



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

U.F.R STMP
Ecole Doctorale SESAMES
Département de Formation Doctorale : Chimie et Physicochimie Moléculaire et Théorique

These
présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1
en Chimie et Physico-Chimie Moléculaires

par

Olivier Jackowski

**Nouvelles voies d'accès à des dérivés
de l'acide L-iduronique**

Membres du jury :

Pr Janine Cossy, ESPCI, Paris, rapporteur.

Dr Jean-Claude Jacquinet, Université d'Orléans, rapporteur.

Pr Bertrand Castro, Sanofi-Aventis Chimie, Antony.

Dr Patrick Trouilleux, Sanofi-Aventis Chimie, Sisteron.

Pr Alain Marsura, UMR 7565 CNRS – Nancy Université, Nancy 1.

Dr Yves. Chapleur, UMR 7565 CNRS – Nancy Université, Nancy 1.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma gratitude au Dr Y. Chapleur pour m'avoir accueilli au sein du groupe SUCRES de l'UMR 7565 et pour m'avoir ainsi offert l'opportunité de réaliser ma thèse dans les meilleures conditions. Je le remercie également pour le soutien et pour toute l'expérience qu'il m'a apportés durant ces trois années. J'allie à ces remerciements le Prof. C. Taillefumier qui m'a suivi au cours de ma première année.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Messieurs B. Castro, G. Ricci et P. Trouilleux pour m'avoir témoigné leur confiance pour la réalisation de ces travaux de recherches ainsi que pour leur collaboration et la disponibilité dont ils ont fait preuve

Je remercie sincèrement les Pr J. Cossy et J-C. Jacquinet pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs, ainsi que les Pr B. Castro et A. Marsura et le Dr P. Trouilleux pour l'intérêt qu'ils ont accordé à cette thèse en acceptant d'en être les examinateurs.

Je tiens à joindre à ces remerciements l'ensemble des permanents : le Dr F. Chrétien et Mme B. Fernette pour leurs conseils et nos discussions devant la console du spectromètre ; les maîtres de conférences N. Pellegrini, S. Langle et M. Boisbrun pour leur soutien et les bons moments que l'on a partagés (il y en a eu...). Un grand merci au Dr J.P. Joly pour toute l'attention qu'il a eu à mon égard et pour les superbes moments de détente que l'on a vécu chaque midi avec Fredo, Victor et Philippe. Je n'oublie pas Agnès et Mimile qui m'ont apporté beaucoup de gaîté, pour leur gentillesse et leur aide permanente.

Enfin, je souhaite dire merci à l'ensemble des thésards : Alex (le compère), Christine (Tina Turner), Gildas (le débateur), Issa (le vrai), Manu (le rital) et Stéphane (le gône) qui m'ont supportés et avec qui j'ai passé des moments très forts.

Et surtout, un énorme merci à Chloée qui m'a plus que soutenu durant les moments de stress et les périodes difficiles. Merci à ma sœur et à mes parents pour tout l'appui et toute la détente qu'ils m'ont apportés, et je remercie la famille de Chloée pour toute l'aide qu'ils m'ont offerte.

AVANT PROPOS	1
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	5
1- Activité biologique de l'héparine et de ses dérivés	3
1.1- Introduction	3
1.2- Le processus de coagulation	4
1.2.1- Les facteurs de coagulation	4
1.2.1.1- Les facteurs synthétisés en présence de vit K	4
1.2.1.2- Les complexes activateurs	5
1.2.2- L'initiation	5
1.2.3- La thrombinoformation	7
1.2.4- La fibrinoformation	7
1.2.5- La régulation	8
1.3- Les antithrombotiques	9
1.3.1- Les anti-vitamine K (AVK)	9
1.3.2- Les inhibiteurs de l'activité des facteurs procoagulants	9
1.3.2.1- Les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa	10
1.3.2.2- Les inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa	10
1.4- L'héparine	11
1.4.1- Les héparines standards	11
1.4.1.1- Structure	11
1.4.1.2- Activités	12
1.4.2- Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	13
1.4.3- Les héparines de synthèse	14
1.4.3.1- Anti-facteur Xa	14
1.4.3.2- Anti-facteur IIa	20
2- Synthèse des dérivés de l'acide L-iduronique	25
2.1-Introduction	25
2.2- Hydroboration diastéréosélective	26
2.2.1- Hydroboration sur monosaccharide	26
2.2.2 Hydroboration d'un disaccharide	30
2.3- Substitutions nucléophiles en C-5	31
2.3.1- A partir de dérivés de l'acide D-glucuronique	32
2.3.1.1- La 1,2- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-glucofuranurono-6,3-lactone comme substrat de départ	32
2.3.1.2- Dérivés du 1,2- <i>O</i> -isopropylidène glucofuranouronate de méthyle comme substrat de départ	34
2.3.2- A partir du 3- <i>O</i> -benzyl-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-glucofuranose	35
2.3.3- Application aux disaccharides	38
2.4- Epimérisations	39
2.4.1- En milieu basique	39
2.4.2- Via une réduction radicalaire de dérivés 5-bromouronates	40
2.4.3- Epimérisation de dérivés Δ^4 -uronates	42
2.5- Méthodes diverses	43
2.5.1- Homologation d'aldopentoses	43
2.5.2- Aldolisation de tréoses	46
2.5.3- Via la réaction de Tishchenko	47
2.5.4- A partir du myo-inositol	48
2.5.5- A partir de l'acide L-ascorbique	49
2.6- Approches précédemment étudiées au sein du groupe	50
2.6.1- Cyclisation d'amides activés	51
2.6.1.1- A partir de la gluconolactone	51
2.6.1.2- A partir du glucose	55
2.6.2- Utilisation de la pro-symétrie C-2 de l'acide L-iduronique	55
2.6.2.1- A partir d'un dérivé D- <i>gluco</i>	56
2.6.2.2- A partir d'un dérivé L- <i>gulo</i>	58
2.7- Conclusion	59

RESULTATS ET DISCUSSION	64
Introduction	60
1- Inversion de configuration en C-5 : dihydroxylation diastéréosélective.	62
1.1- Précurseurs halogénés	62
1.1.1- Dérivés méthyl 4- <i>O</i> -benzoyl-6-halogéno- α -D-glucopyranosides	63
1.1.2- Dérivés méthyl 4- <i>O</i> - <i>t</i> -butyldiméthylsilyl-6-halogéno- α -D-glucopyranosides	64
1.1.2.1- A partir du méthyle 2,3-di- <i>O</i> -méthyl-4,6- <i>O</i> -benzylidène- α -D-glucopyranoside	64
1.1.2.2- A partir des dérivés méthyl 2,3-di- <i>O</i> -méthyl-4- <i>O</i> -benzoyl-6-désoxy-6-bromo- α -D-glucopyranosides	65
1.1.3- Dérivé méthyl 4- <i>O</i> -benzyl-6-désoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside	66
1.1.3.1- A partir du dérivé 6-iodo	66
1.1.3.2- A partir du méthyle 2,3-di- <i>O</i> -méthyl-4,6- <i>O</i> -benzylidène- α -D-glucopyranose	67
1.1.4- Conclusion	68
1.2- Formation des dérivés 6-désoxy-5-hex-énopyranosides : étude de l'élimination	69
1.2.1- Exemples bibliographiques	69
1.2.2- Application sur nos dérivés 6-halogénés	71
1.2.2.1- Dérivés 4-OH	71
1.2.2.2- Dérivés 4- <i>O</i> - <i>t</i> -butyldiméthylsilyl	73
1.2.2.3- Dérivés 4- <i>O</i> -benzoyl	74
1.2.2.3- Dérivés 4- <i>O</i> -benzyl	76
1.2.3- Conclusion	76
1.3- Dihydroxylation diastéréosélective : inversion de configuration en C-5	78
1.3.1- Etudes bibliographiques	78
1.3.2- Résultats	81
1.4- Conclusion	82
2- Désoxygénation de l'hydroxyle en C-5	84
2.1- Activations en C-5	85
2.1.1- Activation par un groupe type thiocarbonyle	85
2.1.1.1- Réactivité de l'hydroxyle	85
2.1.1.2- <i>S</i> -méthylxanthate	86
2.1.1.3- Thiocarbonylimidazole	90
2.1.1.4- Phénylthionocarbonate	92
2.1.1.5- Conclusion	96
2.1.2- Activation par un halogène	97
2.1.2.1- Activation par le chlorure de thionyle	97
2.1.2.2- Activation par réactivité anomérique	99
2.1.2.3- Conclusion	101
2.1.3- Résumé	101
2.2- Désoxygénation en C-5	102
2.2.1- Réaction de Barton-McCombie	102
2.2.1.1- Généralités	102
2.2.1.2- Application sur les 1,6-anhydro- α -L-idopyranosyl-5-uloses activés	104
2.2.1.3- Conclusion	105
2.2.2- Désoxygénation directe.	106
2.2.2.1- Réduction par un silane	106
2.2.2.2- Désoxygénation radicalaire	107
2.2.3- Bilan	109
2.3- Conclusion	110
3- Formation et réduction du septanose	112
3.1- Hypothèses de mécanismes	112
3.1.1- Par voie radicalaire	113
3.1.2- Par SN ₂	114
3.1.2.1- Ouverture nucléophile	115
3.1.2.1- Ouverture par catalyse acide	119
3.2- Proposition de mécanisme de formation des septanoses	122
3.2.1- Formation du septanose 32	122

3.2.2- Formation du septanose	58	124
3.3- Application à la synthèse de dérivés L-ido		127
3.1- Réduction du septanose	32	127
3.2- Réduction du mélange de septanoses	58	129
4- Conclusion		130
4- Autres voies d'accès		132
4.1- Voie du triol : réduction stéréosélective		132
4.1.1- Analyse rétrosynthétique		132
4.1.2- Résultats		133
4.1.2.1- Synthèse		133
4.1.2.2- Réduction stéréosélective		137
4.1.3- Conclusion		138
4.2- Voie du sucre 5,6-insaturé linéaire : dihydroxylation stéréosélective		138
4.2.1- Analyse rétrosynthétique		138
4.2.2- Résultats		139
4.2.2.1- Synthèse		139
4.2.2.2- Stéréosélectivité de la dihydroxylation		141
4.2.3- Conclusion		146
4.3- Voie du sucre 5,6-énol : réduction stéréosélective de la double liaison		146
4.3.1- Analyse rétrosynthétique		146
4.3.2- Résultats		147
4.3.2.1- Préparation de l'énol		147
4.3.2.2- Hydrogénation de la double liaison		148
4.3.3- Conclusion		150
4.4- Bilan des voies		150
CONCLUSION		153
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		157
PARTIE EXPERIMENTALE		167

Abréviations

AE : Acétate d'éthyle

AIBN : α,α' -Azoisobutyronitrile

APTS : Acide *para*-toluène sulfonique

CCM : Chromatographie sur couche mince

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

DCM : Dichlorométhane

DHQ : Dihydroquinine

DHQD : Dihydroquinidine

Dibal-H : Hydrure de diisobutylaluminium

DMAP : 4-Di(méthylamino)pyridine

DMF : *N,N*-Diméthylformamide

DMP : 2,2-Diméthoxypropane

DMSO : Diméthyl sulfoxyde

HPLC : Chromatographie liquide haute pression

Im : Imidazole

m-CPBA : Acide *meta*-chloroperbenzoïque

MR : Milieu réactionnel

NBS : *N*-bromosuccinimide

NCS : *N*-chlorosuccinimide

NMO : *N*-oxyde 4-méthylmorpholine

Pyr : Pyridine

RMN : Résonance magnétique nucléaire

TBA : Tetrabutyl ammonium

TBS : *t*-butyldiméthylsilyl

TCDI : Thiocarbodiimidazole

TES : Triéthylsilyl

THF : Tetrahydrofurane

TMS : Triméthylsilyl

TTMS : Tri(triméthylsilyl)silane

Avant propos

Depuis une vingtaine d'année, dans les pays industrialisés, les affections cardio-vasculaires sont devenues un problème de santé publique majeur. La thrombose en est une. Cette affection résulte d'un excès du mécanisme de la coagulation sanguine, qui peut provoquer l'embolie pulmonaire et des insuffisances veineuses (varices, dermites, ulcères variqueux) avec la formation de ces caillots sanguins. Ces complications sont responsables de 5 à 10 000 décès chaque année. L'importance de ce phénomène ne cesse de croître en raison du vieillissement de la population des pays industrialisés.

La découverte de traitements anti-thrombotiques fut donc une avancée considérable dans le soin de ces affections. L'héparine fut le premier anti-thrombotique et reste encore un des plus utilisés sous sa forme calcique (Calciparine[®] développé par Sanofi-Aventis). Il existe maintenant des traitements annexes tels que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (Fraxiparine[®]) et les antiagrégants plaquettaires (Ticlid[®], Plavix[®]), également développés par Sanofi-Aventis.

Néanmoins, avec l'avancement sur la compréhension du mécanisme de coagulation, des nouveaux médicaments sont à l'étude et Sanofi-Aventis reste un des leaders dans leur recherche et leur développement. Ainsi, après la découverte d'une unité pentasaccharidique en collaboration avec Organon, commercialisée par la suite sous le nom d'Arixtra[®] puis revendue à GSK, Sanofi-Aventis prolonge ses investigations et s'oriente à présent sur un composé hexadécasaccharide.

L'enjeu majeur de cette recherche réside en fait dans la préparation d'un synthon glycosidique dérivé de l'acide L-iduronique. Cette molécule est naturelle mais très rare. Elle nécessite donc une synthèse complexe qui doit utiliser comme substrat de départ un sucre abondant et bon marché.

La synthèse de l'unité L-iduronique, développée par Sanofi-Aventis et Organon, est basée sur l'inversion de configuration en C-5 par ouverture d'un 5,6-époxyde formé à partir du diisopropylidène-D-glucofuranose. Ceci conduit au thio-L-idopyranoside **G**, préparé en dix étapes. Il est ensuite couplé à l'unité **H**. Le disaccharide formé est alors oxydé en C-6 et le composé SR94188 est obtenu en quatorze étapes, dont douze pour la préparation de la partie L-iduronique (Schéma 1).

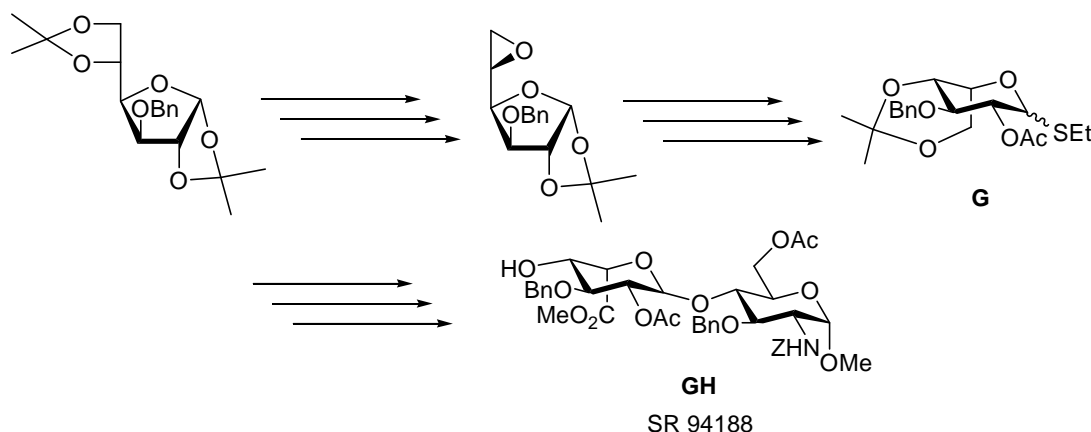


Schéma 1

Dans le cadre du développement de nouvelles voies d'accès à ce synthon L-iduronique, nous sommes proposés d'élaborer une synthèse à partir du méthyle α -D-glucose.

Une étude bibliographique préalable cadre le sujet de ce travail de thèse. Elle est scindée en deux parties. Tout d'abord, une brève présentation biologique sur le processus de coagulation et des différents traitements existants sera exposée. Ensuite, les diverses synthèses des dérivés du L-idopyranose, décrites dans la littérature, seront présentées.

L'objectif de notre recherche est de préparer un synthon L-iduronique dans un nombre d'étapes aussi réduit que possible et avec une structure quasi identique au synthon cible de l'hexadécasaccharide.

Dans un premier temps, nous avons décidé de préparer des dérivés L-ido à partir du méthyle α -D-glucose. L'étape clé de cette stratégie est une dihydroxylation sélective de la double liaison de méthyle 6-déoxy- α -D-gluco-hex-5-énopyranosides, ce qui provoque l'inversion de configuration en C-5. L'avantage de cette stratégie est que la configuration anomérique reste inchangée durant toute la synthèse. Le choix des groupements protecteurs sur le dérivé insaturé a fait l'objet d'études approfondies afin de répondre aux critères de notre partenaire industriel. L'importance de ce choix réside sur le groupement en position C-4. Il est absolument nécessaire car il fixe la conformation L-idopyranoside en bloquant la cyclisation en forme furanique.

La seconde approche consiste à obtenir des composés L-ido, par des voies nouvelles mettant en jeu des stratégies différentes. La première repose sur l'inversion de configuration en C-5 par réduction diastéréosélective, la seconde est basée sur la dihydroxylation stéréosélective d'une oléfine linéaire et la troisième est axée sur une inversion de configuration par réduction d'un composé méthyle α -D-gluco-hex-5-énopyranoside.

Etude bibliographique

1- Activité biologique de l'héparine et de ses dérivés

1.1- Introduction

Dès la fin du 19^{ème} siècle des extraits tissulaires ont démontré une activité anticoagulante. L'héparine, nom donné par Howell et Holt en 1918,¹ est une substance isolée à partir du foie humain qui possède cette activité biologique comme l'a démontrée McLean en 1916.^{2,3}

Cette substance appartient à la famille des glycosaminoglycanes (GAGs). Ce sont des polysaccharides linéaires sulfatés de taille variable. L'héparine est ainsi formée par la répétition d'une séquence disaccharidique, constituée d'acide uronique et de glucosamine.

Dès 1915, son utilisation en tant que médicament antithrombotique a été proposée mais ce n'est qu'en 1935 que les premiers essais cliniques furent rapportés.⁴ Depuis 1937, elle est utilisée comme antithrombotique et sa consommation n'a cessé de croître au cours du dernier siècle. En effet, elle est indiquée dans le traitement des affections cardiovasculaires et de façon préventive en chirurgie, problèmes de santé qui touchent de plus en plus de personnes, essentiellement dans les pays industrialisés.

Parallèlement, l'héparine possède un fort potentiel thérapeutique pour d'autres pathologies (propriété antitumorale, antivirale, anti-inflammatoire). L'intérêt de la communauté scientifique pour l'héparine n'a donc jamais cessé de grandir depuis sa découverte. Cependant l'héparinothérapie présente des effets secondaires tels que les risques hémorragiques et de thrombocytopenie (chute du nombre de plaquettes sanguines).

Au cours des trente dernières années, de nombreux projets ont été engagés dans le but de trouver l'antithrombotique idéal à partir de l'héparine. Grâce à ces travaux, la structure et le mécanisme d'action de l'héparine ainsi que l'obtention de molécules plus efficaces et mieux tolérées ont pu être mis à jour.

Nous présenterons tout d'abord le mécanisme de coagulation sanguine afin de comprendre l'activité antithrombotique de l'héparine, puis nous exposerons les différents traitements antithrombotiques et nous développerons les récentes découvertes dans le domaine de l'héparinothérapie.

(1) Howell, W. H.; Holt, E. *Am J Physiol* **1918**, *47*, 328-341.

(2) McLean, J. *Ibid.* **1916**, *41*, 250-257(3) McLean, J. *Am J Physiol* **1917**, *43*, 586-596.

(4) Hemker, H. C.; Fischer, A. M.; Cornu, P. *Sem. Hop.* **1986**, *62*, 347-356.

1.2- Le processus de coagulation

La coagulation, ou hémostasie, est un processus enzymatique équilibré qui permet au sang de se solidifier en cas de lésion vasculaire. Ce phénomène fait intervenir plusieurs protéines du plasma, les facteurs de coagulation, et aboutit à la formation d'un caillot sanguin, le thrombus. Un déséquilibre dans ce processus entraîne soit une hémorragie, soit une thrombose.

Ce processus est donc une série de réactions biochimiques où des enzymes (facteurs de coagulation) sont activées en cascade à partir de précurseurs inactifs (zymogènes).⁵⁻⁸ On distingue trois étapes successives dans la coagulation : l'initiation ou activation du facteur X, la thrombinoformation et la fibrinoformation.

1.2.1- Les facteurs de coagulation

Les facteurs de coagulation sont des glycoprotéines synthétisées par le foie et sont désignés par des chiffres romains accompagnés du suffixe « a » lorsqu'ils sont activés.

La plupart sont des protéines à serine et quatre d'entre eux (II, VII, IX, X) nécessitent la présence de vitamine K pour leur synthèse. Chacun des facteurs est présent dans le plasma à l'état de précurseur (zymogène) et l'activation correspond à une protéolyse de la protéine qui devient ainsi une enzyme. Deux facteurs (V et VIII) sont dépourvus d'activité enzymatiques : ce sont des cofacteurs qui accélèrent l'activation des zymogènes.

1.2.1.1- Les facteurs synthétisés en présence de vitamine K

Ces facteurs portent des résidus γ -carboxylés leur permettant de fixer le calcium et de se lier aux phospholipides des membranes.

La γ -carboxylation nécessite la présence de la vitamine K (Schéma 2). En présence d'une carboxylase, la vitamine K permet la conversion des résidus glutamates (faibles chélateurs du calcium) en résidus γ -carboxyglutamates (chélateurs bien plus puissants). En l'absence de vitamine K, le foie libère des facteurs inactifs.

(5) Astrup, T. *Adv. Enzym.* **1950**, *10*, 1-49.

(6) Seegers, W. H. *Adv. Enzym.* **1955**, *16*, 23-103.

(7) Leroy, J.; Potron, G.; Samana, M.; Guillin, M. C.; Tobelem, G.; Gruel, Y. *LaSimarre Ed.* **1994**.

(8) Meyer, K. H.; Piroué, R. P.; Odier, M. E. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 574-588.

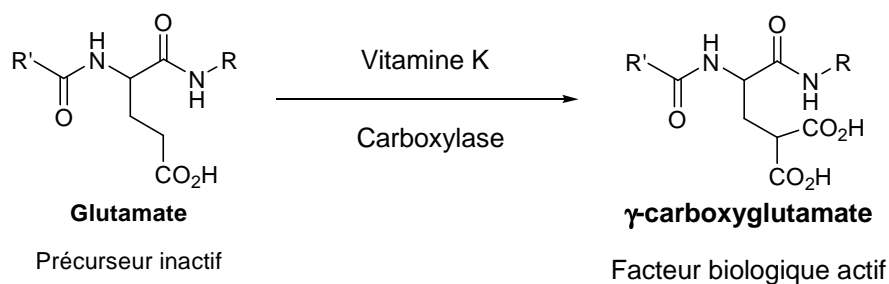


Schéma 2

1.2.1.2- Les complexes activateurs

En raison des faibles concentrations en facteur dans le plasma, les réactions de protéolyse enzymatique s'effectuent sur support (Figure 1). Ce rôle est assuré par les phospholipides des membranes des plaquettes, des cellules endothéliales et des tissus. Il se forme alors des ponts calciques entre les phospholipides et les facteurs vitamine K dépendants. Une série de complexes moléculaires est ainsi formée, ce qui permet l'activation successive des facteurs de coagulation.

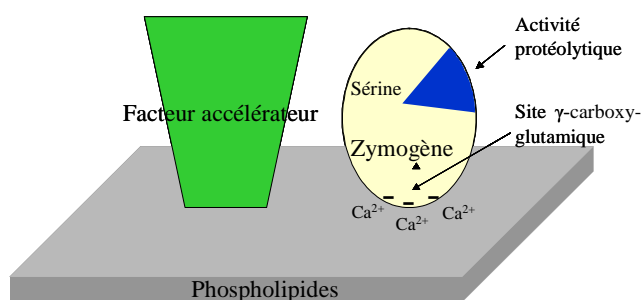


Figure 1

1.2.2- L'initiation

La coagulation peut être déclenchée⁷ soit par contact (lésion vasculaire), soit par apport de fragments cellulaires (traumatisme). Ces deux modes d'action définissent deux voies : respectivement la voie intrinsèque et la voie extrinsèque,^{9,10} aboutissant à une voie commune.

La voie intrinsèque, de cinétique lente, débute par l'activation du facteur XII. Une fois activé, ce dernier initie l'activation du facteur XI qui active à son tour le facteur IX. Le facteur IXa se fixe sur un phospholipide de la membrane plaquettaire. En présence du facteur VII:c, un complexe se forme

- (7) Leroy, J.; Potron, G.; Samana, M.; Guillin, M. C.; Tobelem, G.; Gruel, Y. *LaSimarre Ed.* **1994**.
 (9) Jackson, C. M.; Nemerson, Y. *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 765-811.
 (10) Hemker, H. C.; Lindhout, T. *Nouv. Rev. Fr. Hem.* **1984**, *26*, 227-231.

permettant l'activation du facteur X. La déficience en facteur VIII:c est directement impliquée dans l'hémophilie.

La voie extrinsèque, de cinétique rapide, est initiée par la libération de thromboplastine (facteur tissulaire) suite à un traumatisme. En présence de calcium et de thromboplastine liée aux phospholipides des membranes cellulaires, le facteur VIIa active le facteur X.

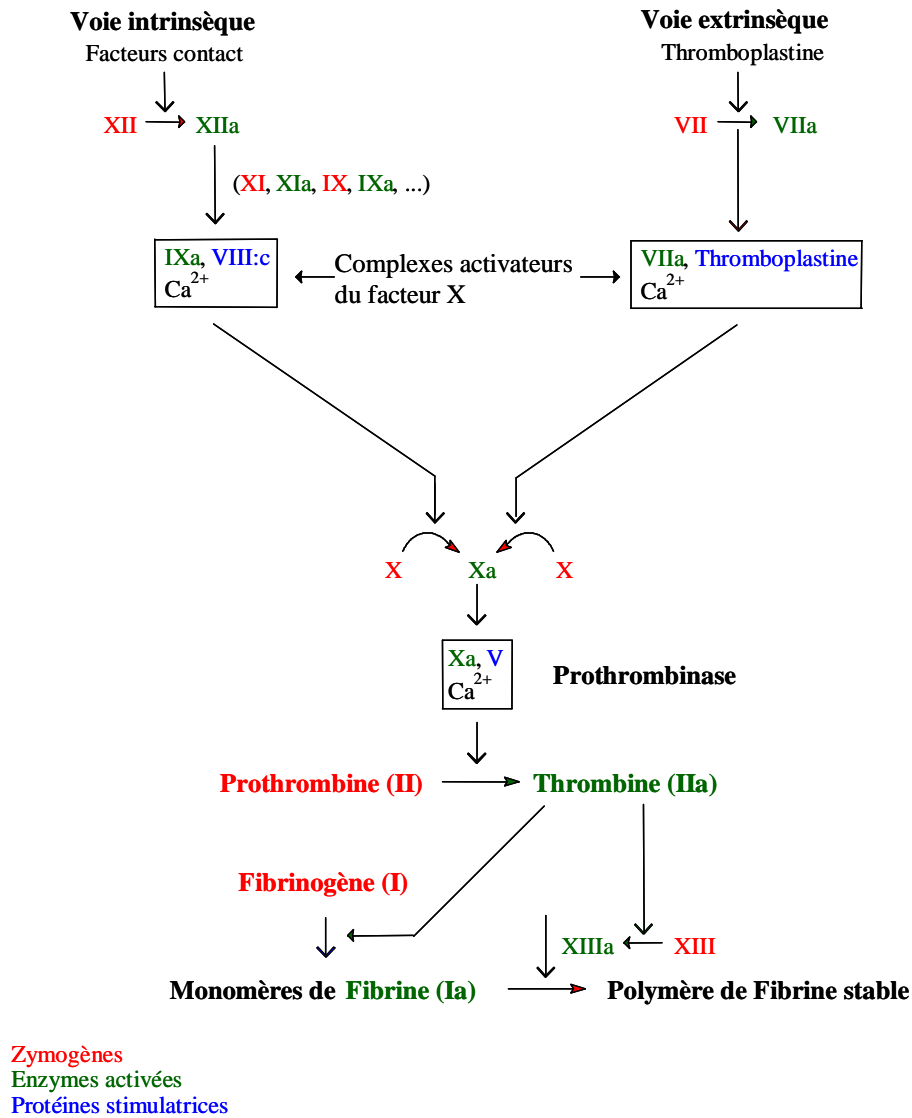


Schéma 3

1.2.3- La thrombinofomation

Le point central de la coagulation est le facteur Xa, quelque soit la voie d'initiation empruntée. Ce dernier s'intègre au complexe « prothrombinase » (facteur Va, calcium et phospholipides),¹¹ ce qui a pour effet la protéolyse de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa), enzyme extrêmement puissante. Cette dernière transforme alors le fibrinogène en fibrine. Une molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids en fibrinogène.

Elle catalyse également sa propre génération, en favorisant l'activation des facteurs VII, V, XI ainsi que le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot.¹²

1.2.4- La fibrinofomation

Le fibrinogène est chargé négativement, ce qui maintient les molécules séparées par répulsion électrostatique. Dès l'apparition de thrombine le processus de coagulation s'amplifie (Schéma 4).⁷ La thrombine casse le fibrinogène en libérant deux peptides A et B chargés négativement. Le fibrinogène devient alors de la fibrine. Spontanément, les monomères de fibrine peuvent polymériser par liaison hydrogène et former un réseau ou polymère soluble de fibrine. Ce dernier est instable et nécessite d'être fixé. Le facteur XIIIa joue ce rôle en créant des liaisons covalentes entre les monomères. On a alors formation d'un second réseau de fibrine qui emprisonne les plaquettes et les globules rouges. Le thrombus ou caillot mettant fin au saignement est formé.

(11) Monkovic, D. D.; Tracy, P. B. *Biochemistry* **1990**, 29, 1118-1128.

(12) Hoffman, M. J. *Thrombosis and Thrombolysis* **2003**, 16, 17-20.

(7) Leroy, J.; Potron, G.; Samana, M.; Guillin, M. C.; Tobelem, G.; Gruel, Y. *LaSimarre Ed.* **1994**.

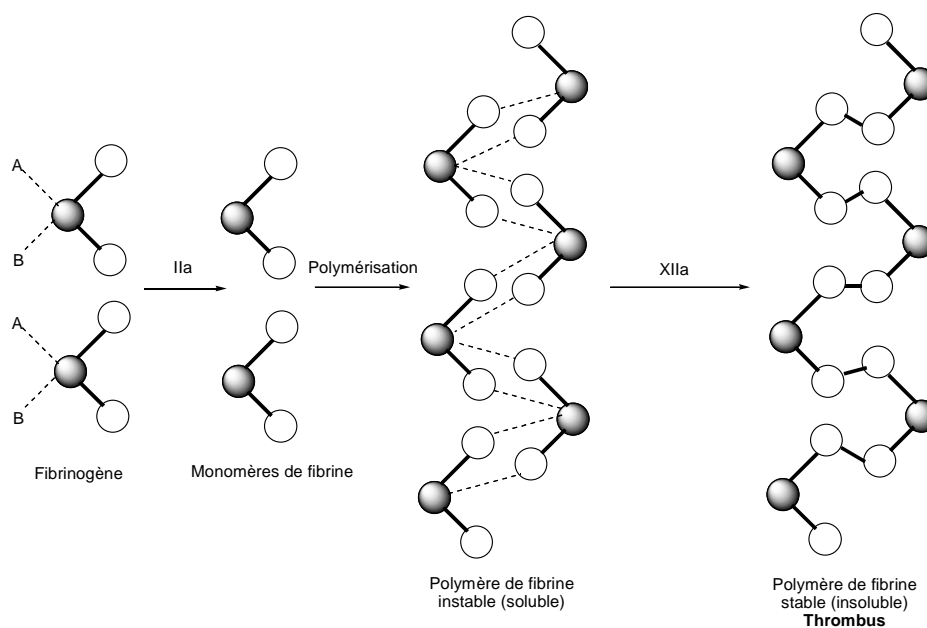


Schéma 4

1.2.5- La régulation

Les réactions enzymatiques qui aboutissent à la formation de la fibrine sont modulées par des inhibiteurs physiologiques qui permettent de localiser la coagulation au niveau des lésions vasculaires. L'équilibre, entre les forces qui tendent à la coagulation et les mécanismes qui la limitent, est fondamental car il maintient la fluidité du sang dans le système vasculaire. Une rupture de cet équilibre peut provoquer l'apparition de thromboses ou d'hémorragies.

Parmi les principaux inhibiteurs, il y a la protéine C. Il s'agit d'une protéine vitamine K dépendante produite par le foie. Une fois activée, cette dernière inactive les facteurs VIIa et Va.

Un autre inhibiteur majeur est l'antithrombine III (AT III).¹³ Elle inhibe pratiquement toutes les protéases à effet pro-coagulant, mais elle neutralise essentiellement la thrombine (facteur IIa) et le facteur Xa. Elle réagit spécifiquement avec le site enzymatique du facteur de coagulation pour former un complexe covalent enzyme-AT III. L'enzyme est ainsi neutralisée. L'activité de l'AT III est fortement accrue en présence d'héparine. Cette dernière augmente la vitesse de formation des complexes enzyme-AT III. L'héparine est donc un co-facteur de l'AT III.

(13) Rosenberg, R. D.; Damus, P. S. *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 6490-6505.

1.3- Les antithrombotiques

La thrombose veineuse résulte d'un déséquilibre entre les activateurs et les inhibiteurs de coagulation, conduisant au thrombus. Le processus de coagulation est soumis à un constant rééquilibrage par des boucles de rétrocontrôle qui amplifient ou inhibent les réactions pathologiques.

Les médicaments qui modifient notablement la coagulation agissent sur divers facteurs de la voie commune du processus de coagulation : le facteur X, la prothrombine ou la thrombine, points de rencontre des deux voies d'initiation. Leur but est soit de bloquer la synthèse de ces facteurs, soit d'inhiber leurs effets.¹⁴

1.3.1- Les anti-vitamine K (AVK)

Les AVK limitent l'action de la vitamine K, ce qui bloque la biosynthèse des facteurs de coagulation diminuant ainsi leur concentration dans le sang. Leur activité anticoagulante a été découverte en 1941. Suivant leur structure chimique, ils sont classés en dérivés coumariniques (warfarine, dicoumarol) et en dérivés de l'indanedione (phénindione, fluindion) (Figure 2).

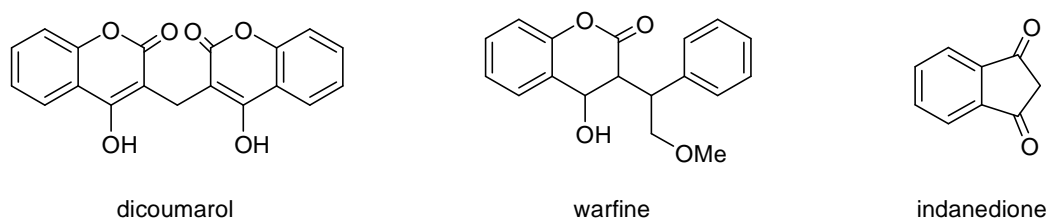


Figure 2

Ils sont actifs par voie orale mais leur action est très longue d'où un risque de surdosage ou de complications hémorragiques. De plus, leur utilisation présente de nombreuses contre-indications en raison des interactions alimentaires et médicamenteuses qu'ils possèdent.

1.3.2- Les inhibiteurs de l'activité des facteurs pro-coagulants

Ces médicaments modifient les effets des facteurs de coagulation soit en se fixant sur le site actif de l'enzyme, soit en stimulant l'inhibiteur naturel (AT III).

(14) Kereveur, A.; Samama, M. M. *La Presse Médicale* **1995**, 24, 1777-1787.

1.3.2.1- Les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa

Les antagonistes de la thrombine sont des polypeptides et des produits de synthèse non peptidiques (les peptidomimétiques).¹⁵

Parmi les peptides naturels, l'hirudine¹⁴ est le principal représentant. C'est un polypeptide de 65 acides aminés, extrait de la salive de sangsue, qui possède une très forte affinité pour la thrombine. Il forme un complexe équimoléculaire inactif, dont l'efficacité est avérée dans les situations de thrombose artérielle et veineuse. Deux analogues (la lépuridine et la désirudine) sont actuellement produits par génie génétique.

La modélisation de la structure spatiale de la thrombine a permis de concevoir des agents chimiques de synthèse. Ces inhibiteurs comportent un résidu arginine, comme l'Argatroban[®], développé par Glaxo SmithKline et Texas Biotechnology Corporation. C'est un inhibiteur réversible de la thrombine.

Différents laboratoires pharmaceutiques explorent d'autres inhibiteurs directs, inspirés de peptides présents dans l'estomac des tiques ou des moustiques, ou dans la salive des chauves-souris.

1.3.2.2- Les inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa

Ces inhibiteurs exercent leur effet anticoagulant en stimulant celui de l'AT III, inhibiteur naturel, membre de la famille des serpins. Dans l'organisme, l'AT III est activé par l'héparane sulfate, présent à la surface des vaisseaux sanguins. Les inhibiteurs indirects de la classe de l'héparine activent l'AT III de la même manière que l'héparane sulfate. La liaison héparine-AT III provoque un changement de conformation de l'AT III, qui présente alors une puissante activité inhibitrice.

Les préparations d'héparine sont sous forme de sels de sodium, de calcium ou de magnésium.¹⁶ L'administration se fait par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon deux schémas thérapeutiques :

- doses élevées en cas de thrombose manifeste ou quasi certaine,
- faibles doses à titre préventif pour la thrombose veineuse profonde ou pour l'embolie pulmonaire chez les sujets à risque.

(15) Weitz, J. I.; Buller, H. R. *Circulation* **2002**, *105*, 1004-1011.

(14) Kereveur, A.; Samama, M. M. *La Presse Médicale* **1995**, *24*, 1777-1787.

(16) *Edition du Vidal* **1993**, 220-221; 575-576.

Les héparines ont un effet immédiat et leur activité est régulée par la quantité d'AT III circulante (pas de surdosage). Cette famille de médicament se divise en trois : les préparations d'héparine (héparine non fractionnée), les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et les héparines de synthèse. L'héparinothérapie est préconisée pour le traitement des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses profondes et artérielles.

1.4- L'héparine

L'héparine fait partie des glycosaminoglycanes (GAGs).¹⁷ Ce sont des polysaccharides sulfatés anioniques caractérisés par la répétition d'une séquence disaccharidique, constituée d'hexosamines (D-glucosamine et D-galactosamine) et d'acides hexuroniques (D-glucuronique et L-iduronique).

Parmi cette famille sont inclus les glucosaminoglycanes (héparine et héparane sulfate), les galactosaminoglycanes (chondroïtine sulfate et dermatane sulfate), l'acide hyaluronique et les kératanes sulfates. Toutefois, l'héparine est actuellement le GAG le plus employé comme traitement thérapeutique.

1.4.1- Les héparines standard

1.4.1.1- Structure

L'héparine dite standard, utilisée en thérapeutique, est extraite de l'intestin de porc ou des poumons de bœuf.^{18,19} C'est en fait un mélange hétérogène^{17,20} de polysaccharides sulfatés de masse moléculaire comprise entre 4 000 et 30 000 daltons. Elle est constituée d'un enchaînement linéaire de glucosamines et d'acides uroniques (90 % L-iduronique et 10 % D-glucuronique). Les liaisons glycosidiques sont de type 1→4. Chaque séquence disaccharidique comporte deux à trois groupements sulfates en moyenne, faisant de l'héparine une des macromolécules les plus acides de la nature (Figure 3).

(17) Lindahl, U.; Hook, M. *Annu. Rev. Biochem.* **1978**, *47*, 385-417.

(18) David, S. *Interdictions / CNRS Editions* **1995**, 265-271.

(19) Casu, B. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1985**, *43*, 51-134.

(20) Musser, J. H.; Fugedi, P.; Anderson, M. B.; Rao, N.; Peto, C.; Tyrrell, D.; Holme, K.; Tressler, R. *Drug News and Perspectives* **1996**, *9*, 133-141.

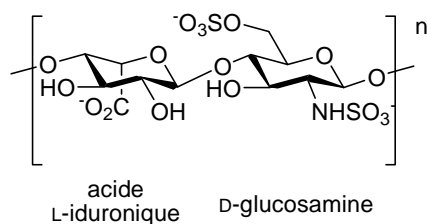


Figure 3

1.4.1.2- Activités

L'héparine possède de nombreuses activités pharmacologiques dont certaines ne sont pas encore totalement connues.

En premier lieu, c'est un anticoagulant qui se fixe spécifiquement sur l'AT III, modifiant sa conformation, ce qui accélère de mille fois la vitesse d'inactivation des facteurs de coagulation.¹³ Seul un tiers de la molécule présente une forte affinité.²¹ Il se forme un complexe équimoléculaire avec l'AT III, ce qui neutralise les facteurs de coagulation. L'héparine est alors libérée et peut ainsi interagir avec une autre molécule d'AT III.

Du fait de sa forte densité de charges négatives, elle peut interagir avec de nombreuses protéines,²² telles que les facteurs de croissance, les cytokines, les chimiokines et les protéines d'adhésion. Elle posséderait ainsi une activité anti-virale^{23,24} et représenterait un composé « multi cible » capable d'affecter différents aspects de l'infection par le VIH. Elle inhiberait la reconnaissance des lymphocytes T par le VIH de type 1 et 2 en se fixant sur le récepteur CD40, évitant ainsi la fusion du virus avec la membrane cellulaire.²³ De plus, elle empêcherait la prolifération du virus en interagissant avec la protéine Tat essentielle à sa réplication.²⁴

L'héparine participe également au contrôle de la prolifération cellulaire des muscles lisses, tel que l'endothélium artériel.^{25,26} Elle pourrait ainsi s'opposer à la formation de plaques d'athérome, responsables des accidents cardio-vasculaires.

(13) Rosenberg, R. D.; Damus, P. S. *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 6490-6505.

(21) Lam, L. H.; Silbert, J. E.; Rosenberg, R. D. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1976**, *69*, 570-577.

(22) Linhardt, R. J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2551-2564.

(23) Schols, D.; Baba, M.; Pauwels, R.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 3322-3326.

(24) Baba, M.; Pauwels, R.; Balzarini, J.; Arnout, J.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 6132-6136.

(25) Clowes, A. W.; Karnowsky, M. J. *Nature* **1977**, *265*, 625-626.

(26) Au, Y. P. T.; Kenagy, R. D.; Clowes, M. M.; Clowes, A. W. *Haemostasis* **1993**, *23*, 177-182.

Une activité prometteuse concerne le traitement du cancer.^{23,27} Dès 1930, Goerner²⁸ rapporte l'activité inhibitrice de la croissance tumorale par l'héparine chez l'animal. Il a été démontré depuis son rôle primordial sur la croissance cellulaire, soit directement *via* les facteurs de croissance (bFGF),²⁹ les enzymes, les protéines structurales ou la surface cellulaire, soit indirectement *via* l'angiogénèse^{30,31} ou les lymphocytes. Récemment, des études ont montré le rôle des plaquettes dans la dissémination métastatique. L'héparine, en diminuant le nombre de plaquettes permettrait de diminuer les métastases.^{32,33} Ainsi de nombreuses études visent à caractériser les fragments polysides de l'héparine responsables de ces activités, et pour certains, leur capacité d'inhibition *in vivo* a déjà été montrée.^{20,34}

Par conséquent, de nouvelles approches thérapeutiques (cancer, infections bactériennes et virales) peuvent être envisagées. Toutefois, l'activité anticoagulante de l'héparine et ses effets secondaires (hémorragies et thrombopénie) semblent limiter ce potentiel. La préparation de fragments synthétiques de GAGs ou d'héparine permettrait de développer ces nouvelles approches thérapeutiques.

1.4.2- Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Rosenberg²¹ a démontré que seul un tiers des molécules du mélange d'héparine standard se lie à l'AT III et concentre 85 % de l'activité anticoagulante. De plus, grâce à plusieurs essais cliniques, il a été démontré que l'activité anti-Xa est indépendante de la masse moléculaire. Mais il faut une chaîne de 14 à 20 unités monosaccharidiques pour conserver l'inhibition de la thrombine.

Toutes ces considérations ont conduit au développement des HBPM.^{35,36} Ces molécules sont préparées à partir de l'héparine par clivage chimique ou enzymatique.^{37,38} En raison de leur faible

-
- (27) Zacharski, L. R.; Ornstein, D. L. *Thrombosis and Haemostasis* **1998**, *80*, 10-23.
 - (28) Goerner, A. *J. Lab. Clin. Med.* **1930**, *16*, 369-372.
 - (29) Poletti, L.; Lay, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2999-3024.
 - (30) Folkman, J. *Biochem. Pharmacol.* **1985**, *34*, 905-909.
 - (31) Borsig, L.; Wong, R.; Feramisco, J.; Nadeau, D. R.; Varki, N. M.; Varki, A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 3352-3357.
 - (32) Gasic, G. *J. Cancer Metastasis Rev.* **1984**, *3*, 99-114.
 - (33) Honn, K. V.; Tang, D. G.; Crissman, J. D. *Cancer Metastasis Rev.* **1992**, *11*, 325-351.
 - (20) Musser, J. H.; Fugedi, P.; Anderson, M. B.; Rao, N.; Peto, C.; Tyrrell, D.; Holme, K.; Tressler, R. *Drug News and Perspectives* **1996**, *9*, 133-141.
 - (34) Linhardt, R. J. *Chemistry & Biology* **2004**, *11*, 420-422.
 - (21) Lam, L. H.; Silbert, J. E.; Rosenberg, R. D. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1976**, *69*, 570-577.
 - (35) Antman, E. M. *Circulation* **2001**, *103*, 2310-2314.
 - (36) Hirsh, J.; Bates, S. M. *Progress in Cardiovascular Diseases* **2000**, *42*, 235-246.
 - (37) Kakkar, V. V.; Djazaeri, B.; Fok, J. *Brit. Med. J.* **1982**, *284*, 375-379.
 - (38) Choay, J.; Lormeau, J. C.; Petitou, M.; Sinay, P.; Casu, B.; Oreste, P.; Torri, G.; Gatti, G. *Thromb. Res.* **1980**, *18*, 573-578.

taille (14-20 unités), elles présentent une forte activité antithrombotique. En outre, elles sont mieux tolérées, ont une durée d'action plus longue et une meilleure biodisponibilité que l'héparine standard. Ainsi, introduites en essais cliniques en 1982, elles ont connu un essor considérable avec la mise sur le marché en 1985 de la Fraxiparine® de Sanofi-Winthrop.

Cependant, elles restent toujours hétérogènes et ne sont pas totalement dépourvues d'effets secondaires. La recherche de préparation plus efficace, pour la prévention et le traitement des thromboses, est toujours en cours. Une attention toute particulière est concentrée sur les produits de synthèse parfaitement définis.

1.4.3- Les héparines de synthèse

1.4.3.1- Anti-facteur Xa

Les scientifiques se sont particulièrement intéressés à la séquence minimale pour obtenir une interaction avec l'AT III tout en possédant une forte activité d'inhibition du facteur Xa.

Vers le pentasaccharide actif

La fragmentation de l'héparine par l'acide nitrique ou l'héparinase et une chromatographie d'affinité ont permis l'isolement de séquences à forte activité anti-Xa (Figure 4).^{39,40}

(39) Casu, B.; Oreste, P.; Torri, G. *Biochem. J.* **1981**, *197*, 599-609.

(40) Choay, J.; Lormeau, J. C.; Petitou, M. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* **1981**, *Vol. 370*, 644-649.

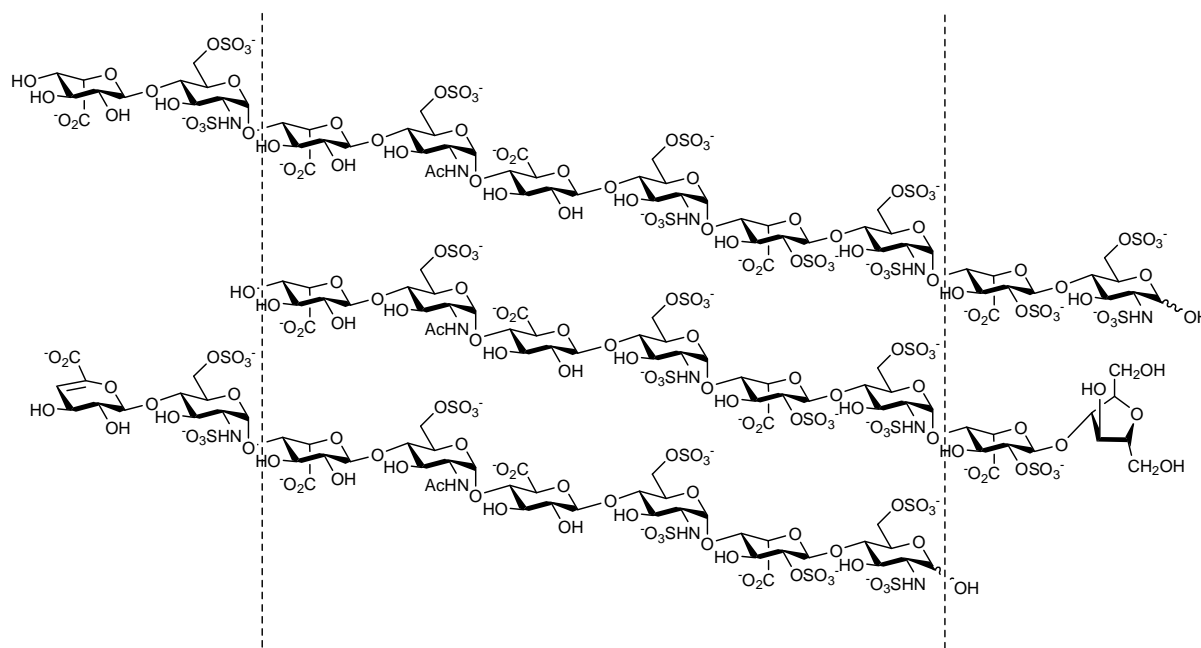


Figure 4

En comparant leur structure, un hexasaccharide apparaît comme motif commun. De plus, la modification d'une extrémité lors du traitement n'a pas altéré l'activité biologique. Ainsi, une structure pentasaccharidique a été proposée comme séquence minimale responsable de la fixation à l'AT III.

Ne pouvant pas isoler cette séquence à partir de l'héparine standard, les premiers dérivés synthétiques ont été développés. Ainsi, un tétrasaccharide dérivé du pentasaccharide a été obtenu sans toutefois posséder l'activité anti-Xa et sans pouvoir se fixer à l'AT III. La séquence minimale de fixation est donc bien un pentasaccharide. Le premier pentasaccharide actif a été testé *in vitro* par Choay *et al.*⁴¹ Le même groupe a décrit la synthèse du premier analogue contenant un groupe N-sulfate à la place du groupe N-acétyl de l'unité D (Figure 5).⁴²

(41) Choay, J.; Petitou, M.; Lormeau, J. C. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1983**, *116*, 492-499.

(42) Jacquinet, J.-C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1984**, *130*, 221-241.

(43) Sinay, P.; Jacquinet, J.-C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G. *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, C5-C9.

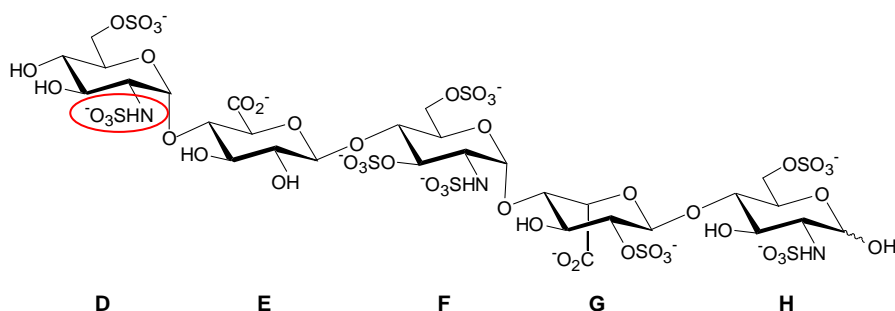


Figure 5

En 1987, la synthèse d'un dérivé méthyl glycoside est achevée (Figure 6).⁴⁴ Il est plus facile à préparer et à purifier que le pentasaccharide naturel. En 2001, ce dérivé, le fondaparinux, obtient l'AMM aux USA et en Europe sous le nom d'Arixtra®.⁴⁵

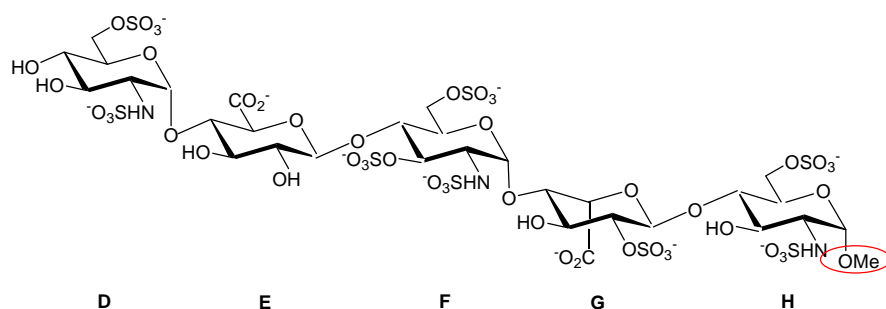


Figure 6

Activité biologique

Le mécanisme d'action du motif pentasaccharide a été largement étudié. Le changement de conformation de l'AT III, induit lors de la formation du complexe AT III-héparine, a été rapporté pour la première fois en 1981.⁴⁶ Des études cinétiques approfondies^{47,48} ont ensuite confirmé que cette modification conformationnelle était indispensable à l'augmentation de l'activité anti-Xa de l'AT III.

(44) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Jacquinet, J.-C.; Sinay, P.; Torri, G. *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 67-75.

(45) Bauer, K. A.; Hawkins, D. W.; Peters, P. C.; Petitou, M.; Herbert, J. M.; Van Boeckel, C. A. A.; Meuleman, D. G. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2002**, *20*, 37-52.

(46) Olson, S. T.; Srinivasan, K. R.; Bjork, I.; Shore, J. D. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 11073-11079.

(47) Olson, S. T.; Bjork, I.; Sheffer, R.; Craig, P. A.; Shore, J. D.; Choay, J. *Ibid.* **1992**, *267*, 12528-12538.

(48) Craig, P. A.; Olson, S. T.; Shore, J. D. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 5452-5461.

L'inhibition du facteur Xa par l'intermédiaire d'un pentasaccharide se déroule en plusieurs étapes (Figure 7)⁴⁹ :

- le pentasaccharide se lie tout d'abord à l'AT III pour former un complexe peu stable (B).
- l'AT III subit alors un changement de conformation (C), ce qui active son site de reconnaissance pour le facteur Xa.⁵⁰ Au cours de cette étape, les interactions entre le pentasaccharide et l'AT III augmentent.
- la forme activée de l'AT piège enfin le facteur Xa pour donner un complexe AT III-Xa stable (D), alors que le pentasaccharide est libéré sous sa forme initiale, ce qui lui permet de catalyser d'autres réactions entre l'AT III et ses sérines protéases cibles.

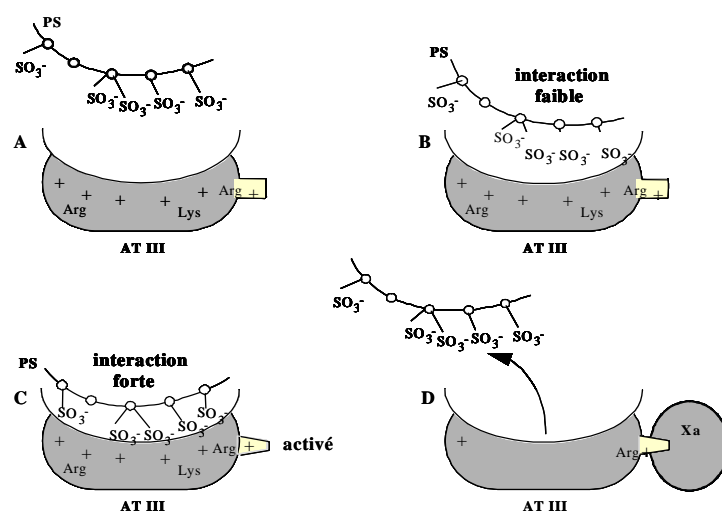


Figure 7

Avec la connaissance de ce mécanisme d'action, des études de relations structure-activité ont pu être entreprises.

Relations structure-activité des analogues

Des études de relations structure-activité ont montré des modifications qui étaient favorables pour la fixation à l'AT III et ont permis ainsi d'affiner le mécanisme d'action du pentasaccharide.

(49) van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1671-1690.

(50) Vos, J. N.; Westerdiun, P.; van Boeckel, C. A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 143-146.

Tout d'abord, l'influence des charges sur l'activité a pu être déterminée (Figure 8).⁴⁹

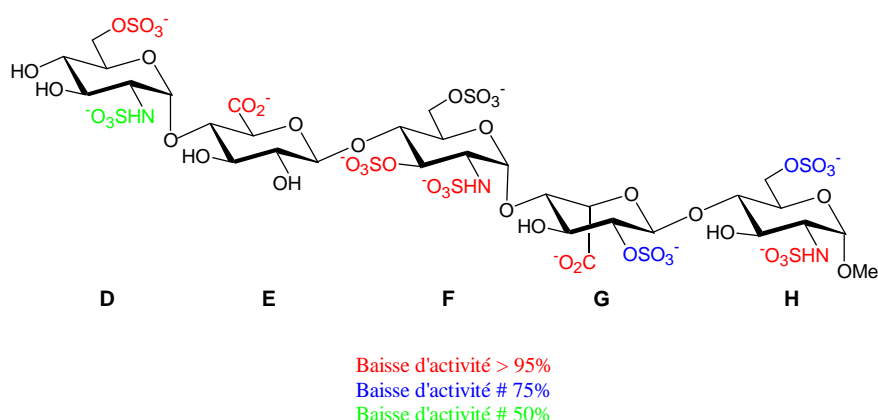


Figure 8

Il apparaît donc que le 6-*O*-sulfate de l'unité D, que le 3-*O*-sulfate de l'unité F, que les deux 2-*N*-sulfates des unités F et H, et que les deux fonction carboxyliques des unités E et G sont indispensables à l'activité.

La nature des charges est également importante : le remplacement des groupes sulfates par des groupes phosphates ou par des carboxylates entraîne une forte diminution de l'activité biologique.^{50,51}

Par conséquent, la nature des charges, leur orientation et leur distribution spatiale s'avèrent primordiales pour l'interaction avec l'AT III. Olson *et al.*⁵² ont montré que le trisaccharide DEF interagit avec l'AT III, provoquant son changement de conformation, ce qui permet aux unités G et H de se fixer à leur tour, parallèlement à la fixation du facteur Xa. Un modèle d'interaction est proposé sur la base de données spectroscopiques RMN ¹H et de modélisation moléculaire : il y a deux sites de fixation.^{53,54} Un large domaine est dit complémentaire à la face sud du pentasaccharide (site 1) et un plus petit site est complémentaire à la face nord (site 2) (Figure 9).

- (49) van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1671-1690.
 (50) Vos, J. N.; Westerdiun, P.; van Boeckel, C. A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 143-146.
 (51) van Boeckel, C. A. A. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 389-394.
 (52) Desai, U. R.; Petitou, M.; Bjork, I.; Olson, S. T. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 7478-7487.
 (53) van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; van Aelst, S. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 803-806.
 (54) Van Boeckel, C. A. A.; Van Aelst, S. F.; Beetz, T.; Meuleman, D. G.; Van Dinther, T. G.; Moelker, H. C. T. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1989**, *556*, 489-491.

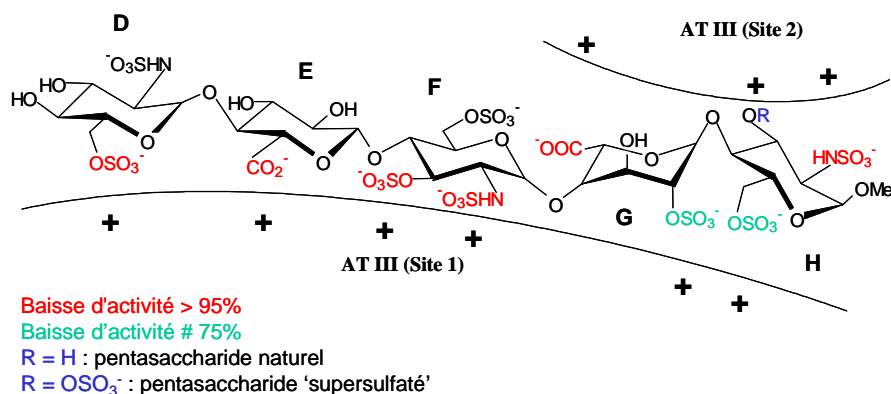


Figure 9

Ce modèle conduit à la synthèse d'un analogue « supersulfaté », qui a pour effet de renforcer l'interaction avec le site 2 de l'AT III, générant par la même occasion une plus grande activité anti Xa.

Par ailleurs, la conformation adoptée par chaque sous-unité est essentielle. Les résidus glucosamine et acide glucuronique ont une conformation ⁴C₁, alors que la conformation de l'acide iduronique est en équilibre (Schéma 5) entre les conformères ¹C₄ et ²S₀ selon ses substituants et la nature des résidus adjacents.^{49,55,56}

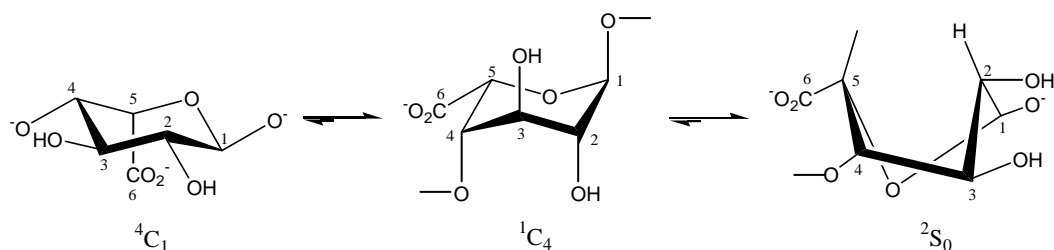


Schéma 5

La faible activité de l'analogue bloqué en ¹C₄ confirme l'importance de cette flexibilité pour l'unité G.⁵⁷

- (49) van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1671-1690.
- (55) Ferro, D. R.; Provasoli, A.; Ragazzi, M.; Torri, G.; Casu, B.; Gatti, G.; Jacquinet, J. C.; Sinay, P.; Petitou, M.; Choay, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6773-6778.
- (56) Das, S. K.; Mallet, J.-M.; Esnault, J.; Driguez, P.-A.; Duchaussoy, P.; Sizun, P.; Héroult, J.-P.; Herbert, J.-M.; Petitou, M.; Sinay, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1670-1673.
- (57) van Boom, J. H.; Sakairi, N.; Der VanMarel, G. A.; Basten, J. E. M.; Van Boeckel, C. A. A. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1007-1013.

Enfin, après cristallisation du complexe AT III-pentasaccharide, le site de reconnaissance a pu être déterminé et de nouveaux pentasaccharides ont pu être développés.^{49,51,58-60} Ainsi un analogue entièrement *O*-sulfaté et *O*-méthylé, l'idraparinux, a été synthétisé (Figure 10). Possédant une activité supérieure et une durée de vie nettement plus élevée (120 h au lieu de 17 h pour l'Arixtra®),⁶¹ ce dernier met en évidence que les hydroxyles ne sont pas nécessaire à la fixation sur l'AT III. Ce composé est actuellement en phase clinique III.

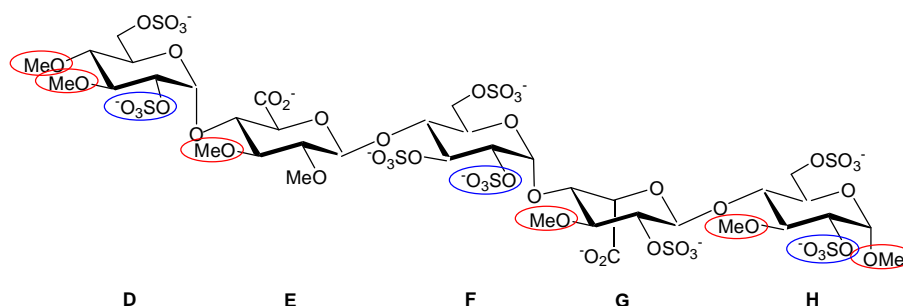


Figure 10

1.4.3.2- Anti-facteur IIa

Bien que les composés anti-facteur Xa soient de très bons agents antithrombotiques, de nombreuses études ont montré que les composés seraient bien plus puissants s'ils inhibaient à la fois la thrombine (IIa) et le facteur Xa. C'est pourquoi, une fois la structure minimale de l'activité anticoagulante connue, les chercheurs se sont orientés vers la synthèse de dérivés à activité anti-Xa et anti-IIa.

Mécanisme d'action

Dans le cas de la thrombine, le changement conformationnel de l'AT III n'est pas suffisant pour inhiber l'enzyme. Il se forme en fait, un complexe ternaire AT III-thrombine-héparine (Figure 11).⁶²

(49) van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1671-1690.

(51) van Boeckel, C. A. A. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 389-394.

(58) Petitou, M.; Jaurand, G.; Derrien, M.; Duchaussoy, P.; Choay, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 95-98.

(59) Helmboldt, A.; Petitou, M.; Mallet, J.-M.; Herault, J.-P.; Lorameau, J.-C.; Driguez, P. A.; Herbert, J.-M.; Sinay, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1507-1510.

(60) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Jaurand, G.; Gourvenec, F.; Lederman, I.; Strassel, J. M.; Barzu, T.; Crepon, B.; Herault, J. P.; Lorameau, J. C.; Bernat, A.; Herbert, J. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1600-1607.

(61) Herbert, J. M.; Herault, J. P.; Bernat, A.; Van Amsterdam, R. G. M.; Lorameau, J. C.; Petitou, M.; Van Boeckel, C.; Hoffmann, P.; Meuleman, D. G. *Blood* **1998**, *91*, 4197-4205.

(62) Griffith, M. J. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 7360-7365.

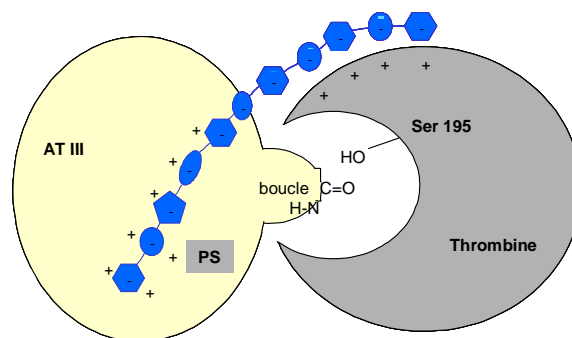


Figure 11

La formation de ce complexe requiert une longue chaîne d'héparine et en 1984, Lindhal propose pour structure minimale un octadécasaccharide.⁶³

Le « modèle glissant » de Olson⁶⁴ permet d'expliquer le rôle de l'héparine dans l'interaction AT III-thrombine. L'AT III interagit avec le domaine pentasaccharidique de l'héparine, provoquant le changement de conformation. La thrombine se fixe alors sur un domaine éloigné de l'héparine et glisse le long de la chaîne, par le biais d'interactions ioniques non spécifiques, jusqu'au site actif de l'AT III. Il se forme alors le complexe ternaire qui inhibe la thrombine.

Ainsi, l'héparine⁶⁶ contient la séquence pentasaccharidique qui se fixe à l'AT III (ABD AT III Binding Domain) et deux extrémités chargées négativement (sulfates) qui permettent la liaison de la thrombine (TBD Thrombine Binding Domain).

Le modèle établi a mis en évidence la présence d'un espaceur entre les deux domaines, constitué de huit unités glycosidiques et qui n'interagit pas avec la thrombine.⁶⁷ Pour posséder une activité anti-IIa les dérivés d'héparine doivent donc être constitués d'environ 18 unités glycosidiques.⁶³

Synthèse de nouveaux dérivés

La connaissance du mécanisme responsable de l'activité anti-IIa a permis de développer de nouveaux composés possédant à la fois une activité anti-IIa et anti Xa.

(63) Lane, D. A.; Denton, J.; Flynn, A. M. *Biochem. J.* **1984**, *218*, 725-732.

(64) Olson, S. T.; Bjork, I. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 6353-6364.

(65) Olson, S. T.; Halvorson, H. R.; Bjork, I. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 6342-6352.

(66) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Driguez, P. A.; Jaurand, G.; Héroult, J.-P.; Lormeau, J. C.; van Boeckel, C. A. A.; Herbert, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3009-3014.

(67) Grootenhuis, P. D.; Westerduin, P.; Meuleman, D.; Petitou, M.; van Boeckel, C. A. *Nat. Struct. Biol.* **1995**, *2*, 736-739.

Les premiers dérivés synthétisés ont un espaceur d'environ 50 atomes. La nature de cet espaceur influe sur l'activité antithrombotique (Figure 12). En effet, un espaceur flexible entre les deux domaines ABD et TBD possède une faible activité ($38 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$). A l'inverse, un espaceur rigide composé de glycosides présente une activité nettement plus élevée ($1200 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$).⁶⁸

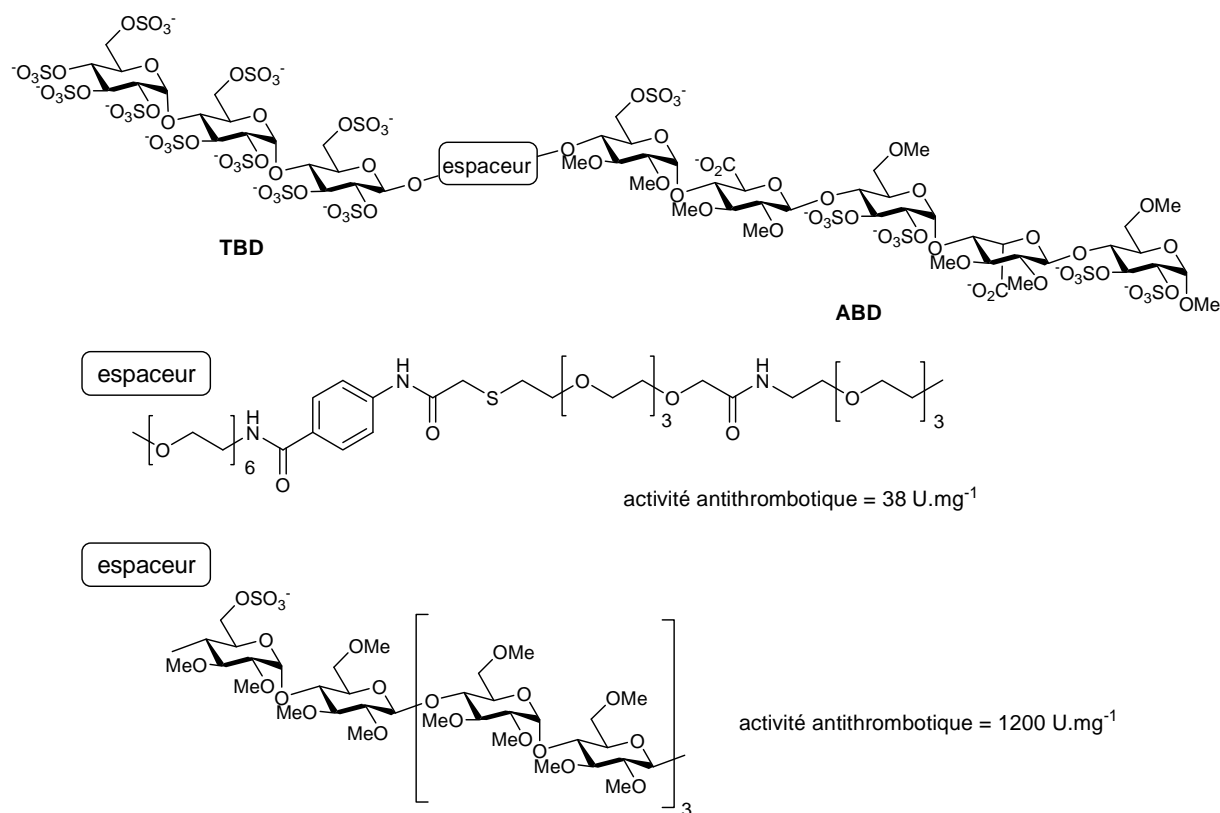


Figure 12

La taille⁶⁹ de cet espaceur joue également un rôle important : trop court, le complexe ternaire ne se forme pas, trop long il peut interagir avec les plaquettes et provoquer une thrombopénie. De plus, afin d'éviter une trop forte densité de charge sur le dérivé (responsable des thrombopénies),⁶⁹ l'espaceur peut être neutre sans que cela affecte l'activité anticoagulante de ABD.

L'héparine interagissant de façon non spécifique par interaction électrostatique avec la thrombine, un simple oligosaccharide sulfaté peut être utilisé comme TBD. Sa taille doit être de quatre ou six unités saccharidiques.^{64,65}

(68) Dreef-Tromp, C. M.; Basten, J. E. M.; Broekhoven, M. A.; Van Dinther, T. G.; Petitou, M.; Van Boeckel, C. A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2081-2086.

(69) Maccarana, M.; Lindahl, U. *Glycobiology* **1993**, 3, 271-277.

(64) Olson, S. T.; Bjork, I. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 6353-6364.

(65) Olson, S. T.; Halvorson, H. R.; Bjork, I. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 6342-6352.

Petitou *et al.*⁷⁰⁻⁷² ont alors préparé un heptadécasaccharide possédant un domaine ABD pentasaccharidique *O*-méthylé et *O*-sulfaté, un site TBD (six unités) anionique et régulier, et un espaceur hexasaccharidique méthylé neutre (Figure 13).

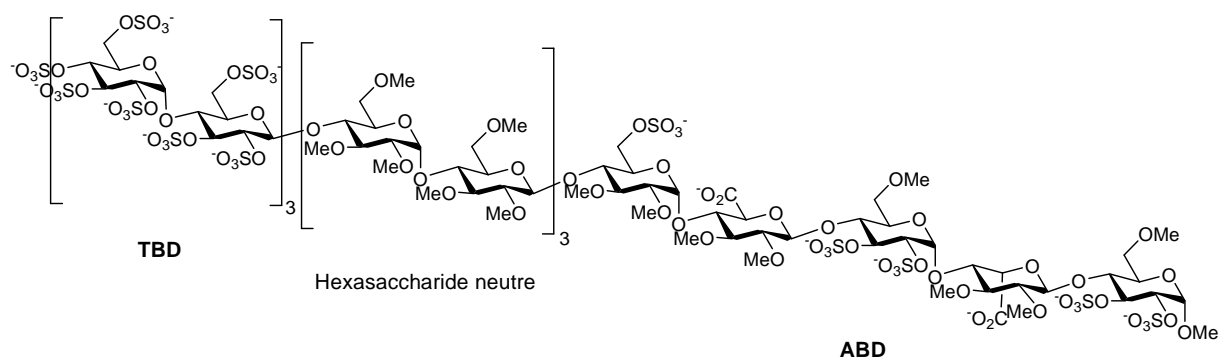


Figure 13

Ce composé présente des risques hémorragiques et thrombopéniques inférieurs à ceux de l'héparine. De plus, l'activité antithrombotique est considérablement accrue par rapport à l'héparine et les HBPM (5 à 10 fois supérieur).

Cet oligosaccharide a été optimisé pour conduire à un hexadécasaccharide (SanOrg 123781) (Figure 14).⁷³ Il est à l'heure actuelle en phase clinique IIa.

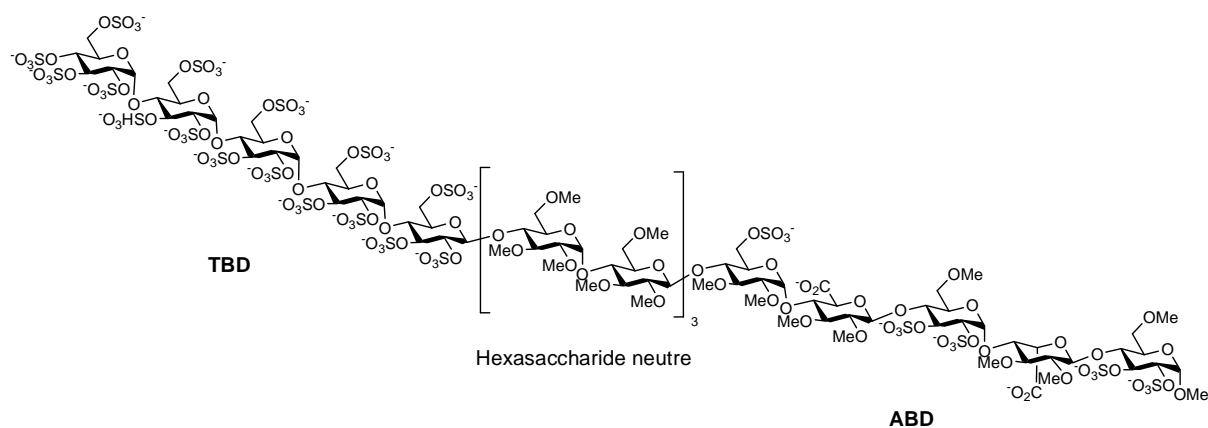


Figure 14

(70) Petitou, M.; Herault, J. P.; Bernat, A.; Driguez, P. A.; Duchaussoy, P.; Lormeau, J. C.; Herbert, J. M. *Nature* **1999**, 398, 417-422.

(71) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Driguez, P.-A.; Herault, J.-P.; Lormeau, J.-C.; Herbert, J.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1155-1160.

(72) Petitou, M.; Driguez, P.-A.; Duchaussoy, P.; Herault, J.-P.; Lormeau, J.-C.; Herbert, J.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1161-1166.

(73) Petitou, M.; van Boeckel, C. A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3118-3133.

Un travail considérable a permis de synthétiser de nouveaux analogues capables d'inhiber à la fois le facteur IIa et le facteur Xa. Ils sont plus actifs que l'héparine standard sans en posséder les effets secondaires. Les essais cliniques en cours détermineront la portée thérapeutique de ces oligosaccharides.

2- Synthèse des dérivés de l'acide L-iduronique

2.1-Introduction

Les glycosaminoglycanes (héparine, héparane sulfate ...) interviennent dans de nombreux processus biologiques au sein desquels ils jouent un rôle déterminant. Les GAGs représentent donc des molécules cibles, d'un point de vue synthétique. Leur particularité tient au fait qu'ils contiennent des unités L-idopyranosyluronates, essentielles à l'activité biologique. Cependant, ces unités sont très rares dans la nature et tout l'enjeu des synthèses d'oligosaccharides mimant les GAGs réside dans l'obtention à grande échelle de ce type de synthons *L-ido*. Ainsi, au cours des dernières années, de nombreuses recherches ont été menées dans le but de préparer des dérivés *L-ido* à partir de glycosides abondants et peu chers.

De ce fait, différentes voies de synthèse ont donc été explorées depuis les années 80. La plupart repose sur une inversion sélective de la configuration en C-5 de dérivés du glucose :

- hydroboration diastéréosélective de composé 5,6-*exo*-glucal
- substitution nucléophile en C-5
- épimérisation sur C-5

Il existe également diverses autres méthodes telles que l'homologation d'aldopentose et les synthèses de *novo*.

Toutes ces voies conduisent souvent à un mélange des deux diastéréoisomères et nécessitent un nombre d'étapes important.

Nous exposerons tout d'abord les études sur l'hydroboration diastéréosélective, puis nous développerons les substitutions nucléophiles ainsi que les épimérisations et enfin nous terminerons par la description des autres méthodes.

2.2- Hydroboration diastéréosélective

Lehmann⁷⁴ a montré en 1966 qu'une hydroboration d'une double liaison en 5,6 d'hexose permettait une inversion de configuration en C-5. Appliquée à des sucres aisément accessibles (D-glucose, D-mannose, D-galactose), cette méthode permet d'accéder à des sucres rares tels que le L-idose, L-gulose, L-altrose. Dès lors, elle a été largement employée aussi bien sur des mono- que sur des disaccharides.

2.2.1- Hydroboration sur monosaccharide

• La sélectivité de l'hydroboration est déterminée par l'orientation axiale / équatoriale de l'aglycone, comme l'ont démontrée différentes études antérieures.⁷⁵ En effet, lorsque le groupement en C-1 est axial, l'hydroboration se fait par la face de l'oléfine opposée à l'aglycone. Rochepeau-Jobron et Jacquinet⁷⁶ ont ainsi préparé différents méthyl-6-désoxy- α -D-xylo-hex-5-énopyranosides puis ils ont utilisé plusieurs agents d'hydroboration ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, Sia_2BH , 9-BBN) afin d'évaluer leur sélectivité (Figure 15).



Figure 15

Les composés **1**, **2** et **3** ont été engagés avec les boranes solvatés et les dérivés *L-ido* correspondants ont été obtenus avec des rendements variables (44 à 80 %) et une sélectivité de 60 %. L'utilisation du 9-BBN donne des résultats contrastés. Le composé *D-gluco* est obtenu pur à partir de **1**, un ratio *L-ido*/*D-gluco* 9 : 1 est observé à partir du composé **3** alors qu'un mélange 2 : 1 est constaté quand le composé **5** est utilisé. Aucune réaction n'a été observée avec le disiamylborane, trop encombré.

L'oxydation en C-6 est ensuite réalisée en deux étapes pour offrir les dérivés *L-iduronates* correspondants « building blocks » potentiels pour la synthèse de GAGs.

(74) Lehmann, J. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 1-13.

(75) Chiba, T.; Jacquinet, J.-C.; Sinay, P.; Petitou, M.; Choay, J. *Ibid.* **1988**, 174, 253-264.

(76) Rochepeau-Jobron, L.; Jacquinet, J.-C. *Ibid.* **1997**, 303, 395-406.

- Alper⁷⁷ a appliqué cette méthode au méthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-désoxy- α -D-xylohex-5-énopyranoside pour obtenir le dérivé *L-ido* dans un mélange 5 : 1 (Schéma 6).

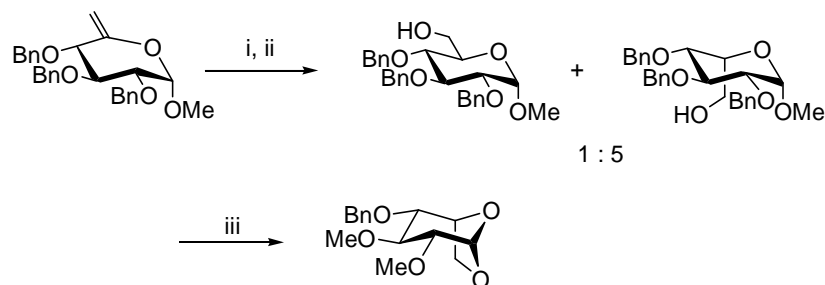


Schéma 6

(i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 0°C ; (ii) H_2O_2 , NaOH , 0°C ; (iii) HCl conc., AcOH , 70°C , 51 % (3 étapes).

- Ces travaux ont été repris récemment par Ikegami *et al*⁷⁸ avec une diastéréosélectivité accrue par rapport au résultat de Alper. Le même composé *L-ido* est obtenu avec un ratio 11 : 1 et un rendement de 85 % en mettant un large excès de borane (10 eq au lieu de 4 eq).

- En parallèle, Hung^{79,80} a développé une voie de synthèse utilisant l'hydroboration à partir de diacétone-glucose sous forme furanique (Schéma 7). L'intermédiaire clé de cette voie est le composé insaturé. Ce dernier est obtenu par action du NBS en présence de PPh_3 , suivi d'une élimination du brome. Du fait de l'encombrement stérique, l'hydroboration de l'oléfine est totalement diastéréosélective sur la face la moins encombrée. Le produit d'hydroboration est bien obtenu avec la configuration *L-ido*.

(77) Alper, P. B.; Hendrix, M.; Sears, P.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1965-1978.

(78) Takahashi, H.; Miyama, N.; Mitsuzuka, H.; Ikegami, S. *Synthesis* **2004**, *18*, 2991-2994.

(79) Hung, S.-C.; Puranik, R.; Chi, F.-C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 77-80.

(80) Lee, J. C.; Lu, X. A.; Kulkarni, S. S.; Wen, Y. S.; Hung, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 476-477.

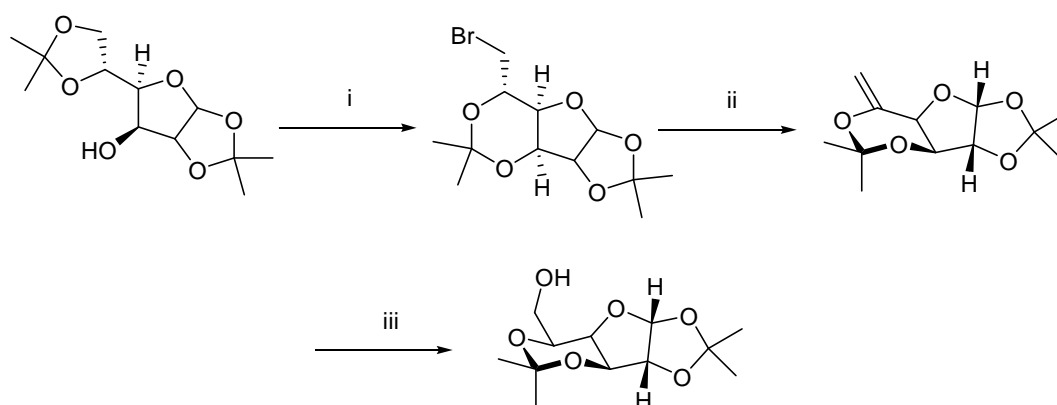


Schéma 7

(i) Ph_3P , NBS, 75 % ; (ii) DBU, 84 % ; (iii) BH_3 / THF puis H_2O_2 , NaOH, 92 %.

L'addition du borane se fait bien du côté opposé (face du dessous) à la liaison C-4-O-4, orientée de façon axiale. Le borane obtenu se dispose alors de façon équatoriale (forme L). De plus, l'interaction 1,3-diaxiale existante si le borane s'orientait en axial, explique la formation exclusive du dérivé L-ido (Figure 16).

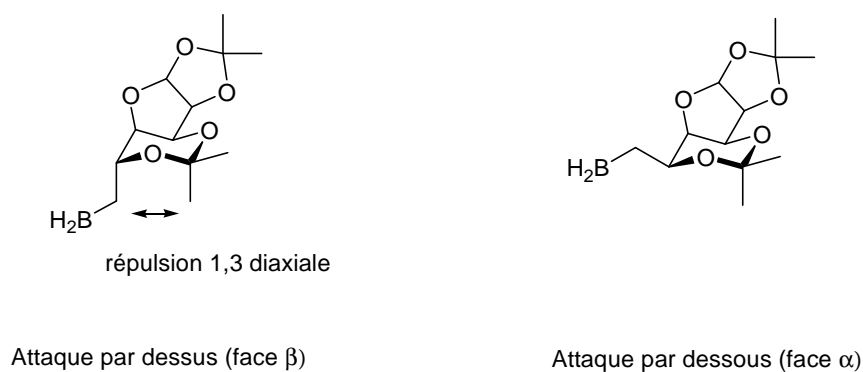


Figure 16

Les auteurs ont réalisé également diverses fonctionnalisations en C-6 : hydrogénation sélective de la double liaison, fluoration et mise en place d'un azoture (Schéma 8).

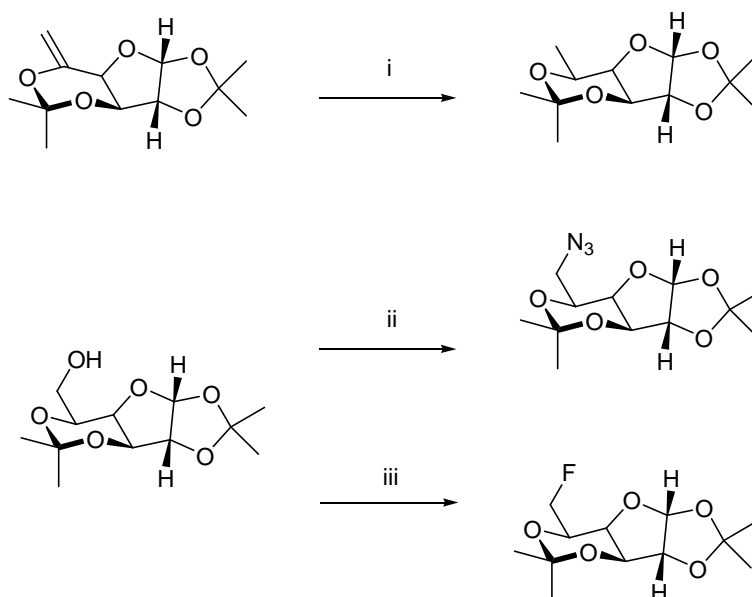


Schéma 8

(i) H₂, Pd/C, 88 % ; (ii) TsCl, pyr, puis NaN₃, 74 % ; (iii) DAST, 55 %.

Cette méthode est une voie de synthèse rapide et efficace vers les 1,2:3,4-isopropylidène-β-L-idofuranosides fonctionnalisés en C-6.

Dans le but d'accéder à des précurseurs de la L-gulosamine et des dérivés *L-altro*,^{79,80} ou à des synthons pour la synthèse d'unités disaccharidiques d'héparine,⁸¹ ces mêmes auteurs ont mis au point la déprotection du substrat (Schéma 9).

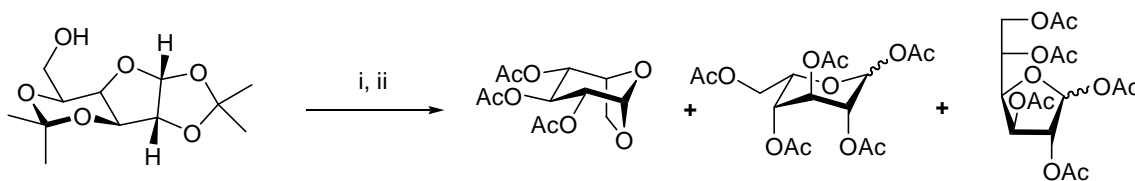


Schéma 9

(i) H₂SO₄ 0,2 N aq. ; (ii) Ac₂O / Pyridine.

(79) Hung, S.-C.; Puranik, R.; Chi, F.-C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 77-80.

(80) Lee, J. C.; Lu, X. A.; Kulkarni, S. S.; Wen, Y. S.; Hung, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 476-477.

(81) Hung, S. C.; Thopate, S. R.; Chi, F. C.; Chang, S. W.; Lee, J. C.; Wang, C. C.; Wen, Y. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3153-3154.

Selon les conditions d'hydrolyse acide, différents produits sont obtenus. Au reflux de H₂SO₄ 0,2 N aq., et après acétylation, le produit 1,6-anhydro est exclusivement obtenu, alors qu'à 35°C seul le L-idopyranose est isolé. Son acétylation donne un mélange des produits pyranose et furanose dans les proportions 2,7 : 1.

Le produit 1,6-anhydro peut être également obtenu par ouverture et peracétylation en présence de TFA et d'anhydride acétique, avec un rendement de 83 %.⁸⁰

2.2.2 Hydroboration d'un disaccharide

• Dans le cadre de travaux sur la synthèse de dérivés de l'héparine,^{82,83} a appliqué cette méthode sur des disaccharides, obtenus par dégradation chimique ou enzymatique de la cellulose (Schéma 10).

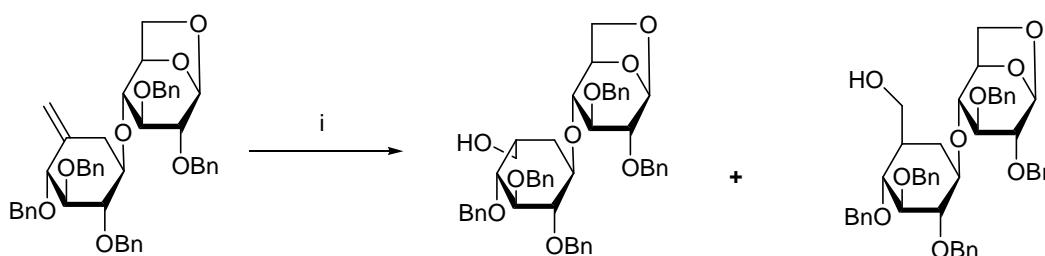


Schéma 10

(i) Bu₄NBH₄, MeI, puis H₂O₂, NaHCO₃, 90 %.

L'hydroboration du 1,6-anhydro-2,3-di-O-benzyl-4-O-(2,3,4-tri-O-benzyl-6-désoxy-β-D-xylo-hex-5-enopyranosyl)-β-D-glucopyranoside avec du borohydrure de tétrabutylamonium et de l'iodure de méthyle (formation d'un borane non solvaté) suivi d'une oxydation par le peroxyde d'hydrogène conduit à un mélange 2 : 1 des dérivés L-ido et D-gluco. L'isomère D-gluco peut être recyclé en deux étapes (iodation en C-6 puis élimination par DBU) pour redonner le composé insaturé avec un rendement global de 75 %. Il peut être réengagé ensuite dans la réaction.

• Plus récemment, Hinou⁸⁴ a développé une stratégie à partir de l'α,α-tréhalose (α-D-glucopyranosyl-α-D-glucopyranoside) afin de préparer l'acide L-iduronique (Schéma 11). Tout d'abord, le L-idopyranosyl-β-L-idopyranoside est obtenu par hydroboration-oxydation

(82) Ichikawa, Y.; Kuzuhara, H. *Carbohydr. Res.* **1983**, *115*, 117-129.

(83) Ichikawa, Y.; Monden, R.; Kuzuhara, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 611-614.

(84) Hinou, H.; Kurosawa, H.; Matsuoka, K.; Terunuma, D.; Kuzuhara, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1501-1504.

diastéréosélective. Les hydroxyles en C-6 et C-6' ont été alors oxydés en deux étapes pour former deux sous-unités L-iduronates. Enfin par une hydrogénation catalysée au palladium suivie d'une hydrolyse acide de la liaison glycosidique et des esters méthyliques, l'acide L-iduronique est obtenu avec un bon rendement global.

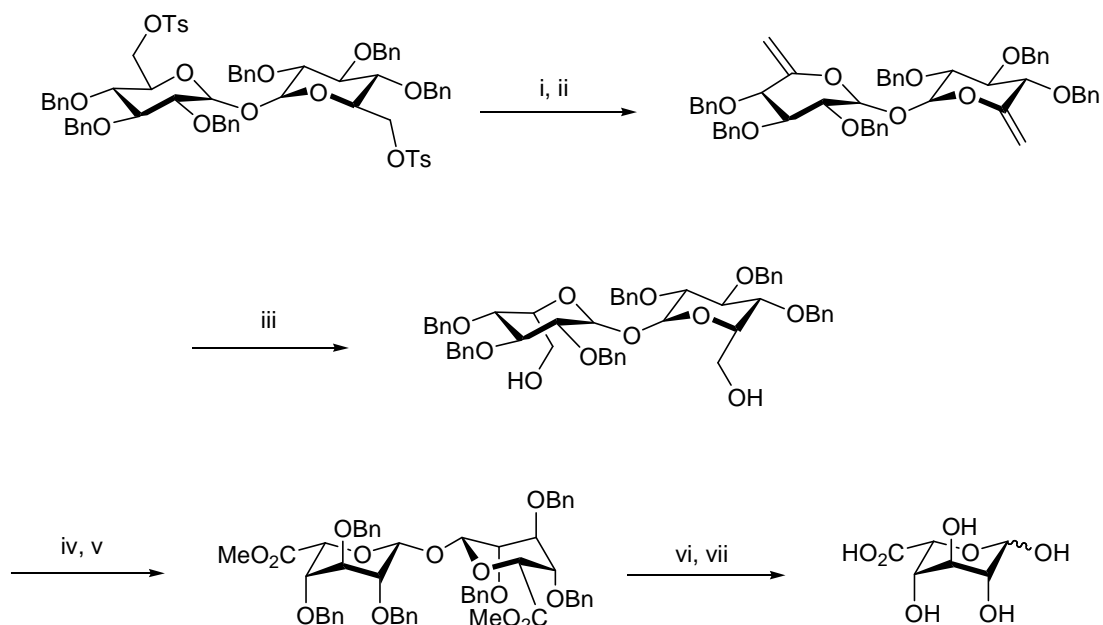


Schéma 11

(i) NaI, quantitatif ; (ii) NaH, 0°C puis t.a., 96 % ; (iii) 9-BBN puis H₂O₂, NaOH, 83 % ; (iv) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, quantitatif ; (v) CrO₃, H₂SO₄, diazométhane, 71 % ; (vi) H₂, Pd/C, 94 % ; (vii) H₂O, Amberlite IR120, quantitatif.

2.3- Substitutions nucléophiles en C-5

L'une des stratégies pour passer d'un dérivé D-*gluco* à un dérivé L-*ido* repose sur une inversion de configuration en C-5 par substitution nucléophile d'un groupement activant (mésylate, tosylate ou triflate). Le nucléophile doit évidemment être oxygéné tel que l'ion acétate, trifluoroacétate, benzoate

2.3.1- A partir de dérivés de l'acide D-glucuronique

2.3.1.1- La 1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranurono-6,3-lactone comme substrat de départ

- Blanc-Muesser et Defaye⁸⁵ ont rapporté la synthèse du L-idose à partir d'un composé lactone avec un très bon rendement global (Schéma 12).

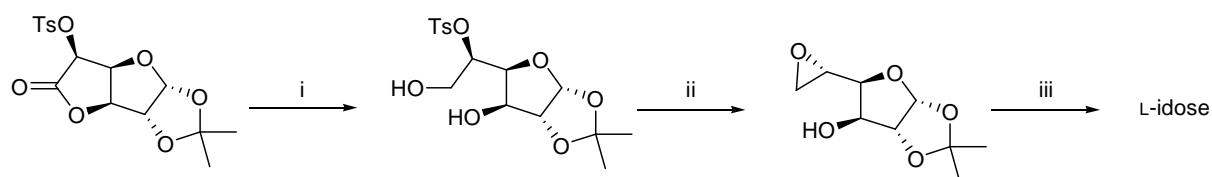


Schéma 12

(i) NaBH_4 , 70 % ; (ii) OH^- ; (iii) H_2SO_4 0,05 N, 45°C, 100 %.

La position C-5 est activée sous forme de tosylate. La réduction de la lactone est réalisée par le NaBH_4 . En milieu basique, la substitution nucléophile intramoléculaire du tosylate par l'hydroxyle en C-6 est effectuée. L'époxyde est obtenu avec une inversion de configuration en C-5 (forme L-ido). Une hydrolyse acide permet par la suite d'isoler le L-idose de façon quantitative.

- Ce même composé lactone a été également le produit de départ pour la synthèse de dérivé L-ido, envisagée par Csuk *et al.*⁸⁶ L'activation de l'hydroxyle en C-5 a été réalisée sous forme de triflate. La substitution nucléophile a été ensuite directement effectuée en utilisant un trifluoroacétate ou un benzoate comme nucléophile. La lactone est ainsi obtenue avec une inversion de configuration en C-5 (Schéma 13).

(85) Blanc-Muesser, M.; Defaye, J. *Synthesis* **1977**, 4, 568-569.

(86) Csuk, R.; Honig, H.; Nimp, J.; Weidmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2135-2136.

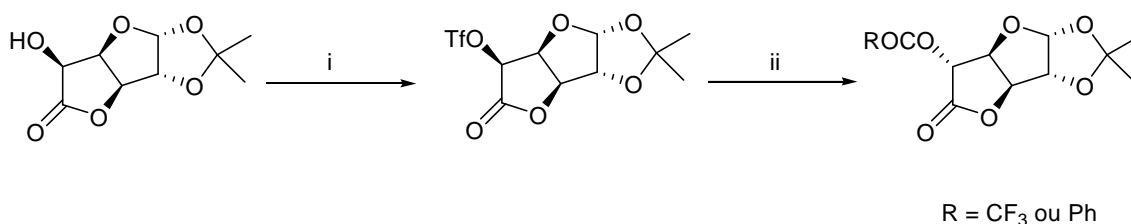


Schéma 13

(i) Tf₂O, pyr., -20°C, quantitatif ; (ii) NaOCOFCF₃, t.a., 82 % ou NaOCOPh, t.a., 96 %.

- Cette approche a également été employée par Vlahov et Linhardt.⁸⁷ Le trifluoroacétate est directement hydrolysé par addition d'eau pour générer la 1,2-*O*-isopropylidène- α -L-idofuranurono-6,3-lactone avec un rendement global de 92 %.

- Dans le cadre de synthèse d'oligosaccharides dérivés de l'héparine, la 6,3-lactone a été utilisée comme point de départ d'une nouvelle voie d'accès à des dérivés de l'acide L-iduronique par Ojeda *et al.*⁸⁸ Le composé activé par un triflate est substitué en C-5 par un groupe pivaloyle avec un rendement de 94 %. La lactone est ensuite ouverte par un mélange MeOH/Et₃N (99/1) pour donner l'ester de méthyle correspondant. L'hydroxyle libre est alors protégé par un benzyle, puis le groupe pivaloyle est enlevé par saponification dans le MeOH. Le dérivé de l'acide L-iduronique est alors obtenu par une hydrolyse acide de l'isopropylidène avec un mélange TFA/eau (9/1) (Schéma 14).

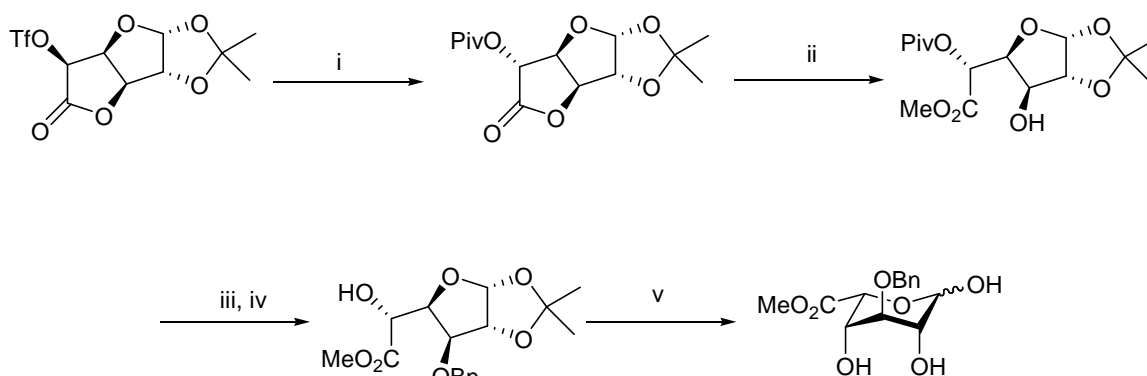


Schéma 14

(i) NaOPiv, 94 % ; (ii) Et₃N 1 %, MeOH, -60→-40°C ; (iii) PhCHN₂, HBF₄, -40°C, 58 % (2 étapes) ou BnOC(=NH)CCl₃, TfOH cat, 0°C, 50 % (2 étapes) ; (iv) KOH, puis MeI, K₂CO₃, 60 % ; (v) TFA / H₂O 9 : 1, 75 %.

(87) Vlahov, I. R.; Linhardt, R. J. *Ibid.* **1995**, 36, 8379-8382.

(88) Ojeda, R.; de Paz, J. L.; Martin-Lomas, M.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **1999**, 8, 1316-1318.

• Cette stratégie a été améliorée par Ke *et al.*⁸⁹ L'ouverture de la lactone est réalisée dans des conditions différentes (MeOH/Et₃N, 0°C) qui favorisent la migration du groupe pivaloyle de l'hydroxyle en C-5 sur l'hydroxyle en C-3. L'hydrolyse acide est ensuite effectuée dans les mêmes conditions que précédemment et le produit *L-ido* est obtenu avec un rendement de 90 % (Schéma 15).

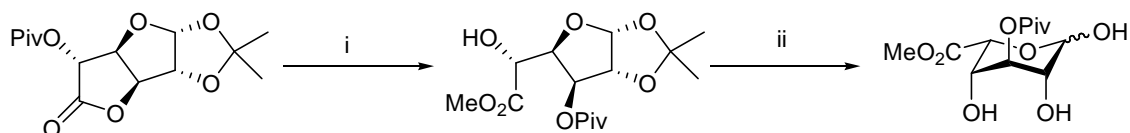


Schéma 15

(i) Et₃N, MeOH, 0°C ; (ii) TFA 90 % aq.

2.3.1.2- Dérivés du 1,2-*O*-isopropylidène glucofuranuronate de méthyle comme substrat de départ

Jacquinet *et al.*⁴² ont appliqué la stratégie de Csuk⁸⁶ à partir du 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose (Schéma 16).

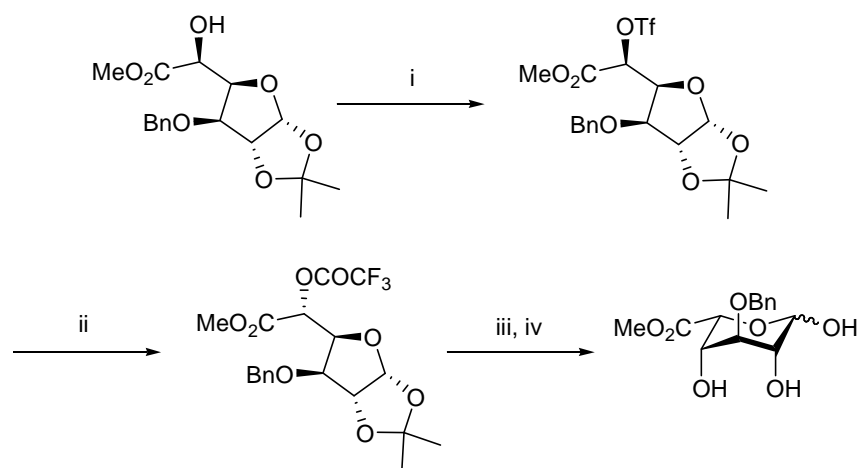


Schéma 16

(i) Tf₂O, pyr, -10°C ; (ii) CF₃CO₂Na, 80°C ; (iii) MeOH, t.a, 56 % (3 étapes) ; (iv) TFA / H₂O 9 : 1, 99 % .

(89) Ke, W.; Whitfield, D. M.; Gill, M.; Larocque, S.; Yu, S.-H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7767-7770.

(42) Jacquinet, J.-C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1984**, *130*, 221-241.

(86) Csuk, R.; Honig, H.; Nimp, J.; Weidmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2135-2136.

L'inversion de configuration en C-5 est effectuée par substitution nucléophile avec le trifluoroacétate de sodium. Une saponification dans le MeOH, suivie de l'hydrolyse acide de l'isopropylidène génère le dérivé de l'acide L-iduronique avec un rendement global de 56 %.

- Cette approche a été également employée par Seeberger *et al.*⁹⁰ mais le nucléophile utilisé est le lévulinoate de sodium (Schéma 17). La saponification du lévulinoate est réalisée par l'hydrazine avec un rendement de 91 %, puis le dérivé de l'acide L-iduronique est obtenu de façon quantitative par hydrolyse acide.

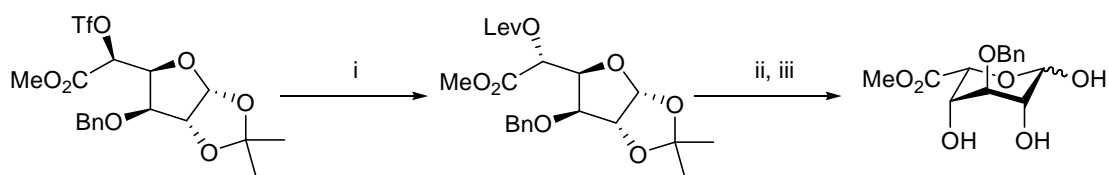


Schéma 17

(i) LevONa, 80°C, 82 %; (iii) N₂H₄, 91 % ; (iv) TFA / H₂O 9 : 1, quantitatif.

2.3.2- A partir du 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranoside

- En 1973, une approche nouvelle pour préparer des dérivés L-idose a été employée par Kiss et Wyss.^{91,92} Leur substrat de départ est le 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose. Les deux hydroxyles en C-5 et C-6 sont activés sous forme de tosylates. La double substitution nucléophile par l'acétate de potassium provoque l'inversion de configuration en C-5. La saponification et l'hydrolyse acide au reflux de l'acide sulfurique aqueux 0,1 N permettent d'isoler le dérivé L-ido (Schéma 18).

(90) Orgueira, H. A.; Bartolozzi, A.; Schell, P.; Litjens, R. E. J. N.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 140-169.

(91) Kiss, J.; Wyss, P. C. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 282-285.

(92) Kiss, J.; Wyss, P. C. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1399-1402.

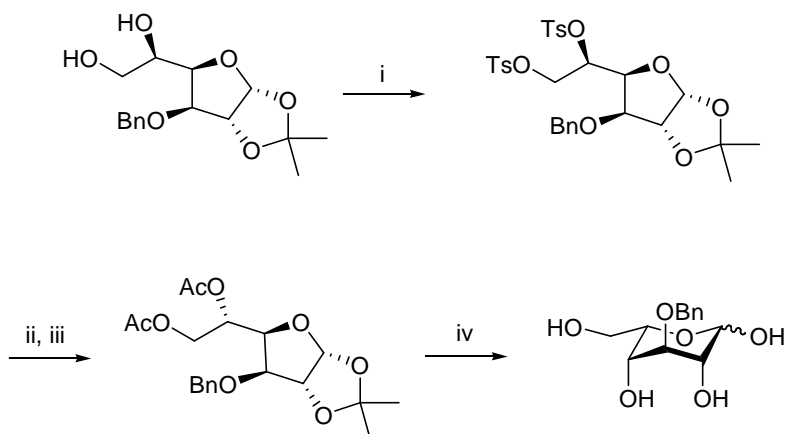


Schéma 18

(i) TsCl, pyr., CHCl₃, t.a., 72 % ; (ii) KOAc, Ac₂O, reflux ; (iii) MeONa, 45 % (2 étapes) ; (iv) H₂SO₄ 0,1N, 100°C, 70 %.

• Par une stratégie très similaire à la précédente, Tadano *et al*⁹³ a également pu obtenir un dérivé du L-idose (Schéma 19). En présence d'un excès de MsCl, les deux hydroxyles libres du 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-glucopyranose sont activés. Les deux mésylates sont ensuite substitués par du benzoate de sodium pour donner le composé de configuration *L-ido*. Une saponification par le méthanolate de sodium permet d'obtenir le L-idofuranoside.

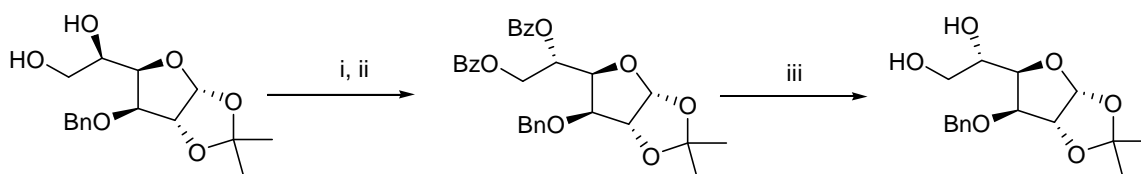


Schéma 19

(i) MsCl, pyr., t.a. ; (ii) NaOBz, DMF, reflux ; (iii) MeONa, CH₂Cl₂, 41 % (3 étapes).

• Organon,⁹⁴ partenaire de Sanofi-Aventis, a proposé une voie de synthèse de la partie L-idopuranosyle du pentasaccharide de l'héparine à partir du 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-glucopyranose. Leur étape clé est l'inversion de configuration en C-5 par substitution nucléophile intramoléculaire en présence de *t*-BuOK à 0°C pour donner l'époxyde. L'hydrolyse acide qui suit permet l'ouverture de l'époxyde avec rétention de configuration ainsi que le clivage de l'isopropylidène. Le dérivé *L-ido* est alors obtenu (Schéma 20).

(93) Tadano, K.; Idogaki, Y.; Yamada, H.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1201-1210.

(94) van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; Vos, J. N.; de Jong, A. J. M.; Van Aelst, S. F.; Bosch, R. H. v. d.; Mertens, J. M. R.; van der Vlugt, F. A. *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 293 - 321.

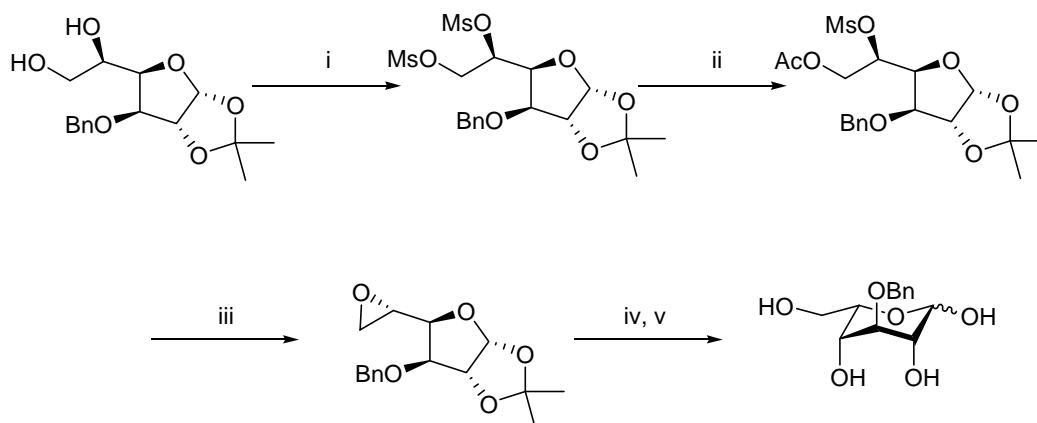


Schéma 20

(i) MsCl, pyr., 0°C, 91 % ; (ii) KOAc, CH₃CN, 18-couronne-6, reflux, 85 % ; (iii) *t*-BuOK, 0°C, 93 % ; (iv) H₂SO₄ 0,1 M, 60°C ; (v) Ac₂O, pyr., 0°C, 55 % (2 étapes).

• Barroca et Jacquinet⁹⁵ ont utilisé aussi le 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucopyranose comme produit de départ. Après une protection sélective de l'hydroxyle en C-6 par un groupe pivaloyle, l'hydroxyle en C-5 est activé par un triflate. Une hydrolyse est ensuite réalisée en « one pot » et permet d'effectuer l'inversion de configuration en C-5. Un mélange de deux produits est obtenu : un possède l'hydroxyle libre en C-5 et l'autre possède le groupe pivaloyle en C-5, résultat d'une migration de C-6 à C-5. Une saponification par le méthanolate de sodium dans le méthanol permet d'isoler le composé de configuration *L-ido* (Schéma 21).

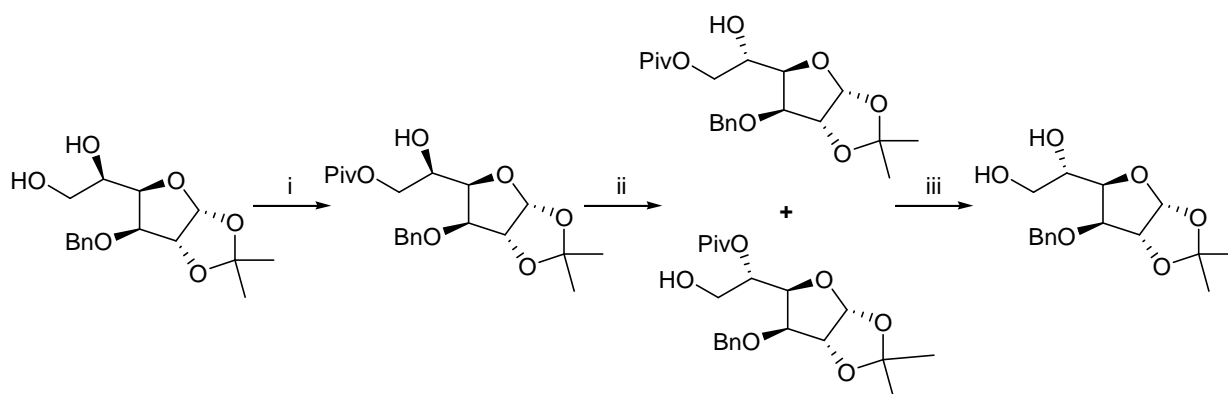


Schéma 21

(i) PivCl, pyr, 0°C, 85 % ; (ii) Tf₂O, pyr, -15°C puis H₂O, 85°C, 90 % ; (iii) MeONa, 72 %.

(95) Barroca, N.; Jacquinet, J.-C. *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 667-679.

• Par cette stratégie de substitution nucléophile, Hung *et al*^{80,96} ont réussi à préparer un dérivé 1,6-anhydro du L-idose à partir du 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose. Ce dernier est traité par une réaction « one pot », incluant une benzylation et une méthylation. Une saponification par *t*-BuOK, suivie en « one pot » par un traitement à 160°C en présence d'un mélange d'acide sulfurique 0,6 M et de diglyme (1/2), permet d'isoler le dérivé 1,6-anhydro-L-idopyranose avec un rendement de 42 % (Schéma 22).

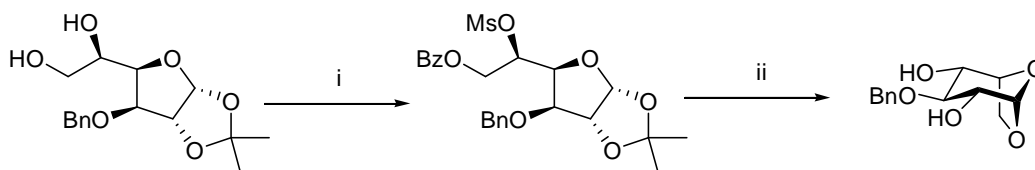


Schéma 22

i) BzCl, pyr, 0°C, puis MsCl, t.a, 81 % ; (ii) *t*-BuOK, 0°C, puis H₂SO₄ 0,6 M, 160°C, 42 %.

2.3.3- Application aux disaccharides

Cette stratégie par substitution nucléophile avec inversion de configuration en C-5 a été également appliquée sur des dérivés disaccharidiques. Dans le cadre de préparation de thiodisaccharides, Isac-García *et al.*⁹⁷ ont employé cette méthode sur le 4-*O*-(2',3',4',6'-tétra-*O*-pivaloyl- α -D-glucofuranosyl)-2,3-*O*-isopropylidène-aldéhydo-D-glucose diméthyl acétal pour obtenir un dérivé *L*-ido. Les deux hydroxyles en C-5 et C-6 sont activés par des mésylates. Ils sont alors substitués par l'acétate de sodium au reflux de l'anhydride acétique. Le produit *L*-ido d'inversion de configuration est alors obtenu avec un rendement 60 % (Schéma 23).

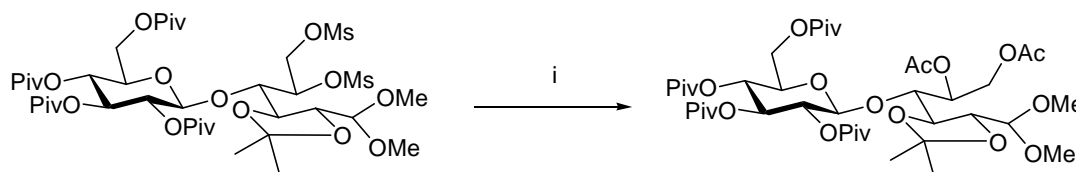


Schéma 23

(i) NaOAc, Ac₂O, reflux, 60 %.

(80) Lee, J. C.; Lu, X. A.; Kulkarni, S. S.; Wen, Y. S.; Hung, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 476-477.

(96) Lu, L. D.; Shie, C. R.; Kulkarni, S. S.; Lu, X. A.; Hung, S. C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5995-5998.

(97) Isac-García, J.; Calvo-Flores, F. G.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-González, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1512-1525.

2.4- Epimérisations

2.4.1- En milieu basique

Une isomérisation en C-5 semble une voie d'accès intéressante vers les dérivés L-*ido*. En effet, cette approche à partir de l'acide D-glucopyranosyluronique, aisément accessible, peut être envisagée. Cependant ces épimérisations en milieu basique par la soude⁹⁸ ou le méthylate de sodium⁹⁹ se sont révélées peu efficaces en raison d'une compétition avec la β -élimination. Les dérivés L-*ido* ont été obtenus en faible quantité.

Toutefois, Thiem *et al.*¹⁰⁰ se sont penchés sur le problème, et l'épimérisation du glycal de l'acide D-glucopyranosyluronique en présence d'une base conduit majoritairement au composé glycal L-*ido*. L'équipe de Seeberger¹⁰¹ a donc exploité cette méthode et l'a appliquée à des glycals protégés. Ainsi avec la base en quantité catalytique et en peu de temps, l'épimérisation est réalisée avec un bon rendement (80 %) et un mélange L-*ido*/D-*gluco* 1 : 1 est obtenu (Schéma 24).

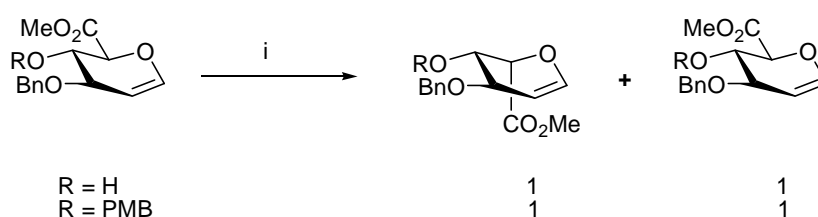


Schéma 24

(i) NaOMe, t.a., 80 %.

Ils ont également étudié le passage de glycals L-uronates en L-iduronates *via* la formation d'un époxyde 1,2 et de son ouverture sélective par du 4-penténol. Ils ont alors observé la formation de façon majoritaire du dérivé L-gulouronique non désiré (Schéma 25).

(98) Johansson, M. H.; Samuelson, O. *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 295-299.

(99) Baggett, N.; Smithson, A. *Ibid.* **1982**, *108*, 59-70.

(100) Thiem, J.; Ossowski, P. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 287 - 313.

(101) Schell, P.; Orgueira, H. A.; Roehrig, S.; Seeberger, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3811-3814.

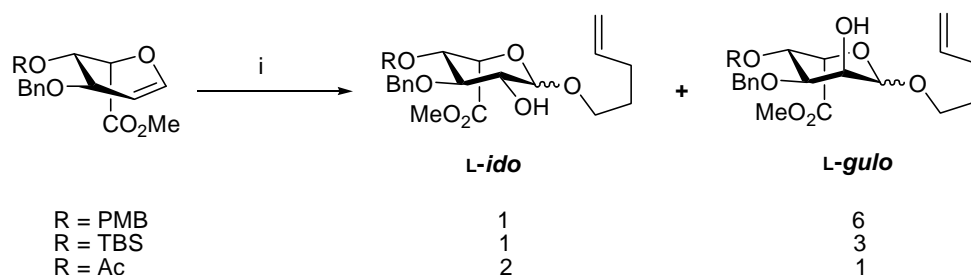


Schéma 25

(i) a) DMDO, 0°C, b) 4-penténol, ZnCl₂, 25-30 % sur les 2 étapes.

Lorsque le groupe en C-4 est encombrant (PMB et TBS), le dérivé L-gulo est préférentiellement formé. Par contre, un petit groupe avec des caractéristiques électroniques différentes (Ac) favorise la formation du dérivé L-ido. Ainsi les propriétés, stériques et électroniques, du groupe en C-4 influent sur la formation de l'époxyde, ce qui dirige ensuite son ouverture en dérivé L-ido (époxyde dessous) ou L-gulo (époxyde dessus).

2.4.2- Via une réduction radicalaire de dérivés 5-bromouronates

Le premier 5-bromouronate a été préparé par Ferrier *et al.*¹⁰²⁻¹⁰⁴ via une bromation radicalaire en α de carboxylates, par action de NBS sous UV (Schéma 26).

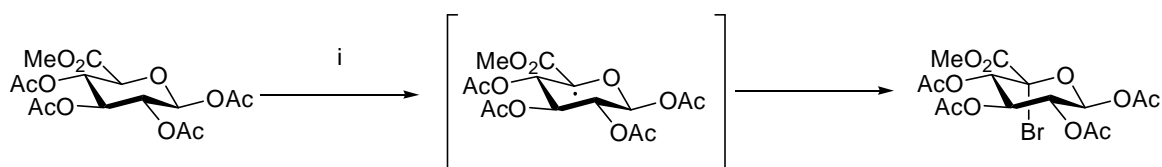


Schéma 26

(i) NBS, hv, 68 %.

Chiba et Sinay¹⁰⁵ ont exploité cette méthode et l'ont appliquée pour la préparation de dérivés L-ido. En effet, une épimérisation peut être envisagée en C-5, sans risque de β -élimination, par une réduction radicalaire de ces 5-bromouronates de configuration β (Schéma 27).

- (102) Blattner, R.; Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1523-1527.
 (103) Ferrier, R. J.; Tyler, P. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1528-1534.
 (104) Ferrier, R. J.; Tyler, P. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2762-2766.
 (105) Chiba, T.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1986**, 151, 379-389.

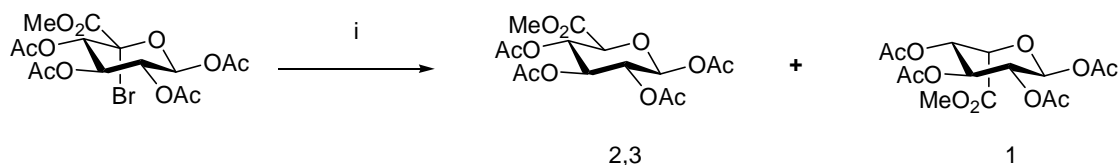


Schéma 27

(i) Bu_3SnH , 110°C .

La sélectivité de la réduction radicalaire favorise le glucuronate de méthyle par rapport à l'iduronate de méthyle.

Ils ont alors fait varier les groupements protecteurs en C-2, C-3 et C-4 pour évaluer leur influence sur la réduction. Dans tous les cas, le produit *D-gluco* est majoritaire. Il n'y a donc aucune influence de la part des groupements protecteurs. Toutefois, cette méthode a l'avantage d'accéder à des dérivés *L-ido* sans β -élimination.

Médaković¹⁰⁶ a exploré plus en détail cette méthode, et il l'a appliquée sur des dérivés 5-bromouronates de configuration α . En réalisant la même séquence réactionnelle (NBS, $h\nu$ puis Bu_3SnH), il obtient une sélectivité opposée : un mélange *L-ido*/*D-gluco* 3,3 : 1 est observé. La sélectivité de la réduction radicalaire est donc augmentée lorsque la configuration du carbone anomère est α .

Récemment, cette méthode a été employée par Yu *et al*¹⁰⁷ pour accéder à des dérivés de l'acide L-iduronique à partir de la α -D-glucofuranurono-6,3-lactone (Schéma 28).

(106) Medakovic, D. *Ibid.* **1994**, 253, 299-300.

(107) Yu, H. N.; Furukawa, J.-i.; Ikeda, T.; Wong, C.-H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 723-726.

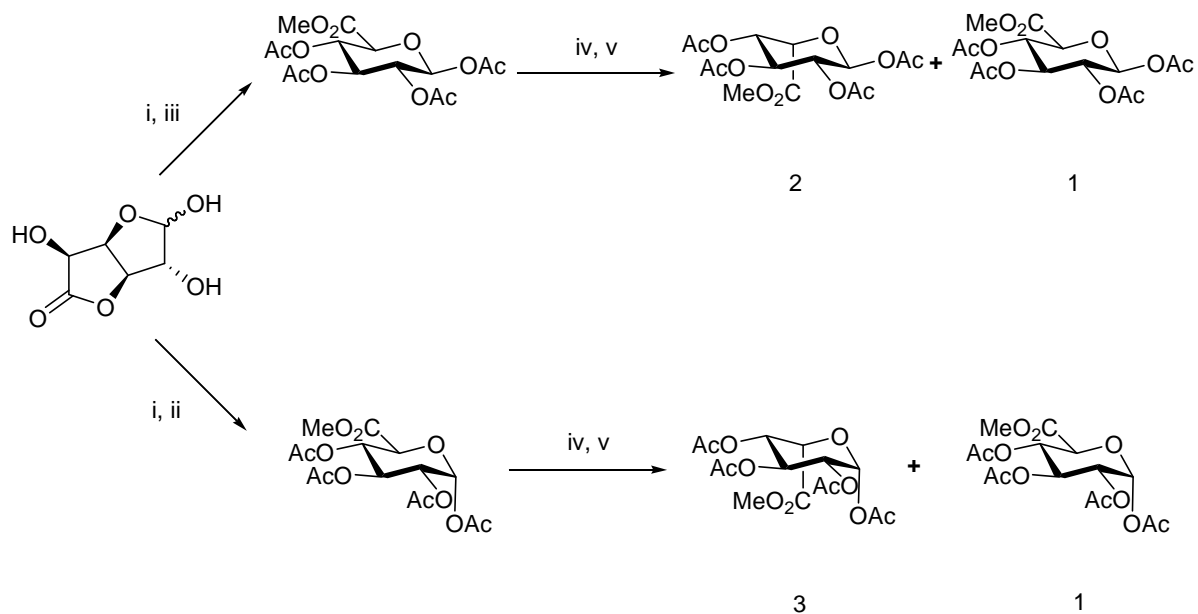


Schéma 28

(i) NaOMe ; (ii) Ac₂O, pyr ; (iii) Ac₂O, HCl₄O ; (iv) NBS, hv, 70 % ; (v) Bu₃SnH, benzène, reflux, 90 %.

L'α-D-glucofuranurono-6,3-lactone est ouverte puis une acétylation est réalisée par deux méthodes différentes permettant d'obtenir les deux anomères. Chaque anomère est alors engagé dans la bromation, puis la réduction radicalaire est réalisée pour donner les deux anomères L-ido majoritairement.

2.4.3- Epimérisation de dérivés Δ⁴-uronates

A partir de dérivés Δ⁴-uronates, Bazin *et al.*^{108,109} ont préparé des dérivés de l'acide L-iduronique en quatre étapes. Cette stratégie est régio- et stéréosélective (Schéma 29).

(108) Bazin, H. G.; Wolff, M. W.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 144-152.

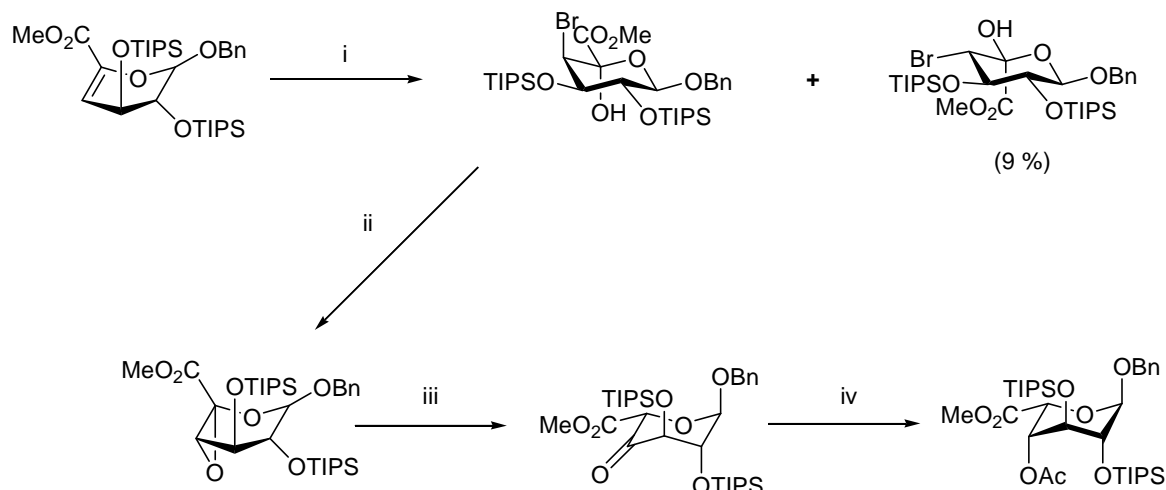


Schéma 29

(i) NBS, H₂O, 87 % ; (ii) Ag₂O, 92 % ; (iii) Sc(OTf)₃, CDCl₃, t.a. ; (iv) NaBH₄, 0°C puis Ac₂O, pyr., 53 % (3 étapes).

La bromation du dérivé Δ⁴-uronate en milieu aqueux conduit à la bromhydrine *trans*-diaxiale très majoritairement. L'époxyde est ensuite formé par traitement à l'oxyde d'argent, puis un réarrangement catalysé par le triflate de scandium permet d'obtenir la cétone, qui n'est pas isolée. Par une réduction de cette dernière puis une acétylation, le produit *L-ido* est isolé avec rendement de 53 %.

2.5- Méthodes diverses

2.5.1- Homologation d'aldopentoses

Etant donné l'efficacité de la méthode d'homologation d'un carbone par le 2-(triméthylsilyl)thiazole sur les monosaccharides protégés, Dondoni *et al.*¹¹⁰ ont utilisé cette voie pour synthétiser des sucres L à partir du L-xylose. Cette voie est d'autant plus intéressante que les composés préparés au cours de la synthèse nécessitent peu de purification par chromatographie.

En deux étapes, l'aldéhyde est aisément obtenu. L'homologation par le 2-(triméthylsilyl)thiazole en présence de TBAF conduit au mélange de l'alcool *anti* attendu et de son diastéréoisomère *syn* dans les proportions 95 : 5 (Schéma 30).

(110) Dondoni, A.; Marra, A.; Massi, A. *Ibid.* **1997**, 62, 6261-6267.

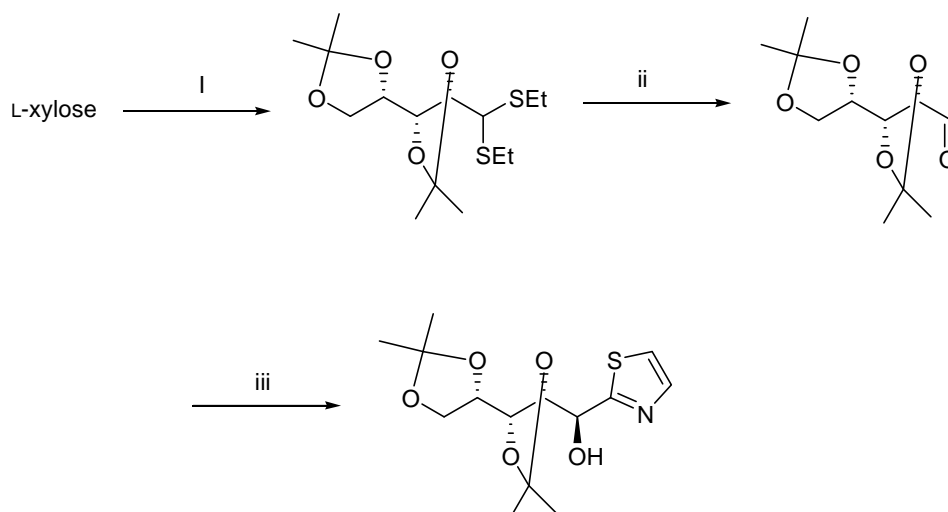


Schéma 30

(i) EtSH, HCl puis acétone, 66 % ; (ii) HgCl₂, HgO, 86 % ; (iii) 2-(triméthylsilyl)thiazole, Bu₄NF·3H₂O, 93 %.

Pour accéder au L-idose, une inversion de configuration en C-2 est nécessaire. Cette dernière est réalisée en deux étapes, par oxydation-réduction de l'alcool. Un mélange des deux alcools *syn* et *anti* (91 : 9). La silylation de cet alcool permet de les séparer. Le diastéréoisomère *syn* est isolé avec un rendement de 82 %. Le thiazole est alors clivé, puis le L-idose est obtenu sous ses formes furanique et pyranique par hydrolyse acide avec un rendement de 56 % à partir de l'éther silylé *syn* (Schéma 31).

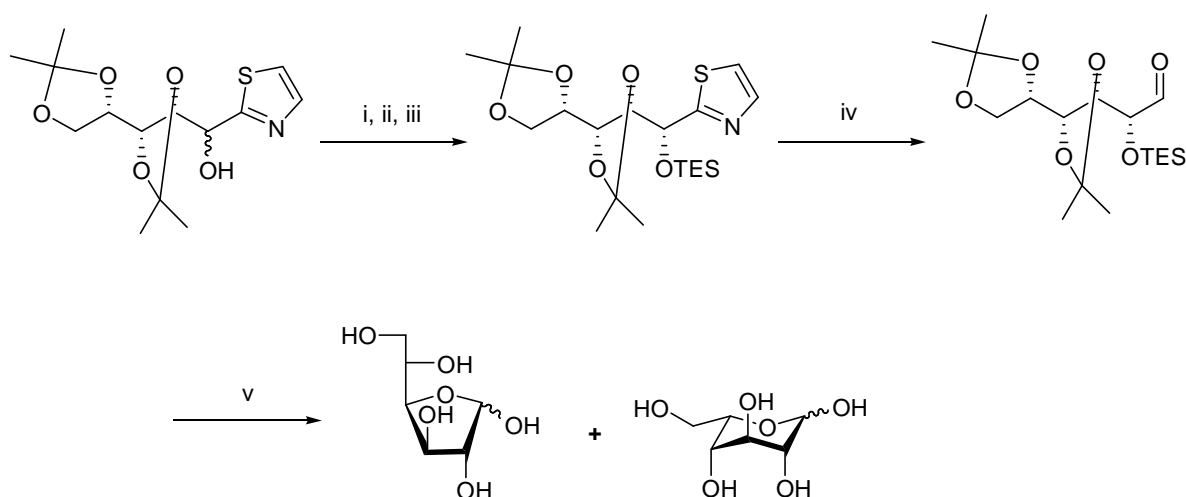


Schéma 31

(i) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, 100 % ; (ii) NaBH₄, 90 % ; (iii) Et₃SiCl, 82 % ; (iv) a) MeOTf, b) NaBH₄, c) CuCl₂, H₂O ; (v) AcOH, H₂O, 59 % depuis l'éther silylé *syn*.

Les études de Bonnaffé *et al.*¹¹¹ ont démontré pour la première fois que le 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylo-dialdose pouvait être un précurseur de série *L-ido*, bien que l'addition d'organomagnésiens sur les dialdoses ne présentait qu'une faible diastéréosélectivité.^{112,113}

Les auteurs ont montré que la proportion de dérivé *L-ido* augmente avec l'encombrement stérique du nucléophile utilisé. L'addition est même totalement stéréosélective avec le (PhS)₃CLi, ce qui constitue une étape clé pour la préparation de synthons *L-ido* (Schéma 32).

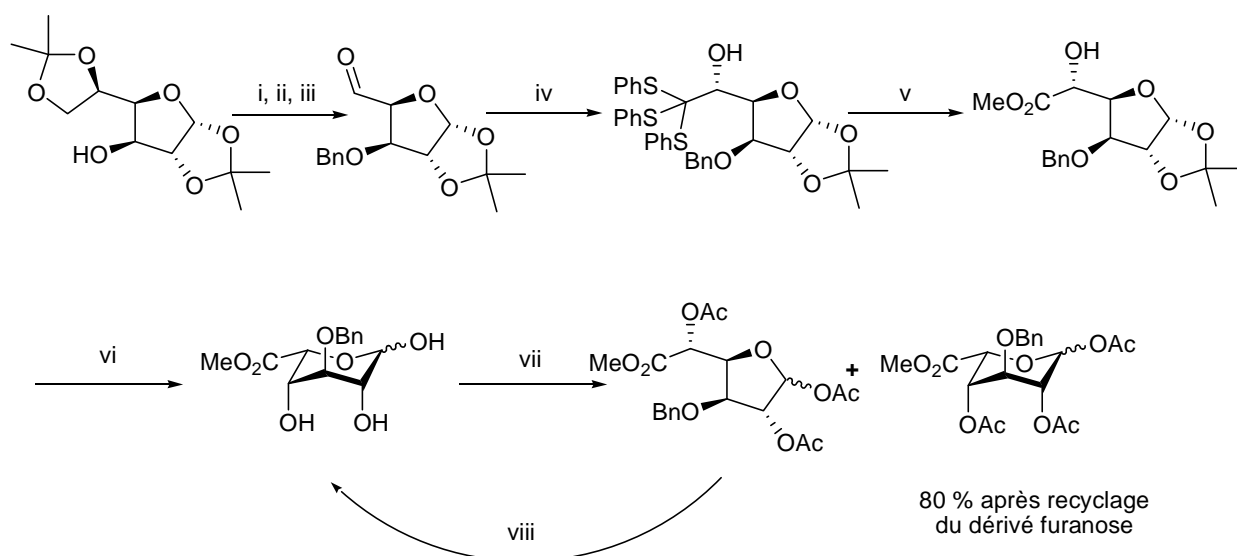


Schéma 32

i) NaH, BnBr, ; (ii) AcOH 60 %, 50°C ; (iii) NaIO₄, Bu₄NBr, 94 % ; (iv) (PhS)₃CLi, -78°C, 92 % ; (v) CuO, CuCl₂, 94 % ; (vi) TFA / H₂O 9 : 1, quantitatif ; (vii) Ac₂O, pyr. ; (viii) K₂CO₃.

Préparé à partir de diacétone-glucose, l'aldéhyde est engagé dans l'addition. L'orthothioester est ensuite converti en ester méthylique. Une hydrolyse acide puis une acétylation conduit aux L-iduronates de méthyle furanose et pyranose. En recyclant la forme furanose, le L-idopyranuronate de méthyle est obtenu avec un rendement global de 65 %.

Plus récemment, les auteurs ont réussi à adapter cette stratégie aux magnésiens.¹¹⁴ L'addition de bromure de vinylmagnésien sur l'aldéhyde conduit à l'oléfine *L-ido*. Un traitement acide puis une acétylation permettent d'obtenir le L-idopyranoside sous la forme d'un mélange α/β (15 : 85) avec un

(111) Lubineau, A.; Gavard, O.; Alais, J.; Bonnaffé, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 307-311.

(112) Horton, D.; Tsai, J.-H. *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 89-108.

(114) Gavard, O.; Hersant, Y.; Alais, J.; Duverger, V.; Dilhas, A.; Bascou, A.; Bonnaffé, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3603-3620.

rendement de 80 % depuis l'oléfine. Il faut noter qu'une étape de recyclage est également nécessaire, comme précédemment (Schéma 33).

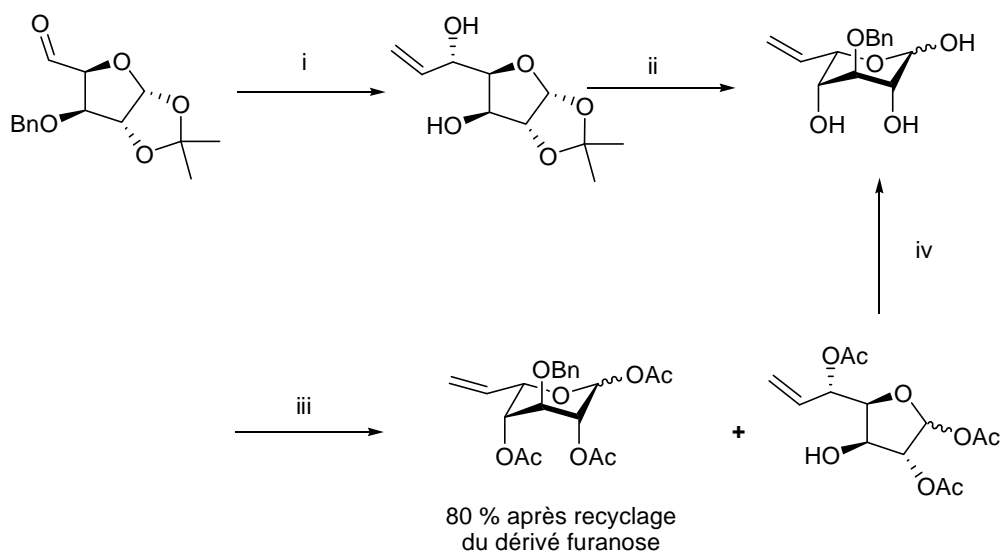


Schéma 33

(i) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$, t.a., 93 % ; (ii) $\text{AcOH} / \text{H}_2\text{O}$ 7 : 3, 80°C ; (iii) Ac_2O , pyr.; (iv) K_2CO_3 .

2.5.2- Aldolisation de trétooses

Seeberger *et al.*¹¹⁵ ont récemment étudié la synthèse *de novo* de sucres de série L par aldolisation-cyclisation d'un aldotérose, aisément accessible à partir du L-arabinose (Schéma 34).

(115) Timmer, M. S. M.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7605-7607.

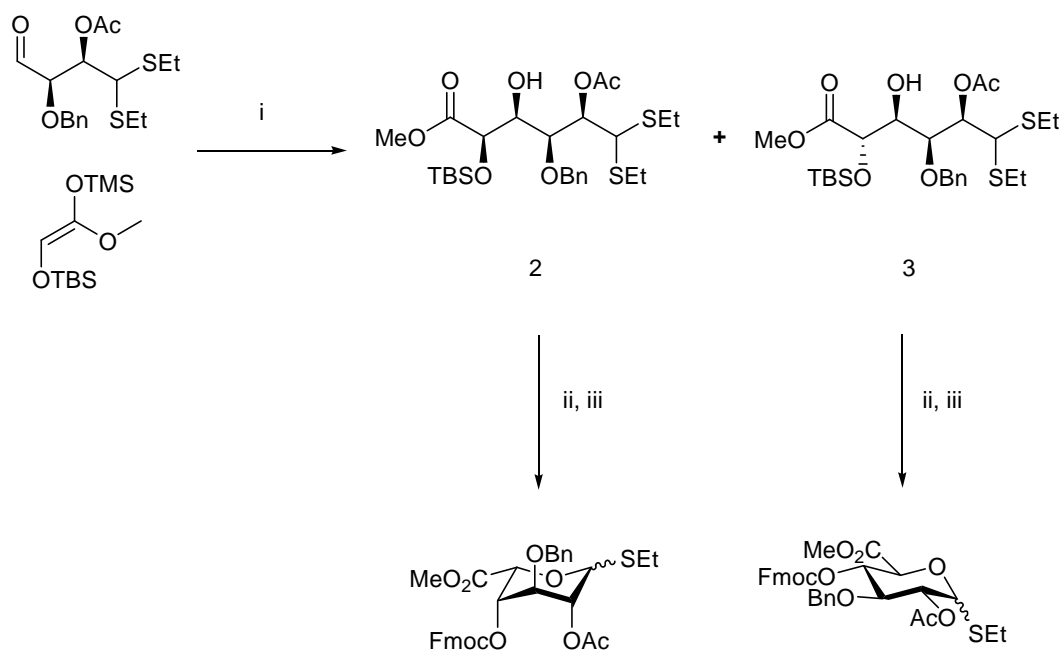


Schéma 34

(i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 0°C , 95 %; (ii) a) FmocCl, pyr. ; b) HF.pyr., 76 %; (iii) NIS, quantitatif.

Dans les conditions de l'aldolisation de Mukaiyama, le tétrose réagit avec l'éther d'énol pour donner un mélange de deux diastéréoisomères, séparables par chromatographie. Ensuite chaque alcool est engagé dans la cyclisation qui nécessite trois étapes : la protection de l'hydroxyle par un groupement Fmoc, le clivage du groupe silylé et la cyclisation par *trans*-acétalisation. Les dérivés L-iduronique et D-glucuronique sont obtenus avec un bon rendement. La sélectivité de l'aldolisation est défavorable, mais cette méthode permet l'accès à des monosaccharides L-ido activé en position anomérique.

2.5.3- Via la réaction de Tishchenko

La réaction de Tishchenko, appliquée à des hexo-5-uloses de façon intramoléculaire, a été envisagée par Adinolfi *et al.*¹¹⁶ afin de préparer le L-idose. Le 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucitol, soumis à une double oxydation de Swern, est converti en l'aldulose. Par la réaction de Tishchenko, ce composé conduit à l'ester possédant la configuration L-ido. Une lactonisation est ensuite aisément effectuée en milieu acide. La réduction de cette lactone, suivie d'une débenzylation, donne le L-idose avec un rendement global de 65 %.

(116) Adinolfi, M.; Barone, G.; De Lorenzo, F.; Iadonisi, A. *Synlett* **1999**, 336-338.

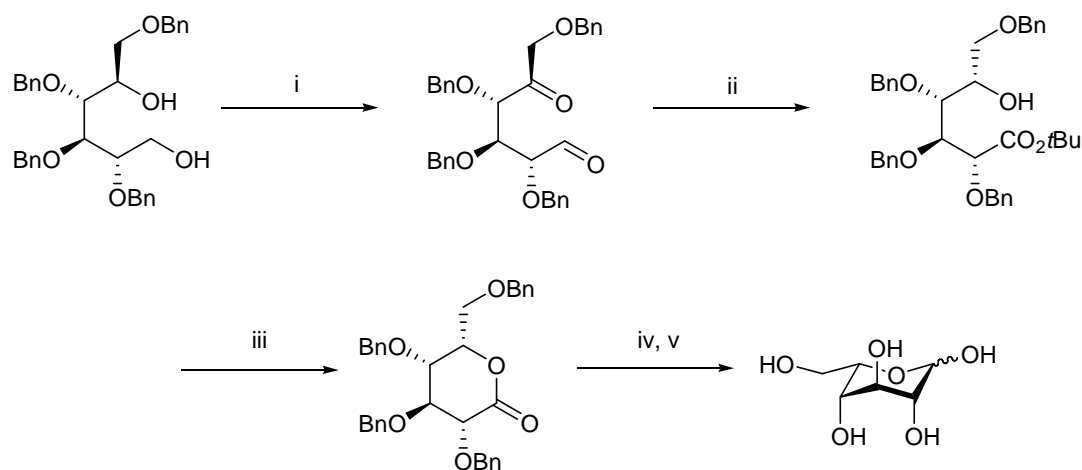


Schéma 35

(i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N ; (ii) $t\text{-BuOSmI}_2$; (iii) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 0°C , 76 % (3 étapes) ; (iv) DIBAL-H, -70°C , 92 % ; (v) Pd/C, HCO_2H , sonication, 93 %.

La diastéréosélectivité de la réaction de Tishchenko peut s'expliquer par le modèle proposé par Uenishi¹¹⁷ pour l'intermédiaire réactionnel (Figure 17).

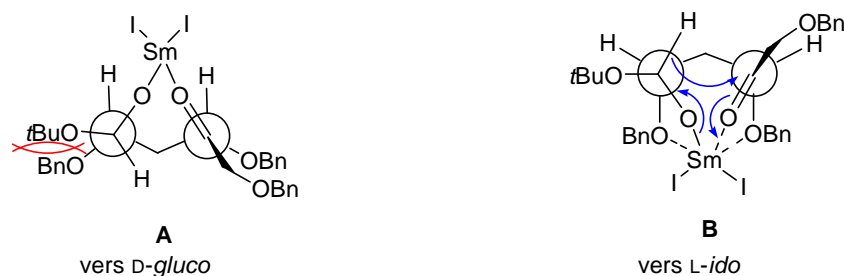


Figure 17

Du fait de l'interaction stérique entre les groupes $t\text{-BuO}$ et BnO dans l'intermédiaire **A**, ce complexe n'est pas favorisé. En revanche, dans l'intermédiaire **B** cette gêne n'existe pas, et par ailleurs, la coordination du samarium avec les groupes OBn stabilise le complexe **B**. La réaction est donc complètement stéréosélective et constitue une méthode de choix pour la préparation de L-idose.

2.5.4- A partir du myo-inositol

Le *myo*-inositol est souvent utilisé comme précurseur pour la synthèse de produits naturels. Ogawa *et al.*¹¹⁸ ont mis au point une synthèse du méthyl-L-idopyranuronate de méthyle à partir du

(117) Uenishi, J. i.; Masuda, S.; Wakabayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5097-5100.

1,4,5,6-tétra-*O*-benzyl-*myo*-inositol racémique. Il est engagé dans une réaction de dédoublement en présence l'acide L-(+)-*O*-acétylmandélique pour obtenir les deux diastéréoisomères, séparables par chromatographie (Schéma 36).

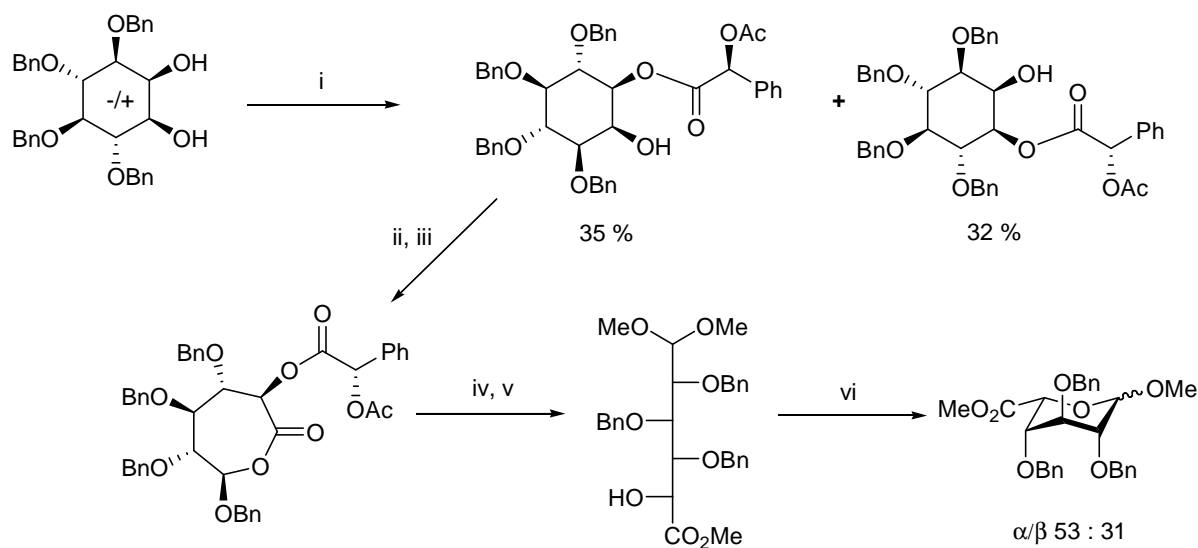


Schéma 36

(i) acide L-(+)-*O*-acétylmandélique, DCC, DMAP, -10°C ; (ii) oxydation de Jones, 61 % ; (iii) *m*CPBA, KHCO_3 , t.a., 100 % ; (iv) $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$, APTS, 55°C , 79 % ; (v) MeONa , 0°C , 99 % ; (vi) APTS, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$, $60-70^\circ\text{C}$, 84 %.

Le dérivé obtenu à 35 % est engagé dans une oxydation de Jones puis dans une oxydation de Bayer-Villiger pour être transformé en lactone hémiacétalique. Sur ce composé, sont ensuite réalisées une trans-acétalisation et la saponification du groupement acétylmandéyle, pour générer le composé L-*ido* linéaire. La cyclisation, par une nouvelle trans-acétalisation, permet d'obtenir le dérivé L-idopyranoside en mélange α/β dans les proportions 53 : 31.

2.5.5- A partir de l'acide L-ascorbique

En 2006, une nouvelle méthode de synthèse des tous les huit L-hexoses a été mise au point par Ermolenko et Sasaki.¹¹⁹ Leur substrat de départ est l'acide L-ascorbique qui est en fait converti en un

(118) Chida, N.; Yamada, E.; Ogawa, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 555 - 570.

(119) Ermolenko, L.; Sasaki, N. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 693-703.

synthon de type tétrose.¹²⁰ Ce composé est benzylé puis transformé en aldéhyde, et une oléfination de Horner-Emmons est réalisée pour donner l'ester insaturé correspondant (Schéma 37).

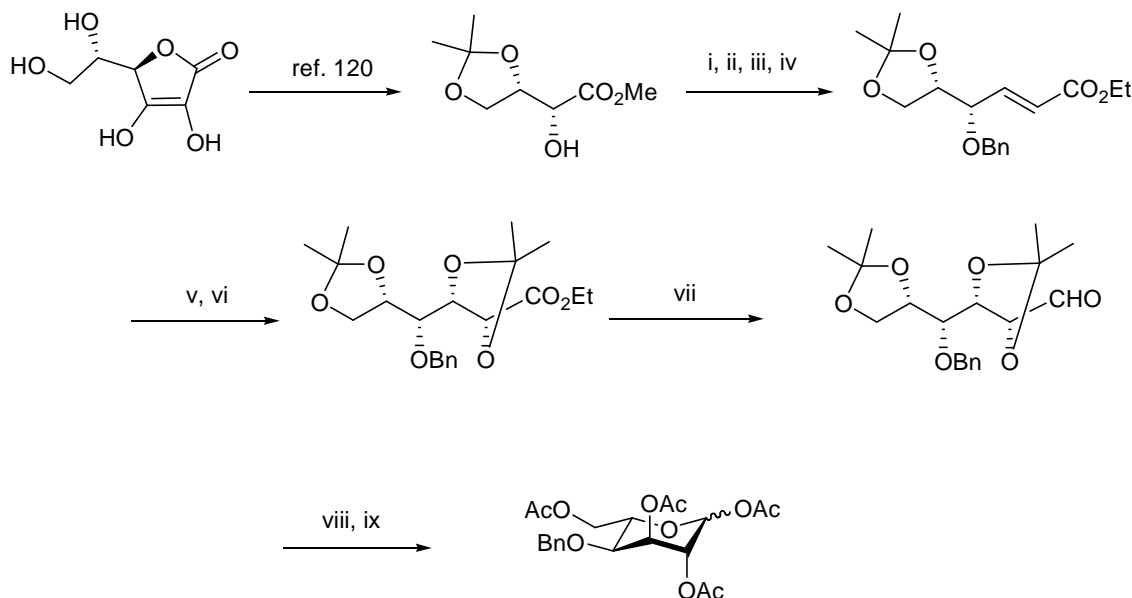


Schéma 37

(i) Ag₂O, BnBr, 85 % ; (ii) LiBH₄, 0°C, 95 % ; (iii) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, -78°C, 95 % ; (iv) (C₂H₅O)₂POCH₂CO₂Et, NaH ; (v) ADMix- α , 90 % ; (vi) DMP, APTS cat, 96 % ; (vii) DIBAL-H, 95 % ; (viii) Amderlite IR 120 ; (ix) Ac₂O, Et₃N, DMAP, 60 % sur les 2 étapes.

L'étape clé est une dihydroxylation asymétrique de Sharpless. Le diol est ainsi obtenu en utilisant l'ADmix- α avec une sélectivité de 90 %. Le diol est alors protégé puis la fonction ester est réduite en aldéhyde. Un traitement en milieu acide, puis une acétylation sont effectués. Le dérivé L-idose est obtenu en mélange α/β dans un ratio 4 : 6.

Cette stratégie permet également d'accéder aux autres L-hexoses.

2.6- Approches précédemment étudiées au sein du groupe

Au cours de ces dernières années, au sein de notre groupe, la préparation de dérivés L-ido a fait l'objet de plusieurs études réalisées lors de deux thèses.^{121,122}

(120) Abushanab, E.; Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Singh, H. K.; Mikkilineni, A. B.; Wu, D. C. J.; Saibaba, R.; Panzica, R. P. *Ibid.* **1988**, 53, 2598-2602.

(121) Alves, M. H. *Thèse Univ. H. Poincaré* **2005**.

(122) Convers, E. *thèse Univ. H. Poincaré* **2002**.

2.6.1- Cyclisation d'amides activés

2.6.1.1- A partir de la gluconolactone

Cette stratégie comporte trois étapes majeures pour obtenir un dérivé L-ido à partir de la D-glucono-1,5-lactone. Il faut tout d'abord protéger les hydroxyles, puis ouvrir la lactone par l'amine appropriée, et enfin activer l'hydroxyle en C-5 et le substituer avec inversion de configuration par une cyclisation intramoléculaire (Schéma 38).

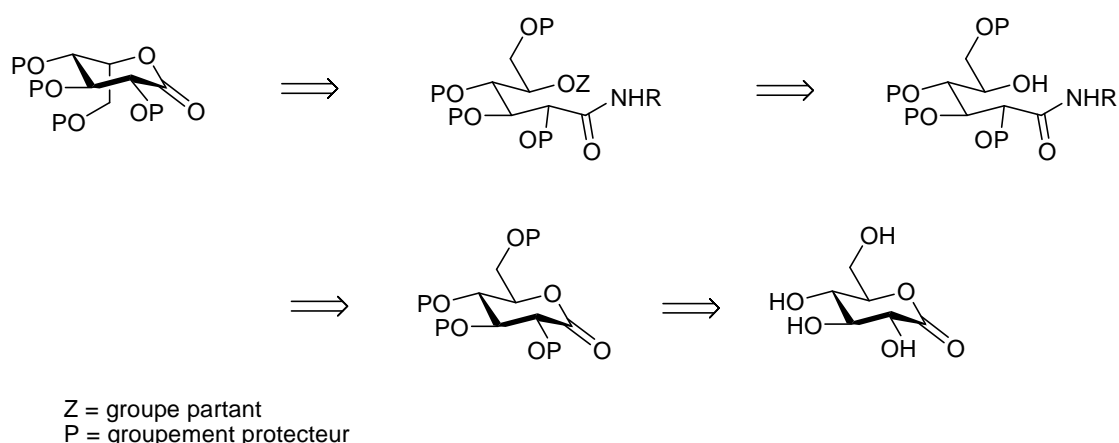


Schéma 38

Ainsi différents groupes protecteurs ont été utilisés. Mais plusieurs problèmes ont été rencontrés lors de leur installation, lors de l'ouverture par l'amine et lors de la cyclisation (Tableau 1).

Entrée	Groupe protecteur	Résultat
1	Bn	
2	4,6 = C(Me) ₂ , 2 et 3 = Bz	
3	4,6 = C(Me) ₂ , 2 et 3 = TES	
3	4,6 = C(Me) ₂ , 2 et 3 = TBS	

Tableau 1

Lors de l'étape de cyclisation, le dérivé L-ido est uniquement obtenu dans le cas où les groupements protecteurs sont un isopropylidène en 4,6 et deux TBS en 2 et 3 (entrée 7). Sinon, il y a formation des produits d'élimination en C-3 (entrées 1 et 5) ou de cyclisation intramoléculaire en cycle furanique (entrées 1 et 6).

Par la suite, plusieurs groupes activants ont été testés afin de favoriser la cyclisation avec inversion de configuration en C-5 (Schéma 39).

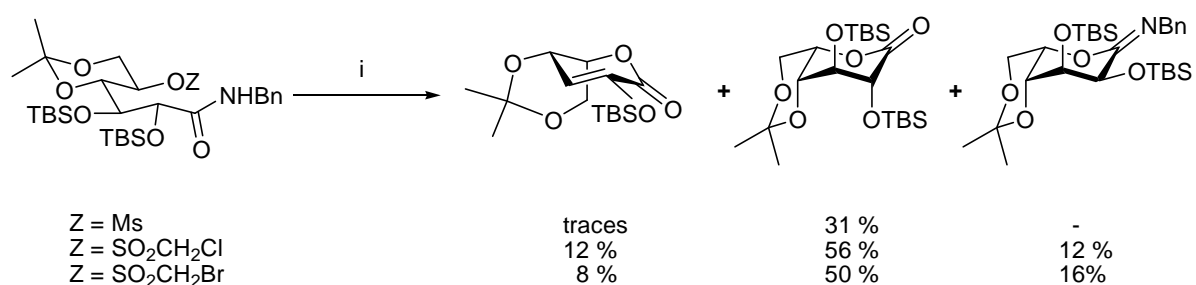


Schéma 39

(i) Pyr, 45°C, 28 h.

L'utilisation de nouveaux groupements activant a permis d'améliorer l'étape de cyclisation bien qu'il y ait la formation de deux produits secondaires. Que ce soit avec le chlorométhanesulfonate ou avec le bromométhanesulfonate, le dérivé lactone est isolé avec un rendement de 50 %.

Enfin, l'effet de l'amine a été évalué en employant différentes amines lors de l'ouverture de la lactone. Les gluconamides obtenu sont ensuite activés puis la cyclisation est effectuée (Tableau 2).

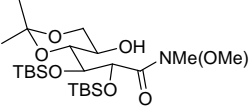
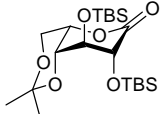
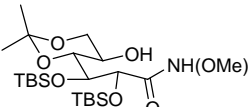
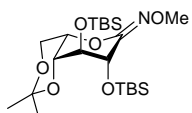
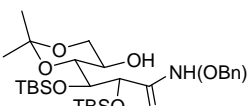
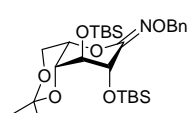
Entrée	Ouverture ^a	Activation ^b	Cyclisation ^c	Rdt
1		OMs 89 %		60 %
2		OSO ₂ CH ₂ Cl 62 %		68 %
3		OSO ₂ CH ₂ Br 75 %		72 %
4		OMs 51 %		15 %
5		OSO ₂ CH ₂ Cl 56 %		73 %
6		OSO ₂ CH ₂ Br 74 %		75 %
7		OMs 72 %		27 %
8		OSO ₂ CH ₂ Cl 40 %		86 %
9		OSO ₂ CH ₂ Br 72 %		90 %

Tableau 2

a) RONHR'.HCl, *i*-PrMgCl, THF, - 20°C, 80 % . ; b) MsCl/Et₃N, CH₂Cl₂ ou ClCH₂SO₂Cl (BrCH₂SO₂Cl), pyr, DMAP cat. ; c) Pyr, 45°C.

L'ouverture est réalisée avec un excellent rendement de 80 % quelque soit l'amine utilisée. L'activation de l'hydroxyle est également réalisée sur tous les amides et le groupe bromométhanesulfonate conduit aux meilleurs résultats quelque soit l'amide (entrées 3,6 et 9). Lors de la cyclisation, le produit L-ido souhaité est obtenu (entrées 1 à 3). La formation d'une oxime est observée lors de la cyclisation avec inversion de configuration en C-5, sur les composés méthylhydroxylamide et benzylhydroxylamide (entrée 4 à 9). Les rendements sont très bons sauf pour le dérivé activé par un mésylate (entré 4 et 7).

A partir de l'oxime, la fonctionnalisation des positions C-2 et C-3 peut être réalisée. Puis lactone est régénérée (Schéma 40).

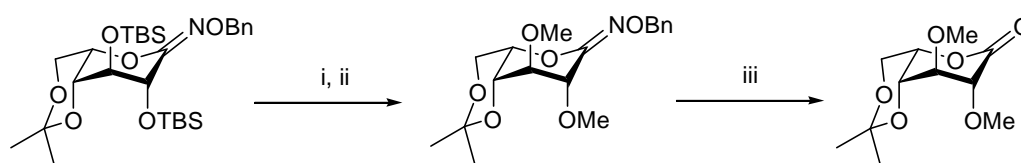


Schéma 40

(i) TBAF, THF, quantitatif ; (ii) MeI, Ag₂O, DMF, quantitatif, (iii) APTS.H₂O, acétone, 52 %.

Durant le cours de ce travail, la même méthode de substitution nucléophile par cyclisation d'amides activés avec inversion de configuration en C-5 a été décrite au même moment par Ikegami *et al.*¹²³ Ils obtiennent ainsi un dérivé L-idose en utilisant comme substrat de départ la tétra-O-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (Schéma 41).

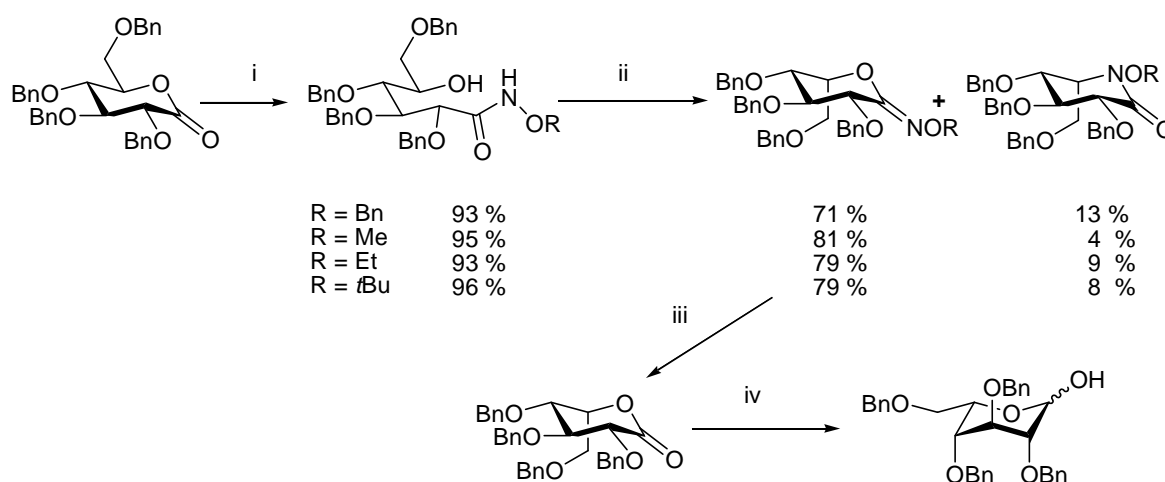


Schéma 41

(i) RONH₂, AlMe₃ ; (ii) PPh₃, DEAD ; (iii) APTS.H₂O, quant ; (iv) DIBAL-H, -78°C, quant.

La lactone est ouverte par action d'une hydroxylamine en présence d'un acide de Lewis, pour générer un dérivé linéaire. Une réaction intramoléculaire de type Mitsunobu est ensuite effectuée. L'oxime, issue de la O-cyclisation et de configuration L-*ido*, est obtenue de façon très majoritaire bien qu'il y ait formation du produit de N-cyclisation. Une hydrolyse acide puis une réduction conduisent au 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-L-idopyranose en mélange α/β .

(123) Takahashi, H.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2995-3000.

2.6.1.2- A partir du glucose

Le glucose est également un bon substrat de départ qui peut être fonctionnalisé directement. Une étude sur la cyclisation d'amides activés a donc été menée en utilisant un glucose déjà fonctionnalisé comme substrat de départ (Schéma 42).

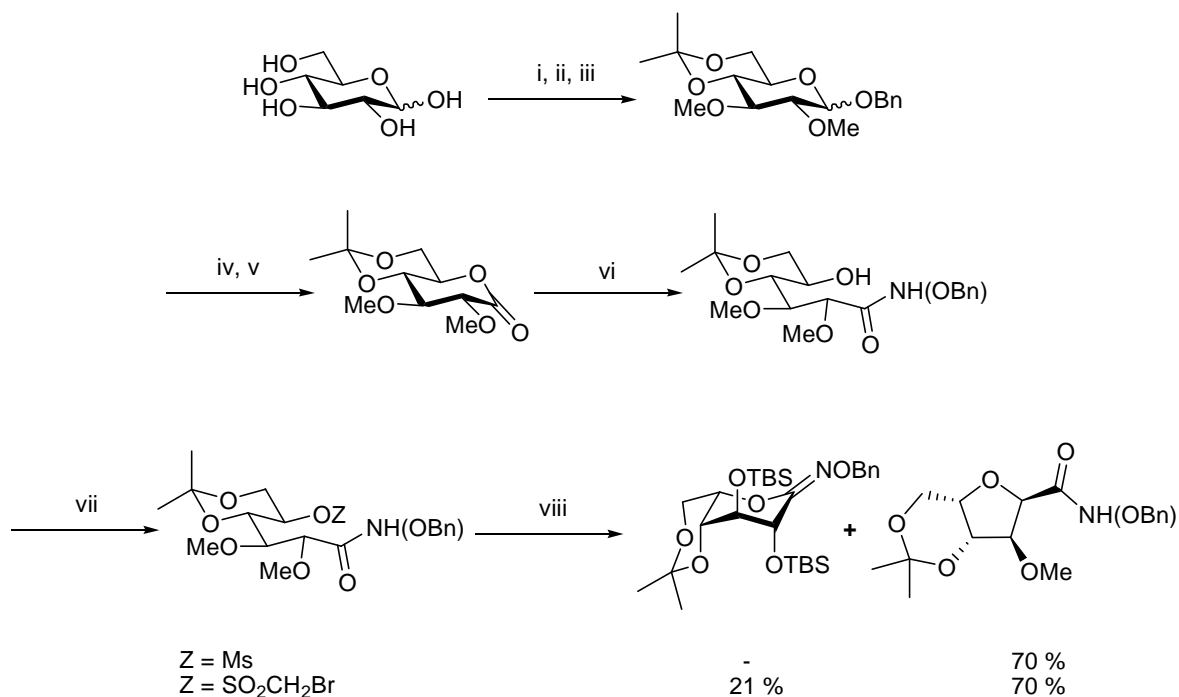


Schéma 42

(i) BnOH, HCl 2 %, 100°C, 40 % ; (ii) 2-méthoxypropène, APTS cat, DMF, 0°C, 92 % ; (iii) NaH, MeI, DMF, t.a, 92 % ; (iv) H₂-Pd/C, Et₃N, EtOH, quantitatif ; (v) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, - 50°C, puis Et₃N, t.a, 63 % ; (vi) BnONH₂.HCl, pyr/toluène, reflux, 67 % ; (vii) ZCl, DMAP cat, pyr, 55 % ; (viii) Pyr, 45°C.

Le glucose est tout d'abord fonctionnalisé en trois étapes. Le composé est alors transformé en lactone par une étape de déprotection et une oxydation de Swern. L'amide linéaire est préparé par action de la *O*-benzylhydroxylamine généré *in situ*. Il est activé puis la cyclisation est effectuée. Le produit majoritaire est le cycle furanique. Une faible proportion de l'oxime est obtenu, uniquement lorsque le groupe activant est le bromométhanesulfonate.

2.6.2- Utilisation de la pro-symétrie C-2 de l'acide L-iduronique

A un degré d'oxydation près, l'acide L-iduronique possède une symétrie C-2. Deux voies peuvent être ainsi envisagée (Schéma 43).

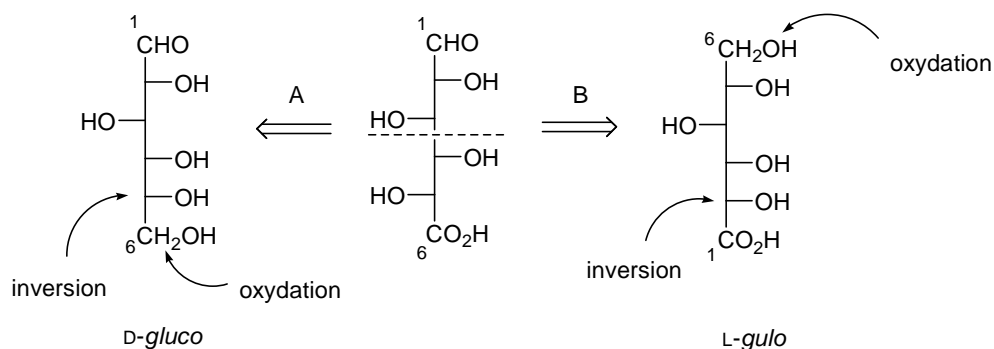


Schéma 43

2.6.2.1- A partir d'un dérivé D-gluco

La D-glucono-1,5-lactone est un excellent substrat de départ pour obtenir un dérivé de l'acide L-iduronique selon la stratégie A qui comprend une inversion en C-5 et une oxydation en C-6. Il faut tout d'abord ouvrir la lactone puis protéger les hydroxyles (Schéma 44).

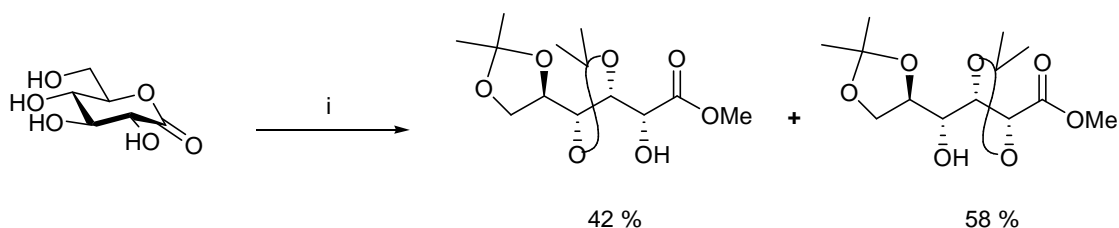


Schéma 44

(i) DMP, APTS, acetone, t.a.

Les deux produits obtenus sont intéressants pour la poursuite de la synthèse. A partir du composé 2-OH, une inversion en C-5 est réalisée (Schéma 45).

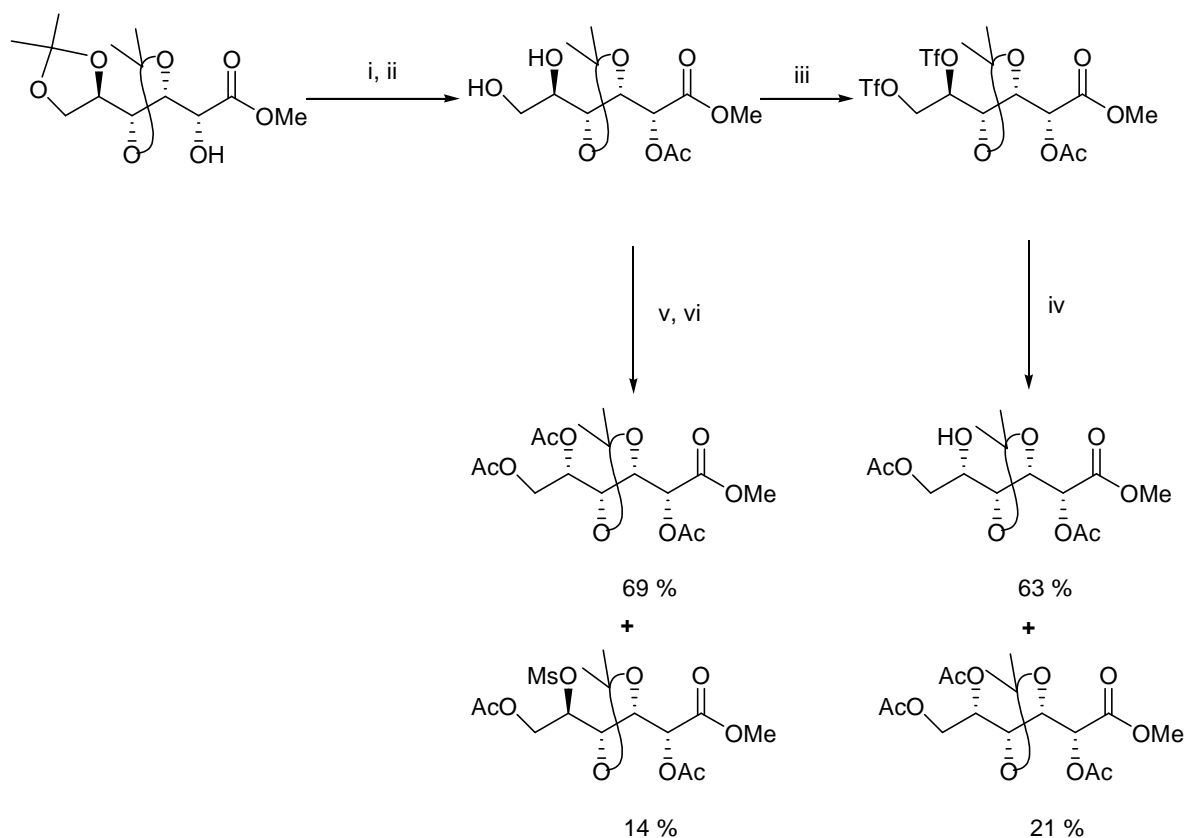


Schéma 45

(i) Ac_2O , pyr, t.a, 96 % ; (ii) AcOH : eau (2 : 3), THF, 40-50°C, 88 % ; (iii) Tf_2O , pyr, CH_2Cl_2 , -10°C ; (iv) AcOCs , butanone, t.a ; (v) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C, 91 % ; (vi) AcOCs , Ac_2O , reflux.

Les dérivés L-ido linéaires sont obtenus avec de bons rendements que ce soit lors de l'activation par un triflate ou par un mésylate.

Le composé 4-OH est également très intéressant pour préparer un dérivé L-iduronate (Schéma 46).

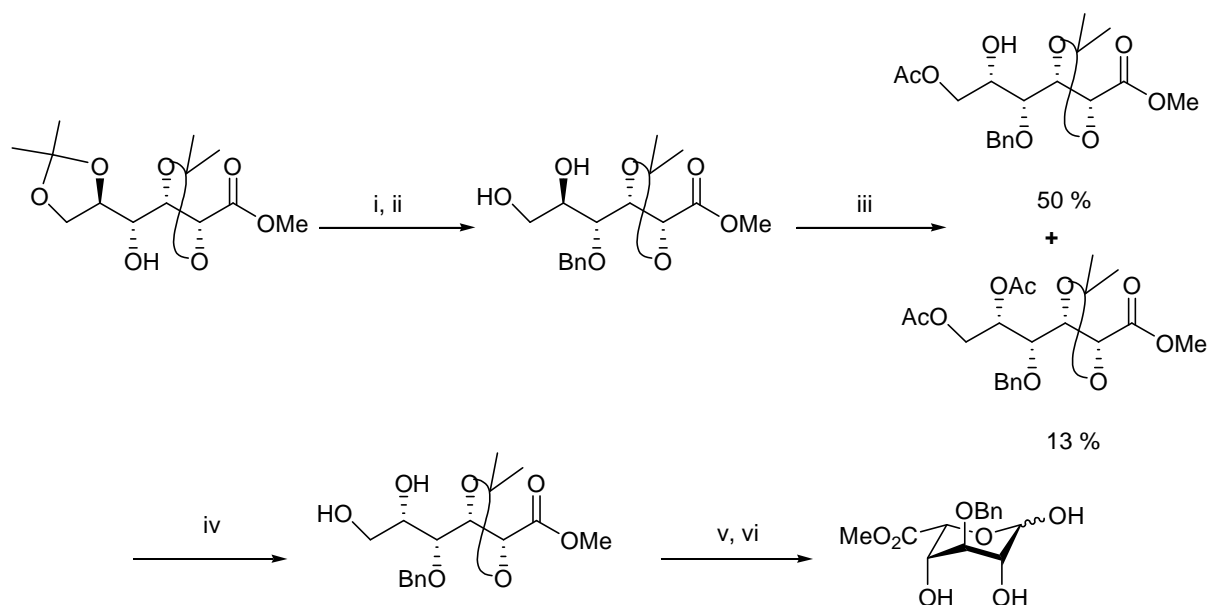


Schéma 46

(i) NaH, BnBr, DMF, t.a, 63 % ; (ii) AcOH : eau (2 : 3), THF, 50°C, 79 % ; (iii) Tf₂O, pyr, CH₂Cl₂, -10°C, puis AcOCs, DMF, t.a ; (iv) MeONa, MeOH, t.a, 86 % ; (v) TEMPO, KBr, Bu₄NCl, NaOCl, NaHCO₃, CH₂Cl₂ : eau, 0°C ; (vi) TFA 90 % aq, t.a, 52 % (2 étapes).

L'étape clé de cette synthèse est l'oxydation de l'hydroxyle primaire en C-6. Selon la même méthode que précédemment, le mélange de mono- et diacétate est obtenu avec inversion de configuration en C-5. Une saponification des acétates est alors réalisée. L'oxydation en aldéhyde apporte la pseudo symétrie C-2 à la molécule : le carbone C-6 devient C-1. Une hydrolyse acide conduit au L-iduronate avec un rendement de 52 % sur deux étapes. Le rendement global de cette stratégie est de 8 % sur 8 étapes.

2.6.2.2- A partir d'un dérivé L-gulo

Le produit de départ de cette synthèse est la L-gulono-1,4-lactone. Une inversion en C-2, puis une oxydation en C-1 conduit à un dérivé de l'acide L-iduronique (voie B). Le diol 5,6 est régiosélectivement protégé par un isopropylidène, puis l'hydroxyle en C-2 est activé. La substitution avec inversion de configuration est réalisée par le trifluoroacétate de césium qui conduit au diol 2,3 en raison de sa forte sensibilité à l'hydrolyse. La lactone est ensuite réduite et le diol 1,2 est alors protégé par un acétonide. L'hydroxyle en C-3 est protégé à son tour. Une hydrolyse partielle régénère le diol 5,6. L'oxydation de l'hydroxyle primaire en ester est alors effectuée puis l'hydrolyse de l'acétal en C-1/C-2 est réalisée pour conduire aux L-iduronates de méthyle (Schéma 47).

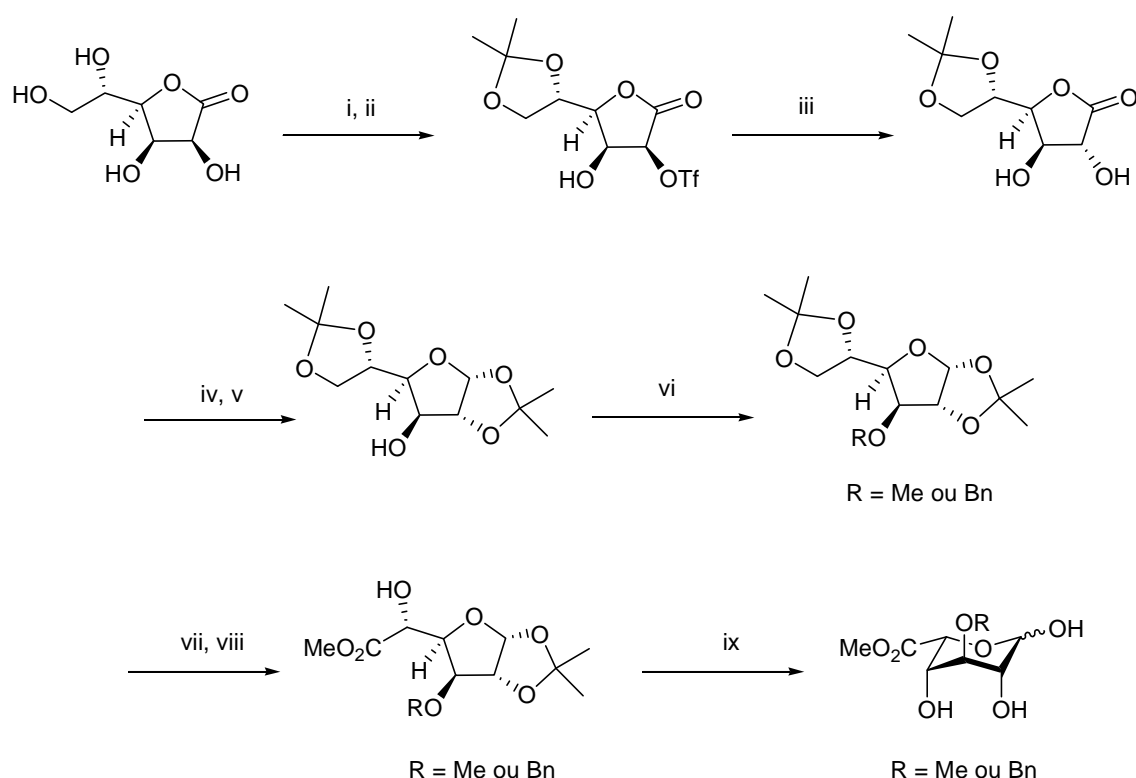


Schéma 47

(i) 2-méthoxypropène, APTS cat., DMF, 0°C, 85 % ; (ii) Tf₂O, pyr, CH₂Cl₂, -20°C ; (iii) CF₃CO₂Cs, butanone t.a, 70 % (é étapes) ; (iv) Dibal-H, toluène, -50°C, quantitatif ; (v) DMP, APTS, acétone, t.a puis Na₂CO₃, 72 % ; (vi) NaH, MeI (BnBr), DMF, t.a, 82 % (89 %) ; (vii) AcOH : eau (8 : 2), t.a, quantitatif ; (viii) a) TEMPO cat., NaOCl puis b) Ag₂O, MeOH, 80°C, 50 % (2 étapes) ; (ix) TFA : eau (9 : 1), t.a, quantitatif.

Cette approche est originale et permet d'accéder à deux L-iduronates de méthyle différenciés par le groupe en C-3 (méthyle et benzyle). Elle nécessite 12 étapes avec un rendement global de 10 %.

2.7- Conclusion

Dans la littérature, il existe une grande variété de chemins d'accès aux dérivés L-ido. Toutefois, disposer, rapidement et en quantité importante, de composés pyranosidiques L-ido avec les groupements protecteurs adéquates, reste toujours le challenge de la synthèse des fragments d'héparine. En effet, aucune des synthèses décrites ne permet la préparation de ces dérivés de manière efficace et rapide. La recherche de nouvelles voies d'accès plus efficaces et convergentes se révèle donc toujours d'actualité.

C'est dans ce but que nous nous sommes proposés d'explorer de nouvelles stratégies mettant en jeu le méthyl α -D-glucopyranoside comme produit de départ. La préparation de composés *L-ido* a donc été envisagée par diverses transformations sur ce dernier.

Résultats et discussion

Introduction

L'étude bibliographique a présenté la plupart des synthèses de dérivés *L-ido* existantes actuellement. Ces dernières sont fondées sur la grande similitude entre les composés *D-gluco* et *L-ido*. En effet, seule la configuration en C-5 est différente. Ils apparaissent donc comme de bons précurseurs, puisqu'une inversion de cette configuration assure une synthèse courte et efficace vers les dérivés *L-ido*. C'est là toute la difficulté de l'exercice.

Afin de synthétiser des composés *L-ido*, plusieurs stratégies ont été envisagées ayant toutes le méthyl α -D-glucoside comme substrat de départ qui serait protégé de façon *ad hoc* et notamment en C-4 pour prévenir tout passage à la forme furanose.

Tout d'abord, nous nous sommes proposés de préparer le dérivé *L-ido* à partir de méthyle 6-désoxy- α -D-gluco-hex-5-énopyranosides. L'étape clé de cette stratégie repose sur une dihydroxylation de la double liaison. L'avantage de cette stratégie est que le centre anomérique reste bloqué durant toute la synthèse (Schéma 48). L'introduction d'un OH tertiaire en C-5 permet d'obtenir, par effet anomère, le dérivé axial et donc de contrôler complètement la configuration *L-ido* du groupe CH₂OH.

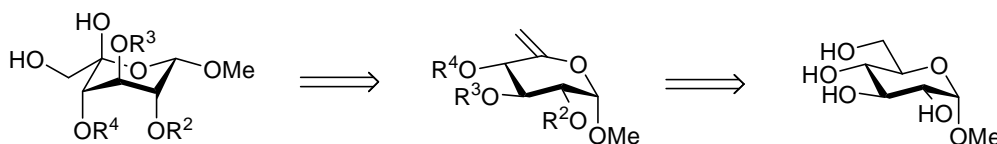


Schéma 48

Le choix des groupements protecteurs sur le dérivé insaturé a fait l'objet d'études approfondies afin de répondre aux critères de notre partenaire industriel. L'importance de ce choix réside sur le groupement en position C-4. Il est absolument nécessaire car il bloque la cyclisation en forme furanique.

L'étape clé est ensuite la désoxygénation de l'hydroxyle en C-5 qui permettrait d'obtenir exclusivement le composé *L-ido*. Le *L-iduronate* de méthyle de l'hexadécasaccharide est obtenu par oxydation de l'hydroxyle en C-6. Un intérêt particulier sera apporté sur la désoxygénation. Cette étape est envisagée selon un protocole de type Barton-McCombie par désoxygénation radicalaire (Schéma 49).

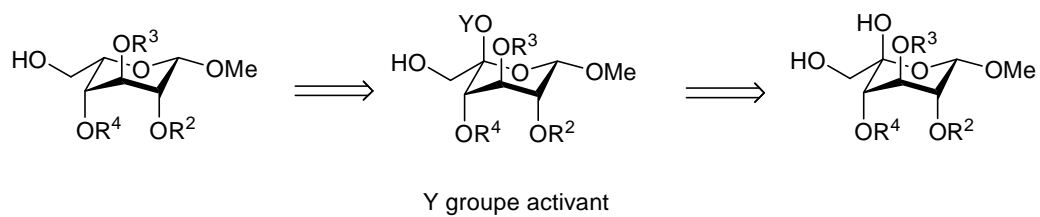


Schéma 49

1- Inversion de configuration en C-5 : dihydroxylation diastéréosélective.

Notre stratégie repose sur la manipulation des fonctions en C-5 d'un dérivé D-*gluco*. Pour cela nous avons envisagé une dihydroxylation stéréosélective de la double liaison d'un composé 6-désoxy-hex-5-énopyranose.

Afin de réaliser cette synthèse, nous avons fait le choix des groupements protecteurs utilisés. Pour répondre aux attentes de notre partenaire Sanofi-Aventis et conformément à la molécule cible,⁶¹ la protection sous forme d'éther de méthyle en C-2 et C-3 a été choisie. Il était ensuite nécessaire de définir le groupement en C-4. Ce dernier doit pouvoir résister aux différentes transformations et doit être ôté en fin de synthèse pour permettre la glycosylation en C-4.

Nous avons donc engagé les synthèses de différents dérivés halogénés en C-6 possédant des groupes protecteurs variables en C-4. Ces composés halogénés sont ensuite les substrats pour l'étape d'élimination, nous permettant d'obtenir les dérivés 6-désoxy-hex-5-énopyranoses (Schéma 50).

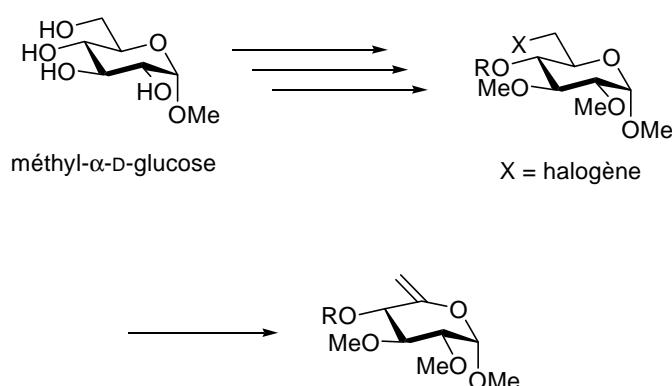


Schéma 50

1.1- Précurseurs halogénés

Le produit de départ de cette synthèse est le méthyl α -D-glucopyranoside. Pour méthyler sélectivement les hydroxyles en C-2 et C-3, il faut tout d'abord protéger les deux autres alcools. Une benzylidénation du méthyl α -D-glucopyranoside est donc effectuée pour donner le dérivé **1**. La

(61) Herbert, J. M.; Herault, J. P.; Bernat, A.; Van Amsterdam, R. G. M.; Lormeau, J. C.; Petitou, M.; Van Boeckel, C.; Hoffmann, P.; Meuleman, D. G. *Blood* **1998**, *91*, 4197-4205.

méthylation est ensuite réalisée dans les conditions classiques. Le méthyl 2,3-di-*O*-méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-glucopyranoside **2** est obtenu avec un bon rendement global (Schéma 51).

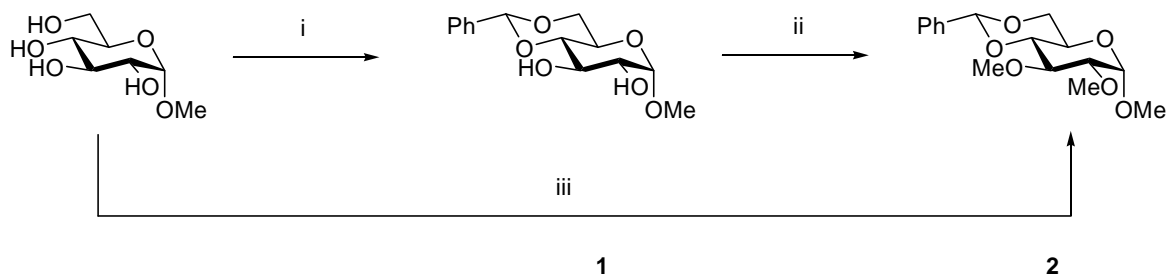


Schéma 51

(i) Benzaldéhyde, $ZnCl_2$, 70 % ; (ii) MeI, NaH, DMF, 98 % ; (iii) diméthoxytoluène, APTS. H_2O cat, DMF, vide, 50°C, puis « one pot » MeI, NaH, 83 %.

La préparation du produit **3** peut également être réalisée en « one pot » avec un très bon rendement. La fonctionnalisation en C-6 avec différents groupes en C-4 peut être réalisée.

1.1.1- Dérivés méthyl 4-*O*-benzoyl-6-halogéno- α -D-glucopyranosides

Les premiers substrats halogénés en 6 ont été préparés avec un groupement benzoyle en C-4.

La méthode la plus rapide pour préparer un méthyl-4-*O*-benzyl-6-halogéno- α -D-glucopyranoside est la réaction d'Hanessian.¹²⁴ Cette réaction d'ouverture du cycle benzylidène acétal a fait l'objet d'une étude au sein de notre groupe.¹²⁵

La mise en œuvre de cette réaction sur le composé **2** a permis d'isoler le méthyle 2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzoyl-6-désoxy-6-bromo- α -D-glucopyranoside **3** avec un rendement de 90 % (Schéma 52). Le méthyle 2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzoyl-6-désoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside **4** est également obtenu par une réaction de transhalogénéation (90 %).

(124) Hanessian, S. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 86-88.

(125) Chrétien, F.; Khaldi, M.; Chapleur, Y. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1589-1596.

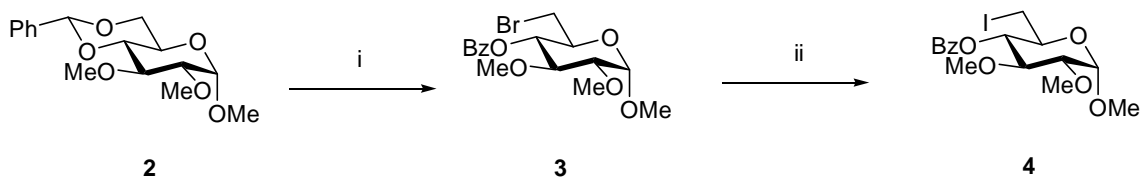


Schéma 52

(i) NBS, CaCO₃ anhydre, reflux CCl₄, 90 % ; NaI, acétone, reflux, 90 %.

1.1.2- Dérivés méthyl 4-O-*t*-butyldiméthylsilyl-6-halogéno-α-D-glucopyranosides

Plusieurs voies d'accès à ces composés sont envisageables en fonction du produit de départ utilisé. Nous détaillerons ces méthodes qui ont pour point de départ soit la molécule 2, soit les dérivés 3 et 4 (Schéma 53).

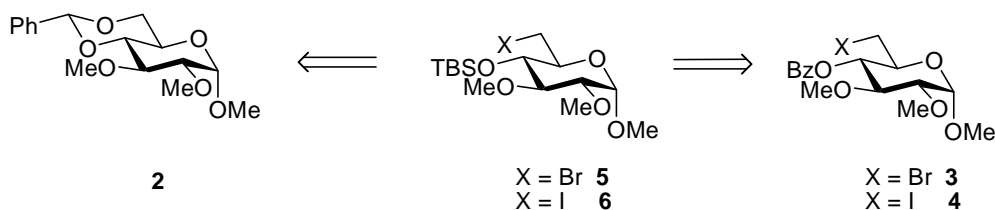


Schéma 53

1.1.2.1- A partir du méthyle 2,3-di-O-méthyl-4,6-O-benzylidène-α-D-glucopyranoside

Cette stratégie repose sur l'ordre dans lequel s'enchaînent la fonctionnalisation en C-6 et la protection en C-4. Tout d'abord, la fonctionnalisation est mise en place, puis l'hydroxyle est protégé sous forme d'éther silylé.

Afin de fonctionnaliser C-6, le groupe benzylidène est enlevé par méthanolyse en présence d'APTS monohydrate en quantité catalytique. Le dérivé 7 est obtenu puis il est engagé dans une réaction de Garegg.¹²⁶ Cette réaction permet de convertir un hydroxyle en iode, tout en inversant la configuration du carbone qui le porte. Dans notre cas, la stéréochimie de la réaction n'est pas essentielle puisque le carbone C-6 est non chiral. Toutefois, il est nécessaire de contrôler la réaction en raison de la présence du second hydroxyle en C-4 (Schéma 54). Le méthyle 2,3-di-O-méthyl-6-désoxy-6-iodo-α-D-glucopyranoside 8 est isolé avec un rendement de 78 %.

(126) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1980**, 12, 2866-2869.

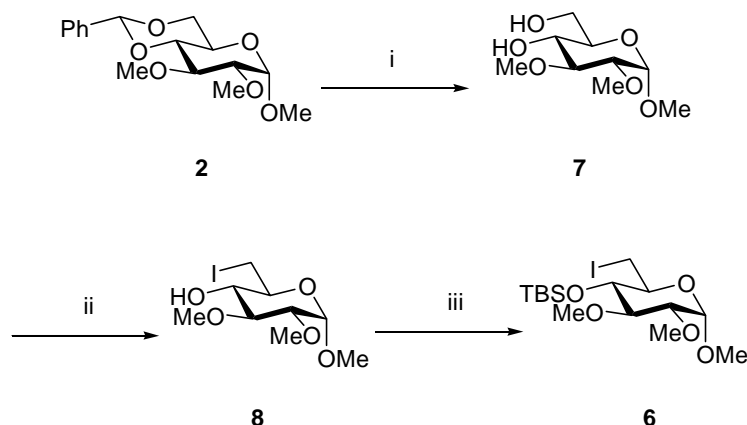


Schéma 54

(i) APTS.H₂O 10% mol, MeOH, quant. ; (ii) PPh₃, Im, I₂, toluène, 55°C, 78 % ; (iii) TBSOTf, collidine, CH₂Cl₂, 80 %.

La silylation de l'hydroxyle est donc réalisée. Le choix du groupe silylé s'est fait en fonction de la stabilité de ce dernier. Nous avons opté pour le TBS car il est plus stable que le TMS ou le TES. Toutefois, en raison de son encombrement stérique, un problème de réactivité pouvait se poser. En effet, dans les conditions classiques (TBSCl, Im, DMAP cat.), la protection ne se réalise pas. En s'inspirant des travaux de Seeberger,¹²⁷ nous avons modifié les conditions (TBSOTf, collidine), et le méthyle 2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-*t*butyldiméthylsilyl-6-désoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside **6** est obtenu avec un rendement de 80 %.

Par cette voie nous avons pu accéder à deux autres dérivés 6-halogénés **8** et **6** avec un rendement global respectif de 78 % (2 étapes) et 62 % (3 étapes).

1.1.2.2- A partir des dérivés méthyl 2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzoyl-6-désoxy-6-bromo- α -D-glucopyranosides

Cette méthode est la continuité de la synthèse du méthyle 2,3-*O*-méthyl-4-*O*-benzoyl-6-désoxy-6-bromo- α -D-glucopyranoside **3**. En effet, le composé **9** est obtenu par saponification de l'ester en C-4. Il est ensuite silylé dans les mêmes conditions que celle décrites précédemment pour fournir le produit **5** (Schéma 55)

(127) Hewitt, M. C.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4233-4243.

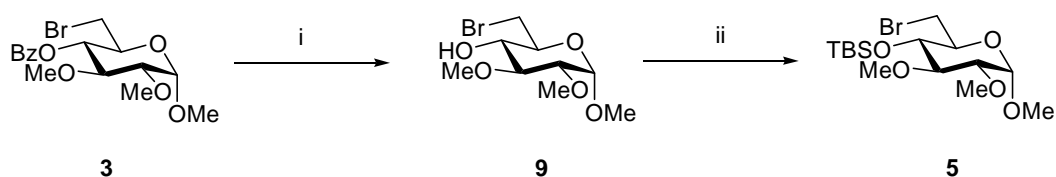


Schéma 55

(i) K_2CO_3 poudre, MeOH/H₂O 9/1, quant ; (ii) TBSOTf, collidine, CH₂Cl₂, 90 %.

Cette stratégie est également réalisable à partir du composé **4**.

Deux nouveaux composés 6-halogénés ont été ainsi obtenus avec de bons rendements : **9** à 90 % (2 étapes depuis **2**) et **5** à 81 % (3 étapes depuis **2**).

1.1.3- Dérivé méthyle 4-*O*-benzyl-6-désoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside

Dans le but de synthétiser un substrat 6-halogéné possédant un groupement *O*-benzyl en C-4, deux approches ont été explorées. La première a pour précurseur le composé 6-iodo **8** et la seconde utilise le méthyle 2,3-*O*-méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-glucopyranoside **2** (Schéma 56).

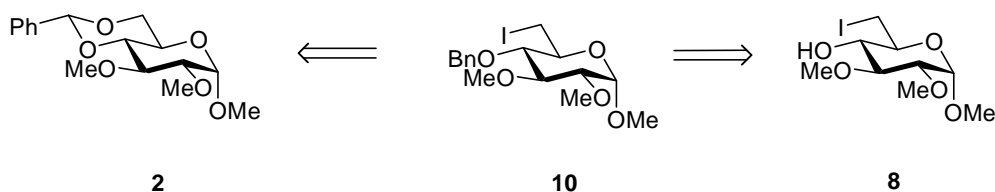


Schéma 56

1.1.3.1- A partir du dérivé 6-iodo

Dans un premier temps, le méthyle 2,3-di-*O*-méthyl-6-désoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside **8** est engagé dans une benzylation de l'hydroxyle par réaction avec le bromure de benzyle en présence d'hydrure de sodium. Le produit **10** est obtenu avec un rendement de 70 %, ainsi que le produit de la double réaction protection-élimination **11** pour 20 %, selon le protocole décrit par Chrétien¹²⁸ (Schéma 57).

(128) Chrétien, F. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1015-1024.

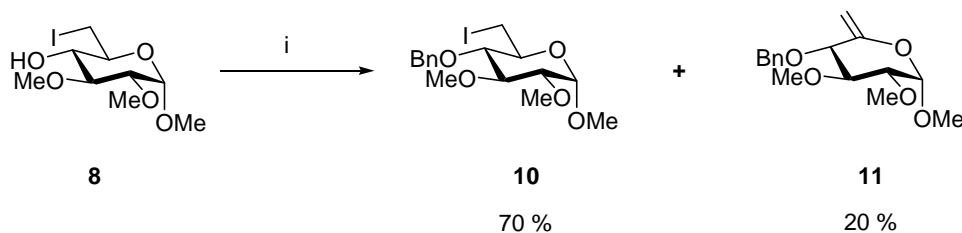


Schéma 57

(i) BnBr, NaH, DMF.

La durée de la réaction importe ainsi que la quantité de NaH engagée. Cette réactivité est intéressante pour la préparation des dérivés hex-5-énopyranosides. Elle sera détaillée lors de cette étape.

Par la suite, pour éviter la formation de ce produit **11**, une autre méthode a été envisagée. La benzylation par transfert de phase semble en effet adéquate puisque une alkylation par oxyde d'argent n'est pas applicable au composé **9** (Schéma 58).

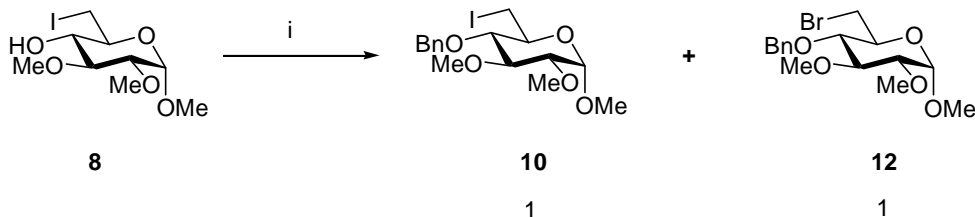


Schéma 58

(i) BnBr, TBAHSO₄, toluène/NaOH 50 % (1 : 1).

Le taux de conversion est bon (83 %), mais le produit attendu **10** n'est pas unique. Un second composé s'est également formé. En effet, un mélange 1 : 1 du dérivé 6-iodo **10** et du dérivé 6-bromé **12** est obtenu.

1.1.3.2- A partir du méthyle 2,3-di-O-méthyl-4,6-O-benzylidène-α-D-glucopyranose

Pour palier ces réactions secondaires, une deuxième approche a été explorée. Il s'agit de l'ouverture réductrice et régiosélective du cycle benzylidène acétal. Plusieurs travaux ont rapporté

différents réactifs d'ouverture telles que le Dibal-H,¹²⁹ le BH₃.THF avec différents acides de Lewis,¹³⁰⁻¹³² la combinaison polyméthylhydrosiloxane/AlCl₃,¹³³ ou la procédure PhBCl₂/EtSiH.¹³⁴

Le dérivé benzylidène **3** est donc engagé dans cette étape, réalisée par le BH₃.THF en présence de Yb(OTf)₃ en quantité catalytique. Le composé 4-*O*-benzyl **13** est obtenu seul avec un très bon rendement de 94 %. La réaction de Garegg est ensuite réalisée et le méthyle 2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzyl-6-désoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside **10** est obtenu avec un rendement de 90 % (Schéma 59).

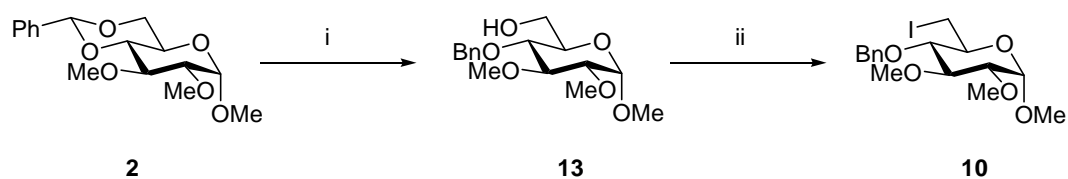


Schéma 59

(i) BH₃.THF, Yb(OTf)₃, CH₂Cl₂, 94 %; (ii) PPh₃, Im, I₂, toluene, 60°C, 90 %.

1.1.4- Conclusion

Nous avons préparé, à partir du substrat **2**, plusieurs substrats 6-halogénés : quatre dérivés 6-iodo et trois dérivés 6-bromo (Figure 18).

- (129) Imuta, S.; Ochiai, S.; Kuribayashi, M.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5047-5051.
 (130) Jiang, L.; Chan, T.-H. *Ibid.* **1998**, *39*, 355-358.
 (131) Shie, C.-R.; Tzeng, Z.-H.; Kulkarni, S. S.; Uang, B.-J.; Hsu, C.-Y.; Hung, S.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1665-1668.
 (132) Jensen, H. H.; Nordstrom, L. U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205-9213.
 (133) Chandrasekhar, S.; Ravindra Reddy, Y.; Raji Reddy, C. *Chem. Lett.* **1998**, 1273-1274.
 (134) Sakagami, M.; Hamana, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5547-5551.

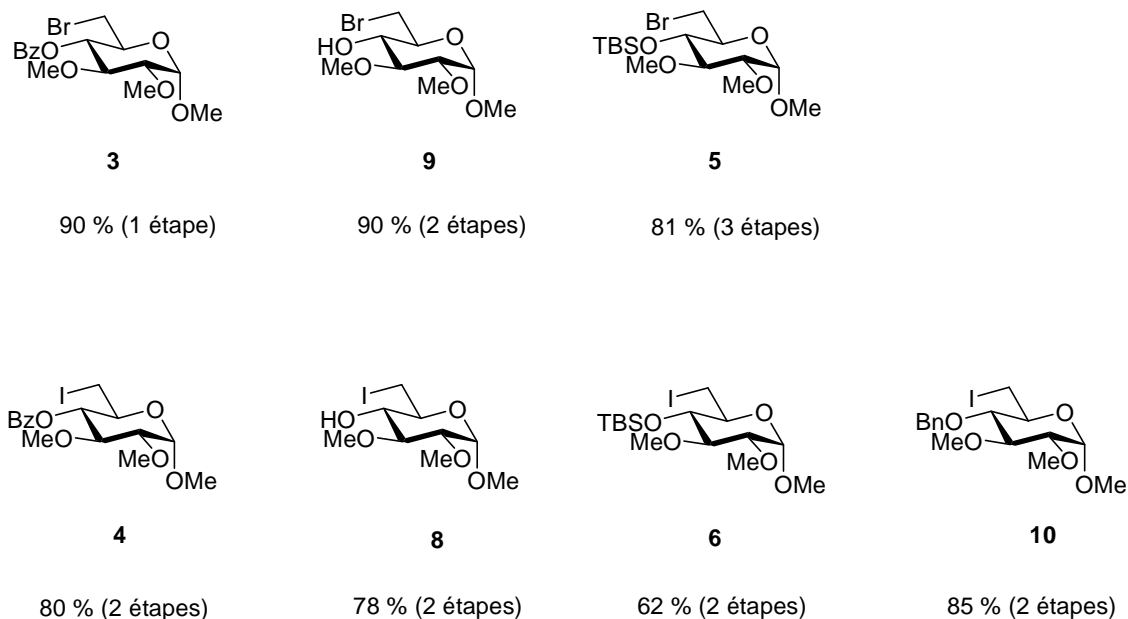


Figure 18

A partir de ces différents composés une étude sur la préparation des 6-désoxy-hex-5-énoglucopyranosides peut être réalisée. Différents facteurs tels que la nature de l'halogène, la stabilité des groupes protecteurs et la nature de la base peuvent être ainsi évalués.

1.2- Formation des dérivés 6-désoxy-5-hex-énopyranosides : étude de l'élimination

Pour obtenir des oléfines à partir de composés halogénés, la méthode la plus utilisée est la β -élimination réalisée en présence d'une base. C'est donc une méthode de choix pour former des 6-désoxy-hex-5-énopyranosides à partir de 6-halogéno-pyranosides.

1.2.1- Exemples bibliographiques

La méthode la plus courante est l'utilisation du fluorure d'argent en présence de pyridine. Plusieurs équipes ont employé cette approche pour préparer des 6-désoxy-hex-5-énopyranosides. Elle

peut être utilisée en présence de groupements protecteurs acétyles,¹³⁵ benzoyles,¹³⁶ méthyles ou benzyles^{135,137} avec de bons rendements (Schéma 60).

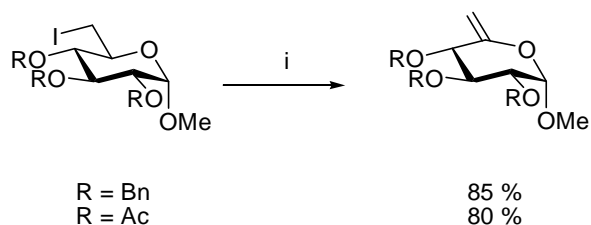


Schéma 60

(i) AgF, Pyr.

Cette même réactivité peut être également obtenue par l'utilisation du DBU comme base. C'est l'une des méthodes les plus employées dans le but de former des pyranosides 5,6-insaturés. Plusieurs systèmes DBU/solvant existent, tels que DBU/acétonitrile,¹³⁸ DBU/DMSO^{139,140} ou DBU/toluène (benzène).^{141,142} Les dérivés 6-iodo-pyranoses sont de meilleurs substrats et certaines méthodes passent par une transhalogénéation-élimination en un seul pot. Les 6-désoxy-hex-5-énopyranosides sont généralement obtenus avec un bon rendement (Schéma 61).

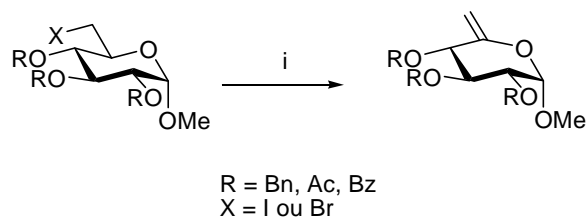


Schéma 61

(i) DBU, solvant, reflux, 80 à 95 %.

- (135) Semeria, D.; Philippe, M.; Delaumeny, J. M.; Sepulchre, A. M.; Gero, S. D. *Synthetic* **1983**, 710-713.
 (136) Iimori, T.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 649-652.
 (137) Shimizu, M.; Iwasaki, Y.; Shibamoto, Y.; Sato, M.; DeLuca, H. F.; Yamada, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 809-812.
 (138) Gallagher, T. F.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1983**, 116, 227-237.
 (139) Sato, K. I.; Kubo, N.; Takada, R.; Amjad, A.; Hasimoto, H.; Yoshimura, J. *Chem. Lett.* **1988**, 1703-1704.
 (140) Sato, K. I.; Kubo, N.; Takada, R.; Sakuma, S. *Chem. Commun.* **1993**, 66, 1156-1165.
 (141) McDonnell, C.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3565-3568.
 (142) Deal, S. T.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1999**, 315, 187-191.

Comme remarqué précédemment, lors de la préparation des dérivés 6-halogénés, l'utilisation de NaH¹²⁸ est une méthode intéressante. Les composés 5,6-insaturés sont obtenus avec de bons rendements. Cependant le risque de déprotection des esters n'est pas à exclure et représente une limite à cette méthode. Mais son avantage majeur réside dans la double réaction de protection-élimination « one pot »^{128,143} qui peut être réalisée sur un composé 6-halogéné possédant un hydroxyle libre en présence d'un agent alkylant (Schéma 62).

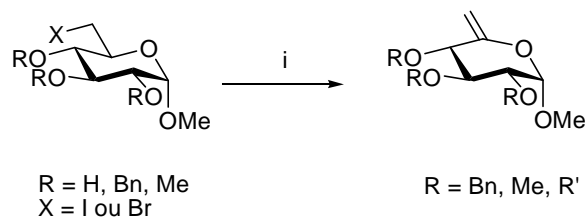


Schéma 62

(i) NaH (R'X), DMF, 0°C puis t.a, 70 à 90 %.

En dehors de ces trois méthodes principales, il en existe également d'autres qui utilisent une base différente comme le *t*-butylate de potassium,¹⁴⁴ une approche réductrice avec le potassium/graphite (C₈K)¹⁴⁵ ou une substitution-élimination via un dérivé sélénié.^{146,147}

1.2.2- Application sur nos dérivés 6-halogénés

1.2.2.1- Dérivés 4-OH

Deux essais ont été effectués à partir du substrat 6-iodo **8**, possédant l'hydroxyle libre en C-4 (Schéma 63).

(128) Chrétien, F. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1015-1024.

(143) Friestad, G. K.; Branchaud, B. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5933-5936.

(144) Urakawa, Y.; Sugimoto, T.; Sato, H.; Ueda, M. *Ibid.* **2004**, *45*, 5885-5888.

(145) Fuerstner, A.; Weidmann, H. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 773 - 783.

(146) Reich, H. J.; Wollowitz, S.; Trend, J. E.; Chow, F.; Wendelborn, D. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1697-1705.

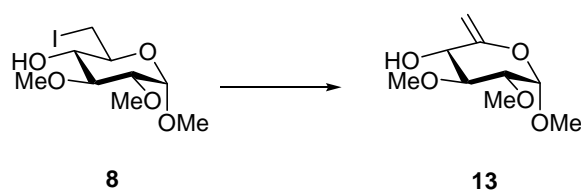


Schéma 63

L'effet de deux bases a été évalué : DBU et NaH (Tableau 3).

Entrée	Conditions	Résultat
1	DBU (3 eq), toluène, reflux, 16 h	33 %
2	NaH (3 eq), DMF, 3 h	48 %

Tableau 3

Le produit 6-désoxy-hex-5-énopyranoside **14** est obtenu avec des rendements moyens dans les deux cas. Toutefois, l'utilisation de NaH comme base augmente significativement ce dernier. C'est donc une meilleure base que le DBU pour cette réaction et ce substrat.

A la vue des résultats obtenus lors de la benzylation du dérivé 6-iodo-pyranosides **8**, la préparation du sucre 4-*O*-benzylé et 5,6-insaturé **11** est envisagée par la réaction « one pot » de protection-élimination. En effet, en présence d'excès de NaH et de bromure de benzyle, ce composé est obtenu avec un bon rendement que ce soit à partir du dérivé 6-bromo ou du dérivé 6-iodo (Schéma 66).

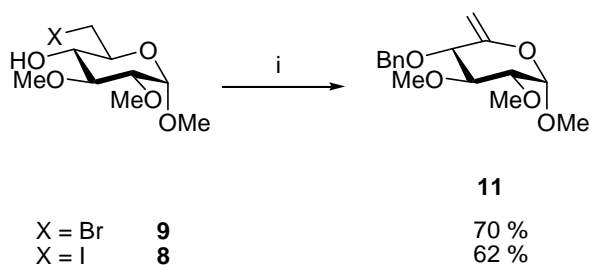


Schéma 64

(i) BnBr, NaH, DMF.

Les résultats sont bons et l'atome d'halogène n'a pas d'effet notable sur la réaction d'élimination.

L'élimination est donc difficile à réaliser sur le composé avec l'hydroxyle libre. Mais en le protégeant *in situ* par un benzyle, les résultats sont nettement améliorés.¹²⁸

1.2.2.2- Dérivés 4-*O*-*t*-butyldiméthylsilyl

En raison de la présence du groupe silyle, l'emploi de fluorure d'argent est déconseillé. Nous avons donc évalué l'effet de l'atome d'halogène et celui de la nature de la base en utilisant le DBU et le NaH (Schéma 65). Pour diminuer le temps de réaction avec le DBU, l'élimination est réalisée sous irradiation micro-onde.¹⁴⁸ Ainsi, en 1 heure sous irradiation (50 W) à 80°C dans le DMF, la réaction est complète. Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (Tableau 4).

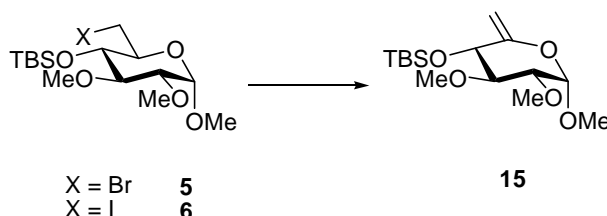


Schéma 65

Entrée	Départ	Conditions	Résultat
1	5	DBU (4 eq), μ onde 50W, 80°C, 1h	Dégradation
2		NaH 60% (3 eq), DMF, 4 h, t.a	35 % 15 et 23 % 5
3	6	DBU (4 eq), μ onde 50W, 80°C, 1h	54 % 15
4		NaH 60% (3 eq), DMF, 4 h, t.a	62 % 15

Tableau 4

Le dérivé 6-bromo **5** est un moins bon substrat quelque soit la base employée pour cette réaction. A partir du composé 6-iodo **6**, le pyranoside 5,6-insaturé **15** est isolé avec un rendement moyen que ce soit en présence de DBU ou de NaH. Le NaH semble toutefois être une meilleure base (rendement supérieur de 10 %).

(128) Chrétien, F. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1015-1024.

(148) Ko, K. S.; Zea, C. J.; Pohl, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13188-13189.

L'élimination sur les dérivés 4-*O*-silyl est réalisable avec des rendements convenables. L'emploi du composé 6-iodo **6** est recommandé pour former le méthyle 2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-*t*-butyldiméthylsilyl-6-désoxy- α -D-gluco-hex-5-énopyranose **15**.

1.2.2.3- Dérivés 4-*O*-benzoyl

La réaction d'élimination sur les composés 4-*O*-benzoyl a été plusieurs fois décrite dans la littérature. Nous nous sommes donc inspirés de cette dernière pour préparer le pyranoside 5,6-insaturé **16** (Schéma 66).

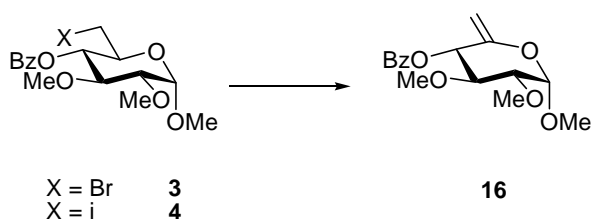


Schéma 66

Nous avons donc engagé les substrats halogénés **4** et **5** dans différentes conditions d'élimination afin d'en évaluer la meilleure sur le meilleur substrat (Tableau).

Entrée	Départ	Condition	Résultat
1	3	DBU (3 eq), toluène, reflux, 16 h	30 %
2		NaI (5 eq), DMF, 65°C, 16 h, puis DBU (3 eq), 5 h	40 %
3		AgF (4 eq), pyr, 30 h	0 %
4		LiTMP (1,2 eq), THF, 0°C, 4 h	25 % 3 32 % 16
5	4	DBU (3 eq), toluène, reflux, 16 h	48 %
6		AgF (4 eq), pyr, 30 h	43 %

Tableau p

Les résultats sont décevants quelques soient les conditions et le substrat. L'utilisation du DBU ne donne pas les résultats escomptés bien que la littérature rapporte des exemples avec des protections

similaires en C-4.^{141,142} Les rendements sont faibles avec une forte dégradation du composé de départ. Le dérivé 6-iodo **2** est un meilleur substrat (48 %). De plus, dans les conditions décrites par Sato *et al.*,^{139,140} qui impliquent une transhalogénéation et l'élimination en « one pot », le rendement est supérieur à celui obtenu par action directe du DBU sur le substrat 6-bromo **4**. Il est néanmoins, bien inférieur à celui décrit dans la littérature. Ceci confirme la réactivité du dérivé 6-iodo. Il faut noter que ce manque de réactivité avec le DBU a également été remarqué par Jacquinet *et al.*⁷⁶

L'élimination en présence de fluorure d'argent est aussi décevante. Seul le dérivé 6-iodo a réagi pour fournir le pyranoside 5,6-insaturé **16** avec un faible rendement.

Devant ces demi-échecs, une autre base a été employée pour cette réaction. Le LiTMP, généré *in situ* par action du butyl lithium sur la tétraméthyl-pyrrolidine, peut permettre d'augmenter ces rendements. Du fait de son encombrement, la déprotection en C-4 devrait être évitée. De plus c'est une base plus forte que le DBU. Cependant, là aussi les résultats sont décevants. Le produit de déprotection est isolé avec 32 % de rendement et le substrat de départ est récupéré avec 25 % de rendement.

Un dernier essai a quand même été tenté. Le méthyl 2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzoyl-6-désoxy-6-bromo- α -D-glucopyranoside **3** a servi pour la préparation du produit 4-*O*-benzyl-5,6-insaturé **11** en une seule étape. En effet, avec un large excès de NaH en présence de bromure de benzyle, une réaction « one pot » peut être envisagée. Elle inclut les étapes de déprotection du benzoate, de protection par un groupe benzyle puis d'élimination (Schéma 67).

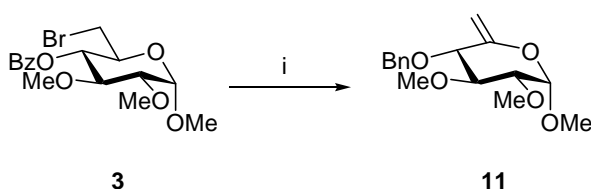


Schéma 67

(i) NaH, BnBr, DMF, 70 %.

Le résultat est très bon puisque nous obtenons un rendement de 70 % sur une réaction qui comprend trois étapes.

(141) McDonnell, C.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3565-3568.

(142) Deal, S. T.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1999**, *315*, 187-191.

(139) Sato, K. I.; Kubo, N.; Takada, R.; Amjad, A.; Hasimoto, H.; Yoshimura, J. *Chem. Lett.* **1988**, 1703-1704.

(140) Sato, K. I.; Kubo, N.; Takada, R.; Sakuma, S. *Chem. Commun.* **1993**, *66*, 1156-1165.

(76) Rochepeau-Jobron, L.; Jacquinet, J.-C. *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 395-406.

Ainsi, l'élimination des dérivés 4-*O*-benzoyl est difficile à réaliser. Le composé 6-iodo donne les meilleurs résultats et le rendement le plus significatif a été obtenu par action du DBU. Cependant, cette réaction donne un bon résultat lorsque le groupement protecteur est remplacé *in situ* par un groupe benzyle.

1.2.2.3- Dérivés 4-*O*-benzyl

Par la suite, l'étude s'est portée sur l'élimination à partir du composé 6-iodo **10** déjà benzylé en position 4. Seul le NaH a été employée lors de cet essai. Le produit 5,6-insaturé **11** est obtenu avec un très bon rendement de 80 % (Schéma 68). Ceci est à rapprocher des bons résultats obtenus dans le processus protection-élimination par NaH.¹²⁸

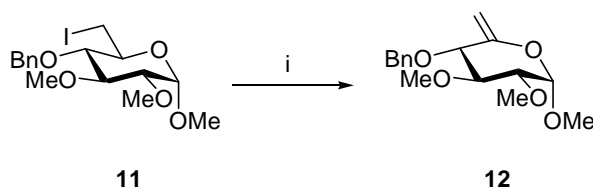
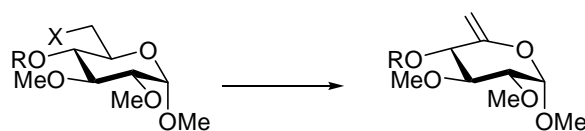


Schéma 68

(i) NaH, DMF, 80 %.

1.2.3- Conclusion

Au cours de cette étude nous avons engagée plusieurs méthodes de déshydrohalogénéation sur différents types de substrats. Les résultats sont variés et dépendent en fait du substrat (Schéma 69 et Tableau 5).



R = H, Bz, TBS, Bn
X = Br, I

Schéma 69

(128) Chrétien, F. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1015-1024.

Dérivé 4- <i>O</i> -benzoyl	Dérivé 4- <i>O</i> -OH	Dérivé 4- <i>O</i> -TBS	Dérivé 4- <i>O</i> -benzyl
30 à 50 % DBU ≥ LTMP, AgF 6-I ≥ 6-Br	30 à 50 % NaH ≥ DBU	50 à 60 % NaH ≥ DBU 6-I ≥ 6-Br	80 % NaH 6-I ≈ 6-Br

Tableau 5

Ainsi, NaH est la meilleure base pour cette étape d'élimination. Les dérivés 6-halogénés protégés en C-4 par un groupe benzyle ou avec l'hydroxyle libre apportent les moins bons résultats. L'utilisation de substrats 4-*O*-silyl permet d'augmenter les rendements. Il faut néanmoins remarquer qu'uniquement le composé 6-iodo présente une bonne réactivité. Enfin, la formation du composé 4-*O*-benzyl-6-désoxy-6-hex-5-énopyranose **11** apporte le résultat le plus satisfaisant.

Par ailleurs, nous avons pu remarquer que le dérivé **11** est l'*exo*-glycal le plus facile à préparer. En effet, il peut être obtenu avec des rendements globaux équivalents à partir du composé **4** (Schéma 70).

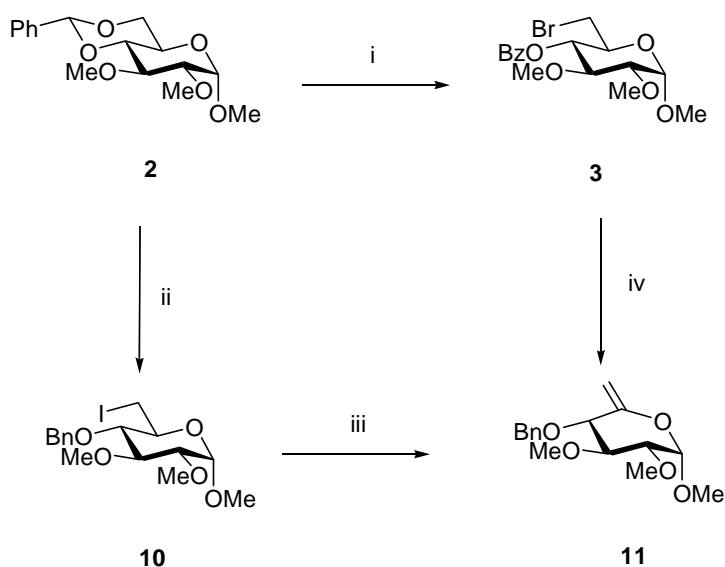


Schéma 70

(i) NBS, CaCO₃ anhydre, reflux CCl₄, 90 % ; (ii) a) BH₃.THF, Yb(OTf)₃, CH₂Cl₂, 94 % ; b) PPh₃, Im, I₂, toluène, 60°C, 90 % ; (iii) NaH, DMF, 80 % ; (iv) NaH, BnBr, DMF, 70 %.

Nous avons donc préparé quatre hex-5-énopyranosides différents. De plus, nous pouvons conclure que le groupe benzyle est le plus adéquat pour protéger l'hydroxyle en C-4. En effet, l'obtention du méthyle 2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzyle-6-désoxy- α -D-gluco-hex-5-énopyranoside est la plus efficace. Par ailleurs, sa préparation est la plus rapide, ce qui est également à prendre en compte.

Ces différents sucres 5,6-insaturés peuvent donc être engagés dans l'étape clé de notre stratégie : la dihydroxylation de la double liaison.

1.3- Dihydroxylation diastéréosélective : inversion de configuration en C-5

1.3.1- Etudes bibliographiques

La littérature rapporte un grand nombre de transformations de la double liaison des dérivés hex-5-énopyranosides. La plupart de ces réactions sont stéréosélectives avec la création d'un centre asymétrique C-5 qui dépend de l'encombrement de la molécule.

Des études sur la réactivité de la double liaison ont été réalisées et les résultats montrent que la stéréosélectivité des transformations est fonction de l'orientation de la partie aglycone du sucre.^{75,149} L'attaque de l'électrophile se fait du côté opposé au groupement anomérique.

Ainsi, plusieurs équipes⁷⁶⁻⁷⁸ ont effectué une réaction d'hydroboration-oxydation sur des dérivés α -orientés en C-1 pour obtenir des sucres L (Schéma 71).

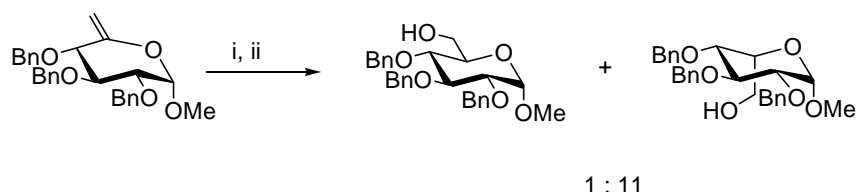


Schéma 71

(i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 0°C ; (ii) H_2O_2 , NaOH , 0°C , 85 %.

L'hydrogénation de la double liaison a également été effectuée (Schéma 72). Lors de cette transformation, les composés α engendrent des dérivés L¹⁴² alors que les anomères β conduisent à des produits de la série D.¹⁴⁹

- (75) Chiba, T.; Jacquinet, J.-C.; Sinay, P.; Petitou, M.; Choay, J. *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 253-264.
 (76) Rochepeau-Jobron, L.; Jacquinet, J.-C. *Ibid.* **1997**, *303*, 395-406.
 (77) Alper, P. B.; Hendrix, M.; Sears, P.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1965-1978.
 (78) Takahashi, H.; Miyama, N.; Mitsuzuka, H.; Ikegami, S. *Synthesis* **2004**, *18*, 2991-2994.
 (142) Deal, S. T.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1999**, *315*, 187-191.
 (149) Takeo, K. i.; Fukatsu, T.; Yasato, T. *Ibid.* **1982**, *107*, 71-90.

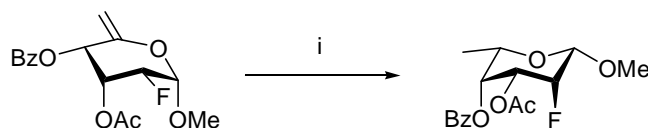


Schéma 72

(i) H₂, Pd/BaSO₄, AcOEt, 89 %.

L'époxydation¹⁵⁰⁻¹⁵² a aussi été réalisée avec le méthyl(trifluorométhyl)-dioxirane¹⁵³ généré *in situ*. Un mélange 1,4 : 1 des deux diastéréoisomères est obtenu, avec majoritairement le produit de configuration (*R*) en C-5. Ceci contraste avec les résultats précédents sur la sélectivité de l'attaque électrophile et peut s'expliquer par la position du groupement en C-2. Il est important de noter que ces époxydes sont instables en présence de silice et sensibles aux temps de réaction. Ils conduisent alors à un composé 1,6-anhydro-hexo-5-ulose (Schéma 73).

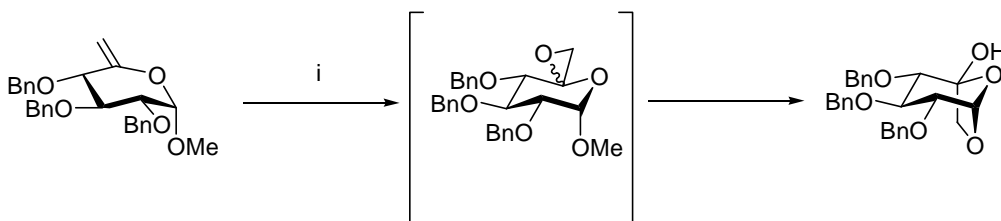


Schéma 73

(i) 1,1,1-trifluoroacétone, oxone, NaHCO₃, Na₂EDTA, acétonitrile, eau, 75 %.

L'utilisation du *m*-CPBA, comme agent d'époxydation, donne un résultat conforme aux attentes sur l'orientation de l'attaque électrophile.¹⁵⁴ Cependant, du fait de l'instabilité de l'époxyde, la sélectivité a été évaluée sur le composé d'ouverture qui se forme spontanément dans le milieu. L'anomère β conduit majoritairement à des dérivés de la série D (Schéma 74).

(150) Enright, P. M.; O'Boyle, K. M.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3929-3932.

(153) Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3887-3889.

(154) Catelani, G.; Corsaro, A.; D'Andrea, F.; Mariani, M.; Pistara, V.; Vittorino, E. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 2349-2358.

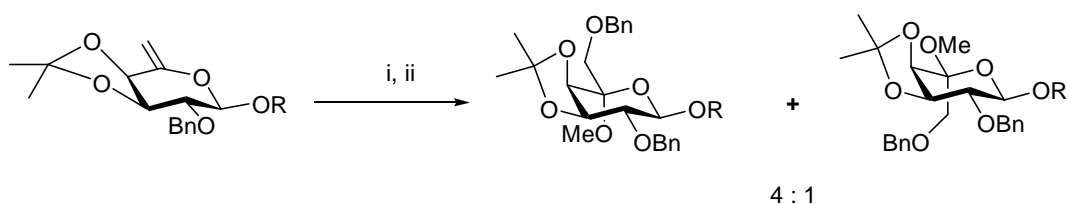


Schéma 74

(i) *m*-CPBA, MeOH, 0°C puis t.a, 70 % ; (ii) BnBr, KOH, 18-crown, THF, 91 %.

Quelques essais de dihydroxylation ont déjà été rapportés dans la littérature. Tout d'abord, dans le laboratoire, Chapleur *et al.*¹⁵⁵ ont engagé cette réaction en présence de RuCl₃/NaIO₄. Ils ont montré que la partie aglycone est coupée lors de la purification sur gel de silice, et le produit 1,6-anhydro-L-idopyrano-5-ulose est obtenu (Schéma 75). La configuration en C-5 est celle des sucres L.

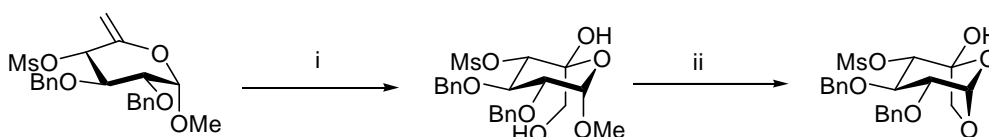


Schéma 75

(i) RuCl₃ cat., NaIO₄, AcOEt/acétonitrile/H₂O ; (ii) SiO₂, CH₂Cl₂, 71 % sur les 2 étapes.

Murphy *et al.*¹⁵⁰ ont également tenté cette réaction sur un dérivé α-D-mannopyranoside en se plaçant dans les conditions d'époxydation élaborées par Yip *et al.*¹⁵³ Le diol attendu est obtenu, mais les auteurs ont mis en avant que le dérivé 1,6-anhydro-hexo-5-ulose se forme lors d'une purification ou d'un temps de réaction trop long (Schéma 76). La sélectivité n'a pas été évaluée.

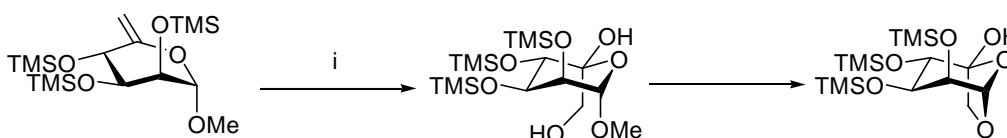


Schéma 76

(i) 1,1,1-trifluoroacétone, oxone, NaHCO₃, Na₂EDTA, acétonitrile, eau, 0°C, 1 h, 71 %.

(155) Taillefumier, C.; Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Synlett* **1999**, 697-700.

(150) Enright, P. M.; O'Boyle, K. M.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3929-3932.

(153) Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3887-3889.

Ces deux équipes ont donc réussi la préparation de sucres 1,6-anhydro de la série L.

Ainsi, les exemples de la littérature montrent que l'orientation de l'aglycone dirige la sélectivité de l'attaque électrophile sur la double liaison. Devant ces résultats, il semble cohérent de penser que la dihydroxylation de notre hex-5-énopyranose soit sélective en faveur du composé *L-ido*.

1.3.2- Résultats

Nous avons donc repris l'étude de la réaction déjà réalisée au sein du laboratoire. Sur le 4-*O*-benzoyl-hex-5-énopyranoside **16**, la dihydroxylation est réalisée par deux méthodes différentes. La première est celle employée dans la littérature ($\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$), alors que la deuxième utilise un autre système métal/oxydant (OsO_4/NMO) (Schéma 77).

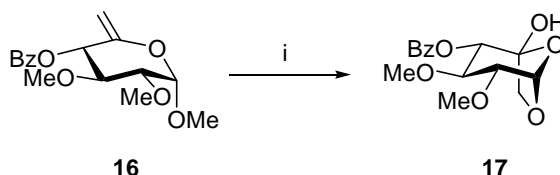


Schéma 77

(i) a) RuCl_3 cat. NaIO_4 , AcOEt/acétonitrile/ H_2O , -5°C , 55 % ou b) OsO_4 cat., NMO, acétone/ H_2O 60 %.

Dans les deux cas, le dérivé 5,6-diol n'est jamais obtenu, même sans purification. Seul le produit 1,6-anhydro- β -L-idopyrano-5-ulose **17** est formé durant la réaction. Il est ainsi préparé avec un assez bon rendement quelque soit le système métal/oxydant.

La méthode b a donc été celle retenue pour la dihydroxylation de la double liaison. Elle a été ensuite appliquée sur les autres composés 5,6-insaturés que nous avons préparés (Schéma 78).

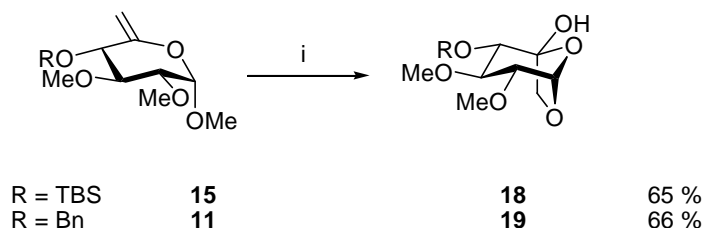


Schéma 78

(i) K_2OsO_4 cat., NMO, acétone/ H_2O .

Les produits 1,6-anhydro correspondants **18** et **19** sont obtenus avec des rendements convenables.

Afin d'optimiser ces résultats, l'influence des solvants a été explorée. Nous avons modifié les proportions du mélange acétone/eau et nous avons également utilisé un autre solvant organique, le *t*-butanol. Le dérivé 4-*O*-benzyl **12** a été le substrat de cette étude (Tableau 6).

Entrée	Conditions	Rdt
1	Acétone/eau (8 : 2), 2,5 % Osmium, 5 j	66%
2	Acétone/eau (1 : 1), 2,5 % Osmium, 5 j	68%
3	<i>t</i> -BuOH/eau (1 : 1), 2,5 % Osmium, 5 j	80%
4	<i>t</i> -BuOH/eau (1 : 1), 8 % Osmium, 16 h	75%

Tableau 6

Les conditions retenues pour cette étape de dihydroxylation stéréosélective sont : *t*-BuOH/eau (1 : 1), 5-8% Osmium, 16 h.

La préparation des dérivés 5,6-diol par dihydroxylation s'accompagne de la formation des produits bicycliques **17**, **18** et **19**. Cependant, ces composés présentent une configuration *L-ido* avec une conformation 4C_1 . L'obtention d'une configuration de type *L-ido* en C-5 a donc été réalisée avec succès. La structure établie par cristallographie le confirme (Figure 19)



Figure 19

1.4- Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons pu préparer différents précurseurs 6-halogénés. L'étape d'élimination a été étudiée afin d'évaluer l'impact de l'atome d'halogène, de la nature de la base et la stabilité des groupes protecteurs par rapport à cette réaction. Enfin, la stéréosélectivité de la

dihydroxylation a été établie ainsi que les meilleures conditions pour cette conversion. L'obtention de composés *L-ido* sous la forme de produits bicycliques 1,6-anhydro-*L-ido*pyrano-5-uloses a donc été réalisée.

Dans le but d'obtenir un dérivé *L-ido*pyranoside, nous avons choisi d'utiliser le composé **19** comme substrat pour une désoxygénation. En effet, ce dérivé apporte les meilleurs résultats avec un rendement global de 42 % sur six étapes à partir du méthyl α -D-glucopyranoside (Schéma 79).

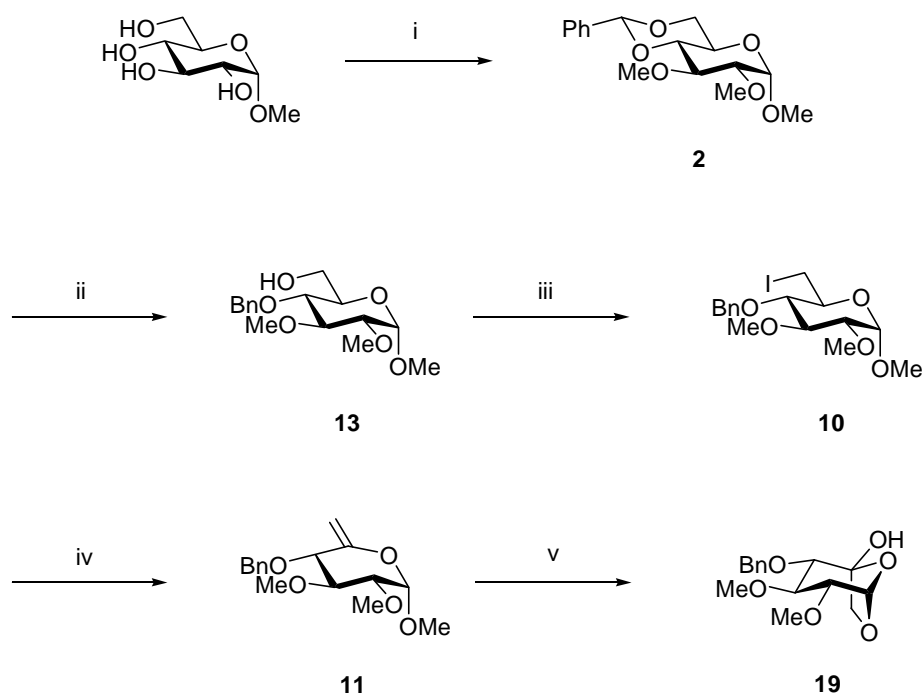


Schéma 79

(i) diméthoxytoluène, APTS.H₂O cat., DMF, vide, 50°C, 3 h, puis « one pot » MeI, NaH, 12 h, 83 % ; (ii) BH₃.THF, Yb(OTf)₃, CH₂Cl₂, nuit, 94 % ; (iii) PPh₃, Im, I₂, toluène, 60°C, 4 h, 90 % ; (iv) NaH, DMF, 6 h, 80 % ; (v) K₂OsO₄ 8 % mol, NMO, t-BuOH/H₂O, 75 %.

2- Désoxygénation de l'hydroxyle en C-5

La désoxygénation directe en C-5 est maintenant l'étape clé de la préparation des composés *L-ido* à partir des produits 1,6-anhydro-*L*-idopyrano-5-uloses (Schéma 80). Cette stratégie aurait le mérite de fournir exclusivement des composés *L-ido* protégés en 1 et 6.

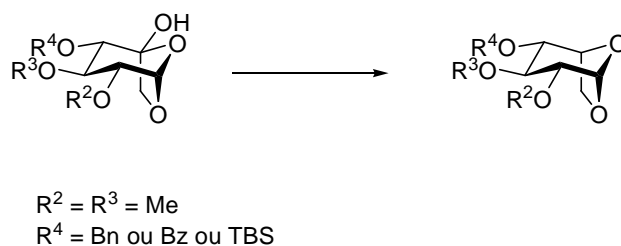


Schéma 80

Nous avons choisi d'étudier cette étape sur le dérivé 4-*O*-benzylé en raison de sa stabilité et de l'efficacité de sa préparation. La désoxygénation est une réaction relativement employée dans les synthèses totales de produits naturels.^{156,157} Elle nécessite généralement deux étapes. Tout d'abord l'hydroxyle doit être activé, ensuite la désoxygénation proprement dite peut être réalisée. Il existe différents types d'activation. Leurs utilisations varient en fonction des groupements fonctionnels présents sur la molécule. On peut citer, comme principales activations :

- les groupes thiocarbonylés qui interviennent dans la désoxygénation de Barton-McCombie,^{158,159}
- la substitution par un halogène qui permet une réduction du dérivé halogéné en alcane correspondant.¹⁶⁰⁻¹⁶²

La désoxygénation-réduction des dérivés activés peut également se faire de plusieurs manières. Les donneurs d'hydrogènes sont multiples et variés, et leur utilisation est fonction là aussi, de la présence de groupements fonctionnels sensibles ou pas sur les composés. Les plus communément employés sont :

-
- (156) Barton, D. H. R. *Pure Appl. Chem* **1994**, 66, 1943-1954.
 (157) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B. *Pure Appl. Chem* **1981**, 53, 15-32.
 (158) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 16, 1574-1585.
 (159) Barton, D. H. R.; Doo Ok, J.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3991-3994.
 (160) Julia, M.; Roy, P. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4991-5002.
 (161) Dharanipragada, R.; Diederich, F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2443-2446.
 (162) Takehiko Nishio; Iseki, K.; Araki, N.; Miyazaki, T. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 35-41.

- l'hydrure de tributylétain,^{158,163}

- les trialkylsilanes.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷

Nous développerons donc tout d'abord, les différentes méthodes d'activation employées sur le dérivé 1,6-anhydro-5-ulose, puis nous présenterons les différentes réductions que nous avons utilisées pour préparer le composé *L-ido*. Il faut toutefois remarquer que cette désoxygénation risque de s'avérer difficile en raison de la nature de l'hydroxyle : il est tertiaire et en tête de pont.

2.1- Activations en C-5

Pour activer l'hydroxyle du dérivé 1,6-anhydro-5-ulose, nous avons utilisé deux méthodes. La première est l'activation sous forme de substrat thiocarbonylé de type xanthates, thiocarbonates ou thiocarbamates. La seconde est une activation sous forme d'halogénoalcane.

2.1.1- Activation par un groupe type thiocarbonyle

2.1.1.1- Réactivité de l'hydroxyle

L'hydroxyle du composé 1,6-anhydro-5-ulose est un alcool tertiaire en tête de pont. Du fait de son encombrement, nous avons entrepris de vérifier si une acylation de ce composé était réalisable.

Une acétylation est tout d'abord effectuée. En présence d'anhydride acétique, de pyridine et une quantité catalytique de DMAP, le composé acétylé **20** est obtenu quantitativement (Schéma 81).

(158) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *16*, 1574-1585.

(163) Barton, D. H. R.; Hartwig, W.; Hay Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2019-2022.

(164) Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8969-8984.

(165) Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yamazaki, O.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2816-2819.

(166) Hodgson, D. M.; Bebbington, M. W. P.; Willis, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4353-4356.

(167) Ramachandran, S. A.; Kharul, R. K.; Marque, S.; Soucy, P.; Jacques, F.; Chenevert, R.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6149-6156.

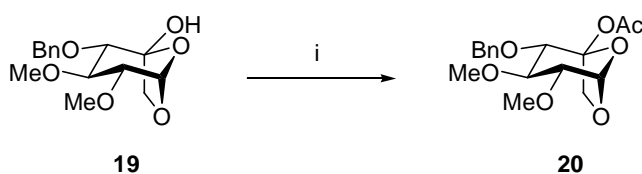


Schéma 81

(i) Ac₂O, pyr, DMAP cat., CH₂Cl₂, quant.

Par la suite, dans le souci de se rapprocher le plus possible d'une fonction thiocarbonate, nous avons effectué une réaction de carbonatation de l'alcool en C-5. Le produit carbonate **21** est également isolé avec un bon rendement (80 %) en présence de phényl chloroformiate, de pyridine et de DMAP en quantité catalytique (Schéma 82).

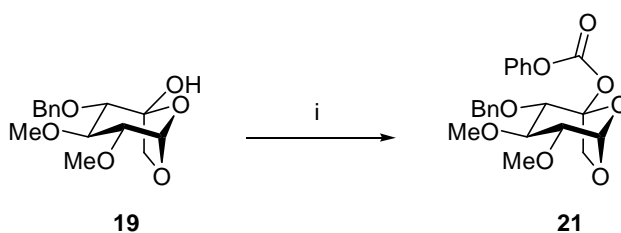


Schéma 82

(i) PhOCOCl, pyr, DMAP cat, CH₂Cl₂, 80 %.

L'hydroxyle est donc bien réactif dans la réaction d'acylation et nous pouvons donc bien envisager son activation par un groupe thiocarbonylé.

2.1.1.2- S-méthylxanthate

Les xanthates ont été découverts en 1822 par Ziese.¹⁶⁸ Ces dérivés sont particulièrement connus pour leurs applications en chimie radicalaire. La préparation de ces composés est aisément réalisable par addition d'un alcoolate sur du disulfure de carbone en présence d'un iodoalcane. Le S-méthylxanthate est le plus utilisé (Schéma 83).

(168) Ziese, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173.

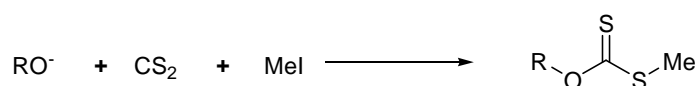


Schéma 83

Nous avons donc envisagé de mettre en œuvre cette activation sur le composé **22** (Schéma 84).

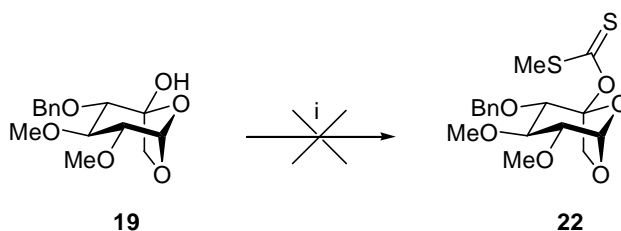


Schéma 84

(i) NaH, CS₂, MeI, THF.

Cependant, dans les conditions usuelles^{169,170} (entrée 1), le substrat de départ est totalement dégradé en composés de structures non déterminées. Nous avons donc fait varier ces conditions. Les temps de contact avec l'hydrure de sodium, puis avec le disulfure de carbone ont été réduits. Le THF a été remplacé par de la DMF (Tableau 7).

(169) Njardarson, J. T.; McDonald, I. M.; Spiegel, D. A.; Inoue, M.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2435-2438.

(170) Kumamoto, T.; Tabe, N.; Yamaguchi, K.; Yagishita, H.; Iwasa, H.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2717-2728.

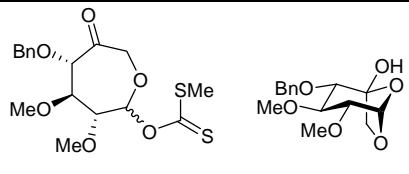
Entrée	Conditions	Résultat
1	NaH (3 eq), THF, 1 h, puis CS ₂ (10 eq), 30 min, puis MeI (15 eq), 30 min	Dégradation
2 ¹⁶⁵	NaH/Im (3 eq : 0,3 eq), THF, 1 h, puis CS ₂ (10 eq), 30 min, puis MeI (15 eq), 30 min	
3	NaH (2 eq), THF, 1 h, puis CS ₂ (10 eq), 30 min, puis MeI (15 eq), 30 min	
4	NaH (2 eq), THF, 20 min, puis CS ₂ (10 eq), 20 min, puis MeI (15 eq), 30 min	Pas de réaction
5	NaH (2 eq), DMF, 10 min, puis CS ₂ (10 eq), 15 min, puis MeI (15 eq), 30 min	 23a et b 19 20 % 23 %

Tableau 7

Dans les nouvelles conditions (entrée 5), un mélange de deux diastéréoisomères est isolé et le composé de départ **19** est récupéré pour 23 %. La structure des diastéréoisomères **23** ressemble à celles des produits récemment isolées par l'équipe de Murphy.¹⁵²

Par ailleurs, une désoxygénation de Barton-Zard sur ce dérivé conduit au produit attendu **24** (Schéma 85).

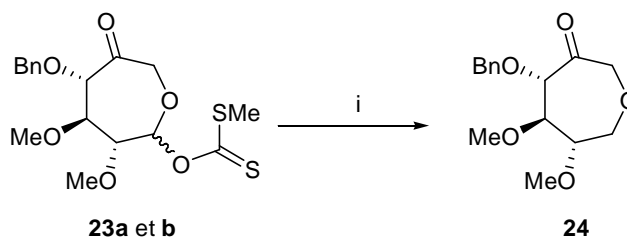


Schéma 85

(i) Bu₃SnH, AIBN, toluène, 95°C, 1 h, 75 %.

(165) Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yamazaki, O.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2816-2819.

(152) Enright, P. M.; Tosin, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Cronin, L.; Murphy, P. V. *Ibid.* **2002**, *67*, 3733-3741

Nous nous sommes donc intéressés à la stabilité de l'alcoolate formé en présence de NaH. Pour ce faire, nous avons tenté de méthyliser l'alcool dans les conditions habituellement utilisées (NaH/MeI) (Schéma 86).

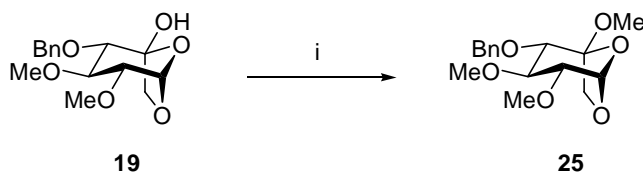


Schéma 86

(i) NaH, MeI, DMF, 50 %.

Ce rendement diffère fortement avec celui obtenu par Murphy *et al.*^{150,152} sur un dérivé similaire 2,3,4-tri-*O*-benzylé. Ceci peut s'expliquer par un manque de stabilité de l'alcoolate formé **26**. La cétone peut être régénérée, ce qui provoque l'ouverture du cycle pyrane. Un nouvel « héli-acétal » cyclique à sept chaînons **27** est ainsi obtenu. La même réaction peut alors se produire pour former le céto-aldéhyde correspondant **28** (Schéma 87). Ces équilibres ont été également suggérés par ces mêmes auteurs.¹⁵²

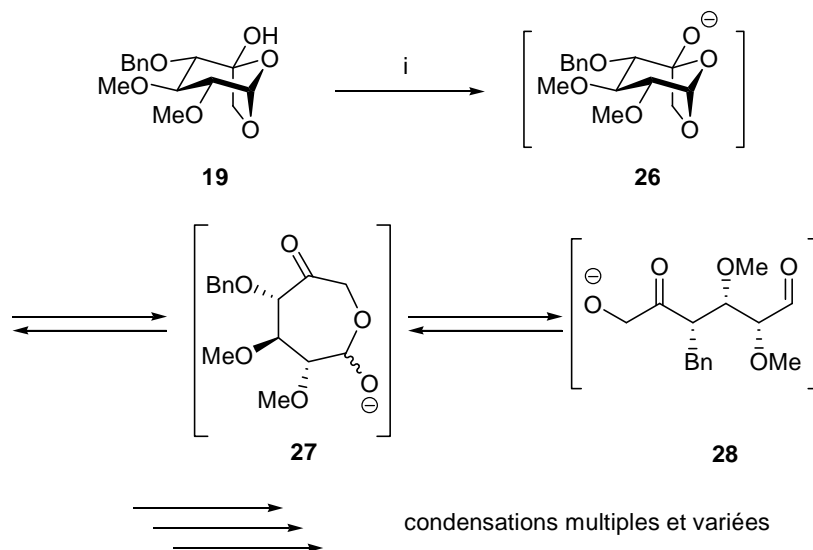


Schéma 87

(150) Enright, P. M.; O'Boyle, K. M.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3929-3932.

(152) Enright, P. M.; Tosin, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Cronin, L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3733-3741.

De multiples condensations ou dégradations peuvent ainsi être envisagées à partir de ces différents intermédiaires ; ce qui expliquerait les résultats obtenus pour les réactions de méthylation et d'activation en *S*-méthylxanthate.

Devant ces résultats, nous nous sommes orientés alors sur une activation sous forme de thiocarbamate.

2.1.1.3- Thiocarbonylimidazole

La synthèse de ces dérivés est effectuée en présence de thiocarbodiimidazole (TCDI) et de DMAP. Elle a été réalisée sur des hydroxyles tertiaires en jonction de cycles par l'équipe de Nicolaou.^{171,172} Nous sommes dans une situation analogue : l'hydroxyle en C-5 est tertiaire et en jonction d'un cycle pyrane et d'un cycle furane.

L'activation de l'hydroxyle du dérivé 4-*O*-benzylé **19** a nécessité une mise au point des conditions réactionnelles. En effet dans les conditions décrites par Nicolaou, aucune réaction n'a été observée. Les différentes conditions employées sont répertoriées dans le tableau ci-après.

Entrée	Conditions	Résultat
1	TCDI (3 eq), DMAP (0,5 eq), CH ₂ Cl ₂ , t.a.	80 % départ
2	TCDI (4 eq), DMAP (1 eq), pyr, t.a.	70 % départ
3	TDCI (4,5 eq), DMAP cat., acétonitrile, µonde (50W), 80°C, 2 h	60 %
4	TDCI (4,5 eq), DMAP cat., acétonitrile, 80°C, 1 nuit	58 %
5	TDCI (4,5 eq), DMAP cat., toluène, 100°C, 1 nuit	61 %
6	TDCI (4,5 eq), DMAP cat., toluène, µonde (50W), 100°C 1 h 30	60 %

Tableau 8

Ainsi, il est nécessaire de chauffer la réaction (entrées 4 et 5). De plus, une activation par irradiation aux micro-ondes permet de diminuer les temps de réaction sans en affecter le résultat (entrées 3 et 6).

(171) Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Smith, A. L.; Wendeborn, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7416-7418.

(172) Nicolaou, K. C.; Maligres, P.; Suzuki, T.; Wendeborn, S. V.; Dai, W. M.; Chadha, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8890-8907.

Le produit **29** est obtenu avec un rendement de 60 % lorsque la réaction est réalisée sous ces conditions (Schéma 88).

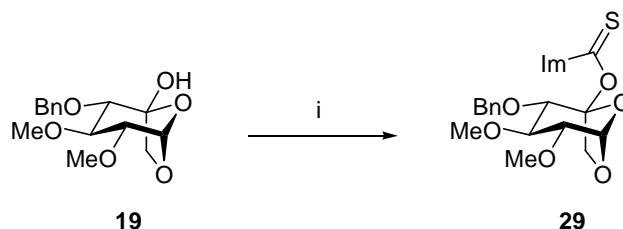


Schéma 88

(i) TCDI, DMAP cat., toluène, μ onde (50W), 100°C, 60 %.

Toutefois, nous avons testé une autre méthode de préparation¹⁷³ afin d'obtenir un meilleur rendement. Le substrat 5-ulose **19** est donc engagé dans une réaction comprenant deux étapes successives en un seul pot (Schéma 89). En premier lieu, le composé **19** devrait réagir avec le thiophosgène pour conduire à l'intermédiaire **30**. L'addition d'imidazole est alors effectuée et le produit **29** devrait être obtenu. Cependant, les résultats de nos essais ne nous ont pas conduit au produit **29**. Le dérivé de départ **19** est récupéré à 60 %.

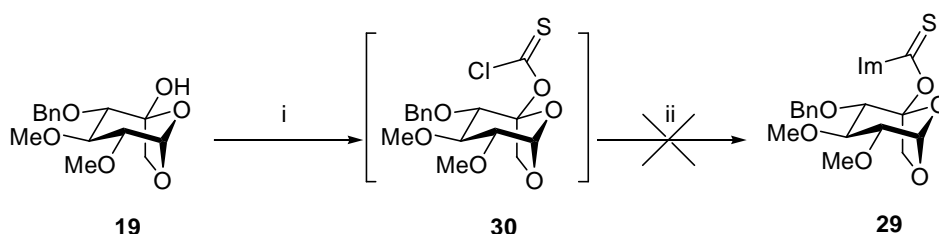


Schéma 89

(i) Thiophosgène, DIPEA, CH₂Cl₂, 0°C ; (ii) imidazole, CH₂Cl₂, t.a.

Le produit d'activation thiocarbonylimidazole **29** est donc obtenu avec un rendement convenable selon le protocole utilisant une activation par micro-onde. Nous avons néanmoins exploré la préparation du dérivé thiocarbonate, en envisageant un meilleur résultat, compte tenu de celui obtenu dans la préparation du carbonate **21**.

(173) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 9, 1603-1611.

2.1.1.4- Phénylthionocarbonate

Pour synthétiser le dérivé thionocarbonate **31**, nous nous sommes placés dans les mêmes conditions que pour l'obtention du composé carbonate **21**. Le produit **31** est bien obtenu, mais le rendement est faible (Schéma 90).

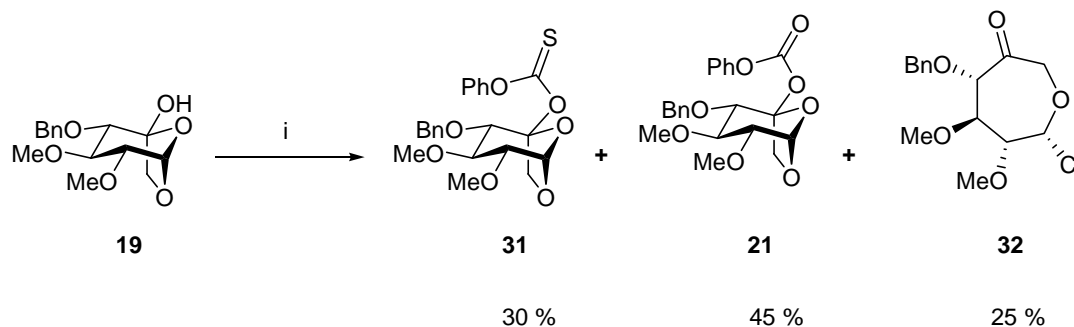


Schéma 90

(i) PhOCSCl, pyr, DMAP cat, CH₂Cl₂, t.a.

Ce résultat s'explique par l'apparition de deux sous-produits de réactions. Le premier est en fait le dérivé carbonate **21** qui est le produit majoritaire de la réaction. Le second **32** est issu de l'ouverture du cycle pyrane. C'est donc un cycle à sept chaînons avec une fonction cétone en C-5. Par commodité, il sera dénommé septanose. On remarque que seul un diastéréoisomère est obtenu dont la configuration a été confirmée par cristallographie.

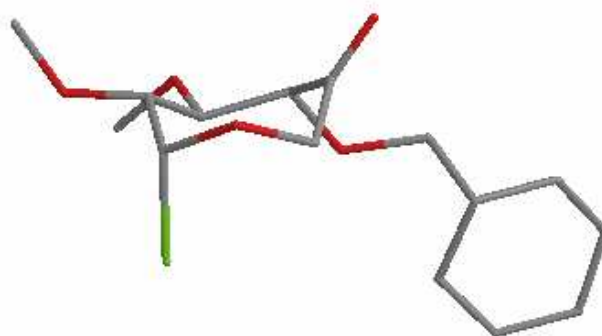


Figure 20

Cette réaction est aussi réalisée en l'absence de DMAP, sans que le résultat en soit changé : les trois produits se forment dans les mêmes proportions. Une investigation a donc été entreprise afin de comprendre la formation de ces deux sous-produits.

Formation du dérivé carbonate **21**

Afin de réduire la formation de ces deux sous-produits, les conditions réactionnelles ont été étudiées. Le solvant, le réactif d'acylation, la base employée, la présence d'un piègeur de radicaux, l'activation de la réaction et la stabilité du produit thionocarbonyl **31** ont été évalués.

Le solvant

Tout d'abord, l'impact du solvant sur la réaction a été contrôlé. En effet, la présence de chlore dans le milieu, en plus de la libération à partir du thiochloroformate, peut être la conséquence d'une dégradation radicalaire du CH₂Cl₂. La réaction a été alors engagée dans deux autres solvant : le THF et la pyridine (Tableau 9).

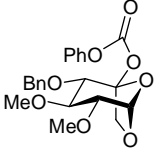
Entrée	Solvant	Condition	Résultat
1	THF	PhOCSCl (6 eq), pyr (10 eq), DMAP cat., t.a., 1 semaine	Pas de réaction
2	Pyr	PhOCSCl (6 eq), t.a., 1 nuit	 <p>21 90 %</p>

Tableau 9

Dans les deux cas, le produit thiocarbonate **31** n'a pas été obtenu. Tout d'abord, dans le THF, il n'y a pas de réaction et le substrat 5-ulose **19** est totalement récupéré (entrée 1). Il faut noter qu'un précipité est apparu lors de l'addition du thiochloroformate. Ceci peut expliquer peut être cette non réactivité. Cependant, lorsque ce même milieu est alors dilué par de la pyridine pour solubiliser le précipité, il n'y a pas de réaction non plus. Le produit de départ est récupéré là aussi à 100 %. Le réactif est vraisemblablement consommé lors de la formation de ce précipité.

Par la suite, une autre réactivité a été constatée dans la pyridine. En effet, le dérivé carbonate **21** est isolé avec un rendement de 90 % (entrée 2).

Il semble donc que la formation des deux sous-produits ne soit pas directement due au solvant. Cependant, on peut noter qu'il possède un impact sur la réaction. En effet, les trois produits sont formés dans le dichlorométhane alors que seul le dérivé carbonate est obtenu dans la pyridine. De plus, aucune réaction n'a été observée dans le THF.

Le thionochloroformiate

Ensuite, un autre facteur a été testé : le réactif d'acylation. Il a donc été remplacé par le 4-fluorophényl thionochloroformiate¹⁶⁴ (Schéma 91). La réaction a été effectuée dans nos conditions classiques pour donner également le mélange des trois produits avec un taux de conversion de 100 %.

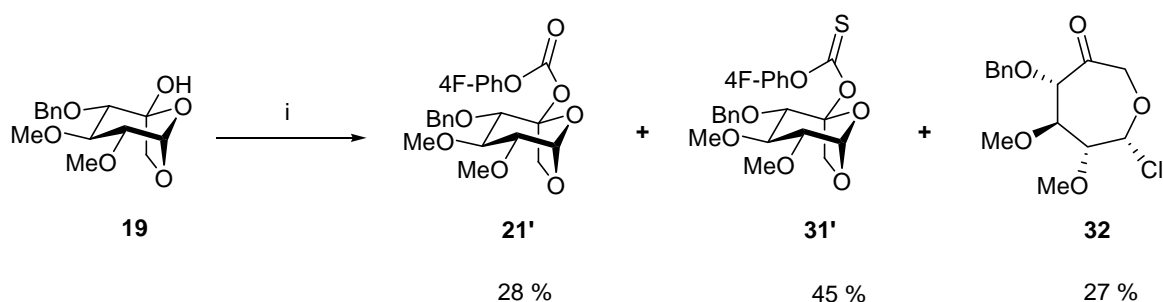


Schéma 91

(i) 4-F-PhOCSCl; pyr, CH₂Cl₂, t.a.

Les proportions des trois composés sont différentes de celles obtenues avec le réactif analogue non fluoré. Le produit thiocarbonate **31'** est devenu majoritaire au détriment du composé carbonate **21'**. La quantité de septanose **32** reste inchangée.

Les propriétés électroniques du fluor semblent influencer la réaction puisque la formation du sous-produit **21'** est diminuée. L'effet électro-attracteur doit stabiliser l'intermédiaire, ce qui permet de former majoritairement le produit souhaité.

La base

Nous avons essayée de réaliser cette acylation en utilisant une autre base que la pyridine afin d'évaluer son effet sur la réaction. La triéthylamine a été employée (Tableau 10).

(164) Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8969-8984.

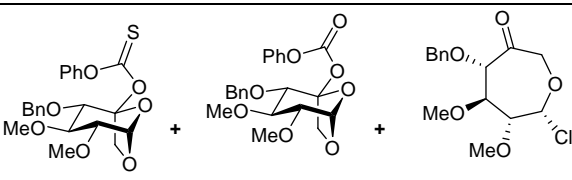
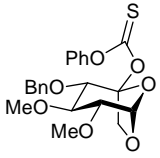
Entrée	Base	Condition	Résultat
1	Pyr (10 eq)	PhOCSCl (6 eq), DMAP cat., t.a., 1 nuit	 31 21 32 30 % 45 % 25 %
2	Et ₃ N (10 eq)	PhOCSCl (6 eq), DMAP cat., t.a., 24 h	 31 60 % + 19 (15 %)

Tableau 10

L'utilisation de la triéthylamine donne un résultat très différent : le composé **31** est obtenu seul avec un rendement de 60 %. Le dérivé de départ **19** est récupéré pour 15 %.

Ainsi, la base a un rôle très important dans cette réaction. Nous avons donc réussi à préparer le produit activé **31** par l'emploi de Et₃N. La formation du composé carbonate **21** n'est cependant pas expliquée.

La stabilité du thiocarbonate **31**

Nous avons alors vérifié la stabilité du produit thiocarbonate **31** dans les conditions de réaction. Le produit **31** est resté en contact avec les réactifs pendant une semaine. La dégradation potentielle a été évaluée par CCM.

Le résultat de cette étude est significatif : le produit **31** ne s'est pas dégradé dans les conditions réactionnelles de son obtention.

Ainsi, on peut affirmer avec certitude, que les formations de chaque sous-produit ne résultent pas de la dégradation du dérivé **31**.

L'utilisation de piège à radicaux

Afin de savoir si le mécanisme est radicalaire, nous avons envisagé ensuite de piéger un radical éventuel. Pour ce faire, un piège à radicaux a été ajouté au milieu réactionnel. Nous avons

utilisé l'hydroquinone. Les proportions (3 : 3 : 4) des trois produits restent dans le même ordre de grandeur que ceux obtenus sans en absence d'hydroquinone.

Il apparaît donc que les mécanismes de formation des deux autres produits ne seraient pas radicalaires.

La cinétique

Enfin, nous avons voulu évaluer l'impact de la cinétique sur la formation de chaque composé. La réaction a donc été effectuée sous irradiation micro-onde pour l'accélérer et ainsi former peut-être préférentiellement un des trois produits. La durée de l'irradiation, son intensité et la température de réaction ont été explorées avec le toluène comme solvant. Les différents essais conduisent à soit une dégradation totale, soit à une dégradation partielle avec présence des trois produits pour un taux de conversion de 30 % au maximum. La proportion de chaque produit est identique au résultat témoin de départ.

L'activation de la réaction n'a pas d'influence. Elle entraîne une dégradation du substrat de départ et /ou des produit formés.

Ainsi, les divers paramètres étudiés ne nous permettent pas de d'expliquer les résultats de cette réaction d'activation par le phényl thiochloroformate. Les résultats obtenus suggèrent une réaction non radicalaire qui dépend du solvant utilisé. Toutefois, le solvant ne participe pas directement dans la réaction. Les formations des sous-produits ne sont pas issues de la dégradation du produit thiocarbonylé, mais elles dépendent du réactif d'acylation. Enfin la base utilisée est le paramètre essentiel de cette réaction puisqu'en présence de triéthylamine le composé **31** est obtenu seul.

Nous n'avons pas pu expliquer la formation du dérivé carbonate **21** mais la préparation du thionocarbonate **31** a pu être optimisée.

Formation du septanose 32

L'étude de cette réaction sera développée ultérieurement. En effet, une recherche approfondie a été menée car ce dérivé septanose **32** est un précurseur potentiel dans l'obtention de composé L-ido.

2.1.1.5- Conclusion

Nous avons ainsi préparé deux dérivés activés par un groupement thiocarbonyle avec des rendements convenables : 60 % pour le phénylthionocarbonate **31** et 60 % pour le thiocarboimidazole **29**.

Une réactivité particulière a été constatée lors de la synthèse du produit **31**. Un mélange de trois produits est obtenu, parmi lesquels on trouve le dérivé souhaité **31**, la molécule **32** et le composé carbonate **21**. Malgré tous les essais entrepris, le mécanisme de cette réaction est encore inconnu bien que des résultats attestent d'une réaction non radicalaire, dépendante de la base, du solvant et de la nature électronique du réactif d'acylation.

Parallèlement, nous avons envisagé de substituer l'hydroxyle en C-5 sous par un halogène.

2.1.2- Activation par un halogène

Cette méthode d'activation est une méthode très utilisée. Elle ouvre l'accès à de nombreux composés soit par élimination, soit par substitution, soit par réduction. C'est donc une méthode particulièrement intéressante dans notre situation.

Pour transformer un hydroxyle en halogène, il existe un grand nombre de techniques. Nous nous sommes inspirés de plusieurs de ces méthodes. Les atomes d'halogène employés lors de cette étude d'activation sont le brome et le chlore.

2.1.2.1- Activation par le chlorure de thionyle

La transformation d'un hydroxyle en halogène est souvent réalisée par action du bromure ou du chlorure de thionyle. C'est une réaction simple et rapide, très largement employée. Elle peut également être effectuée sur des alcools tertiaires, en présence de fonctions sensibles ou en jonction de cycle.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

Le dérivé 5-ulose **19** a donc été engagé dans cette réaction. Le chlorure et le bromure de thionyle ont été utilisés afin de comparer leur efficacité. Dans les deux cas, le produit halogéné correspondant n'a jamais été obtenu (Schéma 92).

(174) Adam, W.; Beck, A. K.; Pichota, A.; Saha-Moller, C. R.; Seebach, D.; Vogl, N.; Zhang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1355-1361.

(175) Chorki, F.; Grellepois, F.; Crousse, B.; Hoang, V. D.; Hung, N. V.; Bonnet-Delpon, D.; Begue, J. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 757-759.

(176) Ogawa, K.; Okazaki, T.; Kinoshita, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1579-1581.

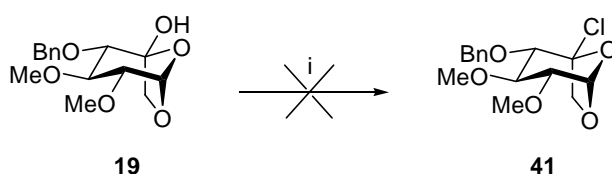


Schéma 92

(i) SOCl₂, CH₂Cl₂ puis pyridine, 0°C.

En présence de chlorure de thionyle, un nouveau produit est apparu sur CCM. L'analyse RMN du brut réactionnel confirme l'apparition d'un mélange de deux produits (1 : 1) et la présence du substrat de départ, qui est cependant très majoritaire.

La réaction a donc été étudiée plus précisément (Tableau 11).

Entrée	Condition	Résultat
1	SOCl ₂ (2 eq), pyr (3 eq), DCM, 0°C, 12 h	Apparition d'un mélange de 2 produits (1 : 1)
2	SOCl ₂ (2 eq), pyr (3 eq), DCM, t.a. 12 h	
3	SOCl ₂ (2 eq), pyr (3 eq), DCM, t.a. 3 j	Apparition d'un mélange de 2 produits (1 : 1) puis dégradation en 19
5	SOCl ₂ (2 eq), Et ₃ N (3 eq), DCM, reflux, 1 h ¹⁷⁷	Mélange de 2 produits (1 : 1) mais dégradation lors purification
6	1) SOCl ₂ (2 eq), Et ₃ N (3 eq), DCM, reflux, 1 h 2) SiO ₂ , AE/H	Mélange de 2 produits (1 : 1) puis retour à 19

Tableau 11

Les résultats montrent que la réaction doit être activée par chauffage au reflux du dichlorométhane. De plus, un contact trop prolongé avec le milieu réactionnel dégrade le mélange obtenu pour donner le composé de départ (entrée 4). Cette même constatation est présente lors de la purification sur gel de silice (entrée 5). Un essai a donc été effectué pour vérifier la stabilité de ce mélange. Une fois le brut réactionnel obtenu, il est repris dans un mélange acétate d'éthyle / hexane (1 : 1) puis mis en contact avec de la silice pendant 2 h pour donner le dérivé **19** (entrée 6).

La caractérisation des deux produits ne peut donc pas être accomplie. Cependant, les analyses RMN ¹H et ¹³C semblent indiquer que ce sont deux diastéréoisomères l'un par rapport à l'autre. Le mélange

pourrait donc contenir les dérivés **42** et **43**, diastéréoisomères à cause de la chiralité du soufre (Figure 21).

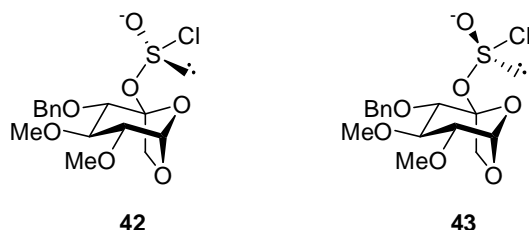


Figure 21

2.1.2.2- Activation par réactivité anomérique

Le carbone C-5 est en fait un carbone anomérique particulier par la jonction des deux cycles. Cependant, la réactivité de ce dernier peut être semblable à celle des carbones anomériques classiques. De ce fait, une bromation peut être envisagée à partir de l'hydroxyle libre ou protégé par un acétate.^{178,179}

Bromation directe

La fonction héli-acétal peut réagir, en milieu acide, avec un atome de brome pour générer le composé bromé. Nous avons testé cette réactivité dans trois conditions différentes (Schéma 93).

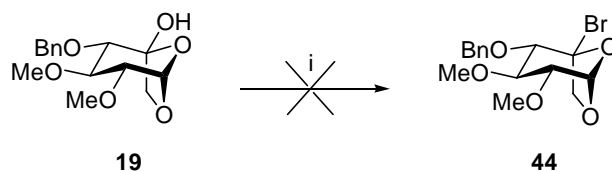


Schéma 93

(178) Dixon, J. T.; van Heerden, F. R.; Holzapfel, C. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 393-401

(179) Wimmer, N.; Brade, H.; Kosma, P. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 549-560.

Les résultats sont répertoriés ci-dessous.

Entrée	Condition	Résultat
1	HBr 33 % ds AcOH (1,5 eq), AcOH, 0°C puis t.a., 2 h	Dégradation
2	HBr 33 % ds AcOH (1,5 eq), CH ₂ Cl ₂ , 0°C puis t.a., 2 h	
3	TiBr ₄ (4 eq), CH ₂ Cl ₂ , reflux, 4 h	

Tableau 12

Que ce soit par un acide de Lewis (TiBr₄) ou en milieu acide protique (acide acétique), le composé activé bromé n'a pas été obtenu.

Il semble qu'un milieu trop acide dégrade le substrat de départ **19**.

Bromation indirecte

Cette étape est en fait réalisée sur un hydroxyle protégé. Généralement, il est acylé par un groupe acétate^{178,180} ou benzoate.¹⁷⁹

Le composé acétylé **20** est alors engagé dans cette réaction. Nous nous sommes inspirés des exemples de la littérature¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ pour réaliser la conversion (Schéma 94).

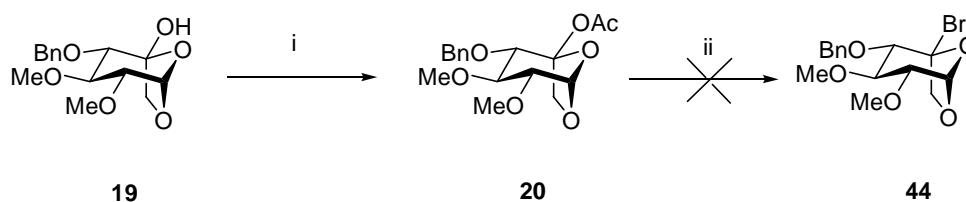


Schéma 94

(i) Ac₂O, pyr, DMAP cat., CH₂Cl₂, quant. ; (ii) HBr 33 % ds AcOH ou TiBr₄, CH₂Cl₂.

Dans les deux cas de bromation, le composé **44** n'est pas isolé. En fait, il y a dégradation totale des produits au cours de la réaction, par les deux méthodes utilisées.

(178) Dixon, J. T.; van Heerden, F. R.; Holzapfel, C. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 393-401.

(180) Mitchell, S. A.; Pratt, M. R.; Hruby, V. J.; Polt, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2327-2342.

(179) Wimmer, N.; Brade, H.; Kosma, P. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 549-560.

2.1.2.3- Conclusion

Ainsi, le 5-ulose **19** n'a pas pu être activé sous la forme du composé bromé correspondant. Toutes les tentatives ont échoué pour conduire à une non réactivité ou à une dégradation générale. Ceci peut s'expliquer par la position particulière de l'alcool : il est tertiaire en jonction de cycle.

2.1.3- Résumé

Durant ces études, l'activation de l'hydroxyle a été une source de complications plus ou moins inattendues. Tout d'abord, il a été impossible de former un dérivé 5-halogéné. Par la suite, la préparation du 5-S-méthylxanthate s'est révélée impossible et celle du thiocarbonate **31** très délicate avec un faible rendement. Cela est dû respectivement, à l'équilibre entre les deux alcoolates pour former le produit **23**, et à l'obtention des deux sous-produits **21** et **32**. Enfin, l'obtention du thiocarbamate **29** est une certaine réussite avec un rendement de 60 % (Schéma 95).

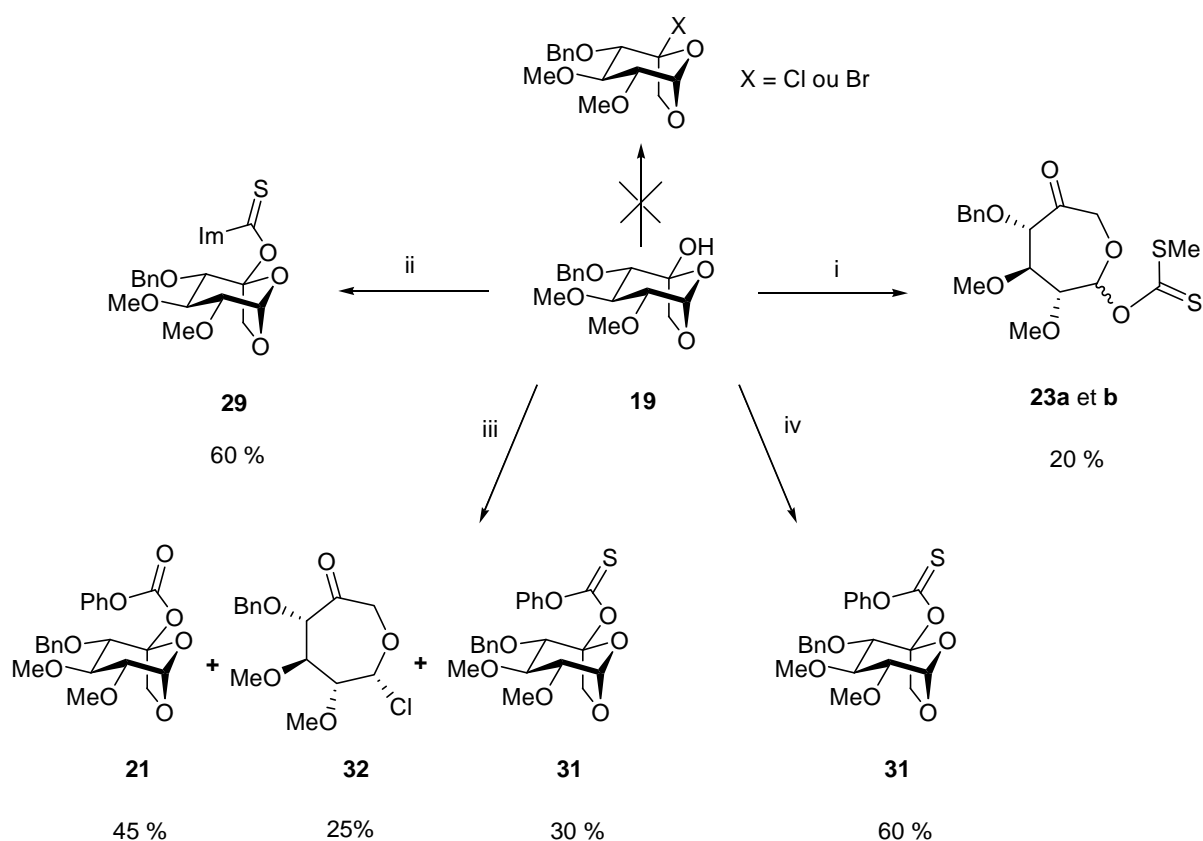


Schéma 95

(i) NaH, CS₂, MeI, DMF ; (ii) TCDI, DMAP cat., toluène, µonde (50W), 100°C ; (iii) PhOCSCl, pyr, DMAP cat., CH₂Cl₂ ; (iv) PhOCSCl, Et₃N, DMAP cat., CH₂Cl₂.

La réactivité de cet alcool est particulière. Ceci est vraisemblablement dû à l'originalité de l'hydroxyle. En effet, il est à la fois anomérique et engagé dans l'enchaînement particulier d'un hémiacétal avec un acétal. De plus, il est tertiaire et se trouve en tête de pont. Tous ces paramètres peuvent expliquer la difficulté d'activation pour l'étape de désoxygénation.

2.2- Désoxygénation en C-5

A partir des composés activés et du dérivé 5-ulose **19**, deux approches sont envisagées. Dans un premier temps, une réaction de Barton-McCombie a été explorée. Par la suite, la réduction de la fonction hémiacétale, en présence d'un acide de Lewis, a été tentée.

2.2.1- Réaction de Barton-McCombie

2.2.1.1- Généralités

La réaction de Barton-McCombie permet la désoxygénation d'alcools secondaires¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ en alcanes dans des conditions relativement douces. Elle offre une bonne alternative aux méthodes ioniques souvent moins efficaces et moins sélective. Elle peut également être appliquée aux alcools tertiaires.¹⁶³

Elle repose sur la réduction d'un dérivé *S*-méthylxanthate¹⁸¹ ou thiocarbonate par l'hydrure de tributylétain. Cette réaction est favorisée par la forte affinité de l'étain pour le soufre (Schéma 96).

-
- (157) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B. *Pure Appl. Chem* **1981**, *53*, 15-32.
(158) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *16*, 1574-1585.
(159) Barton, D. H. R.; Doo Ok, J.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3991-3994.
(163) Barton, D. H. R.; Hartwig, W.; Hay Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2019-2022.
(181) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329-2338.

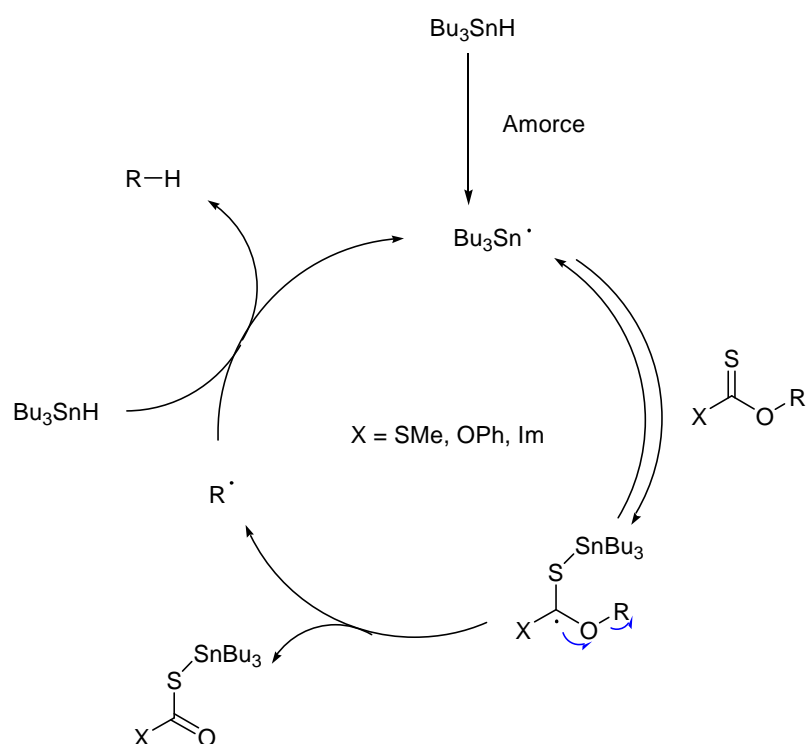


Schéma 96

Le radical stannylé est formé par l'amorce (AIBN le plus souvent) qui coupe la liaison Sn-H faible. L'addition réversible sur le soufre conduit à un radical tertiaire (quaternaire si l'alcool est tertiaire). Il se fragmente alors par rupture homolytique de la liaison O-R, car le radical (secondaire ou tertiaire) formé est plus stable que celui formé par la rupture de la liaison S-Me. La force motrice de la réaction est la formation de la double liaison C-O dans le sous produit stannylé. Le radical R attaque l'hydrure de tributylétain pour former le composé désoxygéné correspondant et un radical stannylé qui propage la réaction. D'autres réducteurs peuvent être employés : des silanes,¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ des complexes phosphines/borane¹⁸² et des réducteurs plus originaux.¹⁸³

Cette réaction a ensuite été appliquée aux sucres afin d'en préparer les dérivés désoxygénés correspondants.¹⁵⁷ Puis par extrapolation, elle s'est généralisée dans la synthèse des produits naturels.¹⁵⁶

- (165) Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yamazaki, O.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2816-2819.
 (166) Hodgson, D. M.; Bebbington, M. W. P.; Willis, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4353-4356.
 (167) Ramachandran, S. A.; Kharul, R. K.; Marque, S.; Soucy, P.; Jacques, F.; Chenevert, R.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6149-6156.
 (182) Barton, D. H. R.; Jacob, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1331-1334.
 (183) Park, H. S.; Lee, H. Y.; Kim, Y. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3187-3190.
 (157) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B. *Pure Appl. Chem* **1981**, *53*, 15-32.

2.2.1.2- Application sur les 1,6-anhydro- α -L-idopyranosyl-5-uloses activés

Chaque dérivé, activé sous forme de thiocarbonyle, a été engagé dans la réaction de Barton-McCombie sans succès (Schéma 97).

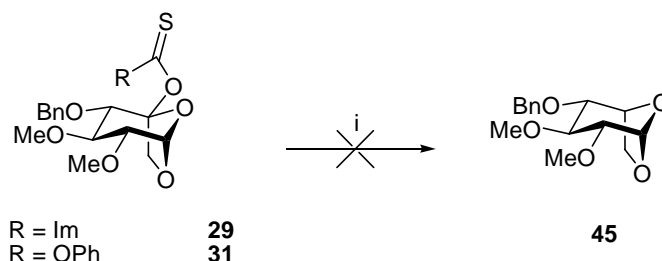


Schéma 97

(i) AIBN cat., Bu₃SnH, toluène, 100°C.

La source de radicaux hydrogène a été également testée. L'hydrure de tris(triméthylsilyl)silane (TTMS) a été utilisé en alternative à l'hydrure de tributylétain.

Les réactions ont donc été effectuées au reflux du toluène en présence d'AIBN (Tableau 13).

Départ Réactif	Thiocarbonylimidazole 29	Phénylthionocarbonate 31
Bu ₃ SnH (3 eq)	<p>19</p>	<p>19 70 %</p>
TTMS (3 eq)	<p>19</p>	<p>19 60 %</p>

Tableau 13

Malheureusement, le sucre **45** n'a pas été obtenu quelque soit le substrat activé ou le donneur d'hydrure.

Sur le dérivé thiocarbonylimidazole **29**, une dégradation est constatée lors de l'utilisation de l'hydrure de tributylétain. Le produit 1,6-anhydro-5-ulose **19** est récupéré en faible quantité. La quantification

n'est pas possible à cause de la présence de dérivés d'étain dans l'échantillon, confirmée par les analyses RMN. Le résultat est identique lors de l'utilisation du TTMS comme donneur d'hydrogène.

Ce produit **19** est également isolé à partir du thiocarbonate **31** (70 % avec le Bu₃SnH et 60 % avec le TTMS).

Ceci peut s'expliquer par une mauvaise rupture homolytique du composé **46** (Schéma 98).

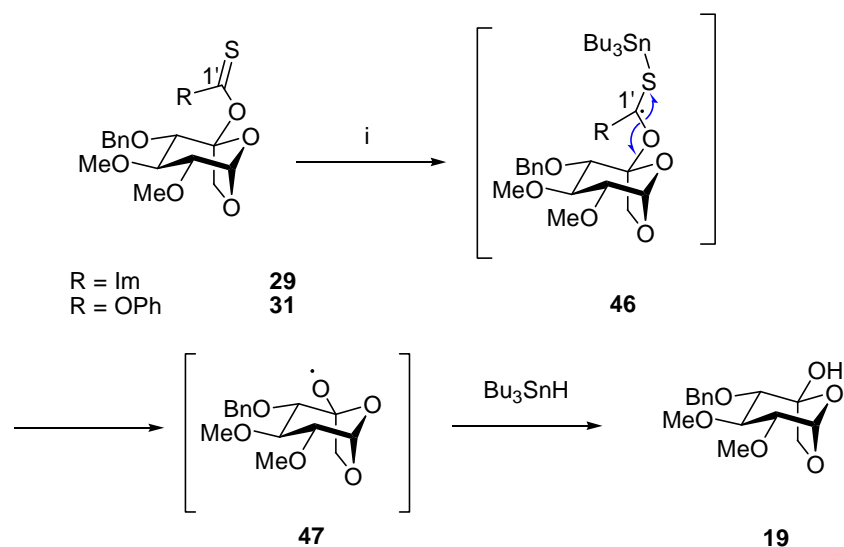


Schéma 98

(i) AIBN cat., Bu₃SnH, toluène, 100°C.

Le radical stannylé, formé lors de l'initiation, interagit avec le soufre de la liaison C-S pour conduire à un nouveau radical **46**. La coupure de la liaison C1'-O a pour conséquence la formation du radical **47**. Deux possibilités se présentent alors. Soit le produit **19** est formé par capture d'un hydrogène, soit un transfert 1,5 d'hydrogène s'opère. La capture d'un hydrogène semble plus probable. Le dérivé **19** est alors obtenu.

2.2.1.3- Conclusion

La désoxygénation radicalaire de Barton-McCombie ne nous a pas permis d'isoler le composé 1,6-anhydro- α -L-idopyranoside **45**. La fonctionnalisation particulière de la molécule activée est sans doute l'explication de ce manque de réussite. L'enchaînement hémiacétal activé/acétal est trop contraint. La formation du radical en C-5 n'est pas favorisée par la géométrie de l'enchaînement. Il serait pyramidal et donc moins stable que le radical **47**.

2.2.2- Désoxygénation directe.

La préparation du composé **45** peut également être réalisée par désoxygénation directe. En effet, la réduction de la fonction héli-acétal ou la désoxygénation du substrat **19** semble des méthodes tout à fait envisageables pour cette étape.

Nous avons donc appliqué ces deux méthodes sur notre molécule **19**, en effectuant une réduction par un silane et une désoxygénation radicalaire d'alcool tertiaire.

2.2.2.1- Réduction par un silane

Dans la littérature, la réduction de la position anomérique par un silane est communément employée pour préparer des C-glycosides avec une complète stéréosélectivité.^{184,185}

La position particulière de notre alcool fait du carbone qui le porte, un carbone anomère tertiaire, semblable à ceux réduits dans la littérature. Cette stratégie semble donc prometteuse pour la synthèse du composé **45** (Schéma 99).

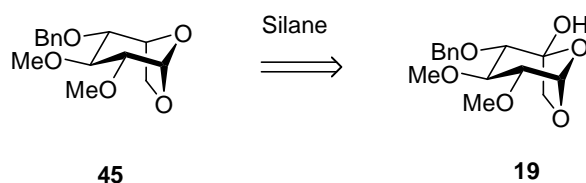


Schéma 99

Le dérivé **19** est alors engagé dans la réduction de la position anomérique C-5. Le triéthylsilane a été utilisé comme réducteur et deux acides de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et TMSOTf) ont été employés comme inducteur de la réduction (Schéma 100).

(184) Ellsworth, B. A.; Doyle, A. G.; Patel, M.; Caceres-Cortes, J.; Meng, W.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Washburn, W. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3243-3247.

(185) Terauchi, M.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3751-3754.

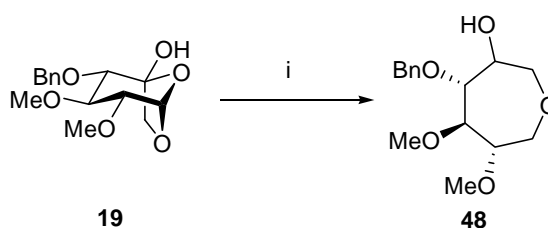


Schéma 100

(i) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ou TMSOTf, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , -20°C , 90 %.

Nous n'avons pas pu isolé le composé désoxygéné **45**, mais le produit **48** est obtenu dans les deux cas avec un très bon rendement. La réaction ne peut donc pas se faire normalement. La formation de l'intermédiaire oxonium est défavorisée à cause du carbone C-5 en jonction de cycles. L'acide de Lewis peut se chélater sur l'oxygène O-6 ; ce qui détermine ensuite l'attaque du réducteur en C-1. Il y a ainsi ouverture du cycle pyranique avec régénération de la fonction cétone, immédiatement réduite par le triéthylsilane. L'ouverture directe par deux hydrures si l'oxygène O-1 du cycle pyrane est complexé par l'acide de Lewis est également une possibilité.

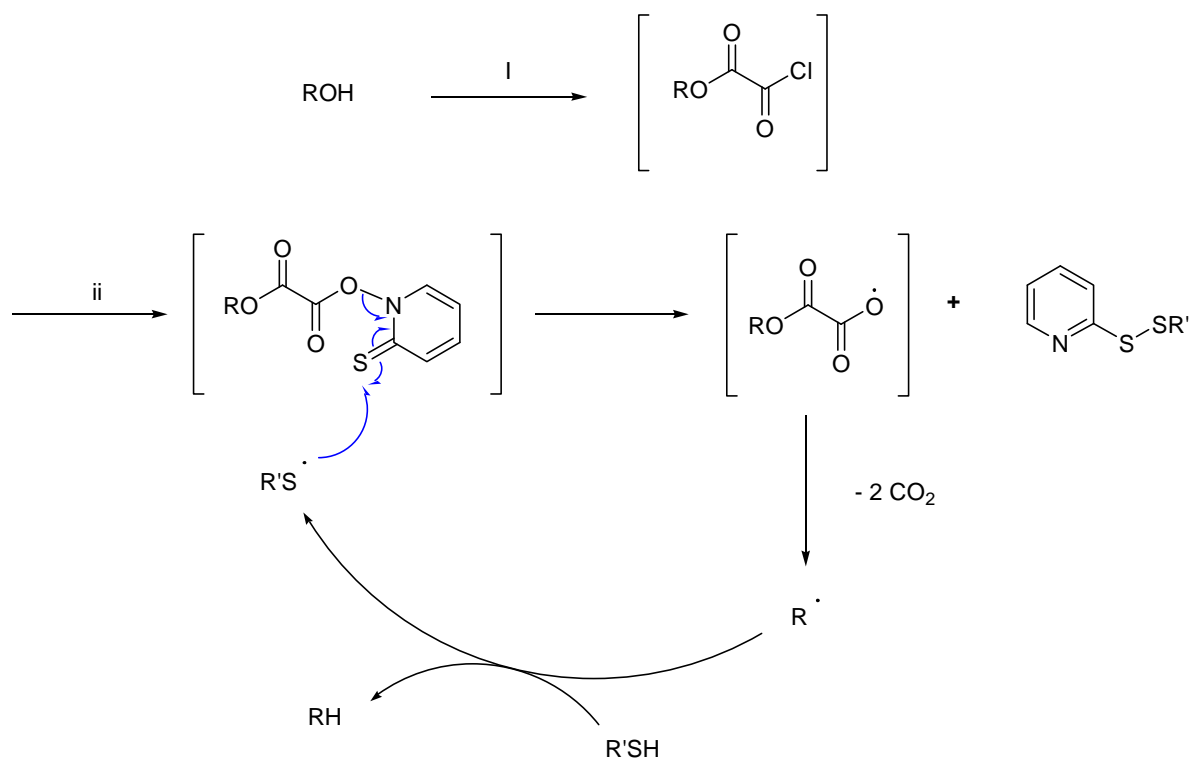
La réduction de la position anomérique par un silane ne donne pas le résultat souhaité. Le composé désoxygéné **45** ne peut pas être obtenu par cette méthode. La fonction héli-acétal est réduite ainsi que la fonction acétal avec ouverture du cycle pyrane ; ce qui conduit au produit **48**, inexploitable pour la préparation de dérivés L-ido.

2.2.2.2- Désoxygénation radicalaire

Barton *et al.*¹⁷³ ont décrit une technique pour former en une étape des radicaux tertiaires à partir de l'alcool tertiaire correspondant. Elle repose sur la formation du double ester de l'acide oxalique avec d'un côté l'alcool tertiaire et de l'autre la N-hydroxypyridine-2-thione (Schéma 101).

La décomposition de ce double ester en présence d'un thiol conduit à la formation d'un alcane. Le thiol déclenche, de manière radicalaire, la fragmentation de l'oxalate qui libère deux molécules de dioxyde de carbone. La capture par le radical R d'un hydrogène du thiol génère l'alcane et entretient le cycle réactionnel. L'alcool tertiaire est ainsi désoxygéné.

(173) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 9, 1603-1611.



(i) $(\text{COCl})_2$; (ii) *N*-hydroxypyridine-2-thione, DMAP, $\text{R}'\text{SH}$, benzène, reflux.

Nous avons donc appliquée cette méthode au substrat 1,6-anhydro-5-ulose **19** (Schéma 102).

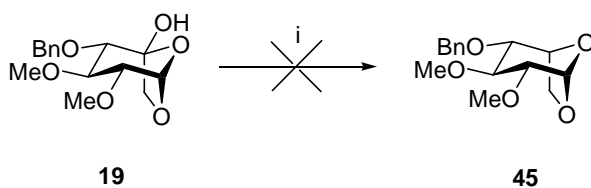


Schéma 102

(i) $(\text{COCl})_2$ puis *N*-hydroxypyridine-2-thione, DMAP, *t*-BuSH, benzène, reflux

Le produit **45** n'a pas été obtenu. Le substrat de départ **19** a été récupéré à 70 %. Nous avons donc voulu savoir s'il y avait ou pas un manque de réactivité de l'alcool et si la décomposition avait bien lieu. Ceci nous a amené à essayer différentes méthodes de préparation du double ester qui est l'étape importante de la réaction (Tableau 14).

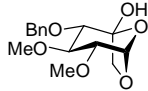
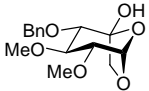
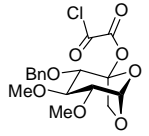
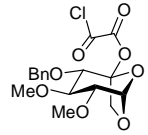
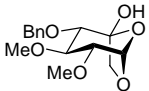
Entrée	Départ	Condition	Résultat
1		(COCl) ₂ (10 eq), benzène, 20 h, t.a. puis <i>N</i> -hydroxypyridine-2-thione (1,5 eq), DMAP cat., <i>t</i> -BuSH (5 eq), reflux, 1 h.	 19
2	19	(COCl) ₂ (3 eq), Et ₃ N (3 eq) CH ₂ Cl ₂ , 2 h, t.a	 49 RMN ¹ H et ¹³ C du brut OK
3		<i>N</i> -hydroxypyridine-2-thione (1,5 eq), DMAP cat, THF, t.a, 8 h.	 19

Tableau 14

La formation de l'intermédiaire **49** est effectuée (entrée 2), mais il semblerait que l'estérification par la *N*-hydroxypyridine-2-thione ne se réalise pas : il y a dégradation en produit de départ **19**.

Ainsi, cette méthode ne semble pas convenir à notre substrat **19**. L'ester d'oxalyl **45** est bien formé mais il ne semble pas possible d'isoler le double ester. Il est ensuite dégradé pour donner le substrat de départ **19**.

2.2.3- Bilan

Les différentes méthodes de désoxygénation utilisées au cours de cette étude ont révélé une réactivité particulière des différents intermédiaires formés (Tableau 15).

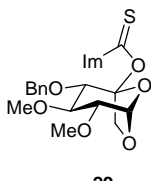
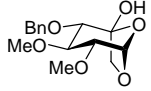
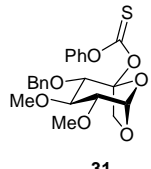
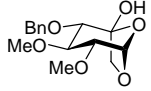
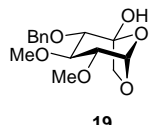
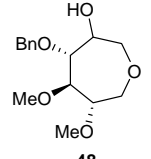
Départ	Réactifs	Résultat
 29	Bu ₃ SnH, AIBN	 19
	TTMS, AIBN	
 31	Bu ₃ SnH, AIBN	 19
	TTMS, AIBN	
 19	TMSOTf ou BF ₃ .OEt ₂ , Et ₃ SiH	 48 90 %
	(COCl) ₂ , <i>N</i> -hydroxypyridine-2-thione, <i>t</i> -BuSH	Départ

Tableau 15

Ainsi, la réaction de Barton a mis en avant la coupure du mauvais côté pour reformer le produit **19**. Ceci est expliqué par la réactivité des intermédiaires radicaux obtenus pendant la réaction.

Il en est de même pour la réduction du carbone C-5 par un silane. La position de jonction de cycles pour ce carbone la rend impossible. Elle conduit à la réduction du carbone C-1 avec ouverture du cycle furanique pour former le composé **48**.

Enfin, la désoxygénation radicalaire directe n'apporte pas le résultat escompté. Le manque de stabilité du double ester semble empêcher le bon déroulement de la réaction. Le dérivé de départ **19** est récupéré bien que l'intermédiaire **49** soit formé avec certitude.

2.3- Conclusion

Tout au long de ces études, nous avons donc poursuivi notre stratégie de synthèse du dérivé *L-ido* : il a fallu activer l'hydroxyle en C-5 puis effectuer l'étape de désoxygénation.

Les méthodes d'activation se sont révélées difficiles à réaliser tout particulièrement sous la forme de composés halogénés qui n'ont jamais pu être obtenus. L'activation sous la forme de dérivés thiocarbonylés a conduit à des résultats meilleurs (Tableau 16).

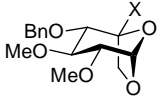
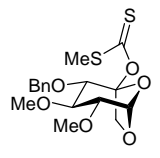
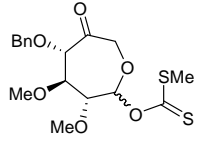
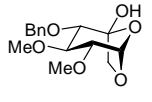
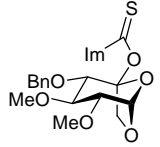
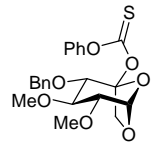
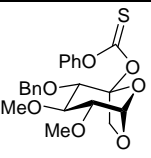
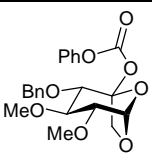
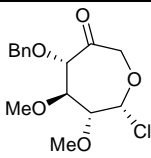
Objectif	Résultat
 <p>X = Br ou Cl</p>	Pas de réaction ou dégradation
 <p>22</p>	 <p>23 20 %</p>  <p>19 23 %</p>
 <p>29</p>	60 % 29
 <p>31</p>	 <p>31 30 %</p>  <p>21 45 %</p>  <p>32 25 %</p>

Tableau 16

La désoxygénation a ensuite été effectuée soit à partir des dérivés activés, soit directement sur l'hydroxyle libre. Le produit désoxygéné n'a jamais été isolé quelque soit la méthode utilisée.

Par conséquent, nous n'avons pas réussi à obtenir le dérivé 1,6-anhydro-L-idopyranoside. Nous avons toutefois révélé la réactivité particulière de ce système acétal/hémi-acétal qui fixe la configuration *L-ido*. La formation à deux reprises d'un septanose cyclique semble l'illustrer.

La formation de ce septanose pourrait néanmoins servir de départ pour une nouvelle voie d'accès aux dérivés *L-ido* par réduction du carbonyle. Nous avons donc entrepris de comprendre et de contrôler sa formation, afin d'appliquer cette réaction à la préparation de L-idopyranosides.

3- Formation et réduction du septanose

Comme décrit dans le chapitre sur la désoxygénation, lors de l'activation de l'hydroxyle, la formation d'un cycle septanose **32** est constatée. Ce composé présente un intérêt particulier car il est à la fois un sous produit de réaction et un substrat potentiel vers le dérivé *L-ido* : comprendre et favoriser l'obtention du septanose sont donc deux points importants pour l'accès aux composés *L-ido*. En effet, le septanose **32** est un excellent composé intermédiaire. Par une réduction diastéréosélective de la fonction cétone, le composé *pro L-ido* **50** peut être obtenu. Par la suite, l'hexose de configuration *L-ido* **51** peut être formé par cyclisation intramoléculaire (Schéma 103).

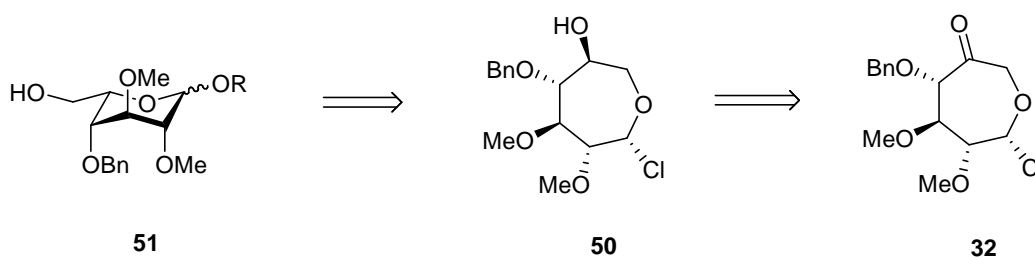


Schéma 103

Nous détaillerons donc les différentes méthodes essayées pour obtenir le septanose, nous décrirons une hypothèse de mécanisme et la réduction diastéréosélective de la fonction cétone.

3.1- Hypothèses de mécanismes

Lors de l'activation de l'hydroxyle par un phényl thionochloroformiate, la formation du septanose **32** a été constatée (Schéma 104).

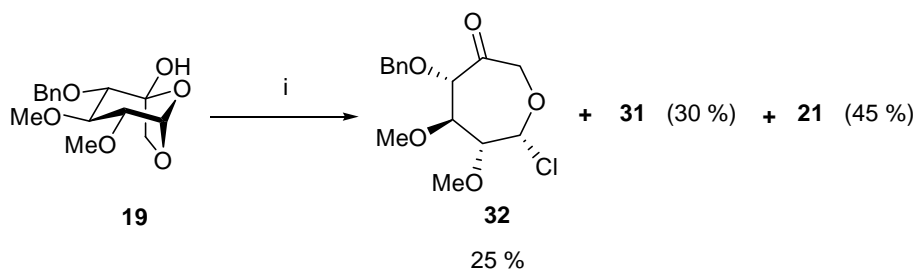


Schéma 104

(i) PhOCSCl, Pyr, DMAP cat, CH₂Cl₂.

Un mécanisme radicalaire ou une réaction de type SN_2 peuvent expliquer la formation de ce septanose.

3.1.1- Par voie radicalaire

Tout d'abord, nous avons voulu savoir si la formation du septanose **32** résultait d'une réaction radicalaire soit sur le dérivé 1,6-andro **19**, soit sur le composé activé **31** (Schéma 105).

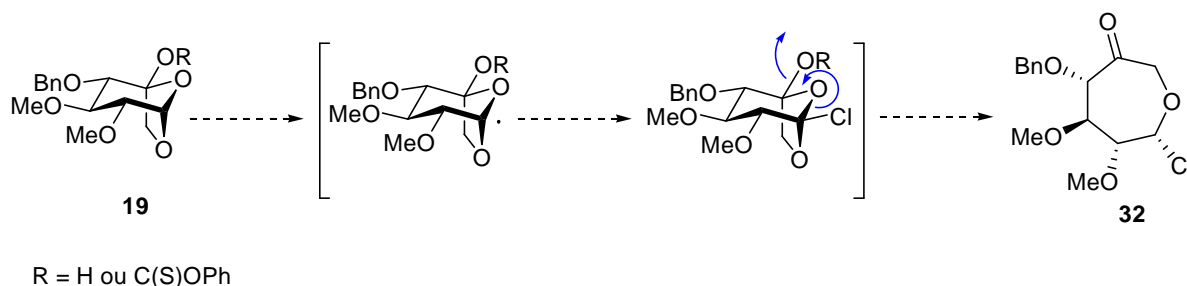


Schéma 105

Les différents essais réalisés sont répertoriés ci après (Tableau 17) :

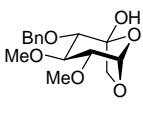
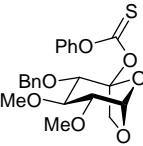
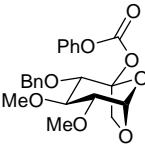
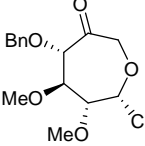
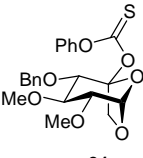
Entrée	Départ	Condition	Résultat
1	 19	NCS, AIBN, benzène, reflux	Pas de réaction
2		NCS, hv, benzène	Dégradation
3		PhOCSCl, Pyr, hydroquinone, CH ₂ Cl ₂	 31 30 %  21 40 %  32 30 %
4	 31	NCS, AIBN, benzène, reflux	Pas de réaction
5		PhOCSCl, Pyr, CH ₂ Cl ₂ , 1 sem.	

Tableau 17

L'utilisation du *N*-chlorosuccinimide, initiateur de radical Cl, sur le dérivé **19** conduit à une non réactivité ou à une dégradation totale du substrat. En présence d'un piège à radicaux dans les

conditions d'activation sous forme de phénylthionocarbonate, la quantité de septanose **32** est semblable à celle obtenue sans piègeur (entrée 3). La formation du septanose ne proviendrait pas d'une réaction radicalaire sur le composé 1,6-anhydro **19**.

Les résultats obtenus à partir du composé **31** sont équivalents. La stabilité du produit **31** est vérifiée par sa mise en contact avec les conditions de sa formation pendant une semaine. De plus, dans des conditions radicalaires (entrée 4) le produit de départ est récupéré.

Ainsi, ce n'est pas une réaction radicalaire qui conduit à la formation du septanose **31**.

3.1.2- Par S_N2

Nous avons envisagé que le mécanisme de formation du septanose était une substitution nucléophile de l'hydroxyle, activé à partir du composé bicyclique **19** ou d'un dérivé septanose **51**, issu de l'ouverture du cycle pyrane pour régénérer la cétone (Schéma 106).

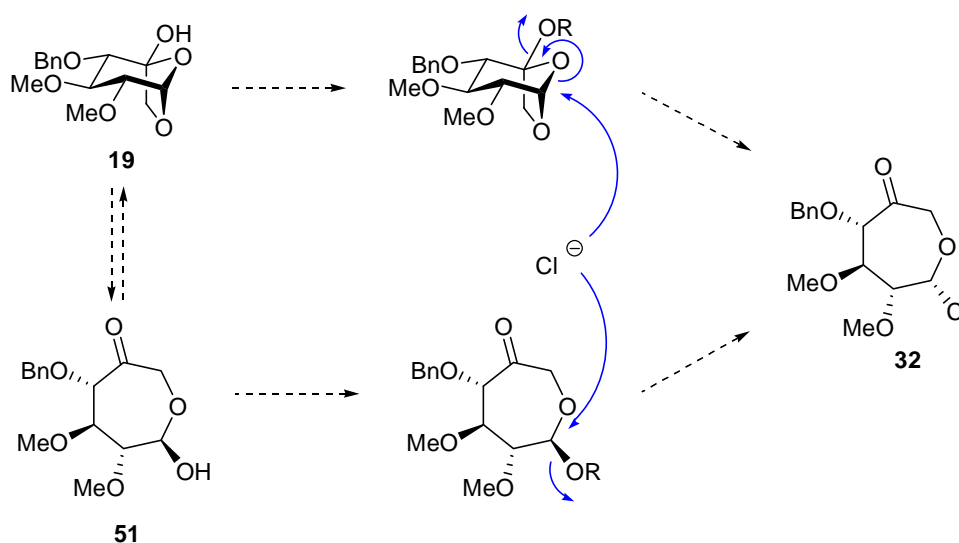


Schéma 106

Ainsi, plusieurs tentatives de formation du cycle à sept ont été effectuées.

3.1.2.1- Ouverture nucléophile

Les essais ont été réalisés sur le dérivé 1,6-anhydro **19** ou sur des composés activés en C-5.

A partir du dérivé **19**

- Dans un premier temps, une réaction de Swern a été envisagée. La source de chlore est le chlorure d'oxalyle (Schéma 107). En s'inspirant du mécanisme de l'oxydation de Swern, l'intermédiaire **52** peut être généré. Par la suite, le chlore, libéré pendant l'activation de l'hydroxyle, peut attaquer le composé **52** selon le mécanisme décrit ci-dessus. Le septanose souhaité peut être ainsi obtenu avec la bonne configuration en C-1.

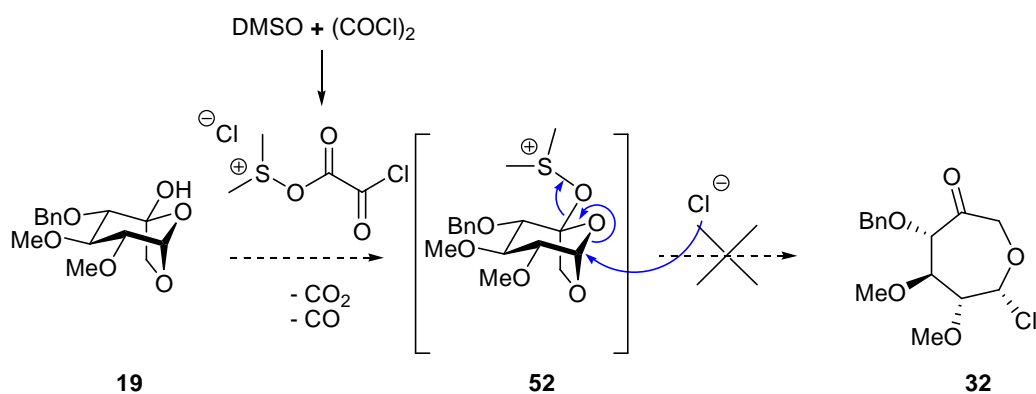


Schéma 107

(i) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -70°C.

Cependant, tous les essais ont conduit à la récupération du produit de départ **19** (80 %). En outre, un second produit est formé lors d'un traitement par la triéthylamine : il s'agit du dérivé insaturé **53** (Tableau 18).

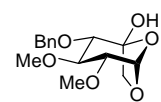
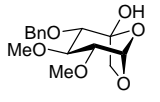
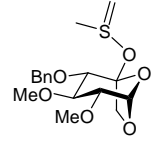
Entrée	Conditions	Résultat
1	(COCl) ₂ (1,2 eq), DMSO (1,5 eq), CH ₂ Cl ₂ , -70°C	
2	(COCl) ₂ (2,4 eq), DMSO (3 eq), CH ₂ Cl ₂ , -70°C	19
3	(COCl) ₂ (2,4 eq), DMSO (3 eq), CH ₂ Cl ₂ , -70°C puis Et ₃ N, t.a.	  19 53 60 % 20 %

Tableau 18

• Par la suite, la réaction de substitution nucléophile en présence de sel de phosphonium a été utilisée comme modèle. En effet, l'hydroxyle peut être activé pour conduire au composé **54**. Ce dernier peut être alors substitué par le chlore, issu de la décomposition du CCl₄, selon le mécanisme d'ouverture du cycle pyrane. Le septanose pourrait être ainsi formé (Schéma 108).

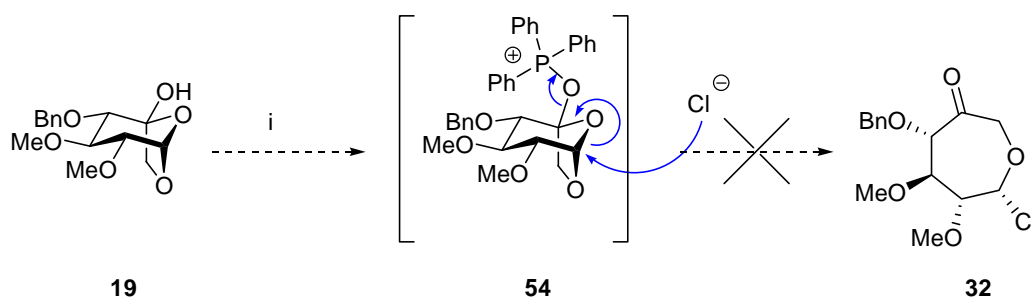


Schéma 108

(i) PPh₃, CCl₄, reflux.

Le résultat souhaité n'est pas obtenu mais le produit de départ est récupéré à 60 %.

• Enfin, en présence de chlorure de mésyle, le septanose **32** pourrait être formé par une réaction « one pot » d'activation-ouverture du cycle. La source de chlore est le chlorure de pyridinium qui est présent en large excès (Schéma 109).

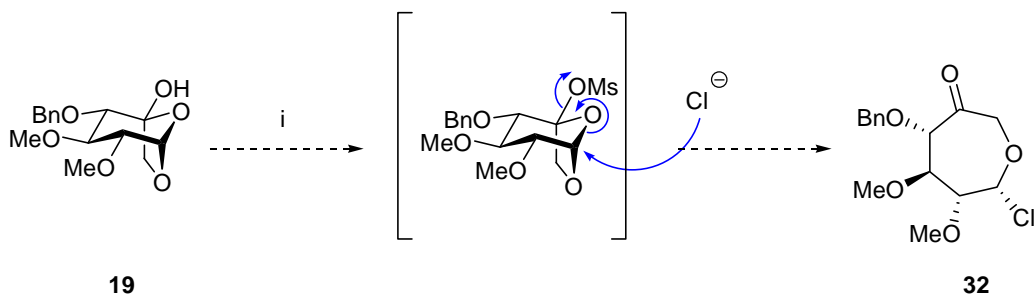


Schéma 109

(i) MsCl, Pyr.HCl, Pyr.

Le composé **32** n'a jamais été isolé. Toutefois l'intermédiaire activé a été obtenu avec un rendement de 80 %.

Méthode par l'activation de l'hydroxyle

Afin de faciliter le mécanisme d'ouverture, l'hydroxyle a été activé sous forme de groupement triflate (Schéma 110).

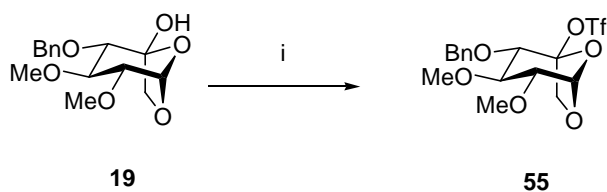


Schéma 110

(i) Tf₂O, Pyr, CH₂Cl₂, 90 %.

Le substrat activé **55** est alors repris dans des conditions de substitution nucléophile en présence de chlorure de tetrabutylammonium (Schéma 111).

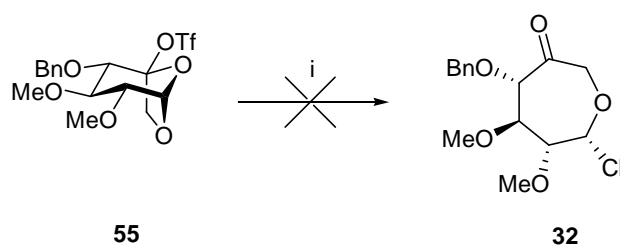


Schéma 111

(i) TBACl, DMF, t.a ou 100°C.

Aucune réaction n'est observée à température ambiante. Lorsque la réaction est chauffée à 100°C, une dégradation générale du composé **55** est constatée.

Quelque soit la méthode, le composé **32** n'a jamais été isolé. Nous avons donc essayé un autre nucléophile pour tester les possibilités d'ouverture du synthon bicyclique.

En s'inspirant de conditions utilisées dans la littérature,^{186,187} nous avons engagé cette étape de substitution avec ouverture de cycle en employant le thiophénol comme nucléophile (Schéma 112).

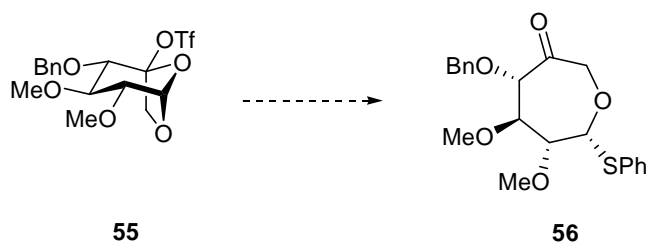


Schéma 112

(186) Creary, X.; McDonald, S. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 474-479.

(187) Jaramillo, C.; Corrales, G.; Fernandez-Mayoralas, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7783-7786.

Les essais que nous avons effectués, se sont révélés infructueux (Tableau 19).

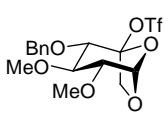
Entrée	Condition	Résultat
1	PhSH (3 eq), collidine (3 eq), CH ₂ Cl ₂ , 48 h.	 55
2	PhSH (4 eq), Et ₃ N (pH 9), CH ₂ Cl ₂ , 48 h	
3	PhSH(4 eq), Et ₃ N (pH 9), CH ₂ Cl ₂ , reflux, 15 h	
4	PhSH (2,2 eq), NaH 60% (2,5 eq), THF, 48 h	

Tableau 19

Quelques soient les conditions le produit triflate **55** est toujours récupéré à 70 %.

Par la méthode d'ouverture à l'aide d'un nucléophile, la formation du septanose est non réalisable.

3.1.2.1- Ouverture par catalyse acide

Nous avons également tenté l'ouverture du cycle pyrane par catalyse acide, en s'inspirant de méthode décrites dans la littérature pour l'ouverture de sucres 1,6-anhydro. Plusieurs acides ont été employés ainsi que différents nucléophiles.

- Dans un premier temps, l'ouverture a été effectuée en présence d'acide de Brønsted dans le méthanol (Schéma 113).

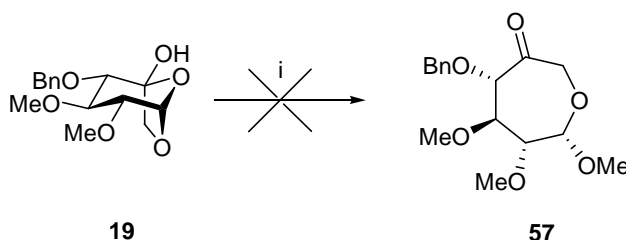


Schéma 113

(i) H⁺, MeOH.

Deux types d'acide ont été utilisés : l'acide chlorhydrique et la résine acide Amberlyst IR 120. Dans les deux cas une dégradation générale est observée (Tableau 20).

Entrée	Acide	Condition	Résultat
1	HCl 3M (10% v/v)	MeOH, t.a, 30 h	Dégradation
2	Amberlyst IR 120	MeOH, 45°C, 40 h	Dégradation

Tableau 20

Ces méthodes ne sont pas applicables puisque les conditions engendrent une dégradation du produit de départ.

- Une catalyse par un acide de Lewis¹⁸⁸⁻¹⁹¹ a été ensuite testée sur le dérivé **19** et sur le composé acétylé **20** (Schéma 114).

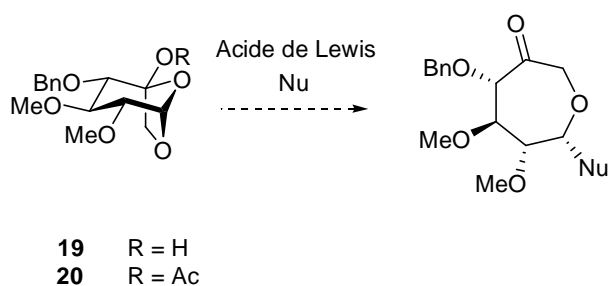


Schéma 114

(188) Arndt, S.; Hsieh-Wilson, L. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4179-4182.
 (189) Lee, J.-C.; Tai, C.-A.; Hung, S.-C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 851-855.
 (190) Szabo, Z. B.; Borbas, A.; Bajza, I.; Liptak, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 83-95.
 (191) Lee, J.-C.; Chang, S.-W.; Liao, C.-C.; Chi, F.-C.; Chen, C.-S.; Wen, Y.-S.; Wang, C.-C.; Kulkarni, S. S.; Puranik, R.; Liu, Y.-H.; Hung, S.-C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 399-415.

Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (Tableau 21).

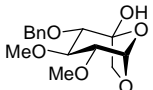
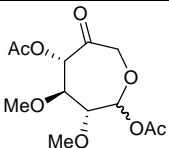
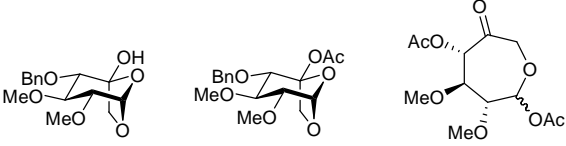
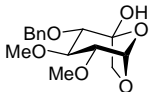
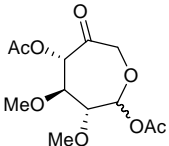
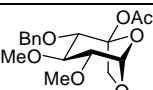
Entrée	Produit de départ	Condition	Résultat
1	19	ZnBr ₂ (1,5 eq), MeOH, 30 h	 19
2		Yb(OTf) ₃ (5 % mol), Ac ₂ O, 24 h	 58a et b 1 : 1 80 %
3		Yb(OTf) ₃ (5 % mol), Ac ₂ O (1,2 eq), CH ₂ Cl ₂ , 1 semaine	 19 20 58a et b
4		Yb(OTf) ₃ (5 % mol), PhSH (3 eq), CH ₂ Cl ₂ , 1 semaine	 19
5	20	Yb(OTf) ₃ (5 % mol), Ac ₂ O, 20 h	 58a et b 6 : 4 90 %
6		Yb(OTf) ₃ (5 % mol), PhSH, 72 h	 20 90 %
7		BF ₃ .Et ₂ O (3 eq), PhSH (1,5 eq), CH ₂ Cl ₂ , 0°C puis t.a, 36 h	Dégradation

Tableau 21

Les résultats peuvent se classer en deux catégories : ceux qui conduisent à un septanose et ceux qui ne donnent pas de réaction. Que ce soit à partir des dérivés **19** ou **20**, l'utilisation de différents acides de Lewis en présence de thiophénol ou de méthanol conduit à une non réactivité. Le produit de départ est récupéré (entrée 1,4 et 6). A l'inverse, en présence de triflate d'ytterbium, d'anhydride acétique et en absence de solvant, le mélange des deux diastéréoisomères **58a** et **58b** est obtenu avec de très bons rendements aussi bien à partir du composé **19** que du dérivé **20** (entrée 2 et 4). Il faut également

remarquer que dans tous les cas cette réaction s'accompagne d'une solvolysse du groupe benzyle en C-4. Cette acétolysse en présence d'un acide de Lewis a déjà été décrite dans la littérature.¹⁹²⁻¹⁹⁵

3.2- Proposition de mécanisme de formation des septanoses

A partir des différents résultats obtenus lors de cette étude, nous pouvons envisagé un mécanisme qui explique la formation des composés septanoses.

3.2.1- Formation du septanose 32

Les différents résultats obtenus lors des tentatives d'ouverture par voie radicalaire confirment que le mécanisme n'est pas radicalaire. En effet, aucune réaction n'a été observée ou une dégradation générale a été constatée.

Les essais de formation par un mécanisme ionique de type substitution nucléophile se sont également révélés non productifs. Le produit souhaité **32** n'a jamais été observé. Ce type de mécanisme ne semble pas convenir (Schéma 115).

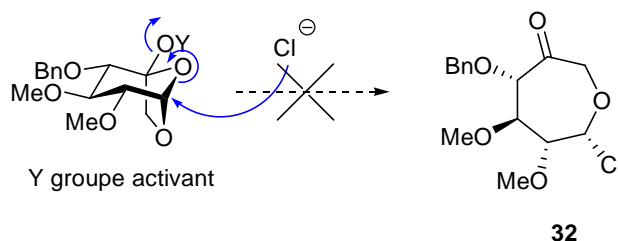


Schéma 115

En outre, parallèlement à cette étude, les essais d'activation de l'hydroxyle par un *S*-méthylxanthate ont mis en lumière une réaction secondaire intéressante. En effet, lors de cette réaction, le septanose *S*-méthylxanthate **23** se forme (Schéma 116).

(192) Hung, S.-C.; Lin, C.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5419-5422.

(193) Kartha, K. P. R.; Dasgupta, F.; Singh, P. P.; Srivastava, H. C. *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, 5, 437 - 444.

(194) Sakai, J.-I.; Takeda, T.; Ogihara, Y. *Carbohydr. Res.* **1981**, 95, 125-131.

(195) Xie, J. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 399-406.

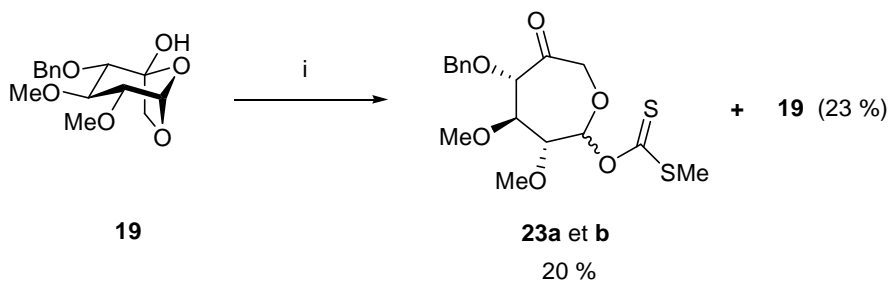


Schéma 116

(i) NaH, CS₂, MeI, DMF.

Il semblerait que le dérivé chloré **32** ne se forme pas à partir du composé bicyclique mais plutôt à partir d'une forme septanose. Comme suggéré dans la littérature par Murphy *et al.*,¹⁵² la formation du septanose **32** s'expliquerait par un équilibre entre les formes **26** et **27** (Schéma 117). Chacun peut alors réagir pour conduire au composé *S*-méthylxanthate correspondant.

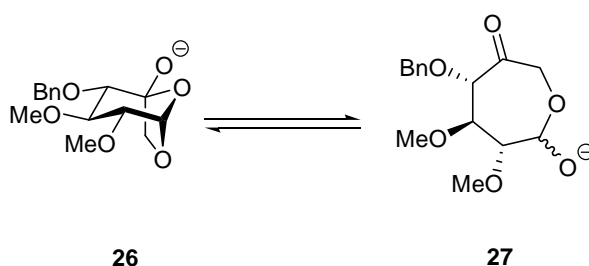


Schéma 117

Cet équilibre peut s'appliquer lors de la réaction d'activation de l'hydroxyle sous la forme de phénylthionocarbonate ; ce qui expliquerait l'apparition du septanose **32** (Schéma 118). L'équilibre entre la forme bicyclique **26** et la forme septanose **27** permet l'activation de l'hydroxyle secondaire pour conduire au dérivé **60**. Le septanose **32** est ensuite obtenu par substitution nucléophile par l'ion chlorure. Parallèlement, l'hydroxyle tertiaire est activé pour donner le produit **31**. Puis une partie de ce dernier est converti en composé **21**.

(152) Enright, P. M.; Tosin, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Cronin, L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3733-3741.

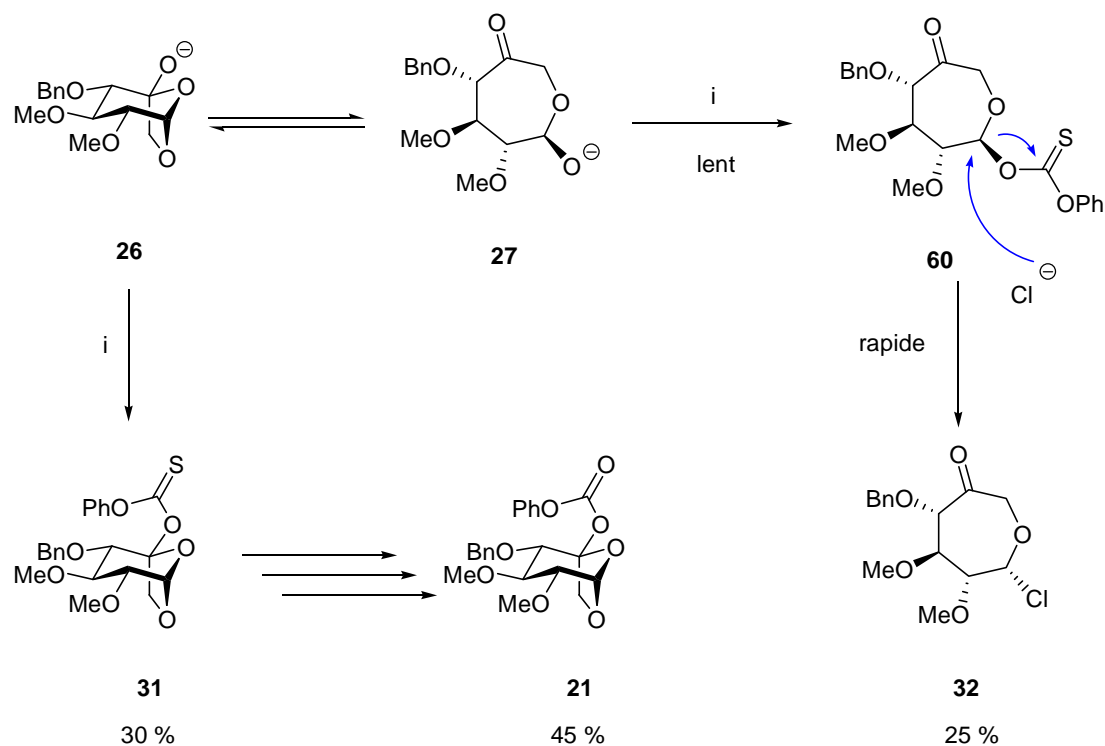


Schéma 118

(i) PhOCSCl, Pyr, CH₂Cl₂.

Ainsi la formation du septanose **32** est expliquée mais nous n'avons pas réussi à déterminer les conditions qui pourraient déplacer l'équilibre en faveur du composé d'ouverture **27**. De même, nous n'avons pu, pas à ce jour, isoler ou mettre en évidence par CCM le composé **60**. La cinétique de la substitution nucléophile doit être supérieure à celle de l'activation du composé **27**.

3.2.2- Formation du septanose 58

Les différents essais d'ouverture des composés bicycliques **19** et **20** par catalyse acide ont permis l'obtention du septanose **58**, sous la forme d'un mélange des deux diastéréoisomères. En effet, une quantité catalytique de triflate d'ytterbium dans l'anhydride acétique, convertit le substrat **19** (ou **20**) en ce mélange (Schéma 119).

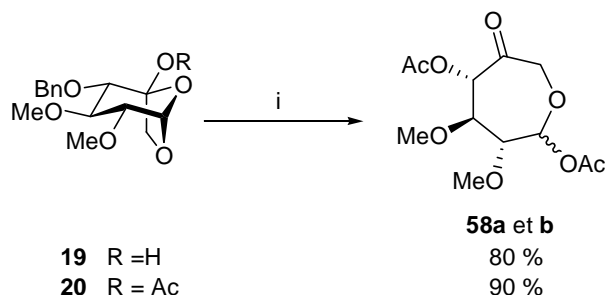


Schéma 119

(i) Yb(OTf)₃ cat., Ac₂O, 24 h.

Lorsque la réaction est effectuée avec 1,2 équivalents d'anhydride acétique, la formation du dérivé **20** est observée. Le composé **20** semblerait être un intermédiaire dans le mécanisme de formation des produits **58**. De plus, le mélange **58** est également obtenu à partir du substrat acétylé **20**. Cela confirme que le dérivé acétylé **20** est un intermédiaire réactionnel.

En nous appuyant sur les travaux de Marko,¹⁹⁶ Lee *et al*¹⁸⁹ nous proposons le mécanisme catalytique suivant (Schéma 120). En premier lieu, l'ytterbium active l'anhydride acétique pour conduire au composé **61**. L'acétylation est ensuite réalisée suivant le cycle catalytique **I**. Cela provoque la libération du dérivé acétate **20** et d'acide triflique. Le cycle catalytique **II** peut alors s'enclencher. L'acide triflique réagit avec l'anhydride acétique pour former l'anhydride mixte **A**. Ce dernier permet de démarrer le cycle **III** par l'acétylation du dérivé **20** ; ce qui engendre le cation **63**. Il se réarrange par ouverture du cycle pyrane pour donner l'oxonium **63'**. En présence de l'anion triflate et du complexe **61**, l'intermédiaire **63'** est acétoxylé pour conduire au mélange **64**. La stéréochimie de l'attaque n'est pas sélective en raison de la formation de oxonium. On est dans le cas d'une substitution nucléophile de type 1. La cétone est ensuite régénérée pour donner les produits **65a** et **65b**. La solvolysse est effectuée fournissant les septanose **58a** et **58b**. Il faut remarquer que la solvolysse est également observée lorsque l'anhydride acétique est présent en faible quantité (1,2 eq). La cinétique de cette réaction est supérieure à celles de l'ouverture du cycle et de l'acétylation de l'hydroxyle en C-5.

(196) Dumeunier, R.; Marko, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 825-829.

(189) Lee, J.-C.; Tai, C.-A.; Hung, S.-C. *Ibid.* **2002**, *43*, 851-855.

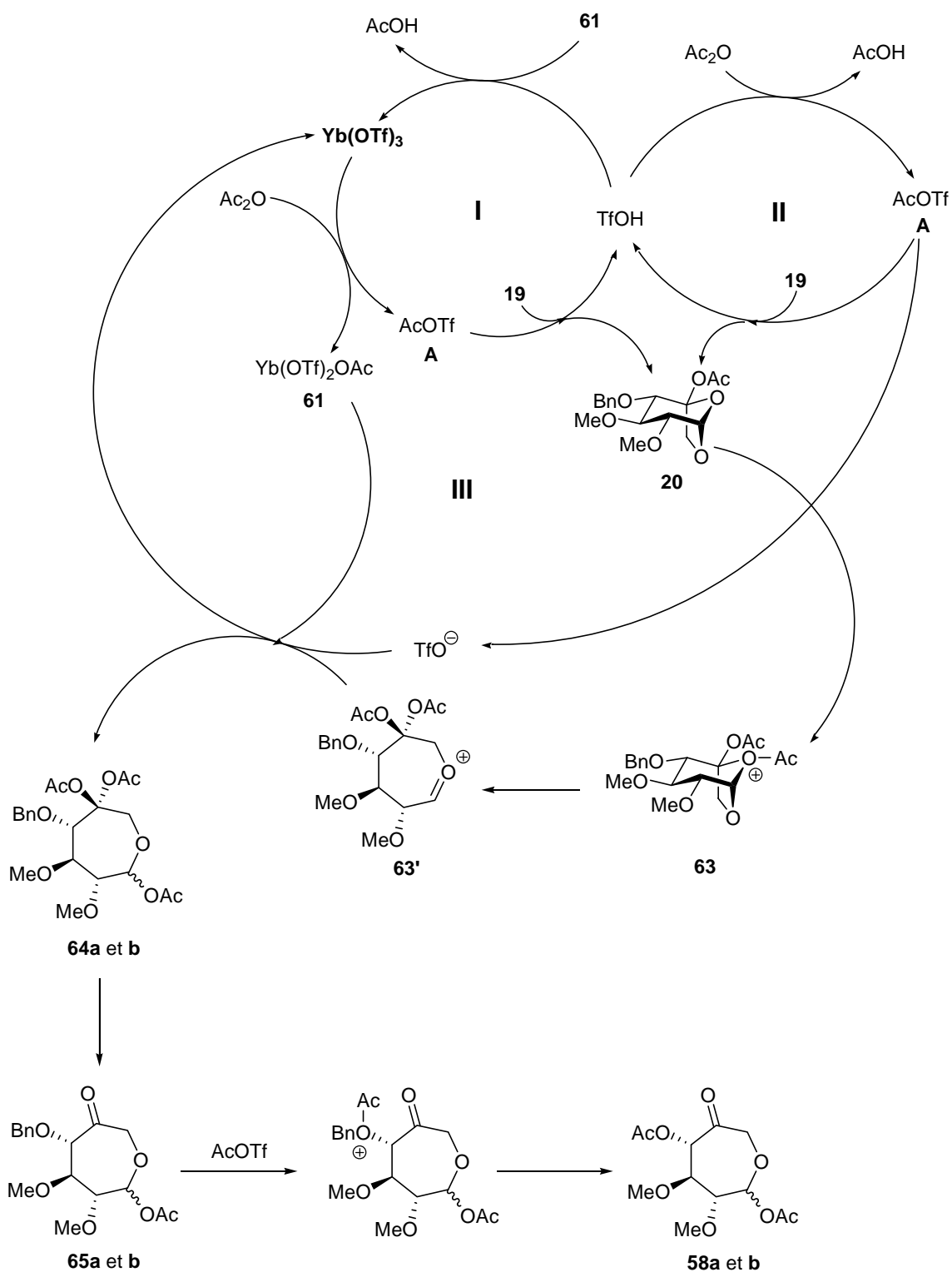


Schéma 120

La formation des septanoses diacétates **58a** et **58b** est expliquée et sa mise en œuvre présente un intérêt particulier dans le cadre de la préparation de dérivés *L-ido*. Nous avons donc utilisé cette découverte pour mettre au point une nouvelle voie de synthèse d'un synthon *L-iduronique*.

3.3- Application à la synthèse de dérivés L-ido

Nous avons donc envisagé de valoriser cette formation de septanoses en les utilisant comme substrats de départ dans une nouvelle voie d'accès. L'idée repose sur une réduction diastéréosélective de la fonction cétone. Par la suite, grâce à un réarrangement intramoléculaire un dérivé L-idopyranoside peut être obtenu (Schéma 121).

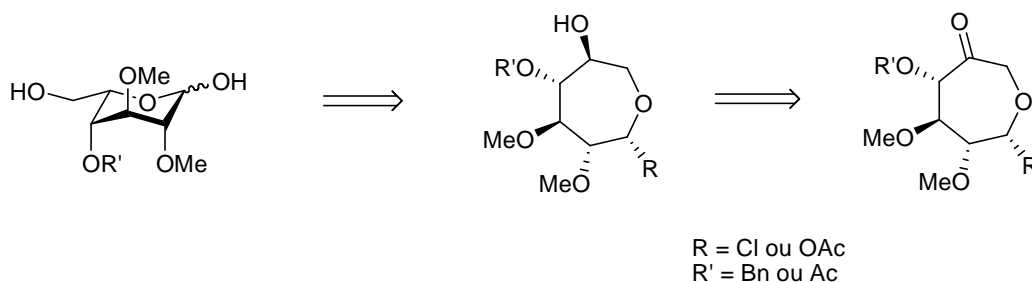


Schéma 121

Les septanoses obtenus durant nos travaux ont donc été engagés dans la réduction de la fonction cétone.

3.1- Réduction du septanose 32

Le composé **32** a été en premier lieu réduit en par NaBH_4 . Le brut réactionnel a ensuite été acétylé pour obtenir une meilleure caractérisation. Cependant, le produit désiré n'a pas été obtenu. Le dérivé **66** a été isolé avec un rendement de 20 % (Schéma 122).

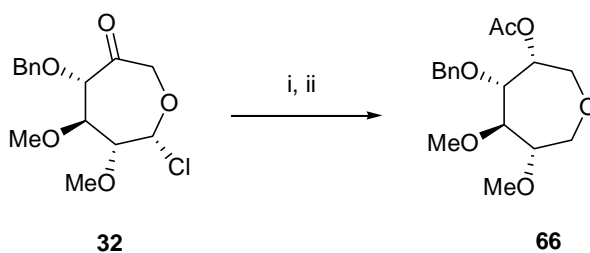


Schéma 122

(i) NaBH_4 , THF, t.a, 1 h ; (ii) Ac_2O , Pyr, DMAP cat., CH_2Cl_2 , 1 nuit, 20 %.

La réduction a donc été réalisée en utilisant d'autres réducteurs puis les bruts ont été directement acétylés (Tableau 22).

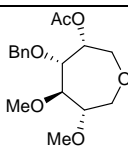
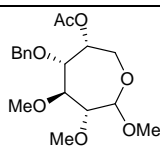
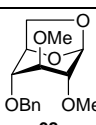
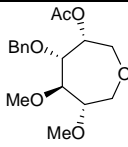
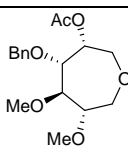
Entrée	Réducteur	Résultat
1	NaBH ₄ (1,2 eq), THF, t.a.	 <p>66 20 %</p>
2	NaBH ₄ (1,2 eq), MeOH, t.a.	 <p>67 80 %</p>
3	Dibal-H (2 eq en 3 fois), toluène, t.a.	 <p>68 80 %</p>
4	Dibal-H (2 eq), toluène, t.a.	 <p>66 60 %</p>
5	TBABH(OAc) ₃ (large excès), THF/MeOH (9/1), t.a.	Pas de réaction
6	L-sélectride (2 eq), THF, t.a.	 <p>66 55 %</p>

Tableau 22

La réduction de la cétone seule est difficile à réaliser, la réduction de l'halogène étant également effectuée (entrée 1, 4 et 6). Après acétylation, le composé **66** est obtenu. La réduction est diastéréosélective et vraisemblablement en faveur de la configuration *pro D-gluco*. Dans le méthanol, la réduction par NaBH₄ s'accompagne d'une substitution du chlore par un méthoxy pour conduire au produit **67** (entrée 2). Le réducteur apporte suffisamment de basicité au milieu réactionnel pour permettre la substitution. La stéréochimie de cette dernière n'a pas été étudiée.

L'utilisation du Dibal-H, par addition fractionnée, donne un résultat très différent (entrée 3). La complexation avec l'aluminium augmenterait la nucléophilie de l'alcool néo-formé. La réaction de cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire du chlore est favorisée pour conduire au

dérivé 1,6-anhydro **68**. La sélectivité de la réduction est totale en faveur de la configuration D-*gluco* (Schéma 123). Ce résultat confirme la stéréochimie du dérivé **66** obtenu.

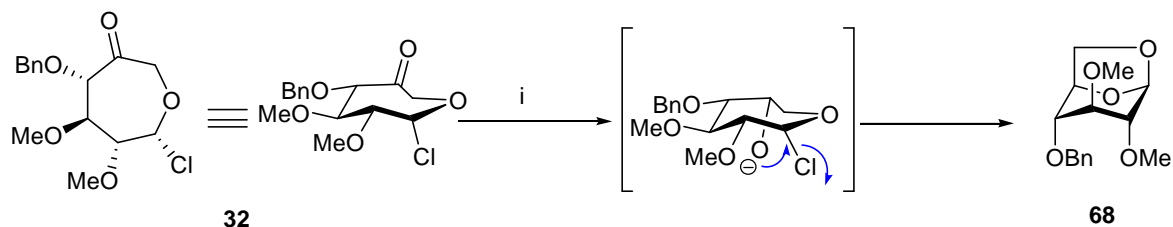


Schéma 123

(i) Dibal-H, toluène, t.a., 8 h, 80 %.

Ainsi la réduction du septanose chloré **32** est en faveur du composé D-*gluco*. La présence du groupe benzyle favorise l'attaque *anti* de la part du réducteur ; ce qui conduit à un produit de configuration *syn*.

3.2- Réduction du mélange de septanoses **58**

La réduction de la fonction cétone sur le mélange **58** a été également réalisée. Cependant, la présence des groupes acétate en C-1 et C-4 la rend plus délicate. En effet, une déprotection de ces hydroxyles lors de la réduction provoquerait une compétition entre la cyclisation sous forme de furanose et celle sous forme de pyranose. Notre stratégie serait réduite à néant.

Pour effectuée cette réduction, nous nous sommes inspirés des résultats obtenus précédemment. Le NaBH₄ est donc employé mais le solvant a été adapté. Le méthanol a été remplacé par un mélange CH₂Cl₂ / méthanol (9 : 1) afin d'éviter la saponification des acétates (Schéma 124).

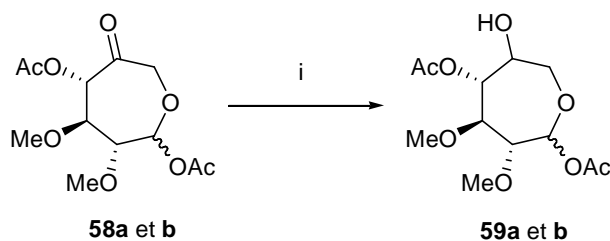


Schéma 124

(i) NaBH₄, CH₂Cl₂ / MeOH (9 : 1), t.a., 50 %.

La réduction est réalisée avec un rendement de 50 %. Le cycle à sept est confirmé par l'analyse RMN ^1H , et plus particulièrement par le signal du proton de l'hydroxyle. Le doublet observé suggère que l'hydroxyle est secondaire. Il n'y a pas eu de cyclisation intramoléculaire en pyranoside. La configuration de l'alcool n'a pas pu être déterminé.

4- Conclusion

Lors de cette étude, la formation exclusive du septanose **32** n'a pas été accomplie. La seule méthode, à l'heure actuelle, qui nous permet de l'isoler est l'activation de l'hydroxyle en présence de phénylchlorothionoformiate (Schéma 125).

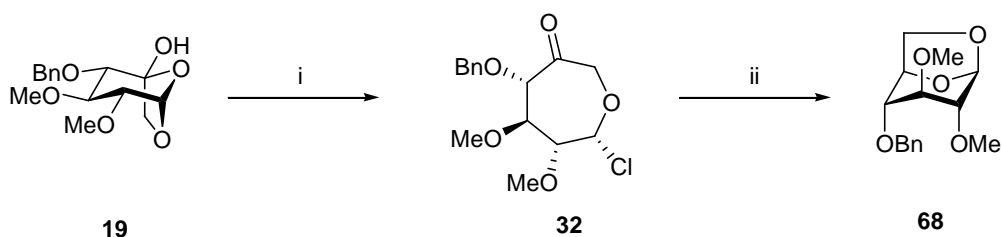


Schéma 125

(i) $\text{PhO}(\text{CS})\text{Cl}$, Pyr., CH_2Cl_2 , 25 % ; (ii) Dibal-H, toluène, 8h, t.a, 80 %.

La réduction diastéréosélective de la fonction cétone a été alors effectuée. L'utilisation du Dibal-H a ainsi permis de préparer le produit **68** avec un bon rendement mais avec la configuration *D-gluco*.

Au cours de l'étude, le mélange des septanoses **58a** et **58b** a été isolé avec un très bon rendement en présence d'ytterbium triflate, en quantité catalytique dans l'anhydride acétique (Schéma 126). Cependant la solvolysse du groupe benzyle est toujours observée, ce qui est un facteur pénalisant pour cette stratégie et semble même une condition *sine qua non* au bon déroulement de la réaction.

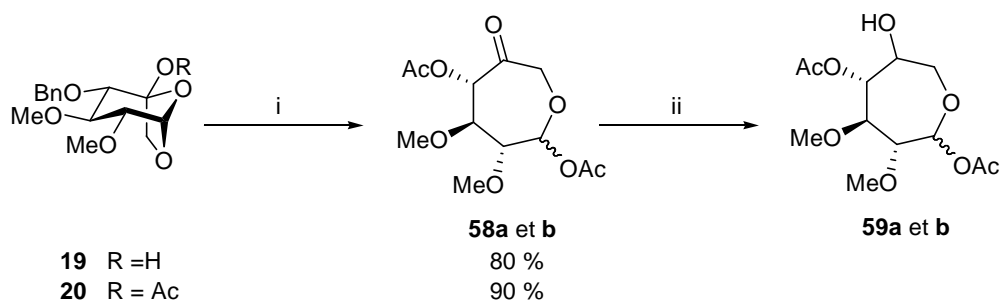


Schéma 126

(i) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, Ac_2O , 24 h ; (ii) NaBH_4 , CH_2Cl_2 : MeOH (9 : 1), 24 h, t.a, 50 %.

La réduction de la fonction cétone a toutefois été réalisée par action de NaBH_4 pour donner le mélange des hydroxyles **59a** et **59b**. Cette approche n'est pas utilisable compte tenu de la présence d'un acétate en C-4 qui n'est pas un groupe protecteur suffisamment stable pour opérer une synthèse qui conduirait au dérivé *L-ido* par inversion en C-5.

4- Autres voies d'accès

Pour accéder aux composés *L-ido*, plusieurs autres voies ont été également explorées. Elles sont basées sur des méthodes différentes qui utilisent des composés obtenus lors de la stratégie par désoxygénation du dérivé 1,6-anhydro-5-ulose **19**.

La première repose sur la réduction stéréosélective du dérivé **19** en triol linéaire. L'étape de la seconde est une dihydroxylation stéréosélective sur un sucre 5,6 insaturé linéaire. Quant à la troisième, elle est fondée sur une réduction stéréosélective de la double liaison d'un sucre 5,6-énolate.

4.1- Voie du triol : réduction stéréosélective

4.1.1- Analyse rétrosynthétique

Les fonctions acétal et hémi-acétal sont des protections de fonctions carbonyles. Elles peuvent donc être réduites en alcool.

Le composé **19** possède ces deux fonctions de manière enchevêtrée : l'acétal en position C-1 et l'hémi-acétal en position C-5 avec l'oxygène du cycle pyranique commun aux deux fonctions. Elles correspondent respectivement à une fonction aldéhyde et une fonction cétone. La réduction stéréosélective de la cétone camouflée et celle de l'aldéhyde pourraient donc permettre d'accéder à un composé *L-ido* linéaire.

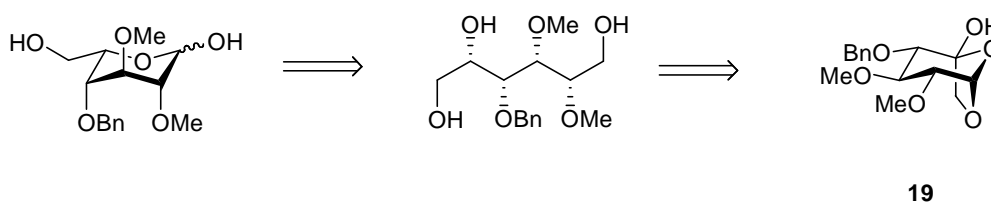


Schéma 127

Le dérivé triol serait ainsi obtenu. Après la protection du diol 5,6 et l'oxydation de l'alcool en C-1, la déprotection-cyclisation du nouveau produit formé pourrait ensuite autoriser l'accès au *L-ido*se (Schéma 128).

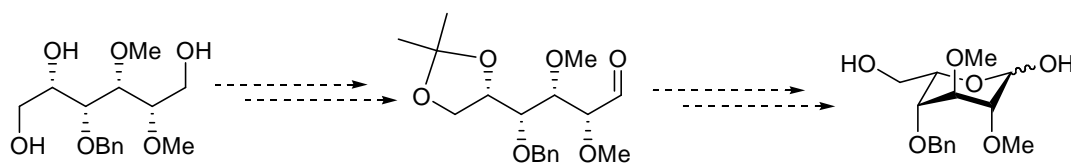


Schéma 128

Ainsi, la préparation du L-idose peut être envisagée en peu d'étapes par cette méthode à partir du composé 1,6-anhydro **19**, obtenu précédemment lors de la synthèse par désoxygénation.

4.1.2- Résultats

L'étape importante de cette stratégie est la réduction du sucre 1,6-anhydro **19**. Elle doit être stéréosélective pour que l'hydroxyle formé en C-5 soit en configuration *syn* avec le benzyloxy en C-4. Nous avons donc utilisé différents réducteurs pour évaluer leur impact sur la stéréosélectivité de la réduction.

4.1.2.1- Synthèse

Tout d'abord, nous avons effectué cette réduction avec le borohydrure de sodium afin de voir si la réaction était diastéréosélective. En nous plaçant dans le méthanol ou l'éthanol, communément utilisés lors de la réduction, la réaction n'est pas complète et un second produit est isolé. Ce produit est le composé **69** d'ouverture réductrice sur le carbone C-1 ou de réduction de l'aldéhyde après ouverture du 1,6-anhydro par le solvant (Schéma 129).

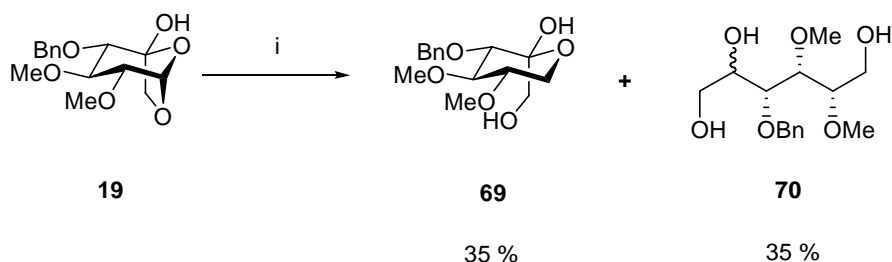


Schéma 129

(i) NaBH₄, MeOH.

Nous avons donc testé deux autres solvants et fait varier la quantité de réducteur pour voir si le triol **71** pouvait être obtenu seul (Tableau 23).

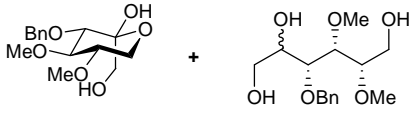
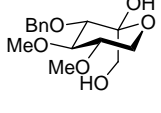
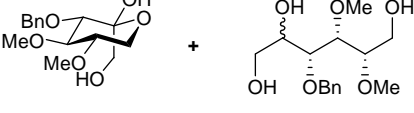
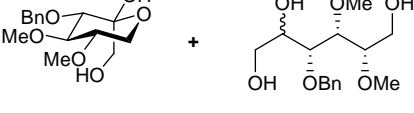
Entrée	Conditions	Résultats
1	NaBH ₄ (6 eq), MeOH, t.a, 4 h	 69 + 70a et b 35 % 35 %
2	NaBH ₄ (2 eq), EtOH, t.a, 4 h	 69 65 %
3	NaBH ₄ (6 eq), EtOH, t.a, 4 h	 69 + 70a et b 38 % 20 %
4	NaBH ₄ (4 eq), THF, t.a, 24 h	 69 + 70a et b 14 % 61 %

Tableau 23

Nous avons donc retenu les dernières conditions (entrée 4) pour effectuer la réduction.

Nous avons alors continué la synthèse à partir du triol pour obtenir un sucre pyranique. Le mélange d'isopropylidènes **71a** et **b** est obtenu avec un rendement de 56 % à partir du dérivé 1,6-anhydro **19**. Une oxydation est ensuite effectuée ; ce qui conduit aux aldéhydes **72a** et **b** avec un rendement de 60 %. La déprotection de l'acétonide est réalisée en milieu acide. Elle conduit aux produits de cyclisation **73a-d** par condensation de l'alcool en C-5 sur l'aldéhyde. Il est alors directement protégé par des groupes acétates sur les hydroxyles en C-1 et C-6. Un mélange de quatre produits est obtenu avec un rendement de 55 % sur les deux étapes (Schéma 130).

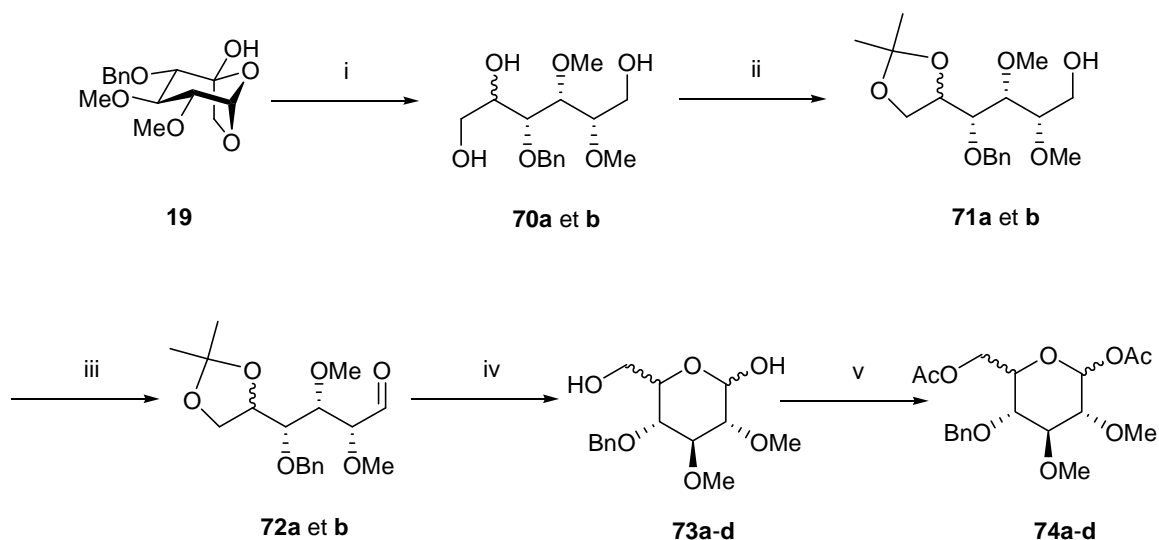


Schéma 130

(i) NaBH₄, THF, 24 h ; (ii) DMP, APTS 5 % mol, acétone, 24 h, 56 % (2 étapes) ; (iii) CrO₃, Pyr, CH₂Cl₂, 1 h, 60 % ; (iv) APTS 10 % mol, MeOH, 24 h ; (v) Ac₂O, Pyr., CH₂Cl₂, 24 h, 55 % (2 étapes).

Par comparaison avec les produits de M. H. Alves,¹²¹ nous pouvons quantifier les proportions de *L-ido* et *D-gluco*. En effet, les déplacements chimiques du proton en C-1 varient suivant la configuration en C-5 et suivant la configuration anomérique. On a donc quatre signaux distincts qui intègrent chacun pour un composé : 5,49 ppm α -*D-gluco*, 6,02 ppm α -*L-ido*, 6,14 ppm β -*L-ido* et 6,29 ppm β -*D-gluco* (Figure 22). Les intégrations des signaux permettent de quantifier la sélectivité de la réduction. Un mélange *L-ido* : *D-gluco* (1 : 1) est obtenu. La réduction par le borohydrure de sodium n'est pas sélective.

(121) Alves, M. H. *Thèse Univ. H. Poincaré* 2005.

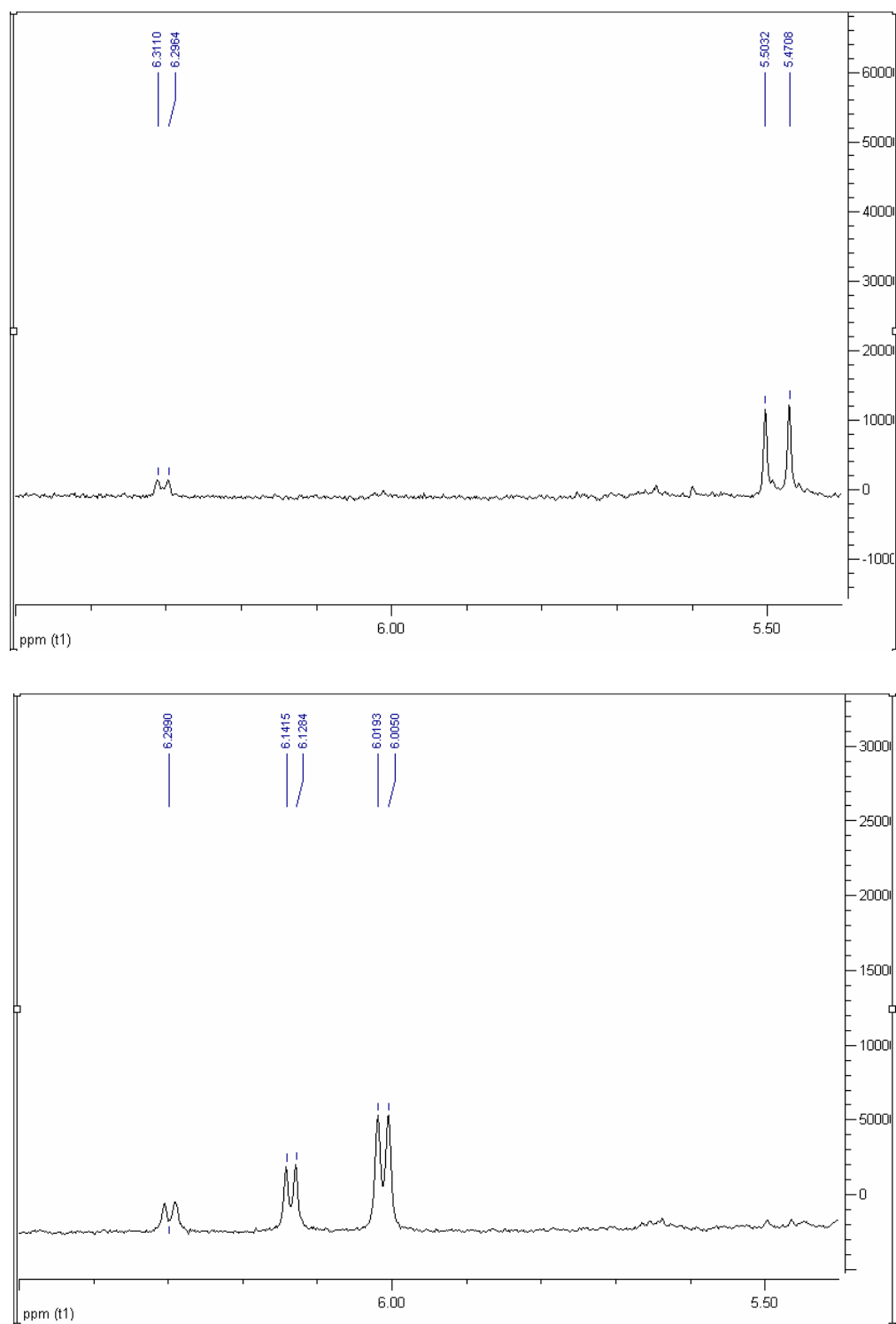


Figure 22

4.1.2.2- Réduction stéréosélective

Nous avons donc essayé d'autres réducteurs dans le but d'augmenter la sélectivité de la réduction. Cependant, nous avons remarqué que les proportions finales pour la configuration en C-5 pouvaient être déduites à partir des acétonides **71a** et **b**. En effet, les analyses RMN ^1H et ^{13}C permettent de différencier et de quantifier les deux diastéréoisomères. En particulier, le déplacement chimique du carbone acétalique est différent selon que la liaison C-O en C-5 soit *syn* (pro *L-ido*) ou *anti* (pro *D-gluco*).

Par conséquent, l'étude a été réalisée sur le mélange d'acétonides. Le brut de la réduction est directement engagé dans une étape de protection du 5,6-diol. La formation de l'acétonide est réalisée par action du diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'APTS (Schéma 131).

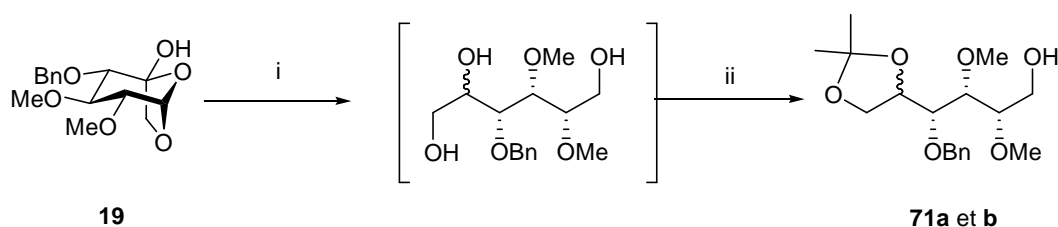


Schéma 131

(i) Réducteur, THF, 24 h ; (ii) DMP, APTS cat., acétone, 24 h.

La sélectivité est ainsi évaluée plus rapidement (Tableau 24).

Entrée	Réducteur	Rendement (2 étapes)	Sélectivité <i>syn/anti</i>
1	NaBH_4 (4 eq)	56 %	1 : 1
2	LiAlH_4 (4,5 eq)	47 %	1 : 4
3	Dibal-H (6 eq)	80 %	1,5 : 1
4	$\text{TBABH}(\text{OAc})_3$	Pas de réduction	-

Tableau 24

La meilleure sélectivité et le meilleur rendement sont obtenus avec le Dibal-H (entrée 3).

4.1.3- Conclusion

Nous avons pu préparer un dérivé *L-ido* à partir du composé 1,6-anhydro **19** en 5 étapes. La sélectivité de la réduction est de 20 % en utilisant le Dibal-H comme réducteur. L'emploi d'un réducteur plus encombré pourrait augmenter cet excès diastéréosélectif.

4.2- Voie du sucre 5,6-insaturé linéaire : dihydroxylation stéréosélective

Nous avons également essayé de synthétiser un dérivé *L-ido* par dihydroxylation diastéréosélective sur la double liaison 5,6 d'un sucre linéaire.

4.2.1- Analyse rétrosynthétique

La stratégie envisagée nécessite tout d'abord la préparation d'un dérivé de sucre linéaire avec une insaturation en 5,6. Pour ce faire, nous avons utilisé un substrat obtenu durant la synthèse du composé **19**.

Dans la littérature,^{197,198} la préparation de ces molécules a déjà été rapportée. Elle repose sur une élimination réductrice avec ouverture de cycle d'un sucre halogéné en C-6. Elle permet de former ainsi des dérivés de sucres hex-5-enals et pent-4-enals (Schéma 132).

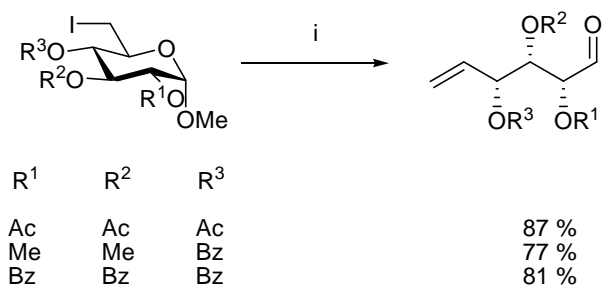


Schéma 132

(i) Zn/Ag – graphite, THF, t.a.

(197) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1328-1347.

(198) Fuerstner, A.; Jumbam, D.; Teslic, J.; Weidmann, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2213-2217.

Nous avons donc exploité ces résultats et envisagé une nouvelle voie d'accès aux dérivés *L-ido*. En effet, la dihydroxylation stéréosélective de la double liaison pourrait permettre de créer le centre asymétrique avec la bonne configuration en C-5 (Schéma 133).

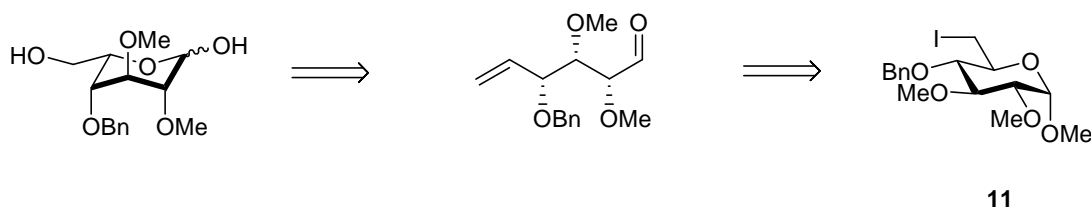


Schéma 133

Ainsi, à partir du composé 6-iodo **11**, l'élimination réductrice avec ouverture de cycle pourrait être effectuée. Par la suite, sur l'aldéhyde 5,6-insaturé, la dihydroxylation conduirait au dérivé *L-ido*se par cyclisation intramoléculaire. Selon la sélectivité de cette étape le produit *L-ido* serait obtenu.

4.2.2- Résultats

Afin de quantifier la sélectivité de la dihydroxylation, nous avons dû effectuer la synthèse en totalité. En effet, nous pouvons comparer les résultats avec ceux observés pendant la voie de réduction en triol. Le mélange obtenu à la fin de cette voie sert donc de référence.

4.2.2.1- Synthèse

Au cours de la synthèse des dérivés 1,6-anhydro-5-ulose, nous avons préparé plusieurs composés 6-halogénés. Ces derniers sont donc les substrats de départ de cette voie.

Nous avons donc effectué l'élimination réductrice sur ces composés en s'inspirant des travaux réalisés par Boyer *et al.*¹⁹⁹ En présence de zinc et sous ultrasons, cette réaction est réalisée de manière quantitative.

Nous avons alors appliqué les mêmes conditions à nos substrats (Schéma 134).

(199) Boyer, F.-D.; Hanna, I.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4094-4096.

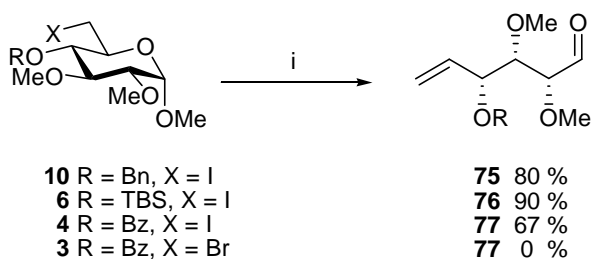


Schéma 134

(i) Zn, ultrason, THF/eau (2 : 1).

Les aldéhydes insaturés correspondants sont obtenus avec de bons rendements. Seul le dérivé bromé **4** ne réagit pas. Nous avons par la suite uniquement travaillé sur le l'aldéhyde benzylé **75** car l'obtention du substrat **11** est plus rapide et plus efficace.

La dihydroxylation est réalisée sur le dérivé insaturé avec la fonction aldéhyde libre ainsi que sur le dérivé avec l'aldéhyde protégé (Schéma 135).

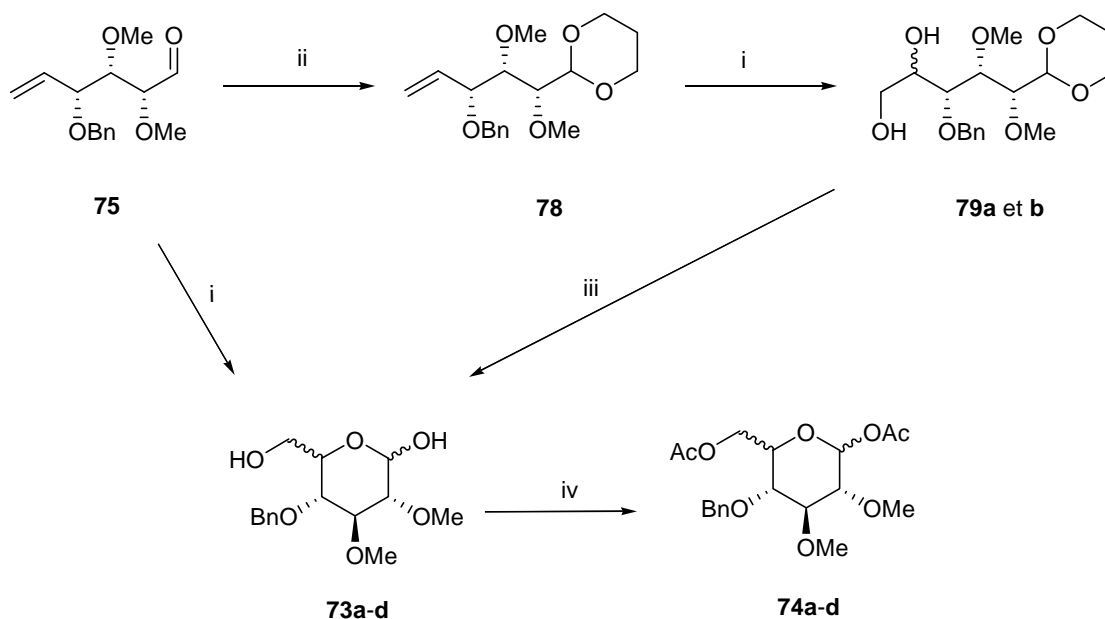


Schéma 135

(i) K_2OsO_4/NMO , *t*-BuOH/eau (1 : 1) ; (ii) propan-1,3-diol, APTS 10 % mol, toluène, reflux Dean-Stark, 75 % ; (iii) AcOH 80 % aq, 70°C ; (iv) Ac_2O , Pyr, CH_2Cl_2 , 20 h.

Ainsi, d'un côté, la dihydroxylation est réalisée pour donner les sucres **73a-d**. Il y a bien une cyclisation en même temps que la dihydroxylation. L'acétylation est ensuite effectuée et les composés **74a-d** sont obtenus.

De l'autre côté, l'aldéhyde est protégé sous forme d'acétal par action du propan-1,3-diol en présence d'APTS pour conduire au composé **78**. Les dérivés **79** est obtenu par dihydroxylation, puis il est déprotégé et cyclisé par hydrolyse acide pour former le sucre **73a-d**. Le produit **74a-d** est isolé après acétylation.

Les rendements de la dihydroxylation, de la déprotection et de l'acétylation sont donnés lors de l'étude de la sélectivité de la dihydroxylation.

Ainsi, le mélange de produits **74** est obtenu de deux manières, reposant toutes les deux sur la dihydroxylation. Il permet ainsi de quantifier la sélectivité de cette dernière.

4.2.2.2- Stéréosélectivité de la dihydroxylation

Pour essayer d'obtenir une bonne sélectivité, nous avons envisagé de réaliser cette étape en utilisant la dihydroxylation de Sharpless.^{200,201} Nous avons également comparé le résultat obtenu sans inducteur de chiralité.

Dihydroxylation asymétrique de Sharpless

Cette étape permet de dihydroxyler la double liaison d'un alcool allylique. Elle est réalisée en présence d'un métal, l'osmium, et d'un oxydant. Cette réaction est catalytique et permet de former des nouveaux centres asymétriques de façon contrôlée (Schéma 136).

(200) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; et al. *Ibid.* **1992**, *57*, 2768-2771.

(201) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

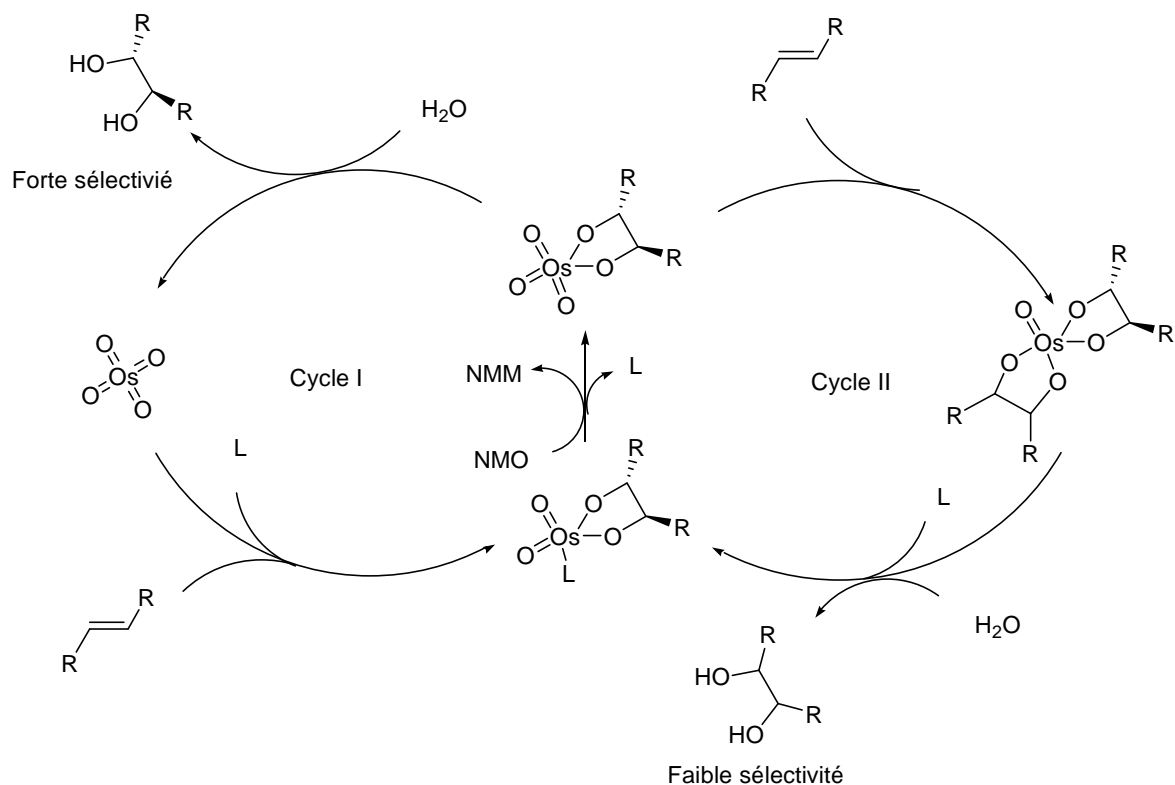


Schéma 136

La réaction se déroule par compétition entre deux cycles catalytiques. L'osmium se complexe à l'alcène et au ligand, source de la chiralité. Ce complexe est ensuite oxydé par l'agent d'oxydation pour former un glycolate. Le point capital de la réaction est situé sur ce glycolate. Deux voies s'ouvrent à lui : il peut être hydrolysé pour former le diol attendu avec une bonne stéréosélectivité (cycle I), ou il peut de nouveau se complexer à un autre alcène. Le complexe ainsi formé est ensuite hydrolysé pour donner le diol mais avec une faible sélectivité (cycle II).

Les recherches sur cette réaction ont permis de considérablement augmenter la sélectivité en favorisant le cycle I. Pour ce faire trois facteurs sont primordiaux. Tout d'abord, en réalisant la réaction dans des conditions de transfert de phase, la seconde complexation de l'alcène est limitée.²⁰² le système OsO₄/NMO a été remplacé par le système K₂OsO₄(OH)₄/K₃Fe(CN)₆ adapté aux conditions biphasiques. Ensuite, en ajoutant au système le méthane sulfonamide, la libération du diol avec un fort excès énantiosélectif est accélérée. Enfin, l'utilisation de ligands alcaloïdes rattachés par un espaceur hétérocyclique a permis d'augmenter l'excès et la portée de la réaction (Figure 23).^{200,203}

(202) Hoi-Lun, K.; Sorato, C.; Ogino, Y.; Hou, C.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999-3002.

(200) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; et al. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.

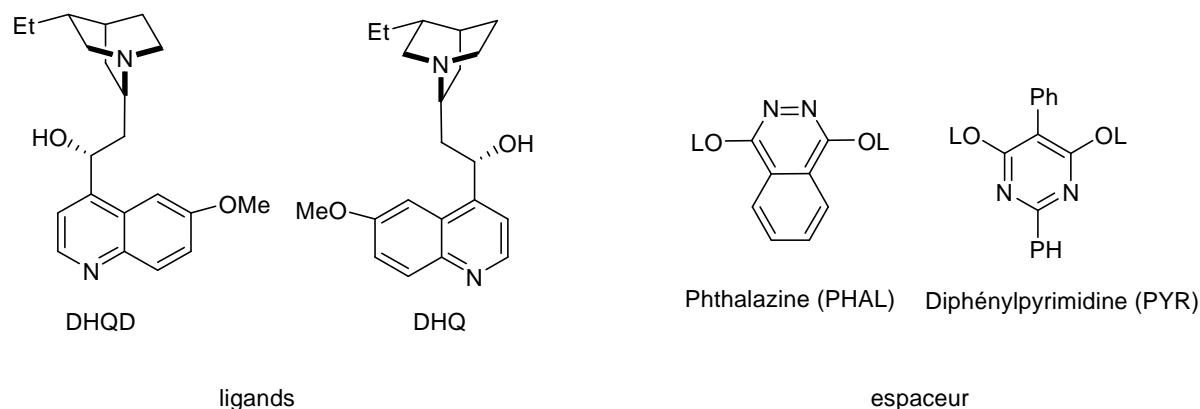


Figure 23

La sélectivité est due à la présence des ligands qui favorisent l'attaque de l'osmium sur une face de la double liaison en fonction de ces différents substituants (Figure 24).

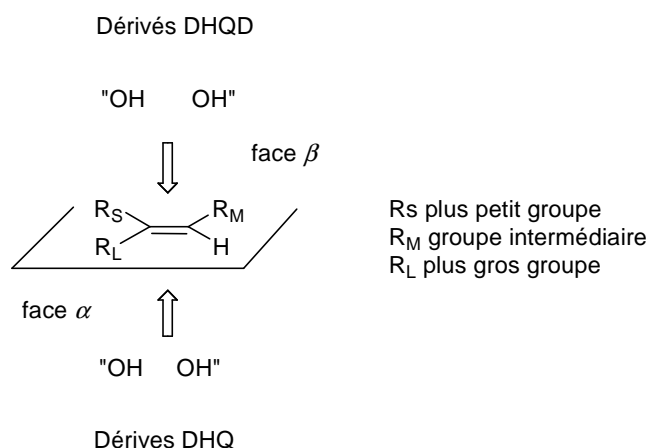


Figure 24

En comparant l'oléfine à un cadran, on peut analyser selon Sharpless l'encombrement des faces de l'oléfine. Les angles nord-ouest et sud-est sont encombrés alors que l'angle nord-est est relativement accessible. L'angle sud-ouest est particulier car il peut être considéré comme un groupe attracteur spécialement s'il est aromatique. Ainsi, lorsque l'oléfine est orientée en accord avec cette disposition, les dérivés DHQD favorisent l'attaque par le dessus (face β) alors que les dérivés DHQ favorisent celle par le dessous (face α).

Application à notre oléfine

Afin de préparer un dérivé *pro L-ido*, la dihydroxylation de oléfine doit fournir le l'alcool *syn* par rapport au groupe en C-4. La prédiction de Sharpless appliquée sur notre oléfine suggère que l'ADmix- β (DHQD) devrait permettre d'obtenir sélectivement le produit souhaité (Figure 25).

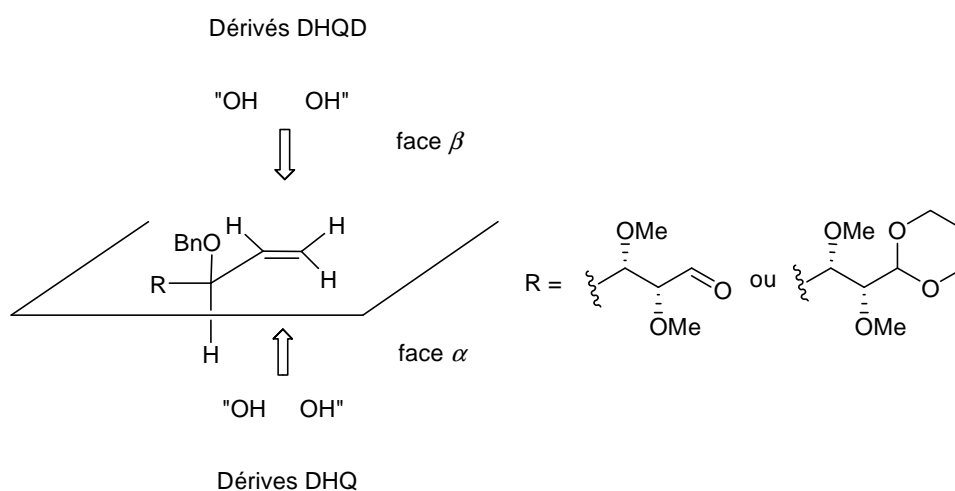


Figure 25

Nous avons donc testé ce système de dihydroxylation, mais l'utilisation de l'ADmix- α (DHQ) et une dihydroxylation sans ligand ont été également réalisées.

Tout d'abord, les essais ont été effectués sur l'oléfine **75** possédant la fonction aldéhyde libre. Le mélange **73** a été obtenu puis il a été directement engagé dans l'étape de protection des hydroxyles sans purification préalable (Schéma 137). Les dérivés diacétates **74a-d** sont alors isolés.

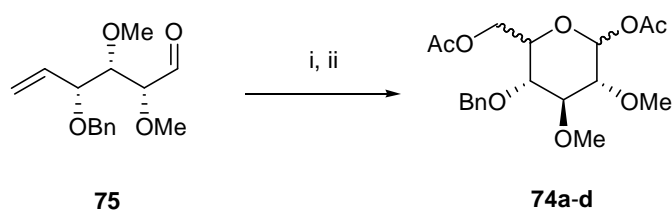


Schéma 137

(i) Osmium/oxydant, *t*-BuOH/eau (1 : 1) ; (ii) Ac₂O, Pyr, CH₂Cl₂, 20 h.

Nous avons comparé ainsi la sélectivité de la dihydroxylation et les rendements obtenus en deux étapes sur le composé **74** (Tableau 25).

Entrée	Système	Condition	Rendement (2 étapes)	Sélectivité
1	K ₂ OsO ₄ .2H ₂ O (2,5 % Os/ 75) NMO.H ₂ O (1 eq)	t.a, 4 j.	40 %	β-D-gluco
2	AD-mix α (2,5 % Os/ 75) MeSO ₂ NH ₂ (1 eq)	t.a, 7 j.	40 %	α, β-D-gluco (1/2)
3	AD-mix β (2,5 % Os/ 75) MeSO ₂ NH ₂ (1 eq)	t.a, 4 j.	58 %	90 % α, β-D-gluco (1/2) 10 % α, β-L-ido

Tableau 25

Les résultats obtenus sont décevants. La sélectivité est en faveur du dérivé D-*gluco* dans tous les essais réalisés.

Nous avons alors reproduit ces essais sur le composé **79**, dont l'aldéhyde est protégé. La séquence réactionnelle dihydroxylation, déprotection-cyclisation et acétylation a été effectuée afin d'obtenir les dérivés **74a-d** pour permettre l'évaluation de la sélectivité (Schéma 138). Les rendements sont exprimés sur l'ensemble de ces trois étapes (Tableau 26).



Schéma 138

(i) Osmium/oxydant, *t*-BuOH/eau (1 : 1) ; (ii) AcOH 80 % aq, 70°C ; (iii) Ac₂O, Pyr, CH₂Cl₂, 20 h.

Entrée	Système	Condition	Rendement (3 étapes)	Sélectivité
1	K ₂ OsO ₄ .2H ₂ O (2,5 % Os/ 78) NMO.H ₂ O (1 eq)	t.a, 13 j.	45 %	α, β-D- <i>gluco</i> (15/85)
2	AD-mix α (2,5 % Os/ 78) MeSO ₂ NH ₂ (1 eq)	t.a, 18 j.	40 %	95 % α, β-D- <i>gluco</i> (3/7) 5 % α, β-L-ido
3	AD-mix β (2,5 % Os/ 78) MeSO ₂ NH ₂ (1 eq)	t.a, 18 j.	50 %	76 % α, β-D- <i>gluco</i> (1/2) 24 % α, β-L-ido

Tableau 26

La stéréosélectivité observée est également en faveur du composé D-*gluco* comme lors des premiers essais. Toutefois, on remarque que l'utilisation de l'ADmix-β permet d'obtenir la formation d'un quart

de dérivé L-*ido*. Cette tendance avait été aussi constatée sur le composé **75**. Cet ADmix semble ainsi favoriser la proportion du produit L-*ido* comme prévu par la théorie de Sharpless.

La mauvaise sélectivité peut s'expliquer par l'absence de substituants sur la double liaison. En effet, notre oléfine est monosubstituée. Les considérations stériques énoncées plus haut ne sont pas respectées. La prédiction de la stéréosélectivité n'est plus valable bien que l'utilisation de l'ADmix- β souligne l'effet du ligand avec l'augmentation du pourcentage de L-*ido*.

De plus, la présence d'un centre asymétrique en α de la double liaison semble contrôler de façon prédominante la dihydroxylation. L'attaque de l'osmium est effectuée de manière à obtenir un alcool *anti* par rapport au groupe en C-4. Ceci est confirmé par les essais sans présence de ligands (entrée 1).

4.2.3- Conclusion

Ainsi, la stratégie par dihydroxylation asymétrique de la double liaison d'un sucre linéaire n'est pas applicable. La stéréosélectivité est dirigée vers le composé D-*gluco* bien qu'une légère induction en faveur du dérivé L-*ido* ait été constatée sur le substrat **79**.

4.3- Voie du sucre 5,6-énol : réduction stéréosélective de la double liaison

Une autre voie d'accès a été envisagée en s'inspirant des résultats obtenus avec la dihydroxylation des composés *exo*-glycals lors de la préparation des dérivés 1,6-anhydro. Il s'agit de la réduction de la double liaison d'énol *exo*-cyclique.

4.3.1- Analyse rétrosynthétique

L'hydrogénation de hexoses 5,6-insaturés est réalisée avec une bonne sélectivité en faveur du composé L-*ido*.¹⁴² La stéréosélectivité de l'hydrogénation et de l'hydroboration dépendent de l'orientation de la partie aglycone.⁷⁵ Un dérivé α favorise le composé L-*ido* alors qu'un dérivé β favorise le composé D-*gluco*. Nous avons donc extrapolé ces résultats afin d'effectuer la réduction de la double liaison sur un hexose 5,6-énol.

En effet un L-idopyranoside pourrait être préparé rapidement par cette méthode à partir d'un énol *exo*-cyclique d'hexose (Schéma 139).

(142) Deal, S. T.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1999**, *315*, 187-191.

(75) Chiba, T.; Jacquinet, J.-C.; Sinay, P.; Petitou, M.; Choay, J. *Ibid.* **1988**, *174*, 253-264.

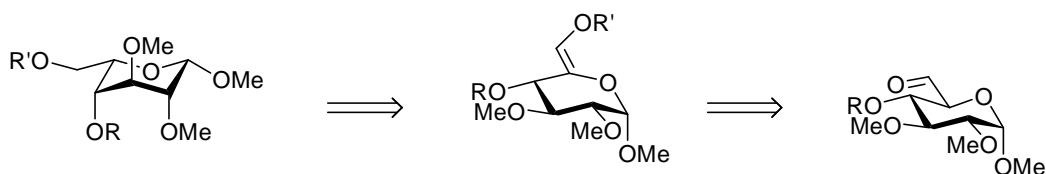


Schéma 139

Ainsi, à partir de l'aldéhyde, de configuration *D-gluco*, une énoylation pourrait être accomplie pour conduire à l'énol, bloqué de façon adéquate. L'hydrogénation serait ensuite effectuée pour conduire au L-idopyranoside.

Cependant, il est nécessaire que le groupement R' soit labile afin de pouvoir régénérer l'hydroxyle en C-6. Ce dernier pourrait être oxydé en ester par la suite.

4.3.2- Résultats

4.3.2.1- Préparation de l'énol

L'obtention de l'énol est réalisée à partir du composé **14**, isolé lors de la synthèse des dérivés 6-halogénés précédemment décrite. Nous nous sommes inspirés des exemples d'énoylation effectués dans la littérature.²⁰⁴⁻²⁰⁶ L'énol est bloqué par un groupe acétate, ce qui permet une déprotection relativement aisée ultérieurement (Schéma 140).

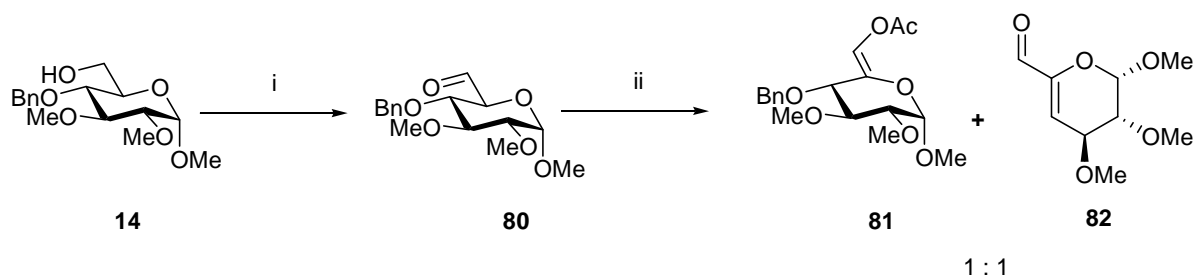


Schéma 140

(i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C puis Et_3N , quant. ; (ii) K_2CO_3 , Ac_2O , acétonitrile, reflux, 36 h, 75 %.

L'aldéhyde **80** est obtenu quantitativement par une oxydation de Swern. Il est ensuite engagé dans l'étape d'énoylation sans purification préalable. En milieu basique, en présence d'anhydride acétique,

(204) Chen, J.; Feng, L.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6511-6522.

(205) Cook, S. L.; Secrist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1554-1564.

(206) Takahashi, H.; Kittaka, H.; Ikegami, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2705-2716.

un mélange de deux produits **81** et **82** (1 : 1) est obtenu avec un rendement de 75 %. Ces deux produits sont inséparables.

Une optimisation de cette réaction a été alors réalisée (Tableau 27).

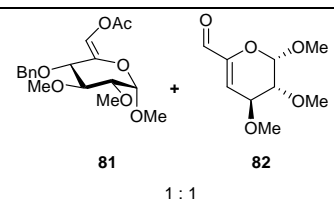
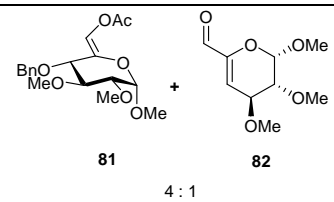
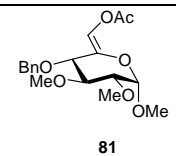
Entrée	Condition d'énolisation	Rendement	Résultat
1	K ₂ CO ₃ , Ac ₂ O, acétonitrile, reflux, 36 h	75 %	 <p>81 + 82 1 : 1</p>
2	K ₂ CO ₃ , Ac ₂ O, acétonitrile, reflux, 16 h	90 %	 <p>81 + 82 4 : 1</p>
3	Et ₃ N, Ac ₂ O, DMAP cat., 1,2-dichloroéthane, reflux	75 %	 <p>81</p>

Tableau 27

Avec l'utilisation du carbonate de potassium, la formation du produit **83** est constatée (entrée 1 et 2). Cependant, la formation de ce produit ne peut pas être évitée par cette méthode. A l'inverse, la méthode utilisant la triéthylamine permet d'isoler le produit souhaité **82** avec un bon rendement (entrée 3). Cette méthode est donc choisie pour l'étape d'énolisation.

4.3.2.2- Hydrogénation de la double liaison

Dans notre stratégie, il faut à présent réduire la double liaison en évitant de toucher au groupe protecteur benzyle en C-4 afin de prévenir toute éventuelle recyclisation en forme furanique.

Nous avons donc essayé différent système réducteur dans le but de réussir stéréosélectivement l'hydrogénation sans déprotéger l'alcool en C-4 (Schéma 141).

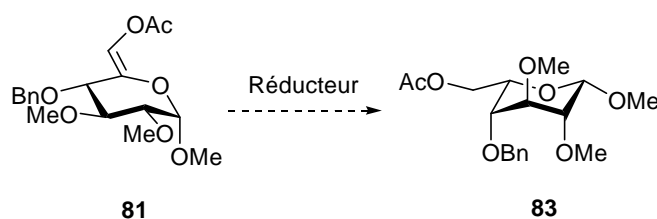


Schéma 141

L'hydrogénation a donc été effectuée à l'aide de catalyseurs métalliques sous atmosphère d'hydrogène ou à l'aide de réducteurs chimiques, de type diimide (Tableau 28).

Entrée	Condition	Résultat
1	H ₂ -Rh/Al ₂ O ₃ 5 %, AcOEt	Mélange de produits non séparables
2	H ₂ -Pd/CaCO ₃ 5 %, AcOEt	Pas de réaction
3	H ₂ -Pd(OH) ₂ /C 20 %, AcOEt	Mélange de produits non séparables dont 84 85
4	(KO ₂ C) ₂ N ₂ (10 eq), AcOH (1,5 eq), MeOH	Dégradation
5	Hydrazine (4,5 eq), CuSO ₄ cat., NaIO ₄ (10 eq), AcOH cat., isopropanol, 55°C	Dégradation et 86 25 %

Tableau 28

Les résultats sont décevants. Que ce soit par réduction à l'aide de métaux ou par réduction chimique le produit souhaité n'a jamais été obtenu.

La réduction catalysée par le rhodium conduit à un mélange de produits non séparables alors que l'utilisation du palladium sur carbonate de calcium ne donne aucune réaction (entrées 1 et 2). Le palladium hydroxyde conduit à mélange de produits dont le réduct débenzylé **85** et le débenzylé **86**, mais la double liaison n'a pas été réduite (entrée 3).

Les réductions par un diimide n'offrent pas de meilleurs résultats. Soit une dégradation est constatée (entrée 5), soit l'hydrazone **87** est isolée (entrée 5). La formation de ce produit s'explique par la régénération de l'aldéhyde et la condensation de l'hydrazine sur ce dernier.

La particularité de la double liaison semble rendre la réduction délicate. L'encombrement de l'insaturation et le fait qu'elle porte deux groupements oxygénés peut expliquer que la réduction soit particulièrement difficile à effectuer.

4.3.3- Conclusion

Cette voie de synthèse courte n'a pas pu être plus approfondie mais apparaît comme une stratégie intéressante à explorer. La formation de l'acétate d'énol a été réalisée avec un bon rendement. Sa réduction n'a pas été réussie. L'exploration de nouvelles conditions d'hydrogénation et l'emploi d'un autre groupement protecteur pour l'énol pourrait permettre la réduction de la double liaison (Schéma 142).

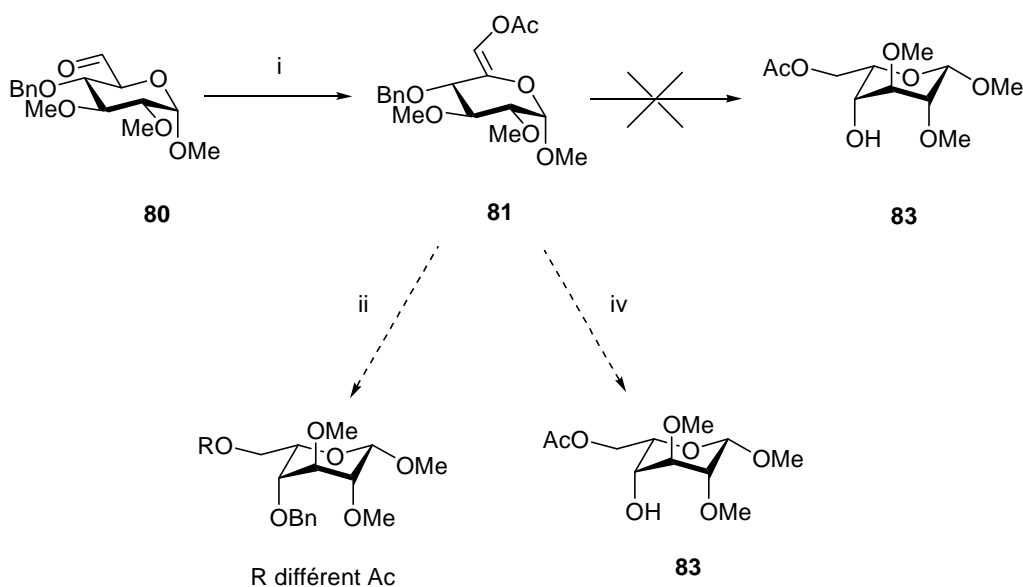


Schéma 142

(i) Et₃N, Ac₂O, DMAP cat., 1,2-dichloroéthane, reflux, 75 % ; (ii) diimide ; (iii) H₂, métal.

4.4- Bilan des voies

Les trois voies envisagées n'ont pas permis de préparer des composés *L-ido* de façon diastéréosélective.

- La réduction de la fonction énol n'a pas été concluante mais son étude n'a pas pu être totalement achevée. Les résultats sont variables : des dégradations sont observées que ce soit par

hydrogénation (Rh/Al₂O₃) ou par réduction aux diimides (hydrazine, azadicarboxylate de potassium) et une non réduction de la double liaison est constatée (Pd/CaCO₃, Pd(OH)₂) (Schéma 143).

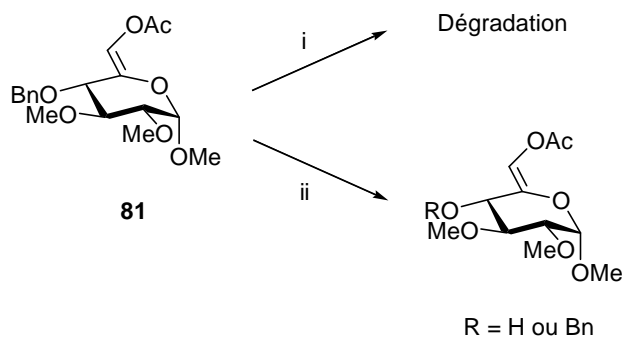


Schéma 143

(i) Rh/Al₂O₃ ou hydrazine ou (KO₂CN)₂ ; (ii) Pd/CaCO₃ (R =Bn) ou Pd(OH)₂ (R =H).

• La stratégie par dihydroxylation asymétrique s'est également révélée peu efficace. L'utilisation de l'ADmix-β a permis d'augmenter la proportion du composé L-ido sans pour autant l'obtenir de façon majoritaire. Cet effet est constaté sur les dérivés insaturés linéaires possédant l'aldéhyde libre ou protégé (Schéma 144).

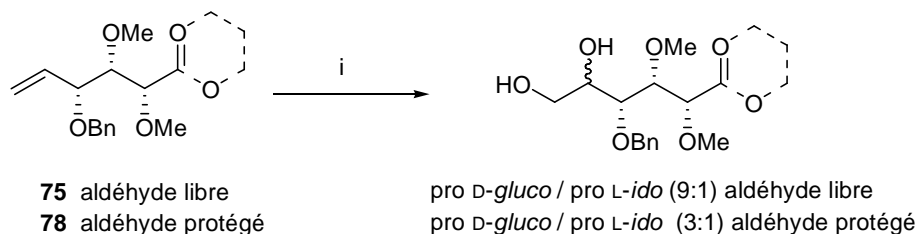


Schéma 144

(i) ADmix-β, MeSO₂NH₂, t-BuOH/eau (1 : 1).

• Enfin, la voie du triol est la plus convaincante. La réduction du composé 1,6-anhydro 5-ulose **19** réalisée avec le Dibal-H conduit à une sélectivité de 20 % en faveur de la configuration pro L-ido (Schéma 145).

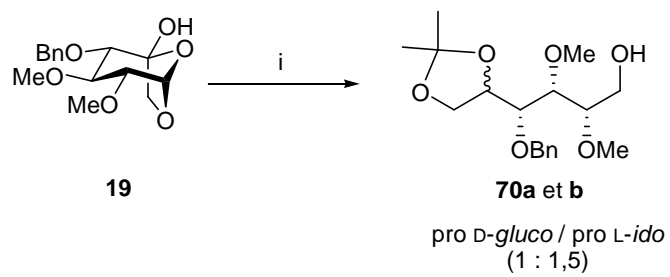


Schéma 145

(i) Dibal-H, THF puis DMP, APTS cat., acétone, 80 %.

Conclusion

Une nouvelle synthèse d'un dérivé du L-idopyranose à partir du méthyl α -D-glucopyranoside était l'objet de ce travail de thèse. La stratégie repose sur la fonctionnalisation adéquate des différents hydroxyles présents sur la molécule et sur une inversion en C-5 *via* un 5,6-*exoglycal* ; ce qui permettrait d'intégrer ce synthon à la synthèse de l'hexadécasaccharide.

En premier lieu, notre stratégie, qui reposait sur l'étape de dihydroxylation de l'*exo-glycal* **11**, nous a permis de préparer le dérivé 5-ulose **19** avec un rendement global de 42 % (6 étapes). La forme bicyclique est intéressante car elle protège l'hydroxyle en C-6 tout en activant la glycosylation de ce composé. Cette synthèse a été réalisée avec les groupements protecteurs judicieusement choisis : les position C-2 et C-3 sont protégées de façon adéquate par rapport à la cible finale alors que la position C-4 est temporairement protégée puisqu'elle sera suite engagée dans une glycosylation.

La suite logique était la désoxygénation du composé **19** mais cette dernière s'est révélée infructueuse. Après une étude sur l'activation de cet hydroxyle en C-5, tous les essais de désoxygénation réalisés sur ce dérivé ne nous ont pas permis d'obtenir le produit 1,6-anhydro **45**. La réactivité particulière de cet alcool, due à l'enchaînement de deux fonctions hémi-acétal et acétal, et sa structure tertiaire sont vraisemblablement l'explication de ces résultats. Cette stratégie n'est donc pas directement applicable à la synthèse de dérivés 1,6-anhydro *L-ido*.

Au cours de l'activation de la fonction alcool tertiaire, la formation du septanose **32** a été l'ébauche d'une autre voie d'accès. Cependant, la réduction de la fonction cétone de ce septanose a abouti au composé *D-gluco* et non au composé *L-ido*. Par ailleurs, l'étape limitante de cette stratégie est l'obtention du septanose. Nous avons étudié les conditions de sa formation mais nous n'avons pas pu augmenter le rendement de cette réaction. Une étude plus approfondie du mécanisme permettrait d'orienter la réaction vers sa formation exclusive. En parallèle, au cours de cette étude, un mélange des deux diastéréoisomères septanoses a été observé par action de triflate d'ytterbium. Cependant dans cette approche la solvolysse du groupe benzyle est toujours observée ; ce qui rend cette voie difficile à mettre en œuvre et pose le problème de l'obtention des dérivés idopyranosides seuls.

Enfin, trois méthodes différentes, utilisant des intermédiaires de la synthèse précédente, ont été explorées. La première est une réduction du dérivé **19** qui fournit un triol linéaire qui est recyclisé par la suite. La deuxième est la dihydroxylation diastéréosélective d'un aldéhyde insaturé linéaire, également cyclisé en fin de synthèse. La troisième est la réduction diastéréosélective de la double liaison d'un acétate d'énol *exo-cyclique*. Les trois méthodes ne sont pas concluantes. Seule la voie du triol, nous a permis d'obtenir un excès de *L-ido* par rapport au *D-gluco* (1,5 : 1). La réduction de la

double liaison pourrait être étudiée plus en détail, en utilisant un autre groupe protecteur de la fonction énol ; ce qui permettrait d'obtenir un dérivé *L-ido* en peu d'étapes avec les groupements adéquates en C-2, C-3 et C-4.

Ce travail de thèse a ainsi permis de préparer et modifier des septanosides, dérivés rares et originaux dans une stratégie d'obtention de composés *L-ido*. La stratégie la plus efficace serait donc la réduction du septanose chloré par NaBH_4 dans le méthanol. La glycosylation par le méthoxy et la persistance du groupe benzyle permettraient ainsi de travailler sur l'inversion de l'hydroxyle réduit pour conduire au composé de configuration *L-ido*.

Références bibliographiques

- (1) Howell, W. H.; Holt, E. *Am J Physiol* **1918**, *47*, 328-341.
- (2) McLean, J. *Am J Physiol* **1916**, *41*, 250-257.
- (3) McLean, J. *Am J Physiol* **1917**, *43*, 586-596.
- (4) Hemker, H. C.; Fischer, A. M.; Cornu, P. *Sem. Hop.* **1986**, *62*, 347-356.
- (5) Astrup, T. *Adv. Enzym.* **1950**, *10*, 1-49.
- (6) Seegers, W. H. *Adv. Enzym.* **1955**, *16*, 23-103.
- (7) Leroy, J.; Potron, G.; Samana, M.; Guillin, M. C.; Tobelem, G.; Gruel, Y. *LaSimarre Ed.* **1994**.
- (8) Meyer, K. H.; Piroué, R. P.; Odier, M. E. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 574-588.
- (9) Jackson, C. M.; Nemerson, Y. *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 765-811.
- (10) Hemker, H. C.; Lindhout, T. *Nouv. Rev. Fr. Hem.* **1984**, *26*, 227-231.
- (11) Monkovic, D. D.; Tracy, P. B. *Biochemistry* **1990**, *29*, 1118-1128.
- (12) Hoffman, M. J. *Thrombosis and Thrombolysis* **2003**, *16*, 17-20.
- (13) Rosenberg, R. D.; Damus, P. S. *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 6490-6505.
- (14) Kereveur, A.; Samama, M. M. *La Presse Médicale* **1995**, *24*, 1777-1787.
- (15) Weitz, J. I.; Buller, H. R. *Circulation* **2002**, *105*, 1004-1011.
- (16) *Edition du Vidal* **1993**, 220-221; 575-576.
- (17) Lindahl, U.; Hook, M. *Annu. Rev. Biochem.* **1978**, *47*, 385-417.
- (18) David, S. *Interdictions / CNRS Editions* **1995**, 265-271.
- (19) Casu, B. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1985**, *43*, 51-134.
- (20) Musser, J. H.; Fugedi, P.; Anderson, M. B.; Rao, N.; Peto, C.; Tyrrell, D.; Holme, K.; Tressler, R. *Drug News and Perspectives* **1996**, *9*, 133-141.
- (21) Lam, L. H.; Silbert, J. E.; Rosenberg, R. D. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1976**, *69*, 570-577.
- (22) Linhardt, R. J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2551-2564.
- (23) Schols, D.; Baba, M.; Pauwels, R.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 3322-3326.
- (24) Baba, M.; Pauwels, R.; Balzarini, J.; Arnout, J.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 6132-6136.
- (25) Clowes, A. W.; Karnowsky, M. J. *Nature* **1977**, *265*, 625-626.
- (26) Au, Y. P. T.; Kenagy, R. D.; Clowes, M. M.; Clowes, A. W. *Haemostasis* **1993**, *23*, 177-182.

- (27) Zacharski, L. R.; Ornstein, D. L. *Thrombosis and Haemostasis* **1998**, *80*, 10-23.
- (28) Goerner, A. *J. Lab. Clin. Med.* **1930**, *16*, 369-372.
- (29) Poletti, L.; Lay, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2999-3024.
- (30) Folkman, J. *Biochem. Pharmacol.* **1985**, *34*, 905-909.
- (31) Borsig, L.; Wong, R.; Feramisco, J.; Nadeau, D. R.; Varki, N. M.; Varki, A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 3352-3357.
- (32) Gasic, G. J. *Cancer Metastasis Rev.* **1984**, *3*, 99-114.
- (33) Honn, K. V.; Tang, D. G.; Crissman, J. D. *Cancer Metastasis Rev.* **1992**, *11*, 325-351.
- (34) Linhardt, R. J. *Chemistry & Biology* **2004**, *11*, 420-422.
- (35) Antman, E. M. *Circulation* **2001**, *103*, 2310-2314.
- (36) Hirsh, J.; Bates, S. M. *Progress in Cardiovascular Diseases* **2000**, *42*, 235-246.
- (37) Kakkar, V. V.; Djazaeri, B.; Fok, J. *Brit. Med. J.* **1982**, *284*, 375-379.
- (38) Choay, J.; Lormeau, J. C.; Petitou, M.; Sinay, P.; Casu, B.; Oreste, P.; Torri, G.; Gatti, G. *Thromb. Res.* **1980**, *18*, 573-578.
- (39) Casu, B.; Oreste, P.; Torri, G. *Biochem. J.* **1981**, *197*, 599-609.
- (40) Choay, J.; Lormeau, J. C.; Petitou, M. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* **1981**, *Vol. 370*, 644-649.
- (41) Choay, J.; Petitou, M.; Lormeau, J. C. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1983**, *116*, 492-499.
- (42) Jacquinet, J.-C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1984**, *130*, 221-241.
- (43) Sinay, P.; Jacquinet, J.-C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G. *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, C5-C9.
- (44) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Jacquinet, J.-C.; Sinay, P.; Torri, G. *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 67-75.
- (45) Bauer, K. A.; Hawkins, D. W.; Peters, P. C.; Petitou, M.; Herbert, J. M.; Van Boeckel, C. A. A.; Meuleman, D. G. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2002**, *20*, 37-52.
- (46) Olson, S. T.; Srinivasan, K. R.; Bjork, I.; Shore, J. D. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 11073-11079.
- (47) Olson, S. T.; Bjork, I.; Sheffer, R.; Craig, P. A.; Shore, J. D.; Choay, J. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 12528-12538.
- (48) Craig, P. A.; Olson, S. T.; Shore, J. D. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 5452-5461.
- (49) van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1671-1690.
- (50) Vos, J. N.; Westerdiun, P.; van Boeckel, C. A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 143-146.

-
- (51) van Boeckel, C. A. A. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 389-394.
- (52) Desai, U. R.; Petitou, M.; Bjork, I.; Olson, S. T. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 7478-7487.
- (53) van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; van Aelst, S. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 803-806.
- (54) van Boeckel, C. A. A.; van Aelst, S. F.; Beetz, T.; Meuleman, D. G.; van Dinther, T. G.; Moelker, H. C. T. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1989**, *556*, 489-491.
- (55) Ferro, D. R.; Provasoli, A.; Ragazzi, M.; Torri, G.; Casu, B.; Gatti, G.; Jacquinet, J. C.; Sinaÿ, P.; Petitou, M.; Choay, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6773-6778.
- (56) Das, S. K.; Mallet, J.-M.; Esnault, J.; Driguez, P.-A.; Duchaussoy, P.; Sizun, P.; Hérault, J.-P.; Herbert, J.-M.; Petitou, M.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1670-1673.
- (57) van Boom, J. H.; Sakairi, N.; Der vanMarel, G. A.; Basten, J. E. M.; Van Boeckel, C. A. A. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1007-1013.
- (58) Petitou, M.; Jaurand, G.; Derrien, M.; Duchaussoy, P.; Choay, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 95-98.
- (59) Helmboldt, A.; Petitou, M.; Mallet, J.-M.; Hérault, J.-P.; Lormeau, J.-C.; Driguez, P. A.; Herbert, J.-M.; Sinaÿ, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1507-1510.
- (60) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Jaurand, G.; Gourvenec, F.; Lederman, I.; Strassel, J. M.; Barzu, T.; Crepon, B.; Hérault, J. P.; Lormeau, J. C.; Bernat, A.; Herbert, J. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1600-1607.
- (61) Herbert, J. M.; Hérault, J. P.; Bernat, A.; Van Amsterdam, R. G. M.; Lormeau, J. C.; Petitou, M.; Van Boeckel, C.; Hoffmann, P.; Meuleman, D. G. *Blood* **1998**, *91*, 4197-4205.
- (62) Griffith, M. J. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 7360-7365.
- (63) Lane, D. A.; Denton, J.; Flynn, A. M. *Biochem. J.* **1984**, *218*, 725-732.
- (64) Olson, S. T.; Bjork, I. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 6353-6364.
- (65) Olson, S. T.; Halvorson, H. R.; Bjork, I. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 6342-6352.
- (66) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Driguez, P. A.; Jaurand, G.; Hérault, J.-P.; Lormeau, J. C.; van Boeckel, C. A. A.; Herbert, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3009-3014.
- (67) Grootenhuis, P. D.; Westerduin, P.; Meuleman, D.; Petitou, M.; van Boeckel, C. A. *Nat. Struct. Biol.* **1995**, *2*, 736-739.
- (68) Dreef-Tromp, C. M.; Basten, J. E. M.; Broekhoven, M. A.; Van Dinther, T. G.; Petitou, M.; Van Boeckel, C. A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2081-2086.
- (69) Maccarana, M.; Lindahl, U. *Glycobiology* **1993**, *3*, 271-277.
- (70) Petitou, M.; Hérault, J. P.; Bernat, A.; Driguez, P. A.; Duchaussoy, P.; Lormeau, J. C.; Herbert, J. M. *Nature* **1999**, *398*, 417-422.
- (71) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Driguez, P.-A.; Hérault, J.-P.; Lormeau, J.-C.; Herbert, J.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1155-1160.

- (72) Petitou, M.; Driguez, P.-A.; Duchaussoy, P.; Herault, J.-P.; Lormeau, J.-C.; Herbert, J.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1161-1166.
- (73) Petitou, M.; van Boeckel, C. A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3118-3133.
- (74) Lehmann, J. *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 1-13.
- (75) Chiba, T.; Jacquinet, J.-C.; Sinay, P.; Petitou, M.; Choay, J. *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 253-264.
- (76) Rochepeau-Jobron, L.; Jacquinet, J.-C. *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 395-406.
- (77) Alper, P. B.; Hendrix, M.; Sears, P.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1965-1978.
- (78) Takahashi, H.; Miyama, N.; Mitsuzuka, H.; Ikegami, S. *Synthesis* **2004**, *18*, 2991-2994.
- (79) Hung, S.-C.; Puranik, R.; Chi, F.-C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 77-80.
- (80) Lee, J. C.; Lu, X. A.; Kulkarni, S. S.; Wen, Y. S.; Hung, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 476-477.
- (81) Hung, S. C.; Thopate, S. R.; Chi, F. C.; Chang, S. W.; Lee, J. C.; Wang, C. C.; Wen, Y. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3153-3154.
- (82) Ichikawa, Y.; Kuzuhara, H. *Carbohydr. Res.* **1983**, *115*, 117-129.
- (83) Ichikawa, Y.; Monden, R.; Kuzuhara, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 611-614.
- (84) Hinou, H.; Kurosawa, H.; Matsuoka, K.; Terunuma, D.; Kuzuhara, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1501-1504.
- (85) Blanc-Muesser, M.; Defaye, J. *Synthesis* **1977**, *4*, 568-569.
- (86) Csuk, R.; Honig, H.; Nimp, J.; Weidmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2135-2136.
- (87) Vlahov, I. R.; Linhardt, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8379-8382.
- (88) Ojeda, R.; de Paz, J. L.; Martin-Lomas, M.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **1999**, *8*, 1316-1318.
- (89) Ke, W.; Whitfield, D. M.; Gill, M.; Larocque, S.; Yu, S.-H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7767-7770.
- (90) Orgueira, H. A.; Bartolozzi, A.; Schell, P.; Litjens, R. E. J. N.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 140-169.
- (91) Kiss, J.; Wyss, P. C. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 282-285.
- (92) Kiss, J.; Wyss, P. C. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1399-1402.
- (93) Tadano, K.; Idogaki, Y.; Yamada, H.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1201-1210.
- (94) van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; Vos, J. N.; de Jong, A. J. M.; van Aelst, S. F.; van der Bosch, R. H.; Mertens, J. M. R.; van der Vlugt, F. A. J. *Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 293 - 321.
- (95) Barroca, N.; Jacquinet, J.-C. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 667-679.

-
- (96) Lu, L. D.; Shie, C. R.; Kulkarni, S. S.; Pan, G. R.; Lu, X. A.; Hung, S. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5995-5998.
- (97) Isac-García, J.; Calvo-Flores, F. G.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-González, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1512-1525.
- (98) Johansson, M. H.; Samuelson, O. *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 295-299.
- (99) Baggett, N.; Smithson, A. *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 59-70.
- (100) Thiem, J.; Ossowski, P. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 287 - 313.
- (101) Schell, P.; Orgueira, H. A.; Roehrig, S.; Seeberger, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3811-3814.
- (102) Blattner, R.; Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1523-1527.
- (103) Ferrier, R. J.; Tyler, P. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1528-1534.
- (104) Ferrier, R. J.; Tyler, P. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2762-2766.
- (105) Chiba, T.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1986**, *151*, 379-389.
- (106) Medakovic, D. *Carbohydr. Res.* **1994**, *253*, 299-300.
- (107) Yu, H. N.; Furukawa, J.-i.; Ikeda, T.; Wong, C.-H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 723-726.
- (108) Bazin, H. G.; Wolff, M. W.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 144-152.
- (109) Bazin, H. G.; Kerns, R. J.; Linhardt, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 923-926.
- (110) Dondoni, A.; Marra, A.; Massi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6261-6267.
- (111) Lubineau, A.; Gavard, O.; Alais, J.; Bonnaffé, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 307-311.
- (112) Horton, D.; Tsai, J.-H. *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 89-108.
- (113) Horton, D.; Swanson, F. O. *Carbohydr. Res.* **1970**, *14*, 159-171.
- (114) Gavard, O.; Hersant, Y.; Alais, J.; Duverger, V.; Dilhas, A.; Bascou, A.; Bonnaffé, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3603-3620.
- (115) Timmer, M. S. M.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7605-7607.
- (116) Adinolfi, M.; Barone, G.; De Lorenzo, F.; Iadonisi, A. *Synlett* **1999**, 336-338.
- (117) Uenishi, J. I.; Masuda, S.; Wakabayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5097-5100.
- (118) Chida, N.; Yamada, E.; Ogawa, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 555 - 570.
- (119) Ermolenko, L.; Sasaki, N. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 693-703.
- (120) Abushanab, E.; Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Singh, H. K.; Mikkilineni, A. B.; Wu, D. C. J.; Saibaba, R.; Panzica, R. P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2598-2602.

-
-
- (121) Alves, M. H. *Thèse Univ. H. Poincaré* **2005**.
- (122) Convers, E. *thèse Univ. H. Poincaré* **2002**.
- (123) Takahashi, H.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2995-3000.
- (124) Hanessian, S. *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 86-88.
- (125) Chrétien, F.; Khaldi, M.; Chapleur, Y. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1589-1596.
- (126) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1980**, *12*, 2866-2869.
- (127) Hewitt, M. C.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4233-4243.
- (128) Chrétien, F. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1015-1024.
- (129) Imuta, S.; Ochiai, S.; Kuribayashi, M.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5047-5051.
- (130) Jiang, L.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355-358.
- (131) Shie, C.-R.; Tzeng, Z.-H.; Kulkarni, S. S.; Uang, B.-J.; Hsu, C.-Y.; Hung, S.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1665-1668.
- (132) Jensen, H. H.; Nordstrom, L. U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205-9213.
- (133) Chandrasekhar, S.; Ravindra Reddy, Y.; Raji Reddy, C. *Chem. Lett.* **1998**, 1273-1274.
- (134) Sakagami, M.; Hamana, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5547-5551.
- (135) Semeria, D.; Philippe, M.; Delaumeny, J. M.; Sepulchre, A. M.; Gero, S. D. *Synthetis* **1983**, 710-713.
- (136) Iimori, T.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 649-652.
- (137) Shimizu, M.; Iwasaki, Y.; Shibamoto, Y.; Sato, M.; DeLuca, H. F.; Yamada, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 809-812.
- (138) Gallagher, T. F.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 227-237.
- (139) Sato, K. I.; Kubo, N.; Takada, R.; Amjad, A.; Hasimoto, H.; Yoshimura, J. *Chem. Lett.* **1988**, 1703-1704.
- (140) Sato, K. I.; Kubo, N.; Takada, R.; Sakuma, S. *Chem. Commun.* **1993**, *66*, 1156-1165.
- (141) McDonnell, C.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3565-3568.
- (142) Deal, S. T.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1999**, *315*, 187-191.
- (143) Friestad, G. K.; Branchaud, B. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5933-5936.
- (144) Urakawa, Y.; Sugimoto, T.; Sato, H.; Ueda, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5885-5888.
- (145) Fuerstner, A.; Weidmann, H. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 773 - 783.

- (146) Reich, H. J.; Wollowitz, S.; Trend, J. E.; Chow, F.; Wendelborn, D. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1697-1705.
- (147) Hartman, M. C. T.; Coward, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10036-10053.
- (148) Ko, K. S.; Zea, C. J.; Pohl, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13188-13189.
- (149) Takeo, K. i.; Fukatsu, T.; Yasato, T. *Carbohydr. Res.* **1982**, *107*, 71-90.
- (150) Enright, P. M.; O'Boyle, K. M.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3929-3932.
- (151) O'Brien, J. L.; Tosin, M.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3353-3356.
- (152) Enright, P. M.; Tosin, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Cronin, L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3733-3741.
- (153) Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887-3889.
- (154) Catelani, G.; Corsaro, A.; D'Andrea, F.; Mariani, M.; Pistara, V.; Vittorino, E. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2349-2358.
- (155) Taillefumier, C.; Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Synlett* **1999**, 697-700.
- (156) Barton, D. H. R. *Pure Appl. Chem* **1994**, *66*, 1943-1954.
- (157) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B. *Pure Appl. Chem* **1981**, *53*, 15-32.
- (158) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *16*, 1574-1585.
- (159) Barton, D. H. R.; Doo Ok, J.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3991-3994.
- (160) Julia, M.; Roy, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4991-5002.
- (161) Dharanipragada, R.; Diederich, F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2443-2446.
- (162) Takehiko Nishio; Iseki, K.; Araki, N.; Miyazaki, T. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 35-41.
- (163) Barton, D. H. R.; Hartwig, W.; Hay Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2019-2022.
- (164) Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8969-8984.
- (165) Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yamazaki, O.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2816-2819.
- (166) Hodgson, D. M.; Bebbington, M. W. P.; Willis, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4353-4356.
- (167) Ramachandran, S. A.; Kharul, R. K.; Marque, S.; Soucy, P.; Jacques, F.; Chenevert, R.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6149-6156.
- (168) Ziese, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173.
- (169) Njardarson, J. T.; McDonald, I. M.; Spiegel, D. A.; Inoue, M.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2435-2438.

- (170) Kumamoto, T.; Tabe, N.; Yamaguchi, K.; Yagishita, H.; Iwasa, H.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2717-2728.
- (171) Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Smith, A. L.; Wendeborn, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7416-7418.
- (172) Nicolaou, K. C.; Maligres, P.; Suzuki, T.; Wendeborn, S. V.; Dai, W. M.; Chadha, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8890-8907.
- (173) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, *9*, 1603-1611.
- (174) Adam, W.; Beck, A. K.; Pichota, A.; Saha-Moller, C. R.; Seebach, D.; Vogl, N.; Zhang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1355-1361.
- (175) Chorki, F.; Grellepois, F.; Crousse, B.; Hoang, V. D.; Hung, N. V.; Bonnet-Delpon, D.; Begue, J. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 757-759.
- (176) Ogawa, K.; Okazaki, T.; Kinoshita, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1579-1581.
- (177) Hilgraf, R.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 61-77.
- (178) Dixon, J. T.; van Heerden, F. R.; Holzapfel, C. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 393-401.
- (179) Wimmer, N.; Brade, H.; Kosma, P. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 549-560.
- (180) Mitchell, S. A.; Pratt, M. R.; Hruby, V. J.; Polt, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2327-2342.
- (181) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329-2338.
- (182) Barton, D. H. R.; Jacob, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1331-1334.
- (183) Park, H. S.; Lee, H. Y.; Kim, Y. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3187-3190.
- (184) Ellsworth, B. A.; Doyle, A. G.; Patel, M.; Caceres-Cortes, J.; Meng, W.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Washburn, W. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3243-3247.
- (185) Terauchi, M.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3751-3754.
- (186) Creary, X.; McDonald, S. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 474-479.
- (187) Jaramillo, C.; Corrales, G.; Fernandez-Mayoralas, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7783-7786.
- (188) Arndt, S.; Hsieh-Wilson, L. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4179-4182.
- (189) Lee, J.-C.; Tai, C.-A.; Hung, S.-C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 851-855.
- (190) Szabo, Z. B.; Borbas, A.; Bajza, I.; Liptak, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 83-95.
- (191) Lee, J.-C.; Chang, S.-W.; Liao, C.-C.; Chi, F.-C.; Chen, C.-S.; Wen, Y.-S.; Wang, C.-C.; Kulkarni, S. S.; Puranik, R.; Liu, Y.-H.; Hung, S.-C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 399-415.
- (192) Hung, S.-C.; Lin, C.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5419-5422.

-
-
- (193) Kartha, K. P. R.; Dasgupta, F.; Singh, P. P.; Srivastava, H. C. *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 437 - 444.
- (194) Sakai, J.-I.; Takeda, T.; Ogihara, Y. *Carbohydr. Res.* **1981**, *95*, 125-131.
- (195) Xie, J. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 399-406.
- (196) Dumeunier, R.; Marko, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 825-829.
- (197) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1328-1347.
- (198) Fuerstner, A.; Jumbam, D.; Teslic, J.; Weidmann, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2213-2217.
- (199) Boyer, F.-D.; Hanna, I.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4094-4096.
- (200) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- (201) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- (202) Hoi-Lun, K.; Sorato, C.; Ogino, Y.; Hou, C.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999-3002.
- (203) Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Chadha, R. K.; Crispino, G. A.; Davis, W. D.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 844-849.
- (204) Chen, J.; Feng, L.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6511-6522.
- (205) Cook, S. L.; Secrist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1554-1564.
- (206) Takahashi, H.; Kittaka, H.; Ikegami, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2705-2716.

Partie expérimentale

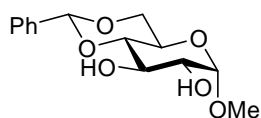
Les **solvants** utilisés sont distillés quand cela est nécessaire : le dichlorométhane sur P_2O_5 , le méthanol et l'éthanol sur magnésium, le tétrahydrofurane et le toluène sur sodium en présence de benzophénone, la pyridine sur potasse. Le *N,N*-diméthylformamide a été séchée sur tamis moléculaire 4Å.

Les **spectres RMN** ont été effectués sur un appareil Bruker AC250 à 250 MHz pour le proton 1H , 62,9 MHz pour le carbone ^{13}C . Certains spectres 1H et ^{13}C ont été effectués sur un appareil Bruker DRX400 à 400 MHz pour le proton 1H , 100,6 MHz pour le carbone ^{13}C , et il est précisé pour chaque spectre la fréquence à laquelle les mesures ont été effectuées. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, les spectres 1H et ^{13}C réalisés dans le chloroforme deutérié étant calibrés respectivement à 7,26 et 77,2 ppm. L'attribution des signaux a été réalisée par RMN à deux dimensions ou par irradiation sélective.

Les **spectres infra-rouge** sont enregistrés sur un appareil Perkin Elmer modèle Spectrum 1000, soit en film sur NaCl, soit en pastille de KBr. Les **spectres de masse** en impact électronique et en ionisation chimique sont enregistrés sur un appareil Fisons Trio-1000. Les **pouvoirs rotatoires** ont été déterminés en utilisant un appareil Perkin Elmer automatique modèle 141 dans une cuve de 10 cm de longueur. Les **points de fusion** ont été mesurés en tube capillaire sur un appareil Tottoli et ne sont pas corrigés.

Les **chromatographies sur couche mince** ont été réalisées sur des plaques de silice Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck. Les plaques sont observées sous lumière U.V. et par pulvérisation d'une solution adaptée aux composés observés : acide sulfurique 18N dans le méthanol, solution de permanganate 0,5% dans l'acide sulfurique 1N, solution d'acide phospho-molybdique (1 g de sulfate de cérium, 2,5 g d'acide phosphomolybdique complété à 100 ml d'une solution d'acide sulfurique à 10%) suivie d'un chauffage à 270°C. Les éluants utilisés sont des mélanges hexane (H) / acétate d'éthyle (A), dichlorométhane (DCM) / méthanol (MeOH) dont les proportions sont indiquées dans le texte.

Les chromatographies sur colonne de silice ont été réalisées sur du gel de silice SI 60 (63-200 μM) Merck pour les colonnes ouvertes et 60H (5-40 μM) pour les colonnes HPLC préparatives. Les colonnes HPLC utilisées sont des colonnes de diamètre 20 et 80 mm comprimées à 8 bars, et 50 mm comprimées à 100 bars. Certaines séparations ont été faites par chromatographie éclair pilotée par le logiciel Gilson 712 HPLC, avec de la silice 60 (40-63 μM).

Méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside (1)(Evans, M. E. ; *Carbohydr. Res.* 1971 ; 21 ; 473-475)

$$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$$
 Poids Mol.: 282.29 g.mol⁻¹

Méthode A : Au benzaldéhyde (600 ml – 5,9 mol) est ajouté le ZnCl₂ (150 g – 1,1 mol). Le méthyle α -D-glucopyranose (194 g – 1 mol) est ensuite ajouté par fraction. Après 24 h, le milieu réactionnel est dilué par l'éther d'éthyle (150 ml). Il est ensuite versé dans de l'eau glacée sous forte agitation (4 l) puis de l'hexane est ajouté (500 ml). Le milieu est filtré puis le gâteau est lavé 3 fois à l'éther d'éthyle. Il est ensuite séché puis recristallisé dans un système CH₂Cl₂/Et₂O. Le produit X (197 g – 70 %) est obtenu après filtration et séchage au sur P₂O₅.

Méthode B : Une solution de méthyle α -D-glucopyranose (5 g - 25,77 mmol) , d'APTS.H₂O (50 mg – 1% molaire) et de benzaldéhyde diméthyl acétal (5,88 g – 38,66 mmol) dans du DMF fraîchement distillé (50 ml) est chauffée à 50°C sous pression réduite (rotavapor) pendant 3 h. Le milieu réactionnel est alors évaporé. Une solution saturée de NaHCO₃ (50 ml), de la glace ainsi que de l'éther (100 ml) sont ajoutés ; le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes puis filtré sur fritté et rincé à l'eau froide puis à l'éther. Le solide est séché au dessiccateur (4,9 g); le filtrat est repris et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée pour donner un résidu qui est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (AE). Un solide est obtenu (1,8 g) et regroupé au premier pour offrir le composé **1** (6,7 g – 92 %).

Aspect : solide blanc.

Rf (H/AE 1/1) = 0,24.

Point de fusion : 160-161°C.

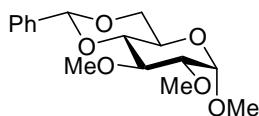
[α]_D²⁵ = + 108.2° (c 1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.48, 7.37 (2 m, 2 et 3H, H-Ph), 5.53 (s, 1H, H-CHPh), 4.79 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, H-1), 4.30 (m, 1H, H-6), 3.93 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-4), 3.77 (m, 2H, H-6' et H-5), 3.63 (dd, $J=4.4$ et 9.5 Hz, 1H, H-2), 3.49 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.46 (s, 3H, H-Me).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 129.4, 128.6, 126.5 (C-Ph), 101.8 (C-CHPh), 98.8 (C-1), 82.5 (C-4), 81.8 (C-2), 80.3 (C-3), 69.5 (C-6), 62.6 (C-5), 61.4, 59.8, 55.7 (C-Me).

Méthyl-2,3-di-O-méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucofuranoside (2)

(Miyake, T. ; Tsuchiya, T. ; Umezawa, S. ; Saito, S.; Umezawa, H. ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986 ; 59 ; 1387-1395)



$C_{16}H_{22}O_6$
Poids Mol.: 310.34 g.mol⁻¹

Méthode A : Sous atmosphère inerte, à une solution de **1** (3 g – 10,6 mmol) dans du DMF anhydre (120 ml), est ajouté le NaH 60% dans de l'huile minérale (0,77 g – 31,9 mmol). Le milieu réactionnel est agité à t.a. pendant 10-20 minutes, puis le iodure de méthyle (1,6 ml – 2,5 mmol) est lentement additionné. Au bout de 5 h, le milieu réactionnel est traité par 15 ml d'eau et laissé sous agitation pendant 30 minutes. Il est alors concentré à 50% puis dilué à AE (200 ml), lavé à l'eau (30 ml) et par une solution saturée de NaCl (30 ml), séché sur MgSO₄ et évaporé sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (H/AE de 1/0 à 2/1) pour donner le composé **2** (3,2 g – 98 %).

Méthode B : Une solution de méthyle- α -D-glucofuranose (20 g - 103 mmol) , d'APTS.H₂O (380 mg – 2% molaire) et de benzaldéhyde diméthyl acétal (17 ml – 144 mmol) dans de la DMF fraîchement distillé (150 ml) est chauffée à 50°C sous pression réduite (rotavapor) pendant 5 h. De la DMF est alors ajouté (100 ml) puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. Le NaH (10 g- 252 mmol) est additionné et laissé en contact pendant 20 minutes. Le MeI (13 ml – 206 mmol) est ajouté progressivement puis le milieu réactionnel est remplacé à t.a. Après une nuit, du méthanol (100 ml) est ajouté. Au bout de d'une heure, le milieu est concentré jusqu'à 10 % de son volume. Il est repris dans du CH₂Cl₂ (300 ml) puis filtré sur fritté. Le filtrat est lavé par une solution saturée de NaHCO₃ (30 ml) puis par une solution saturée de NaCl (30 ml). Il est séché sur Na₂SO₄ puis concentré sous pression réduite. Le brut est purifié sur gel de silice par chromatographie préparative (H/AE 9/1) pour donner le produit **2** (27 g – 83 %).

Aspect : solide blanc.

Rf (H/AE 2/1) = 0,35.

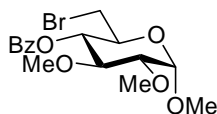
Point de fusion : 121-122°C.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.40, 7.36 (2 m, 2 et 3H, H-Ph), 5.56 (s, 1H, H-CHPh), 4.87 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.30 (dd, $J=4.5$ et 9.9 Hz, 1H, H-6), 3.84 (ddd, $J=4.5$, 9.2 et 10.0 Hz, 1H, H-5), 3.75 (t, $J=9.9$, 10.0 Hz, 1H, H-6'), 3.71 (t, $J=9.2$ Hz, 1H, H-3), 3.65, 3.57 (2s, 3H, H-Me), 3.55 (t, $J=9.2$ Hz, 1H, H-4), 3.47 (s, 3H, H-Me), 3.31 (dd, $J=3.6$ et 9.2 Hz, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 129.4, 128.6, 126.5 (C-Ph), 101.8 (C-CHPh), 98.8 (C-1), 82.5 (C-4), 81.8 (C-2), 80.3 (C-3), 69.5 (C-6), 62.6 (C-5), 61.4, 59.8, 55.7 (C-Me).

Méthyl-2,3-di-O-méthyl-4-O-benzoyl-6-deoxy-6-bromo- α -D-glucoypyranoside (3)

(ref 138, 139)



$C_{16}H_{21}BrO_6$
Poids Mol.: 388.05 g.mol⁻¹

Le substrat **2** (2 g – 6,45 mmol) est repris dans 80 ml de CCl₄ sous vive agitation, puis sont additionnés le CaCO₃ (1,4 g – 12,9 mmol) et le NBS (2,3 g – 12,9 mmol). Le milieu est filtré après 3-4 h de reflux, lavé par une solution à 10% de Na₂SO₃ (10 ml), par NaHCO₃ sat (15 ml) et par H₂O jusqu'à neutralité. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis concentré sous pression réduite. Le composé **3** (2,25 g – 90 %) est obtenu par purification sur gel de silice (H/AE 7/3).

Aspect : Huile.

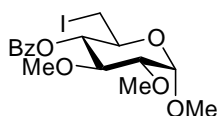
Rf (AE/Et₂O/H 1/1/2) = 0,61.[α]_D²⁵ = + 56° (c 1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 8.06, 7.61, 7.47 (m, 5H, H-Bz), 5.06 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-4), 4.90 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.01 (ddd, $J=2.2, 9.5$ et 12.4 Hz, 1H, H-5), 3.72 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.55, 3.53 (2s, 3H, H-Me), 3.50 (m, 1H, H-6), 3.48 (s, 3H, H-Me), 3.43 (m, 1H, H-6'), 3.33 (dd, $J=3.6$ et 9.5 Hz, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 165.2 (C-CO), 133.4, 129.7, 128.5 (C-Bz), 97.4 (C-1), 81.2 (C-2), 80.7 (C-3), 73.0 (C-4), 69.2 (C-5), 60.9, 59.2, 55.5 (C-Me), 31.8 (C-6).

IR (film) ν_{\max} : 1723 cm⁻¹.**Méthyl-2,3-di-O-méthyl-4-O-benzoyl-6-iodo- α -D-glucoypyranoside (4)**

(ref 138)



$C_{16}H_{21}IO_6$
Poids Mol.: 436.25 g.mol⁻¹

Une solution de NaI (1,2 g – 7,7mmol) et du produit **3** (1,1 g – 2,8mmol) dans l'acétone (50 ml) est porté au reflux sous vive agitation toute une nuit. Une évaporation à sec, suivie d'une reprise dans le CH₂Cl₂ (150 ml) est alors effectuée. La phase organique est ensuite lavée par H₂O (10 ml) et par NaCl

sat (20 ml), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Une purification sur gel de silice par gradient (H/AE 20 à 50% pendant 1 h à 1 ml/min) permet d'isoler le produit **4** (1,1 g – 90 %).

Aspect : Huile.

Rf (AE/Et₂O/H 1/12) = 0,63.

$[\alpha]_D^{25} = + 45.3^\circ$ (c 1, CHCl_3).

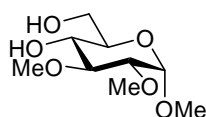
RMN ¹H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 8.05, 7.55, 7.47 (m, 5H, H-Bz), 4.99 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-4), 4.92 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 3.74 (m, 1H, H-5), 3.69 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.45 (s, 6H, H-Me), 3.38 (s, 3H, H-Me), 3.29 (dd, $J=3.6$ et 9.5 Hz, 1H, H-2), 3.24 (m, 1H, H-6), 3.09 (m, 1H, H-6').

RMN ¹³C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 165.6 (C-CO), 133.6, 130.2, 128.7 (C-Bz), 97.8 (C-1), 81.5 (C-2), 80.7 (C-3), 74.5 (C-4), 69.6 (C-5), 61.1, 59.5, 55.9 (C-Me), 4.8 (C-6).

IR (film) ν_{max} : 1725 cm^{-1} .

Méthyl-2,3-di-O-méthyl- α -D-glucopyranoside (**7**)

(*Can. J. Chem.* 2006 ; 84 (4) ; 569-579)



$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_6$
Poids Mol.: 222.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

L'APTS.H₂O (230 mg – 1,2 mmol) est ajouté à une solution de **2** (3,7 g – 12 mmol) dans du méthanol (60ml). Au bout de 1 h, une solution saturée de NaHCO_3 est additionnée jusqu'à neutralité du milieu réactionnel. Il est ensuite concentré, repris dans AE et filtré sur fritté. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour livrer le produit **7** (2,6 g – 98 %).

Aspect : solide blanc.

Rf (AE) = 0,16.

Point de fusion : 82-84°C.

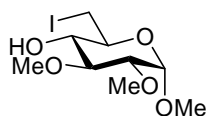
$[\alpha]_D^{25} = + 136.5^\circ$ (c 1, CHCl_3).

RMN ¹H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 4.85 (d, $J=2.9$ Hz, 1H, H-1), 3.84 (m, 2H, H-4 et H-6'), 3.67 (s, 3H, H-Me), 3.64 (m, 1H, H-5), 3.50 (s, 3H, H-Me), 3.47 (m, 2H, H-3 et H-6), 3.47 (s, 3H, H-Me), 3.23 (dd, $J=2.9$ et 9.5 Hz, 1H, H-2), 2.24 (massif, 2H, H-OH).

RMN ¹³C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 97.6(C-1), 82.8 (C-3), 82.1 (C-2), 70.8 (C-4), 70.6 (C-5), 62.6 (C-6), 61.4, 58.7, 55.4 (C-Me).

IR (film) ν_{\max} : 3411 cm^{-1} .

Méthyl-2,3-di-O-méthyl-6-deoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside (8)



$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{IO}_5$
Poids Mol.: 332.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le composé **7** (2,6 g – 11,7 mmol) est repris dans le toluène anhydre (100 ml) et chauffé à 50-60°C. $(\text{Ph})_3\text{P}$ (4,7 g – 18,7 mmol) et l'imidazole (2,38 g – 35,1 mmol) sont ajoutés sous vive agitation. Une fois solubilisation totale, I_2 (4,7g – 18,7 mmol) est versé sur le milieu réactionnel ; une agglomération sur les parois est observée. Après 3-4 h, le milieu est dilué à AE (200 ml) puis lavé par une solution HCl 1 M (20 ml), par NaHCO_3 saturée (20 ml) et par H_2O (20 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le brut est ensuite purifié sur gel de silice (H/AE 1/1) pour donner l'intermédiaire **8** (3,02 g – 78%).

Aspect : huile.

Rf (AE) = 0,68.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +94.8^\circ$ (c 1, CHCl_3).

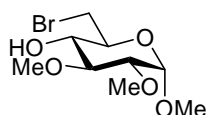
RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 4.90 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 3.65 (s, 3H, H-Me), 3.60 (dd, $J=2.2, 7.0$ Hz, 1H, H-6), 3.51 et 3.50 (2s, 3H, H-Me), 3.49 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-4), 3.45 (dd, $J=7.0$ et 10.6 Hz, 1H, H-6'), 3.34 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.33 (m, 1H, H-5), 3.27 (dd, $J=3.6$ et 9.5 Hz, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 97.8 (C-1), 82.6 (C-4), 82.3 (C-2), 74.1 (C-5), 70.1 (C-3), 61.7, 58.8, 55.9 (C-Me), 7.5 (C-6).

IR (film) ν_{\max} : 3434 cm^{-1} .

Méthyl-2,3-di-O-méthyl-6-deoxy-6-bromo- α -D-glucopyranoside (9)

(Jones, K., Wood W. W. ; *Carbohydr. Res.* 1986 ; 155 ; 217-222)



$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BrO}_5$
Poids Mol.: 332.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le substrat **3** (1,54 g – 4 mmol) est repris sous agitation dans un mélange méthanol/eau (9/1). K_2CO_3 (660 mg – 4,8 mmol) est ensuite additionné. Au bout de 24 h, le MR est dilué par AE puis lavé à l'eau

et par NaCl sat., séché sur MgSO₄ et concentré. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (H/AE 1/1) pour donner le composé **9** (1,1 g – 97 %).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0,13.

$[\alpha]_D^{25} = +98.1^\circ$ (c 1, CHCl₃).

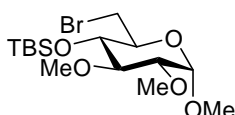
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 4.87 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, H-1), 3.74 (m, 2H, H-6 et H-6'), 3.37-3.63 (m, 3H, H-3, H-4 et H-5), 3.63 (s, 3H, H-Me), 3.48 et 3.46 (2s, 3H, H-Me), 3.24 (dd, *J*=3.6 et 9.5 Hz, 1H, H-2), 2.85 (m, 1H, H-OH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 97.5 (C-1), 82.6 (C-3), 81.9 (C-2), 71.8 (C-4), 69.9 (C-5), 61.4, 58.6, 55.5 (C-Me), 33.5 (C-6).

IR (film) ν_{\max} : 3428 cm⁻¹.

Méthyl-2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-*t*-butyldiméthylsilyl-6-deoxy-6-halogeno- α -D-glucopyranoside (**5** et **6**)

Le composé **9** est repris sous Ar dans le CH₂Cl₂ (10 ml/mmol). La collidine (2,5 eq) et le TBSOTf (1,3 eq) sont ajoutés rapidement. Au bout de 2 heures, le MR est dilué par AE, lavé par NaHCO₃ sat (2 fois 15 ml) puis par NaCl sat (20 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée. Le produit **5** est obtenu après purification sur gel de silice (H/AE 3/1).



C₁₅H₃₁BrO₅Si
Poids Mol.: 399.39 g.mol⁻¹

Rdt = 90 %.

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0,67.

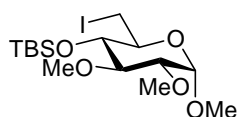
$[\alpha]_D^{25} = +93.2^\circ$ (c 1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz, δ en ppm) : 4.85 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, H-1), 3.71 - 3.65 (m, 2H, H-5, H-6), 3.56 – 3.50 (m, 1H, H-6'), 3.54, 3.49, 3.45 (3s, 3H, H-Me), 3.46 – 3.30 (m, 2H, H-3, H-4), 3.22 (dd, *J*=3.6 et 9.5 Hz, 1H, H-2), 0.89 (s, 9H, H-Me *t*-Bu), 0.12 (s, 6H, H-Me TBS).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 97.3 (C-1), 82.8 (C-3), 82.8 (C-2), 72.8 (C-4), 70.7 (C-5), 61.3, 58.7, 55.5 (C-Me), 34.2 (C-6), 26.1 (C-Me *t*-Bu), 18.2 (C-C_{IV} *t*-Bu), -3.8, -4.6 (C-Me TBS).

MS (ES⁺) m/z : 369 [MH-OMe]⁺, 337 [MH-2 OMe]⁺, 287 [MH-TBS]⁺.

Le protocole est identique à partir du dérivé **8** pour conduire au composé **6**.



$C_{15}H_{31}IO_5Si$
Poids Mol.: 446.39 g.mol⁻¹

Rdt = 80 %.

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0,7.

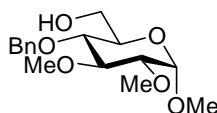
$[\alpha]_D^{25} = +85.7^\circ$ (c 1.5, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 4.83 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 3.56 - 3.51 (m, 1H, H-6), 3.54 , 3.49 et 3.48 (3s, 3H, H-Me), 3.35 – 3.18 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6'), 0.89 (s, 9H, H-Me *t*-Bu), 0.13 (s, 6H, H-Me TBS).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 97.3 (C-1), 82.9 (C-3), 82.6 (C-2), 74.8 (C-4), 70.6 (C-5), 61.3, 58.7, 55.7 (C-Me), 26.1 (C-Me *t*-Bu), 18.3 (C-C_{IV} *t*-Bu), 8.5 (C-6), -3.7, -4.4 (C-Me TBS).

Méthyl-2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzyl- α -D-glucofuranoside (**13**)

(ref 124)



$C_{16}H_{24}O_5$
Poids Mol.: 296.35 g.mol⁻¹

Le substrat **2** (5 g – 16,1 mmol) est repris sous atmosphère inerte dans CH₂Cl₂ (200 ml) puis le Yb(OTf)₃ (900 mg – 9 % mol) est ajouté. Le BH₃.THF 1M (50 ml – 50 mmol) est alors additionné à t.a. Le MR est laissé sous agitation pendant une nuit puis il est traité par Et₃N (5 ml) et MeOH (50 ml). Il est alors concentré. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (H/AE 1/1) pour donner le composé **13** (4,75 g – 94%).

Aspect : solide blanc.

Rf (AE) = 0,5.

Point de fusion : 88-90°C.

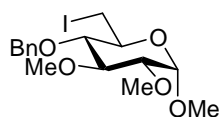
$[\alpha]_D^{25} = +135.3^\circ$ (c 1, CHCl₃).

RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 7.40-7.29 (m, 5H, H-arom. Bn), 4.83 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.78 (AB, $J=11.7$ Hz, 2H, CH_2 Bn), 3.79-3.40 (m, 5 H, H-3, H-4, H-5, H-6 et H-6'), 3.66 (s, 3H, H-Me), 3.54 (s, 3H, H-Me), 3.41 (s, 3H, H-Me), 3.23 (dd, $J=3.6$ et 9.5 Hz, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 138.1, 128.4, 128.2, 127.8 (C-arom Bn), 97.1 (C-1), 83.3 (C-3), 82.0 (C-2), 77.2 (C-4), 74.8 (C- CH_2 Bn), 70.5 (C-5), 61.8 (C-6), 61.0, 59.0, 55.1 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 3642 cm^{-1} .

Méthyl-2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzyl-6-deoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside (10)



$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{IO}_5$
Poids Mol.: 422.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Méthode A : Le composé **13** (3,36 g – 10,6 mmol) est repris dans le toluène anhydre (100 ml) et chauffé à 60°C. $(\text{Ph})_3\text{P}$ (4,2 g – 15,9 mmol) et l'imidazole (2,39 g – 42,4 mmol) sont ajoutés sous vive agitation. Une fois solubilisation totale, I_2 (2,95 g – 11,6 mmol) est versé sur le milieu réactionnel ; Après 4 h, le chauffage est arrêté et le milieu est dilué à AE (200 ml), puis Na_2SO_3 saturée (10 ml) est ajoutée. Au bout de 30 min. Le MR est lavé par une solution HCl 1 M (20 ml), par NaHCO_3 saturée (20 ml) et par H_2O (20 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le brut est ensuite purifié sur gel de silice (H/AE 1/1) pour donner l'intermédiaire X (4,02 g – 90 %).

Aspect : solide blanc.

Rf (H/AE 4/1) = 0,37.

Point de fusion : 64-66 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +110.5^\circ$ (c 1, CHCl_3).

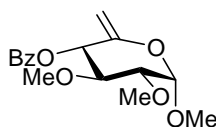
RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 7.32 (m, 5H, H-arom Bn), 4.93 (d, $J=11$ Hz, 1H, H- CH_2 Bn), 4.86 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.70 (d, $J=11$ Hz, 1H, H- CH_2 Bn), 3.67 (s, 3H, H-Me), 3.66 (m, 1H, H-3), 3.55 (s, 3H, H-Me), 3.52 (m, 1H, H-6), 3.45 (s, 3H, H-Me), 3.43-3.23 (m, 4H, H-4, H-2, H-5 et H-6').

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 138.2, 128.6, 128.2, 128.1 (C-arom Bn), 97.6 (C-1), 83.4 (C-3), 82.1 (C-2), 81.5 (C-4), 75.4 (C- CH_2 Bn), 61.2, 59.2, 55.6 (C-Me), 7.9 (C-6).

MS (EI) m/z : 422 $[\text{M}]^+$, 391 $[\text{M}-\text{OMe}]^+$.

Méthyl-2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzoyl-6-deoxy- α -D-xylo-hex-5-enopyranoside (16)

(ref 139)



$$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$$
 Poids Mol.: 308.33 g.mol⁻¹

Méthode A : sous atmosphère inerte, une solution de **3** (3,3 g – 8,5 mmol) dans du DMF (50 ml) est chauffée à 80-90°C. NaI (6 g – 40,0 mmol) est ajouté puis le milieu réactionnel est placé sous vive agitation toute la nuit. DBU (2,6 ml – 17 mmol) est alors additionné tout en chauffant à 90°C. Au bout de 3 h, le chauffage est arrêté et le milieu est dilué par AE (250 ml) et Na₂SO₃ sat (50 ml). Après 15 minutes de contact, la phase aqueuse est extraite par AE (2 × 50 ml), puis les phases organiques sont regroupées et lavées à l'eau (30 ml), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées à sec. Le brut obtenu est ensuite purifié sur gel de silice (H/AE 6/4) pour livrer le produit **16** (1,1 g – 42 %).

Méthode B : le composé **3** (490 mg – 1,26 mmol) est repris sous argon dans 10 ml de DMF. Le DBU (0,39 ml – 2,52 mmol) est ajouté puis le MR est placé sous agitation à 90°C sous micro-onde de puissance 300W pendant 4 h. Une dilution par AE (300 ml) et un traitement par Na₂SO₃ sat (5 ml) sont réalisés. La phase organique est récupérée, lavée par NaHCO₃ sat (5 ml), NaCl sat (10 ml), puis séché sur MgSO₄ et concentré à sec. Une purification sur gel de silice (H/AE 2/1) donne le produit **16** (39 mg - 10 %) et le produit de départ (220 mg – 45 %).

Le même protocole sur le dérivé **4** (260 mg – 0,6 mmol) est réalisé pour donner le produit **16** (48 mg – 26 %).

Aspect : solide blanc.

Rf (AE/Et₂O/H 1/1/2) = 0,59.

Point de fusion : 70-72°C.

[α]_D²⁵ = + 75° (c 1.5, CHCl₃).

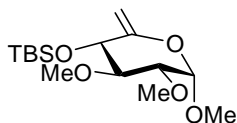
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 8.13, 7.61, 7.47 (m, 5H, H-Bz), 5.58 (m, 1H, H-4), 4.95 (d, 1 H, *J*=3.6 Hz, H-1), 4.71 (m, 1H, H-6), 4.55 (m, 1H, H-6), 3.79 (t, 1H, *J*=9.5 Hz, H-3), 3.58, 3.53, 3.49 (3s, 3H, H-Me), 3.48 (dd, 1H, *J*=3.6 et 9.5 Hz, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 165.2 (C-CO), 151.4 (C-5), 133.6, 130.2, 128.7 (C-Bz), 98.4 (C-1), 96.4 (C-6), 81.5 (C-2), 80.7 (C-3), 71.8 (C-4), 61.1, 59.5, 55.9 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 1725, 1661 cm⁻¹.

MS (EI) m/z : 277 [M-OMe]⁺.

Méthyl-2,3-di-*O*-methyl-4-*O*-*t*-butyldiméthylsilyl-6-deoxy- α -D-xylo-hex-5-enopyranoside (15)



C₁₅H₃₀O₅Si
Poids Mol.: 318.49 g.mol⁻¹

Méthode A : à une solution de **5** ou **6** (0,61 mmol) dans 5 ml de DMF, sous agitation et atmosphère inerte, NaH 60 % (72 mg – 1,8 mmol) est ajouté. Au bout de 4 h, le MR est traité par 1 ml d'eau, puis dilué par 100 ml d'AE. Deux lavages de la phase organique, NaHCO₃ sat (5ml) puis par NaCl sat (5 ml), sont effectués. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Une purification sur gel de silice (H/AE 2/1) donne le produit **15**.

Rdt = 35 % et 23 % de départ avec le dérivé bromé.

Rdt = 65 % avec le dérivé iodé.

Méthode B : le composé **5** ou **6** (0,61 mmol) est repris dans 5 ml de DMF, puis le DBU (0,42 ml - 2,75 mmol) est additionné. Le MR est alors placé sous agitation et activé par micro-onde (50 W) à 90°C pendant 2 h 30. Il est ensuite dilué par AE (100 ml) et traité par Na₂SO₃ solide (500 mg). La phase organique est lavée par NaHCO₃ sat (5ml) puis par NaCl sat (5 ml), séchée sur MgSO₄ et évaporée à sec. Le brut est alors purifié sur gel de silice (H/AE 2/1) pour générer le produit **15**.

Rdt = 18 % avec le dérivé bromé.

Rdt = 55 % avec le dérivé iodé.

Aspect : huile.

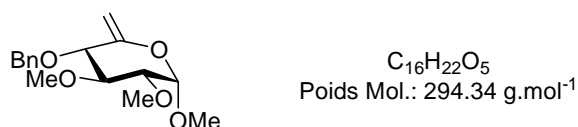
Rf (H/AE 2/1) = 0,75.

$[\alpha]_D^{25} = +58.8^\circ$ (c 3.3, CHCl₃).

RMN ¹H ((CD₃)₂CO 250 MHz, δ en ppm) : 4.92 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, H-1), 4.77 (d, $J= 1.9$ Hz, 1H, H-6), 4.62 (d, $J= 1.9$ Hz, 1H, H-6'), 3.90 (m, 1H, H-4), 3.50, 3.43, 3.38 (3s, 3H, H-Me), 3.29 – 3.24 (m, 2H, H-2 et H-3), 0.95 (s, 9H, H-Me *t*-Bu), 0.15 et 0.10 (s, 3H, H-Me TBS).

RMN ¹³C ((CD₃)₂CO 63 MHz, δ en ppm) : 162.1 (C-5), 103.6 (C-1), 101.0 (C-6), 88.4 (C-3), 87.1 (C-2), 77.5 (C-4), 65.7, 62.7, 59.8 (C-Me), 30.8 (C-Me *t*-Bu), 23.2 (C-C_{IV} *t*-Bu), 0.1, -0.5 (C-Me TBS).

IR (film) ν_{\max} : 1661 cm⁻¹.

Méthyl-2,3-di-O-méthyl-4-O-benzyl-6-deoxy- α -D-xylo-hex-5-enopyranoside (11)(Keneshi ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1993 ; 66 (4), 1156-1165)

Méthode A : Sous agitation et atmosphère inerte, le composé **9** (630 mg – 2,22 mmol) est mis en solution à 0°C dans le DMF (10 ml). Le NaH à 60% dans l'huile minérale (270 mg – 6,65 mmol) est alors additionné. Le bromure de benzyle (0,32 ml – 2,67 mmol) est ensuite ajouté et le MR est ramené progressivement à t.a. Au bout de 3 h, 1 eq de NaH (90 mg) est ajouté. Après 14 h, le MR est traité par 5 ml d'eau pendant 30 min. Il est ensuite concentré et dilué par 300 ml d'AE. Le MR est alors lavé par NaHCO₃ sat. (10 ml), NaCl sat. (10 ml), séché sur MgSO₄ et évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié sur gel de silice (H/AE 2/1) pour générer le produit **11** (470 mg – 70 %).

Le protocole est identique pour le composé **8** (550 mg – 1,66 mmol) mais seulement 3 eq de NaH et 1,2 eq de bromure de benzyle ont été engagés. Le produit **11** est obtenu avec un rendement de 65 %.

Méthode B : Le composé **10** (430 mg – 1 mmol) est mis en suspension dans 40 ml de DMF sous atmosphère inerte. Le NaH 60 % (98 mg – 4 mmol) est ajouté à t.a. Au bout de 6 h, le MR est traité par 4 ml d'eau, puis, après 10 min de contact, il est dilué par AE (10 ml). La phase organique est lavée par NaHCO₃ sat. (5 ml), NaCl sat. (10 ml), séché sur MgSO₄ et concentrée à sec. Une purification sur gel de silice (H/AE 2/1) offre le produit **11** (240 mg – 80 %).

Méthode C : A une solution de **10** (300 mg – 0,71 mmol) dans le DMF (5 ml) est ajouté du DBU (0,45 ml – 2,84 mmol). Le MR est ensuite placé sous agitation et activé par micro-onde (300 W) à 80°C pendant 1 h. Il est alors dilué par AE (150 ml) et traité par Na₂SO₃ solide (1g) pendant 20 min. Deux lavages, par NaHCO₃ sat. (5 ml) et NaCl sat. (10 ml), sont réalisés puis la phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec. Le produit **11** (125 mg – 60 %) est obtenu après purification sur gel de silice (H/AE 2/1).

Méthode D : Le substrat **3** (600 mg – 1,5 mmol) est repris, sous atmosphère d'argon et sous agitation, dans 15 ml de DMF. NaH 60 % (74 mg – 3 mmol) est ajouté à t.a, puis, après 10 min, le bromure de benzyle (0,27 ml – 2,3 mmol) est additionné. Au bout de 24 h, du NaH 60 % (74 mg – 3 mmol) est rajouté. Après 3 h, le MR est traité par 5 ml d'eau, puis dilué par AE (100 ml). La phase organique est lavée par NaHCO₃ sat. (5 ml), NaCl sat. (10 ml), séché sur MgSO₄ et concentrée à sec. Une purification sur gel de silice (H/AE 2/1) offre le produit **11** (310 mg – 70 %).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0,48.

$[\alpha]_D^{25} = + 61.7^\circ$ (c 1.5, CHCl₃).

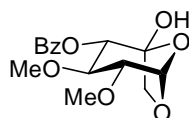
RMN ¹H ((CD₃)₂CO 250 MHz, δ en ppm) : 7.48-7.31 (m, 5H, H-arom. Bn), 4.94 (d, *J*= 3.2 Hz, 1H, H-6), 4.83 (d, *J*=3.2 Hz, 1H, H-1), 4.80 (s, 2H, CH₂ Bn), 4.67 (d, *J*=3.2 Hz, 1H, H-6'), 3.84 (ddd, *J*=9.0 et 3.2 Hz, 1H, H-4), 3.58 (s, 3H, H-Me), 3.60 (dd, *J*=9.0 et 9.7 Hz, 1H, H-3), 3.47 et 3.41 (2s, 3 H, H-Me), 3.33 (dd, *J*=3.2 et 9.7 Hz, 1H, H-2).

RMN ¹³C ((CD₃)₂CO 63 MHz, δ en ppm) : 155.9 (C-5), 140.1, 129.6, 129.0, 128.8 (C-arom Bn), 99.7 (C-1), 96.9 (C-6), 84.0 (C-3), 82.6 (C-2), 80.6 (C-4), 75.2 (C-CH₂ Bn), 61.4, 59.0, 55.9 (C-Me).

IR (film) ν_{\max} : 1661 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* : 294 [M]⁺, 263 [M-OMe]⁺, 203 [M-Bn]⁺.

2,3-di-*O*-methyl-4-*O*-benzoyl-1,6-anhydro-β-L-idopyranos-5-ulose (17)



C₁₄H₁₆O₇
Poids Mol.: 310.27 g.mol⁻¹

Méthode A : le composé **16** (1,1 g – 3,56 mmol) est repris sous agitation dans un mélange AE/CH₃CN 1/1(30 ml) puis placé dans un bain de glace. RuCl₃.H₂O (18 mg – 2% molaire) est dissous dans 15 ml d'eau avant d'ajouter le periodate de sodium (916 mg – 4,3 mmol). Cette solution aqueuse est alors additionnée à celle contenant **16**. La réaction est traitée au bout de 10 minutes par ajout de Na₂S₂O₃ saturée et le milieu est laissé sous agitation pendant 30 minutes. Il est ensuite extrait par AE (200 ml), lavé par H₂O, séché sur sulfate de sodium et évaporé sous pression réduite avant purification sur gel de silice (H/AE 2/1) pour donner le produit **17** (0,6 g – 55 %).

Méthode B : à une solution de **16** (200 mg – 0,65 mmol) dans un mélange acétone/eau 1/1 (8 ml), sont additionnés OsO₄ 2,5% dans *t*-BuOH (0,8 ml -10% molaire) et NMO (117 mg – 1 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1 semaine. Il est alors traité par Na₂SO₃ 10% (5 ml) pendant 30 minutes. Le pH est ensuite ajusté à 2 par HCl 3 M ; le milieu est extrait à AE. La phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium puis concentrée. Le résidu obtenu est purifié sur gel de silice (H/AE 6/4) pour offrir le composé **17** (120 mg – 60 %).

Aspect : solide blanc.

Rf (H/AE/Et₂O 2/1/1) = 0,30.

$[\alpha]_D^{25} = - 0.23^\circ$ (c 1, CHCl₃).

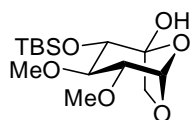
RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 8.07, 7.61, 7.47 (m, 5H, H-Bz), 5.50 (d, $J=1.4$ Hz, 1H, H-1), 5.25 (dd, $J=1.4$ et 8.0 Hz, 1H, H-4), 4.74 (s, 1H, H-OH), 4.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, H-6), 3.75 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, H-3), 3.57 et 3.55 (2s, 3H, H-Me), 3.49 (dd, $J=1.4$ et 8.8 Hz, 1H, H-6'), 3.38 (dd, $J=1.4$ et 8.0 Hz, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 168.4 (C-CO), 134.0, 129.9, 128.7 (C-Bz), 102.5 (C-5), 98.4 (C-1), 84.2 (C-2), 81.0 (C-3), 77.1 (C-4), 67.7 (C-6), 60.8, 58.7 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 1723 cm^{-1} .

MS (EI) m/z : 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 293 $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

2,3-di-*O*-methyl-4-*O*-*t*-butyldiméthylsilyl-1,6-anhydro- β -L-idopyranos-5-ulosé (**18**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$
Poids Mol.: 320.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{K}_2\text{OsO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 % mol) et $\text{NMO}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (188 mg – 1,38 mmol) sont repris dans 2 ml d'eau. Une solution de composé **15** (220 mg – 0,69 mmol) dans 8 ml d'acétone est ajoutée au bout de 10 min. Après 6 j, le MR est traité par 2 ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ sat pendant 30 min et dilué par AE (100 ml). Le pH est ajusté à 2 - 3 à l'aide d'une solution d'acide sulfurique 2 M, puis la phase organique est lavée par NaHCO_3 sat (5ml) et par NaCl sat (5 ml). Elle est alors séchée sur MgSO_4 , évaporée sous pression réduite et purifiée sur gel de silice (H/AE 2/1) pour donner le produit **18** (145 mg – 65 %) et une trace de départ (20 mg - 10 %).

Aspect : solide blanc.

Rf (H/AE 2/1) = 0,50.

Point de fusion : 86-88°C.

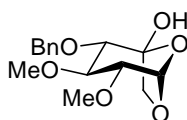
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +69.6$ (c 3.3, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 5.40 (s, 1H, H-1), 4.12 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H, H-6), 3.64 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H, H-4), 3.50, 3.56, 3.49 (3s, 3H, H-Me), 3.31 (dd, $J= 1.5$ et 8.0 Hz, 1H, H-6'), 3.25 – 3.22 (m, 2H, H-2 et H-3), 3.10 (m, 1H, H-OH), 0.89 (s, 9H, H-Me *t*-Bu), 0.13 et 0.11 (s, 3H, H-Me TBS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 103.5 (C-5), 98.1 (C-1), 85.5 (C-3), 84.9 (C-2), 75.7 (C-4), 68.5 (C-6), 61.3, 58.5, 59.8 (C-Me), 26.1 (C-Me *t*-Bu), 18.5 (C-C_{IV} *t*-Bu), -4.2, -4.3 (C-Me TBS).

IR (film) ν_{max} : 3338 cm^{-1} .

MS (EI+) m/z : 303 $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

2,3-di-*O*-methyl-4-*O*-benzyl-1,6-anhydro- β -L-idopyranos-5-ulose (19)

$C_{15}H_{20}O_6$
Poids Mol.: 296.32 g.mol⁻¹

Le substrat **11** (0,9 g – 3 mmol) est repris dans 50 ml d'un mélange acétone/eau (6/4). OsO₄ en solution à 2,5 % dans le *t*-BuOH (0,9ml – 2,4 % molaire) est additionné ainsi que le NMO.H₂O (0,8 g – 6 mmol). Après 20 h, le MR est traité par une solution saturée de Na₂SO₃ (3 ml) puis laissé au contact pendant 15 min. le MR est alors dilué par AE (400 ml), et son pH est ajusté vers 2 - 3 à l'aide d'une solution de H₂SO₄ 2 M. Après décantation, la phase organique est lavée par NaHCO₃ sat. (10 ml) et NaCl sat. (10 ml), séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le produit **19** (0,72 g – 80 %) est obtenu après purification sur gel de silice (H/AE 2/1 à 1/1).

Aspect : solide blanc.

Rf (H/AE 2/1) = 0,26.

Point de fusion : 106 – 108 °C.

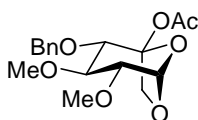
$[\alpha]_D^{25} = + 71.8^\circ$ (c 1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.40-7.28 (m, 5H, H-arom. Bn), 5.41 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, H-1), 4.84 (AB, $J= 11.7$ Hz, 2H, CH₂ Bn), 4.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-4), 3.61 (s, 3H, H-Me), 3.59 (dd, $J=2.2$ et 8.0 Hz, 1H, H-6), 3.50 (s, 3H, H-Me), 3.46 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, H-3), 3.35 (dd, $J=2.2$ et 8.0 Hz, 1H, H-3), 3.23 (dd, $J=1.5$ et 8.0 Hz, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 138.5, 128.6, 128.0, 127.8 (C-arom Bn), 103.6 (C-5), 97.9 (C-1), 84.6 (C-3), 83.7 (C-2), 82.1 (C-4), 74.7 (C-CH₂ Bn), 68.5 (C-6), 61.0, 58.6, (C-Me).

IR (film) ν_{\max} : 3338 cm⁻¹.

MS (ES) m/z : 319 [M+Na]⁺.

2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzyl-5-*O*-acétyl-1,6-anhydro- β -L-idopyranos-5-ulose (20)

$C_{17}H_{22}O_7$
Poids Mol.: 338,35

Le dérivé **19** (75 mg – 0,25 mmol) est repris dans le CH₂Cl₂ (1 ml) sous Ar et sous agitation. La pyridine (0,1 ml), l'anhydride acétique (0,1 ml – 0,75 mmol) et une quantité catalytique de DMAP sont successivement additionnés. Au bout de 4h, le MR est dilué par AE (50 ml), lavé par HCl 3M

(2×3 ml), NaCl sat (3 ml), séché sur Na₂SO₄ puis concentré sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (H/AE 2/1) pour donner le produit **20** (80 mg - 94 %).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0,7.

$[\alpha]_D^{25} = +96,9^\circ$ (c 1.075, CHCl₃).

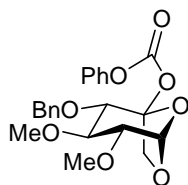
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.42-7.17 (m, 5H, H-arom Bn), 5.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 4.70 (AB, $J = 11.6$ Hz, 2H, H-CH₂ Bn), 4.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 4.17 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H, H-6), 3.75 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H, H-6'), 3.55, 3.47 (2s, 3H, H-Me), 3.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 3.27 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H, H-2), 1.98 (s, 3H, H-Ac).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 167.9 (C-CO Ac), 137.9, 128.3, 127.8, 127.6 (C-arom Bn), 104.0 (C-5), 98.5 (C-1), 84.4 (C-3), 83.9 (C-2), 80.1 (C-4), 74.6 (C-CH₂ Bn), 67.9 (C-6), 60.7 et 58.4 (C-Me), 21.5 (C-CH₃ Ac).

IR (film) ν_{\max} : 1765 cm⁻¹.

MS (ES+) m/z : 361 [M+Na]⁺.

2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzyl-5-*O*-phényl carbonate-1,6-anhydro- β -L-idopyranos-5-ulose (**21**)



C₂₂H₂₂O₈
Poids Mol.: 416,42

Le composé **19** (130 mg – 0,44 mmol) est repris dans le CH₂Cl₂ (5 ml) sous Ar et sous agitation. La pyridine (1 ml), le phényl chloroformiate (0,11 ml – 0,88 mmol) et une quantité catalytique de DMAP sont successivement additionnés. Au bout de 6h, le MR est dilué par CH₂Cl₂ (100 ml), lavé par HCl 1M (20 ml), H₂O (5 ml), NaCl sat (5 ml), séché sur Na₂SO₄ puis concentré sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (H/AE 2/1 à 1/1) pour donner le produit **21** (145 mg - 80 %).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0,72.

$[\alpha]_D^{25} = +75,9^\circ$ (c 0.993, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.40-7.06 (m, 10H, H-arom), 5.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 4.81 (AB, $J = 11.4$ Hz, 2H, CH₂ Bn), 4.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd, $J = 7.9$ et 1.8 Hz, 1H,

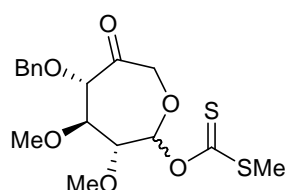
H-6), 3.95 (dd, $J = 8.1$ et 1.8 Hz, 1H, H-6'), 3.59, 3.55 (2s, 3H, H-Me), 3.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 3.32 (dd, $J = 7.8$ et 1.8 Hz, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 170.0 (C-CO Ac), 137.8, 129.4, 128.3, 127.8, 127.6, 126.3, 120.8, 120.6 (C-arom), 105.4 (C-5), 99.0 (C-1), 84.3 (C-3), 83.77 (C-2), 79.87 (C-4), 74.73 (C- CH_2 Bn), 67.64 (C-6), 60.73 et 58.48 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 1779 cm^{-1} .

MS (ES+) m/z : 439 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(3R,4R,5S)-5-benzyloxy-3,4-diméthoxy-6-oxooxepan-2-yl S-methyl carbonodithioate (23a et b)



$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}_2$
Poids Mol.: 389,48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le composé **19** (300 mg – 1 mmol) est repris sous Ar et sous agitation dans le DMF (8 ml). Le NaH 60 % massique dans l'huile minérale (85 mg – 2 mmol) est ajouté, puis au bout de 15 min le CS_2 (1 ml) est additionné et 15 min après le MeI (1 ml – 15 mmol) est ajouté. Le MR est dilué par AE (100 ml) au bout de 45 min, traité par Na_2SO_3 sat (5 ml) et laissé sous agitation 1h. Un précipité s'est formé dans le MR. Il est filtré, lavé et le filtrat est séché sur Na_2SO_4 puis concentré sous pression réduite. Le brut est alors purifié sur gel de silice par HPLC préparative (H/AE 9/1 sous 8 bars à 7 ml/min) pour donner le mélange (3 : 1) des deux diastéréoisomères **23a** et **b** (80 mg – 20 %) et le produit de départ **19** (70 mg – 24 %).

Aspect : solide jaune pâle.

Rf (H/AE 2/1) = 0,67.

RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 7.42-7.30 (m, 5H, H-arom Bn), 6.83* (d, $J = 2.9$ Hz, H-1), 6.23 (s, H-1), 4.58 (AB, $J = 11.3$ Hz, H- CH_2 Bn), 4.60* (AB, $J = 11.3$ Hz, H- CH_2 Bn), 4.70 (d, $J = 3.9$ Hz, H-4), 4.40 (AB, $J = 17.7$ Hz, H-6), 3.93 (m, H-2), 3.74 (m, H-3), 3.59, 3.49, 3.48*, 3.44* (s, H-Me), 2.60 (s, 3H, H-SMe).

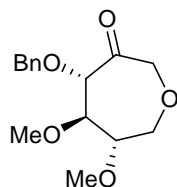
RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 215.1, 214.8* (C-CS), 207.0, 204.2* (C-5), 137.8, 137.5*, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9 (C-arom Bn), 101.7, 98.0* (C-1), 86.2*, 83.7 (C-4), 82.7*, 81.7 (C-3), 79.3*, 78.4 (C-2), 74.7, 72.6* (C- CH_2 Bn), 72.9, 71.4* (C-6), 60.5, 60.2*, 59.9, 58.7* (C-Me), 19.6, 19.4* (C-SMe).

IR (film) ν_{\max} : 1742, 1174, 1102, 1034 cm^{-1} .

MS (ES+) m/z : 409 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

* produit majoritaire

(4S,5R,6S)-4-(benzyloxy)-5,6-dimethoxyoxepan-3-one (24)



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$
Poids Mol.: 280,32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le mélange de composés **23a** et **b** (40 mg – 0,1 mmol) est repris dans le toluène dégazé (3 ml) sous Ar. Le MR est chauffé à 95°C, puis l'AIBN est ajouté (2 mg – 10 % mol) et le Bu_3SnH (0,15 ml – 3 mmol). Après une heure, le MR est concentré à sec, puis purifié sur gel de silice (H/AE 4/1). Le produit **24** est isolé (25 mg – 90 %).

Aspect : huile.

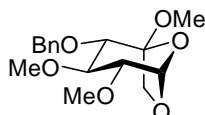
Rf (H/AE 2/1) = 0,78.

RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 7.41-7.28 (m, 5H, H-arom Bn), 4.74 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-4), 4.61 (AB, $J = 11.3$ Hz, 2H, H- CH_2 Bn), 4.09 (m, H3, H-1, H-6, H-6'), 3.74 (m, 3H, H-2, H-3, H-5), 3.57 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.55, 3.47 (2s, 3H, H-Me).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 206.7 (C-5), 137.8, 128.6, 128.4, 128.1 (C-arom Bn), 86.7 (C-3), 83.5 (C-2), 80.6 (C-4), 75.3 (CH_2 Bn), 72.4 (C-6), 68.7 (C-1), 58.7, 57.7 (C-Me).

IR (film) ν_{\max} : 1736 cm^{-1} .

2,3-di-O-methyl-4-O-benzyl-5-O-méthyl-1,6-anhydro- β -L-idopyranos-5-ulose (25)



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$
Poids Mol.: 310,34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le dérivé **19** (150 mg - 0,5 mmol) est repris dans la DMF (5 ml) puis le NaH 60 % en suspension dans l'huile minérale (50 mg – 1,25 mmol) est ajouté à t.a. Après un quart d'heure, le MeI est additionné en excès (1 ml). Au bout d'une heure, le MR est traité par de l'eau (2 ml) puis il est dilué par l'acétate d'éthyle (50 ml). Il est alors lavé par Na_2SO_3 sat (4 ml), NaCl sat (4 ml), puis il est séché sur Na_2SO_4

et concentré sous pression réduite. Le produit **25** (80 mg – 50 %) est obtenu par purification sur gel de silice (H/AE 4/1).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 1/1) = 0,78.

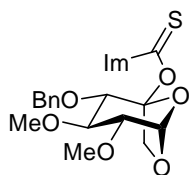
$[\alpha]_D^{25} = + 16,3^\circ$ (c 0.35, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.42-7.20 (m, 5H, H-arom Bn), 5.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-1), 4.80 (AB, *J* = 11.5 Hz, 2H, H-CH₂ Bn), 3.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4), 3.62 (m, 2H, H-6 et H-6'), 4.58, 3.49, 3.44 (s, 3H, H-Me), 3.4 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 3.21 (dd, *J* = 1.9 et 7.9 Hz, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 137.5, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9 (C-arom Bn), 106.4 (C-5), 97.7 (C-1), 84.7 (C-3), 83.9 (C-2), 81.2 (C-4), 74.4 (CH₂ Bn), 63.6 (C-6), 60.9, 58.7 (C-Me), 50.7 (C-Me).

MS (ES+) *m/z* : 333 [M+Na]⁺.

2,3-di-*O*-methyl-4-*O*-benzyl-5-*O*-thiocarboimidazole-1,6-anhydro-β-*L*-idopyranos-5ulose (**29**)



C₁₉H₂₂O₆N₂S
Poids Mol.: 406,45 g.mol⁻¹

Le composé **19** (150 mg – 0,5 mmol) est repris dans l'acétonitrile (3 ml), puis le thiocarbodiimidazole (400 mg – 2,2 mmol) et une quantité catalytique de DMAP sont ajoutés. Le MR est placé sous irradiation micro-onde (300 W) à 85 °C pendant 30 min. Il est alors concentré et purifié sur gel de silice (H/AE 2/1) pour donner le produit **29** (123 mg – 60 %).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0,2.

$[\alpha]_D^{25} = + 25,9^\circ$ (c 0.286, CHCl₃).

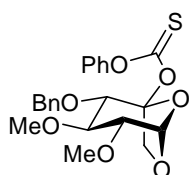
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.70 (s, 1H, H-Im), 7.48-7.32 (m, 5H, H-arom Bn), 7.13, 7.06 (2s, 1H, H-Im), 5.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-1), 4.87 (AB, *J* = 12 Hz, 2H, CH₂ Bn), 4.17 (AB, *J* = 9.9 Hz, 2H, H-6), 3.76 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3), 3.68 (s, 3H, H-Me), 3.58 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-4) 3.37 (dd, *J* = 8.3 et 9.5 Hz, 1H, H-2), 3.09 (s, 3H, H-Me).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 189.5 (C-CS), 136.7 130.5 et 116.8 (C-Im), 136.8, 128.9, 128.6, 128.4 (C-arom Bn), 108,6 (C-5), 83.7 (C-3), 83.2 (C-2), 82.1 (C-4), 76.0 (C-1), 74.9 (C- CH_2 Bn), 74.8 (C-6), 61.5, 60.7 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 1819 cm^{-1} .

MS (ES+) m/z : 391 $[\text{M-Me}]^+$, 319 $[\text{MH+Na-(CS)Im}]^+$.

2,3-di-*O*-méthyl-4-*O*-benzyl-5-*O*-phényl thiocarbonate-1,6-anhydro- β -L-idopyranos-5-ulose (31)



$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$
Poids Mol.: 432,45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le substrat **19** (300 mg – 1 mmol) est repris dans le CH_2Cl_2 dégazé (5 ml) sous Ar et sous agitation. La triéthylamine (1,2 ml – 10 mmol), le phényle thiochloroformate (0,8 ml – 6 mmol) et une quantité catalytique de DMAP sont successivement additionnés. Au bout de 30h, le MR est dilué par AE (50 ml) et lavé par HCl 3M (5 ml), par NaHCO_3 sat (5 ml), NaCl sat (5 ml), Elle est ensuite séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (H/ CH_2Cl_2 de 1/2 à 2/8, sous 1 bars, à 20ml/min) pour donner les produits **31** (253 mg – 60 %), et départ **19** (45 mg – 15 %).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0,76.

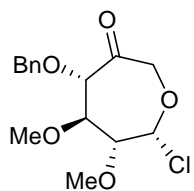
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +91,5^\circ$ (c 0.88, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 7.02 (d, $J = 7.99$ Hz, 2H, H-arom Ph), 7.49-7.33 (m, 8H, H-arom Bn et Ph), 5.62 (d, $J = 1.8$ Hz, H), 4.97-4.80 (AB, $J = 11.2$ Hz, 2H, H- CH_2 Bn), 4.69 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 4.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 4.08 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H, H-6'), 3.62 (s, 3H, H-Me), 3.54 (s, 3H, H-Me), 3.51 (t, $J = 8.0$, 1H, H-3), 3.37 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 189.9 (C-CS), 150.7 (C-*ipso*), 138.7 (C-*ipso*), 129.6, 128.3, 127.8, 126.8, 121.7 (C-arom Ph et Bn), 107.4 (C-5), 99.3 (C-1), 84.2 (C-2), 83.8 (C-3), 79.1 (C-4), 74.7 (C- CH_2 Bn), 68.1 (C-6), 60.8 (C-Me), 58.5 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 1283, 1186, 1090 cm^{-1} .

MS (ES+) m/z : 455 $[\text{M+Na}]^+$.

(4S,5S,6R,7R)-4-benzyloxy-7-chloro-5,6-dimethoxyoxepan-3-one (32)

$C_{15}H_{19}ClO_5$
Poids Mol.: 314,76 g.mol⁻¹

Le dérivé **19** (300 mg – 1 mmol) est repris dans le CH_2Cl_2 dégazé (5 ml) sous Ar et sous agitation. La pyridine (1 ml), le phényle thiochloroformate (0,4 ml – 3 mmol) et une quantité catalytique de DMAP sont successivement additionnés. Au bout de 20h, le MR est dilué par CH_2Cl_2 (50 ml) et lavé par HCl 3M (5 ml). La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2×30 ml), puis les phases organiques sont regroupées et lavées par $NaHCO_3$ sat (10 ml), NaCl sat (5 ml), Elle est ensuite séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice par HPLC préparative (H/AE 95/5 sous 8 bars à 6ml/min) pour donner les produits **32** (80 mg -25 %), **21** (162 mg – 39 %) et **31** (130 mg – 29 %).

Aspect : solice blanc.

Rf (H/AE 2/1) = 0,78.

Point fusion : 99-101 °C.

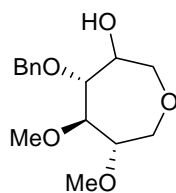
$[\alpha]_D^{25} = + 160,8^\circ$ (c 0.87, $CHCl_3$).

RMN ¹H ($CDCl_3$ 250 MHz, δ en ppm) : 7.35-7.27 (m, 5H, H-arom Bn), 6.18 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-1), 4.60 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-4), 4.59 (AB, $J = 11.2$ Hz, 2H, H- CH_2 Bn), 4.38 (AB, $J = 17.7$ Hz, 2H, H-6), 3.72 (dd, $J = 4.5, 3.7$ Hz, 1H, H-3), 3.61 (dd, $J = 4.5, 2.9$ Hz, 1H, H-2), 3.47, 3.46 (s, 3H, H-Me).

RMN ¹³C ($CDCl_3$ 63 MHz, δ en ppm) : 203.6 (C-5), 137.2, 128.8-127.7 (C-arom Bn), 91.2 (C-1), 85.2(C-4), 83.2 (C-3), 82.7 (C-2), 72.4 (C- CH_2 Bn), 70.5 (C-6), 60.7 (C-Me), 58.5 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 1739 cm^{-1} .

MS (ES+) m/z : 339 $[M(^{37}Cl)+Na]^+$, 337 $[M+Na]^+$.

(4R,5R,6S)-4-(benzyloxy)-5,6-dimethoxyoxepan-3-ol (48)

$C_{15}H_{22}O_5$
Poids Mol. 282.33 g.mol⁻¹

Le composé **19** (30 mg – 0,1 mmol) est repris sous Ar dans 4 ml de dichlorométhane. Le MR est refroidi à -20°C. Le $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,1 ml – 0,4 mmol) puis le Et_3SiH (0,3 ml – 1 mmol) sont additionnés à -20°C. On laisse le MR revenir progressivement à t.a. Au bout d'une heure, le MR est dilué par du dichlorométhane (60 ml) puis traité par $NaHCO_3$ sat (1 ml). La phase organique est lavée par $NaCl$ sat (5 ml), puis séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation sous pression réduite, le produit **48** (28 mg – 100 %) est obtenu.

Aspect : huile.

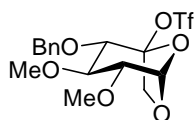
Rf (H/AE 2/1) = 0,14.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.40-7.29 (m, 5H, H-arom Bn), 4.75 (AB, $J = 11$ Hz, 2H, H-CH₂ Bn), 4.06 (dd, $J = 4.0$ et 10.6 Hz, 1H, H-6), 3.83 (dd, $J = 4.7$ et 11.8 Hz, 1H, H-1), 3.67 (s, 3H, H-Me), 3.64 (dd, $J = 2.6$ et 11.8 Hz, 1H, H-1'), 3.49 (s, 3H, H-Me), 3.40 (m, 1H, H-4), 3.30-3.18 (m, 3H, H-3, H-5, H-2), 3.14 (m, 1H, H-6').

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 138.3, 128.7, 128.3, 128.1 (C-arom Bn), 88.2 (C-5), 80.5 (C-3), 79.9 (C-2), 77.7 (C-4), 75.2 (C-CH₂ Bn), 67.7 (C-6), 62.4 (C-1), 61.2, 59.1 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 3439 cm⁻¹.

MS (ES+) m/z : 305 [M+Na]⁺, 283 [M+H]⁺.

2,3-di-O-methyl-4-O-benzyl-5-O-trifluorométhanesulfonyl-1,6-anhydro-β-L-idopyranos-5-ulose (55)

$C_{16}H_{19}F_3O_8S$
Poids Mol.: 428.38 g.mol⁻¹

Le composé **19** (30 mg – 0,1 mmol) est repris dans le CH_2Cl_2 (2ml) puis la pyridine (0,1 ml) est ajouté ainsi que l'anhydride triflique (50 μl – 0,3 mmol). Après 3 h, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle (50 ml) et lave par $NaHCO_3$ sat (5 ml), H_2O (5 ml) jusqu'à pH 7. la phase organique est séchée sur Na_2SO_4

et évaporée sous pression réduite. Le produit **55** (40 mg – 93 %) est isolé par une purification sur gel de silice (H/AE 2/1).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0.63.

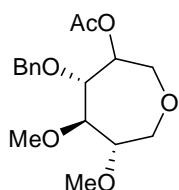
$[\alpha]_D^{25} = + 56.8^\circ$ (c 0.59, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.40-7.31 (m, (H, H-arom Bn), 5.59 (d, *J* = 1.8 Hz, H), 4.97-4.82 (AB, *J* = 11.0 Hz, 2H, H-CH₂ Bn), 4.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4), 4.00 (m, 2H, H-6 et H-6'), 3.93, 3.59 (s, 3H, H-Me), 3.42 (t, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H-3), 3.32 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 137.3, 128.6, 128.3 (C-arom Bn), 125.9, 120.8, 115.7, 110.5 (q, C-Tf), 111.1 (C-5), 99.7 (C-1), 84.2 (C-2), 83.9 (C-3), 81.4 (C-4), 75.37 (C-CH₂ Bn), 67.7 (C-6), 61.1, 58.8 (C-Me).

RMN ¹⁹F (CDCl₃ 235 MHz, δ en ppm) : -79.91.

(4R,5R,6S)-4-(benzyloxy)-5,6-dimethoxyoxepan-3-yl acetate (**66**)



C₁₇H₂₄O₆
Poids Mol.: 324,37 g.mol⁻¹

Le substrat **32** (20 mg – 0,06 mmol) est repris dans du THF fraîchement distillé (2 ml), puis le L-selectride 1 M dans le THF (0,12 ml – 0,12 mmol) est additionné (goutte à goutte). Au bout de 4 h, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle (30 ml) et traité par une solution de sel de Rochel (5 ml). La phase organique est lavée par NH₄Cl sat. (5 ml) et NaCl sat. (5 ml), séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le brut est directement repris dans un mélange anhydride acétique/pyridine (2 ml 1/1). Après 24 h, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle (30 ml), lavé par HCl 3 M (2 ml) et NaHCO₃ sat. (4 ml). Il est ensuite séché sur Na₂SO₄ et concentré. Le produit **66** (10,6 mg – 55 %) est obtenu par purification sur gel de silice (H/AE 2/1).

Le substrat **32** (80 mg – 0,25 mmol) est repris dans du toluène distillé (2,5 ml), puis le Dibal-H 20 % dans le toluène (0,5 ml – 0,5 mmol) est additionné. Au bout de 2 h, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle (30 ml) et traité par une solution de sel de Rochel (5 ml). Il est filtré, puis le filtrat est lavé par HCl 1M (5 ml), NaHCO₃ sat (5 ml), NaCl sat. (5 ml), séché sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le brut est directement acétylé comme ci-dessus. Le produit **66** (48,6 mg – 60 %) est obtenu par purification sur gel de silice (H/AE 2/1).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0.36.

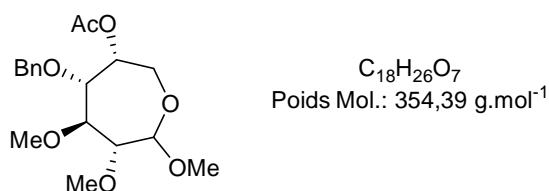
RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 7.39-7.28 (m, 5H, H-arom Bn), 5.13 (m, 1H, H-5), 4.69 (AB, $J = 12$ Hz, 2H, H- CH_2 Bn), 3.90- 3.66 (m, 4H, H-1 et H-6), 3.54 (m, 1H, H-2), 3.40, 3.38 (2 s, 3H, H-Me), 2.03 (s, 3H, H-Ac).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 170.1 (C-CO Ac), 138.1, 128.6, 128.1 (C-arom Bn), 85.1, (C-3), 83.8 (C-2), 77.7 (C-4), 72.8 (C- CH_2 Bn), 72.3 (C-5), 68.4 (C-1), 67.9 (C-6), 59.1, 58.3 (C-Me), 21.3 (C-Me Ac).

IR (film) ν_{max} : 1741 cm^{-1} .

MS (ES+) m/z : 347 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(3R,4R,5S,6R)-4-(benzyloxy)-5,6,7-trimethoxyoxepan-3-yl acetate (67)



Le substrat **32** (20 mg – 0,06 mmol) est repris dans du MeOH (2 ml), puis NaBH_4 (5 mg – 0,13 mmol) est additionné. Au bout de 24 h, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle (30 ml), lavé par HCl 1 M (2 ml), NH_4Cl sat. (5 ml) et séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous pression réduite. Le brut est directement repris dans un mélange anhydride acétique/pyridine (2 ml 1/1). Après 24 h, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle (30 ml), lavé par HCl 1 M (2 ml) et NaHCO_3 sat. (4 ml). Il est ensuite séché sur Na_2SO_4 et concentré. Le produit **67** (10,6 mg – 55 %) est obtenu par purification sur gel de silice (H/AE 2/1).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0.34.

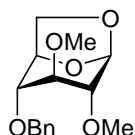
RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 7.38-7.29 (m, 5H, H-arom Bn), 4.97 (m, 1H, H-5), 4.77 (AB, $J = 11.3$ Hz, 2H, H- CH_2 Bn), 4.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-1), 3.63- 3.51 (m, 3H, H-4 et H-6), 3.56 (s, 6H, H- CH_3 Me), 3.40 (s, 3H, H-Me), 3.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3), 3.20 (dd, $J = 6.6$ et 8.7 Hz, 1H, H-2), 1.94 (s, 3H, H-Ac).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 170.2 (C-CO Ac), 139.0, 128.5, 127.9, 127.7 (C-arom Bn), 104.8 (C-1), 84.6, (C-2), 83.7 (C-4), 83.4 (C-3), 75.8 (C- CH_2 Bn), 73.0 (C-5), 61.4, 61.1 (C-Me), 60.4 (C-6), 55.6 (C-Me), 21.1 (C-Me Ac).

IR (film) ν_{max} : 1744 cm^{-1} .

MS (ES+) m/z : 377 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 347 $[\text{M}+\text{Na}-\text{MeO}]^+$, 323 $[\text{M}-\text{MeO}]^+$.

1,6-anhydro-2,3-*O*-diméthyl-4-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (68)



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$
Poids Mol.: 280,32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le septanose **32** (70 mg – 0,22 mmol) est repris dans du toluène distillé (10 ml), puis le Dibal-H 20 % massique dans le toluène (0,2 ml – 0,22 mmol) est additionné. Au bout de 3 h, un nouvel ajout de Dibal-H (0,1 ml – 0,11 mmol) est additionné, puis un nouvel ajout (0,1 ml – 0,11 mmol) est réalisé au bout de 2 h. Après 2 h, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle (30 ml) et traité par une solution de sel de Rochel (1 ml). Il est alors lavé par NaHCO_3 sat (5 ml), NH_4Cl sat. (5 ml), séché sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le produit **68** (50 mg – 80 %) est isolé par purification sur gel de silice (H/AE 3/2).

Aspect : huile.

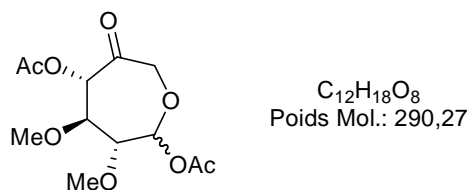
Rf (H/AE 3/2) = 0,50.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.5^\circ$ (c 0.7 CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 7.38-7.28 (m, 5H, H-arom Bn), 5.49 (s, 1H, H-1), 4.96 (s, 2H, H- CH_2 Bn), 4,57 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-5), 3.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-6), 3.67 (dd, $J = 5.9$ et 7.0 Hz, 1H, H-6') 3.48, (s, 3H, H-Me), 3.36 (s, 4H, H-Me et H-4), 3.30 et 3.10 (2 s, 1H, H-3 et H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 138.1, 128.7, 128.1 (C-arom Bn), 100.1 (C-1), 83.4, (C-3 et C-2), 76.1 (C-4), 74.5 (C-5), 71.5 (C- CH_2 Bn), 65.6 (C-6), 58.3, 58.0 (C-Me).

MS (ES+) m/z : 303 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(3R,4R,5S)-3,4-dimethoxy-6-oxooxepane-2,5-diyl diacétate (58 et b)

Méthode A : Le composé **19** (75 mg – 0,25 mmol) est repris sous Ar et sous agitation dans l’anhydride acétique (0,5 ml). Le Yb(OTf)₃ (5 % molaire) est ajouté. Au bout de 24 heures, 1 ml de MeOH est additionné, et après 30 min le MR est concentré, puis dilué par AE (60 ml), lavé par NaHCO₃ sat., H₂O et NaCl sat. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis concentré sous pression réduite. Le brut est alors purifié sur gel de silice (H :AE 1/1) donner le mélange (1 : 1) des deux diastéréoisomères **58a** et **b** (60 mg – 80 %).

Méthode B : Le composé 5-OAc **20** (26 mg – 0,077 mmol) est repris sous Ar et sous agitation dans l’anhydride acétique (0,5 ml). Le Yb(OTf)₃ (5 % mol) est ajouté. Au bout de 24 heures, 1 ml de MeOH est additionné, et après 30 min le MR est concentré, puis purifié sur gel de silice (H :AE 1/1) donner le mélange (1 : 1) des deux diastéréoisomères **58a** et **b** (20 mg – 90 %).

Aspect : huile.

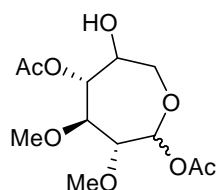
Rf (H/AE 2/1) = 0,27.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 6.45 (d, *J* = 4.3 Hz, H-1), 6.25 (s, H-1), 4.96 (AB, *J* = 17.9 Hz, H-6), 4.89 (AB, *J* = 15.3 Hz, H-6), 4.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-4), 4.12 (m, H-3), 4.03 (d, *J* = 5.1 Hz, H-3), 3.94 (m, H-2), 3.88 (s, H-2), 3.45, 3.42, 3.38, 3.35 (s, H-Me), 2.16, 2.12 (2 s, 3H, H-Ac).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 201.4 (C-5), 170.1, 169.9 (C-CO Ac) 100.6 (C-1), 87.6 (C-4), 85.3, 84.5 (C-3), 84.3, 83.4 (C-2), 74.7, 72.6 (C-CH₂ Bn), 68.1, 67.7 (C-6), 59.9, 58.7, 57.9 (C-Me), 21.2, 20.6 (C-Me Ac).

IR (film) ν_{max}: 1742 cm⁻¹.

MS (ES+) *m/z* : 313 [M+Na]⁺, 231 [M-OAc]⁺.

(3R,4S,5R)-6-hydroxy-3,4-dimethoxyoxepane-2,5-diyl diacetate (59a et b)

$C_{12}H_{20}O_8$
Poids Mol.: 292,28 g.mol⁻¹

Le mélange **58a** et **b** (250 mg – 0,86 mmol) est repris dans un mélange CH₂Cl₂ / MeOH (9 : 1) (5 ml) puis NaBH₄ (10 mg – 0,258 mmol) est ajouté. Au bout de 7 h, le MR est dilué par CH₂Cl₂ (60 ml) et traité par NH₄Cl sat (3 ml). Après 30 min, la phase organique est séchée par MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Une purification sur gel de silice H/AE (1 : 1 à 0 : 1) conduit au mélange **59a** et **b** (125 mg- 50 %).

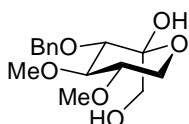
Aspect : huile.

Rf (H/AE 1/1) = 0,23.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 6.35 (d, *J* = 4.4 Hz, H-1), 6.12 (s, H-1), 4,43-3.88 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 et 6'), 3.51, 3.48, 3.46, 3.42 (s, H-Me), 2.13, 2.10, 2.09 (s, 3H, H-Ac), 3,20, 3,00 (d, *J* = 3.8 Hz, H-OH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 171.6, 171.5, 170.3, 170.2 (C-CO Ac) 100.0, 94.2 (C-1), 86.8, 85.3 (C-3), 84.5, 83.5 (C-2), 81.5, 77.3 (C-4), 69.7, 69.2 (C-5), 66.3, 65.8 (C-6), 59.2, 58.6, 58.5, 58.2 (C-Me), 21.7, 21.6, 21.3 (C-Me Ac).

IR (film) ν_{\max} : 3452, 1742 cm⁻¹.

(4R,5R)-3-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-4,5-dimethoxy-tetrahydro-2H-pyran-2-ol (69)

$C_{15}H_{22}O_6$
Poids Mol.: 298,33

Le composé **19** (200 mg – 0,675 mmol) est repris dans l'éthanol à t.a., puis le NaBH₄ (55 mg – 1,35 mmol) est additionné. Au bout de 30 minutes, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle (50 ml) et traité par NaHCO₃ sat (5 ml). Après filtration, le MR est concentré à sec. Le produit **69** (131 mg – 65 %) est isolé par purification sur gel de silice (AE).

Aspect : huile.

Rf (AE) = 0,66.

$[\alpha]_D^{25} = +13^\circ$ (c 0.96 CHCl₃).

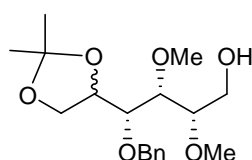
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.36-7.28 (m, 5H, H-arom Bn), 4.76 (AB, *J* = 11 Hz, 2H, H-CH₂ Bn), 3.76 (dd, *J* = 5.8 et 11 Hz, 1H, H-1), 3.66 (s 3H, H-Me), 3.64 (t, *J* = 11 Hz, 1H, H-1'), 3.57 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3), 3.48 (s, 3H, H-Me), 3.44 (AB, *J* = 11 Hz, 2H, H-6 et H-6'), 3.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-4), 3.30-3.25 (m, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 137.9, 126.6 (C-arom Bn), 97.4 (C-5), 84.5 (C-3), 80.3 (C-2), 78.5 (C-4), 75.4 (C-CH₂ Bn), 65.7 (C-6), 61.1 (C-Me), 60.6 (C-1), 58.9 (C-Me).

IR (film) ν_{\max} : 3417 cm⁻¹.

MS (ES+) *m/z* : 321 [M+Na]⁺.

(2S,3R,4R)-4-(benzyloxy)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,3-dimethoxybutan-1-ol (71a et b)



C₁₈H₂₈O₆
Poids Mol.: 340.41 g.mol⁻¹

Le composé **19** (120 mg – 0,4 mmol) est repris sous atmosphère inerte dans du THF fraîchement distillé (3 ml). Le Dibal-H 20 % massique dans le toluène (2,4 ml – 2,4 mmol) est alors ajouté. Après 24 heures, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle (40 ml), traité par NaHCO₃ sat (1 ml), filtré puis concentré à sec. Le brut est alors repris dans l'acétone (5 ml) et le DMP (0,1 ml – 0,8 mmol) est ajouté. L'APTS en quantité catalytique est alors additionné. Après 4 h, Et₃N (2 ml) est ajoutée, puis le MR est laissé sous agitation 1 h. Il est ensuite concentré à sec et purifié sur gel de silice (H/AE 1/1 sous 8 bars avec 20 g de silice 60 Å) pour donner les produits **71a** et **b** en mélange (104 mg – 80 %).

Aspect : huile.

Rf (AE) = 0,61.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.37-7.25 (m, 5H, H-Ph Bn), 4.76 et 4.73 (2 AB, *J* = 11.8 Hz, 0.4H, et *J* = 11.4 Hz, 1.6H, H-CH₂ Bn), 4.39-4.21 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.89 Hz, 2 H), 3.87 (t, *J* = 3.70 Hz, 1H), 3.82-3.54 (m, 2H), 3.50 et 3.45 (2 s, 3H, H-Me), 3.53-3.36 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 6 H, H-acétonide).

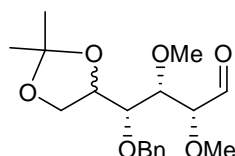
RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 138.0, 128.1, 128.0, 127.7 (C-arom Bn), 108,9 et 108.1 (C-acétonide), 82.2 et 81.8 (C-3), 80.8 et 80.5 (C-2), 78.0 et 77.5 (C-4), 77.5 et 77.1 (C-5), 74.2 et 73.7

(C-CH₂ Bn), 66.0 et 65.6 (C-6), 61.0 (C-Me), 60.6 et 60.1 (C-1), 58.3 et 58.0 (C-Me), 26.5, 26.4, 25.6, 24.9 (C-Me acétonide).

IR (film) ν_{\max} : 3428 cm⁻¹.

MS (ES+) m/z : 363 [M+Na]⁺.

(2S,3R,4R)-4-(benzyloxy)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,3-diméthoxybutan-1-al (72 et b)



C₁₈H₂₈O₆
Poids Mol.: 338.41 g.mol⁻¹

CrO₃ (230 mg – 2,1 mmol) est repris dans 5 ml d'un mélange CH₂Cl₂/Pyr (4/1). Le mélange de **71a** et **b** (120 mg – 0,35 mmol) dilué dans CH₂Cl₂ (5 ml) est alors ajouté sous vive agitation. Après 1 h, le MR est dilué par AE (100 ml), filtré sur celite, lavé par HCl 3M (10 ml) et NaCl sat (10 ml), séché sur MgSO₄ et concentré à sec. Les produit **72a** et **b** sont obtenus en mélange (71 mg - 60 %).

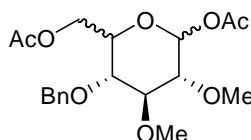
Aspect : huile.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 9.76 (s, 1H, H-aldéhyde), 7.35-7.27 (m, 5H, H-Ph Bn), 4.68 et 4.59 (2 AB, $J = 11.8$ Hz, et $J = 11.4$ Hz, 2H, H-CH₂ Bn), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.03-3.62 (m, 5H), 3.58-3.41 (m, 6H, H-Me), 1.43-1.35 (m, 6 H, H-acétonide).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 201.4 (C-aldéhyde), 137.8, 129.6, 128.2, 128.0, 127.7 (C-arom Bn), 109.0 et 108.4 (C-acétonide), 83.6 et 83.1 (C-3), 82.5 et 81.9 (C-2), 78.0 et 77.5 (C-4), 77.5 et 77.1 (C-5), 74.3 et 73.7 (C-CH₂ Bn), 66.2 et 65.8 (C-6), 60.0, 59.7, 59.1, 58.9 (C-Me), 26.5, 26.4, 25.6, 24.9 (C-Me acétonide).

IR (film) ν_{\max} : 1728 cm⁻¹.

1,6-O-diacétyl, 2,3-O-diméthyl, 4-O-benzyl- α,β -D-gluco et - α,β -L-idopyranoside (74a-d)



C₁₉H₂₆O₈
Poids Mol.: 382.40 g.mol⁻¹

Méthode A : les composés **72a** et **b** (70 mg – 0,21 mmol) est dilué dans MeOH (5 ml) puis l'APTS monohydrate(4 mg – 10 % mol) est ajouté. Après 24 h, K₂CO₃ solide est additionné en excès et laissé en contact pendant 30 minutes. Le MR est filtré, concentré à sec puis repris dans CH₂Cl₂ (4 ml). Une

deuxième filtration est réalisée. L'anhydride acétique (1 ml) puis la pyridine (1 ml) sont alors additionnés. Au bout de 20 h, le MR est dilué par AE (60 ml), lavé par HCl 3M (5 ml), Na₂CO₃ sat (5 ml) et NaCl sat (5 ml), séché sur Na₂SO₄ et concentré sous pression réduite. Le mélange des produits **74a-d** est obtenu (40 mg – 55 %).

Méthode B : A une solution de K₂OsO₄ (2,5 % molaire) et de NMO (55mg – 0,47 mmol), ou d'ADmix- α ou β (1,4 g pour 1 mol de substrat) dans l'eau (5ml) est ajoutée une solution de composé **75** (150 mg – 0,47 mmol) dans le tBuOH (5 ml), puis la méthanesulfonamide (45 mg - 0,47 mmol) dans le cas des ADmix. Le MR est laissé sous vive agitation entre 4 et 7 jours. Il est alors traité par Na₂SO₃ solide et dilué par l'acétate d'éthyle. Le mélange est ensuite extrait 3 fois par l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont regroupées et lavées par une solution saturée de NaHCO₃. Elles sont séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le brut est repris dans CH₂Cl₂ (5 ml) puis Ac₂O (1 ml) et la pyridine (1 ml) sont ajoutés. Après 24 h, le MR est dilué par acétate d'éthyle puis traité par HCl 3M jusqu'à neutralité. Il est lavé par H₂O et une solution saturée de NaCl, puis séché sur MgSO₄ et concentré sous pression réduite. Une purification sur gel de silice (H/AE 2/1) donne le mélange de produits **74a-d**.

Méthode C : Le mélange de composé **79a** et **b** est repris dans une solution d'acide acétique à 80 %, puis le MR est chauffé à 70 °C pendant une nuit. Il est ensuite concentré à sec, repris dans CH₂Cl₂, lavé par une solution saturée de NaHCO₃ puis par une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄ et concentré sous pression réduite. Le brut est repris dans CH₂Cl₂ (5 ml) puis Ac₂O (1 ml) et la pyridine (1 ml) sont ajoutés. Après 24 h, le MR est dilué par l'acétate d'éthyle puis traité par HCl 3M jusqu'à neutralité. Il est lavé par H₂O et une solution saturée de NaCl, séché sur MgSO₄ et concentré sous pression réduite. Une purification sur gel de silice (H/AE 2/1) donne le produit le mélange de produits **74a-d**.

Aspect : huile.

Rf (H/AE 3/2) = 0,63.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.40-7.30 (m, 5H H-arom Bn), 6.31 (d, J = 3.6 Hz, H-1 α -D-*gluco*), 6.15 (d, J = 3.0 Hz, H-1 α -L-*ido*), 6.02 (d, J = 3.6 Hz, H-1 β -L-*ido*), 5.49 (d, J = 8.2 Hz, H-1 β -D-*gluco*), 4.72 (2 AB, J = 10.2 Hz, H-CH₂ Bn D-*gluco*), 4.65 (2 AB, J = 10.0 Hz, H-CH₂ Bn L-*ido*), 4.25 (m, 2H, H-6 et H-6'), 3.89 (m, 1H, H-5 α -D-*gluco*), 3.71- 3.29 (m, H-5, H-4, H-3, H-2 α -D-*gluco*, α -L-*ido* et β -L-*ido*, H-Me α -L-*ido* et β -L-*ido*), 3.69 et 3.58 (2 s, H-Me β -D-*gluco*), 3.69 et 3.50 (2 s, H-Me α -D-*gluco*), 3.20 (t, J = 8.2 Hz, H-2 β -D-*gluco*), 2.17 et 2.04 (2 s, H-Ac β -D-*gluco*), 2.15 et 2.05 (2 s, H-Ac α -D-*gluco*), 2.11, 2.10, 2.09 (s, H-Ac α -L-*ido* et β -L-*ido*).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) (L-ido pas visible): 170.8, 169.4, 169.2 (C-CO), 93.9 (C-1 β -D-gluco), 89.3 (C-1 α -D-gluco), 86.8 (C-3 β -D-gluco), 83.5 (C-3 α -D-gluco), 82.9 (C-2 β -D-gluco), 81.2 (C-2 α -D-gluco), 76.5 (C-4 α -D-gluco), 75.2 (C-CH₂ Bn α -D-gluco), 74.9 (C-4 β -D-gluco), 73.7 (C-5 et C-CH₂ Bn β -D-gluco), 69.1 (C-5 α -D-gluco), 62.8 (C-6), 61.2, 60.6, 59.1 (C-Me), 21.2, 21.1, 21.0 (C-CH₃ Ac).

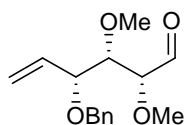
IR (film) ν_{max} : 1744 cm^{-1} .

MS (ES+) m/z : 405 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Protocole général pour l'ouverture réductrice :

De la poudre de Zn (10 eq) est activée par du TMSCl et puis reprise dans 10 ml de THF. Une solution de **10** ou **6** ou **4** (1,5 mmol) dans 30 ml d'un mélange THF/eau (2/1) est alors ajoutée. Le MR est ensuite placé sous ultrason pendant 2 h 30, puis il est filtré sur célite. Après concentration, le produit est obtenu par purification sur gel de silice (H/AE 2/1 à 1/1).

4-benzyloxy-2,3-dimethoxy-hex-5-enal (**75**)



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$
Poids Mol.: 264.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

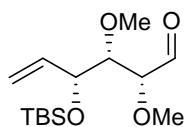
Rdt = 80 %.

Aspect : huile.

RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 9.77 (s, 1H, H-1), 7.39 – 7.25 (m, 5H, H-Ph Bn), 5.86 (m, 1H, H-5), 5.36 (dd, 2H, $J= 2.2$ et 13.9 Hz, H-6 et H-6'), 4.47 (AB, 2H, $J= 11.7$ Hz, H-CH₂ Bn), 4.14 (dd, 1H, $J= 5.8$ et 7.3 Hz, H-4), 3.72 (d, 1H, $J= 3.7$ Hz, H-2), 3.62 (dd, 1H, $J= 3.7$ et 5.8 Hz, H-3), 3.50, 3.48 (2s, 3H, H-Me).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 202.7 (C-1), 138.1 (C-ipso Bn), 135.0 (C-5), 128.5, 128.1, 127.8 (C-arom Bn), 119.7 (C-6), 84.8 (C-3), 84.3 (C-2), 80.5 (C-4), 71.1 (C-CH₂ Bn), 60.9, 59.7 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 1725 cm^{-1} .

4-*t*-butyldiméthylsilyloxy-2,3-diméthoxy-hex-5-enal (76)

$C_{15}H_{28}O_4Si$
Poids Mol.: 288.46 g.mol⁻¹

Rdt = 90 %

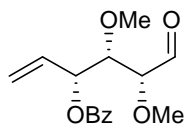
Aspect : huile.

RMN ¹H (acétone D6 250 MHz, δ en ppm) : 9.71 (s, 1H, H-1), 5.96 (m, 1H, H-5), 5.30 (d, 1H, *J*= 17.2 Hz, H-6), 5.18 (d, 1H, *J*= 10.3 Hz, H-6'), 4.45 (t, 1H, *J*= 6.1 Hz, H-4), 3.72 (d, 1H, *J*= 3.8 Hz, H-2), 3.50 (dd, 1H, *J*= 3.8 et 6.1 Hz, H-3), 3.39 (s, 6H, H-Me), 0.90 (s, 9H, H- Me *t*-Bu), 0.009 et 0.06. (2s, 3H, H- Me TBS).

RMN ¹³C (acétone D6 63 MHz, δ en ppm) : 202.4 (C-1), 138.7 (C-5), 116.3 (C-6), 86.1 (C-3), 85.6 (C-2), 74.5 (C-4), 60.4, 58.7 (C-Me), 26.1 (C-Me *t*-Bu), 18.6 (C- *t*-Bu), -4.5 et -4.8 (C-Me TBS).

Benzoate du 2,3-diméthoxy, 4-oxo, 1-vinyl butyle(77)

(ref 133)



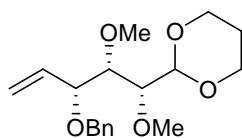
$C_{15}H_{18}O_5$
Poids Mol.: 278.30 g.mol⁻¹

Rdt = 67 %.

Aspect : huile.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 9.82 (s, 1H, H-1), 8.11 – 8.02 (m, 2H, H-Bz), 7.60 – 7.42 (m, 3H, H-Bz), 5.97 (m, 1H, H-5), 5.74 (t, 1H, *J*= 4.3 Hz, H-4), 5.42 (d, 1H, *J*= 11.7 Hz, H-6), 5.35 (d, 1H, *J*= 11.7 Hz, H-6'), 4.07 (m, 1H, H-3), 3.52 (s, 6H, H-Me), 2.70 (m, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 200.3 (C-1), 165.6 (C-CO Bz), 133.3 (C-ipso Bz), 132.1 (C-5), 129.8, 128.6 (C-arom Bz), 118.9 (C-6), 76.6 (C-3), 74.3 (C-4), 58.9 (C-Me), 45.0 (C-2).

2-(3-Benzyloxy-1,2-dimethoxy-pent-4-enyl)-[1,3]dioxane (78)

$C_{18}H_{26}O_5$
Poids Mol.: 322.40 g.mol⁻¹

Le composé **75** (850 mg – 3.2 mmol) est repris dans 25 ml de toluène. L'APTS.H₂O (6 mg – 1 % mol) et le propane-1,3-diol (0,3 ml – 4,2 mmol) sont ajoutés, puis le MR est porté à reflux dans un montage de Dean Stark. Au bout de 3 h, il est refroidi rapidement et Et₃N (0,1 ml) est additionnée. Il est ensuite dilué par l'acétate d'éthyle (15 ml), puis lavé par NaHCO₃ sat (3 ml). La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (10 ml), puis les phases organiques sont regroupées, lavées par H₂O (5 ml), séchée sur MgSO₄ et concentrées à sec. Le brut est purifié sur gel de silice (H/AE 2/1 à 1/1) pour donner le produit **78** (750 mg – 75 %).

Aspect : huile.

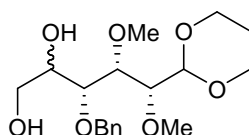
Rf (H/AE 2/1) = 0,5.

$[\alpha]_D^{25} = +33,7^\circ$ (c 1.781, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.35 – 7.27 (m, 5H, H-arom Bn), 5.80 (m, 1H, H-5), 5.37 – 5.29 (m, 2H, H-6 et H-6'), 4.62 – 4.43 (AB, 2H, *J*= 12.5 Hz, H-CH₂ Bn), 4.55 (d, 1H, *J*= 5.4 Hz, H-1), 4.17 - 4.00 (m, 3H, H-4 et H-OCH₂), 3.75 – 3.60 (m, 2H, H-OCH₂), 3.53, 3.52 (2s, 3H, H-Me), 3.44 (dd, 1 H, *J*= 3.7 et 6.6 Hz, H-3), 3.28 (dd, 1H, *J*= 3.7 et 5.4 Hz, H-2), 2.15 – 2.05 (m, 1H, H-CH₂), 1.35 – 1.25 (m, 1H, H-CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 135.7 (C-5), 138.8, 128.4, 128.1, 127.5 (C-arom Bn), 119.3 (C-6), 102.1 (C-1), 82.8 (C-3), 81.9 (C-2), 81.7 (C-4), 70.6 (C-CH₂ Bn), 66.9, 66.8 (C-OCH₂), 61.4, 60.8 (C-Me), 26.0 (C-CH₂).

MS (EI+) *m/z* : 231 [M-Bn]⁺, 206 [M+H-2Me-CH₂(OCH₂)₂CH₂]⁺.

(3R,4S,5R)-3-(benzyloxy)-5-(1,3-dioxan-2-yl)-4,5-dimethoxypentane-1,2-diol (79a et b)

$C_{18}H_{28}O_7$
Poids Mol.: 356.41 g.mol⁻¹

A une solution de K₂OsO₄ (2,5 % mol) et de NMO (48 mg – 0,4 mmol), ou d'ADmix-α ou β (1,4 g par mol de substrat) dans l'eau (5ml) est ajoutée une solution de composé **78** (140 mg – 0,4 mmol) dans le

t-BuOH (5 ml), puis la méthanesulfonamide (38 mg - 0,4 mmol) dans le cas des ADmix. Le MR est laissé sous vive agitation entre 13 et 18 jours. Il est alors traité par Na₂SO₃ solide et dilué par l'acétate d'éthyle. Le mélange est ensuite extrait 3 fois par l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont regroupées et lavées par une solution saturée de NaHCO₃ (5 ml). Elles sont séchées par Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le mélange des produits **79a** et **b** est obtenu et engagé tel quel dans l'étape d'après.

Aspect : huile.

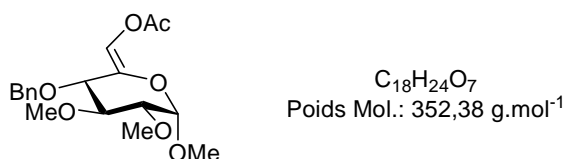
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.39-7.29 (m, 5H, H-arom Bn), 4.90-4.55 (m, 3H, H-1 et H-CH₂ Bn), 4.15 (m, 2H, H-OCH₂ dioxane), 3.86-3.66 (m, 7H, H-3, H-4, H-5, H-6 et H-OCH₂ dioxane), 3.55*, 3.53, 3.51, 3.47* (s, H-Me), 3.45* (m, H-2), 3.36 (dd, *J* = 2.2 et 5.5 Hz, H-2), 2.70-2.35 (m, 2H, H-OH), 2.10 et 1.35 (2 m, 1H, H-CH₂ dioxane).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 138.2, 138.0*, 128.5, 128.3, 128.0 (C-arom Bn), 101.9, 101.5* (C-1), 81.1, 80.5* (C-3), 80.3, 79.6* (C-2), 79.1, 76.2* (C-4), 74.7, 73.4* (C-CH₂ Bn), 72.3, 71.4* (C-5), 67.0, 66.9, 66.8 (C-OCH₂ dioxane), 64.5, 63.8* (C-6), 60.8, 60.6, 60.3*, 59.9* (C-Me), 25.9 (C-CH₂ dioxane).

IR (film) ν_{\max} : 3450 cm⁻¹.

* produit majoritaire.

(*Z*)-Méthyl-6-*O*-acétyl-4-*O*-benzyl-2,3-diméthyl- α -D-gluco-hex-5-énopyranoside (**81**)



Méthode A : Le composé **13** (310 mg – 1 mmol) est repris sous Ar et sous agitation dans le 1,2-dichloroéthane (5 ml). La Et₃N (0,25 ml – 4 mmol), l'anhydride acétique (195 mg – 4 mmol) et la DMAP (6 mg – 10 μmol) sont ajoutés. Après 3-4 heures de reflux, le MR est refroidi et dilué par du CH₂Cl₂ (20 ml). La phase aqueuse est extraite par le CH₂Cl₂ (3 × 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées par NaCl sat. (5 ml), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié sur gel de silice (H/AE 4/1 à 1/1) donner le produit **81** (129 mg – 75 %).

Aspect : huile.

Rf (H/AE 2/1) = 0,27.

$[\alpha]_D^{25} = +5^\circ$ (c 1,58 CHCl₃).

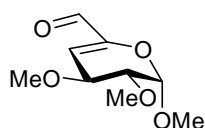
RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 7.41-7.30 (m, 5H, H-arom Bn), 7.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 4.97 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-1), 4.60 (AB, $J = 11.7$ Hz, 1H, H- CH_2 Bn), 3.89 (dd, $J = 1.8$ et 8.4 Hz, 1H, H-4), 3.57 (m, H-3), 3.63, 3.55, 3.48 (3 s, 3H, H-Me), 2.16 (s, 3H, H-Ac).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 167.5 (C-CO Ac), 137.8, 128.6, 128.1, 128.0 (C-arom Bn), 135.1 (C-5), 123.2 (C-6), 99.2 (C-1), 83.1 (C-3), 81.2 (C-2), 77.7, (C-4), 74.5 (C- CH_2 Bn), 61.1, 59.5, 56.3 (C-Me), 20.7 (C-Me Ac).

IR (film) ν_{max} : 1755 cm^{-1} .

Méthode B : Le composé **13** (310 mg – 1 mmol) est repris sous Ar et sous agitation dans l'acétonitrile (10 ml). Le K_2CO_3 est ajouté en excès et le MR est chauffé à 80°C. L'anhydride acétique (0,1 ml – 1,5 mmol) est additionné. Au bout de 15 heures, le MR est refroidi et filtré. Le filtrat est dilué par H_2O (10 ml) et extrait au CH_2Cl_2 (3 \times 75 ml). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis concentré sous pression réduite. Le brut est alors purifié sur gel de silice (H/AE 4/1) donner le mélange (80 : 20) du produit **81** et du composé **82** avec un rendement de 95 %.

(4S,5S,6S)-4,5,6-trimethoxy-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carbaldehyde (82)



$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$
Poids Mol.: 202,2 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile.

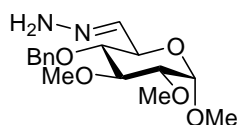
R_f (H/AE 2/1) = 0,25.

RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz, δ en ppm) : 9.23 (s, 1H, H-6), 5.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-4), 5.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.19 (dd, $J = 2.9$ et 8.1 Hz, 1H, H-2), 3.55, 3.52, 3.51 (3 s, 3H, H-Me), 3.53 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 63 MHz, δ en ppm) : 186.2 (C-6), 148.5 (C-5), 119.8 (C-4), 99.2 (C-1), 78.3 (C-3), 75.0 (C-2), 59.2, 57.7, 57.1 (C-Me).

IR (film) ν_{max} : 1705 cm^{-1} .

(E)-(((3R,4S,5S,6S)-3-(benzyloxy)-4,5,6-trimethoxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthylène)hydrazine (86**)**



$C_{16}H_{24}N_2O_5$
Poids Mol.: 324,37 g.mol⁻¹

Le composé **81** (125 mg – 0,35 mmol) est repris dans l’isopropanol (3 ml) puis chauffé à 55°C. L’hydrazine monohydrate (0,5 ml), le CuSO₄ (0,05 ml) et l’acide acétique (0,05 ml) sont additionnés. Le NaIO₄ en solution dans l’eau (760 mg – 3,5 mmol dans 3ml) est ajouté (goutte à goutte). A la fin de l’addition le chauffage est arrêté. Après 30 min, le MR est dilué au CH₂Cl₂ (40 ml). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2 × 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, séchée, sur Na₂SO₄ et concentrées. Le produit **86** (30 mg – 26 %) est isolé par purification sur gel de silice (H/AE 1/1).

Aspect : solide.

Rf (H/AE 1/1) = 0,27.

$[\alpha]_D^{25} = +135,4^\circ$ (c 0.7 CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz, δ en ppm) : 7.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-6), 7.38-7.27 (m, 5H, H-arom Bn), 4.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.65 (AB, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-CH₂ Bn), 4.38 (dd, *J* = 4.8 et 9.7Hz, 1H, H-5), 3.65 (m, 1H, H-3), 3.63, 3.55, 3.46 (3 s, 3H, H-Me), 3.65 (m, 1H, H-4), 3.65 (dd, *J* = 3.7 et 9.5 Hz, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ 63 MHz, δ en ppm) : 162.1 (C-6), 138.1, 128.6, 128.1 (C-arom Bn), 135.1 (C-5), 97.9 (C-1), 83.5 (C-3), 81.8 (C-2), 80.1, (C-4), 75.0 (C-CH₂ Bn), 69.7 (C-5), 61.4, 59.3, 55.7 (C-Me).

IR (film) ν_{\max} : 1661 et 3471 cm⁻¹.

Résumé

L'objectif de ce travail est le développement de nouvelles voies d'accès à des dérivés de l'acide L-iduronique à partir d'un sucre abondant et peu coûteux, le méthyl α -D-glucopyranoside. Plusieurs approches de synthèse ont été envisagées. Tout d'abord, l'obtention d'un composé 1,6-anhydro-5-ulose a été réalisée avec fixation de la configuration *L-ido* en C-5 et une fonctionnalisation adéquate en C-4. Par la suite, la désoxygénation de ce composé a fait l'objet d'une étude approfondie en employant diverses méthodes (radicalaires, ioniques...). Dans la troisième partie, la chimie (formation et réactivité) des septanosides a été également explorée comme une nouvelle stratégie vers les dérivés *L-ido*. Enfin, la quatrième partie concerne l'étude de trois voies annexes potentielles, qui utilisent des intermédiaires précédemment obtenus, afin de préparer des dérivés du L-idose.

Mots clés : configuration *L-ido*, hexadecasaccharide, désoxygénation, septanosides.

Summary

This work deals with the development of new routes to L-iduronic acid derivatives from a cheap and abundant sugar, the methyl α -D-glucopyranoside. Many approaches were studied. First, the 1,6-anhydro-5-ulose compound preparation was achieved with the right configuration *L-ido* at C-5 and the adequate protection at C-4. Then, a large study of its deoxygenation was made by using different methods (radicals, ions...). The third part is focused on the septanoside chemistry (preparation and reactivity) as a new strategy to the *L-ido* compound derivatives. To finish, three auxiliary routes are tested from different molecules obtained previously in order to prepare L-idose derivatives.

Key words : *L-ido* configuration, hexadecasaccharide, deoxygenation, septanosides.