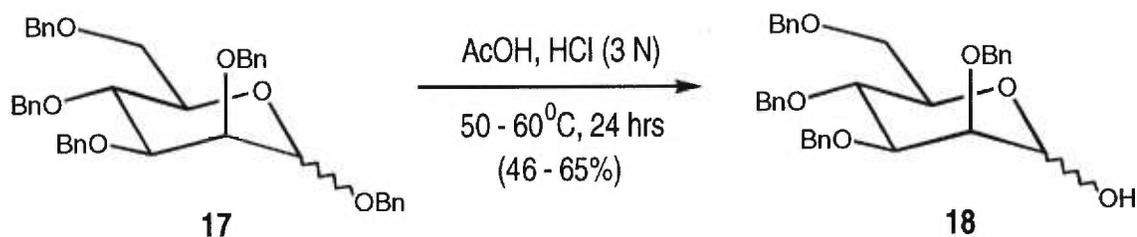
IR (fondu)

3029, 2864, 1496, 1453, 1361, 1085 cm^{-1} ;

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = -56.21^\circ$, $c = 0.1$, CHCl_3 (litt.⁸⁸ -69.6° , CHCl_3)

7. Préparation du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranose (**18**)⁸⁸.



Le dérivé pentabenzylé **17** (30,5 g, 48,4 mmol) en solution dans un mélange de 300 ml de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ et de 125 ml d' HCl 3N est chauffé entre 50 et 60°C pendant 24 heures puis 1500 ml d'eau sont alors ajoutées. La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 portions de 500 ml de benzène. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une portion de 500 ml d'une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 . Après le traitement habituel, l'huile obtenue est chromatographiée (80:20 hex:AcOEt) pour fournir 14,25 g (55%) du produit désiré **18** sous forme d'un sirop jaune qui contient un mélange des anomères α et β dans un rapport de 80:20.

$\text{Rf}_{(80:20)} = 0,13$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.46-3.62 (m, 1H), 3.67-3.86 (m, 4H), 3.89 (d, J = 9.57 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.73-4.75 (m, 2H), 4.91 (d, J = 11.01 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 1.76 Hz), 7.12-7.41 (m, 20H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ (68.97)(β), 69.55, 71.38, 72.06, (72.68), 73.21, (73.42), (74.46), (74.53), 74.76, 74.93, 75.11, (75.96), 79.64, (82.93), 92.61, (93.67), (126.86), 127.45, 127.49, 127.53, 127.60, 127.74, 127.87, 127.89, 128.05, 128.23, 128.41, (128.89), (129.64), 137.88, (138.03), (138.08), 138.24, 138.28, 138.38;

IR (film)

3401, 3030, 2915, 1496, 1364, 1208, 1110 cm⁻¹;

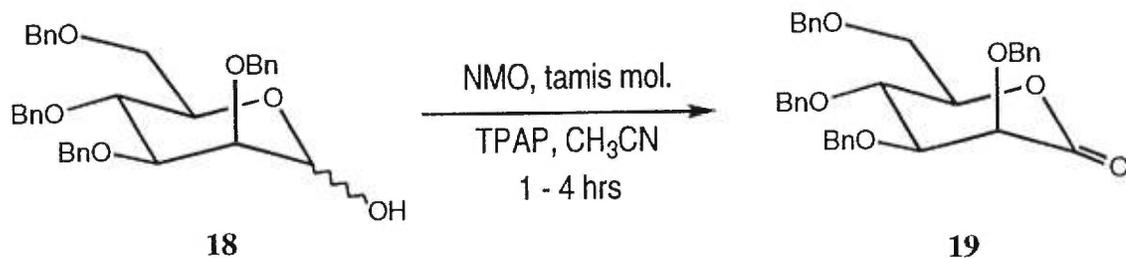
SPECTRE DE MASSE

calculé pour C₃₄H₃₅O₆: (M-1) 539.24335 . Trouvé 539.24580

ROTATION SPÉCIFIQUE

[α]_D = +13.43°, c = 0.113, CHCl₃ (litt.⁸⁸ +15°, CHCl₃)

8. Préparation de la 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-manno-1,5-lactone (19).



A une solution du dérivé tétrabenzylé **18** (5,8 g, 10,7 mmol) dans CH_3CN anhydre (21,5 ml) est ajouté 1,89 g (16,1 mmol) de NMO et 5,36 g de tamis moléculaire de 4 Å en poudre. Le TPAP⁹¹ (189 mg 0,54 mmol) est ensuite ajouté en une portion. Le tout est agité jusqu'à disparition complète du produit de départ (environ 4 heures). Le solvant est alors évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif sous le vide d'une pompe mécanique puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et filtré sur silice. Le produit est à nouveau concentré à l'évaporateur rotatif pour donner un solide blanc qui sera utilisé tel quel pour la prochaine étape.

$R_f_{(80:20)} = 0,28$

Point de Fusion

71-74°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.65 (d, $J = 4.55$ Hz, 2H), 3.80 (dd, $J = 1.56$ Hz, 7.16 Hz, 1H), 4.06-4.07 (m, 1H), 4.23-4.28 (m, 2H), 4.34-4.37 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 1.13$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 17.74$ Hz, 1H), 4.64

(d, $J = 18.07$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 12.22$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 11.91$ Hz, 1H), 7.10-7.42 (m, 20 H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 69.06, 71.75, 72.86, 73.39, 75.39, 75.98, 78.49, 127.66, 127.72, 127.79, 127.83, 127.86, 128.06, 128.29, 128.39, 136.70, 137.14, 137.60, 169.25;

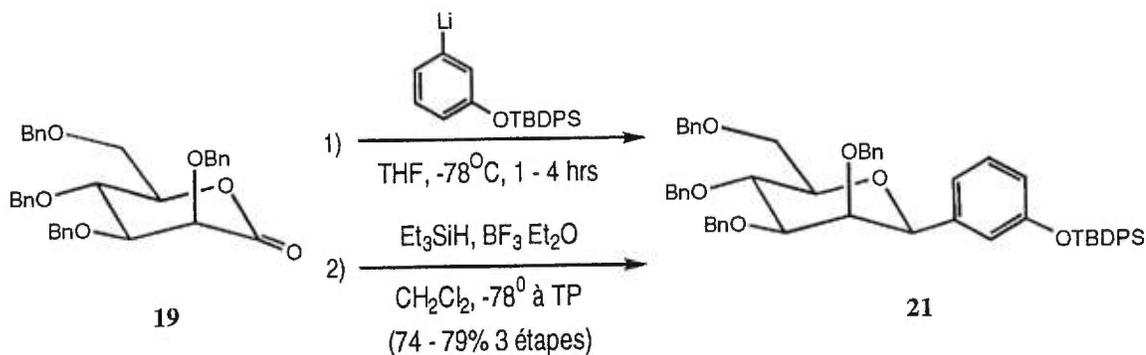
IR (fondu)

3030, 2925, 1777, 1454, 1087, 738 cm^{-1} ;

SPECTRE DE MASSE

Calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6$: (M-1) 537,2277. Trouvé 537,2293

9. Préparation du *tert*-butyldiphénylsilyl éther du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-phénol (21).



A une solution de la lactone **19** (5,78 g, 10,7 mmol) en assumant que le rendement de l'étape d'oxydation est de 100%) dans 45,0 ml de THF anhydre à -78°C est ajoutée goutte à goutte une solution de l'organolithien (préparé par la transmétallation du *tert*-butyldiphénylsilyl éther du 3-iodophénol (5,41 g, 11,8 mmol) avec du *tert*-butyl lithium (7,0 ml, 11,8 mmol) dans 45,0 ml de toluène anhydre à -78°C. Le tout est agité à cette température jusqu'à disparition complète de la lactone (environ 1 heure) puis 140 ml d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl est alors ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec 5 portions de 65 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont combinées et après le traitement habituel, le produit brut obtenu sous forme d'huile jaune qui est utilisé tel quel pour la prochaine étape.

Le produit obtenu précédemment est dissous dans 107,0 ml de CH₂Cl₂ anhydre et refroidi à -78°C. Ensuite, le Et₃SiH (5,20 ml, 32,1 mmol) suivi de BF₃·OEt₂ (4,1 ml, 32,1 mmol) sont ajoutés et le tout est laissé à réchauffer à TP pendant la nuit (environ 12 heures). La réaction est arrêtée par l'ajout de 140,0 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis la phase aqueuse est extraite avec 5 portions de 65,0 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et après le traitement habituel, la chromatographie (90:10 hex:AcOEt) fournit 7,19 g (78%) du produit désiré **21** sous forme d'une colle incolore.

Rf_(80:20) = 0,43

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.10 (s, 9H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.58-4.70 (m, 4H), 4.75 (d, J = 11.99 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.76, 1H), 6.65 (dd, J = 2.02 Hz, 7.75 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 6.94-7.44 (m, 28H), 7.69-7.75 (m, 4H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 19.31, 26.35, 69.53, 71.71, 73.40, 74.30, 74.74, 75.09, 77.47, 79.24, 79.79, 84.51, 117.50, 118.36, 119.14, 127.05, 127.27, 127.35, 127.48, 127.61, 127.68, 127.75, 127.85, 127.97, 128.17, 128.21, 138.38, 138.53, 140.31, 155.17;

IR (film)

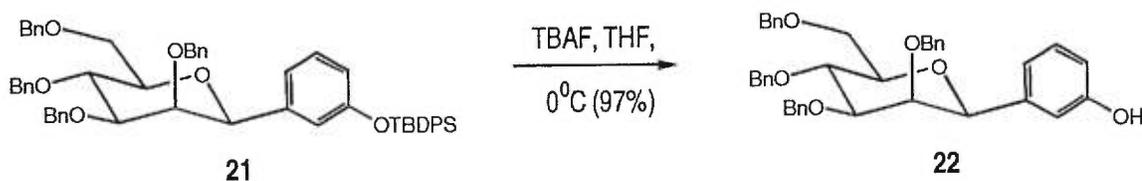
3032, 2931, 1582, 1487, 1453, 1284, 1113 cm^{-1} ;

SPECTRE DE MASSE

Calculé pour $\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}$: (M-1) 853.39246. Trouvé 853.39100

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +1.74^\circ$, $c = 0.1$, CHCl_3

10. Préparation du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-phénol (22).

Une solution de l'éther silylé **21** (1,01 g, 1,18 mmol) dans 9,8 ml de THF anhydre à 0°C est traitée par l'addition d'une solution de TBAF (1,77 ml, 1,77 mmol). Le tout est ensuite agité pendant 2 heures puis concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif pour donner une

huile qui après chromatographie (80:20 hex:AcOEt) donne 708 mg (97%) du produit déprotégé **22** sous forme d'un solide blanc.

$R_{f(80:20)} = 0,19$

Point de Fusion

118-119,5°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.59-3.63 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 2.92 Hz, 9.45 Hz, 2H), 3.84-3.85 (m, 2H), 3.95 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 9.46 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.52 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.49 (d, J = 11.46 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 4.71-4.75 (m, 2H), 4.93 (d, J = 10.73 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.56 Hz, 8.06 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 1.77 Hz, 6.71 Hz, 2H), 7.08-7.39 (m, 19H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 69.52, 71.99, 73.41, 74.41, 74.80, 75.14, 77.45, 77.45, 79.25, 79.64, 84.62, 113.70, 114.14, 118.38, 127.19, 127.38, 127.53, 127.84, 128.90, 127.97, 128.21, 128.24, 128.32, 129.07, 138.14, 138.26, 138.34, 140.58, 155.41;

IR (fondu)

3540, 3062, 2854, 1589, 1494, 1447, 1340, 1104, 740 cm⁻¹;

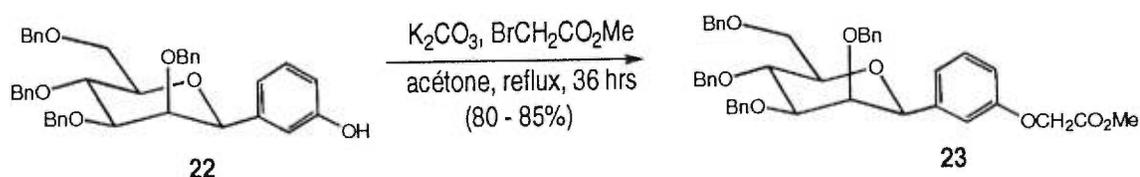
SPECTRE DE MASSE

calculé pour $C_{40}H_{40}O_6$: (M-1) 615,27466. Trouvé 615,27650

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = -0.45^\circ$, $c = 0.097$, $CHCl_3$

11. Préparation du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (**23**).



Une suspension de K_2CO_3 (1,56 g 11,3 mmol), de 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)phénol **22** (3,47 g, 5,63 mmol) et de bromoacétate de méthyle (1,07 ml 11,3 mmol) dans 56,3 ml d'acétone anhydre est portée à reflux pendant 24 heures. Une fois à la température de la pièce, 100 ml d'eau sont ajoutées. La phase aqueuse est extraite avec 4 portions de 50 ml d'AcOEt puis les phases organiques sont réunies. Après le traitement habituel, la chromatographie (80:20 hex:AcOEt) fournit 3,3 g (80-85%) de l'ester **23** sous forme d'huile incolore.

$Rf_{(80:20)} = 0,38$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.61-3.64 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 4H), 3.85-3.87 (m, 2H), 3.95 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 9.58 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.64 Hz, 1H), 4.46-4.53 (m, 4H), 4.61-4.65 (m, 2H), 4.73 (t, J = 4.11 Hz, 3H), 4.94 (d, J = 10.76 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.75 Hz, 8.19 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 4H), 7.13-7.55 (m, 19H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 52.05, 65.11, 69.5., 72.03, 73.43, 74.34, 74.82, 75.15, 77.49, 79.35, 79.80, 84.61, 112.53, 113.99, 119.71, 127.11, 128.34, 127.39, 127.53, 127.72, 127.81, 127.87, 127.97, 128.20, 128.24, 128.32, 128.99, 138.20, 138.25, 138.29, 138.45, 140.71, 157.49, 169.24;

IR (film)

3062, 2864, 1769, 1583, 1494, 1456, 1092, 744 cm⁻¹;

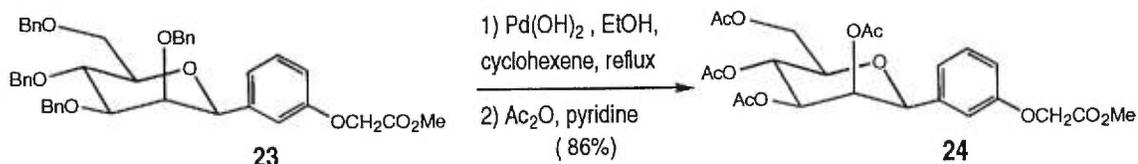
SPECTRE DE MASSE

Calculé pour C₄₃H₄₄O₈: (M-1) 687.29578. Trouvé 687.29330

ROTATION SPÉCIFIQUE

[α]_D = +0.14°, c = 0.096, CHCl₃

12. Préparation du 3-β-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-mannopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (24).



L'ester tétra-O-benzylé **23** (2,64g, 3,83 mmol) et le catalyseur Pd(OH)₂ (1,318 g) sont portés à reflux dans un mélange de 31 ml d'EtOH et de 42 ml de cyclohexène pendant une nuit (environ 12-15 heures). Une fois à TP, la suspension est filtrée sur terre de diatomée et le filtrat est concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif. L'huile obtenue est ensuite reprise dans 5,0 ml de pyridine en présence de 3,4 ml d'Ac₂O et le tout est agité 24 heures à TP. La pyridine est coévaporée avec du toluène puis l'huile obtenue est chromatographiée (60:40 hex:AcOEt) pour donner 1,3 g (86%) du pentaester **24** sous forme d'une colle incolore.

$$R_{f(60:40)} = 0,20$$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.91 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 4H), 4.22 (dd, J = 2.45 Hz, 12.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 5.74 Hz, 12.23 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 5.22 (dd, J = 3.34 Hz, 10.08 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 9.97 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 1.25 Hz, 3.32 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 1.78 Hz, 6.60 Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.96 Hz, 1H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ 20.31, 20.49, 20.59, 20.67, 52.09, 62.77, 65.03, 65.86, 70.22, 72.25, 76.23, 77.70, 112.54, 113.88, 119.14, 129.24, 137.76, 157.48, 169.05, 169.60, 169.80, 170.08, 170.62;

IR (film)

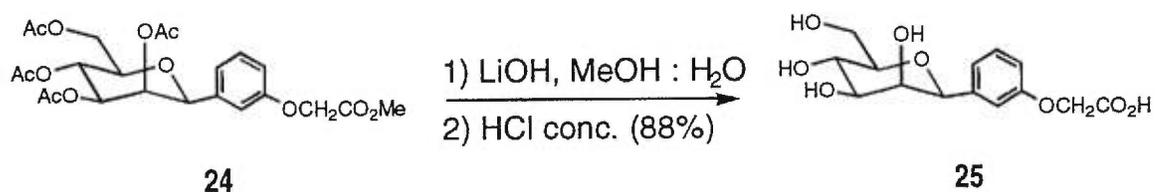
3030, 2958, 1753, 1589, 1450, 1372, 1219, 1055 cm⁻¹;

SPECTRE DE MASSE

Calculé pour C₂₃H₂₈O₁₂: (M+1) 497.16589. Trouvé 497.16500

ROTATION SPÉCIFIQUE

[α]_D = -2.39°, c = 0.109, CHCl₃

13. Préparation de l'acide 3-β-(D-mannopyranosyl)-phénoxy acétique (25).

A une solution du 3-β-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-mannopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (30,0 mg, 0,06 mmol) dans l'acétonitrile (302 μl) est ajoutée une solution aqueuse (0,151 ml) d'hydroxyde de lithium (13,0 mg, 0,3 mmol). Le tout est agité à la température ambiante toute la nuit (environ 12 hrs). La solution est alors neutralisée à pH

7 avec du HCl concentré puis lyophilisé. Le solide résultant est chromatographié sur gel de Séphadex® puis lyophilisée de nouveau. Le produit désiré est obtenu sous forme d'un solide blanc (17 mg) dans un rendement de 88%.

$Rf_{(\text{AcOEt}:\text{MeOH } 90:10)} = 0.01$

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD)

δ 3.50-3.60 (m, 1H), 3.69-3.75 (t, $J = 7.90$ Hz, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 2.31$ Hz, 11.88 Hz, 1H), 4.12 (d, 1.5 Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 6.99 (dd, $J = 2.57$ Hz, 8.25 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 7.90$ Hz, 1H);

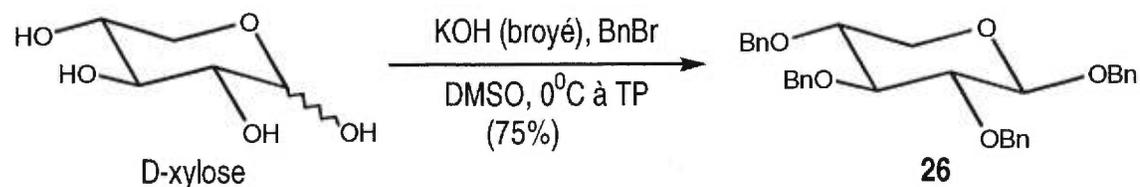
RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD)

δ 24.18, 63.16, 68.32, 74.18, 76.73, 80.92, 82.33, 113.98, 114.39, 119.89, 129.70, 132.37, 141.85, 180.33;

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +13.44^\circ$, $c = 0.014$, MeOH

14. Préparation du 1,2,3,4-tetra-O-benzyl-D-xylopyranose (26)⁸⁸.



Suivant la procédure employée pour la préparation du composé 1,2,3,4,6-penta-O-benzyl-D-mannopyranose (17), du D-xylose (20,0 g, 0,133 mol), traité par de l'hydroxyde de potassium broyé (70,0 g, 1,25 mol) et du bromure de benzyle (96,0 ml, 0,808 mol) en solution dans le DMSO anhydre, fournissent 51,2 g (75%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc.

$Rf_{(90:10)} = 0,76$

Point de Fusion

76-80°C (litt.⁸⁸ 76-80°C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.26 (t, J = 10.68 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 8.22 Hz, 1H), 3.59-3.70 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 4.95 Hz, 11.44 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 3.58 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.74-4.96 (m, 4H), 7.26-7.40 (m, 20H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 63.87, 71.03, 73.27, 74.89, 75.51, 77.83, 81.86, 83.70, 103.09, 127.49, 127.51, 127.74, 127.83, 127.85, 127.99, 128.22, 128.33, 128.36, 137.29, 138.09, 138.37, 138.60;

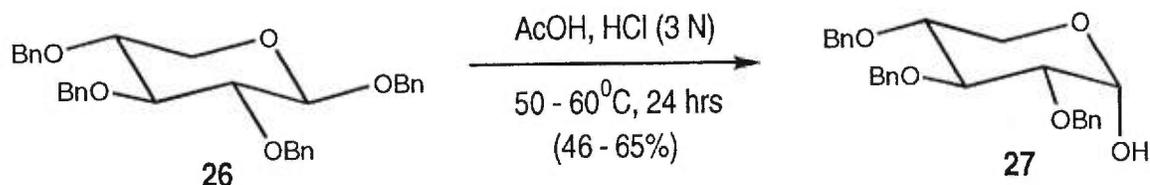
IR (fondu)

3030, 2867, 1496, 1454, 1363, 1151, 1089, 736 cm⁻¹;

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = -11.38^\circ$, $c = 0.126$, CHCl_3 (litt.⁸⁸ -11.5° , CHCl_3)

15. Préparation du 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose (27)⁸⁸.



En reprenant le protocole employé pour préparer le 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranose (18), le 1,2,3,4-tetra-O-benzyl-D-xylopyranose (10,0 g, 19,6 mmol) en présence d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3M (30 ml) et d'acide acétique glacial (200 ml), fournit 5,71 g (65%) du produit désiré sous forme de fines aiguilles blanches.

$R_{f(80:20)} = 0,16$

Point de Fusion

126-127°C (litt.⁸⁸ 128-129°C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.09 (sé, 1H), 3.5 (dd, $J = 3.48$ Hz, 8.92 Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 5.30$ Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 10.82$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 8.72$ Hz, 1H), 4.64-4.80 (m, 4H), 4.88 (d, $J = 1.91$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 15H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

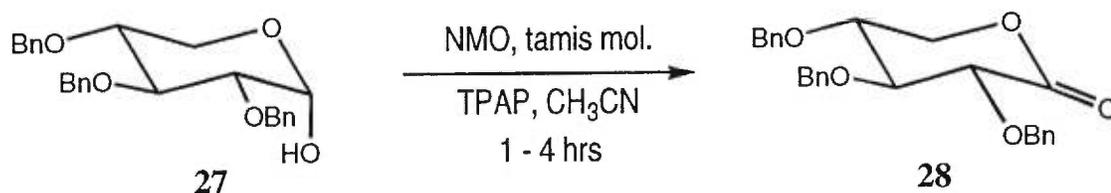
δ 60.26, 73.10, 73.31, 75.39, 77.38, 79.35, 80.37, 91.35, 127.55, 127.66, 127.88, 127.92, 128.27, 128.33, 128.40, 137.72, 138.12, 138.54;

IR (fondu)

3354, 3024, 2931, 1496, 1453, 1359, 1068 cm^{-1} ;

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_{\text{D}} = +14.25^\circ$, $c = 0.095$, CHCl_3 (litt.⁸⁸ $+14.65^\circ$, CHCl_3)

16. Préparation de la 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylo-1,5-lactone (28)¹²⁴.

Selon la procédure utilisée pour préparer le 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-manno-1,5-lactone (19), le 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-xylopyranose (27) (897 mg, 2,13 mmol), le NMO (375 mg, 3,2 mmol), du tamis moléculaire de 4Å en poudre (1,067 g) ainsi que du TPAP (37 mg, 0,1 mmol) dans 4,3 ml d'acétonitrile anhydre, fournit un solide blanc qui sera utilisé tel quel pour la prochaine étape.

$\text{Rf}_{(70:30)} = 0,49$

Point de Fusion

116-117.5°C (litt.¹²⁴ 112-114°C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.77 (td, J = 2.16 Hz, 3.44 Hz, 1H), 3.9 (ddd, J = 1.5 Hz, 2.17 Hz, 6.57 Hz, 1H), 4.30, (dd, J = 2.09 Hz, 12.25 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 1.49 Hz, 3.39 Hz, 12.29 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.07 Hz, 1H), 4.56-4.60 (d, J = 11.54 Hz, 1H), 4.56-4.60 (d, J = 12.04 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.34 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 11.54 Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 15H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 65.53, 70.45, 72.62, 73.17, 75.05, 77.97, 81.21, 127.63, 127.80, 127.91, 128.19, 128.33, 128.36, 128.42, 136.94, 137.20, 169.57;

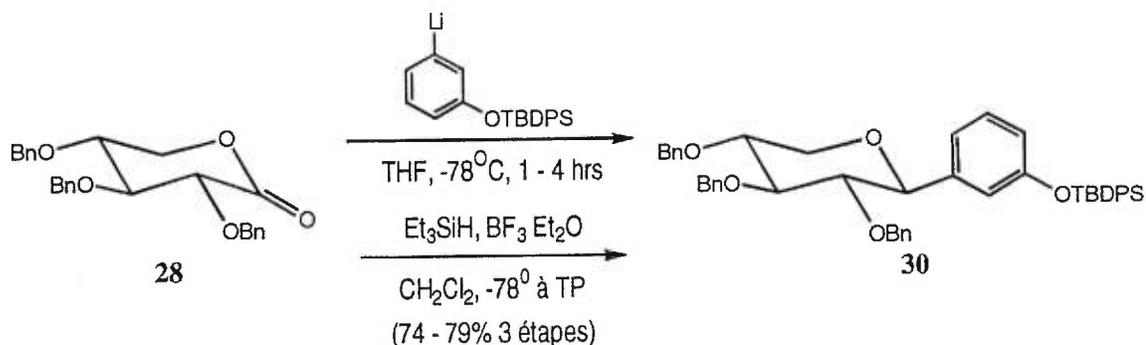
IR (fondu)

3031, 2872, 1765, 1454, 1354, 1248, 1075, 734 cm⁻¹;

SPECTRE DE MASSE

Calculé pour C₂₆H₂₇O₅: (M+1) 419.18585. Trouvé 419.18430

17. Préparation du *tert*-butyldiphénylsilyl éther du 3- β -(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)-phénol (30).



Suivant la procédure générale utilisée pour la formation du *tert*-butyldiphénylsilyl éther du 3-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)phénol (21), la 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-xylo-1,5-lactone (893 mg, 2,13 mmol) est traitée avec du 3-*t*-butyldiphénylsilyloxyphényllithium (1,08 g, 2,35 mmol) pour donner une huile jaune qui est utilisée telle quelle pour la prochaine étape.

Suivant la procédure précédemment utilisée lors de la préparation du composé 21, l'huile obtenue est traitée avec Et_3SiH (1,02 ml, 6,4 mmol) suivi de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (811 μl , 6,4 mmol) pour donner, après chromatographie (80:20 hex:AcOEt), 1,2 g (74%) du produit désiré sous forme d'huile incolore.

$R_f(80:20) = 0,60$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 1.10 (s, 9H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 3H), 4.04-4.11 (m, 2H), 4.29 (d, $J = 10.12$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.59$ Hz, 1H), 4.77 ($J = 11.60$ Hz, 1H), 4.88 (d, 10.98 Hz, 1H), 4.94

(d, $J = 11.03$ Hz, 1H), 6.62 (ddd, $J = 0.98$ Hz, 2.51 Hz, 8.12 Hz, 1H), 6.50-6.95 (m, 3H), 6.99-7.04 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.26-7.40 (m, 21H), 7.69-7.73 (m, 4H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 119.34, 26.39, 68.21, 73.2, 74.89, 75.52, 78.30, 82.12, 83.73, 85.71, 118.84, 119.45, 120.42, 127.43, 127.53, 127.62, 127.69, 127.71, 128.09, 128.20, 128.23, 128.34, 128.89, 129.73, 129.75, 132.77, 135.38, 137.64, 138.14, 138.73, 140.50, 155.54;

IR (film)

3067, 2849, 1600, 1490, 1360, 1277, 1086 cm^{-1} ;

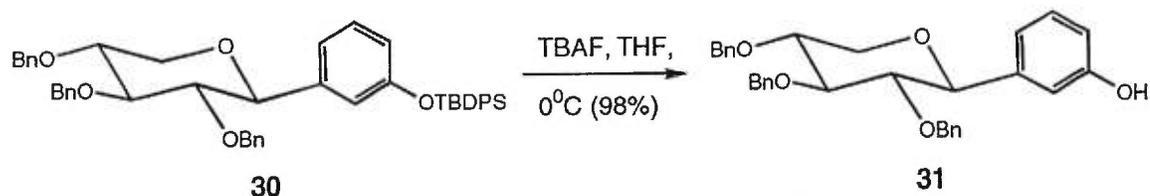
SPECTRE DE MASSE

Calculé pour $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$: (M) 734.34277. Trouvé 734.34070

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = -0.74^\circ$, $c = 0.101$, CHCl_3

18. Préparation du 3- β -(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)-phénol (31).



En suivant la procédure permettant de préparer le 3-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)phénol (**22**), le dérivé aryl-C-glycoside protégé **30** (2,26 g, 3,1 mmol) est traité avec du TBAF (4,62 ml, 4,62 mmol) et fournit, après chromatographie (gradient 80:20 à 60:40 hex:AcOEt), 1,50 g (98%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc.

$R_{f(80:20)} = 0,18$

Point de Fusion

128-131°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.35 (t, J = 11.25 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 9.06 Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.85 (d, J = 10.19 Hz, 1H), 4.10-4.14 (m, 2H), 4.43 (d, J = 10.18 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.56 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 11.56 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 10.92 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.94 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.58 Hz, 8.04 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 2.48 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 4H), 7.19-7.38 (m, 15H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 68.26, 73.28, 74.98, 75.64, 78.35, 82.04, 83.57, 85.78, 114.20, 115.23, 119.95, 127.53, 127.60, 127.73, 127.77, 127.80, 128.14, 128.20, 128.29, 128.38, 129.54, 137.54, 138.05, 138.58, 140.78, 155.46;

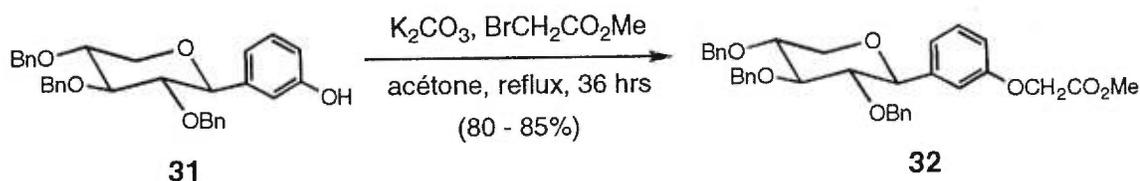
IR (fondu)

3342, 3028, 2867, 1601, 1456, 1091 cm⁻¹;

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = -0.02^\circ$, $c = 0.109$, CHCl_3

19. Préparation du 3- β -(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (32).



Tout comme pour la préparation du 3-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)phénoxy acétate de méthyle (23), le 3-(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)phénol (31) (1,5 g, 3,02 mmol) traité par du K_2CO_3 (834 mg 6,03 mmol) et du bromoacétate de méthyle (571 μl , 6,03 mmol) en solution dans l'acétone anhydre donnent, après chromatographie (80:20 hex:AcOEt), 1,42 g (83%) du produit attendu sous forme d'une huile incolore.

$R_{f(80:20)} = 0,23$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.35 (t, $J = 11.25$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 8.97$ Hz, 1H), 3.70-3.83 (m, 6H), 4.11-4.15 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 11.58$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 10.97$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 11.00$ Hz, 1H), 6.90-6.96 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 7.61$ Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 11H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 52.12, 65.15, 68.27, 73.28, 76.96, 75.62, 78.36, 82.09, 83.65, 85.80, 113.23, 114.89, 120.89, 127.51, 127.73, 127.78, 128.11, 128.28, 128.38, 129.43, 137.55, 138.07, 138.59, 140.78, 157.67, 169.13;

IR (film)

3029, 2950, 1759, 1603, 1493, 1438, 1212, 1092, 1041 cm^{-1} ;

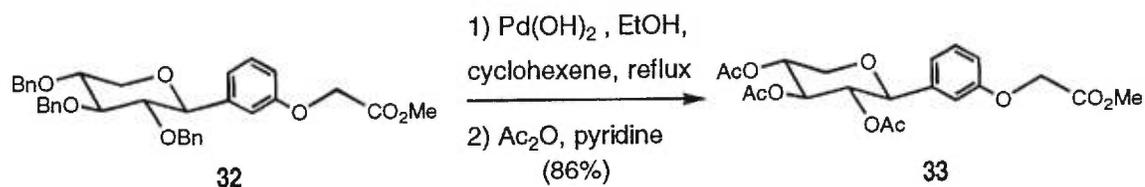
SPECTRE DE MASSE

Calculé pour $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_3$: (M-1) 567.23828. Trouvé 567.23960

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = -0.09^\circ$, $c = 0.102$, CHCl_3

20. Préparation du 3- β -(2,3,4-tri-O-acétyl-D-xylopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (33).



Tout comme lors de la préparation du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-mannopyranosyl)-3-phénoxy acétate de méthyle (24), le 3-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-xylopyranosyl)phénoxy

acétate (**32**) (923 mg, 1,62 mmol) et l'hydroxyde de palladium (II) (462 mg) sont portés à reflux dans un mélange d'EtOH (13 ml) et de cyclohexène (19,4 ml). Le produit brut de cette réaction est repris dans la pyridine (2,1 ml) en présence d'Ac₂O (1,5 ml) pour fournir, après la chromatographie (65:35 hex:AcOEt), 590 mg (86%) du produit désiré sous forme d'une colle incolore.

Rf_(80:20) = 0,051

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.82 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.43 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.21-4.31 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.04 (t, J = 9.63 Hz, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 5.31 (t, J = 9.51 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2,62 Hz, 8.19 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.37 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.2 Hz, 1H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 14.02, 20.31, 20.62, 61.24, 65.29, 67.00, 69.20, 72.59, 73.59, 80.54, 113.24, 115.10, 120.31, 129.45, 138.08, 157.71, 168.57, 168.84, 169.79, 170.26;

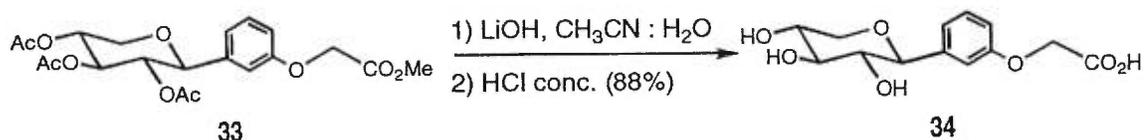
IR

2985, 1764, 1591, 1449, 1372, 1215, 1089, 1033;

ROTATION SPÉCIFIQUE

[α]_D = +10.23°, c = 0.104, CHCl₃

21. Préparation de l'acide 3-β-(D-xylopyranosyl)-phénoxy acétique (34).



Reprenant la procédure pour la préparation de l'acide 3-β-(D-mannopyranosyl)-phénoxy acétique (25), le 3-β-(2,3,4-tri-O-acétyl-D-xylopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (33) (20 mg, 0,05 mmol) en solution dans l'acétonitrile (235 μl) est traité par une solution aqueuse de LiOH (8,0 mg, 0,19 mmol), ce qui fournit 12 mg (88%) du produit désiré sous forme de solide blanc

$Rf_{(\text{AcOEt}:\text{MeOH } 90:10)} = 0,01$

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)

δ 3.33-3.49 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 5.43 Hz, 11.07 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.89 (dd, J = 2.53 Hz, 8.26 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.25 (t, J = 8.10 Hz, 1H);

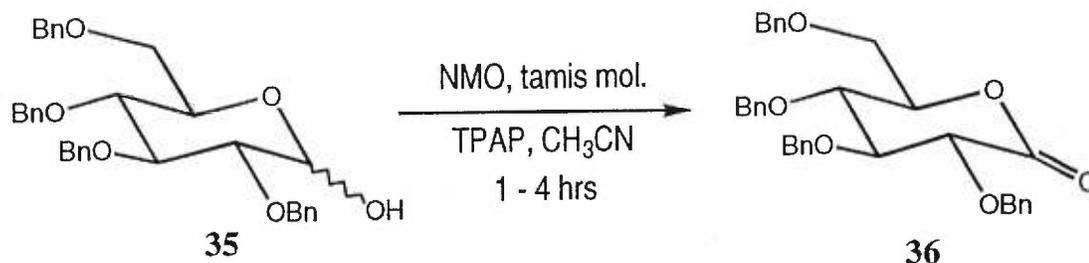
RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD)

δ 24.32, 68.27, 71.40, 76.11, 79.54, 84.48, 115.04, 115.49, 121.43, 130.21, 141.76, 159.89, 180.70;

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = -7.5^\circ$, c = 0.016, MeOH

22. Préparation de la 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (36).⁹²



Selon la procédure utilisée pour préparée les lactones benzylées **19** et **28**, le 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucose (**35**) (2,0 g, 3,7 mmol), le NMO (0,65 g, 5,6 mmol) du tamis moléculaire de 4 Å en poudre (1,85 g) et le TPAP (65 mg, 0,185 mmol) dans 7,4 ml de CH₃CN, fournit une huile incolore qui sera utilisée telle quelle pour la prochaine étape.

R_f(80:20) = 0,33

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.75 (qd, J = 2.44 Hz, 11.03 Hz, 2H), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.19 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 4.50-4.53 (m, 2H), 4.55 (d, J = 6.07 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.24 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.72 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 15.68 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 11.18 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 11.41 Hz, 1H), 7.2-7.93 (m, 20H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 68.19, 73.48, 73.64, 73.66, 73.84, 76.0, 78.11, 80.86, 127.77, 127.88, 127.93, 127.95, 128.05, 128.34, 128.38, 128.42, 128.92, 129.67, 136.88, 137.44, 137.46, 137.53, 169.31;

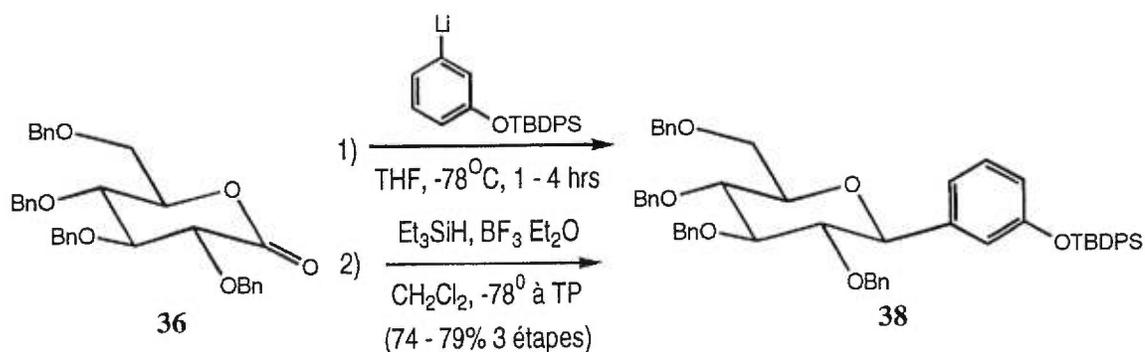
IR (film)

3020, 2840, 1740, 1480, 1350, 1195, 1080, 715 cm^{-1} ;

SPECTRE DE MASSE

Calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6$: (M-1) 537,2277. Trouvé 537,2293

23. Préparation du *tert*-butyldiphénylsilyl éther du 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénol (38).



Suivant la procédure générale utilisée pour la formation des aryl-C-glycosides 21 et 30, la 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (36) (1,99 g, 3,70 mmol) est traitée avec le dérivé organolithien (1,08 g, 2,35 mmol) pour donner une huile jaune qui est utilisée telle quelle pour la prochaine étape.

Suivant la méthode précédemment utilisée lors de la préparation des aryl-C-glycosides 21 et 30, l'huile obtenue est traitée avec Et_3SiH (1,77 ml, 11,1 mmol) suivi de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,41 ml, 11,1 mmol) pour donner après chromatographie (90:10 hex:AcOEt), 2,13 g (79%) du produit désiré sous forme d'huile incolore.

$$Rf_{(80:20)} = 0,57$$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 1.13 (s, 9H), 3.65 (d, $J = 9.97$ Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 4H), 4.17 (d, $J = 9.44$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 10.03$ Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 3H), 4.63-4.67 (m, 2H), 4.87-4.91 (m, 2H), 4.97 (d, $J = 1.08$ Hz, 1H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 1.67$ Hz, 1H), 6.97-7.42 (m, 28H), 7.71-7.75 (m, 4H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 19.37, 26.42, 69.04, 73.37, 75.01, 77.13, 78.15, 79.24, 81.33, 84.32, 118.97, 127.40, 127.46, 127.60, 127.65, 127.72, 127.75, 127.80, 127.88, 127.92, 128.18, 128.24, 128.31, 128.88, 129.78, 135.35, 135.40, 138.12, 140.58, 155.50;

IR (film)

3029, 1603, 1486, 1273, 1090 cm^{-1} ;

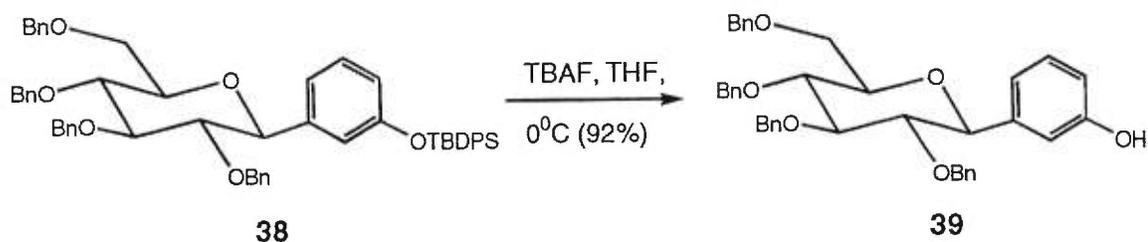
SPECTRE DE MASSE

Calculé pour $\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}$: (M-1) 853,39246. Trouvé 853,38840

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +1.07^\circ$, $c = 0.098$, CHCl_3

24. Préparation du 3-β-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénol (39).



En suivant la procédure permettant de préparer les aryl-C-glycosylphénols **22** et **31**, *tert*-butyldiphénylsilyl éther du 3-β-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénol (**38**) (5,59 g, 6,54 mmol) est traité avec du TBAF (9,8 ml, 9,81 mmol) dans le THF et fournit, après chromatographie (gradient 80:20 à 60:40 hex:AcOEt), 3,72 g (92%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc.

$R_{f(80:20)} = 0,16$

Point de Fusion

115-118°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.50-3.54 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 1H), 4.21 (d, J = 9.49 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 10.19 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.44 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.22 Hz, 1H), 4.62-4.68 (m, 4H), 4.81 (dd, J = 10.76 Hz, 10.99 Hz, 1H), 4.89-4.93 (m, 2H), 4.97-5.00 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 2.56 Hz, 8.07 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.54 Hz, 1H), 7.12-7.43 (m, 20H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 68.98, 73.37, 74.83, 75.03, 75.60, 78.14, 79.05, 81.39, 84.13, 86.52, 114.39, 115.23, 119.97, 127.54, 127.63, 127.65, 127.69, 127.74, 127.86, 127.91, 127.99, 128.17, 128.28, 128.34, 129.36, 137.51, 138.00, 155.71;

IR (fondu)

3538, 3029, 2860, 1602, 1496, 1456, 1360, 1092, 732 cm⁻¹;

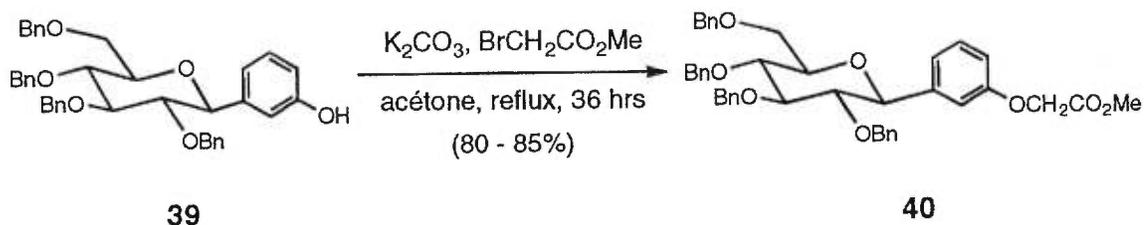
SPECTRE DE MASSE

Calculé pour C₄₀H₄₀O₆: (M-1) 615,27466. Trouvé 615,27650

ROTATION SPÉCIFIQUE

[α]_D = +2.03°, c = 0.107, CHCl₃

25. Préparation du 3-β-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (40).



Tout comme pour la préparation de 3-β-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-

phénoxy acétate de méthyle et du 3- β -(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranosyl)phénoxy acétate de méthyle, le 3- β -(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénol (**39**) (2,67 g 4,33 mmol), du K_2CO_3 (1,20 g 8,65 mmol) et du bromoacétate de méthyle (819 μ l 8,65 mmol) au reflux dans l'acétone donnent, après chromatographie (80:20 hex:AcOEt), 2,42 g (81%) du dérivé phénoxyacétate attendu **40** sous forme d'une huile incolore.

$Rf_{(80:20)} = 0,22$

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 3.67-3.69 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.05-4.06 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 10.19$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 7.60$ Hz, 12.06 Hz, 1H), 4.57-4.60 (m, 3H), 6.64-4.72 (m, 4H), 4.82 (d, $J = 11.21$ Hz, 1H) 4.89-5.01 (m, 4H), 6.94 (dd, $J = 2.67$ Hz, 8.25 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.12-7.39 (m, 21H);

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 52.12, 65.17, 69.00, 73.24, 73.36, 74.85, 75.04, 75.59, 77.15, 78.18, 79.23, 81.32, 84.24, 86.55, 113.52, 114.65, 121.10, 127.46, 127.52, 127.61, 127.68, 127.80, 127.92, 128.17, 128.26, 128.33, 129.38, 137.52, 138.07, 138.22, 138.57, 140.90, 157.65, 169.17;

IR (film)

3030, 2860, 1759, 1602, 1495, 1360, 1209, 742 cm^{-1} ;

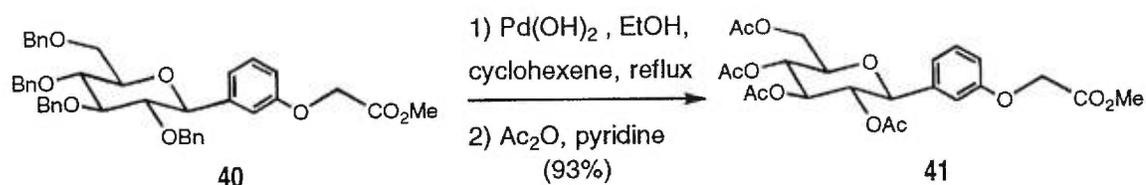
SPECTRE DE MASSE

Calculé pour C₄₃H₄₄O₈: (M+1) 689.81. Trouvé 689.4

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +2.0^\circ$, c = 0.133, CHCl₃

26. Préparation du 3-β-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-glucopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (41).



Tout comme lors de la préparation des pentaesters 3-β-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-mannopyranosyl)-3-phénoxy acétate de méthyle (24) et 3-β-(2,3,4-tri-O-acétyl-D-xylopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (33), le 3-β-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-phénoxy acétate de méthyle (40) (2,42 g 3,5 mmol) et l'hydroxyde de palladium (II) (1,21 g) sont portés à reflux dans un mélange d'EtOH (28 ml) et de cyclohexène (42 ml). Le produit brut de cette réaction est repris dans la pyridine (4,6 ml) en présence d'Ac₂O (3,2 ml) pour fournir, après la chromatographie (65:35 hex:AcOEt), 1,63 g (93%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc.

Rf_(80:20) = 0,15

Point de Fusion

93-95°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.82 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (dd, J = 2,20 Hz, 12.84 Hz, 1H), 4.24-4.30 (m, 2H), 4.37 (d, J = 9.82 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 5.22 (t, J = 9.73 Hz, 1H), 5.29-5.35 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 2.60 Hz, 8.26 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.98 Hz, 1H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 20.29, 20.53, 20.60, 20.66, 52.15, 62.19, 65.13, 68.40, 72.36, 74.08, 76.00, 79.78, 113.53, 114.06, 114.80, 120.49, 129.49, 129.72, 137.84, 157.64, 169.39, 170.26, 170.63;

IR (fondu)

2955, 1745, 1589, 1446, 1221, 1035, 904, 788 cm⁻¹;

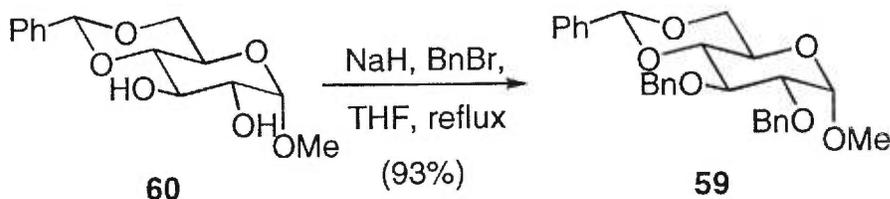
SPECTRE DE MASSE

Calculé pour C₂₃H₂₉O₁₂: (M+1) 497.16589. Trouvé 497.16450

ROTATION SPÉCIFIQUE

[α]_D = +0.32°, c = 0.101, CHCl₃

28. Préparation du 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranose de méthyle (59).¹¹³



Le 4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranose de méthyle (**60**) (2.0 g, 7.08 mmol) est ajouté à une suspension de NaH (708 mg, 17.7 mmol) dans le THF anhydre (14.2 ml) préalablement refroidie à 0°C. L'agitation est poursuivie ainsi pendant 30 min, puis 30 min à TP après quoi le mélange réactionnel est porté à reflux et le BnBr (2.28 ml, 19.1 mmol) est alors ajouté. Le reflux est laissé ainsi pour la durée de la nuit (environ 15 hrs). Du MeOH (2 ml) puis de l'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'AcOEt (3 fois 30 ml). La phase organique est séparée puis après le traitement habituel, le solide obtenu est recristallisé (EtOH 95%) pour donner 3.05 g (93%) du 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranose de méthyle.

$Rf_{(85:15)} = 0,47$

Point de Fusion

93°C (litt.¹¹³ 93°C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

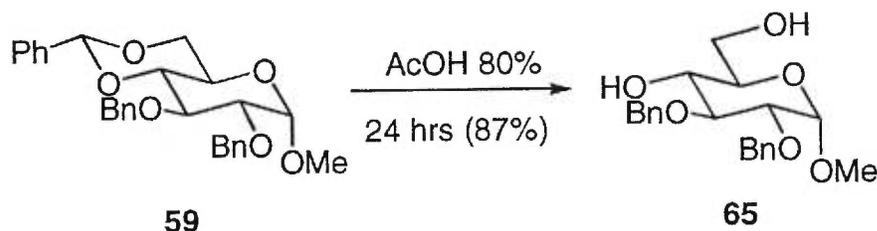
δ 3.42 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 3.72 Hz, 9.31 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 9.37 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 10.20 Hz, 1H), 3.84 (td, J = 4.75 Hz, 10.06 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 4.28 (dd, J =

4.71 Hz, 10.07 Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 3.69$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 12.17$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 6.93$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 11.26$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 7.26-7.52 (m, 15H);

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = -28.25^\circ$, $c = 0.099$, CHCl_3 (litt.¹¹³ -31.2° , $c = 5.0$, CHCl_3)

29. Préparation du 2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranose de méthyle (65).¹¹⁴



Le 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranose de méthyle (**56**) (2.0 g, 4.32 mmol) est agité pendant 24 hrs dans une solution aqueuse d'AcOH 80% (45 ml). De l'eau (250 ml) est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec du benzène (4 fois 150 ml). Les phases organiques sont réunies pour être lavées avec une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 (150 ml) puis à nouveau avec de l'eau (200 ml). Après le traitement habituel, la chromatographie (Et_2O) fournit 1,41 g (87%) du 2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranose de méthyle sous forme d'un solide blanc.

$R_{f(\text{Ether})} = 0,18$

Point de Fusion

75-77°C (litt.¹¹⁴ 75-76°C)

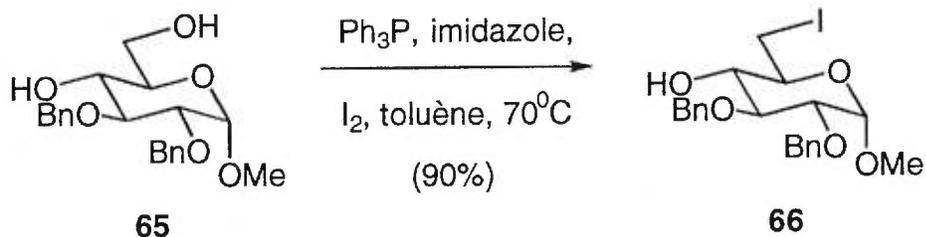
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

2.53 (sé, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 3.52 Hz, 9.51 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 1.11 Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 3H), 4.60 (d, J = 3.53 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.08 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 11.45 Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 10H);

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D^{20} = +18.18^\circ$, $c = 0.117$, CHCl₃ (litt.¹¹⁴ $+18.8^\circ$, $c = 4.9$, CHCl₃)

30. Préparation du 2,3-di-O-benzyl-6-déoxy-6-iodo- α -D-glucopyranose de méthyle (66)¹²¹.



Un mélange du 2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranose de méthyle (65) (1.0 g, 2.67 mmol), de Ph₃P (2.81 g, 10.7 mmol), d'imidazole (727 mg, 10.7 mmol) et d'iode (2.03 g, 8.01 mmol) est vigoureusement agité dans le toluène sec (52 ml) et chauffé à 70°C pendant 24 hrs. Une fois le mélange à TP, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (125 ml) est

ajoutée. De l'iode est ensuite ajouté par petite portion jusqu'à ce que le toluène demeure coloré d'iode. L'agitation est alors poursuivie 10 min après quoi, les deux phases sont lavées avec une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (48 ml) puis du toluène (125 ml) est ajouté. Les phases sont séparées puis la phase organique est lavée avec de l'eau (125 ml). Après le traitement habituel, la chromatographie (85:15 Et_2O de pétrole:AcOEt) fournit 1.16 g (90%) du produit iodé désiré sous forme d'une huile jaune pâle dont les données spectroscopiques correspondent à celles rapportées dans la littérature.

$R_f(80:20 \text{ Ether pétrole:AcOEt}) = 0,49$

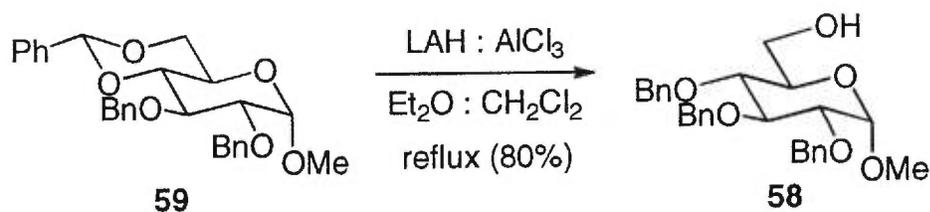
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.10 (dd, $J = 5.58 \text{ Hz}, 10.05 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.35 (dd, $J = 3.81 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.65 (dd, $J = 2.78 \text{ Hz}, 12.04 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 4.70 (dd, $J = 1.56 \text{ Hz}, 3.58 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.75 (d, $J = 11.67 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.87 (d, $J = 12.04 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.26-7.45 (m, 10H);

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +23.15^\circ, c = 0.99, \text{CHCl}_3$ (litt.¹²¹ $+24.0^\circ, c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

31. Préparation du 2,3,4-O-benzyl- α -D-glucopyranose de méthyle (58)¹⁰³.



Du LAH (345 mg, 9.08 mmol) est ajouté en 3 portions à une solution de 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranose de méthyle (**59**) (4.20 g, 9.08 mmol) dans 84 ml d'un mélange d'Et₂O - CH₂Cl₂ (1:1). Le tout est alors graduellement porté à reflux, après quoi une solution d'AlCl₃ (1.21 g, 9.08 mmol) dans l'Et₂O (6.5 ml) est ajoutée goutte à goutte sur 30 min. Le reflux est alors maintenu pendant 72 hrs. Une fois à TP, l'excès de LAH est détruit par l'addition d'AcOEt (15 ml) puis l'excédant d'AlCl₃ est détruit par l'addition d'eau (20 ml). De l'Et₂O (65 ml) est ajouté après quoi les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec une portion d'Et₂O (40 ml) puis les phases organiques sont combinées. Après le traitement habituel, la chromatographie (65:35 Hex:AcOEt) fournit 3.38 g (80%) du produit désiré **58** sous forme d'un solide blanc dont les données spectroscopiques correspondent à celles rapportées dans la littérature.

Rf_(70:30) = 0,21

Point de Fusion

80-82°C (litt.¹⁰³ 83-85°C)

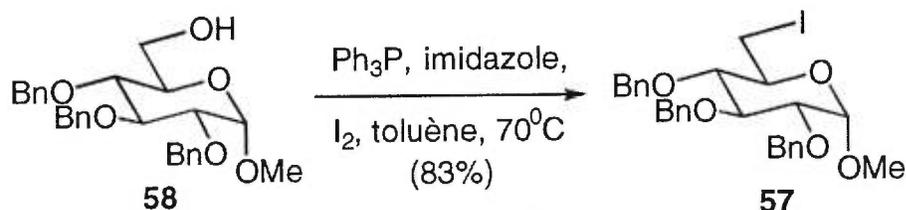
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.64 (sé, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 4.57 (d, J = 3.53 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.79 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 4.85 (d, j = 10.90 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.03 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 10.87 Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 15H);

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +7.89^\circ$, $c = 0.98$, CHCl_3 (litt.¹⁰³ $+8.5^\circ$, $c = 1.0$, CHCl_3)

32. Préparation du 2,3,4-tri-O-benzyl-6-déoxy-6-iodo- α -D-glucopyranose de méthyle (57)¹¹⁵.



La préparation du 4,6-O-benzylidène-6-déoxy-6-iodo- α -D-mannopyranose de méthyle (57) reprend les mêmes conditions qu'utilisées pour la préparation du 2,3-di-O-benzyl-6-déoxy-6-iodo- α -D-glucopyranose de méthyle (66). Le 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranose de méthyle (58) (393 mg, 0.85 mmol), de la Ph_3P (888 mg, 3.38 mmol), de l'imidazole (230 mg, 3.38 mmol) et de l'iode (644 mg, 2.54 mmol) dans le toluène anhydre (16.5 ml) chauffé à 70°C pendant 24 hrs, fournissent 404 mg (83%) d'une huile jaune pâle dont les données spectroscopiques correspondent à celles rapportées dans la littérature.

$R_f(80:20 \text{ Ether pétrole:AcOEt}) = 0,64$

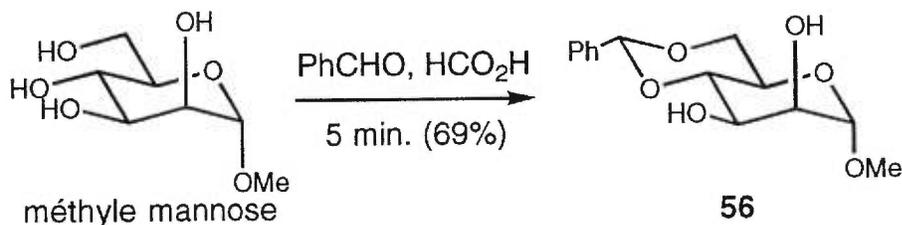
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.29-3.39 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.57 (dd, $J = 3.59 \text{ Hz}$, 9.64 Hz , 1H), 4.05 (t, $J = 8.91 \text{ Hz}$, 1H), 4.64-4.72 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 4.91 \text{ Hz}$, 1H), 4.84 (d, $J = 3.65 \text{ Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J = 10.96 \text{ Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J = 10.84 \text{ Hz}$, 1H), 7.26-7.40 (m, 15H);

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +58.5^\circ$, $c = 1.68$, CHCl_3 (litt.¹¹⁵ $+61.0^\circ$, $c = 1.7$, CHCl_3)

33. Préparation du 4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranose de méthyle (56)¹¹⁹.



Du méthyle- α -D-mannose (20,0 g, 103,0 mmol) est rapidement dissous dans de l'acide formique 98-100% (100 ml) suivi par l'addition immédiate de benzaldéhyde (100 ml) fraîchement distillée. Après 5 min. le mélange réactionnel est versé sur un mélange d'éther de pétrole 60-80°C (800 ml) et d'eau (800 ml) fortement agité. Les deux phases sont séparées puis la phase organique est filtrée. Le solide recueilli est lavé avec une portion d'éther de pétrole 60-80°C puis recristallisé (benzène: CHCl_3) pour donner 20,0 g (69%) du produit attendu sous forme d'aiguilles blanches dont les données spectroscopiques correspondent à celles publiées dans la littérature.

Point de Fusion

137-138°C (litt.¹¹⁹ 140-143°C)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

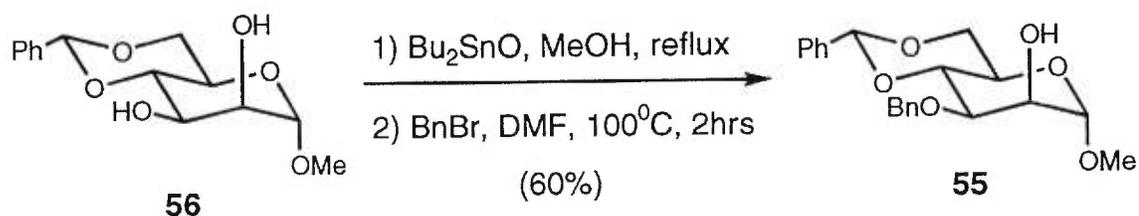
δ 3.41 (s, 3H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.28-4.31 (m, 1H),

4.77 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.26-7.51 (m, 5H);

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D^{20} = +59.5^\circ$, $c = 0.7$, CHCl_3 (litt.¹¹⁹ $+61^\circ$, $c = 1.84$, CHCl_3)

34. Préparation du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranose de méthyle (55)¹²⁰.



Le 4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranose de méthyle (**56**) (5.0 g, 17.7 mmol) et le Bu_2SnO (4.41 g, 17.7 mmol) sont portés à reflux dans du MeOH (620 ml) pendant 1 hr. Après quoi, le solvant est évaporé puis le produit est séché à l'aide d'une pompe mécanique. Le solide est repris dans de le DMF (126 ml) en présence de BnBr (7.6 ml, 63.8 mmol). Le tout est chauffé 2 hrs à 100°C . Une fois à TP, de l'eau (500 ml) est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (5 fois 100 ml). Les phases organiques sont réunies puis après le traitement habituel, la chromatographie (95:5 CHCl_3 :Acétone) fournit 3.93 g (60%) du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranose de méthyle sous forme d'une huile jaune dont les données spectroscopiques correspondent à celles rapportées dans la littérature.

$R_f(95:5 \text{ CHCl}_3:\text{acétone}) = 0,38$

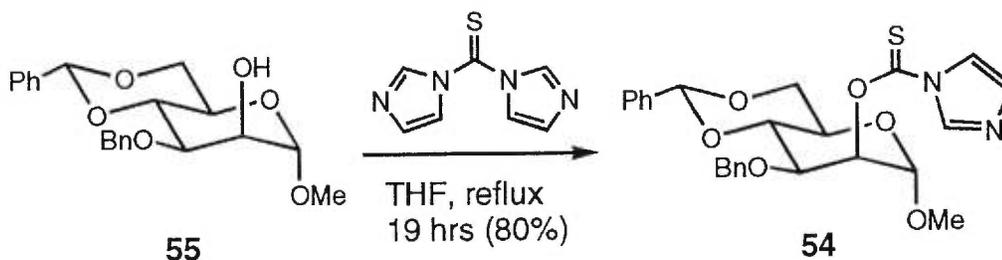
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.38 (s, 3H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 1.48 Hz, 3.48 Hz, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.30 (dd, J = 3.36 Hz, 8.76 Hz, 1H), 4.68-4.77 (m, 3H), 4.87 (d, J = 11.91 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 7.26-7.42 (m, 8H), 7.50-7.53 (m, 2H);

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D^{20} = +37.6^\circ$, c = 0.98, EtOH (litt.¹²⁰ +38.3⁰, c = 1.0, EtOH)

35. Préparation du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-2-O-(imidazol-1-ylthiocarbonyl)- α -D-mannopyranose de méthyle (54).



Du 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (5.30 g, 39.7 mmol) est ajouté à une solution du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranose de méthyle (**55**) (5.56 g, 14.9 mmol) dans le THF sec (74 ml) et la solution est alors portée à reflux pour 19 hrs. Une fois à TP, le solvant est évaporé et le résidu est chromatographié (99:1 CHCl₃:acétone) pour donner 5.89 g (80%) du produit désiré sous forme d'une huile jaune.

Rf_(99:1 chloroforme:acétone) = 0,49

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.42 (s, 3H), 3.92 (td, $J = 4.22$ Hz, 10.04 Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 9.03$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 3.50$ Hz, 9.86 Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 3.69$ Hz, 9.24 Hz, 1H), 4.68-4.77 (m, 2H), 4.92 (d, $J = 1.58$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.92 (dd, $J = 1.62$ Hz, 3.47 Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 6.85$ Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 5.57$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 13.50, 55.24, 63.48, 68.65, 69.88, 72.74, 73.55, 78.58, 79.05, 98.25, 101.72, 118.20, 125.99, 127.48, 127.69, 128.11, 128.27, 128.94, 130.47, 136.69, 137.07, 137.47, 183.20;

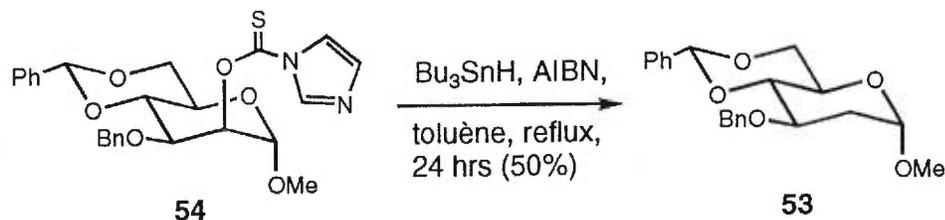
SPECTRE DE MASSE

calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($M+1$) 483.1590, trouvé 483.1601

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = -1.79^0$, $c = 0.1$, CHCl_3

36. Préparation du 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-2-deoxy- α -D-arabino-hexopyranoside de méthyle (**53**)¹²⁵.



Une solution de 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-2-O-(imidazol-1-ylthiocarbonyle)- α -D-mannopyranose de méthyle (**54**) (5,89 g, 11,9 mmol) dans le toluène anhydre (196 ml) est additionnée sur 30 min à une solution de Bu₃SnH (5,2 g, 17,9 mmol) et d'AIBN (quantité catalytique) dans le toluène anhydre (778 ml) au reflux. Une fois l'addition terminée, le reflux est poursuivi 24 hrs. Une fois la solution à TP, le solvant est évaporé et le résidu est lavé avec 3 portions de CH₃CN (200 ml) chauds. Les 3 fractions de CH₃CN sont réunies puis elles sont lavées 4 fois avec de l'hexanes (200 ml). Le CH₃CN est évaporé puis le résidu est chromatographié (90:10 Éther de pétrole 60-80°C:Ét₂O) pour donner 2,12 g (50%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc dont les données spectroscopiques correspondent à celles publiées dans la littérature.

Rf_(90:10 Ether pétrole:éther) = 0,14

Point de Fusion

102-103°C (litt.¹²⁵ 105.5-106°C)

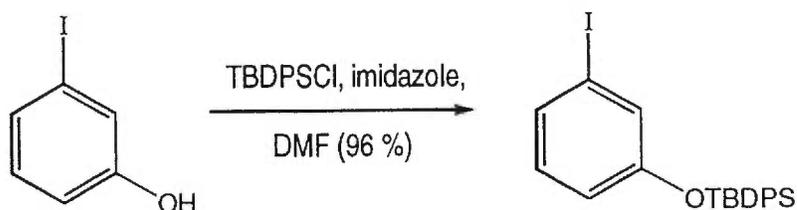
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.77-1.85 (m, 1H), 2,28 (ddd, J= 1.02 Hz, 5.17 Hz, 13.37 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.83-3.99 (m, 1H), 4.26-4.29 (m, 2H), 4.69 (d, J = 11.91 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 3.10 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 7.25-7.53 (m, 10H);

ROTATION SPÉCIFIQUE

$[\alpha]_D = +72.0^\circ$, c = 0.7, CHCl₃ (litt.¹²⁵ +73.8^o, c = 0.7, CHCl₃)

37. Préparation du *tert*-butyldiphénylsilyl éther du 3-iodophénol.



A une solution de *tert*-butylchlorodiphénylsilane (14,99 g, 54,5 mmol) et de 3-iodophénol (10,0 g, 45,5 mmol) dans le DMF sec (100 ml), est ajouté de l'imidazole (7,74 g, 114,0 mmol) en une portion. Le tout est agité à température ambiante au cours de la nuit (environ 12 hrs). Une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (200 ml) est alors ajoutée. La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'hexanes (5 fois 200 ml) et les phases organiques sont ensuite réunies. Après le traitement habituel, la chromatographie (95:5 hex:AcOEt) fournit 19,93 g (96%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore.

$R_{f(95:5)} = 0,77$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.07 (s, 9H), 6.48 (dd, $J = 1.64$ Hz, 8.24 Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 8.05$ Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 6H), 7.69-7.71 (m, 4H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 19.40, 26.43, 93.94, 118.97, 127.81, 129.08, 130.03, 130.17, 130.31, 132.28, 135.40, 156.05;

IR (film)

3071, 2931, 1582, 1470, 1427, 1277, 1228, 1114, 934 cm^{-1} ;

SPECTRE DE MASSE

calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{IOSi}$: (M+1) 459.0641. Trouvé 459.0627

BIBLIOGRAPHIE

1. J. C. Paulson, C-H. Wong; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 66-79.
2. C-H. Wong; *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 833-862.
3. A. Giannis; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 178-180.
4. D. N. Granger, G. Schmid-Schonbein; *Physiology and Pathophysiology of Leukocyte Adhesion*, Oxford University Press Inc., New York, 1995, 43-80.
5. J. C. Paulson, C-H. Wong; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9283-9298.
6. M. Fukuda; *Bioorg. & Med. Chem.*, **1995**, *3*, 207-215.
7. S. Borman, *C&EN*, **1993**, (June 28), 27-34.
8. G. E. Ball, R. A. O'Neill, J. E. Schultz, J. B. Lowe, B. W. Weston, J. O. Nagy, E. G. Brown, C. J. Hobbs, M. D. Bednarski; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5449-5451.
9. Y-C. Lin, C. W. Hummel, D-H. Huang, Y. Ichikawa, K. C. Nicolaou, C-H. Wong; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5451-5454.
10. P. Hensley, P. J. McDevitt, I. Brooks, J. J. Trill, J. A. Feild, D. E. McNulty, J. R. Connor, D. E. Griswold, N. V. Kumar, K. D. Kopple, S. A. Carr, B. J. Dalton, K. Johanson; *J. Biol. Chem.*, **1994**, *269*, 23949-23958.
11. R. M. Cooke, R. S. Hale, S. G. Lister, G. Shah, M. P. Weir; *Biochemistry*, **1994**, *33*, 10591- 10596.
12. K. Scheffler, B. Ernst, A. Katopodis, J. L. Magnani, W. T. Wang, R. Weisemann, T. Peters; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1841-1844.
13. L. Poppe, G. S. Brown, J. S. Philo, P. V. Nikrad, B. H. Shah; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 1727-1736.
14. T. Uchiyama, T. J. Woltering, W. Wong, C-C. Lin, T. Kajimoto, M. Takebayashi, G. Weitz-Schmidt, T. Asakura, M. Noda, C-H. Wong; *Bioorg. & Chem.*, **1996**, *4*, 1149-1165.

15. B. J. Graves, R. L. Crowther, C. Chandran, J. M. Rumberger, S. Li, K-S Huang, D. H. Presky, P. C. Familletti, B. A. Wolitzky, D. K. Burns; *Nature*, **1994**, *367*, 532-538.
16. W. I. Weis, K. Drickamer, W. A. Hendrickson; *Nature*, **1992**, *360*, 127-134.
17. A) T. P. Kogan, B. M. Revelle, S. Tapp, D. Scott, P. J. Beck; *Biol. Chem.*, **1995**, *270*, 14047-14055. B) T. P. Kogan, B. Dupré, K. M. Keller, I. L. Scott, H. Bui, R. B. Market, P. J. Beck, J. A. Voytus, B. M. Tevelle, D. Scott; *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4976-4984.
18. D.D. Manning, C. R. Bertozzi, L. L. Kiessling; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1953-1956.
19. G. Thomas, F. Schwarzenbach, R. O. Duthaler; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 514-524.
20. Y. Wada, T. Saito, N. Matsuda, H. Ohmoto, K. Yoshino, M. Ohashi, H. Kondo; *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 2055-2059.
21. M. J. Bamford, V. Saez; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 239-244.
22. T. Uchiyama, C-C Lin, C-H Wong; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5395-5396.
23. H. C. Kolb; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2629-2634.
24. H. C. Kolb, B. Ernst; *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 1571-1578.
25. A. A. Birkbeck, S. V. Ley, J. C. Prodger; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 2637-2642.
26. S. Hanessian, H. Prabhanjan; *Synlett*, **1994**, 868-870.
27. A. Toepfer, E. Bartnik; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9161-9164.
28. N. M. Allanson, A. H. Davidson, F. M. Martin; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3945-3948. M. Allanson, A. H. Davidson, C. D. Floyd, F. M. Martin; *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, *5*, 2061-2076.
29. A. Liu, K. Dillon, R. M. Campbell, D. C. Cox, D. M. Huryn; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3785-3788.

30. A. Toepfer, G. Kretzschmar; *Bioorg. & Med. Lett.*, **1997**, *7*, 1311-1316.
31. A. Toepfer, G. Kretzschmar; *Bioorg. & Med. Lett.*, **1997**, *7*, 1317-1322.
32. B. Dupré, K. M. Keller, I. L. Scott, H. Bui, R. B. Market, P. J. Beck, T. P. Kogan; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 569-572.
33. T. J. Woltering, G. Weitz-Schmidt, C-H. Wong; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9033-9036.
34. C-C Lin, M. Shimazaki, M-P Heck, S. Aoki, R. Wang, T. Kimura, H. Ritzèn, S. Takayama, S-H Wu, G. Weitz-Schmidt, C-H Wong; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6826-6840.
35. C-H Wong, F. Moris-Varas, S-C Hung, T. G. Marron C-C Lin, K. W. Gong G. Weitz-Schmidt; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8152-8158.
36. U. Sprengard, H. Kunz, C. Hüls, W. Schmidt, D. Seiffge, G. Kretzschmar; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1996**, *5*, 509-514.
37. M. Hayashi, M. Tanaka, M. Itoh, H. Miyauchi; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2938-????.
38. H. Ohmoto, K. Nakamura, T. Inoue, N. Kondo, Y. Inoue, K. Yoshino, H. Kondo; *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1339-1343.
39. D. D. Manning, X. Hu, P. Beck, L. L. Kiessling; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3161-3162.
40. H. Miyauchi, M. Yuri, M. Tanaka, N. Kawaura, M. Hayashi; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 985-988.
41. G. Kretzschmar, U. Sprengard, H. Kunz, E. Bartnik, W. Schmidt, A. Toepfer, B. Hörsch, M. Krause, D. Seiffge; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 13015-13030.
42. G. Baisch, R. Öhrlein; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1812-1815.
43. H. Miyauchi, M. Yuri, M. Tanaka, N. Kawaura, M. Hayashi; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 989-992.

44. T. P. Kogan, B. Dupré, H. Bui, K. L. MaAbee, J. M. Kassir, I. L. Scott, X. Hu, P. Vanderslice, P. J. Beck, R. A. F. Dixon; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1099-1111.
45. T. Sunazuka, T. Hirose, Y. Harigaya, S. Takamatsu, M. Hayashi, K. Komiyama, S. Ōmura, P. A. Sprengeler, A. B. Smith III; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10247-10248.
46. B. N. N. Rao, M. B. Anderson, J. H. Musser, J. H. Gilbert, M. E. Schaefer, C. Foxall, B. K. Brandley; *J. Biol. Chem.*, **1994**, *269*, 19663-19666.
47. T. Ikeda, T. Kajimoto, H. Kondo, C-H Wong; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2485-2490.
48. M. Tramontini, *Synthesis*, **1973**, 703-775. M. Arend, B. Westermann, N. Risch; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1044-1070.
49. J. P. Kutney, K. Piotrowska, J. Somerville, S-P. Huang, S. J. Rettig; *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 580-589.
50. N. Tsuji, J. Suzuki, M. Shiota, I. Takahashi, S. Nishimura; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2729-2731.
51. J. J. Brown, R. H. Lenhard, S. Bernstein; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2183-2187.
52. B. E. Maryanoff, A. B. Reitz; *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 863-927.
53. W. S. Wadsworth; *Org. React.*, **1977**, *25*, 73-253.
54. J. Boutagy, R. Thomas; *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 87-99.
55. J. Wicha, K. Bal; *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1978**, 1282-1288.
56. K. Hejno, V. Jarolim; *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1973**, *38*, 3511-3513.
57. T. W. Greene, P. G. M. Wuts; *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^{ième} éd., John Wiley & Sons, New York, 1991.
58. R. B. Turner, W. R. Meador, R. E. Winkler; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 4122-4727.

59. M. Sobukawa, M. Nakajima, K. Koga; *Tetrahedron Assymetry*, **1990**, *1*, 295-298.
Pour une revue sur les travaux du groupe de Koga dans ce domaine voir K. Koga;
Pure & Appl.Chem., **1994**, *66*, 1487-1492.
60. J. W. Huffman, W. H. Blake; *J. Org. Chem*, **1988**, *53*, 3828-3831.
61. P. Deslongchamps; *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon
Press, New York, 1983, 274.
62. E. J. Corey; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 175-179.
63. K. Koga, M. Shindo; *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **1995**, *53*, 1021-1032.; M.
Sobukawa, K. Koga; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5101-5104.
64. R. Shirai, K. Aoki, D. Sato, H-D. Kim, M. Murakata, T. Yasukata, K. Koga; *Chem.*
Pharm. Bull., **1994**, *42*, 690-693.
65. Shapiro; *Organic Reactions*, John Wiley and Sons, New York, 1976, 405-507.
66. Caglioti, Grasselli, Selva; *Gazz. Chim. Ital.*, **1964**, *94*, 537-551.
67. J-F. Biellmann, J-P. Pète; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 675-677.
68. G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina; *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4319-
4322.
69. F. Davis, L. C. Vishwakarma, J. M. Billmers, J. Finn; *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*,
3241-3243.
70. T. Hashiyama, K. Morikawa, K. B. Sharpless; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5067-5068.
71. E. D'incan, A. Loupy, A. Restelli, J. Seyden-Penne, P. Viout; *Tetrahedron*, **1982**,
38, 1755-1759.
72. N. Goudreau, D. Gravel; travaux non publiés.
73. M. H. D. Postema; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8545-8599. C. Jaramillo, S. Knapp;
Synthesis, **1994**, 1-20.
74. G. Franz, M. Grün; *J. Med. Plant. Res.*, **1983**, *47*, 131-147.

75. J. G. Buchanan, The C-Nucleoside Antibiotics dans *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1984**, *44*, 243-299.
76. U. Hacksell, G. D. Daves; *Prog. Med. Chem.*, **1985**, *22*, 2-65.
77. R. R. Schmidt, W. Frick, B. Haag-Zeino; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4045-4048.
78. A. T. Khan, W. Ahmed, R. R Schmidt; *Carbohydr. Res.*, **1996**, *280*, 277-286.
79. R. W. Friesen, C. F. Sturino; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2572-2574.
80. E. Dubois, J-M. Beau; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 1191-1192.
81. E. Dubois, J-M. Beau; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5165-5168.
82. R. R. Schmidt, M. Hoffmann; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 409-412.
83. T. Matsumoto, M. Katsuki, K. Suzuki; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 833-836.
84. T. Matsumoto, M. Katsuki, K. Suzuki; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6185-6188.
85. V. Bellosta, S. Czernecki; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 199-200.
86. G. A. Kraus, M. T. Molina; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 752-753.
87. S. Czernecki, G. Ville; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 610-612.
88. E. Decoster, J-M. Lacombe, J-L. Strebler, B. Ferrari, A. A. Pavia; *J. Carbohydrate Chem.*, **1983**, *2*, 329-341.
89. W. P. Griffith, S. V. Ley; *Aldrichimica Acta*, **1990**, *23*, 13-19.
90. S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden; *Synthesis*, **1994**, 639-666.
91. Pour la préparation du TPAP: A. J. Bailey, W. P. Griffith, S. I. Mostafa, P. A. Sherwood; *Inorg. Chem.*, **1993**, *32*, 268-271.
92. R. Benhaddou, S. Czernecki, W. Farid, G. Ville, J. Xie, A. Zegar; *Carbohydr. Res.*, **1994**, *260*, 243-250.
93. H. Kuzuhara, H. G. Fletcher Jr; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2531-2534.
94. S. Hanessian, A. Ugolini; *Carbohydr. Res.*, **1984**, *130*, 261-269.
95. M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4976-4978.
96. S. Hanessian, T. J. Liak, B. Vanasse; *Synthesis*, **1981**, 396-397.

97. G. Kretzschmar, A. Toepfer, C. Hüls, M. Krause; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2485-2494.
98. Produit disponible chez Fluka Inc. Pour une synthèse à partir du méthyle-D-glucose: T. D. Perrine, C. P. J. Glaudemans, R. K. Ness, J. Kyle, H. G. Fletcher Jr; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 664-669.
99. Pour une discussion sur les test biologiques utilisés pour déterminer les IC₅₀ des mimiques aryl-C-glycosides, veuillez consulter: S. Charron, Mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 1998.
100. F. A. Carey, H. S. Tremper; *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 758-761. C. T. West, S. J. Donnelly, D. A. Kooistra, M. P. Doyle, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2675-2681. J. L. Fry, M. Orfanopoulos, M. G. Adlington, W. R. Dittman, S. B. Silverman, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 374-375.
101. R. J. Ferrier; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 1455-1458.
102. P. J. Garegg, B. Samuelsson; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1980**, 2866-2869.
103. S. S. Bhattacharjee, P. A. J. Gorin; *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 1195-1206. A. Liptak, I. Jodal, P. Nanasi; *Carbohydr. Res.*, **1975**, *44*, 1-11.
104. R. Blattner, R. J. Ferrier, S. R. Haines; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 2413-2416.
105. F. Chrétien, Y. Chapleur; *J. Chem. Soc. Chem. Comm*, **1984**, 1268-.
106. N. Chida, M. Ohtsuka, K. Ogura, S. Ogawa; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *61*, 2118-2121.
107. S. Adam; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6589-6592.
108. P. László, I. F. Pelvász, F. Sztaricskai, L. Szilágyi, A. Somogyi; *Carbohydr. Res.*, **1988**, *175*, 227-.
109. A. S. Machado, D. Dubreil, J. Cleophax, S. D. Gero, N. F. Thomas; *Carbohydr. Res.* **1992**, *233*, C5.

110. N. Yamauchi, T. Terachi, T. Eguchi, K. Kakinuma; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4125-4136.
111. T. Imori, H. Takahashi, S. Ikegami; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 649-652.
112. E. L. Eliel, H. Satici; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 688.
113. Produit disponible chez Aldrich Inc. Pour une synthèse à partir du méthyle-D-glucose: N. K. Richtmyer; *Methods in Carbohydrate Chemistry*, **1962**, *1*, 108.
114. D. J. Bell, J. Lorber; *J. Chem. Soc.*, **1940**, 453-455.
115. F. Chrétien; *Synth. Comm.*, **1989**, *19*, 1015-1024.
116. F-D. Boyer, J-Y. Lallemand; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10443-10458.
117. S. Hanessian; *Org. Synt.*, **1985**, *65*, 243-251.
118. D. Semeria, M. Philippe, J-M. Delaumeny, A-M. Sepulchre, S. D. Gero; *Synthesis*, **1983**, 710-713.
119. J. G. Buchanan, J. C. P. Schwarz; *J. Chem. Soc.*, **1962**, 4770-4777.
120. M. A. Nashed, L. Anderson; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3503-3506. M. A. Nashed; *Carbohydr. Res.*, **1978**, *60*, 200-205.
121. J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish, D. D. Newman-Evans; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4843-4846.
122. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923.
123. S. Koto, N. Morishima, Y. Miyata, S. Zen; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 2639-2640.
124. R. López, A. Fernández-Mayaralas; *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 737-745.
125. T. Chiba, J-C. Jacquinet, P. Sinay; *Carbohydr. Res.*, **1988**, *174*, 253-264.
126. E. Petrakova, P. Kovac, C. P. J. Glaudemans; *Carbohydr. Res.*, **1992**, *233*, 101-112.
127. T. Kuribayashi, N. Ohkawa, S. Satoh; *Bioorg. & Med. Lett.*, **1998**, *8*, 3307-3310.

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier d'une façon toute particulière mon directeur de recherche, le professeur Denis Gravel, qui a bien voulu m'accepter dans son groupe de recherche. Sans lui je ne serais pas ici en train de vous parler. Je tiens à le remercier pour m'avoir donné l'opportunité d'aborder, au cours de mes travaux de recherche, une grande diversité de chimie et pour toute la latitude qu'il m'a accordé.

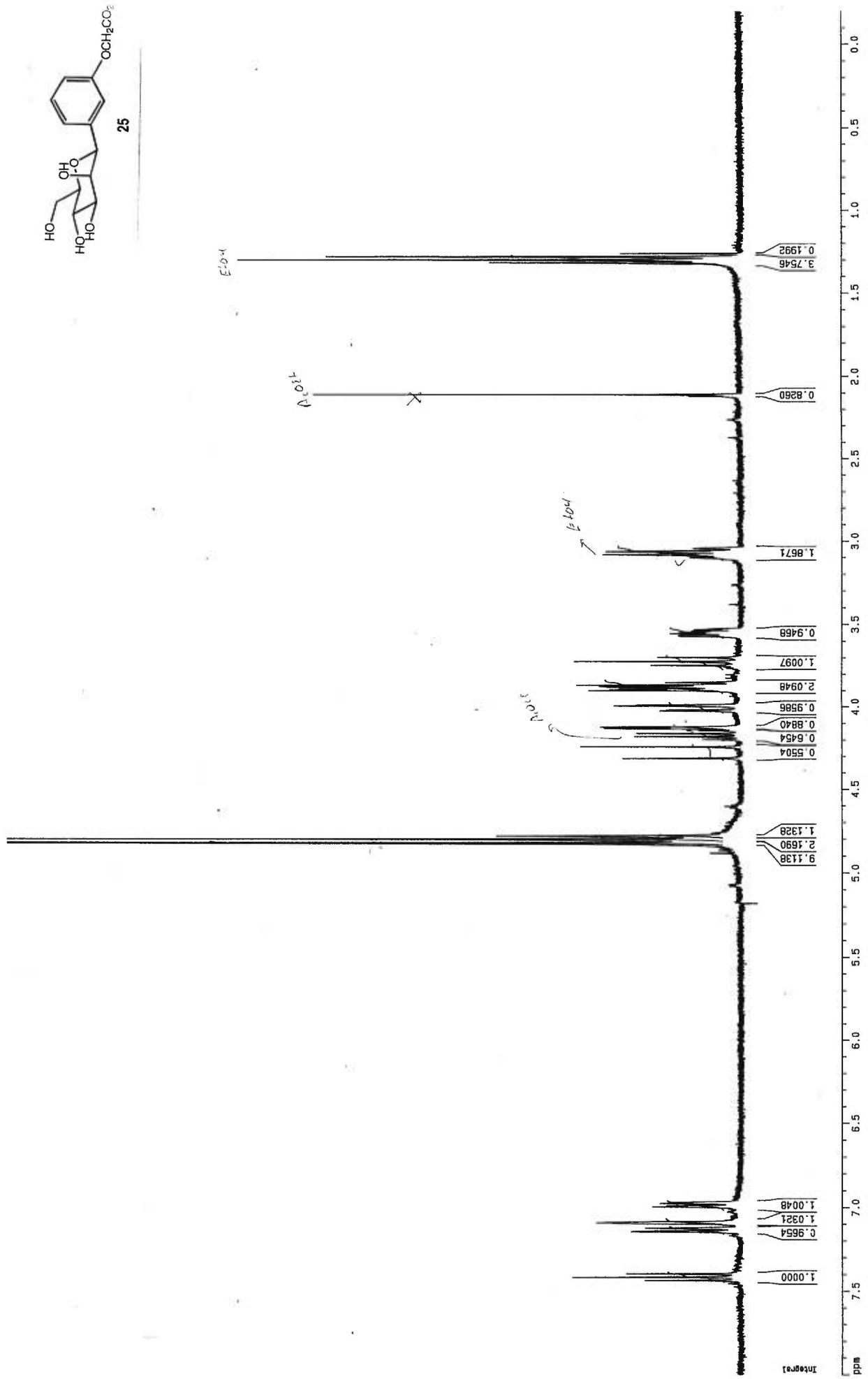
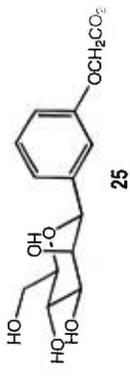
Je tiens à remercier les docteurs Réal C. Denis et Erwin Schultz qui  m'ont fait faire mes premiers pas au laboratoire à mon arrivé dans le groupe. Je remercie aussi le "gang" du labo: Monique Chan, Sylvie Charron, Sylvain Harper et Cédric (Cid) Rioux pour tous les bons moments qu'on a pu passer ensemble tant au laboratoire qu'en dehors. Je remercie aussi les docteurs Peter Chua et Henry George Lombart qui ont toujours su répondre à mes questions.

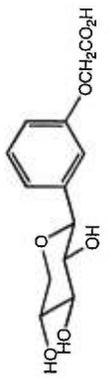
Je voudrais aussi remercier le docteur Nathalie Goudreau qui a effectué la modélisation moléculaire et le docteur Marc Vaillancourt qui a mis au point les tests permettant de mesurer les IC₅₀ des composés synthétisés dans le laboratoire.

Je ne voudrais pas oublier les membres du personnel du département de chimie, administrateurs et techniciens dont le support fut précieux.

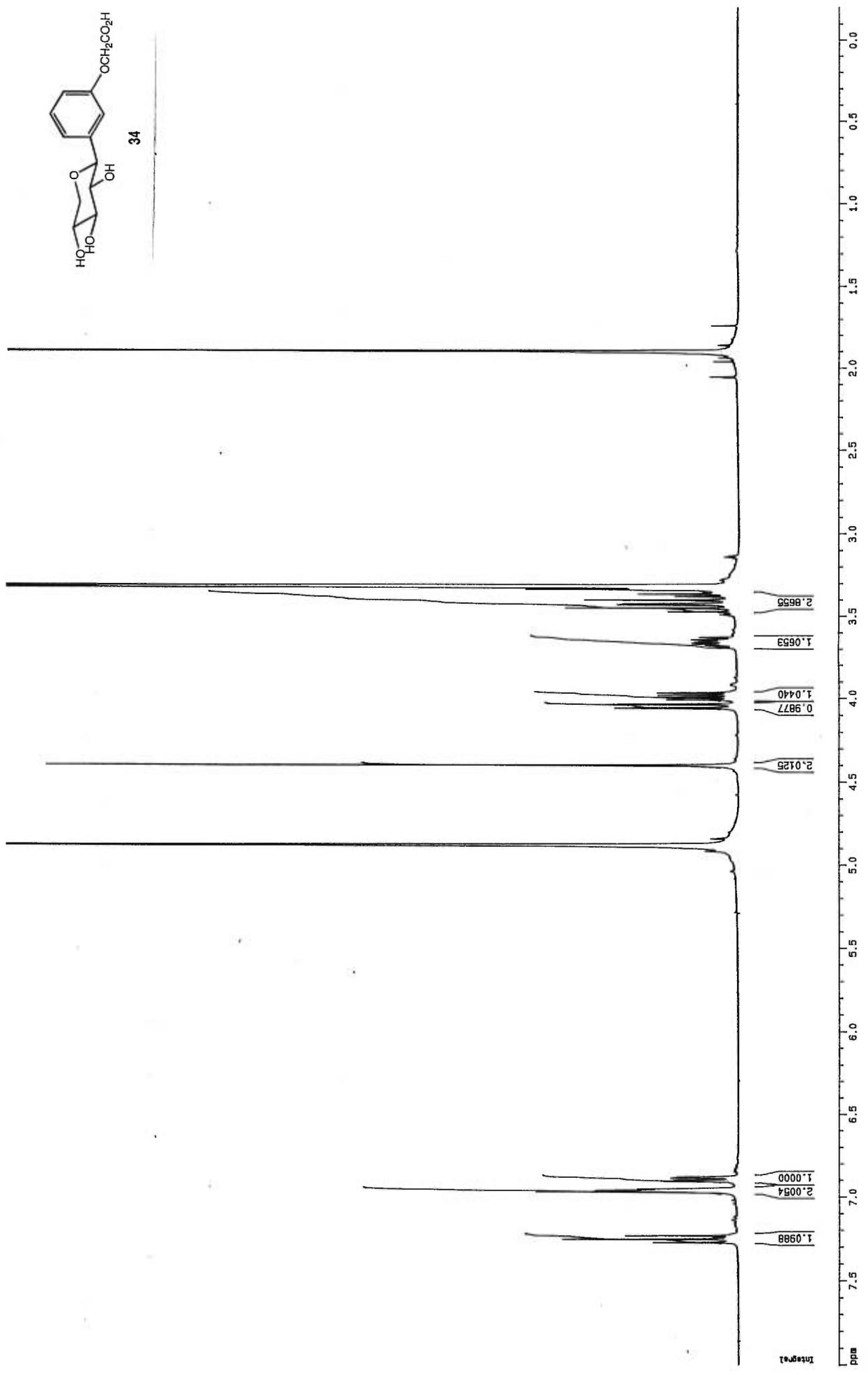
Merci.

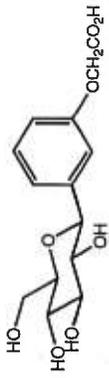
ANNEXES





34





42

