

Université de Montréal

**Synthèse d'une librairie d'analogues monomériques et
dimériques du sLe^x**

par

Mickaël Calosso

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

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

Septembre 2009

© Mickael Calosso, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Synthèse d'une librairie d'analogues monomériques et
dimériques du sLe^x**

présenté par :
Mickaël Calosso

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

William Lubell, président-rapporteur
Dr. Yvan Guindon, directeur de recherche
Jeffrey Keillor, membre du jury

Résumé

Dans cet ouvrage sera décrite la synthèse de nouveaux analogues du sialyl Lewis X (sLe^x). A cet effet, nous avons préparé une librairie d'analogues synthétisée à partir d'une approche mettant en jeu un «espaceur» acyclique permettant d'avoir un biais conformationnel que nous avons défini comme la stratégie ATC-B.

Nous avons déjà démontré que certains analogues portant un groupe benzoate en C-2 et en C-4 du galactose présentent une activité 50 fois supérieure à celle du sLe^x. Nous avons par ailleurs démontré qu'en l'absence du benzoate en C-2, l'activité devient alors trois fois plus faible. A présent, il paraissait intéressant de synthétiser des analogues ayant seulement un groupe benzoate en C-4 pour évaluer l'impact de ce groupement sur la puissance de nos analogues.

Par le passé, nous avons également mis en évidence le rôle des esters sur l'activité des analogues portant un «espaceur» acyclique dans le cadre de la stratégie ATC-B. Nous effectuerons donc des variations à ce niveau pour en évaluer l'impact.

Enfin, nous avons préparé une nouvelle famille d'analogues de type dimère. Ceux-ci seront constitués de 2 unités des composés monomériques synthétisés précédemment. La synthèse de ces dimères fera l'emploi de la «*Click Chemistry*». Cette étude nous mènera à vous présenter la synthèse de ces composés et la méthodologie employée.

Mots-clés : réponse inflammatoire, sélectine, sialyl Lewis X, hydrate de carbone, carbone anomérique, assistance anchimérique, groupe participant.

Abstract

This work describes the synthesis of novel sialyl Lewis X (sLe^x) analogues. To this end, we have prepared a library of analogues by implementing a strategy that makes use of an Acylic Tether which allows for defined Conformational Bias (ATC-B strategy).

We have previously shown that analogues bearing a benzoate group at both positions C-2 and C-4 of the galactose exert an activity 50-fold greater than that of sLe^x. Indeed, removing the benzoate at position C-4 while keeping the one at C-2 led to a three fold decrease in potency. We are currently preparing the corresponding analogues that have the benzoate only at position C-4 in order to fully evaluate its impact on the potency of the analogue.

We have also previously elucidated the role of esters on the activity of analogues that have acyclic tether as part of the ATC-B strategy. Variations have been made at the level of the ester and their impact has been evaluated.

Lastly, we have prepared a novel family of analogues consisting of two identical monomeric subunits linked together. Synthesis of these dimers was performed via «Click Chemistry». This study describes the synthesis of the compounds and the methodology employed.

Keywords: inflammatory response, selectin, sialyl Lewis X, carbohydrate, anomeric carbon, anchimeric assistance, participating group.

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des Figures.....	vi
Liste des Schémas.....	viii
Liste des Schémas.....	viii
Liste des tableaux	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements	xv
1 Introduction	1
1.1 La réponse inflammatoire.....	1
1.1.1 Le déroulement du processus inflammatoire.....	4
1.2 Les sélectines et leurs ligands	5
1.3 Sélectine/sLe ^X , sLe ^a dans l'adhésion des métastases	7
1.3.1 Le sialyl Lewis X (sLe ^X)	7
1.4 Mesure de l'activité biologique.....	9
1.4.1 Test d'adhésion cellulaire (ELISA).....	9
1.4.2 La résonance plasmonique de surface (RPS).....	10
1.5 Conclusion.....	12
2 La chimie des hydrates de carbone	14
2.1 Introduction	14
2.2 Généralités et nomenclature des hydrates de carbone.....	14
2.3 Formation de liens glycosidiques.....	15
2.3.1 Synthèse stéréosélective de liaisons glycosidiques.....	16
3 Les analogues du sialyl Lewis X	23
3.1 Analogues du sialyl Lewis X : Un bref historique	23

3.1.1	Modification du résidu fucose.....	23
3.1.2	Modification du résidu acide neuramique.....	24
3.1.3	Modification du résidu galactose.....	25
3.1.4	Modification du résidu glucosamine.....	25
4	Synthèse de nos premiers analogues.....	29
4.1	Effet des groupements benzoate.....	29
4.2	L'effet des groupements ester.....	31
4.3	Conclusion.....	33
4.4	Les objectifs.....	34
5	Synthèse d'analogues monobenzoate en C-4 du galactose.....	36
5.1	Synthèse de l'accepteur fucosidique.....	36
5.2	Synthèse du donneur thioglycosidique.....	37
5.2.1	Nos attentes, nos besoins et nos problèmes.....	37
5.2.2	Les alkoxy-carbonyles dans les réactions de glycosylation.....	38
5.2.3	Première approche : Synthèse du donneur galactosidique faisant intervenir un intermédiaire diol 2,3- <i>trans</i>	41
5.2.4	Deuxième approche : Synthèse du donneur galactosidique faisant intervenir un intermédiaire diol 3,4- <i>cis</i>	47
5.2.5	Troisième approche : Synthèse du donneur galactosidique faisant intervenir un intermédiaire 3,4- <i>cis</i> diols portant en C-2 un groupement OPMB 50.....	
5.3	Réaction de glycosylation en présence de groupements esters ou carbonates en C-2.....	52
5.3.1	Réaction de glycosylation faisant intervenir un benzyloxycarbonate.....	56
5.4	Conclusion.....	60
5.5	Interprétation des résultats et des tests biologiques.....	60
6	Synthèse d'analogues comportant deux groupements esters différents l'un de l'autre.....	63
6.1	Rappel des premiers résultats.....	63
6.2	Objectifs à atteindre.....	63
6.3	Schéma rétrosynthétique.....	64
6.4	Synthèse des deux analogues portant deux esters différenciés.....	65

6.4.1	Étape clé : formation régiosélective de la dioxolanone.....	65
6.4.2	Synthèse des deux diesters mixtes 101 et 102	67
6.4.3	Couplage glycosidique et clivage des éthers benzyliques.....	70
6.5	Interprétation des résultats et des tests biologiques.....	71
7	Synthèse de dimères du sLe^x	73
7.1	Approche thermodynamique de «l'effet de polyvalence»	73
7.2	Exemple d'analogues multivalents.....	74
7.3	Cycloaddition-1,3-dipolaire de Huisgen	76
7.4	Principes de la «Click Chemistry»	77
7.5	Schéma rétrosynthétique	78
7.6	Synthèse d'un dimère du sLe ^x	79
7.7	Interprétation des tests biologiques	82
8	Conclusion.....	85
9	Partie expérimentale	87
10	ANNEXES	156

Liste des Figures

Figure 1	Cascade biochimique de l'acide arachidonique	1
Figure 2	Rôle de la cyclooxygénase (COX) de type 1 et 2.....	2
Figure 3	Cascade inflammatoire.....	4
Figure 4	Structure des sélectines ⁵	5
Figure 5	Structure du sLe ^x et sLe ^a	7
Figure 6	Sites de liaison du sLe ^x avec les sélectines E et P.....	8
Figure 7	Inhibition de la P-sélectine par les analogues du sLe ^x	9
Figure 8	Résonance plasmique de surface.	11
Figure 9	Sensogramme	12
Figure 10	Nomenclature du pyranose.....	14
Figure 11	Représentation de Fischer et représentations conformationnelles du galactose	15
Figure 12	Explication stéréoélectronique de l'effet anomère.....	18
Figure 13	Analogues déoxy du résidu fucose.....	23
Figure 14	Épimère du résidu fucose	23
Figure 15	Dérivés alkylés du groupement «CH ₂ COO ⁻ » comme substituant au groupe NeuAc	24
Figure 16	Analogue avec un espaceur cyclique.....	26
Figure 17	Analogue ayant un espaceur acyclique	27
Figure 18	Structures des dérivés du L-tartrate déterminées par les rayons X	28
Figure 19	Analogue utilisant le diméthyle L-tartrate comme espaceur.....	28
Figure 20	Interaction entre la Tyr94 et le benzoate en C-4 des analogues du sLe ^x	33
Figure 21	Analogues comportant un seul groupement benzoate en C-4	34
Figure 22	Analogues comportant un seul groupement naphtanoate en C-4	34
Figure 23	Analogues comportant deux groupements ester différenciés.....	35
Figure 24	Analogues dimères du sLe ^x	35
Figure 25	Galactose donneur.	37
Figure 26	Intermédiaires stannylidènes proposés.....	44
Figure 27	Résultats préalablement obtenus.....	63

Figure 28	Analogues comportant deux groupements esters différenciés	64
Figure 29	Couplages observés sur le spectre HMQC du composé 108	68
Figure 30	Diffraction par rayon X du composé 108	69
Figure 31.	Dimère d'analogues du sLe ^x mettant en jeu un triazole comme «espaceur»	73
Figure 32.	Dimères développés par Wong ⁸¹	75
Figure 33.	Analogues trivalents développés par Kretzschmar ⁸²	75
Figure 34.	Analogues trivalents développés par Kunz	76
Figure 35.	Analogue potentiellement intéressant à considérer	84

Liste des Schémas

Schéma 1.	Mécanismes de la réaction de glycosylation	16
Schéma 2.	Rôle du solvant dans la formation de la liaison glycosidique	19
Schéma 3.	Participation anchimérique du groupement en C-2	19
Schéma 4.	Activation des halogénures glycosidiques	21
Schéma 5.	Activation des thioglycosides donneurs	21
Schéma 6.	Potentiel synthétique des thioglycosides	22
Schéma 7.	Synthèse de l'accepteur fucosidique ⁵⁸	36
Schéma 8.	Réaction de glycosylation à partir d'un bromure de glucopyranosyle portant un alkoxy-carbonyle en C-2	38
Schéma 9.	Allyloxy-carbonate comme groupe participant	39
Schéma 10.	4-chlorophényloxy-carbonate comme groupe protecteur participant	39
Schéma 11.	Benzyloxy-carbonate comme groupe protecteur participant	40
Schéma 12.	Schéma rétrosynthétique	41
Schéma 13.	Synthèse du thioglycoside 42	42
Schéma 14.	Mécanisme d'ouverture réductrice régiosélective d'un benzylidène	43
Schéma 15.	Synthèse du diol 41	43
Schéma 16.	<i>O</i> -alkylation régiosélective	44
Schéma 17.	Alkylation régiosélective en C-3	45
Schéma 18.	Alkylation régiosélective du diol 53	45
Schéma 19.	Encombrement stérique des diols 50 et 54	46
Schéma 20.	Schéma rétrosynthétique	47
Schéma 21.	Synthèse de l'intermédiaire 64	48
Schéma 22.	Synthèse des diols 3,4- <i>cis</i> 62 et 63	49
Schéma 23.	Réaction de <i>O</i> -alkylation en C-3	49
Schéma 24.	Synthèse de l'intermédiaire 40	50
Schéma 25.	Donneurs glycosidiques portant un groupement protecteur participant en C-2	51
Schéma 26.	Variation du groupement protecteur en C-4	52
Schéma 27.	Essai de couplage avec un nucléophile moins encombré	56
Schéma 28.	Analogues au sLe ^x monobenzoate ou mono naphtanoate	59

Schéma 29.	Schéma rétrosynthétique	64
Schéma 30.	Formation chimiosélective de la dioxolanone.....	66
Schéma 31.	Dioxolanone à 5 ou 6 chaînons?.....	66
Schéma 32.	Synthèse des intermédiaires 101 et 102	67
Schéma 33.	Réactions de glycosylation suivie du clivage des groupes benzyle	70
Schéma 34.	Cycloaddition d'azidures avec des alcynes	77
Schéma 35.	Formation des [1,2,3]-triazoles en présence de CuI^{I}	78
Schéma 36.	Schéma rétrosynthétique des dimères du sLe^{X}	79
Schéma 37.	Synthèse de l'azidoalcool 131	80
Schéma 38.	Synthèse des deux unités monomères du sLe^{X}	81
Schéma 39.	Synthèse des analogues dimériques par le biais d'une réaction de « click chemistry »	82

Liste des tableaux

Tableau 1. Effet des groupements benzoate sur l'activité de nos analogues	29
Tableau 2. Effet des groupements benzoate sur l'activité des analogues possédant une chaîne oxyacétique	30
Tableau 3. Effet des groupements ester sur l'activité de nos analogues	32
Tableau 4. Réactions de coulage en présence de NIS et de TMSOTf	53
Tableau 5. Réaction de thioglycosylation utilisant comme acide de Lewis le MeOTf	55
Tableau 6. Synthèse de l'halogénure de glycoside	57
Tableau 7. Réactions de glycosylation faisant intervenir un groupement –OCbz comme groupe participant	58
Tableau 8. Résultats des test RPS sur nos analogues monobenzoate et mono naphthanoate en C-4	61
Tableau 9. Résultats des tests RPS sur les analogues dibenzoate ayant deux esters différenciés	72
Tableau 10. Comparaison des résultat des tests RPS entre le dimère et deux analogues monomériques	83

Liste des abréviations

[α]	rotation optique (raie D du sodium).
Ac	acétate
A.E.	analyse élémentaire
AINS	anti-inflammatoires nonstéroïdiens
AIS	anti-inflammatoires stéroïdiens
A.L.:	acide de Lewis
AOC :	allyloxy-carbonyle
Aq :	aqueuse ou aqueux
atm. :	atmosphère
Bn:	benzyle
Bp:	signal large («broad peak»)
Bz :	benzoyle
calc. :	calculé
Cap :	caproyle
cat :	catalytique
c :	concentration
°C :	degré Celsius
Cbz	benzyloxy-carbonate
CCM :	chromatographie sur couche mince
COSY :	spectroscopie de corrélation
CPC :	carbonate de <i>p</i> -chlorophényle
CSA :	acide camphoresulfonique
δ :	déplacement chimique
d :	doublet
da	doublet appaissant
DCC	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
dd :	doublet de doublet
DDQ :	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DIBAL-H :	hydrure de diisobutylaluminium

DIEA :	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP :	4-(diméthylamino)-pyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMTS	diméthyl trisulfide
Et :	éthyle
Equiv. :	équivalents
ESI	«Electrospray Ionisation»
Fuc	fucosyle
g :	gramme
GP :	groupe protecteur
h :	heure
Hex :	<i>n</i> -hexane
HMQC :	«heteronuclear multiple quantum coherence»
HMBC :	«heteronuclear multiple bond coherence»
Hz :	hertz
IR :	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
Lev :	levulinoyle
M :	molaire (mol.L ⁻¹)
m :	multiplet
min :	minute
Me :	méthyle
MHz :	mégahertz
μL :	microlitre
mg :	milligramme
mL :	millilitre
mmol :	millimole
nOe :	«nuclear Overhauser effect»
NOESY-2D	«Nuclear Overhauser Effect spectroscopy two dimensional spectra»
Nu :	nucléophile

NIS :	N-iodosuccinimide
Ph :	phényle
PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm :	partie par million
Pr :	propyle
PPTS :	acide de pyridium- <i>para</i> -toluènesulfonate
<i>i</i> -Pr :	<i>iso</i> -propyle
PTSA	acide paratoluènesulfonique
q :	quadruplet
qt :	quintuplet
Rdt :	rendement
R_f :	mobilité relative sur CCM.
^1H RMN :	résonance magnétique nucléaire du proton
^{13}C RMN :	résonance magnétique nucléaire du carbone
s :	singulet
sat :	saturé
SM :	spectrométrie de masse
SMHR :	spectrométrie de masse à haute résolution
T :	température
ta	triplet apparent
TBAI :	iodure de tétrabutylammonium
Tf :	trifluorométhanesulfonyle
(TfO) ₂ :	anhydride trifluorométhanesulfonique
THF :	tétrahydrofurane
t.p. :	température de la pièce
TsOH :	acide <i>para</i> -toluènesulfonique

*L'imagination est plus importante que
le savoir. Albert Einstein*

Remerciements

Nous voici en ce jour des remerciements à la fin d'une histoire et au début d'une autre qui je l'espère sera tout aussi agréable et enrichissante. Je ne peux pas commencer ceux-ci sans avoir une pensée pour mes parents et plus particulièrement à toi maman. La vie sans toi ne sera plus jamais la même, mais chaque jour je ferai tout ce qui est en mon pouvoir pour que tu sois fière de moi et de mes accomplissements.

Je tenais aussi à exprimer ma gratitude envers celui sans qui tout cela n'aurait jamais eu lieu. En plus de m'offrir la chance de venir travailler dans son groupe, le Dr Yvan Guindon a été à l'écoute de ma passion pour la synthèse et m'a donné la chance de travailler sur ce projet. Votre expérience dans le domaine pharmaceutique est pour nous une source intarissable de connaissances et de motivation. Je tiens aussi à souligner le côté humain dont celui-ci a su faire preuve aussi bien dans les bons moments (Pensacola, chalet...) que dans des moments plus difficiles.

Je tenais à remercier le Dr Mohammed Benchequroun. En plus d'être mon compagnon de paillasse, tu as apporté tout le long de ma maîtrise beaucoup de réponses à mes problèmes grâce à ton expérience dans le laboratoire, en RMN et tout au long du projet, tu as été d'une aide précieuse. Durant ces années j'ai eu la chance de croiser le chemin de collègues inoubliables et uniques. Tout ce beau monde était réuni sous le nom du «club des charognards». En haut de cette chaîne alimentaire se trouve le Dr Philippe Mochirian « le vautour ». J'aurais pu écrire un mémoire de thèse entier pour te définir mais une chose est certaine, cela a été particulièrement agréable de travailler avec toi. Depuis le début de mon aventure, j'ai pu compter sur toi aussi bien au niveau professionnel qu'au niveau personnel. L'équipe des Doctorants ou futurs Doctorants « les hyènes » Jean-Francois, Michel, Benoit, Francois, en plus de vos connaissances et de votre expérience, vous avez été d'une grande aide et, au laboratoire, et dans mon intégration au Québec. Je ne peux pas oublier Irina « la patiente », Marie-ève « la résistante », Maud, Thao. Merci aussi à

Olivier, Fred, Daniel Charpentier ainsi qu'à tous les stagiaires qui ont eu l'occasion de franchir la porte de ce laboratoire.

Au sein de l'IRCM, j'ai eu aussi la chance de rencontrer Manishha « ma petite sœur indienne ». Ton amitié, ta générosité, mais aussi ton caractère bien trempé ont fait que je me suis beaucoup attaché à toi. Sur mon chemin, j'ai eu aussi la chance de rencontrer Jocelyn. En plus de ta bonne humeur, tu m'as impressionné par ton authenticité et certaines de tes vérités sur la nature humaine.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans ceux adressés à ma douce moitié. Je voulais te remercier ma Caro, tu as été patiente et compréhensive dans cette aventure qui m'a demandé parfois beaucoup d'investissement personnel.

Je voulais aussi remercier toute l'équipe technique mise à notre disposition par l'IRCM... Sans vous, rien n'aurait été possible.

Je m'excuse si j'ai oublié certains d'entre vous. Je n'ai qu'un souhait, c'est que tous, nous réussissions et que nous ayons l'occasion de se retrouver un jour tous ensemble pour se remémorer tous ces moments inoubliables.

Merci.....

1 Introduction

1.1 La réponse inflammatoire

Le système immunitaire est une organisation de cellules et de molécules avec un rôle spécialisé dans la défense de l'organisme contre les infections. Normalement, l'inflammation a une fonction bénéfique de protection envers une agression. Par contre, dans certains cas pathologiques, la réponse inflammatoire est excessive ou inadaptée et, donc nuisible. Des pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, le psoriasis, les métastases et l'angiogénèse ne sont que quelques exemples où la réponse inflammatoire de l'organisme est désordonnée.^{1,2}

La Figure 1 ci-dessous illustre la cascade biochimique de l'acide arachidonique conduisant à la production des leucotriènes, thromboxanes et prostaglandines. Ceux-ci sont des modulateurs puissants impliqués dans le 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.

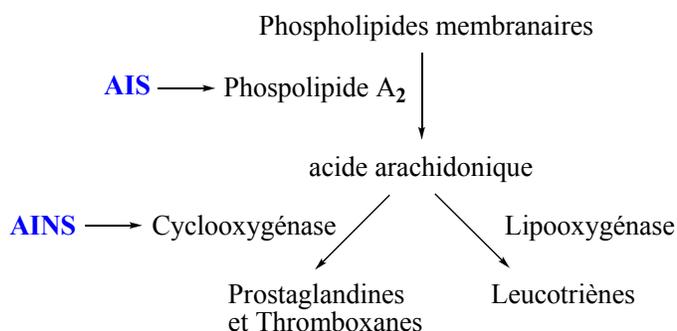


Figure 1 Cascade biochimique de l'acide arachidonique

La phospholipase A₂ transforme les phospholipides en acide arachidonique. Puis, la cyclooxygénase transforme l'acide arachidonique en prostaglandines et en

thromboxanes. Par ailleurs, la lipooxygénase convertit l'acide arachidonique en leucotriènes (Figure 1).

L'arsenal thérapeutique classique intervient au niveau de ce processus physiologique pour diminuer la production de ces agents.³ 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. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) vont, quant à eux, plutôt inhiber la cyclooxygénase et diminuer la production de thromboxanes et de prostaglandines. Les AINS sont efficaces mais causent environ 15 000 décès et plus de 100 000 hospitalisations chaque année aux États-Unis, surtout reliés à des complications gastro-intestinales.⁴

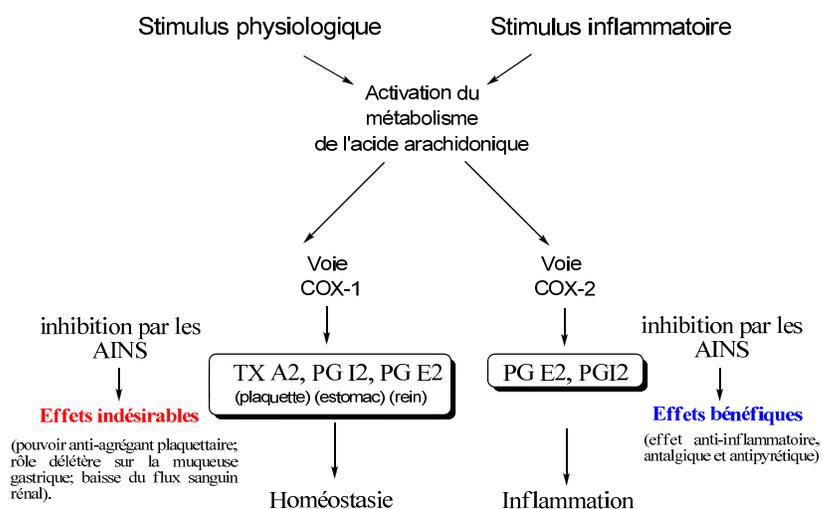


Figure 2 Rôle de la cyclooxygénase⁵ (COX) de type 1 et 2

Ces propriétés physiologiques des prostaglandines sont issues de la voie de la cyclooxygénase⁶ de type 1 (COX-1), s'exprimant dans l'ensemble de l'organisme à l'état physiologique. À l'inverse, une stimulation pro-inflammatoire conduit à la production de PG (prostaglandine) E2 et PG I2 qui sont responsables d'une vasodilatation (générant rougeur et œdème), d'une sensibilisation des nocicepteurs à

la bradykinine et l'histamine (responsables de la douleur) et de la fièvre. Cette surproduction de prostaglandines pro-inflammatoires est issue de la voie cyclooxygénase de type 2 (COX-2), isoforme inductible de la cyclooxygénase de type 1, ne s'exprimant qu'au sein du site inflammatoire.

Les AINS inhibent à la fois la COX-2 produisant ainsi leurs effets bénéfiques (effet anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique) et la COX-1 générant ainsi une partie de leurs effets indésirables (pouvoir anti-agrégant plaquettaire allongeant le temps de saignement; rôle délétère sur la muqueuse gastrique; baisse du flux sanguin rénal : insuffisance rénale) ce qui limitent leur utilisation.

Le rôle de COX-1 et COX-2 dans la réponse inflammatoire peut permettre de comprendre les espoirs placés dans l'inhibition sélective de la COX-2. Les industries pharmaceutiques ont depuis peu mis sur le marché des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui semblent dissocier sans danger les effets thérapeutiques des effets secondaires en ciblant plus sélectivement les propriétés analgésiques des AINS. Néanmoins les premiers médicaments commercialisés utilisant ce concept n'ont pas donné les résultats attendus : le Celebrex[®] de Pfizer, commercialisé depuis 2000, avait selon le fabricant une meilleure tolérance digestive. Celle-ci a depuis été révisée et est considérée comme, au mieux, minime. Le rofécoxib Vioxx[®], VioxxDolor[®] de Merck a été retiré du marché à l'échelle mondiale le 30 septembre 2004 car son utilisation à long terme semble avoir entraîné de nombreux accidents cardiovasculaires et décès. À présent, des soupçons pèsent sur le Celebrex[®] et sur les autres coxibs, lorsqu'ils sont également donnés de manière prolongée.

Notre approche pour lutter contre une réponse inflammatoire excessive consiste à diminuer l'accumulation des médiateurs cellulaires au site inflammatoire. Les sélectines E, P et L participent de façon importante à la migration de cellules répondant à des médiateurs moléculaires, ce qui est un aspect important du processus inflammatoire. Des molécules sélectives qui compétitionnent avec les ligands naturels des sélectines pourraient fournir une nouvelles approche thérapeutique.

1.1.1 Le déroulement du processus inflammatoire

Les leucocytes sont des cellules sanguines appartenant à la famille des leucocytes, qui ont un rôle essentiel au sein du système immunitaire. Les leucocytes circulants dans le système vasculaire reconnaissent le site inflammatoire et migrent vers le tissu inflammé afin de remplir leur fonction de protectrice. Ce processus est appelé cascade inflammatoire et comporte au moins trois étapes (Figure 3).⁷

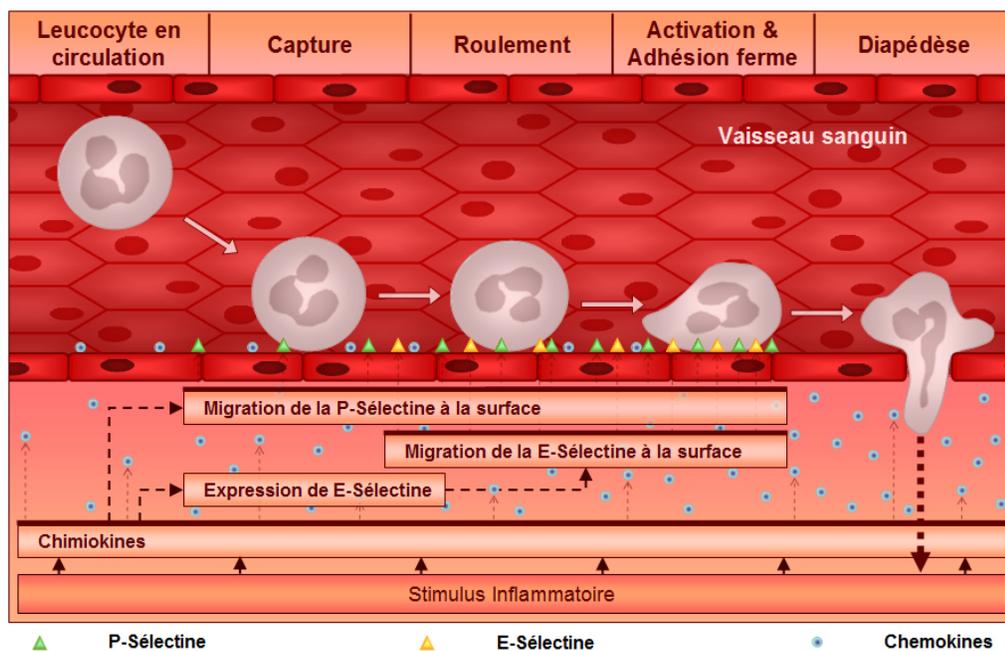


Figure 3 Cascade inflammatoire⁸

À la suite du stimulus pro-inflammatoire, des médiateurs et chimiokines sont relâchés près du site inflammé. Dans un premier temps, les leucocytes circulants roulent sur la surface de l'endothélium vasculaire à proximité du site en question. Dans un deuxième temps, ils s'immobilisent. Finalement, ils sont activés par les médiateurs présents et migrent par extravasation du tissu vasculaire vers les tissus affectés. Une première famille de protéine, les sélectines sont responsables de la première étape qui est possiblement l'étape limitante de cette cascade. Les protéines

de la famille des intégrines sont aussi attachées à l'endothélium vasculaire, suite aux signaux moléculaire émis lors de la cascade inflammatoire. Elles sont responsables de l'étape d'attachement.

1.2 Les sélectines et leurs ligands

Les sélectines⁹ (E-, P-, et L-sélectine) (Figure 4) sont une famille de protéines transmembranaires exprimées à la surface des leucocytes et des cellules endothéliales activées. Les sélectines contiennent un domaine extracellulaire N-terminal ayant une homologie structurale avec les lectines Ca^{2+} -dépendantes qui détermine la capacité de chaque sélectine à se lier de façon spécifique à leurs ligands hydrates de carbone. Vient ensuite une région homologue au facteur de croissance épithélial (EGF) et de deux à neuf courtes répétitions consensus (CR) similaires aux séquences trouvées chez les protéines de régulation du complément. Chacune des sélectines est ancrée dans la cellule par un domaine hydrophobe transmembranaire et possède une courte région cytoplasmique.

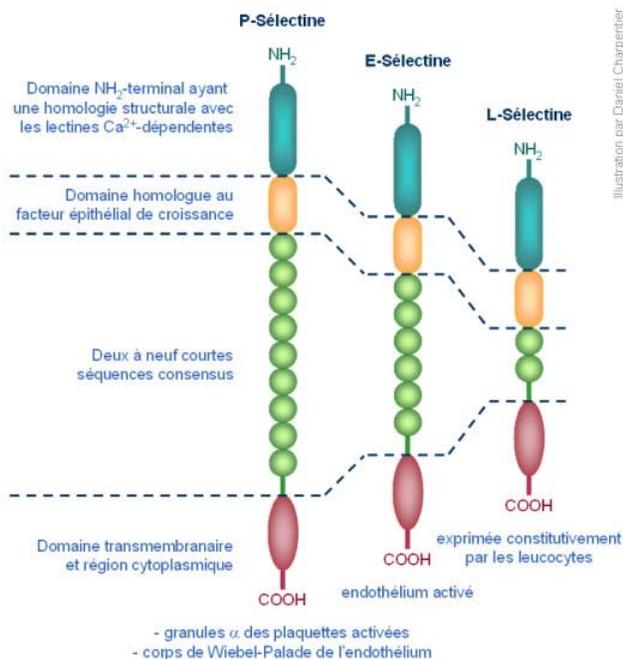


Figure 4 Structure des sélectines⁵

La P-sélectine est entreposée de façon constitutive dans les organelles cellulaires, les particules de Weibel-Palade, présente dans les cellules endothéliales vasculaires.¹⁰ On les retrouve aussi dans les plaquettes sanguines qui sont possiblement impliquées dans la formation de « plaques » vasculaires reliées à la cholestérolémie.

Que se passe-t-il à la suite du déclenchement de la cascade inflammatoire? Notamment, les particules ci-nommées migrent du cytoplasme à la membrane cellulaire. Ceci a notamment comme conséquence de transférer les P-sélectines de ces organelles cellulaires à la surface des cellules endothéliales. N'ayant pas à synthétiser ces protéines, ce mécanisme de transfert est rapide et représente donc, dans le temps, un des premiers mécanismes de régulation de l'adhésion cellulaire reliée à l'inflammation.

Les P-sélectines à la surface des cellules endothéliales vont reconnaître les protéines de la famille des glycoprotéines P-sélectine ligand de type-1 (PSGL-1) présentes à la surface des leucocytes.^{11,12,13} Des interactions protéine-protéine sont responsables de l'étape de roulement présentée précédemment. Il faut noter qu'à la protéine PSGL-1 est attaché un motif de type hydrate de carbone qui se lie au domaine lectine de la P-sélectine.

Une autre famille de protéine de la famille des sélectines est impliquée ; la E-sélectine. Tel qu'illustrée à la Figure 4, la E-sélectine ne diffère de la P-sélectine que par le nombre de répétitions consensus (CR). Le domaine lectine des E-sélectines reconnaît aussi la PSGL-1 et un autre ligand ESL-1 que l'on retrouve à la surface de certains leucocytes.

Contrairement à la P-sélectine, la E-sélectine n'est pas présente dans les cellules endothéliales vasculaires. Répondant à la présence de médiateurs inflammatoires, les cellules endothéliales doivent donc exprimer ces protéines qui seront disposées à sa surface. Une dimension spatio-temporelle est donc ajoutée à la réponse inflammatoire.

Les motifs hydrate de carbone attachés aux ligands PSGL-1 et ESL-1 aux sélectines sont des dérivés fucosylés de type sialyl Lewis X (sLe^X) et sialyl Lewis A (sLe^A).

1.3 Sélectine/sLe^X, sLe^A dans l'adhésion des métastases

Les protéines de type sélectine exprimées à la surface de cellules endothéliales « activées » pourraient aussi être impliquées dans d'autres pathologies. Les cellules tumorales qui expriment des niveaux élevés de sLe^{A/X} (Figure 5) à leur surface sont réputées être hautement métastatiques. De nombreuses études¹⁴ ont prouvé que les patients ayant ce phénotype à la surface de leur tumeur ont un plus faible taux de survie que les patients dont les tumeurs expriment peu ou pas de sLe^{A/X}. Plusieurs études démontrent que les cellules tumorales exprimant le sLe^{A/X} à leur surface utilisent la même voie sélectines-dépendante que les leucocytes pour leur extravasation de la circulation sanguine et pour former ainsi des foyers métastatiques. La E-sélectine s'avère être un régulateur de l'adhérence des cellules cancéreuses humaines à l'endothélium en se liant aux ligands hydrates de carbone de type sLe^{A/X}.^{15,16}

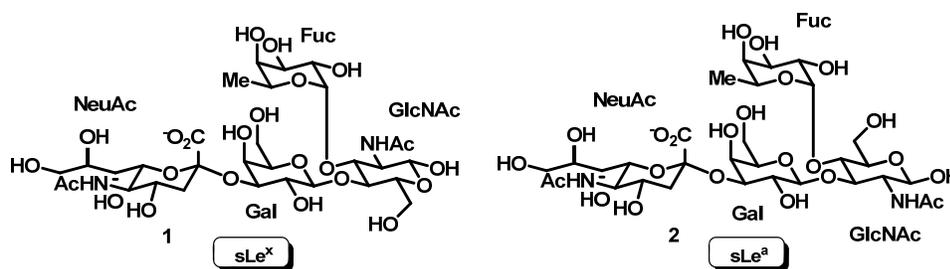


Figure 5 Structure du sLe^X et sLe^A

1.3.1 Le sialyl Lewis X (sLe^X)

Le sLe^X est un oligosaccharide comportant les résidus fucose (Fuc), *N*-acétylglucosamine (GlcNAc), galactose (Gal) et acide neuramique (NeuAc). Ce

L'intérêt de ces différentes études est donc de mettre au point de façon la plus simple possible des analogues possédant une grande affinité et spécificité pour la P-, la E-/P- et la L-sélectine pouvant compétitionner avec les ligands des leucocytes. Ces analogues pourraient avoir un impact sur les phénomènes cellulaires liés à l'expression des sélectines. Tous les résultats indiquent que les sélectines jouent un rôle important dans la réponse inflammatoire. Ces analogues pourraient nous servir d'outils biochimiques et pharmacologiques pour confirmer l'importance des sélectines dans le contrôle de l'inflammation et des métastases et d'altérer les maladies impliquées. (Figure 7)

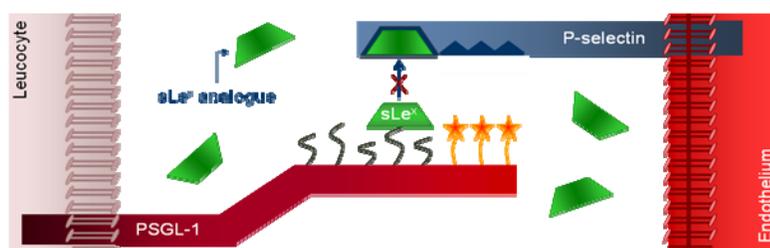


Figure 7 Inhibition de la P-sélectine par les analogues du sLe^x

1.4 Mesure de l'activité biologique

Pour déterminer l'activité biologique du sLe^x et des nombreux analogues que nous avons développé, deux méthodes ont été choisies. L'une fait intervenir des essais statiques (ELISA) et l'autre des essais dynamiques (RPS).

1.4.1 Test d'adhésion cellulaire (ELISA)

La méthode la plus commune pour déterminer l'activité biologique est l'essai d'adhésion cellulaire qui consiste à recouvrir des puits de polystyrène à l'aide de la E- et P-sélectine et d'ajouter par la suite, une solution contenant des cellules HL-60 (leucocytes humains) et le composé à tester. Après lavages, les cellules HL-60 sont quantifiées par absorbance à la suite d'un traitement aux myeloperoxydases ou par

quantification de la radioactivité dans le cas des cellules traitées au tritium.²⁴ Des tests ont également été développés dans lesquels les cellules sont remplacées par des polymères de sLe^x ou de sLe^a. Les résultats obtenus sont exprimés sous forme d'IC₅₀, soit la concentration du composé nécessaire pour inhiber 50 % de l'interaction cellules HL-60 –E et P-sélectine. Par ailleurs, les résultats peuvent être également exprimés en valeur relatives RIC₅₀ qui est le rapport entre l'IC₅₀ du composé et le IC₅₀ obtenu pour le sLe^x utilisé comme référence. Donc, plus la valeur d'un IC₅₀ est petit, plus le composé est actif.

1.4.2 La résonance plasmonique de surface (RPS)

La technologie Biacore[®] utilise le principe optique de Résonance Plasmonique de Surface (RPS) pour l'analyse des interactions entre biomolécules en temps réel et sans marquage.²⁵

Lorsqu'un faisceau de lumière polarisée monochromatique illumine une interface entre deux milieux d'indice de réfraction différent : un fixe le prisme en verre n_0 et le milieu liquide n_b , une partie de la lumière incidente est réfléchi sur l'interface et l'autre partie de la lumière est réfracté à travers la surface. Selon l'angle d'incidence du faisceau toute la lumière peut être réfléchi. En condition de réflexion totale, une des composantes électromagnétiques de la lumière, l'onde évanescente, se propage perpendiculairement à l'interface sur une distance équivalente à sa longueur d'onde (Figure 8).

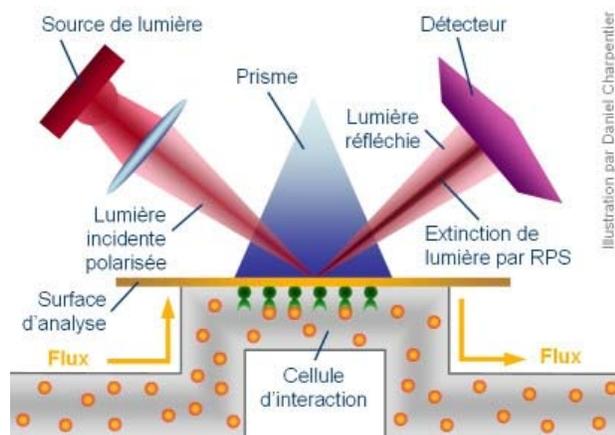


Figure 8 Résonance plasmonique de surface.

La zone balayée par l'onde est appelée champ évanescent. Si une fine couche de métal (i.e. l'or), riche en électrons libres est déposée à l'interface, ceux-ci entrent en résonance avec les photons du faisceau incident. Ce phénomène est appelé résonance plasmonique de surface. Le faisceau réfléchi présente alors une chute d'intensité à un angle défini appelé angle de résonance. Cet angle varie en fonction de l'angle de réfraction du milieu présent dans le champ évanescent donc ici l'indice de l'angle de réfraction du milieu biologique (n_b).

Les changements de densité induits par l'association ou la dissociation des complexes à la surface du biocapteur modifient la réfringence du milieu et décalent la position de l'angle de résonance.

L'appareil fonctionne en flux continu. L'enregistrement de la variation de l'angle de résonance permet ainsi de suivre en temps réel la fixation des molécules injectées sur le biocapteur.

Le signal de résonance est exprimé en unité de résonance (RU pour «Resonance Unit»). Une variation de 1000 RU correspond à une déviation de l'angle de 0.1 degrés estimé à une variation de 1 ng de protéine par mm^2 de surface. Le suivi du signal est appelé un sensogramme. (Figure 9)

Le Biacore® a pour fonction de visualiser en temps réel des interactions entre biomolécules non marquées dans un débit continu de tampon. Un des partenaires de

l'interaction ou une molécule de capture de ce partenaire est immobilisé sur la surface du biocapteur. Les autres partenaires appelés analytes sont injectés à débit constant et circulent dans le flux en contact avec la surface du biocapteur. Plusieurs mesures d'interactions peuvent être réalisées sur un même biocapteur. Il existe différentes surfaces selon le type de ligands à immobiliser.

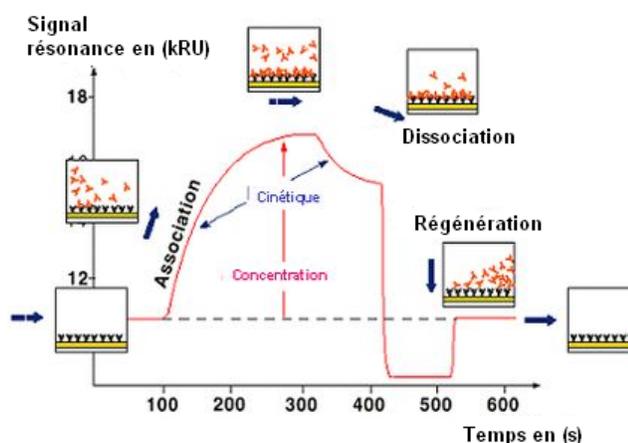


Figure 9 Sensogramme

Les molécules qui peuvent être étudiées par cette technologies sont variées : protéines, acides nucléiques, sucres, lipides, petites molécules, peptides, cellules, particules virales, etc...

Les principales applications de la RPS sont la détermination de constantes d'affinités (K_A , K_D) et de constantes cinétiques (k_a , k_d), des constantes thermodynamiques, de la concentration active d'un analyte, des cartographies épitopiques, de la validation et caractérisation de molécules recombinantes, la détection de molécules, de micropurification et de récupération.

1.5 Conclusion

Nous avons vu au long ce chapitre que le sLe^x était un tétrasaccharide jouant un rôle important dans l'interaction protéine-protéine des sélectines avec leur ligands. Dans le but de contrôler la réponse inflammatoire nous avons suggérée de synthétiser des analogues plus puissants que le sLe^x. Pour réaliser cela, il nous faut savoir utiliser

à profit les propriétés propre aux hydrates de carbones et les techniques développée dans ce domaine.

2 La chimie des hydrates de carbone

2.1 Introduction

Les hydrates de carbone sont les composés organiques les plus abondants dans le monde du vivant. La formule générale de ces derniers peut être écrite comme des hydrates de carbone, $C_x(H_2O)_y$ d'où leur nom. Avec la découverte de nouveaux composés qui n'étaient pas conformes à cette formule, mais qui présentaient les mêmes propriétés chimiques, la définition a dû être modifiée. Actuellement, les hydrates de carbones se définissent comme une plus grande famille de composés comprenant les oligosaccharides et polysaccharides. Les monosaccharides tels que le fructose, le galactose, le glucose et bien d'autres, sont la plus petite unité de la famille des hydrates de carbones. Nombre d'hydrates de carbones possèdent une unité, ou plus, de saccharides modifiés. Par exemple, les déoxyriboses, qui composent l'ADN sont une version modifiée du ribose.

2.2 Généralités et nomenclature des hydrates de carbone.

Le principal défi lors d'une synthèse d'oligosaccharides est de pouvoir former des liaisons glycosidiques de façon chimioiosélective, mais aussi stéréosélective. Un hexose classique possède cinq fonctions alcools et chacune d'entre elles a une réactivité différente. Si on prend pour exemple le galactose, celui-ci possède des alcools secondaires en C-2, C-3, et C-4, ainsi qu'un alcool primaire en C-6 qui réagit plus rapidement que les autres groupements hydroxyles présents sur la molécule. D'autre part, en C-1 la présence d'un hémiacétal rend cette position très sensible aux attaques nucléophiles (Figure 10).

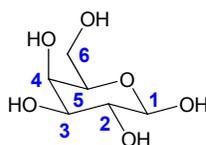


Figure 10 Nomenclature du pyranose

Les hémiacétals sont formés en additionnant un alcool sur un aldéhyde. Si ces deux fonctions sont présentes sur la même molécule nous sommes alors en présence d'un équilibre entre une forme ouverte et une forme cyclique. Cet équilibre dépend de la stabilité thermodynamique des composés acycliques et cycliques. La formation d'un hémiacétal cyclique donne naissance à un nouveau carbone asymétrique, celui-ci est appelé carbone anomérique. Lors de la cyclisation, on obtient deux hémiacétals diastéréoisomériques lesquels sont désignés comme étant les anomères α ou β . L'anomère α étant celui qui place l'alcool en position axiale, alors que dans l'anomère β on retrouve l'alcool en position équatoriale (Figure 11).

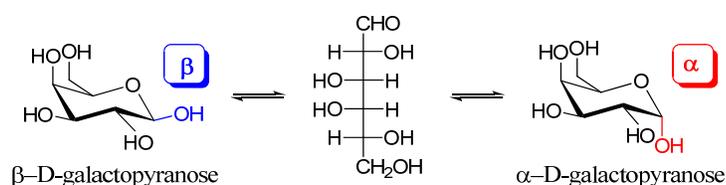


Figure 11 Représentation de Fischer et représentations conformationnelles du galactose

2.3 Formation de liens glycosidiques.

Comme l'ont dit de grands noms de la chimie: «la moitié de la chimie des sucres réside dans l'atome de carbone anomérique».²⁶ Les travaux d'Emil Fischer ont permis de démontrer les propriétés uniques de l'hémiacétal lors d'une réaction de condensation du méthanol par une catalyse acide pour donner le méthyle glycoside correspondant.

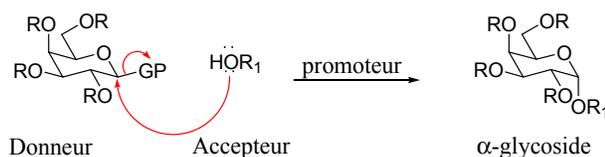
La synthèse de polysaccharides à partir de monosaccharides est rendue possible grâce à la formation de liens glycosidiques. Ceci est réalisable grâce à l'attaque d'un nucléophile sur le carbone anomérique portant un groupe partant (GP). La formation de liaisons *O*-glycosides sont les plus fréquentes. Dans ce cas, le nucléophile est un alcool ou la fonction hydroxyle libre d'un sucre partiellement protégé. Les composés qui donnent le résidu glycoside sont appelés «glycoside donneur» et l'alcool qui le reçoit s'appelle le «glycoside accepteur». La réaction est généralement réalisée en

présence d'un activateur appelé «promoteur». Le rôle du promoteur est de faciliter le départ du groupe partant. Le promoteur est souvent utilisé en quantité catalytique, mais parfois, celui-ci est introduit en quantité stœchiométrique.

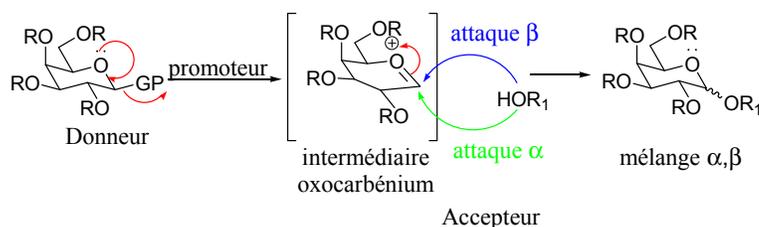
Lors d'une réaction de glycosylation deux chemins réactionnels sont envisageables, l'un S_N1 et l'autre S_N2 . Si la réaction passe par un mécanisme de type S_N2 , le glycoside désiré peut être obtenu en utilisant un donneur ayant la configuration anomérique opposée. Dans l'autre cas, si l'on passe par un mécanisme de type S_N1 , nous passons par un intermédiaire oxocarbenium lequel peut être attaqué soit par la face α , ou β générant ainsi un mélange de α et β glycosides (Schéma 1).

Schéma 1. Mécanismes de la réaction de glycosylation

1) Mécanisme S_N2



2) Mécanisme S_N1



2.3.1 Synthèse stéréosélective de liaisons glycosidiques

Nous vous présenterons à travers les effets anomériques, les effets de solvants, l'assistance anchimérique, comment il est possible de former des liens glycosidiques de façon stéréosélective.

2.3.1.1 Les effets anomériques

Les études sur les composés cycliques ont montré que les substituants en position équatoriale présentent un niveau d'énergie libre (ΔG°) plus bas que ceux portant des substituants en position axiale. On retrouve ces mêmes caractéristiques dans les composés adoptant une conformation chaise tels que certains hydrates de carbone. Cependant, les groupements en position anomère ne suivent pas toujours cette règle. En série D-pyranosides, on constate pour les hydrates de carbone portant un groupement électronégatif au centre anomérique, que les composés α sont plus stables que les composés β . Cette préférence des substituants pour la position axiale par rapport à la position équatoriale a été désignée par R. Lemieux²⁷ comme étant due à «l'effet anomère». L'effet anomérique a été découvert dans le cas des hydrates de carbone, mais celui-ci peut être généralisé aux molécules où l'on retrouve deux hétéroatomes liés à un centre tétraédrique.

L'effet anomère²⁸ est un phénomène stéréoélectronique. Dans le cas du composé axial (anomère α), la paire d'électrons libres 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 (anomère β), la stabilisation provient du seul recouvrement possible, celui apporté par une paire d'électrons libres de l'oxygène exocyclique et de 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 (Figure 12).

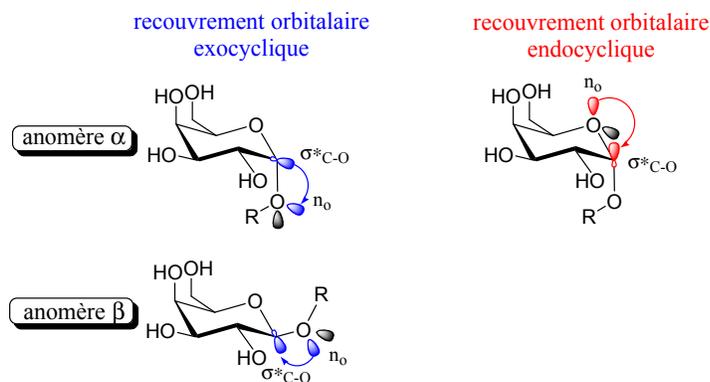
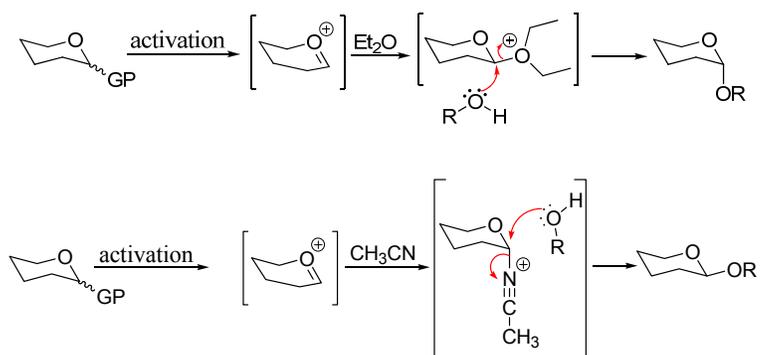


Figure 12 Explication stéréoélectronique de l'effet anomère

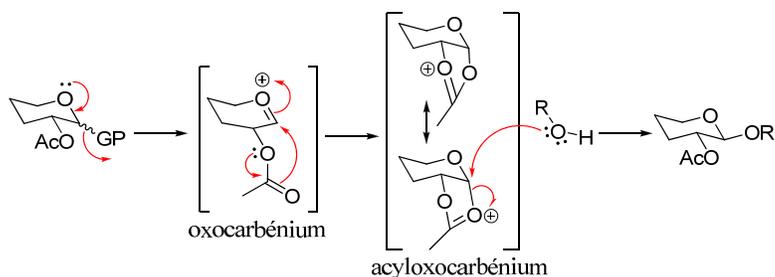
L'impact de l'effet anomérique est variable selon les cas. Celui-ci est fortement influencé par le substituant en C-2. Quand le substituant est équatorial, comme pour le glucose et le galactose, l'effet anomérique est affaibli et inversement, il est renforcé lorsque que le substituant en C-2 est axial comme dans le mannose. De plus, la nature du groupement en position anomérique a une importance cruciale sur celui-ci, puisqu'il est proportionnel à l'électronégativité de l'atome anomériquement lié.²⁹ Les solvants jouent aussi une influence sur l'effet anomérique; en augmentant la polarité du solvant, on diminue l'influence de l'effet anomérique.³⁰

2.3.1.2 Effet de solvant

Malgré l'absence de groupement protecteur en C-2, il est possible de favoriser la formation du produit α ou β . En général, les solvants étherés tels que l'éther diéthylique ou le THF favorisent la formation de la liaison α en participant à la réaction (Schéma 2). En revanche, si on utilise un solvant polaire tel que l'acétonitrile, on favorise alors un mécanisme de type S_N1 qui implique la formation d'un cation oxonium qui est solvato avec une préférence pour la face α , formant ainsi le complexe α -nitrilium.³¹ La substitution nucléophile d'un alcool sur ce complexe mène à l'anomère β . (Schéma 2)

Schéma 2. Rôle du solvant dans la formation de la liaison glycosidique**2.3.1.3 Participation anchimérique du groupement protecteur en C-2**

Le contrôle de l'issue stéréochimique lors du couplage glycosidique est également possible via la participation d'un groupement protecteur en C-2, qu'on appelle communément : assistance anchimérique. Dans la plupart des cas, les groupements les plus utilisés appartiennent à la famille des esters. Le promoteur active le groupe partant présent au centre anomérique, pour ensuite générer un intermédiaire de type oxocarbenium. La participation du groupement voisin en C-2 conduit à la formation d'un ion acyloxocarbenium dans lequel la charge positive est délocalisée stabilisant ainsi l'intermédiaire oxocarbenium. L'attaque de l'alcool se fait sur le côté le moins encombré de l'acyloxonium, conduisant ainsi au composé β -glycoside (Schéma 3).

Schéma 3. Participation anchimérique du groupement en C-2

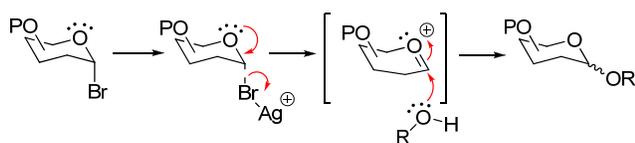
2.3.1.4 Méthodologies courantes de formation stéréosélectives de liens glycosidiques

L'addition d'un alcool ou d'un glycoside donneur sur un glycoside accepteur présente des défis majeurs: (a) la stéréosélectivité lors de la formation de la liaison (1,2-*cis* ou 1,2-*trans*); (b) protection et déprotection chimiosélective des groupements hydroxyles sur le donneur et l'accepteur; (c) le choix très restreint des groupements protecteurs capables de créer une assistance anchimérique; (d) la spécificité structurale du sucre impliqué (la stéréosélectivité et le rendement chimique peuvent dépendre de la nature du donneur ou de l'accepteur). Malgré tout cela, plusieurs chimistes ont tenté de mettre au point de nouvelles méthodes permettant de former efficacement ces liaisons glycosidiques de façon stéréosélective.

2.3.1.4.1 Méthode de Köenigs-Knorr

L'une des réactions de glycosylation les plus anciennes (Köenigs-Knorr), mais encore très largement utilisée de nos jours, consiste à former un glycoside donneur portant un halogène au carbone anomérique. La méthode de Köenigs-Knorr³² consiste à former un halogénure de glycosides (Br ou Cl) comme donneur dans la réaction de glycosylation. Jusqu'à présent, la méthode et ses nombreuses variantes ont été utilisées pour préparer une très grande variété de *O*-glycosides et de nucléosides. Cette réaction utilise des sels de métaux lourds (sel d'argent ou de mercure) ou des halogénures d'alkylammonium comme activateur. Les sels de métaux³³ complexent le bromure anomérique, ce qui améliore le caractère partant de l'halogénure. Suite à ce départ, on obtient la formation de l'oxocarbénium qui à son tour réagit avec un accepteur pour donner le glycoside désiré. Une alternative à cette réaction consiste à utiliser un sel de mercure ou d'argent insoluble. Dans ce cas, la réaction s'effectue selon le mécanisme de type S_N2, donc il en résulte une inversion de configuration de la nouvelle liaison anomérique formée (Schéma 4).

Schéma 4. Activation des halogénures glycosidiques

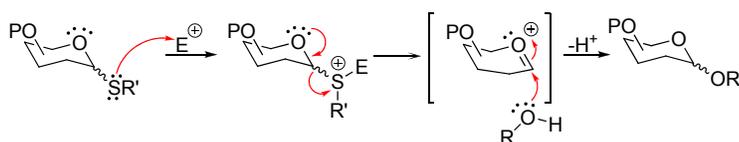


L'utilisation d'halogénures de glycoside peut comporter quelques inconvénients. L'instabilité intrinsèque de ce genre de composés, l'utilisation d'un équivalent stœchiométrique et bien souvent d'un large excès de sel d'argent ou de mercure mais aussi, le coût, la récupération et l'entreposage des solvants usés contaminés par le mercure ont contribué à rendre ces méthodes moins populaires.

2.3.1.4.2 Les thioglycosides

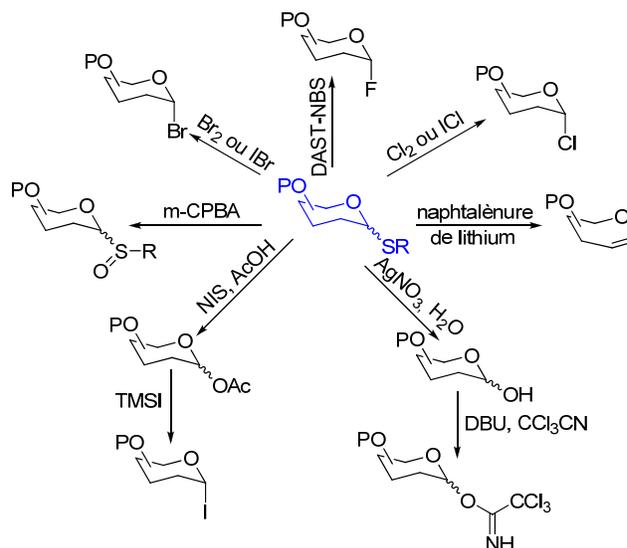
Depuis une vingtaine d'années, la chimie des thioglycosides rencontre aussi un franc succès du à leur grande stabilité et à leur mode d'activation relativement doux et chimiospécifique. La stabilité des thioglycosides dans de nombreux environnements chimiques leurs a permis^{34,35} de connaître un grand succès dans la chimie des hydrates de carbone. L'atome de soufre d'un thioglycoside est un nucléophile doux. Celui-ci est activé par un électrophile doux qui est aussi appelé réactif thiophilique. On retrouve souvent comme activateur le triflate de méthyle, la combinaison NIS-TfOH, NIS-TMSOTf ou encore le DMST. Dans ces conditions, l'activateur réagit avec la paire d'électrons libres présente sur l'atome de soufre formant un intermédiaire sulfonium. L'ion sulfonium est un excellent groupe partant ce qui permet la formation de l'intermédiaire oxocarbenium, suivie de l'attaque d'un nucléophile oxygéné (Schéma 5).

Schéma 5. Activation des thioglycosides donneurs



Les thioglycosides³⁶ sont aussi très intéressants car ils peuvent être convertis en un large éventail de composés différents tels que les glycosides fluorés, bromés, etc (Schéma 6).

Schéma 6. Potentiel synthétique des thioglycosides



Les deux approches qui seront utilisées lors de mon sujet de recherche ont été présentées, mais ceci n'est qu'une infime représentation des méthodologies développées dans la formation de liens glycosidiques.

3 Les analogues du sialyl Lewis X

3.1 Analogues du sialyl Lewis X : Un bref historique

3.1.1 Modification du résidu fucose

Le résidu fucose joue un rôle important lors de la reconnaissance du sLe^x par les sélectines. Des analogues non fucosylés n'ont montré aucune activité envers les E-sélectines.³⁷ Il a été montré que le résidu fucose se lie à la E-sélectine via un ion Ca²⁺.³⁸ Afin d'évaluer l'importance des groupements hydroxyles, une série d'analogues monodéoxy a été synthétisée (Figure 13) puis testée envers la E- et la L-sélectine. Aucun de ces composés n'a été reconnu par la E- et la L-sélectine.³⁹

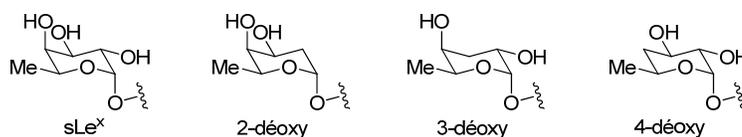


Figure 13 Analogues déoxy du résidu fucose

Hasegawa a aussi synthétisé des analogues comportant des diastéréoisomères du fucose et aucun de ces analogues ne fut reconnu par des sélectines (Figure 14).^{40,41}

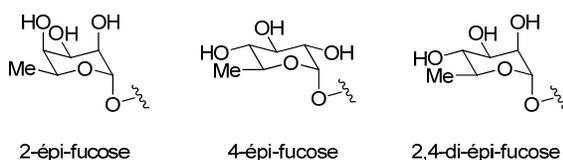


Figure 14 Épimère du résidu fucose

À travers les divers études menées sur le résidu fucose, il a été montré que les trois groupements hydroxyles ainsi que le groupement méthyle^{42,43} sont importants pour le maintien de l'activité envers la E-sélectine.

3.1.2 Modification du résidu acide neuramique

Tel qu'il a été démontré lors d'études structurales par diffraction des rayons X et par modélisation du sLe^x, le groupement carboxylate du résidu acide neuraminique est important pour la liaison du sLe^x avec les P- et E-sélectines. Cette observation combinée au fait que le résidu GlcNAc avait peu d'importance dans ces interactions ont permis la conceptualisation et la synthèse de composés (**3**, **4** et **5**), où le cyclohexane a remplacé ce dernier, et une chaîne carboxylique fut introduit sur le galactose.^{44,45,46} Des alkylations en α de l'acide carboxylique ont conduit à une augmentation de la puissance des molécules synthétisés (Figure 15).⁴⁷

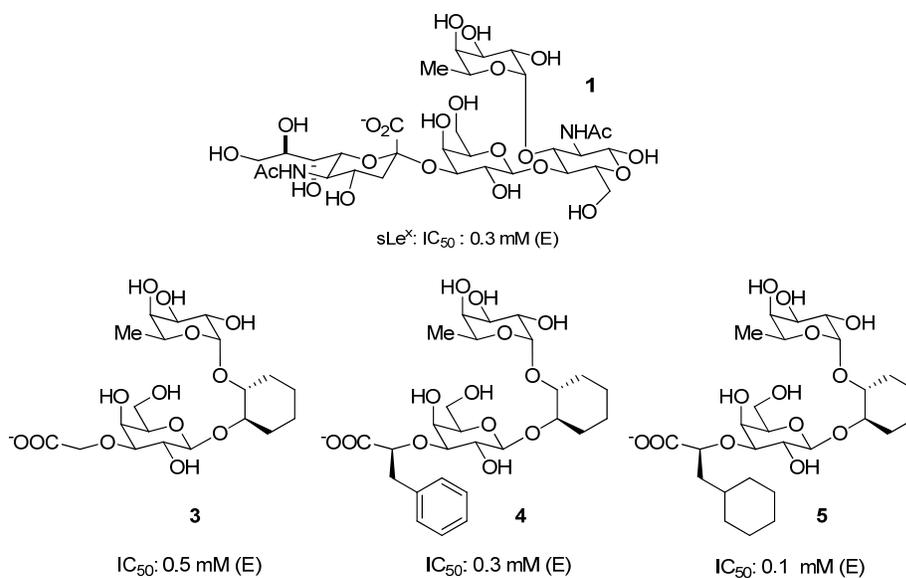


Figure 15 Dérivés alkylés du groupement «CH₂COO⁻» comme substituant au groupe NeuAc

De par sa simplicité et l'activité obtenue, il est apparu clairement que le groupement «CH₂COO⁻» constitue un très bon substituant au résidu NeuAc. Ceci explique pourquoi nous le retrouvons dans de nombreux analogues du sLe^x.

3.1.3 Modification du résidu galactose

Différentes modifications ont été effectuées sur le résidu galactose. Le remplacement d'un hydroxyle par un fluore en position 6 du galactose provoque une diminution significative de l'activité contre la E-sélectine.^{48,49} Par ailleurs, l'introduction d'un acétate en position 2 du galactose donne un analogue avec la même activité contre la E-sélectine que le sLe^x. Différents analogues sulfatés en position 3 et 6 du galactose sur le sLe^x hexasaccharide,⁵⁰ les Le^x et le Le^a⁵¹ ainsi que le sLe^x ont été synthétisés.⁵² Il en ressort que la sulfatation en position 6 est néfaste pour l'activité contre la E-sélectine pas pour la P-sélectine. La E-sélectine ne reconnaît que l'analogue sulfaté en position 3 du galactose. Le groupe Novartis Pharma a travaillé sur la synthèse d'une série d'analogues avec des modifications amines, amides, acides, sulfates à la position 6 du galactose de leurs analogues clés. Ces analogues sont tous inactifs et il en a été conclu que la position 6 du galactose ne peut être optimisée davantage pour la liaison à la E-sélectine.

Ce groupe a également mesuré l'activité biologique d'analogues avec un groupement benzoate en position 2. Ils ont obtenu une activité biologique supérieure (E-sélectine) à celle obtenue pour l'analogue avec l'hydroxyle libre pour certaines analyses. On explique cet effet par une meilleure pré-organisation en solution (effet conformationnel) permettant de mieux mimer la conformation bioactive puisque la position 2 du galactose ne se lie pas à la protéine. (voir Figure 6 p. 8)

3.1.4 Modification du résidu glucosamine

3.1.4.1 Les analogues de Hanessian, Kolb & Ernst

L'affinité qu'ont les sélectines à se lier aux antagonistes est considérablement influencée par l'entropie et par conséquence par l'aptitude des antagonistes à placer leurs pharmacophores dans un arrangement spatial optimal. Les études sur les pharmacophores présentées précédemment (Figure 6) ont permis de mettre en évidence le rôle important que joue le résidu GlcNAc.⁵³ En effet, celui-ci n'interagit

pas avec la E- et la P-sélectine mais permet de maintenir une configuration optimale entre le résidu fucose et galactose. On dit de lui qu'il joue le rôle «d'espaceur».

Comme illustré précédemment, Kolb, Ernst⁵⁴ ont décidé de remplacer le résidu GlcNAc par un espaceur mimant parfaitement la conformation bioactive du GlcNAc : le cyclohexan-1,2-diol (Figure 16). L'activité de ces analogues a donné des résultats similaires à ceux obtenus avec le ligand original.

Malgré ces résultats intéressants, il est très difficile d'envisager de pouvoir explorer les espaces chimiques des domaines de reconnaissance des hydrates de carbones différents de celui imposé par cette unité GlcNAc et cyclohexyle. En effet, du fait de la rigidité de la structure du cyclohexan-1,2-diol et de l'absence de toute fonctionnalité sur ce cyclohexane, ce type d'analogue ne nous laisse que peu de moyens pour optimiser l'activité de ce genre de composés en faisant varier l'orientation des deux autres unités qui lui sont attachées : le fucose et le galactose.

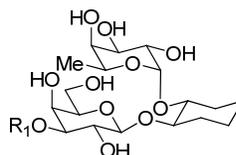


Figure 16 Analogue avec un espaceur cyclique

3.1.4.2 Les analogues de Ragan et Cooper

Pour remédier à ce problème de rigidité de l'espaceur cyclique, Ragan et Cooper⁵⁵ ont pensé utiliser un espaceur acyclique afin de pouvoir atteindre de façon optimale les domaines de reconnaissance des hydrates de carbone. Mais en utilisant cette voie, on augmente par la même occasion la flexibilité conformationnelle autour des liaisons reliant le résidu galactose au fucose (Figure 17). De ce fait, on augmente l'entropie, ce qui rend plus difficile le positionnement de ces molécules acycliques dans leurs conformations bioactives. Il n'est pas étonnant alors de trouver que ce type d'analogue est moins actif que le sLe^x lui-même et du dérivé possédant un espaceur cyclique.

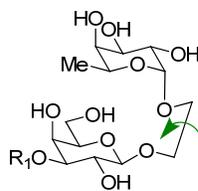


Figure 17 Analogue ayant un espaceur acyclique

3.1.4.3 Développement de la stratégie utilisant un espaceur acyclique possédant un biais conformationnel

Nous avons essayé de tirer profit de ces études pour déterminer le candidat idéal. Les résultats rapportés précédemment ont illustré l'importance du choix de l'espaceur. En effet, vu l'importance de la conformation des sous-unités galactose et fucose, notre espaceur devra mimer l'alignement des pharmacophores originaux induit par le GlcNAc. Nous désirons donc avoir accès à des molécules où les résidus galactose et fucose seraient attachés à des oxygènes vicinaux possédant une orientation relative gauche, telle qu'on l'observe dans le cas du sLe^x et des molécules connexes. Nous désirons aussi avoir des espaceurs qui permettraient de faire varier de façon contrôlée cette orientation. Nous avons donc émis l'hypothèse que l'utilisation d'espaceur acyclique possédant un biais conformationnel devraient être identifiés et leurs activités biologiques évaluées.

Nous voulions aussi faire varier l'orientation de ces pharmacophores en modifiant ces espaceurs acycliques. Des espaceurs ayant un biais conformationnel, et modulables étaient donc souhaitable.

La découverte de notre premier espaceur acyclique possédant un biais conformationnel découle de nos travaux de synthèse sur la formation d'un alcool secondaire à partir d'acétals.⁵⁶ En effet, sous l'action d'un acide de Lewis de bore (Me_2BBr ou Ph_2BBr) sur un dérivé d'acétal de l'acide tartrique sous sa forme ester, on observe l'ouverture de l'acétal de façon très diastéréosélective et avec un bon rendement. Grâce à la structure obtenue par diffraction des rayons X du dérivé

bromoéther, nous avons pu observer que les deux esters se placent antipériplanairement et que les deux oxygènes du tartrate sont gauches l'un par rapport à l'autre (complexe **6**, Figure 18). Ceci peut être expliqué par la minimisation de l'effet dipôle-dipôle entre les deux esters et la présence de deux atomes d'oxygène vicinaux qui adoptent préférentiellement une conformation gauche l'un par rapport à l'autre. D'autres études cristallographiques sur des dérivés du L-tartrate ont permis de confirmer ces résultats (complexe **7**, Figure 18).

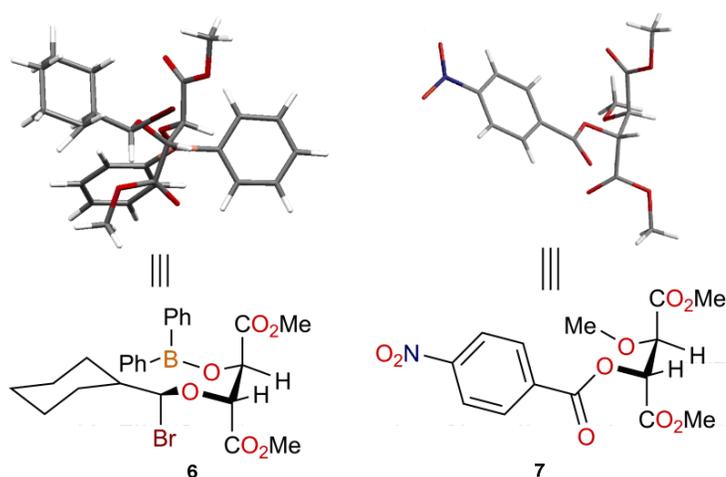


Figure 18 Structures des dérivés du L-tartrate déterminées par les rayons X

Ces derniers résultats nous permettent de penser que le diméthyl L-tartrate serait un excellent candidat pour remplacer le résidu GlcNAc (Figure 19).

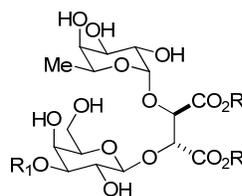


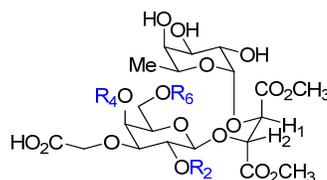
Figure 19 Analogie utilisant le diméthyle L-tartrate comme espaceur

4 Synthèse de nos premiers analogues

4.1 Effet des groupements benzoate

Certains résultats préliminaires obtenus par le Dr. Bencheqroun sont décrit au Tableau 1.⁵⁸ On note d'abord que le produit **8** possédant l'espaceur dérivé du tartrate a été préparé. L'analyse RMN de cet analogue nous indique une constante de couplage entre les deux hydrogènes du tartrate de 2.1 Hz ce qui correspondrait à un angle de 58°. Cet angle de liaison fait en sorte que le fucose et le galactose sont maintenus dans un espace conformationnel restreint, les forçant à être proche l'un de l'autre. On peut noter que la valeur de cet angle varie selon la nature des substituants présent sur nos analogues. On notera toutefois que l'activité biologique mesurée dans nos tests *in vitro* s'avéra absente. La présence de benzoates sur le galactose fut toutefois la cause d'une augmentation importante de l'activité biologique.

Tableau 1. Effet des groupements benzoate sur l'activité de nos analogues⁵⁸



Entrée	Substrats	R ₂	R ₄	R ₆	Essai	Essai	Essai
					statique	statique	dynamique
					E-sélectine	P-sélectine	P-sélectine
					IC ₅₀ (R [*])	IC ₅₀ (R [*])	IC ₅₀ (R [*])
1	8	H	H	H	-	-	-
2	9	Bz	H	H	3.04 (1.20)	2.08 (1.80)	0.352 (1.80)
3	10	Bz	Bz	H	0.25 (13.8)	0.21 (15.8)	0.047 (14.4)
4	11	Bz	Bz	Bz	8.35 (0.42)	3.55 (0.99)	0.697 (0.94)

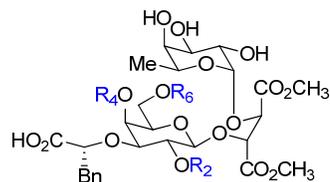
IC₅₀ en (mM); R^{*} : RIC₅₀=IC₅₀(sLe^x)/IC₅₀(Cpd).

Essai statique: IC₅₀(sLe^x) = 0.35 mM; Essai dynamique: IC₅₀(sLe^x) = 0.67 mM

Nous pouvons constater que la présence d'un groupement benzoate sur la position R₂ du substrat **9** permet d'obtenir une activité similaire à celle du sLe^x (Tableau 1, entrée 2). De même l'ajout d'un groupement benzoate en C-4 augmente l'activité du composé **10** par un facteur de 15 (Tableau 1, entrée 3) tandis que, de façon surprenante le composé tribenzoate **11** est beaucoup moins actif que le dibenzoate **10** (Tableau 1, entrées 3 Vs 4).

Afin de pouvoir confirmer ces résultats, nous avons repris la même série d'études, avec toutefois un groupement (*R*)-benzyle sur la chaîne acide oxyacétique (Tableau 2) comme cela avait déjà été suggéré dans les études antérieures (CF Figure 15).

Tableau 2. Effet des groupements benzoate sur l'activité des analogues possédant une chaîne oxyacétique⁵⁸



Entrée	Substrat	R ₂	R ₄	R ₆	Essai	Essai	Essai
					statique	statique	dynamique
					E-sélectine	P-sélectine	P-sélectine
					IC ₅₀ (R [*])	IC ₅₀ (R [*])	IC ₅₀ (R [*])
1	12	H	H	H	5.46 (0.66)	4.840 (0.71)	0.880 (0.75)
2	13	Bz	H	H	2.01 (1.80)	1.930 (1.78)	0.526 (1.25)
3	14	Bz	Bz	H	0.14 (23.8)	0.110 (29.8)	0.018 (36.0)
4	15	Bz	Bz	Bz	0.12 (29.4)	0.085 (37.1)	0.013 (52.6)

IC₅₀ en (mM); R^{*}: RIC₅₀=IC₅₀(sLe^x)/IC₅₀(Cpd).

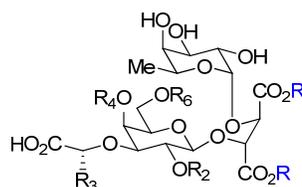
Essai statique: IC₅₀(sLe^x) = 0.35 mM; Essai dynamique: IC₅₀(sLe^x) = 0.67 mM

Ces résultats confirment bien les résultats précédemment exposés montrant que les analogues mono- (entrée 1), di- (entrée 2), et tribenzoate (entrée 2) ont une activité de deux à cinquante trois fois supérieure au sLe^x. A la lumière de ces deux séries d'expériences, on peut aussi suggérer que l'ajout d'un groupement benzoate en C-4 semble favoriser l'augmentation la plus significative de l'affinité.

Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer l'impact des benzoates sur l'activité biologique. Des études cristallographiques et par RMN ¹H du sLe^x interagissant avec la P-sélectine indiquent que l'hydroxyle en C-2 du galactose n'est pas impliqué dans ces interactions. Notre équipe a donc suggéré que l'effet du benzoate en C-2 était de nature conformationnelle. La présence de ce groupement benzoate en C-4 influencerait la disposition de la chaîne oxyacétique en C-3. En effet, celle-ci pourrait adopter une conformation préférentielle où l'acide carboxylique pointe vers le haut comme le suggère la conformation bioactive. L'activité importante des composés portant un groupement benzoate en C-4 a été appuyée par des calculs moléculaires. L'énergie perdue par la perte d'une liaison hydrogène avec la Tyr 94 est compensée avantageusement par la présence d'un empilement π entre le noyau aromatique du groupement benzoate en C-4 et le noyau aromatique de la Tyr 94 de la P-sélectine.

4.2 L'effet des groupements ester

Tel que mentionné précédemment, le choix de l'espaceur doit répondre à deux exigences. La première consiste à ce que celui-ci puisse imiter l'alignement des pharmacophores originaux induits par le GlcNAc. La deuxième est que celui-ci soit modulable, afin que l'on puisse obtenir la conformation spatiale optimale pour se lier au domaine de reconnaissance des hydrates de carbone. Nous avons donc voulu comparer l'activité des analogues ayant des esters isopropylique à ceux des esters méthylique. Les résultats sont décrits au Tableau 3.

Tableau 3. Effet des groupements ester sur l'activité de nos analogues⁵⁸

Entrée	R ₃	R ₂	R ₄	R ₆	Essai statique E-sélectine		Essai statique P-sélectine	
					R=Me	R= <i>i</i> -Pr	R=Me	R= <i>i</i> -Pr
1	H	Bz	H	H	3.04 (1.20)	0.58 (5.6)	2.08 (1.80)	0.47 (7.20)
2	(<i>R</i>)Bn	Bz	H	H	2.01 (1.80)	0.22 (16.1)	1.93 (1.80)	0.19 (17.6)
3	(<i>R</i>)Bn	Bz	Bz	H	0.14 (23.8)	0.076 (45.8)	0.11 (29.8)	0.067 (52.5)
4	H	Bz	Bz	Bz	8.35 (0.42)	0.253 (14.0)	3.55 (0.99)	0.174 (17.8)
5	(<i>R</i>)Bn	Bz	Bz	Bz	0.12 (29.4)	0.072 (46.8)	0.085 (37.1)	0.065 (53.9)

IC₅₀ en (mM); R* : RIC₅₀=IC₅₀(sLe^x)/IC₅₀(Cpd). Avec un IC₅₀(sLe^x) = 3.5 mM

En remplaçant les esters méthyliques par des esters isopropyliques, nous avons enregistré une augmentation importante de l'activité de nos analogues, et cela même pour les composés où la chaîne oxyacétique n'est pas substituée (entrée 4). Nous avons supposé que ceci serait dû à une modification de conformation de nos analogues entraînant un alignement du résidu fucose avec le galactose. Les analyses RMN ¹H de ces composés ont montré un effet nOe entre le méthyle du fucose et le méthylène en C-6 du galactose ce qui nous permet de penser que les deux résidus se superposent. Dans la série des analogues avec les esters méthyliques, on ne retrouve pas cet effet nOe. Notre équipe avait alors conclu que la présence des esters isopropyliques avait modifié l'empilement (*stacking*) du galactose et du fucose. L'importance de l'orientation des sous-unités et de leurs effets sur l'activité

biologique avait aussi été notée par d'autres laboratoires dans le cadre de séries de molécules différentes.⁵⁷

4.3 Conclusion

Nous avons pu voir durant cette étude que le choix du diméthyle L-tartrate comme substituant au résidu GlcNAc était judicieux, tout d'abord parce que celui-ci imite l'alignement des pharmacophores originaux induit par le GlcNAc. Puis, grâce à la modularité des deux groupements esters, nous avons pu optimiser l'activité biologique en optant pour des esters isopropyliques. Nous avons aussi émis l'hypothèse de l'existence d'un empilement π entre le benzoate en C-4 du galactose et la Tyr94 (Figure 20). Celui-ci serait responsable de l'augmentation la plus significative de l'activité de nos composés. Nous avons aussi suggéré que ce recouvrement partiel pourrait être optimisé en remplaçant le groupement benzoate par un groupement naphthanoate en C-4.

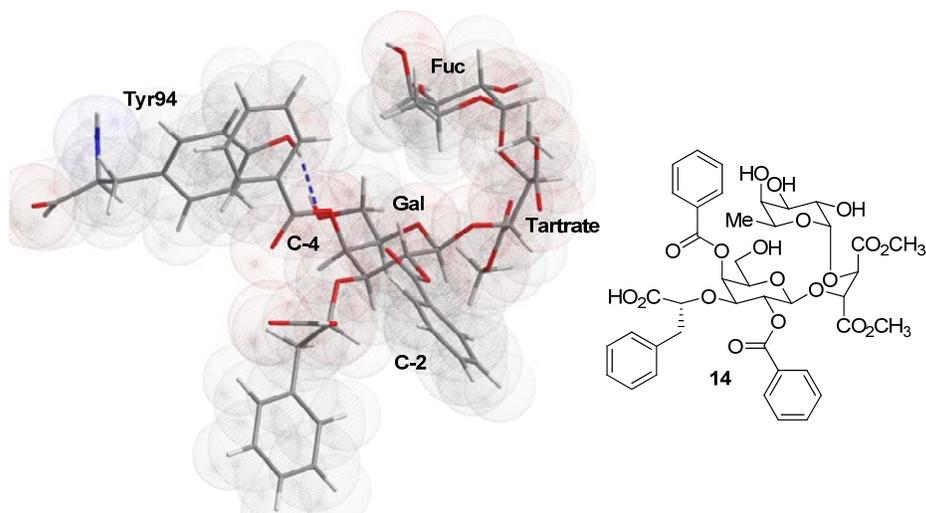


Figure 20 Interaction entre la Tyr94 et le benzoate en C-4 des analogues du sLe^{x58}

4.4 Les objectifs

Le premier objectif de ma maîtrise est de pouvoir vérifier l'hypothèse émise concernant l'importance d'un groupement benzoate en position C-4 sur le galactose. Pour cela, il s'agira d'être capable de synthétiser un analogue semblable à ceux déjà développés au laboratoire, mais ne comportant qu'un seul groupement benzoate en C-4 du galactose tout en variant les esters (Figure 21).

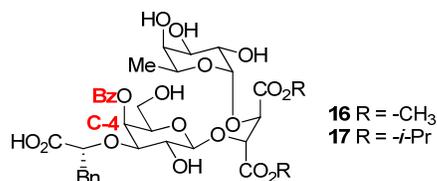


Figure 21 Analogues comportant un seul groupement benzoate en C-4

De plus, pour améliorer l'interaction avec le noyau aromatique de la Tyr 94, nous avons envisagé de remplacer en C-4 du galactose le groupement benzoate par un groupement naphthanoate (Figure 22).

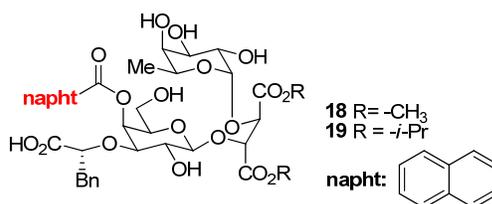


Figure 22 Analogues comportant un seul groupement naphthanoate en C-4

Le deuxième objectif de mon projet de maîtrise était d'étudier plus en profondeur l'influence des groupements esters sur l'activité de nos analogues. Pour cela, nous avons envisagé une voie de synthèse nous permettant d'obtenir des analogues avec deux groupements esters différents l'un de l'autre (Figure 23).

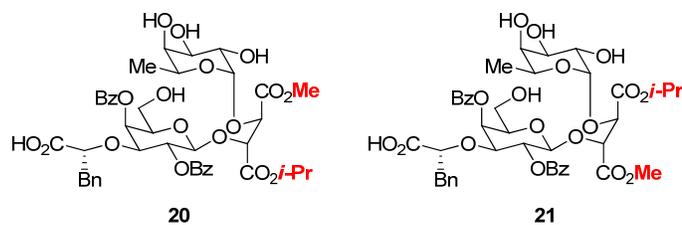


Figure 23 Analogues comportant deux groupements ester différenciés

L'intérêt de pouvoir différencier ces deux fonctions ester réside également dans la formation de composés bivalents et même multivalents. En effet, la présence de deux unités d'analogues du sLe^x sur le même composé devrait augmenter l'activité de ceux-ci (Figure 24).

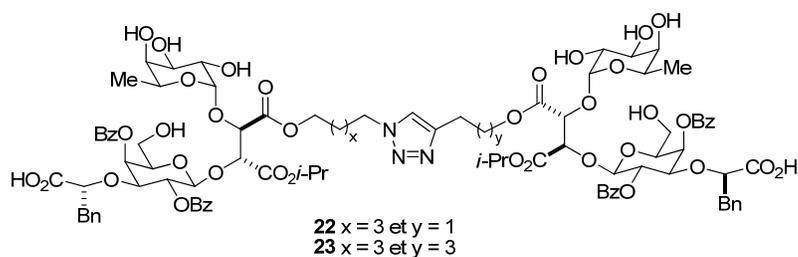


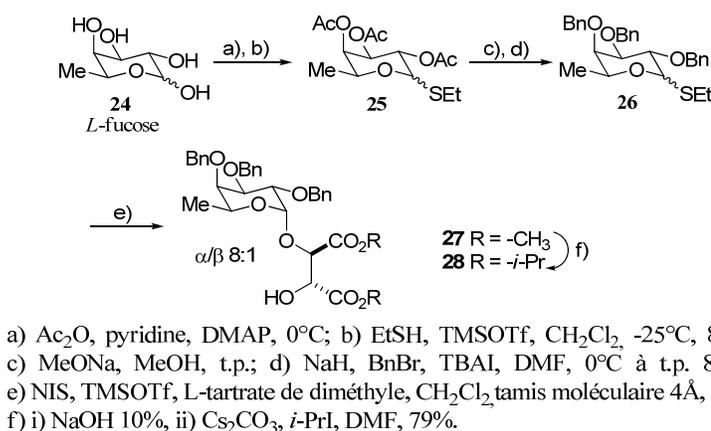
Figure 24 Analogues dimères du sLe^x

5 Synthèse d'analogues monobenzoate en C-4 du galactose

5.1 Synthèse de l'accepteur fucosidique.

La synthèse de tout nos analogues commence par la synthèse de l'intermédiaire fucosidique **27**. (Schéma 7)

Schéma 7. Synthèse de l'accepteur fucosidique⁵⁸



La synthèse commence par la formation du composé tétraacétylé à partir du L-fucose commercial **24**. Le tetraacetate obtenu est engagé dans une réaction de thioglycosylation sous l'action de l'éthanethiol et en présence de TMSOTf comme acide de Lewis pour donner thioether **25**. Les groupements acétate sont ensuite clivés à l'aide de MeONa, le triol obtenu est protégé afin de former le composé perbenzylé **26**. Les groupements éther de type OBn ne pouvant fournir une assistance anchimérique lors de la formation de liaisons glycosidiques, la formation du produit α est ainsi favorisée. Le couplage avec le L-tartrate de diméthyle est effectué en présence d'un système de promoteur NIS / TMSOTf pour donner le produit **27** dans un rapport α : β 7:1 et avec un rendement de 75 % (Schéma 7). Le composé avec des

esters isopropyliques **28** a été obtenu par une réaction de saponification suivie par une réaction d'alkylation de l'acide carboxylique.

5.2 Synthèse du donneur thioglycosidique

5.2.1 Nos attentes, nos besoins et nos problèmes

Jusqu'à présent, tous les analogues développés au laboratoire portaient un, deux ou trois groupements benzoate en R₂, R₄ et R₆ du galactose. Le point commun à tous ces analogues est qu'ils possèdent tous un groupement benzoate en C-2 capable d'effectuer une assistance anchimérique favorisant la formation de liaisons glycosidiques β menant ainsi au produit désiré (Figure 25).

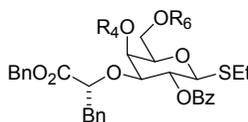


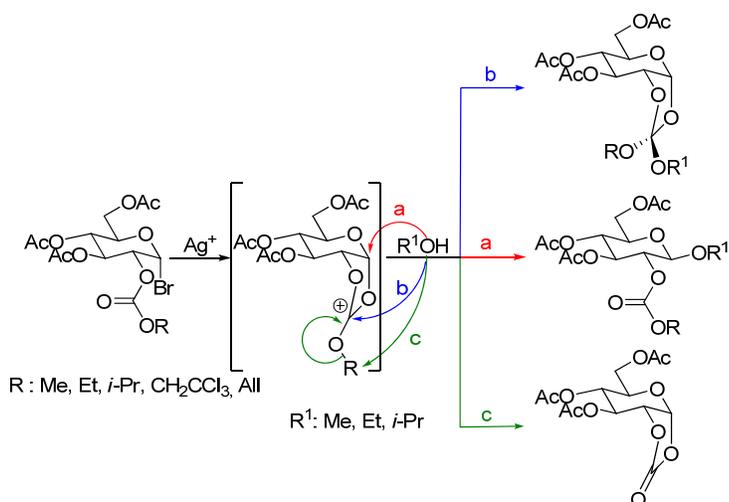
Figure 25 Galactose donneur.

À présent, le problème est différent et non moins complexe. En effet, nous désirons obtenir des analogues du sLe^x possédant un unique groupement benzoate en R₄. Pour cela, nous devons premièrement isoler le groupement hydroxyle en C-4 pour installer notre groupement benzoate. Deuxièmement, il faudra envisager de trouver un groupement protecteur en C-2 capable de réaliser l'assistance anchimérique tout en excluant les groupements traditionnels appartenant à la famille des esters. Sachant que nos analogues comportent de nombreuses fonctionnalités sensibles aux conditions basiques et que les groupements esters tels que -OAc ou -OBz se déprotègent dans des conditions basiques fortes, il sera donc impossible d'utiliser ceux-ci. Le choix du groupement protecteur en C-2 sera alors primordial.

5.2.2 Les alkoxy-carbonyles dans les réactions de glycosylation.

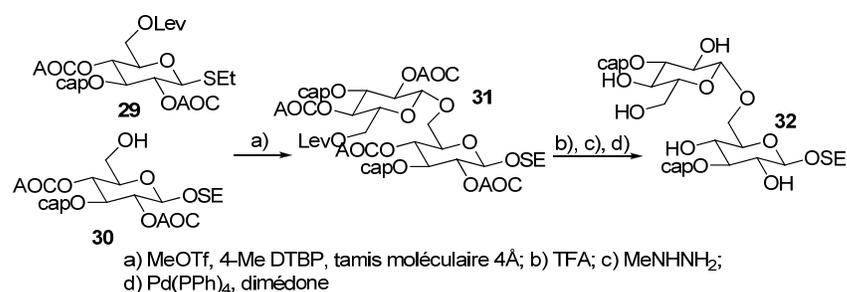
La participation du groupement en C-2 est encore de nos jours une méthode très employée. L'utilisation de groupements esters (AcO- ou BzO-) en C-2 étant très efficace, peu de recherches ont donc été entreprises pour essayer de remplacer ce groupement par un autre. Toutefois, on trouve dans la littérature quelques exemples de β -glycosylation portant un groupe protecteur alkoxy-carbonyle en C-2. Les premières recherches dans ce domaine ont été réalisées par P. Boullanger.⁵⁹ Celui-ci a fait intervenir dans les conditions Koenigs-Knorr des bromures de glucopyranosyles portant divers alkoxy-carbonyles en C-2 en présence de divers alcools. Il constate qu'en fonction des promoteurs utilisés, les condensations ont conduit à des carbonates 1,2-cycliques (voie c), à des β -D-glycosides (voie b), ou à des orthocarbonates (voie a) avec une très haute stéréosélectivité. Il suppose que le mécanisme réactionnel fait intervenir un intermédiaire de type alkoxydioxocarbénium dont la participation, suivie de l'attaque de l'alcool conduit aux β -D-glycosides et aux orthocarbonates par trois chemins réactionnels indépendants. Les rendements obtenus pour les réactions de β -glycosylation vont de 34 à 94 % (Schéma 8).

Schéma 8. Réaction de glycosylation à partir d'un bromure de glucopyranosyle portant un alkoxy-carbonyle en C-2



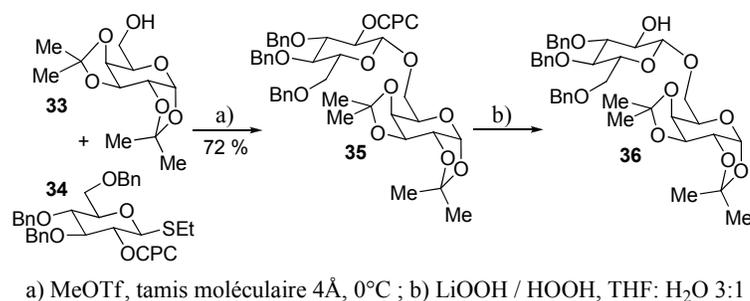
En 1996, le groupe de Ogawa⁶⁰ a utilisé un allyloxycarbonate (AOC) en C-2 comme groupe participant avec un donneur thioglycosidique lui-même activé par un acide de Lewis (Schéma 9). Les produits de condensation ont été obtenus avec une bonne stéréosélectivité et des rendements allant de 51 % à 65 %. Les allyloxycarbonates se clivent dans des conditions douces ne risquant pas de dégrader les autres groupements protecteurs présents sur nos analogues ce qui en fait un groupement protecteur intéressant.

Schéma 9. Allyloxycarbonate comme groupe participant



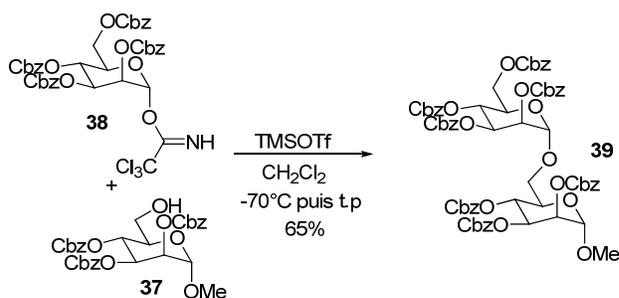
Plus récemment, Seeberger^{61,62} a présenté le *p*-chlorophényloxy carbonate (CPC) comme un groupe protecteur participant intéressant. Celui-ci a pour avantage de pouvoir être clivé sans pour autant toucher aux groupements Bz, Pv, All et PMB. Les réactions de *O*-glycosylation ont été réalisées à partir d'un thioglycoside et d'un acide de Lewis offrant un rendement de 72 % et une bonne stéréosélectivité (Schéma 10). Toutefois, même si les groupements benzoates résistent aux conditions de déprotection des groupements CPC, il y a un risque que les esters présents sur nos analogues soient hydrolysés dans ces conditions ce qu'il faudra vérifier.

Schéma 10. 4-chlorophényloxy carbonate comme groupe protecteur participant



Dernièrement, le groupe de Montero⁶³ a utilisé le benzyloxycarbonate comme groupe protecteur participant. L'halogénure glycosidique mis en condition de Koenigs-Knorr n'a pas permis d'isoler le β -glycoside désiré. En revanche, l'utilisation d'un donneur glycosidique de type trichloroacétamidate a permis d'obtenir le disaccharide avec un rendement de 65 % et une bonne β -stéréosélectivité (Schéma 11).

Schéma 11. Benzyloxycarbonate comme groupe protecteur participant



Tout comme les groupements benzyles, le benzyloxycarbonate se déprotège à l'aide d'une réaction d'hydrogénolyse par le palladium, ce qui le rend particulièrement intéressant pour la synthèse des analogues monobenzoate.

Nous testerons ces différents groupements protecteurs dans le but de trouver celui qui nous donnera les meilleurs résultats, aussi bien en termes de glycosylation que du clivage final des groupements protecteurs.

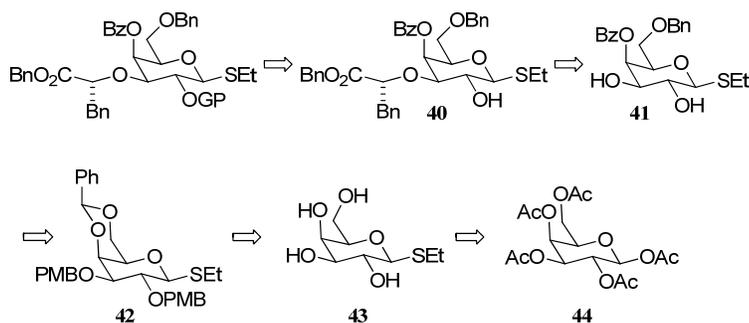
Il faut toutefois noter que dans toutes ces réactions de glycosylation faisant intervenir un alkyloxycarbonate, l'accepteur est toujours un alcool primaire ou la fonction hydroxyle primaire d'un saccharide. Il sera important de vérifier que l'affinité de ce système est maintenue dans notre cas avec des alcools secondaires encombrés portant en α et en β des groupements électroattacteurs.

5.2.3 Première approche : Synthèse du donneur galactosidique faisant intervenir un intermédiaire diol 2,3-*trans*

5.2.3.1 Élaboration du schéma rétrosynthétique

Comme nous l'avons vu précédemment, notre principal objectif est d'isoler la fonction hydroxyle en C-4 pour introduire notre groupement benzoate, mais aussi de pouvoir isoler la fonction hydroxyle en C-2 afin de trouver le groupement protecteur le plus approprié. Pour cela, nous avons dressé le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 12).

Schéma 12. Schéma rétrosynthétique

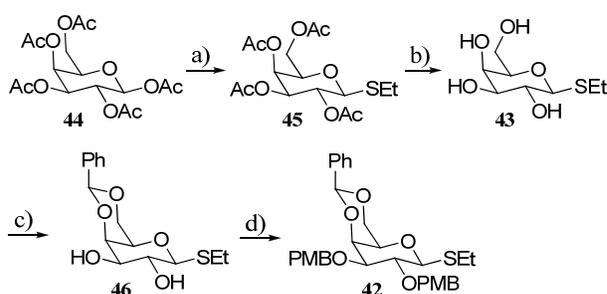


Le donneur glycosidique cible serait obtenu suite à l'introduction du groupement protecteur désiré en C-2 sur le composé **40**. La chimie des acétals d'étain appliquée au diol **41** permettrait d'introduire la chaîne oxyacétique de façon régiosélective. Celui-ci proviendrait d'une ouverture régiosélective d'un acétal de benzylidène, suivie d'une protection de l'alcool en C-4 par un groupement benzoate et enfin une déprotection des deux groupements PMB à partir de l'intermédiaire **42**. Ce dernier proviendrait lui-même d'une réaction de protection du composé **43** de façon régiosélective sur les alcools en C-4 et C-6, suivie de la protection des alcools en C-2 et C-3 par deux groupements PMB. Le thioglycoside **43** serait obtenu en deux étapes à partir du galactose pentaacétate **44** disponible commercialement.

5.2.3.2 Synthèse de l'intermédiaire thioglycoside **42** protégé régiosélectivement en C-4 et C-6

La synthèse débute par une réaction de thioglycosylation du galactose pentaacétate **44** à l'aide de l'éthanethiol et du TMSOTf pour donner le produit **45** pur après recristallisation dans l'éthanol (Schéma 13). Les groupements acétate ont été par la suite clivés à l'aide d'une solution de méthanolate de sodium pour donner l'intermédiaire **43**. Ce dernier est protégé de façon régiosélective sous forme d'un acétal de benzylidène entre l'alcool primaire en C-6 et l'alcool secondaire en C-4. On obtient avec de bons rendements le composé **46**. Les alcools en C-2 et C-3 sont ensuite protégés par des groupements PMB dans des conditions classiques pour conduire au composé **42**.

Schéma 13. Synthèse du thioglycoside **42**



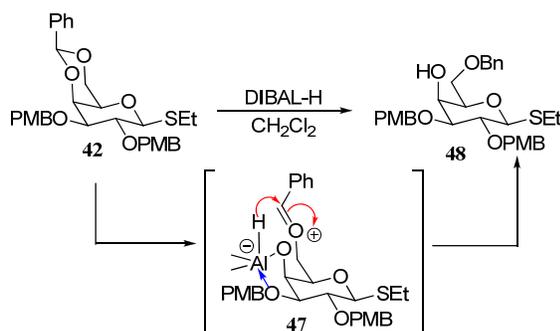
a) EtSH, TMSOTf, CH₂Cl₂, -25°C, 90 %; b) MeONa, MeOH, t.p., 91 %; c) PhCH(OMe)₂, CSA, CH₃CN, 82 %; d) NaH, PMBCl, DMF, 95 %.

5.2.3.2.1 Ouverture régiosélective d'un benzylidène à l'aide d'un agent réducteur : synthèse du diol **41**

En 1969, Bhattacharjee et Gorin,⁶⁴ présentaient pour la première fois l'ouverture réductrice d'un acétal de benzylidène en C-4 et C-6 d'un hydrate de carbone de type pyranose. Quinze ans plus tard, Garegg⁶⁵ a présenté les résultats de ses études mettant en valeur l'importance des effets de solvant lors de ces réductions régiosélectives. Plus récemment, l'ouverture de ces acétals sur un dérivé du

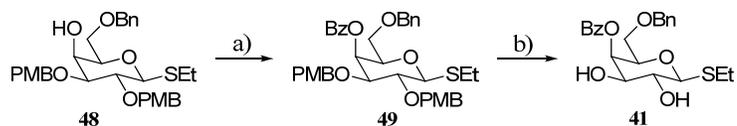
perhydrofuro[2,3-b]pyrane a été réalisée en présence de DIBAL-H et a permis d'obtenir le composé avec l'alcool libre en C-6 avec de bons rendements.⁶⁶ Nous avons donc choisi d'appliquer cette méthode au composé **42**. D'un point de vue mécanistique, il a été proposé que lors de la réduction avec DIBAL-H, l'atome d'aluminium se chélate (acide de Lewis connu pour être bidentate) à l'oxygène en C-4 et à celui en C-3 du galactose induisant la formation de l'oxonium. Ceci est alors suivi par un transfert intramoléculaire de l'hydrure sur l'oxonium. On obtient alors le composé **48** de façon régiosélective avec un rendement de 94 % (Schéma 14).

Schéma 14. Mécanisme d'ouverture réductrice régiosélective d'un benzyldène



Une fois la fonction hydroxyle du composé **48** isolée, celle-ci a été protégée par un groupement benzoate afin d'obtenir l'intermédiaire **49**. Les deux groupements PMB sont ensuite clivés par une oxydation douce au DDQ permettant d'obtenir le diol **41** avec un bon rendement (Schéma 15).

Schéma 15. Synthèse du diol **41**

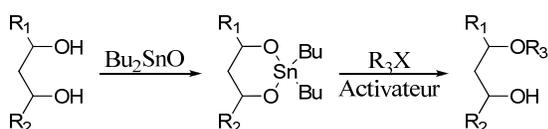


a) BzCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C à t.p., 94 %; b) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O, t.p., 86 %.

5.2.3.2.2 Alkylation régiosélective de l'alcool en C-3 : Synthèse de l'intermédiaire 40

Sur des composés polyoxygénés tels que les pyranoses, il est important de pouvoir effectuer des réactions régiosélectives afin de pouvoir distinguer chacun des groupements hydroxyles. Une des techniques d'alkylation régiosélectives, consiste à former un acétal d'étain à l'aide de Bu_2SnO (Schéma 16).⁶⁷

Schéma 16. *O*-alkylation régiosélective



La stannylation d'un diol accroît généralement le caractère nucléophile d'un des hydroxyles (l'atome d'étain étant plus électropositif que l'oxygène). La régiospécificité de ces réactions n'est pas encore bien comprise, mais il a été proposé que le stannylène-acétal existe comme un dimère (Figure 26) dans lequel les atomes d'étain sont au centre d'une bipyramide trigonale avec les groupements butyles en position équatoriale.⁶⁸ Le plus électronégatif des deux atomes d'oxygène est chélaté à un seul atome d'étain alors que l'hydroxyle le moins électronégatif est chélaté à deux atomes d'étain.

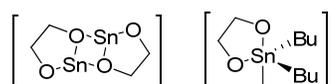


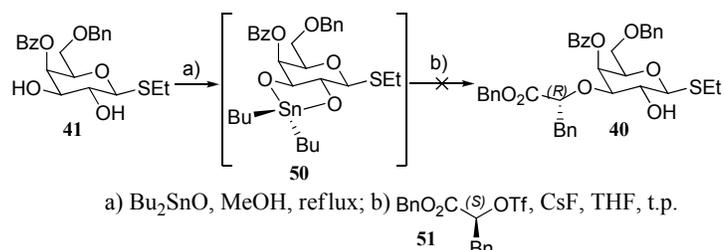
Figure 26 Intermédiaires stannylidènes proposés

Ainsi, la régiospécificité observée proviendrait de la formation du stannylène acétal suivie par l'orientation d'un des atomes d'oxygène dans une position apicale, laquelle est intrinsèquement plus réactive.

Dans la littérature,⁶⁸ on retrouve des exemples de benzylation,⁶⁹ ou bien de *O*-alkylation⁷⁰ régiospécifique en C-3 à partir de pyranose ayant deux fonctions alcools libres en C-2 et C-3. Le diol **41** est donc engagé dans une réaction de *O*-alkylation

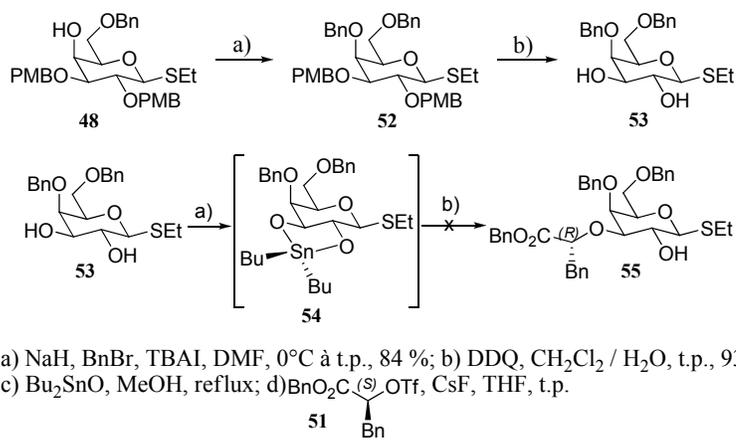
faisant intervenir comme intermédiaire un acétal d'étain entre les oxygènes en C-2 et en C-3 (Schéma 17).

Schéma 17. Alkylation régiosélective en C-3



L'acétal d'étain a tout d'abord été formé dans le méthanol à reflux. L'intermédiaire est ensuite séché sous vide et à l'abri de la lumière. Le stannylène-acétal est ensuite dissous dans le THF où on introduit le fluorure de césium afin d'activer l'acétal d'étain (intermédiaire d'étain hypervalent). L'ion fluorure est le meilleur halogénure pour activer les acétals d'étain en raison de la grande force du lien Sn-F. On introduit ensuite l'électrophile **51** fraîchement préparé. Mais contre toute attente nous n'avons pas réussi à isoler le composé **40**. Nous avons alors émis l'hypothèse que la présence d'un groupement attracteur en C-4 pourrait affaiblir le caractère nucléophile de l'oxygène en C-3. Pour éliminer cette hypothèse, nous avons envisagé de remplacer le groupement benzoate en C-4 par un groupement benzyle (Schéma 18).

Schéma 18. Alkylation régiosélective du diol **53**

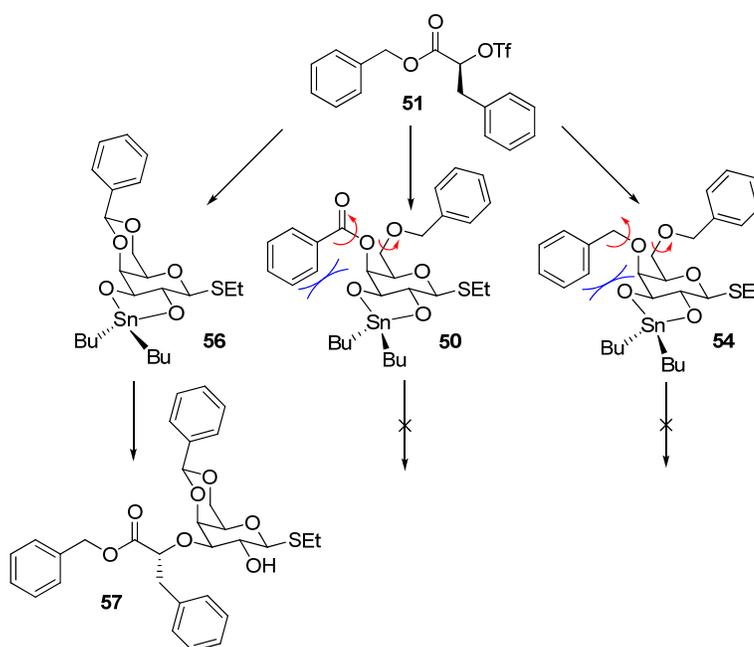


Le composé **48** est protégé sous forme d'alcool benzylé, puis les groupements PMB sont déprotégés par une oxydation douce en présence de DDQ ce qui nous a permis d'isoler le diol **53**. Ce composé est ensuite mis dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour l'alkylation de l'oxygène en C-3 (Schéma 18).

Cette fois-ci encore, nous n'avons pas réussi à isoler l'intermédiaire **55**. Après avoir éliminé l'hypothèse des effets stéréoelectroniques du groupement en C-4, nous nous sommes penchés sur les effets stériques.

En effet, si l'on considère la taille de notre électrophile et du nucléophile on constate tout de suite qu'ils sont tous les deux volumineux. La synthèse des premiers analogues du sLe^x développée au laboratoire a été réalisée à partir de l'intermédiaire **56**, dans lequel on retrouve un benzylidène en lieu et place des éthers benzylés (Schéma 19). Le phényle présent sur celui-ci adopte la configuration la plus favorable c'est-à-dire en position équatoriale. L'oxygène en C-3 n'est pas gêné par la présence de celui-ci et pourtant les rendements de ces réactions varient entre 30 et 50 % dans le meilleur des cas, ce qui est relativement faible.

Schéma 19. Encombrement stérique des diols **50** et **54**



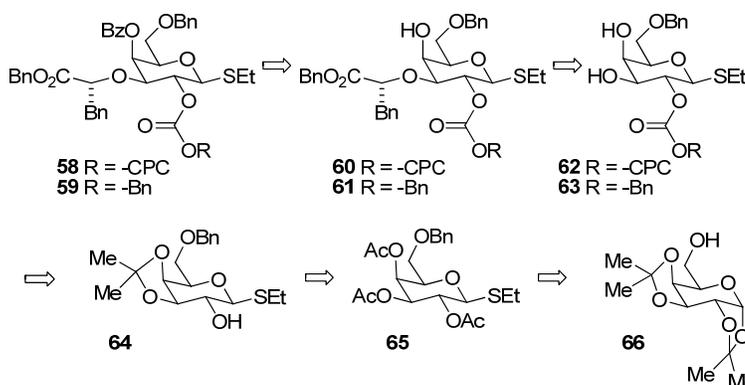
Pour expliquer le manque de réactivité de mes intermédiaires **50** et **54**, nous avons émis l'hypothèse que la libre rotation du groupement protecteur en C-4 vient encombrer davantage un stannylidène déjà bien peu réactif (Schéma 19).

5.2.4 Deuxième approche : Synthèse du donneur galactosidique faisant intervenir un intermédiaire diol 3,4-*cis*

Lors de cette première approche, nous avons pu voir que l'étape de *O*-alkylation était problématique. En effet, nous supposons que la gêne stérique est à l'origine de ce manque de réactivité des deux composés **41** et **53**. Pour remédier à ce problème nous avons décidé cette fois-ci de former ce stannylidène à partir d'un diol 3,4-*cis*.

5.2.4.1 Élaboration du schéma rétrosynthétique

Schéma 20. Schéma rétrosynthétique



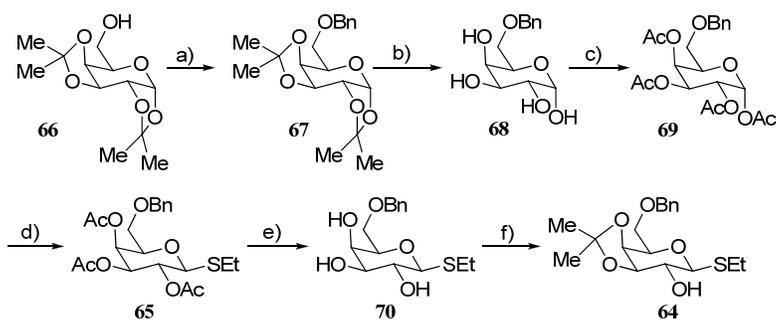
Le glycoside donneur **58** ou **59** proviendrait d'une réaction de benzoylation sur l'alcool en C-4 du composé **60** ou **61**. Une réaction de *O*-alkylation passant par un intermédiaire stannylène entre les atomes d'oxygène en C-3 et C-4 du diol **62** ou **63** nous permettrait d'isoler l'hydroxyle en C-4. Ces derniers seraient obtenus en deux étapes : protection de l'alcool libre en C-2, puis déprotection de l'acétonide. Pour isoler l'hydroxyle en C-2 du composé **64**, on cliverait les groupements acétates, puis

on formerait de façon régiosélective un acétonide entre les groupements hydroxyles en C-3 et C-4. Le thioglycoside **65** serait obtenu en protégeant l'alcool primaire puis en formant le galactose donneur en trois autres étapes déjà décrites dans la littérature. Cette synthèse faisant intervenir dix étapes serait une voie intéressante de synthèse pour isoler les composés **58** et **69**.

5.2.4.2 Synthèse de l'intermédiaire portant un groupement hydroxyle en C-2

La synthèse débute par une réaction de benzylation de l'alcool primaire du composé disponible commercialement **66** pour obtenir l'intermédiaire **67**. Les groupements acétonide sont par la suite clivés en milieu acide afin d'offrir le galactose tétra-hydroxyle **68**. Celui-ci est acétylé pour donner l'intermédiaire **69**. On forme ensuite le galactose donneur **65** par une réaction de thioglycosylation avant de cliver les groupements acétate et de récupérer le composé **70**. Une réaction de protection régiosélective sous forme d'un acétonide permet d'isoler la fonction hydroxyle en C-2 du composé **64**. On peut expliquer cette régiosélectivité par le fait que l'acétonide a le choix de se faire entre deux atomes oxygènes *cis* ou *trans*. Il est bien connu que l'acétonide (cinétique) est beaucoup moins tendu entre un diol *cis* que *trans*. (Schéma 21)

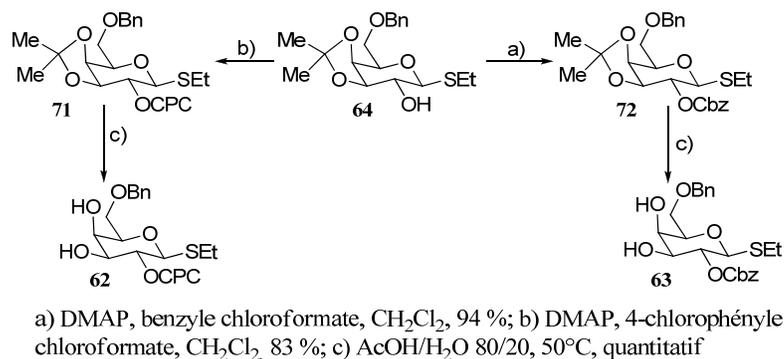
Schéma 21. Synthèse de l'intermédiaire **64**



a) NaH, TBAI, BnBr, DMF, 0°C à t.p., 87 %; b) 1,4-dioxane, HCl (1M), 100°C, quantitatif; c) Ac₂O, pyridine, DMAP, 0°C à t.p., quantitatif; d) EtSH, TMSOTf, CH₂Cl₂, -25°C, 70 %; e) MeONa, MeOH, t.p., quantitatif; f) 2,2-diméthoxypropane, PPTS, CH₂Cl₂, t.p., 80 %.

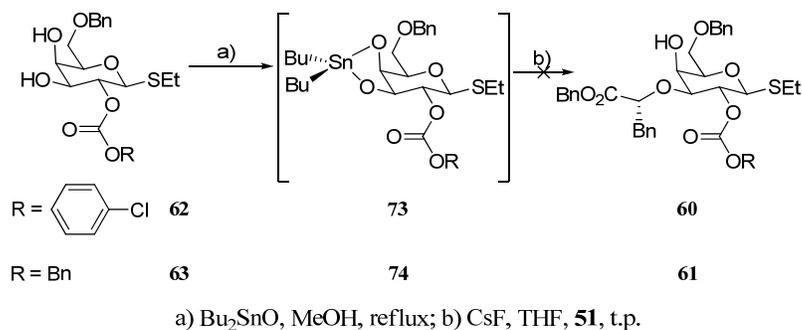
À partir du composé **64** et en deux étapes classiques, nous avons obtenu ainsi les deux diols 3,4-*cis* désirés **62** et **63** ayant tous les deux un carbonate en C-2 nécessaire à la formation de liaisons glycosidiques β .

Schéma 22. Synthèse des diols 3,4-*cis* **62** et **63**



À partir de ces diols, nous avons essayé de réaliser la réaction de *O*-alkylation régiosélective en C-3 dans les mêmes conditions que décrites ci-dessus. (Schéma 23)

Schéma 23. Réaction de *O*-alkylation en C-3

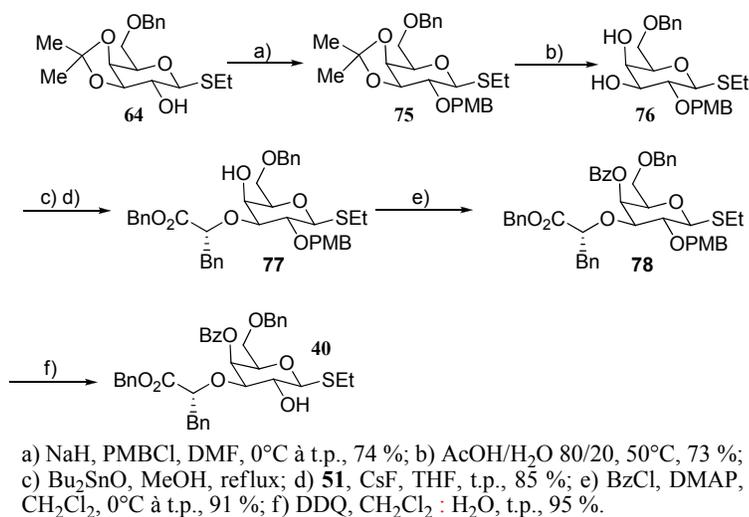


Malheureusement, nous n'avons pas réussi à isoler le produit attendu que ce soit avec le produit **60** et **61**. D'autres membres du laboratoire ont déjà observé la formation de lactones lors de ces réactions d'alkylation en C-3 et C-4, ou bien lorsque ceux-ci avaient en C-2 un groupement benzoate, ils observaient la migration de ce groupement en C-3.⁷¹

5.2.5 Troisième approche : Synthèse du donneur galactosidique faisant intervenir un intermédiaire 3,4-*cis* diols portant en C-2 un groupement OPMB

Pour éviter ces réactions secondaires parasites, il faudrait trouver un groupement protecteur qui serait inerte lors de réactions mettant en jeu un électrophile et qui se cliverait facilement sans pour autant altérer les autres fonctions de la molécule. Le PMB conviendrait parfaitement à ce genre d'exigence. L'inconvénient de cette méthode c'est que l'on rajoute deux étapes à notre synthèse. On obtiendrait ainsi en douze étapes le donneur galactosidique **40** désiré (Schéma 24).

Schéma 24. Synthèse de l'intermédiaire **40**

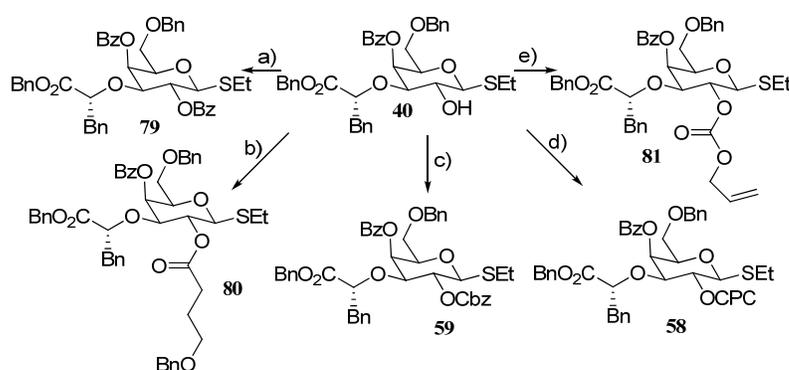


L'intermédiaire **64** utilisé précédemment est cette fois-ci protégé par un groupement PMB pour conduire à l'intermédiaire **75**. L'acétate présent sur ce dernier est retiré par une solution aqueuse d'acide acétique. Le diol **76** obtenu est ensuite engagé dans une réaction de *O*-alkylation en présence de Bu₂SnO. Nous avons été heureux cette fois-ci d'isoler le composé désiré **77** avec un très bon rendement. Par la suite, l'alcool libre est benzoylé et le groupement PMB est déprotégé en présence de DDQ. Bien que cette voie de synthèse ne soit pas la plus

rapide, elle nous a permis d'accéder au produit **40** avec un très bon rendement global ce qui n'était pas le cas jusqu'à présent.

Cette voie de synthèse est intéressante pour deux raisons. Premièrement il nous permet d'isoler l'hydroxyle en C-2 et de pouvoir tester plusieurs groupements protecteurs potentiellement capables d'effectuer l'assistance anchimérique lors de la réaction de glycosylation. (Schéma 25)

Schéma 25. Donneurs glycosidiques portant un groupement protecteur participant en C-2



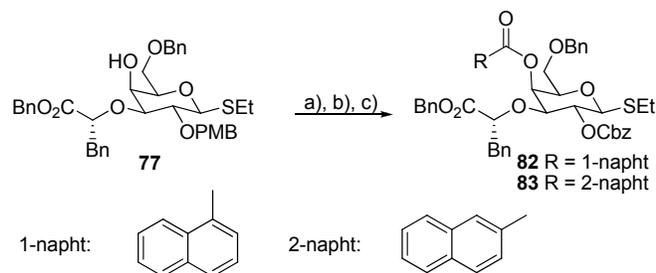
a) BzCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C à t.p., 91 %; b) DCC, DMAP, acide 4-(benzyloxy) butanoïque, CH₂Cl₂, 0°C à t.p., 77 %; c) carbonochloridate de benzyle, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C à t.p., 88 %; d) 4-chlorophényle carbonochloridate, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C à t.p., 87 %; e) carbonochloridate d'allyle, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C à t.p. 83 %.

Devant le manque de groupements protecteurs participant et les exigences imposées par les propriétés chimiques des nombreux groupements fonctionnels présents sur mes analogues, nous avons entrepris de tester simultanément quatre types de groupements protecteurs dont trois de la famille des carbonates et un ester.

La deuxième raison est qu'il est possible par cette voie synthèse de modifier le choix du groupement en C-4 et ainsi avoir accès à de nouvelles familles d'analogues. Comme nous l'avons vu précédemment, il semblerait que la présence d'un groupement –OBz en C-4 serait à l'origine de la plus forte augmentation de l'activité de nos analogues. Pour augmenter les interactions orbitales entre le noyau aromatique de la Tyr94 et le noyau aromatique du groupement -OBz nous avons

pensé remplacer le groupement benzoate par un groupement naphthanoate (Schéma 26).

Schéma 26. Variation du groupement protecteur en C-4

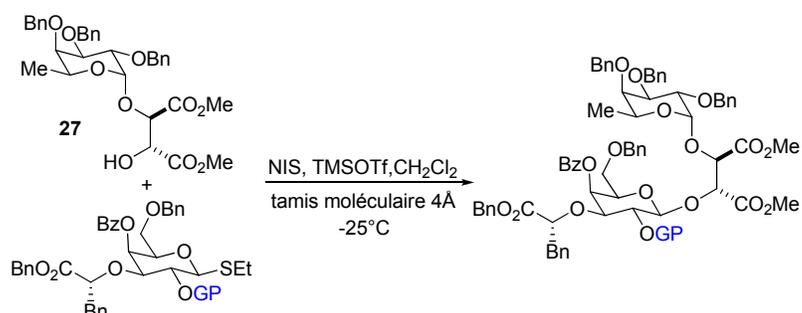


a) Chlorure de naphthanoyle, DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C à t.p. 91 %; b) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{H}_2\text{O}$, t.p., 95 %; c) CbzCl, DMAP, CH_2Cl_2 %

Par le biais de cette dernière méthode, nous avons trouvé un moyen très efficace de réaliser cette réaction de *O*-alkylation. De plus, ce schéma de synthèse nous offre une grande flexibilité dans le choix de nos groupements protecteurs en C-2 et en C-4.

5.3 Réaction de glycosylation en présence de groupements esters ou carbonates en C-2

Nous avons choisi d'effectuer ces réactions dans les mêmes conditions que celles couramment utilisées au laboratoire en présence d'un groupement $-\text{Bz}$ en C-2 (Tableau 4).

Tableau 4. Réactions de coulage en présence de NIS et de TMSOTf

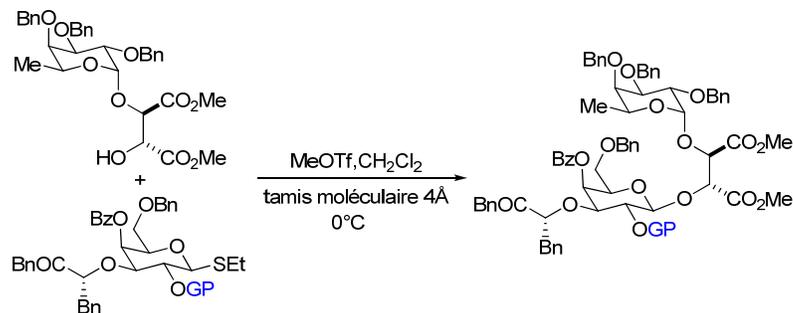
Entrée	Susstrat	GP	Produit	Rdt
1	79		84	82%
2	80		85	16%
3	81		86	18%
4	58		87	27%
5	59		Produit de départ + produits de dégradations	

La réaction de glycosylation est une méthode connue pour son efficacité dans la chimie des polysaccharides. Pour obtenir la formation d'une liaison β , il est courant d'employer le Bz comme groupe participant car celui-ci donne de très bons rendements et une très bonne sélectivité. Ainsi, nous avons pu obtenir le produit β

avec un excellent rendement et une bonne stéréosélectivité (entrée 1). Par la suite, nous avons essayé de trouver le meilleur substitut à ce groupement benzoate.

Nous avons choisi d'utiliser l'acide 4-(benzyloxy)butanoïque (entrée 2) comme groupement protecteur en C-2. La première raison est qu'il fait partie de la famille des esters tout comme un benzoate. La seconde raison réside dans le fait qu'on peut obtenir l'alcool libre en C-2 par une hydrogénolyse au palladium. En effet, ce dernier proviendrait de la formation intramoléculaire de la lactone subséquente à la réaction.^{72,73} Dans notre cas, la réaction de couplage glycosidique n'a offert qu'un très faible rendement et après deux jours d'hydrogénolyse nous avons observé un produit partiellement déprotégé et un début de dégradation de notre composé.

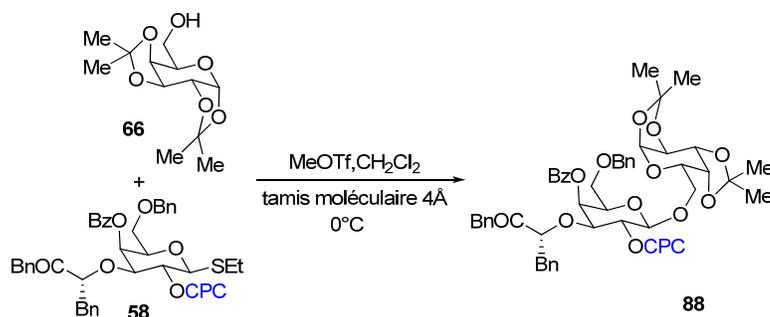
Nous avons vu précédemment qu'il était possible de former des liaisons β -glycosidiques grâce à la participation de groupements de type carbonate. À partir des analogues portant en C-2 un groupement allyloxy-, *p*-chlorophényloxy- ou encore benzyloxycarbonate nous avons voulu tester nos réactions de glycosylations dans les mêmes conditions que celles utilisées avec un groupement benzoate. Les rendements et les résultats obtenus lors de ces réactions (entrées 3 et 4) étaient vraiment faibles comparativement à ceux obtenus avec le benzoate. Dans le cas du benzyloxycarbonate, nous avons seulement récupéré l'accepteur fucosidique et aucun produit issu de la β -glycosylation (entrée 5). A ce stade, nous n'avons plus beaucoup d'option pour résoudre ce problème. Étions-nous devant un problème de nucléophilie du donneur fucosidique ou plutôt devant un problème de stabilité (ou bien des deux)? Pour répondre à cette question, nous nous sommes mis dans les mêmes conditions que celle décrites dans la littérature (Tableau 5).

Tableau 5. Réaction de thioglycosylation utilisant comme acide de Lewis le MeOTf

Entrée	Susstrat	GP	Sélectivité α/β	Rdt
1	81		} donneur fucosidique + Produits de dégradations	
2	58			
3	59			

En remplaçant le mélange NIS/TMSOTf par un autre type d'acide de Lewis tel que le méthyltrifluorométhane sulfonate nous n'avons pas réussi à observer la formation du produit β (Tableau 4, entrée 1, 2 et 3). Ceci nous laisse supposer qu'il s'agirait peut-être d'un problème de nucléophilicité. En effet, les exemples exposés dans la littérature impliquent des réactions de glycosylation avec des alcools primaires (voir Schéma 27). Dans notre cas, l'espèce donneur est beaucoup moins nucléophile puisqu'il s'agit d'un hydroxyle secondaire ayant en α et en β une fonction ester à l'effet inductif néfaste. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons essayé les mêmes conditions réactionnelles mais cette fois-ci impliquant l'alcool primaire **66** et le donneur **58** (Schéma 27).

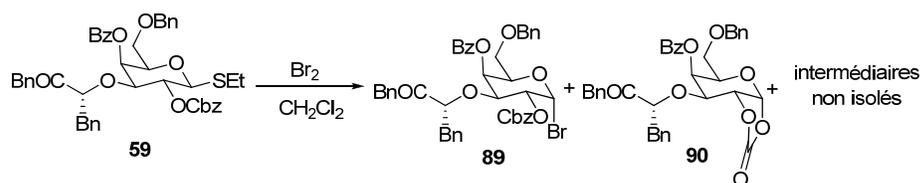
Schéma 27. Essai de couplage avec un nucléophile moins encombré



Les analyses RMN du brut de la réaction nous montre bien la formation du composé β ce qui confirme qu'il pourrait y avoir un problème de nucléophilie de notre donneur fucosidique. Ne pouvant pas améliorer la nucléophilie de notre donneur, nous nous sommes tournés vers les halogénures de glycosides connus pour être plus réactifs.

5.3.1 Réaction de glycosylation faisant intervenir un benzyloxycarbonate.

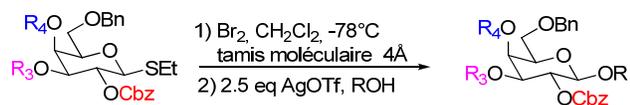
Nous avons donc entrepris de convertir le thioglycoside **59** en bromoacétal à l'aide du brome dans le dichlorométhane. Cette première étude nous indique que la conversion en bromoacétal est difficile, même à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ telles que l'indiquent les analyses RMN du brut de la réaction. Les rendements obtenus après l'isolation furent faibles ($\approx 15\%$). On note aussi la formation du carbonate 1,2-cyclique qui implique une réaction intramoléculaire faisant intervenir le $-\text{CBz}$ (Tableau 6).

Tableau 6. Synthèse de l'halogénure de glycoside

Entrée	Température	Produits formés
1	25 °C	89, 90 , intermédiaires non isolés
2	0°C	89, 90 , intermédiaires non isolés
3	-78°C	89 , intermédiaires non isolés

Lors de la deuxième étude, nous voulions éviter de manipuler les intermédiaires bromés formés. Nous avons donc effectué ces deux réactions en cascade en un « seul pot ». Les thioglycosides portant des groupements –OCBz en C-2 furent donc traités avec le brome à -78 °C dans CH₂Cl₂. Afin de neutraliser l'excès de brome potentiellement présent dans la réaction une solution de 2-méthylprop-1-ène dans THF fut ajoutée. La réaction de glycosylation fut ensuite amorcée. On ajoute d'abord 2 équivalent d'alcool, du tamis moléculaire et 2.5 équivalent de AgOTf. Tel qu'il est décrit aux entrées 1 et 2 (Tableau 7) nous avons noté la formation des β- anomères lorsque l'alcool benzylique fut utilisé. L'alcool secondaire dérivé du tartrate fucosylé fut aussi testé dans la réaction de couplage glycosidique et nous avons été extrêmement heureux de noter que le β-glycoside fut formé puis isolé (entrées 5 et 6). Les rendements obtenus ont pu être améliorés en éliminant l'étape de trappage du brome par une solution de 2-méthylprop-1-ène dans le THF qui semblait plus néfaste à la réaction qu'autre chose. Il est intéressant de noter que les anomères β furent obtenus à partir des alcools secondaires utilisés incluant l'isopropanol (entrées 3 à 4). Tel que mentionné précédemment l'utilisation d'alcools secondaires électroniquement désactivés conduisent aussi aux anomères β avec de bons rendements (entrées 5 à 9). Ces résultats suggèrent fortement que le groupement O-CBz en C-2 est impliqué dans la glycosylation par la participation anchimérique.

Tableau 7. Réactions de glycosylation faisant intervenir un groupement –OCbz comme groupe participant



Entrée	Substrat	R ₃	R ₄	ROH	Produit	Rdt en produit β %
1	72				91	30*
2	59		Bz		92	21**, 52*
3	82				93	68
4	82				94	67
5	59		Bz		95	47* et 64
6	59		Bz		96	40* et 60
7	82				97	58
8	82				98	60
9	85				99	61

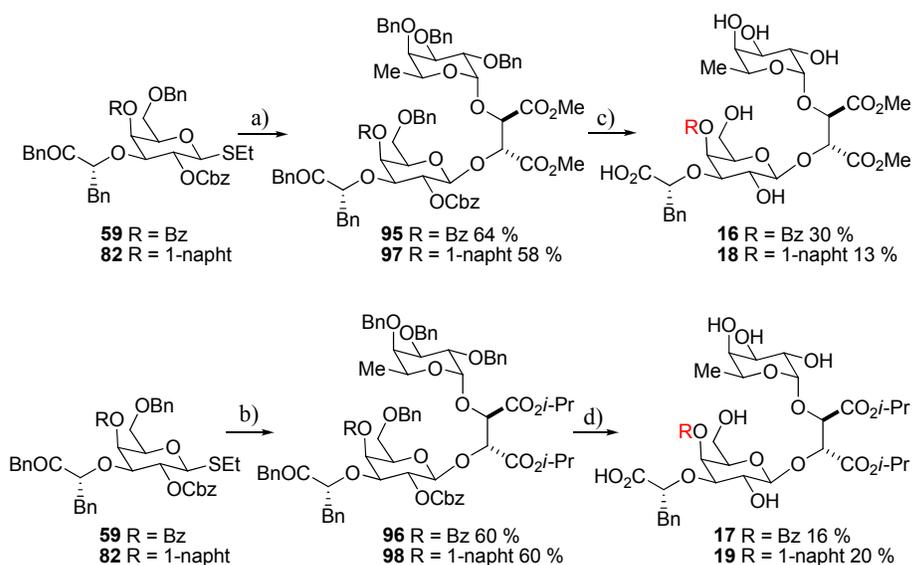
*Rendement obtenu lors d'ajout de 2-méthylprop-1-ène

**Rendement obtenu sans ajout d'AgOTf

La seconde raison pour laquelle nous avons choisi d'utiliser le groupement –Cbz en C-2 réside dans les méthodes de clivage de celui-ci. Tout comme pour les groupements –OBn, il nous est possible de régénérer un alcool libre par une réaction d'hydrogénolyse. Ainsi, en une seule et même étape, on clive les groupements –OBn et –OCbz. De plus, dans ces conditions nous ne risquons pas d'altérer le reste de notre molécule.

Nos premiers essais d'hydrogénolyse dans l'EtOAc ou dans un mélange EtOAc / méthanol nous a seulement permis d'obtenir le composé partiellement déprotégé et un début de dégradation de nos composés. Des études⁷⁴ sur l'utilisation de palladium ont montré l'importance du solvant dans les réactions d'hydrogénolyse. Celles-ci indiquent que les réactions d'hydrogénolyse dans le THF sont 10 fois plus rapides que dans le méthanol. Les réactions d'hydrogénolyse des groupements –OCbz sont quand à elles couramment réalisées dans EtOH. Nous avons donc choisi d'effectuer cette réaction dans un mélange de THF / MeOH (4 / 1) (Schéma 28).

Schéma 28. Analogues au sLe^X monobenzoate ou mononaphtanoate



a) i) Br₂, CH₂Cl₂, -78°C; tamis moléculaire 4Å; ii) AgOTf, **27**, CH₂Cl₂, -78°C; ; b) i) Br₂, CH₂Cl₂, -78 °C tamis moléculaire 4Å; ii) AgOTf, **28**, CH₂Cl₂, -78°C, tamis moléculaire 4Å ;
c) H₂, Pd, THF / MeOH (4 / 1), t.p.; d) H₂, Pd, THF / MeOH (4 / 1), t.p.

Le schéma 28 résume les étapes de couplage et d'hydrogénolyse. Nous avons ainsi obtenu les produits **16** et **17** possédant dans les deux cas un hydroxyle libre en C-2 et un groupement –OBz en C-4. Dans le premier cas il faut noter la présence d'esters méthyliques, et dans le deuxième d'esters isopropyliques. Nous avons aussi été capable d'obtenir une série d'analogues ayant en position C-4 du galactose un groupement naphthanoate **18** et **19** et ayant un alcool libre en C-2. L'activité biologique de ces analogues fut évaluée par la méthode SPR décrite précédemment.

5.4 Conclusion

L'utilisation d'un groupement carbonate en tant que groupe participant dans les réactions de β -glycosylation n'est pas répandue et n'a pas encore fait l'objet de beaucoup de recherche. Notre intérêt pour la synthèse d'analogues monobenzoate en C-4 nous a encouragé à développer une méthode utilisant le groupement –Cbz comme groupe participant lors de la formation de liens β -glycosidiques. Ainsi, nous avons pu développer une voie de synthèse offrant de bons rendements et une excellente β sélectivité, même lors de l'attaque d'un nucléophile oxygéné très encombré ou d'un alcool secondaire portant en α et en β un groupement électroattracteur. L'autre prérogative dans l'utilisation du –Cbz réside dans ses conditions de clivage. En effet, nous avons réussi en une seule étape d'hydrogénolyse à retirer tous les groupements –Bn et le groupement –Cbz. Ainsi nous avons pu obtenir nos quatre composés cibles : monobenzoate et mononaphthanoate en C-4 du galactose, ce qui complète notre étude sur l'influence des groupements benzoate de nos analogues du sLe^x et l'effet d'un possible meilleur recouvrement orbitalaire entre le noyau aromatique de la Tyr94 et les noyaux aromatiques du naphthalène ou du benzoate.

5.5 Interprétation des résultats et des tests biologiques

Durant cette étude nous avons cherché à synthétiser des analogues monobenzoate en C-4 car de précédents travaux ont montré une forte augmentation

analogue diméthylrique. Or nous obtenons des résultats similaires avec ces deux composés. Il est difficile pour nous d'expliquer ce dernier résultat car jusqu'à présent les analogues portant des esters diisopropyliques étaient toujours plus actifs. Il serait donc essentiels de pouvoir confirmer ce résultat.

Nous pensions aussi pouvoir améliorer le recouvrement orbitalaire entre le noyau aromatique de la Tyr94 et le groupement -OBz en position C-4 du galactose en remplaçant ce dernier par un groupement naphthanoate. Les résultats obtenus lors de ces tests montrent une perte complète de la puissance de nos deux analogues ce qui pourrait s'expliquer par un problème stérique. En effet, le groupement naphthanoate est beaucoup plus volumineux qu'un groupement -OBz, ce qui pourrait empêcher cet analogue d'atteindre la poche de reconnaissance de la protéine.

6 Synthèse d'analogues comportant deux groupements esters différents l'un de l'autre.

6.1 Rappel des premiers résultats

Jusqu'à présent, les membres du laboratoire ont développé des analogues du sLe^X ayant les deux groupements esters identique l'un à l'autre.⁵⁸ Dans l'introduction de ce mémoire, nous avons vu l'importance de ces groupements esters sur la conformation de nos analogues mais aussi sur l'activité de ceux-ci. Nous avons pu constater grâce à ces résultats que le remplacement des esters méthyliques par des esters isopropyliques permettait d'obtenir de meilleures activités. Les études RMN de ces composés ont montré que cette hausse de l'activité provient d'un meilleur alignement du résidu fucose avec le résidu galactose.

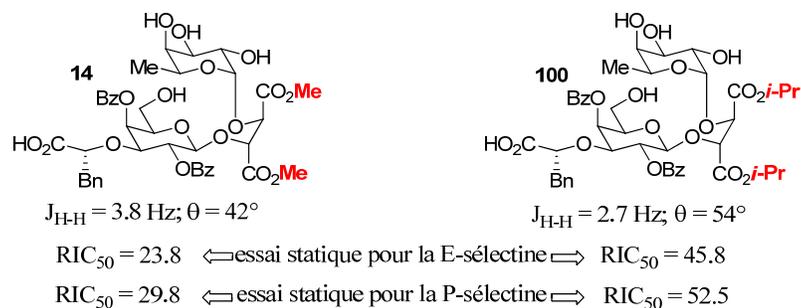


Figure 27 Résultats préalablement obtenus

6.2 Objectifs à atteindre.

Pour compléter l'étude menée par le Dr. Bencheqroun (Chapitre 2.2.2.3),⁵⁸ nous avons entrepris de préparer des analogues ne portant qu'un seul groupement isopropylique tels qu'illustrés à la Figure 28. Comme il est mentionné ci-haut les isopropyles par leur encombrement stérique, influencent la conformation des hydrates de carbone. Les produits **20** et **21** présentent des interactions différenciées, cet effet devrait être plus marqué sur le galactose pour **20** et sur le fucose pour le produit **21**.

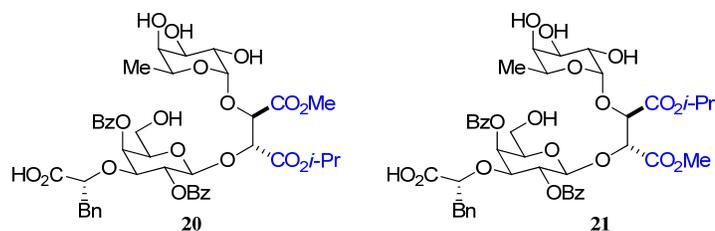
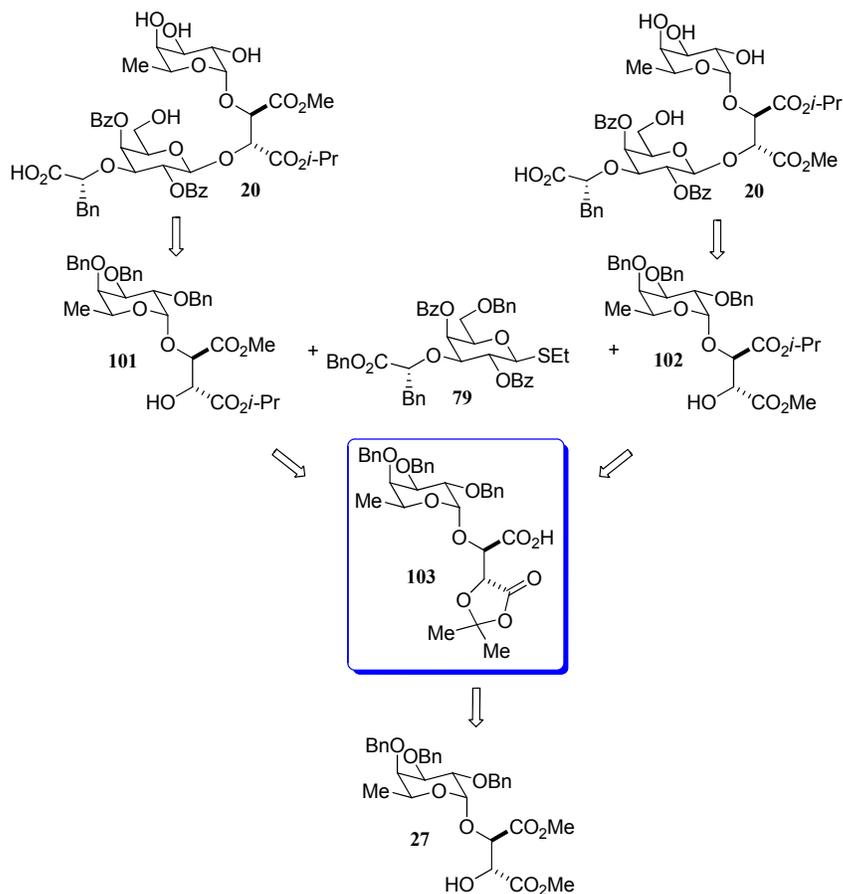


Figure 28 Analogues comportant deux groupements esters différenciés

Le défi évident de ces synthèses réside dans notre capacité à pouvoir différencier les deux fonctions esters l'une par rapport à l'autre. La méthodologie développée pour obtenir ce type de composés servira aussi de base commune à la synthèse d'analogues bivalents qui sera présentée au chapitre suivant.

6.3 Schéma rétrosynthétique

Schéma 29. Schéma rétrosynthétique



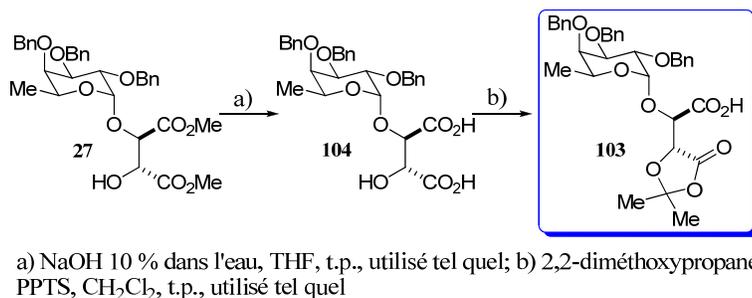
Pour obtenir ces analogues du sLe^x nous avons considéré la stratégie décrite dans le schéma de rétrosynthèse suivant (Schéma 30). L'analogue **20** serait obtenu à partir d'une réaction de couplage glycosidique entre le composé **101** et **79** suivie d'une hydrogénolyse de tous les groupements benzyles. Le donneur fucosidique **101** proviendrait d'une réaction d'esterification de l'acide carboxylique présent sur le composé **103** suivie du clivage de l'acétonide et de l'esterification de l'acide carboxylique résultant. La dioxolanone présent sur notre intermédiaire clé **103** aurait pour origine l'intermédiaire **27**. La synthèse des composés **27** et **79** a déjà été accomplie au cours de ce rapport (voir chapitre III). Pour obtenir l'autre régioisomère, il suffira d'inverser l'ordre des réactions d'esterifications.

6.4 Synthèse des deux analogues portant deux esters différenciés

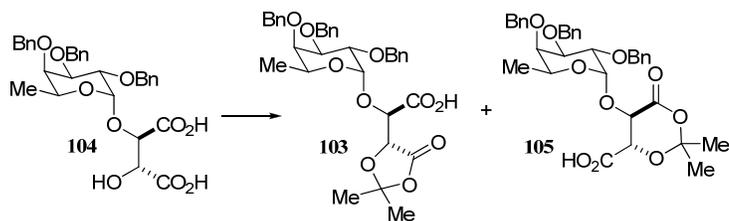
6.4.1 Étape clé : formation régiosélective de la dioxolanone

La présence sur une même molécule de deux fonctions identiques ayant un environnement chimique très semblable entraîne bien souvent des problèmes de régiosélectivité. Dans notre cas, nous allons tenter de différencier deux acides carboxyliques.

Nous avons dans un premier temps évalué la possibilité d'un enzyme de type esterase pour hydrolyser de façon régiosélective l'un des esters. Nous espérons que les esters, étant dans un environnement électrochimique différent, pourraient être reconnus différemment par l'enzyme. Un enzyme isolé du foie de cochon fut utilisé.⁷⁵ Cette méthode ne nous a malheureusement pas donné de résultats concluants. Tel que décrit précédemment nous avons donc choisi de transformer le diester en diacide. Dans la littérature, nous avons trouvé quelques exemples de formation de ces 1,3-dioxolan-4-ones à partir de l'acide D-malique^{76,77} ou bien de l'acide tartrique.⁷⁸ Cette réaction se déroule en présence d'un large excès de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique de PPTS. La réaction est suivie par RMN ¹H durant trente deux heures (Schéma 30).

Schéma 30. Formation chimiosélective de la dioxolanone

Lors de cette réaction de protection, nous avons envisagé la formation de l'autre régioisomère. En effet, nous pourrions avoir une compétition entre la formation de la dioxolanone à cinq chaînons **103** ou de celle à six chaînons **105** (Schéma 31). L'analyse RMN ¹H du brut de la réaction nous montre la présence d'un seul produit mais ne nous permet pas d'affirmer lequel des régioisomères s'est formé **103** ou **105**.

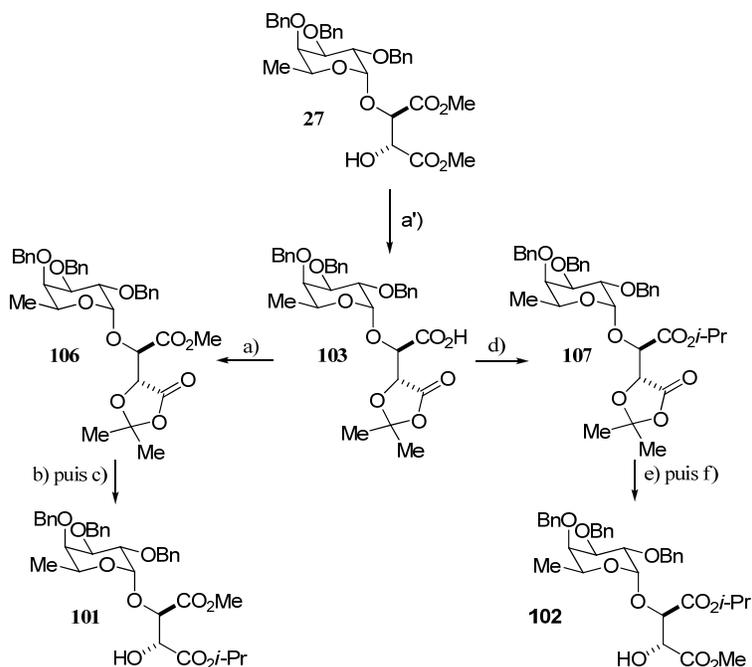
Schéma 31. Dioxolanone à 5 ou 6 chaînons?

Des analyses RMN ainsi que par la diffraction par les rayons X sur des intermédiaires plus avancés nous ont permis d'écarter l'hypothèse de la formation du composé **103**. Ces analyses vous seront présentées un peu plus loin.

6.4.2 Synthèse des deux diesters mixtes **101** et **102**

La synthèse des intermédiaires **101** et **102** a été réalisée à partir du même intermédiaire **103**.

Schéma 32. Synthèse des intermédiaires **101** et **102**



a) i) NaOH 10 % dans l'eau, THF; ii) 2,2-diméthoxypropane, PTSA, CH₂Cl₂ a) TMSCH₂N₂, CH₂Cl₂, t.p., 72 %; b) AcOH 80 % dans l'eau, 50°C; c) Cs₂CO₃, *i*-PrI, DMF, t.p., 59 % (2 étapes); d) Cs₂CO₃, *i*-PrI, DMF, t.p. 56 %; e) AcOH 80 % dans l'eau, 50°C; f) TMSCH₂N₂, CH₂Cl₂, t.p., 66 % (2 étapes).

Une réaction de diazométhylation nous permet d'isoler l'intermédiaire **106** à partir de l'intermédiaire commun **103**. La dioxolanone est clivée, pour donner l'acide carboxylique qui est ensuite converti en ester isopropylique **101**. Pour obtenir l'alcool **102** il nous suffit alors d'inverser l'ordre des deux réactions d'esterifications.

6.4.2.1 Preuves de structure

Afin de prouver la structure des analogues produits, nous avons introduit un groupement *para*-nitrobenzyle (Figure 29) sur le groupement hydroxyle libre du produit **101**.

Des analyses RMN (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HMBC, HMQC) du composé **108** nous ont permis d'attribuer les signaux respectifs de chaque proton. En effet, la présence du groupement nitrobenzoate provoque le déblindage de H_1 (δ 5.76 ppm), ce qui nous a permis de distinguer H_1 de H_2 . Les spectres HMQC permettent d'observer les couplages entre un carbone et un proton. Grâce à ce spectre, nous avons été capable de distinguer les trois carbonyles entre eux (Figure 29).

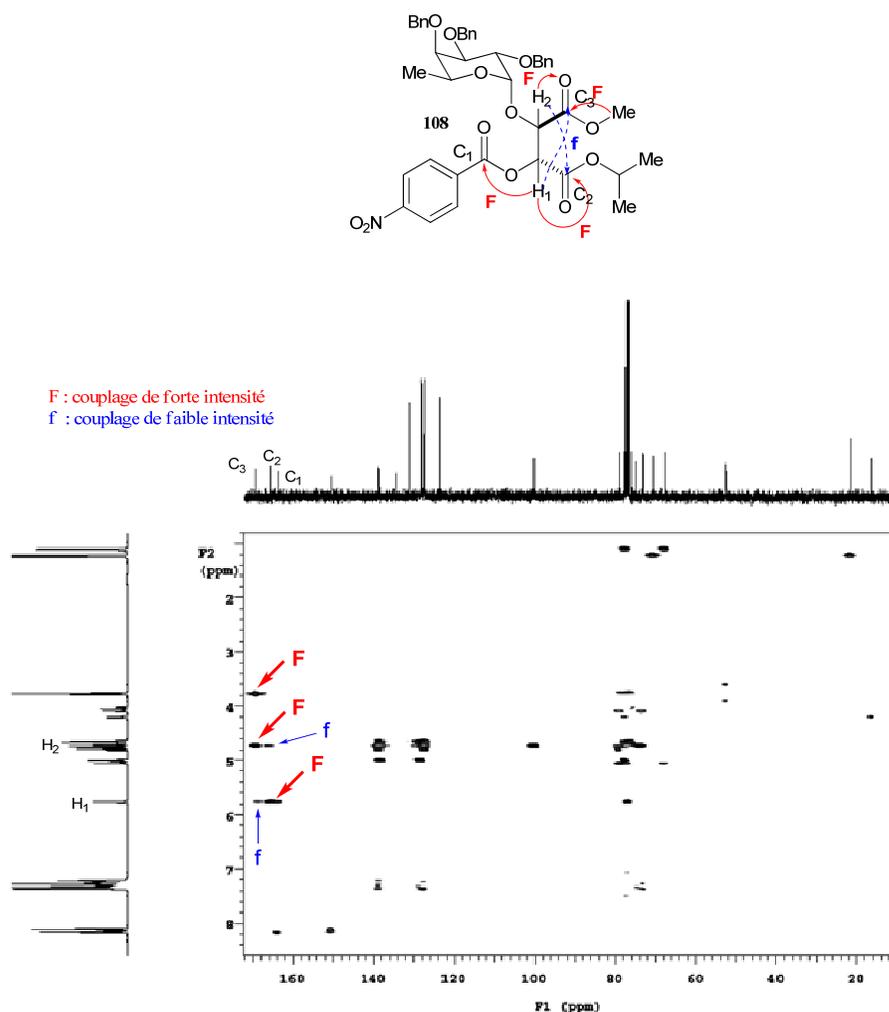


Figure 29 Couplages observés sur le spectre HMQC du composé **108**

- L'hydrogène H₁ (δ 5.76 ppm) du tartrate est fortement couplé avec le carbonyle de l'ester isopropylique C₂ (δ 165.9 ppm) mais aussi avec le carbonyle du benzoate C₁ (δ 164.0 ppm) alors qu'il est beaucoup plus faiblement couplé avec le carbonyle de l'ester méthylique C₃ (δ 169.3 ppm).
- L'hydrogène H₂ (δ 4.72 ppm) du tartrate est fortement couplé avec le carbonyle de l'ester méthylique C₃ alors qu'il est beaucoup plus faiblement couplé avec le carbonyle de l'ester isopropylique C₂ (δ 169.3 ppm).
- Les hydrogènes de l'ester méthylique (δ 3.76 ppm) sont fortement couplés avec le carbonyle de l'ester méthylique C₃ (δ 169.3 ppm).
- Les hydrogènes du noyau aromatique du groupement *para*-nitrobenzoate (δ 8.17 ppm) sont fortement couplés au carbonyle du *para* nitrobenzoate (δ 164.0 ppm).

Les résultats de ces analyses indiquent que l'ester isopropylique s'est bien formé tel qu'illustré à la Figure 29, tandis que l'ester méthylique est porté par le même carbone que le résidu fucose.

Enfin, un spectre de diffraction par les rayons X du composé **108** nous a permis de confirmer les résultats déjà obtenus par RMN (Figure 29) et confirmer sans ambiguïté la structure des analogues obtenus (Figure30).

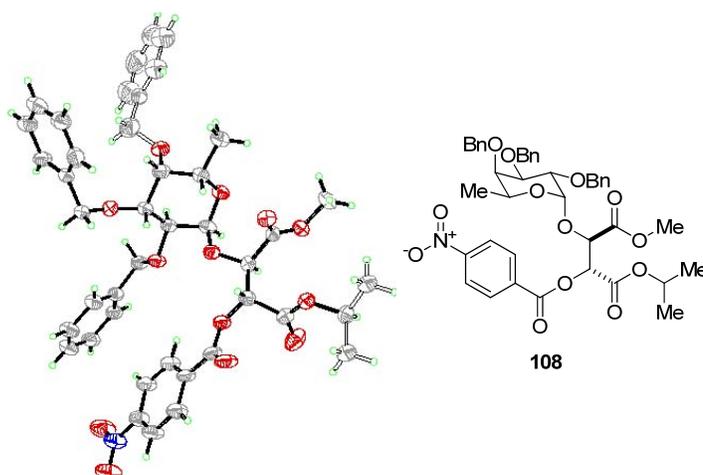
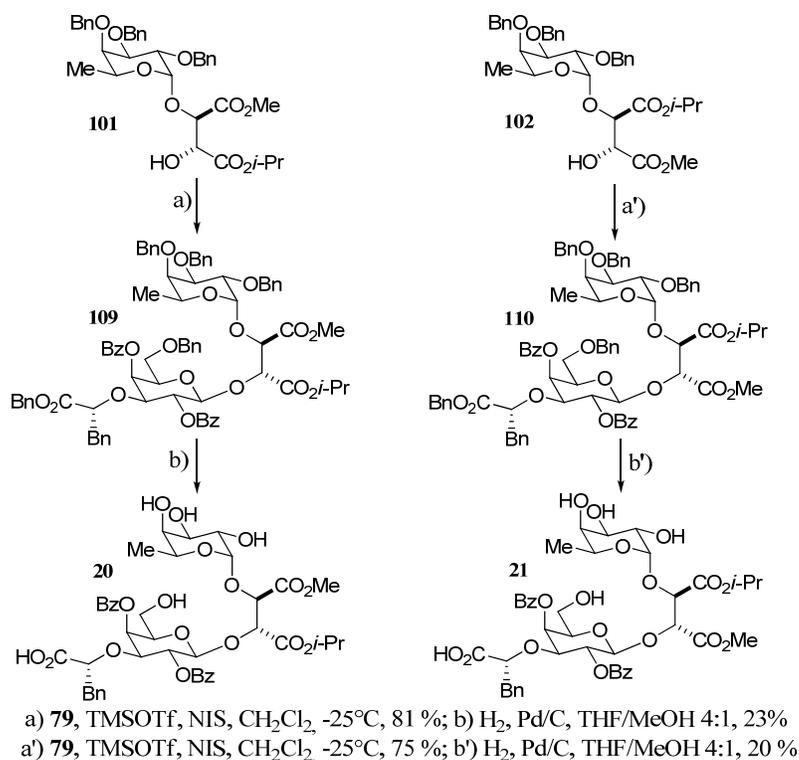


Figure 30 Diffraction par rayon X du composé **108**.

6.4.3 Couplage glycosidique et clivage des éthers benzyles

Une fois en possession des deux donneurs fucosidiques **101** et **102** ainsi que de l'accepteur glycosidique **79**, on peut alors effectuer la réaction de glycosylation en présence de NIS et TMSOTf (Schéma 33). Grâce à la présence du groupement benzoate en C-2 du thioglycoside **79** nous avons obtenu les composés **109** et **110** avec une excellente β sélectivité et de bons rendements. Dans les deux cas, les intermédiaires **109** et **110** sont alors engagés dans une réaction de débenzylation en présence de palladium sur charbon. Ayant des composés sensibles aux conditions acides et basiques nous avons préféré effectuer ces réactions dans le THF plutôt que le méthanol. On obtient ainsi les deux analogues **20** et **21** avec de bons rendements.

Schéma 33. Réactions de glycosylation suivie du clivage des groupes benzyle



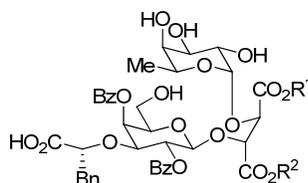
Le principal défi lors de la synthèse de ces deux analogues résidait dans la différenciation des deux fonctions acide carboxylique. Par un choix judicieux de

groupements protecteurs, nous avons réussi à isoler de façon chimiosélective l'une des deux fonctions acides. Ainsi, en quelques étapes, et de façon divergente nous avons synthétisé les deux analogues comportant deux groupements esters différenciés avec un bon rendement. En nous appuyant sur ces résultats, nous pouvons à présent envisager la synthèse de dimères du sLe^x.

6.5 Interprétation des résultats et des tests biologiques

Nous avons vu précédemment que le choix de l'espaceur devait nous permettre d'imiter l'alignement des pharmacophores originaux induits par le GlcNAc. Celui-ci devait aussi être modifiable, afin que l'on puisse obtenir la conformation spatiale optimale pour se lier au domaine de reconnaissance des hydrates de carbone. Les études menées précédemment au laboratoire nous ont montré que la présence de groupements isopropyles sur les esters dérivés du tartare augmentait considérablement la puissance de nos analogues par rapport à ceux portant deux esters méthyliques.⁵⁸ Ceci serait dû à une modification de conformation de nos analogues entraînant un meilleur alignement du résidu fucose avec le galactose. Il restait à tester la puissance des analogues préparés et les comparer avec leurs homologues symétriques (Tableau 9).

Tableau 9. Résultats des tests RPS sur les analogues dibenzoate ayant deux esters différenciés



Entrée	Essais dynamique P-		
	R ¹	R ²	sélectine IC ₅₀ (R [*])
1	Me	Me	0.018 (36.0)
2	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	0.008 (79.3)
3	<i>i</i> -Pr	Me	0.016 (40.5)
4	Me	<i>i</i> -Pr	0.021(31.6)

IC₅₀ en (mM); R^{*}: RIC₅₀=IC₅₀(sLe^x)/IC₅₀(Cpd)

$$IC_{50}(sLe^x) = 0.67$$

Les entrées 1 et 2 rappellent l'activité des analogues symétrique portant respectivement des esters méthyliques et isopropyliques. Les activités des analogues disymétrique (entrée 3 et 4) sont du même ordre que celle du diméthyle. Cependant, il est intéressant de noter que l'analogue portant un isopropyle sur le carbone proche du résidu fucose a une activité un peu supérieur (entrée 3) que celui où l'isopropyle est plus éloigné du fucose (entrée 4). Bien que la différence soit faible, on peut poser l'hypothèse que dans le premier cas le groupe isopropyle stériquement plus important qu'un méthyle impose un biais conformationnel plus important conduisant a un meilleur alignement des résidu fucose et galactose. Nous avons déjà mentionné l'importance de cet alignement en terme d'activité biologique (Cf chapitre 3). Enfin, il faut noter que les activités notées dans le cas disymétrique sont intermédiaires entre celles du di-isopropyle et du diméthyle ce qui est assez logique.

7 Synthèse de dimères du sLe^x

En nous appuyant sur les résultats du chapitre 4 il nous paraissait très intéressant de développer une voie de synthèse nous permettant d'obtenir un dimère des analogues du sLe^x. Un «espaceur» de type [1,2,3]-triazole nous permettrait de lier les deux unités du sLe^x (Figure 31). Nous espérons que la puissance de nos molécules soit augmentée du fait de «l'effet de polyvalence».

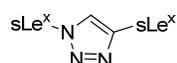
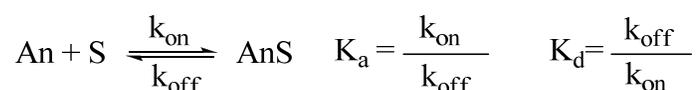


Figure 31. Dimère d'analogues du sLe^x mettant en jeu un triazole comme «espaceur»

7.1 Approche thermodynamique de «l'effet de polyvalence»

La polyvalence naturelle des carbohydrates, des glycoprotéines et des glycolipides est évidente. Ces composés présentent une affinité pour les lectines plus élevée que leurs analogues monomères correspondants. L'engouement pour ces composés polyvalents a été et reste considérable. Ceci a conduit à la mise au point d'analogues d'hydrates de carbone polyvalents ayant un haut degré d'affinité envers le domaine de reconnaissance des lectines. G. M. Whitesides⁷⁹ puis R. Roy⁸⁰ utilisèrent une approche thermodynamique et mécanistique pour expliquer ce phénomène, que nous avons utilisé pour quantifier la synthèse d'un dimère.

La réaction d'association entre un antagoniste (An) et une sélectine (S) met en jeu des liaisons non covalentes de faible énergie (force électrostatique ou ionique, liaison hydrogène, etc.), permettant la réversibilité de la réaction.



La réaction AnS dépend thermodynamiquement de l'affinité : force de liaison entre un épitope et son paratope. Elle est réversible et exothermique, K_a étant la constante d'équilibre d'association et K_d la constante d'équilibre de dissociation.⁸¹ L'enthalpie de liaison (ΔH) de l'hydrate de carbone polyvalent est directement proportionnelle aux nombres de liaisons avec l'épitote. Par exemple, l'enthalpie d'un analogue tétravalent serait presque quatre fois plus grande que celui de son analogue monovalent.

L'augmentation des valeurs de K_a pour les deux lectines en présence d'un analogue polyvalent est connue comme étant l'«effet polyvalent». Ceci est dû à une contribution de l'entropie négative ($-\Delta S$) plus grande pour les analogues polyvalents par rapport aux analogues monovalents. En effet, le contact entre l'antagoniste et son récepteur dépend d'une collision au hasard entre ces deux molécules. Dans le cas des molécules polyvalentes, la première collision entre l'antagoniste et le récepteur est gouvernée par les mêmes facteurs. Une deuxième collision de type «intramoléculaire» ou proximale est alors possible entre l'autre antagoniste attaché et un récepteur à proximité d'où l'augmentation de l'entropie négative ($-\Delta S$) et donc de l'affinité (Equation 1).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = -RT \ln K_a \quad (1)$$

7.2 Exemple d'analogues multivalents

Wong⁸² s'intéressa à la synthèse d'analogues du sLe^x bivalents, lesquels furent testés sur les E-sélectines. Chacun de ces derniers ont présenté une puissance légèrement supérieure à l'unité de base, le sLe^x (Figure 32). Dans le cas du composé **114** portant des unités de sLe^x aux positions 3 et 6 la puissance fut augmentée par un facteur de cinq. Il faut noter que l'attachement des unités sLe^x au butane diol **115** et au pentane diol **116** n'a pas démontré un gain de puissance biologique.

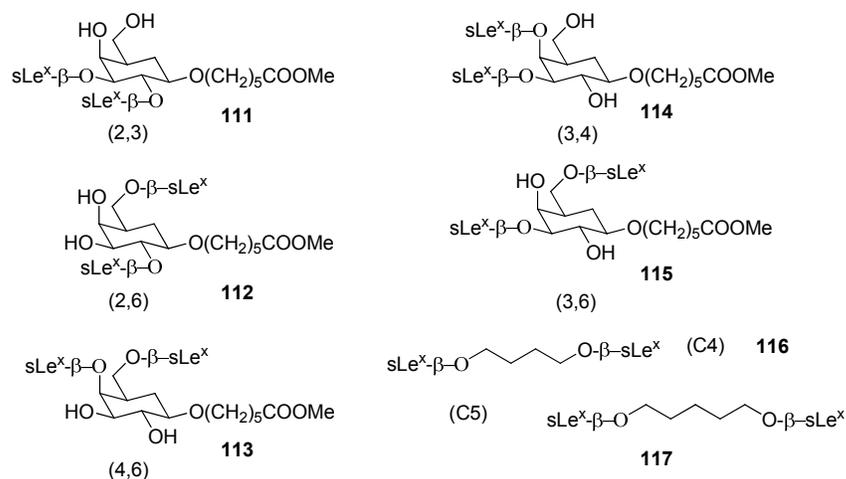


Figure 32. Dimères développés par Wong⁸¹

Kretzschmar⁸³ synthétisa plusieurs analogues du sLe^x trivalents. Chacune des unités du sLe^x était reliée par un nitrométhane-acide propionique (Figure 33). Chacun de ces composés a été testé sur la E- et la P-sélectine et a donné des activités jusqu'à 10 fois supérieures au monomère. Il semblerait que la longueur de l'espaceur influence de façon gaussienne l'activité des analogues.

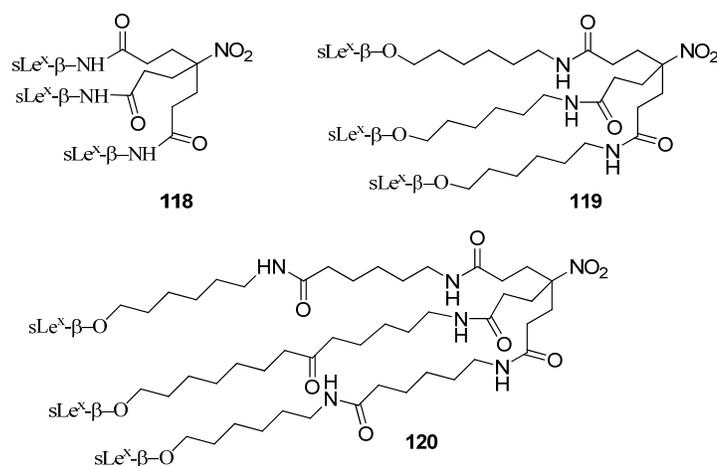


Figure 33. Analogues trivalents développés par Kretzschmar⁸²

Plus tard, Kunz⁸⁴ fournit deux analogues du sLe^x trivalents à l'aide de peptides cycliques qui ont montré une activité deux à trois fois plus élevée que le tétrasaccharide monomérique (Figure 34).

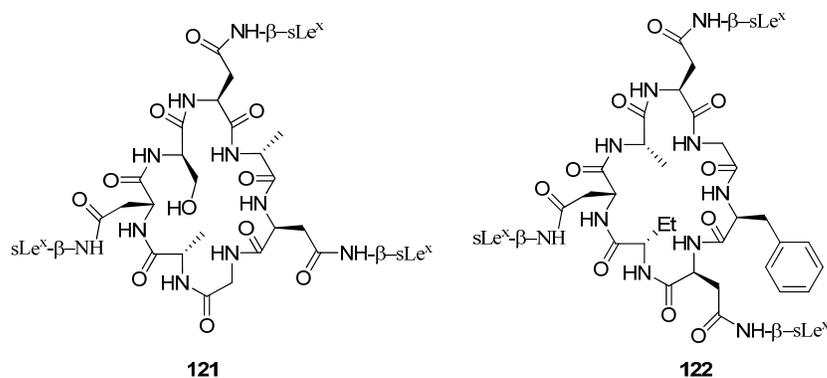


Figure 34. Analogues trivalents développés par Kunz

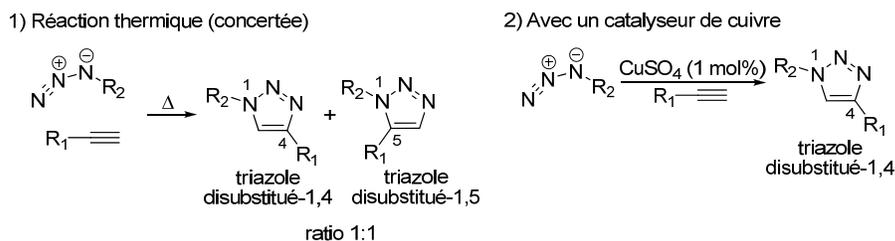
Ces travaux précédents nous indiquent les paramètres dont nous devons tenir compte et nous devons faire varier pour moduler l'activité biologique des analogues divalents que nous envisageons de préparer.

Nous avons déjà mentionné la nature des espaceurs qui seront utilisés [1, 2, 3] triazole. Ces composés ont été choisis à la lumière des travaux précédents pour leur modulabilité. Il nous restait alors à explorer les voies de synthèse pour les préparer.

7.3 Cycloaddition-1,3-dipolaire de Huisgen

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen permet la fusion de deux réactifs insaturés pour générer une panoplie d'hétérocycles à cinq membres.^{85, 86} Par exemple, un alcyne et un azidure peuvent être joints efficacement par ce processus concerté, permis par la symétrie des orbitales, pour fournir différents cycles triazoles disubstitués.⁸⁷ Cette réaction doit par contre être chauffée à des températures relativement élevées et génère un mélange de régioisomère 1,2,3-triazole disubstitués-1,4 et disubstitués-1,5 à moins que l'alcyne porte un groupement carbonyle ou perfluoroalkyle.^{88,89} En utilisant le cuivre comme catalyseur Meldal a optimisé cette réaction en favorisant la formation du régioisomère triazole-1,4 qui est alors généré sélectivement à la température de la pièce.⁹⁰

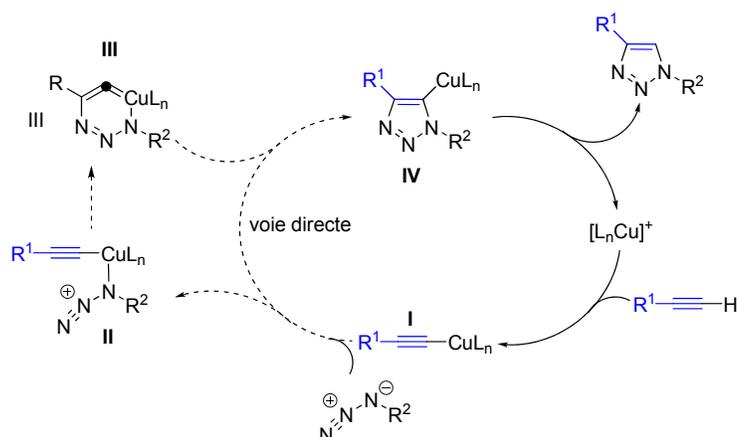
Schéma 34. Cycloaddition d'azidures avec des alcynes



7.4 Principes de la «Click Chemistry»

La «click chemistry» est une notion introduite par Sharpless⁹¹ en 2001 pour désigner une réaction mettant en jeu deux réactifs qui se joignent rapidement et avec une grande efficacité. La réaction de cycloaddition d'un azidure avec un alcyne terminal en présence d'une quantité catalytique de cuivre est réalisée température ambiante.⁹⁰ De part son efficacité, sa rapidité, sa grande tolérance à de nombreuses fonctionnalités ainsi que par sa versatilité en termes de solvant, de température et de pH, celle-ci c'est vue désignée comme étant la «Click reaction». La cycloaddition-1,3 dipolaire d'un azidure avec un alcyne pourrait constituer une manière efficace de relier deux molécules hautement fonctionnalisées comme il s'agit dans notre cas. En plus d'être une réaction fournissant de bons rendements, celle-ci est aussi très régiosélective. Sharpless⁹² a proposé un mécanisme pour cette réaction catalysée par le Cu^I (CuI, CuOTf·C₆H₆, Cu(NCCH₃)₄PF₆). La première étape du cycle catalytique consiste en la formation d'un acétylénure de cuivre^I **I** qui interagit avec l'azidure pour donner le complexe **II**. Ce dernier cycliserait pour donner **III**, un complexe instable à 6 membres qui se réarrange en **IV**. Le complexe **IV** va alors subir une décomplexation pour fournir le [1,2,3]-triazole-1,4-disubstitué et ainsi régénérer le catalyseur de cuivre. Ce mécanisme laisse encore place à de nombreuses discussions sur la formation de cet intermédiaire cyclique à six chaînons. Tandis que la voie directe fait intervenir un mécanisme de cycloaddition [2 + 3] fortement défavorisé d'un point de vue énergétique (12 – 15 kcal).

Schéma 35. Formation des [1,2,3]-triazoles en présence de CuI^I



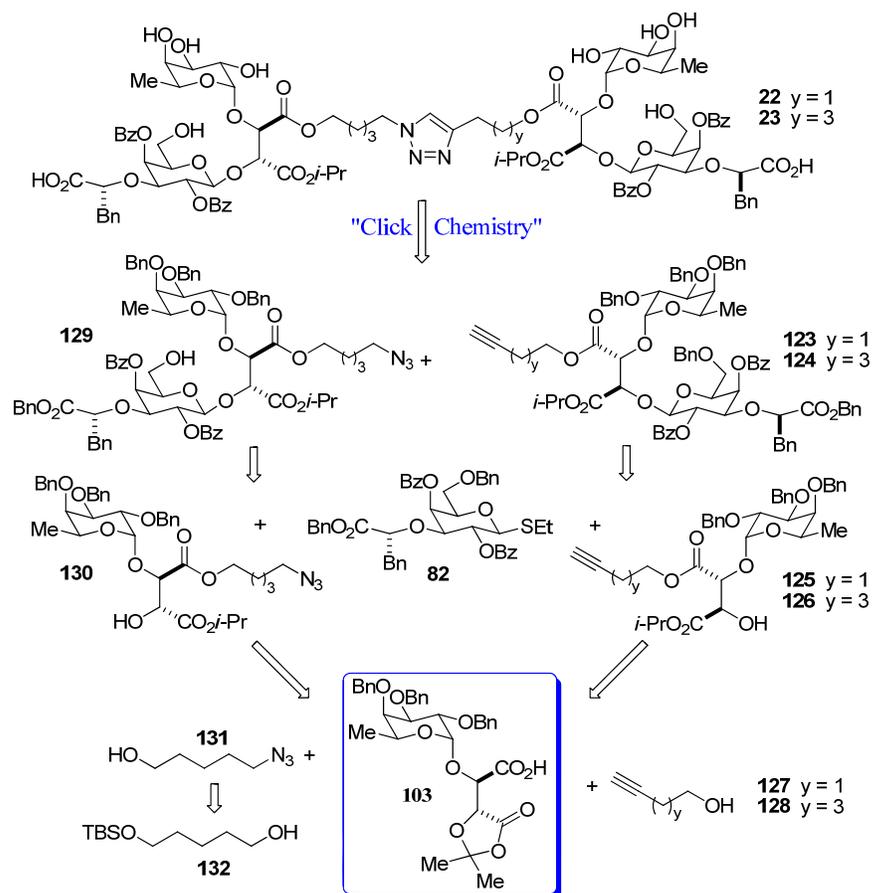
Notons que plus récemment, une variante complémentaire de la réaction catalysée par $\text{Cp}\cdot\text{RuRCl}(\text{PPh})_3$ ou $\text{Cp}\cdot\text{RuRCl}(\text{NBD})$ génère régiosélectivement des triazoles 1,5-disubstitués.⁹³ Ce qui pourrait être encore une autre avenue à explorer lors d'études d'optimisation ultérieures.

Les propriétés biologiques et chimiques des triazoles, ainsi que les nombreux exemples de dendrimères⁹⁴ faisant intervenir ce type de squelette nous laissent penser que celui-ci serait le candidat parfait pour la synthèse d'analogues du sLe^x sous forme de dimères.

7.5 Schéma rétrosynthétique

Les deux unités de notre dimère **22** (ou **23**) seraient reliées par un [1,2,3]-triazole substitué en 1,4 (Schéma 35). Pour former ce type de composé **123** et **124** de façon convergente, nous avons vu précédemment qu'il était possible d'obtenir ces composés de façon très efficace à partir d'un azoture **129** et d'un alcyne terminal **123** (ou **124**). Ces deux réactifs **129** et **123** (ou **124**) proviendraient d'une même réaction de thioglycosylation entre l'accepteur glycosidique **82** et chacun des deux donneurs fucosidiques respectifs **129** et **125** (ou **126**). Ces derniers seraient obtenus via la réaction d'estérification correspondante à partir de l'intermédiaire commun **103** et de leurs alcools respectifs **131** et **127** (ou **128**).

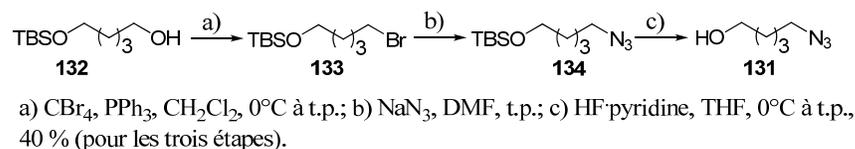
Schéma 36. Schéma rétrosynthétique des dimères du sLe^X



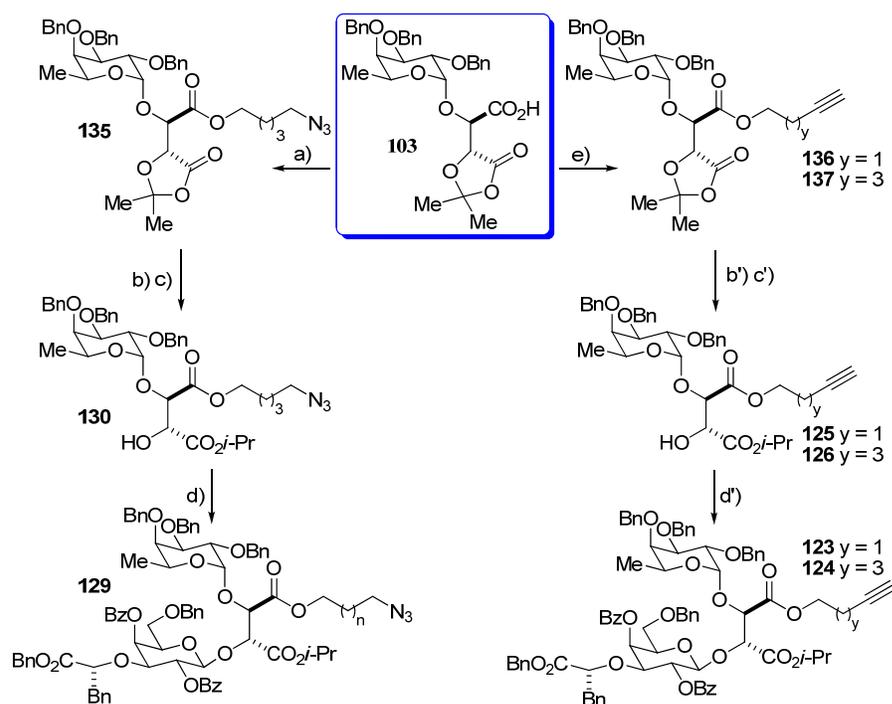
7.6 Synthèse d'un dimère du sLe^X

La synthèse commence par la formation de l'intermédiaire **131** portant à l'une de ses extrémités une fonction alcool libre et à l'autre une fonction azidure. Pour réaliser cela, nous utilisons le pentandiol monoprotégé **132** (Schém 35). Celui-ci mis en présence de CBr₄ et de PPh₃ est transformé en bromure.⁹⁵ Une réaction de substitution nucléophile en présence de NaN₃ permet d'obtenir l'azidure désiré. L'utilisation de l'hydrofluorure de pyridinium dans le THF, nous permet de récupérer l'alcool libre **131**.

Schéma 37. Synthèse de l'azidoalcool **131**



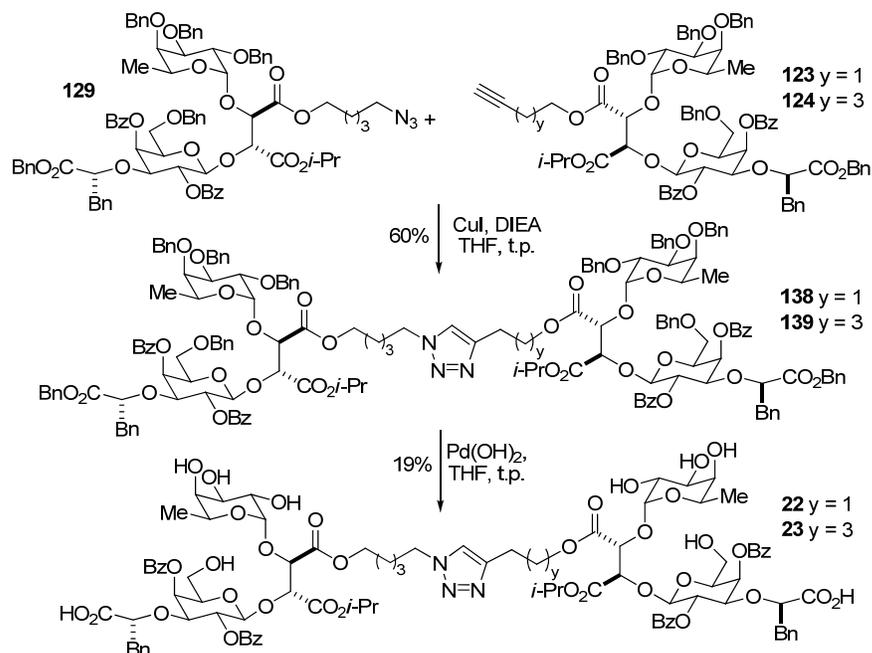
La synthèse se poursuit par l'estérification de l'intermédiaire **103** dont la synthèse avait été précédemment décrite au cours du chapitre IV. Les alcools **131** et **126** (ou **127**) mis dans les conditions développées par Steglich et Boden-Keck⁹⁶ nous ont permis d'obtenir les intermédiaires **134** et **135** (et **136**) avec de bons rendements (Schéma 37). Ensuite, on régénère la fonction acide en clivant la dioxolanone. Ensuite, on additionne l'iodure isopropylique sur le carboxylate préparé *in situ* afin d'obtenir les intermédiaires **129** et **124** (et **125**). Il nous reste à présent à coupler le donneur thioglycosidique **79** avec l'accepteur fucosidique **129** et **124** (et **125**) correspondant dans les mêmes conditions que celles développées au laboratoire. Grâce à la participation du groupement en C-2 du thioglycoside, nous avons obtenu les produits **128**, **122** (et **123**) avec un bon rendement et une bonne stéréosélectivité.

Schéma 38. Synthèse des deux unités monomères du sLe^x

a) alcool **131**, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 52 %; b) AcOH 80 % dans l'eau 50°C; c) Cs₂CO₃, DMF, puis *i*-PrI, t.p., 66 %; d) NIS, TMSOTf, CH₂Cl₂, -25°C, 69 %; e) alcool **127** (ou **128**), DCC, DMAP, CH₂Cl₂, t.p., 61 %; b') AcOH 80 % dans l'eau 50°C; c') Cs₂CO₃, DMF, puis *i*-PrI, t.p., 67 %; d') NIS, TMSOTf, CH₂Cl₂, -25°C, 87 %

Étant en possession de l'intermédiaire azidure **129** et des l'intermédiaires alcyne **123** et **124**, nous avons effectué la «click dimérisation» en présence de CuI et de DIEA dans le THF (Schéma 38). Le triazole 1,4-disubstitué a été obtenu en une nuit et nous a permis par la même occasion d'obtenir le dimère du sLe^x a été obtenu avec un rendement de 60%. Les groupements *O*-benzyle sont ensuite hydrogénolysés⁹⁷ en présence de Pd(OH)₂ et d'une source d'hydrogène.

Schéma 39. Synthèse des analogues dimériques par le biais d'une réaction de « click chemistry »



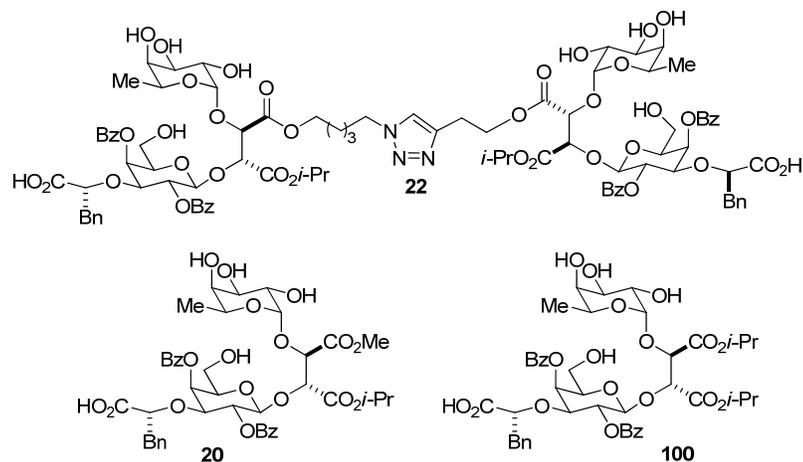
Le dimère **23** complètement déprotégé n'a jamais pu être isolé après purification sur silice en phase normale. Cependant, le spectre de masse du brut réactionnel nous a confirmé que ce dernier était bien présent dans le mélange. En utilisant la chromatographie en phase inverse, nous avons réussi à isoler le composé **22**, mais comme nous l'avons mentionné précédemment, les rendements après purification ne sont pas à la mesure de la propreté notée par RMN ¹H du brut de la réaction. Un choix de silice plus approprié sera à déterminer pour obtenir de meilleurs rendements.

7.7 Interprétation des tests biologiques

Nous avons vu dans ce chapitre que «l'effet polyvalent» pouvait être à l'origine d'une augmentation de la puissance des analogues. Ceci pourrait être expliqué par une contribution de l'entropie négative (ΔS) plus grande pour ces

composés polyvalents. Nous avons donc soumis le dimère **22** à la même série de tests RPS que nos analogues **20** et **100** (Tableau 10).

Tableau 10. Comparaison des résultats des tests RPS entre le dimère et deux analogues monomériques



Essai dynamique		
Entrée	Substrat	P-sélectine IC ₅₀ (R [*])
1	20	0.021 (32)
2	22	0.008 (82)
3	100	0.008 (79.3)

IC₅₀ en (mM); R^{*} : RIC₅₀=IC₅₀(sLe^x)/IC₅₀(Cpd)

$$IC_{50}(sLe^x) = 0.67 \text{ (mM)}$$

Si l'on compare le résultat obtenu pour le dimère **22** avec les composés précédemment testés on peut noter qu'il s'agit du composé le plus puissant jamais synthétisé dans notre laboratoire. Si l'on compare la puissance de l'analogue **22** à celui de l'analogue **20**, son équivalent monomérique, nous pouvons voir que celui est 2.6 fois plus actif. En revanche si l'on compare l'analogue **22** au composé **100** on peut voir que la puissance de ces deux composés est quasiment identique. Il aurait été intéressant de pouvoir synthétiser d'autres dimères tout en faisant varier la longueur des chaînes alcyne et azoture afin de voir quelle serait la longueur de chaîne optimale en termes de puissance de ces composés dimériques. Il aurait aussi été intéressant de pouvoir synthétiser des analogues dimériques plus proches structurellement des composés possédant deux esters isopropyliques. Ceux-ci seraient facilement accessibles en préparant une chaîne azoture et alcyne ayant en α de la fonction alcool un centre stéréogénique.

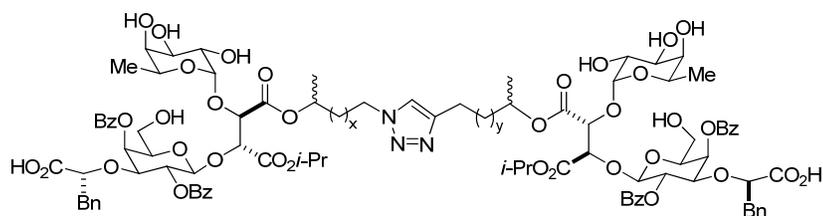


Figure 35. Analogue potentiellement intéressant à considérer

8 Conclusion

Les travaux de cet ouvrage ont permis de mettre au jour plusieurs nouvelles familles d'analogues du sLe^x dont ceux possédant deux groupements esters différenciés. La voie de synthèse développée pour obtenir ces derniers était une porte d'entrée vers la synthèse de composés «polyvalents» plus complexes. Ainsi nous avons obtenu l'analogue le plus puissant jamais synthétisé dans notre laboratoire : le sLe^x sous sa forme dimérique.

Ces travaux ont montré aussi à quel point le choix de notre «espaceur» était important car contrairement à la plupart des «espaceurs» développés jusqu'à présent en plus de respecter l'alignement du résidu galactose et du résidu fucose, celui-ci est hautement modifiable. Ceci nous laisse penser qu'il serait encore possible d'apporter des modifications à ces analogues dimériques susceptibles d'améliorer leur puissance.

Dans cette recherche d'optimisation de la puissance de nos analogues nous avons aussi pu mettre en évidence l'importance du groupement benzoate en C-4. En effet nous avons pu constater que les composés comportant un seul groupement benzoate en C-4 du galactose avaient le même niveau de puissance que les composés di-benzoate en C-2 et C-4. Ceci confirme les résultats déjà obtenus par diffraction des rayons X du sLe^x lié à des fragments de la PSGL-1 et de la P-sélectine.

L'obtention de ces composés monobenzoate fut rendu possible grâce à la mise au point d'une méthodologie innovante faisant intervenir un groupement benzyloxycarbonate comme groupe participant dans les conditions de Koenigs-Knorr. Contrairement aux quelques méthodes mettant en jeu un groupement carbonate en C-2 nous avons montré l'efficacité et l'intérêt de notre méthode par sa capacité à réagir avec des accepteurs glycosidiques encombrés ou peu réactifs. De plus de part sa participation lors de la formation de liens glycosidique nous avons obtenu une très bonne β stéréosélectivité. Lors de la déprotection de nos analogues nous avons pu déprotéger en un seul pot les groupements -OBn et -OCbz. Ces résultats montrent que

le benzyloxycarbonate est une option très intéressante et non négligeable pour tout chimiste désirant former des liaisons β glycosidiques.

9 Partie expérimentale

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'argon dans de la verrerie préalablement séchées à l'étuve (>100 °C) ou à la flamme en utilisant les techniques de seringue conventionnelles. Tous les réactifs et les produits employés sont de «qualité réactif» et proviennent des compagnies suivantes: Sigma-Aldrich, Lancaster et Sterm Chemicals. Ces produits ont été employés sans purification supplémentaire à moins d'indication contraire. Les solvants utilisés proviennent de chez ACP.

Le THF a été distillé sur mélange de sodium/benzophénone sous atmosphère d'azote immédiatement avant leur utilisation. Les solvants et produit CH_2Cl_2 , CH_3CN , Et_3N ont été fraîchement distillés sous atmosphère d'azote sur CaH_2 avant leur utilisation.

Les chromatographies éclairées ont été effectuées avec de la silice Merck 60 (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air d'après la procédure de W. C. Still^{ref}. Les chromatographies sur couche mince (C.C.M.) ont été réalisées sur des plaques F-254 (gel de silice Merck 0.25mm) sur support d'aluminium. La visualisation des chromatogrammes a été effectuée avec les révélateurs suivants: lampe UV; solution aqueuse de molybdate d'ammonium; solution aqueuse de permanganate de potassium.

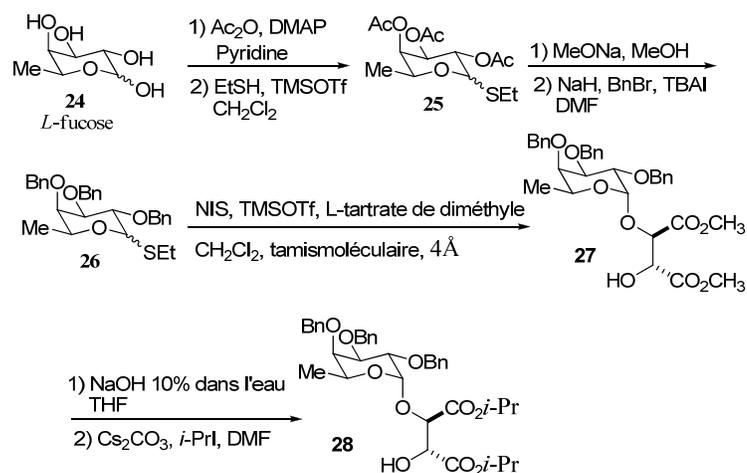
Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à l'aide spectromètre 400 MHz ou 500 MHz. Les déplacements chimiques rapportés sont exprimés en ppm par rapport à la référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les données spectrales pour les spectres RMN ^1H sont rapportées dans l'ordre suivant chaque signal: déplacement chimique (δ en ppm), multiplicité, constante de couplage (J en Hz) et la valeur de l'intégration. Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à une fréquence de 100 MHz ou de 125 MHz. Les déplacements chimiques rapportés sont exprimés en ppm par rapport à la référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les spectres infrarouges ont été enregistrés avec un spectromètre à transformées de

Fourier (FT-IR) et les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les spectres de masse FAB ont été enregistrés avec ou sans ionisation. Une source d'ionisation «electrospray» ESI a aussi été employée pour l'analyse par spectrométrie de masse.

Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre à une longueur d'onde de 589 nm correspondant à la raie D du sodium. Les mesures ont été effectuées dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 1.00 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été confiées au laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal.

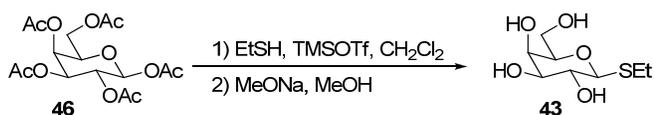
(2*R*,3*R*)-dimethyl 2-hydroxy-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (27)

(2*R*,3*R*)-diisopropyl 2-hydroxy-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (28)



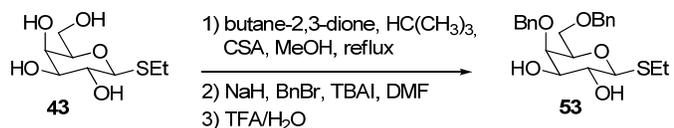
Les composés **25**, **26**, **27**, **28** ont déjà été rapportés et caractérisés dans notre laboratoire et sont soumis pour publication.⁵⁸

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(ethylthio)-6-(hydroxyméthyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol (43)



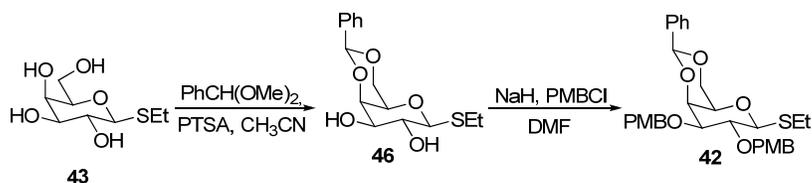
Le composé **43** a déjà été rapporté et caractérisé dans notre laboratoire et est soumis pour publication.⁵⁸

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-(benzyloxy)-6-(benzyloxyméthyl)-2-(ethylthio)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diol (53)



Le composé **53** a déjà été rapporté et caractérisé tel que dans la littérature à partir du composé **43**.⁹⁸

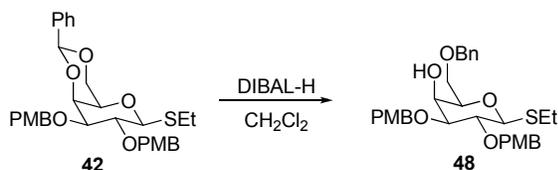
(2*S*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-6-(ethylthio)-7,8-bis(4-methoxybenzyloxy)-2-phenylhexahydropyrano[3,2-*d*][1,3]dioxine.(42)



Le composé **46** a déjà été rapporté et caractérisé tel que dans la littérature à partir du composé **43**.⁵⁸ À une solution du diol **46** (2.54 g, 8.16 mmol) dans le DMF (0.1M) refroidit à 0°C, du NaH (60% dans l'huile, 3 équiv., 24.4 mmol, 1 g) est ajouté. Après 20 minutes d'agitation à cette température, on ajoute le PMBCl (3 équiv., 24.4 mmol, 3.3 mL). Le mélange est agité durant une nuit à t.p.. Lorsque complétée, la réaction est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % EtOAc/Hex) a donné **42** (quantitatif) sous forme d'un solide blanc.

Formule brute : C₃₁H₃₆O₇S; **MM :** 552.22 g.mol⁻¹; **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 7.73 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.08 (ta, *J*= 7.5 Hz, 1H), 6.85-6.77 (m, 4H), 5.30 (s, 1H), 4.89 (d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J*= 10.0Hz, 1H), 4.64 (d, *J*= 11.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*= 11.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 4.06 (ta, *J*= 7.5 Hz, 2H), 3.72 (d, *J*= 3.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J*= 3.5, 9 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J*= 1.0, 12 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.17 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H). **IR** ν_{max} 2910 (large), 1613, 1514, 1251, 1090, 1057, 1031, 819 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₁H₃₇O₇S (M+H)⁺: 553.2260, trouvé : 553.2249 (-1.1 ppm)

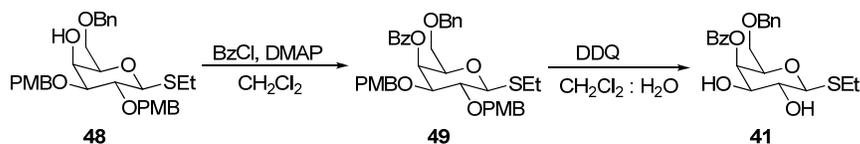
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)-4,5-bis(4-methoxybenzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3-ol (48**)**



A une solution du composé **42** (2.37g, 4.29 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) refroidit à 0 °C, du DIBAL-H (5 équiv., 21.5 mmol, 22 mL) est ajoutée. La réaction est agitée durant 3.5 h à cette température et sous atmosphère d'argon. Lorsque la réaction est complète, elle est parachevée par l'addition de sel de Rochel, laquelle est agitée durant une nuit. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % EtOAc/hexanes) donne **48** (2.25g, 95 %) en tant que solide blanc.

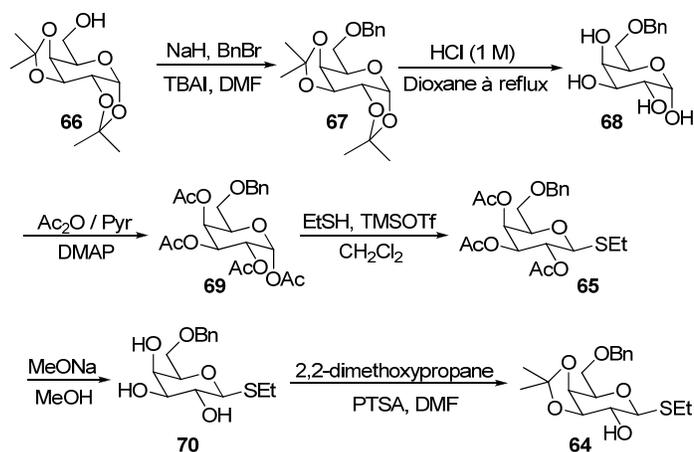
Formule brute : C₃₁H₃₈O₇S; **MM** : 554.23 g.mol⁻¹; **R_f** 0.55 (35 % EtOAc/hexanes); **m.p.** : 75-76 °C; **[α]_D²⁵** 18.9 (*c* 1.1, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 9H), 6.91-6.87 (m, 4H), 4.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.79 (dd, *J* = 5.9, 9.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 5.6, 10.0 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 3.3, 8.9 Hz, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 159.6, 138.2, 130.7, 130.3, 130.2, 129.8, 128.7, 128.04, 128.02, 114.2, 114.0, 85.4, 82.3, 77.8, 77.2, 75.7, 74.0, 72.1, 69.6, 67.2, 55.54, 55.53, 25.0, 15.4 ppm, **IR** ν_{max} (film) 2926 (large), 1612, 1513, 1248, 1089, 822, 699 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₁H₃₈O₇SNa (M+Na)⁺: 577.2230, trouvé : 577.2234 (+0.6 ppm).

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)-4,5-dihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl benzoate (41**)**



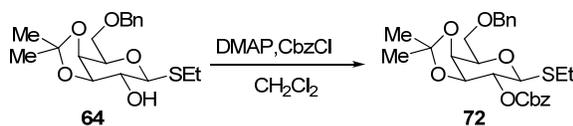
À l'alcool **64** (1.68 g, 3.04 mmol), dissout dans le CH₂Cl₂ (0.1M) à t.p., de la DMAP (3 équiv., 9.12 mmol, 1.11), puis du BzCl (2 équiv., 6.08 mmol, 710 µL) sont ajoutée. La réaction est agitée à t.p. durant 3 h, une fois la réaction complétée le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à **49** (1.89 g, 94 %) sous forme d'une huile incolore. Au composé **49** (1.89 g, 2.87 mmol) dissout dans un mélange de CH₂Cl₂:H₂O (10:1, 0.1M), de la DDQ (1.2 équiv., 3.44 mmol, 781 mg) est ajouté. Le mélange est agité durant 2 h à t.p. et sous atmosphère d'argon. Lorsque complétée, la réaction est parachevée avec une solution de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel silice (5 % EtOAc/CH₂Cl₂) pour donner **41** (1.03 g, 86 %) sous forme d'un solide blanc. Le composé **41** a déjà été rapporté et caractérisé dans la littérature.⁹⁹

(3*aS*,4*R*,6*S*,7*R*,7*aR*)-4-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)-dimethyltetrahydro-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-7*ol*] (64**)**



Les composés **67**, **68**, **69**, **65**, **70**, **64** ont déjà été rapportés et caractérisés dans la littérature.^{100, 101, 102}

Benzyl(3aS,4R,6S,7R,7aS)-4-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-7-yl carbonate (72)

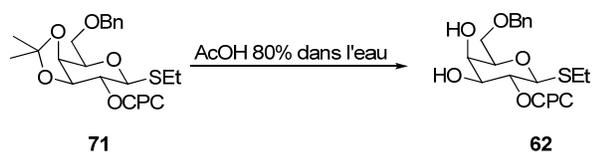


À l'alcool **64** (522 mg, 1.47 mmol), dissout dans le CH₂Cl₂ (0.1M) à t.p., de la DMAP (3 équiv., 4.41 mmol, 540 mg), puis du CbzCl (2 équiv., 2.94 mmol, 420 µL) sont ajoutée. La réaction est agitée à t.p. durant 3 h, une fois la réaction complétée le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à l'acetonide **72** (594 mg, 83 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₂₆H₃₂O₇; **MM** : 488.19 g.mol⁻¹; **R_f** 0.68 (40 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** -3.7 (c 0.9, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.20 (m, 10H), 5.26 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 6.84, 10.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H); 4.27 (dd, *J* = 2.0, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 5.4, 6.8 Hz, 1H), 3.97 (dt, *J* = 2.0, 6.1 Hz, 1H), 3.82-

3.79 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 138.4, 135.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.95, 127.91, 110.8, 83.0, 77.1, 76.1, 76.0, 74.1, 73.8, 70.3, 69.6, 28.1, 26.6, 24.7, 15.1 ppm; **IR** ν_{max} 2931 (large), 1752, 1251, 1081, 870 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 511.1761, trouvé : 511.1771 (+1.9 ppm).

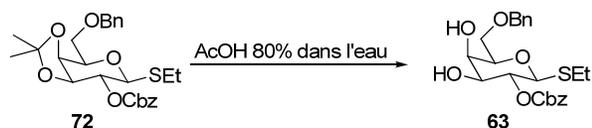
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(benzyloxymethyl)-2-(ethylthio)-4,5-dihydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl 4-chlorophenyl carbonate (62)



L'acetonide **71** (1.20 g, 2.4 mmol) est mis en solution dans l'acide acétique à 80 % dans l'eau et sous atmosphère d'argon. La réaction est chauffée à 50°C durant une nuit. Lorsque complétée, le mélange est diluée par l'ajout d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (45 % Hex:EtOAc) pour mener au diol **62** (1.10 g, 96 %).

Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClO}_7\text{S}$; **MM** : 468.10 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.20 (40 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 25.5 (c 1.3, CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.31 (m, 6H), 7.26-7.16 (m, 3H), 4.97 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 5.1, 10.3$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 4.6, 10.3$ Hz, 1H), 3.76 (td, $J = 3.4, 9.5$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 149.9, 137.7, 131.7, 129.8, 128.8, 128.2, 128.0, 122.7, 83.5, 77.3, 76.2, 74.0, 73.3, 70.3, 69.8, 24.4, 15.3 ppm. **IR** ν_{max} 3538 (large), 2868, (large), 1749, 1488, 1260, 1218, 699 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{ClNaS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 491.0902, trouvé : 491.0910 (+1.7 ppm).

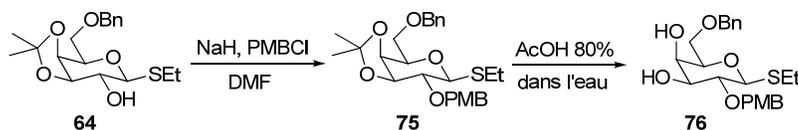
Benzyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(benzyloxymethyl)-2-(ethylthio)-4,5-dihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl carbonate (**63**)



L'acetonide **72** (410 mg, 0.84 mmol) est mis en solution dans l'acide acétique à 80 % dans l'eau et sous atmosphère d'argon. La réaction est chauffée à 50°C durant une nuit. Lorsque complétée, le mélange est diluée par l'ajout d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (50 % Hex:EtOAc) pour mener au diol **63** (376 mg, 100 %) en tant que solide blanc.

Formule brute : C₂₃H₂₈O₇S; **MM** : 448.16 g.mol⁻¹; **R_f** 0.20 (40 % EtOAc/hexanes); **mp** : 101.0 °C; **[α]_D²⁵** 33.2 (*c* 1.5, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.30 (m, 10H), 5.26 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 12, 2 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 5.4, 10.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 4.6, 10.3 Hz, 1H), 3.71 (td, *J* = 3.4, 8.8 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.81-1.88 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 137.8, 135.2, 128.82, 128.78, 128.76, 128.5, 128.2, 128.0, 83.6, 77.2, 75.5, 74.0, 73.5, 70.4, 70.2, 69.8, 24.4, 15.1 ppm. **IR** ν_{max} 3446 (large), 2926 (large), 1749, 1453, 1259, 1098, 1047, 977, 741 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₂₃H₂₈O₇NaS (M+Na)⁺ : 471.1448, trouvé : 471.1458 (+2.2 ppm).

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)-5-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diol (76)



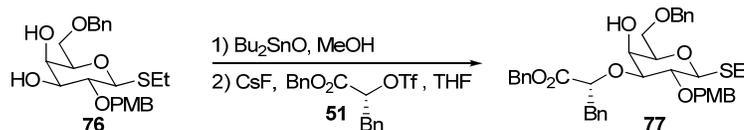
À une solution de l'alcool **64** (734 mg, 2.1 mmol) dans le DMF (0.1M) refroidit à 0°C, du NaH (60% dans l'huile, 1.5 équiv., 3.15 mmol, 130 mg) est ajouté. Après 20 minutes d'agitation à cette température, on ajoute le PMBCl (1.5 équiv., 3.15 mmol, 427 µL). Le mélange est agité durant une nuit à t.p.. Lorsque complétée, la réaction est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % EtOAc/Hex) a donné **75** (730 mg, 74 %) sous forme d'une huile incolore.

L'acetonide **75** (700 mg, 1.5 mmol) est mis en solution dans l'acide acétique à 80 % dans l'eau et sous atmosphère d'argon. La réaction est chauffée à 50°C durant une nuit. Lorsque complétée, le mélange est diluée par l'ajout d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (55 % EtOAc:Hex) pour mener au diol **76** (463 mg, 73 %) en tant que solide blanc.

Formule brute : C₂₃H₃₀O₆S; **MM** : 434.18 g.mol⁻¹; **R_f** 0.24 (55 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 15.9 (*c* 1.2, MeOH); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30 (m, 7H), 6.93-6.89 (m, 2H), 4.91 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (dd, *J* = 6.8, 11.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 6.7, 11.4 Hz, 1H), 3.65-

3.59 (m, 2H), 3.52 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 138.0, 130.4, 130.3, 128.7, 128.1, 128.0, 114.3, 85.3, 78.7, 77.2, 75.2, 75.1, 74.0, 69.8, 69.7, 55.5, 25.3, 15.4 ppm. **IR** ν_{max} 3385 (large), 2913, 2865, 1612, 1513, 1248, 1097, 1035 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{S}_1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 435.1836, trouvé : 435.1830 (-1.4 ppm).

(R)-benzyl-2-((2R,3S,4S,5R,6S)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)-3-hydroxy-5-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-3-phenylpropanoate (77)

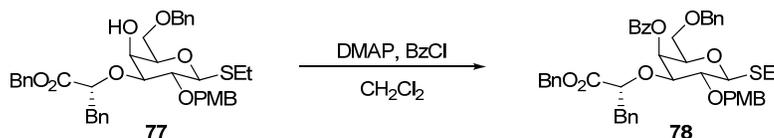


À une solution du diol **76** (1 équiv., 223 mg, 0.51 mmol) dans le MeOH anhydre (0.1M), du Bu_2SnO (1.3 équiv., 166 mg, 0.67 mmol) est ajouté. Le mélange est mis sous atmosphère d'argon, porté à reflux durant 1.5 h puis, concentré sous pression réduite à l'abri de la lumière. Au résidu dissous dans le THF (0.1M), du CsF (5 équiv., 390 mg, 2.56 mmol) est ajouté. La réaction est agitée à t.p. durant 15 minutes, puis on ajoute l'ester **51** fraîchement préparé (2 équiv., 396 mg, 1.02 mmol). Après 1.25 h à t.p. et sous atmosphère d'argon, la réaction est parachevée par l'addition d'eau au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel silice (10 % à 20 % EtOAc/hexane). On obtient **77** (292 mg, 85 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{S}$; **MM** : 672.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.46 (40 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 10.9 (c 1.3, CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.22 (m, 17H), 6.88-6.84 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 10.0$

Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 4.4, 9.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 3.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 2.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 4.4, 13.9$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 9.5, 13.9$ Hz, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 159.4, 138.2, 137.0, 130.8, 130.5, 129.5, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.5, 113.8, 85.0, 82.9, 78.3, 76.8, 76.6, 75.2, 73.8, 69.3, 67.1, 65.9, 55.5, 39.6, 24.8, 15.3 ppm. **IR** ν_{max} 3552 (large), 2926 (large), 1746, 1513, 1248, 1097, 699 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 695.2649, trouvé : 695.2664 (+ 2.2 ppm).

(2R,3S,4S,5R,6S)-4-((R)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)-5-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-yl benzoate (78)

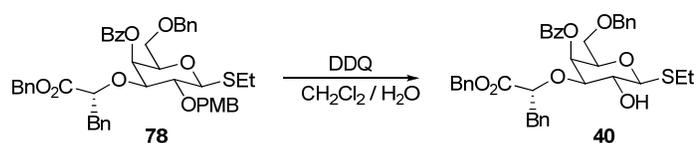


À l'alcool **77** (1.03 g, 1.53 mmol), dissout dans le CH_2Cl_2 (0.1M) à t.p., de la DMAP (3 équiv., 4.59 mmol, 560 mg), puis du BzCl (2 équiv., 3.06 mmol, 360 μL) sont ajoutée. La réaction est agitée à t.p. durant 3 h, une fois la réaction complétée, le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (10 % EtOAc/Hex) pour mener à **78** (1.17g, 98 %).

Formule brute : $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{S}$; **MM** : 776.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.60 (40 % $\text{EtOAc}/\text{Hexanes}$); **$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$** 19.9 (c 1.1, CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.34-7.05 (m, 17 H), 6.86-6.82 (m, 2H), 5.82 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 8.0, 12.2$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 7.5, 12.2$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 5.0, 9.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 7.2, 9.4$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 5.0,$

13.4 Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 7.8, 13.4$ Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 166.0, 159.4, 137.8, 136.0, 135.7, 133.5, 130.8, 130.7, 130.2, 130.0, 129.9, 128.9, 128.71, 128.68, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 126.9, 113.7, 85.4, 80.7, 77.0, 76.8, 76.0, 75.4, 74.0, 68.4, 67.0, 66.8, 55.5, 39.5, 25.1, 15.3 ppm. **IR** ν_{max} 2868 (large), 1747, 1722, 1513, 1453, 1271, 1105, 700 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 799.2911, trouvé : 799.2937 (+3.2 ppm).

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)-5-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl benzoate (40)

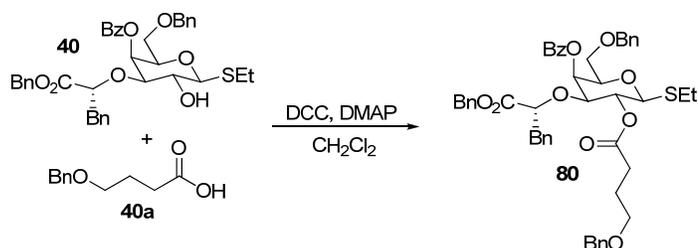


Au composé **78** (1.1 g, 1.40 mmol) dissous dans un mélange de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (10:1, 0.1M), de la DDQ (1.2 équiv., 1.68 mmol, 381 mg) est ajouté. Le mélange est agité durant 2 h à t.p. et sous atmosphère d'argon. Lorsque complétée, la réaction est parachevée avec une solution de NaHCO_3 . La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel silice (5 % EtOAc/ CH_2Cl_2) pour donner **40** (870 mg, 95 %) sous forme d'une huile incolore

Formule brute : $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{S}$; **MM** : 656.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.20 (40 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** -30.4 (c 1.1, CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8.05$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 7H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.0 (s, 1H), 3.89 (t,

$J = 9.4$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 5.9, 9.5$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 7.4, 9.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 3.4, 9.0$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 5.2, 13.7$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 6.4, 13.7$ Hz, 1H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 166.1, 137.8, 135.7, 135.0, 133.6, 130.2, 129.82, 129.78, 129.0, 128.85, 128.84, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 126.9, 86.2, 81.5, 77.8, 76.4, 73.9, 69.2, 68.3, 67.5, 66.9, 39.5, 24.8, 15.3 ppm. **IR** ν_{max} 3442 (large), 2964 (large), 1725, 1453, 1271, 1105, 1027, 736, 700 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{NaS}(\text{M}+\text{Na})^+$: 679.2336, trouvé : 679.2351 (+2.2 ppm).

(2R,3S,4S,5R,6S)-4-((R)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-5-(4-(benzyloxy)butanoyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl benzoate (80)

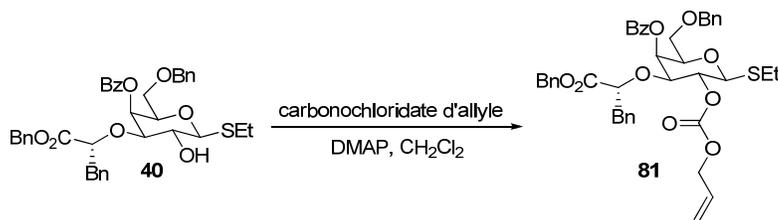


L'alcool **40** (357 mg, 0.55 mmol), et l'acide carboxylique **40a** (2 équiv., 1.1 mmol, 180 μL) sont dissous dans le CH_2Cl_2 (0.1 M), puis refroidit à 0°C , de la DMAP (0.15 équiv., 0.08 mmol, 10 mg) et de la DCC (1.2 équiv., 0.66 mmol, 136 mg) sont succesivement ajoutée. Le milieu réactionnel est agité durant une nuit à température de la pièce et sous atmosphère d'argon. Lorsque la réaction est complète, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15% EtOAc/Hex) à donné **80** (344 mg, 77 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $\text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{O}_{10}\text{S}$; **MM** : 832.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.69 (40 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 33.5 (c 0.89, CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08-8.05 (m, 2H), 7.63

(td, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.38-7.18 (m, 15H), 7.12-7.03 (m, 5H), 5.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 5.4, 6.6$ Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 3H), 4.48 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 3.2, 9.5$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 3.2, 9.5$ Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 3H), 2.94 (dd, $J = 5.4, 13.7$ Hz, 1H), 2.91-2.87 (m, 3H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 171.2, 166.0, 138.9, 137.7, 135.9, 135.6, 133.6, 130.2, 130.0, 129.6, 128.8, 128.74, 128.70, 128.66, 128.62, 128.60, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 126.8, 84.0, 77.7, 76.7, 76.4, 74.0, 73.1, 69.6, 68.1, 66.7, 66.5, 39.5, 31.0, 25.1, 24.1, 15.2 ppm. **IR** ν_{max} 2929 (large), 1746, 1723, 1452, 1270, 1105, 741, 700 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{O}_{10}\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 833.3354, trouvé : 833.3326 (-3.4 ppm).

(2R,3S,4S,5R,6S)-5-(allyloxycarbonyloxy)-4-((R)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl benzoate (81)

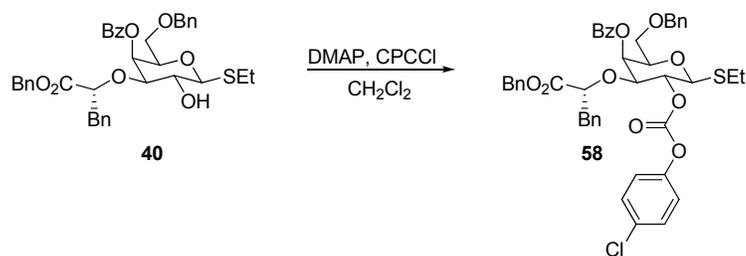


À l'alcool **40** (668 mg, 1.02 mmol), dissout dans le CH_2Cl_2 (0.1M) à t.p., de la DMAP (3 équiv., 3.06 mmol, 374 mg), puis du carbonochloridate d'allyle (2 équiv., 2.04 mmol, 216 μL) sont ajoutée. La réaction est agitée à t.p. durant une nuit, une fois la réaction complétée, le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à **81** (600 mg, 83 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{O}_{10}\text{S}$; **MM** : 740.27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.63 (40 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 33.4 (c 1.4, CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.26-7.09 (m, 10H), 7.02-6.93 (m,

5H), 5.85-5.76 (m, 1H), 5.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 1.5, 17.1$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 1.0, 10.2$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 4H), 4.32 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 3.4, 9.3$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 5.9, 9.8$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 7.3, 9.3$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 5.9, 13.7$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 7.3, 13.7$ Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.51 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 165.9, 154.5, 137.6, 135.9, 135.7, 133.6, 131.9, 130.2, 129.9, 129.6, 128.74, 128.70, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 126.7, 118.5, 83.9, 77.9, 77.7, 76.4, 74.0, 72.9, 68.9, 68.1, 66.8, 66.7, 39.3, 24.5, 15.2 ppm. **IR** ν_{max} 2871 (large), 1755, 1722, 1251, 1109, 700 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{O}_{10}\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 763.2547, trouvé : 763.2550 (+0.4 ppm).

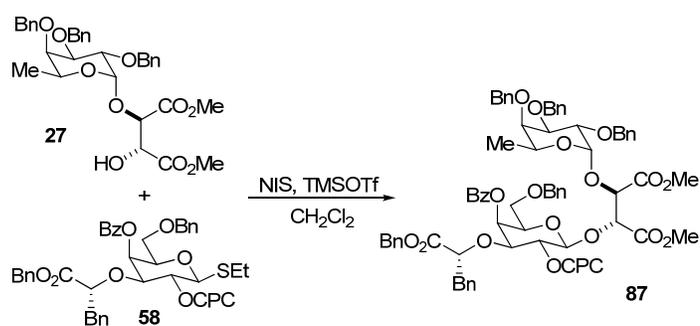
(2R,3S,4S,5R,6S)-4-((R)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-2-(benzyloxymethyl)-5-((4-chlorophenoxy)carbonyloxy)-6-(ethylthio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl benzoate (58)



L'alcool **40** (853 mg, 1.3 mmol), dissout dans le CH_2Cl_2 (0.1 M) à t.p., est successivement traité par la DMAP (3 équiv., 3.9 mmol, 480 mg), puis par le *p*-chlorophényle carbonate (2 équiv., 2.6 mmol, 365 μL). Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante, puis concentré sous pression réduite. Le brut de la réaction est alors dissout dans un mélange 50/50 éther/hexane et filtré sur Célite[®]. Le filtrat est ensuite évaporé menant à une huile incolore qui est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes:AcOEt 85:15) pour mener à **58** (1.04 g, 100 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $C_{45}H_{43}ClO_{10}S$; **MM** : 810.23 $g \cdot mol^{-1}$; $[\alpha]_D^{25}$ 21.7 (c 1.2, CH_2Cl_2); **RMN 1H** (500 MHz, C_6D_6) δ 8.08-8.03 (m, 2H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.05$ Hz, 2H), 7.35-7.17 (m, 13H), 7.08-6.98 (m, 6H), 5.82 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 5.4, 7.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 3.4, 9.3$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 6.2, 9.4$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 6.6, 9.4$ Hz, 1H), 3.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 5.4, 13.6$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 7.3, 13.6$ Hz, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 166.0, 152.9, 150.0, 137.6, 135.7, 135.5, 133.7, 131.5, 130.2, 130.0, 129.7, 129.6, 128.9, 128.8, 128.75, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 126.8, 122.9, 116.9, 83.5, 78.1, 77.5, 76.4, 74.0, 73.8, 68.0, 67.0, 66.7, 39.3, 24.4, 15.3 ppm. **IR** ν_{max} 3458 (large), 2967 (large), 1772, 1723, 1490, 1255, 1217, 1095, 700 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $C_{45}H_{43}O_{10}ClNaS$ ($M+Na$) $^+$: 833.2163, trouvé : 833.2170 (+1.5 ppm).

(2*R*,3*S*)-dimethyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-(benzoyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-6-(benzyloxymethyl)-3-((4-chlorophenoxy)carbonyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-3-((2*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (87)

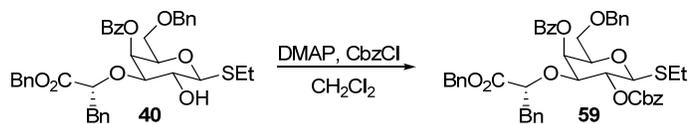


Au diester **27** (191 mg, 0.32 mmol) et au thioglycoside **58** (191 mg, 0.32 mmol) dissout dans le CH_2Cl_2 (0.1M) à t.p., du tamis moléculaire est ajouté. Le mélange est agité durant 1.5 h à température de la pièce. On refroidit alors le milieu réactionnel à $-25^\circ C$ avant d'ajouter de la NIS (3 équiv., 1.0 mmol, 216 mg) suivi du TMSOTf (0.1 équiv., 0.03 mmol, 5 μL). Après 1.5 h la réaction est parachevée par

l'addition d'EtOAc. Après filtration sur Célite[®], le filtrat est lavé par un mélange de Na₂S₂O₃ (sat)/NaHCO₃ (sat) (50/50). La phase organique est lavée successivement avec une solution de NaHCO₃ (sat), de saumure, puis séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) à donné **87** (115 mg, 27 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₇₆H₇₅ClO₂₀; **MM** : 1342.45 g.mol⁻¹; **R_f** 0.55 (30 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 8.08 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 2H), 7.42 (da, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.25 (da, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.20-6.96 (m, 22H), 6.93 (ta, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.87 (ta, *J* = 7.3 Hz, 3H), 5.68 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 9.8, 8.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.94-4.89 (m, 2H), 4.88-4.84 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 5.4, 6.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.8, 3.7 Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 6H), 3.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 169.3, 169.0, 166.0, 152.7, 150.0, 139.2, 139.1, 139.138.9, 137.8, 135.7, 135.4, 133.6, 131.3, 130.3, 130.0, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7, 128.62, 128.56, 128.51, 128.48, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 126.7, 123.2, 100.9, 100.5, 79.7, 79.0, 78.5, 77.8, 77.5, 77.4, 76.0, 75.4, 75.1, 73.9, 73.5, 72.9, 72.7, 67.9, 67.8, 66.9, 66.5, 52.6, 52.5, 39.5, 16.8 ppm; **IR** ν_{max} 3031, 2362, 1774, 1725, 1253, 1220, 1100, 735, 699 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₇₆H₇₅O₂₀ClNa (M+Na)⁺ : 1365.4432, trouvé : 1365.4466 (+2.5 ppm).

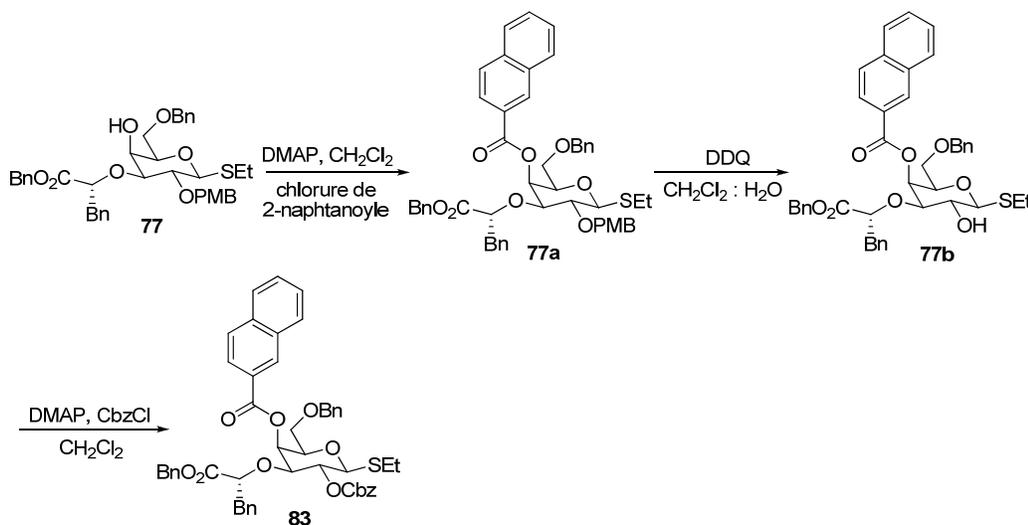
(2R,3S,4S,5R,6S)-4-((R)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-5-(benzyloxy-carbonyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl benzoate (59)



A une solution du thiogalactose **40** (375 mg, 0.57 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) refroidit à 0 °C sous atmosphère d'argon, de la DMAP recristallisée (3 équiv. 1.71 mmol, 210 mg), et du CbzCl (2 équiv., 1.14 mmol, 165 μL) sont ajoutés successivement. Après une nuit à t.p., la réaction n'arrive pas à complétion malgré l'ajout de DMAP et de CbzCl. La réaction est concentrée sous pression réduite avant d'être purifiée par chromatographie sur gel silice (15 % AcOEt/hex) pour donner **59** (225 mg, 50 %) sous forme d'une gomme incolore.

Formule brute : $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{O}_{10}\text{S}$; **MM** : 790.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.73 (30 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** 29.5 (c 1.7, CH_2Cl_2); **RMN ¹H** (500 MHz, C_6D_6) δ 8.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.30-6.88 (m, 23H), 5.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 5.9, 7.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 3.3, 9.5$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 6.2, 9.3$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 6.4, 9.3$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 5.5, 13.4$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 165.9, 154.6, 137.6, 136.0, 135.7, 133.6, 130.2, 130.0, 129.6, 128.8, 128.70, 128.66, 128.5, 128.31, 128.28, 128.2, 128.1, 126.7, 83.9, 77.9, 77.6, 76.4, 74.0, 73.0, 70.0, 68.1, 66.74, 66.66, 39.3, 24.5, 15.2 ppm. **IR** ν_{max} 2929 (large), 1753, 1723, 1496, 1453, 1258, 1110, 909, 738, 700 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{46}\text{H}_{43}\text{O}_{10}\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 813.2709 trouvé : 813.2725 (+2.6 ppm).

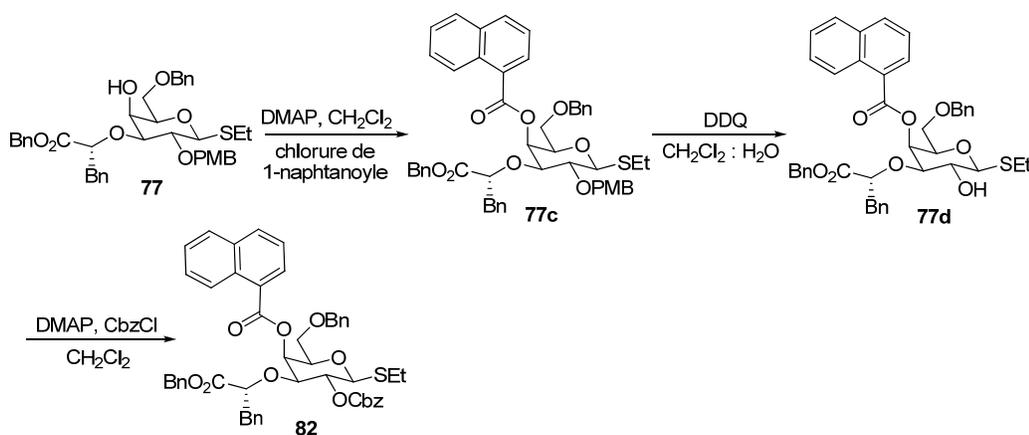
(2R,3S,4S,5R,6S)-4-((R)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-5-(benzyloxycarbonyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl 2-naphtoate (83)



A une solution du thiogalactose **77** (1.87 g, 2.78 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) refroidit à $0\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère d'argon, de la DMAP recristallisée (3 équiv., 8.34 mmol, 1.0 g), et du chlorure de 2-naphtanoyle (2 équiv., 5.56 mmol, 840 μL) sont ajoutées successivement. La solution est agitée à température ambiante durant une nuit, puis concentrée sous pression réduite avant d'être purifiée par chromatographie sur gel silice (10 % AcOEt/Hex) pour donner **77a** (quantitatif) sous forme d'une gomme incolore. À l'intermédiaire **77a** dissous dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (10:1) à t.p. et sous atmosphère d'argon de la DDQ (1.2 équiv., 3.3 mmol, 760 mg) est ajoutée. Après 2 h d'agitation, la réaction est parachevée avec une solution de NaHCO_3 (sat). Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse a été extraite avec l'EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) a donné **77b** (quantitatif) sous forme d'une huile incolore. L'alcool **77b** obtenu est dissous dans le CH_2Cl_2 (0.1 M). Le milieu réactionnel est refroidi à $0\text{ }^\circ\text{C}$, puis de la DMAP (3 équiv., 8.34 mmol, 1.0 g), et du benzyle carbonate (2 équiv., 5.56 mmol, 800 μL) sont ajoutées successivement. Après une nuit à t.p. la réaction n'arrive pas à complétion malgré l'ajout de DMAP et de CbzCl. La réaction est concentrée sous pression réduite avant d'être purifié sur gel de silice (10 % AcOEt/Hex) pour donner **83** (1.09 g, 47 %, 3 étapes) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₅₀H₄₈O₁₀S; **MM** : 840.30 g.mol⁻¹; **[α]_D²⁵** 36.3 (*c* 1.3, CH₂Cl₂); **R_f** 0.73 (30 % EtOAc/hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.36-7.00 (m, 21H), 7.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.76 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.19-5.08 (m, 3H), 5.03 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 5.9, 13.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 7.6, 13.4 Hz, 1H), 2.94-2.76 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 166.0, 154.6, 137.6, 136.0, 135.7, 132.7, 131.9, 130.0, 129.79, 128.77, 128.69, 128.66, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.0, 126.8, 126.7, 125.7, 84.0, 78.0, 77.6, 76.4, 74.0, 73.1, 70.0, 68.1, 66.8, 39.4, 24.5, 15.2 ppm. **IR** ν_{max} 2964 (large), 1753, 1722, 1454, 1259, 1101, 778, 698 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₅₀H₄₈O₁₀NaS (M+Na)⁺ : 863.2860, trouvé : 863.2861 (+0.1 ppm).

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl-5-(benzyloxycarbonyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-(ethylthio)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl 1-naphtoate (82)

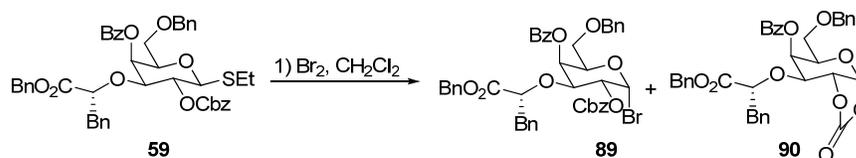


A une solution du thiogalactose **77** (1.52 g, 2.26 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) refroidit à 0 °C sous atmosphère d'argon, de la DMAP recristallisée (3 équiv., 6.78 mmol, 830 mg), et du chlorure de 1-naphtanoyl (2 équiv., 4.52 mmol, 682 μL) sont ajoutés successivement. La solution est agitée à température ambiante durant une

nuit, puis concentrée sous pression réduite avant d'être purifiée par chromatographie sur gel silice (10 % AcOEt/Hex) pour donner **77c** (quantitatif) sous forme d'une gomme incolore. À l'intermédiaire **77c** dissous dans un mélange CH₂Cl₂:H₂O (10:1) à t.p. et sous atmosphère d'argon de la DDQ (1.2 équiv., 2.7 mmol, 615 mg) est ajoutée. Après 2 h d'agitation, la réaction est parachevée avec une solution de NaHCO₃ (sat). Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse a été extraite avec l'EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) a donné **77d** (quantitatif) sous forme d'une huile incolore. L'alcool **77d** obtenu est dissous dans le CH₂Cl₂ (0.1 M). Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C, puis de la DMAP (3 équiv., 6.78 mmol, 830 mg), et du benzyle carbonate (2 équiv., 4.52 mmol, 640 µL) sont ajoutées successivement. Après une nuit à t.p. la réaction n'arrive pas à complétion malgré l'ajout de DMAP et de CbzCl. La réaction est concentrée sous pression réduite avant d'être purifié sur gel de silice (10 % AcOEt/Hex) pour donner **82** (759 mg, 40 % 3 étapes) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₅₀H₄₈O₁₀S; **MM** : 840.30 g.mol⁻¹; **R_f** 0.74 (30 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** 16.9 (c 0.4, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 9.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.30-6.90 (m, 21H), 6.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.7 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 3.4, 9.5 Hz, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.31 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 166.7, 154.7, 137.7, 135.9, 135.7, 134.1, 134.0, 131.8, 131.1, 130.0, 128.85, 128.82, 128.73, 128.69, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 126.7, 126.5, 126.1, 125.0, 83.9, 78.2, 77.8, 76.5, 74.1, 73.2, 70.0, 68.2, 66.8, 66.7, 39.4, 24.3, 15.1 ppm. **IR** ν_{max} 2870 (large), 1753, 1719, 1380, 1255, 1110, 747 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₅₀H₄₉O₁₀S (M+H)⁺ : 841.3041, trouvé : 841.3041 (+ 0.0 ppm).

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-5-(benzyloxycarbonyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-bromotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl benzoate (89). (3*aR*,5*R*,7*S*,7*aR*)-7-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-5-(benzyloxymethyl)-2-oxotetrahydro-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-6-yl benzoate (90)



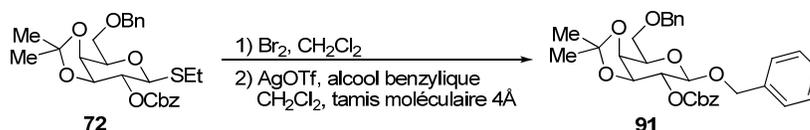
A une solution du thiogalactose **59** (105 mg, 0.13 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1 M) refroidit à 0 °C, du Br₂ (1.3 équiv., 0.17 mmol, 9 µL) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à cette même température durant 3 h avant d'être parachevé par une solution de 2-méthylprop-1-ène. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (10 % EtOAc/Hex) donne **89** (10 mg, 10%) et **90** (30 mg, 36 %) sous forme d'une huile incolore.

(89); Formule brute : C₄₄H₄₁BrO₁₀; **MM :** 808.19 g.mol⁻¹; **R_f** 0.36 (20 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** -12.5 (*c* 1.6, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 8.08-8.04 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 5H), 7.31-7.22 (m, 8H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 5H), 6.80 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 4.0, 9.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 3.2, 10.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 6.8, 10.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 6.3, 13.7 Hz, 1H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 165.7, 154.4, 137.5, 136.1, 135.6, 135.1, 133.7, 130.2, 129.9, 129.5, 128.83, 128.80, 128.69, 128.67, 128.66, 128.5, 128.45, 128.40, 128.11, 128.08, 126.9, 89.1, 79.2, 74.4, 73.8, 73.1, 73.0, 70.5, 67.5, 67.2, 66.9, 39.4 ppm; **IR** ν_{max} 2922 (large),

1750, 1728, 1453, 1267, 1097, 699 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{44}\text{H}_{41}\text{O}_{10}\text{BrNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 831.1775, trouvé : 831.1786 (+1.3 ppm).

(90); **Formule brute** : $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_{10}$; **MM** : 638.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.37 (20 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** 14.3 (*c* 0.9, CH_2Cl_2); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (ta, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (ta, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40-7.22 (m, 10H), 7.16-7.06 (m, 5H), 6.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.82 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 3H), 4.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 3.4, 6.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 6.6, 10.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 5.9, 13.7 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 7.1, 13.7 Hz, 1H). **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{O}_{10}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 639.2225, trouvé : 639.2215 (+1.3 ppm).

Benzyl(3a*S*,4*R*,6*R*,7*R*,7a*S*)-6-(benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-7-yl carbonate (91)

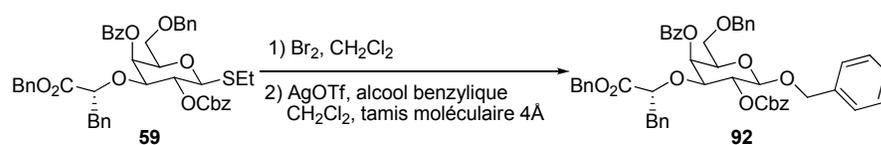


Une solution de thioglycoside **72** (1 équiv., 420mg, 0.86 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) est agitée sur tamis moléculaire 4 Å durant 2 h à température de la pièce et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidit à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ avant d'ajouter le Br_2 (1.3 équiv., 1.11 mmol, 57 μL). Après 1 h d'agitation à cette température, on ajoute l'alcool benzylique (2 équiv., 1.72 mmol, 178 μL), puis l'AgOTf (2.5 équiv., 2.15 mmol, 552 mg). Le mélange est maintenu à cette température durant 1.25 h avant d'être parachevée avec quelques gouttes d'eau distillée, ramené à t.p. et filtrée sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec l'EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La

purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) à donné **91** (140 mg, 30 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₃₁H₃₄O₈; **MM** : 534. 23 g.mol⁻¹; **R_f** 0.78 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 19.3 (*c* 1.9, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 7.30-6.96 (m, 15H), 5.24 (dd, *J* = 3.4, 8.05 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.86 (ta, *J* = 7.08 Hz, 1H), 3.76-3.82 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 138.4, 137.2, 135.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.75, 127.69, 109.9, 95.2, 75.6, 73.8, 73.6, 73.5, 69.9, 69.6, 69.5, 67.2, 28.1, 26.5 ppm. **IR** ν_{max} 2927 (large), 1749, 1382, 1255, 1077, 738, 698 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₁H₃₄O₈Na (M+Na)⁺ : 557.2146, trouvé : 557.2160 (+2.6 ppm).

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(benzyloxy)-4-(*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylproan-2-yloxy)-5-(benzyloxycarbonyloxy)-2-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl benzoate (92**)**

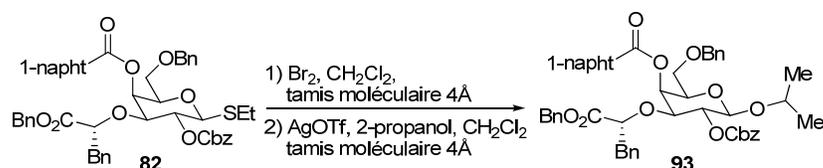


Une solution de thioglycoside **59** (1 équiv., 115 mg, 0.15 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) est agitée sur tamis moléculaire 4 Å durant 2 h à température de la pièce et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidit à -78 °C avant d'ajouter le Br₂ (1.3 équiv., 0.19 mmol, 10 µL). Après 1 h dagitation à cette température, on ajoute l'alcool benzylique (2 équiv., 0.30 mmol, 30 µL), puis l'AgOTf (2.5 équiv., 0.37 mmol, 96 mg). Le mélange est maintenu à cette température durant 1.25 h avant d'être parachevée avec quelques gouttes d'eau distillée, ramené à t.p. et filtrée sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec l'EtOAc (3x).

Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15% EtOAc/Hex) a donné **92** (63 mg, 51 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $\text{C}_{51}\text{H}_{48}\text{O}_{11}$; **MM** : 836.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.80 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 15.5 (*c* 1.3, CH_2Cl_2); **RMN ¹H** (500 MHz, C_6D_6) δ 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32-6.87 (m, 28H), 5.75 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.30, 9.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 3.3, 9.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 6.4, 9.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 6.4, 9.5 Hz, 1H), 3.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 5.8, 13.4 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 7.6, 13.2 Hz, 1H), **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 166.0, 154.7, 137.8, 137.2, 136.0, 135.8, 135.7, 133.6, 130.4, 130.0, 129.6, 128.75, 128.71, 128.6, 128.5, 128.42, 128.37, 128.2, 128.11, 128.07, 128.0, 126.8, 100.1, 77.0, 74.9, 74.0, 72.7, 71.0, 69.9, 68.2, 66.8, 66.6, 39.4 ppm. **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{51}\text{H}_{48}\text{O}_{11}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 859.3089, trouvé : 859.3107 (+2.1 ppm).

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-5-(benzyloxycarbonyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-isopropoxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl 1-napthoate (93**)**

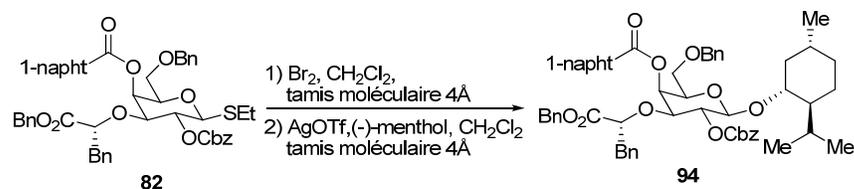


Une solution de thioglycoside **82** (1 équiv., 282 mg, 0.35 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) est agitée sur tamis moléculaire 4 Å durant 2 h à température de la pièce et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidi à -78 °C avant d'ajouter le Br_2 (1.3 équiv., 0.45 mmol, 23 μL). Après 1 h d'agitation à cette

température, on ajoute l'isopropanol (2 équiv., 0.70 mmol, 48 μ L), puis l'AgOTf (2.5 équiv., 0.87 mmol, 225 mg). Le mélange est maintenu à cette température durant 1.25 h avant d'être parachevée avec quelques gouttes d'eau distillée, ramené à t.p. et filtrée sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec l'EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % EtOAc/Hex) a donné **93** (203 mg, 68 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₅₁H₅₀O₁₁; **MM** : 838.34 g.mol⁻¹; **R_f** 0.56 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 14.4 (*c* 1.9, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 9.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.26-6.90 (m, 20H), 6.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.63 (ta, *J* = 8.90 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 3.3, 9.8 Hz, 1H), 3.81 (st, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 6.5, 14.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 8.0, 14.0 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, C₆D₆) δ 170.7, 166.8, 155.0, 138.4, 136.3, 136.2, 134.1, 133.6, 132.1, 131.3, 130.1, 128.8, 128.7, 128.54, 128.47, 128.44, 128.39, 128.36, 128.3, 128.22, 128.17, 128.16, 128.0, 127.8, 126.6, 126.5, 126.32, 126.26, 125.0, 100.1, 78.6, 77.6, 75.4, 73.6, 72.5, 72.2, 69.5, 68.6, 66.9, 66.5, 39.4, 23.5, 21.9 ppm; **IR** ν_{\max} 2973 (large), 1755, 1718, 1259, 1132, 997, 783, 698 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₅₁H₅₀O₁₁Na (M+Na)⁺ : 861.3245, calculé : 861.3260 (+1.7 ppm).

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-5-(benzyloxycarbonyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl 1-naphthoate (94)

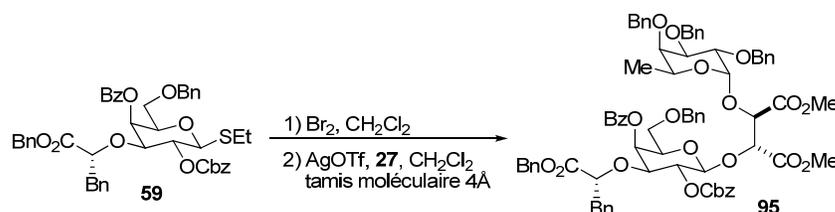


Une solution de thioglycoside **82** (1 équiv., 305 mg, 0.36 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) est agitée sur tamis moléculaire 4 Å durant 2 h à température de la pièce et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidit à -78 °C avant d'ajouter le Br₂ (1.3 équiv., 0.47 mmol, 24 µL). Après 1 h d'agitation à cette température, on ajoute le (-)-menthol (2 équiv., 0.72 mmol, 112 mg), puis l'AgOTf (2.5 équiv., 0.90 mmol, 231 mg). Le mélange est maintenu à cette température durant 1.25 h avant d'être parachèvement avec quelques gouttes d'eau distillée, ramené à t.p. et filtrée sur Célite®. Le filtrat est extrait avec l'EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (100% CH₂Cl₂) a donné **94** (228 mg, 68 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₅₈H₆₂O₁₁; **MM** : 934.43 g.mol⁻¹; **R_f** 0.64 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** -7.6 (*c* 1.2, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 9.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.30-6.86 (m, 21H), 6.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 3.4, 10.0 Hz, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 3.9, 10.5 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.05 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.16-1.04 (m, 1H), 0.99-0.78 (m, 11H), 0.72-0.58 (m, 1H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, C₆D₆) δ 170.7, 167.0, 155.0, 138.4, 136.28, 136.26, 136.2, 134.1, 133.6, 132.1, 131.3, 130.1, 128.8, 128.7, 128.54, 128.50, 128.48, 128.46, 128.3, 128.20, 128.16, 128.1, 127.8, 126.7, 126.6, 126.32, 126.26, 125.0, 99.5, 78.9, 78.8, 77.8, 75.4, 73.7, 72.6, 69.5, 68.9, 67.1, 66.5, 47.8, 40.9, 39.4, 34.4,

31.6, 25.3, 23.3, 22.4, 21.1, 16.0. ppm. **IR** ν_{\max} 2922 (large), 1757, 1719, 1260, 994, 783, 698 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{58}\text{H}_{62}\text{O}_{11}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 957.4184, trouvé : 957.4195 (+1.1 ppm).

(2*R*,3*R*)-dimethyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-(benzyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-3-(benzyloxycarbonyloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (95**)**

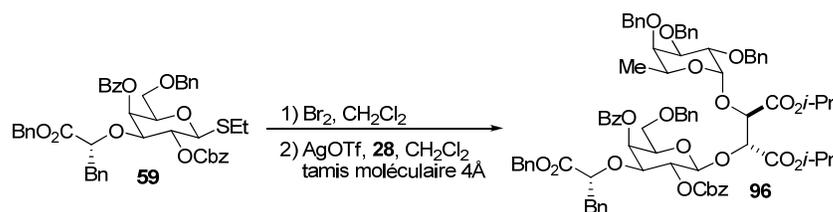


Une solution de thioglycoside **59** (1 équiv., 353 mg, 0.45 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) est agitée sur tamis moléculaire 4 Å durant 2 h à température de la pièce et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidit à -78 °C avant d'ajouter le Br_2 (1.3 équiv., 0.56 mmol, 30 μL). Après 1 h dagitation à cette température, on ajoute l'accepteur fucosidique **27** (2 équiv., 0.90 mmol, 535 mg), puis l' AgOTf (2.5 équiv., 1.13 mmol, 289 mg). Le mélange est maintenu à cette température durant 1.25 h avant d'être parachevée avec quelques gouttes d'eau distillée, ramené à t.p. et filtrée sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec l' EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20% EtOAc/Hex) a donné **95** (396 mg, 64 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $\text{C}_{77}\text{H}_{78}\text{O}_{20}$; **MM** : 1323.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.41 (40 % $\text{EtOAc}/\text{Hexanes}$); **[α]_D²⁵** -10.6 (*c* 0.8, CH_2Cl_2); **RMN ¹H** (500 MHz, C_6D_6) δ 8.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H),

7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.22-6.94 (m, 25H), 6.92-6.84 (m, 3H), 5.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 8.1, 9.5$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 5.9, 7.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 3.5, 11.0$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 2.7, 10.3$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 3.5, 9.8$ Hz, 1H), 3.52-3.40 (m, 6H), 3.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 5.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 5.6, 13.4$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 169.4, 169.0, 165.9, 154.4, 139.14, 139.09, 138.9, 137.9, 135.9, 135.7, 133.5, 130.3, 129.9, 129.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.03, 127.97, 127.8, 127.6, 127.5, 126.7, 100.8, 100.6, 79.7, 79.0, 78.3, 78.2, 77.7, 77.5, 77.4, 75.8, 75.0, 74.8, 73.9, 73.3, 73.0, 72.8, 69.9, 68.1, 67.8, 66.7, 66.6, 52.5, 39.4, 16.8 ppm. **IR** ν_{max} 2933 (large), 1759, 1725, 1453, 1255, 1102, 738, 699 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{77}\text{H}_{78}\text{O}_{20}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 1345.4979, trouvé 1345.5005 (+1.9 ppm).

(2*R*,3*R*)-diisopropyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-(benzoyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylloxy)-3-(benzyloxycarbonyloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylloxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-ylloxy)succinate (96**)**

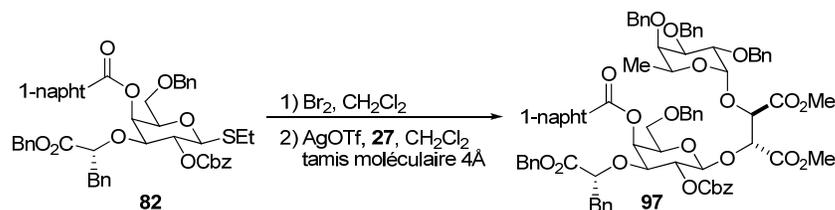


Une solution de thioglycoside **59** (1 équiv., 356 mg, 0.56 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) est agitée sur tamis moléculaire 4 Å durant 2 h à température de la

pièce et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidit à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ avant d'ajouter le Br_2 (1.3 équiv., 0.73 mmol, 37 mg). Après 1 h d'agitation à cette température, on ajoute l'accepteur fucosidique **28** (2 équiv., 1.12 mmol, 730 mg), puis l'AgOTf (2.5 équiv., 1.4 mmol, 360 mg). Le mélange est maintenu à cette température durant 1.25 h avant d'être parachèvement avec quelques gouttes d'eau distillée, ramené à t.p. et filtrée sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec l'EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20% EtOAc/Hex) a donné **96** (370 mg, 60%) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $\text{C}_{81}\text{H}_{86}\text{O}_{20}$; **MM** : $1378.57\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.49 (30 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** -12.5 (*c* 0.6, CH_2Cl_2); **RMN ¹H** (500 MHz, C_6D_6) δ 8.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.22-6.91 (m, 27 H), 6.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 3H), 5.04-4.93 (m, 5H), 4.86-4.77 (m, 4H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 3.7, 10.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 2.4, 10.3 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 3.4, 9.8 Hz, 1H), 3.51-3.37 (m, 4H), 3.01 (dd, *J* = 5.6, 13.4 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 7.3, 10.4 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 168.2, 165.8, 154.5, 139.4, 139.2, 139.0, 137.8, 136.0, 135.7, 133.5, 130.2, 129.9, 129.7, 128.69, 128.65, 128.6, 128.5, 128.43, 128.38, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 126.7, 100.6, 100.0, 79.7, 79.1, 78.3, 78.05, 77.98, 77.5, 75.9, 75.1, 73.9, 73.1, 73.0, 72.5, 70.0, 69.3, 69.1, 67.8, 67.6, 66.65, 66.56, 39.5, 22.0, 21.9, 21.8, 16.8 ppm. **IR** ν_{max} 2934 (large), 1756, 1726, 1454, 1252, 1103, 739, 699 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{81}\text{H}_{86}\text{O}_{20}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 1401,5605, trouvé : 1401.5613 (+0.6 ppm).

(2*R*,3*R*)-dimethyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-naphthoxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-3-(benzyloxycarbonyloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (97**)**

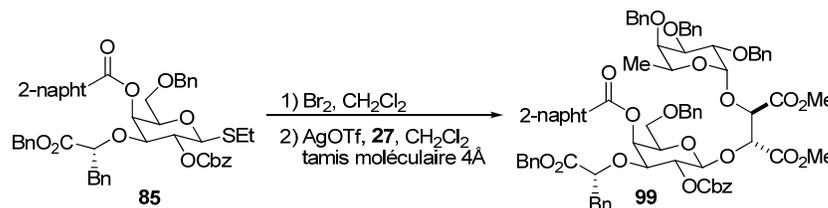


Une solution de thioglycoside **82** (1 équiv., 170 mg, 0.20 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) est agitée sur tamis moléculaire 4 Å durant 2 h à température de la pièce et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidi à -78 °C avant d'ajouter le Br₂ (1.3 équiv., 0.26 mmol, 13 µL). Après 1 h d'agitation à cette température, on ajoute l'accepteur fucosidique **27** (2 équiv., 0.40 mmol, 0.238 mg), puis l'AgOTf (2.5 équiv., 0.5 mmol, 128 mg). Le mélange est maintenu à cette température durant 1.25 h avant d'être parachèvement avec quelques gouttes d'eau distillée, ramené à t.p. et filtrée sur Célite®. Le filtrat est extrait avec l'EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % EtOAc/CH₂Cl₂) a donné **97** (160 mg, 58 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₈₁H₈₀O₂₀; **MM** : 1372.52 g.mol⁻¹; **Rf** 0.67 (40 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** - 27.0 (*c* 0.2, CH₂Cl₂); **RMN** ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 9.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.58-7.41 (m, 5H), 7.22-6.86 (m, 27H), 6.94-6.84 (m, 3H), 6.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.71 (ta, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 8.05 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J*

= 3.4, 9.8 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 5.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 7.3, 13.7$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 169.4, 169.0, 166.8, 154.5, 139.2, 139.1, 139.0, 137.9, 135.9, 135.7, 135.6, 134.0, 133.9, 131.8, 131.2, 129.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.44, 128.39, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.64, 127.56, 126.7, 126.5, 126.1, 125.0, 100.9, 100.6, 79.7, 79.0, 78.5, 78.3, 77.8, 77.7, 75.8, 75.0, 74.0, 73.4, 73.0, 72.9, 70.0, 68.2, 67.8, 66.7, 52.54, 52.51, 39.5, 16.8 ppm. **IR** ν_{max} 3031 (large), 1759, 1260, 1102, 738, 698 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{81}\text{H}_{81}\text{O}_{20}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 1373.5316, trouvé : 1373.5331 (+1.1 ppm).

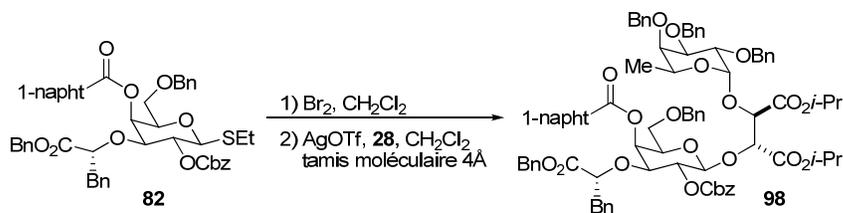
(2R,3R)-dimethyl 2-((2S,3R,4S,5S,6R)-5-(2-naphthoyloxy)-4-((R)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-3-(benzyloxycarbonyloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-3-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)succinate (99)



Une solution de thioglycoside **85** (1 équiv., 600 mg, 0.72 mmol) dans le CH_2Cl_2 (0.1M) est agitée sur tamis moléculaire 4 Å durant 2 h à température de la pièce et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidi à -78 °C avant d'ajouter le Br_2 (1.3 équiv., 0.94 mmol, 48 μL). Après 1 h d'agitation à cette température, on ajoute l'accepteur fucosidique **27** (2 équiv., 1.44 mmol, 856 mg), puis l' AgOTf (2.5 équiv., 1.8 mmol, 462 mg). Le mélange est maintenu à cette température durant 1.25 h avant d'être parachèvement avec quelques gouttes d'eau distillée, ramené à t.p. et filtrée sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec l' EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (5 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) a donné **99** (596 mg, 61 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₈₁H₈₀O₂₀; **MM** : 1372.52 g.mol⁻¹; **Rf** 0.60 (40 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** – 12.6 (*c* 0.4, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 8.75, (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.91-7.48 (m, 39H), 6.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 8.1, 9.8 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 3.7, 10.3 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 2.7, 10.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 3.7, 9.8 Hz, 1H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (dd, *J* = 5.6, 13.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 7.3, 13.7 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 169.4, 169.1, 166.2, 154.5, 139.2, 139.2, 139.0, 137.9, 136.0, 135.8, 135.7, 132.7, 132.0, 130.0, 129.9, 128.7, 128.62, 128.56, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.05, 128.00, 127.8, 127.7, 127.6, 126.9, 126.8, 126.7, 125.8, 100.9, 100.7, 79.7, 79.1, 78.4, 78.3, 77.5, 75.9, 75.1, 74.9, 74.0, 73.4, 73.0, 72.9, 70.0, 68.2, 67.8, 66.8, 66.7, 52.6, 39.5, 16.8 ppm. **IR** (film) ν_{max} 2874 (large), 1758, 1722, 1454, 1260, 1100, 739, 648 cm⁻¹. C₈₁H₈₁O₂₀ (M+H)⁺ : 1373.5316, trouvé : 1373.5350 (+2.5 ppm).

(2*R*,3*R*)-diisopropyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-naphthoxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-3-(benzyloxycarbonyloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (98)

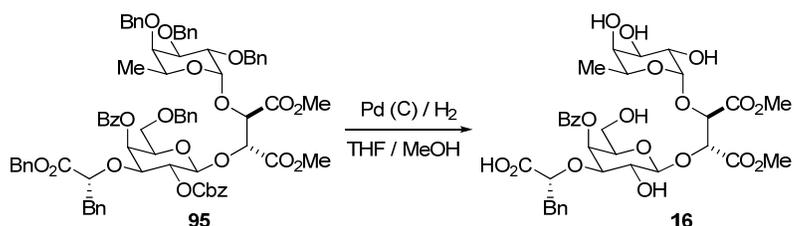


Une solution de thioglycoside **82** (1 équiv., 480 mg, 0.57 mmol) dans le CH₂Cl₂ (0.1M) est agitée sur tamis moléculaire 4 Å durant 2 h à température de la pièce et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidit à -78 °C avant d'ajouter le Br₂ (1.3 équiv., 0.74 mmol, 38 µL). Après 1 h dagitation à cette température, on ajoute l'accepteur fucosidique **28** (2 équiv., 1.14 mmol, 741 mg), puis l'AgOTf (2.5 équiv., 1.42 mmol, 366 mg). Le mélange est maintenu à cette température durant 1.25 h avant d'être parachevée avec quelques gouttes d'eau distillée, ramené à t.p. et filtrée sur Célite®. Le filtrat est extrait avec l'EtOAc (3x). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (3 % EtOAc/CH₂Cl₂) a donné **98** (491 mg, 60 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₈₅H₈₈O₂₀; **MM** : 1428.59 g.mol⁻¹; **R_f** 0.70 (40 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** - 29.7 (*c* 1.8, CH₂Cl₂); **¹H NMR** (500 MHz, C₆D₆) δ 9.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.22-6.94 (m, 24H), 6.94-6.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.68 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.10 (st, *J* = 6.1Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 4H), 4.88-4.75 (m, 4H), 4.67 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 2.5 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 3.52-3.38 (m, 4H), 3.01 (dd, *J* = 5.7, 13.7 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 7.2, 13.4 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). **¹³C NMR**(100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 168.2, 168.1, 166.7, 154.5, 139.4, 139.2, 139.1, 137.9, 135.9, 135.75, 135.65, 134.0, 133.9, 131.8, 131.1, 129.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 126.6, 126.5, 126.1, 124.9, 100.6, 99.9, 79.7, 79.0, 78.5, 78.1, 78.0, 77.7, 75.9, 75.3, 75.1, 74.0, 73.2, 73.0, 72.6, 70.0, 69.3, 69.1, 68.0, 67.6, 66.6, 39.6, 22.0, 21.9, 21.7, 16.9 ppm. **IR** ν_{max} 2980 (large),

1756, 1454, 1257, 1103, 739, 698 cm^{-1} . **HR FAB-MS** (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{85}\text{H}_{88}\text{O}_{20}\text{Na}(\text{M}+\text{Na})^+$: 1451.5761. Found : 1451.5779 (+1.3 ppm).

(R)-2-((2R,3S,4R,5R,6S)-3-(benzoyloxy)-6-((2R,3R)-1,4-dimethoxy-1,4-dioxo-3-((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-2-yloxy)-5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-3-phenylpropanoic acid (16)

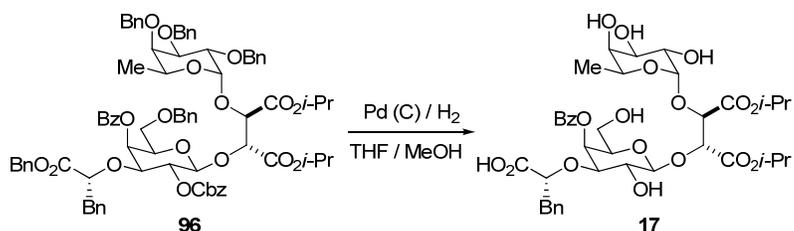


Le composé **95** (116 mg, 0.09 mmol) est dissous dans un mélange THF:MeOH (4:1) (0.1M) et mis sous atmosphère d'argon. Le palladium sur charbon (10 % mol, 1 équiv. en masse, 116 mg) est en suite ajouté à la solution, puis le système est purgé par 3 cycles de vide / H_2 avant d'agiter le mélange pendant une nuit sous 1 atm d'hydrogène. Le mélange est ensuite filtré sur Célite[®] et lavé par le méthanol puis concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice en phase inverse (35 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) à donné **16** (20 mg, 30 %) sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_{18}$; **MM :** 738.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.36 (6/3/1 EtOAc/*i*-PrOH/ H_2O); **m.p.:** 111.3 $^\circ\text{C}$; **$[\alpha]_D^{25}$** - 4.3 (*c* 0.7, MeOH); **RMN ^1H** (500 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.05-6.92 (m, 5H), 5.56 (s, 1H), 5.00-4.78 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 10H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CD_3OD) δ 169.8, 169.6, 166.2, 137.1, 133.3, 130.0, 129.9, 129.4, 128.4, 127.7, 126.1, 104.8, 102.3, 79.7, 79.4, 79.0, 74.5, 72.4, 70.3,

69.0, 68.9, 67.6, 67.5, 60.5, 51.9, 51.8, 39.1, 15.4 ppm. **SMHR** (ESI) calculé pour $C_{34}H_{41}O_{18}Na$ (M-H)⁻ : 737.2298, trouvé : 737.2290 (+0.3 ppm). **Analyse** calculé pour $C_{34}H_{42}O_{18}$, 2H₂O : C 52.71, H 5.98, trouvé : C 53.11, H 5.68. (voir annexe p149)

(R)-2-((2R,3S,4R,5R,6S)-3-(benzoyloxy)-6-((2R,3R)-1,4-diisopropoxy-1,4-dioxo-3-((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-2-yloxy)-5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-3-phenylpropanoic acid (17)

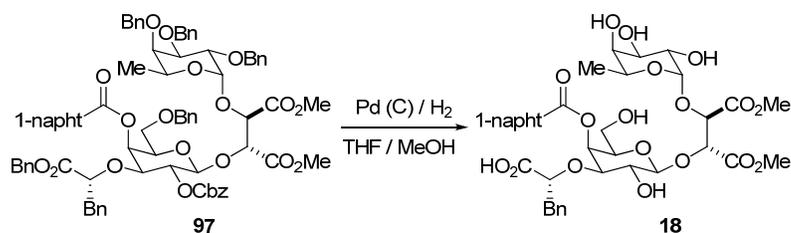


Le composé **96** (228 mg, 0.16 mmol) est dissous dans un mélange THF:MeOH (4:1) (0.1M) et mis sous atmosphère d'argon. Le palladium sur charbon (10 % mol, 1 équiv. en masse, 228 mg) est en suite ajouté à la solution, puis le système est purgé par 3 cycles de vide / H₂ avant d'agiter le mélange pendant une nuit sous 1 atm d'hydrogène. Le mélange est ensuite filtré sur Célite® et lavé par le méthanol puis concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice en phase inverse (35 % CH₃CN/H₂O) à donné **17** (22 mg, 16 %) sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : C₃₈H₅₀O₁₈; **MM** : 794.30 g.mol⁻¹; **Rf** 0.49 (6/3/1 EtOAc/*i*-PrOH/H₂O); **m.p.** : 117.1 °C; **[α]_D²⁵** - 35.4 (*c* 0.3, MeOH); **RMN ¹H** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.06-6.93 (m, 5H), 5.66-5.58 (m, 1H), 5.04 (st, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.96-4.76 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 4H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.06-2.09 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz,

3H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CD_3OD) δ 169.1, 168.5, 166.2, 136.6, 133.4, 130.0, 129.8, 129.5, 128.5, 127.8, 126.3, 104.5, 102.1, 80.0, 79.8, 78.4, 74.3, 72.5, 70.7, 70.3, 69.83, 69.81, 68.9, 67.5, 67.3, 60.3, 39.0, 24.1 20.84, 20.81, 20.76, 15.5 ppm. **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_{18}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 817.2889, trouvé : 817.2896 (+0.8 ppm). **Analyse** calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_{18}$, H_2O : C 56.15, H 6.45, trouvé : C 55.96, H 6.55. (voir annexe p150)

(R)-2-((2R,3S,4R,5R,6S)-3-(1-naphthoyloxy)-6-((2R,3R)-1,4-dimethoxy-1,4-dioxo-3-((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-2-yloxy)-5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-3-phenylpropanoic acid (18)

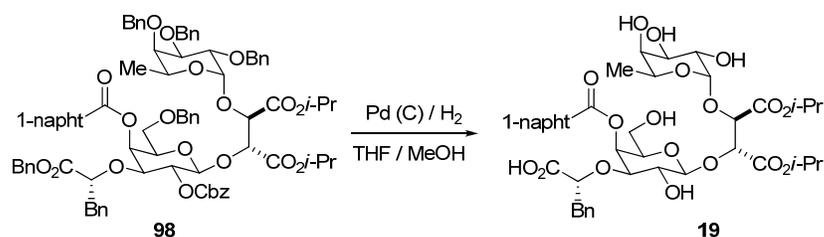


Le composé **97** (240 mg, 0.17 mmol) est dissous dans un mélange THF:MeOH (4:1) (0.1M) et mis sous atmosphère d'argon. Le palladium sur charbon (10 % mol, 1 équiv. en masse, 240 mg) est en suite ajouté à la solution, puis le système est purgé par 3 cycles de vide / H₂ avant d'agiter le mélange pendant une nuit sous 1 atm d'hydrogène. Le mélange est ensuite filtré sur Célite[®] et lavé par le méthanol puis concentré sous pression réduite La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice en phase inverse (30 % CH₃CN/H₂O) à donné **18** (17 mg, 13 %) sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_{18}$; **MM** : 788.25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.34 (6/3/1 EtOAc/*i*-PrOH/H₂O); **m.p.** : 121.1 °C; **[α]_D²⁵** – 34.2 (*c* 0.3, MeOH); **RMN** ^1H (500 MHz, CD_3OD) 8.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.67 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.83-6.94 (m, 3H), 5.72 (s_(large), 1H), 4.94 (s_(large), 1H), 4.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H),

4.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.90-3.57 (m, 15H), 3.15-3.02 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CD_3OD) δ 169.8, 169.6, 167.1, 136.7, 134.2, 133.7, 131.6, 130.9, 129.4, 128.6, 127.8, 127.7, 126.7, 126.2, 125.8, 124.5, 104.7, 102.3, 80.0, 79.4, 79.0, 74.5, 72.5, 70.4, 68.9, 67.59, 67.55, 60.6, 51.9, 51.8, 39.1, 15.4 ppm. **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{O}_{18}$ (M-H) $^-$: 787.2455, trouvé : 787.2441 (-0.4 ppm). (voir annexe p 152)

(R)-2-((2R,3S,4R,5R,6S)-3-(1-naphthoxy)-6-((2R,3R)-1,4-diisopropoxy-1,4-dioxo-3-((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-2-yloxy)-5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-3-phenylpropanoic acid (19)

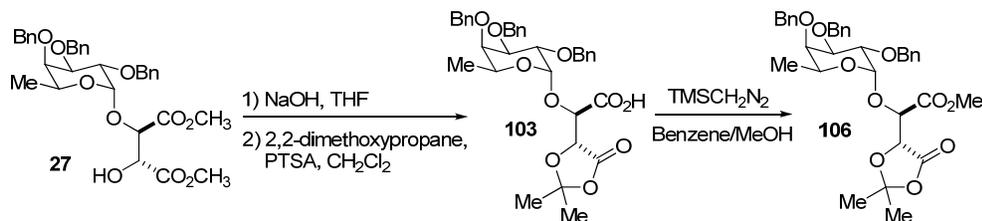


Le composé **98** (215 mg, 0.15 mmol) est dissous dans un mélange THF:MeOH (4:1) (0.1M) et mis sous atmosphère d'argon. Le palladium sur charbon (10 % mol, 1 équiv. en masse, 215 mg) est en suite ajouté à la solution, puis le système est purgé par 3 cycles de vide / H_2 avant d'agiter le mélange pendant une nuit sous 1 atm d'hydrogène. Le mélange est ensuite filtré sur Célite[®] et lavé par le méthanol puis concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice en phase inverse (40 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) a donné **19** (25 mg, 20 %) sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{O}_{18}$; **MM** : 844.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **R_f** 0.46 (6/3/1 EtOAc/*i*-PrOH/ H_2O); **m.p.** : 127.3 °C; **[α]_D²⁵** - 45.0 (*c* 0.5, MeOH); **RMN** ^1H (500 MHz, CD_3OD) 8.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.95-6.86 (m, 3H), 5.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.08-4.70 (m, 3H), 4.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.59 (m, 1H),

4.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.87 (ta, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.84-3.70 (m, 4H), 3.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.06 (dd, $J = 5.0, 14.2$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CD_3OD) δ 169.1, 168.6, 167.0, 136.5, 134.3, 133.8, 131.6, 130.8, 129.4, 128.6, 127.81, 127.76, 126.6, 126.3, 126.2, 125.8, 124.5, 104.4, 102.0, 80.0, 79.9, 78.4, 74.4, 72.4, 70.9, 70.3, 69.9, 68.9, 67.5, 67.4, 60.4, 39.0, 20.85, 20.79, 20.7, 15.5 ppm. **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{O}_{18}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 867.3051, trouvé : 867.3056 (+1.2 ppm). **Analyse** calculé pour $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{O}_{18}$, H_2O : C 58.46, H 6.31, trouvé : C 58.24, H 6.45. (voir annexe p151)

(R)-methyl 2-((R)-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)acetate (106)

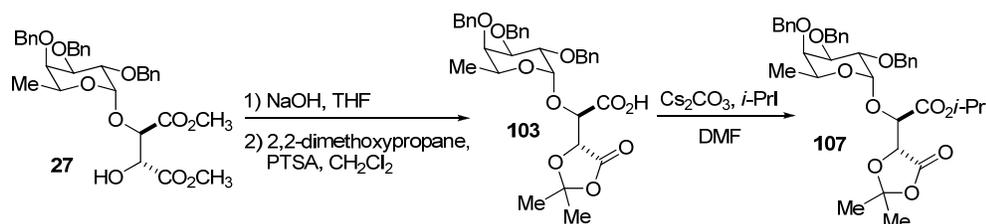


A une solution du diester **27** (319 mg, 0.53 mmol) dans le THF (0.1 M) à t.p. et sous atmosphère d'argon, une solution de NaOH (10 % dans l'eau, 6 mL) est ajoutée. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est neutralisé avec du HCl (1 M). La phase aqueuse est extraite avec l'EtOAc (4x). Les phases organiques combinées sont successivement, lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le diacide **104** obtenu est mis en suspension dans le CH_2Cl_2 , puis du 2,2-diméthoxypropane (10 équiv., 5.3 mmol, 650 μL) et du PTSA (0.02 équiv., 0.01 mmol, 2 mg) sont successivement ajoutées à t.p. et sous atmosphère d'argon. L'avancement de la réaction est suivi par RMN (présence de deux singulets 1.61 ppm, 3H et 1.55 ppm, 3H dans le CDCl_3), après 32 h, la réaction est diluée dans l'EtOAc (4x) puis filtrée sur gel de silice. Le dioxolanone **103** obtenu

est dissous dans le mélange benzène/MeOH (3/1) à t.p. et sous atmosphère d'argon, du TMSCH₂N₂ est ajoutée jusqu'à la persistance de la couleur jaune. L'avancement de la réaction est suivi par CCM ($R_f(103)$: 0.00; $R_f(106)$: 0.72 à 30 % EtOAc/Hex). Une fois fini, le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) à donné **106** (241 mg, 72 % 3 étapes) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₃₅H₄₀O₁₀; **MM** : 620.26 g.mol⁻¹; **R_f** 0.72 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** – 98.2 (*c* 1.2, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.26 (m, 15H), 5.03 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 6.34 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 3.7, 10.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 2.7, 10.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 169.4, 139.2, 138.9, 138.8, 128.6, 128.55, 128.51, 128.4, 128.2, 127.8, 127.63, 127.59, 127.5, 113.2, 101.1, 78.9, 78.0, 76.4, 76.2, 75.0, 73.2, 73.0, 68.0, 52.7, 27.6, 26.9, 16.8 ppm; **IR** ν_{max} 2934 (large), 1791, 1764, 1104, 1048, 738, 699 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₅H₄₀O₁₀Na (M+Na)⁺ : 643.2519, trouvé : 643.2522 (+1.3 ppm).

(R)-isopropyl 2-((R)-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)acetate (107)

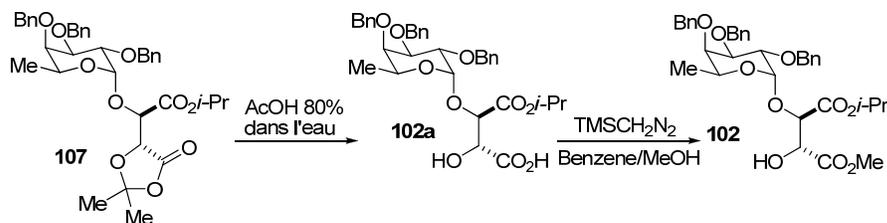


A une solution du diester **27** (493 mg, 0.83 mmol) dans le THF (0.1 M) à t.p. et sous atmosphère d'argon, une solution de NaOH (10 % dans l'eau, 6 mL) est ajoutée. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est neutralisé avec du HCl (1 M).

La phase aqueuse est extraite avec l'EtOAc (4x). Les phases organiques combinées sont successivement, lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le diacide **104** obtenu est mis en suspension dans le CH₂Cl₂, puis du 2,2-diméthoxypropane (10 équiv., 8.3 mmol, 1.0 mL) et du PTSA (0.02 équiv., 0.02 mmol, 4 mg) sont successivement ajoutées à t.p. et sous atmosphère d'argon. L'avancement de la réaction est suivi par RMN (présence de deux singulets 1.61 ppm, 3H et 1.55 ppm, 3H dans le CDCl₃), après 32 h, la réaction, est diluée dans l'EtOAc (4x) puis filtrée sur gel de silice. Le dioxolanone **103** obtenu est dissous dans le DMF (0.1 M), le Cs₂CO₃ (1.2 équiv., 1.00 mmol, 325 mg) puis l'*i*-PrI (1.5 équiv., 1.3 mmol, 120 µL) sont ajoutés successivement. Après une nuit, la réaction est parachevée avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec l'EtOAc (4x). Les phases organiques combinées sont successivement, lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à l'alcool **107** (303 mg, 56 % 3 étapes) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₃₇H₄₄O₁₀; **MM** : 648.29 g.mol⁻¹; **R_f** 0.76 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** – 83.3 (*c* 1.6, CH₂Cl₂), **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 13H), 5.09 (st, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 3.7, 10.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 2.7, 10.3Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 168.3, 139.2, 138.9, 138.8, 128.6, 128.53, 128.47, 128.4, 128.2, 127.8, 127.6, 127.5, 113.2, 100.8, 78.9, 78.1, 77.1, 76.28, 76.26, 75.0, 73.2, 72.9, 69.7, 67.9, 27.6, 26.9, 22.0, 21.9, 16.8 ppm. **IR** (film) ν_{max} 2983 (large), 1791, 1755, 1267, 1102, 738 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₇H₄₈O₁₀N (M+NH₄)⁺: 666.3273, trouvé : 666.3269 (-0.5 ppm).

(2*R*,3*R*)-4-isopropyl 1-methyl 2-hydroxy-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (102**)**

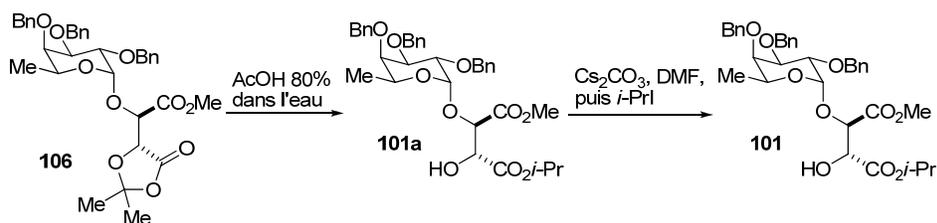


Le dioxolanone **107** (303 mg, 0.47 mmol) est mis en solution dans l'acide acétique à 80 % dans l'eau (10 mL) et mis sous atmosphère d'argon. La réaction est chauffée à 50°C. Après une nuit d'agitation du milieu réactionnel, on observe la disparition du produit de départ ($R_f(107)$: 0.76; $R_f(102a)$: 0.00; 30 % EtOAc/Hex). Une fois la réaction terminée, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut **104** est dissous dans un mélange benzène/MeOH (3/1) puis du $TMSCH_2N_2$ est ajouté jusqu'à la persistance de la couleur jaune. L'avancement de la réaction est suivi par CCM ($R_f(102a)$: 0.00; $R_f(102)$: 0.40 à 40 % EtOAc/Hex). Une fois fini, le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (20 % EtOAc/ Hex) a donné **102** (191 mg, 66 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $C_{35}H_{42}O_{10}$; **MM** : 622.28 $g \cdot mol^{-1}$; R_f 0.40 (40 % EtOAc/Hexanes); $[\alpha]_D^{25}$ – 58.2 (c 1.3, CH_2Cl_2), **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.27 (m, 15H), 5.08 (st, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 4.4, 7.1$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 3.0, 10.3$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 3.0, 10.3$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2, 168.8, 138.84, 138.77, 138.4, 128.64, 128.60, 128.53, 128.45, 128.3, 127.9, 127.85, 127.79, 127.7, 100.8, 79.8, 79.1, 77.7, 75.9, 75.1, 74.1, 73.0, 72.6,

69.6, 68.0, 52.8, 22.0, 21.9, 16.8 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 2933 (large), 1753, 1263, 1101, 1051, 739, 699 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_{10}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 645.2670, trouvé : 645.2654 (- 2.5 ppm).

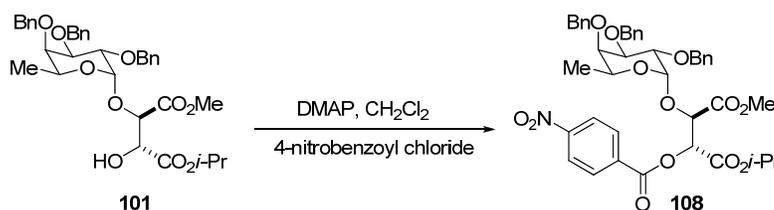
(2*R*,3*R*)-1-isopropyl 4-methyl 2-hydroxy-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (101)



Le dioxolanone **106** (458 mg, 0.73 mmol) est mis en solution dans l'acide acétique à 80 % dans l'eau (10 mL) et mis sous atmosphère d'argon. La réaction est chauffée à 50°C. Après une nuit d'agitation du milieu réactionnel, on observe la disparition du produit de départ ($R_f(106)$: 0.72; $R_f(101a)$: 0.00; 30 % EtOAc/Hex). Une fois la réaction terminée, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est dissous dans le DMF (0.1M) à température de la pièce et sous atmosphère d'argon avant d'ajouter du Cs_2CO_3 (1.2 équiv., 0.88 mmol, 285 mg). Après 2 h d'agitation, on ajoute *i*-PrI (1.5 équiv., 1.1 mmol, 107 μL) puis on abandonne la réaction durant la nuit. Lorsque la réaction est complète, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à l'alcool **101** (271 mg, 59 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₃₅H₄₂O₁₀; **MM** : 622.28 g.mol⁻¹; **R_f** 0.45 (40 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** -88.2 (*c* 1.7, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 15H), 5.01 (st, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 3.2, 10.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 2.2, 10.2 Hz, 1H), 3.80-3.76 (m, 4H), 3.72 (s, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 170.0, 138.8, 138.7, 138.3, 128.62, 128.58, 128.55, 128.45, 128.3, 127.91, 127.87, 127.8, 127.7, 100.6, 79.7, 78.8, 77.8, 77.6, 75.9, 75.1, 74.0, 73.1, 72.5, 70.1, 67.9, 52.6, 21.9, 16.8 ppm. **IR** (film) ν_{max} 2933 (large), 1749, 1454, 1103, 1052, 739, 699 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₅H₄₂O₁₀Na (M+Na)⁺ : 645.2670, trouvé : 645.2662 (-1.3 ppm).

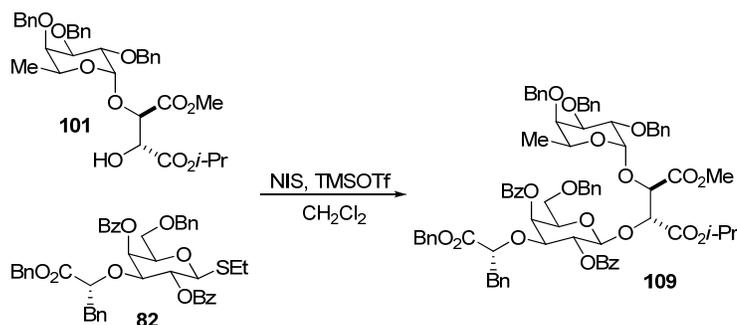
(2*R*,3*R*)-1-isopropyl 4-methyl 2-(4-nitrobenzoyloxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (108)



Formule brute : C₄₂H₄₅O₁₃; **MM** : 771.29 g.mol⁻¹; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H_{aro}), 8.11 (dd, *J* = 1.8, 6.8 Hz, 2H_{aro}), 7.38-7.20 (m, 15H_{aro}), 5.76 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H_{T1}), 5.45 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H_{F1}), 5.00 (st, *J* = 6.3 Hz, 1H_{i-Pr}), 4.99 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H_{F-CH2}), 4.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H_{F-CH2}), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H_{F-CH2}), 4.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H_{T2}), 4.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H_{F-CH2}), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H_{F-CH2}), 4.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H_{F-CH2}), 4.19 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H_{F5}), 4.09 (dd, *J* = 3.4, 10.3 Hz, 1H_{F2}), 4.03 (dd, *J* = 2.2, 10.3 Hz, 1H_{F3}), 3.75 (s, 3H_{O-CH3}), 3.74 (s, 1H_{F4}), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H_{i-Pr}), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H_{i-Pr}), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H_{F-CH3}). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 165.9, 164.0, 150.9, 138.9, 138.8,

138.7, 134.72, 131.3, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 123.7, 100.4, 79.2, 77.8, 76.3, 75.1, 73.4, 73.3, 73.2, 70.8, 68.1, 52.8, 21.9, 21.8, 16.8 ppm. Voir aussi le spectre de diffraction par rayon X p. 71.

(2*R*,3*R*)-1-isopropyl 4-methyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-bis(benzoyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl oxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl oxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl oxy)succinate (109**)**

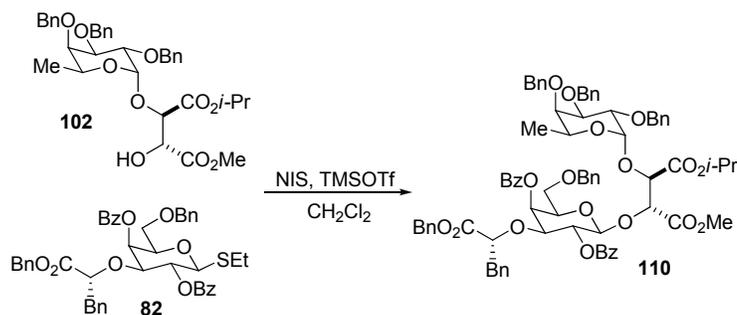


Au diester **101** (1.1 équiv., 406 mg, 0.65 mmol) et au thioglycoside **82** (1 équiv., 451 mg, 0.59 mmol) dissous dans le CH₂Cl₂ (0.1M) à t.p., du tamis moléculaire est ajouté. Le mélange est agité durant 1.5 h à température de la pièce. On refroidit alors le milieu réactionnel à -25°C avant d'ajouter de la NIS (3 équiv., 1.77 mmol, 398 mg) suivi du TMSOTf (0.1 équiv., 0.06 mmol, 11 µL). Après 1.5 h la réaction est parachevée par l'addition d'EtOAc. Après filtration sur Célite[®], le filtrat est lavé par un mélange de Na₂S₂O₃ (sat)/NaHCO₃ (sat) (50/50). La phase organique est lavée successivement avec une solution de NaHCO₃ (sat), de saumure, puis séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (25% EtOAc/CH₂Cl₂) a donné **109** (695 mg, 81 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₇₈H₈₀O₁₉; **MM** : 1320.53 g.mol⁻¹; **R_f** 0.69 (40 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** = +42.3 (c 1.6, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.06 (m, 3H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.18 (m, 30H), 7.01-6.86 (m, 6H), 5.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.55 (ta, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.92 (st, *J* = 6.10 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.74-4.62 (m,

5H), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.00 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 2.2, 10.3$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 3.2, 10.3$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 3.2, 10.0$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 5.7, 9.3$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.84 (dd, $J = 5.9, 13.7$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 6.8, 13.7$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 169.6, 168.1, 166.0, 165.6, 139.2, 139.1, 139.0, 137.8, 135.9, 135.5, 133.5, 132.8, 130.9, 130.3, 130.2, 129.8, 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.63, 127.58, 126.5, 100.5, 100.1, 79.6, 78.8, 77.8, 77.7, 77.5, 76.9, 75.9, 74.9, 74.0, 73.14, 73.08, 72.8, 71.4, 69.3, 68.1, 67.6, 66.6, 66.5, 52.2, 39.3, 21.9, 21.8, 16.7 ppm; **IR** (film) ν_{max} 2930 (large), 1726, 1268, 1105, 738, 700 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{78}\text{H}_{80}\text{O}_{19}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) : 1343.5186, trouvé : 1343.5208 (+1.6 ppm); **Analyse** calculé pour $\text{C}_{78}\text{H}_{80}\text{O}_{19}$: C 70.89, H 6.10, trouvé : C 70.90, H 6.13.

(2*R*,3*R*)-4-isopropyl 1-methyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-bis(benzyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (110)

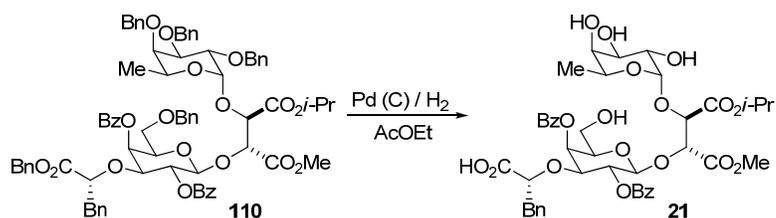


Au diester **102** (1.1 équiv., 385 mg, 0.62 mmol) et au thioglycoside **82** (1 équiv., 428 mg, 0.56 mmol) dissous dans le CH_2Cl_2 (0.1M) à t.p., du tamis moléculaire est ajouté. Le mélange est agité durant 1.5 h à température de la pièce. On refroidit alors le milieu réactionnel à -25°C avant d'ajouter de la NIS (3 équiv., 1.68 mmol, 378 mg) suivi du TMSOTf (0.1 équiv., 0.06 mmol, 11 μL). Après 1.5 h la réaction est parachevée par l'addition d'EtOAc. Après filtration sur Célite[®], le

filtrat est lavé par un mélange de Na₂S₂O₃ (sat)/NaHCO₃ (sat) (50/50). La phase organique est lavée successivement avec une solution de NaHCO₃ (sat), de saumure, puis séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (25% EtOAc/CH₂Cl₂) à donné **110** (554 mg, 75 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₇₈H₈₀O₁₉; **MM** : 1320.53 g.mol⁻¹; **R_f** 0.67 (40 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 35.3 (*c* 1.6, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.05 (m, 4H), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.42-7.18 (m, 25H), 6.99-6.88 (m, 7H), 5.71 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.1, 9.8 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.95-4.88 (m, 3H), 4.84 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 5.9, 6.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 3.2, 10.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 2.2, 10.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 3.3, 9.8 Hz, 1H), 3.73 (ta, *J* = 6.2, 9.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 5.5, 9.5 Hz, 1H), 4.52-3.44 (m, 5H), 2.84 (dd, *J* = 5.7, 13.9 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 7.1, 13.7 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 169.4, 168.4, 166.0, 165.7, 139.2, 139.1, 139.0, 137.9, 135.9, 135.5, 133.5, 132.9, 130.8, 130.3, 129.8, 129.7, 128.7, 128.63, 128.60, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.59, 127.58, 126.6, 100.1, 99.9, 79.7, 78.2, 77.6, 77.4, 77.3, 75.9, 74.9, 74.0, 73.2, 73.0, 72.8, 71.3, 69.3, 68.0, 67.6, 66.6, 66.5, 52.3, 39.4, 21.9, 21.8, 16.8 ppm; **IR** (film) ν_{max} 2930 (large), 1728, 1268, 1104, 739, 700 cm⁻¹; **SMHR** (ESI) calculé pour C₇₈H₈₀O₁₉Na (M+Na⁺) : 1343.5186, trouvé : 1343.5189 (+0.2 ppm); **Analyse** calculé pour C₇₈H₈₀O₁₉ : C 70.89, H 6.10, trouvé : C 70,87 H 6.13.

(R)-2-((2R,3S,4S,5R,6S)-3,5-bis(benzoyloxy)-2-(hydroxymethyl)-6-((2R,3R)-4-isopropoxy-1-methoxy-1,4-dioxo-3-((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-2-yloxy)tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-3-phenylpropanoic acid (21)

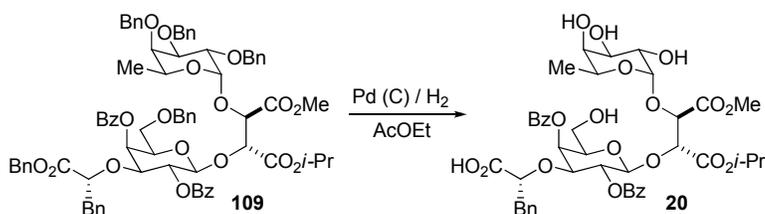


Le composé **110** (198 mg, 0.15 mmol) est dissous dans un mélange THF:MeOH (4:1) (0.1M) et mis sous atmosphère d'argon. Le palladium sur charbon (10 % mol, 1 équiv. en masse, 198 mg) est en suite ajouté à la solution, puis le système est purgé par 3 cycles de vide / H₂ avant d'agiter la réaction pendant une nuit sous 1 atm d'hydrogène. Le mélange est ensuite filtré sur Célite[®] et lavé par le méthanol puis concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice en phase inverse (20 % CH₃CN/H₂O) a donné **21** (26 mg, 20 %) sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : C₄₃H₅₀O₁₉; **MM :** 870.29 g.mol⁻¹; **R_f** 0.35 (10 % MeOH/chloroformes); **m.p. :** 120.2 °C; **[α]_D²⁵** 5.0 (*c* 0.3, MeOH); **RMN ¹H** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 8.1, 10.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.73 (st, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 2.7, 10.0 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 3.2, 10.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 3.9, 10.2 Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 3H), 2.80 (dd, *J* = 5.6, 13.7 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 6.7, 13.7 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CD₃OD) δ 169.8, 168.1, 166.9, 166.1, 137.5, 133.4, 132.9, 130.7, 130.3, 129.9, 129.6, 129.3, 128.4, 128.1, 127.5, 125.7, 102.2, 101.8, 78.7, 78.1, 75.7, 74.7, 72.3, 71.5, 70.2, 69.7, 68.7, 67.5, 66.8, 60.7, 52.0, 39.3, 21.0, 20.7, 15.4 ppm. **SMHR** (ESI) calculé pour C₄₃H₅₀O₁₉Na (M+Na⁺): 893.2839, trouvé : 893.2857 (+ 2.1 ppm).

Analyse calculé pour $C_{43}H_{50}O_{19}$, $5H_2O$: C 53.75, H 6.29, trouvé C 53.64, H 5.91.
(voir annexe p 153)

(R)-2-((2R,3S,4S,5R,6S)-3,5-bis(benzoyloxy)-2-(hydroxymethyl)-6-((2R,3R)-1-isopropoxy-4-methoxy-1,4-dioxo-3-((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-2-yloxy)tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-3-phenylpropanoic acid (20)

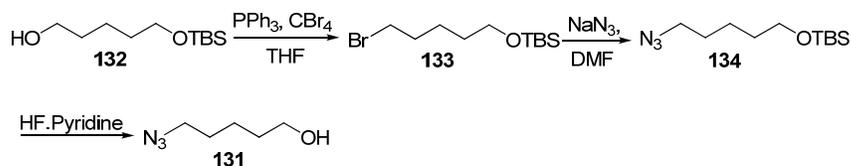


Le composé **109** (234 mg, 0.18 mmol) est dissous dans un mélange THF:MeOH (4:1) (0.1M) et mis sous atmosphère d'argon. Le palladium sur charbon (10 % mol, 1 équiv. en masse, 234 mg) est en suite ajouté à la solution, puis le système est purgé par 3 cycles de vide / H_2 avant d'agiter la réaction pendant une nuit sous 1 atm d'hydrogène. Le mélange est ensuite filtré sur Célite[®] et lavé par le méthanol puis concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice en phase inverse (20 % CH_3CN/H_2O) a donné **20** (36 mg, 23 %) sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : $C_{43}H_{50}O_{19}$; **MM :** 870.29 $g \cdot mol^{-1}$; **R_f** 0.34 (10 % MeOH/chloroforme); **m.p. :** 122.7 °C; **$[\alpha]_D^{25}$** 4.5 (c 0.2, MeOH); **RMN 1H** (500 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.52 (ta, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.07 (st, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.19 (dd, $J = 2.9, 9.9$ Hz, 1H), 4.06 (q, J

= 6.5 Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 3.2, 10.3$ Hz, 1H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.81 (dd, $J = 5.9, 14.9$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 6.0, 14.2$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CD_3OD) δ 169.3, 168.7, 166.4, 166.0, 136.5, 133.4, 132.8, 130.6, 130.1, 129.9, 129.7, 129.4, 128.4, 128.0, 127.6, 126.0, 102.3, 101.8, 78.4, 76.4, 74.3, 72.4, 71.3, 70.4, 70.0, 68.9, 67.5, 66.6, 60.3, 51.5, 39.0, 20.9, 20.8, 15.3 ppm. **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{O}_{19}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 893.2839, trouvé : 893.2850 (+1.3 ppm). **Analyse** calculé pour $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{O}_{19}$, $2\text{H}_2\text{O}$: C 56.95, H 6.00, trouvé C 57.29, H 5.94. (voir annexe p 154)

5-azidopentan-1-ol (131)

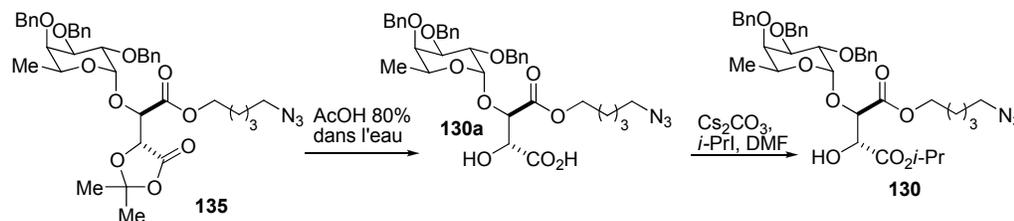


A une solution de l'alcool **132** (2.0 g, 9.2 mmol) dans le THF (0.1M) à température de la pièce et sous atmosphère d'argon sont ajouté successivement du PPh_3 (3 équiv., 28 mmol, 7.3 g), et du CBr_4 (3 équiv., 28 mmol, 9.3 g). La solution est agitée à température ambiante durant une nuit, puis concentrée sous pression réduite avant d'être purifiée par chromatographie sur gel silice (5 % EtOAc/Hex). À l'intermédiaire **133** mis en solution dans le DMF (0.1M) à t.p. et sous atmosphère d'argon du NaN_3 (4 équiv., 37 mmol, 2.40 g) est ajouté. La solution est agitée à température ambiante durant une nuit. La réaction est ensuite parachevée par l'addition d'eau au milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x). Les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel silice (6 % EtOAc/Hex). À une solution de l'azidure **134** dans le THF (0.1M) à température de la pièce et sous atmosphère d'argon du HF/pyridine (1 mL / mmol) est ajouté. La solution est agitée à température ambiante durant une 4 h. La réaction est ensuite parachevée par l'addition d'une

est dissous dans le CH₂Cl₂, l'alcool **131** (2 équiv., 3.5 mmol, 452 mg), de la DMAP (0.15 équiv., 0.3 mmol, 37 mg) et du DCC (1.2 équiv., 2.1 mmol, 433 mg) sont successivement ajoutées. Après une nuit, la réaction est parachevée avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec l'EtOAc (4x). Les phases organiques combinées sont successivement, lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à l'alcool **135** (658mg, 52 % 3 étapes) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₃₉H₄₇N₃O₁₀; **MM :** 717.33 g.mol⁻¹; **R_f** 0.58 (35 % EtOAc/hexanes); **[α]_D²⁵** -103.5 (*c* 1.6, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 13H), 5.03 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 3.7, 10.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 2.7, 10.2 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.71 (qt, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.64 (qt, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 168.8, 139.1, 138.84, 138.75, 128.6, 128.53, 128.47, 128.4, 128.2, 127.8, 127.61, 127.56, 127.5, 113.3, 100.9, 78.8, 78.0, 76.9, 76.3, 76.2, 75.0, 73.1, 73.0, 67.9, 65.4, 51.4, 28.7, 28.3, 27.6, 26.9, 23.3, 16.8 ppm. **IR** (film) ν_{max} 2935 (large), 2096, 1791, 1761, 1267, 1105, 1048, 738, 698 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₉H₄₇O₁₀N₃Na (M+Na⁺) : 740.3154, trouvé : 740.3177 (+3.2 ppm).

(2*R*,3*R*)-1-(5-azidopentyl) 4-isopropyl 3-hydroxy-2-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (130)

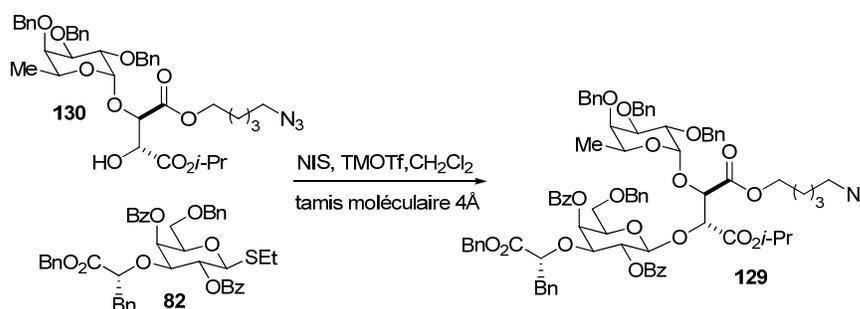


Le dioxolanone **135** (332 mg, 0.46 mmol) est mis en solution dans l'acide acétique à 80 % dans l'eau (10 mL) et mis sous atmosphère d'argon. La réaction est chauffée à 50°C. Après une nuit d'agitation du milieu réactionnel, on observe la disparition du produit de départ ($R_f(135)$: 0.58; $R_f(130a)$: 0.00; 35 % EtOAc/Hex). Une fois la réaction terminée, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est dissous dans le DMF (0.1M) à température de la pièce et sous atmosphère d'argon avant d'ajouter du Cs_2CO_3 (1.2 équiv., 55 mmol, 180 mg). Après 2 h d'agitation, on ajoute *i*-PrI (1.5 équiv., 0.69 mmol, 67 μ L) puis on abandonne la réaction durant la nuit. Lorsque la réaction est complète, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à l'alcool **130** (218 mg, 66 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $C_{39}H_{49}N_3O_{10}$; **MM** : 719.34 $g \cdot mol^{-1}$; **R_f** 0.50 (35 % EtOAc/hexanes); **$[\alpha]_D^{25}$** -45.3 (*c* 1.2, CH_2Cl_2); **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.27 (m, 15H), 5.0 (st, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.08 (dd, $J = 3.0, 10.3$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 3.0, 10.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.72 (qt, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.63 (qt, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.6$

Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 169.5, 138.8, 138.7, 138.4, 128.62, 128.58, 128.53, 128.46, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 100.6, 79.7, 78.7, 77.7, 75.9, 75.1, 74.0, 73.1, 72.5, 70.1, 67.9, 65.4, 51.4, 28.7, 28.3, 23.3, 22.0, 21.9, 16.8 ppm; **IR** (film) ν_{max} 3466.9 (large), 2936 (large), 2097, 1753, 1263, 1104, 1053, 739, 699 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{O}_{10}\text{N}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 742.3310, trouvé : 742.3311 (+0.1 ppm).

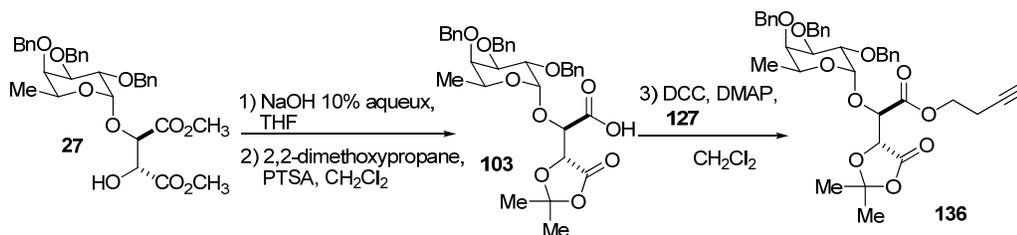
(2*R*,3*R*)-1-(4-azidobutyl) 4-isopropyl 3-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-bis(benzoyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-2-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (129)



À l'azidure **130** (163 mg, 0.23 mmol) et au thioglycoside **82** (121 mg, 0.16 mmol) dissous dans le CH_2Cl_2 (0.1M) à t.p., du tamis moléculaire est ajouté. Le mélange est agité durant 1.5 h à température de la pièce. On refroidit alors le milieu réactionnel à -25°C avant d'ajouter de la NIS (3 équiv., 0.69 mmol, 155 mg) suivit du TMSOTf (0.1 équiv., 0.03 mmol, 5 μL). Après 1.5 h la réaction est parachevée par l'addition d'EtOAc. Après filtration sur Célite[®], le filtrat est lavé par un mélange de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat)/ NaHCO_3 (sat) (50/50). La phase organique est lavée successivement avec une solution de NaHCO_3 (sat), de saumure, puis séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (25% EtOAc/ CH_2Cl_2) à donné **129** (648 mg, 64 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : $C_{82}H_{87}N_3O_{19}$; **MM :** $1417.59 \text{ g.mol}^{-1}$; **R_f** 0.68 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** -25.3 (*c* 1.3, CH_2Cl_2); **RMN ¹H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09-8.04 (m, 4H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.37-7.16 (m, 23H), 6.98-6.85 (m, 7H), 5.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 8.2, 10.0 Hz, 1H), 5.0 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.91 (st, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 5H), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 3H), 4.39 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.99-3.88 (m, 4H), 3.82 (dd, *J* = 3.3, 9.8 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 5.6, 9.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.47 (dd, *J* = 7.3, 9.3 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (dd, *J* = 5.6, 13.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 7.1, 13.7 Hz, 1H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8, 169.0, 168.1, 166.0, 165.6, 139.2, 139.1, 138.9, 137.8, 135.9, 135.5, 133.5, 132.8, 130.9, 130.2, 129.8, 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 126.5, 100.4, 99.8, 79.6, 78.3, 77.8, 77.7, 76.9, 75.9, 75.0, 74.0, 73.1, 73.0, 72.8, 71.4, 69.3, 68.1, 67.6, 66.6, 66.4, 65.0, 51.4, 39.4, 28.7, 28.1, 23.3, 21.8, 16.7 ppm, **IR** (film) ν_{max} 2934 (large), 2097, 1729, 1453, 1269, 1105, 738, 700 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $C_{82}H_{87}O_{19}N_3Na$ ($M+Na^+$) : 1440.5826, trouvé : 1440.5832 (+ 0.4 ppm).

(R)-but-3-ynyl 2-((R)-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)acetate (136)

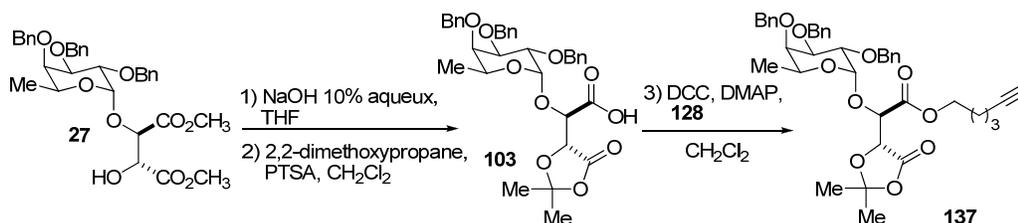


A une solution du diester **27** (519 mg, 0.874 mmol) dans le THF (0.1 M) à t.p. et sous atmosphère d'argon, une solution de NaOH (10 % dans l'eau, 6 mL) est

ajoutée. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est neutralisé avec du HCl (1 M). La phase aqueuse est extraite avec l'EtOAc (4x). Les phases organiques combinées sont successivement, lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le diacide **104** obtenu est mis en suspension dans le CH₂Cl₂, puis du 2,2-diméthoxypropane (10 équiv., 8.7 mmol, 1.1 mL) et du PTSA (0.02 équiv., 0.02 mmol, 4 mg) sont successivement ajoutées à t.p. et sous atmosphère d'argon. L'avancement de la réaction est suivi par RMN (présence de deux singulets 1.61 ppm, 3H et 1.55 ppm, 3H dans le CDCl₃), après 32 h, la réaction est diluée dans l'EtOAc (4x) puis filtrée sur gel de silice. Le dioxolanone **103** obtenu est dissous dans le CH₂Cl₂, l'alcool **127** (2 équiv., 1.74 mmol, 132 µL), de la DMAP (0.15 équiv., 0.13 mmol, 16 mg) et du DCC (1.2 équiv., 1.1 mmol, 227 mg) sont successivement ajoutées. Après une nuit, la réaction est parachevée avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec l'EtOAc (4x). Les phases organiques combinées sont successivement, lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à l'alcool **136** (305 mg, 53 % 3 étapes) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₃₈H₄₂O₁₀; **MM** : 658.28 g.mol⁻¹; **R_f** 0.63 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** -59.0 (c 0.9, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.27 (m, 15H), 5.06 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 3.7, 10.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 2.7, 10.3 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 2.7, 6.6 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 168.6, 139.2, 138.9, 138.8, 128.63, 128.57, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.63, 127.56, 113.3, 101.0, 79.7, 78.8, 78.1, 76.2, 76.1, 75.1, 73.2, 73.0, 70.5, 68.0, 63.3, 27.6, 26.9, 19.2, 16.8 ppm; **IR** (film) ν_{max} 3289, 2934, 1791, 1765, 1455, 1272, 912, 738, 699 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₈H₄₂O₁₀Na (M+Na⁺) : 681.2670, trouvé : 681.2688 (+2.7 ppm).

(R)-hex-5-ynyl 2-((R)-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)acetate (137)

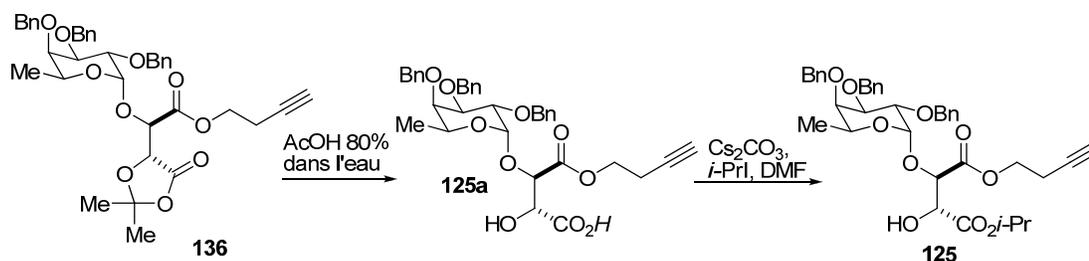


A une solution du diester **27** (584 mg, 0.98 mmol) dans le THF (0.1 M) à t.p. et sous atmosphère d'argon, une solution de NaOH (10 % dans l'eau, 6 mL) est ajoutée. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est neutralisé avec du HCl (1 M). La phase aqueuse est extraite avec l'EtOAc (4x). Les phases organiques combinées sont successivement, lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le diacide **104** obtenu est mis en suspension dans le CH₂Cl₂, puis du 2,2-diméthoxypropane (10 équiv., 9.8 mmol 1.2 mL) et du PTSA (0.02 équiv., 0.02 mmol, 4 mg) sont successivement ajoutées à t.p. et sous atmosphère d'argon. L'avancement de la réaction est suivi par RMN (présence de deux singulets 1.61 ppm, 3H et 1.55 ppm, 3H dans le CDCl₃), après 32 h, la réaction est diluée dans l'EtOAc (4x) puis filtrée sur gel de silice. Le dioxolanone **103** obtenu est dissous dans le CH₂Cl₂, l'alcool **128** (2 équiv., 2.0 mmol, 220 µL), de la DMAP (0.15 équiv., 0.15 mmol, 18 mg) et du DCC (1.2 équiv., 1.2 mmol, 248 mg) sont successivement ajoutées. Après une nuit, la réaction est parachevée avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec l'EtOAc (4x). Les phases organiques combinées sont successivement, lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à l'alcool **137** (413 mg, 61 % 3 étapes) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₄₀H₄₆O₁₀; **MM** : 686.31 g.mol⁻¹; **R_f** 0.69 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** -70.0 (c 1.1, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 13H), 4.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 2.0 Hz,

1H), 4.75 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.13 (td, $J = 1.7, 6.3$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 3.7, 10.3$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 2.7, 10.3$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.15 (td, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 168.9, 139.2, 138.9, 138.8, 128.6, 128.54, 128.50, 128.4, 128.2, 127.8, 127.63, 127.60, 127.5, 113.2, 100.9, 83.9, 78.9, 78.0, 77.1, 76.24, 76.20, 75.0, 73.2, 73.0, 69.2, 67.9, 65.3, 27.8, 27.6, 26.9, 25.0, 18.2, 16.8 ppm. **IR** (film) ν_{max} 3289 (large), 2933 (large), 1791, 1760, 1268, 1104, 1048, 738, 699 cm^{-1} . **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_{10}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) : 709.2983, trouvé: 709.2995 (+1.7 ppm).

(2R,3R)-1-but-3-ynyl 4-isopropyl 3-hydroxy-2-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)succinate (125)

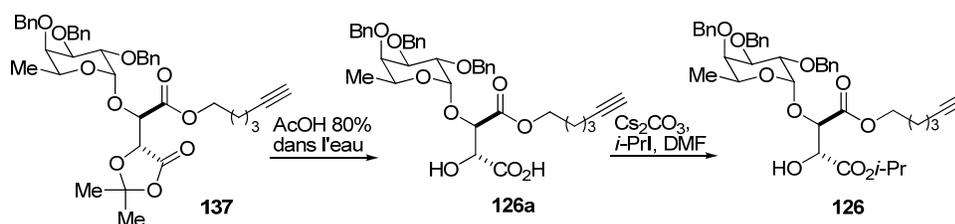


Le dioxolanone **136** (305 mg, 0.46 mmol) est dissous dans une solution d'acide acétique à 80 % dans l'eau (10 mL) et mis sous atmosphère d'argon. La réaction est chauffée à 50°C. Après une nuit d'agitation du milieu réactionnel, on observe la disparition du produit de départ ($R_f(136)$: 0.63; $R_f(125a)$: 0.00; 30 % EtOAc/Hex). Une fois la réaction terminée, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est dissous dans le DMF (0.1M) à température de la pièce et sous atmosphère d'argon avant d'ajouter du Cs_2CO_3 (1.2 équiv., 0.55 mmol, 180 mg). Après 2 h d'agitation, on

ajoute *i*-PrI (1.5 équiv., 0.69 mmol, 68 μ L) puis on abandonne la réaction durant la nuit. Lorsque la réaction est complète, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase queuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (15 % EtOAc/Hex) pour mener à l'alcool **125** (177 mg, 58 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₃₈H₄₄O₁₀; **MM** : 660.29 g.mol⁻¹; **R_f** 0.55 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** -59.2 (*c* 1.3, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.27 (m, 15H), 5.01 (st, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 2.7, 10.3 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 2.0, 10.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 2.7, 6.7 Hz, 1H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.3, 138.9, 138.7, 138.4, 128.64, 128.60, 128.55, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 100.4, 79.8, 79.7, 78.4, 77.7, 75.9, 75.1, 74.0, 73.1, 72.4, 70.4, 70.2, 68.0, 63.3, 22.00, 21.97, 19.1, 16.8 ppm; **IR** (film) ν_{\max} 3481 (large), 3289 (large), 2933 (large), 1746, 1260, 1102, 1052, 738, 699 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₃₈H₄₄O₁₀Na (M+Na⁺) : 683.2827, trouvé : 683.2836 (+1.3 ppm).

(2*R*,3*R*)-1-hex-5-ynyl 4-isopropyl 3-hydroxy-2-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (126)

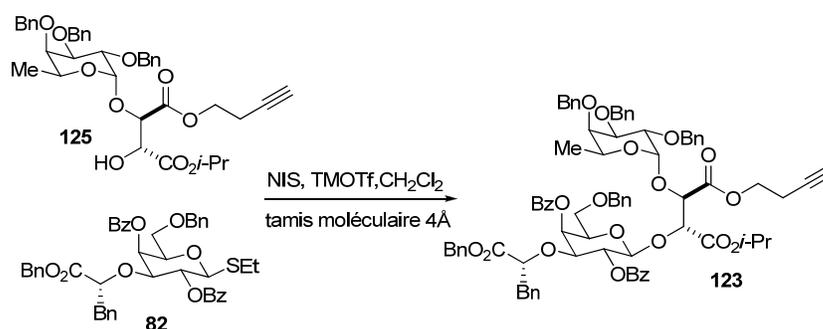


Le dioxolanone **137** (376 mg, 0.54 mmol) est dissous dans une solution d'acide acétique à 80 % dans l'eau (10 mL) et mis sous atmosphère d'argon. La réaction est chauffée à 50°C. Après une nuit d'agitation du milieu réactionnel, on observe la disparition du produit de départ ($R_f(137)$: 0.69; $R_f(126a)$: 0.00; 30 % EtOAc/Hex). Une fois la réaction terminée, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est dissous dans le DMF (0.1M) à température de la pièce et sous atmosphère d'argon avant d'ajouter du Cs₂CO₃ (1.2 équiv., 0.65 mmol, 211 mg). Après 2 h d'agitation, on ajoute *i*-PrI (1.5 équiv., 0.81 mmol, 80 µL) puis on abandonne la réaction durant la nuit. Lorsque la réaction est complète, elle est parachevée par l'addition d'eau distillée. Après l'extraction de la phase aqueuse avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées sont successivement lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (20 % EtOAc/Hex) pour mener à l'alcool **126** (248 mg, 67 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₄₀H₄₈O₁₀; **MM** : 688.32 g.mol⁻¹; **[α]_D²⁵** -73.9 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); **R_f** 0.59 (40 % EtOAc/Hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.26 (m, 15H), 5.0 (st, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 3.9, 7.3 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 3.0, 10.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 2.0, 10.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.25 (dd, *J* = 2.7, 7.1 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 2.7, 7.1 Hz, 1H), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 169.4, 138.8, 138.6, 138.3, 128.53, 128.50, 128.44, 128.37, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 100.4, 83.8, 79.7, 78.5, 77.6, 76.8, 75.8, 75.0, 73.9, 73.0, 72.4, 70.0, 69.0, 67.9, 65.1, 27.7, 24.9, 21.90, 21.86, 18.2, 16.7 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 3494 (large), 3289, 2934 (large), 1750, 1454, 1259, 1103, 1052, 738, 699 cm⁻¹.

SMHR (ESI) calculé pour $C_{80}H_{96}O_{20}Na$ ($2M+Na^+$) : 1399.6387, trouvé : 1399.6375 (-0.9 ppm).

(2*R*,3*R*)-4-but-3-ynyl 1-isopropyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-bis(benzoyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (123**)**

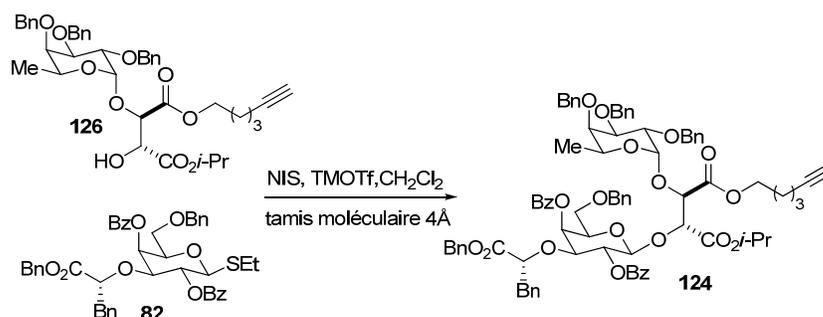


À l'alcyne **125** (548 mg, 0.83 mmol) et au thioglycoside **82** (573 mg, 0.75 mmol) dissout dans le CH₂Cl₂ (0.1M) à t.p., du tamis moléculaire est ajouté. Le mélange est agité durant 1.5 h à température de la pièce. On refroidit alors le milieu réactionnel à -25°C avant d'ajouter de la NIS (3 équiv., 2.5 mmol, 560 mg) suivit du TMSOTf (0.1 équiv., 0.08 mmol, 15 µL). Après 1.5 h la réaction est parachevée par l'addition d'EtOAc. Après filtration sur Célite[®], le filtrat est lavé par un mélange de Na₂S₂O₃ (sat)/NaHCO₃ (sat) (50/50). La phase organique est lavée successivement avec une solution de NaHCO₃ (sat), de saumure, puis séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2% EtOAc/CH₂Cl₂) à donné **123** (648 mg, 64 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₈₁H₈₂O₁₉; **MM** : 1358.55 g.mol⁻¹; **[α]_D²⁵** - 12.2 (c 5.2, CH₂Cl₂); **R_f** 0.65 (30 % EtOAc/Hexanes); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) 8.38 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 2H), 8.20 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.31-7.03 (m, 20H), 7.03-6.94 (m, 6H), 6.90-6.82 (m, 4H), 6.80 -6.75 (m, 1H), 6.10 (ta, *J*

= 8.5 Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.88 (st, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 4H), 4.73 (ta, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 3.6, 10.3$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 2.7, 10.3$ Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 6.6, 9.3$ Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.94 (dd, $J = 5.4, 13.7$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 7.1, 13.7$ Hz, 1H), 2.18 (tt, $J = 1.5, 6.6$ Hz, 2H), 1.72 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, C_6D_6) δ 170.6, 168.7, 167.8, 166.0, 165.5, 139.7, 139.5, 138.3, 136.2, 135.9, 133.1, 132.4, 131.5, 130.5, 130.2, 129.94, 129.90, 128.7, 128.6, 128.5, 128.33, 128.25, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 126.4, 100.6, 100.1, 80.1, 79.6, 78.4, 78.3, 77.9, 77.5, 77.2, 76.5, 75.2, 73.7, 73.3, 72.9, 72.8, 71.7, 70.5, 69.0, 68.6, 67.9, 67.0, 66.2, 62.8, 39.4, 21.5, 18.7, 16.8 ppm; **IR** (film) ν_{max} 2925, 1726, 1453, 1268, 1105, 738.4, 700 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{81}\text{H}_{82}\text{O}_{19}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 1381.5343, trouvé : 1381.5356 (+ 0.9 ppm).

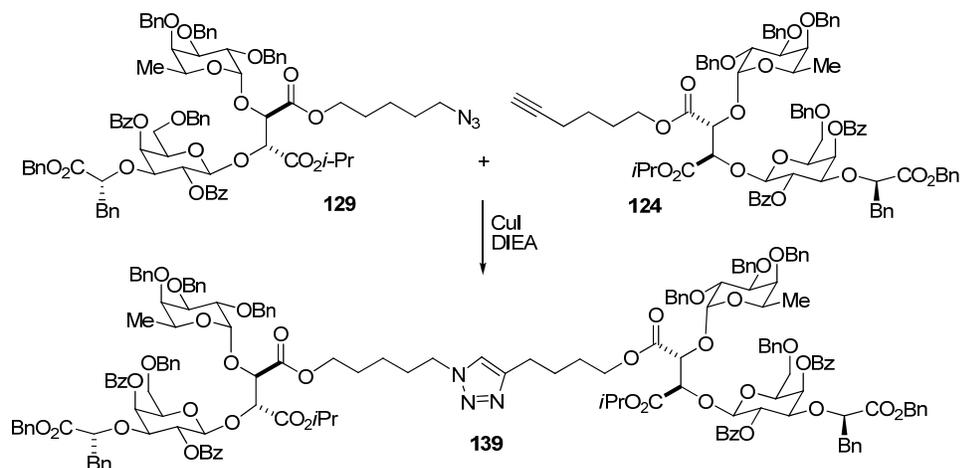
(2*R*,3*R*)-4-hex-5-ynyl 1-isopropyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-bis(benzyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (124)



À l'alcyne **126** (125 mg, 0.18 mmol) et au thioglycoside **82** (152 mg, 0.2 mmol) dissout dans le CH₂Cl₂ (0.1M) à t.p., du tamis moléculaire est ajouté. Le mélange est agité durant 1.5 h à température de la pièce. On refroidit alors le milieu réactionnel à -25°C avant d'ajouter de la NIS (3 équiv., 0.6 mmol, 135 mg) suivi du TMSOTf (0.1 équiv., 0.02 mmol, 5 µL). Après 1.5 h la réaction est parachevée par l'addition d'EtOAc. Après filtration sur Célite[®], le filtrat est lavé par un mélange de Na₂S₂O₃ (sat)/NaHCO₃ (sat) (50/50). La phase organique est lavée successivement avec une solution de NaHCO₃ (sat), de saumure, puis séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie du résidu brut sur gel de silice (2% EtOAc/CH₂Cl₂) a donné **124** (218 mg, 87 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₈₃H₈₆O₁₉; **MM** : 1386.58 g.mol⁻¹; **[α]_D²⁵** - 29.3 (*c* 1.2, CH₂Cl₂); **R_f** 0.63 (30 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** -18.6 (*c* 0.9, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.05 (m, 4H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.39-7.18 (m, 23H), 7.00-6.86 (m, 7H), 5.72 (d, *J* = 2.93 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.93 (st, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.73-4.56 (m, 6H), 4.53-4.45 (m, 3H), 4.40 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.02-3.89 (m, 4H), 3.84 (dd, *J* = 3.2, 10.0 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 5.5, 13.7 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 7.1, 13.7 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 2.5, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 1.94 (t, *J* = 2.44 Hz, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 168.9, 168.1, 166.0, 165.7, 139.2, 139.1, 139.0, 137.8, 135.9, 135.5, 133.5, 132.8, 130.9, 130.2, 129.8, 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 126.5, 100.5, 99.8, 84.0, 79.6, 78.2, 77.8, 77.7, 76.9, 75.9, 74.9, 74.0, 73.13, 73.06, 72.7, 71.4, 69.3, 69.1, 68.1, 67.6, 66.6, 66.4, 64.8, 39.4, 27.6, 24.9, 21.9, 18.2, 16.7 ppm. **IR** (film) ν_{max} 2934 (large), 1728, 1453, 1269, 1105, 737, 702 cm⁻¹. **SMHR** (ESI) calculé pour C₈₃H₈₆O₁₉Na (M+Na⁺): 1409.5656, trouvé : 1409.5665 (+ 0.6 ppm).

(2*R*,3*R*)-4-(5-(4-(4-((2*R*,3*R*)-3-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,5-bis(benzoyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-4-isopropoxy-4-oxo-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)butanoyloxy)butyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pentyl) 1-isopropyl 2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-bis(benzoyloxy)-4-((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-3-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)succinate (**139**)

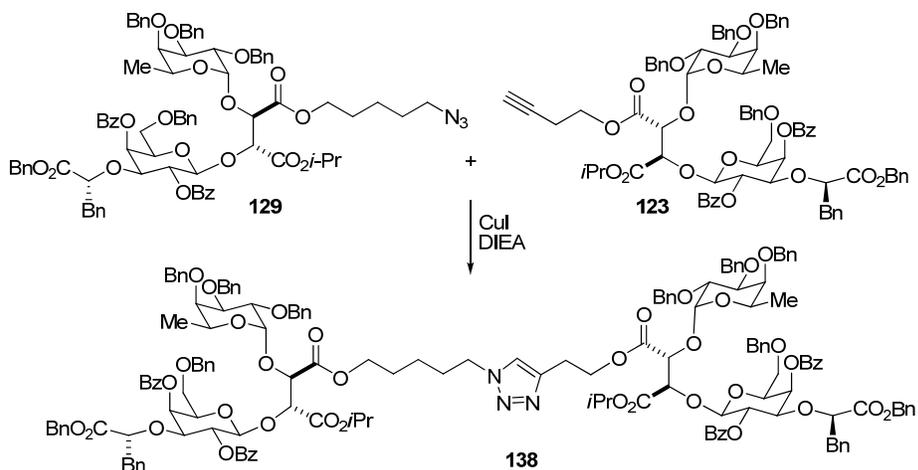


L'azidure **129** (92 mg, 0.07 mmol) et l'alcyne **124** (88 mg, 0.06 mmol) sont dissout dans le THF (0.1M) à t.p. sous atmosphère d'argon, du CUI (2 équiv., 0.12 mmol, 23 mg) et de la DIEA (3 équiv., 0.18 mmol, 31 μ L) sont ajoutés. La réaction est agitée durant une nuit à température de la pièce. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, puis purifié sur gel de silice (50 % EtOAc/CH₂Cl₂) pour mener au dimère **139** (104 mg, 60 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₁₆₅H₁₇₃N₃O₁₈; **MM** : 2804.17 g.mol⁻¹; **R_f** 0.32 (45 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 45.3 (*c* 1.3, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.93 (m, 8H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 10H), 7.29-7.07 (m, 48H), 6.89-6.77 (m, 12H), 5.61 (d, *J* = 3.18 Hz, 2H), 5.43 (ta, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 7.8 Hz,

1H), 4.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.86-4.76 (m, 6H), 4.74-4.60 (m, 8H), 4.60-4.46 (m, 8H), 4.42-4.34 (m, 6H), 4.30 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.02-3.91 (m, 3H), 3.91-3.76 (m, 7H), 3.74 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.65 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.52 (dd, $J = 2.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 2.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 3.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 3.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 6.0, 14.1$ Hz, 2H), 2.66 (dd, $J = 2.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 2.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H), , 1.24-1.12 (m, 4H), 1.09-1.03 (m, 13H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 168.9, 168.1, 165.9, 165.7, 147.8, 139.1, 139.0, 137.8, 135.9, 135.5, 133.5, 132.8, 130.9, 130.2, 129.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.5, 126.5, 121.1, 100.3, 99.8, 99.6, 79.7, 78.2, 78.0, 77.7, 75.8, 75.0, 74.0, 73.2, 73.0, 72.7, 71.5, 69.3, 68.0, 67.6, 66.7, 66.4, 65.1, 64.9, 50.1, 39.4, 30.2, 28.2, 28.0, 26.0, 25.5, 23.1, 21.8, 16.7 ppm; **IR** (film) ν_{max} 2933 (large), 1726, 1453, 1268, 1104, 738, 700 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{165}\text{H}_{174}\text{O}_{38}\text{N}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{H}+\text{Na}^+$) $^{2+}/2$: 1414.0831, trouvé: 1414.0836 (+0.3 ppm). En raison de la complexité des spectres RMN ^1H et ^{13}C des erreurs d'interprétation pourrait avoir lieu. (voir annexe p 155).

(2R,3R)-4-(5-(4-(2-((2R,3R)-3-((2R,3S,4R,5R,6S)-3,5-bis(benzoyloxy)-4-((R)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-isopropoxy-4-oxo-2-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butanoyloxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pentyl) 1-isopropyl 2-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,5-bis(benzoyloxy)-4-((R)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yloxy)-6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-3-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)succinate (138)

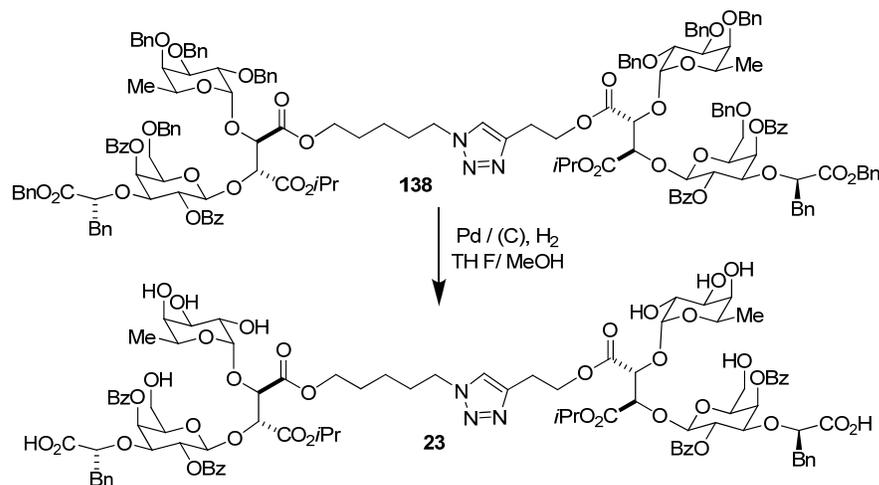


L'azidure **129** (173 mg, 0.12 mmol) et l'alcyne **123** (182 mg, 0.13 mmol) sont dissout dans le THF (0.1M) à t.p. sous atmosphère d'argon, du CUI (2 équiv., 0.26 mmol, 50 mg) et de la DIEA (3 équiv., 0.39 mmol, 68 μ L) sont ajoutés. La réaction est agitée durant une nuit à température de la pièce. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, puis purifié sur gel de silice (45 % EtOAc/CH₂Cl₂) pour mener au dimère **138** (203 mg, 60 %) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute : C₁₆₃H₁₆₉N₃O₃₈; **MM :** 2776.14 g.mol⁻¹; **R_f** 0.30 (45 % EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** 35.2 (*c* 1.1, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, C₆D₆) δ 8.45 (da, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.18 (da, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (da, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.56-7.50 (ta, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.42-6.94 (m, 67H), 6.92-6.80 (m, 8H), 6.09 (ta, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.02 (ta, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.99-4.53 (m, 22H), 4.99 (ta, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.34-4.08 (m, 9H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 3H), 2.90-2.81 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.38-1.11 (m, 15H), 1.01-0.91 (m, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, C₆D₆) δ 170.8, 168.8, 168.1, 166.0, 165.7, 144.2, 139.1, 138.9, 137.8, 135.9, 135.5, 133.5, 132.9, 130.8, 130.3, 129.8, 128.6, 128.4, 128.1, 127.8, 127.5, 126.5, 122.7, 100.3, 100.0, 99.2, 79.6, 78.3, 77.9, 75.8, 75.0, 74.1, 73.4, 73.2, 72.9, 72.7, 72.5, 71.5, 69.6, 69.3, 68.1, 67.7, 66.9, 66.7, 66.4, 65.0, 64.7, 50.2, 39.5, 30.3, 30.0, 28.0,

25.7, 23.0, 21.9, 16.8 ppm. **IR** (film) ν_{\max} 2929 (large), 1726, 1453, 1269, 1106, 700 cm^{-1} ; **SMHR** (ESI) calculé pour $\text{C}_{163}\text{H}_{169}\text{O}_{38}\text{N}_3\text{Na}_2$ ($\text{M}+2\text{Na}$) $^{2+}/2$: 1411.0587, trouvé: 1411.0570 (+0.3 ppm). En raison de la complexité du spectre RMN ^1H et ^{13}C des erreurs d'interprétation pourrait avoir lieu. (voir annexe p 156).

(R)-2-((2R,3S,4R,5R,6S)-3,5-bis(benzoyloxy)-2-((2R,3R)-4-(2-(1-(5-((2R,3R)-3-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,5-bis(benzoyloxy)-4-((R)-1-carboxy-2-phenylethoxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-isopropoxy-4-oxo-2-((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butanoyloxy)pentyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethoxy)-1-isopropoxy-1,4-dioxo-3-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-2-yloxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-3-phenylpropanoic acid (23)



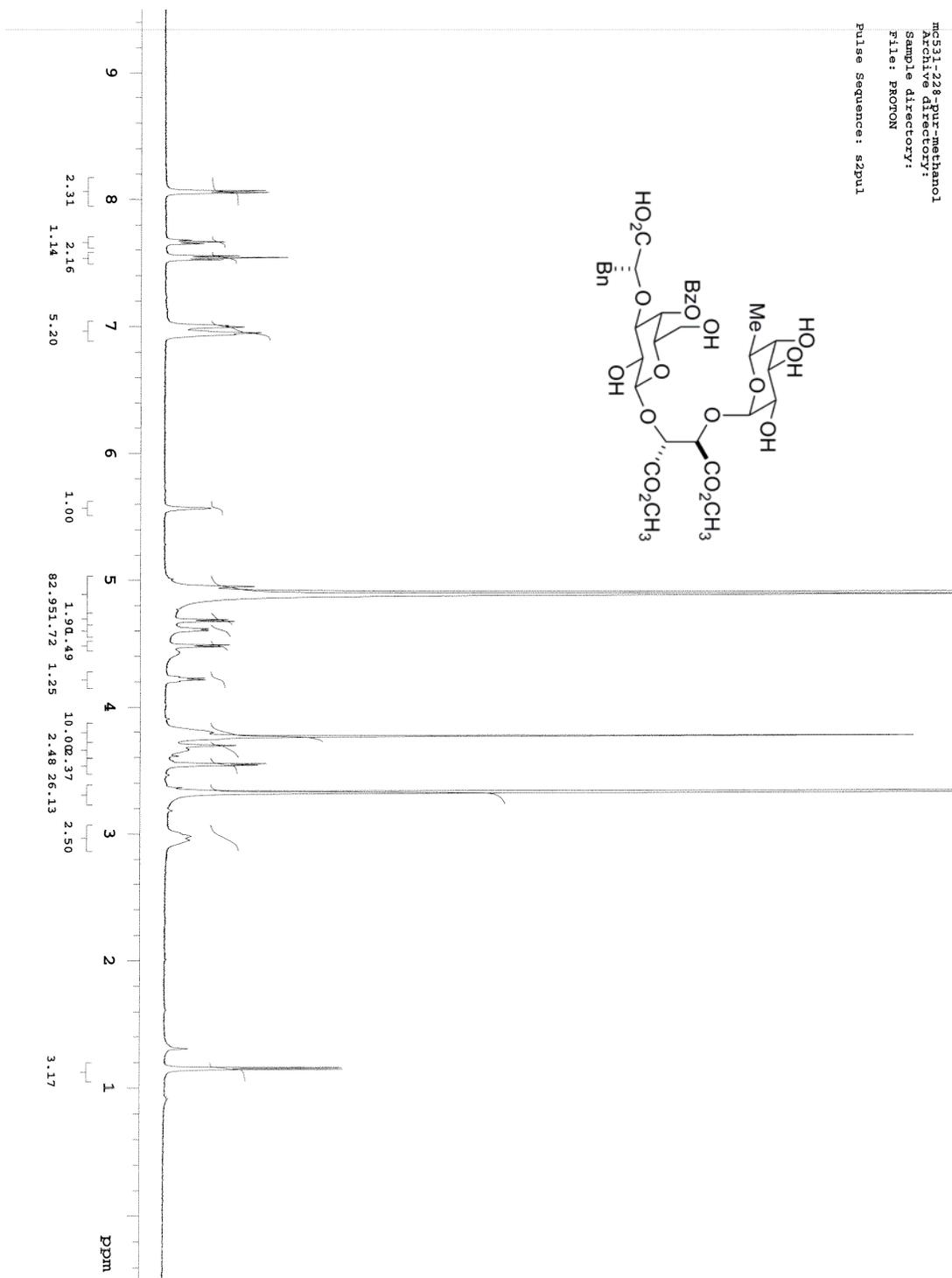
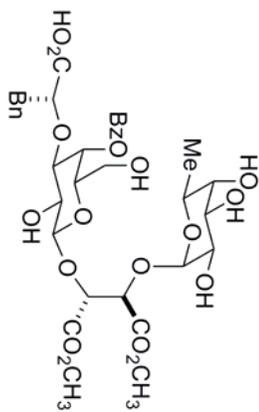
Le composé **138** (78 mg, 0.03 mmol) est dissous dans un mélange THF:MeOH (4:1) (0.1M) et mis sous atmosphère d'argon. Le palladium sur charbon (10 % mol, 2 équiv. en masse, 160 mg) est en suite ajouté à la solution, puis le système est purgé par 3 cycles de vide / H_2 avant d'agiter la réaction pendant une nuit sous 1 atm d'hydrogène. Le mélange est ensuite filtré sur Célite[®] et lavé par le méthanol puis concentré sous pression réduite La purification par chromatographie du

résidu brut sur gel de silice en phase inverse (40 % CH₃CN/H₂O) à donné **23** (11 mg, 19 %) sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : C₉₃H₁₀₉N₃O₃₈; **MM** : 1875.67 g.mol⁻¹; **[α]_D²⁵** 14.0 (*c* 0.4, MeOH); **R_f** 0.65 (6/3/1 EtOAc/*i*-PrOH/H₂O); **RMN ¹H** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.24-8.16 (m, 4H), 8.04-7.96 (m, 4H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 8H), 7.11-7.05 (m, 4H), 6.87-6.80 (m, 4H), 6.76-6.70 (m, 2H), 5.83-5.72 (m, 2H), 5.53-5.46 (m, 2H), 5.10-4.50 (m), 4.48-4.40 (m, 4H), 4.32-4.22 (m, 4H), 4.18-4.02 (m, 5H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 5H), 3.67-3.54 (m, 9H), 3.40-3.25 (m), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 3H), 2.91-1.85 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 16H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 168.8, 168.5, 167.0, 165.8, 138.1, 133.2, 132.7, 130.9, 130.4, 129.9, 129.8, 129.3, 128.3, 128.1, 127.4, 125.5, 102.1, 102.0, 101.9, 78.4, 78.2, 77.9, 75.4, 74.7, 72.3, 71.6, 70.3, 70.1, 68.7, 67.6, 66.7, 65.0, 64.1, 60.7, 50.1, 39.4, 29.8, 27.7, 22.7, 20.8, 15.43, 15.35 ppm; **SMHR** (ESI) calculé pour C₉₃H₁₁₀O₃₈N₃ (M+H)⁺ : 1876.6767 trouvé: 1876.6770 (+0.4 ppm). En raison de la complexité du spectre RMN ¹H et ¹³C des erreurs d'interprétation pourrait avoir lieu. (voir annexe p157).

10 ANNEXES

MS31-228-9117-methanol
Archive directory:
Sample directory:
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pu1



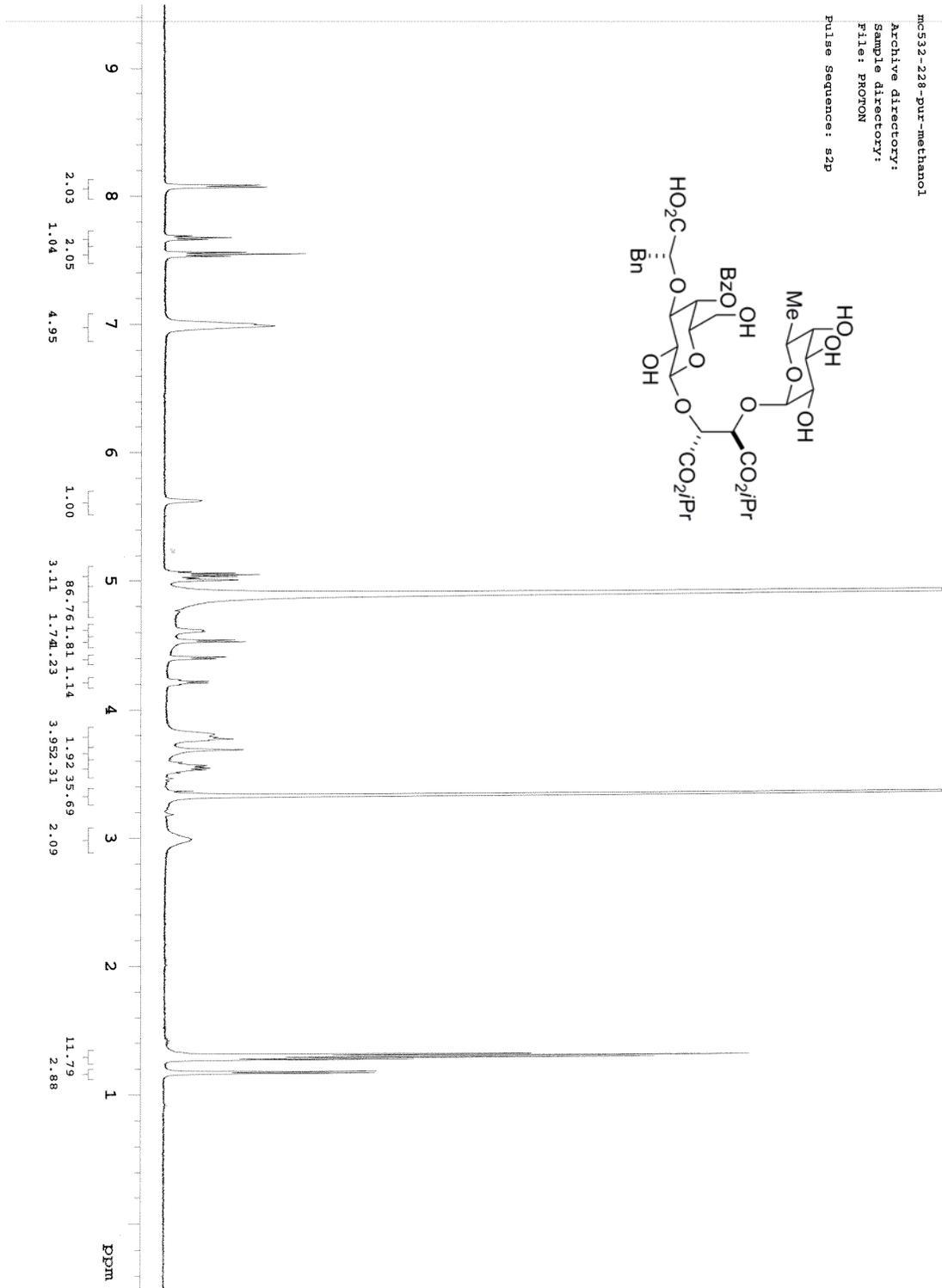
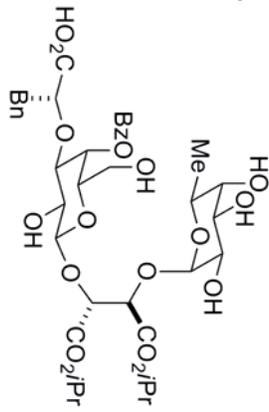
mc532-228-pur-methanol

Archive directory:

Sample directory:

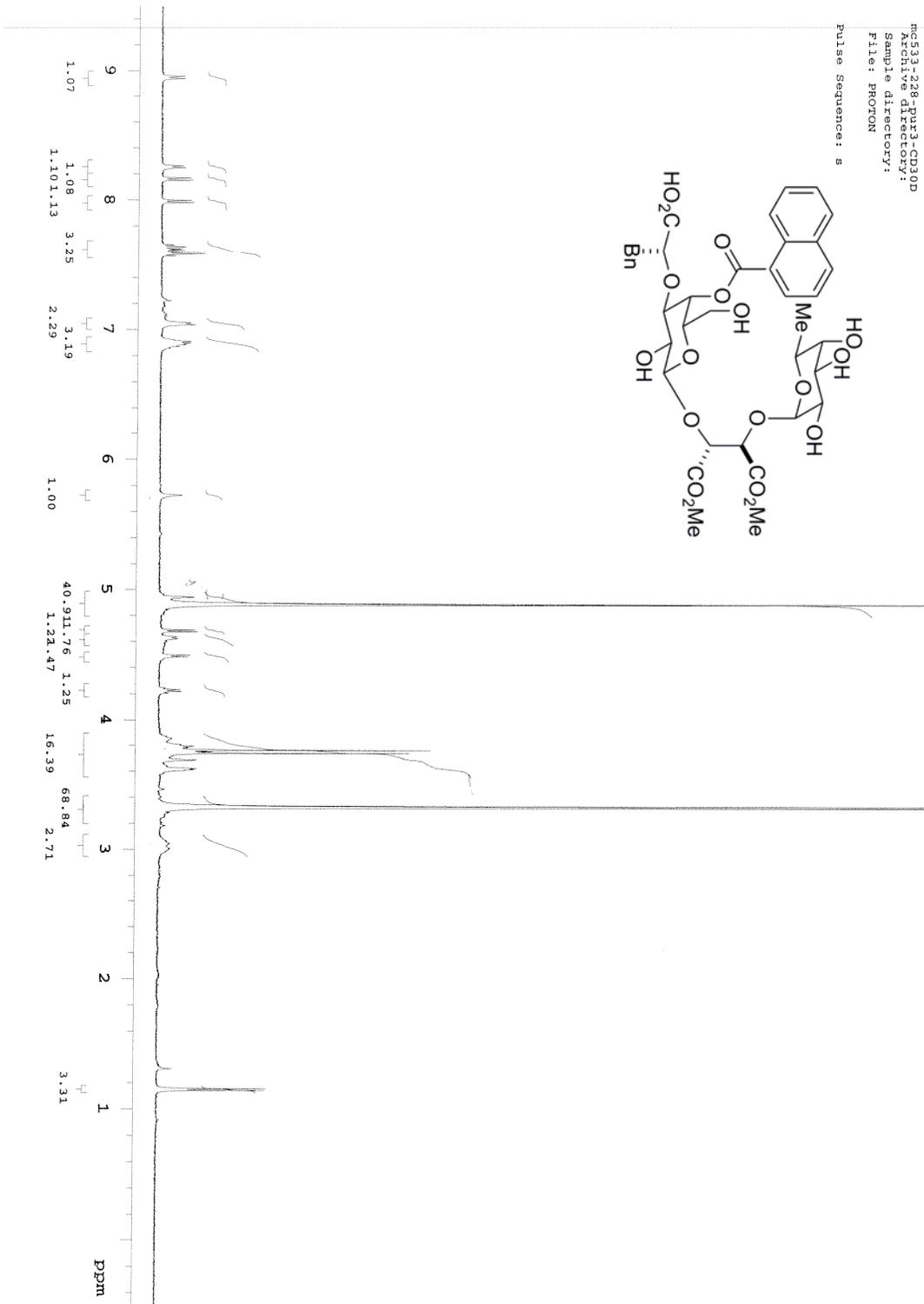
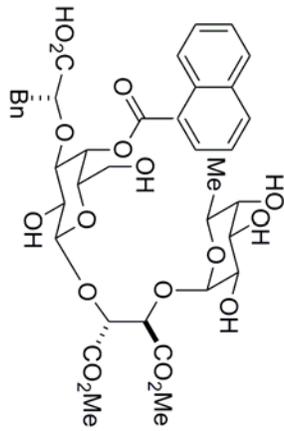
File: PROTON

Pulse Sequence: szp

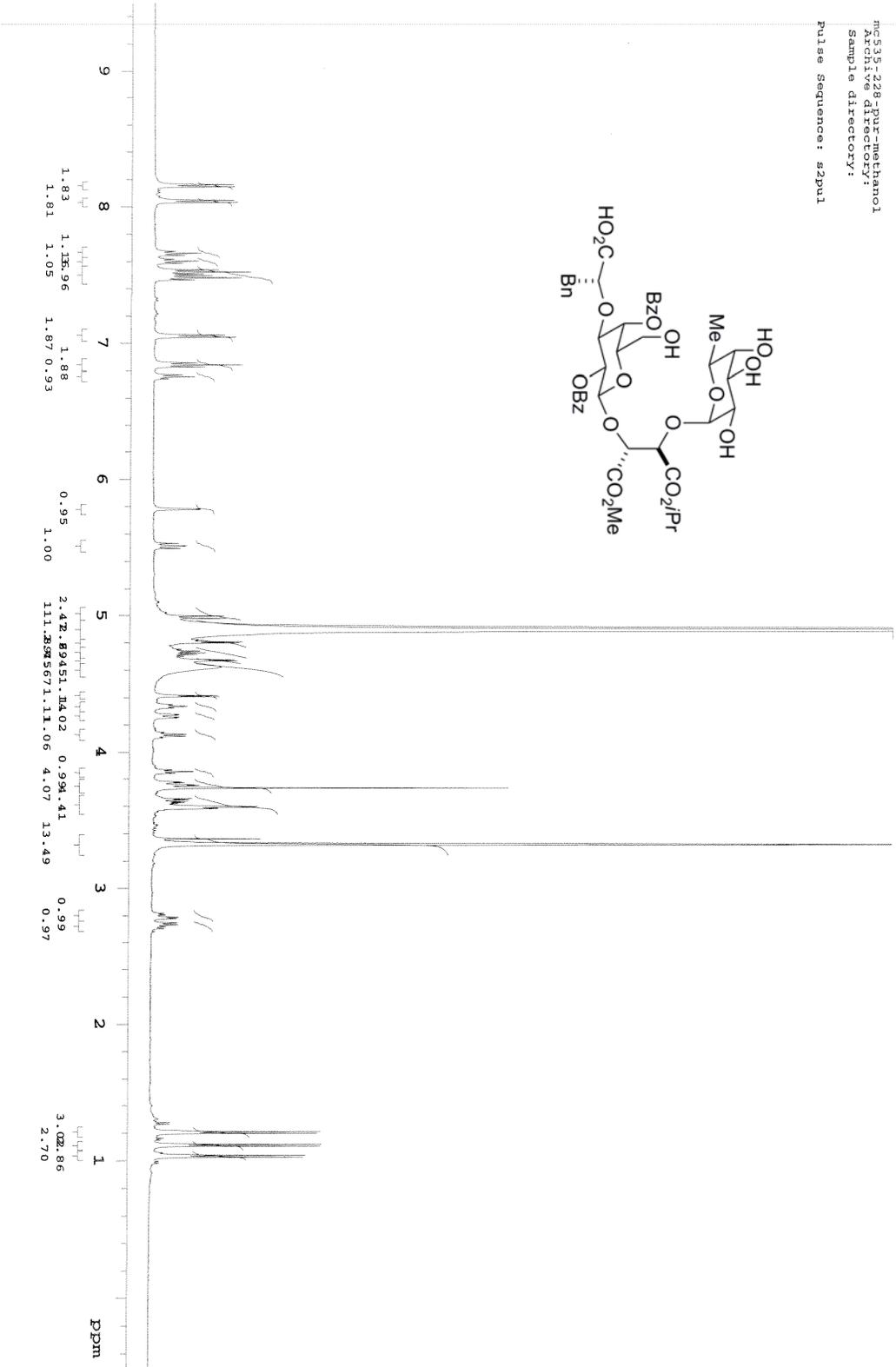
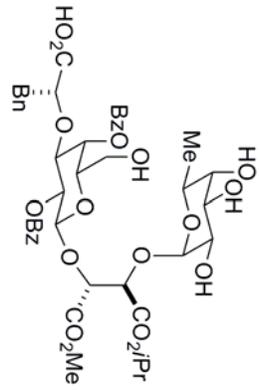


nc5331228-pur3-CD30D
Archive directory:
Sample directory:
File: PROTON

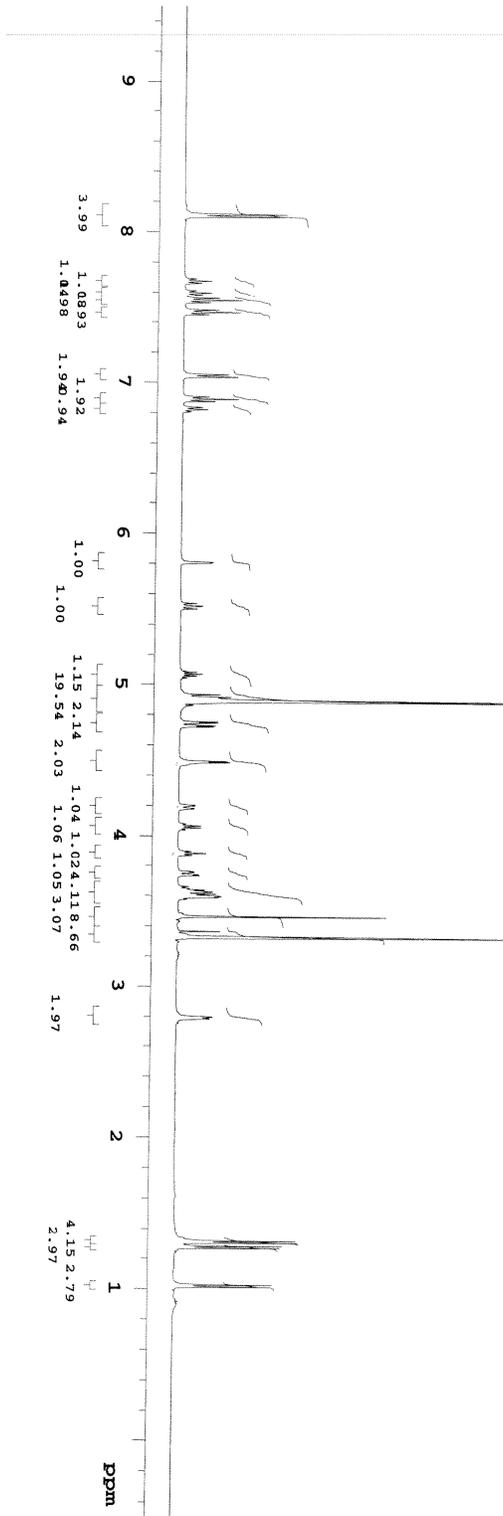
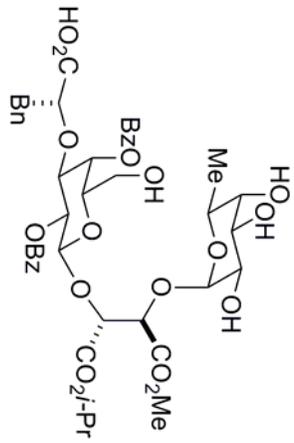
Pulse Sequence: s



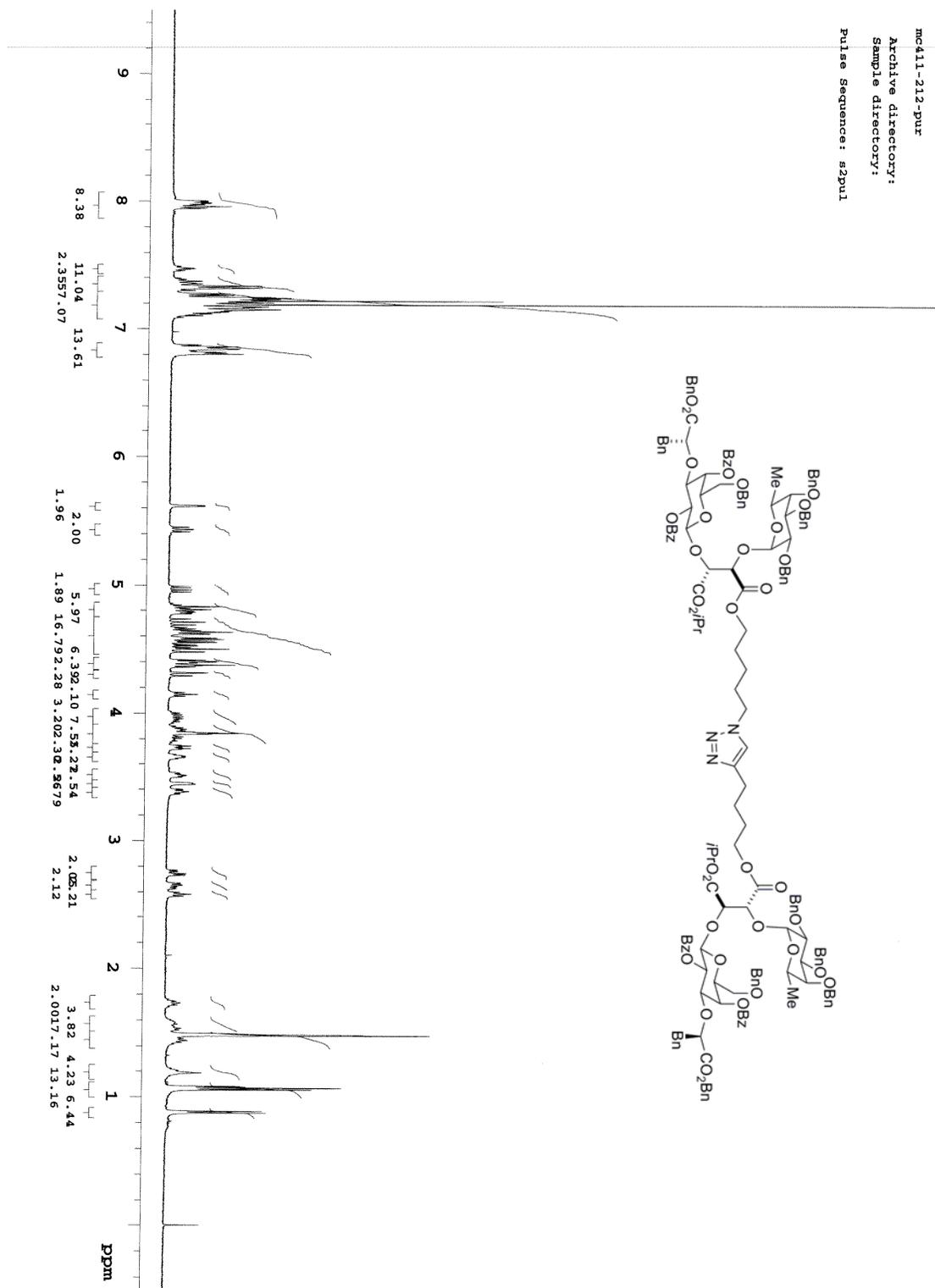
mg535-228-pur-methanol
 Archive directory:
 Sample directory:
 Pulse Sequence: s2pu1



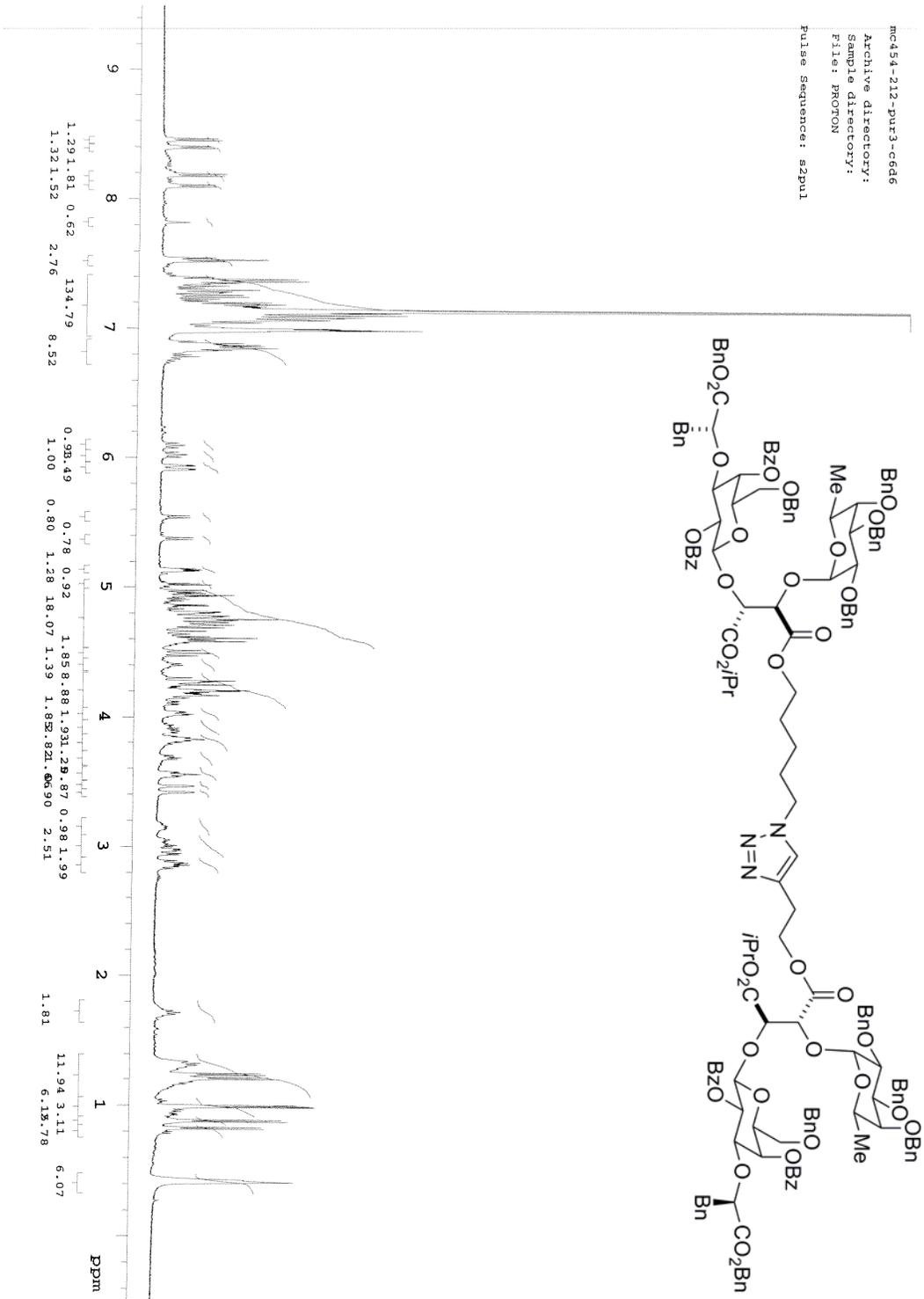
mg449_228-pur-methanol
 s2pu1
 Sample directory:
 File: PRONON
 Pulse Sequence: s2pu1



mca11-212-pur
Archive directory:
Sample directory:
Pulse Sequence: s2pu1



mca54-212-pur3-e6d6
 Archive directory:
 Sample directory:
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pu1



Références

- ¹ Luster, A. D.; Alonm, R.; Von Adrian, U. H. *Nature Immunology* **2005**, *6*, 1182.
- ² Parekh, R. B.; Edge, J. Ch. *Tibtech* **1994**, *12*, 339.
- ³ Lehne, R. A. *Pharmacology for nursing care* **2007**, Ed. Saunders, 809-826.
- ⁴ Stafford-Smith, M. *Can. J. Hanesth* **2006**, *53*, 973.
- ⁵ Bertin, Ph.; Vergne, P. *Journal Maîtrise Orthopédique*, Décembre **1999**, 89.
- ⁶ Dubois, N. R.; Abramson, S. B.; Crofford, L.; Gupta, R. A.; Simon, L. S.; Van De Putte, L. B. A.; Lipsky P. E. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology* **1998**, *12*, September.
- ⁷ Bertozzi, C. R. *Chem. and Biol.* **1995**, *2*, 703.
- ⁸ Illustration de Charpentier D., Laboratoire de Chimie Bioorganique, Institut de recherche clinique de Montréal, 110 avenue Des Pins Ouest, Montréal (Québec) Canada, H2W1R7
- ⁹ Chen, M.; Geng, J.-G. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2006**, *54*, 75.
- ¹⁰ Furie, B.; Furie, B. C.; Flaumenhaft, R. *Thromb. Haemost.* **2001**, *86*, 214.
- ¹¹ Cotran, R. S.; Gimbrone, M. A.; Bevilacqua, M. P.; Mendrick, D. L.; Pober, S. J. *J. Exp. Med.* **1986**, *164*, 661.
- ¹² Munro, J. M.; Pober, J. S.; Cotran, R. S. *Am. J. Pathol.* **1989**, *135*, 121.

-
- ¹³ Picker, L. J.; Kishimoto, T. K.; Smith, C. W.; Warnok, R. A.; Butcher, E. C. *Nature* **1991**, *349*, 796.
- ¹⁴ Klopocki, A. G.; Krop-Watorek, A.; Dus, D.; Ugorski, M. *Int. J. Cancer*. **1996**, *68*, 239.
- ¹⁵ Ugorski, M.; Laskowska, A. *Acta Biochim. Pol.* **2002**, *49*, 303.
- ¹⁶ Larkin, M.; Ahern, T. J.; Stoll, M. S.; Shaffer, M.; Sako, D.; O'Brien, J.; Yuen, C.-T.; Lawson, A. M.; Childs, R. A.; Barone, K. M.; Langer-Safer, P. R.; Hasegawa, A.; Kiso, M.; Larsen, G. R.; Fiezi, T. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 13661.
- ¹⁷ Bradley, B. K.; Kiso, M.; Abbas, S.; Nikrad, P.; Srivasatava, O.; Foxall, C.; Oda, Y.; Hasegawa, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 633.
- ¹⁸ Ramphal, J. Y.; Zheng, Z.-L.; Perez, C.; Walker, L. E.; Defrees, S. A.; Gaeta, F. C. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3459.
- ¹⁹ Somers, W. S.; Tang, J.; Shaw, G. D.; Camphausen, R. T. *Cell* **2000**, *103*, 467.
- ²⁰ Defrees, S. A.; Gaeta, F. C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7549.
- ²¹ Ramphal, J. Y.; Zheng, Z.-L.; Pezer, C.; Walker, L. E.; Defrees, S. A.; Gaeta, F. C. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3459.
- ²² Stahl, W.; Sprengard, U.; Kretzschmar, G.; Kunz, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 2096.
- ²³ Simanek, E. E.; Mc Garvey, G. J.; Jablonsky, J. A.; Wong, C. H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833.

-
- ²⁴ Vaillancourt M., communication personnelle.
- ²⁵ Beauharnois, M. E.; Lindquist, K. C.; Marathe, D.; Vanderslice, P.; Xia, J.; Matta, K. L.; Neelamegham, S. *Biochemistry* **2005**, *44*, 9507.
- ²⁶ Hanessian, S.; Lou, B. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4443.
- ²⁷ Lemieux, R. U.; Chu, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *133*, 31N-32N.
- ²⁸ Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Ed., Oxford, Pergamon Press **1983**.
- ²⁹ Tvaroska, I.; Bleha, T. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, *47*, Academic Press, San Diego **1989**, 45.
- ³⁰ (a) Lemieux, R. U.; Pavia, A. A.; Martin, J. C.; Watanabe, K. A. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4427. (b) Lemieux, R. U.; Praly, J. P. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 213.
- ³¹ (a) Pougny, J. P.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4073. (b) Lemieux, R. U.; Ratcliffe, R. M. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244. (c) Schmidt, R. R.; Michael, J. J. *Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 141.
- ³² Köenigs, W.; Knorr, W. E. *Ber.* **1901**, *34*, 957.
- ³³ Helferich, B.; Zimer, J. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2604.
- ³⁴ Fudegi, P.; Garegg, P. J.; Lonn, H.; Norberg, T. *Glycoconjugate J.* **1984**, *4*, 97.
- ³⁵ Lonn, H. *Carbohydrate Res.* **1989**, *139*, 105.

-
- ³⁶ Boons, G.-J.; Hale, K. J. *Organic Synthesis with Carbohydrates*, Sheffield Academic Press : Sheffield, England **2000**.
- ³⁷ Nelson, R. M.; Dolich, S.; Aruffo, A.; Cecconi, O.; Bevilacqua, M. P. *J. Clin. Invest.* **1993**, *91*, 1157.
- ³⁸ Graves, B. J.; Crowther, R. L.; Chadran, C; Rumberger, J. M.; Li, S.; Huang, K.-S.; Presky, D. H.; Familletti, P. C.; Wolitzky, B. A.; Burns, D. K. *Nature* **1994**, *367*, 532.
- ³⁹ Hasegawa, A.; Ito, K.; Ishida, H.; Kiso, M. *Carbohydr. Res.* **1994**, *257*, 55.
- ⁴⁰ Hasegawa, A.; Ito, K.; Ishida, H.; Kiso, M. *Carbohydr. Res.* **1994**, *274*, 155.
- ⁴¹ Hasegawa, A.; Ito, K.; Ishida, H.; Kiso, M. *Carbohydr. Res.* **1994**, *274*, 165.
- ⁴² Ramphal, J. Y.; Zheng, Z.-L.; Perez, C.; Walker, L. E.; Defrees, Gaeta, F. C. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3459.
- ⁴³ Simanek, E. E.; McGarvey, G. J.; Jablonowski, J. A.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833.
- ⁴⁴ Prodger, J. C.; Bamford, M. J.; Bird, M.; Gore, P. M.; Holmes, D. S.; Saez, V.; Ward, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2339.
- ⁴⁵ Bamford, M. J.; Bird, M.; Gore, P. M.; Holmes, D. S.; Priest, R.; Prodger, J. C.; Saez, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 239.
- ⁴⁶ (a) Huang, H.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3100. (b) Banteli, R.; Ernst, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4059.

-
- ⁴⁷ Kolb, H. C.; Ernst, B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1571.
- ⁴⁸ Stahl, W.; Sprengard, U.; Kreetzschmar, G.; Kunz, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 2096.
- ⁴⁹ Otsubo, N.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 517.
- ⁵⁰ (a) Komba, S.; Ishida, H.; Kiso, M.; A. Hasegawa, A. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1833. (b) Komba, S.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1996**, *285*, C1. (c) Yoshino, K.; Ohmoto, H.; Kondo, N.; Tsujishita, H.; Hiramatsu, Y.; Inoue, Y.; Kondo, H.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 455.
- ⁵¹ (a) Manning, D. D.; Bertozzi, C. R.; Pohl, N. L.; Rosen, S. D.; Kiessling, L. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6254. (b) Sanders, W. J.; Katsumoto, T. R.; Bertozzi, C. R.; Rosen, S. D.; Kiessling, L. L. *Biochemistry* **1996**, *35*, 14862. (c) Sanders, W. J.; Maning, D. D.; Koeller, K. M.; Kiessling, L. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16391. (d) Tsukida, T.; Yoshida, M.; Kurokawa, K.; Nakai, Y.; Achiha, T.; Kiyoi, T.; Kondo, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6876.
- ⁵² (a) Jain, R. K.; Vig, R.; Rampal, R.; Chandrasekaran, E. V.; K. L. Matta, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12123. (b) Vig, R.; Jain, R. K.; Piskorz, C. F.; Matta, K. L. *J. Chem. Soc.* **1995**, 2073. (c) Köenig, A.; Jain, R. K.; Vig, R.; Norgard-Sumnicht, K. E.; Matta, K. L.; Varki, A. *Glycobiology* **1997**, *79*. (d) Bantelli, R.; Ernst, B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 459.
- ⁵³ Hanessian, S.; Reddy, G. V.; Huynh, H. K.; Pan, J.; Pedatella, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2729.
- ⁵⁴ Kolb, H. C.; Ernst, B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1571.
- ⁵⁵ Ragan, J. A.; Cooper, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2563.

-
- ⁵⁶ Guindon, Y.; Oglivie, W. W.; Bordeleau, J.; Cui, W. L.; Durkin, K.; Gorys, V.; Juteau, H.; Lemieux, R.; Liotta, D.; Simoneau, B.; Yoakim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 428.
- ⁵⁷ Toma, G.; Bânteli, R.; Jahnke, W.; Magnani, J. L.; Patton, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 19, 3644.
- ⁵⁸ a) Bencheqroun, M.; Charpentier, D.; Vaillancourt, M.; Calosso, M.; Bouzide, A.; Guérin, B.; Wilkes, B. C.; Gratton, J.-P.; Guindon, Y. article en rédaction pour publication, **Janvier 2010**. b) Mémoire de Maîtrise de Donal Jobin, **2004**, Université de Montréal.
- ⁵⁹ Gentil, E.; Poitier, M.; Boullanger, P.; Descotes, G. *Carbohydr. Res.* **1990**, *197*, 75.
- ⁶⁰ Qui, Y.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1996**, *60*, 986.
- ⁶¹ Love, K. R.; Seeberger, P. H. *Synthesis* **2001**, *2*, 317.
- ⁶² Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis* (4th edition), Wiley, **2007**, 289.
- ⁶³ Morère, A.; Mouffouk, F.; Leiris, S.; Leydet, A.; Montero, J.-L. *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 451.
- ⁶⁴ Bhattacharjee, S. S.; Gorin, P. A. J. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1195.
- ⁶⁵ Garreg, P. J. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 845.
- ⁶⁶ Marco-Contelles, J.; Ruiz-Caro, J. *Carbohydr. Res.* **2001**, *335*, 63.

-
- ⁶⁷ Hanessian, S.; David, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643.
- ⁶⁸ Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Ed., Dekker, 69-83.
- ⁶⁹ Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1971**, *16*, 495.
- ⁷⁰ Kolb, H. C.; Ernst, B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1571.
- ⁷¹ Mémoire de Maîtrise de Donald Jobin, **2004**, p65, Université de Montréal.
- ⁷² Kireev, A. S.; Manpadi, M.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2630.
- ⁷³ Hale, K. J.; Dimopoulos, P.; Cheung, M. L. F.; Frigerio, M.; Steed, J. W.; Levett, P. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 897.
- ⁷⁴ (a) Hawker, S.; Bhatti, M. A.; Griffin, K. G. *Chim. Oggi.* **1992**, *10*, 49. (b) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition)*, Wiley **2007**, p106-107.
- ⁷⁵ Adachi, K.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Chimia* **1986**, *40*, 311.
- ⁷⁶ Dutton, F. E.; Lee, B. H.; Johnson, S. S.; Coscarelli, E. M.; Lee, P. H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2057.
- ⁷⁷ Damen, E. W. P.; Wiegerinck, P. H. G.; Braamer, L.; Sperling, D.; De Vos, D.; Scheeren, H. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 427.
- ⁷⁸ Market, M.; Buchem, I.; Kruger, H.; Mahrwald, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 803.

-
- ⁷⁹ Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2754.
- ⁸⁰ Dam, T. K.; Roy, R.; Pagé, D.; Brewer, C. F. *Biochemistry* **2002**, *41*, 1351.
- ⁸¹ Deley, M. *Cytokine protols* *249*, 100.
- ⁸² Lin, C.-H.; Makoto, M.; Wong, C.-H.; Koketsu, M.; Juneja, L. R.; Kim, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1625.
- ⁸³ Kretzschmar, G.; Spengard, U.; Kunz, H.; Bartnik, E.; Schmidt, W.; Toepfer, A.; Hörsch, B.; Krause, M.; Seiffge, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13015.
- ⁸⁴ Sprengard, U.; Schudok, M.; Schmidt, W.; Kretzschmar, G.; Kunz, H. *Angew. Chem., Int. Engl.* **1996**, *35*, 321.
- ⁸⁵ Padwa, A.; dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Ed.: Trost, B. M.), Pergamon, Oxford, 1991, 1069-1109.
- ⁸⁶ Gothelf, K. J.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- ⁸⁷ Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.
- ⁸⁸ Bastide, J.; Henri-Rousseau, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2294.
- ⁸⁹ Clarke, D.; Mares, R. W.; McNab, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1799.
- ⁹⁰ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- ⁹¹ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

-
- ⁹² Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 14, 2596.
- ⁹³ Zang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
- ⁹⁴ Wu, P.; Feldman, A.; Nugent, A.; Hawker, C.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Frechet, J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928.
- ⁹⁵ Kalivretenos, A.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883.
- ⁹⁶ Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911.
- ⁹⁷ Dörner, S.; Westermann, B. *Chem. Commun.* **2005**, 2852.
- ⁹⁸ Buskas, T.; Li, Y.; Boons, G. J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5457.
- ⁹⁹ Sherman, A. A.; Mironov, Y.; Yudina, O. N.; Nifantiev, N. E. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 697.
- ¹⁰⁰ Xia, J.; Srikrishnan, T.; Alderfer, J. L.; Jain, R. K.; Piskorz, C. F.; Matta, K. L. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 561.
- ¹⁰¹ Sato, S.; Mori, M.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, C6.
- ¹⁰² Wang, C.-C.; Lee, J.-C.; Luo, S.-Y.; Fan, H.-F.; Pai, C.-L.; Yang, W.-C.; Lu, L.-D.; Hung, S.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *114*, 2466.

