

2M11.2748.6

Université de Montréal

Synthèse d'analogues fucose-méthylés du sialyl Lewis X

par
Grégoire Leclair
Faculté de pharmacie

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

Avril 1999

© Grégoire Leclair, 1999



J. 8455 HMG

QV
705
U58
1999
V.010

L'Université de Montréal

Système d'analyse faciale-méthode de la loi X

par
Gérard Lachin
faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la famille des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en sciences (M.Sc.)
en sciences pharmaceutiques
par Gérard Lachin, titulaire

AVR 1 1999



Dr. Gérard Lachin, Ph.D.

Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse d'analogues fucose-méthylés du sialyl Lewis X

présenté par :
Grégoire Leclair

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Denis Gravel, PhD
Patrice Hildgen, PhD
Grace Jung, PhD

Mémoire accepté le 16 août 1999

Sommaire

Ce mémoire présente la synthèse diastéréosélective de dérivés méthylés du fucose en position 2 et 3, ainsi que la synthèse d'analogues du sialyl Lewis X. Ces ligands, spécifiques aux sélectines, serviront d'outils biochimiques et pharmacologiques pour vérifier l'importance des sélectines dans la modulation du processus inflammatoire.

Les synthèses totales qui sont présentées utilisent différentes méthodes chimiques modernes. Dans un premier temps, les positions 2 et 3 du fucose sont isolées à l'aide de groupements protecteurs. Les techniques utilisées impliquent la chimie des acétals et des acétals d'étain. En second lieu, les groupements hydroxyles isolés en position 2 et 3 du fucose sont oxydés en cétones, puis convertis en méthylènes. Les réactions étudiées sont la méthylation de ces cétones et aussi l'époxydation de ces méthylènes — l'ouverture des époxydes obtenus conduisant à des fucoses méthylés.

Le contrôle stéréochimique des réactions de méthylation est fait par chélation et aussi à l'aide d'acides de Lewis encombrés. Les époxydations sont effectuées avec des peroxydes, des peracides et des dioxyranes pour vérifier la stéréosélectivité de ces réactifs sur les substrats étudiés.

Les couplages glycosidiques sont réalisés avec des thiofucosides et aussi avec des trichloroacétimidates. La stéréochimie du carbone anomère est régie par les mécanismes de la paire d'ions et la participation du groupement voisin.

Enfin, les composés synthétisés sont testés pour déterminer leur activité dans un test *in vitro* consistant en une inhibition de l'adhésion de cellules tumorales HL-60 sur les sélectines E et P.

Table des matières

Identification du jury	ii
Sommaire	iii
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	xi
Remerciements	xiii
Dédicace	xiv
Avant-propos	xv
Introduction	1
0.1 Processus inflammatoire	1
0.2 Recrutement leucocytaire	2
0.3 Modulation du recrutement leucocytaire	6
0.4 Relation structure-activité	7
0.5 Hypothèse	9
0.6 Modélisation	13
Chapitre 1 : Aspects chimiques	16
1.1 Identification des synthons	16
1.2 Couplages glycosidiques	17
1.3 Contrôle de la régiosélectivité	22
1.4 Formation d'alcools tertiaires	23
Chapitre 2 : Synthèse du précurseur commun	26
2.1 Synthèse du donneur galactosidique	26
2.2 Couplage pour donner le précurseur commun	28
Chapitre 3 : Synthèse de l'analogue de référence	31
3.1 Synthèse du donneur fucosidique	31
3.2 Couplage pour donner l'analogue de référence	31
Chapitre 4 : Synthèse de l'analogue 2-Me fucose	34

4.1	Essais préliminaires	35
4.2	Synthèses de la cétone et de l'oléfine en position 2 du fucose	37
4.3	Addition sur le carbonyle en position 2 du fucose	39
4.4	Oxymercuration et époxydation de l'oléfine en position 2 du fucose	43
4.5	Synthèse du donneur fucosidique méthylé en position 2	46
4.6	Couplage pour donner l'analogue 2-Me fucose	48
Chapitre 5 : Synthèse de l'analogue 3-Me fucose		51
5.1	Synthèses de la cétone et de l'oléfine en position 3 du fucose	51
5.2	Addition sur le carbonyle en position 3 du fucose	54
5.3	Oxymercuration et époxydation de l'oléfine en position 3 du fucose	58
5.4	Perspectives de recherche	59
Chapitre 6 : Mesure de l'activité biologique		61
Conclusion		62
Partie expérimentale		63
1	Généralités	63
2	Précurseur commun	63
	(1-Déoxy-1-éthylsulfanyl- β -D-galactopyranos-3-yl)-acétate de <i>tert</i> -butyle (2.4)	63
	(2,4,6-Tri- <i>O</i> -benzoyl-1-Déoxy-1-éthylsulfanyl- β -D-galactopyranos-3-yl)- acétate de benzyle (2.6)	64
	[2,4,6-Tri- <i>O</i> -benzoyl-1- <i>O</i> -(2 <i>R</i> -hydroxy-cyclohex-1 <i>R</i> -yl)- β -D-galactopyra- nos-3-yl]-acétate de benzyle(2.7)	65
3	Analogue de référence	66
	{2,4,6-Tri- <i>O</i> -benzoyl-1- <i>O</i> -[2 <i>R</i> -(2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl- α -L-fucopyranos-1-yl)- cyclohex-1 <i>R</i> -yl]- β -D-galactopyranos-3-yl}-acétate de benzyle (3.5)	66
	Acide [1- <i>O</i> -(2 <i>R</i> - α -L-fucopyranos-1-yl-cyclohex-1 <i>R</i> -yl)- β -D-galactopyranos- 3-yl]-acétique (0.8)	67
4	Analogue 2-Me fucose	68
	3,4- <i>O</i> -(1 <i>R</i> / <i>S</i> -Benzylidène)-1-déoxy-1-éthylsulfanyl- β -L-fucopyranoside (R4.4 et S4.4)	68
	3,4- <i>O</i> -(1 <i>R</i> / <i>S</i> -Benzylidène)-2-déoxy-2-oxo-1-déoxy-1-éthylsulfanyl- β -L-fu- copyranoside (R4.5 et S4.5)	69

3,4- <i>O</i> -(1 <i>R/S</i> -Benzylidène)-2 <i>R</i> -méthyl-1-déoxy-1-éthylsulfanyl- β -L-fucopyranoside (R4.6eq et S4.6eq)	70
2 <i>R</i> -Méthyl-1-déoxy-1-éthylsulfanyl- β -L-fucopyranoside (4.7)	71
3,4- <i>O</i> -Isopropylidène-2-déoxy-2-oxo-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (4.9)	72
3,4- <i>O</i> -Isopropylidène-2-déoxy-2-méthylène-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (4.10)	73
3,4- <i>O</i> -Isopropylidène-2 <i>R/S</i> -méthyl-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (4.11eq et 4.11ax)	74
3,4- <i>O</i> -Isopropylidène-2-déoxy-2 <i>R/S</i> -époxy-méthylène-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (4.18eq et 4.18ax)	75
2 <i>S</i> -Méthyl-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (4.19)	77
2,3,4-Tri- <i>O</i> -benzyl-2 <i>S</i> -méthyl-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (4.20)	77
2,3,4-Tri- <i>O</i> -benzyl-2 <i>S</i> -méthyl- α -L-fucopyranose (4.21)	78
Trichloroacétimide de <i>O</i> -(2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-2 <i>S</i> -méthyl- α -L-fucopyranos-1-yle) (4.22)	79
(1 <i>R,2R</i>)-2-(2,3,4-Tri- <i>O</i> -benzyl-2 <i>S</i> -méthyl- α/β -L-fucopyranos-1-yl)-cyclohexanol (4.24α et 4.24β)	80
{2,4,6-Tri- <i>O</i> -benzoyl-1- <i>O</i> -[2 <i>R</i> -(2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-2 <i>S</i> -méthyl- α -L-fucopyranos-1-yl)-cyclohex-1 <i>R</i> -yl]- β -D-galactopyranos-3-yl}-acétate de benzyle (4.23)	82
Acide {1- <i>O</i> -[2 <i>R</i> -(2 <i>S</i> -méthyl- α -L-fucopyranos-1-yl)-cyclohex-1 <i>R</i> -yl]- β -D-galactopyranos-3-yl}-acétique (0.9)	83
5 Analogue 3-Me fucose	84
4-Déoxy-4-oxo-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (5.1)	84
3- <i>O</i> -(4-Méthoxybenzyl)-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (5.2)	84
2,4-Di- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -(4-méthoxybenzyl)-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (5.3)	85
2,4-Di- <i>O</i> -benzyl-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (5.4)	86
2,4-Di- <i>O</i> -benzyl-3-déoxy-3-oxo-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (5.5)	86
2,4-Di- <i>O</i> -benzyl-3-déoxy-3-méthylène-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (5.6)	87
2,4-Di- <i>O</i> -benzyl-3 <i>S</i> -méthyl-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (5.7eq)	88
2,4-Di- <i>O</i> -benzyl-3 <i>R</i> -méthyl-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (5.7ax)	89

3-Déoxy-3 <i>R/S</i> -époxy méthylène-1- <i>O</i> -méthyl- α -L-fucopyranoside (5.8ax et 5.8eq)	90
Bibliographie	92
Annexes : Spectres COSY 2D et NOESY 2D	xvi
Annexe A : Spectre NOESY 2D de l'acétal S4.4	xvii
Annexe B : Spectre NOESY 2D de l'acétal R4.4	xviii
Annexe C : Spectre NOESY 2D de l'acétal S4.6eq	xix
Annexe D : Spectre NOESY 2D de l'acétal 4.11eq	xx
Annexe E : Spectre NOESY 2D de l'acétal 4.11ax	xxi
Annexe F : Spectre NOESY 2D du produit de couplage 4.24a	xxii
Annexe G : Spectre NOESY 2D du produit de couplage 4.24b	xxiii
Annexe H : Spectre NOESY 2D de l'analogue 2-Me fucose 0.9	xxiv
Annexe I : Spectre COSY 2D de la cétone 5.1	xxv
Annexe J : Spectre NOESY 2D du fucose méthylé 5.7eq	xxvi
Annexe K : Spectre NOESY 2D du fucose méthylé 5.7ax	xxvii

Liste des tableaux

Tableau I -	RSA, modifications sur le fucose et le galactose	8
Tableau II -	Valeurs de pK_a pour différents alcools	11
Tableau III -	Réaction de couplage pour donner le précurseur commun	29
Tableau IV -	Addition sur le carbonyle en position 2 du fucose	40
Tableau V -	Époxydation du méthylène en position 2 du fucose	47
Tableau VI -	Addition sur le carbonyle en position 3 du fucose	56
Tableau VII -	Époxydation du méthylène en position 3 du fucose	58

Liste des figures

Figure 1 - Cascade de l'acide arachidonique	2
Figure 2 - Recrutement leucocytaire	3
Figure 3 - Les sélectines et leurs ligands	4
Figure 4 - Structure du sialyl Lewis X	6
Figure 5 - RSA, modifications sur le NeuAc et le GlcNAc	9
Figure 6 - Méthylation en positions 2 et 3 du fucose	10
Figure 7 - Analogues 2- et 3-Me fucose	11
Figure 8 - Conformations de l'anneau fucose pour les analogues 2- et 3-Me fucose	12
Figure 9 - Liaison du sialyl Lewis X à la sélectine E	13
Figure 10 - Modélisation des analogues 2- et 3-Me fucose liés à la sélectine E . .	15
Figure 11 - Identification des synthons	17
Figure 12 - Synthèse de l'analogue de référence effectuée par Glaxo	18
Figure 13 - Méthodes de glycosylation	19
Figure 14 - Effet anomère	20
Figure 15 - Contrôle stéréochimique des méthodes de glycosylation	21
Figure 16 - Alkylation en position 3 du galactose par la chimie des acétals d'étain	22
Figure 17 - Isolement des positions 2 et 3 du fucose	23
Figure 18 - Oxydation régiosélective en cétone par la chimie des acétals d'étain .	24
Figure 19 - Méthodes pour la méthylation de cyclohexanones	25
Figure 20 - Synthèse du précurseur commun	27
Figure 21 - Courbe de Karplus	30
Figure 22 - Synthèse du donneur fucosidique	32
Figure 23 - Synthèse novatrice de l'analogue de référence	33
Figure 24 - Synthèse de la cétone thiofucosidique	35
Figure 25 - Oxydation d'un alcool en cétone en utilisant le DMSO et l'anhydride acétique	36
Figure 26 - Addition sur le carbonyle de la cétone thiofucosidique	37
Figure 27 - Synthèses de la cétone et du méthylène en position 2 du fucose . . .	38
Figure 28 - Mécanisme de la réaction de Swern	39

Figure 29 - Mécanisme de la réaction de Wittig	39
Figure 30 - Modèle avec chélation de Cram	41
Figure 31 - Équilibre de Schlenk	42
Figure 32 - Additions sur le carbonyle d' α -méthoxy cyclohexanones	43
Figure 33 - Équilibre entre la conformation chaise et la conformation bateau croisé de cyclanones à six chaînons	44
Figure 34 - Modélisation de la cétone en position 2 du fucose (4.9)	45
Figure 35 - États de transition avec le méthyl lithium et avec le bromure de méthylmagnésium	45
Figure 36 - Oxymercuration du méthylène en position 2 du fucose	46
Figure 37 - Suite de la synthèse de l'analogue 2-Me fucose	47
Figure 38 - Synthèse du donneur fucosidique méthylé en position 2	48
Figure 39 - Premier essai de couplage pour obtenir l'analogue 2-Me fucose	49
Figure 40 - Synthèse de l'analogue 2-Me fucose	50
Figure 41 - Oxydation en cétone de la position 4 du fucose par la chimie de l'étain	52
Figure 42 - Synthèses de la cétone et du méthylène en position 3 du fucose	53
Figure 43 - Mécanisme du clivage des éthers 4-méthoxybenzylés par le DDQ	54
Figure 44 - Méthylénation d'une cétone à l'aide du réactif de Tebbe	55
Figure 45 - Mécanisme de l'addition sur le carbonyle en position 3 du fucose en présence d'un acide de Lewis encombré	57
Figure 46 - Proposition de synthèse de l'analogue 3-Me fucose	60

Liste des abréviations

Ac	Acétyle
AOA	Acide oxyacétique
Bn	Benzyle
Bz	Benzoyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CD34	Déterminant cellulaire-34
CHD	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-cyclohexanediol
<i>m</i> CPBA	Acide 3-chloroperbenzoïque
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMF	Diméthylformamide
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDTA	Acide éthylènediamine tétraacétique
EGTA	Acide éthylènebis-(oxyéthylènenitrilo)-tétraacétique
ESL-1	Ligand de la sélectine E-1
GlcNAc	<i>N</i> -Acétyl-glucosamine
GlyCAM-1	Molécule d'adhésion cellulaire glycoprotéinique-1
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
LAH	Hydruure de lithium et d'aluminium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
MAD	Tri-(2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthyl-phénoxy) aluminium
MadCAM-1	Molécule d'adhésion cellulaire des adressines des muqueuses vasculaires-1
MAT	Tri-(2,4,6-tri- <i>tert</i> -butyl-4-méthyl-phénoxy) aluminium
NeuAc	Acide neuraminique
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NOE	Effet nucléaire Overhauser

pyr	Pyridine
PMB	4-Méthoxybenzyle
PSGL-1	Ligand glycoprotéinique de la sélectine P-1
RMN	Résonance magnétique nucléaire
sLe ^x	Sialyl Lewis X
THF	Tétrahydrofurane
TBAB	Bromure de tétrabutyl ammonium
TBAI	Iodure de tétrabutyl ammonium
TBAF	Fluorure de tétrabutyl ammonium
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TMS	Triméthylsilyle
<i>p</i> Ts	4-Toluènesulfonyle

Remerciements

En premier lieu, je désire remercier chacun des membres du jury ; les Drs Gravel, Hildgen et Jung ont consacré une partie précieuse leur temps pour donner une évaluation juste et équitable de ce travail.

Dans le cadre de cette recherche, plusieurs personnes ont contribué significativement à mon apprentissage de la chimie médicinale. À ce titre, je tiens à souligner la contribution exceptionnelle du Dr Jung que ce soit pour les conseils de synthèse judicieux ou encore pour les discussions scientifiques bien soutenues. Je veux aussi remercier le Dr Bencheqroun qui a participé de façon active à m'initier aux techniques expérimentales propre à la chimie organique. Les Drs Daoust et Bouzide m'ont été d'un précieux secours à plusieurs reprises au cours de ce travail.

Je ne pourrais non plus passer sous le silence l'apport du Dr Guidon, que ce soit financièrement à l'aide d'une bourse octroyée par l'IRCM ou encore en mettant à ma disposition les différents atouts pour pouvoir effectuer cette recherche.

Je désire remercier les scientifiques de l'IRCM qui ont participé directement à cette oeuvre. Notamment, le Dr Wilkes a réalisé les travaux de modélisation moléculaire, le Dr Vaillancourt a fait les mesures d'activité biologique et enfin le Dr Guérin a assuré la supervision des étudiants.

Je souhaite aussi exprimer ma reconnaissance envers le Dr Hildgen qui a révisé ce travail, qui a su prendre des décisions difficiles et qui m'a supporté lorsque ce fut nécessaire.

Je ne pourrai probablement jamais remercier suffisamment Lise Vanasse et René Paquet pour l'aide inestimable qu'ils ont pu me procurer. Dans cet ordre d'idées, je veux souligner le support d'Elsie Brassard et de sa mère, Denise.

Enfin, je veux témoigner toute ma gratitude à mon amoureuse Mélanie Deslauriers. Elle a accepté de partager sa vie avec un homme qui a choisi d'entreprendre une carrière scientifique exigeante.

À ma conjointe Mélanie,
un phare dans une voie
trop souvent obscure.

Avant-propos

Ce mémoire présente les résultats de recherche obtenus dans le cadre d'une maîtrise en sciences pharmaceutiques avec l'option chimie médicinale. Les travaux ont été faits afin d'approfondir l'étude du processus inflammatoire et aussi de découvrir de nouveaux traitements pour les pathologies liées à l'inflammation chez l'humain.

Plus spécifiquement, dans le processus inflammatoire, il y a accumulation de médiateurs cellulaires. Ce phénomène est partiellement modulé par une interaction entre les récepteurs protéiniques sélectines (E, P et L) et leurs ligands glycoprotéiniques (ESL-1, PSGL-1, GlyCAM-1, CD34 et MadCAM-1). Cet aspect de l'inflammation a été beaucoup étudié au cours des dernières années. Le sialyl Lewis X, partie oligosaccharide des ligands des sélectines, a déjà été synthétisé ainsi que plusieurs de ses analogues. Ces molécules ont pu inhiber le recrutement de médiateurs cellulaires de l'inflammation dans des modèles *in vitro*, *ex vivo* et même *in vivo* chez l'animal et l'humain.

Plusieurs groupes de recherche travaillent présentement à la synthèse de nouveaux ligands pour les sélectines afin d'accéder à une classe de composés plus actifs, sélectifs et surtout biodisponibles. Dans cet ordre d'idée, ce mémoire détaille une synthèse novatrice pour trois de ces composés. Parmi les trois composés ciblés, un est déjà décrit dans la littérature et servira d'analogue de référence et les deux autres sont originaux.

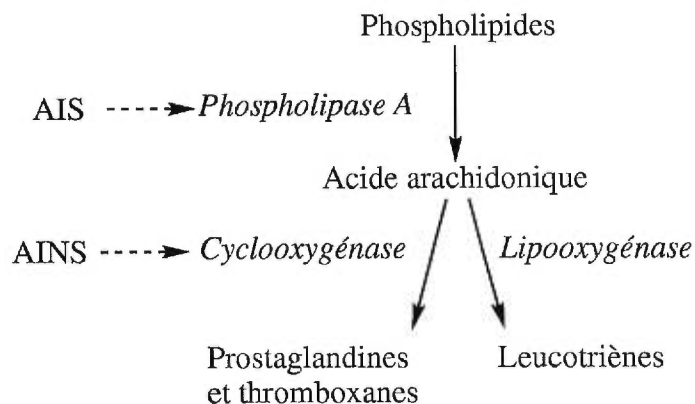
Ce travail est donc divisé comme suit : L'introduction montre les aspects physiologiques de l'inflammation et amène l'hypothèse de travail ; le premier chapitre présente l'analyse rétrosynthétique des composés ciblés, ainsi que les différentes approches pour les couplages glycosidiques et la formation d'alcools tertiaires ; les chapitres 2 à 5 illustrent les diverses synthèses qui ont été accomplies ; le sixième chapitre décrit la méthode de mesure de l'activité biologique ; la partie expérimentale rassemble les différentes procédures qui ont été développées ; enfin, la conclusion fait un retour global et tire les grandes lignes de l'accomplissement de ce travail.

Introduction

0.1 Processus inflammatoire

L'inflammation est une réaction de l'organisme face à un stress de nature physique, chimique ou biologique. Elle est définie depuis l'antiquité par ses quatre signes cardinaux qui sont la rougeur, la chaleur, la douleur et l'enflure.¹ Dans les cas les plus graves, il peut y avoir jusqu'à la perte de fonction du tissu concerné. Normalement, l'inflammation a une fonction bénéfique de protection de l'organisme contre une agression. Par contre, dans certains cas pathologiques, la réponse inflammatoire est excessive ou inadaptée et est ainsi délétère. Des pathologies telles la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme et le psoriasis ne sont que quelques exemples où la réponse inflammatoire de l'organisme est désordonnée. Il est donc possible de constater l'importance d'une meilleure connaissance et les bénéfices d'un meilleur contrôle du processus inflammatoire.

La cascade de l'acide arachidonique aboutit à la production des leucotriènes, des thromboxanes et des prostaglandines (figure 1, p. 2). Ceux-ci sont des modulateurs puissants du processus inflammatoire. Ces molécules contrôlent la régulation du débit sanguin, la pression artérielle, l'agrégation plaquettaire, la perméabilité vasculaire, l'attraction des médiateurs cellulaires et enfin la stimulation des terminaisons nerveuses.² D'abord, la phospholipase A transforme les phospholipides en acide arachidonique. Puis, la cyclooxygénase convertit l'acide arachidonique en prostaglandines et en thromboxanes. Enfin, la lipooxygénase convertit l'acide arachidonique en leucotriènes. L'arsenal thérapeutique classique intervient au niveau de ce processus physiologique pour diminuer la production de ces agents. Ainsi les puissants corticostéroïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) vont inhiber la synthèse de l'acide arachidonique et ainsi diminuer la formation des trois familles de médiateurs.³ Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), quant à eux, vont plutôt inhiber la cyclooxygénase et diminuer la production des thromboxanes et des prostaglandines.³ Le problème majeur des AINS et des AIS est causé par le fait que les thromboxanes, leucotriènes et prostaglandines ne règlent pas uniquement le processus inflammatoire. Par exemple, les prostaglandines ont un rôle important à jouer dans la protection de la muqueuse gastro-intestinale. L'effet secondaire majeur des AINS est donc l'irritation gastro-intestinale qui peut conduire

Figure 1 – Cascade de l'acide arachidonique³

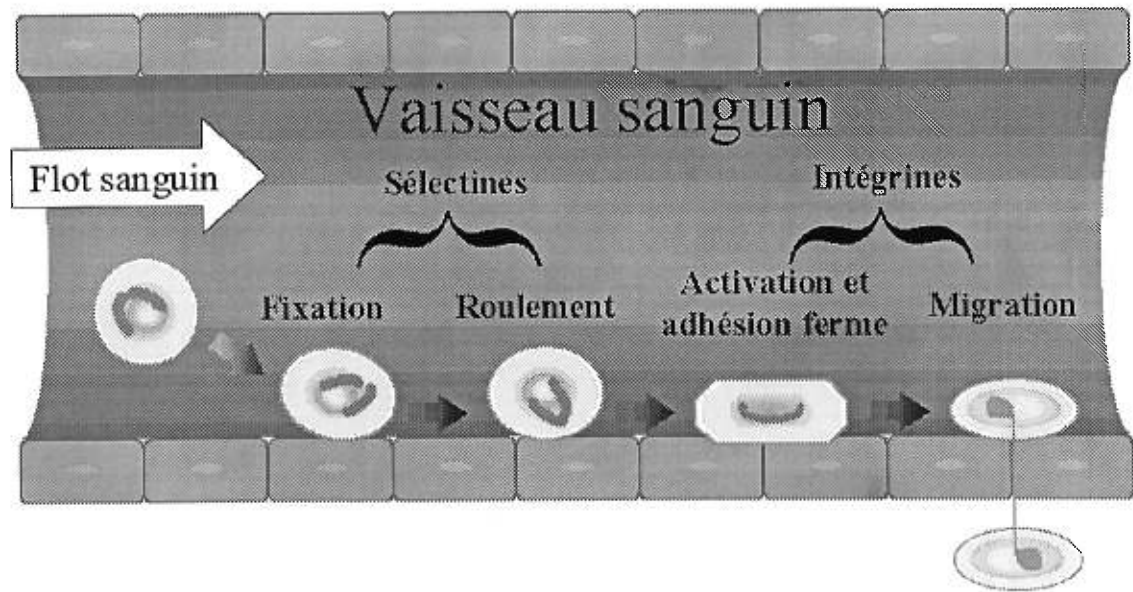
à l'ulcération et à l'anémie suite à des complications hémorragiques. Ainsi, l'utilisation des AINS se traduit au États-Unis par 76 000 cas d'hospitalisation par année, dont 10% aboutissent à un décès.⁴ Les AIS, tout en étant aussi dommageables pour le système gastro-intestinal, ont aussi un rôle régulateur sur les surrénales et ont un profil d'effets secondaires endocriniens très sérieux.

Les approches visant à découvrir de nouveaux médicaments dans ce domaine sont donc bienvenues. Une de ces approches fait suite à la découverte des deux types de cyclooxygénases. Premièrement, la cyclooxygénase-1 (COX-1) est constitutive et joue un rôle important dans la cytoprotection au niveau du tractus gastro-intestinal. Deuxièmement, la cyclooxygénase-2 (COX-2) est induite et concentrée aux sites inflammatoires, mais pas dans le tractus gastro-intestinal.⁵ Ainsi la recherche sur des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 est en plein essor.

Une autre approche consiste à tenter de diminuer l'accumulation des médiateurs cellulaires au site inflammatoire. Les sélectines E, P et L participent de façon importante à la migration des médiateurs cellulaires, ce qui est un aspect important du processus inflammatoire. Des molécules sélectives qui compétitionnent avec les ligands naturels des sélectines pourraient fournir une nouvelle avenue thérapeutique.

0.2 Recrutement leucocytaire

Les leucocytes circulant dans le système vasculaire peuvent reconnaître le site inflammatoire et migrer vers le tissu inflammatoire. Ce processus, défini comme étant le

Figure 2 – Recrutement leucocytaire⁶

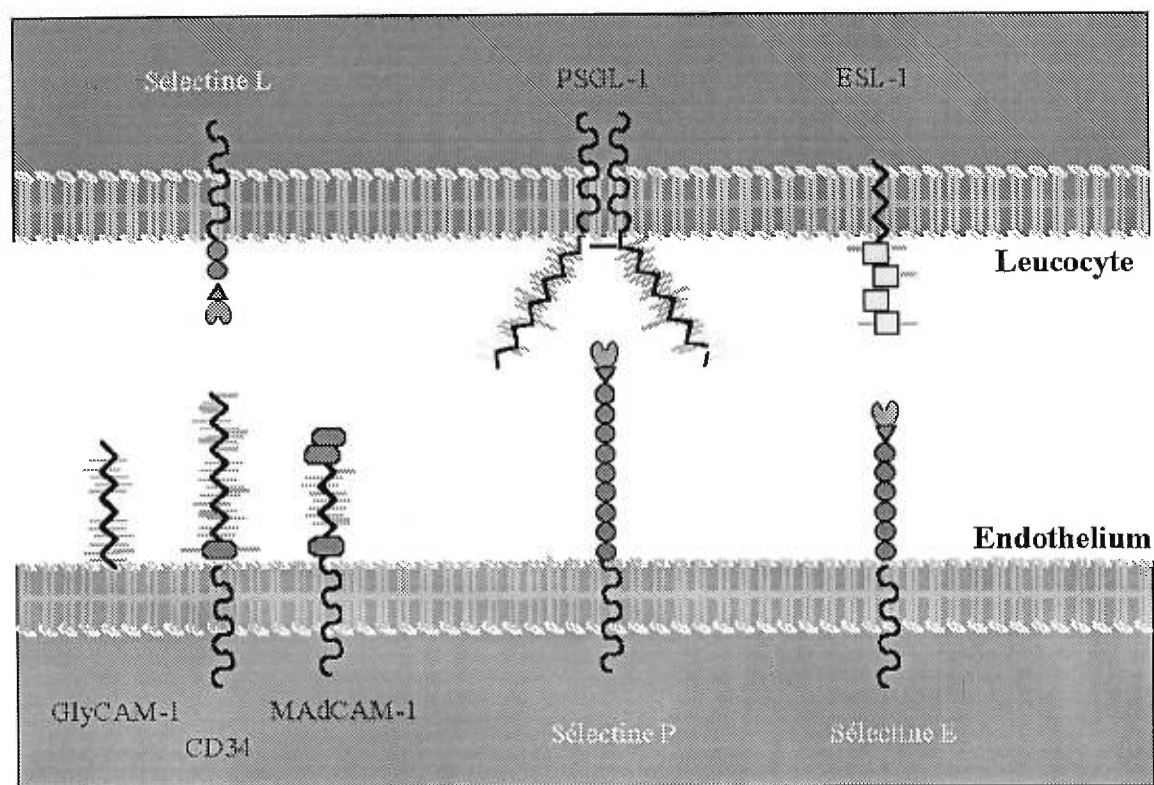
Tiré et adapté de *Chem. and Biol.* **1995**, *2*, 703-708.

recrutement leucocytaire, comporte au moins trois étapes qui aboutissent à la migration extravasculaire (figure 2, p. 3). Dans un premier temps, les leucocytes circulent dans le système vasculaire. Ensuite, il reconnaissent l'endothélium adjacent au tissu inflammatoire, s'y accrochent, puis roulent à sa surface ; des protéines nommées sélectines contrôlent cette étape.⁶ Les leucocytes sont activés, adhèrent fermement à l'endothélium, et finalement migrent entre les cellules endothéliales pour se rendre au tissu inflammatoire ; des protéines nommées intégrines contrôlent ces deux dernières étapes.

Les sélectines contrôlent donc la phases précoce du recrutement leucocytaire. Les sélectines E, P et L sont les trois variétés de sélectines découvertes à ce jour.⁷ Ces trois sélectines sont des protéines qui agissent à titre de récepteurs. Il y a des glycoprotéines qui agissent comme contre-récepteurs ou ligands pour ces protéines. Ces glycoprotéines sont le ESL-1 qui est reconnu par la sélectine E, le PSGL-1 qui se lie soit à la sélectine E ou la sélectine P, et enfin les GlyCAM-1, CD34 et MAdCAM-1 qui sont reconnus par la sélectine L (figure 3, p. 4).

Les sélectines E, P et L sont impliquées des fonctions différentes lors de l'inflamma-

Figure 3 – Les sélectines et leurs ligands⁶



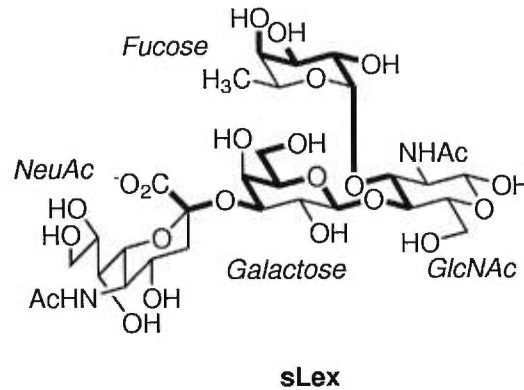
Tiré et adapté de *Chem. and Biol.* 1995, 2, 703-708.

tion.⁷⁻¹⁶ La sélectine P est entreposée de façon constitutive dans les corps de Weibel-Palade des plaquettes et des cellules endothéliales. Elle migre rapidement dans la phase aiguë de l'inflammation par des agents tels la thrombine, l'histamine, les activateurs de la protéine kinase C ou les facteurs du complément.¹⁷⁻²⁰ Elle est ensuite internalisée rapidement. Son rôle sur l'endothélium consiste à attraper les leucocytes du flot sanguin et à favoriser le roulement des leucocytes en reconnaissant le PSGL-1 qui est toujours exprimé à la surface des leucocytes (figure 2, p. 3). Sur les plaquettes, elle aurait un rôle dans la formation initiale du clou plaquettaire.²¹

La synthèse *de novo* de la sélectine E et sa migration à la surface des cellules endothéliales sont induites par l'action des cytokines.²² Elle a un rôle à jouer à plus long terme dans les phénomènes inflammatoires chroniques. Elle reconnaît le PSGL-1 et le ESL-1 qui sont exprimés à la surface des leucocytes.²³⁻²⁵ Par cette interaction, elle favorise le roulement des leucocytes sur les cellules endothéliales (figure 2, p. 3).²⁶

La sélectine L est exprimée de façon constitutive sur la membrane cellulaire de certains leucocytes, à l'inverse des deux autres sélectines. Elle reconnaît les GlyCAM-1, CD34 et MAdCAM-1 qui sont exprimées à la surface des cellules endothéliales de certains tissus lymphoïdes spécialisés.²⁷⁻³⁰ Elle a un rôle dans le processus de différenciation et de recirculation des lymphocytes et sert à rediriger les lymphocytes activés vers les tissus lymphoïdes.³¹ La sélectine L pourrait aussi avoir un rôle secondaire à jouer en permettant le roulement des leucocytes les uns sur les autres.³²

Le niveau d'homologie entre les trois sélectines est très grand. C'est la partie *N*-terminale des sélectines qui comporte un site de reconnaissance des hydrates de carbones (*carbohydrate recognition domain*, CRD) ou domaine lectine qui est dépendant du calcium.³³ L'EGTA qui forme un chélate avec le calcium est un inhibiteur de la liaison entre les sélectines et ses ligands.⁸ Le sialyl Lewis X (sLe^x) est le motif commun qui est reconnu par les trois sélectines, il s'agit d'un oligosaccharide comportant les résidus fucose, *N*-acétyl-glucosamine (GlcNAc), galactose et acide neuraminique (NeuAc). Celui-ci est illustré à la figure 4 (p. 6). Cet oligosaccharide est donc lié au contre-récepteur par l'hydroxyle anomérique du résidu GlcNAc à l'aide d'une chaîne glycolipidique ou glycopeptidique.

Figure 4 – Structure du sialyl Lewis X⁷

0.3 Modulation du recrutement leucocytaire

Voici les différentes informations récentes qui montrent l'importance du rôle des sélectines dans le recrutement leucocytaire :

Premièrement, il existe une pathologie chez l'humain qui est caractérisée par une déficience de l'adhésion des leucocytes (*leukocytes adhesion deficiency, LAD II*).³⁴ Dans cette pathologie, il y a une diminution de la capacité à combattre les infections qui est causée par une migration défectueuse des phagocytes au site inflammatoire. De plus, les neutrophiles et les monocytes isolés de ces patients ont une capacité de roulement diminuée lors d'essais *in vitro*. En fait, dans cette pathologie, il y a une anomalie congénitale dans le métabolisme du fucose qui conduit à une diminution de la production du sLe^x. L'interaction entre les sélectines et leurs ligands s'en trouve donc diminuée.

Deuxièmement, il a été possible de produire par recombinaison homologue des lignées de souris déficientes en sélectines. Les souris déficientes en sélectine P^{35,36} et les souris déficientes en sélectine L³⁷ sont caractérisées par une diminution de la capacité à recruter les neutrophiles. Chez les souris déficientes en sélectines E, aucun effet significatif n'a été noté.³⁸ Les sélectines P prennent probablement la relève lors d'une carence en sélectines E. Ainsi, les souris déficientes en sélectines E et P ont des troubles fonctionnels beaucoup plus graves que les souris déficientes en sélectines E et les souris déficientes en sélectines P uniquement. Chez ces souris, il y a un recrutement diminué des leucocytes, un taux de cytokines élevé et une perturbation de l'hématopoïèse.³⁹

Troisièmement, des anticorps dirigés contre les sélectines ont montré un certain degré d'activité en inhibant le recrutement leucocytaire dans plusieurs modèles animaux.¹⁰

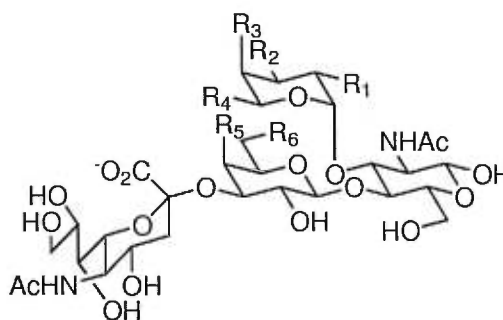
Enfin, plusieurs oligosaccharides analogues au sLe^x sont capables d'empêcher l'adhésion *in vitro* de cellules tumorales HL-60.⁴⁰ Certains de ces oligosaccharides administrés chez l'animal et chez l'humain et possèdent une activité pharmacologique bénéfique. Ainsi, l'administration chez le rat d'un analogue du sLe^x protège les tissus pulmonaires des dommages aigus causés par le dépôt de complexes immuns⁴¹ ou par l'administration de venin de cobra.⁴² L'administration chez le chat^{43,44} et chez le chien⁴⁵ d'un analogue du sLe^x a diminué la sévérité des lésions causées par l'ischémie suivie de la reperfusion du myocarde. Puis, l'administration d'un analogue du sLe^x chez l'humain atteint d'arthrite rhumatoïde a amélioré significativement l'état de ces patients.⁴⁶

Dans l'ensemble, ces résultats démontrent le rôle important des sélectines dans des pathologies inflammatoires. De plus, des substances diminuant la capacité des sélectines à reconnaître leurs ligands permet de réduire la sévérité des lésions causées par différents désordres inflammatoires. La découverte de nouvelles molécules plus puissantes, spécifiques et sélectives pouvant déplacer les ligands endogènes des sélectines permettra donc d'avoir de nouveaux traitements pour les pathologies inflammatoires.

0.4 Relation structure-activité

La synthèse de différents analogues du sLe^x a aussi permis d'identifier le pharmacophore ou le squelette minimal pour la liaison du sLe^x à la sélectine E (figure 4, p. 6). À ce sujet, il est important de citer les travaux de Hasegawa et Gaeta^{47,48} sur l'identification du pharmacophore du sLe^x. En effet, le tableau I (p. 8) montre différents analogues du sLe^x qui ont été synthétisés en enlevant systématiquement chacun des groupements hydroxyles du résidu fucose (entrées 2 à 4), ainsi que le méthyle (entrée 5). Il est ainsi possible de constater que ces groupements sont nécessaires à l'activité. Une autre équipe a retiré les hydroxyles en position 4 et 6 du résidu galactose (entrées 6 et 7) et dans ces deux cas, une diminution qualitative de l'activité par rapport au sLe^x a été observée.⁴⁹

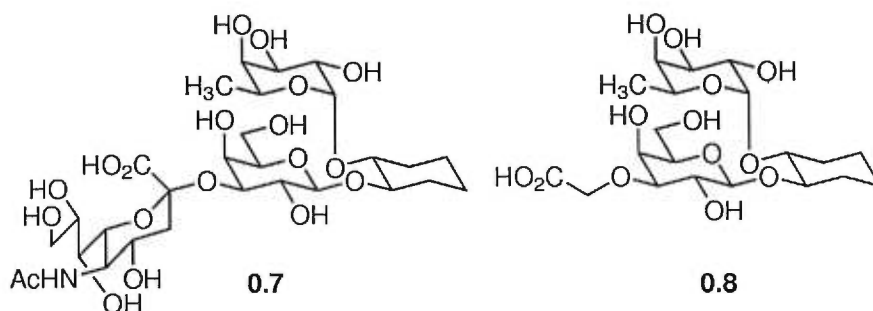
Les différents rôles des résidus GlcNAc et NeuAc du sLe^x ont aussi été déterminés. Dans un premier temps, le résidu GlcNAc du sLe^x a été remplacé par le cyclohexanediol pour donner l'analogue **0.7** sans perte significative d'activité (figure 5, p. 9).⁵⁰ Ensuite,

Tableau I – RSA, modifications sur le fucose et le galactose⁴⁷⁻⁴⁹

Entrée	Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	IC ₅₀ (mM) ^a
1	sLe ^x	OH	OH	OH	Me	OH	OH	1
2	0.1	H	OH	OH	Me	OH	OH	>6.5
3	0.2	OH	H	OH	Me	OH	OH	>6.5
4	0.3	OH	OH	H	Me	OH	OH	>6.5
5	0.4	OH	OH	OH	H	OH	OH	5
6	0.5	OH	OH	OH	Me	H	OH	moins actif ^b
7	0.6	OH	OH	OH	Me	OH	H	moins actif ^b

^aInhibition de l'adhésion de cellules HL-60 à la sélectine E.

^bRésultats préliminaires.

Figure 5 – RSA, modifications sur le NeuAc et le GlcNAc^{50,51}

Entrée	Composé	IC ₅₀ (mM) ^a	sLe ^x IC ₅₀ (mM) ^a
1	0.7	2	1
2	0.8	0.5	0.3

^aInhibition de l'adhésion de cellules HL-60 à la sélectine E.

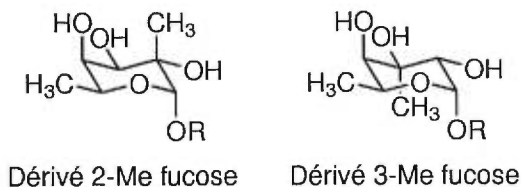
le résidu NeuAc de l'analogue **0.7** a été remplacé par une simple chaîne oxyacétique pour donner l'analogue **0.8** qui conserve encore son activité.⁵¹ En faisant un changement à la fois, il a été possible de prouver qu'une chaîne oxyacétique est un bioisostère du résidu NeuAc. Comme les composés **0.7** et **0.8** ont été faits et testés par différents laboratoires, il est important de comparer leur activité relativement au sLe^x. Ainsi, le composé **0.7** possède environ 50% de l'activité du sLe^x et le composé **0.8** environ 60%. Considérant l'erreur expérimentale pour ce type de test, leur activité est similaire.

En bref, pour avoir une activité inhibitrice, un analogue doit avoir les groupements hydroxyles du résidu fucose, les hydroxyles en position 4 et 6 du résidu galactose et au moins une chaîne oxyacétique à la place du résidu NeuAc. Le résidu GlcNAc ne servirait qu'à maintenir un alignement et un espacement idéal entre les résidus fucose et galactose.

0.5 Hypothèse

L'ensemble de ces résultats expérimentaux sur les sélectines et leurs ligands indique que ces molécules jouent un rôle important dans le processus inflammatoire. En altérant leur fonctionnement, des effets thérapeutiques pourraient s'avérer intéressants. L'objectif de ce projet est le design et la synthèse de composés anti-inflammatoires analogues et plus puissants que le sLe^x qui occuperaient de façon compétitive le site récepteur des

Figure 6 – Méthylation en positions 2 et 3 du fucose



sélectines et empêcheraient la liaison des ligands endogènes.

Comme le sLe^x est un tétrasaccharide, ceci le rend sujet à l'hydrolyse en milieu acide et aussi par les glycosidases présentes dans l'organisme. Le caractère carbohydraté d'une molécule est caractérisé par le nombre de liaisons glycosidiques. Ainsi, plus une molécule a un caractère carbohydraté important, plus elle est sujette à l'hydrolyse par les glycosidases. Le sLe^x est donc inapte à l'administration *per os*. De plus, le sLe^x a une activité inhibitrice (IC₅₀) de l'ordre du millimolaire tout au plus. Sur cette base, un bon inhibiteur devrait allier la puissance, la stabilité chimique, la spécificité d'action ainsi qu'un faible caractère carbohydraté. En étant spécifique aux récepteurs sélectines l'incidence d'effets secondaires se trouve à être diminué.

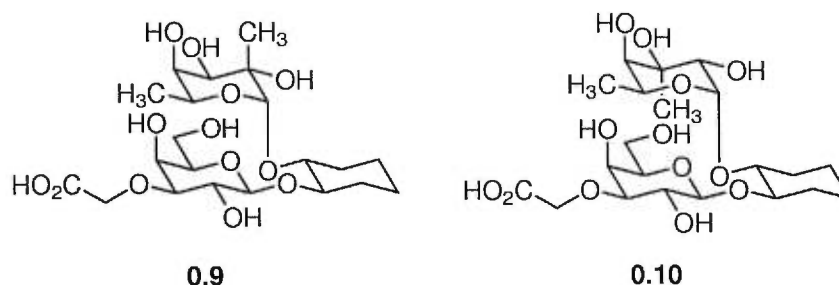
Il est important de noter que les hydroxyles en positions 2 et 3 du résidu fucose servent à établir une liaison électrostatique avec un ion calcique présent dans le récepteur sélectine.³³ Une hypothèse séduisante serait d'augmenter la basicité de ces deux hydroxyles afin d'en faire de meilleurs ligands pour l'ion calcique des sélectines que la partie fucose non-modifié du sLe^x. La méthode proposée est de convertir ces deux hydroxyles qui sont secondaires en hydroxyles tertiaires ; par effet électronique de don d'électrons du groupe alkyle additionnel vers l'atome d'oxygène, la basicité de l'hydroxyle augmenterait. Cet effet est vérifié par l'examen de la basicité relative des alcoolates en fonction de leur degré de substitution (tableau II, p. 11). En effet, plus un alcool est substitué, plus sa base conjuguée est forte.⁵² Le choix le plus évident est de méthyler les positions 2 ou 3 du fucose. Utiliser un groupement plus gros que le méthyle augmenterait beaucoup trop la contrainte stérique lors de la liaison au récepteur et diminuerait l'affinité du ligand pour l'ion calcique. Le but de ce travail est donc de vérifier l'effet de la méthylation en position 2 et position 3 du fucose sur l'affinité d'un ligand pour les sélectines (figure 6, p. 10).

Tableau II – Valeurs de pK_a pour différents alcools⁵²

Entrée	Composé	Acide	Base	pK_a ^a
1	Méthanol	CH_3OH	CH_3O^-	15.2
2	Alcool primaire	RCH_2OH	RCH_2O^-	16
3	Alcool secondaire	R_2CHOH	R_2CHO^-	16.5
4	Alcool tertiaire	R_3COH	R_3CO^-	17

^aRelativement à l'eau.

Figure 7 – Analogues 2- et 3-Me fucose

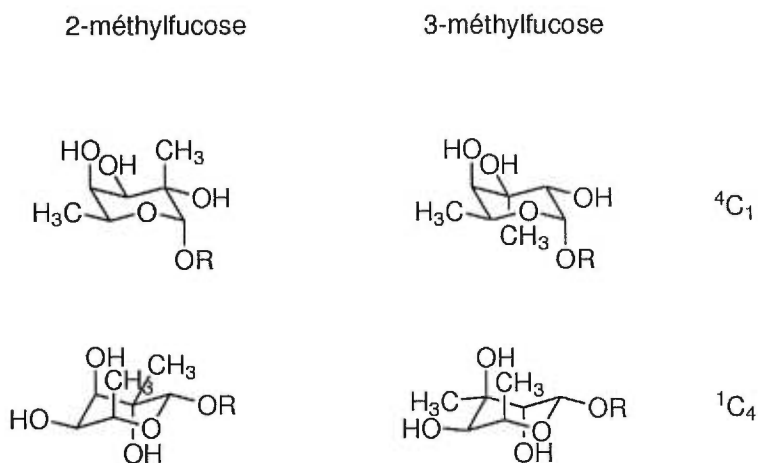


La synthèse du sLe^x est assez laborieuse⁷ et en tenant compte des résultats des études de relation structure-activité (RSA) présentés précédemment, l'hypothèse sera vérifiée en synthétisant des ligands méthyl-fucosylés analogues au composé **0.8** (figure 5, p. 9). Les molécules proposées sont donc l'analogue 2-Me fucose (**0.9**) et l'analogue 3-Me fucose (**0.10**) qui sont illustrées à la figure 7 (p. 11). L'introduction de méthyles sur l'anneau fucose ajoute une contrainte stérique supplémentaire. Il est donc important de s'assurer que le cycle à six membres modifié conservera la même conformation chaise que dans le cas du fucose. La figure 8 (p. 12) montre les deux formes chaises possibles pour chacun des analogues.

Dans le cas de la conformation 4C_1 de l'analogue 2-méthylfucose, il y a une interaction 1,3-diaxiale (deux substituants axiaux), deux interactions syn-axiales (un substituant axial et un hydrogène) et stabilisation par l'effet anomère (expliqué au chapitre 1). Dans le cas de la conformation 1C_4 , il y a une interaction 1,3-diaxiale, trois interactions syn-axiales, mais pas de stabilisation par l'effet anomère. Ainsi, pour l'analogue méthylé en position 2 du fucose, la conformation 4C_1 semble être favorisée.

Dans le cas de la conformation 4C_1 de l'analogue 3-méthylfucose, il y a une interac-

Figure 8 – Conformations de l’anneau fucose pour les analogues 2- et 3-Me fucose



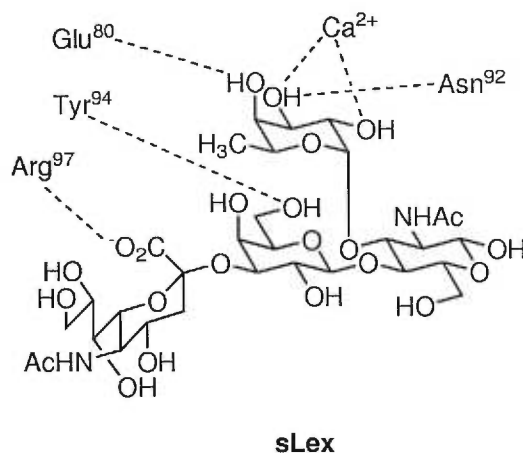
tion 1,3-diaxiale, deux interactions syn-axiales et stabilisation par l’effet anomère. Dans le cas de la conformation 1C_4 , il y a une interaction 1,3-diaxiale, trois interactions syn-axiales, mais pas de stabilisation par l’effet anomère. Ainsi, pour l’analogue méthylé en position 3 du fucose, la conformation 4C_1 semble aussi être favorisée.

Donc pour chacun des analogues proposés, la conformation de l’anneau fucose devrait être conservée. Toutefois, il sera important de vérifier par effets NOESY sur les analogues finaux si la conformation observée est la même que la conformation prévue.

On peut remarquer que les analogues **0.9** et **0.10** conservent un caractère carbohydrate important. Leur stabilité *in vivo* s’en trouve donc compromise. Toutefois, le but de ce travail est de démontrer que le méthylation en position 2 ou en position 3 de l’anneau fucose peut augmenter l’affinité de celui-ci pour les sélectines. Si l’hypothèse devait s’avérer exacte, le même type de modification pourrait être fait sur des analogues plus stables.

Il est assez difficile de déterminer la quantité physiologique de sélectines exprimées au cours d’une pathologie inflammatoire. Pour donner un ordre de grandeur, il est intéressant de savoir que le sLe^x administré de façon intra-dermique à des doses de 1.33 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ chez le rat a diminué les dommages aigus causés par la déposition de complexes immuns.⁴² Ceci sera revu dans les pages suivantes.

Les récepteurs sélectines sont des protéines et l’activité des analogues glycomimé-

Figure 9 – Liaison du sialyl Lewis X à la sélectine E⁵⁵

tiques semble être limité à l'ordre du millimolaire.⁷ Ceci est causé par l'interaction limitée entre un sucre et une protéine. Il serait probablement possible d'obtenir des dérivés plus puissants en utilisant des analogues peptidomimétiques, l'interaction entre deux protéines étant plus favorable.

0.6 Modélisation

La méthylation du fucose aux positions 2 et 3 introduit une contrainte stérique additionnelle. Par modélisation moléculaire, il est possible de vérifier si l'augmentation de la charge stérique nuit à la liaison entre les sélectines et l'analogue proposé.

Plusieurs données ont été introduites dans les calculs de modélisation de ces composés. D'abord, le site récepteur de la sélectine E a été identifié par cristallographie aux rayons X.⁵³ De plus, le domaine lectine des sélectines possède un grand niveau d'homologie avec la protéine liant le mannose chez le rat (*rat mannose binding protein*, MBP) qui est aussi dépendante du calcium⁵³ et dont la structure et la conformation liée ont été résolues.⁵⁴ La structure cristalline du complexe entre le sLe^x et la sélectine E n'est pas encore connue. Toutefois, la conformation du sLe^x liée à la sélectine E a été déterminée grâce à des études de transfert de NOE par RMN (figure 9, p. 13).⁵⁵ Ainsi, sur la base de ces données, il a été possible de construire un modèle de ce complexe.

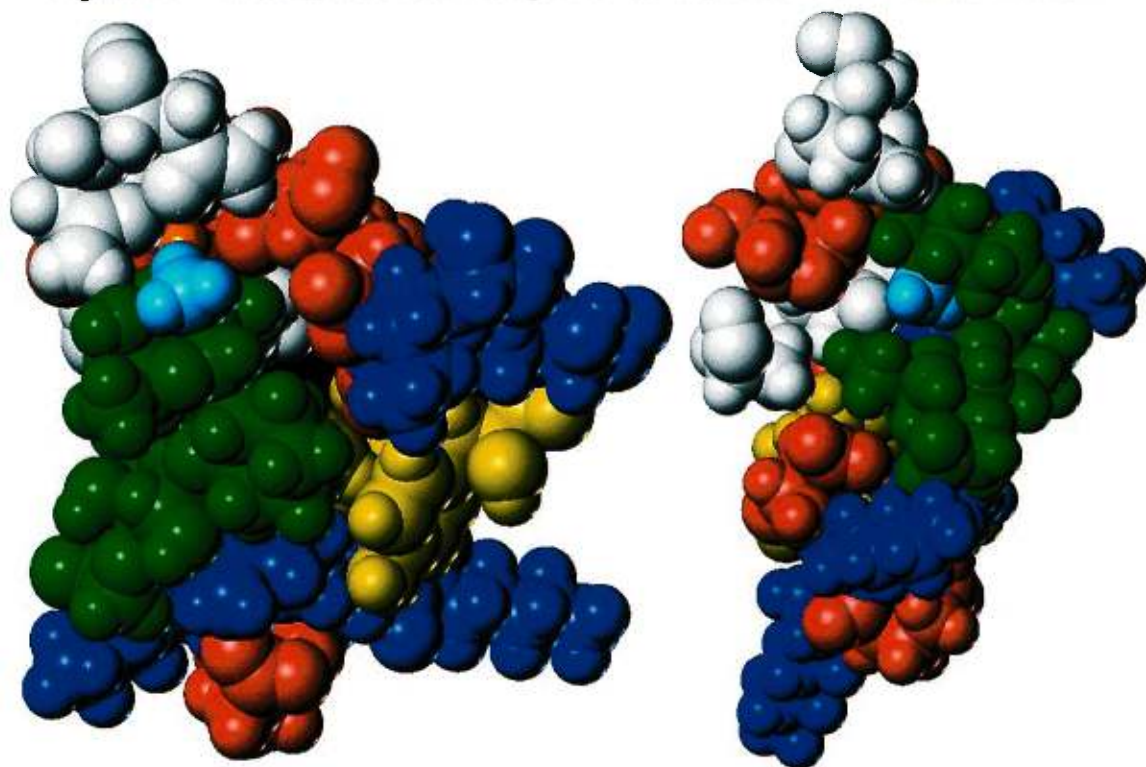
Les calculs ont été faits sur une station de travail Indigo²-Extreme en utilisant le logiciel SYBYL (Tripos Assoc., St. Louis, MO). Le champ de force Tripos a été

utilisé pour le calcul de l'énergie avec une constante diélectrique de 10 Debyes pour simuler l'environnement de la protéine. Chacun des analogues est d'abord minimisé ainsi que la sélectine étudiée, puis une expérience d'arrimage est effectuée entre ces deux molécules. La minimisation est faite en considérant l'algorithme de Powell utilisant l'étirement des liaisons, les angles de liaisons, les forces de van der Waal et les forces électrostatiques. Ensuite, une expérience de minimisation est faite sur le complexe en utilisant des calculs énergétiques ainsi qu'une simulation de dynamique moléculaire de l'ordre de la picoseconde. L'analyse finale inclut la comparaison des conformères obtenus avec des composés actifs et inactifs en mesurant les distances entre les différents groupements fonctionnels.

Les travaux de modélisation moléculaire effectués⁵⁶ ont démontré que les méthyles sur les analogues 2- et 3-Me fucose (**0.9** et **0.10**, figure 7, p. 11) pourraient être tolérés par les sélectines E et P (figure 10, p. 15)

Dans le cas de l'analogue **0.9**, le méthyle en position 2 de la partie fucose pointe vers l'extérieur du récepteur. Dans le cas de l'analogue **0.10**, le méthyle en position 3 pointe vers l'intérieur du récepteur, mais pourrait être accepté par une cavité à l'intérieur de celui-ci. Ainsi, les deux cas semblent être favorables à l'introduction du méthyle que ce soit d'un point de vue stérique ou énergétique.

Figure 10 – Modélisation des analogues 2- et 3-Me fucose liés à la sélectine E



Gauche : analogue 2-Me fucose. Droite : analogue 3-Me fucose.
Les analogues sont colorés en vert avec les groupement méthyles ajoutés colorés en cyan.

Chapitre 1

Aspects chimiques

1.1 Identification des synthons

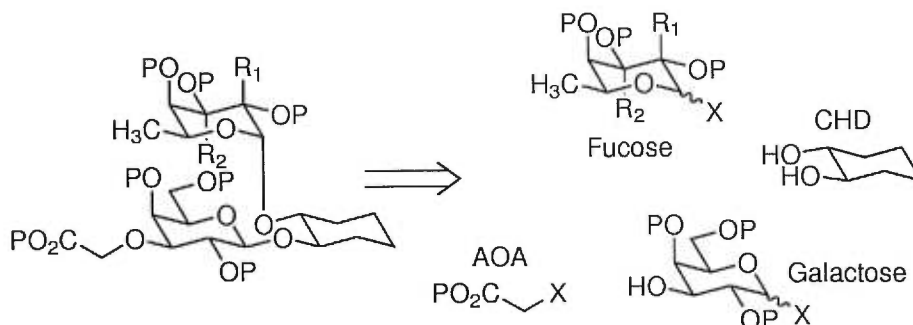
Pour effectuer la synthèse d'une molécule complexe, il est nécessaire d'élaborer une stratégie de synthèse précise. En effet, une bonne analyse rétrosynthétique permet d'éviter les situations de cul-de-sac synthétiques ; ces situations se produisent lorsque toutes les alternatives chimiques ont été épuisées et que l'obtention du produit désiré est bloquée à une étape avancée de la synthèse.

Les synthèses de l'analogue de référence (molécule **0.8**, figure 5, p. 9) ainsi que des analogues 2- et 3-Me fucose (**0.9** et **0.10**, figure 7, p. 11) suivent donc une stratégie semblable car ces analogues ne diffèrent que par la partie fucose. La figure 11 (p. 17) montre les différents synthons qui sont obtenus suite au clivage des analogues désirés. Ces synthons sont la partie fucose, la partie cyclohexanediol (CHD), la partie galactose et l'acide oxyacétique (AOA). Les réactions clés de couplage seront donc deux couplages glycosidiques et une substitution nucléophile.

Il y a plusieurs difficultés dans ces trois synthèses. Une première difficulté est l'introduction de la chaîne AOA de façon régiosélective sur le galactose. Une seconde difficulté est le couplage du galactose sur le CHD de façon stéréosélective. Une troisième difficulté est le couplage du fucose sur le CHD de façon stéréosélective. Une quatrième difficulté est l'isolement des alcools en positions 2 et 3 du fucose pour introduire un méthyle de façon régiosélective. Une cinquième difficulté consiste à introduire de façon diastéréosélective un méthyle axial. Enfin, il est important de faire un choix judicieux de groupements protecteurs compatibles afin de limiter les étapes de protection et de déprotection.

Comme les trois analogues désirés ne diffèrent que par la partie fucose, une approche de synthèse intéressante est de coupler d'abord la chaîne AOA sur le galactose, puis de coupler le CHD afin d'avoir un substrat commun aux trois analogues. Par la suite,

Figure 11 – Identification des synthons



Entrée	Analogues	R ₁	R ₂
1	Analogue de référence	H	H
2	Analogue 2-Me fucose	Me	H
3	Analogue 3-Me fucose	H	Me

il ne restera plus qu'à coupler un fucose modifié ou non sur le substrat commun pour obtenir les trois analogues désirés.

L'analogue de référence **0.8**, a déjà été synthétisé par un groupe de recherche de la compagnie Glaxo (figure 5, p. 9).^{51,57} Leur synthèse a été planifiée pour pouvoir obtenir des analogues qui ne diffèrent que par différents diols vicinaux, dont le CHD, à la place du *N*-acétyl-glucosamine. La synthèse effectuée par ce groupe est illustrée à la figure 12 (p. 18). Le premier couplage entre le thiofucoside **1.1** et le CHD fonctionne bien. C'est le second couplage entre l'accepteur **1.2** et le donneur **1.3** qui est l'étape limitante, il ne conduit ni à un bon rendement, ni à une bonne stéréosélectivité. En effet, si le choix des groupements protecteurs permet une déprotection finale en une seule étape, le choix de l'éther benzylé sur le galactose ne permet pas d'avoir une bonne stéréosélectivité comme il sera vu plus loin dans ce texte.

1.2 Couplages glycosidiques

La figure 13 (p. 19) illustre les différentes méthodes de couplages glycosidiques classiques qu'il est possible d'utiliser.⁵⁸ Dans tous ces exemples, la réaction passe par un intermédiaire commun oxonium — à l'exception des cas de participation du groupe voisin, expliqués plus loin. Dans le premier cas, le plus simple, un sucre déprotégé est mis en présence d'un alcool en milieu acide.⁵⁹ Ce sont des conditions drastiques

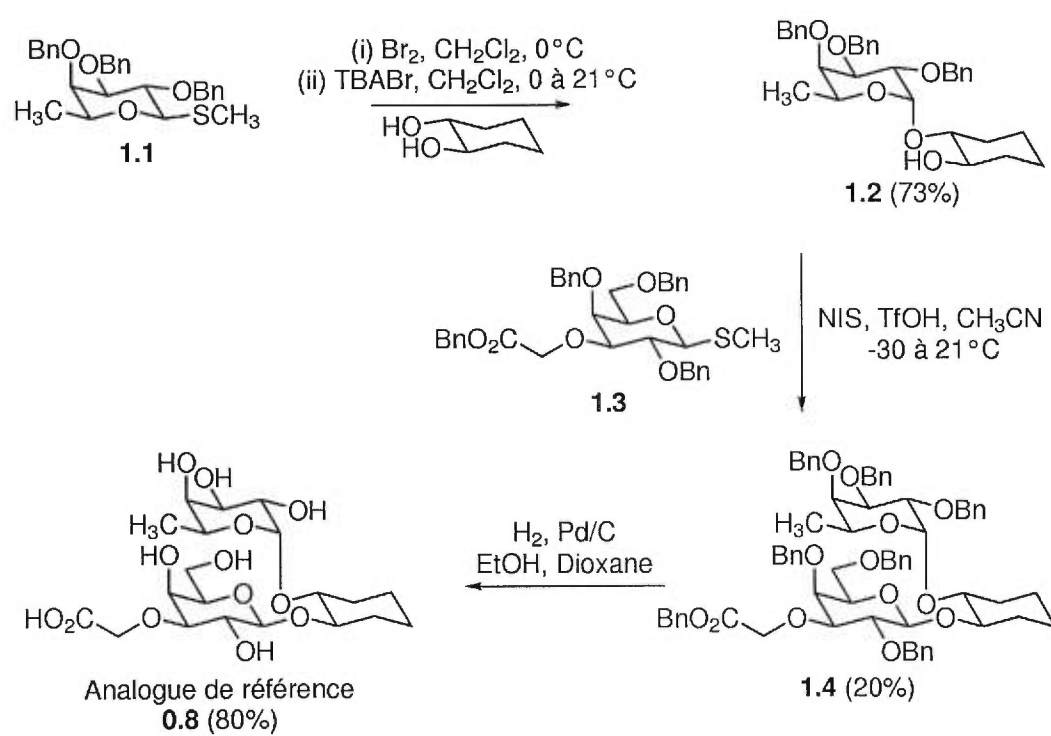
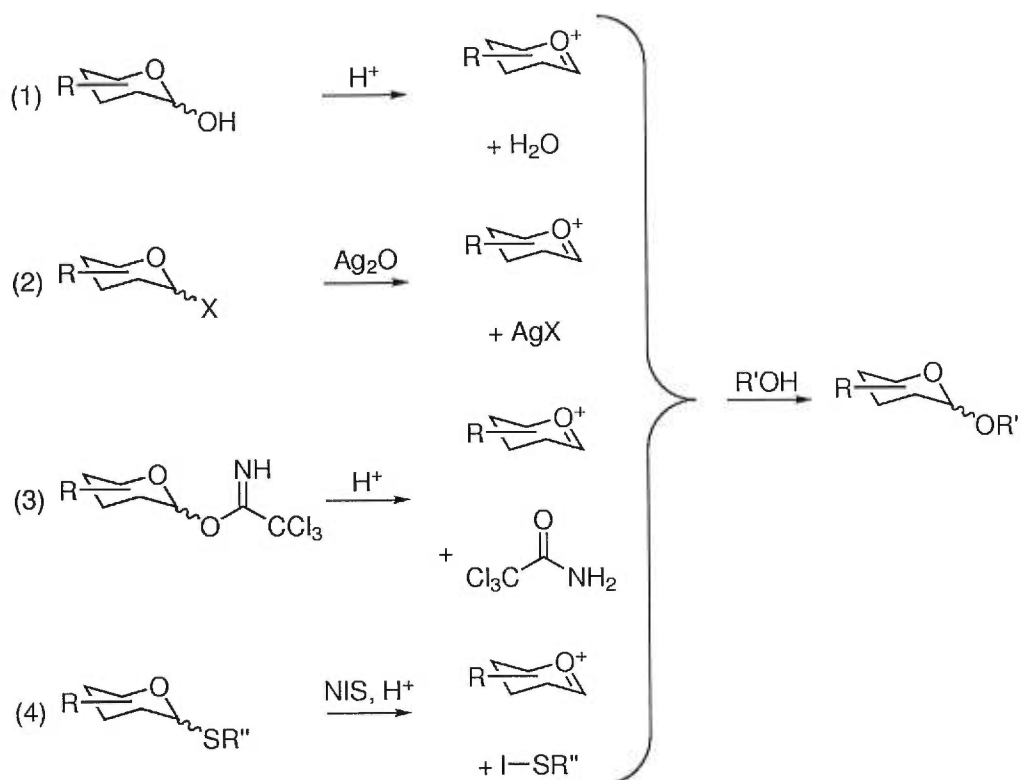
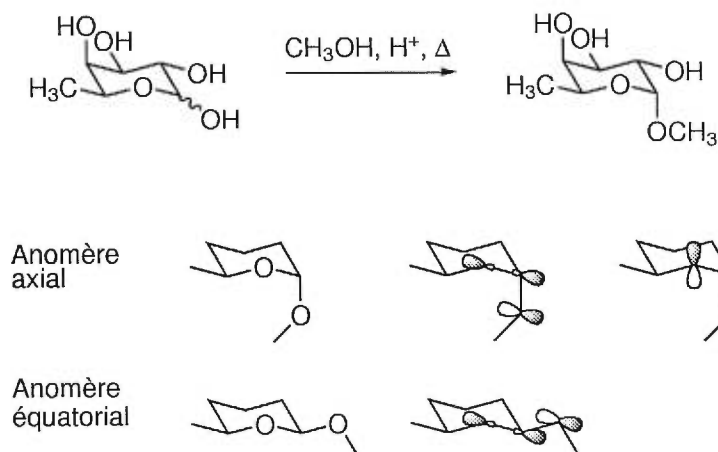
Figure 12 – Synthèse de l'analogue de référence effectuée par Glaxo^{51,57}

Figure 13 – Méthodes de glycosylation⁵⁸

qui sont utilisées pour obtenir des glycosides simples. Le second cas est la réaction de Koenigs-Knorr : un halogénure de glycosyle est activé de façon classique par un métal halogénophile et, par la suite, il réagit avec un alcool.^{58,60} Le désavantage de cette méthode est l'instabilité des halogénures de glycosyles. Une troisième méthode fait appel au trichloroacétimidate qui est activé en milieu catalytique acide pour réagir avec un alcool.^{58,61} Cette méthode a été utilisée avec succès dans des synthèses d'analogues du $s\text{Le}^x$.⁶² Enfin, il y a la méthode des thioglycosides qui doivent être oxydés par un halogène pour réagir avec un alcool.^{58,63} C'est la méthode qui a été utilisée dans la synthèse initiale de l'analogue de référence **0.8** (figure 12, p. 18).

L'effet anomère^{59,64,65} est impliqué dans le contrôle de la stéréosélectivité au centre anomérique lors des couplages glycosidiques. En effet, lorsqu'un sucre est dissout dans un alcool en milieu acide à reflux, le produit obtenu est le glycoside substitué de façon

Figure 14 – Effet anomère^{59,64,65}

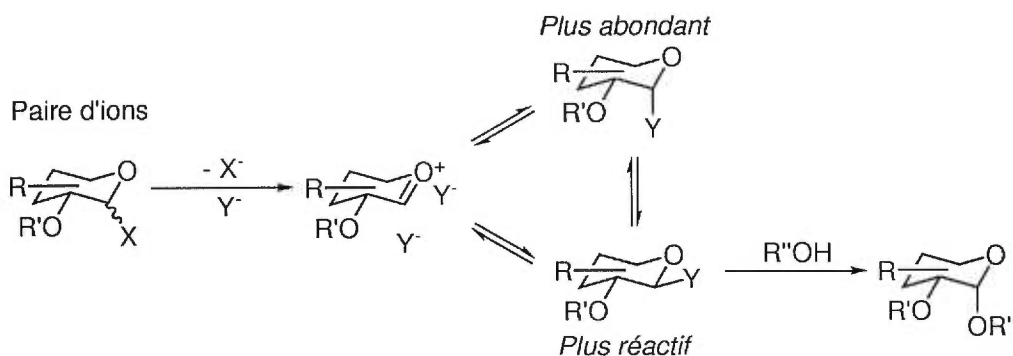
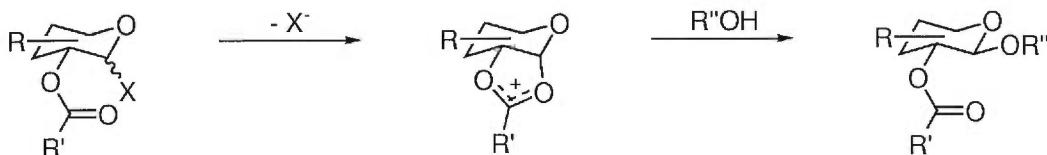
axiale, plutôt qu'équatoriale (figure 14, p. 20). Comme il s'agit d'une réaction sous contrôle thermodynamique, le produit le plus stable devrait être obtenu. En fait, c'est le produit axial qui est de plus basse énergie. Ceci est dû à l'effet anomère tel qu'illustré à la figure 14 (p. 20). Dans le cas du produit axial, la paire d'électrons libres qui est en position axiale de l'oxygène endocyclique peut faire un recouvrement π avec l'orbitale σ^* de la liaison C–O exocyclique ($n \rightarrow \sigma^*$). Un autre recouvrement π est possible entre une paire d'électrons libres de l'oxygène exocyclique et l'orbitale σ^* de la liaison C–O endocyclique. Dans le cas du produit équatorial, la stabilisation provient du seul recouvrement possible, celui apporté par une paire d'électrons libres de l'oxygène exocyclique et l'orbitale σ^* de la liaison C–O endocyclique. Ceci explique bien le fait que le produit axial soit plus stabilisé que le produit équatorial malgré l'interaction stérique supplémentaire.

Il existe plusieurs méthodes pour contrôler la stéréochimie lors d'un couplage glycosidique. Le choix de la nature du groupement protecteur en position 2 du donneur glycosidique est souvent critique. En effet, tel qu'illustré à la figure 15 (p. 21), le choix d'un groupement protecteur de type ester en position 2 du donneur glycosidique devrait conduire à une liaison glycosidique qui est *anti* par rapport à la position 2. Ceci passe par le mécanisme de la participation du groupement voisin, aussi appelé assistance anchimère.

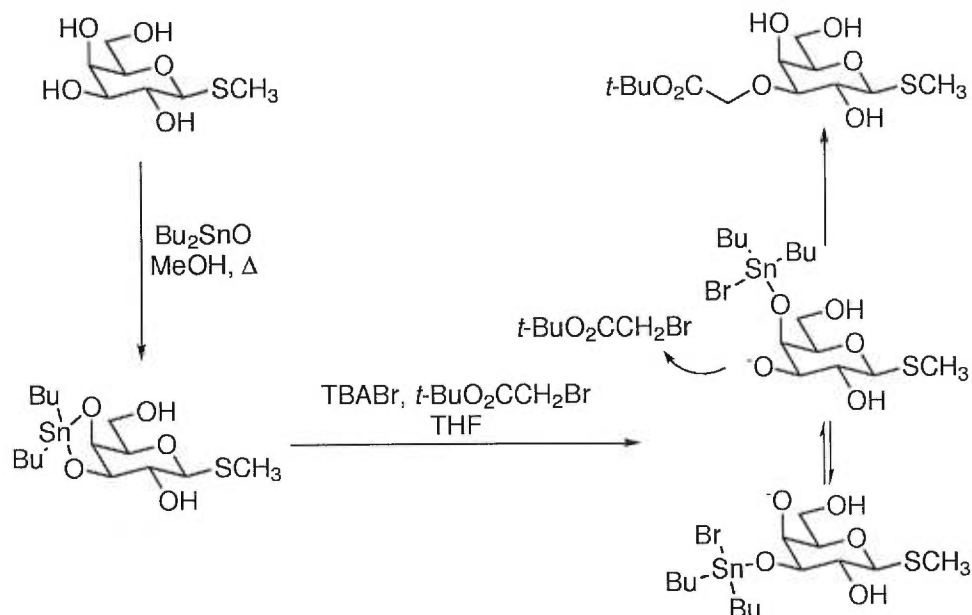
Une autre méthode de contrôle de la stéréochimie lors d'un couplage glycosidique,

Figure 15 – Contrôle stéréochimique des méthodes de glycosylation⁵⁸

Assistance anchimère



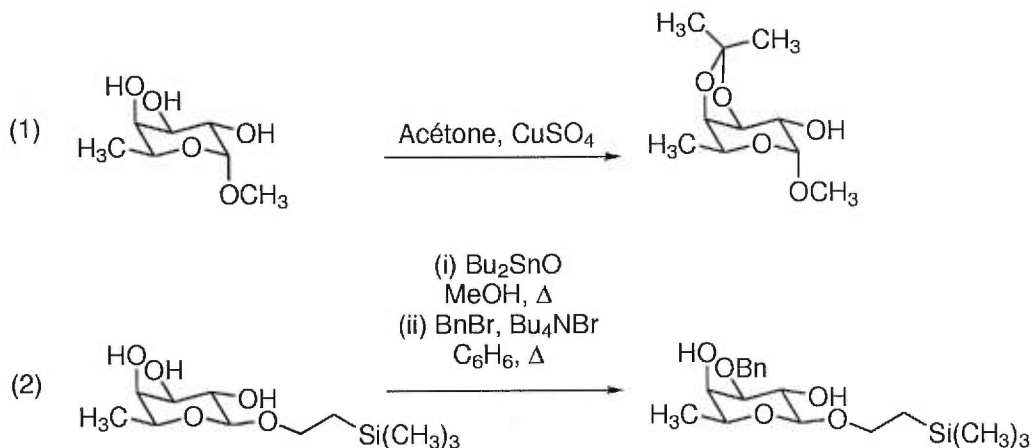
est celle utilisant le mécanisme de la paire d'ions. Dans ce cas, c'est le produit de glycosylation axial qui est obtenu. Le groupement protecteur en position 2 ne doit pas être de type ester pour éviter la participation du groupement voisin, mais plutôt un éther. Pour former la paire d'ions, il faut une espèce qui peut fournir des électrons à titre de base de Lewis. Cette espèce (Y dans la figure 15, p. 21) peut être le solvant comme l'éther éthylique ou un halogénure ajouté comme le bromure de tétraéthylammonium. Lors du départ du groupement partant, il y a stabilisation de la charge positive par le composé donneur d'électrons. Ce composé peut former un lien soit en position axiale, soit en position équatoriale. À l'équilibre, l'intermédiaire réactionnel axial est plus stabilisé par l'effet anomère et est ainsi plus abondant. Toutefois, étant plus stabilisé, il est moins réactif. L'intermédiaire équatorial est moins stabilisé par l'effet anomère, il est moins abondant, mais il est plus réactif et va conduire au produit axial suite à la réaction avec l'alcool. La synthèse illustrée à la figure 12 (p. 18) pourrait donc être améliorée en utilisant des groupements protecteurs de type ester sur le galactose afin de favoriser plus fortement l'obtention de l'anomère β désiré.

Figure 16 – Alkylation en position 3 du galactose par la chimie des acétals d'étain⁵¹

1.3 Contrôle de la régiosélectivité

Une méthode a déjà été mise au point pour l'introduction d'une chaîne AOA sur le galactose en position 3 (figure 16, p. 22).⁵¹ Il s'agit de former un acétal d'étain avec l'oxyde de dibutylétain. L'acétal d'étain se forme sélectivement entre les hydroxyles en positions 3 et 4, conduisant à un système bicyclique [4.3.0] ayant une jonction de cycle *cis*. Dans le cas où l'acétal d'étain se formerait entre les hydroxyles 2 et 3, la jonction de cycle serait *trans* et ce type de système est moins favorisé. Par la suite cet acétal est ouvert par un halogénure pour libérer un alcoxyde qui peut réagir comme un nucléophile. L'alcoxyde pourrait se former aussi en position 4, mais comme l'alcoxyde en position 3 équatoriale est moins encombré, il est plus réactif.⁶⁶

Pour introduire les groupements méthyles en positions 2 et 3 du fucose, il faut isoler les alcools à ces positions. Une méthode qui utilise un acétal isopropylidène a déjà été mise au point pour isoler l'alcool en position 2 du fucose (entrée 1, figure 17, p. 23).⁵⁹ Un acétal se forme entre les hydroxyles en positions 3 et 4 du fucose pour les mêmes raisons que lors de la formation des acétals d'étain tel que mentionné plus haut. D'une façon similaire (entrée 2),⁶⁷ il est possible de protéger la position 3 du fucose en

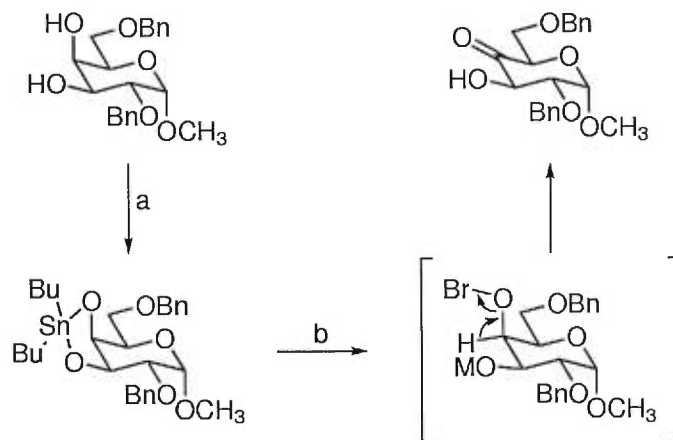
Figure 17 – Isolement des positions 2 et 3 du fucose^{59,67}

utilisant la chimie de l'étain selon le principe expliqué à la figure 16 (p. 22). Par un jeu de groupement protecteurs, il serait possible de protéger les deux autres alcools, puis de déprotéger la position 3.

La chimie de l'étain permet aussi de faire des oxydations régiosélectives sur des polyols. Comme le montre la figure 18 (p. 24) dans le cas d'un dérivé du galactose, il a été possible d'oxyder sélectivement l'hydroxyle en position 4.⁶⁸ Dans un premier temps, l'acétal d'étain est formé. Ensuite cet acétal est soumis à des conditions de bromolyse ce qui permet d'oxyder l'alcool et d'accéder à la cétone correspondante.⁶⁶

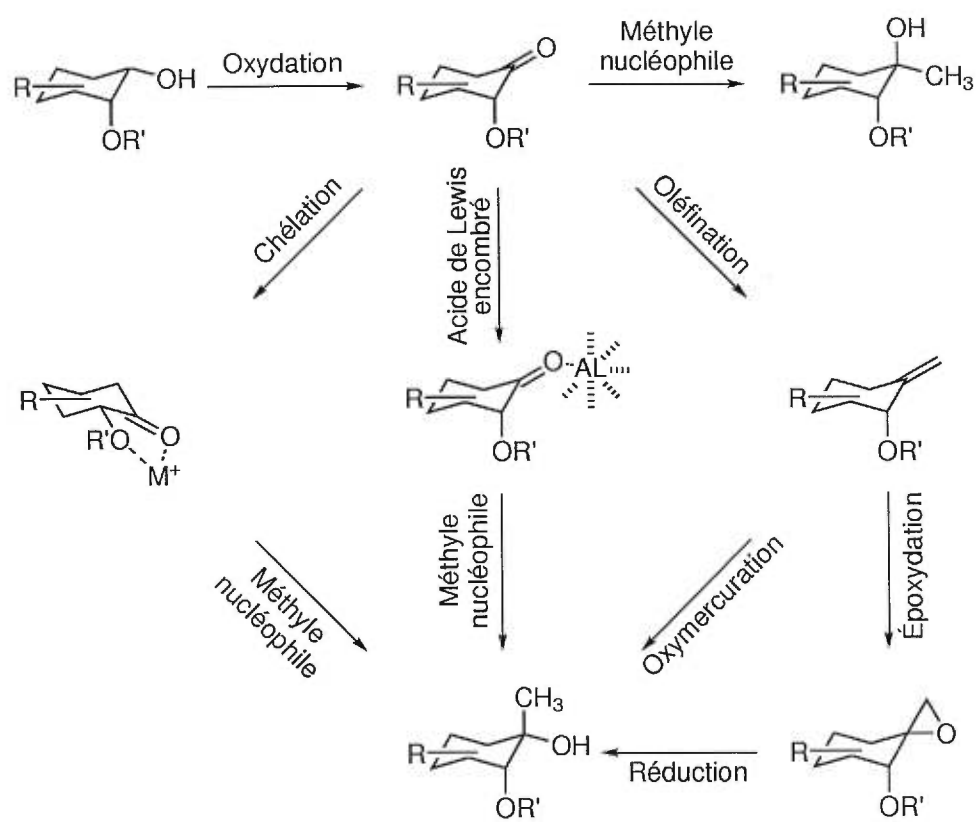
1.4 Formation d'alcools tertiaires

Le défi le plus grand réside dans l'introduction en position axiales des méthyles en positions 2 ou 3 du fucose. La façon la plus intuitive de faire cette synthèse est d'isoler l'alcool en positions 2 ou 3 du fucose et par la suite, d'oxyder cet alcool en cétone pour faire une attaque avec un méthyle nucléophile (figure 19, p. 25). Le problème, c'est qu'il y a de forte chance que ce méthyle attaque par le côté le plus accessible et donne le produit méthylé en position équatoriale. Pour introduire un méthyle en position axiale, il est possible de se baser sur l'état de transition avec chélation de Cram.⁶⁹ En introduisant un agent chélatant et en modifiant la conformation à l'état de transition, il pourrait être possible de dégager l'autre face de la cétone et de méthyle par la suite pour obtenir le produit axial (voie par chélation, figure 19, p. 25). Il y a aussi les acides

Figure 18 – Oxydation régiosélective en cétone par la chimie des acétals d'étain⁶⁸

(a) Bu_2SnO , toluène, Δ ; (b) Br_2 , toluène.

de Lewis encombrés^{70,71} qui peuvent se complexer à la cétone et occuper la face normalement disponible. Ils ne laissent d'autres choix au nucléophile que d'attaquer sur l'autre face de la cétone. Deux voies indirectes passent par une oléfine intermédiaire dérivée de la cétone. Plutôt que d'introduire un méthyle, c'est un oxygène qui est introduit. La première façon est par oxymercuration et la seconde par époxydation, puis ouverture de cycle. Dans les deux cas l'oxygène est introduit du côté le plus disponible de l'oléfine et va donc placer l'oxygène en position équatoriale et le méthyle en position axiale. Malheureusement, les thioglycosides sont incompatibles avec les conditions d'époxydations ou d'oxymercurations. Il serait donc préférable de favoriser une autre voie de fucosylation, comme celle qui passe par les trichloroacétimidates.

Figure 19 – Méthodes pour la méthylation de cyclohexanones⁷²

Chapitre 2

Synthèse du précurseur commun

Comme l'analogue de référence (**0.8**, figure 5, p. 9) ainsi que les analogues 2- et 3-Me fucose (**0.9** et **0.10**, figure 7, p. 11), ne diffèrent que par la partie fucose, il est intéressant de trouver un précurseur commun pour la synthèse de ces composés. La molécule **2.7** illustrée à la figure 20 (p. 27) serait un bon candidat pour être ce précurseur commun.

2.1 Synthèse du donneur galactosidique

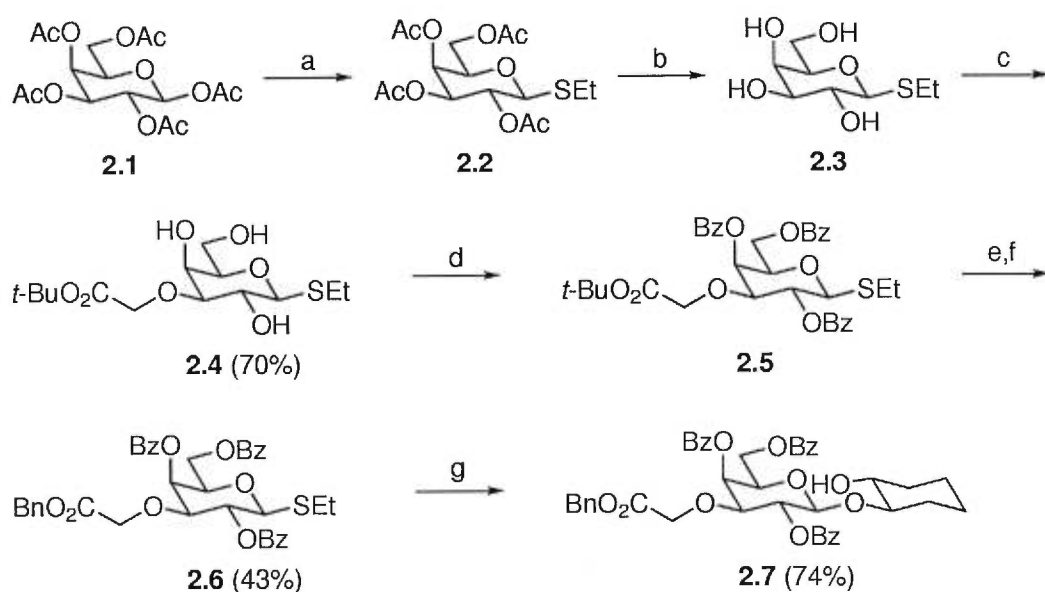
La figure 20 (p. 27) montre la première synthèse qui a été effectuée pour obtenir le composé **2.7**. La synthèse de **2.6** à partir de **2.1** a déjà été décrite.⁷³ La figure 20 (p. 27) illustre l'optimisation qui a été faite pour porter la synthèse à l'échelle du multi-gramme. Le couplage pour obtenir la molécule **2.7** est un travail innovateur.

Dans un premier temps, le pentaacétate de galactose (**2.1**) subit une thioglycosylation pour donner la molécule **2.2**. En effectuant cette réaction à basse température, seul l'anomère β est observé car il y a participation de l'acétate en position 2. Cette réaction est très propre et va jusqu'à terme. Il est possible de passer à la prochaine étape sans purification.

Par la suite, le tétraacétate **2.2** est déprotégé à l'aide du méthanoate de sodium dans le méthanol pour obtenir le tétraol **2.3**. Cette réaction fonctionne très proprement à condition d'utiliser une solution fraîchement préparée de méthanoate de sodium dans le méthanol. Ainsi, il est possible de passer directement à la prochaine étape sans purifier le produit.

Par la suite, le produit alkylé **2.4** peut être obtenu à partir du tétraol **2.3** en utilisant la chimie de l'étain selon une procédure décrite pour un produit similaire.⁵¹ Dans un premier temps, un acétal d'étain est formé entre les hydroxyles en positions 3 et 4 du produit **2.3**. Cet acétal est clivé par l'ion fluorure, libérant l'hydroxyle en position 3. Celui-ci réagit ensuite avec le bromoacétate de *tert*-butyle. Cette alkylation est régiosélective et le seul autre produit observé est du substrat de départ (**2.3**) qui n'a pas

Figure 20 – Synthèse du précurseur commun



(a) EtSH, TMSOTf, CH₂Cl₂, -25⁰C; (b) MeONa, MeOH; (c) Bu₂SnO, MeOH, 60⁰C;
 TBAF, *t*-BuO₂CCH₂Br, THF; (d) BzCl, pyr, CH₂Cl₂; (e) TFA:CH₂Cl₂; (f) BnOH,
 DCC, DMAP, Et₂O; (g) NIS, TfOH, CHD, THF, 0⁰C.

réagi. La purification de ce produit est effectuée par chromatographie éclair sur silice. Le rendement global de la synthèse du produit **2.4** à partir du substrat **2.1** est de 70% après quatre étapes et une purification facile.

Ensuite, le composé **2.4** est polybenzoylé pour donner le produit **2.5**. Le choix de l'ester de l'acide benzoïque comme groupement protecteur permet d'obtenir le produit β par participation du groupement voisin lors du couplage avec le cyclohexanediol. Le composé **2.5** peut être utilisé directement sans autre purification.

La transformation de **2.5** en **2.6** est d'abord faite en déprotégeant l'ester *tert*-butylique en milieu acide, ce qui dégage de l'isopropylène. Le produit est immédiatement soumis à des conditions d'estérification sans autre purification préalable. Le rendement de transformation de **2.4** à **2.6** est de 43% après trois étapes et une chromatographie éclair sur silice. Si le produit **2.4** est purifié, le rendement global augmente seulement à 48%. Le produit **2.6** peut donc être obtenu facilement après sept étapes et deux purifications avec un rendement global de 30% à partir de **2.1** qui est disponible commercialement à faible prix.

2.2 Couplage pour donner le précurseur commun

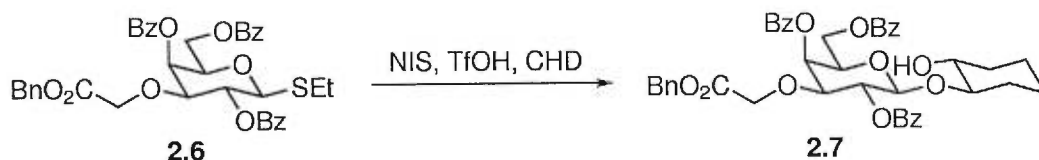
Le couplage avec le cyclohexanediol est une autre étape clé. Le tableau III (p. 29) illustre les différentes conditions utilisées pour faire ce couplage. Les variables expérimentales sont la quantité de cyclohexanediol, la température et le solvant.

L'emploi du dichlorométhane (entrées 1, 2 et 3) dans lequel le cyclohexanediol est peu soluble pourrait contribuer au faible rendement, tandis que l'usage d'un meilleur solvant tel le THF (entrées 4, 5, 6 et 7) mène à une augmentation des rendements.

La réaction est sensible à la quantité de cyclohexanediol utilisée et un plus grand nombre d'équivalents augmente le rendement. Toutefois, comme le cyclohexanediol est un produit cher, et qu'il est difficilement récupérable après la réaction, il peut être préférable d'utiliser seulement 1.2 équivalents de cyclohexanediol. Dans ce cas, la conversion du galactose est moins bonne, mais dans ces conditions il y a moins de cyclohexanediol perdu.

L'effet de la température est moins important dans cette réaction lorsque la réaction est faite dans le THF (entrées 5, 6 et 7). Il faut bien noter que même en utilisant

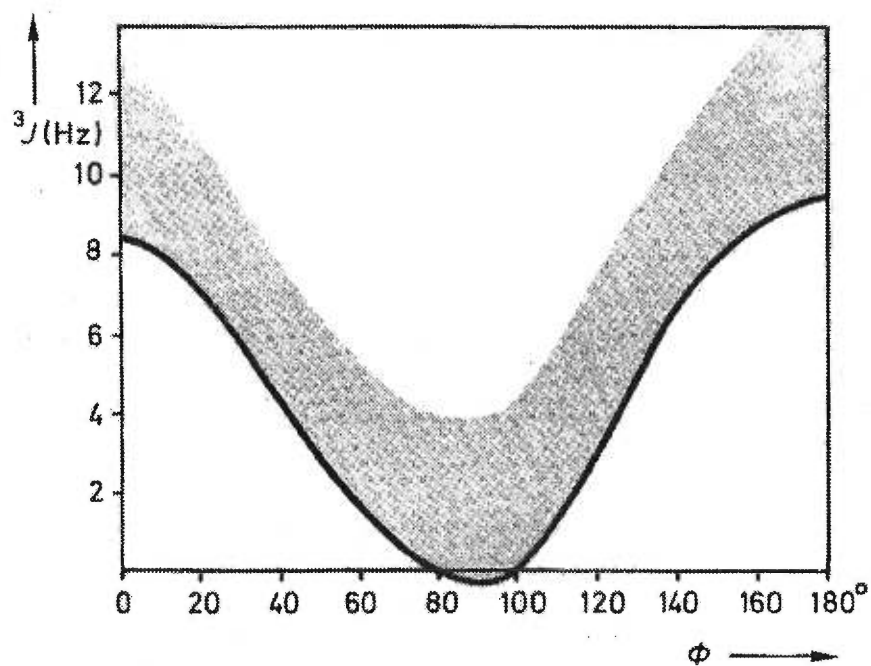
Tableau III – Réaction de couplage pour donner le précurseur commun



Entrée	CHD	Solvant	Temp.	Rendement
1	1.5 equiv.	CH ₂ Cl ₂	-30 ⁰ C à T.P.	23%
2	2.0 equiv.	CH ₂ Cl ₂	-30 ⁰ C	49%
3	2.0 equiv.	CH ₂ Cl ₂	0 ⁰ C	67%
4	2.0 equiv.	THF	0 ⁰ C	74%
5	1.2 equiv.	THF	T.P.	52%
6	1.2 equiv.	THF	0 ⁰ C	51%
7	1.2 equiv.	THF	-25 ⁰ C	57%

seulement 1.2 équivalents de cyclohexanediol (entrées 5, 6 et 7), le rendement de la réaction dépasse largement les 20% de rendements obtenus par Glaxo pour le couplage du galactose au cyclohexanediol (figure 12, p. 18).^{51,57} De plus, seul l'anomère β a pu être identifié, l'anomère α n'a jamais été observé.

Il est possible de déterminer la configuration relative au carbone anomère de la molécule **2.7** à l'aide de la constante de couplage entre le H-1 et le H-2 du galactose. Il existe une relation entre l'angle dièdre de deux protons vicinaux d'une molécule et la constante de couplage obtenue par RMN du proton de cette molécule. La courbe de Karplus⁷⁴ (figure 21, p. 30) donne la constante de couplage prévue pour deux protons vicinaux en fonction de l'angle dièdre entre ces deux protons. De façon générale, sur un cycle à six membres, deux protons *cis* ou encore *trans*-diéquatoriaux vont donner une constante de couplage faible entre 1 et 5 Hz et deux protons *trans*-diaxiaux vont donner une constante de couplage plus élevée.⁷⁴ Dans le cas de la molécule **2.7**, cette constante de couplage est de 8.1 Hz, ce qui correspond à un angle dièdre d'environ 150⁰ et donc à une relation *trans*-diaxiale.

Figure 21 – Courbe de Karplus⁷⁴

Tiré et adapté de *La spectroscopie de RMN*; Masson: Paris, Milan, Barcelone, 1994. Le tracé noir correspond à la relation théorique entre l'angle dièdre de deux protons vicinaux et leur constante de couplage. La zone ombragée correspond au résultat expérimental.

Chapitre 3

Synthèse de l'analogue de référence

Ayant en main le précurseur commun **2.7** (figure 20, p. 27), il est facile de synthétiser l'analogue de référence **0.8** à l'aide d'un donneur fucosidique (figure 23, p. 33). Il serait pratique d'utiliser une méthode unique de fucosylation pour la synthèse de l'analogues de référence **0.8** ainsi que des analogues 2- et 3-Me fucose (molécules **0.9** et **0.10**, figure 7, p. 11). Comme la synthèse des analogues 2- et 3-Me fucose nécessitera potentiellement l'utilisation des méthodes d'époxydation ou d'oxymercuration, l'utilisation des thiofucosides s'en trouve limitée. En effet, les thiofucosides sont incompatibles avec de telles méthodes. Toutefois, l'utilisation des trichloroacétimidates dont l'introduction se fait immédiatement avant l'étape de couplage pourrait être possible.

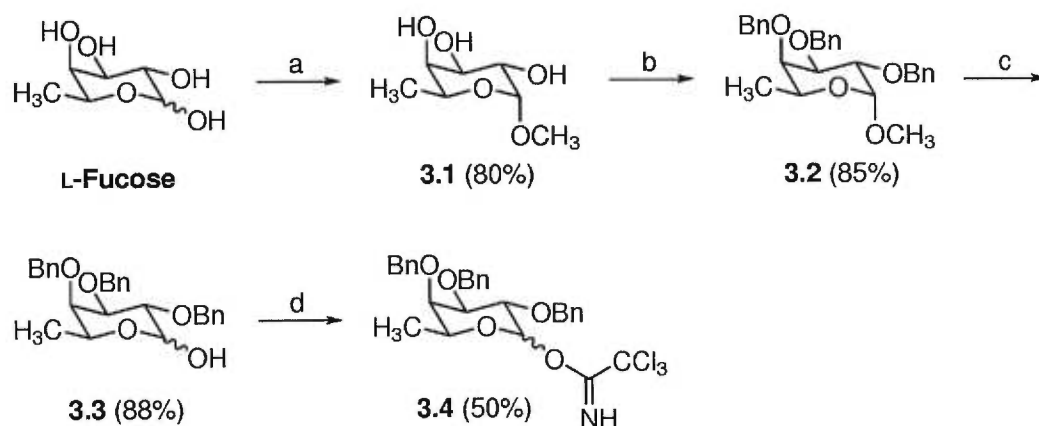
3.1 Synthèse du donneur fucosidique

La synthèse du composé **3.4** (figure 22, p. 32) à partir du L-fucose est déjà décrite dans la littérature.^{59,65,75} Dans un premier temps, le fucose est mis à reflux dans le méthanol en milieu acide pour donner majoritairement le produit **3.1**. L'anomère α du triol **3.1** est celui qui est le plus stabilisé par l'effet anomère. Le produit **3.1** peut être cristallisé et en recyclant la liqueur mère, il est possible d'obtenir un rendement cumulé d'environ 80%.^{59,65} Par la suite, la benzylation du triol **3.1** conduit au produit protégé **3.2**.⁷⁵ L'hydrolyse du produit **3.2** en milieu acide conduit au produit **3.3**.⁷⁵ Ensuite, l'introduction du trichloroacétimide se fait en milieu basique en présence de trichloroacétonitrile pour donner le produit **3.4**.⁶⁵

3.2 Couplage pour donner l'analogue de référence

Il est maintenant possible de coupler le donneur fucosidique **3.4** avec l'accepteur **2.7** (figure 23, p. 33). La procédure utilisée est celle de Schmidt⁷⁶ qui relève du mécanisme de la paire d'ions expliqué plus tôt. L'accepteur est mis en présence d'une quantité catalytique de TMSOTf dans de l'éther, puis le donneur est ajouté lentement. Le choix de l'éther et l'ordre d'addition permettent d'obtenir de meilleurs rendements. Dans le cas

Figure 22 – Synthèse du donneur fucosidique

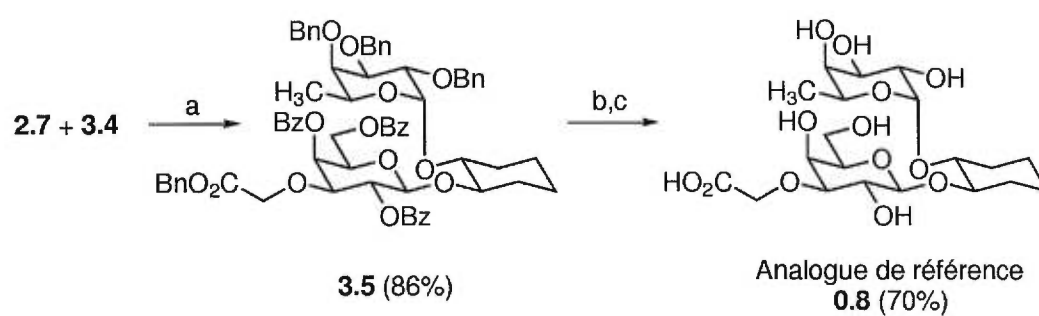


(a) Amberlite IR-120(H⁺), MeOH, 60⁰C; (b) NaH, BnBr, TBAI, DMF; (c) AcOH, HCl, H₂O, 100⁰C; (d) CCl₃CN, NaH, K₂CO₃, CH₂Cl₂.

contraire, le trichloroacétimidate subit une dégradation pour redonner le trichloroacétonitrile et le lactol **3.3** correspondant. Après le couplage, la séparation des anomères α et β est difficile, mais le produit **3.5** est quand même obtenu dans de bons rendements.

La procédure de déprotection commence par le retrait des éthers benzylés et de l'ester benzylé par hydrogénolyse. Il est important de faire la réaction dans du dioxane, l'utilisation du méthanol conduit à une réaction beaucoup moins propre. Ainsi, dans le dioxane, la réaction est suffisamment propre pour passer à la prochaine étape sans autre purification. Les benzoates sont donc retirés en milieu méthanoate de sodium dans du méthanol pour donner l'analogue de référence **0.8**. L'analogue de référence **0.8** est purifié d'abord par chromatographie éclair sur gel de silice, puis par chromatographie d'exclusion sur gel de Séphadex LH-20. La chromatographie sur gel de Séphadex permet d'enlever les traces de silice qui pourraient contaminer le produit compte tenu de la polarité élevée du solvant d'élution utilisé. Il est aussi important de faire ces deux procédures de purifications pour retirer les contaminants possibles provenant de la résine acide servant à neutraliser le méthanoate de sodium.

Figure 23 – Synthèse novatrice de l'analogue de référence



(a) TMSOTf, Et_2O ; (b) H_2 , Pd/C, dioxane; (c) MeONa, MeOH.

Chapitre 4

Synthèse de l'analogue 2-Me fucose

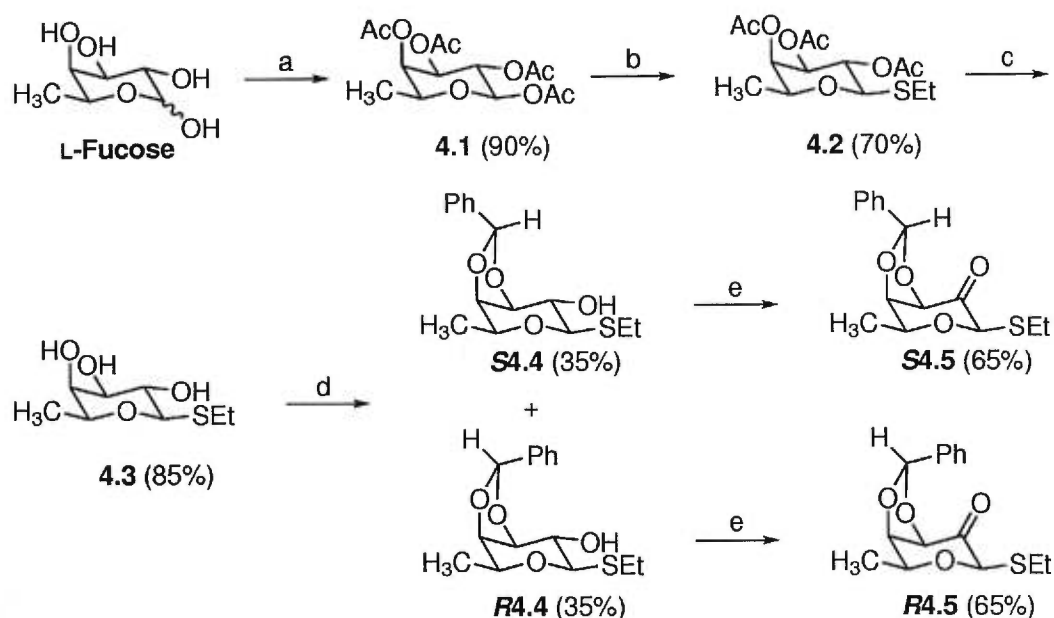
L'obtention de l'analogue 2-Me fucose fut un travail relativement long qui s'est avéré fructueux (**0.9**, figure 7, p. 11). En fait, des essais préliminaires avaient déjà été tentés dans ce laboratoire en utilisant la voie des thiofucosides. Ainsi, une bonne quantité de substrat **4.3** était facilement disponible (figure 24, p. 35). C'est pourquoi des tentatives pour fabriquer un donneur fucosidique méthylé en position 2 ont d'abord été faites par la voie des thiofucosides (figure 24, p. 35 et figure 26, p. 37). L'addition sur le carbonyle en position 2 pour donner le produit méthylé de façon axiale n'a malheureusement pas été réussie par cette voie comme il sera expliqué plus loin.

Ne pouvant méthyler de façon axiale par la voie des thiofucosides, il a donc fallu penser une alternative synthétique (figure 27, p. 38). Au lieu d'insérer un méthyle sur une cétone et obtenir un méthyle en position équatoriale, l'idée était d'insérer un oxygène sur une oléfine exocyclique et obtenir un oxygène équatorial. Ceci peut se faire par oxymercuration ou par époxydation, puis ouverture de cycle. Ces méthodes ne sont pas compatibles avec la voie des thiofucosides.

Les premiers essais d'oxymercuration (figure 36, p. 46) sur un substrat compatible se sont révélés infructueux, mais l'obtention d'un fucose méthylé en position 2 de façon axiale a finalement été possible par époxydation (tableau V, p. 47). Par la suite, une méthode par chélation menant à une méthylation de façon équatoriale a finalement été découverte directement à partir de la cétone en position 2 du fucose (**4.9**, tableau IV, p. 40).

Le couplage du donneur fucosidique avec le précurseur commun a fonctionné tel que prévu, mais les produits de couplages α et β se sont avérés inséparables par les méthodes classiques (figure 39, p. 49). Il a donc fallu contourner le problème en inversant les procédures de couplage. Ainsi, le donneur fucosidique a d'abord été couplé avec le cyclohexanediol. Ensuite, le produit obtenu a été couplé avec le donneur galactosidique (figure 40, p. 50). En suivant cet ordre dans les réactions de couplages, il a été possible d'obtenir l'analogue 2-Me fucose (**0.9**) sans problème de purification.

Figure 24 – Synthèse de la cétone thiofucosidique



(a) Ac_2O , Pyr, DMAP, -20°C ; (b) EtSTMS, TMSOTf, CH_2Cl_2 , 0°C ; (c) MeONa, MeOH; (d) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, *p*TsOH; (e) Ac_2O , DMSO, 50°C .

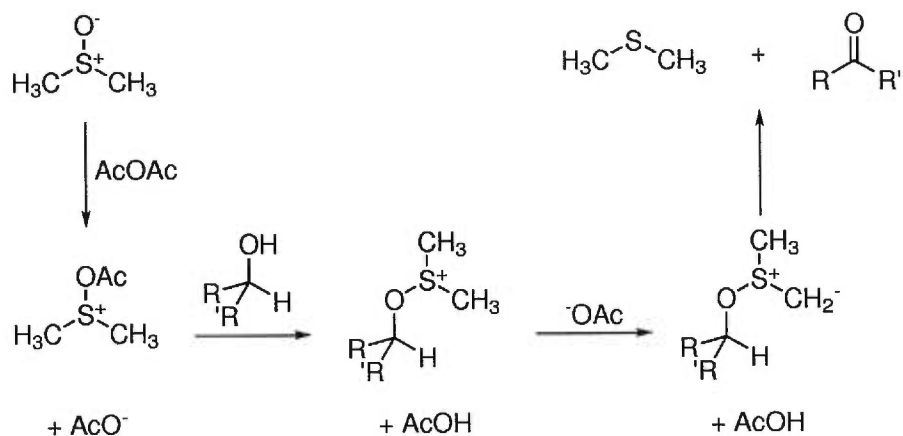
4.1 Essais préliminaires

Dans le processus de synthèse d'un donneur fucosidique méthylé en position 2, la voie des thiofucosides a d'abord été élaborée (figure 24, p. 35). Les méthodes pour obtenir le triol **4.3** sont connues et une certaine quantité de celui-ci étaient disponible au laboratoire.⁷³ La synthèse est rapportée ici à partir du L-fucose qui est disponible commercialement.

Dans un premier temps, le L-fucose est tétraacétylé pour donner le produit **4.1**. Le thiofucoside **4.2** est ensuite obtenu suite à une thioglycosylation classique. Les acétates sont facilement retirés en présence d'une quantité catalytique de méthanoate de sodium.

Par la suite le triol **4.3** est mis en présence du diméthylacétal de benzaldéhyde en milieu acide pour donner les deux épimères de la position benzylique **R4.4** et **S4.4** dans un ratio 1 : 1. Il a été possible de séparer ces deux épimères par chromatographie éclair sur silice. Il est intéressant de noter que lorsque soumis au mêmes conditions réaction-

Figure 25 – Oxydation d'un alcool en cétone en utilisant le DMSO et l'anhydride acétique

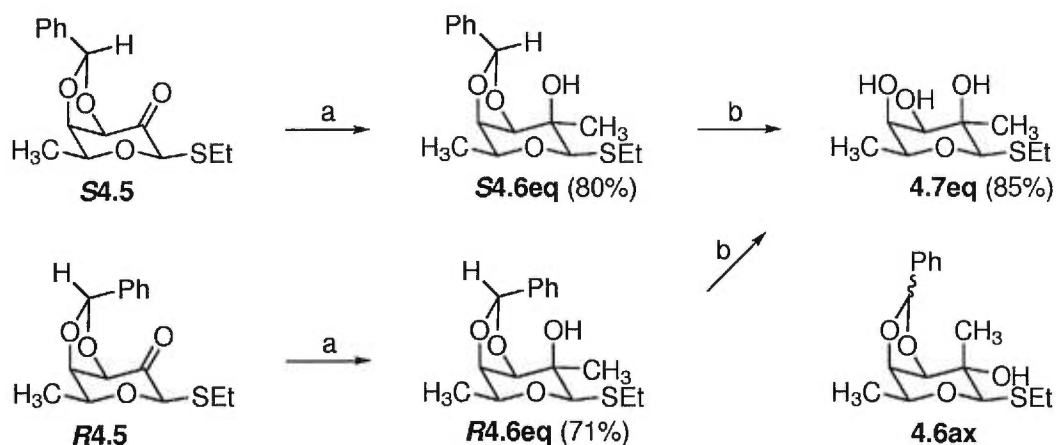


nelles les produits isolés **R4.4** et **S4.4** redonnent un mélange des deux épimères. Ceci confirme qu'il s'agit d'une réaction sous contrôle thermodynamique. Cette manoeuvre protège sélectivement les alcools en positions 3 et 4 car ceci conduit à la formation d'un système bicyclique [4.3.0] ayant une jonction de cycle *cis*. Dans le cas où la protection se ferait entre les alcools 2 et 3, la jonction de cycle serait *trans* et ce type de système est moins favorisé. Des études NOESY 2D ont permis de déterminer la configuration relative des produits **S4.4** et **R4.4**. Dans le cas du produit **S4.4** le proton de l'acétal benzylidène donne un effet NOE avec le H-2 du fucose (annexe A, p. xvii). Dans le cas du produit **R4.4**, il est possible de voir un effet NOE entre le proton de l'acétal benzylidène et le H-4 du fucose (annexe B, p. xviii).

Chacun des alcools **R4.4** et **S4.4** a donc été soumis à des conditions modifiées de la réaction de Swern pour oxyder l'alcool libre et donner les produits **R4.5** et **S4.5**. Le mécanisme de l'oxydation d'un alcool en présence de DMSO et d'anhydride acétique est illustré à la figure 25 (p. 36). Dans un premier temps, l'oxygène du DMSO attaque un des carbonyles de l'anhydride acétique. Par la suite, c'est l'alcool qui attaque cette espèce. En passant par un ylure de soufre, l'alcool est oxydé en cétone correspondante et le soufre est réduit pour donner le sulfure de diméthyle. .

L'étape d'addition sur le carbonyle des cétones **R4.5** et **S4.5** a toujours conduit uniquement à la formation des produits alkylés de façon équatoriale **R4.6eq** et **S4.6eq** même dans les conditions les plus drastiques soit avec du bromure de méthylmagnésium

Figure 26 – Addition sur le carbonyle de la cétone thiofucosidique



(a) MeMgBr, THF; (b) AcOH, H₂O.

dans du THF à la température de la pièce (figure 26, p. 37). En fait, le produit **4.6ax** n'a jamais été observé. Des études NOESY 2D ont permis de déterminer la configuration relative des produits **R4.6eq** et **S4.6eq**. Il est possible de voir un effet NOE entre le Me-2 puis les H-1 et H-3 du produit **S4.6eq** (annexe C, p. xix). Enfin, la déprotection des deux produits **R4.6eq** et **S4.6eq** donne le même triol **4.7eq**.

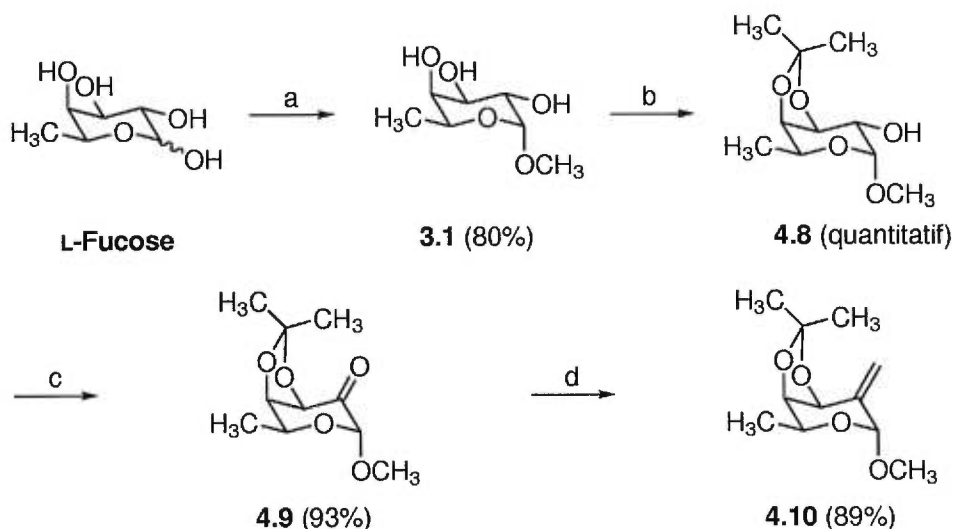
Comme on peut le voir, il est assez ardu de travailler sur un mélange d'épimères comme ceux produits par l'acétal de benzylidène, car ceci oblige à répéter toutes les expériences deux fois. De plus, comme les thioglycosides sont sensibles aux sels de mercure et à l'oxydation, il n'est pas possible d'utiliser la cétone **4.5** comme précurseur pour faire une oléfination, puis par la suite une oxymercuration ou une époxydation. C'est la raison pour laquelle cette voie a été abandonnée au profit de la voie présentée au paragraphe suivant.

4.2 Synthèses de la cétone et de l'oléfine en position 2 du fucose

L'idée de départ de cette stratégie de synthèse était d'utiliser l'oléfine **4.10** comme substrat pour faire une oxymercuration ou une époxydation (figure 27, p. 38). Plus tard, il s'est avéré possible d'introduire un méthyle en position axiale directement à partir de la cétone **4.9**. La synthèse de l'acétonide **4.8** est décrite dans la littérature.⁵⁹

Ainsi lorsque mis en présence d'acétone et de sulfate de cuivre, le méthylfucoside

Figure 27 – Synthèses de la cétone et du méthylène en position 2 du fucose



(a) MeOH, H⁺; (b) CuSO₄, acétone; (c) Chlorure d'oxalyle, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -35⁰C; (d) CH₃PPh₃I, NaNH₂, Et₂O.

3.1 donne l'acétonide **4.8**. Encore ici, la formation d'un acétonide entre les positions 3 et 4 conduit à un système bicyclique [4.3.0] avec une jonction de cycle *cis*. Ceci est favorisé par rapport à la formation d'un acétonide entre les positions 2 et 3 qui conduit à un système bicyclique [4.3.0] avec une jonction de cycle *trans*.

Diverses tentatives ont été faites pour oxyder l'alcool **4.8** en cétone **4.9**. L'alcool **4.8** est réfractaire aux conditions vigoureuses d'anhydride acétique dans le DMSO à 60⁰C, au PDC, au PCC, aux conditions de Swern à -78⁰C, et s'est dégradé fortement aux conditions de Jones. Des conditions de Swern modifiées, où la température est élevée jusqu'à -35⁰C permettent d'obtenir la cétone **4.9**. Le produit brut est suffisamment pur pour être utilisé sans purification. En effet, le passage sur silice diminue considérablement le rendement. Le mécanisme de cette oxydation (figure 28, p. 39) est semblable au mécanisme de l'oxydation en présence de DMSO et d'anhydride acétique (figure 25, p. 36). En fait, la seule différence est que le chlorure d'oxalyle remplace l'anhydride acétique. De la triéthylamine est utilisée pour neutraliser l'acide chlorhydrique qui se forme. Les autres sous-produits générés sont donc du monoxyde de carbone et du dioxyde de carbone.

La méthode de Wittig permet d'obtenir assez facilement l'oléfine **4.10** à partir de

Figure 28 – Mécanisme de la réaction de Swern

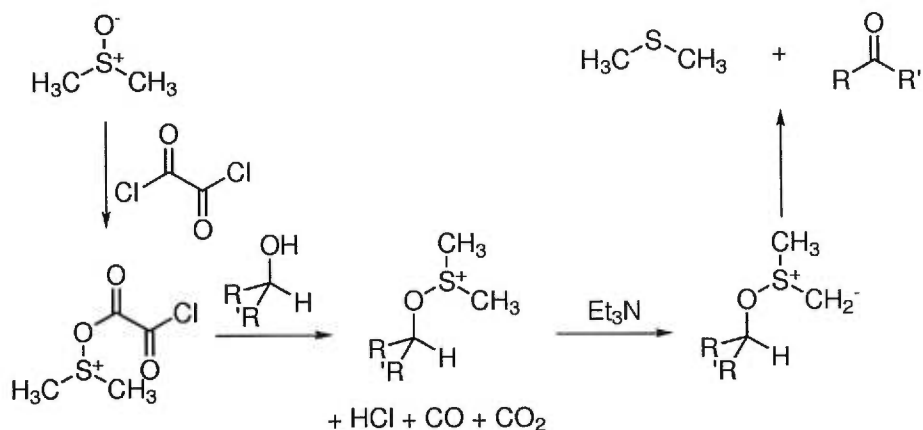
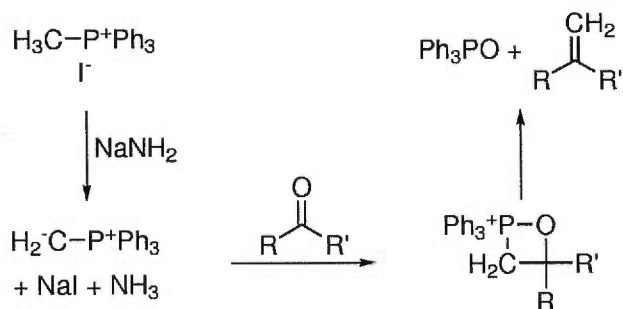


Figure 29 – Mécanisme de la réaction de Wittig

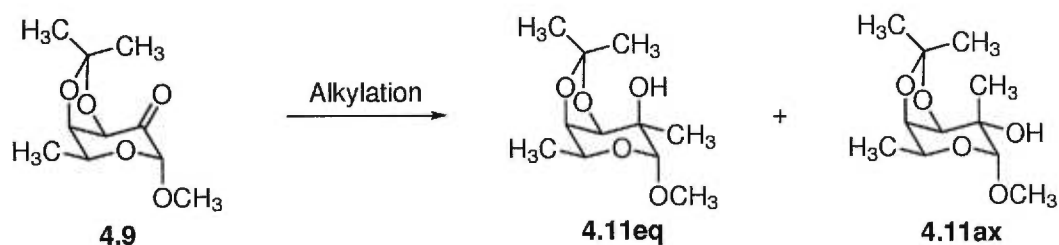


la cétone 4.9. La réaction fonctionne très bien, mais le produit est difficile à isoler car il est volatil. Un échantillon analytique a pu être préparé en distillant le produit 4.10 au Kugelrohr. La réaction de Wittig est une autre réaction qui fait appel à un ylure (figure 29, p. 39). Dans ce cas, le sel de Wittig est déprotoné pour donner un ylure. Cet ylure attaque la cétone et se réarrange pour donner une oléfine et l'oxyde de triphénylphosphine.

4.3 Addition sur le carbonyle en position 2 du fucose

Le tableau IV (p. 40) résume les différentes tentatives d'addition directe sur le carbonyle qui ont été effectuées sur la cétone 4.9. Ce qu'il est possible de constater à partir de ce tableau, c'est que le choix du nucléophile est très important pour déterminer l'issue de la réaction. Le solvant semble avoir un effet potentialisant. L'effet de l'ajout du

Tableau IV – Addition sur le carbonyle en position 2 du fucose



Essai	Conditions	Solvant	Acide de Lewis	Ratio ^a	
				(4.11eq : 4.11ax)	
1	MeLi	THF	-	>20	1
2	MeLi	CH ₂ Cl ₂	-	7.5	1
3	MeMgBr	THF	-	1	2.1
4	MeMgBr	CH ₂ Cl ₂	-	<1	20
5	MeMgBr	THF	MgBr ₂ ·Et ₂ O	1	2.5
6	MeMgBr	CH ₂ Cl ₂	MgBr ₂ ·Et ₂ O	<1	20

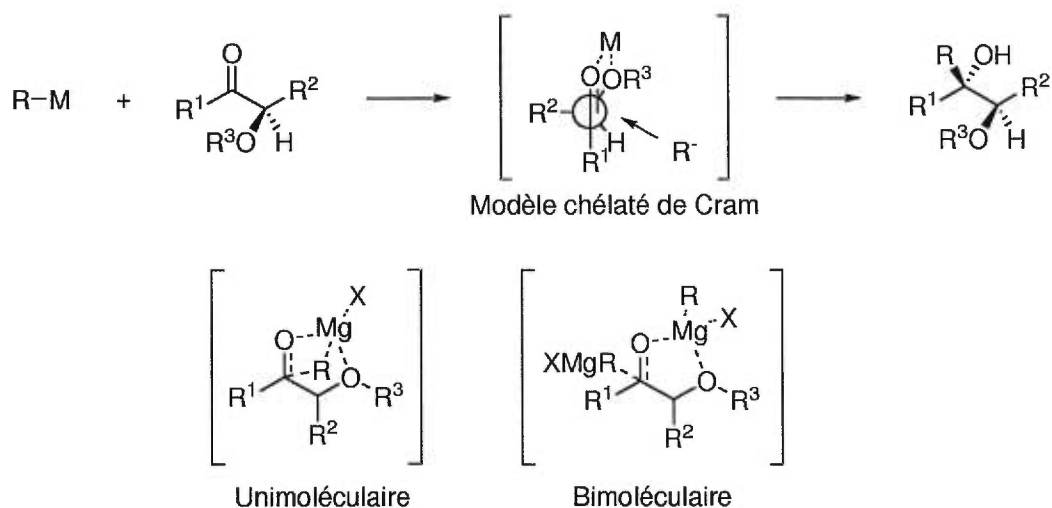
^adéterminé par RMN

MgBr₂·Et₂O est minime, sinon négligeable. Les entrées 1 et 2 du tableau IV confirment ce qui était attendu. En effet, l'attaque du nucléophile sur la cétone **4.9** se fait du côté le moins encombré qui est la face convexe de la molécule et qui conduit au produit **4.11eq**. Lorsque la réaction est faite avec un réactif de Grignard dans le THF, de façon assez surprenante il y a inversion de la diastéréosélectivité (entrée 3). Cette inversion est potentialisée lorsque le solvant est le dichlorométhane. La configuration relative des deux épimères **4.11ax** et **4.11eq** a pu être identifiée par une étude NOESY 2D (annexe D, p. xx et annexe E, p. xxi). Ainsi, dans les deux cas le Me-2 montre un effet NOE avec le H-1, mais dans le cas du produit méthylé en position équatoriale **4.11eq** le Me-2 montre en plus deux effets NOE avec le H-3 et le OMe.

Deux constatations peuvent être tirées de ces résultats. D'abord, le choix d'un nucléophile qui possède un contre-ion métallique pouvant se complexer avec plusieurs oxygènes du substrat, permet d'obtenir majoritairement le produit **4.11ax**. Ensuite, le choix d'un solvant qui ne forme pas de complexe avec le métal du nucléophile, augmente la proportion de produit **4.11ax**.

La littérature abonde d'exemples d'attaques nucléophiles avec des réactifs de Gri-

Figure 30 – Modèle avec chélation de Cram

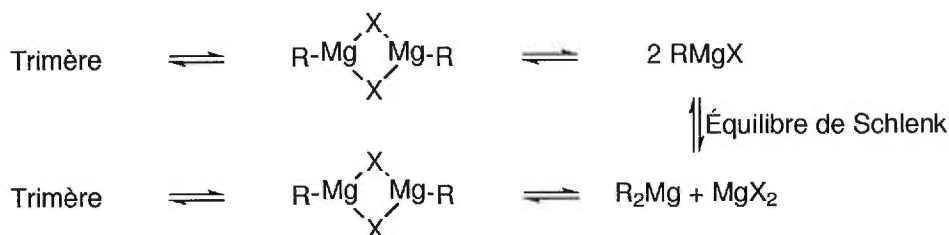


gnard sur des α -alkoxycétone acycliques. Le modèle retenu pour ce type de substrats est le modèle avec chélation de Cram (figure 30, p. 41).⁶⁹ D'abord, les α -alkoxycétone réagissent avec les réactifs de Grignard pour donner le produit *anti*. Le métal forme un chélate avec le carbonyle et l'alkoxyde, puis le nucléophile attaque du côté le moins encombré. La vitesse de réaction à l'état de transition lorsque le magnésium forme un chélate avec le carbonyle et l'alkoxyde est beaucoup plus rapide que lorsque la cétone est seulement complexée au carbonyle.⁷⁷⁻⁷⁹

Le mode d'introduction du nucléophile est un autre aspect important dans cette réaction. Ainsi, si le nucléophile provient du métal qui participe à la chélation ; il y a attaque unimoléculaire. Sinon, le méthyle provient d'une autre molécule de réactif ; il s'agit d'une attaque bimoléculaire. En pratique, il semble que ce soit le mode d'attaque unimoléculaire qui se produise, bien que les deux types d'attaques conduisent au même produit.⁸⁰ La formation du complexe est favorisée de plus de 20 kcal/mol et l'énergie d'activation pour le transfert du nucléophile dans le cas du méthyle coûte de 6 à 8 kcal/mol.⁸⁰

Un autre aspect des réactifs de Grignard est qu'ils existent en solutions sous divers états d'agrégation (figure 31, p. 42). Les formes monomériques, dimériques ou trimériques peuvent coexister en solution. Il est généralement admis que la forme monomérique prédomine pour les bromures d'alkylmagnésium dans des solvants très po-

Figure 31 – Équilibre de Schlenk

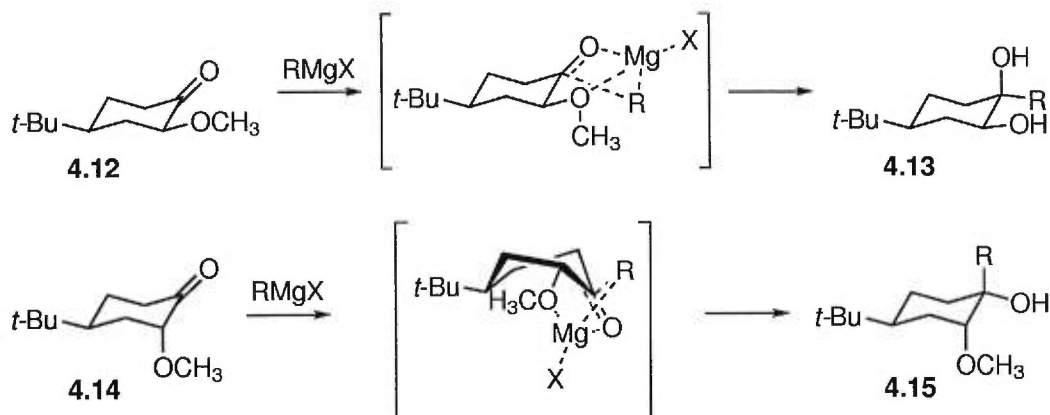


lares.^{81,82} De plus, le groupement alkyle et l'halogénure peuvent s'échanger entre deux molécules de Grignard, tel que déterminé par l'équilibre de Schlenk. Ainsi, les deux formes qui coexistent pour le bromure de méthylmagnésium dans le dichlorométhane ou le THF sont celles régies par l'équilibre de Schlenk.⁸² En fait, les deux formes RMgX et R₂Mg participent à la réaction.

D'un point de vue pratique, que l'attaque soit unimoléculaire ou bimoléculaire, ou encore que le réactif de Grignard existe sous une forme monomérique ou oligomérique, l'issue de la réaction est la même : le nucléophile attaque invariablement sur la face π du carbonyle la moins encombrée dans l'état de transition.

Il existe un exemple de substrat intéressant qui peut amener à un plus grand niveau de compréhension de ce qui se passe lors de l'addition sur le carbonyle de la cétone **4.9**. Tel qu'illustré à la figure 32 (p. 43), l' α -méthoxy cyclohexanone équatoriale **4.12** réagit avec les réactifs de Grignard pour donner tel que prévu le produit alkylé de façon équatoriale **4.13**. Par-contre, l' α -méthoxy cyclohexanone axiale **4.14** conduit plutôt au produit alkylé de façon axial **4.15**.⁸² Le mécanisme illustré implique une chélation entre l'alkoxyde et la cétone qui mène à un état de transition de type bateau croisé.⁸³

La formation d'un tel état de transition peut être justifiée en termes énergétiques (figure 33, p. 44).⁸³ Le passage du cyclohexane **4.16** de la conformation chaise à la conformation bateau croisé coûte environ 5 kcal/mol. Dans le cas de la cyclohexanone, le déficit est seulement de 2.7 kcal/mol. En effet, le cycle est aplani par la présence du carbonyle. La présence d'un carbone hybridé sp² diminue beaucoup l'interaction stérique de type *flagpole*. La différence entre les deux conformères de **4.14** (figure 33, p. 44) est fort probablement de plus faible importance compte tenu que le méthoxyle est libéré de sa position axiale lorsque la molécule est sous la conformation croisée. La

Figure 32 – Additions sur le carbonyle d' α -méthoxy cyclohexanones

conformation bateau croisée de **4.14** permet la chélation par le magnésium; l'attaque du nucléophile sur la face du carbonyle la moins encombrée dans cette conformation conduit au produit d'addition axial. Il est possible d'appliquer le même raisonnement à la cétone **4.9**. En plus, dans la conformation croisée de **4.9**, il y a un aplanissement de la jonction de cycle qui est favorable; le méthyle en position 5 reste *pseudo*-équatorial et il y a un relâchement du méthoxyle de la position axiale à la position *pseudo*-équatoriale. Enfin, l'alignement des liaisons pour permettre la stabilisation par l'effet anomère, est presque aussi parfait dans la conformation bateau croisée que dans la conformation chaise. La figure 34 (p. 45) montre un modèle dessiné par ordinateur de la conformation chaise et de la conformation bateau croisée de la cétone **4.9**.

Les états de transitions postulés pour les réactions de la cétone **4.9** avec le méthyl lithium et avec le bromure de méthylmagnésium sont illustrés à la figure 35 (p. 45). L'effet de solvant serait expliqué par le fait que le THF peut contribuer à former un complexe avec le métal et diminuer sa capacité à former un chélate. L'ajout de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a un effet minime, mais lorsqu'il est utilisé avec le bromure de méthylmagnésium, il n'y a plus aucune trace observée du produit **4.11eq** dans le spectre RMN.

4.4 Oxymercuration et époxydation de l'oléfine en position 2 du fucose

Avant de constater le succès de la méthylation de la cétone **4.9** avec le bromure de méthylmagnésium, des essais avaient été faits pour introduire un oxygène de façon

Figure 33 – Équilibre entre la conformation chaise et la conformation bateau croisé de cyclanones à six chaînons

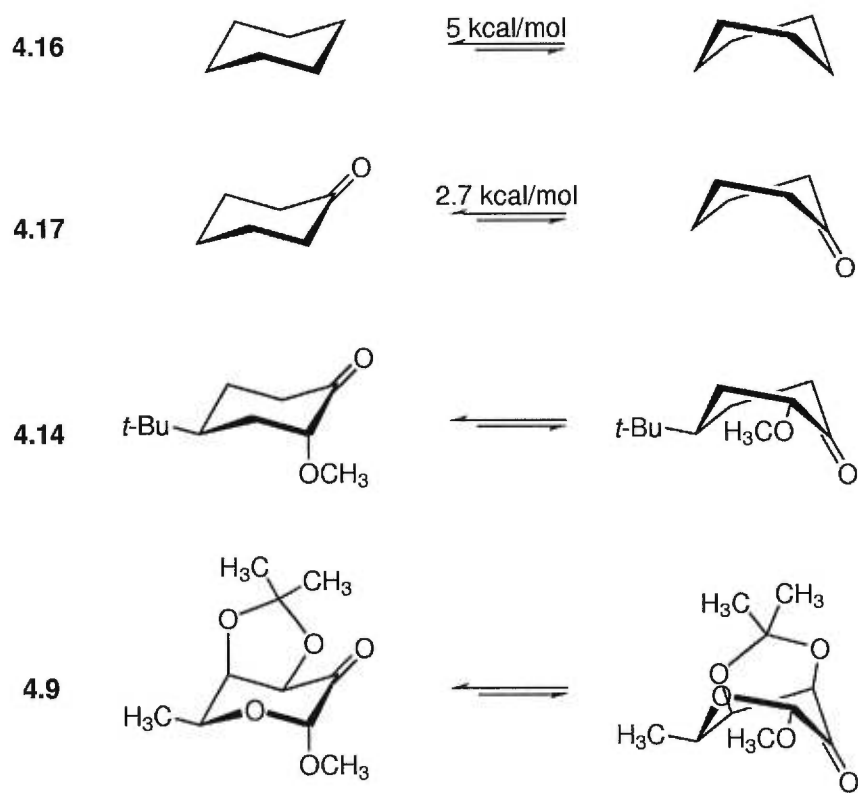
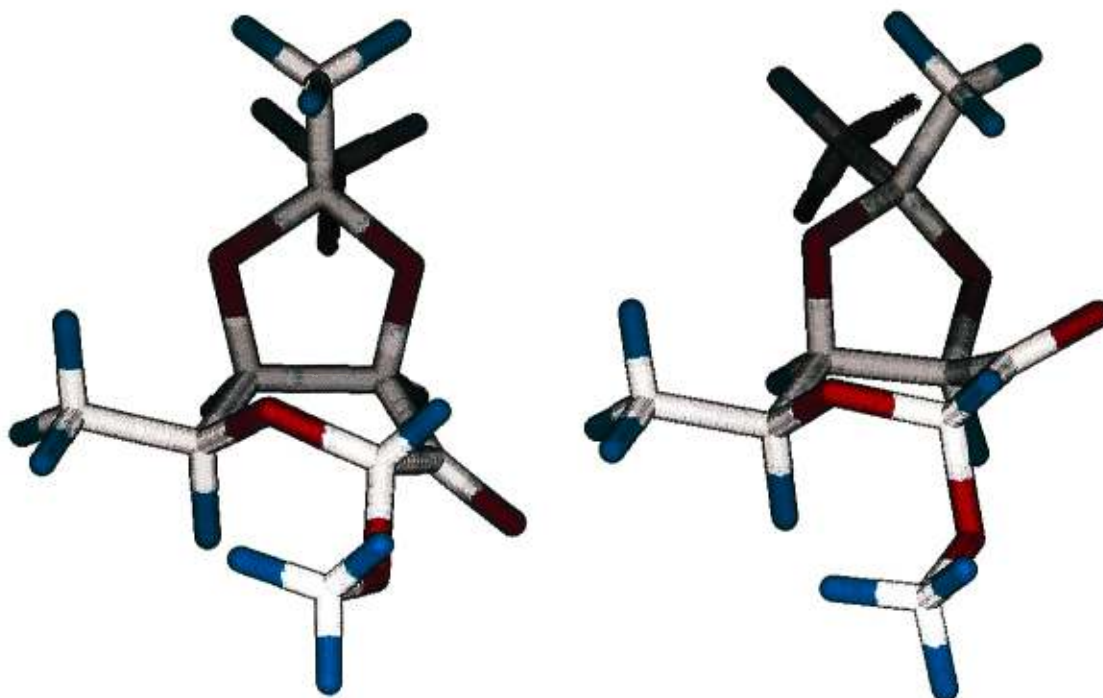


Figure 34 – Modélisation de la cétone en position 2 du fucose (4.9)



Gauche : conformation bateau croisé. Droite : conformation chaise.

Figure 35 – États de transition avec le méthyl lithium et avec le bromure de méthylmagnésium

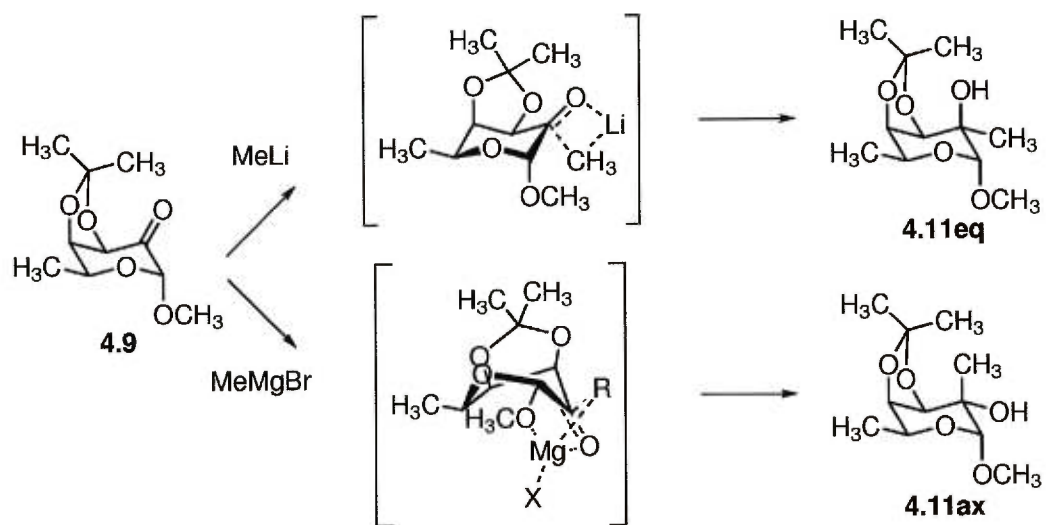
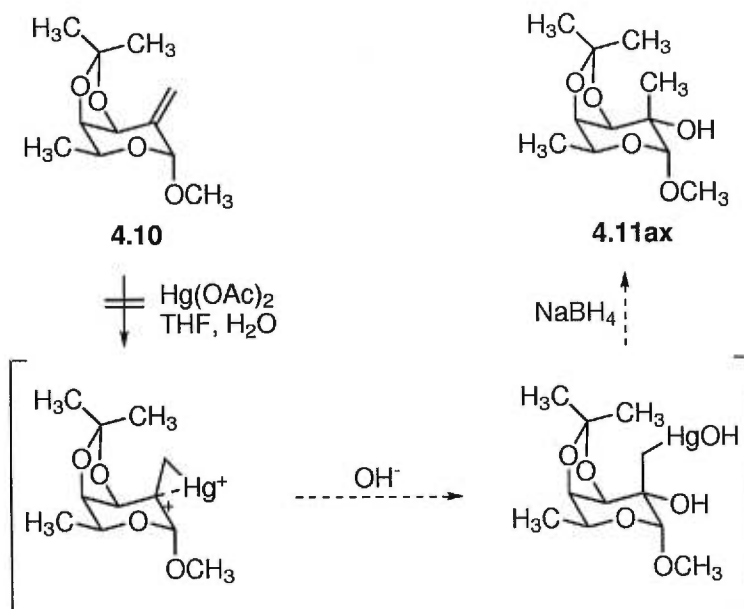


Figure 36 – Oxymercuration du méthylène en position 2 du fucose



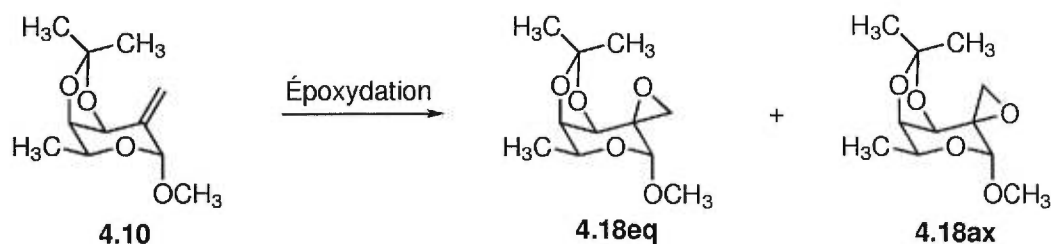
équatoriale sur l'oléfine **4.10**. L'oléfine **4.10** ne réagit pas aux conditions d'oxymercuration ni avec l'acétate de mercure, ni avec le trifluoroacétate de mercure (figure 36, p. 46). Des réactions de contrôle ont été réalisées avec succès sur le méthylèncyclohexane et sur l'octène.

Par contre, une époxydation diastéréosélective du substrat **4.10** est possible pour donner majoritairement l'époxyde **4.18ax**. Le tableau V (p. 47) montre les différentes tentatives d'époxydation qui ont été faites. Le *m*CPBA s'est avéré le réactif le plus efficace. L'ouverture de l'épimère majoritaire **4.18ax** à l'aide du LAH a conduit au produit **4.11ax**. La convention utilisée dans ce mémoire pour identifier les époxydes est définie par la position du carbone exocyclique de l'oxyrane en fonction de sa position axiale ou équatoriale relativement à l'anneau fucose.

4.5 Synthèse du donneur fucosidique méthylé en position 2

Il est donc possible de synthétiser le produit **4.11ax** par addition sur le carbonyle avec le bromure de méthylmagnésium à partir de la cétone **4.9** ou par époxydation à partir de l'oléfine **4.10**. La suite de la synthèse illustrée à la figure 37 (p. 47) conduit au produit polybenzylé **4.20**. Le même choix de groupements protecteurs a été fait que

Tableau V – Époxydation du méthylène en position 2 du fucose



Entrée	Réactif	Rend.	Ratio ^a	
			(4.18eq : 4.18ax)	
1	<i>t</i> -BuOOH	0%	-	-
2	<i>m</i> CPBA	78%	1	13
3	1,1,1-Trifluoroacétone dioxirane	75%	1	2
4	Cyclohexanone dioxirane	0%	-	-

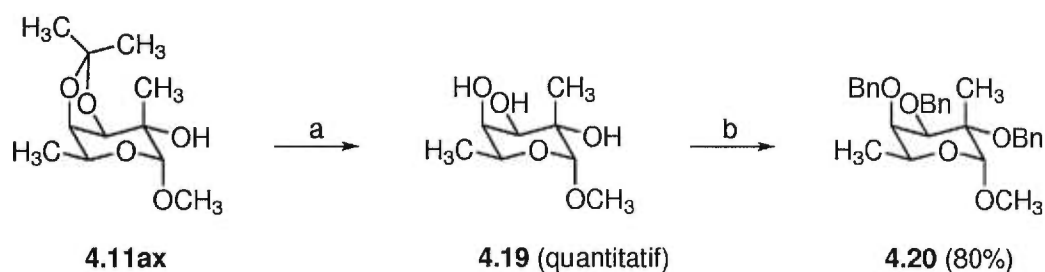
^adéterminé par RMN

dans la synthèse de l'analogue de référence afin d'avoir une continuité entre les trois synthèses.

Dans un premier temps, l'acétonide **4.11ax** est clivé en milieu acide à la température de la pièce et dans du méthanol pour ne pas toucher au méthoxyle en position anomérique et conduire au triol **4.19**. La suite est une benzylation classique du triol **4.19** qui donne le produit polybenzylé **4.20**.

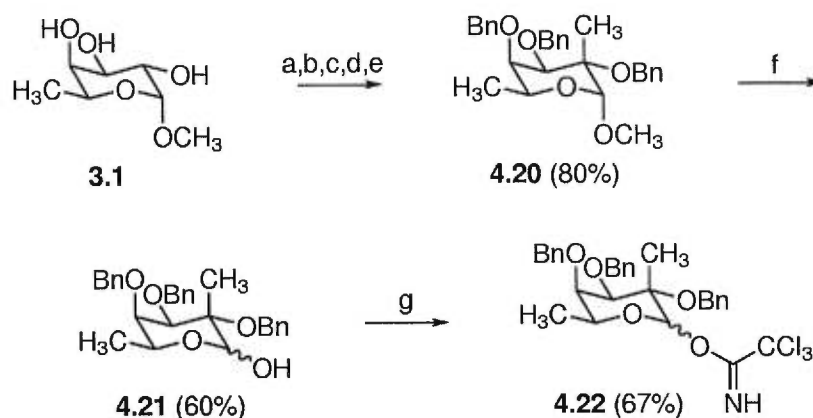
La synthèse de **4.20** à partir du méthyl fucoside **3.1** a d'abord été faite en isolant chacun des intermédiaires. Toutefois, chaque étape de synthèse jusqu'à la benzylation

Figure 37 – Suite de la synthèse de l'analogue 2-Me fucose



(a) MeOH, H⁺; (b) NaH, BnBr, TBAI, DMF.

Figure 38 – Synthèse du donneur fucosidique méthylé en position 2



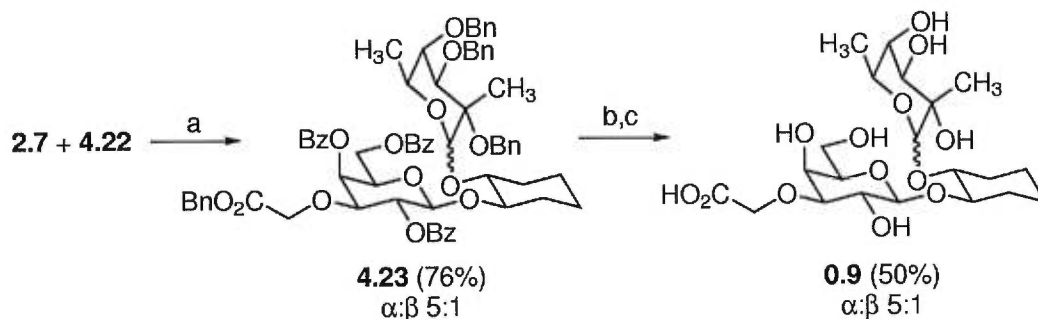
(a) CuSO_4 , acétone; (b) Chlorure d'oxalyle, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -35°C ; (c) MeMgBr , $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; (d) MeOH , H^+ ; (e) NaH , BnBr , TBAI, DMF; (f) AcOH , HCl , H_2O , 95°C ; (g) CCl_3CN , K_2CO_3 , NaH , CH_2Cl_2 .

de 4.19 est très propre et les différents réactifs peuvent être retirés par de simples procédures d'extraction. Ainsi, la même synthèse a été effectuée en ne purifiant pas les intermédiaires sur silice (figure 38, p. 48). Il est important de purifier le produit 4.20 car la réaction est faite avec un excès de bromure de benzyle. En faisant la procédure en ne purifiant qu'au produit 4.20, il est possible d'augmenter considérablement le rendement de cette synthèse. Par la suite, l'hydrolyse en milieu acide de l'acétal cyclique 4.20 donne le lactol 4.21. Le lactol 4.21 peut être converti en trichloroacétimidate correspondant 4.22 en présence du trichloroacétonitrile en milieux basique.

4.6 Couplage pour donner l'analogue 2-Me fucose

La stratégie initiale était de coupler le donneur fucosidique 4.22 et le précurseur commun 2.7 (figure 39, p. 49). La réaction de couplage fonctionne bien et donne le produit 4.23 dans des bons rendements, mais le problème est de séparer les deux anomères α et β qui sont produits dans un ratio de 5 : 1, l'anomère majoritaire étant le produit désiré. Ces deux produits se sont révélés inséparables que ce soit par chromatographie sur couche mince, chromatographie éclair sur silice ou chromatographie éclair sur silice fine. Différents mélanges de solvants ont été utilisés dont l'acétate d'éthyle et l'hexane, l'éther et l'hexane, l'éther et le benzène, l'acétate d'éthyle et le benzène, le chloroforme et l'hexane, puis le dichlorométhane et l'hexane.

Figure 39 – Premier essai de couplage pour obtenir l'analogue 2-Me fucose



(a) TMSOTf, Et₂O; (b) H₂, Pd/C, dioxane; (c) MeONa, MeOH.

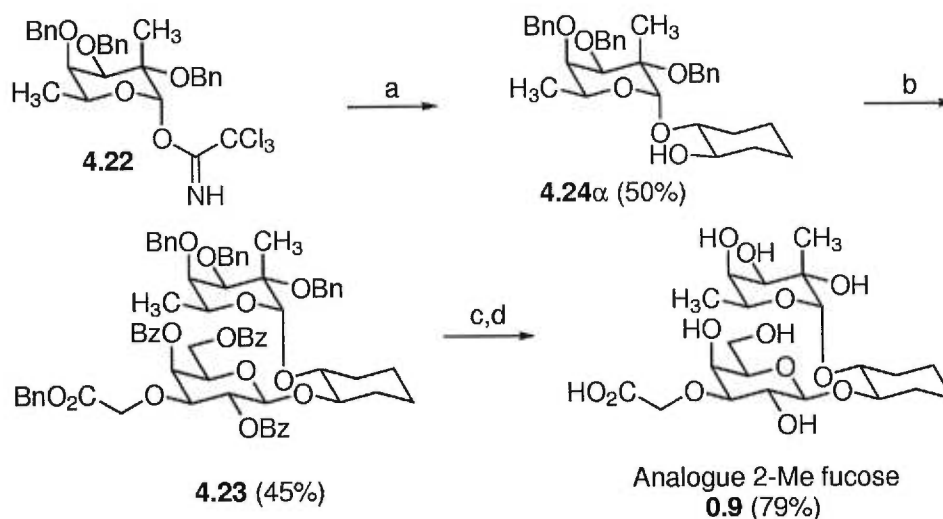
Le mélange des deux anomères du produit final polyprotégé **4.23** a quand même été soumis aux conditions de déprotections pour voir si elles étaient valables pour ce substrat. Comme les produits déprotégés sont des polyols, il y a peu d'espoir de les séparer à une étape ultérieure. Ainsi, l'hydrogénolyse de **4.23** suivi du clivage des benzoyles en présence de méthanoate de sodium donne un mélange 5 : 1 des anomères α et β du produit final **0.9**. Le ratio des anomères est donc conservé après déprotection dans ces conditions.

Suite à ces constatations, il a fallu trouver une alternative pour la synthèse de l'analogue 2-Me fucose **0.9**. En inversant les étapes de couplages, il a été possible d'isoler le produit de couplage du fucose (figure 40, p. 50). En premier lieu, le donneur fucosidique **4.22** est couplé avec le cyclohexanediol pour donner le produit **4.24 α** qui a pu être isolé. La configuration relative du carbone anomérique a pu être déterminée par une expérience NOESY 2D sur les deux anomères **4.24 α** et **4.24 β** . Dans le cas de l'anomère désiré **4.24 α** (annexe F, p. xxii), le H-1 du fucose montre un effet NOE avec le Me-2 du fucose. Dans le cas de l'anomère **4.23 β** (annexe G, p. xxiii), le H-1 du fucose montre deux effets NOE avec les H-3 et H-5 du fucose.

Le second couplage implique le donneur thiogalactosidique **2.6** et l'accepteur **4.24 α** . Ce couplage donne l'anomère β du galactose puisqu'il y a participation d'un groupement protecteur de type ester en position 2.

La suite est la simple déprotection de l'analogue polyprotégé **4.23**. D'abord, les benzyles sont retirés par hydrogénation, puis les benzoyles sont retirés avec le méthanoate

Figure 40 – Synthèse de l'analogue 2-Me fucose



(a) TMSOTf, CHD, THF; (b) **2.6**, NIS, TfOH, CH₂Cl₂; (c) H₂, Pd/C, dioxane; (d) MeONa, MeOH.

de sodium dans le méthanol pour donner l'analogue 2-Me fucose (**0.9**). L'hydrogénolyse est suffisamment propre pour passer directement à l'étape de méthanolyse. Le produit final est d'abord purifié par chromatographie éclair sur gel de silice, puis par chromatographie sur gel de Séphadex LH-20. La configuration relative du carbone anomérique du galactose a pu être déterminée par une expérience NOESY 2D sur l'analogue 2-Me fucose (**0.9**) (annexe H, xxiv). Le H-1 du galactose montre deux effets NOE avec le H-3 et le H-5 du galactose. L'effet NOE entre le H-3 et le H-5 du fucose prouve que la conformation du cycle est bien celle représentée à la figure 40 (p. 50).

Chapitre 5

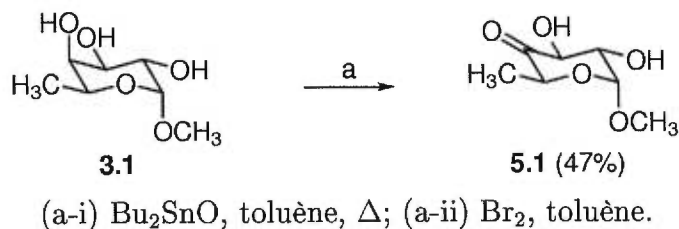
Synthèse de l'analogue 3-Me fucose

La synthèse de cet analogue a été menée jusqu'à l'introduction axiale d'un méthyle en position 3 du fucose, ce qui est l'étape clé. Dans un premier temps, il a fallu isoler l'alcool en position 3 du fucose dans le but de l'oxyder. Une des approches tentées a été d'utiliser la chimie des acétals d'étain pour faire une oxydation régiosélective (figure 41, p. 52). Cette approche a plutôt oxydé la position 4 du fucose. Ainsi, en utilisant encore la chimie des acétals d'étain, l'alcool en position 3 a pu être protégé de façon régiosélective par un éther 4-méthoxybenzylé (figure 42, p. 53). Par une séquence de protection et de déprotection, il a été possible d'isoler l'alcool en position 3, faire une oxydation, puis une oléfination. Des premiers essais d'addition sur le carbonyle avec la cétone **5.5** n'ont pas conduit au bon produit (tableau VI, p. 56). Ainsi, des tentatives d'oxymercuration ont été faites sur l'oléfine **5.6**. L'oxymercuration n'a pas fonctionné non plus. Par la suite, des tentatives d'époxydation ont été faites sur la même oléfine et elles ont pu donner le bon produit, mais avec de mauvais rendements (tableau VII, p. 58). Il s'est avéré que l'addition sur le carbonyle de la cétone **5.5**, en présence d'acides de Lewis encombrés, a pu donner le produit désiré de façon majoritaire (tableau VI, p. 58). C'est donc cette méthode qui a été retenue.

5.1 Synthèses de la cétone et de l'oléfine en position 3 du fucose

L'oxydation régiosélective de diols est possible grâce à la chimie des acétals d'étain (figure 18, 24). Dans ce cas, c'est l'alcool en position 4 du galactose qui a été oxydé. Il faut noter que le L-fucose est en fait le 6-déoxy-L-galactose. Ainsi, le L-fucose et le D-galactose sont presque des énantiomères à une différence près, l'alcool en position 6. Il faut donc s'attendre à des comportements similaires entre les deux sucres. La réaction devrait procéder selon le mécanisme vu précédemment. Bien que le résultat fut anticipé, la réaction a quand même été faite sur le substrat **3.1**. La procédure d'oxydation par la chimie de l'étain sur le substrat **3.1** donne ce qui semble être la cétone oxydée en position 4 (**5.1**). Bien que ce substrat ne soit pas utile pour les modifications en position

Figure 41 – Oxydation en cétone de la position 4 du fucose par la chimie de l'étain



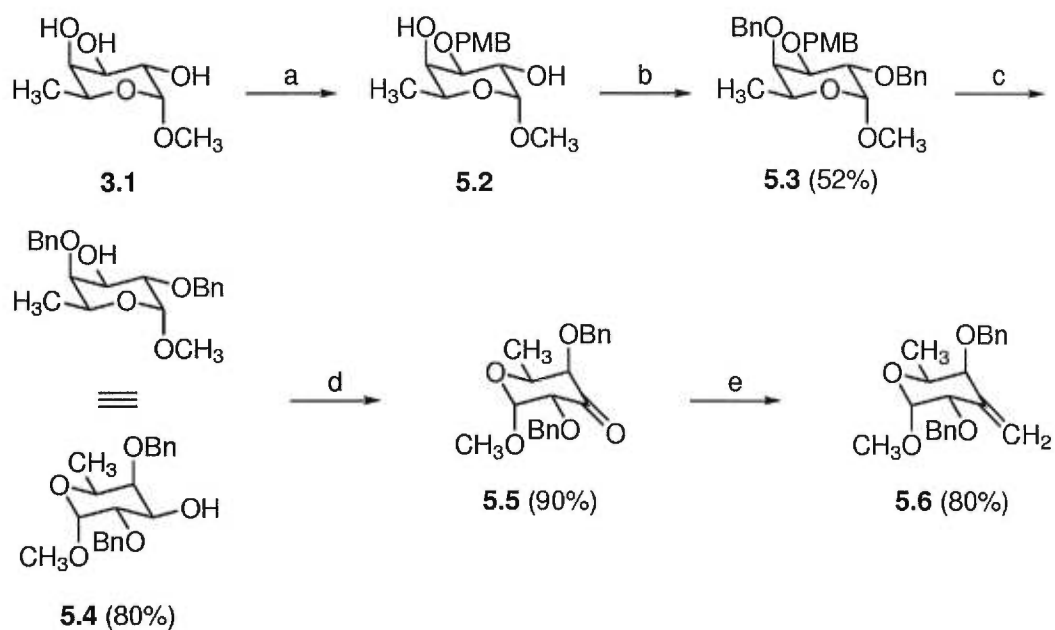
3, il ouvre la porte à des futures modifications en position 4. Il est facile de déterminer la position du carbonyle sur la cétone **5.1** par COSY 2D (annexe I, xxv). Dans cette expérience, le H-1 couple avec le H-2 qui couple avec le H-3 et le H-5 couple avec le Me-5.

Comme l'oxydation directe du triol **3.1** n'a pas donné le produit désiré, une approche par le biais des groupements protecteurs a été faite. Ainsi, il est possible d'introduire un éther benzylé, en position 3 du fucose, par la chimie de l'étain (figure 17, p. 23). La même procédure a été employée pour protéger l'alcool en position 3 du triol **3.1** par un groupement 4-méthoxybenzyle en obtenir le produit **5.2** (figure 42, p. 53). L'éther 4-méthoxybenzylé peut être clivé par oxydation douce au DDQ pour donner l'alcool correspondant et le 4-méthoxybenzaldéhyde (figure 43, p. 54). Les éthers benzylés ne sont pas touchés par ces conditions.⁸⁴

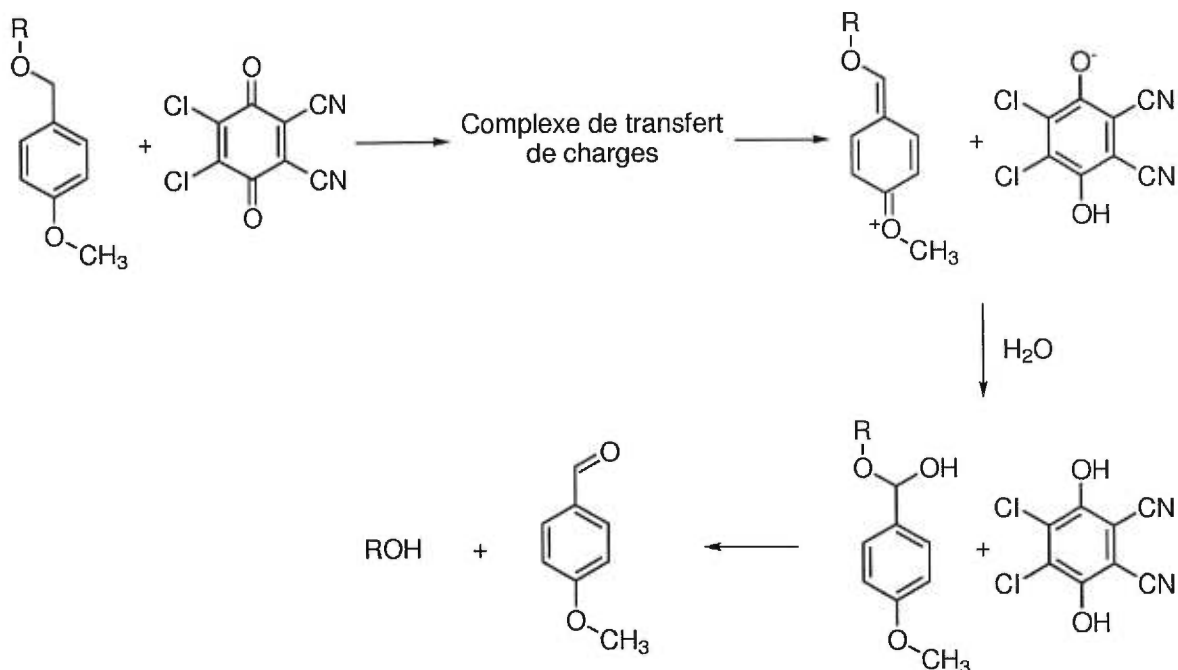
Les deux alcools de **5.2** ont donc été protégés par des éthers benzylés pour donner le produit **5.3**. L'éther 4-méthoxybenzylé de **5.3** est facilement clivé par les conditions douces d'oxydation au DDQ pour donner l'alcool **5.4**. Par la suite, les conditions de Swern ont été utilisées pour oxyder l'alcool en position 3 de **5.4** et donner la cétone **5.5**.

L'obtention de l'oléfine **5.6** a été plus difficile. En effet, les conditions de Wittig ont dégradé la cétone **5.5**. Il semble que cette cétone soit sensible aux conditions basiques. En conséquences, le réactif de Tebbe a été utilisé. Ce réactif n'est pas basique et il est donc utilisé lorsque des conditions basiques ne sont pas désirées.⁸⁵ L'oléfine **5.6** est donc obtenue à partir de la cétone **5.5** grâce au réactif de Tebbe. Le réactif de Tebbe est illustré à la figure 44 (p. 55). Il est disponible commercialement en solution dans le toluène, mais il peut être préparé à partir du dichlorure de dicyclopentadiényl

Figure 42 – Synthèses de la cétone et du méthylène en position 3 du fucose



(a-i) Bu_2SnO , MeOH, Δ ; (a-ii) TBAF, PMBCl, THF, Δ ; (b) NaH, BnBr, TBAI, DMF; (c) DDQ, H_2O , CH_2Cl_2 ; (d) Chlorure d'oxalyle, DMSO, Et_3N , -35°C ; (e) Réactif de Tebbe, toluène.

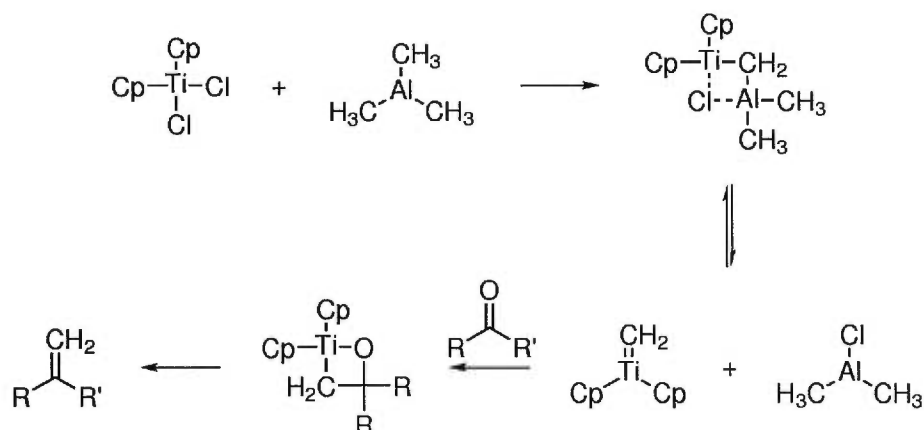
Figure 43 – Mécanisme du clivage des éthers 4-méthoxybenzylés par le DDQ⁸⁴

titane et du triméthyl aluminium. Le complexe de titane et d'aluminium est ce qui est connu sous le nom de réactif de Tebbe. L'espèce qui est réactive est en fait le méthylène dicyclopentadiényl titane qui va convertir la cétone en oléfine.

5.2 Addition sur le carbonyle en position 3 du fucose

Le tableau VI (p. 56) montre les tentatives de méthylation qui ont été faites sur la cétone **5.5**. Comme le montre l'entrée 1, cette cétone se dégrade en présence du méthyl lithium. Le produit de dégradation n'a pas été identifié, mais il s'agit du même produit que le produit de dégradation qui avait été observé lors des tentatives d'oléfination de cette cétone par la procédure de Wittig. Dans des conditions fortement basiques, il semble que la cétone **5.5** se dénature fortement. Par RMN du proton, il semble évident que le produit obtenu avec le méthyl lithium n'est pas un produit d'addition sur la cétone. Comme le produit désiré n'est pas obtenu par cette voie, il n'a pas été jugé nécessaire de pousser plus loin la caractérisation de ce produit. Lorsque le bromure de méthylmagnésium est utilisé, ce produit de dégradation n'est pas observé. Les entrées 2 à 6 montrent les différentes tentatives utilisant le bromure de méthylmagnésium. Dans

Figure 44 – Méthylénation d'une cétone à l'aide du réactif de Tebbe

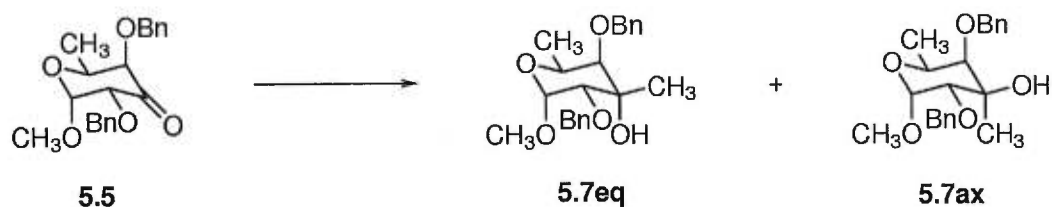


tous ces cas, le produit majoritaire est le produit non désiré **5.7eq** méthylé de façon équatoriale. En augmentant la température, il est possible de diminuer la sélectivité, mais sans jamais obtenir **5.7ax** de façon majoritaire.

Il a été possible de déterminer la configuration relative du carbone en position 3 des produits **5.7ax** et **5.7eq** grâce à une expérience NOESY 2D. Dans le cas du produit méthylé en position équatoriale **5.7eq**, le Me-3 montre un effet NOE avec le H-2 et le H-4 (annexe J, p. xxvi). Dans le cas du produit méthylé en position axiale **5.7ax**, le Me-3 montre deux effets NOE avec le H-4 et le H-5 (annexe K, p. xxvii). L'observation diagnostique est l'effet NOE entre le Me-3 et le H-2 pour le produit **5.7eq** et l'effet NOE entre le Me-3 et le H-5 pour le produit **5.7ax**. Dans le cas du produit **5.7ax**, l'effets NOE entre le Me-3 et le H-5 prouve aussi que la conformation de l'anneau fucose est bien celle représentée à la figure 45 (p. 57).

Les entrées 7 à 9 du tableau VI (p. 56) montrent les essais qui ont été fait en utilisant des acides de Lewis encombrés. Selon la procédure rapportée dans la littérature, les additions avec le MAD ou le MAT peuvent être effectuées avec les alkylmagnésiens ou les alkylolithiens pour donner majoritairement le produit qui est minoritaire sans l'utilisation de ces acides de Lewis. Par exemple, les additions sur le 4-*tert*-butylcyclohexanone avec le méthyl lithium donne majoritairement un produit d'addition axial en présence du MAD dans un ratio de 1 : 99 et en présence du MAT dans un ratio de 0.5 : 99.5. Le même substrat donne exclusivement le produit d'addition axial avec le bromure d'éthylmagnésium en présence du MAD. Les additions avec le MAD

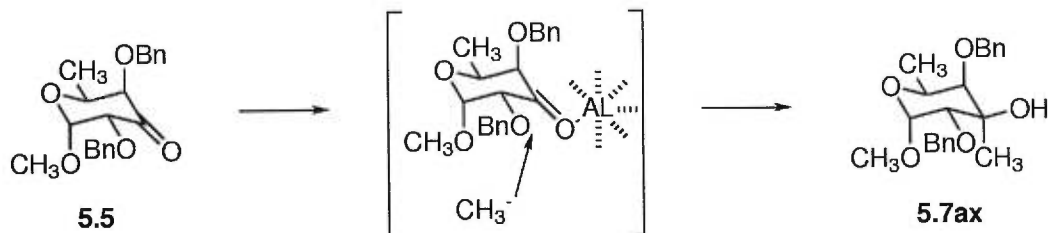
Tableau VI – Addition sur le carbonyle en position 3 du fucose



Essai	Conditions	Solvant	Temp.	Ratio ^a (5.7eq : 5.7ax)
1	MeLi	THF	-40 ⁰ C	dégradation
2	MeMgBr MgBr ₂ ·Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	-40 ⁰ C	>20 : 1
3	MeMgBr MgBr ₂ ·Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	25 ⁰ C	>20 : 1
4	MeMgBr	CH ₂ Cl ₂	25 ⁰ C	2.3 : 1
5	MeMgBr	THF	25 ⁰ C	>20 : 1
6	MeMgBr	Dioxane	75 ⁰ C	2.3 : 1
7	MeMgBr	CH ₂ Cl ₂	-78 ⁰ C	6.0 : 1
8	MeLi MAT	CH ₂ Cl ₂	-78 ⁰ C	1 : 3.3
9	MeLi MAD	Toluène	-78 ⁰ C	1 : 2.0

^adéterminé par RMN

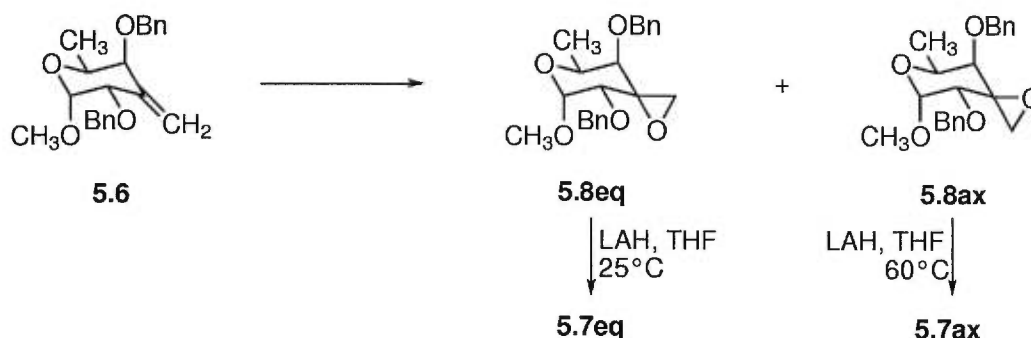
Figure 45 – Mécanisme de l'addition sur le carbonyle en position 3 du fucose en présence d'un acide de Lewis encombré



se font dans le toluène, par contre comme le MAT n'est pas soluble dans ce solvant, le dichlorométhane est alors conseillé.^{70,71} Dans un premier temps, le MAT utilisé avec le bromure de méthylmagnésium donne le produit **5.7eq**. La même réaction faite avec le méthyl lithium donne majoritairement le produit **5.7ax** désiré. Il faut noter que dans ce cas (entrée 8), il n'y a que peu de produit de dégradation qui est formé contrairement à l'entrée 1. Le MAT active fortement la cétone et la réaction se produit presque à la vitesse de la titration, même à -78°C . Ceci pourrait expliquer que le produit de dégradation n'a pas le temps de se former dans ces conditions. Lors de la purification du produit obtenu par la réaction de l'entrée 8, il s'est avéré qu'un sous-produit du MAT sortait en même temps que le produit **5.7ax** par chromatographie éclair sur silice. Il n'a pas été possible de séparer le produit désiré de l'impureté. La réaction a donc été tentée avec le MAD dans les conditions rapportée par la littérature (entrée 9). Bien que le ratio avec le MAD soit moins bon qu'avec le MAT, il n'y a pas de problèmes de purification en utilisant ces conditions réactionnelles et le rendement dans le dernier cas est de 40% de produit **5.7ax** isolé.

La figure 45 (p. 57) illustre le mécanisme qui est postulé pour l'attaque de la cétone **5.5** par le méthyl lithium en présence de MAD. Dans un premier temps, la cétone est complexée par l'acide de Lewis encombré qui occupe l'espace libre autour de cette cétone. Le nucléophile n'a d'autre choix que d'attaquer par en dessous, seul espace qui reste inoccupé par l'acide de Lewis encombré. Les résultats expérimentaux semblent confirmer le fait que l'acide de Lewis encombré occupe l'espace au dessus de la cétone. Comme le MAT est légèrement plus gros que le MAD, il n'est pas surprenant d'obtenir une meilleur sélectivité avec celui-ci.

Tableau VII – Époxydation du méthylène en position 3 du fucose



Essai	Conditions	Ratio ^a	
		(5.8ax : 5.8eq)	
1	<i>m</i> CPBA, CH ₂ Cl ₂	1	3.3
2	Trifluoroacétone dioxirane, CH ₃ CN	3.5	1

^adéterminé par RMN

5.3 Oxymercuration et époxydation de l'oléfine en position 3 du fucose

D'autres essais ont été faits afin d'obtenir le produit **5.7ax**. L'oléfine **5.6** s'est révélée inerte aux tentatives d'oxymercuration que ce soit avec l'acétate de mercure ou avec le trifluoroacétate de mercure.

Par la suite, l'oléfine **5.6** a pu être époxydée comme le montre le tableau VII. De façon inattendue, le *m*CPBA a donné majoritairement le produit **5.8eq**. Dans ce cas, l'époxydation avec le *m*CPBA pourrait être dirigée par des alcoxydes allyliques ou homoallyliques. Dans ce cas, il semble que si c'était l'un ou l'autre des éthers benzyliques qui dirigeait l'époxydation, le produit **5.8ax** serait obtenu. C'est probablement le méthoxyde en position anomérique et homoallylique qui dirige la réaction et donne le produit **5.8eq**.

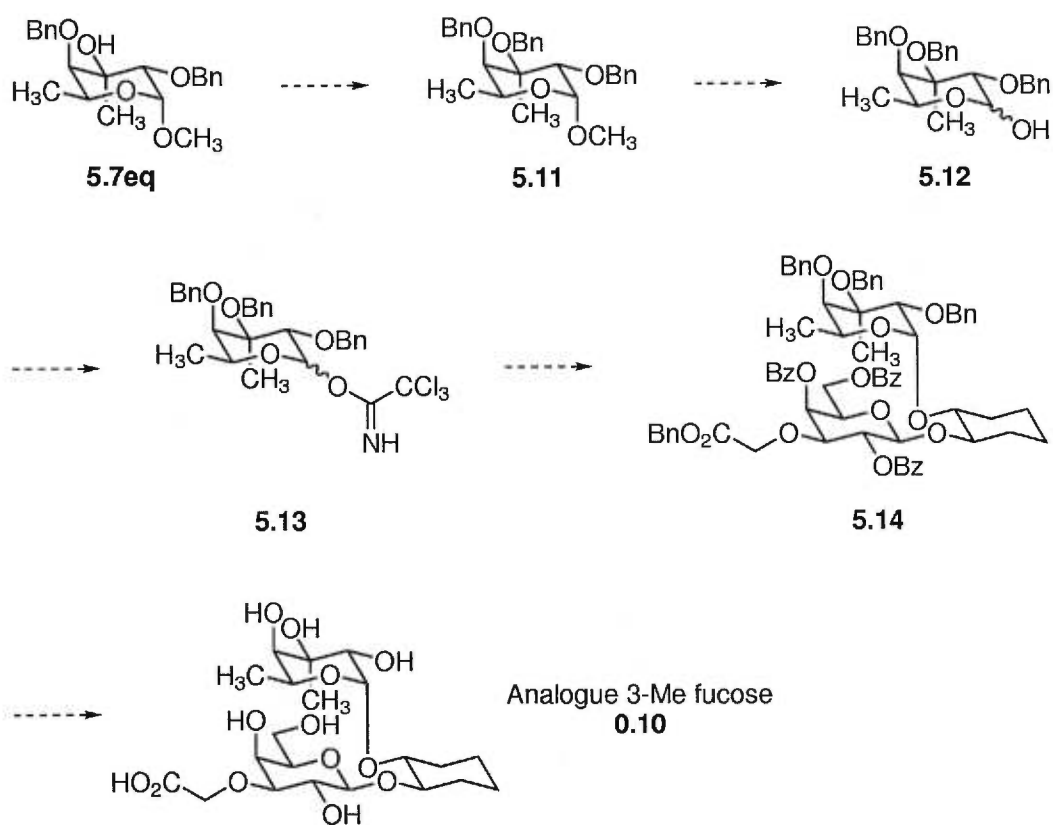
L'époxydation de l'oléfine **5.6** a aussi été réalisée avec le trifluoroacétone dioxirane (entrée 2, tableau VII, p. 58). Dans ce cas, le produit désiré **5.8ax** est obtenu, mais avec des rendements faibles d'environ 20%. Il semble que dans ce cas seuls les facteurs stériques interviennent, l'époxydation ayant lieu du côté le plus accessible.

La configuration relative des produits **5.8eq** et **5.8ax** a pu être déterminée après l'ouverture de l'époxyde à l'aide du LAH qui donne les alcools **5.7eq** et **5.7ax** respectivement. Il est intéressant de noter que l'ouverture de **5.8ax** demande des conditions plus vigoureuses que l'ouverture de **5.8eq**. En effet, la trajectoire d'attaque de l'hydrure doit être antipériplanaire à la liaison C–O qui est brisée. Dans le cas de la molécule **5.8ax**, l'hydrure doit passer en dessous de la molécule et cette trajectoire est plus encombrée que dans le cas de la molécule **5.8eq** où l'hydrure arrive par l'extérieur de la molécule, l'hydrure ne rencontrant alors aucun obstacle.

5.4 Perspectives de recherche

La formation de l'alcool tertiaire **5.7ax** a été résolue à partir de la cétone **5.5** en utilisant les conditions de méthylation avec le méthyl lithium en présence de MAD. La suite de la synthèse à faire pour obtenir l'analogue 3-Me fucose (**0.10**) est illustrée à la figure 46 (p. 60). Toutes les étapes ont déjà été tentées sur des substrats similaires dans le cas de la synthèse de l'analogue de référence (**0.8**) et de l'analogue 2-Me fucose (**0.9**).

Figure 46 – Proposition de synthèse de l'analogue 3-Me fucose



Chapitre 6

Mesure de l'activité biologique

Une procédure pour mesurer l'activité biologique des analogues du sLe^x est déjà décrite par le groupe de Kretzschmar.⁸⁶ Ce chapitre explique la procédure qu'ils ont mise au point et les modifications qui ont été apportées dans les laboratoires de l'IRCM par le Dr. Vaillancourt.

L'activité des analogues du sLe^x peut être appréciée en mesurant le potentiel inhibiteur de ces analogues sur l'adhésion de cellules tumorales HL-60 avec des protéines chimères de sélectines (E et P) et d'immunoglobulines G (IgG). Des protéines chimères de sélectine E/IgG et sélectine P/IgG sont préparées à partir de cellules transfectées COS.^{87,88} Ces protéines sont ensuite adsorbées sur des anticorps anti-IgG immobilisés sur des plaques ELISA. L'adhésion de cellules tumorales HL-60 peut être mesurée quantitativement par cytofluorométrie. L'activité des analogues (IC₅₀) peut être calculée en mesurant la concentration nécessaire pour bloquer l'adhésion de 50% des cellules tumorales HL-60. Il est important de faire un essai de référence avec le sLe^x, puisque l'activité obtenue est relative à ce composé.

La modification apportée par le Dr. Vaillancourt consiste à utiliser des cellules HL-60 marquées à la thymidine tritiée, et d'utiliser la radiométrie comme méthode de comptage plutôt que la cytofluorométrie.

Au moment d'écrire ce mémoire, des résultats préliminaires avec l'analogue de référence (**0.8**) donne une activité inhibitrice concordant avec les résultats du groupe de Glaxo pour ce composé, soit de 60% l'activité inhibitrice du sLe^x pour la sélectine E.⁵¹

Des tests sont présentement en cours pour comparer l'activité inhibitrice de l'analogue 2-Me fucose (**0.9**) avec l'analogue de référence (**0.8**) et le sLe^x.

Conclusion

Dans le cadre de ce travail, deux synthèses totales ont été menées jusqu'à terme. La première synthèse pour donner l'analogue de référence est une amélioration de la synthèse proposée par le groupe de Glaxo.^{51,57} Pour cette synthèse, les procédures de couplages glycosidiques ont été révisées. Pour la procédure de fucosylation, les rendements ont pu être augmentés de 73% à 88% et pour la procédure de galactosylation une augmentation plus grande, soit de 20% à 74%, a été obtenue.

La seconde synthèse est novatrice et mène à un composé original, l'analogue 2-Me fucose. Cette synthèse a permis de découvrir une méthode par chélation hautement diastéréosélective pour obtenir des dérivés du fucose méthylés en position 2 de façon axiale.

Enfin, bien que la troisième synthèse n'ait pas été menée jusqu'à terme, la difficulté majeure a été surmontée en trouvant une méthode utilisant des acides de Lewis encombrés pour obtenir des dérivés du fucose méthylés en position 3 de façon axiale.

L'obtention des résultats biologiques pour l'analogue 2-Me fucose (**0.9**) permettra une meilleure compréhension du processus de l'adhésion cellulaire. Ensuite, il sera d'un grand intérêt de poursuivre la synthèse de l'analogue 3-Me fucose (**0.10**) ou peut-être même d'un analogue méthylé à la fois en positions 2 et 3 du fucose. D'autres bioisostères des alcools en positions 2 et 3 du fucose pourront aussi être identifiés pour tenter d'obtenir des composés encore plus actifs.

La recherche dans le domaine du recrutement leucocytaire est encore jeune et un grand potentiel peut y être exploité.

Partie expérimentale

1 Généralités

Lorsque que des conditions anhydres sont requises, les réactions sont effectuées dans des montages séchés à l'étuve, sous atmosphère d'azote et en utilisant des techniques standards de seringage. Le THF, l'éther et le toluène sont distillés sur sodium sous atmosphère inerte en utilisant de la benzophénone comme indicateur. Le dichlorométhane, le DMSO et la triéthylamine sont distillés sur hydrure de calcium sous atmosphère inerte. À moins d'indication contraire dans le texte, tous les produits sont achetés chez Aldrich et utilisés tels quels. Les chromatographies éclair sont effectuées sur du gel de silice Merck 60 (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression positive d'air. Les chromatographies sur couche mince sont effectuées sur des plaques F-254 de gel de silice Merck (0.25 mm). Les points de fusion sont déterminés avec un appareil Mettler Toledo et ne sont pas corrigés. Les spectres RMN sont enregistrés sur un appareil Varian VXR-400 avec pic résiduel du solvant comme référence interne. Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 781. Les spectres de masse de basse et haute résolution sont enregistrés sur un appareil MS50 de Kratos. Les indices de rotation sont mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 343 à la raie D du sodium avec une cellule de 1 dm de longueur ayant un volume de 1 ml. À moins d'indication contraire, les produit sont isolé sous la forme de gommés incolores.

2 Précurseur commun

(1-Déoxy-1-éthylsulfanyl- β -D-galactopyranos-3-yl)-acétate de *tert*-butyle (2.4)

À une solution de pentaacétate de galactose (2.1) (8.4 g, 21.5 mmol) dans du dichlorométhane (200 ml) à -40°C est ajouté du TMSOTf (1.95 ml, 10.8 mmol), puis est ajouté de l'éthanethiol (2.39 ml, 32.3 mmol). La solution est laissée à -20°C durant 22 h, puis de l'eau (25 ml) est ajoutée. La solution est ramenée à 25°C , puis décantée. La phase organique est lavée avec de l'eau (50 ml), puis avec de la saumure (50 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée pour

donner le thioglycoside **2.2**.⁷³

À une solution du thioglycoside **2.2** dans du méthanol anhydre (100 ml) est ajoutée une solution 1 M fraîchement préparée de méthanoate de sodium dans du méthanol (5 ml, 5 mmol). La solution est laissée durant 1h30, puis de la résine IR 120 (H⁺) prélevée au méthanol est ajoutée jusqu'à ce que le pH soit neutre. La solution est filtrée, puis concentrée pour donner le thioglycoside déprotégé **2.3**.⁷³

À une solution du thioglycoside déprotégé dans du méthanol anhydre (215 ml) est ajouté de l'oxyde de dibutyl étain (6.43 g, 25.8 mmol). La solution est portée à reflux durant 5h30. Cette solution est ramenée à 25⁰C, concentrée, rediluée dans une petite quantité de toluène anhydre, puis reconcentrée pour donner l'acétal d'étain.

À une solution de cet acétal d'étain dans du THF (215 ml) est ajoutée une solution 1 M de TBAF dans du THF (21.5 ml, 21.5 mmol), puis du *t*-BuO₂CCH₂Br (8.5 ml 57.6 mmol). La solution est laissée à 25⁰C durant 20 h, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle) du résidu sur du gel de silice (l = 10 cm, d = 9 cm) donne le produit **2.4** (5.03 g, 69%) sous la forme d'un solide blanc.⁷³

(2,4,6-Tri-*O*-benzoyl-1-Déoxy-1-éthylsulfanyl-β-D-galactopyranos-3-yl)-acétate de benzyle (2.6)

À une solution de **2.4**⁷³ (4.96 g, 14.66 mmol) dans du dichlorométhane (75 ml) à -30⁰C sont ajoutés de la pyridine (50 ml), puis du chlorure de benzoyle (7.66 ml, 66.0 mmol). La solution est laissée à 4⁰C durant 48 h, puis du méthanol est ajouté (25 ml). La solution est laissée 15 min, puis concentrée. Le résidu est dilué dans de l'acétate d'éthyle (350 ml), lavé trois fois avec une solution 1 M d'acide chlorhydrique (65 ml), lavé avec de la saumure, séché sur sulfate de magnésium, filtré, puis concentré pour donner le produit 2,4,6-benzoylé **2.5**.⁷³

À une solution du produit 2,4,6-benzoylé **2.5** dans du dichlorométhane (100 ml) est ajouté de l'acide trifluoroacétique (50 ml). La solution est laissée 2 h, concentrée, une petite quantité de toluène anhydre est ajoutée, puis reconcentrée pour donner l'acide libre.

À une solution d'alcool benzylique (2 ml, 19.1 mmol) et de DCC (3.95 g, 19.1 mmol) dans de l'éther (150 ml) est ajoutée une solution de l'acide libre dans de l'éther (50 ml). La solution est laissée 24 h, filtrée sur de la célite en éluant avec de l'éther, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle: hexanes 20: 80) du résidu sur du gel de silice (l = 9 cm, d = 8.5 cm) donne le produit **2.6** (4.32 g, 43%) sous la

forme d'un solide blanc.⁷³

[2,4,6-Tri-*O*-benzoyl-1-*O*-(2*R*-hydroxy-cyclohex-1*R*-yl)- β -D-galactopyranos-3-yl]-acétate de benzyle(2.7)

Une solution de **2.6**⁷³ (1 equiv.), de (1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediol (quantité variable) et de tamis moléculaire 4 A (1 mg/mg de **2.6**) dans du dichlorométhane ou du THF (35 ml/mmol de **2.6**) est agitée durant au moins 1 h. La solution est portée à -35°C, à 0°C ou à 25°C, puis sont ajoutées de la NIS recristallisée (1.5 equiv.) et une solution 1% v/v de TfOH dans du dichlorométhane ou du THF (0.15 equiv.). La solution est laissée à l'abri de la lumière jusqu'à qu'il n'y ait plus de produit de départ par CCM (éther : hexanes 70 : 30). La solution est filtrée, puis versée sur de l'acétate d'éthyle, lavée trois fois avec une solution 10% p/v de thiosulfate de sodium dans de l'eau, lavée avec de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (éther : hexanes 70 : 30) du résidu sur du gel de silice donne le produit **2.7** sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute C₄₂H₄₂O₁₂;

MM 738.79 g/mol;

R_f 0.22 (éther : hexanes 70 : 30);

[α]_D²⁰ +49.3 (*c* 0.9, CHCl₃);

pf 70.1°C;

IR (CHCl₃) ν_{max} 3500, 3050, 2950, 2850, 1725, 1610, 1580, 1450 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.14 (m, 6H), 7.22-7.62 (m, 14H), 5.93 (d, 1H, J = 3.1 Hz, H₄), 5.55 (dd, 1H, J = 8.6 Hz et 9.5 Hz, H₂), 5.02 (dd, 2H, J = 12.1 Hz et 17.9 Hz), 4.74(d, 1H, J = 8.1 Hz, H₁), 4.44-4.56(m, 2H), 4.26 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.08-4.18 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.25-3.25 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 3H), 0.80-1.30 (m, 4H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 166.2, 165.8, 165.4, 135.2, 133.6, 133.3, 133.1, 130.2-128.3, 101.8, 87.8, 77.9, 73.0, 71.7, 71.5, 67.0, 66.6, 62.5, 32.0, 30.7, 24.3, 23.7;

SM (FAB) m/e 739 (19%, MH), 623 (46%), 307 (12%), 289 (10%), 231 (10%), 154 (71%), 105 (100%), 91 (78%);

SMHR Calculé pour C₄₂H₄₃O₁₂ (MH) 739.27545, trouvé 739.27790 (-3.3 ppm);

Anal. Calculée pour C₄₂H₄₂O₁₂ : C, 68.28, H, 5.73. Trouvée : C, 68.21, H, 5.83.

3 Analogue de référence

{2,4,6-Tri-*O*-benzoyl-1-*O*-[2*R*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranos-1-yl)-cyclohex-1*R*-yl]- β -D-galactopyranos-3-yl}-acétate de benzyle (**3.5**)

À une solution de **2.7** (600 mg, 0.812 mmol) dans de l'éther (20 ml) est ajoutée une solution 1% v/v de TMSOTf (290 μ l, 0.016 mmol). À cette solution est ajoutée sur une période de 1 h une solution de **3.4**⁶⁵ (600 mg, 1.04 mmol) dans de l'éther (2 ml). La solution est laissée durant 1 h supplémentaire puis du méthanol (2 ml) et du sulfate de sodium sont ajoutés. Cette solution est filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 20 : 80 à 25 : 75) du résidu sur du gel de silice (l = 15 cm, d = 4.5 cm) donne le produit **3.5** (810 mg, 86%) sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute C₆₉H₇₀O₁₆;

MM 1155.31 g/mol;

R_f 0.48 (éther : hexanes 70 : 30);

[α]_D²⁰ -28.2 (*c* 0.8, CHCl₃);

pf 60.5⁰C;

IR (CHCl₃) ν_{max} 2940, 2860, 1730, 1605, 1590, 1500, 1450 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.14 (m, 6H), 7.17-7.59 (m, 29H), 5.89 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.49 (dd, 1H, J = 8.1 et 9.9 Hz), 4.94-5.03 (m, 4H), 4.58-4.84 (m, 4H), 4.46-4.56 (m, 4H), 4.26 (dd, 1H, J = 6.8 et 11.2 Hz), 4.19 (dd, 2H, J = 18.2 et 35.1 Hz), 3.99-4.07 (m, 4H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.27 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.85-1.61 (m, 6H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.5; 166.0, 165.7, 165.1, 127.0-139.1, 99.4, 94.2, 79.5, 79.1, 78.9, 78.3, 76.5, 75.0, 74.9, 73.0, 72.8, 71.5, 71.0, 67.0, 66.6, 66.4, 66.3, 62.0, 29.3, 28.5, 22.8, 22.7, 16.7;

SM (FAB) m/e 1153 (M-H, 1.6%), 827 (1.6%), 623 (100%), 231 (18%), 201 (10%), 181 (72%);

SMHR Calculé pour C₆₉H₆₉O₁₆ (M-H) 1153.45862, trouvé 1153.45280 (+5.0 ppm);

Anal. Calculée pour C₆₉H₇₀O₁₆·H₂O : C, 70.63, H, 6.19. Trouvée : C, 70.65, H, 6.25.

Acide [1-*O*-(2*R*- α -L-fucopyranos-1-yl-cyclohex-1*R*-yl)- β -D-galactopyranos-3-yl]-acétique (0.8)

À une solution de **3.5** (450 mg, 0.390 mmol) dans du dioxane (35 ml) est ajouté du Pd/C (10%, 450 mg). Cette solution est exposée à une atmosphère d'hydrogène durant 5 h, filtrée sur de la célite en éluant au méthanol, puis concentrée pour donner le produit débenzylé.

À une solution du produit débenzylé dans du méthanol anhydre (4 ml) est ajoutée une solution 1 M fraîchement préparée de méthanoate de sodium dans du méthanol (5.46 ml, 5.46 mmol). La solution est laissée durant 19 h, puis de la résine Dowex 50 (H⁺) prélavée au méthanol est ajoutée jusqu'à ce que le pH soit neutre. La solution est filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : isopropanol : eau 5 : 3 : 2) du résidu sur du gel de silice (l = 10 cm, d = 2.5 cm), puis une chromatographie (eau) sur gel de Séphadex LH20 (100 g) donne le produit **0.8**⁵¹ (121 mg, 70%) sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute C₂₀H₃₄O₁₃;

MM 482.48 g/mol;

R_f 0.12 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau 5 : 3 : 2);

[α]_D²⁰ -76.7 (c 0.5, MeOH);

pf 245⁰C (déc.);

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 4.98 (d, 1H, J = 3.9 Hz, H₁fuc), 4.64 (q, 1H, J = 6.6 Hz, H₅fuc), 4.52 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H₁gal), 4.07 (m, 3H), 3.92 (dd, 1H, J = 3.4 et 10.3 Hz), 3.70-3.80 (m, 5H), 3.49-3.61 (m, 3H), 3.45 (dd, 1H, J = 3.2 et 9.6 Hz), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.20-1.37 (m, 4H), 1.19 (d, 3H, J = 6.6 Hz, H₆fuc);

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) δ 175.9, 97.0, 92.8, 79.6, 75.5, 74.5, 71.9, 69.4, 67.3, 66.9, 65.7, 65.3, 63.8, 62.7, 58.8, 27.0, 26.5, 20.5 (2C), 12.6;

SM (FAB) m/e 483.1 (MH, 15%), 460.1 (26%), 391.3 (12%), 329.1 (14%), 289.1 (14%), 154.1 (100%), 137.1 (68%), 120.0 (12%), 107.0 (18%), 89.0 (16%);

SMHR Calculé pour C₂₀H₃₄O₁₃Na (M+Na) 505.18970, trouvé 505.19150 (-3.6 ppm);

Anal. Calculée pour C₂₀H₃₄O₁₃·2.6H₂O : C, 45.38, H, 7.46. Trouvée : C, 45.27, H, 7.12.

4 Analogue 2-Me fucose

3,4-*O*-(1*R*/*S*-Benzylidène)-1-déoxy-1-éthylsulfanyl-β-*L*-fucopyranoside (*R4.4* et *S4.4*)

À une solution de **4.3**⁷³ (1.00 g, 4.80 mmol) dans du benzaldéhyde diméthyl acétal (7.2 ml, 48.0 mmol) est ajouté du *p*TsOH (183 mg, 0.96 mmol). Cette solution est agitée durant 2h30, puis de la triéthylamine est ajoutée (2.5 ml). Une chromatographie éclair de cette solution (acétate d'éthyle : hexanes 10 : 90 à 30 : 70) sur du gel de silice donne le produit **R4.4** (555 mg, 39%) et le produit **S4.4** (500 mg, 35%) sous la forme d'huiles incolores.

3,4-*O*-(1*R*-Benzylidène)-1-déoxy-1-éthylsulfanyl-β-*L*-fucopyranoside (*R4.4*)

Formule brute C₁₅H₂₀O₄S;

MM 296.38 g/mol;

R_f 0.11 (acétate d'éthyle : hexanes 30 : 70);

[α]_D²⁰ +19.4 (*c* 1.0, CHCl₃);

pf 77.4°C;

IR (CHCl₃) *v*_{max} 3575, 2920, 2870, 1425, 1380, 1365 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.60 (m, 2H), 7.03-7.11 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 3.97 (dd, 1H, *J* = 5.9 Hz et 6.6 Hz), 3.91 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.42 (dd, 1H, *J* = 2.4 Hz et 5.9 Hz), 3.17 (qd, 1H, *J* = 6.6 Hz et 2.4 Hz), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 2.07 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.97 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, C₆D₆) δ 138.3, 129.0, 128.3, 127.9, 127.7, 126.7, 104.2, 85.1, 78.9, 78.8, 72.3, 72.1, 22.9, 16.7, 15.1;

SM (FAB) m/e 297 (MH, 26%), 235 (34%), 189 (8%), 154 (62%), 107 (100%), 77 (83%);

SMHR Calculé pour C₁₅H₂₁O₄S (MH) 297.11606, trouvé 297.11520 (+2.9 ppm);

Anal. Calculée pour C₁₅H₂₀O₄S : C, 60.79, H, 6.80. Trouvée : C, 60.65, H, 6.93.

3,4-*O*-(1*S*-Benzylidène)-1-déoxy-1-éthylsulfanyl- β -L-fucopyranoside (*S4.4*)

Formule brute C₁₅H₂₀O₄S;

MM 296.38 g/mol;

R_f 0.20 (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70);

[α]_D²⁰ -15.7 (*c* 1.0, CHCl₃);

pf 66.5⁰C;

IR (CHCl₃) ν_{max} 3550, 2920, 2880, 1420, 1360, 1380 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.46 (m, 2H), 7.06-7.16 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 4.11 (dd, 1H, *J* = 5.3 Hz et 7.2 Hz), 3.90 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, *J* = 2.0 Hz et 5.3 Hz), 3.06 (qd, 1H, *J* = 6.6 Hz et 2.0 Hz), 2.33-2.50 (m, 2H), 2.19 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, C₆D₆) δ 139.8, 128.7, 128.2, 127.9, 127.7, 126.3, 103.0, 85.0, 80.3, 76.1, 72.6, 69.2, 23.3, 16.9, 15.1;

SM (FAB) m/e 297 (MH, 26%), 235 (26%), 189 (8%), 154 (72%), 105 (90%), 77 (100%);

SMHR Calculé pour C₁₅H₂₁O₄S (MH) 297.11606, trouvé 297.11520 (+2.9 ppm);

Anal. Calculée pour C₁₅H₂₀O₄S: C, 60.79, H, 6.80. Trouvée: C, 60.89, H, 6.96.

3,4-*O*-(1*R/S*-Benzylidène)-2-déoxy-2-oxo-1-déoxy-1-éthylsulfanyl- β -L-fucopyranoside (*R4.5* et *S4.5*)

Une solution de l'alcool **R4.4** (550 mg, 1.86 mmol) dans un mélange de DMSO (11.3 ml) et d'anhydride acétique (16.1 ml) est chauffée à 50⁰C durant 1 h. Cette solution est versée sur de l'éther (175 ml), lavée avec de l'eau (5 x 50 ml) et de la saumure (50 ml), séchée sur du sulfate de magnésium, puis filtrée. La phase organique est concentrée, puis le résidu est cristallisé dans de l'éther pour donner la cétone **R4.5** sous la forme de cristaux blanc (316 mg, 59%). La même procédure avec l'alcool **S4.4** donne la cétone **S4.5**.

3,4-*O*-(1*R*-Benzylidène)-2-déoxy-2-oxo-1-déoxy-1-éthylsulfanyl-β-*L*-fucopyranoside (*R4.5*)

Formule brute C₁₅H₁₈O₄S;

MM 294.37 g/mol;

R_f 0.56 (acétate d'éthyle : hexanes 40 : 60);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.60 (m, 2H), 7.39-7.40 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.98 (q, 1H, J = 6.2 Hz), 2.66-2.77 (m, 2H), 1.48 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.24 (t, 3H, J = 7.5 Hz);

3,4-*O*-(1*S*-Benzylidène)-2-déoxy-2-oxo-1-déoxy-1-éthylsulfanyl-β-*L*-fucopyranoside (*S4.5*)

Formule brute C₁₅H₁₈O₄S;

MM 294.37 g/mol;

R_f 0.56 (acétate d'éthyle : hexanes 40 : 60);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.49 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.58-4.62 (m, 2H), 3.90 (qd, 1H, J = 6.4 Hz et 1.7 Hz), 2.77-2.83 (m, 2H), 1.49 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.5 Hz);

3,4-*O*-(1*R/S*-Benzylidène)-2*R*-méthyl-1-déoxy-1-éthylsulfanyl-β-*L*-fucopyranoside (*R4.6eq* et *S4.6eq*)

À une solution à 25⁰C de la cétone *S4.5* (465 mg, 1.58 mmol) dans du THF (40 ml) est ajoutée une solution 3M de bromure de méthylmagnésium dans de l'éther (1.0 ml, 3.0 mmol). Cette solution est laissée sous agitation durant 10 min puis une solution saturée de chlorure d'ammonium dans de l'eau (10 ml) est ajoutée. Cette solution est concentrée, reprise dans de l'acétate d'éthyle (250 ml), lavée avec de l'eau (5 x 50 ml) et de la saumure (50 ml), séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 20 : 80 à 30 : 70) du résidu sur du gel de silice donne le produit *S4.6eq* (395 mg, 81%) sous la forme d'une gomme incolore. La même procédure avec la cétone *R4.5* donne le produit *R4.6eq* sous la forme d'une gomme incolore.

3,4-*O*-(1*R*-Benzylidène)-2*R*-méthyl-1-déoxy-1-éthylsulfanyl-β-*L*-fucopyranoside (*R4.6eq*)

Formule brute C₁₆H₂₂O₄S;

MM 310.41 g/mol;

R_f 0.43 (acétate d'éthyle : hexanes 40 : 60);

[α]_D²⁰ +48.5 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

IR (CH₂Cl₂) *v*_{max} 3550, 2980, 2940, 2880, 1460, 1370 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ 7.78-7.79 (m, 2H), 7.05-7.12 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.41 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 3.32 (dd, 1H, J = 2.9 Hz et 5.7 Hz), 3.17 (qd, 1H, J = 6.6 Hz et 2.8 Hz), 2.58 (s, 1H), 2.46-2.63 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.08 (t, 3H, J = 7.5 Hz);

SM (FAB) m/e 311 (MH, 12%), 249 (72%), 143 (78%), 105 (100%), 57 (84%).

3,4-*O*-(1*R*-Benzylidène)-2*R*-méthyl-1-déoxy-1-éthylsulfanyl-β-*L*-fucopyranoside (*S4.6eq*)

Formule brute C₁₆H₂₂O₄S;

MM 310.41 g/mol;

R_f 0.60 (acétate d'éthyle : hexanes 40 : 60);

[α]_D +6.2 (*c* 1.3, CH₂Cl₂);

IR (CH₂Cl₂) *v*_{max} 3540, 2980, 2930, 2870, 1460, 1365, 1385 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ 7.38-7.41 (m, 2H), 7.04-7.16 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.38 (dd, 1H, J = 2.4 Hz et 4.8 Hz), 3.09 (qd, 1H, J = 6.6 Hz et 2.4 Hz), 2.91 (s, 1H), 2.42-2.52 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.09 (t, 3H, J = 7.5 Hz);

SM (FAB) m/e 309 (M-H, 14%), 249 (58%), 143 (54%), 105 (100%), 57 (44%).

2*R*-Méthyl-1-déoxy-1-éthylsulfanyl-β-*L*-fucopyranoside (4.7)

Une solution de **R4.6eq** (20 mg, 0.064 mmol) dans une solution 75% v/v d'acide acétique dans de l'eau (250 μl) est laissée à 25°C durant 30 min. Parallèlement une solution de **S4.6eq** (20 mg, 0.064 mmol) dans une solution 75% v/v d'acide acétique

dans de l'eau (250 μ l) est laissée à 25⁰C durant 3 h. Les deux solutions sont évaporées et la RMN du proton de chaque résidu indique que les deux produits sont identiques. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle) des deux résidus réunis sur du gel de silice donne le produit **4.7eq** (24 mg, 85%).

Formule brute C₉H₁₈O₄S;

MM 222.30 g/mol;

R_f 0.34 (acétate d'éthyle: méthanol 95 : 5);

[α]_D +70.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4.63 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 3.90 (q, 1H, J = 6.7 Hz), 3.71-3.72 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, 6.6 Hz);

SM (FAB) m/e 223 (MH, 80%), 205 (10%), 162 (12%), 161 (100%), 119 (25%), 87 (30%), 57 (54%).

3,4-*O*-Isopropylidène-2-déoxy-2-oxo-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (4.9)

À une solution à -78⁰C de chlorure d'oxalyle redistillé (3 ml, 33.5 mmol) dans du dichlorométhane (120 ml) est ajoutée une solution de DMSO (4.8 ml, 67.0 mmol) dans du dichlorométhane (15 ml). Cette solution est portée à -35⁰C durant 3 min, puis ramenée à -78⁰C. À cette solution est ajoutée une solution de l'alcool **4.8**⁵⁹ (3.66 g, 16.8 mmol) dans du dichlorométhane (15 ml). Cette solution est portée à -35⁰C durant 15 min, puis de la triéthylamine est ajoutée (14 ml, 100 mmol). Cette solution est portée à 0⁰C, puis ramenée à 25⁰C sur une période de 2 h. Cette solution est versée sur un mélange de benzène (600 ml) et d'éther (150 ml), lavée avec de l'eau (750 ml) et de la saumure (375 ml), séchée sur sulfate de magnésium, séchée, puis concentrée pour obtenir la cétone **4.9** (3.37 g) sous la forme d'un solide jaune qui peut être utilisé sans autre purification. Un échantillon analytique a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle: hexanes: triéthylamine 20:75: 5).

Formule brute C₁₀H₁₆O₅;

MM 216.23 g/mol;

R_f 0.25 (acétate d'éthyle: hexanes 30 : 70, silice prétraitée avec de la triéthylamine);

[α]_D -107.7 (*c* 0.8, CHCl₃);

pf 75.0°C;

IR (CHCl₃) ν_{max} 2940, 2840, 1755, 1710, 1380, 1370 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.67 (s, 1H), 4.63 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 4.44 (qd, 1H, J = 6.6 Hz et 2.0 Hz), 4.36 (dd, 1H, J = 1.8 Hz et 5.5 Hz), 3.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.39 (s, 3H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 199.5, 110.53, 100.5, 80.2, 75.5, 63.7, 55.5, 27.2, 26.1, 16.1;

SM (FAB) m/e 217 (MH, 49%), 185 (55%), 154 (100%), 89 (60%), 59 (64%);

SMHR Calculé pour C₁₀H₁₇O₅ (MH) 217.10760, trouvé 217.10670 (+4.2 ppm);

Anal. Calculée pour C₁₀H₁₆O₅: C, 55.55, H, 7.46. Trouvée: C, 55.87, H, 7.70.

3,4-*O*-Isopropylidène-2-déoxy-2-méthylène-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (4.10)

À une solution d'iodure de méthyl triphényl phosphonium (6.92 g, 17.1 mmol) dans de l'éther (80 ml) est ajouté de l'amidure de sodium (667 mg, 17.1 mmol). Cette solution est agitée fortement durant 24 h, jusqu'à ce qu'elle soit jaune vif. Cette solution est portée à 0°C, puis une solution de la cétone **4.9** (1.81 g, 8.37 mmol) dans de l'éther (20 ml) est ajoutée. Cette solution est agitée à 25°C durant 1 h, puis filtrée sur du florisil en éluant à l'éther. Cette solution est concentrée en distillant l'éther à la pression atmosphérique et en ne chauffant pas à plus de 40°C pour obtenir une huile incolore (2.08 g). Cette huile contient 77% de l'oléfine **4.10** (1.60 g, 89%) et 23% d'un mélange d'éther et de benzène. Cette huile est utilisée sans autre purification. Un échantillon analytique est distillé à l'aide d'un Kugelrohr.

Formule brute C₁₁H₁₈O₄;

MM 214.26 g/mol;

R_f 0.42 (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70);

[α]_D²⁰ -156.7 (c 1.1, CHCl₃);

IR (film) ν_{max} 3100, 2990, 2940, 2900, 2830, 1445, 1420, 1370, 1380 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.45 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.75 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 4.09 (dd, 1H, J = 1.2 Hz et 7.1 Hz), 3.82 (qd, 1H, J = 6.6 Hz et 1.1 Hz), 3.44 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J = 6.6 Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 118.3, 109.7, 99.2, 77.5, 75.8, 65.5, 54.8, 26.6, 25.5, 15.8.

Anal. Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 61.66, H, 8.47. Trouvée: C, 61.41, H, 8.23.

3,4-*O*-Isopropylidène-2*R*/*S*-méthyl-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (4.11eq et 4.11ax)

À une solution de la cétone **4.9** (1 equiv.) dans du THF ou du dichlorométhane (10 ml/mmol de **4.9**) est ajouté ou pas du $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 equiv.). Cette solution est portée à -40°C , puis du méthyl lithium ou du bromure de méthylmagnésium est ajouté (3 equiv.). La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince jusqu'à ce qu'elle ne progresse plus, puis une solution saturée de chlorure d'ammonium dans de l'eau est ajoutée (0.2 ml/ml de solvant). Cette solution est portée à 25°C , versée sur de l'acétate d'éthyle (10 ml/ml de solvant), lavée avec de l'eau et de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée pour donner soit le produit **4.11eq**, **4.11ax**, ou un mélange des deux. Ces produits sont suffisamment purs pour être utilisés tels quels. Un échantillon analytique est purifié par chromatographie éclair (éther: hexanes 45: 55) sur gel de silice.

3,4-*O*-Isopropylidène-2*R*-méthyl-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (4.11eq)

Formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$;

MM 232.28 g/mol;

R_f 0.50 (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70, silice prétraitée avec de la triéthylamine);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (s, 1H), 4.07 (qd, 1H, $J = 6.6$ Hz et 1.5 Hz), 4.01-4.05 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.37 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

3,4-*O*-Isopropylidène-2*S*-méthyl-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (4.11ax)

Formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$;

MM 232.28 g/mol;

R_f 0.50 (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70, silice prétraitée avec de la triéthylamine);

$[\alpha]_D^{20}$ -64.0 (*c* 0.9, CHCl₃);

IR (CHCl₃) ν_{max} 3520, 2980, 2920, 2830, 1460, 1370, 1340, 1320, 1300 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (s, 1H), 4.24 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 4.18 (qd, 1H, *J* = 6.6 Hz et 2.0 Hz), 4.13 (dd, 1H, *J* = 2.0 Hz et 7.5 Hz), 3.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 109.2, 99.8, 77.6, 75.8, 69.0, 65.0, 55.2, 26.3, 25.3, 24.9, 15.7;

SM (FAB) m/e 231.0 (M-H, 5%), 153.9 (100%), 135.9 (67%), 107 (25%), 89.0 (16%);

SMHR Calculé pour C₁₁H₁₉O₅(M-H) 231.12325, trouvé 231.12260 (+2.8 ppm);

Anal. Calculée pour C₁₁H₂₀O₅: C, 56.88, H, 8.68. Trouvée: C, 56.79, H, 8.93.

3,4-*O*-Isopropylidène-2-déoxy-2*R/S*-époxyéthylène-1-*O*-méthyl- α -L-fuco-pyranoside (4.18eq et 4.18ax)

Procédure *m*CPBA

À une solution de l'oléfine **4.10** (100 mg, 0.465 mmol) dans du dichlorométhane (5 ml) est ajouté du *m*CPBA (240 mg, 1.4mmol). Cette solution est soumise à 20 h de sonication, puis une solution de sulfite de sodium (200 mg) dans de l'eau (1 ml) est ajoutée. À cette solution est ajoutée une solution saturée de bicarbonate de sodium dans de l'eau (1 ml). Cette solution est versée sur de l'acétate d'éthyle (30 ml), puis lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium dans de l'eau (3 x 10 ml). Les phases aqueuses sont réunies puis extraites avec de l'acétate d'éthyle (15 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70) du résidu sur gel de silice donne l'époxyde **4.18ax** (84 mg, 78%).

Procédure dioxirane

À une solution de l'oléfine **4.10** (485 mg, 2.26 mmol) dans de l'acétonitrile (15 ml) est ajoutée une solution aqueuse 0.0004 M de Na₂EDTA (10 ml). Cette solution est portée à 0°C, puis du 1,1,1-trifluoroacétone (3.25 ml) est ajouté à l'aide d'une seringue refroidie à -20°C. À cette solution est ajouté sur une période de 1 h en système clos, un

mélange d'oxone (10 g) et de bicarbonate de sodium (2.11 g). Cette solution est laissée sous agitation encore 30 min, puis du 1,1,1-trifluoroacétone (3.25 ml) est ajouté. Cette solution est laissée sous agitation durant 2h45, puis porté à 25°C. Cette solution est agitée 3h45, versée sur de l'eau (75 ml), puis extraite avec du dichlorométhane (4 x 35 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, séchées, puis concentrées. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70) du résidu sur gel de silice donne l'époxyde **4.18eq** (70 mg, 14%), **4.18ax** (125 mg, 24%) et un mélange des deux (225 mg, 43%).

3,4-*O*-Isopropylidène-2-déoxy-2*R*-époxyéthylène-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (4.18eq)

Formule brute C₁₁H₁₈O₅;

MM 230.26 g/mol;

R_f 0.26 (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.73 (s, 1H), 4.19 (dd, 1H, J = 2.0 Hz et 7.0 Hz), 4.12 (d, 1H, J = 7 Hz), 3.97 (qd, 1H, J = 6.6 Hz et 1.8 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.11 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 2.67 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 1.56 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (d, 3H, J = 6.4 Hz);

SM (FAB) m/e 231.2 (MH, 8%), 199.2 (12%), 154.1 (100%), 137.1 (68%), 107.1 (22%), 89.1 (16%);

SMHR Calculé pour C₁₁H₁₉O₅ (MH) 231.12325, trouvé 231.12240 (+3.7 ppm);

Anal. Calculée pour C₁₁H₁₈O₅: C, 57.38, H, 7.88. Trouvée: C, 57.41, H, 7.95.

3,4-*O*-Isopropylidène-2-déoxy-2*S*-époxyéthylène-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (4.18ax)

Formule brute C₁₁H₁₈O₅;

MM 230.26 g/mol;

R_f 0.21 (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (s, 1H), 4.24 (dd, 1H, J = 1.8 Hz et 7.0 Hz), 4.13 (qd, 1H, J = 6.6 Hz et 1.8 Hz), 4.09 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 3.42 (s, 3H), 2.96

(d, 1H, J = 5.3 Hz), 2.84 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

SM (FAB) m/e 231.2 (MH, 30%), 215.2 (75%), 199.2 (100%), 154.1 (46%), 141.1 (52%), 111.1 (37%), 99.1 (62%), 57.1 (70%), 43.0 (60%);

SMHR Calculé pour C₁₁H₁₇O₅ (M-H) 229.10760, trouvé 229.10670 (+4.0 ppm);

Anal. Calculée pour C₁₁H₁₈O₅: C, 57.38, H, 7.88. Trouvée: C, 57.58, H, 8.66.

2*S*-Méthyl-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (4.19)

À une solution de l'alcool **4.11ax** (1.39 g, 5.97 mmol) dans du méthanol anhydre est ajoutée 1.5 g de résine Dowex 50 (H⁺). Cette solution est laissée sous agitation durant 87 h, filtrée, puis concentrée pour donner le triol **4.19** (1.14 g, quantitatif) qui peut être utilisé sans autre purification. Un échantillon analytique a été cristallisé dans du méthanol.

Formule brute C₈H₁₆O₅;

MM 192.21 g/mol;

R_f 0.27 (acétate d'éthyle: méthanol 95: 5);

[α]_D²⁰ -134.2 (c 0.9, CHCl₃);

pf 155.1⁰C;

IR (CHCl₃) ν_{max} 3560, 3450, 2980, 2940, 2900, 2840, 1460, 1450, 1400, 1370 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (s, 1H), 3.92 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.80 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 104.7, 71.9, 71.7, 71.6, 65.6, 54.3, 19.5, 15.0;

SM (FAB) m/e 191 (M-H, 26%), 175 (22%), 154 (100%), 107 (42%), 89 (72%), 77 (62%);

SMHR Calculé pour C₈H₁₅O₅ (M-H) 191.09195, trouvé 191.09160 (+1.8 ppm);

Anal. Calculée pour C₈H₁₆O₅: C, 49.99, H, 8.39. Trouvée: C, 50.25, H, 8.61.

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-2*S*-méthyl-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (4.20)

À une solution du triol **4.19** (1.14 g, 5.97 mmol) dans du DMF à 0⁰C, est ajouté de l'hydrure de sodium (645 mg, 26.87 mmol). Cette solution est agitée durant 1 h, puis du

bromure de benzyle redistillé (3.2 ml, 26.87 mmol) est ajouté ainsi que du TBAI (222 mg, 0.60 mmol). La solution est laissée sous agitation à 25°C durant 2h30, ramenée à 0°C, puis de l'eau (70 ml) est ajoutée lentement. Cette solution est versée sur de l'acétate d'éthyle, lavée avec de la saumure (5 x 50 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 5 : 95 à 15 : 85) du résidu sur gel de silice donne le produit tribenzylé **4.20** (2.24 g, 81% sur trois étapes)

Formule brute C₂₉H₃₄O₅;

MM 462.59 g/mol;

R_f 0.46 (acétate d'éthyle : hexanes 20 : 80);

[α]_D²⁰ -88.3 (*c* 1.0, CHCl₃);

IR (film) *v*_{max} 3350, 3080, 3060, 3030, 2980, 2940, 2900, 2830, 1950, 1875, 1825, 1610, 1590, 1500, 1450, 1380, 1360, 1310 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.40 (m, 15H), 5.00 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 4.92 (d, 1H, J = 11.9), 4.67- 4.75 (m, 3H), 4.60 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 4.53 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.67-3.68 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.6 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.8, 139.3, 139.1, 127.1-128.3 (15C), 102.9, 81.4, 77.94, 77.87, 74.8, 73.7, 65.6, 63.8, 55.2, 16.9, 16.5;

SM (FAB) m/e 461 (M-H, 20%), 431 (12%), 339 (10%), 307 (8%), 267 (10%), 181 (44%), 154 (16%), 91 (100%);

SMHR Calculé pour C₂₉H₃₃O₅ (M-H) 461.23279, trouvé 461.23100 (+3.9 ppm);

Anal. Calculée pour C₂₉H₃₄O₅: C, 75.30, H, 7.41. Trouvée : C, 74.92, H, 7.53.

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-2*S*-méthyl-α-*L*-fucopyranose (4.21)

Une solution du substrat **4.20** (2.00 g, 4.32 mmol) dans un mélange d'acide acétique (12 ml), d'acide chlorhydrique (0.6 ml) et d'eau (7.4 ml) est chauffée à 95°C durant 1 h, puis ramenée à 25°C. Cette solution est versée sur un mélange biphasique de dichlorométhane (200 ml) et d'eau (100ml). Une solution aqueuse 5 M d'hydroxyde de sodium est ajoutée sous forte agitation jusqu'à ce que le pH de la phase aqueuse soit basique (~50 ml). La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 25 : 75)

du résidu sur gel de silice donne le lactol **4.21** (0.77 g, 40%) ainsi que le substrat de départ **4.20** (1.00 g, 50%).

Formule brute $C_{28}H_{32}O_5$;

MM 448.56 g/mol;

R_f 0.44 (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70);

[α]_D²⁰ -76.0 (*c* 1.1, CHCl₃);

pf 100.8°C;

IR (CHCl₃) ν_{max} 3550, 3150, 3000, 3980, 1950, 1875, 1820, 1725, 1610, 1590, 1500, 1455, 1400, 1380, 1360 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) anomère majoritaire, δ 7.26-7.41 (m, 15H), 4.60-5.09 (m, 6H), 4.26 (qd, 1H, J = 6.6 Hz et 1.6 Hz), 3.90 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 1.8 Hz et 3.3 Hz), 3.62 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.6 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.89, 138.86, 138.5, 127.2-128.5, 99.5, 96.6, 84.9, 81.5, 79.6, 77.6, 76.9, 76.7, 74.8, 74.7, 73.2, 72.6, 71.3, 66.4, 66.1, 65.5, 16.8, 16.6, 16.5, 10.5;

SM (FAB) m/e 447.2 (M-H, 25%), 431.2 (44%), 307.1 (16%), 267.1 (26%), 181.1 (54%), 154.1 (100%), 236.0 (70%);

SMHR Calculé pour $C_{28}H_{31}O_5$ (M-H) 447.21716, trouvé 447.21930 (-4.8 ppm);

Anal. Calculée pour $C_{28}H_{32}O_5$: C, 74.98, H, 7.19. Trouvée: C, 75.21, H, 7.49.

Trichloroacétimide de *O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl-2*S*-méthyl- α -L-fucopyranos-1-yle) (4.22)

À une solution du lactol **4.21** (483 mg, 1.08 mmol) dans du dichlorométhane (10 ml), sont ajoutés du carbonate de potassium (485 mg) et du trichloroacétonitrile (1.1 ml, 10.8 mmol). Cette solution est agitée durant 4 h, puis de l'hydruure de sodium (5 mg) est ajouté. Cette solution est agitée durant 3 h, puis de l'eau est ajoutée (50 μ l). Cette solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Le résidu est filtré rapidement (acétate d'éthyle: hexanes: triéthylamine 25: 70: 5) sur gel de silice pour donner un mélange anomérique du trichloroacétimide **4.22** (517 mg, 81%).

Formule brute $C_{30}H_{32}Cl_3NO_5$;

MM 592.95 g/mol;

R_f 0.40 et 0.60 (acétate d'éthyle : hexanes 30 : 70, silice prétraitée avec de la triéthylamine);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) isomère majoritaire, δ 8.53 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 15H), 6.33 (s, 1H), 4.47-5.00 (m, 6H), 4.19 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.07 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 3.65-3.75 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.23 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).

(1*R*,2*R*)-2-(2,3,4-Tri-*O*-benzyl-2*S*-méthyl- α/β -*L*-fucopyranos-1-yl)-cyclohexanol (4.24 α et 4.24 β)

À une solution de (1*R*,2*R*)-cyclohexanediol (487 mg, 4.20 mmol) dans du THF (10 ml) est ajoutée une solution 10% v/v de TMSOTf dans du THF (76 μl , 0.042 mmol). À cette solution est ajoutée une solution du trichloroacétimide 4.22 (621 mg, 1.05 mmol) dans du THF (10 ml) sur une période de 30 min. Cette solution est agitée durant 3 h, puis du carbonate de potassium est ajouté. Cette solution est filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 30 : 70) du résidu sur gel de silice a donné un mélange anomérique du produit 4.24 α et 4.24 β (344 mg, 60%). Une chromatographie éclair (benzène : éther 90 : 10) du mélange (320 mg) donne le produit 4.24 α (163 mg, 31%), son anomère 4.24 β (47 mg, 9%) et un mélange des deux (28 mg, 5%).

(1*R*,2*R*)-2-(2,3,4-Tri-*O*-benzyl-2*S*-méthyl- α -*L*-fucopyranos-1-yl)-cyclohexanol (4.24 α)

Formule brute $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_6$;

MM 546.70 g/mol;

R_f 0.20 (benzène : éther 90 : 10);

$[\alpha]_D^{20}$ -79.6 (c 2.4, CHCl_3);

IR (film) ν_{max} 3450, 3100, 3080, 3040, 2940, 2870, 1950, 1875, 1825, 1740, 1610, 1590, 1500, 1450, 1375 cm^{-1} ;

RMN ^1H (400 MHz, CD_6D_6) δ 7.30-7.40 (m, 6H), 7.02-7.21 (m, 9H), 4.87 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 4.84 (s, 1H), 4.71 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.36 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 4.35 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz),

4.12 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 4.08 (s, 1H), 3.95 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.13-1.41 (m, 4H), 0.86-1.00 (m, 2H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_6D_6) δ 140.1, 139.4, 139.2, 127.0-128.2 (15C), 100.8, 84.8, 81.0, 77.7, 77.5, 74.8, 73.8, 73.5, 66.9, 63.9, 32.9, 30.4, 24.3, 23.9, 17.0, 16.2;

SM (FAB) m/e 545.3 (M-H, 3%), 431.2 (4%), 311.2 (14%), 267.1 (40%), 235.1 (12%), 181.1 (100%), 154.1 (44%), 136.0 (26%);

SMHR Calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{O}_6$ (MH) 547.30597, trouvé 547.30850 (-4.6 ppm);

Anal. Calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_6$: C, 74.70, H, 7.74. Trouvée: C, 74.27, H, 8.20.

(1*R*,2*R*)-2-(2,3,4-Tri-*O*-benzyl-2*S*-méthyl- β -*L*-fucopyranos-1-yl)-cyclohexanol (4.24 β)

Formule brute $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_6$;

MM 546.70 g/mol;

R_f 0.24 (benzène: éther 90: 10);

$[\alpha]_D^{20}$ -51.5 (*c* 2.2, CHCl_3);

IR (CHCl_3) ν_{max} 3450, 3100, 3080, 3040, 2940, 2870, 1950, 1875, 1825, 1740, 1610, 1590, 1500, 1450, 1375 cm^{-1} ;

RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) δ 7.26-7.37 (m, 6H), 7.03-7.19 (m, 9H), 4.78-4.87 (m, 3H), 4.61 (s, 1H), 4.45 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 4.34 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 3.78 (s, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.33 (d, 1H, J = 3.11 Hz), 3.14 (q, 1H, J = 6.1 Hz), 3.12 (d, 1H, J = 4.39 Hz), 2.14-2.22 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.20-1.44 (m, 4H), 1.19 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 0.84-1.06 (m, 2H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_6D_6) δ 139.7, 139.1, 138.5, 127.23-128.4 (15C), 106.7, 86.3, 86.2, 79.7, 76.4, 75.0, 74.9, 71.9, 70.7, 67.1, 32.5, 32.1, 24.6, 24.0, 16.7, 11.6;

SM (FAB) m/e 545.5 (M-H, 3%), 431.4 (10%), 331.3 (26%), 311.3 (18%), 295.2 (12%), 267.2 (40%), 235.2 (18%), 181.2 (100%), 154.1 (45%), 137.1 (32%);

SMHR Calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{O}_6$ (M-H) 545.29034, trouvé 545.29190 (-2.9 ppm).

{2,4,6-Tri-*O*-benzoyl-1-*O*-[2*R*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl-2*S*-méthyl- α -*L*-fucopyranos-1-yl)-cyclohex-1*R*-yl]- β -*D*-galactopyranos-3-yl]- acétate de benzyle (4.23)}

Une solution de **4.24 α** (124 mg, 0.226 mmol), de **2.6** (186 mg, 0.272 mmol) et de tamis moléculaire (200 mg) dans du dichlorométhane est agitée durant 2 h. Cette solution est portée à 0°C, puis de la NIS (92 mg, 0.408 mmol) et une solution 1% v/v de TfOH dans du dichlorométhane (361 μ l, 0.041 mmol) sont ajoutées. Cette solution est agitée durant 2h, filtrée, puis versée sur de l'acétate d'éthyle (25 ml). Cette solution est lavée avec une solution aqueuse 10% p/v de thiosulfate de sodium (3 x 20 ml), de la saumure (20ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Deux chromatographies éclair (benzène: éther 100: 0 à 95: 5) du résidu sur gel de silice donnent le produit **4.23** (120 mg, 45 %).

Formule brute C₇₀H₇₂O₁₆;

MM 1169.33 g/mol;

R_f 0.56 (benzène: éther 90:10);

[α]_D²⁰ -43.3 (*c* 0.8, CHCl₃);

pf 62.5°C;

IR (CHCl₃) ν_{max} 3050, 3000, 2950, 2875, 1725, 1600, 1590, 1500, 1450 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.15 (m, 6H), 7.18-7.60 (m, 29H), 5.92 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 5.56 (dd, 1H, J = 8.1 Hz et 9.9 Hz), 4.79-5.06 (m, 6H), 4.68-4.72 (m, 2H), 4.46-4.58 (m, 4H), 4.34 (dd, 1H, J = 6.8 Hz et 11.4 Hz), 4.26 (d, 1H, J = 17 Hz), 4.17 (d, 1H, J = 17 Hz), 4.01-4.09 (m, 3H), 3.67-3.81 (m, 3H), 1.96-2.40 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.34 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.20-1.38 (m, 2H), 0.80-1.19 (m, 2H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 166.1, 165.9, 165.3, 140.3, 139.5, 139.4, 135.3, 133.5, 133.3, 133.0, 126.9-130.1 (35C), 99.7, 98.8, 81.0, 78.7, 78.6, 78.2, 77.5, 75.0, 74.8, 72.8, 71.6, 71.2, 67.1, 66.6, 66.5, 65.9, 63.6, 62.3, 29.8, 28.9, 28.0, 22.4, 15.5, 16.5;

SM (FAB) m/e 1167.5 (M-H, 1%), 623.2 (100%), 335.1 (8%), 311.2 (22%), 254.2 (30%), 231.1 (25%), 181.1 (88%), 154.1 (45%);

SMHR Calculé pour C₇₀H₇₂O₁₆Na (MNa) 1191.47180, trouvé 1191.47790 (-5.1 ppm);

Anal. Calculée pour C₇₀H₇₂O₁₆: C, 71.90, H, 6.21. Trouvée: C, 71.84, H, 6.29.

Acide {1-*O*-[2*R*-(2*S*-méthyl- α -*L*-fucopyranos-1-yl)-cyclohex-1*R*-yl]- β -*D*-galactopyranos-3-yl}-acétique (0.9)

À une solution de **4.23** (60 mg, 0.0513 mmol) dans du dioxane (1 ml) est ajouté du Pd/C (10%, 65 mg). Cette solution est exposée à une atmosphère d'hydrogène durant 3h30, filtrée sur de la celite en éluant au méthanol, puis concentrée pour donner le produit débenzylé.

À une solution du produit débenzylé dans du méthanol anhydre (1 ml) est ajoutée une solution 1 M fraîchement préparée de méthanoate de sodium dans du méthanol (720 μ l, 0.720 mmol). La solution est laissée durant 4h30, puis de la résine Dowex 50 (H⁺) prélavée au méthanol est ajoutée jusqu'à ce que le pH soit neutre. La solution est filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle: isopropanol: H₂O 5: 3: 2) du résidu sur du gel de silice, puis une chromatographie (eau) sur gel de Séphadex LH20 donnent le sel sodique du produit **0.9** (21 mg, 79%) sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute C₂₁H₃₅O₁₃Na;

MM 518.49 g/mol;

R_f 0.13 (acétate d'éthyle: isopropanol: eau 5: 3: 2);

pf 170°C;

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 4.64 (q, 1H, J = 6.4 Hz), 4.62 (s, 1H), 4.47 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.88 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.75 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 3.66-3.73 (m, 3H), 3.54 (dd, 1H, J = 4.2 Hz et 7.7 Hz), 3.50 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.40 (dd, 1H, J = 2.7 Hz et 9.3 Hz), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.12-1.30 (m, 6H);

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) δ 178.0, 99.6, 99.5, 82.2, 78.0, 76.9, 74.4, 71.7, 71.5, 71.2, 69.8, 66.0, 65.2, 61.3, 54.5, 29.4, 28.8, 23.0 (2C), 19.3, 14.8;

SM (FAB) m/e 519.2 (MH, 30%), 412.3 (8%), 329.1 (6%), 307.1 (18%), 289.1 (12%), 241.1 (20%), 176.0 (35%), 154.1 (100%), 136.0 (72%);

SMHR Calculé pour C₂₁H₃₆O₁₃Na (MH) 519.20538, trouvé 519.20340 (+3.8 ppm);

Anal. Calculée pour C₂₁H₃₅O₁₃Na · H₂O: C, 47.01, H, 6.95. Trouvée: C, 46.92, H, 7.05.

5 Analogue 3-Me fucose

4-Déoxy-4-oxo-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.1)

À une solution du triol **3.1** (250 mg, 1.40 mmol) dans du toluène (15 ml), est ajouté de l'oxyde de dibutyl étain. Cette solution est portée à reflux dans un montage de type Dean-Stark durant 15 h, puis ramenée à 25°C. À cette solution sont ajoutés du tamis moléculaire (2 g) et du brome (0.09 ml, 1.82 mmol). Cette solution est filtrée, puis concentrée. Une chromatographie (acétate d'éthyle : méthanol 90 : 10) du résidu sur de la silice pré-traitée avec une solution 5% v/v de triéthylamine dans de l'hexanes donne la cétone **5.1** (115 mg, 47%).

Formule brute C₇H₁₂O₅;

MM 176.17 g/mol;

R_f 0.25 (acétate d'éthyle : méthanol 90 : 10, silice prétraitée avec de la triéthylamine);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.91 (d, 1H, 3.7 Hz), 4.44 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 4.34 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.34 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

3-*O*-(4-Méthoxybenzyl)-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.2)

Une solution du triol **3.1** (100 mg, 0.561 mmol) et d'oxyde de dibutyl étain dans du méthanol est mise à reflux 18 h. Cette solution est concentrée, puis tirée sous grand vide 20 min. Le résidu est dissout dans du THF (5 ml), puis une solution 1 M de TBAF dans du THF est ajoutée (0.56 ml, 0.56 mmol) suivi de chlorure de 4-méthoxybenzyle (0.23 ml, 1.68 mmol). Cette solution est portée à reflux 24 h, puis évaporée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 0 : 100 à 70 : 30) du résidu sur gel de silice donne le produit **5.2** (101 mg, 60%).

Formule brute C₁₅H₂₂O₆;

MM 298.34 g/mol;

R_f 0.60 (acétate d'éthyle : méthanol 90 : 10);

pf 73.0°C;

IR (CHCl₃) 3500, 2980, 2940, 2900, 2840, 1610 ν_{max} cm⁻¹;

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.87 (d, 2H, 8.8 Hz), 4.64 (d, 1H, 13.9 Hz), 4.63 (s, 1H), 4.58 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 3.88 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz et 10.1 Hz), 3.84 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.59 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz et 10.1 Hz), 3.36 (s, 3H), 2.40 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159.4, 130.6, 129.3, 113.3, 113.2, 100.2, 77.5, 70.8, 70.7, 69.2, 67.8, 65.9, 54.3, 54.2, 15.3;

SM (FAB) m/e 298 (M, 30%), 154 (74%), 121 (100%), 77 (32%);

SMHR Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_6$ (M-H) 297.13382, trouvé 297.13300 (+2.8 ppm);

Anal. Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 60.39, H, 7.43. Trouvée: C, 60.39, H, 7.58.

2,4-Di-*O*-benzyl-3-*O*-(4-méthoxybenzyl)-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.3)

À une solution du diol **5.2** (93 mg, 0.312 mmol) dans du DMF à 0°C , est ajouté de l'hydrure de sodium (23 mg, 0.935 mmol). Cette solution est agitée durant 30 min, puis du bromure de benzyle redistillé (0.11 ml, 0.935 mmol) est ajouté ainsi que du TBAI (12 mg, 0.03 mmol). La solution est laissée sous agitation à 25°C durant 3 h. Cette solution est versée sur de l'acétate d'éthyle, lavée avec de l'eau (2 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle: hexanes 10: 90) sur gel de silice donne le produit **5.3** (113 mg, 75%).

Formule brute $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_6$;

MM 478.59 g/mol;

R_f 0.29 (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70);

IR (CHCl_3) 3060, 3030, 2990, 2930, 2900, 2035, 1610 ν_{max} cm^{-1} ;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.44 (m, 12H), 6.92 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.01 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.87 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 4.83 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 4.73 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.67-4.70 (m, 3H), 4.05 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz et 10.1 Hz), 3.95 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz et 10.1 Hz), 3.85 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.63 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 3.39 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 138.7, 131.1, 129.2, 127.6-128.5 (14C), 113.8, 98.9, 79.2, 77.8, 76.3, 74.8, 73.6, 73.1, 66.1, 55.3, 16.7;

SM (FAB) m/e 477 (M-H, 14%), 355 (24%), 211 (14%), 136 (14%), 121 (100%);

SMHR Calculé pour $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_6$ (M-H) 477.22772, trouvé 477.22900 (-2.7 ppm).

2,4-Di-*O*-benzyl-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.4)

À une solution de **5.3** (76 mg, 0.158 mmol) dans un mélange 18 : 1 de dichlorométhane et d'eau (1.5 ml) est ajouté du DDQ (43 mg, 0.191 mmol). Cette solution est agitée durant 30 min, puis filtrée en rinçant au dichlorométhane (20 ml). Cette solution est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (3 x 5 ml) et de la saumure (5 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 20 : 80) du résidu sur gel de silice donne l'alcool **5.4** (45 mg, 79%).

Formule brute C₂₁H₂₆O₅;

MM 358.43 g/mol;

R_f 0.18 (acétate d'éthyle : hexanes 30 : 70);

[α]_D²⁰ -71.0 (*c* 1.7, CHCl₃);

IR (CHCl₃) ν_{max} 3590, 3050, 3000, 2940, 2910, 2840, 1500, 1460, 1400, 1380, 1360 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.39 (m, 10H), 4.84 (d, 1H, J = 11.7), 4.64-4.72 (m, 4H), 4.06 (dd, 1H, J = 3.1 Hz et 10.1 Hz), 3.89 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 3.7 Hz et 10.1 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 3.32 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.6 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 138.2, 127.8-128.5 (10C), 98.0, 79.4, 77.1, 75.5, 72.9, 70.6, 66.0, 55.4, 16.7;

SM (FAB) m/e 367 (5%), 376 (M+NH₄⁺);

SMHR Calculé pour C₂₁H₃₀NO₅ (M+NH₄⁺) 376.21240, trouvé 376.21088 (+4.0 ppm);

Anal. Calculée pour C₂₁H₂₆O₅ : C, 70.37, H, 7.31. Trouvée : C, 70.14, H, 7.44.

2,4-Di-*O*-benzyl-3-déoxy-3-oxo-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.5)

À une solution à -78⁰C de chlorure d'oxalyle redistillé (0.02 ml, 0.212 mmol) dans du dichlorométhane (0.4 ml) est ajoutée une solution de DMSO (0.03 ml, 0.424 mmol) dans du dichlorométhane (0.1 ml). Cette solution est portée à -35⁰C durant 3 min, puis ramenée à -78⁰C. À cette solution est ajoutée une solution de l'alcool **5.4** (38 mg, 0.106 mmol) dans du dichlorométhane (0.5 ml). Cette solution est portée à -35⁰C durant 15 min, puis de la triéthylamine est ajoutée (0.09 ml, 0.636 mmol). Cette solution est

portée à 0°C, puis ramenée à 25°C sur une période de 30 min. Cette solution est versée sur un mélange de benzène (8 ml) et d'éther (2 ml), lavée avec de l'eau (10 ml) et de la saumure (5 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 15 : 85) du résidu sur gel de silice donne le produit **5.5** (31 mg, 82%).

Formule brute C₂₁H₂₄O₅;

MM 356.42 g/mol;

R_f 0.26 (acétate d'éthyle : hexanes 30 : 70);

IR (CHCl₃) 3060, 3025, 2990, 2940, 2905, 1740 ν_{max} cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.35 (m, 10H), 4.97 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 4.81 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 4.52 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 4.48 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.31 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.12 (qd, 1H, J = 6.7 Hz et 1.7 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 3.37 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.6 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 203.5, 136.9, 136.4, 128.0-128.4 (10C), 101.4, 84.2, 78.4, 72.5, 72.0, 68.2, 55.4, 15.3;

SM (FAB) m/e 355 (M-H, 12%), 325 (22%), 181 (18%), 91 (100%);

SMHR Calculé pour C₂₁H₂₃O₅ (M-H) 355.15454, trouvé 355.15320 (+3.8 ppm);

Anal. Calculée pour C₂₁H₂₄O₅ : C, 70.77, H, 6.79. Trouvée : C, 70.82, H, 6.84.

2,4-Di-*O*-benzyl-3-déoxy-3-méthylène-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.6)

À une solution de la cétone **5.5** dans du THF à 0°C, est ajoutée une solution 0.5 M du réactif de Tebbe (μ -chloro- μ -méthylène-[bis-(cyclopentadiényl)titanium]-diméthyl-aluminium) dans du toluène. Cette solution est agitée durant 1 h, puis versée sur de l'éther (300 ml). Une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium est ajoutée au goutte à goutte jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux (~10 ml). Cette solution est filtrée, puis lavée avec une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (50 ml) et de la saumure (2 x 150 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, séchées, puis évaporées. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 10 : 90) du résidu sur gel de silice donne l'oléfine **5.6** (746 mg, 75%).

Formule brute C₂₂H₂₆O₄;

MM 354.45 g/mol;

R_f 0.38 (acétate d'éthyle : hexanes 30 : 70);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.38 (m, 10H), 5.46 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 5.11 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 4.75 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 4.73 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 4.30-4.32 (m, 1H), 4.25 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 3.97 (qd, 1H, J = 6.6 Hz et 1.7 Hz), 3.69 (d, 1H, 1.7 Hz), 3.40 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.6 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140.4, 138.1, 138.0, 127.6-128.4 (10C), 112.5, 99.0, 80.4, 74.5, 72.2, 69.2, 67.9, 55.4, 16.1;

SM (FAB) m/e 353.2 (M-H, 6%), 307.1 (18%), 289.1 (12%), 247.1 (10%), 219.1 (36%), 203.1 (15%), 181.1 (25%), 154.0 (100%), 136.0 (75%), 123.0 (26%), 107.0 (43%);

SMHR Calculé pour C₂₂H₂₅O₄ (M-H) 353.17529, trouvé 353.17380 (+4.2 ppm).

2,4-Di-*O*-benzyl-3*S*-méthyl-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.7eq)

À une solution de la cétone **5.5** (25 mg, 0.070 mmol) dans du dichlorométhane (1 ml) est ajouté du MgBr₂·Et₂O (55 mg, 0.210 mmol). Cette solution est portée à -40°C, puis une solution 3 M de bromure de méthylmagnésium dans de l'éther est ajoutée (0.07 ml, 0.210 mmol). La réaction est laissée durant 20 min, puis une solution saturée de chlorure d'ammonium dans de l'eau est ajoutée (1 ml). Cette solution est portée à 25°C, versée sur de l'acétate d'éthyle (15 ml), lavée avec de l'eau (5 ml) et de la saumure (5 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 20 : 80) du résidu sur gel de silice donne le produit **5.7eq** (20 mg, 77%).

Formule brute C₂₂H₂₈O₅;

MM 372.46 g/mol;

R_f 0.14 (acétate d'éthyle : hexanes 30 : 70);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.39 (m, 10H), 4.73 (d, 1H, 3.6 Hz), 4.59-4.70 (m, 4H), 4.31 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.60 (d, 1H, 3.6 Hz), 3.39 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.20 (d, 3H, J = 6.6 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 137.7, 127.6-128.3 (10C), 98.6, 84.6, 75.9, 75.4, 73.9, 72.8, 62.8, 55.6, 22.3, 16.3;

SM (FAB) m/e 371(M-H, 8%), 355 (22%), 307 (22%), 181 (10%), 154 (34%), 136 (30%), 91 (100%), 77 (22%), 51 (10%);

SMHR Calculé pour C₂₂H₂₇O₅ (M-H) 371.18585, trouvé 371.18480 (+2.8 ppm);

Anal. Calculée pour C₂₂H₂₈O₅ : C, 70.94, H, 7.58. Trouvée : C, 71.02, H, 7.70.

2,4-Di-*O*-benzyl-3*R*-méthyl-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.7ax)

À une solution de 4-méthyl-2,6-di-*tert*-butyl-phénol (212 mg, 0.96 mmol) dans du toluène (1.5 ml), est ajoutée une solution 2 M de triméthyl aluminium dans du toluène (0.24 ml, 0.48 mmol). Cette solution est agitée 1 h à 25⁰C, puis portée à -78⁰C. À cette solution est ajoutée une solution de la cétone **5.5** (57 mg, 0.16 mmol) dans du toluène (0.15 ml). Cette solution est agitée 10 min, puis une solution 1.4 M de méthyl lithium dans de l'éther (0.34 ml, 0.48 mmol) est ajoutée. Cette solution est agitée durant 15 min, puis une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée (1 ml). Cette solution est versée sur de l'acétate d'éthyle (15 ml), lavée avec de l'eau (5 ml) et de la saumure (5 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle : hexanes 15 : 85) du résidu sur gel de silice donne le produit **5.7ax** (24 mg, 40%).

Formule brute C₂₂H₂₈O₅;

MM 372.46 g/mol;

R_f 0.24 (acétate d'éthyle : hexanes 30 : 70);

[α]_D²⁰ -61.7 (*c* 0.5, CHCl₃);

pf 67.2⁰C;

IR (CHCl₃) ν_{max} 3550, 2990, 2940, 2910, 2840, 1490, 1450, 1400 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.38 (m, 10H), 4.67-4.81 (m, 4H), 4.62 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 4.05 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.62 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 137.8, 127.7-128.6 (10C), 98.7, 86.1, 78.8, 76.6, 73.70, 73.67, 64.7, 55.6, 20.8, 17.2;

SM (FAB) m/e 371 (M-H, 10%), 154 (14%), 136 (12%), 91 (100%);

SMHR Calculé pour C₂₂H₂₇O₅ (M-H) 371.18585, trouvé 371.18480 (+2.8 ppm);

Anal. Calculée pour C₂₂H₂₈O₅ : C, 70.94%, H, 7.59%. Trouvée : C, 70.68%, H, 7.99%.

3-Déoxy-3*R/S*-époxy méthylène-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.8ax et 5.8eq)

Procédure *m*CPBA

À une solution de l'oléfine **5.6** (28 mg, 0.079 mmol) dans du dichlorométhane (1 ml) est ajouté du *m*CPBA (20 mg, 0.118 mmol). Cette solution est agitée durant 60 h, puis versée sur de l'acétate d'éthyle (15 ml). Cette solution est lavée avec de l'eau (3 x 5 ml) et de la saumure (5 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée pour donner un résidu (45 mg) contenant l'époxyde **5.8eq**.

Procédure dioxirane

À une solution de l'oléfine **5.6** (200 mg, 0.564 mmol) dans de l'acétonitrile (6 ml), est ajoutée une solution aqueuse 0.0004 M de Na₂EDTA (2.4 ml). Cette solution est portée à 0°C, puis du 1,1,1-trifluoroacétone (1.2 ml) est ajouté à l'aide d'une seringue refroidie à -20°C. À cette solution, est ajouté un mélange d'oxone (1.73 g) et de bicarbonate de sodium (711 mg). Cette solution est laissée sous agitation 3 h, puis versée sur de l'acétate d'éthyle (60 ml). Cette solution est lavée avec de l'eau (2 x 25 ml) et de la saumure (25 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée. Une chromatographie éclair (acétate d'éthyle: hexanes 10: 90 à 30: 70) du résidu sur gel de silice donne le produit **5.8ax** (54 mg, 26%) et le produit **5.8eq** (25 mg, 12%).

3-Déoxy-3*S*-époxy méthylène-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.8eq)

Formule brute C₂₂H₂₆O₅;

MM 370.45 g/mol;

R_f 0.20 (acétate d'éthyle: hexanes 30: 70);

IR (CHCl₃) ν_{max} 3060, 3030, 2985, 2950, 2920, 1720 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.40 (m, 10H), 4.74 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 4.50-4.60 (m, 4H), 4.26 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 4.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 3.41 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 2.88 (s, 1H), 2.35 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.6 Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 137.8, 137.6, 127.9-128.5 (10C), 98.5, 81.0, 72.6, 72.2, 69.4, 65.1, 56.0, 55.8, 47.7, 15.8;

SM (FAB) m/e 369 (M-H, 8%), 307 (18%), 289 (10%), 154 (100%), 136 (88%), 91 (90%);

SMHR Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5$ (M-H) 369.17020, trouvé 369.16880 (+3.8 ppm).

3-Déoxy-3*R*-époxyéthylène-1-*O*-méthyl- α -L-fucopyranoside (5.8ax)

Formule brute $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$;

MM 370.45 g/mol;

R_f 0.35 (acétate d'éthyle: hexanes (30: 70));

IR (CHCl_3) ν_{max} 3060, 3030, 2985, 2930, 2900, 1725 cm^{-1} ;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.37 (m, 10H), 4.93 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.19 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 4.07 (qd, 1H, $J = 6.6$ Hz et 1.3 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.18 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 2.57 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 1.20 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 138.0, 127.6-128.4 (10C), 99.7, 80.9, 73.8, 72.3, 70.4, 67.0, 59.7, 55.4, 46.5, 16.2;

SM (FAB) m/e 369.2 (M-H, 12%), 219.1 (16%), 203.1 (62%), 181.1 (100%), 154.1 (28%), 141.1 (35%), 121.1 (45%);

SMHR Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5$ (M-H) 369.17020, trouvé 369.17190 (-4.6 ppm).

Bibliographie

- ¹ Larousse, *Petit Larousse en couleur*; Larousse: Paris, 1991.
- ² Buckle, D. R.; Hedgecock, C. J. R. *DDT* **1997**, *2*, 325-332.
- ³ Katzung, B. G. *Basic and Clinical Pharmacology*; Appleton and Lange: Norwalk, Connecticut, 5 ed.; 1992.
- ⁴ Falgueyret, J.-P.; Gauthier, J.-Y. *Interface* **1996**, 34-43.
- ⁵ Badger, A. M.; Lee, J. C. *DDT* **1997**, *2*, 427-435.
- ⁶ Bertozzi, C. R. *Chem. and Biol.* **1995**, *2*, 703-708.
- ⁷ Simanek, E. E.; McGarvey, G. J.; Jablonowski, J. A.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833-862.
- ⁸ Kansas, G. S. *Blood* **1996**, *88*, 3259-3287.
- ⁹ Springer, T. A. *Annu. Rev. Physiol.* **1995**, *57*, 827-872.
- ¹⁰ Lasky, L. A. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 113-139.
- ¹¹ McEver, R. P.; Moore, K. L.; Cummings, R. D. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 11025-11028.
- ¹² Rosen, S. D.; Bertozzi, C. R. *Current Opinion in Cell Biology* **1994**, *6*, 663-673.
- ¹³ Varki, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 7390-7397.
- ¹⁴ Bevilacqua, M. P.; Nelson, R. M. *J. Clin. Invest.* **1993**, *91*, 379-387.
- ¹⁵ Lasky, L. A. *Science* **1992**, *258*, 964-969.
- ¹⁶ Springer, T. A. *Nature* **1990**, *346*, 425-434.
- ¹⁷ McEver, R. P.; Beckstead, J. H.; Moore, K. L.; Marshal-Carlson, L.; Bainton, D. F. *J. Clin. Invest.* **1989**, *84*, 92.
- ¹⁸ Berman, C. L.; Yeo, E. L.; Wencel-Drake, J. D.; Furie, B. C.; Ginsberg, M. H.; Furie, B. *J. Clin. Invest.* **1986**, *78*, 130.
- ¹⁹ Hsu-Lin, S.-C.; Berman, C.; Furie, B.; August, D. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 9121.
- ²⁰ Foreman, K. E.; Vaporciyan, A. A.; Bonish, B. K.; Jones, M. L.; Jonhson, K. J.; Glovski, M. M.; Eddy, S. M.; Ward, P. A. *J. Clin. Invest.* **1994**, *94*, 1147.
- ²¹ Celi, A.; Pellegrini, G.; Lorenzet, R.; De Blasi, A.; Ready, N.; Furie, B. C.; Furie, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 8767.

- ²² Bevilacqua, M. P.; Stengelin, S.; Gimbrone, M. A.; Seed, B. *Science* **1989**, *243*, 1160.
- ²³ Cotran, R. S.; Gimbrone, M. A.; Bevilacqua, M. P.; Mendrick, D. L.; Pober, J. S. *J. Exp. Med.* **1986**, *164*, 661.
- ²⁴ Munro, J. M.; Pober, J. S.; Cotran, R. S. *Am. J. Pathol.* **1989**, *135*, 121.
- ²⁵ Picker, L. J.; Kishimoto, T. K.; Smith, C. W.; Warnok, R. A. Butcher, E. C. *Nature* **1991**, *349*, 796.
- ²⁶ Olafsson, A. M.; Arfors, K.-E.; Ramezani, L.; Wolitzky, B. A.; Butcher, E. C.; von Andrian, U. H. *Blood* **1994**, *84*, 2749.
- ²⁷ Kansas, G. S.; Wood, G. S.; Engleman, E. G. *J. Immunol.* **1985**, *134*, 3003.
- ²⁸ Kansas, G. S.; Wood, G. S.; Fishwild, D. M.; Engleman, E. G. *J. Immunol.* **1985**, *134*, 2995.
- ²⁹ Gallatin, W. M.; Weissman, I. L.; Butcher, E. C. *Nature* **1983**, *304*, 30.
- ³⁰ Lewinsohn, D. M.; Bargatze, R. F.; Butcher, E. C. *J. Immunol.* **1987**, *138*, 4313.
- ³¹ Stamper, H. B.; Woodruff, J. J. *J. Exp. Med.* **1976**, *144*, 828.
- ³² Bargatze, R. F.; Kurk, S.; Butcher, E. C.; Jutila, M. A. *J. Exp. Med.* **1994**, *180*, 1785.
- ³³ Kogan, T. P.; Revelle, B. M.; Tapp, S.; Scott, D.; Beck, P. J. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14047-14055.
- ³⁴ Etziony, A.; Frydman, M.; Pollack, S.; Avidor, I.; Phillips, M. L.; Paulson, J. C. *New England Journal of Medicine* **1992**, *327*, 1789-92.
- ³⁵ Mayadas, T. N.; Johnson, R. C.; Rayburn, H.; Hynes, R. O.; Wagner, D. D. *Cell* **1993**, *74*, 541-554.
- ³⁶ Subramaniam, M.; Frenette, P. S.; Saffaripour, S.; Johnson, R. C.; Hynes, R. O.; Wagner, D. D. *Blood* **1996**, *87*, 1238-1242.
- ³⁷ Tedder, T. F.; Stebber, D. A.; Pizcueta, P. *J. Exp. Med.* **1995**, *181*, 2259-2264.
- ³⁸ Lablow, M. A.; Norton, C. R.; Rumberger, J. M.; Lombard-Gillooly, K. M.; Shuster, D. J.; Hubbard, J. *Immunity* **1994**, *1*, 709-720.
- ³⁹ Frenette, P. S.; Mayadas, T. N.; Rayburn, H.; Hynes, R. O.; Wagner, D. D. *Cell* **1996**, *84*, 563-573.
- ⁴⁰ Lin, C.-C.; Shimazaki, M.; Heck, M.-P.; Aoki, S.; Wang, R.; Kimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6826-6840.

- ⁴¹ Mulligan, M. S.; Lowe, J. B.; Larsen, R. D.; Paulson, J.; Zheng, Z.-L.; DeFrees, S.; Maemura, K.; Fukuda, M.; Ward, P. A. *J. Exp. Med.* **1993**, *178*, 623-631.
- ⁴² Mulligan, M. S.; Paulson, J. C.; Free, S. D.; Zheng, Z.-L.; Lowe, J. B.; Ward, P. A. *Nature* **1993**, *364*, 149-151.
- ⁴³ Buerke, M.; Weyrich, A. S.; Zheng, Z.; Gaeta, F. C. A.; Forrest, M. J.; Lefer, A. M. *J. Clin. Invest.* **1994**, *93*, 1140-1148.
- ⁴⁴ Murohara, T.; Margiotta, J.; Phillips, L. M.; Paulson, J. C.; DeFrees, S.; Zaslipsky, S.; Guo, L. S. S.; Lefer, A. M. *Cardiovasc. Res.* **1995**, *30*, 965-974.
- ⁴⁵ Lefer, D. J.; Flynn, D. M.; Phillips, M. L.; Ratcliffe, M.; Buda, A. J. *Circulation* **1994**, *90*, 2390-2401.
- ⁴⁶ Ochi, T.; Hakomori, S.-I.; Fujimoto, M.; Okamura, M.; Owaki, H.; Wakitani, S.; Shimaoka, Y.; Hayashida, K.; Tomita, T.; Kawamura, S.; Ono, K. *J. Rheumatol.* **1993**, *20*, 2038-2045.
- ⁴⁷ DeFrees, S. A.; Gaeta, F. C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7549-7550.
- ⁴⁸ Ramphal, J. Y.; Zheng, Z.-L.; Perez, C.; Walker, L. E.; DeFrees, S. A.; Gaeta, F. C. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3459-3463.
- ⁴⁹ Stahl, W.; Sprengard, U.; Kretzschmar, G.; Kunz, H. *Angew. Chem., IEE* **1994**, *33*, 2096-2098.
- ⁵⁰ Toepfer, A.; Kretzschman, G.; Bartnik, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9161-9164.
- ⁵¹ Prodger, J. C.; Bamford, M. J.; Bird, M. I.; Gore, P. M.; Holmes, D. S.; Priest, R.; Saez, V. *Bioorg. and Med. Chem.* **1996**, *4*, 793-801.
- ⁵² March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*; Wiley-Interscience publication: New York, 4 ed.; 1992.
- ⁵³ Graves, B.; Crowther, R.; Chadran, C.; Rumberger, J.; Li, S.; Huang, K.; Presky, D.; Familletti, P.; Wolitzky, B. *Nature* **1994**, *367*, 532-538.
- ⁵⁴ Weis, W. I. *Nature* **1992**, *360*, 127-134.
- ⁵⁵ Cooke, R.; Hale, R.; Lister, S.; Shah, G.; Weir, M. *Biochemistry* **1994**, *33*, 10591-10596.
- ⁵⁶ Wilkes, B. Communications personnelles.
- ⁵⁷ Bamford, M. J.; Bird, M.; Gore, P. M.; Holmes, D. S.; Priest, R.; Prodger, J. C.; Saez, V. *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 239-244.
- ⁵⁸ Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503-1531.
- ⁵⁹ Zehavi, U.; Sharon, N. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2141-2145.

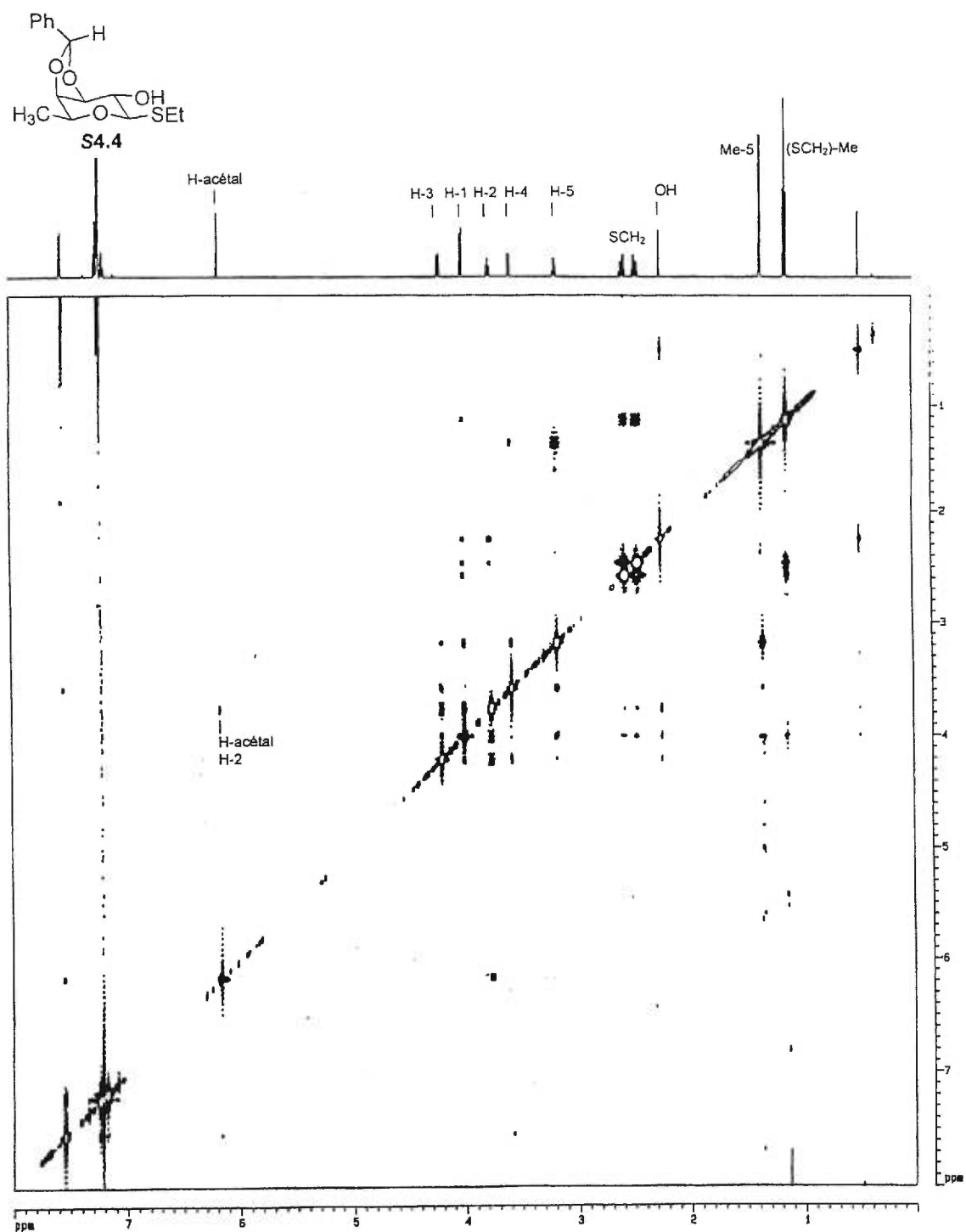
- ⁶⁰ Koenigs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957.
- ⁶¹ Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem., IEE* **1980**, *19*, 731.
- ⁶² Toepfer, A.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5161-5164.
- ⁶³ Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviasar, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55.
- ⁶⁴ Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*; Addison Wesley Longman: Edinburgh Gate, Harlow, England, 3 ed.; 1997.
- ⁶⁵ Wegmann, B.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1988**, *184*, 254-261.
- ⁶⁶ David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643-663.
- ⁶⁷ Hasegawa, A.; Ando, T.; Kato, M.; Ishida, H.; Kiso, M. *Carbohydr. Res.* **1994**, *257*, 55-65.
- ⁶⁸ David, S.; Thieffry, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1568-1573.
- ⁶⁹ Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.
- ⁷⁰ Maruoka, K.; Itoh, T.; Sakurai, M.; Nonoshita, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588-3597.
- ⁷¹ Power, M. B.; Bott, S. G.; Atwood, J. L.; Barron, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3446-3451.
- ⁷² Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Hanessian: New York, New York, 1997.
- ⁷³ Bencheqroun, M. Communications personnelles.
- ⁷⁴ Günther, H. *La spectroscopie de RMN*; Masson: Paris, Milan, Barcelone, 1994.
- ⁷⁵ Dejter-Juszynski, M.; Flowers, H. M. *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 219-226.
- ⁷⁶ Schmidt, R. R.; Toepfer, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3353-3356.
- ⁷⁷ Frye, S. V.; Eliel, E. L.; Cloux, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1862-1863.
- ⁷⁸ Chen, X.; Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6130-6131.
- ⁷⁹ Chen, X.; Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778-1784.
- ⁸⁰ Mori, S.; Nakamura, M.; Nakamura, E.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5055-5065.
- ⁸¹ Ashby, E. C.; Laemmle, J. T.; Neumann, H. M. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 272-280.
- ⁸² Ashby, E. C.; Laemmle, J. T. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 521-546.
- ⁸³ Paquette, L. A.; Lobben, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1917-1930.

- ⁸⁴ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021-3028.
- ⁸⁵ Pine, S. H.; Shen, G. S.; Hoang, H. *Synthesis* **1991**, 165-167.
- ⁸⁶ Kretzschmar, G.; Sprengard, U.; Kunz, H.; Bartnik, E.; Schmidt, W.; Toepfer, A.; Hörsch, B.; Krause, M.; Seiffge, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13015-13030.
- ⁸⁷ Aruffo, A.; Kolanus, W.; Walz, G.; Fredman, P.; Seed, B. *Cell* **1991**, *67*, 35-44.
- ⁸⁸ Walz, G.; Aruffo, A.; Kolanus, W.; Bevilacqua, M.; Seed, B. *Science* **1990**, *250*, 1132-1135.

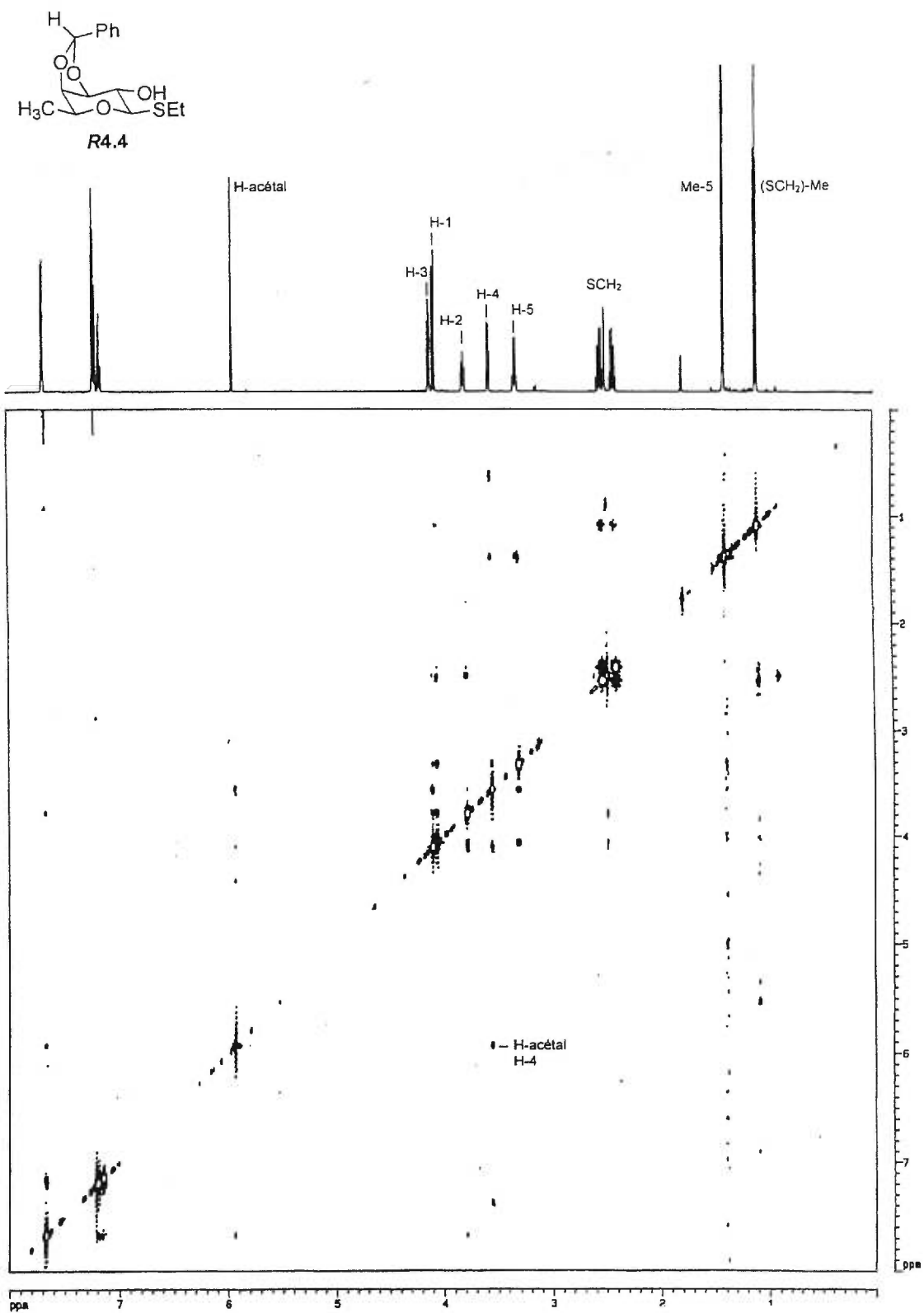
Annexes

Spectres COSY 2D et NOESY 2D

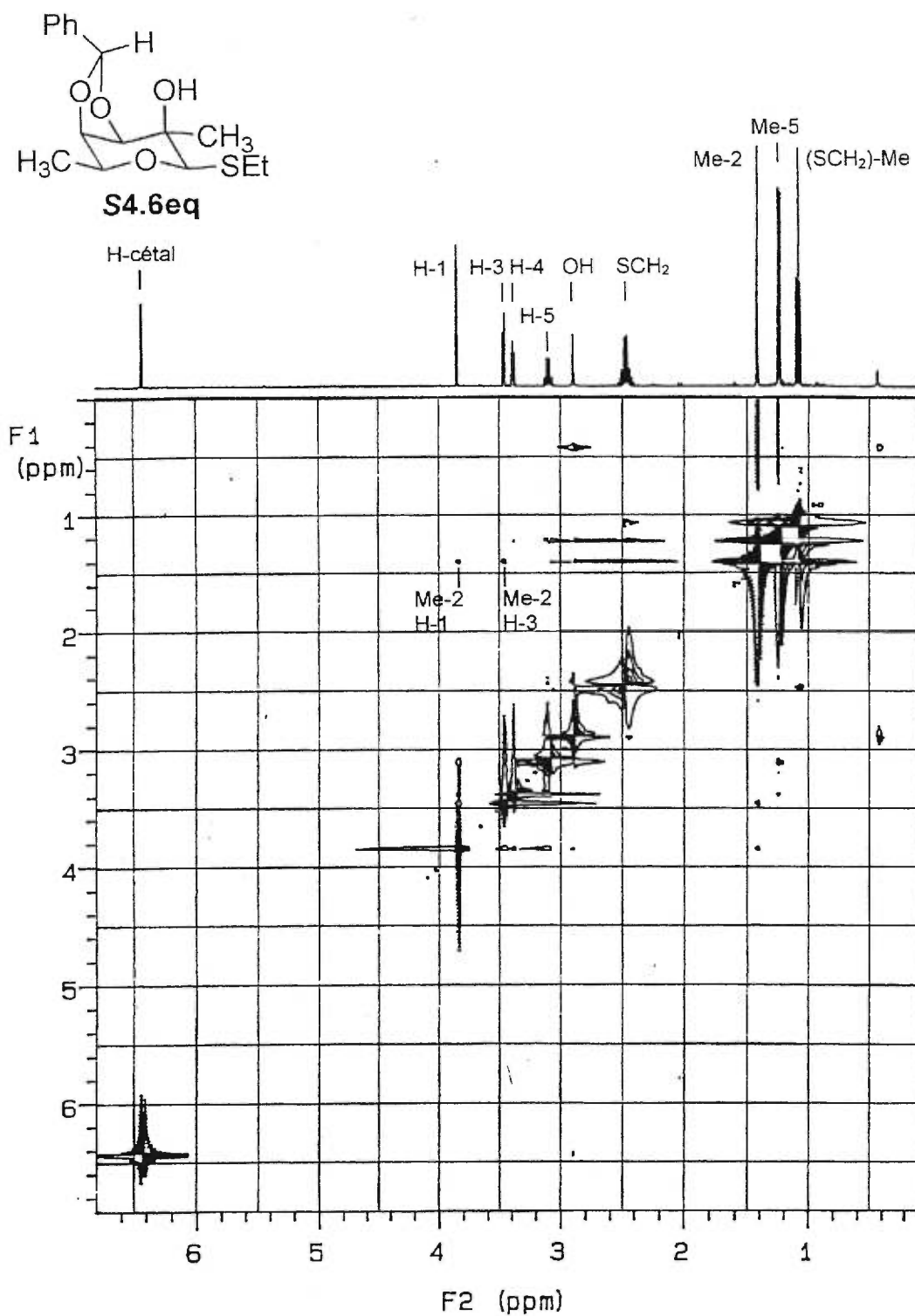
Annexe A : Spectre NOESY 2D de l'acétal S4.4



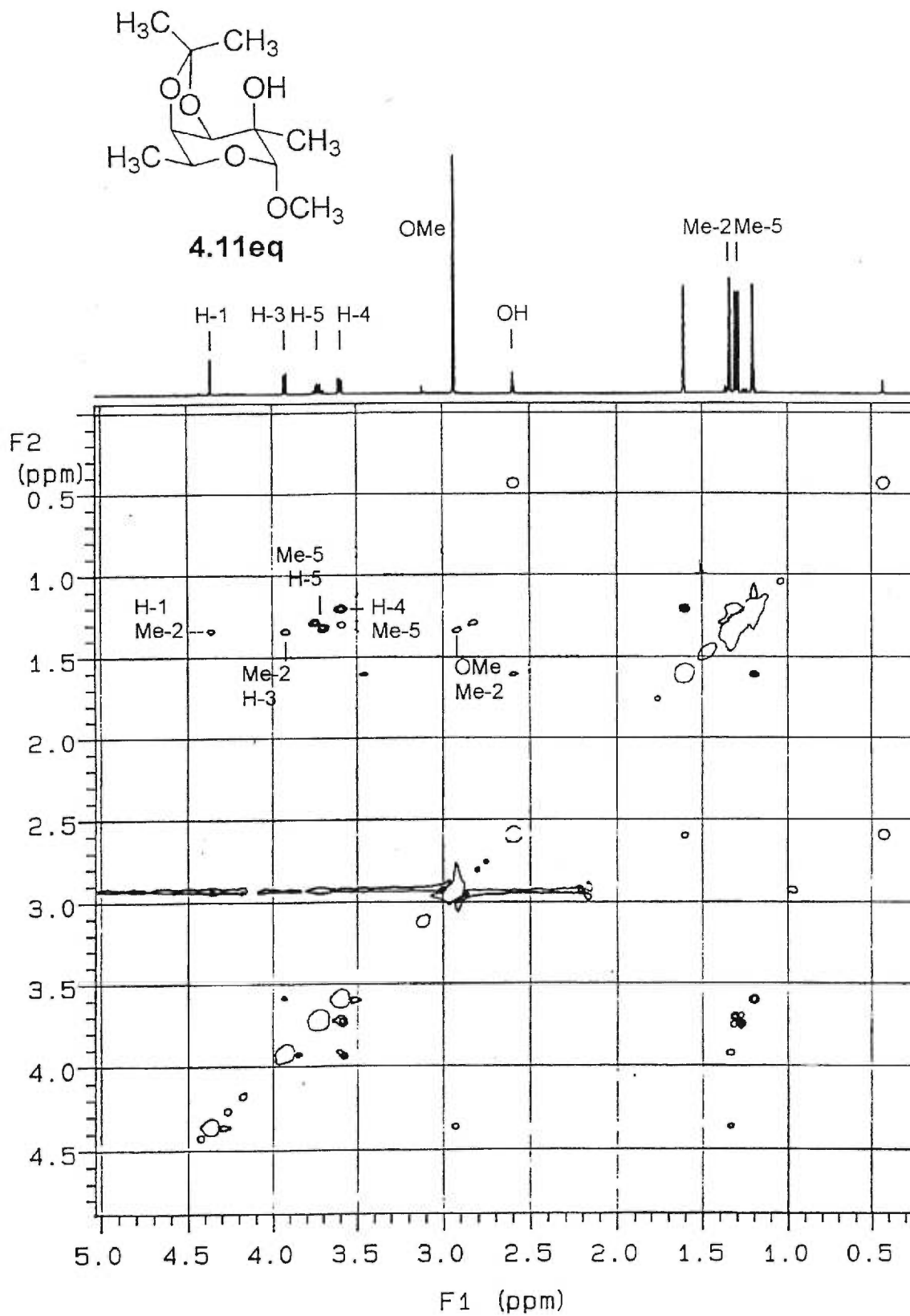
Annexe B : Spectre NOESY 2D de l'acétal R4.4



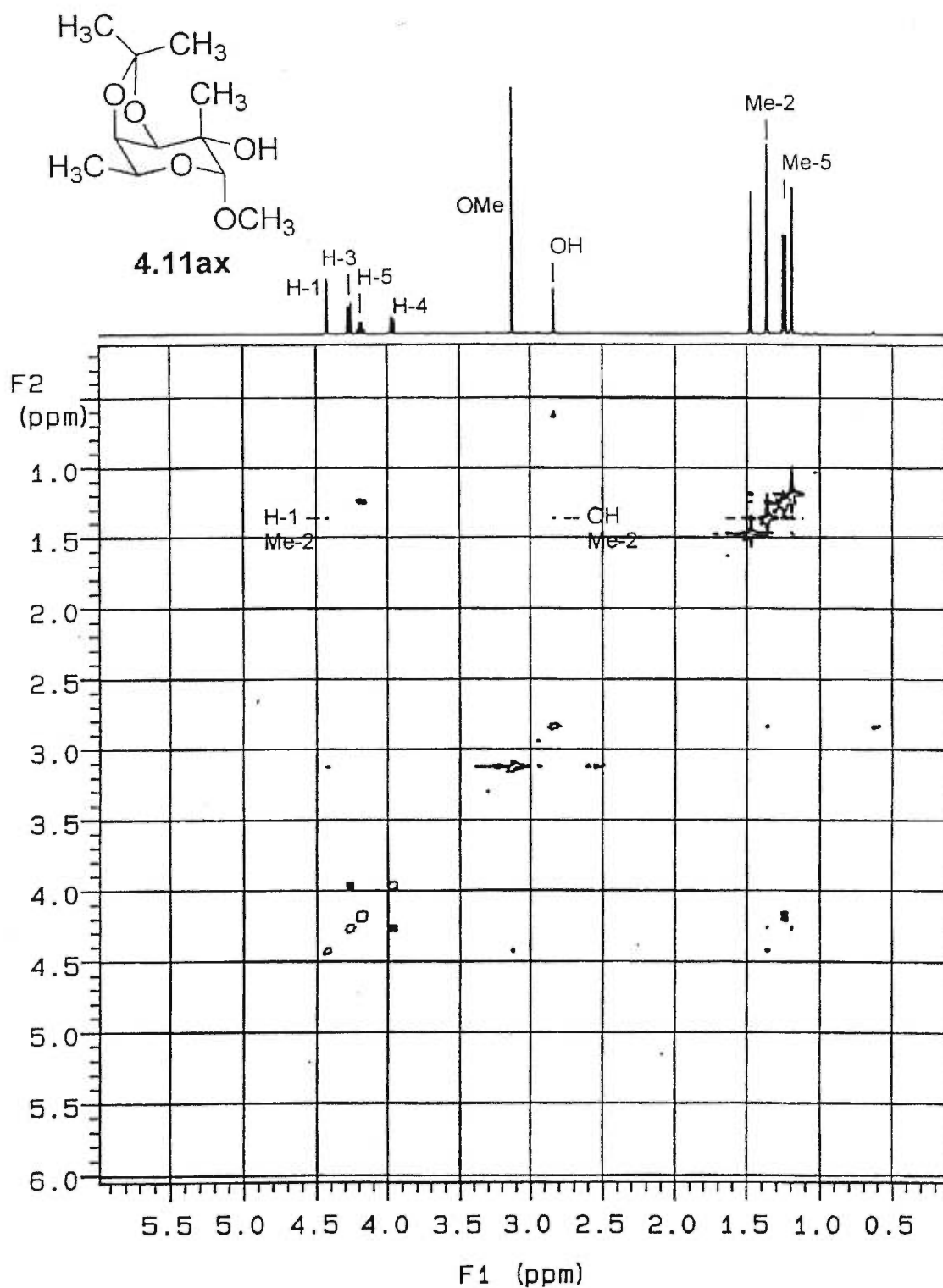
Annexe C : Spectre NOESY 2D du fucose méthylé S4.6eq

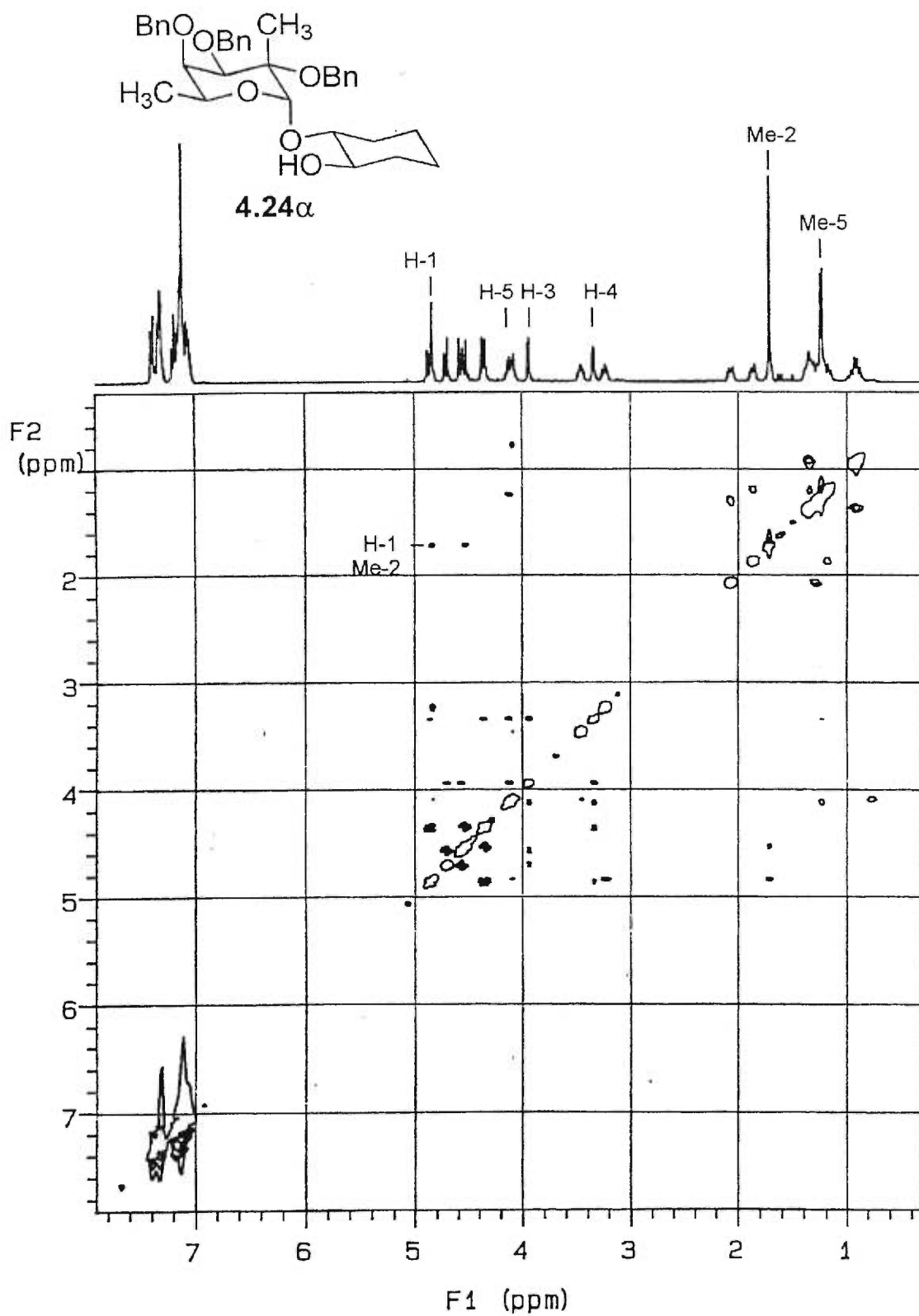


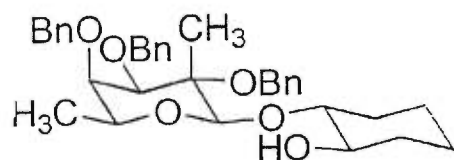
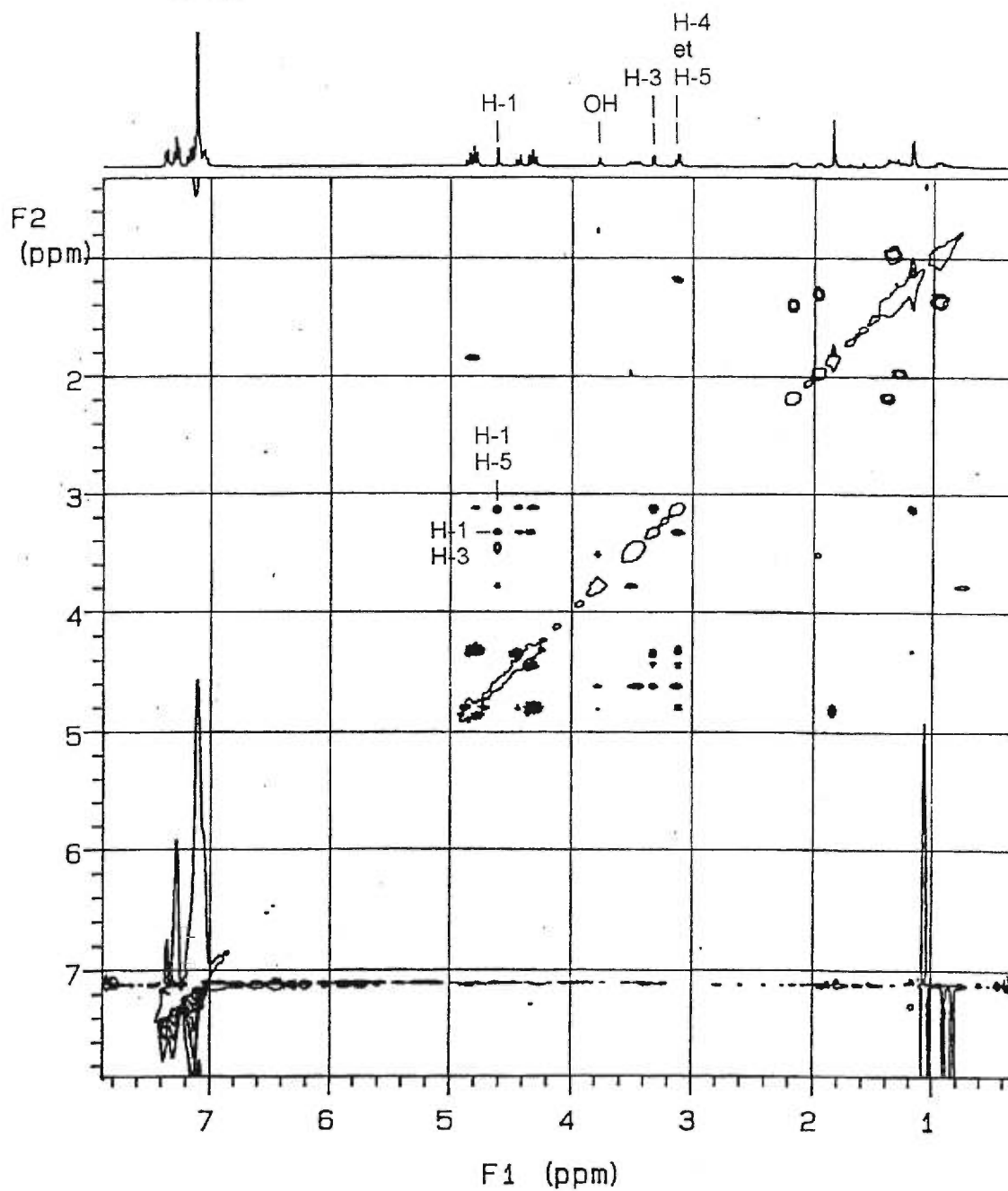
Annexe D : Spectre NOESY 2D du fucose méthylé 4.11eq



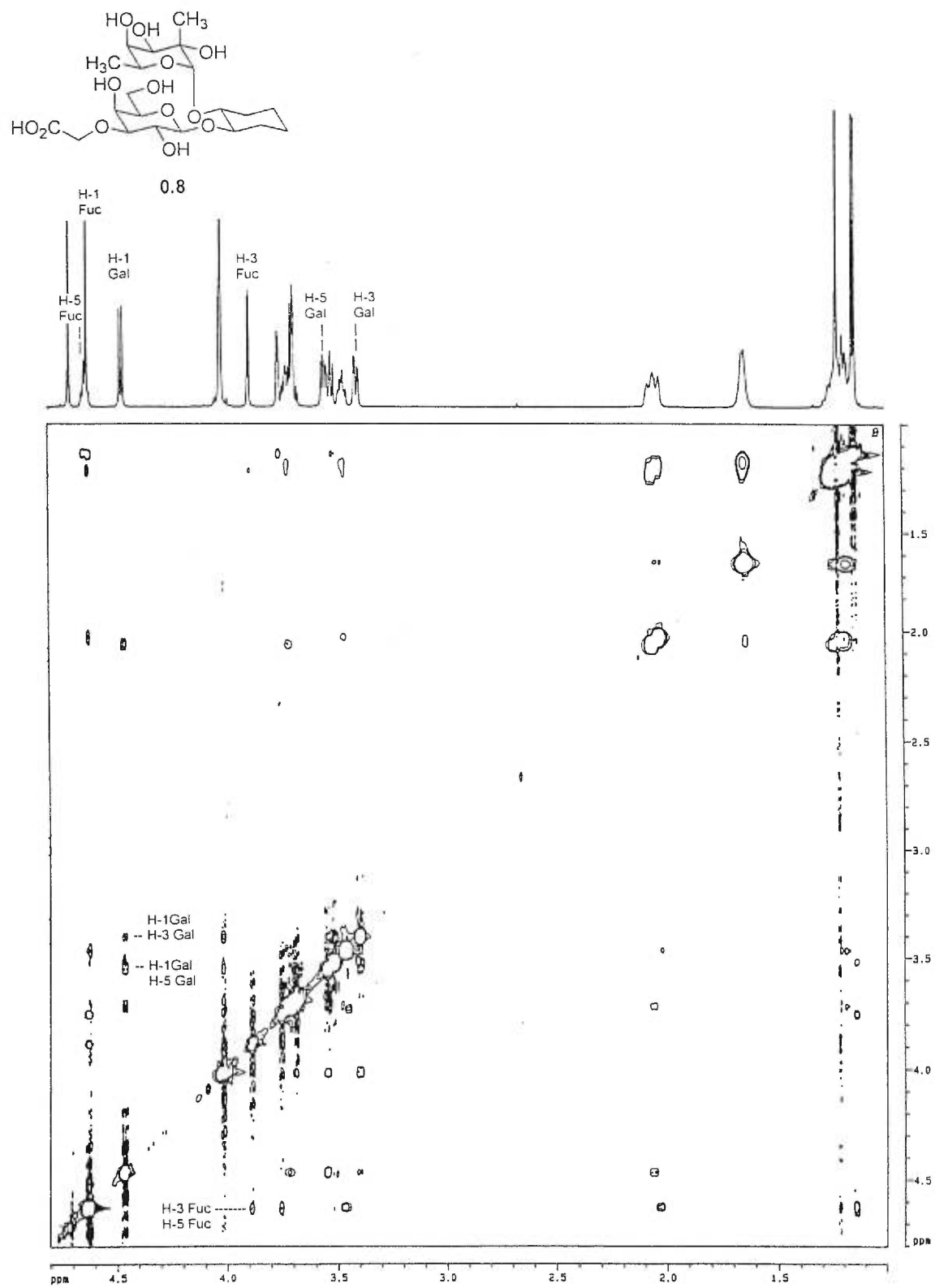
Annexe E : Spectre NOESY 2D du fucose méthylé 4.11ax



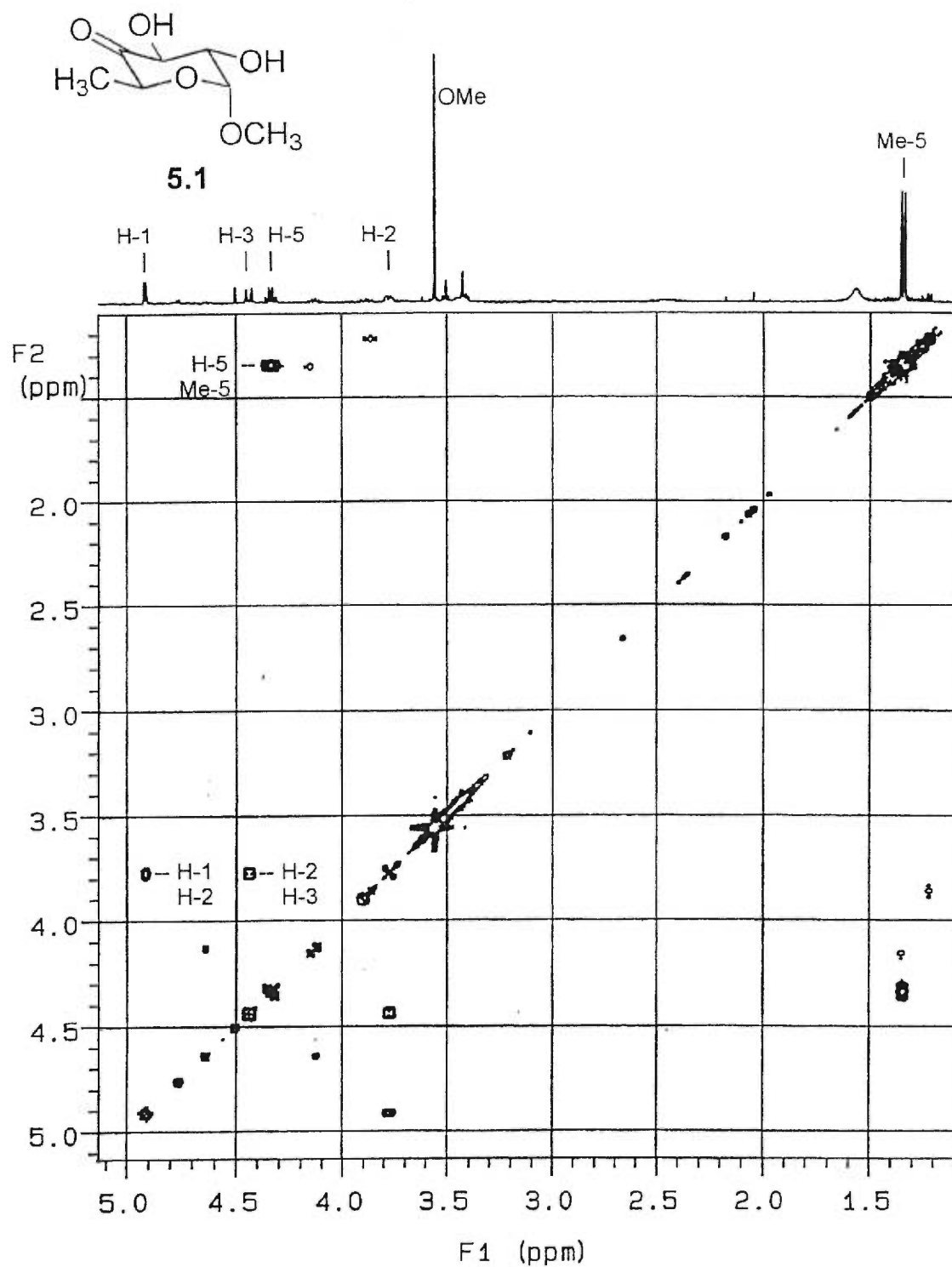
Annexe F : Spectre NOESY 2D du produit de couplage 4.24 α 

Annexe G : Spectre NOESY 2D du produit de couplage 4.24 β 4.24 β 

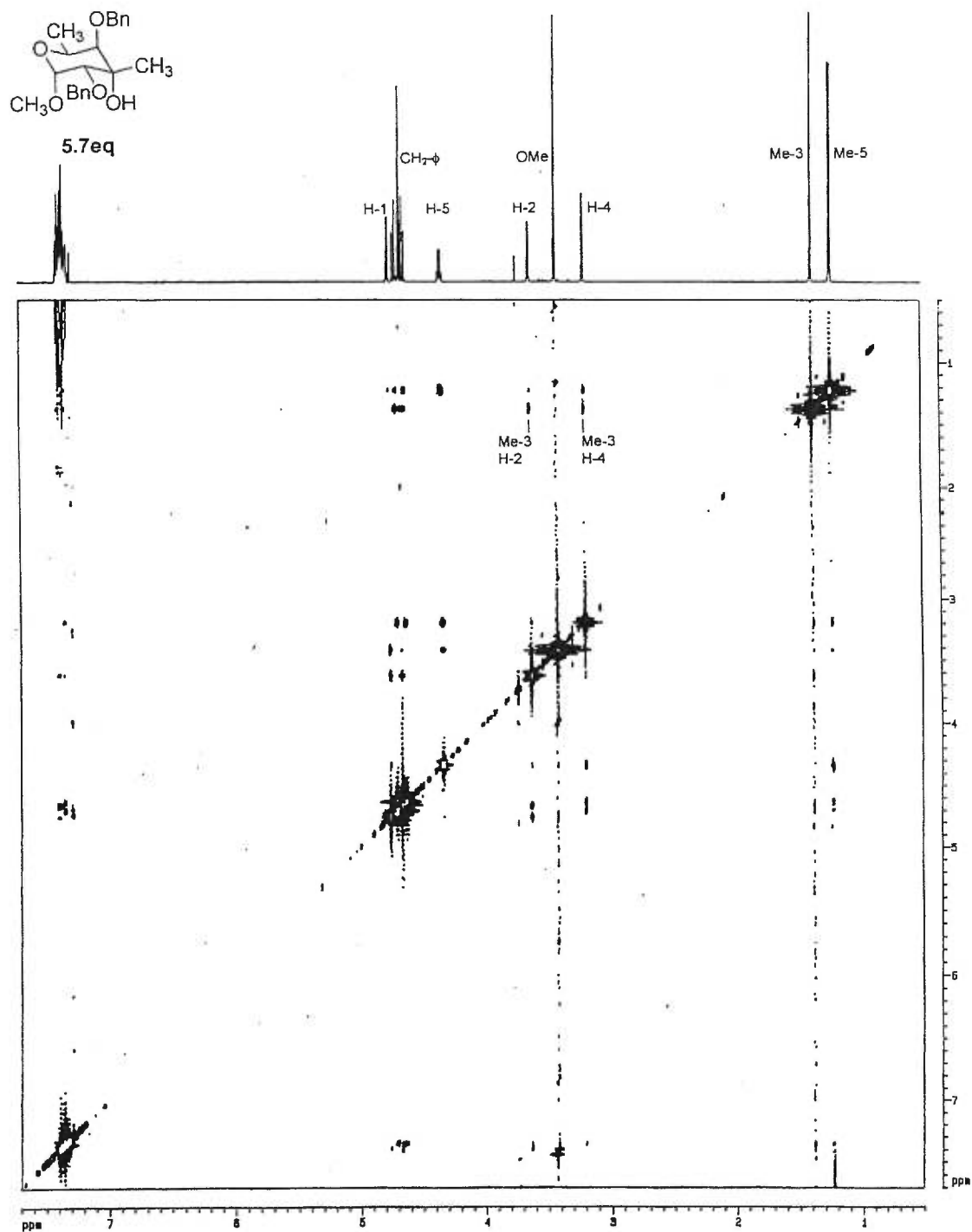
Annexe H : Spectre NOESY 2D de l'analogue 2-Me fucose 0.9



Annexe I: Spectre COSY 2D de la cétone 5.1



Annexe J : Spectre NOESY 2D du fucose méthylé 5.7eq



Annexe K : Spectre NOESY 2D du fucose méthylé 5.7ax

