



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. S.T.M.P.

Ecole Doctorale S.E.S.A.M.E.S.

Département de Formation Doctorale : Chimie et Physicochimie Moléculaires et Théoriques

THESE

Présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-Université

en Chimie et Physicochimie Moléculaires

par

Stéphane Salamone

Nouvelle voie d'accès à des dérivés de l'acide L-iduronique

Soutenue à huis clos le 05/07/2010 devant la commission d'examen

Rapporteurs :	Prof. C. Grosdemange-Billiard, Université de Strasbourg Dr. J.C. Jacquinet, Université d'Orléans
Examineurs :	Pr. B. Castro, Sanofi-Aventis R&D, Montpellier Dr. P.A. Driguez, Sanofi-Aventis R&D, Toulouse Pr. M. Samadi, Université Paul Verlaine, Metz Dr. Y. Chapleur, Université Henri Poincaré, Nancy (Directeur de thèse) Dr. M. Boisbrun, Université Henri Poincaré, Nancy Prof. D. Laurain-Mattar, Université Henri Poincaré, Nancy
Invité :	Dr. P. Trouilleux, Sanofi-Aventis R&D, Sisteron

A mes parents, en témoignage de ma profonde gratitude,

A Sylvain et toute sa petite famille,

A Sandra,

A mes amis.

"Ce qui ne me tue pas me fortifie" – Friedrich Nietzsche, 1888, Crépuscule des idoles

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Messieurs Chapleur, Ricci et Trouilleux pour avoir eu confiance en moi pour mener à bien ce projet le jour de mon entretien. Je joins également à ces remerciements Monsieur Castro, et j'exprime à chacun ma reconnaissance pour les conseils qu'ils ont su me donner lors des différentes réunions de travail que nous avons eues et qui se sont toujours déroulées dans une ambiance à la fois professionnelle et agréable.

Je souhaite remercier plus particulièrement Monsieur Chapleur pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et m'avoir permis de réaliser ces travaux dans d'excellentes conditions matérielles et humaines. Je lui exprime toute ma gratitude pour le savoir qu'il m'a transmis ainsi que les nombreuses bonnes idées qu'il a eues. Je le remercie enfin pour son soutien chaque fois que j'ai souhaité apporter ma pierre à l'édifice.

Je ne saurais assez remercier Michel Boisbrun pour m'avoir guidé et encouragé tout au long de cette thèse. Je lui suis sincèrement reconnaissant pour tout ce qu'il m'a apporté, autant d'un point de vue scientifique que d'un point de vue humain. Je ne ferai pas ici une liste exhaustive sous peine d'ennuyer le lecteur mais je souhaite lui dire que c'était un vrai plaisir de travailler, discuter et rire au quotidien avec lui.

Je remercie très sincèrement Madame Grosdemange-Billiard ainsi que Monsieur Jacquet pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ces travaux et d'en être les rapporteurs.

Je tiens également à remercier Madame Laurain-Mattar et Messieurs Castro, Driguez et Samadi pour l'intérêt qu'ils veulent bien accorder à cette thèse en acceptant d'en être les examinateurs.

Je souhaite désormais remercier l'ensemble des membres du groupe :

Jean-Pierre Joly pour ses conseils, ses blagues et également les nombreuses séances de piscine que l'on a partagées.

Nadia Pellegrini-Moïse et Sandrine Lamandé-Langle pour leurs relectures, leur bonne humeur quotidienne, et les rayons de soleil qu'elles ont apportées aux « souvent trop grises » pauses café.

Françoise Chrétien pour l'aide qu'elle m'a apportée en RMN.

Brigitte Fernet, Sandrine Adach et François Dupire pour la qualité et la rapidité avec lesquelles ils ont effectués toutes les analyses.

Claude Mathieu et Agnès Petjean pour leur gentillesse, leurs réparations en tout genre, et également leurs excellents gâteaux que j'espère avoir honoré chaque fois comme il se devait.

Tous les thésards, post-docs et stagiaires que j'ai connu pendant mon séjour au laboratoire et qui sont malheureusement trop nombreux pour être cités. Les moments passés avec eux ont toujours été très enrichissants. J'espère que ceux qui ont été les plus proches de moi sauront me pardonner de ne pas les citer explicitement.

Enfin sans ordre particulier Claire Habert, Francis Hoffman, Céline Fournier, et j'en oublie probablement, qui ont toujours répondu présent lorsque j'avais besoin de leurs compétences.

Merci à tous ceux qui m'ont aidé lors de mes déménagements en série.

Je remercie également toutes les personnes avec lesquelles j'ai passé de bons et d'excellents moments au cours de cette thèse. Je ne les nomme pas puisqu'ils n'auront pas accès à ce document mais je tiens à leur rendre hommage.

Enfin je tiens à remercier ma famille et mes amis qui ont toujours su m'accueillir à bras ouvert et avec le sourire lors de ces weekends où je décidais de retrouver une latitude plus raisonnable.

Pour finir avec une pointe d'humour et d'originalité je souhaite dresser la liste de tous ceux que je ne remercie pas et qui ont essayé de me pourrir la vie pendant mon séjour, malheureusement pour eux j'ai un moral d'acier :

- Le type qui m'a volé mon vélo
- Le type qui m'a volé mon sac de voyage au retour de vacances
- Ma schizophrène d'ex-voisine qui laissait la télé allumée toute la nuit
- Les prostituées du coin de la rue qui ne devaient pas avoir assez de clients vu que je les entendais souvent discuter dehors au milieu de la nuit
- Le type qui a consommé du gaz dans mon ancien appartement sans se manifester au près de GDF
- GDF pour m'avoir réclamé de l'argent à cause du type qui consommait du gaz dans mon ancien appartement sans se manifester
- Contentia International pour m'avoir réclamé l'argent que GDF me réclamait à cause du type qui consommait du gaz dans mon ancien appartement sans se manifester

ABREVIATIONS

9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
ABD : domaine de liaison à l'anthrombine
AE : acétate d'éthyle
ACS : acide camphorsulfonique
AD-mix : mélange pour dihydroxylation asymétrique
AIBN : 2,2'-azobisisobutyronitrile
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
Aq. : aqueux
Ar. : aromatique
AT : antithrombine
AVK : antivitamine K
BNAH : 1-benzyl-1,4-dihydronicotinamide
BOP : hexafluorophosphate de benzotriazolyl-*N*-oxy-tris-(diméthylamino)phosphonium
cat. : catalytique
CCM : chromatographie sur couche mince
COSY : spectroscopie par corrélation
D : dichlorométhane
d : doublet
dd : doublet dédoublé
ddd : doublet de doublet dédoublé
d.e. : excès diastéréoisomérique
d l : doublet large
DAST : trifluorure de diéthylaminosulfure
DBDMH : 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne
DBU : 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undéc-5-ène
DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DEAD : azodicarboxylate de diéthyle
DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMDO : diméthylldioxyrane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMP : 2,2-diméthoxypropane
DMSO : diméthylsulfoxyde
DNPH : dinitrophénylhydrazine
E: éther diéthylique
Eq. : équivalent
ESI : ionisation par électrospray
GAG : glycosaminoglycane
H : hexane
hept : heptuplet
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HMBC : corrélation hétéronucléaire à plusieurs liaisons

HMPT : hexaméthylphosphotriamide
HMQC : cohérence quantique multiple hétéronucléaire
 $h\nu$: irradiation UV
HPLC : chromatographie liquide à haute pression
HRMS : spectrométrie de masse haute résolution
IBCF : chloroformiate d'isobutyle
IR : infrarouge
KDO : acide 3-désoxy-D-*manno*-2-octulosonique
LDA : diisopropylamidure de lithium
m : multiplet
 M_r : masse relative
m-CPBA : acide *méta*-chloroperbenzoïque
MS : spectrométrie de masse
NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NBS : *N*-bromosuccinimide
n.d. : non déterminé
NHP : *N*-hydroxyphthalimide
NIS : *N*-iodosuccinimide
NMM : *N*-méthylmorpholine
NMO : *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine
NOE : effet nucléaire Overhauser
PMB : *para*-méthoxybenzyle
PS : pentasaccharide
PTOC : pyridine-2-thione-*N*-oxycarbonyl
PyBOP[®] : hexafluorophosphate de benzotriazolyl-*N*-oxy-tripyrrolidino-phosponium
Pyr. : pyridine
 R_f : rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire
s : singulet
s l : singulet large
S.U.C.R.E.S. : synthèse, utilisation en complexation et reconnaissance d'entités saccharidiques
t : triplet
t.a. : température ambiante
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBD : domaine de liaison à la thrombine
TBDMS ou TBS : *tert*-butyl diméthylsilyle
TBDPS : *tert*-butyl diphénylsilyle
TEMPO : 2,2,6,6-tetraméthylpipéridine *N*-oxyle
 T_f : température de fusion
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TIPS : triisopropylsilyle
t l : triplet large
UDP-Galp ou Galp : uridine diphosphate de galactofuranose ou galactopyranose
UV : ultraviolet

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	7
I/ Coagulation sanguine, traitements antithrombotiques et héparine.....	9
1 - Introduction.....	9
2 - Processus de coagulation sanguine	10
a) Initiation	11
b) Facteurs de la coagulation	13
c) Complexes activateurs.....	16
d) Fibrinoformation	16
e) Régulation.....	17
3 - Les antithrombotiques.....	18
a) Les antivitamines K (AVK).....	18
b) Les médicaments inhibiteurs des facteurs procoagulants.....	19
4 - L'héparine.....	21
a) Localisation de l'héparine	21
b) Isolement de l'héparine.....	21
c) Structure chimique de l'héparine	22
d) Activités thérapeutiques de l'héparine	23
5 - Les dérivés de l'héparine.....	24
a) Les HBPM.....	24
b) Les héparines de synthèse	25
II/ Synthèse de dérivés de l'acide L-iduronique.....	37
1 - Epimérisations.....	37
a) En milieu basique	37
b) <i>Via</i> réduction radicalaire de dérivés 5-bromouronates	39
c) À partir de dérivés Δ^4 -uronates.....	40
d) Conclusion.....	41
2 - Hydroboration diastéréosélective.....	41
a) Hydroboration sur un monosaccharide.....	41
b) Hydroboration sur un disaccharide.....	44
c) Conclusion.....	46
3 - Substitutions nucléophiles en C-5.....	46
a) Utilisation de dérivés de l'acide D-glucuronique	46
b) Utilisation du 3- <i>O</i> -benzyl-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-glucofuranoside.....	49

c) Application aux disaccharides	51
d) Conclusion.....	51
4 - Condensation de nucléophiles sur des pentodialdoses.....	51
a) Utilisation d'organolithiens.....	51
b) Réaction de cyanohydrination	52
c) Conclusion.....	54
5 - Autres méthodes.....	54
a) Aldolisation de tétroses	54
b) A partir de D-glucitol	55
c) A partir du <i>myo</i> -inositol.....	56
d) A partir d'acide L-ascorbique	57
6 - Approches précédemment étudiées au sein du groupe	58
a) Cyclisation d'amides activés obtenus à partir de la gluconolactone	58
b) A partir de la L-gulono-1,4-lactone.....	60
c) Dihydroxylation diastéréosélective d'un <i>exo</i> -glycal	61
7 - Conclusion	62

RESULTATS ET DISCUSSION 65

Introduction 67

I/ Inversion de la configuration en C-5..... 69

1 - Préparation du dérivé d'acide D-glucuronique	69
a) Obtention du diol tri- <i>O</i> -méthylé.....	69
b) Oxydation sélective au TEMPO.....	69
c) Activation de l'acide carboxylique	74
2 - Essais de réactions de décarboxylation radicalaire réductrice	76
a) Décarboxylation de Barton.....	76
• <i>Etude bibliographique de la décarboxylation de Barton</i>	76
• <i>Application au dérivé d'acide D-glucuronique</i>	80
b) Décarboxylation <i>via</i> un <i>N</i> -(acyloxy)phthalimide	81
3) Protection de l'hydroxyle en position 4.....	83
a) Protection par un groupement benzyle	83
• <i>Préparation du dérivé 4-OBn</i>	83
• <i>Activation de l'acide carboxylique</i>	84
• <i>Synthèse du N-(acyloxy)phthalimide</i>	85
b) Protection par un alcynes silylé	86
c) Protection par un groupement propargyle	88
4 - Tandem décarboxylation-cyclisation	90
a) Isolement des esters de Barton	90
b) Mise au point de la réaction tandem.....	91

c) Détermination de la configuration du bicycle	95
5 - Autres conditions de la réaction tandem	98
a) Décarboxylation par le <i>N</i> -(acyloxy)phthalimide	98
b) Synthèse de nouveaux agents de couplage	99
• Généralités sur les réactifs de couplage de type sel d'oxyphosphonium	99
• Préparation et utilisation de nouveaux dérivés du PyBOP	100
c) Passage par un dérivé 4- <i>O</i> -acétonitrile	102
d) Conclusion et perspectives	105
6 - Conclusion	108
II/ Obtention du dérivé d'acide L-iduronique.....	109
1 - Voie des éthers d'énols	109
a) <i>Via</i> formation d'énolates	109
b) <i>Via</i> formation d'un acétal.....	112
2 - Par β -élimination	113
3 - Voie de la lactone.....	117
4 - Voie de l'énaminocétone	118
5 - Par réaction haloforme	120
a) En conditions classiques.....	120
b) Par trihalogénéation anticipée	123
6 - Voie de l' α -bromoacétal.....	123
7 - Optimisation de la synthèse	128
8 - Conclusion	133
CONCLUSION GENERALE	135
PARTIE EXPERIMENTALE	139
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	183

Introduction

Les maladies thrombotiques – thrombose veineuse profonde et athérombose – et les maladies cardiovasculaires – notamment l'hypertension artérielle – sont l'une des principales causes de mortalité dans les pays développés. Avec l'évolution des modes de vie, elles touchent un nombre grandissant d'hommes et de femmes dans le monde, y compris dans les pays émergents. Ainsi, la découverte de traitements antithrombotiques a été une avancée considérable dans la lutte contre ces affections. Parmi ceux-ci on trouve l'héparine et ses dérivés (Calciparine[®], Lovenox[®], Fraxiparine[®], etc.), les anti-agrégants plaquettaires (Plavix[®], Ticlid[®], etc.) et les antivitamines K (Coumadine[®], Previscan[®], etc.).

Depuis son lancement en 1987, le Lovenox[®] (énoxaparine sodique), développé et commercialisé par les laboratoires Sanofi-Aventis, est devenu l'Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) la plus étudiée et la plus utilisée dans le monde. Le Lovenox[®] est devenu le produit de référence dans les études pour le développement clinique de nouveaux anticoagulants dans les indications artérielles et veineuses. En 2008, son statut de "best-seller" des anticoagulants est conservé, et son chiffre d'affaires est à nouveau en hausse à + 10,6%.¹

Néanmoins, la nécessité de trouver des médicaments toujours plus sélectifs, à action longue ou très longue durée, ou rapidement neutralisables, conduit les laboratoires de recherche à toujours innover. Dans le portefeuille de R&D de Sanofi-Aventis, qui est un leader dans ce domaine, on trouve notamment en phase III d'essais cliniques l'Idrabiotaparinux, un pentasaccharide biotinylé à longue durée d'action et dont l'activité peut être neutralisée rapidement, si nécessaire, par l'avidine. On peut également citer l'AVE5026, une Héparine d'Ultra Bas Poids Moléculaire, qui est également en phase III.²

Au début des années 1980, les scientifiques ont découvert qu'un fragment pentasaccharidique de l'héparine est responsable de son activité antithrombotique. Dans ce pentasaccharide, que l'on appellera **DEFGH**, l'unité **G** est un dérivé d'acide L-iduronique. Ce dernier est une molécule naturelle mais très rare et non commerciale, ses dérivés doivent ainsi être obtenus à partir de substrats abondants et bon marché, en un minimum d'étapes. La préparation d'unités d'acides L-iduroniques est donc un des enjeux majeurs de la synthèse des dérivés de l'héparine.

De nombreux pentasaccharides synthétiques ont été développés, comme par exemple l'Idraparinux, qui est entièrement *O*-méthylé et *O*-sulfaté (Figure 1).

(1) *Rapport d'activité Sanofi-Aventis 2008* [en ligne]. Disponible sur: http://www.sanofi-aventis.com/binaries/Sanofi_RA_FR_090615_tcm29-24842.pdf (consulté le 15/09/2009).

(2) *Sanofi-Aventis - R&D en bref* [en ligne]. Disponible sur: http://www.sanofi-aventis.com/recherche_innovation/rd_en_bref/rd_en_bref.asp#s1 (consulté le 15/09/2009).

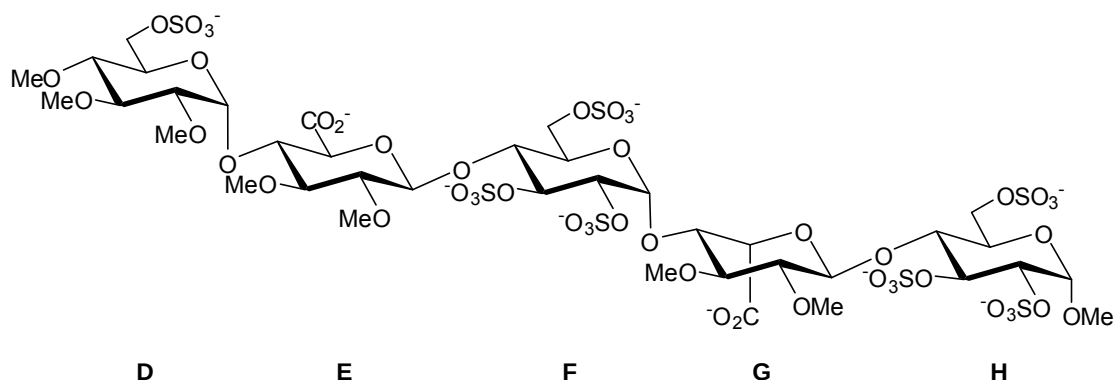


Figure 1 : Idraparinux

Initialement, la synthèse proposée par la société Organon pour la préparation du "pentasaccharide actif" de l'héparine utilise le 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose comme substrat de départ.³ Dans cette synthèse qui comporte plus de 50 étapes, l'inversion de configuration en C-5 se fait par ouverture d'un époxyde. Après protection et bromation, l'unité **G** est obtenue puis couplée avec le résidu **H**. De nouvelles séries de protection-déprotection puis une oxydation en C-6 conduisent au disaccharide **GH** (Schéma 1).

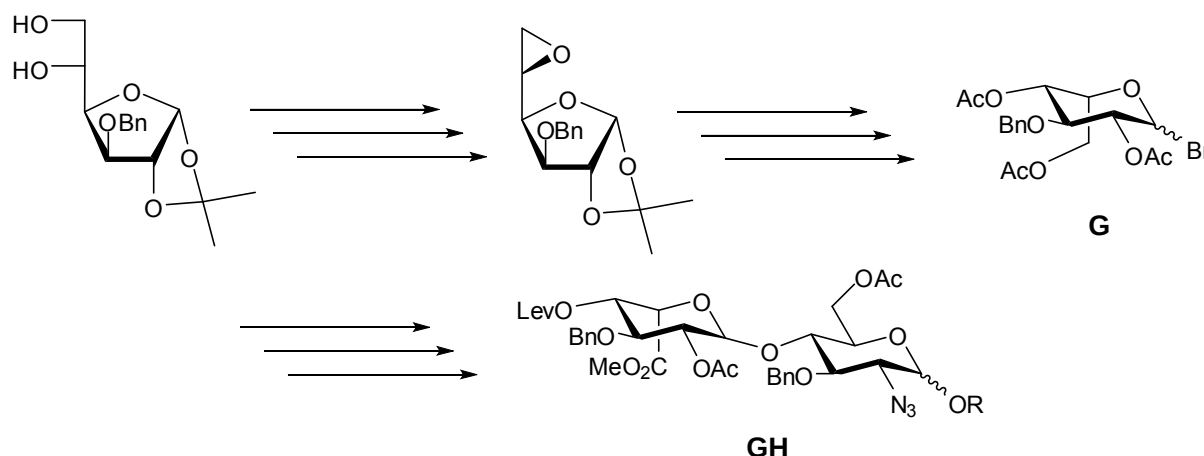


Schéma 1 : synthèse du disaccharide GH par la société Organon

De nombreuses études et améliorations ont été apportées à la synthèse du pentasaccharide dans le but de diminuer le nombre d'étapes nécessaires à sa préparation, mais également pour comprendre quels groupements sont indispensables à son efficacité afin de pouvoir le simplifier. C'est ainsi que l'Idraparinux a été mis au point. Dans celui-ci, la synthèse du disaccharide **GH** est toujours relativement similaire à celle utilisée pour les premiers pentasaccharides synthétiques. L'innovation majeure réside dans l'obtention du disaccharide **EF** par épimérisation du disaccharide **GH**. Le couplage des deux disaccharides conduit à un tétrasaccharide **EFGH** qui est ensuite couplé à l'unité **D** pour former le

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

pentasaccharide. La préparation d'**EF** à partir de **GH** permet de réduire le nombre total d'étapes à environ 25.⁴

Le but de la recherche qui nous a été proposée est de préparer un dérivé d'acide L-iduronique à partir d'un dérivé d'acide D-glucuronique, en inversant directement la configuration en C-5 par cyclisation radicalaire. Ainsi, c'est le disaccharide **GH** qui serait obtenu directement à partir du disaccharide **EF** et non l'inverse, évitant ainsi la fastidieuse préparation de l'unité **G**. Comme précédemment, les disaccharides seraient couplés puis le tétrasaccharide serait ensuite couplé à l'unité **D**. Cette technique permettrait une diminution significative du nombre d'étapes, une amélioration du rendement global de synthèse du pentasaccharide, et donc industriellement, une économie considérable (Schéma 2).

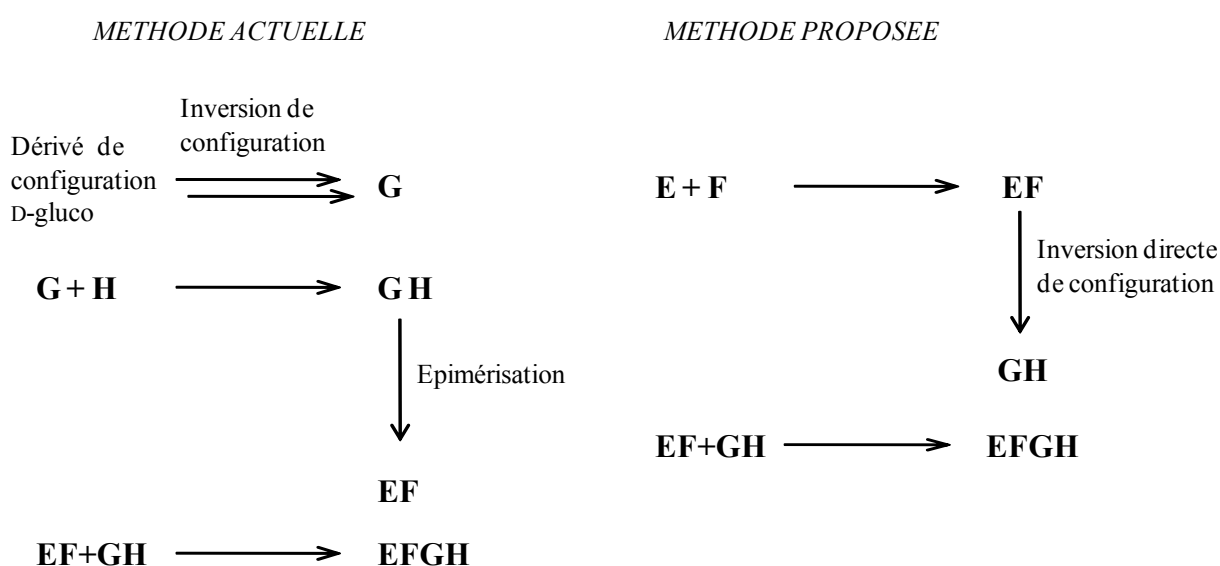


Schéma 2 : voies de synthèse du tétrasaccharide EFGH

Dans une première partie, les contextes biologique et chimique du sujet seront exposés. Après une présentation générale du processus de coagulation sanguine et des traitements antithrombotiques existants, nous nous intéresserons plus particulièrement aux dérivés synthétiques de l'héparine. Ensuite, les diverses méthodes de synthèse de dérivés de l'acide L-iduronique décrites dans la littérature seront détaillées. Enfin, les travaux de recherche de synthèse de l'unité **G** du pentasaccharide menés au cours de cette thèse seront exposés.

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

Etude Bibliographique

I/ Coagulation sanguine, traitements antithrombotiques et héparine

1 - Introduction

Des extraits tissulaires aqueux dotés d'une activité anticoagulante ont été décrits à la fin du XIX^{ème} siècle. Dès 1915, Bayliss propose l'utilisation d'une substance communément appelée alors antithrombine, comme médicament antithrombotique.⁵ Durant ses travaux sur l'activité thromboplastique de divers extraits de tissus d'organes, Mc Lean, alors étudiant en 2^{ème} année de médecine et travaillant sous la direction du Dr. Howell, découvrit en 1916 l'activité anticoagulante de l'héparine qu'il appelait alors héparophosphatide (du grec "hêpar" qui veut dire "foie").^{6,7,8} En 1918, Howell proposa le terme d'héparine et il en décrivit la préparation à partir d'extraits de foie canin.⁹ Il fallut cependant attendre que les techniques d'extraction et de purification soient améliorées pour obtenir des préparations non toxiques, et ainsi voir apparaître les premières expériences précliniques qui furent rapportées en 1925, et les premiers essais cliniques en 1935.^{10,11}

À partir de 1937, l'héparine est utilisée en milieu hospitalier comme antithrombotique dans la prévention et le traitement de nombreux troubles thromboemboliques. Dès lors, l'héparinothérapie connaît un essor considérable dans les pays industrialisés, cet essor se poursuivant encore à l'heure actuelle avec l'émergence économique de nouveaux pays et les changements de mode de vie. En effet, d'après les services de santé publique américains, la thrombose veineuse profonde ainsi que sa complication majeure, l'embolie pulmonaire, ont été responsables de manière directe ou indirecte de 100 000 morts aux Etats-Unis en 2008. La société française de phlébologie estime quant à elle, le nombre de décès en France à environ 20 000 chaque année. Des projections estiment que le marché des anticoagulants va croître de 6 milliards de dollars (US) en 2008 à 9 milliards en 2014.¹²

Ces vingt dernières années, de nombreuses études ont montré que les dérivés de l'héparine possèdent un fort potentiel thérapeutique ; ils peuvent ainsi être utilisés pour leurs propriétés antivirales, anti-inflammatoires, anti-allergiques ou encore antimétastatiques. L'intérêt de la communauté scientifique n'a donc cessé de croître depuis la découverte de l'héparine.

(5) Bayliss, W. M., *Principles of General Physiology*, 1st ed. Longman and Green: New York, **1915**.

(6) McLean, J., *Am. J. Physiol.* **1916**, 41, 250-257.

(7) McLean, J., *Am. J. Physiol.* **1917**, 43, 586-596.

(8) McLean, J., *Circulation* **1959**, 19, 75-78.

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

(10) Reed, C. I., *Ibid.* **1925**, 74, 79-81.

(11) Fellner, S. K.; Purkerson, M. L., *Am. J. Nephrol.* **2002**, 22, 271-277.

(12) Melnikova, I., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2009**, 8, 353-353.

Toutefois, bien qu'elle offre un effet anticoagulant rapide après injection sous-cutanée, et ce à un coût relativement faible, elle possède de nombreuses limitations. Tout d'abord, l'héparine étant extraite de muqueuse intestinale de porc ou de tissus pulmonaires et intestinaux bovins, il existe un risque potentiel de contamination par un agent pathogène. Ensuite, la fenêtre de concentration permettant une anticoagulation adéquate est relativement étroite, des risques hémorragiques sont donc présents. Enfin, un nombre significatif de patients qui reçoivent un traitement prolongé d'héparine souffrent de thrombopénie induite par l'héparine, c'est-à-dire une diminution excessive du nombre de plaquettes dans le sang.¹³

Depuis la fin des années 1970, de nombreux projets de recherches ont eu pour but d'obtenir, à partir de l'héparine, l'antithrombotique "idéal". Ces travaux ont permis de déterminer la structure de l'héparine, mais également la découverte du mécanisme d'action des dérivés de l'héparine, et l'obtention de molécules plus efficaces et mieux tolérées.

Dans un premier temps, le mécanisme de la coagulation sanguine sera présenté, sa connaissance étant nécessaire à la compréhension de l'activité antithrombotique de l'héparine. Puis les divers traitements antithrombotiques seront exposés. Enfin, les traitements utilisant les différents dérivés synthétiques d'héparine seront développés, avec notamment les découvertes les plus récentes dans ce domaine.

2 - Processus de coagulation sanguine

On désigne par hémostase l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements. L'hémostase se divise en deux parties :

- l'hémostase primaire qui débute par la vasoconstriction, permettant de diminuer le diamètre du vaisseau et de ce fait de ralentir le saignement. Puis l'agrégation plaquettaire, c'est-à-dire l'adhésion des plaquettes entre elles, va permettre la formation d'un clou plaquettaire.

- l'hémostase secondaire, ou coagulation, qui est un processus enzymatique complexe aboutissant à la formation d'un thrombus, plus communément appelé caillot sanguin. Pour cela le fibrinogène, une protéine soluble présente dans le plasma sanguin, va se transformer en fibrine insoluble sous l'action d'une enzyme, la thrombine.

L'hémostase primaire et la coagulation agissent en concertation étroite d'abord pour fabriquer le clou plaquettaire, puis pour le renforcer par la fibrine. L'agrégat plaquettaire consolidé par le caillot de fibrine constitue le bouchon hémostatique : formé assez rapidement, il est adhérent à la brèche vasculaire, solide et durable, conformément aux impératifs de l'urgence hémorragique. La coagulation est particulièrement efficace et

(13) de Kort, M.; Buijsman, R. C.; van Boeckel, C. A. A., *Drug Discovery Today* **2005**, 10, 769-779.

nécessaire dans les vaisseaux de petit et moyen calibre.¹⁴ Un déséquilibre dans le processus de coagulation entraîne un risque d'hémorragie ou au contraire un risque de thrombose.

Le processus conduisant à la coagulation est couramment nommé "cascade de coagulation". En effet, il consiste en une série ordonnée de réactions biochimiques dans laquelle des enzymes (ou "facteurs" de la coagulation) produites à partir de précurseurs inactifs (zymogènes) vont s'activer les uns après les autres, la forme activée d'une enzyme catalysant l'activation du facteur suivant.¹⁵ On distingue trois étapes successives dans la coagulation (Schéma 3) :

- l'initiation, permettant l'activation des premières enzymes,
- la thrombinoformation, au cours de laquelle l'activation en cascade des enzymes va conduire à la transformation de prothrombine en thrombine,
- la fibrinoformation, durant laquelle le fibrinogène se transforme en fibrine.

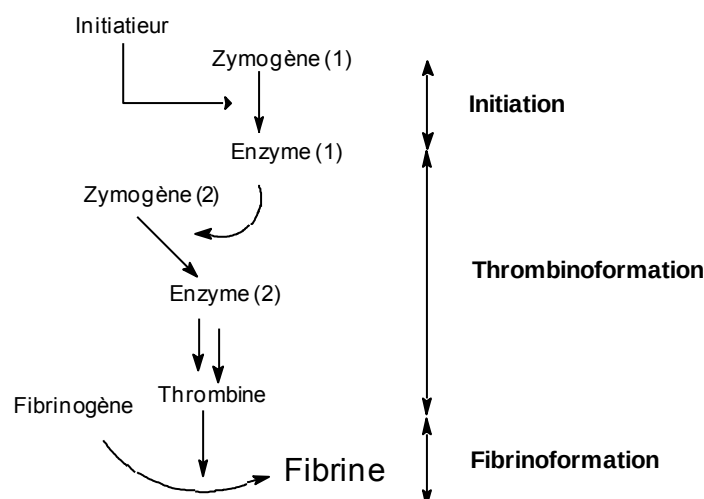


Schéma 3 : mécanisme général de la coagulation

Les facteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques, dont plusieurs sont des sérines protéases. Les facteurs sont désignés par des numéros allant de I à XIII et possèdent tous un nom. À l'exception du facteur XIII qui intervient dans la dernière étape de la coagulation, les autres facteurs interviennent dans l'ordre inverse de leur numérotation ; ainsi le facteur XII initie la coagulation et le facteur I la termine. Chaque facteur existe sous forme de précurseur inactif et sous forme activée, indiquée par la lettre "a".

a) Initiation

La coagulation est initiée soit par contact du sang avec certains types de surfaces, par exemple une surface tissulaire endommagée par une lésion, soit par apport de fragments

(14) Jobin, F., *L'hémostase*. Maloine: Paris, **1995**.

(15) Leroy, J.; Potron, G.; Samama, M. M.; Guillin, M.-C.; Tobelem, G.; Gruel, Y., *Hémostase et thrombose*. 4^e ed.; La Simarre: Joué-lès-Tours, **1994**.

cellulaires libérés à la suite d'un traumatisme.¹⁴ Chacun de ces modes d'activation définit une voie particulière de la coagulation. Dans le premier cas, il s'agit de la voie intrinsèque, dans le second, de la voie extrinsèque, le tout aboutissant à une voie finale commune (Schéma 4).¹⁶

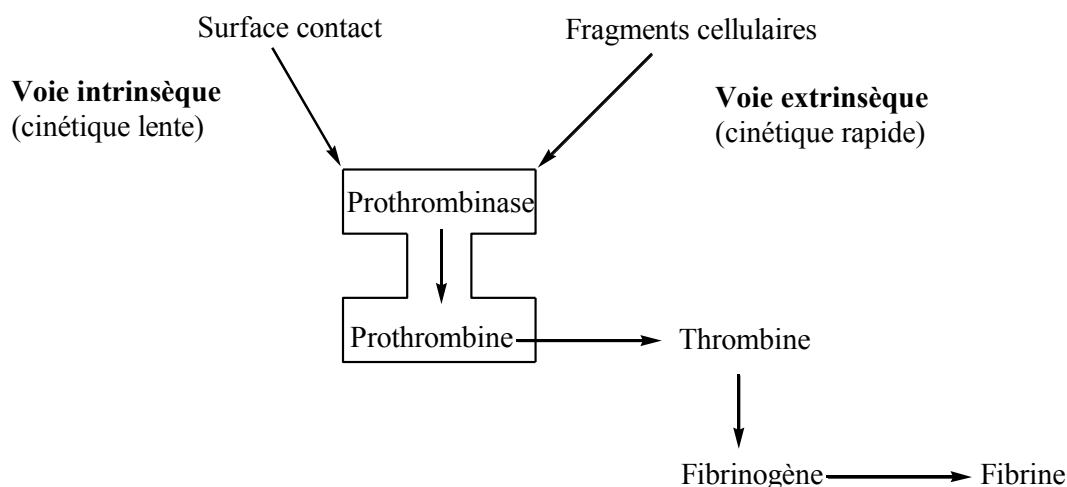


Schéma 4 : déclenchement de la coagulation

- Voie intrinsèque : de cinétique lente, son induction se fait par les surfaces dites non endothélialisées, qui ne tapissent pas la paroi des vaisseaux sanguins et lymphatiques. L'initiation de cette voie débute par la mise en jeu du système contact, l'activation du facteur XII (facteur Hageman ou facteur contact). Le facteur XIIa active alors le facteur XI, qui active à son tour le facteur IX. Le facteur IXa se fixe alors sur un phospholipide de la membrane plaquettaire. En présence du facteur VIII:c (facteur antihémophilique A), il forme un complexe permettant l'activation du facteur X (facteur Stuart). Le facteur VIII:c n'a pas de rôle enzymatique mais il catalyse l'activation du facteur X, la réaction étant accélérée environ 200 000 fois. La déficience en facteur VIII:c est directement impliquée dans l'hémophilie.¹⁷
- Voie extrinsèque : de cinétique rapide (quelques secondes), elle est également dite courte car elle ne comporte qu'une réaction. Suite à la rupture du tissu, le sang va être en contact avec des fragments tissulaires. Ce contact va libérer une protéine, la thromboplastine tissulaire (facteur III) qui va activer le facteur VII. Le facteur VIIa agit alors sur le facteur X. La voie extrinsèque est physiologiquement la voie la plus importante pour une coagulation et une hémostase normale.¹⁵
- Voie commune (thrombinoformation) : les deux voies mènent à l'activation du facteur X. Le facteur Xa, en présence de phospholipides et d'ions Ca^{2+} , va former un complexe enzymatique appelé "prothrombinase", capable de couper la prothrombine (facteur II) en plusieurs fragments dont un est la thrombine (facteur IIa). Cette enzyme transforme à son tour le fibrinogène en fibrine. Une molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids de fibrinogène. Outre son action sur le fibrinogène, la thrombine catalyse sa propre génération en favorisant l'activation des facteurs V, VIII et IX. Ces boucles de rétroactivation sont

(16) Jackson, C. M.; Nemerson, Y., *Annu. Rev. Biochem.* **1980**, 49, 765-811.

(17) El Khorassani, M.; Benkirane, A. N., *Médecine du Maghreb* **1996**, 55, 11-13.

essentielles au processus complet de l'hémostase. De plus, la thrombine active le facteur XIII qui permet la consolidation du caillot (Schéma 5).¹⁸

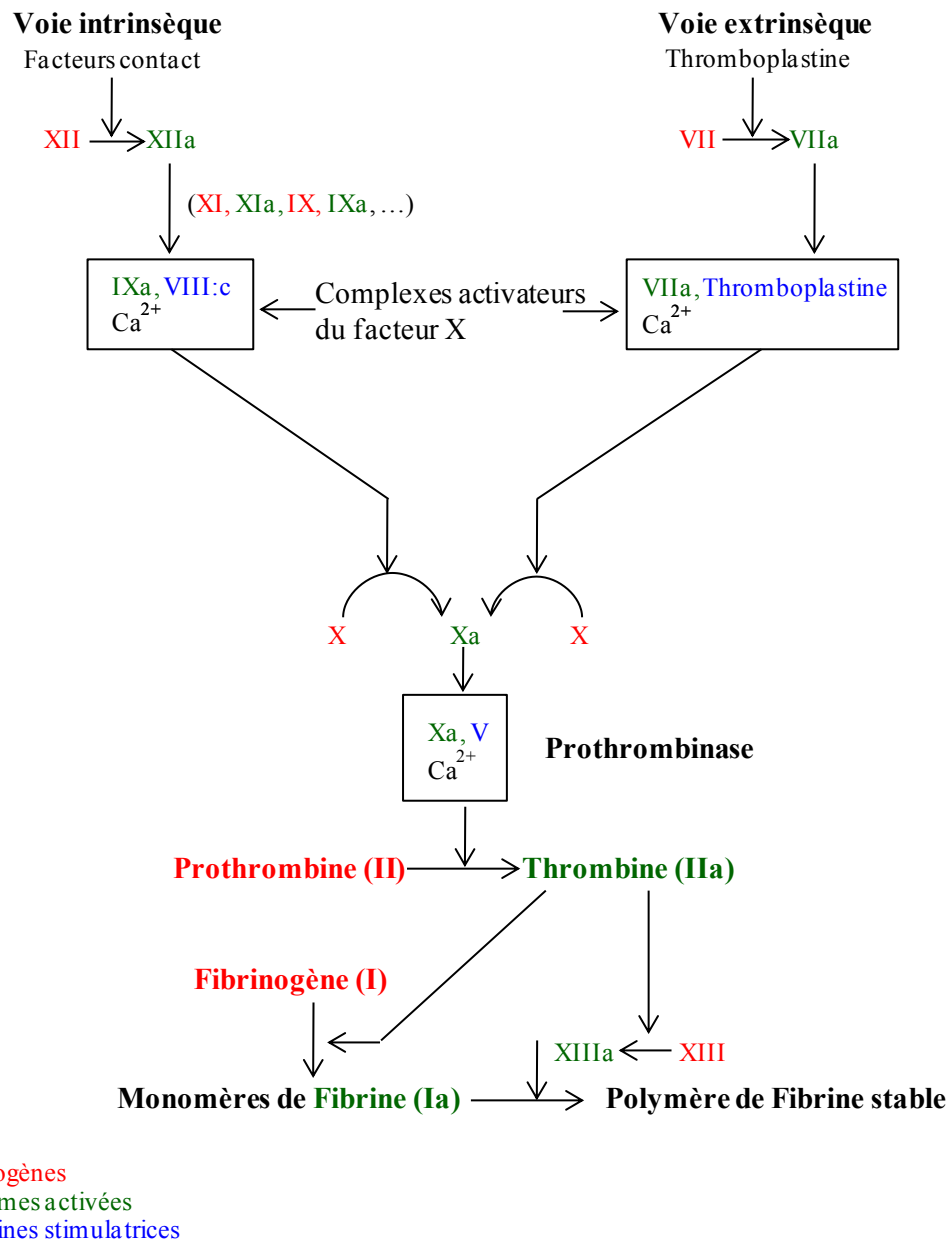


Schéma 5 : cascade de la coagulation

b) Facteurs de la coagulation

Les précurseurs d'enzymes (zymogènes) sont des protéines dépourvues d'activité enzymatique dont les lieux de synthèse sont encore parfois discutés. Toutefois, pour la plupart d'entre eux, il est admis que leur biosynthèse a lieu dans le foie. Quatre d'entre eux, les facteurs II, VII, IX et X ont besoin de la vitamine K pour leur synthèse hépatique ainsi que pour leur activation. Elle se déroule en deux étapes :

(18) Codine, P.; Kotzki, N.; Péliissier, J., *Coagulation, thrombose et médecine physique*. Masson: Paris, **2005**.

- synthèse pour chaque facteur d'une protéine "précurseur" sans activité biologique, mais contenant plusieurs acides glutamiques.
- ajout d'un second groupement carboxyle aux résidus d'acides glutamiques par une enzyme (γ -glutamylcarboxylase).

La manière dont la vitamine K participe à la carboxylation n'est pas complètement établie. Toutefois dans le mécanisme proposé, cette dernière est réduite par une quinone réductase, puis l'oxygène vient activer le dérivé obtenu conduisant à la formation d'un alcoolate. Celui-ci est suffisamment basique pour arracher un des protons portés par le carbone en position γ du résidu d'acide glutamique, ce qui conduit, après la perte d'une molécule d'eau, à la vitamine K époxyde d'une part, ainsi qu'à un carbanion d'autre part qui, en présence de CO_2 et de γ -glutamylcarboxylase, est carbonylé pour conduire au facteur activé (Schéma 6).¹⁹

(19) Furie, B.; Bouchard, B. A.; Furie, B. C., *Blood* **1999**, 93, 1798-1808.

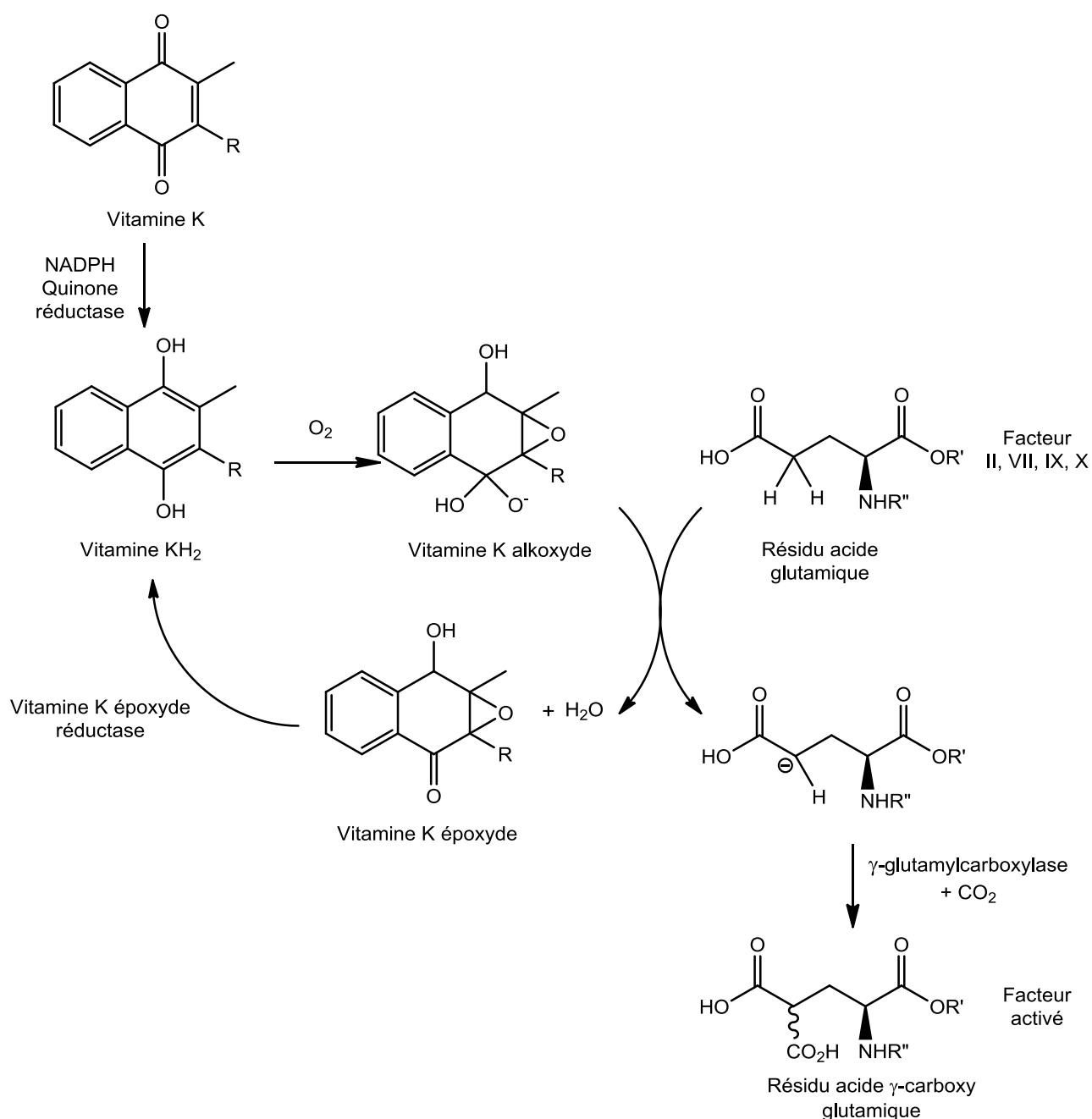


Schéma 6 : activation par carboxylation

Le glutamate, chélateur faible du calcium, est ainsi transformé en γ -carboxyglutamate, chélateur beaucoup plus puissant. Ces résidus glutamates *gem*-dicarboxylés chélatent chacun un ion Ca^{2+} , et vont pouvoir se fixer à des phospholipides par l'intermédiaire de ponts calcium. En l'absence de vitamine K, ces composés dicarboxyliques n'apparaissent pas et les molécules ne peuvent se fixer aux phospholipides, ce qui explique leur absence d'activité biologique.¹⁵

c) Complexes activateurs

Hormis le fibrinogène (facteur I), les facteurs de coagulation sont tous présents à très faible concentration plasmatique.²⁰ Leur chance de rencontre et donc d'interaction étant faible, la réaction de protéolyse enzymatique s'effectue sur support. Les phospholipides jouent le rôle de catalyseurs de surface où se fixent, par ponts calcium, les zymogènes circulants (Figure 2). Il se forme ainsi une série de complexes moléculaires où l'on trouve un précurseur d'enzyme et un activateur de la réaction.¹⁵ Les complexes ainsi formés permettent l'activation successive des facteurs. Toutefois, le mécanisme d'action des facteurs accélérateurs est encore méconnu aujourd'hui.

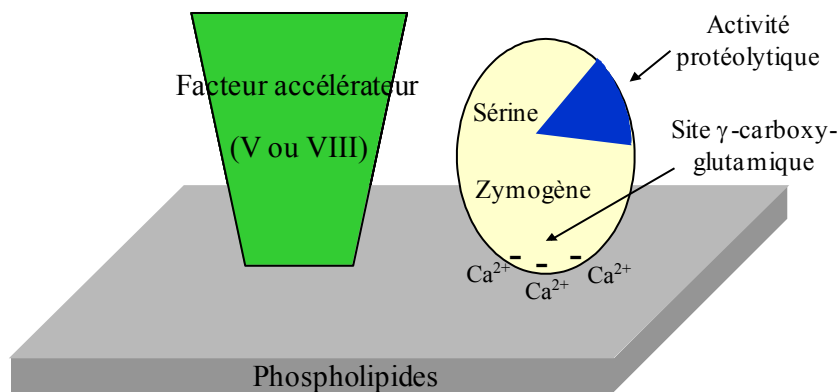


Figure 2 : complexes activateurs

d) Fibrinoformation

Le fibrinogène est une protéine très abondante dans le plasma, de structure allongée, fibreuse et trinodulaire. Cette protéine de quelque 330 kDa est constituée par 3 paires de chaînes polypeptidiques homologues liées entre elles par des ponts disulfures. Les extrémités *N*-amino-terminales sont au centre tandis que les extrémités carboxy-terminales sont à la périphérie. La surface du fibrinogène est chargée négativement, ce qui entraîne une répulsion des molécules de fibrinogène entre elles. Sa transformation en fibrine par action de la thrombine se fait en trois étapes (Schéma 7) :

- la thrombine coupe les peptides A et B situés au centre de la molécule,
- la coupure des fibrinopeptides modifie la charge des monomères de fibrine qui polymérisent spontanément,
- le facteur XIII est activé en présence de thrombine et d'ions Ca^{2+} et permet la création de liaisons covalentes entre les monomères, ce qui va stabiliser la fibrine. Le caillot devient alors insoluble dans le plasma. De plus, le facteur XIIIa concourt à l'épaississement des fibrilles de fibrine, le caillot étant ainsi plus apte à résister aux tractions et aux déchirements.

(20) Dahlbäck, B., *The Lancet* **2000**, 355, 1627-1632.

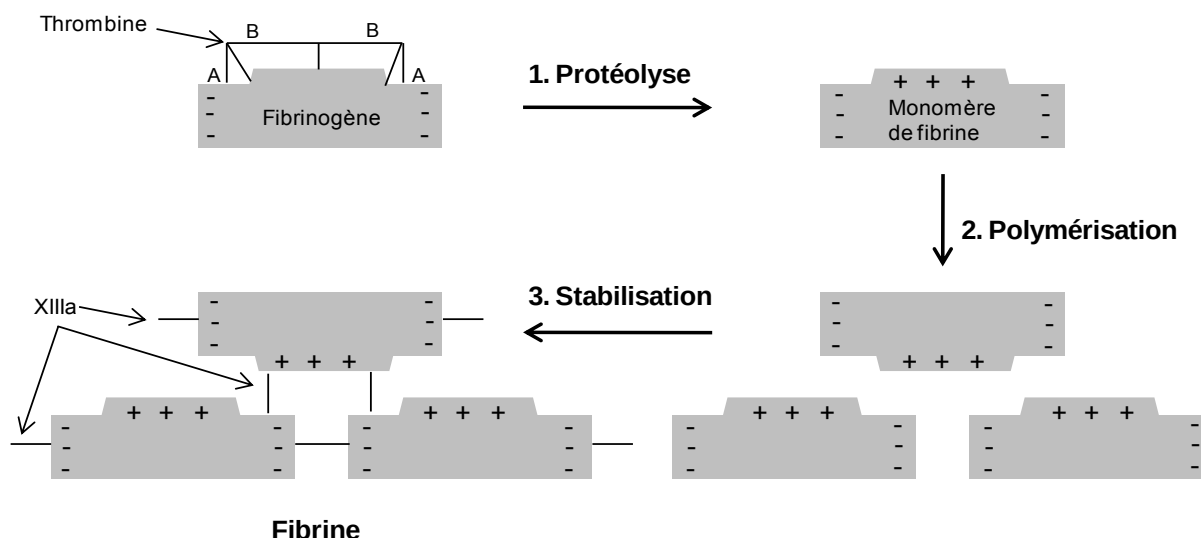


Schéma 7 : fibrinoformation

e) Régulation

La régulation du processus de coagulation est essentielle, ce dernier devant être circonscrit à la surface lésée et prendre fin au moment opportun. Pour cela, plusieurs phénomènes interviennent dans cette régulation :

- tout d'abord, les facteurs de coagulation sont présents en faible concentration dans le milieu plasmatique ce qui évite leur dispersion. De plus le système macrophagique, en particulier au niveau hépatique, joue un rôle important en phagocytant les molécules activées qui circulent, évitant ainsi l'extension du phénomène de coagulation au reste de l'organisme. La thrombine déclenche elle-même des mécanismes endothéliaux qui inhibent diverses réactions d'hémostase, elle joue donc à la fois un rôle d'activateur et de régulateur de la coagulation.

- des substances qui inhibent la coagulation, appelés anticoagulants, sont présents dans le sang. Chaque facteur activé a son inhibiteur, un même inhibiteur pouvant agir sur plusieurs facteurs. L'inhibiteur le plus anciennement connu est l'antithrombine III (AT III), cette dernière étant également connue sous le nom de cofacteur de l'héparine, et de nos jours référée uniquement sous le nom d'antithrombine (AT).²¹ L'AT fait partie de la famille des serpins (serine protease inhibitors) et est capable d'inhiber de nombreuses protéases impliquées dans la coagulation, principalement la thrombine et le facteur Xa en formant des complexes irréversibles et inactifs avec ses sérines protéases. La cinétique de complexation entre l'AT et les protéases est lente mais considérablement accélérée en présence d'héparine (environ 1000 fois), c'est pourquoi elle est appelée cofacteur de l'héparine.

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

3 - Les antithrombotiques

Les traitements des maladies thrombo-emboliques comprennent plusieurs classes de médicaments qui interfèrent avec les différentes étapes de la physiologie de l'hémostase : les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants, les fibrinolytiques ou thrombolytiques. Certains de ces médicaments sont particulièrement actifs et exposent en cas d'erreur de prescription à des accidents hémorragiques qui peuvent être mortels.

On parle généralement de médicaments *anticoagulants* en faisant référence à des substances qui peuvent agir à n'importe quel niveau de la cascade de coagulation, et de médicaments *antithrombotiques* pour les substances agissant en fin de cascade, empêchant la formation du thrombus. Toutefois, par abus de langage, les deux termes sont en général indifféremment utilisés.

La thrombose veineuse résulte d'un déséquilibre entre les activateurs et les inhibiteurs de la coagulation, conduisant à une génération importante de thrombine et à la constitution d'un thrombus riche en fibrine. Le système de la coagulation est en état d'équilibre constant et est régulé par des boucles de rétrocontrôle qui amplifient ou inhibent les réactions physiologiques. Ces boucles sont étroitement liées et font intervenir des protéines communes, telle la fibrine et la thrombine. Cette dernière, qui stimule la fibrinolyse, possède des propriétés à la fois pro- et anticoagulantes.²²

Les médicaments modifiant notablement la coagulation agissent sur divers facteurs de la voie commune : le facteur X, la prothrombine ou la thrombine, point de rencontre des voies intrinsèque et extrinsèque. Ils ont pour but soit de bloquer la synthèse de ces facteurs, soit d'inhiber leurs effets.

a) Les antivitamines K (AVK)

Les AVK inhibent compétitivement la K-époxyde réductase et la K-NADPH réductase, responsables de la régénération de la vitamine K. Il en résulte une inhibition de la synthèse des protéines vitamines K-dépendantes actives dont la concentration plasmatique chute.

Ils ont été découverts fortuitement au Canada dans les années 1920, suite à la mort de troupeaux de bétail par hémorragies intestinales. Le bétail avait en effet consommé du trèfle doux (mélilot) avarié, dans lequel de la bis-hydroxycoumarine s'était formée. C'est en 1941 qu'ont été rapportés les premiers essais cliniques.²³

(22) Keréver, A.; Samama, M. M., *La presse médicale* **1995**, 34, 1309-1314.

(23) Mueller, R. L.; Scheidt, S., *Circulation* **1994**, 89, 432-449.

Les AVK sont classés en fonction de leur structure chimique en dérivés coumariniques (warfarine, dicoumarol, etc.) et en dérivés de l'indanedione (phénindione, fluindione, etc.) (Figure 3).

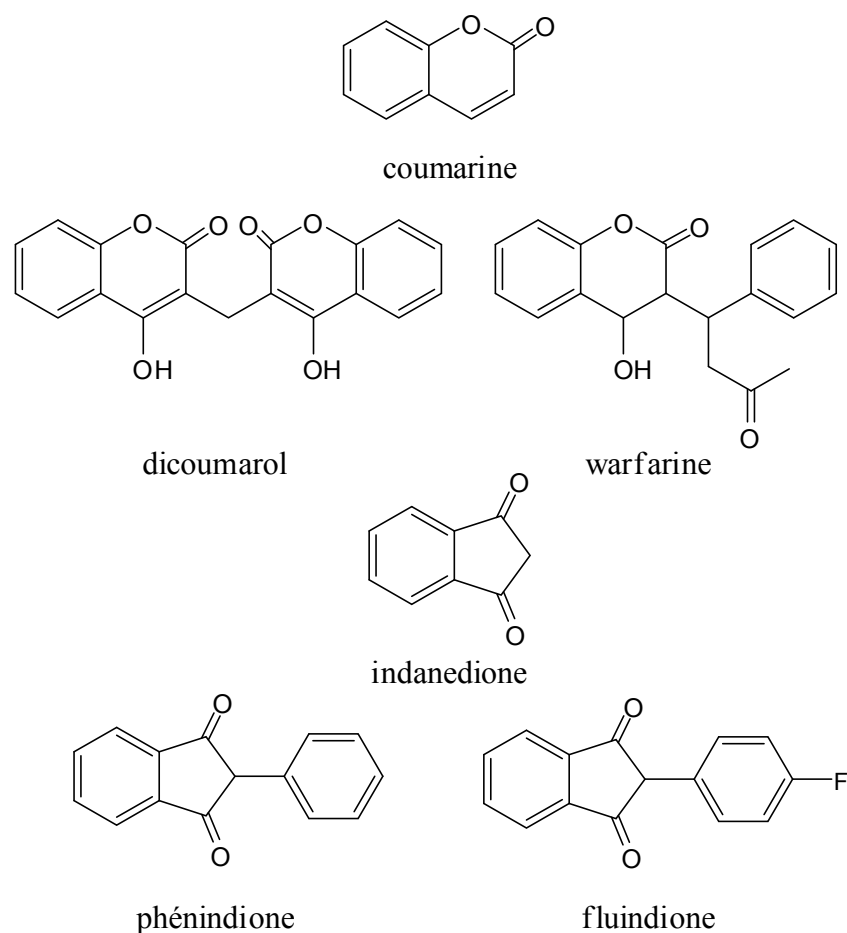


Figure 3 : les différentes classes d'AVK

Ils sont actifs par voie orale, ce qui permet un traitement anticoagulant au long cours. Cependant, leur demi-vie plasmatique étant très longue, il y a un risque de surdosage ou de complications hémorragiques ; ils sont donc principalement utilisés en traitement préventif de thromboses, ou en traitement curatif, en relais des héparines. De plus, l'utilisation d'AVK s'avère limitée par de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.

b) Les médicaments inhibiteurs des facteurs procoagulants

Ces médicaments modifient les effets des facteurs de coagulation. Soit l'inhibiteur se fixe directement sur le site actif d'une enzyme et inhibe cette dernière, soit l'inhibiteur agit indirectement en stimulant l'inhibiteur naturel : l'antithrombine.

- *Inhibiteurs directs de la thrombine*

Les antagonistes de la thrombine sont des polypeptides et des produits de synthèse non peptidiques (peptidomimétiques).²⁴ Parmi les peptides naturels on peut citer l'hirudine, polypeptide de 65 acides aminés, extrait de la salive de sangsue, qui possède une très grande affinité pour la thrombine et qui forme avec elle un complexe équimoléculaire inactif. Son efficacité a été largement démontrée dans les situations de thrombose artérielle et veineuse. Deux analogues de l'hirudine, la lépirudine et la désirudine, obtenus par génie génétique, sont actuellement disponibles.

L'analyse structurale par diffraction de rayons X de la thrombine a permis de concevoir des agents chimiques inhibiteurs comportant un résidu d'arginine, comme par exemple l'Argatroban (Novastan®).²⁵ Ce dernier, développé par GlaxoSmithKline et Texas Biotechnology Corporation, est un inhibiteur réversible de la thrombine avec une bonne spécificité pour cette enzyme.

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

- *Inhibiteurs indirects de la thrombine*

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

Les héparines ont un effet immédiat et leur activité est automatiquement régulée par la quantité d'AT circulante, ce qui permet de limiter les surdosages. Cette famille de médicaments se divise en trois catégories : les préparations d'héparines (héparine non fractionnée ou "standard"), les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) et les héparines de synthèse. L'héparinothérapie est préconisée pour le traitement des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et des thromboses artérielles.

Les préparations actuelles d'héparine se présentent sous forme de sels de sodium, de calcium ou de magnésium. On peut les administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon deux schémas thérapeutiques différents :

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

(25) Stubbs, M. T.; Oschkinat, H.; Mayr, I.; Huber, R.; Angliker, H.; Stone, S. R.; Bode, W., *Eur. J. Biochem.* **1992**, 206, 187-195.

- à fortes doses en cas de thrombose manifeste ou quasi certaine.
- à faibles doses à titre préventif de la thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire chez les sujets dits "à risque".

4 - L'héparine

a) Localisation de l'héparine

L'héparine est située dans les mastocytes où elle est complexée à l'histamine. Les mastocytes sont des cellules que l'on trouve en forte concentration là où des éléments potentiellement dangereux sont susceptibles d'entrer dans l'organisme. On les trouve donc en grande quantité dans la peau, première barrière contre les agressions extérieures, dans les tissus bronchiques et digestifs, qui constituent des interfaces énergétiques avec le milieu environnant, dans certains organes comme le foie ou la rate, et enfin autour des vaisseaux sanguins.²⁶

b) Isolement de l'héparine

À l'état natif, l'héparine dite héparine non fractionnée (HNF) est un protéoglycane de masse moléculaire voisine de 10^6 daltons, comprenant un cœur protéique sur lequel sont fixées plusieurs chaînes polysaccharidiques dont la masse globale peut atteindre 100 000 daltons.

L'héparine peut être extraite de mucus de nombreux organes de différents mammifères mais les sources industrielles sont aujourd'hui constituées exclusivement par la muqueuse intestinale de porc, dont on peut extraire plus de 100 mg/kg. L'héparine est séparée des tissus par une solution alcaline, puis les protéines sont coagulées par chauffage. Après précipitation de l'association héparine-protéine par refroidissement, les lipides contaminants sont éliminés par extraction à l'alcool ou à l'acétone. Après redissolution, les protéines sont éliminées par digestion enzymatique. Enfin, l'héparine est séparée des contaminants de la même famille par cristallisation sous forme de sels de baryum ou d'ammoniums quaternaires insolubles.^{27,28}

Les divers traitements subis au cours de l'isolement livrent un mélange de polysaccharides ayant des structures et des longueurs de chaînes différentes. Ce mélange hétérogène, de poids moléculaire variant de 5 000 à 30 000 daltons, constitue les préparations d' "héparine standard" ou, plus simplement, l'héparine.

(26) Lane, D. A.; Lindahl, U., *Heparin: chemical and biological properties, clinical applications*. CRC Press: London, **1989**.

(27) Casu, B., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1985**; Vol. 43.

(28) David, S., *Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres*. EDP Sciences Editions: Paris, **1995**.

c) Structure chimique de l'héparine

L'héparine fait partie de la famille des glycosaminoglycanes (GAGs).²⁹ Ce sont des polysaccharides anioniques caractérisés par l'alternance d'unités hexosamines (D-glucosamine ou D-galactosamine) et d'acides hexuroniques (D-glucuronique et L-iduronique). Parmi les GAGs on retrouve les glucosaminoglycanes (héparine, héparane sulfate), les galactosaminoglycanes (chondroïtines 4- et 6-sulfate, dermatane sulfate), l'acide hyaluronique et le kératane sulfate.

L'héparine est constituée de chaînes polysaccharidiques formées par la répétition d'un disaccharide de base comprenant une unité de glucosamine liée par liaison glycosidique 1 → 4 à une unité d'acide uronique. Cette structure disaccharidique de base comporte une grande diversité structurale conduisant à l'hétérogénéité de l'héparine (Figure 4) :³⁰

- les résidus acides uroniques sont constitués à 75-90% par l'acide L-iduronique généralement 2-O-sulfaté, le reste étant de l'acide D-glucuronique.
- 80 à 85% des résidus glucosamines possèdent un substituant N-sulfate et une minorité un substituant N-acétyl. De plus la majorité des résidus glucosamines porte un substituant 6-O-sulfate.
- une petite fraction (1 à 6%) de glucosamines N- et 6-O-sulfatées sont également 3-O-sulfatées.

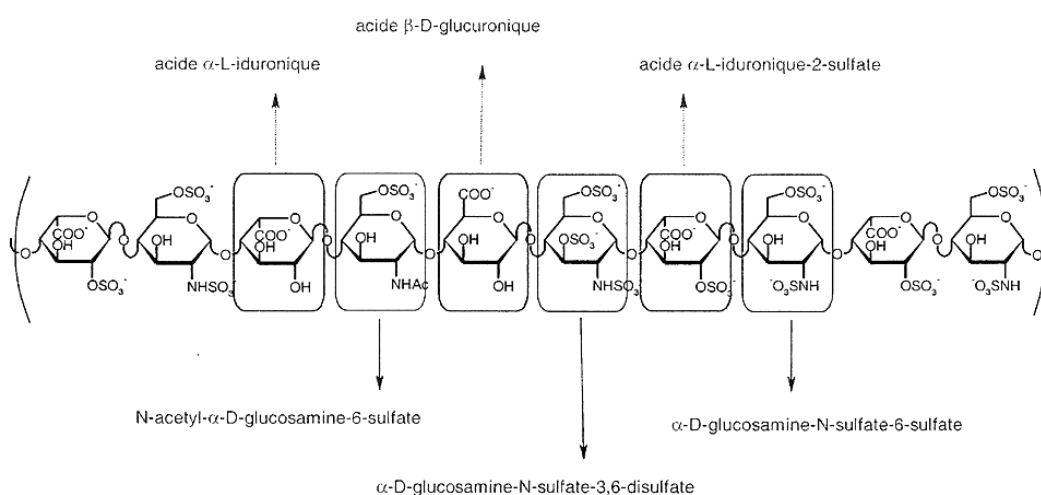


Figure 4 : structure chimique de l'héparine

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

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

d) Activités thérapeutiques de l'héparine

Outre son activité antithrombotique, l'héparine possède de nombreuses autres activités biologiques potentiellement utilisables à des fins thérapeutiques.

Du fait de sa forte densité de charges négatives, l'héparine interagit avec de nombreuses protéines telles que les facteurs de croissance, les cytokines et les chimiokines, etc.^{31,32} L'héparine posséderait ainsi une activité antivirale,^{33,34} aurait des effets sur la prolifération des cellules cancéreuses, permettrait la régulation du système immunitaire et de l'activité des lipases,³⁵ et permettrait également de combattre la maladie d'Alzheimer.³²

L'héparine participe au contrôle de la prolifération des cellules musculaires lisses qui constitue la première phase de la cicatrisation, lors de lésions de l'endothélium artériel.^{36,37} Elle pourrait ainsi s'opposer à la formation de plaques d'athérome responsables des accidents cardio-vasculaires.

Une activité prometteuse de l'héparine concerne le traitement du cancer.³⁸ L'inhibition de la croissance tumorale chez l'animal par l'héparine a été rapportée dès 1931 par Goerner.³⁹ Depuis, il a été démontré que l'héparine joue un rôle primordial sur la croissance cellulaire, soit directement *via* les facteurs de croissance, les enzymes, les protéines structurales ou la surface cellulaire, soit indirectement *via* l'angiogénèse ou les lymphocytes.^{40,41} De récentes études ont montré que les dérivés de l'héparine, en diminuant le nombre de plaquettes, inhiberaient la dissémination métastatique et freineraient la progression des tumeurs primaires.⁴² Ainsi de nombreuses études visent à caractériser les fragments polyosides de l'héparine responsables de ces activités, et pour certains, leur capacité d'inhibition *in vivo* a déjà été montrée.^{30,43,44}

L'activité anticoagulante de l'héparine ainsi que ses effets secondaires limitent malheureusement son potentiel d'utilisation pour de nouvelles approches thérapeutiques. La

(31) Capila, I.; Linhardt, R. J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 390-412.

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

(33) Baba, M.; Pauwels, R.; Balzarini, J.; Arnout, J.; Desmyter, J.; De Clercq, E., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1988**, *85*, 6132-6136.

(34) Schols, D.; Baba, M.; Pauwels, R.; Desmyter, J.; De Clercq, E., *Ibid.* **1989**, *86*, 3322-3326.

(35) Poletti, L.; Lay, L., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2999-3024.

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

(37) Au, Y. P. T.; Kenagy, R. D.; Clowes, M. M.; Clowes, A. W., *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **1993**, *23*, 177-182.

(38) Zacharski, R. L.; Ornstein, D. L., *Thromb. Haemostasis* **1998**, *80*, 10-23.

(39) Goerner, A., *J. Lab. Clin. Med.* **1931**, *16*, 369-372.

(40) Folkman, J., *Biochem. Pharmacol.* **1985**, *34*, 905-909.

(41) Borsig, L.; Wong, R.; Feramisco, J.; Nadeau, D. R.; Varki, N. M.; Varki, A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 3352-3357.

(42) Bobek, V.; Kovarik, J., *Biomed. Pharmacother.* **2004**, *58*, 213-219.

(43) Linhardt, R. J., *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 420-422.

(44) Mousa, S. A.; Petersen, L. J., *Thromb. Haemostasis* **2009**, *102*, 258-267.

préparation de fragments synthétiques de GAGs ou de mimes moléculaires de séquences de GAGs permettrait de passer outre ces problèmes.

5 - Les dérivés de l'héparine

a) Les HBPM

Entre 1970 et 1975, plusieurs essais cliniques ont montré que les doses d'héparine initialement utilisées pouvaient être réduites de façon très significative sans que l'effet antithrombotique s'en trouve altéré. L'explication de l'effet des faibles doses d'héparine en 1974 a joué un rôle important dans la découverte des HBPM : en partant du principe que la cascade de coagulation s'amplifie à chaque étape, il serait par conséquent plus facile de l'inhiber de façon efficace en agissant sur les étapes situées en amont.⁴⁵ Ainsi les pharmacologues ont calculé que 1 µg d'héparine inhibant le facteur Xa (croisement des voies intrinsèque et extrinsèque) produit le même effet que 1330 µg d'héparine inhibant la thrombine. La distinction entre activité anticoagulante et antithrombotique était donc nécessaire. Il fut ensuite démontré que l'activité anti-Xa est indépendante de la masse moléculaire, alors que l'inhibition de la thrombine requiert une chaîne d'au moins 14 à 20 unités monosaccharidiques.⁴⁶

Avec les premiers essais cliniques publiés en 1982, l'essor des HBPM n'a cessé de croître ; aujourd'hui elles occupent une place majeure dans l'héparinothérapie. En 1985, la Fraxiparine[®] développée par Sanofi-Winthrop est la première à obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Les HBPM sont produites par dépolymérisation de l'héparine par de nombreuses et diverses méthodes chimiques ou enzymatiques. Du fait de leur petite taille, elles inhibent fortement le facteur Xa et faiblement la thrombine. Elles se révèlent mieux tolérées, ont une durée d'action plus longue et une meilleure biodisponibilité que l'héparine standard. Cependant, elles restent toujours hétérogènes et ne sont pas totalement dépourvues d'effets secondaires. La recherche de préparations plus efficaces est donc toujours d'actualité.

Les dernières avancées dans le domaine de la dépolymérisation mais également dans le domaine des technologies analytiques ont permis l'obtention d'une Héparine d'Ultra Bas Poids Moléculaire (HUBPM), l'AVE5026. Cette dernière est le résultat d'une dépolymérisation chimiosélective de l'héparine notamment par le 2-*tert*-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,2,3-diazaphosphorine, plus communément appelé base phosphazène BEMP.⁴⁷ Du fait de son fort encombrement stérique, cette base va couper

(45) Wessler, S., *Thromb. Diath. Haemo.* **1974**, 32, 71-78.

(46) Andersson, L. O.; Barrowcliffe, T. W.; Holmer, E.; Johnson, E. A.; Sims, G. E. C., *Thromb. Res.* **1976**, 9, 575-583.

(47) Viskov, C.; Just, M.; Laux, V.; Mourier, P.; Lorenz, M., *J. Thromb. Haemost.* **2009**, 7, 1143-1151.

l'héparine par β -élimination là où elle est la moins encombrée, laissant intacte la région responsable de la fixation avec l'AT. Les premiers tests montrent une activité antithrombotique comparable à celle de l'énoxaparine, mais avec un risque de thrombopénie bien moins élevé. Actuellement l'AVE5026 est en essai clinique de phase III.

b) Les héparines de synthèse

Les recherches actuelles sur les antithrombotiques portent sur des produits de synthèse parfaitement définis et sélectifs. De tels produits permettraient en outre de s'affranchir du risque potentiel de contamination lié à l'utilisation de substances d'origine biologique. Le début des années 2000 fut ainsi marqué par l'introduction de nouvelles molécules : les héparines de synthèse.

- *Découverte du pentasaccharide actif*

L'activité anti-Xa étant indépendante de la taille moléculaire, les scientifiques se sont naturellement intéressés à la découverte de la séquence minimale responsable de l'inhibition. La fragmentation de l'héparine par diverses méthodes chimiques (extraction, clivage à l'acide nitrique) et enzymatiques (héparinase) suivies de chromatographies d'affinité, a permis d'isoler des séquences oligosaccharidiques à forte activité anti-Xa (Figure 5).^{48,49}

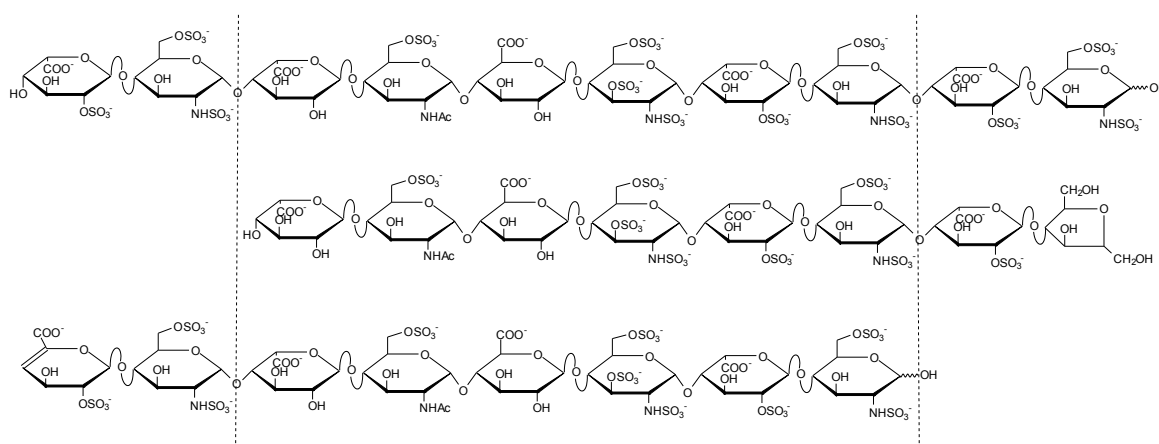


Figure 5 : oligosaccharides actifs obtenus à partir d'héparine

La comparaison de leurs structures a mis en évidence une séquence hexasaccharidique commune. De plus, puisque l'une des deux extrémités de cet hexasaccharide est modifiée lors du fractionnement chimique, elle n'est vraisemblablement pas nécessaire à l'activité. Dans la même logique, un tétrasaccharide a été obtenu sans toutefois posséder l'activité anti-Xa et sans pouvoir se fixer à l'AT. Ainsi, une structure pentasaccharidique a été proposée comme étant la fraction minimale responsable de la fixation à l'AT.

(48) Casu, B.; Oreste, P.; Torri, G.; Zoppetti, G.; Choay, J.; Lormeau, J. C.; Petitou, M.; Sinaÿ, P., *Biochem. J.* **1981**, 197, 599-609.

(49) Choay, J.; Lormeau, J. C.; Petitou, M.; Sinaÿ, P.; Fareed, J., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1981**, 370, 644-649.

Le premier "pentasaccharide actif" synthétique, contenant un groupement *N*-sulfate à la place d'un groupement *N*-acétyl sur l'unité **D**, a été testé *in vitro* par Choay *et al.*, montrant une bonne affinité pour l'AT ($K_a : 7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) tandis que son homologue tétrasaccharidique n'en a aucune (Figure 6).⁵⁰

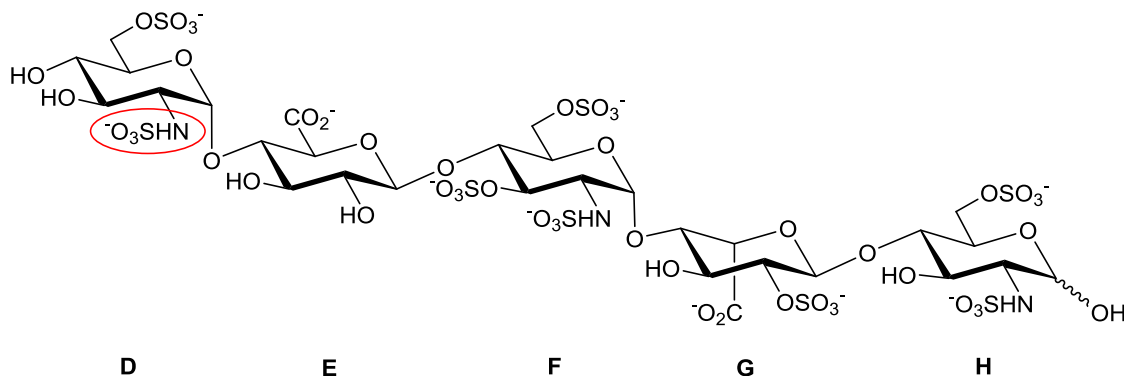


Figure 6 : premier pentasaccharide synthétique testé

Cette constatation a permis de montrer que le pentasaccharide était la séquence minimale nécessaire de l'héparine pour fixer l'AT. Des tests *in vivo* ont ensuite confirmé ces observations.^{3,51,52,53}

En 1987, la synthèse d'un dérivé α -méthyl glycoside est achevée avec un meilleur rendement que les pentasaccharides précédents, des purifications plus aisées, tout en conservant les mêmes propriétés biologiques (Figure 7).⁵⁴

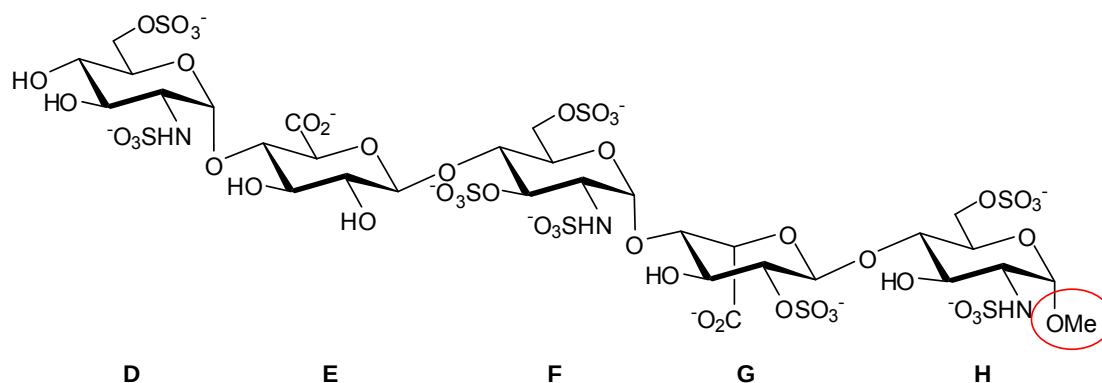


Figure 7 : structure de l'Arixtra®

(50) Choay, J.; Petitou, M.; Lormeau, J. C.; Sinaÿ, P.; Casu, B.; Gatti, G., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *116*, 492-499.

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

(52) Sinaÿ, P.; Jacquinet, J. C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G., *Ibid.* *132*, C5-C9.

(53) Walenga, J. M.; Jeske, W. P.; Bara, L.; Samama, M. M.; Fareed, J., *Thromb. Res.* **1997**, *86*, 1-36.

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

En 2001, cette molécule est mise sur le marché américain et européen sous le nom d'Arixtra® (fondaparinux sodium). Sa demi-vie est d'environ 17 heures, contre 2 à 4 heures pour l'héparine standard, ce qui permet de ne l'administrer qu'une seule fois par jour.⁵⁵

- *Activité biologique*

Le mécanisme d'action de ce pentasaccharide a été largement étudié. Le changement de conformation de l'AT, induit lors de la formation du complexe AT / héparine, a été rapporté pour la première fois en 1981.⁵⁶ Des études cinétiques approfondies ont ensuite confirmé que cette modification conformationnelle est indispensable à l'augmentation de l'activité anti-Xa de l'AT.^{57,58}

L'inhibition du facteur Xa par l'intermédiaire du pentasaccharide se déroule en plusieurs étapes (Schéma 8) :⁵⁹

- le pentasaccharide (PS) se lie tout d'abord à l'AT par des liaisons électrostatiques faibles pour former un complexe peu stable (B).

- l'AT subit un changement conformationnel (C), ce qui active son site de reconnaissance pour le facteur Xa. Au cours de cette étape les interactions entre le pentasaccharide et l'AT augmentent.

- la forme activée de l'AT se lie au facteur Xa pour donner un complexe AT / Xa stable (D) qui entraîne l'inhibition du facteur Xa, tandis que le pentasaccharide est libéré, ce qui lui permet de catalyser d'autres réactions entre l'AT et ses sérines protéases cibles.

(55) Samama, M. M.; Gerotziafas, G. T., *Thromb. Res.* **2003**, 109, 1-11.

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

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

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

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

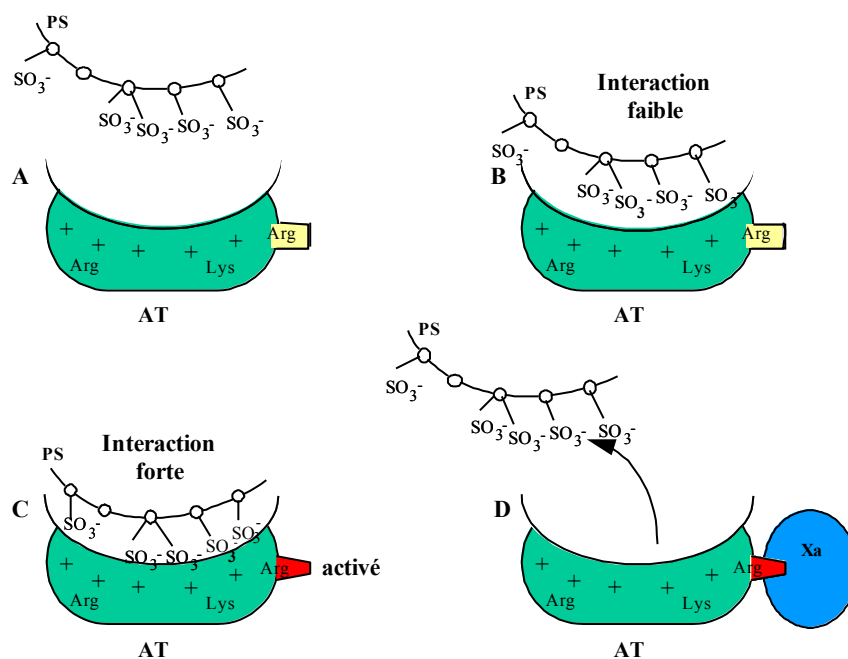
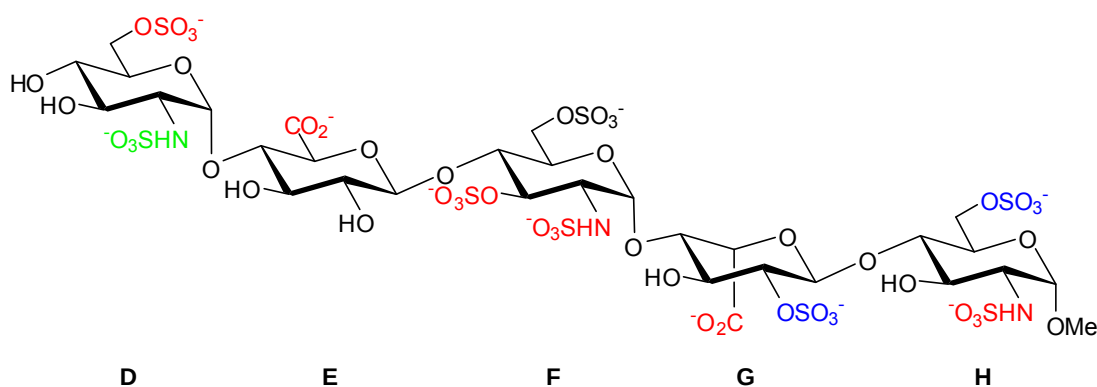


Schéma 8 : mécanisme d'action du pentasaccharide

- Relations structure-activité

Des études de relations structure-activité ont permis de déterminer les groupements indispensables pour la fixation de l'AT, et ainsi affiner le mécanisme d'action du pentasaccharide. Tout d'abord, l'influence des groupements chargés a été mise en évidence (Figure 8).⁵⁹ Pour cela les groupements sulfates et *N*-sulfates ont été remplacés individuellement par des groupements hydroxyles, et les carboxylates par leurs dérivés esters méthyliques.



Baisse d'activité > 95%
 Baisse d'activité ≈ 75%
 Baisse d'activité ≈ 50%

Figure 8 : influence des charges négatives sur l'activité

Ainsi, il apparaît que quatre groupements sulfates sont indispensables pour une liaison optimale à l'AT : le 6-*O*-sulfate de l'unité D, le 3-*O*-sulfate de l'unité F ainsi que les *N*-sulfates des unités F et H.⁵³ Le remplacement d'un seul de ces sulfates par des phosphates conduit à un

dérivé inactif.⁶⁰ La distribution des charges et leur orientation spatiale s'avèrent primordiales dans l'interaction avec l'AT. Olson *et al.* ont montré que le trisaccharide **DEF** est responsable de la formation du premier complexe avec l'AT non activée. Le changement de conformation génère les sites de reconnaissance des unités **G** et **H**, parallèlement à l'activation du site du facteur Xa.⁶¹ Van Boeckel *et al.* ont quant à eux proposé, à partir de modèles moléculaires du complexe AT / PS, l'existence de deux sites de liaison du pentasaccharide à l'AT : l'un sur la face sud de la molécule (charges des unités **D**, **E** et **F**), l'autre sur la face nord (charges des unités **G** et **H**) (Figure 9).^{62,63,64}

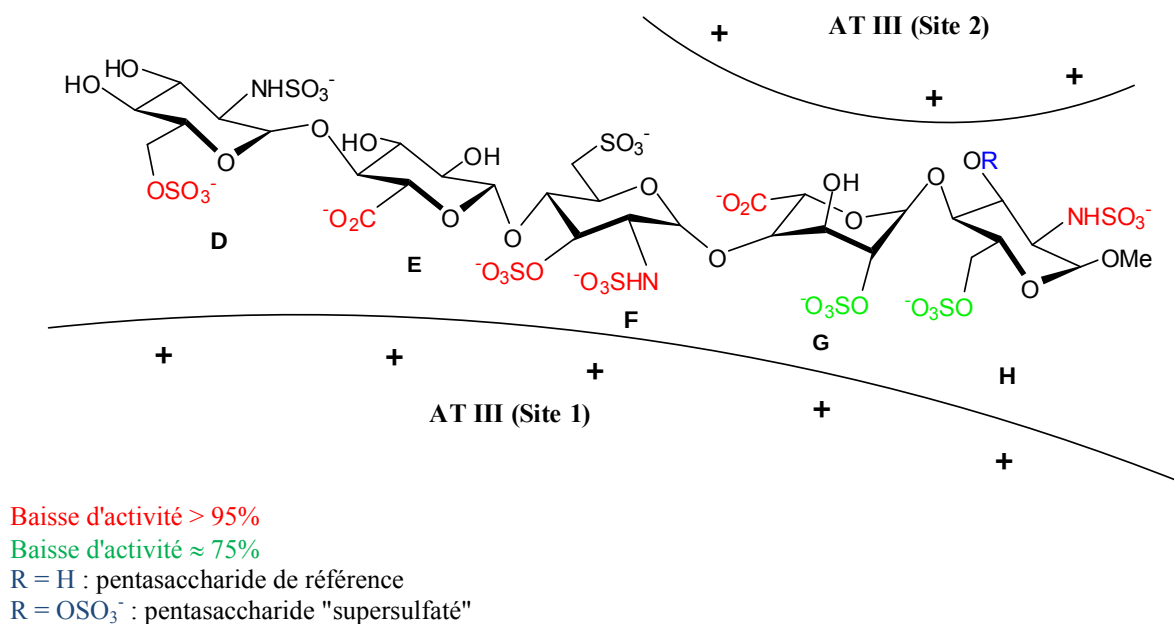


Figure 9 : sites de liaison AT / PS

Ce modèle a ensuite conduit les auteurs à synthétiser un pentasaccharide "supersulfaté" possédant un groupement sulfate supplémentaire sur l'unité **H**. L'interaction avec l'AT s'en trouve ainsi renforcée au niveau du site 2, d'où une plus grande activité anti-Xa. Cependant, l'introduction de nouveaux groupements sulfates en diverses positions, n'a conduit qu'à l'obtention de composés moins actifs. Ceci indique que l'interaction électrostatique, bien que nécessaire, n'est pas le seul mécanisme régissant l'activité anti-Xa.

La conformation adoptée par chaque sous-unité est essentielle à l'activité biologique. Les résidus glucosamine et acide glucuronique adoptent une conformation ⁴C₁. En revanche, la conformation de l'acide L-iduronique dépend à la fois de ses substituants et de la nature des

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

(61) Desai, U. R.; Petitou, M.; Bjork, I.; Olson, S. T., *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 7478-7487.

(62) van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; van Aelst, S. F., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 803-806.

(63) 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.

(64) Grootenhuis, P. D. J.; van Boeckel, C. A. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2743-2747.

résidus adjacents. Des études montrent l'existence d'un équilibre entre les conformères ${}^1C_4$ et ${}^2S_0$ (Schéma 9).^{59,65,66}

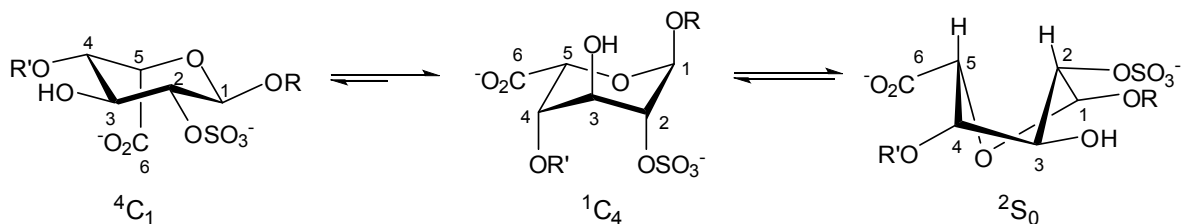


Schéma 9 : équilibre conformationnel de l'acide L-iduronique

La faible activité d'un analogue comportant un acide L-iduronique bloqué en conformation ${}^1C_4$ par rigidification à l'aide d'un pont 3-O,5-C-méthylène, a montré l'importance de la conformation de l'unité **G**.⁶⁷ De même la synthèse de pentasaccharides modifiés dans lesquels les acides uroniques cycliques ont été remplacées par des analogues "ouverts" a démontré l'importance de la rigidité des résidus d'acide D-glucuronique.⁶⁸

La cristallisation du complexe AT / PS a permis d'établir le site exact de reconnaissance des acides aminés de l'AT (Figure 10).⁶⁹ Ceci a entraîné le développement de nombreux pentasaccharides modifiés, notamment au niveau du nombre de sulfates et de leur positionnement, ou de la présence ou non de dérivés D-glucosamine. Ainsi, le remplacement du résidu D-glucosamine de l'unité **H** par un dérivé D-glucose n'a pas modifié l'activité anti-Xa du pentasaccharide.⁷⁰

(65) Ferro, D. R.; Provasoli, A.; Ragazzi, M.; Torri, G.; Casu, B.; Gatti, G.; Jacquinet, J. C.; Sinay, P.; Petitou, M.; Choay, J., *Ibid.* **1986**, 108, 6773-6778.

(66) 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.

(67) Sakairi, N.; Basten, J. E. M.; van der Marel, G. A.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H., *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1007-1013.

(68) Lucas, H.; Basten, J. E. M.; van Dinther, T. G.; Meuleman, D. G.; van Aelst, S. F.; van Boeckel, C. A. A., *Tetrahedron* **1990**, 46, 8207-8228.

(69) Jin, L.; Abrahams, J. P.; Skinner, R.; Petitou, M.; Pike, R. N.; Carrell, R. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1997**, 94, 14683-14688.

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

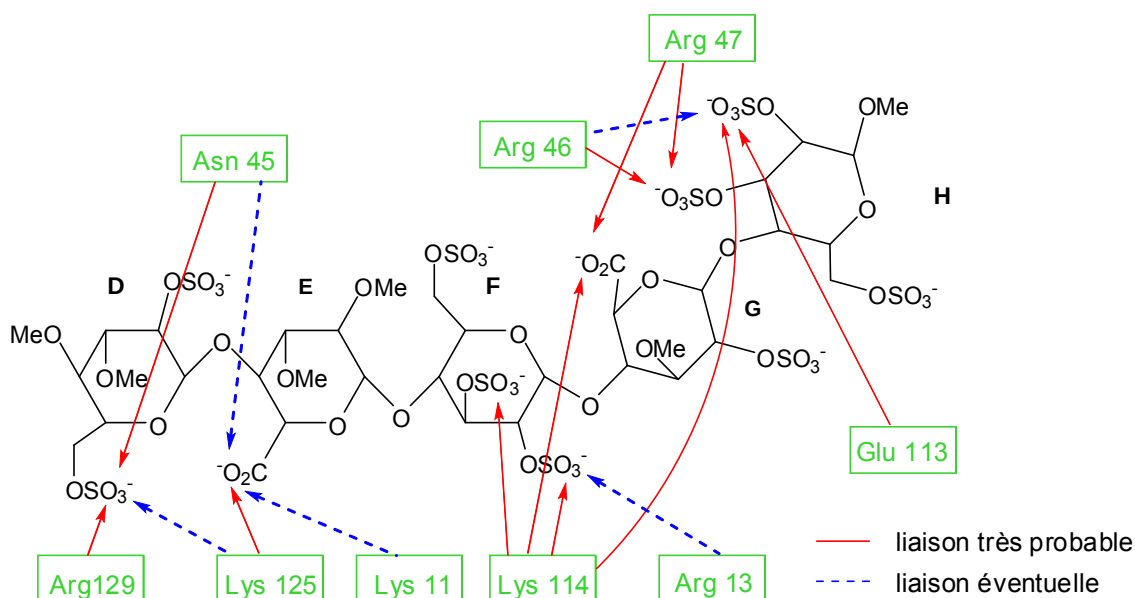


Figure 10 : acides aminés impliqués dans la liaison AT / PS

Enfin, la synthèse d'analogues entièrement *O*-sulfatés et *O*-méthylés a mis en évidence qu'aucun hydroxyle libre n'est nécessaire à la complexation AT / PS. C'est ainsi que l'Idraparinux (SanOrg 34006) a été mis au point par les laboratoires Sanofi-Aventis (Figure 11). Ce dernier, plus simple à synthétiser que l'Arixtra[®], possède également une demi-vie bien supérieure (80 heures au lieu de 17), ce qui permet de ne l'administrer qu'une fois par semaine.⁴ Une version biotinylée de l'Idraparinux a également été préparée par Sanofi-Aventis. L'Idrabiotaparinux (SSR 126517E), qui est actuellement en phase III de développement clinique, possède l'avantage de pouvoir être neutralisé rapidement par injection sous-cutanée d'avidine, ce qui peut s'avérer très utile en cas de surdosage. L'avidine va ainsi se complexer à la biotine et le complexe résultant est éliminé par le foie en quelques minutes (Figure 11).^{71,72}

(71) Gross, P. L.; Weitz, J. I., *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* **2008**, 28, 380-386.

(72) Savi, P.; Héroult, J. P.; Duchaussoy, P.; Millet, L.; Schaeffer, P.; Petitou, M.; Bono, F.; Herbert, J. M., *J. Thromb. Haemost.* **2008**, 6, 1697-1706.

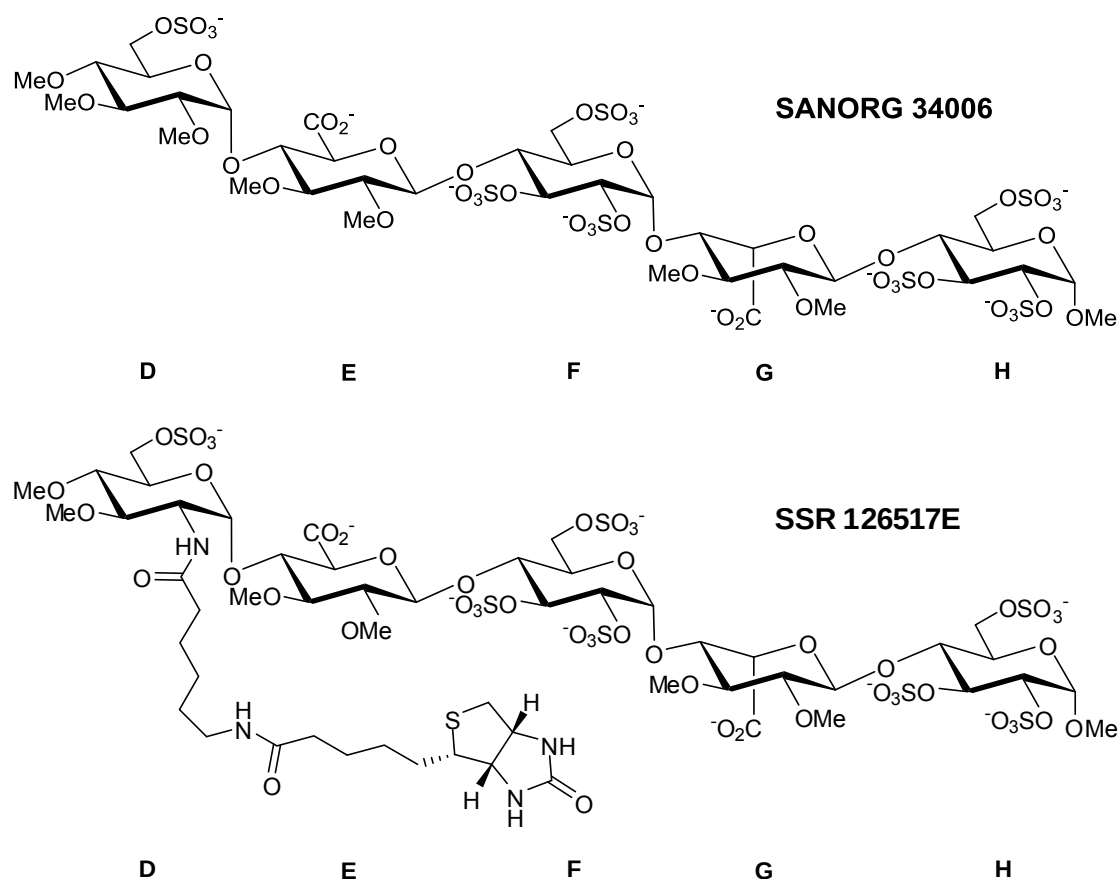


Figure 11 : Idraparinux et Idrabiotaparinux

- *Double activité : anti-Xa et anti-IIa*

Bien que les inhibiteurs du facteur Xa soient d'excellents agents antithrombotiques, les nombreuses études menées ont montré que les composés seraient bien plus puissants si l'on inhibait simultanément la thrombine (IIa) et le facteur Xa. C'est pour cette raison qu'après avoir identifié la structure minimale responsable de l'activité anticoagulante, les chercheurs s'orientent vers la synthèse de dérivés possédant une double activité.

Contrairement à l'activité anti-Xa, le changement conformationnel de l'AT n'est pas une condition suffisante pour inhiber efficacement la thrombine. Il se forme en fait un complexe ternaire AT-héparine-thrombine (Figure 12).⁷³

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

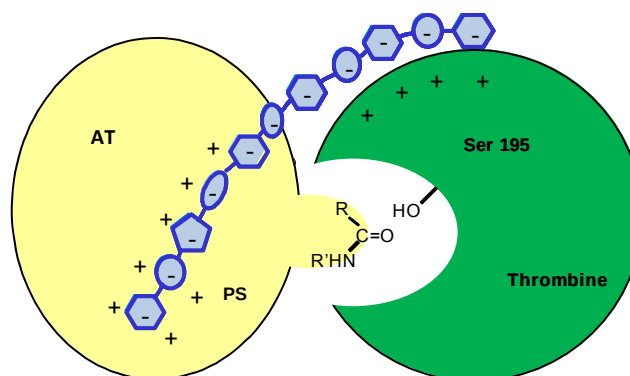


Figure 12 : formation d'une liaison entre l'AT et la thrombine

La formation de ce complexe requiert une longue chaîne d'héparine. En 1984, Lindhal *et al.* ont proposé un octadécasaccharide pour structure minimale.⁷⁴ Le modèle "glissant" proposé par Olson *et al.* permet d'expliquer le rôle de l'héparine dans l'interaction AT / Thrombine.^{75,70} Le pentasaccharide permet l'ancrage de l'héparine à l'AT, la thrombine est alors attirée de façon électrostatique par les charges négatives des oligosaccharides supplémentaires et glisse le long de la chaîne, par le biais d'interactions ioniques et non-spécifiques, jusqu'au site actif de l'AT. Lorsque le complexe ternaire inhibant la thrombine est formé, l'héparine quitte le complexe (Figure 13).

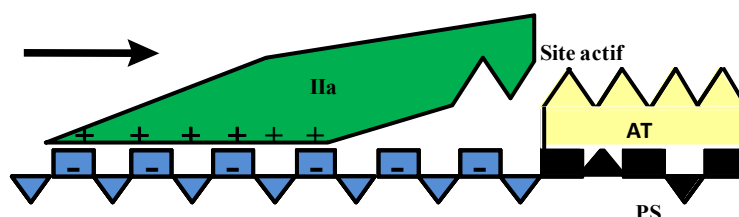


Figure 13 : modèle glissant

Ainsi, l'héparine contient la séquence pentasaccharidique qui se fixe à l'AT (ABD : Antithrombin Binding Domain), et deux extrémités chargées négativement (disaccharides sulfatés) qui permettent la liaison à la thrombine (TBD : Thrombin Binding Domain) (Figure 14).⁷⁰

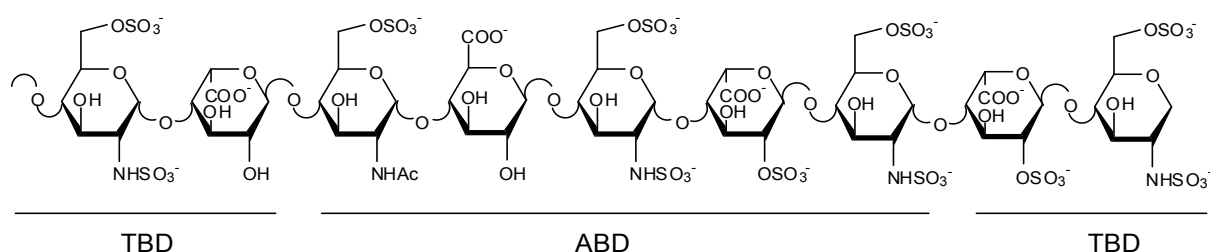


Figure 14 : domaines de liaison de l'héparine

(74) Lane, D. A.; Denton, J.; Flynn, A. M.; Thunberg, L.; Lindahl, U., *Biochem. J.* **1984**, 218, 725-732.

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

La connaissance du mécanisme d'action responsable de l'activité anti-IIa a permis de développer de nouveaux composés possédant la double activité anti-Xa et anti-IIa. Le modèle établi a mis en évidence la nécessité d'un espaceur entre les domaines ABD et TBD. Les premiers dérivés synthétisés possèdent un espaceur d'environ 50 atomes. Il a été démontré que deux critères sont importants pour l'espaceur, sa taille mais aussi sa charge électrostatique. S'il est trop court le complexe ternaire ne peut se former ; s'il porte trop de charges négatives il interagit avec les plaquettes et augmente le risque de thrombopénie. Van Boeckel *et al.* ont ainsi mis au point et étudié les activités de deux espaceurs neutres. Le premier, flexible, dérivé du polyéthylène glycol, et le second, rigide, un polyglucose méthylé (Figure 15).⁷⁶

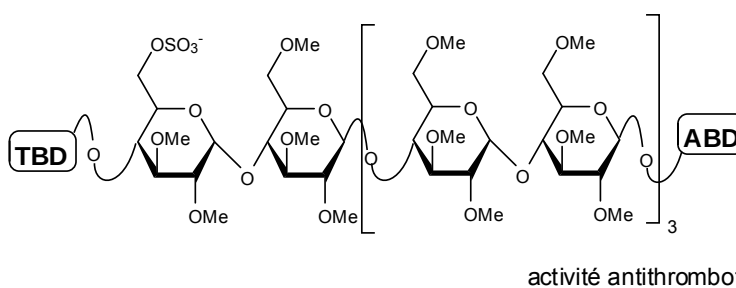
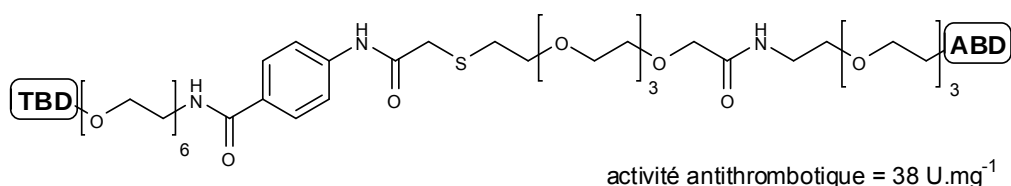


Figure 15 : premiers espaceurs neutres

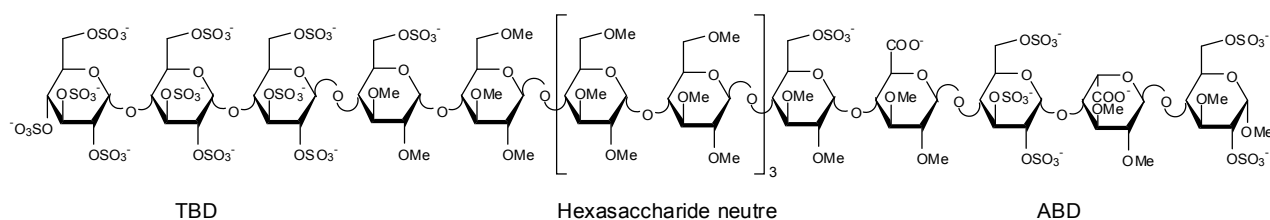
L'année suivante, Petitou *et al.* ont préparé un heptadécasaccharide possédant toujours un domaine ABD pentasaccharidique méthylé *O*-sulfaté, mais avec cette fois un site TBD anionique répétitif hexasaccharidique et un espaceur méthylé neutre également hexasaccharidique.^{77,78,79} Ce composé présente des activités hémorragique et thrombopénique très inférieures à celle de l'héparine standard et des HBPM. De plus, l'activité antithrombotique de cet oligosaccharide est également considérablement accrue par rapport à l'héparine et aux HBPM, de l'ordre de 5 à 10 fois. Une optimisation de cet oligosaccharide a conduit à la synthèse d'un hexadécasaccharide (SR 123781) qui inhibe de façon puissante les facteurs Xa et IIa, et qui, en 2007, était encore en phase II de développement clinique (Figure 16).

(76) 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.

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

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

(79) Petitou, M.; Driguez, P. A.; Duchaussoy, P.; Hérault, J. P.; Lormeau, J. C.; Herbert, J. M., *Ibid.*, 1161-1166.

**Figure 16 : SR 123781**

De nombreux progrès ont été réalisés dans la synthèse d'analogues de l'héparine possédant une double activité. Ils sont plus actifs que l'héparine standard tout en étant dénués de ses effets secondaires. Les essais cliniques en cours permettront de déterminer la portée thérapeutique de ces oligosaccharides.

II/ Synthèse de dérivés de l'acide L-iduronique

L'acide L-iduronique est un composant essentiel de nombreux GAGs tels l'héparine, l'héparane sulfate, le dermatane sulfate, où il joue un rôle essentiel dans divers processus biologiques. La préparation de ses dérivés est bien plus compliquée que celle des dérivés de l'acide D-glucuronique ; le L-idose n'étant pas disponible commercialement, il est donc nécessaire de les préparer à partir de sucres abondants et bon marché. Ainsi, la préparation du résidu **G** du pentasaccharide de l'héparine a toujours été une étape limitante dans la synthèse d'antithrombotiques dérivés d'héparine.

De ce fait, de nombreuses stratégies ont été explorées depuis les années 1980. La plupart d'entre elles reposent sur une inversion de configuration en C-5 de dérivés de glucose. C'est notamment le cas des épimérisations en C-5, des hydroborations diastéréosélectives, des substitutions nucléophiles en position 5, et des condensations de nucléophiles sur des pentodialdoses. Toutes ces voies seront présentées de manière non exhaustive dans ce paragraphe, puis diverses méthodes moins exploitées seront décrites.

1 - Epimérisations

Le L-idose est un sucre rare, dont la seule différence avec le D-glucose est la configuration du carbone asymétrique en position 5. C'est pourquoi, étant donné l'abondance de ce dernier, il peut sembler très attrayant de former des dérivés d'acide L-iduronique en isomérisant tout simplement le carbone 5 d'acides D-glucuroniques.

a) En milieu basique

Les premiers travaux revendiquant l'épimérisation en C-5 de plusieurs acides uroniques de série D datent de 1959.⁸⁰ Cependant, Carlson *et al.* ont démontré que dans les conditions utilisées alors (milieu neutre, 110°C pendant 3 heures), la configuration en C-5 était conservée et qu'il se formait un mélange complexe d'acides, le majoritaire étant l'acide D-lyxo-5-hexulosonique.⁸¹

L'épimérisation par la soude d'un dérivé d'acide D-glucuronique possédant un xylitol en position 2 s'est révélée peu efficace. En effet, une très faible quantité de dérivé L-ido se forme, la réaction prépondérante étant la β -élimination.⁸² Plus récemment, Baggett et Smithson ont utilisé des dérivés d'acides D-glucuroniques contraints d'adopter une conformation telle que C-6 soit en position axiale, afin que le dérivé d'acide L-iduronique correspondant soit thermodynamiquement favorisé. Cette méthode leur a permis d'épimériser

(80) Fischer, F. G.; Schmidt, H., *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2184-2188.

(81) Carlson, B.; Samuelson, O.; Popoff, T.; Theander, O., *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 261-267.

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

le 3,5-*O*-benzylidène-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranuronate de méthyle en son analogue *L-ido* avec un rendement de 33% (Schéma 10).⁸³

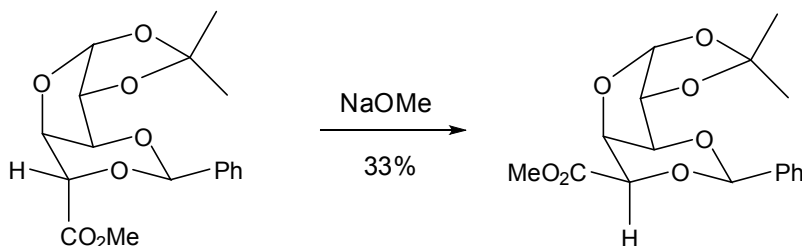


Schéma 10

Thiem *et al.* puis l'équipe de Seeberger se sont intéressés à l'épimérisation du glycal de l'acide D-glucuronique plus ou moins protégé, en présence de méthanolate de sodium.^{84,85} Ils ont ainsi obtenu des mélanges *L-ido* / *D-gluco* allant jusqu'à un rapport 4:1 (Schéma 11).

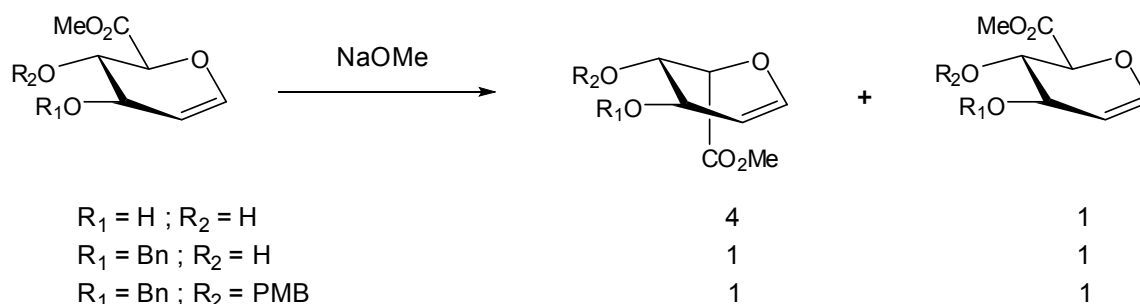
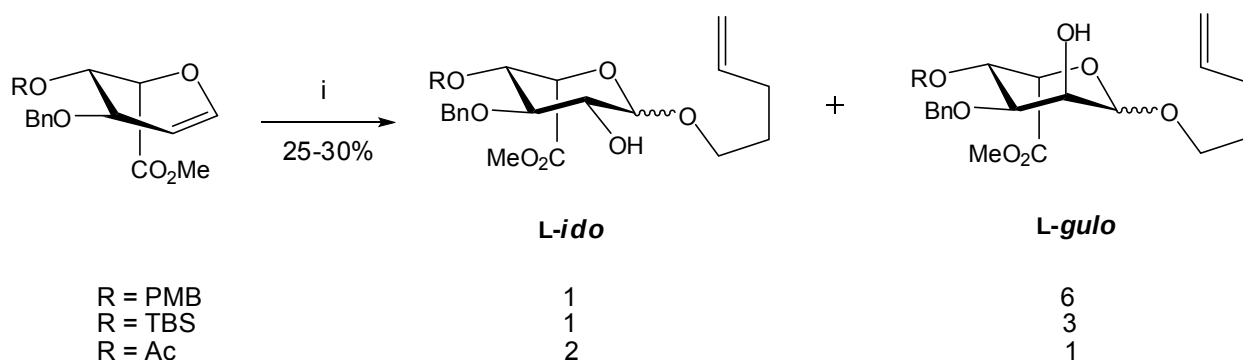


Schéma 11

Afin d'obtenir divers "building blocks" d'acides L-iduroniques protégés, Seeberger *et al.* ont ensuite étudié la formation de glycosides n-pentényles, *via* la formation et l'ouverture d'époxydes 1,2 (Schéma 12).



(i) a) DMDO, acétone, 0°C ; b) 4-penténol, ZnCl₂, CH₂Cl₂

Schéma 12

Lorsque le groupement protecteur en position 4 est stériquement encombré (PMB, TBS), le dérivé *L-gulo* est formé préférentiellement. En revanche, l'acétate, beaucoup moins encombré et avec des caractéristiques électroniques différentes, favorise la formation du dérivé *L-ido*.

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

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

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

Les propriétés stériques et électroniques du groupement protecteur de l'oxygène en 4 influent fortement sur la conformation des glycols correspondants, et donc sur la formation de l'époxyde au-dessus ou au-dessous du plan, dirigeant ensuite l'ouverture en dérivé L-*ido* ou L-*gulo*.

b) Via réduction radicalaire de dérivés 5-bromouronates

En 1977, Ferrier *et al.* ont mis au point sur le glucopyranuronate de méthyle entièrement acétylé, la bromation radicalaire en α du carboxylate, par action de NBS en condition photochimique (Schéma 13).⁸⁶

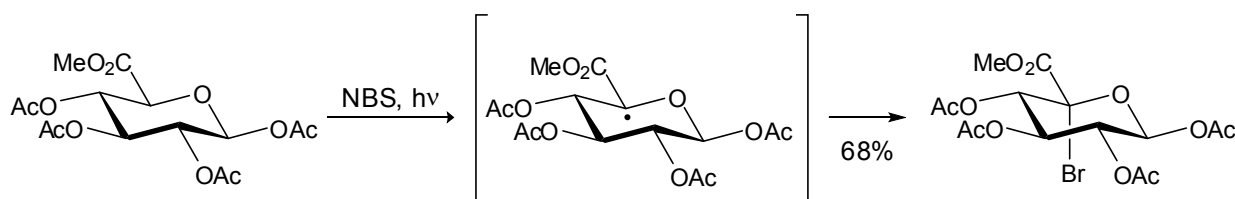


Schéma 13

Chibay et Sinaï ont utilisé cette méthode pour préparer divers 5-bromo- β -glucopyranuronates, qu'ils ont ensuite réduit avec de l'hydruure de tributylétain. Le passage par un radical permet d'éviter la réaction de β -élimination, cependant la sélectivité favorise le dérivé D-*gluco* par rapport au L-*ido*. Le remplacement d'un ou plusieurs groupements acétates par des méthyles influence légèrement la sélectivité, sans jamais toutefois conduire majoritairement au dérivé L-*ido* (Schéma 14 et Tableau 1).⁸⁷

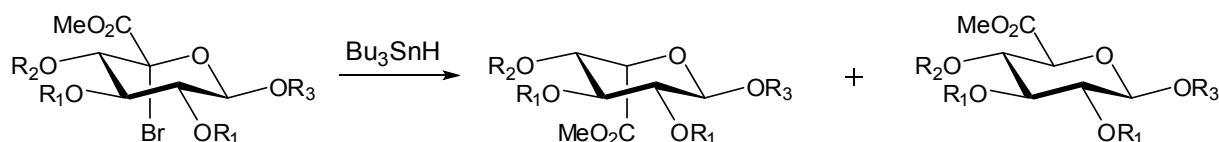


Schéma 14

R ₁	R ₂	R ₃	Rendement (%)	Ido / Gluco
Ac	Ac	Ac	90	30 : 70
Ac	Ac	Me	82	46 : 54
Me	Ac	Me	81	46 : 54
Me	Me	Me	77	45 : 55

Tableau 1

(86) Ferrier, R. J.; Furneaux, R. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1996-2000.

(87) Chiba, T.; Sinaï, P., *Carbohydr. Res.* **1986**, 151, 379-389.

En 1994, Medaković a appliqué cette méthodologie au tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranuronate de méthyle de configuration α .⁸⁸ Ce faisant, il a pu inverser la sélectivité en faveur du dérivé L-*ido* (77 / 23).

Au début des années 1980, alors que les chimistes cherchaient à obtenir les premiers pentasaccharides synthétiques de l'héparine, Kuzuhara et *al.* ont essayé d'inverser la configuration en C-5 du groupement D-glucosyl d'un disaccharide obtenu à partir du cellobiose.⁸⁹ Malheureusement, leurs essais de réduction radicalaire ont conduit au dérivé D-*gluco*, accompagné de l'alcène correspondant à l'élimination d'une molécule d'HBr. Les utilisations d'hydruure de triphénylétain ou cyanoborohydrure de sodium se sont également révélées inefficaces (Schéma 15).

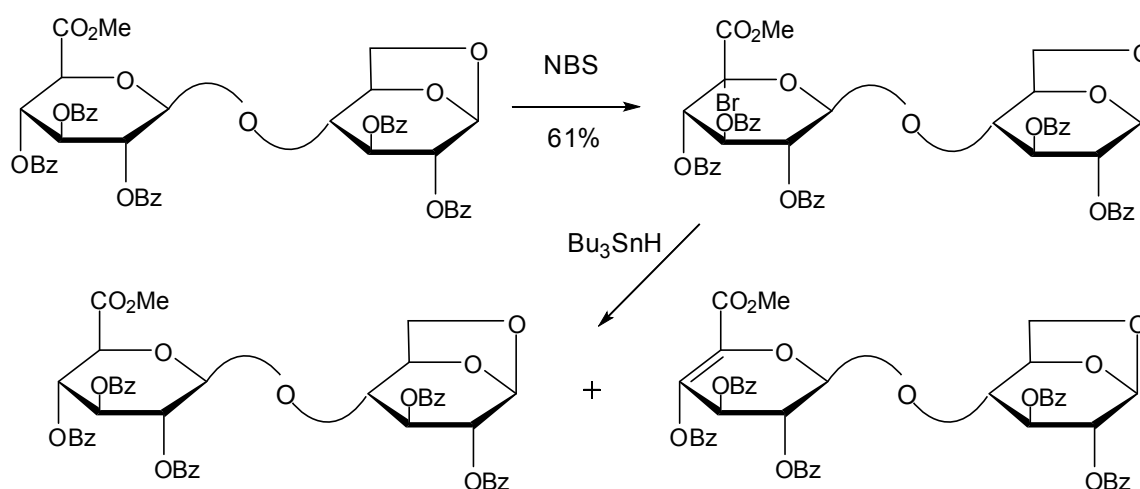


Schéma 15

c) À partir de dérivés Δ^4 -uronates

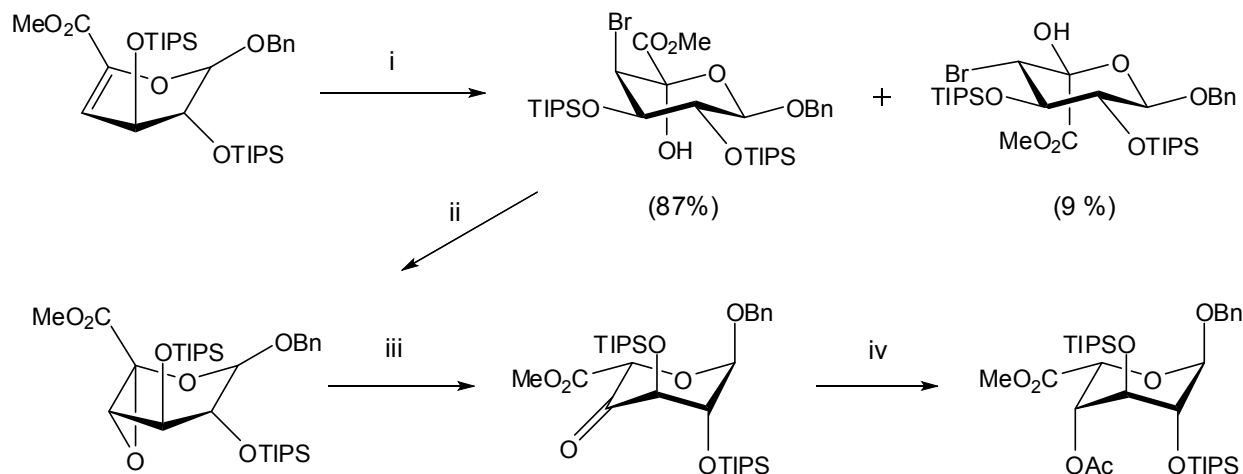
Linhardt *et al.* ont rapporté la synthèse régio- et stéréosélective d'acide α -L-idopyranosiduronique à partir de Δ^4 -uronates en 4 étapes.^{90,91} La première étape consiste à former une bromhydrine *trans*-diaxiale par réaction du NBS en milieux aqueux. Un traitement à l'oxyde d'argent permet ensuite d'accéder à un époxyde. L'utilisation d'un acide de Lewis en quantité catalytique, le triflate de scandium (III), permet d'obtenir une cétone qui est ensuite réduite par NaBH₄. Après acétylation, le dérivé d'acide L-iduronique est obtenu avec un rendement global de 42% (Schéma 16).

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

(89) Ichikawa, Y.; Kuzuhara, H., *Ibid.* **1983**, 115, 117-129.

(90) Bazin, H. G.; Kerns, R. J.; Linhardt, R. J., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 923-926.

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



(i) NBS, THF / H₂O (2:1), 87% ; (ii) Ag₂O, DMF / THF (2:1), 92% ; (iii) Sc(OTf)₃ cat., CH₂Cl₂ ; (iv) NaBH₄, MeOH, 0°C puis Ac₂O, pyr., 53%

Schéma 16

d) Conclusion

Les épimérisations en milieu basique et *via* réduction radicalaire présentées ici ont des sélectivités très limitées en composé *ido*, comportent un fort risque de β-élimination, et l'on peut constater que les groupements protecteurs influent fortement sur la sélectivité, ce qui est un inconvénient puisque les pentasaccharides synthétiques doivent posséder des éthers méthyliques pour conserver leur activité antithrombotique. La méthode proposée par Linhardt à partir de dérivés Δ⁴-uronates est très intéressante puisqu'elle permet une sélectivité totale et avec de bons rendements. Toutefois, un nombre d'étapes assez important est nécessaire pour obtenir ces dérivés (une dizaine), ce qui rend la synthèse de dérivés L-*ido* assez longue et donc peu intéressante industriellement.

2 - Hydroboration diastéréosélective

L'hydroboration de dérivés 5,6-*exo*-glycols peut être particulièrement intéressante pour conduire à des analogues du L-idose et de l'acide L-iduronique. Les premiers travaux de ce genre, publiés par Lehmann en 1966, montrent que l'on peut accéder à des sucres rares tels le L-idose, L-gulose et L-altrose, en effectuant une hydroboration de sucres aisément accessibles (D-glucose, D-mannose, D-galactose).⁹² Dès lors, cette réaction a été largement utilisée, aussi bien sur des mono- que sur des disaccharides.

a) Hydroboration sur un monosaccharide

Des études ont montré que la sélectivité de l'hydroboration de monosaccharides insaturés en 5,6 est déterminée par l'orientation axiale ou équatoriale de l'aglycone.⁹³ Lorsque

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

(93) Chiba, T.; Jacquinot, J. C.; Sinaï, P.; Petitou, M.; Choay, J., *Ibid.* **1988**, 174, 253-264.

le groupement en C-1 est en position axiale, l'hydroboration s'effectue sélectivement sur la face de l'oléfine opposée à l'aglycone. Rochepeau-Jobron et Jacquinet ont ainsi préparé des dérivés méthyl-6-désoxy- α -D-xylo-hex-5-énopyranosides diversement protégés qu'ils ont ensuite soumis à divers agents d'hydroboration afin d'évaluer leur sélectivité ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, Sia_2BH , 9-BBN) (Figure 17).⁹⁴

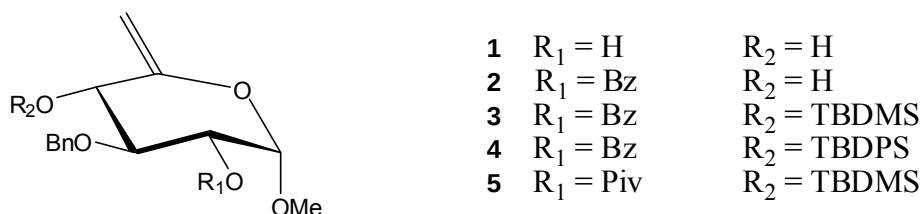
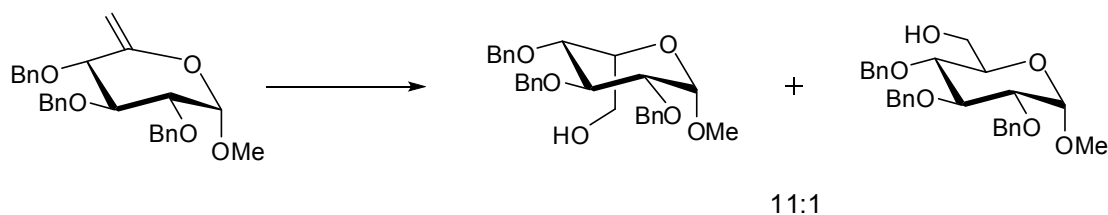


Figure 17

De manière générale, aucune réaction n'a eu lieu avec le disiamylborane, celui-ci étant trop encombré. En ce qui concerne les composés **1**, **2** et **4**, lorsqu'ils ont été engagés avec les boranes solvatés, les dérivés L-ido ont été obtenus majoritairement (L-ido / D-gluco 4 : 1) avec des rendements variables (44 à 80%). L'utilisation du 9-BBN donne des résultats plus contrastés, allant du pur produit D-gluco pour le substrat **1**, à un mélange L-ido / D-gluco de 9 : 1 avec le composé **3**. Malgré ses similarités avec le composé **3**, le composé **5** offre une sélectivité en faveur du L-ido relativement faible (2 : 1).

Plus récemment, Ikegami *et al.* ont réussi à obtenir une diastéréosélectivité très importante en partant du méthyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-désoxy- α -D-xylo-hex-5-énopyranoside en utilisant un large excès de borane, ce qui les a conduit à obtenir un rapport ido / gluco de 11:1, avec un bon rendement de 85% (Schéma 17).⁹⁵



(i) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (10 éq.), 0°C ; (ii) H_2O_2 / NaOH, 0°C

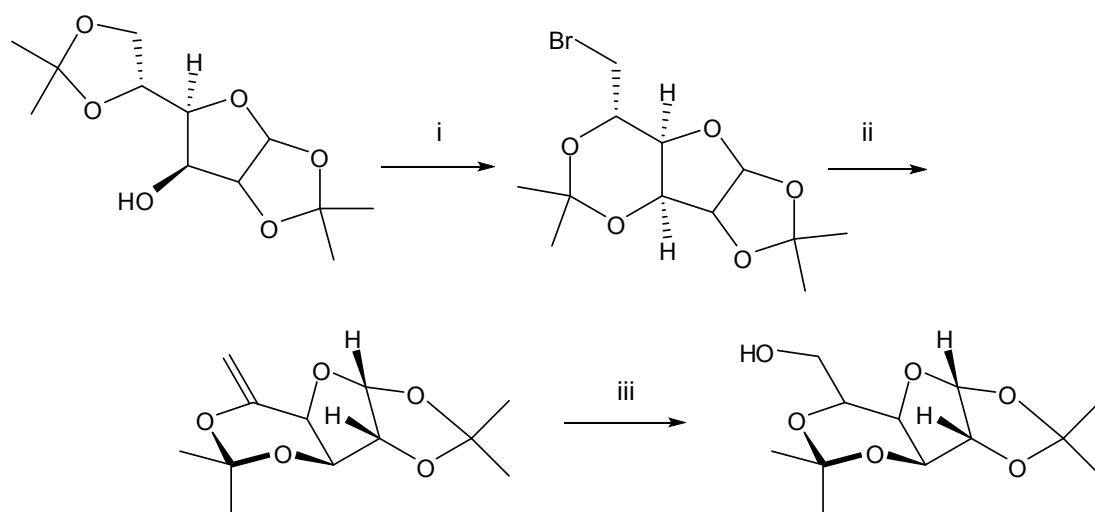
Schéma 17

Hung *et al.* ont développé une voie de synthèse efficace et totalement stéréosélective d'un sucre de configuration L-ido par hydroboration de diacétone α -D-glucose.⁹⁶ L'intermédiaire clé de la stratégie de synthèse est le sucre 5,6-insaturé qui conserve sa structure furanique de départ. Du fait de l'encombrement stérique, l'hydroboration de l'oléfine est totalement diastéréosélective sur la face la moins encombrée (Schéma 18).

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

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

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



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

Schéma 18

La sélectivité de cette réaction s'explique principalement par des considérations stériques. L'addition du borane sur la double liaison 5-exocyclique est orientée par la disposition axiale de la liaison C4-O4 et se fait donc sur la face la moins encombrée, la face α . De plus, la répulsion 1,3-diaxiale existant entre les groupements méthyle et CH_2BH_2 permet d'expliquer la formation exclusive de l'isomère L-ido (Schéma 19).⁹⁷

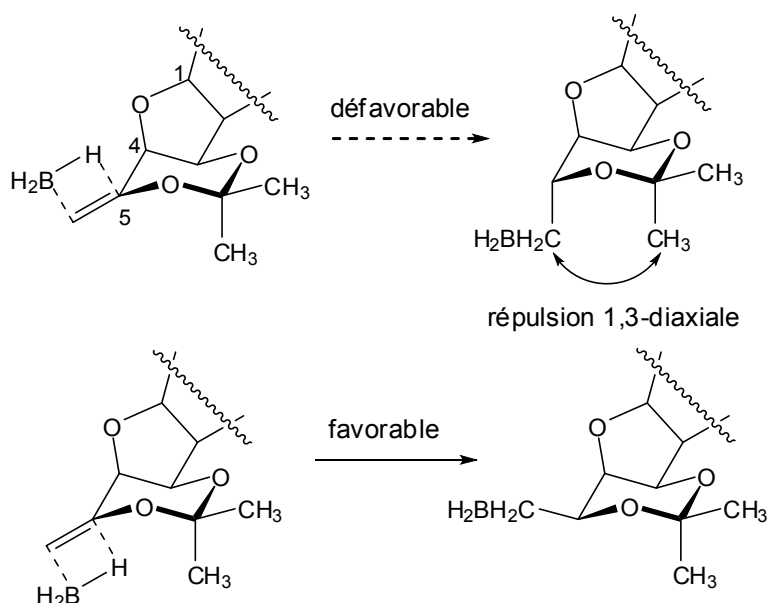
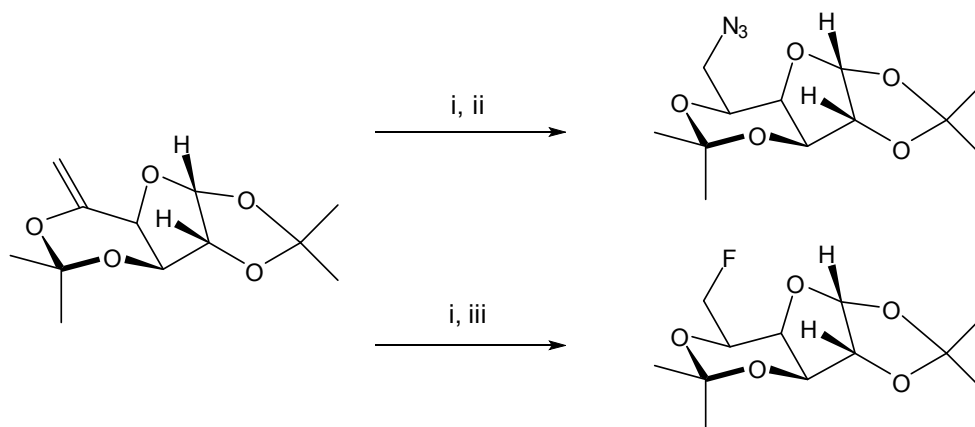


Schéma 19

Les auteurs ont également montré que diverses fonctionnalisations en C-6 pouvaient être réalisées (Schéma 20).

(97) Lee, J. C.; Chang, S. W.; Liao, C. C.; Chi, F. C.; Chen, C. S.; Wen, Y. C.; Wang, C. C.; Kulkarni, S. S.; Puranik, R.; Liu, Y. H.; Hung, S. C., *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 399-415.



(i) BH_3 , THF, H_2O_2 , NaOH, THF, 92% ; (ii) TsCl, pyr. puis NaN_3 , 74% ou (iii) DAST, 55%

Schéma 20

Cette méthode constitue donc une voie de synthèse rapide du 1,2:3,5-di-O-isopropylidène-β-L-idofuranoside et de ses dérivés.

Dans le but d'accéder à des précurseurs de la L-gulosamine et des dérivés L-altro, ou à des précurseurs d'unités disaccharidiques d'héparine, ces mêmes auteurs ont mis au point l'hydrolyse acide du furanose protégé (Schéma 21).^{98,99}

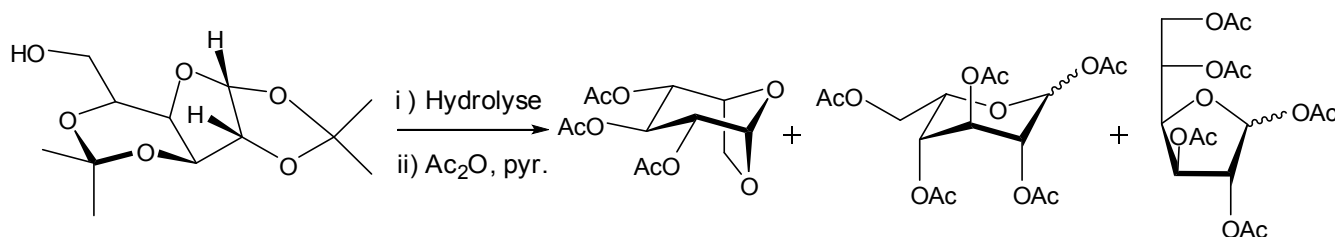


Schéma 21

Selon les conditions utilisées, différents produits sont obtenus. Dans le cas d'une hydrolyse au reflux de l'acide sulfurique 0,2 N, et après acétylation, le produit 1,6-anhydro est obtenu de manière exclusive. Il peut également être obtenu avec de l'acide chlorhydrique 0,2 N au reflux de l'éthanol. En revanche, en présence d'acide sulfurique à 35°C, le L-idopyranose est exclusivement isolé, mais ce dernier étant partiellement instable, son acétylation conduit à un mélange de produits pyranose et furanose en proportion 2,7 : 1.

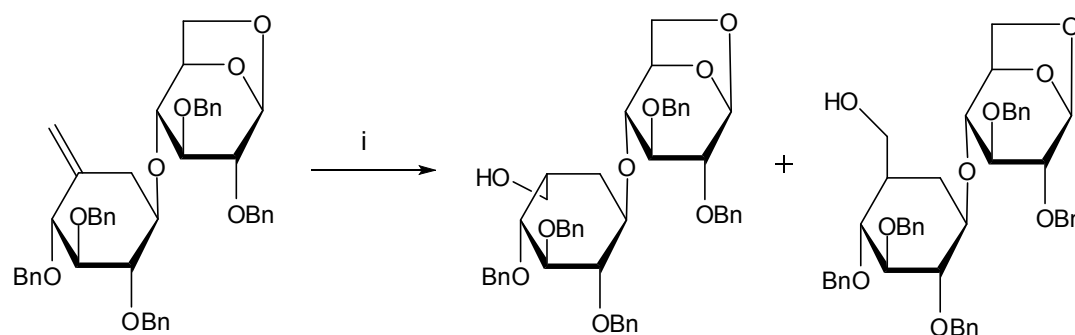
b) Hydroboration sur un disaccharide

Dans le cadre de travaux sur la synthèse de l'héparine, Kuzuhara *et al.* ont appliqué cette méthode à un dérivé protégé du 1,6-anhydro-β-cellobiose, disaccharide obtenu par dégradation chimique ou enzymatique de la cellulose (Schéma 22).^{89,100}

(98) Hung, S. C.; Wang, C. C.; Chang, S. W.; Chen, C. S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1321-1324.

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

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



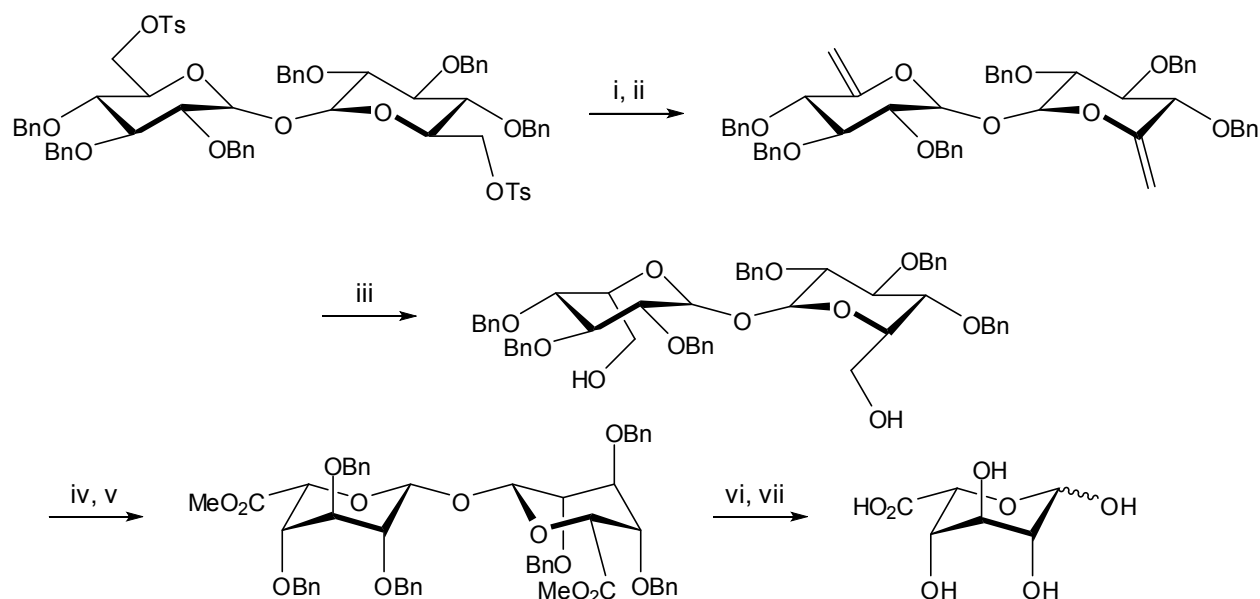
(i) Bu_4NBH_4 , MeI, CH_2Cl_2 puis H_2O_2 / NaOH, 90%

Schéma 22

L'hydroboration du 1,6-anhydro-2,3-di-*O*-benzyl-4-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-désoxy- β -D-xylohex-5-énopyranosyl)- β -D-glucopyranoside par du borohydrure de tétrabutylammonium et de l'iodure de méthyle (formation d'un borane non solvaté) suivie d'un traitement au peroxyde d'hydrogène conduit à un mélange 2 : 1 des dérivés *L-ido* et *D-gluco*. L'isomère *D-gluco* non désiré peut être recyclé par iodation en C-6 (tosylation puis NaI ou réaction de Garegg) puis élimination au DBU, pour redonner le composé insaturé de départ.

En 1999, Hinou *et al.* ont développé une stratégie originale pour préparer de l'acide L-iduronique à partir de l' α,α -tréhalose (α -D-glucopyranosyl- α -D-glucopyranoside), disaccharide commercial et bon marché.¹⁰¹ Pour cela, l' α,α -tréhalose a été correctement protégé, puis a subi une élimination pour obtenir le composé di-insaturé correspondant. L'hydroboration diastéréosélective de ce dernier conduit au β -L-idopyranosyl- β -L-idopyranoside, qui après oxydation en deux temps puis traitement au diazométhane conduit au disaccharide formé de deux unités L-iduronates. Enfin, une hydrogénation catalytique, suivie d'une hydrolyse acide de la liaison glycosidique ainsi que des esters méthyliques conduit à l'acide L-iduronique avec de bons rendements (Schéma 23).

(101) Hinou, H.; Matsuoka, K.; Terunuma, D.; Kuzuhara, H., *Ibid.* **1999**, 40, 1501-1504.



(i) NaI, DMF, quantitatif ; (ii) NaH, DMF, 0°C puis t.a., 96% ; (iii) 9-BBN, THF, puis H₂O₂, NaOH, 83% ; (iv) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, quantitatif ; (v) CrO₃, acétone, H₂SO₄, CH₂N₂, 71% ; (vi) H₂, Pd/C, 94% ; (vii) H₂O, Amberlite IR120, quantitatif

Schéma 23

c) Conclusion

La stéréosélectivité de l'hydroboration de dérivés 5,6-*exo*-glycols est très favorable voire totale en produits de configuration *ido* lorsque l'aglycone est en position axiale. Cependant, on constate que lors de l'utilisation d'un disaccharide dont la liaison glycosidique 1 → 4 est β, la stéréosélectivité chute fortement. La liaison glycosidique entre les résidus **E** et **F** étant de cette nature, il ne semble pas intéressant d'utiliser une hydroboration pour inverser la configuration du carbone 5 de l'unité **E** dans le but d'obtenir **GH** directement à partir d'**EF**.

3 - Substitutions nucléophiles en C-5

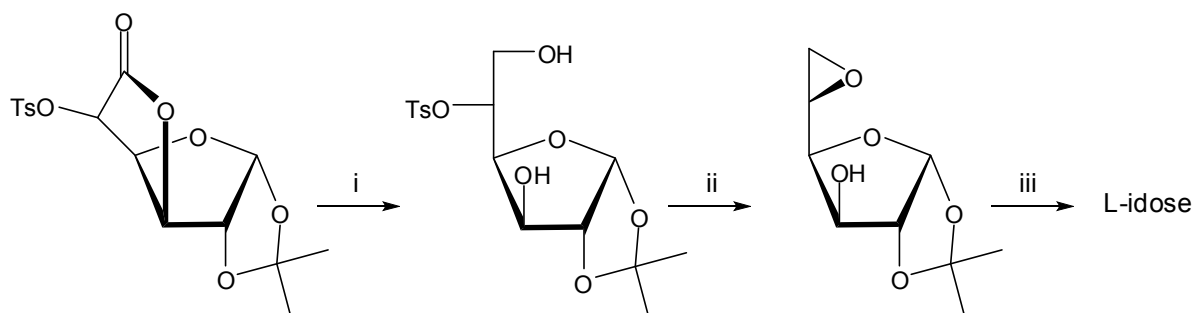
L'inversion de configuration en C-5 de dérivés D-*gluco* en dérivés L-*ido* peut être réalisée par substitution nucléophile d'un groupement partant par un nucléophile oxygéné, tel que les ions acétate, trifluoroacétate, benzoate, etc.

a) Utilisation de dérivés de l'acide D-glucuronique

- A partir de la 1,2-O-isopropylidène-α-D-glucofuranurono-6,3-lactone

Blanc-Muesser et Defaye sont les premiers, en 1977, à avoir rapporté la synthèse de L-idose à partir de cette lactone (Schéma 24).¹⁰²

(102) Blanc-Muesser, M.; Defaye, J., *Synthesis* **1977**, 8, 568-569.

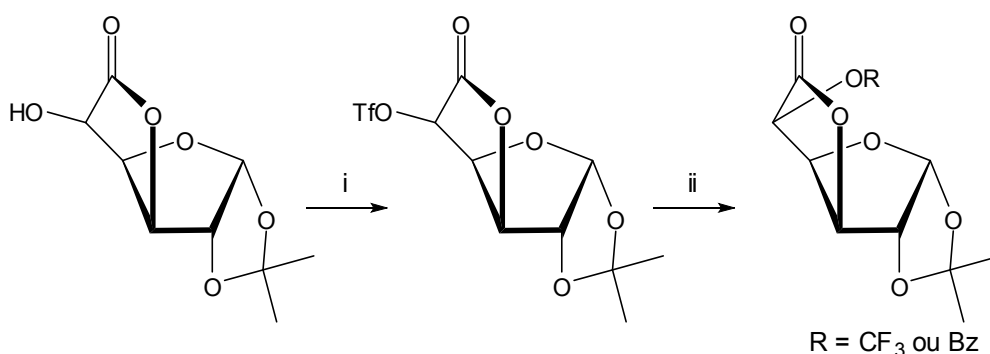


(i) NaBH_4 , diméthoxyhexane, 70% ; (ii) OH^- ; (iii) H_2SO_4 0,05N, 45°C, quantitatif

Schéma 24

L'hydroxyle en position 5 est activé sous forme de tosylo puis la lactone est réduite par NaBH_4 . L'inversion de configuration est réalisée par substitution nucléophile intramoléculaire en milieu basique, conduisant à un époxyde de configuration L-*ido*. Enfin, une hydrolyse acide permet d'isoler le L-idose de façon quantitative.

Weidmann *et al.* ont également décidé d'utiliser cette lactone pour effectuer une inversion de configuration.¹⁰³ L'hydroxyle libre a cette fois été activé sous forme de triflate, et le trifluoroacétate de sodium ou le benzoate de sodium ont été utilisés comme nucléophiles oxygénés, pour obtenir les lactones de configuration L-*ido* avec de bons rendements (respectivement 82 et 96%) (Schéma 25).



R = CF_3 ou Bz

(i) Tf_2O , pyr., CH_2Cl_2 , -20°C, quantitatif ; (ii) NaOCOCF_3 ou NaOBz , DMF, t.a.

Schéma 25

Linhardt *et al.* ont également employé cette méthodologie en y apportant une petite amélioration ; ils ont effectué l'hydrolyse du trifluoroacétate en ajoutant simplement de l'eau au milieu réactionnel.¹⁰⁴ La 1,2-*O*-isopropylidène- α -L-idofuranurono-6,3-lactone est alors isolée avec un rendement global de 92%.

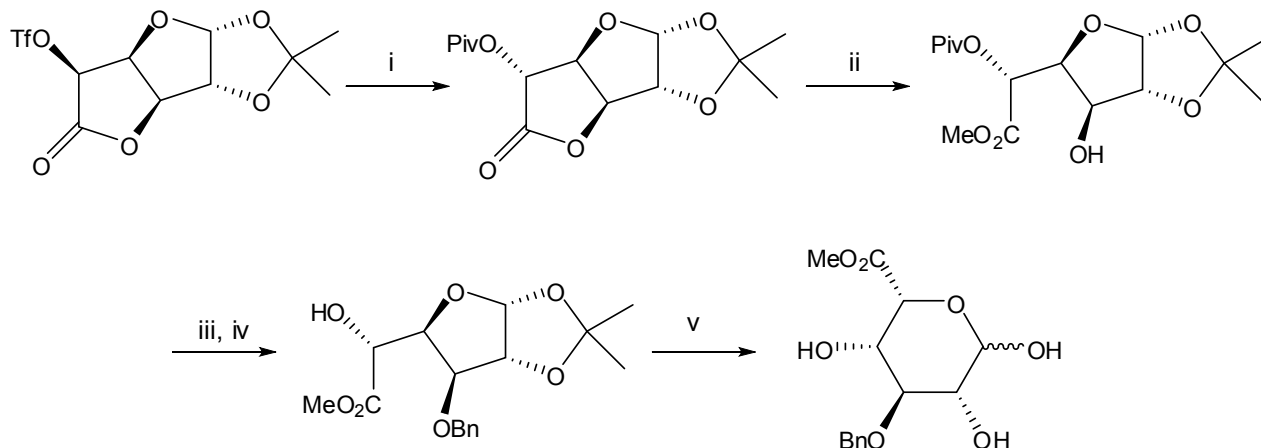
Afin de réaliser des études de relation structure-activité de fragments d'oligosaccharides d'héparine, Lassaletta *et al.* ont proposé une nouvelle voie d'accès à des dérivés d'acide L-iduronique.¹⁰⁵ La position 5 de la 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-

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

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

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

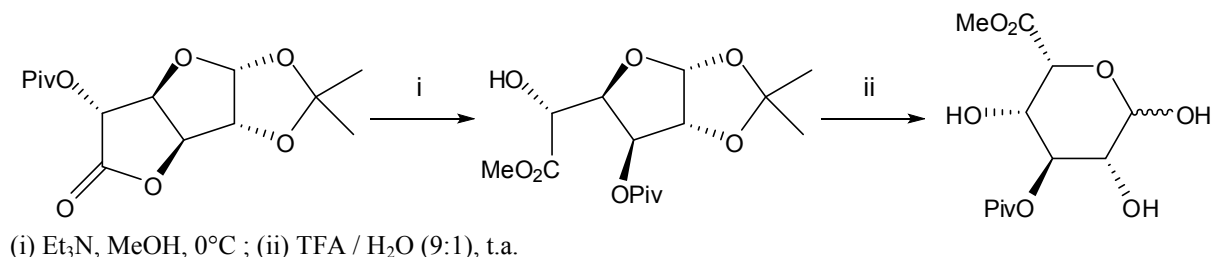
glucofuranurono-6,3-lactone est dans un premier temps activée sous forme de triflate, puis l'inversion de configuration est effectuée par le pivaloate de sodium. La 5-O-pivaloyl-L-iduronolactone obtenue est ensuite ouverte en milieu basique dans le méthanol pour conduire à l'ester méthylique correspondant. L'hydroxyle libre est benzylé puis le groupement protecteur pivaloyl est enlevé. L'hydrolyse de l'isopropylidène dans un mélange TFA / H₂O conduit au dérivé d'acide L-iduronique (Schéma 26).



(i) NaOPiv, DMF, 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, MeOH / H₂O puis MeI, K₂CO₃, DMF, 60% ; (v) TFA / H₂O (9 : 1), 75%

Schéma 26

Whitfield *et al.* ont amélioré cette stratégie en effectuant l'ouverture de la lactone à plus haute température (0°C).¹⁰⁶ Ce changement de condition entraîne la migration du groupement pivaloyl de la position 5 à la position 3. La déprotection de l'hydroxyle en C-5 et la protection de l'hydroxyle en C-3 sont donc effectuées en même temps que l'ouverture de la lactone, économisant ainsi deux étapes. L'hydrolyse acide de l'isopropylidène en présence de TFA conduit comme précédemment au dérivé d'acide L-iduronique (Schéma 27).



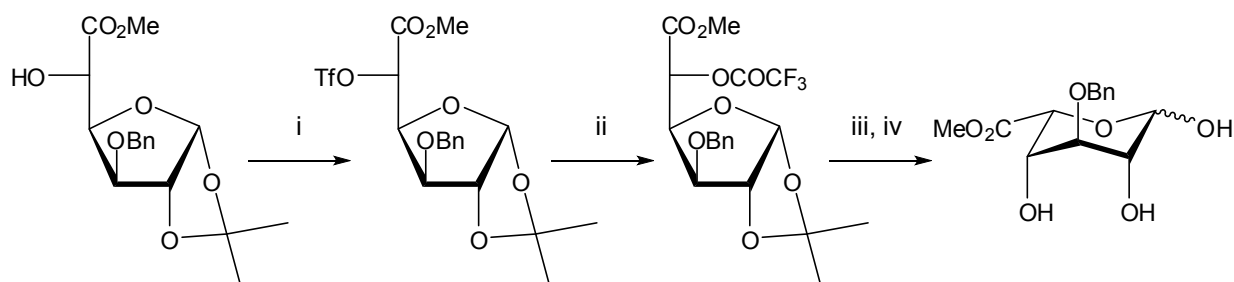
(i) Et₃N, MeOH, 0°C ; (ii) TFA / H₂O (9:1), t.a.

Schéma 27

- *A partir du 1,2-O-isopropylidène-glucofuranuronate de méthyle*

Jacquinet *et al.* ont appliqué la stratégie de Weidmann en partant cette fois du 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène-α-D-glucofuranuronate de méthyle, obtenu à partir de l'α-D-glucofuranose protégé correspondant (Schéma 28).^{51,103}

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

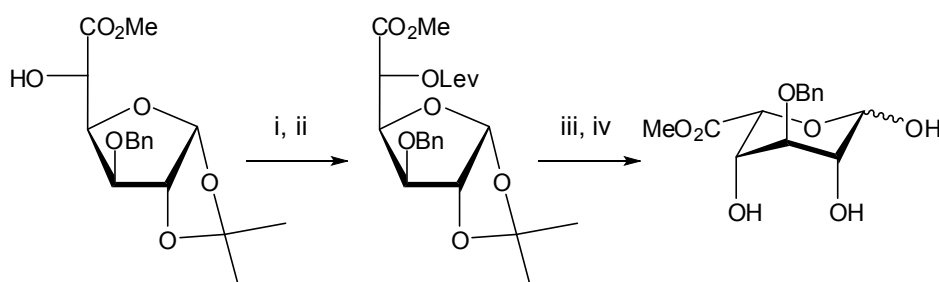


(i) TF_2O , pyr., CH_2Cl_2 -10°C ; (ii) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na}$, DMF, 80°C ; (iii) MeOH, t.a., 56% (3 étapes) ; (iv) TFA / H_2O (9:1) 99%

Schéma 28

L'inversion de configuration est réalisée par substitution au trifluoroacétate de sodium. Contrairement à ce qui a été observé pour la lactone, 30 minutes à température ambiante ne sont pas suffisantes pour la substitution ; dans le cas de l'ester méthylique, une nuit à 80°C a été nécessaire. Ensuite, la *O*-détrifluoroacétylation est réalisée dans le MeOH, puis l'hydrolyse de l'isopropylidène au TFA conduit au dérivé d'acide L-iduronique.

Cette approche a également été utilisée par l'équipe de Seeberger, en utilisant le lévulinoate de sodium comme nucléophile.¹⁰⁷ Après inversion de configuration, la position 5 est déprotégée à l'hydrazine, puis une hydrolyse au TFA conduit comme précédemment au dérivé d'acide L-iduronique (Schéma 29).



(i) TF_2O , pyr., CH_2Cl_2 -10°C ; (ii) LevONa, DMF, 80°C , 82% (2 étapes) ; (iii) N_2H_4 , AcOH, pyr., 91% ; (iv) TFA / H_2O (9 : 1) quantitatif

Schéma 29

b) Utilisation du 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranoside

Dans les années 1970, Kiss et Wyss ont mis au point la synthèse de dérivés de l'acide L-iduronique à partir du 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranoside.^{108,109} Dans un premier temps, les deux hydroxyles libres sont activés sous forme de tosyates, puis une double substitution nucléophile par l'acétate de potassium conduit à l'inversion de configuration en C-5. Après transestérification et hydrolyse acide, le 3-*O*-benzyl-L-idose est obtenu (Schéma 30).

(107) 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.

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

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

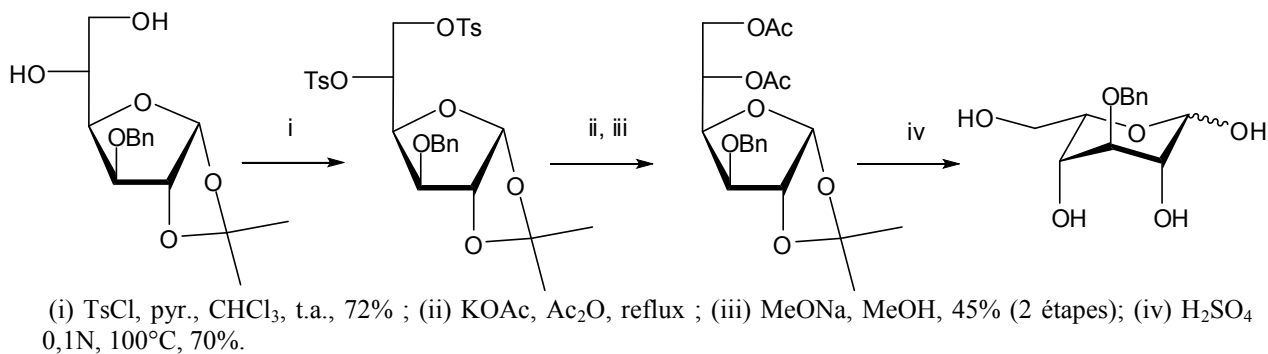


Schéma 30

Tadano *et al.* ont utilisé la même stratégie en protégeant les hydroxyles par des mésylates et en effectuant leur substitution par du benzoate de sodium.¹¹⁰ Les chercheurs de la société Organon ont quant à eux inversé la configuration en C-5 par substitution nucléophile intramoléculaire conduisant à la formation d'un époxyde L-ido.³

Barroca et Jacquinet ont également utilisé le 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucufuranoside comme substrat de départ.¹¹¹ Ils ont protégé l'hydroxyle en position 6 par un groupe pivaloyl, puis activé l'hydroxyle restant par un triflate. Une hydrolyse à chaud réalisée en "one pot" leur a donné un mélange de deux produits diversement substitués, dû à une migration du pivaloyl, mais tous deux de configuration L-ido. Après transestérification du mélange au méthanolate de sodium le 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- β -L-idopyranoside est obtenu avec un rendement global de 55% (Schéma 31).

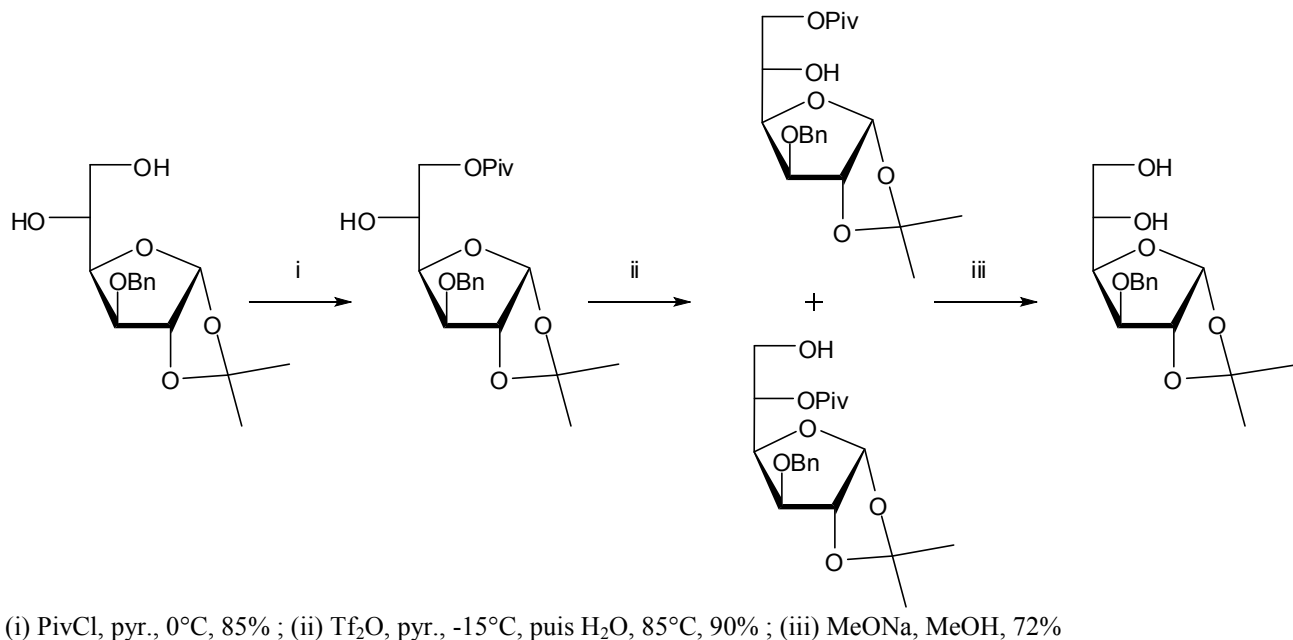


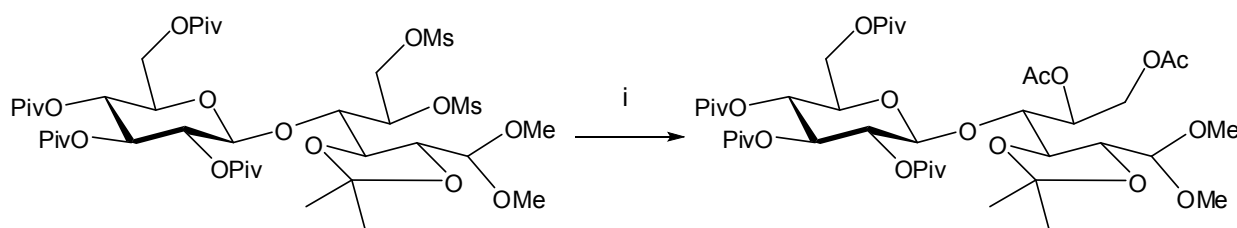
Schéma 31

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

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

c) Application aux disaccharides

Cette stratégie d'inversion de configuration par substitution nucléophile en C-5 a également été appliquée sur des disaccharides. Dans le cadre de la synthèse de thiodisaccharides, Santoyo-González *et al.* ont employé cette méthode sur le diméthyl acétal du 4-*O*-(2',3',4',6'-tétra-*O*-pivaloyl- α -D-glucopyranosyl)-2,3-*O*-isopropylidène-aldéhyde-D-glucose pour obtenir le dérivé L-*ido*. Les hydroxyles en C-5 et C-6 ont été activés sous forme de mésyles, et la substitution a été réalisée à l'aide d'acétate de sodium, conduisant ainsi au dérivé L-*ido* avec un rendement de 60% (Schéma 32).¹¹²



(i) NaOAc, Ac₂O, AcOH reflux, 60%

Schéma 32

d) Conclusion

La substitution nucléophile en C-5 est une méthode efficace pour transformer des dérivés D-*gluco* en L-*ido*. Cependant, l'utilisation d'un dérivé furanique est nécessaire pour effectuer l'inversion de configuration, une hydrolyse conduisant ensuite au dérivé sous forme pyranique. Cette méthodologie ne serait donc pas applicable au disaccharide **EF**, la liaison glycosidique empêchant l'ouverture du furane.

4 - Condensation de nucléophiles sur des pentodialdoses

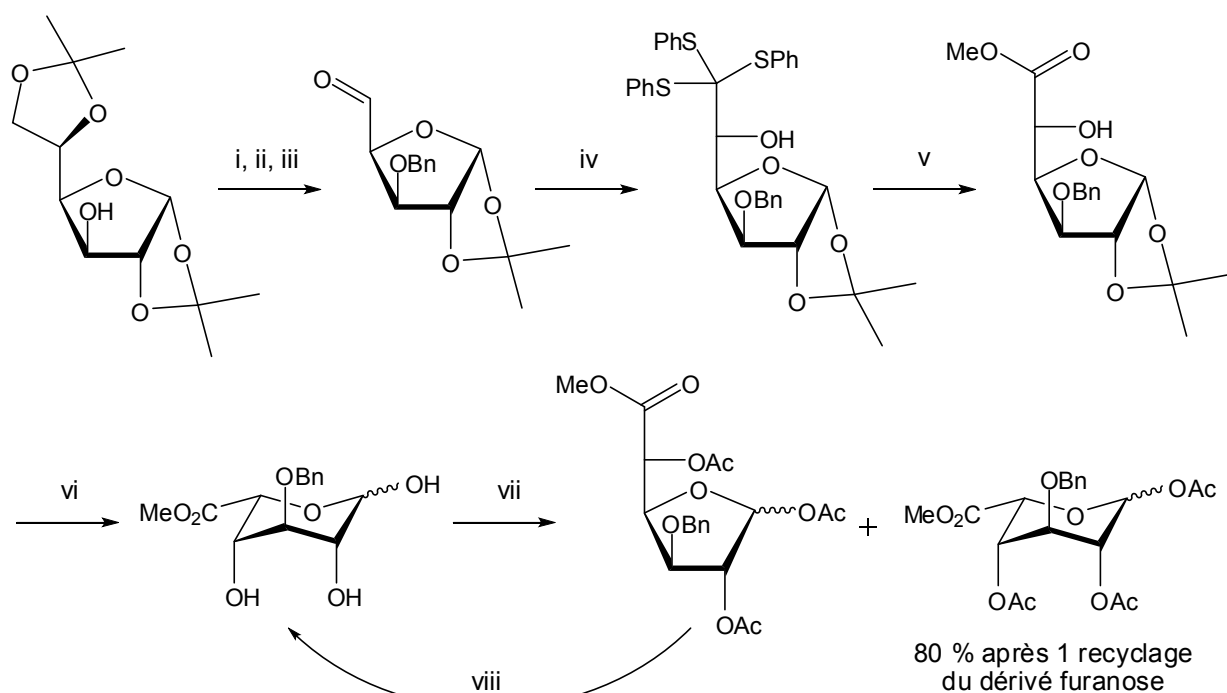
a) Utilisation d'organolithiens

Récemment, dans le but de synthétiser des fragments d'héparane sulfate, Bonnafé *et al.* ont obtenu une sélectivité totale L-*ido* en utilisant un organolithien, le *tris*-(phénylthio)méthyllithium.^{113,114} Ils décrivent ainsi une synthèse très intéressante de dérivé d'acide L-iduronique avec de très bons rendements, en partant du 1,2:4,5-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranoside (Schéma 33).

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

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

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



(i) NaH, BnBr, DMF ; (ii) AcOH 60%, 50°C ; (iii) NaIO₄, Bu₄NBr, CH₂Cl₂ / H₂O, 94% (3 étapes) ; (iv) (PhS)₃CLi, -78°C, THF, 92% ; (v) CuO, CuCl₂, MeOH / H₂O / CH₂Cl₂, 94% ; (vi) TFA / H₂O (9:1), quantitatif ; (vii) Ac₂O, pyr. ; (viii) K₂CO₃, MeOH.

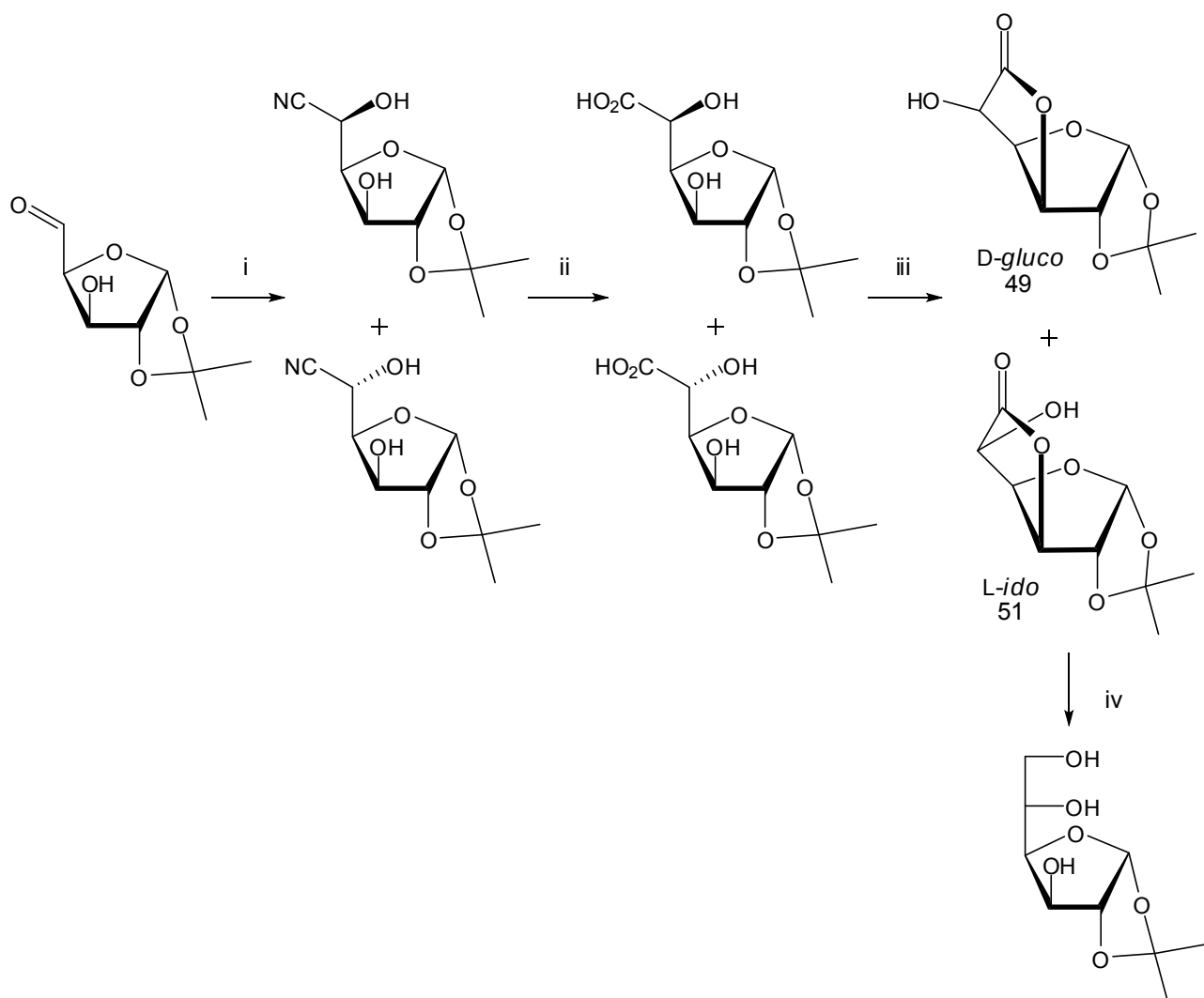
Schéma 33

b) Réaction de cyanohydrination

La réaction de cyanohydrination dans le but de faire de l'homologation de sucres a été utilisée pour la première fois par Kiliani en 1887.¹¹⁵ En 1955, Wolfrom et Shafizadeh ont publié la condensation de cyanure de sodium sur le 1,2-*O*-isopropylidène-D-xylo-dialdopentofuranose.¹¹⁶ Le mélange de cyanohydrines obtenu a ensuite été converti en lactones correspondantes, puis après séparation, la 1,2-*O*-isopropylidène-L-idofuranurono-γ-lactone a été réduite par LiAlH₄, conduisant ainsi au 1,2-*O*-isopropylidène-L-idofuranose (Schéma 34).

(115) Kiliani, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 339-346.

(116) Shafizadeh, F.; Wolfrom, M. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2568-2569.

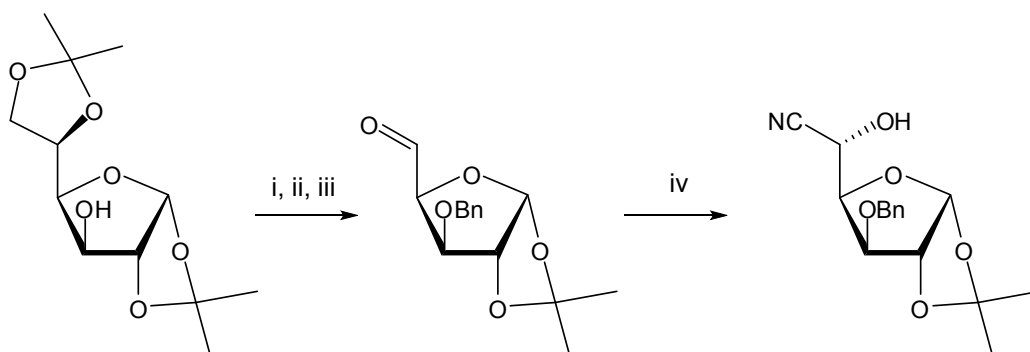


(i) NaCN, NaHCO₃, H₂O, 0°C ; (ii) HCl 4N ; (iii) toluène, reflux, 25% (3 étapes) ; (iii) LiAlH₄ (76%)

Schéma 34

Très récemment, Gardiner *et al.* ont étudié à nouveau la réaction de cyanohydrination dans de nouvelles conditions, afin d'augmenter l'excès diastéréoisomérique (*d.e.*).¹¹⁷ Ils ont pu constater que la réaction est complète très rapidement (moins de 30 minutes), mais également que plus le temps de réaction est long et plus le *d.e.* du composé L-ido est élevé. En effet, les deux épimères de cyanohydrine sont en équilibre mais celui de configuration L-ido cristallise préférentiellement, déplaçant de ce fait lentement l'équilibre en sa faveur. Ainsi, après 5 jours, en présence de MgCl₂ comme additif, le *d.e.* est de 90%, pour un rendement de réaction de 94%. De plus, le résidu issu des eaux mères de recristallisation du composé, contenant un mélange de cyanohydrines L-ido et D-gluco, peut être rééquilibré en 5 jours dans les mêmes conditions, établissant à nouveau un *d.e.* en L-ido de 90%. En conséquence, le dérivé L-ido cyanohydrine est obtenu aisément en 4 étapes à partir du 1,2:4,5-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranoside avec un rendement global de 76% (Schéma 35).

(117) Hansen, S. U.; Barath, M.; Salameh, B. A. B.; Pritchard, R. G.; Stimpson, W. T.; Gardiner, J. M.; Jayson, G. C., *Org. Lett.* **2009**.



(i) BnCl, Bu₄NHSO₄, NaOH, THF ; (ii) AcOH / H₂O ; (iii) NaIO₄ ; (iv) KCN, MgCl₂, H₂O / EtOH, 76% (4 étapes)

Schéma 35

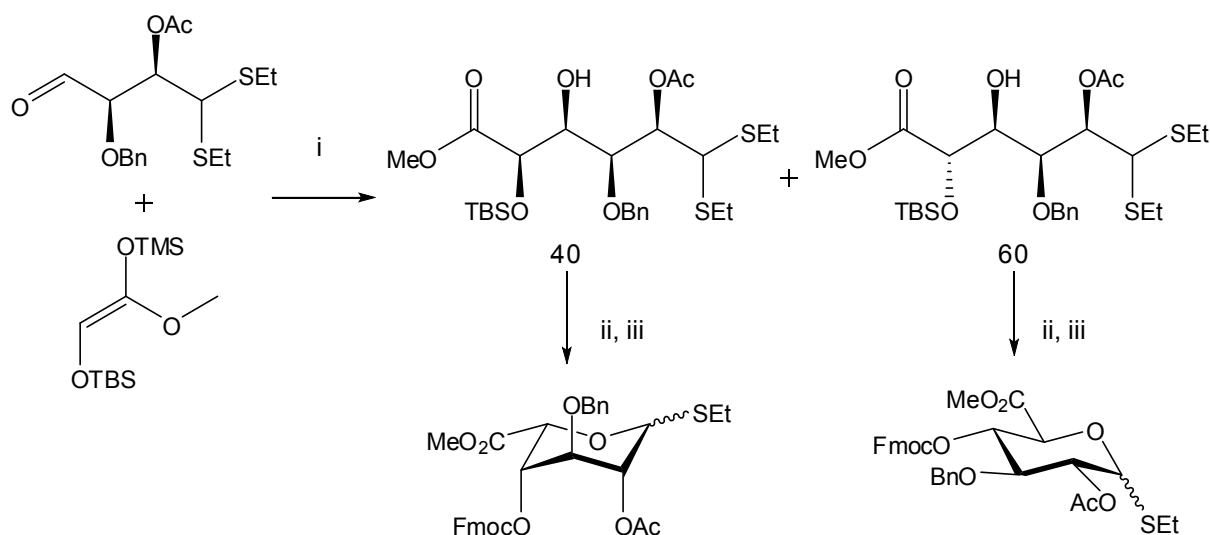
c) Conclusion

Bien que la stéréosélectivité obtenue lors de condensation de nucléophiles sur des pentodialdoses soit très intéressante, ces réactions nécessitent, comme pour la substitution nucléophile en C-5, des sucres sous forme furanique. Cette fois encore ces réactions ne sont donc pas applicables à la méthodologie souhaitée.

5 - Autres méthodes

a) Aldolisation de tétroses

En 2005, Seeberger et son équipe réalisent la synthèse *de novo* d'acides L-hexuroniques par aldolisation puis cyclisation d'aldéhydes thioglycosides, synthétisés à partir du L-arabinose (Schéma 36).¹¹⁸



(i) BF₃.Et₂O, CH₂Cl₂, 0°C, 95% ; (ii) FmocCl, pyr. puis HF.pyr., THF, 76% ; (iii) NIS, CH₂Cl₂, quantitatif

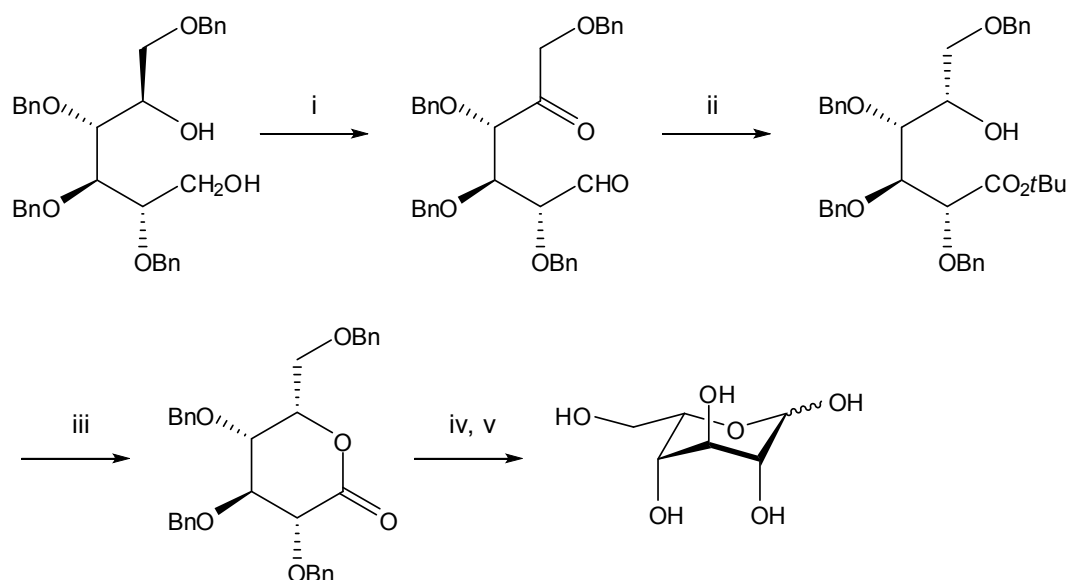
Schéma 36

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

La réaction d'aldolisation de Mukaiyama fournit un mélange de diastéréoisomères D-*gluco*, L-*ido* avec une sélectivité défavorable en L-*ido* (40:60), ce qui semble assez peu intéressant. Toutefois, cette séquence réactionnelle permet d'accéder directement à un monosaccharide activé en position anomérique, facilitant ainsi la formation d'oligosaccharides.

b) A partir de D-glucitol

Iadosini *et al.* ont montré qu'une réaction de Tishchenko intramoléculaire appliquée à des hexos-5-uloses, pouvait être exploitée comme étape-clé pour la préparation de sucres rares de configuration L tels que le L-idose.¹¹⁹ Un aldulose est tout d'abord formé à partir du 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucitol par double oxydation de Swern, puis une réaction de Tishchenko intramoléculaire est réalisée par traitement avec *t*-BuOSmI₂, formant ainsi un ester de *tert*-butyle. Une séquence de réaction incluant une lactonisation, une réduction suivie d'une débenzylation est ensuite effectuée, conduisant au L-idose avec un rendement global de 65% (Schéma 37).



(i) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, THF ; (ii) *t*-BuOSmI₂, THF ; (iii) TFA / CH₂Cl₂ (1:1), 0°C, 76% (3 étapes) ; (iv) DIBAL, toluène, -70°C, 92% ; (v) Pd/C, HCO₂H / MeOH, sonication, 93%

Schéma 37

Une explication possible quant à la diastéréosélectivité de la réaction de Tishchenko peut être avancée grâce au modèle proposé par Uenishi (Figure 18).¹²⁰

(119) Adinolfi, M.; Barone, G.; De Lorenzo, F.; Iadonisi, A., *Synlett* **1999**, 3, 336-338.

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

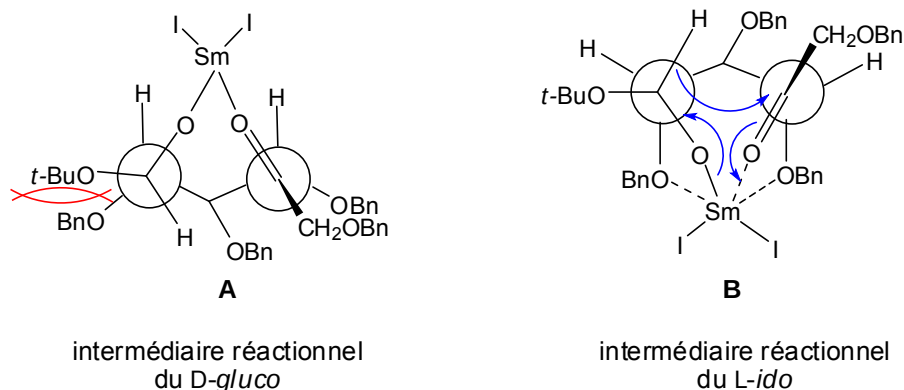


Figure 18

Du fait de l'encombrement stérique engendré par les groupements *t*-butyle et benzyle, l'intermédiaire **A** conduisant au dérivé D-gluco est défavorisé. Cette gêne n'est non seulement pas présente dans l'intermédiaire **B**, mais le complexe de samarium est stabilisé par coordination avec les groupements benzyles. Ceci explique la diastéréosélectivité totale.

Cette méthode permet un accès rapide au L-idose, en revanche elle n'est pas applicable à un disaccharide.

c) A partir du *myo*-inositol

Le *myo*-inositol, l'un des inositols les plus abondants, joue un rôle significatif dans de nombreux systèmes biologiques ; l'inositol triphosphate (IP₃) par exemple agit comme second messenger pour la libération des ions calcium intracellulaires. En 1988, Ogawa *et al.* ont mis au point une synthèse de dérivé d'acide L-iduronique impliquant une oxydation régiosélective de Baeyer-Villiger, à partir du 1,4,5,6-tétra-*O*-benzyl-*myo*-inositol racémique, ce dernier étant obtenu aisément en partant du *myo*-inositol.¹²¹ Un dédoublement racémique est réalisé en utilisant l'acide L-(+)-*O*-acétylmandélique comme groupement protecteur, permettant ainsi de séparer les inositols L et D. L'inositol L est ensuite oxydé par le réactif de Jones, et la cétone obtenue subit une oxydation de Baeyer-Villiger pour conduire à une lactone hémiacétalique. Après ouverture de la lactone et élimination du groupement acétylmandéyle, le composé linéaire L-*ido* est obtenu. Une transacétalisation conduit ensuite au composé cyclique dérivé d'acide L-iduronique en un mélange d'anomères (Schéma 38).

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

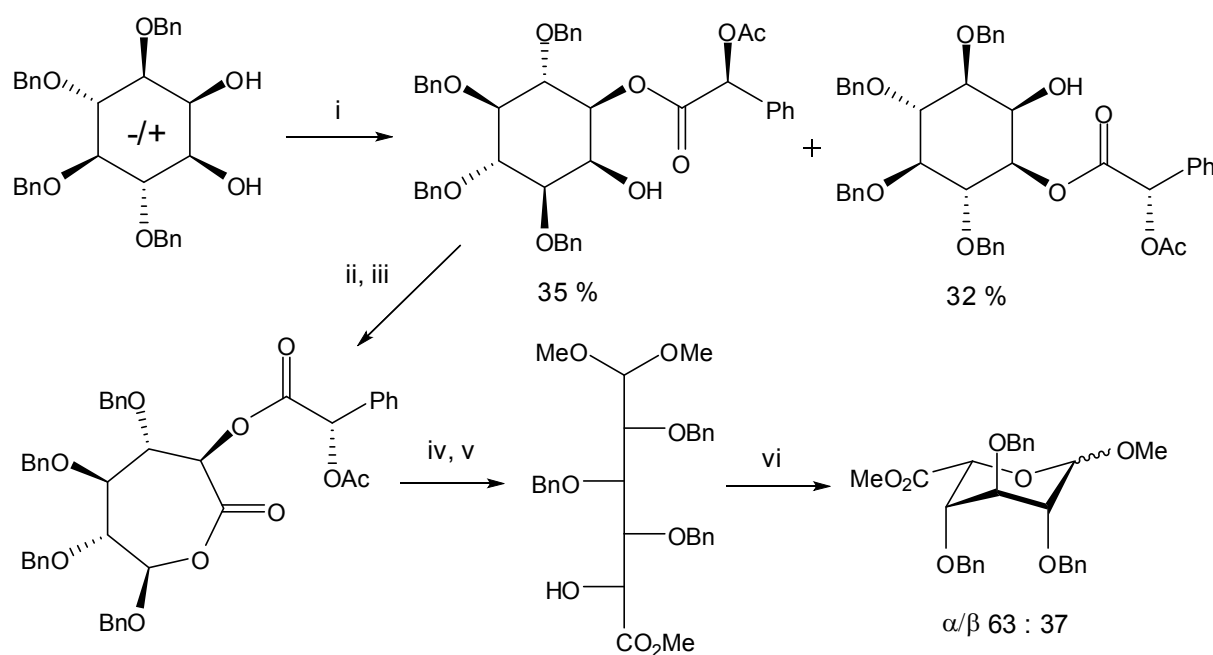


Schéma 38

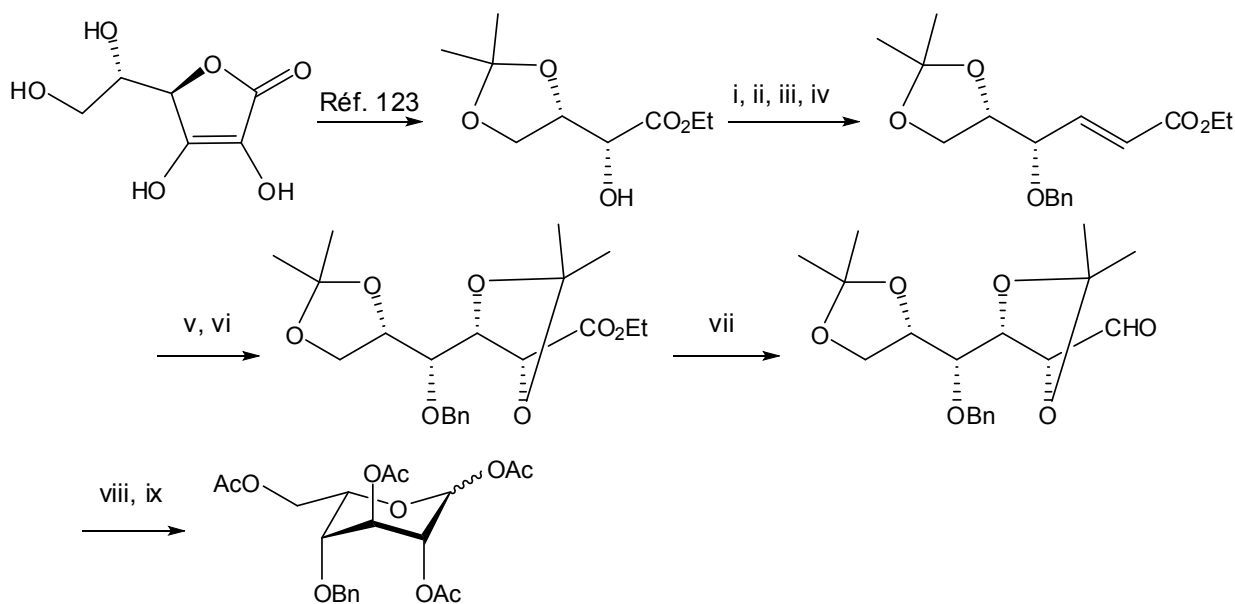
Cette synthèse a l'avantage majeur d'utiliser un substrat abondant et bon marché pour obtenir un dérivé d'acide L-iduronique. Toutefois le dédoublement racémique puis l'obtention d'un mélange d'anomères diminue fortement le rendement. De plus cette synthèse ne serait pas extrapolable à un disaccharide.

d) A partir d'acide L-ascorbique

Récemment, Sasaki *et al.* ont publié une synthèse diastéréosélective de chacun des huit L-hexoses à partir d'acide L-ascorbique, dont l'étape clé est une dihydroxylation asymétrique de Sharpless.¹²² L'acide L-ascorbique est tout d'abord converti en dérivé de tétrorse selon les conditions décrites par Panzica *et al.*, avant de subir une benzylation, puis une réduction de l'ester et une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons conduisant à un ester α - β insaturé de configuration *E*.¹²³ La dihydroxylation asymétrique de Sharpless utilisant l'AD-mix α conduit au diol qui est ensuite protégé sous forme d'isopropylidène. Enfin, après réduction de l'ester, cyclisation en milieu acide puis acétylation, le dérivé de L-idose est obtenu en mélange α / β avec un ratio 40:60 (Schéma 39).

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

(123) 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.



(i) BnBr, Ag₂O, CH₂Cl₂, 85% ; (ii) LiBH₄, Et₂O, 0°C, 95% ; (iii) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78°C, 95% ; (iv) (C₂H₅O)₂POCH₂CO₂Et, NaH, benzène, 80% ; (v) AD-mix α , MeSO₂NH₂, *t*-BuOH / H₂O, 90% ; (vi) DMP, APTS cat., acétone, 96% ; (vii) DIBAL, toluène, 95% ; (viii) Amberlite IR 120 ; (ix) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 60% (2 étapes)

Schéma 39

Comme dans le cas du *myo*-inositol, cette méthode utilise un substrat de départ abondant et bon marché, de plus les rendements sont globalement très bons. Cependant, elle nécessite un grand nombre d'étapes et conduit à un mélange d'anomères α/β 40:60.

6 - Approches précédemment étudiées au sein du groupe

Au cours des dernières années, plusieurs études ont été réalisées au sein du groupe S.U.C.R.E.S. pour trouver des voies de synthèse originales de dérivés d'acide L-iduronique.^{124,125,126} Nous n'en présenterons ici que quelques exemples.

a) Cyclisation d'amides activés obtenus à partir de la gluconolactone

Le but de cette stratégie est de faire un dérivé de L-idose en utilisant comme substrat de départ la D-glucono-1,5-lactone, un produit commercial et peu valorisé de l'industrie sucrière. Après protection et ouverture de la lactone par une amine, l'inversion de configuration est réalisée par substitution nucléophile en C-5, qui entraîne une cyclisation intramoléculaire (Schéma 40).

(124) Convers, E. Nouvelles voies de synthèse de dérivés de l'acide L-iduronique dans le cadre du développement du pentasaccharide actif de l'héparine (SR 90107A). Thèse de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Nancy, **2002**.

(125) Alvès, M. H. Nouvelles approches de synthèse de dérivés de l'acide L-iduronique à partir de gluconolactones. Thèse de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Nancy, **2005**.

(126) Jackowski, O. Nouvelles voies d'accès à des dérivés d'acide L-iduronique. Thèse de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Nancy, **2007**.

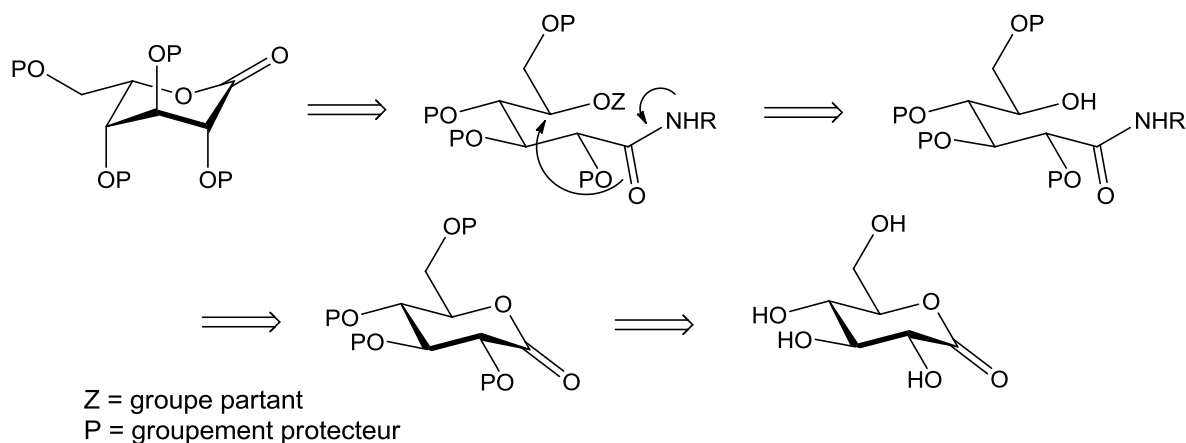
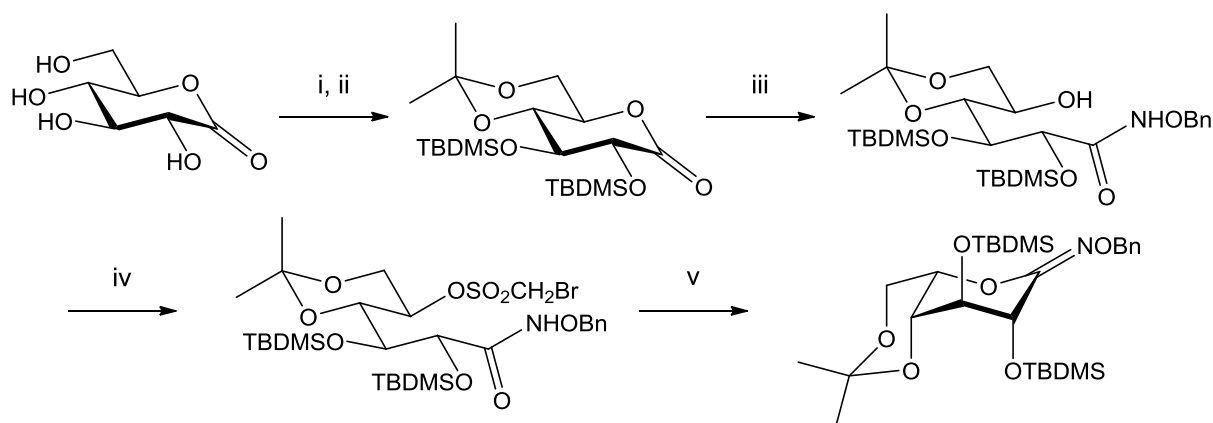


Schéma 40

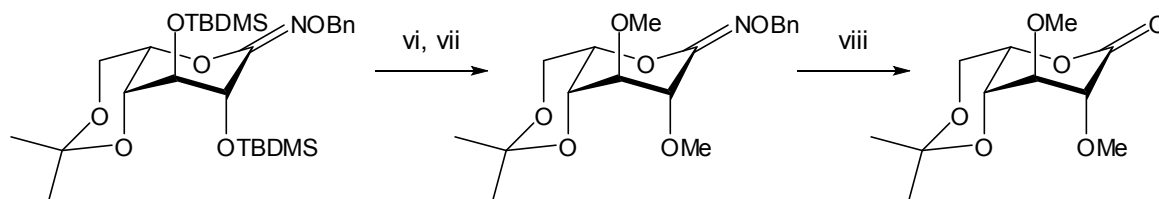
L'étude a porté sur la sélection des groupements protecteurs, de l'amine ainsi que du groupement partant nécessaires à la cyclisation. Après de nombreux essais, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant un isopropylidène pour les hydroxyles 4 et 6, et des *t*-butyldiméthylsilyles en position 2 et 3. La *O*-benzylhydroxylamine a été choisie pour l'ouverture de la lactone, et le groupe activant permettant la substitution est le chlorure de bromométhansulfonyle (Schéma 41).¹²⁴



(i) DMP, ACS, DMF, 0°C ; (ii) TBDMSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 40-45°C, 68% (2 étapes) ; (iii) BnONH₂.HCl, *i*-PrMgCl, THF, -20°C, 81% ; (iv) BrCH₂SO₂Cl, DMAP cat., pyr. CH₂Cl₂, 72% ; (v) pyr., 40-45°C, 90%

Schéma 41

Les pentasaccharides synthétiques utilisés étant méthylés en position 2 et 3, il a donc fallu remplacer les groupements protecteurs silylés. Après changement de groupements protecteurs et désoxylation, la lactone de configuration *L-ido* est finalement obtenue en 8 étapes à partir de la D-glucono-1,5-lactone, avec un rendement global de 18% (Schéma 42).¹²⁵



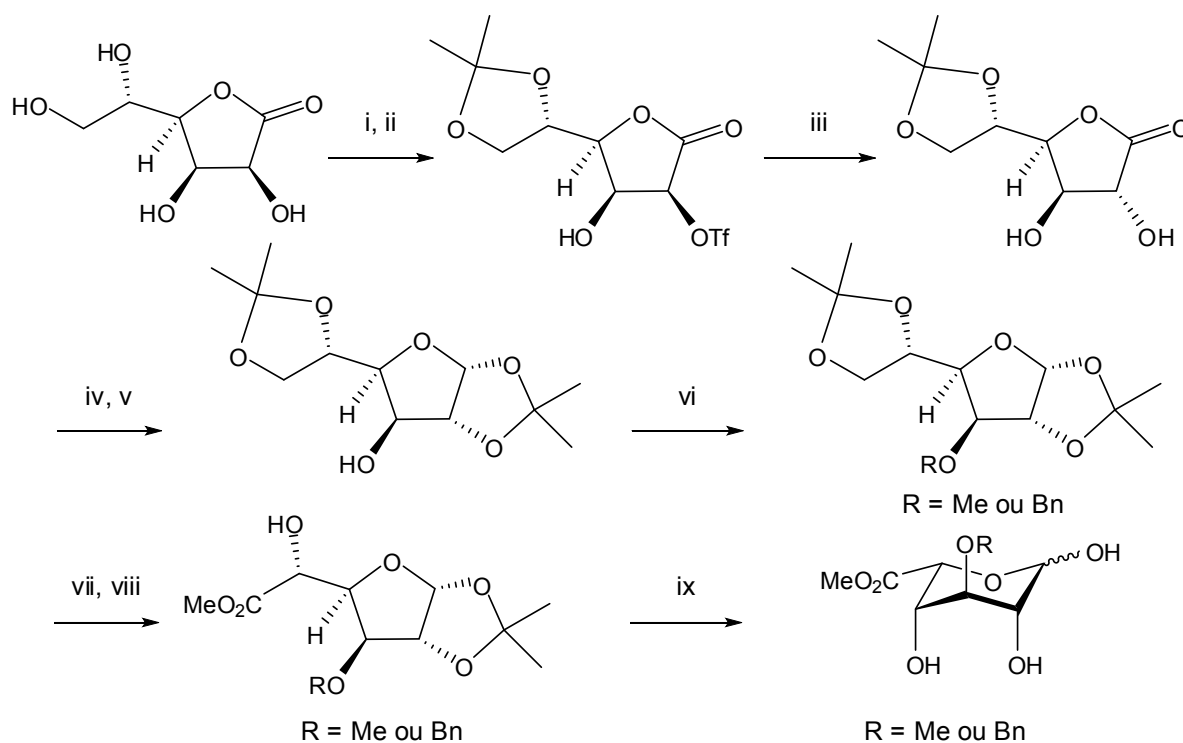
(vi) Bu_4NF , THF, quantitatif ; (vii) MeI, Ag_2O , DMF, quantitatif ; (viii) APTS. H_2O , acétone, 58%.

Schéma 42

Durant le cours de ces travaux de thèse, Ikegami *et al.* ont publié cette méthode de substitution nucléophile par cyclisation d'amides activés avec inversion de configuration en C-5.¹²⁷ Ils ont utilisé la tétra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone comme substrat de départ et ont effectué la cyclisation par réaction de Mitsunobu, observant une faible part de *N*-cyclisation.

b) A partir de la L-gulono-1,4-lactone

Jusqu'à présent, les différentes stratégies étudiées pour obtenir des dérivés d'acide L-iduronique à partir de dérivés *D-gluco* reposent sur une inversion de configuration en C-5. Les dérivés *L-gulo* ne diffèrent également des dérivés *L-ido* que par un seul centre stéréogène, celui en C-2. Ainsi, une voie de synthèse a été mise en place à partir de la L-gulono-1,4-lactone (Schéma 43).¹²⁵



(i) 2-méthoxypropène, APTS cat., DMF, 0°C, 85% ; (ii) Tf_2O , pyr., CH_2Cl_2 , -20°C ; (iii) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Cs}$, butanone, t.a., puis hydrolyse, 70% (2 étapes) ; (iv) DIBAL, toluène, -50°C, quantitatif ; (v) DMP, APTS cat., acétone, puis Na_2CO_3 , 72% ; (vi) NaH, MeI ou BnBr, DMF, 82 ou 89% ; (vii) AcOH / H_2O (8 : 2), quantitatif ; (viii) a) TEMPO cat., NaOCl puis Ag_2O , MeOH, 80°C, 50% (2 étapes) ; (ix) TFA / H_2O (9 : 1), quantitatif

Schéma 43

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

Dans un premier temps l'inversion de configuration en C-2 est réalisée par substitution nucléophile, puis la lactone est réduite. Une série de protections-déprotections conduit à un diol qui est oxydé sélectivement par du TEMPO, et l'aldéhyde est à nouveau oxydé pour conduire à l'acide carboxylique qui est par la suite estérifié. Une hydrolyse acide permet ensuite d'obtenir les L-iduronates de méthyle. Cette approche originale permet d'accéder à des iduronates dont on peut aisément faire varier le groupement en position 3. Le rendement global de cette synthèse est d'environ 10%.

c) Dihydroxylation diastéréosélective d'un *exo*-glycal

Une nouvelle voie de synthèse a été étudiée pour former un dérivé d'acide L-iduronique. Cette stratégie consiste à effectuer l'inversion de configuration par dihydroxylation diastéréosélective d'un 5,6-*exo*-glycal, l'hydroxyle supplémentaire en position 5 étant éliminé par désoxygénation de Barton-McCombie (Schéma 44).

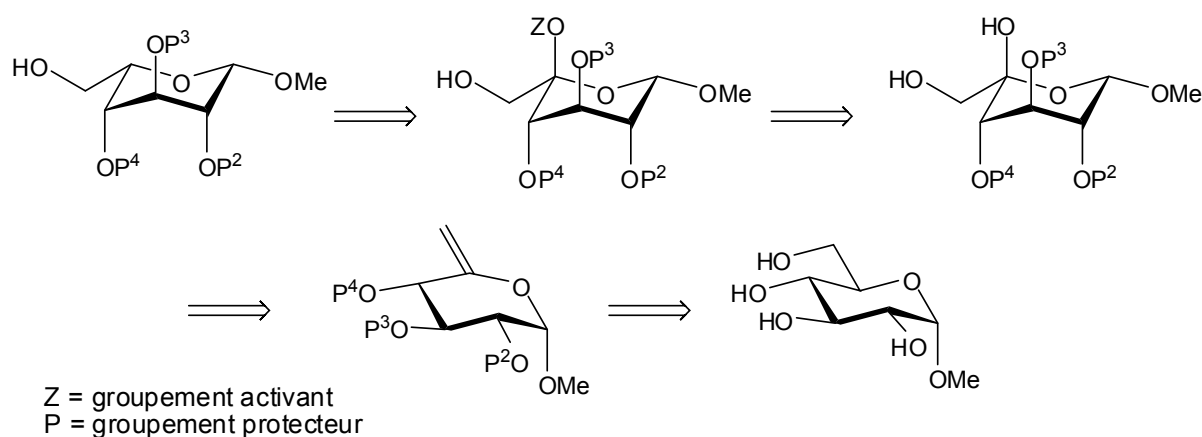
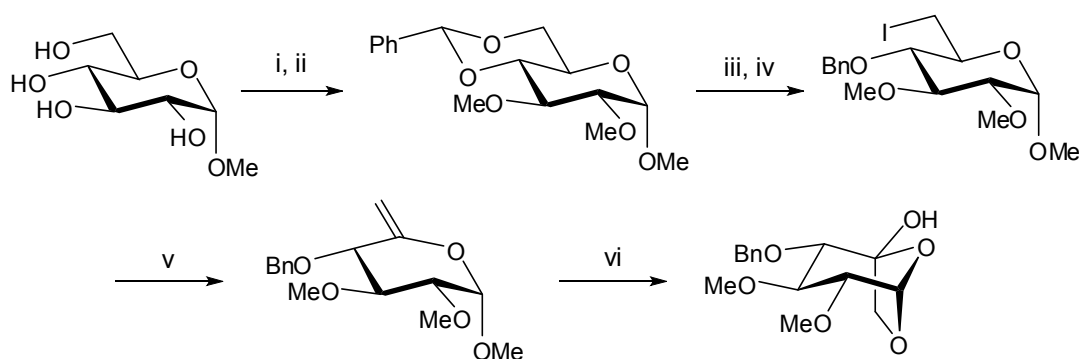


Schéma 44

Le produit de départ est le méthyl-α-D-glucopyranoside, le centre anomérique restant bloqué durant toute la synthèse. La sélection des groupements protecteurs est importante, surtout en position 4 afin de bloquer la cyclisation en forme furanique.

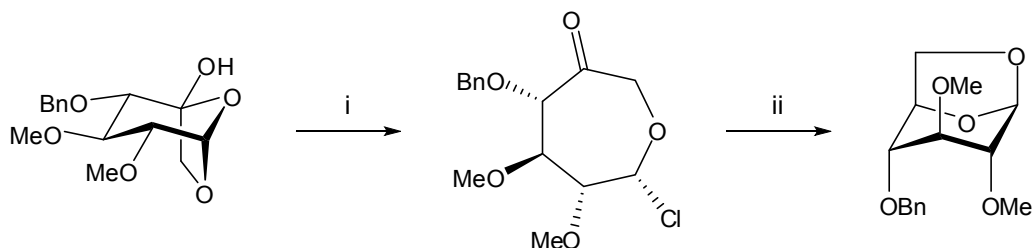
Différents groupements protecteurs ont été testés pour arriver au dérivé halogéné qui subit ensuite une réaction d'élimination pour obtenir l'*exo*-glycal correspondant. Le produit est ensuite engagé dans une réaction de dihydroxylation conduisant, après purification sur silice, au dérivé 1,6-anhydro-L-idopyrano-5-ulose avec un rendement global de 42% (Schéma 45).¹²⁶



(i) Benzaldéhyde diméthyl acétal, APTS.H₂O cat., DMF, pression réduite, 50°C puis "one-pot" (ii) NaH, MeI, 83% (2 étapes) ; (iii) BH₃.THF, Yb(OTf)₃, CH₂Cl₂, 94% ; (iv) PPh₃, I₂, imidazole, toluène, 60°C, 90% ; (v) NaH, DMF, 80% ; (vi) K₂OsO₄ 8% mol, NMO, *t*-BuOH / H₂O, 75%

Schéma 45

De nombreuses méthodes de désoxygénation ont ensuite été testées, soit avec l'hydroxyle libre, soit après activation, notamment sous forme de composés thiocarbonylés pour effectuer une réaction de Barton-McCombie. Cependant, le produit désoxygéné n'a jamais été isolé. Un dérivé septanose a parfois été observé, mais des études sur ce composé afin de comprendre le mécanisme de sa formation et d'en tirer parti n'ont pas permis de le former de manière exclusive, ou de le transformer en produit de configuration L-*ido* (Schéma 46).



(i) PhO(CS)Cl, pyr., CH₂Cl₂, 25% ; (ii) DIBAL, toluène, 80%

Schéma 46

7 - Conclusion

L'étude bibliographique a mis en évidence le grand nombre de méthodes mises au point ces quarante dernières années pour obtenir des dérivés de l'acide L-iduronique à partir de composés plus aisément accessibles ; beaucoup de méthodes décrites utilisent des dérivés de configuration D-*gluco*. Cet engouement a été d'autant plus important que les premiers pentasaccharides synthétiques sont apparus.

Malgré la grande diversité des méthodes présentées, aucune ne semble satisfaire toutes les conditions nécessaires pour effectuer l'épimérisation directe permettant de former **GH** à partir d'**EF**. En effet, certaines n'ont pas une stéréosélectivité intéressante, d'autres ont un nombre d'étapes trop important ou bien ne sont pas applicables sur un disaccharide. Il est donc encore et toujours d'actualité de trouver des voies de synthèses originales d'obtention de dérivés d'acide L-iduronique.

Résultats et discussion

Introduction

L'ensemble des recherches présentées dans la partie bibliographique a conduit à une diminution importante du nombre d'étapes nécessaires pour former le pentasaccharide entièrement *O*-méthylé et *O*-sulfaté utilisé à l'heure actuelle, et également à l'augmentation du rendement de sa synthèse (Figure 19).

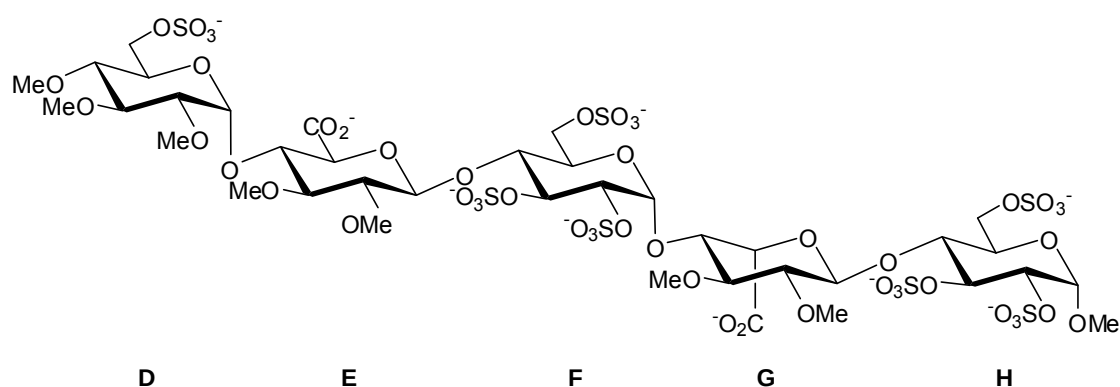


Figure 19 : Idraparin

Il est aisé de constater qu'hormis la configuration d'un des carbones en position 5, les disaccharides **EF** et **GH** sont identiques. Pour des raisons évidentes de coût de production, le disaccharide **EF** est donc obtenu industriellement par épimérisation du disaccharide **GH**. Cette technique, bien qu'elle entraîne une réduction importante du nombre d'étapes de synthèse du pentasaccharide, ne permet pas de s'affranchir de la préparation fastidieuse du résidu **G** de configuration *L-ido*. Fort de cette constatation, une nouvelle voie a été envisagée au sein de notre laboratoire. Elle consiste, à l'inverse, en l'obtention du disaccharide **GH** à partir du disaccharide **EF**, par épimérisation de la position 5 du résidu **E**. Ainsi, le disaccharide à préparer aurait la configuration *D-gluco*, et une "simple" inversion en C-5 permettrait d'obtenir l'autre disaccharide.

Pour que ce procédé soit avantageux, il était nécessaire d'imaginer une nouvelle méthode d'inversion de configuration dont la stéréosélectivité serait totale, et dont le nombre d'étapes ne soit pas trop conséquent. De plus, des contraintes industrielles sont imposées, notamment en ce qui concerne le substrat de départ qui doit être abondant et bon marché, et les groupements protecteurs des hydroxyles en position C-2 et C-3 qui doivent être des éthers méthyliques.

Avant de travailler sur le disaccharide, économiquement moins abordable, et afin de tester notre méthodologie, c'est l'utilisation d'un monosaccharide comme modèle qui a fait l'objet de ce travail de thèse. Le but de notre synthèse est de créer un radical centré en C-5 qui s'additionnerait à un dérivé propargylique en position 4, créant ainsi un cycle furanique de configuration relative *trans*, impliquant nécessairement une configuration *L-ido* du cycle

pyranique. Cette approche permettrait d'éviter les problèmes liés aux réactions de β -élimination. La rétrosynthèse envisagée est la suivante (Schéma 47).

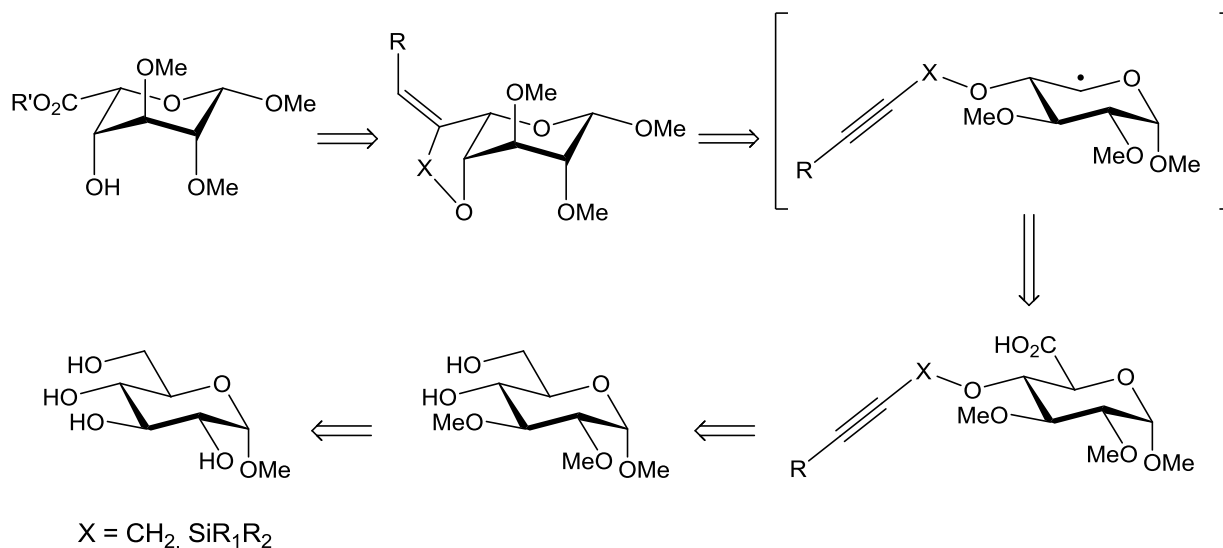


Schéma 47

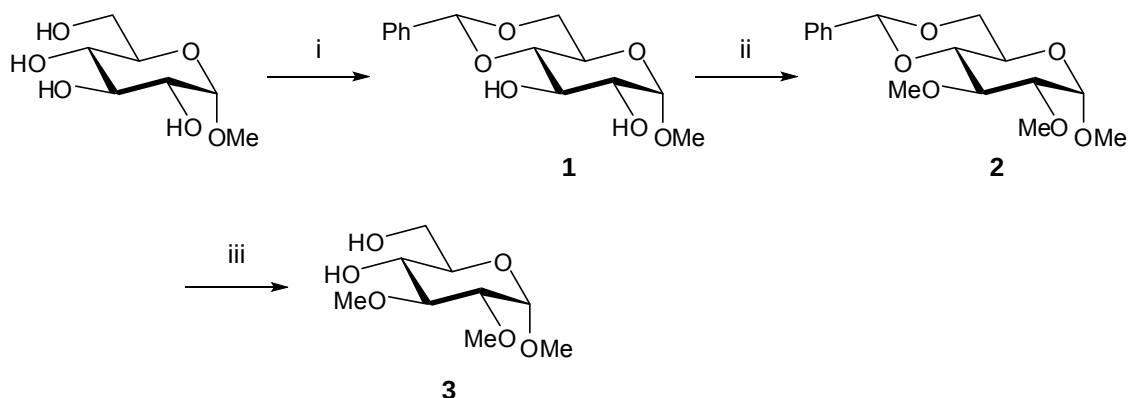
Le dérivé d'acide L-iduronique serait obtenu par coupure oxydante d'un cycle à 5 chaînons. Ce cycle résulterait d'une cyclisation radicalaire intramoléculaire entre un radical obtenu par décarboxylation radicalaire et un alcyne. Le synthon dérivé d'acide D-glucuronique nécessaire à la décarboxylation serait obtenu après oxydation sélective de l'alcool primaire et alkylation en position 4 du diol correspondant. Ce diol proviendrait de l' α -D-méthylglucopyranoside qui aurait subi une séquence de protection-déprotection adéquate.

I/ Inversion de la configuration en C-5

1 - Préparation du dérivé d'acide D-glucuronique

a) Obtention du diol tri-O-méthylé

Avant d'effectuer la réaction d'oxydation conduisant au dérivé d'acide D-glucuronique, il était nécessaire de protéger les hydroxyles en position 2 et 3. Comme il a été décrit précédemment, la protection sous forme d'éthers méthyliques permet de garder une activité similaire à celle du pentasaccharide naturel, ces groupements sont donc utilisés industriellement pour préparer des pentasaccharides synthétiques. L'obtention du diol **3** a été réalisée par une séquence de protection-déprotection en 3 étapes, à partir de l' α -D-méthylglucopyranoside. Tout d'abord les hydroxyles en C-4 et C-6 ont été protégés sous forme de benzylidène dans des conditions classiques en présence d'acide de Lewis. Puis une réaction de Williamson a conduit aux éthers méthyliques. Enfin, une hydrolyse acide a permis de déprotéger les hydroxyles en C-4 et C-6. Le diol **3** a ainsi été obtenu avec un rendement global de 57% (Schéma 48) :



(i) PhCHO, ZnCl₂, 72% ; (ii) NaH, MeI, THF anhydre, 88% ; (iii) APTS.H₂O cat., MeOH 90%

Schéma 48

b) Oxydation sélective au TEMPO

Les réactions d'oxydation sont abondamment utilisées en recherche académique. Cependant, pour des raisons de sécurité (risque incendie) et environnementales, elles ne représentent pas plus de 3% des réactions utilisées à l'échelle industrielle dans le domaine pharmaceutique.¹²⁸ Toutefois, pour former le dérivé d'acide D-glucuronique, il est désormais nécessaire d'oxyder sélectivement l'alcool primaire en acide carboxylique. Il existe assez peu de méthodes sélectives d'oxydation d'alcool primaire en présence d'alcool secondaire. On peut néanmoins citer le système Pt/O₂ ou encore des complexes de ruthénium comme

(128) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B., *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 253-258.

$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ou $\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{OH})\text{-salen}$, mais ces méthodes peuvent se révéler coûteuses.^{129,130,131,132}

C'est en 1962 que pour la première fois, un dérivé de TEMPO (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle) a été synthétisé et rapporté comme un radical libre, non conjugué, stable.¹³³ Dès lors, de nombreux analogues ont été synthétisés et la découverte de ses comportements chimiques, notamment son potentiel redox, ont attiré l'attention d'un nombre grandissant de chimistes. Le TEMPO possède plusieurs avantages d'utilisation :

- il est efficace en conditions douces, généralement température ambiante, et bien souvent à des quantités inférieures à 1% molaire
- il nécessite des co-oxydants bon marché comme l'eau de javel
- il peut être chimiosélectif des alcools primaires, et il est possible en fonction des conditions opératoires d'éviter la suroxydation
- il est généralement utilisé en milieu biphasique, et en fonction du substrat peut même être utilisé en milieu totalement aqueux

Toutes ces raisons font qu'aujourd'hui le TEMPO est devenu le catalyseur de choix, dans l'industrie, pour l'oxydation d'alcools primaires.¹³⁴

Une grande diversité de molécules a été utilisée pour effectuer des oxydations au TEMPO. Dans le domaine de la chimie des sucres on peut notamment citer les travaux de Flitsch *et al.* ainsi que ceux de Györgydeák *et al.*, qui ont oxydé sélectivement les hydroxyles primaires de dérivés de glucose, avant d'effectuer l'estérification des acides obtenus.^{135,136}

Dans leur revue, de Nooy *et al.* montrent que le radical stable nitroxyyle est en premier lieu oxydé par un co-oxydant (appelé également oxydant secondaire), généralement l'hypochlorite de sodium, pour donner un sel d'oxoammonium (l'oxydant primaire). Ce sel va ensuite être responsable de l'oxydation de l'alcool en aldéhyde. L'hydroxylamine résultante est recyclée *in situ* soit par le co-oxydant, soit par réaction de médiamutation (rétrodismutation) avec le sel d'oxoammonium, pour donner à nouveau le radical nitroxyyle de départ. Une co-catalyse avec des ions bromures augmente la cinétique de réaction, ces derniers sont convertis

(129) Tomioka, H.; Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1605-1608.

(130) Marino, J. P.; Fernandez de la Pradilla, R.; Laborde, E., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4898-4913.

(131) Rejzek, M.; Mukhopadhyay, B.; Wenzel, C. Q.; Lam, J. S.; Field, R. A., *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 460-466.

(132) Mizoguchi, H.; Uchida, T.; Ishida, K.; Katsuki, T., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3432-3435.

(133) Neiman, M. B.; Rozantsev, E. G.; Mamedova, Y. G., *Nature* **1962**, 196, 472-474.

(134) Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S. G.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B., *Chemical Reviews* **2006**, 106, 2943-2989.

(135) Davis, N. J.; Flitsch, S. L., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1181-1184.

(136) Györgydeák, Z.; Thiem, J., *Carbohydr. Res.* **1995**, 268, 85-92.

en ions hypobromites qui sont des oxydants beaucoup plus actifs que les ions hypochlorites (Schéma 49).¹³⁷

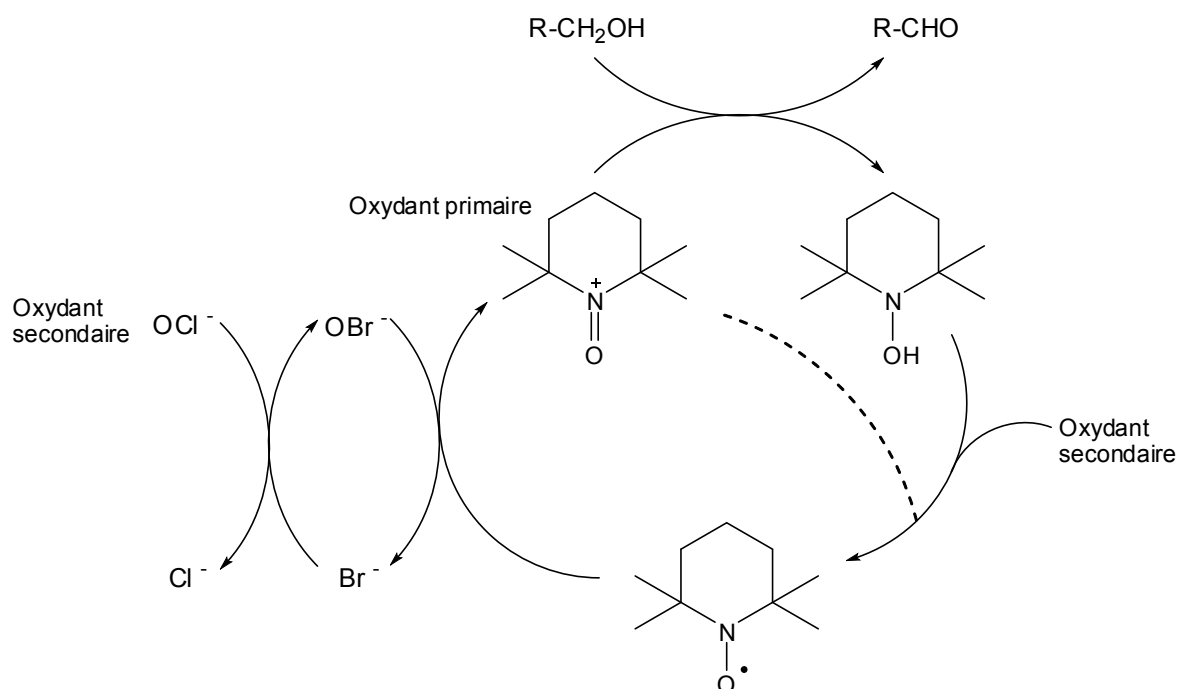


Schéma 49

Bien que le mécanisme ne soit pas encore totalement élucidé, il est supposé qu'en milieu basique, un réarrangement de type élimination de Cope s'opère, impliquant un état de transition cyclique (Schéma 50). Par voie de conséquence, les alcools secondaires stériquement plus encombrés, s'oxydent plus lentement que les alcools primaires.

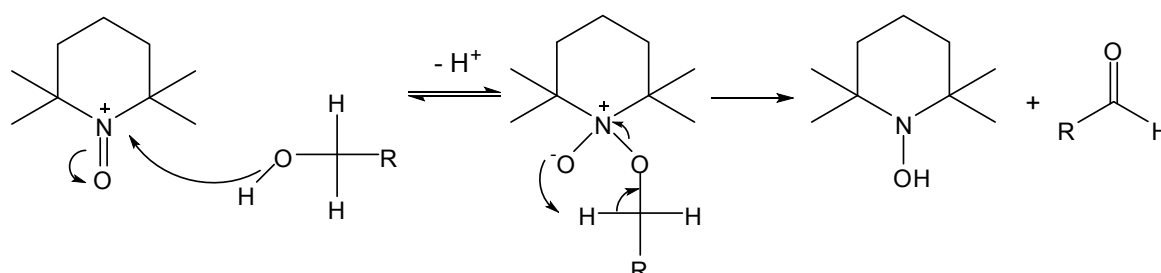


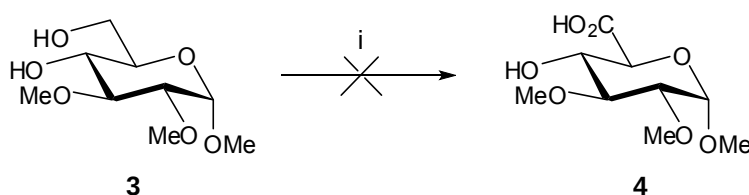
Schéma 50

Lorsque l'oxydation est réalisée en milieu monophasique organique, la réaction s'arrête à la formation de l'aldéhyde. En revanche, en milieu biphasique ou en solution aqueuse, les substrats hydrophiles sont suroxydés en acides carboxyliques. Ceci s'explique par l'hydratation réversible de l'aldéhyde en *gem*-diol correspondant qui, après oxydation par le sel d'oxoammonium, conduit à l'acide carboxylique. Il est ainsi aisé d'obtenir le produit désiré en fonction des conditions opératoires choisies.

(137) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H., *Synthesis* **1996**, 1996, 1153-1176.

de Nooy *et al.* ont également testé l'influence du pH et de la concentration en TEMPO et en co-oxydant, sur l'oxydation sélective d'alcools primaires de sucres solubles dans l'eau.¹³⁸ Ils ont ainsi démontré que le pH optimal pour ces réactions se situe entre 10,5 et 11. Ils ont également étudié les cinétiques de réaction en fonction de la concentration en TEMPO, NaOCl et NaBr, et ont constaté que la réaction est de premier ordre par rapport au TEMPO et aux ions Br⁻.

Dans le cadre de notre synthèse, des conditions de réaction en catalyse par transfert de phase ont été utilisées. Le manque de réactivité nous a conduit à utiliser le catalyseur de transfert de phase en condition stœchiométrique, sans toutefois plus de succès (Schéma 51 et Tableau 2).



(i) NaOCl, TEMPO, KBr, NaHCO₃, Bu₄NCl, CH₂Cl₂ / H₂O, 0°C → t.a.

Schéma 51

	NaOCl	TEMPO	KBr	Bu ₄ NCl
1 ^{er} essai	3,3 éq	0,02 éq	0,1 éq	0,05 éq
2 ^{ème} essai	3,3 éq	0,02 éq	0,1 éq	1 éq

Tableau 2

Etant donné les résultats obtenus, une autre méthode d'oxydation a été envisagée. On trouve dans la littérature, quelques réactions d'oxydation utilisant la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH). Mangholz et Vasella ont par exemple utilisé la DBDMH pour oxyder une sulfonylhydrazide en sulfonylhydrazone (Schéma 52).¹³⁹

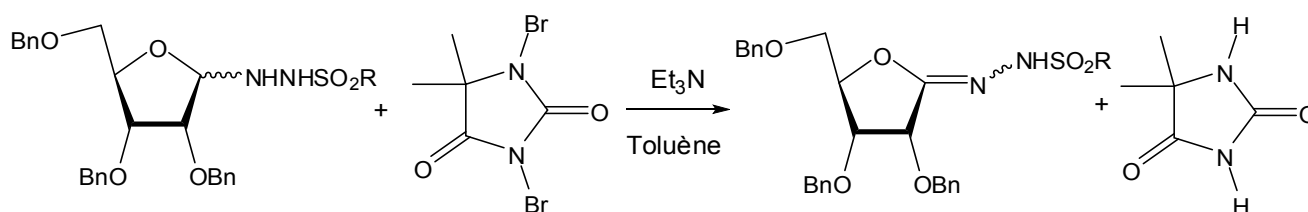


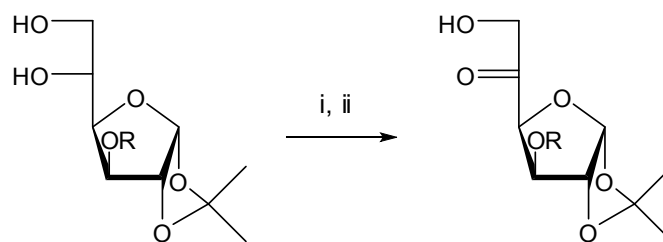
Schéma 52

L'oxydation de dérivés stannylène de sucres a également été décrite en utilisant la DBDMH.¹⁴⁰ Cette technique conduit à partir d'un diol, à la formation d'une α-hydroxycétone (Schéma 53).

(138) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H., *Carbohydr. Res.* **1995**, 269, 89-98.

(139) Mangholz, S. E.; Vasella, A., *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1020-1035.

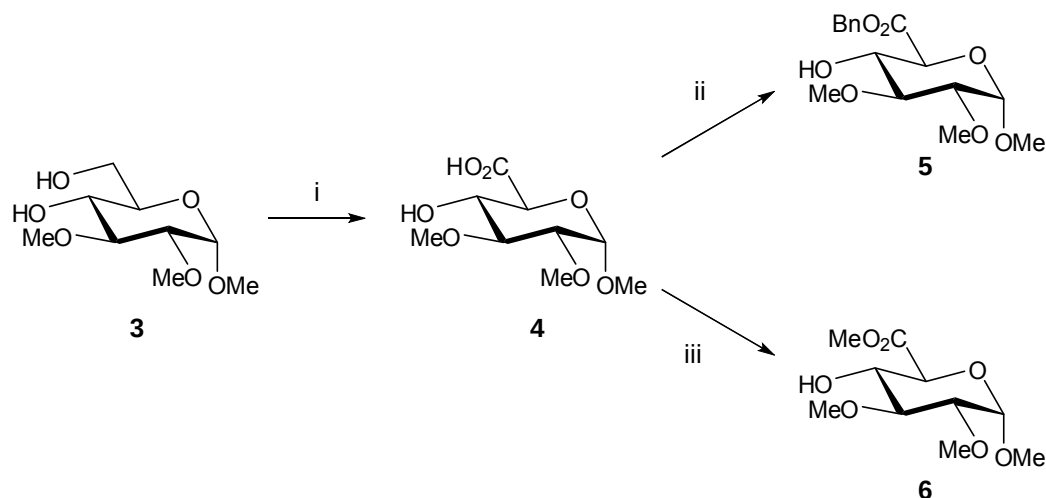
(140) Söderman, P.; Widmalm, G., *Carbohydr. Res.* **1999**, 316, 184-186.



(i) Bu_2SnO , tamis moléculaire 3Å, MeOH ; (ii) DBDMH (0,55 éq.), CHCl_3 94% (R = Bn) ou 90% (R = Me) (2 étapes)

Schéma 53

La régiosélectivité n'étant pas celle qui est souhaitée dans notre cas, nous avons décidé d'utiliser la DBDMH comme co-oxydant du TEMPO, en remplacement de l'hypochlorite de sodium et du KBr, afin d'oxyder sélectivement l'alcool primaire. Les conditions utilisées ont entraîné la disparition du produit de départ au profit d'un composé très polaire et soluble dans l'eau qui laissait présager l'apparition de l'acide carboxylique. Cependant, la diméthylhydantoïne ainsi que son dérivé mono-bromé, deux sous-produits possibles de la réaction, sont également solubles dans l'eau. L'acide carboxylique n'a donc pas été isolé mais son apparition a été confirmée par la formation des esters méthylique et benzylique correspondants (Schéma 54).



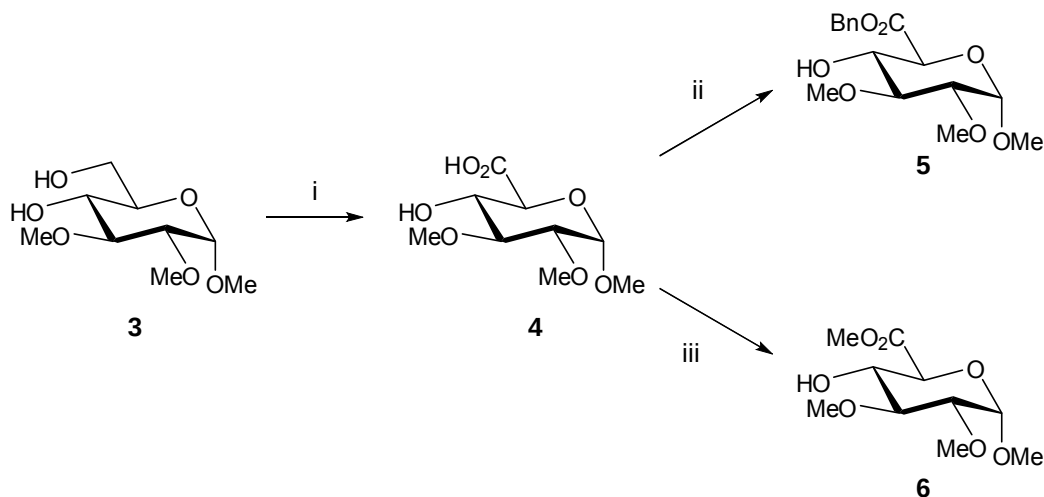
(i) DBDMH, TEMPO (0,04 éq.), NaHCO_3 , H_2O / MeCN puis (ii) BnBr, Bu_4NCl , H_2O / CH_2Cl_2 , 21% (2 étapes) ou (iii) APTS. H_2O (0,2 éq.), MeOH reflux, 80% (2 étapes)

Schéma 54

Outre le fait d'avoir prouvé qu'il était possible d'effectuer l'oxydation sélective de l'alcool primaire du composé **3** grâce au TEMPO, deux observations ont également été faites :

- il est possible d'effectuer l'oxydation du composé **3** en milieu monophasique aqueux.
- l'oxydation n'avait pas fonctionné précédemment non pas à cause du TEMPO, puisqu'ici il a été efficace, mais probablement à cause du co-oxydant.

Le degré de chlore de la bouteille d'eau de javel utilisée a ainsi été mis en cause. Nous avons donc décidé d'effectuer à nouveau les séquences d'oxydation-estérification précédentes en milieu aqueux, en utilisant comme co-oxydant de l'hypochlorite de sodium dont le degré de chlore est correct, avec du NaBr (Schéma 55).



(i) NaOCl (13%), TEMPO (0,04 éq.), NaBr (0,2 éq.), H₂O, 0°C puis (ii) Et₃N, BnBr, Bu₄NBr, H₂O / CH₂Cl₂ reflux, 33% (2 étapes) ou (iii) APTS.H₂O (0,2 éq.), MeOH reflux, 89% (2 étapes)

Schéma 55

Cette fois encore d'après la CCM, la conversion de l'alcool est totale, cependant l'acide carboxylique n'a pas été purifié par cristallisation ou par colonne de chromatographie sur gel de silice ; il a toutefois été débarrassé des sels issus de la réaction d'oxydation par solubilisation dans un solvant organique suivie d'une filtration des sels, avant d'être engagé dans les réactions d'estérification. Les esters **5** et **6** ont bien été obtenus, confirmant notre hypothèse quant à la qualité de l'hypochlorite de sodium utilisé auparavant. De plus, les rendements sont légèrement meilleurs que ceux obtenus avec la DBDMH, tout en évitant la formation de ses sous-produits, en utilisant un solvant non toxique et peu cher, et avec un co-oxydant qui est également peu coûteux.

c) Activation de l'acide carboxylique

La méthode de décarboxylation radicalaire la plus usuelle est la décarboxylation de Barton. Cette dernière s'effectue par l'intermédiaire d'esters de pyridine-2-thione-*N*-oxycarbonyle, plus communément appelés esters de Barton ou esters de thiohydroxamate. Ces esters, que nous aborderons plus en détail dans une autre partie, sont très instables, notamment à la lumière. De plus, le sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine nécessaire pour effectuer cette réaction a un coût relativement élevé. C'est pour ces raisons que l'activation de l'acide carboxylique **4** a été étudiée en détail avant de faire les premiers essais de décarboxylation.

L'activation du dérivé d'acide D-glucuronique est essentielle à la formation de l'ester de Barton. Souhaitant isoler cet acide activé, la formation d'un ester de succinimide,

potentiellement cristallin, a été envisagée. Malheureusement, plusieurs tentatives de couplage à la DCC dans différents solvants n'ont pas conduit au dérivé attendu (Schéma 56).

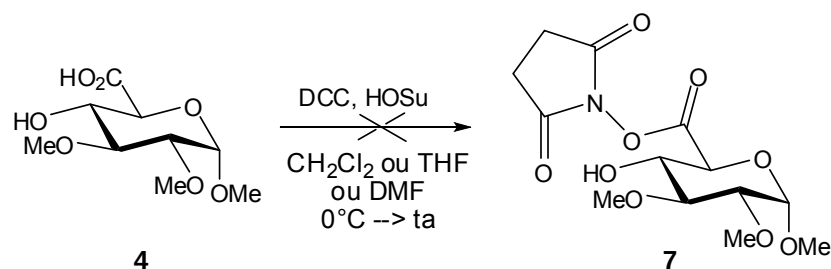


Schéma 56

Afin de trouver le meilleur agent de couplage pour former l'ester de Barton, des essais de formation d'amides ont été réalisés en utilisant la benzylamine comme modèle. Trois méthodes d'activation ont été utilisées, sous forme d'anhydride mixte, sous forme de chlorure d'acide, ou bien d'acyloxyphosphonium (Schéma 57 et Tableau 3).

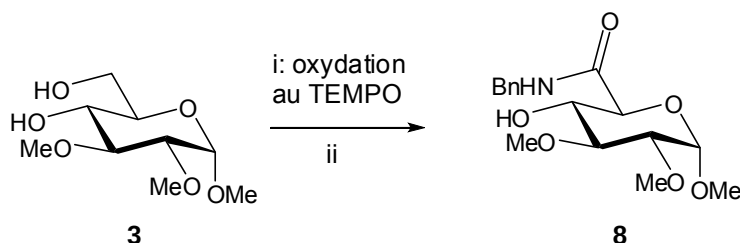


Schéma 57

(ii) Conditions opératoires	Rendement (sur 2 étapes)
IBCF, Et ₃ N, DMF, -5°C → t.a., puis benzylamine	16 %
(COCl) ₂ , DMF cat., CH ₂ Cl ₂ , 0°C → t.a., puis Et ₃ N, benzylamine	0 %
PyBOP, Et ₃ N, benzylamine, CH ₂ Cl ₂	83 %

Tableau 3

Le faible rendement obtenu par couplage à l'IBCF s'explique par la formation prévisible d'un produit secondaire qui s'avère être obtenu de façon majoritaire. En effet, l'hydroxyle en position 4 étant libre, un doublet de l'oxygène peut aisément effectuer une attaque nucléophile sur le chloroformiate pour donner le carbonate correspondant (Schéma 58). Ainsi, l'IBCF étant consommé dans une réaction secondaire alors qu'il est engagé en quantité stœchiométrique dans la réaction, une partie de l'acide carboxylique n'a pas réagi.

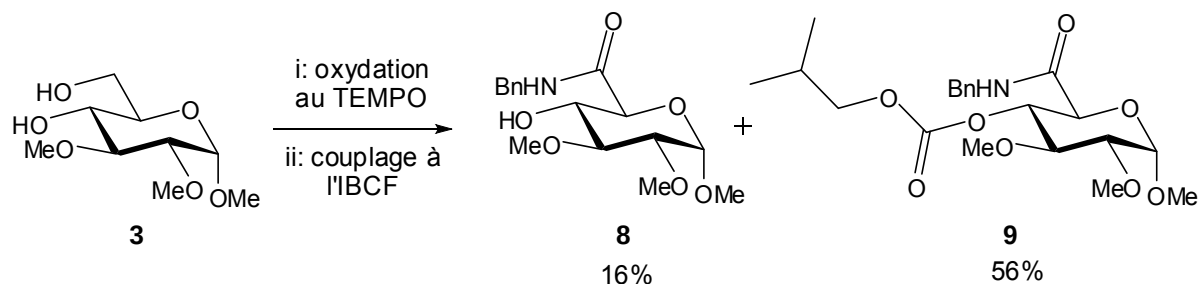


Schéma 58

L'hydroxyle libre en position 4 peut également induire une réaction non désirée dans le cadre de la formation d'un chlorure d'acide, car l'utilisation de conditions classiques avec du chlorure de thionyle conduirait à substituer l'hydroxyle activé par un atome de chlore. En 1920, Adams et Ulich ont utilisé le chlorure d'oxalyle comme réactif pour la conversion d'acides carboxyliques en chlorures d'acides.¹⁴¹ Plus tard, l'utilisation de DMF en quantité catalytique a été introduite, conduisant à un iminium intermédiaire hautement électrophile. De la même manière qu'avec le chlorure de thionyle, les sous-produits de la réaction sont tous gazeux (CO et CO₂). L'acide carboxylique va ensuite réagir avec l'iminium pour former le chlorure d'acide et régénérer le DMF (Schéma 59).

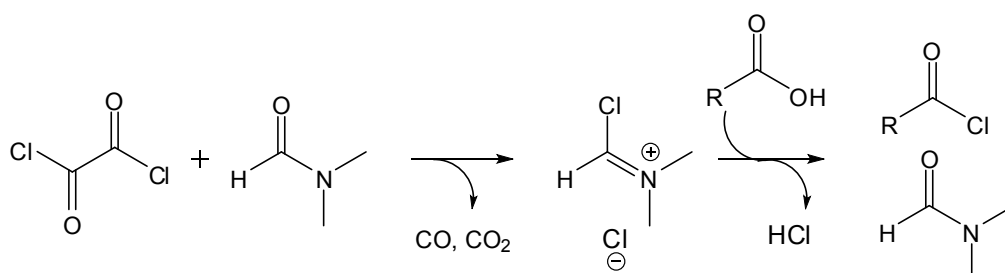


Schéma 59

Ces conditions appliquées à notre substrat n'ont malheureusement conduit à aucune conversion de l'acide carboxylique.

Les sels de phosphoniums, dont nous reparlerons plus en détail au paragraphe 5, sont généralement de très bons agents de couplage couramment utilisés en synthèse peptidique. L'utilisation de PyBOP, après oxydation sélective du diol **3**, a permis d'obtenir l'amide **8** avec un bon rendement de 83%.

2 - Essais de réactions de décarboxylation radicalaire réductrice

a) Décarboxylation de Barton

La suite de la synthèse consiste à effectuer une réaction tandem décarboxylation-cyclisation intramoléculaire radicalaire. Afin de mieux contrôler les différents paramètres influençant la réaction tandem il nous a semblé préférable, dans un premier temps, de dissocier les deux réactions. Pour cela, il a été décidé de ne pas alkyler tout de suite l'hydroxyle en C-4 par l'alcyne envisagé, dans le but d'étudier la réaction de décarboxylation radicalaire.

- *Etude bibliographique de la décarboxylation de Barton*

Les réactions radicalaires sont des outils puissants en synthèse organique. Parmi celles-ci, la conversion d'un acide carboxylique en ester de thiohydroxamate (ester PTOC ou

(141) Adams, R.; Ulich, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 599-611.

ester de Barton) suivie d'une rupture homolytique est une source classique de radicaux. Cette séquence de réaction est utilisée pour simplement décarboxyler une molécule, mais aussi pour remplacer l'acide carboxylique par un autre groupement fonctionnel et ainsi générer de nouvelles liaisons carbone-carbone, carbone-oxygène, carbone-soufre, carbone-sélénium, carbone-phosphore ou carbone-halogène.¹⁴² Les premières synthèses de ces esters ont été réalisées par Barton *et al.* en 1983.^{143,144} Ils ont décrit la décarboxylation d'acides diversement substitués, notamment de stéroïdes, soit pour obtenir les nor-alcanes correspondants, soit en alternative à la réaction de Hunsdiecker pour former les halogéno-nor-alcanes (Schéma 60 et Tableau 4).

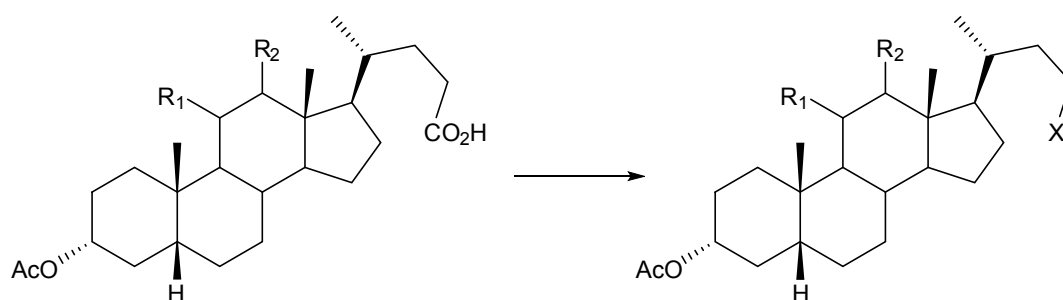


Schéma 60

R ₁	R ₂	X (rendement)
Oxo	H	H (77%)
Oxo	H	Br (72%)
H	Oxo	H (91%)
H	OAc	H (92%)
H	OAc	Cl (95%)

Tableau 4

Le mécanisme proposé par Barton est le suivant (Schéma 61) :

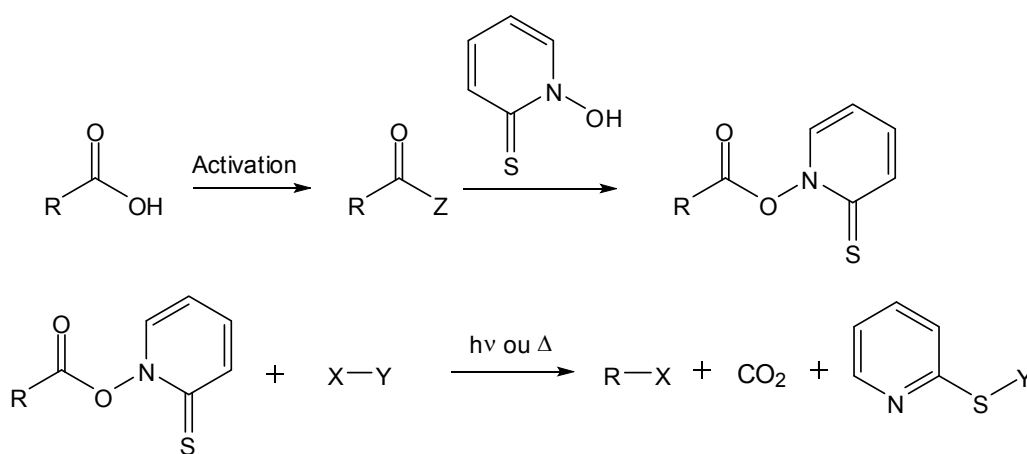


Schéma 61

(142) Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V., *Tetrahedron* **2009**, 65, 3563-3572.

(143) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939-941.

(144) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4979-4982.

En premier lieu, l'acide carboxylique est activé (Z), puis la *N*-hydroxypyridine-2-thione réagit pour donner l'ester de Barton. Une rupture homolytique de la liaison N-O s'effectue ensuite soit de manière photochimique soit de manière thermique, conduisant à la perte d'une molécule de CO₂. Enfin, le radical alkyle R• obtenu est capté par un piègeur de radical (X-Y). Cette réaction est classée dans la famille des réactions en chaîne radicalaires (Schéma 62).

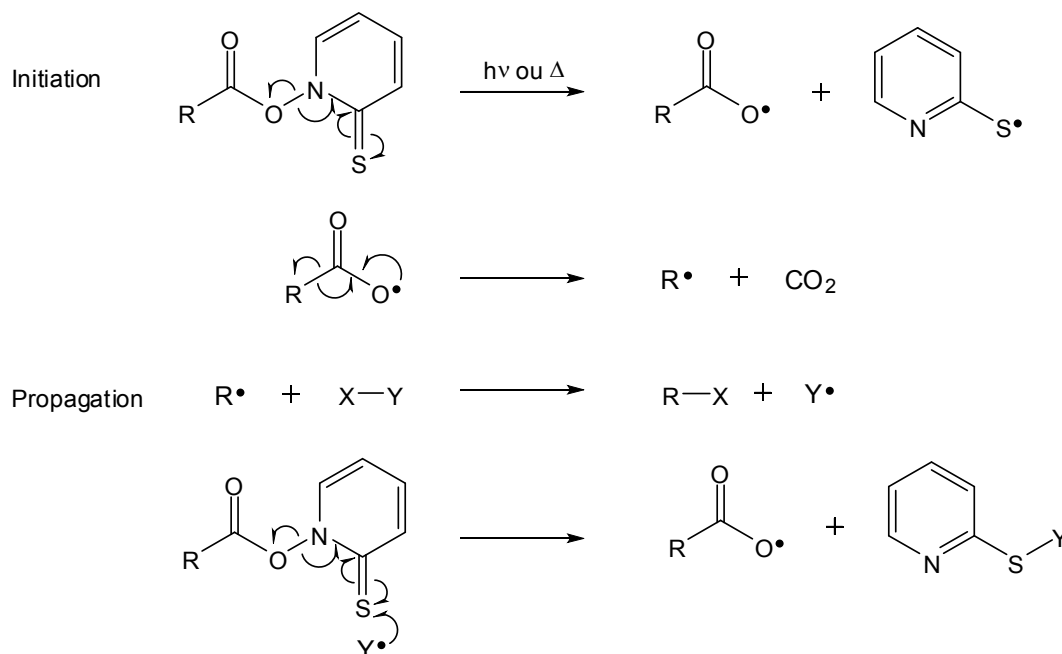
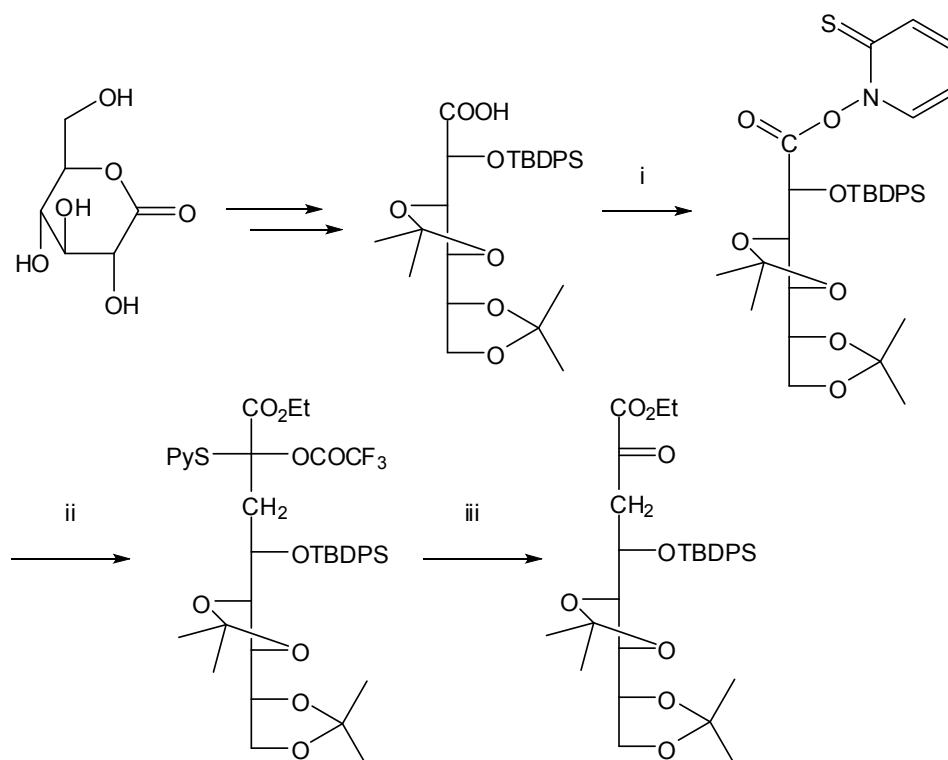


Schéma 62

Après formation de la nouvelle espèce R-X, le radical Y• attaque l'atome de soufre de l'ester de Barton, formant ainsi une liaison S-Y et créant un sulfure d'alkyle 2-pyridyle. Le piègeur de radical utilisé dépend du produit souhaité. Dans le cadre des décarboxylations réductrices (formation d'une liaison C-H), le piègeur de radical utilisé est un donneur d'hydrogène (Bu₃SnH, *t*-BuSH, TMS₃SiH, etc.). Pour créer une liaison C-C il convient d'utiliser un dérivé vinylique ou acétylénique. Pour une liaison C-Cl, le tétrachlorure de carbone devra être envisagé, etc.

Les réactions de décarboxylation de Barton ont été employées pour la synthèse de nombreux composés biologiquement actifs tels que des sucres, des acides-aminés, des vitamines, ou encore des terpènes.¹⁴² Dans le domaine des sucres on peut notamment citer la synthèse de dérivés d'acide 3-désoxy-D-*manno*-2-octulosonique (KDO) à partir de la D-glucono-1,5-lactone, réalisée par Barton *et al.* (Schéma 63).¹⁴⁵

(145) Barton, D. H. R.; De Almeida, M. V.; Liu, W.; Shinada, T.; Jaszberenyi, J. C.; Dos Santos, H. F.; Le Hyaric, M., *Tetrahedron* **2001**, 57, 8767-8771.



(i) *N*-hydroxy-2-thiopyridone, DCC, CH₂Cl₂, 0°C ; (ii) H₂C=C(OCOCF₃)(COOEt), hv, -30°C ; (iii) K₂CO₃ aq. saturée / acétone (1:1), -20°C puis t.a. (53% sur les 3 étapes)

Schéma 63

L'acide carboxylique est obtenu en trois étapes après ouverture, protection et saponification, à partir de la D-glucono-1,5-lactone. L'acide est ensuite activé par la DCC pour conduire à l'ester de Barton qui est ensuite irradié en présence d'α-(trifluoroacétoxy)acrylate d'éthyle suivi d'un traitement avec une solution aqueuse de K₂CO₃, pour donner le dérivé ester éthylique du D-gluco-KDO.

Cette méthodologie de synthèse avait déjà permis à Barton *et al.* d'obtenir l'acide 3-désoxy-D-arabino-2-heptulopyranosonique, composé utilisé dans la biosynthèse d'acides aminés aromatiques par certains micro-organismes, à partir de la D-ribonolactone (Schéma 64).¹⁴⁶

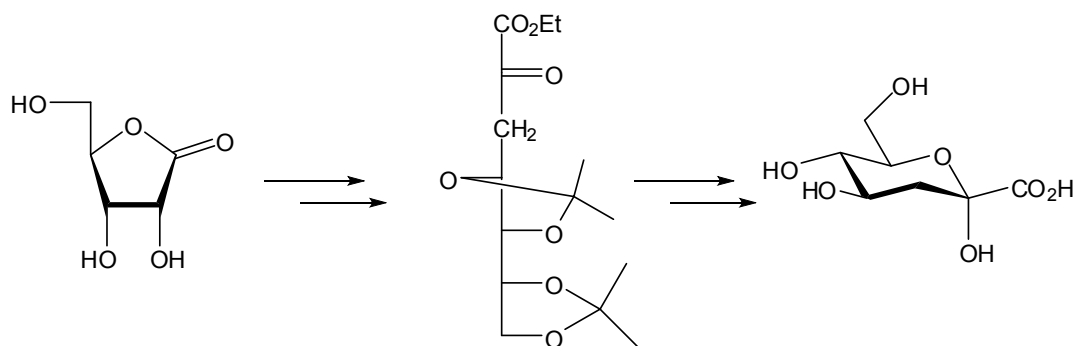
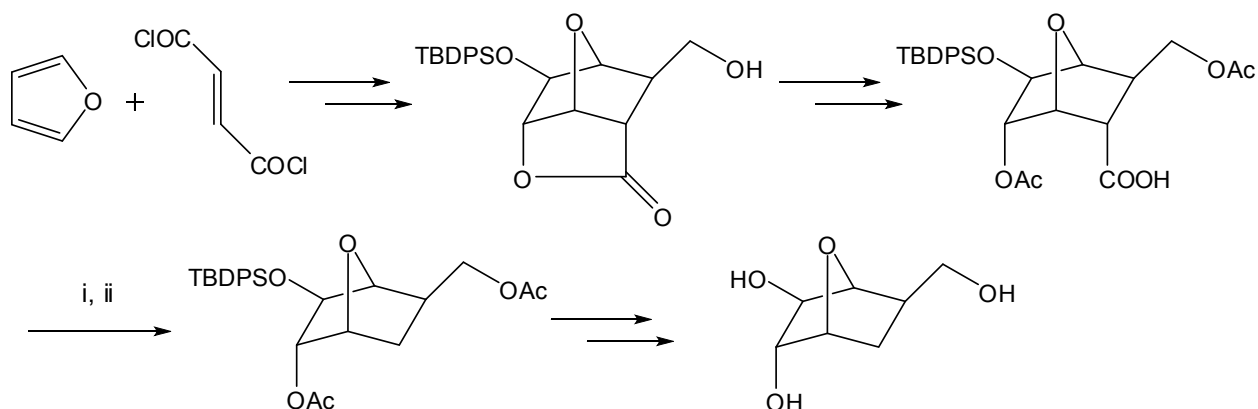


Schéma 64

(146) Barton, D. H. R.; Liu, W., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 367-370.

Plus récemment, Thomas *et al.* ont utilisé une réaction de décarboxylation réductrice pour effectuer la synthèse d'un carbasucre dérivé du 1,4-anhydro- β -D-galactopyranose, afin d'évaluer sa capacité à inhiber l'UDP-Galp mutase, une flavoenzyme qui catalyse l'interconversion entre les deux nucléotides UDP-Galp et UDP-Galf.¹⁴⁷ Ainsi, une réaction de Diels-Alder entre le furane et le chlorure de fumaryle leur a permis d'obtenir un squelette 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane, qui après de nombreuses transformations les a conduits à l'acide carboxylique désiré. L'activation de l'acide sous forme de chlorure d'acide, suivie d'une décarboxylation réductrice a permis l'obtention d'un carbasucre, dont la déprotection a donné le 7-oxanorbornane désiré (Schéma 65).

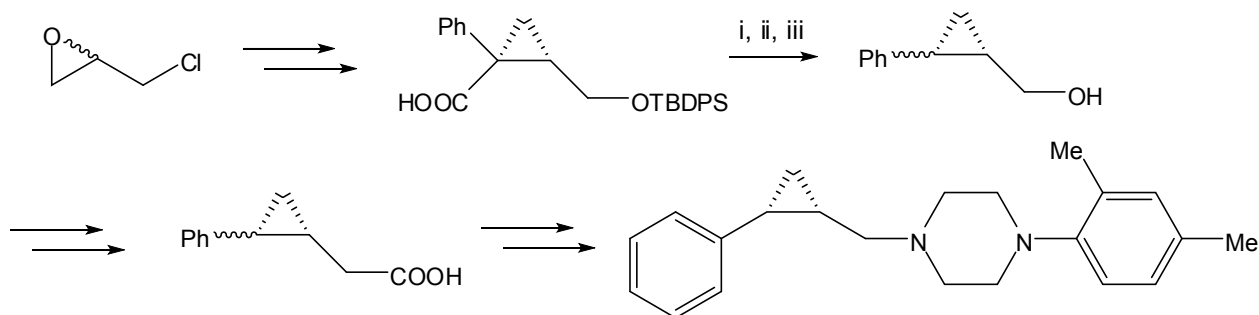


(i) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 ; (ii) *N*-oxyde de 2-mercaptopyridine, DMAP, *t*-BuSH, benzène, reflux, $h\nu$ (84% sur 2 étapes)

Schéma 65

- Application au dérivé d'acide *D*-glucuronique

En 2003, Shuto *et al.* ont utilisé la décarboxylation radicalaire réductrice de Barton comme étape clé de la synthèse énantiosélective d'analogues d'halopéridol, un agent antipsychotique antagoniste des récepteurs dopaminergiques, à partir de la (*S*)-épichlorhydrine (Schéma 66).¹⁴⁸



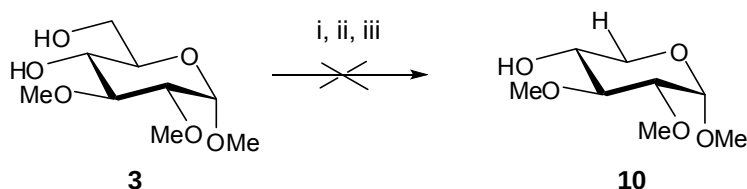
(i) Bu_3P , 2,2'-dithiobis-(pyridine *N*-oxyde), solvant; (ii) réaction radicalaire ; (iii) TBAF, THF

Schéma 66

(147) Sadeghi-Khomami, A.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Thomas, N. R., *Org. Lett.* **2005**, 7, 4891-4894.

(148) Yamaguchi, K.; Kazuta, Y.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9255-9262.

Ils ont effectué une douzaine d'essais en faisant varier divers paramètres : le réducteur (Bu_3SnH , $t\text{-BuSH}$, PhSH , Ph_2SiH_2 ou TMS_3SiH), l'initiateur (Et_3B , Me_2Zn , $h\nu$ ou AIBN), le solvant (THF, benzène ou chlorobenzène) et la température. Ils ont ensuite comparé les rendements et la stéréosélectivité *cis/trans*. Ils ont ainsi démontré que l'utilisation de Bu_3SnH , $t\text{-BuSH}$, PhSH ou Ph_2SiH_2 conduisait à des stéréosélectivités *cis/trans* d'environ 3:1. En revanche en prenant le TMS_3SiH comme réducteur, un ratio *cis/trans* de 14:1 peut être atteint en fonction des conditions opératoires. Cette différence s'explique par l'encombrement stérique de ce réducteur vis-à-vis du groupement protecteur TBDPS. Ne tenant pas compte de la stéréosélectivité, nous avons sélectionné les conditions donnant aux auteurs de ce travail le meilleur rendement pour les appliquer à l'acide **4** (Et_3B , Bu_3SnH , THF à température ambiante) tout en gardant la méthode d'activation de l'acide au PyBOP qui était la plus efficace. Le diol **3** a donc été oxydé au TEMPO, puis une tentative de couplage au PyBOP pour donner l'ester de Barton a été effectuée, suivie de la décarboxylation radicalaire réductrice (Schéma 67).



(i) TEMPO (0,04 éq.), NaBr (0,2 éq.), NaOCl (13%), H_2O , 0°C ; (ii) PyBOP, sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, Et_3N , THF ; (iii) Et_3B , Bu_3SnH

Schéma 67

Le composé **10** n'a pas été obtenu dans les conditions utilisées. D'après le suivi CCM, il semble que l'ester de Barton n'ait même pas été formé. En effet, l'estérification des acides carboxyliques par le BOP ou le PyBOP est plus difficile que la formation d'amides. En 1980, Castro *et al.* ont montré que dans le cas de l'estérification de l'acide palmitique par le tréhalose, il est nécessaire d'utiliser de l'imidazole en quantité stœchiométrique.¹⁴⁹ Un nouvel essai a donc été réalisé en ajoutant de l'imidazole lors de la formation de l'ester de Barton. Le Bu_3SnH a quant à lui été remplacé par le *tert*-butylthiol, afin de ne pas avoir de problèmes dus aux résidus stannylés lors de la purification. Cette fois de nouvelles taches sont observées en CCM mais aucun produit issu de la décarboxylation n'a pu être isolé.

b) Décarboxylation via un *N*-(acyloxy)phthalimide

Une autre méthode de décarboxylation radicalaire, assez peu utilisée, a été décrite par l'équipe d'Oda.^{150,151} En lieu et place d'un ester de Barton, un *N*-(acyloxy)phthalimide est préparé. Il est ensuite mis en présence d'un système rédox composé du complexe de

(149) Chapleur, Y.; Castro, B.; Toubiana, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 1940 - 1943.

(150) Okada, K.; Okamoto, K.; Oda, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8736-8738.

(151) Okada, K.; Okubo, K.; Morita, N.; Oda, M., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7377-7380.

ruthénium $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ et de 1-benzyl-1,4-dihydronicotinamide (BNAH), puis le mélange est irradié conduisant à la réaction de décarboxylation (Schéma 68).

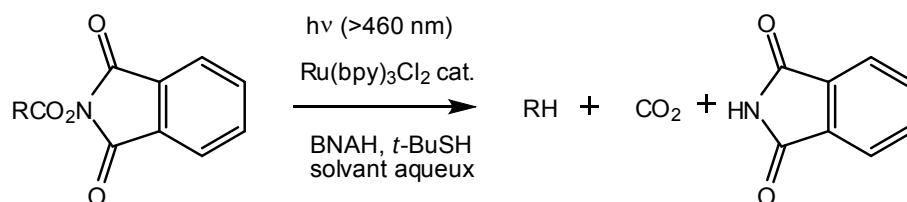


Schéma 68

Cette réaction a été appliquée à de nombreux dérivés d'acides carboxyliques primaires, secondaires et tertiaires, avec des rendements allant de 37 à 93%. Le mécanisme proposé par les auteurs est le suivant (Schéma 69) :

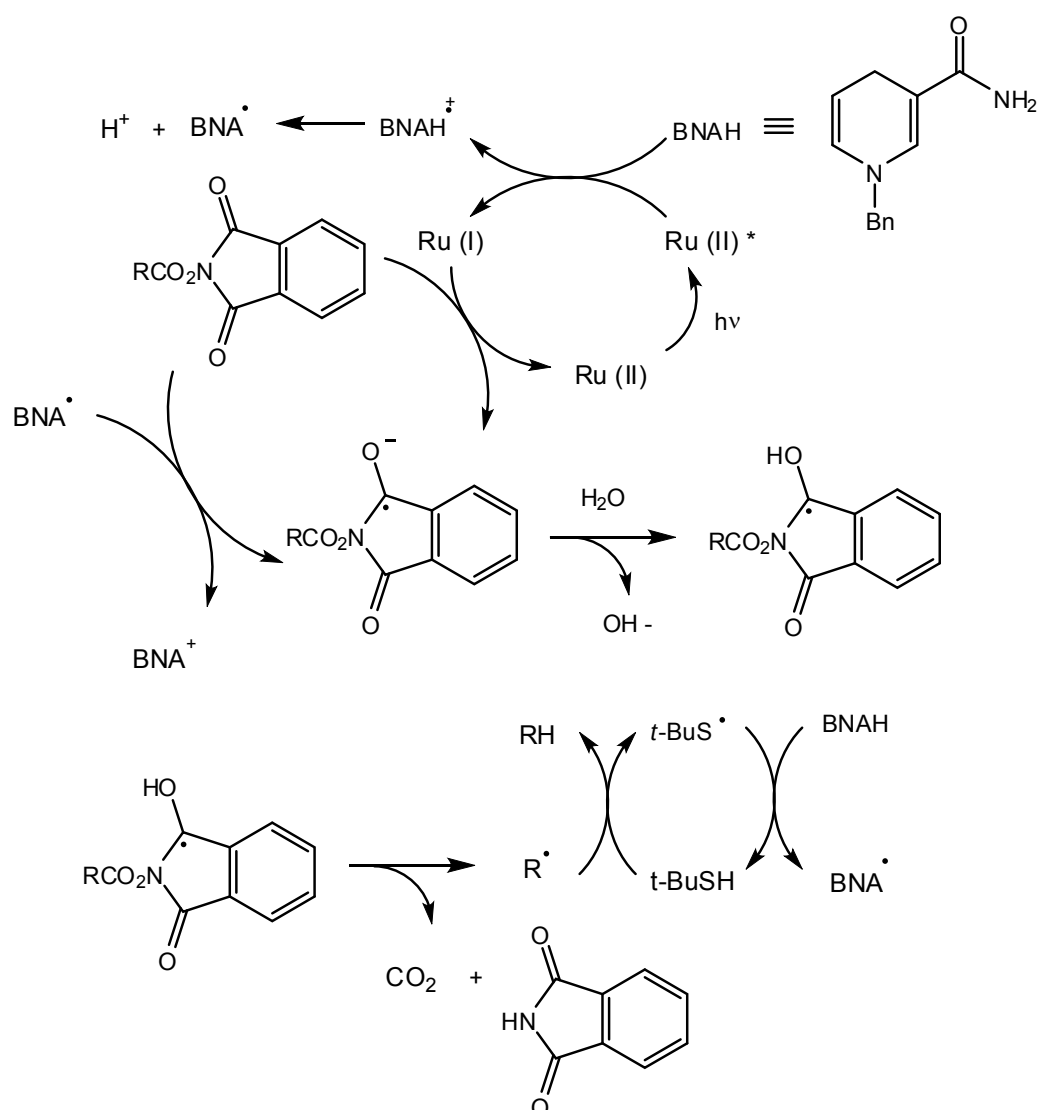


Schéma 69

Ce processus fait également partie des réactions en chaîne radicalaires. L'initiation correspond au transfert monoélectronique réalisé entre le complexe de ruthénium activé suite à l'irradiation, et le BNAH. Ce dernier va ensuite se déprotoner pour donner l'espèce réactive

BNA[•]. Le *N*-(acyloxy)phthalimide va ensuite réagir avec ce nouveau radical, mais également avec le complexe de ruthénium réduit, permettant de le réoxyder, et donc l'utilisation du complexe en quantité catalytique. Après décarboxylation, l'abstraction de l'hydrogène du *t*-BuSH produit un radical *t*-BuS[•] qui va arracher le proton du BNAH, régénérant le radical BNA[•], ce qui va permettre la propagation de la réaction.

Des essais de couplage au PyBOP entre le *N*-hydroxyphthalimide (NHP) et l'acide carboxylique **4**, en présence d'imidazole et dans différents solvants, n'ont pas permis d'obtenir le *N*-(acyloxy)phthalimide correspondant (Schéma 70).

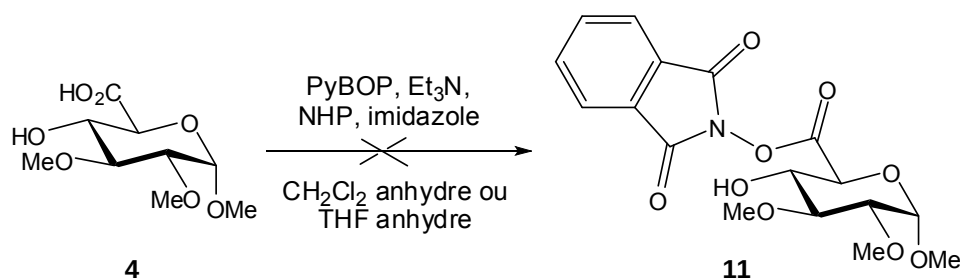


Schéma 70

3) Protection de l'hydroxyle en position 4

Les premiers essais de décarboxylation sur le dérivé d'acide D-glucuronique possédant un hydroxyle libre en position 4 n'ont pas été concluants. Il a donc été décidé de substituer cette position, afin d'une part de s'affranchir des réactions secondaires qui ont lieu durant l'activation de l'acide, et d'autre part pour avoir des composés possédant une lipophilie plus importante, facilitant ainsi toutes les étapes de purification de nos composés.

a) Protection par un groupement benzyle

Le premier groupement protecteur choisi est le groupement benzyle. En effet, il est très facile d'effectuer l'ouverture réductrice régiosélective d'un benzyldène pour obtenir le benzyle en position 4 ou 6. Ainsi la préparation d'un dérivé 4-OBn, aisément accessible, permet de tester rapidement la formation d'amides et également la préparation du dérivé *N*-(acyloxy)phthalimide.

• Préparation du dérivé 4-OBn

De nombreuses conditions sont décrites dans la littérature pour obtenir une ouverture réductrice régiosélective conduisant au composé 4-OBn. Elles consistent toutes en l'utilisation d'un acide de Lewis combiné à un donneur d'hydrure (DIBAL, BH₃.THF, silanes).^{152,153,154} Récemment, Bols *et al.* ont publié l'ouverture régiosélective du composé **2** en utilisant le

(152) Imuta, S.; Ochiai, S.; Kuribayashi, M.; Chida, N., *Ibid.* **2003**, *44*, 5047-5051.

(153) Jiang, L.; Chan, T.-H., *Ibid.* **1998**, *39*, 355-358.

(154) Sakagami, M.; Hamana, H., *Ibid.* **2000**, *41*, 5547-5551.

borane en association avec le triflate de scandium, ils ont ainsi obtenu le produit souhaité avec un excellent rendement de 98%.¹⁵⁵ Possédant au laboratoire du triflate d'ytterbium et celui-ci étant environ 5 fois moins coûteux que son analogue au scandium, il a été utilisé pour effectuer l'ouverture régiosélective du composé **2**. Le composé **12** a ainsi été obtenu de la même façon avec un très bon rendement de 97% (Schéma 71).

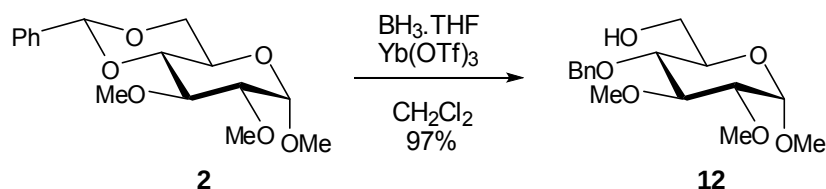


Schéma 71

- *Activation de l'acide carboxylique*

Comme précédemment, la formation d'amides en deux étapes à partir de l'alcool a été étudiée. Etant donné les bons résultats obtenus pour l'oxydation au TEMPO, et bien que le composé **12** ne présente qu'un seul hydroxyle susceptible d'être oxydé, c'est la méthode qui a été retenue pour former l'acide carboxylique. La CCM montre à nouveau une conversion totale de l'alcool vers l'acide ; les sels de la réaction ont été éliminés mais l'acide formé n'a pas été purifié plus avant. Il a ensuite été activé sous forme d'anhydride mixte, de chlorure d'acide ou d'acyloxyphosphonium, puis couplé avec la benzylamine, permettant ainsi l'obtention du composé **14** (Schéma 72 et Tableau 5).

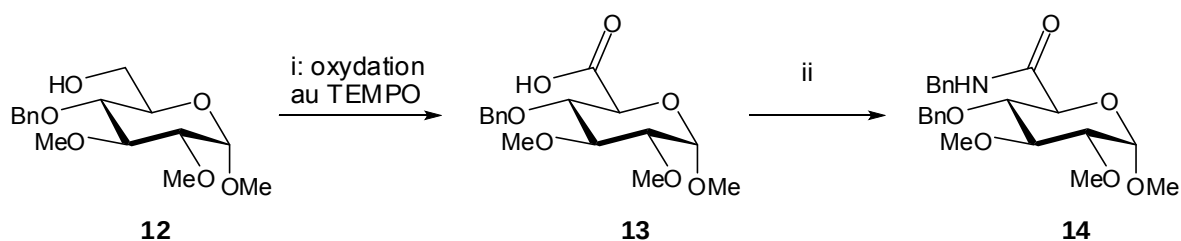


Schéma 72

(ii) Conditions opératoires	Rendement (sur 2 étapes)
IBCF, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -5°C → t.a., puis benzylamine	77 %
SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ reflux, puis Et ₃ N, benzylamine	45 %
PyBOP, Et ₃ N, benzylamine, CH ₂ Cl ₂	83 %

Tableau 5

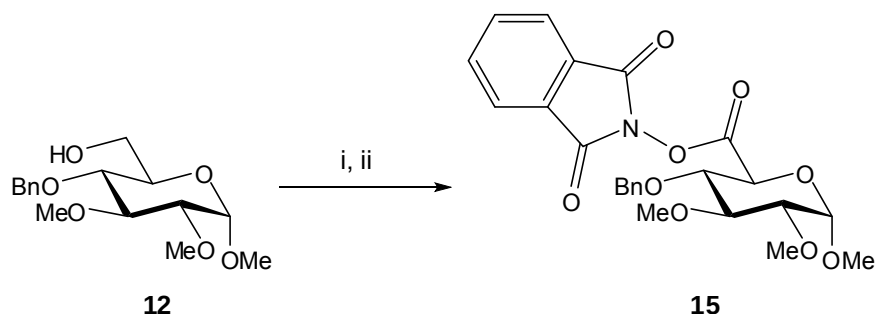
La position 4 étant protégée, aucune réaction secondaire n'a lieu lors de l'activation à l'IBCF, ce qui a permis cette fois d'obtenir un bon rendement de couplage. La protection a également permis de former le chlorure d'acide en condition classique c'est-à-dire en utilisant

(155) Jensen, H. H.; Nordstrom, L. U.; Bols, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9205-9213.

le chlorure de thionyle. Encore une fois c'est le couplage au PyBOP qui a donné les meilleurs résultats.

- *Synthèse du N -(acyloxy)phthalimide*

Comme précédemment, la préparation du N -(acyloxy)phthalimide a été étudiée. Le manque de résultats lors de couplages au PyBOP avec l'acide **4** a conduit dans un premier temps à envisager un autre type de réaction, la réaction de Mitsunobu. En effet, la position 4 étant désormais protégée, toute réaction croisée est évitée (Schéma 73).



(i) TEMPO (0,04 éq.), NaBr (0,2 éq.), NaOCl (13%), H₂O, 0°C ; (ii) NHP, DEAD, PPh₃, THF reflux, 15% (sur 2 étapes)

Schéma 73

Le composé **15** a ainsi été obtenu mais avec un rendement assez faible de l'ordre de 15%. Ceci est dû notamment au fait qu'il y avait du N -hydroxyphthalimide résiduel après réaction qui n'avait pas été éliminé par lavage de la phase organique avec une solution aqueuse 5% de NaHCO₃, ce dernier n'étant pas assez basique. Des colonnes de chromatographies sur gel de silice ont alors été successivement réalisées, mais la silice étant acide, elle hydrolyse partiellement le N -(acyloxy)phthalimide **15** pour redonner l'acide d'une part et le N -hydroxyphthalimide d'autre part. Cette réaction de Mitsunobu n'a pas été optimisée, en revanche elle a permis de confirmer la possibilité de former le composé **15** et les différentes observations ont été prises en compte dans les réactions de couplages réalisées ensuite. En effet, dans les essais suivants, le N -hydroxyphthalimide résiduel a été éliminé par lavage avec une solution aqueuse de Na₂CO₃ 5%, plus basique que la solution de bicarbonate.

Sachant désormais qu'il est possible d'obtenir le N -(acyloxy)phthalimide, plusieurs essais de formation de celui-ci ont été effectués par différentes méthodes de couplage, conduisant au produit désiré avec des rendements moyens similaires (Tableau 6).

(ii) Conditions opératoires	Rendement (sur 2 étapes)
IBCF, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0°C → t.a., puis NHP	52 %
DCC, NHP, CH ₂ Cl ₂ , 0°C → t.a.	51 %
PyBOP, Et ₃ N, NHP, CH ₂ Cl ₂	54 %

Tableau 6

Désormais, la méthode de décarboxylation *via* un N -(acyloxy)phthalimide est envisageable.

b) Protection par un alcyne silylé

Le premier alcyne qui a été imaginé pour effectuer la cyclisation radicalaire intramoléculaire est un dérivé silylé. En effet, il serait assez aisé de cliver la liaison silicium-oxygène et d'oxyder la liaison carbone-silicium intracyclique pour donner l'acide carboxylique désiré (Figure 20).

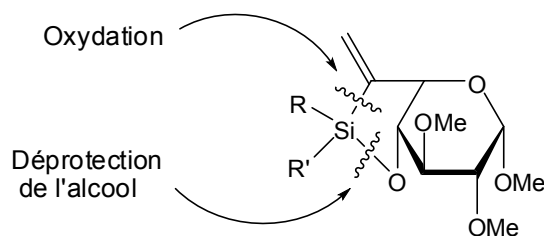
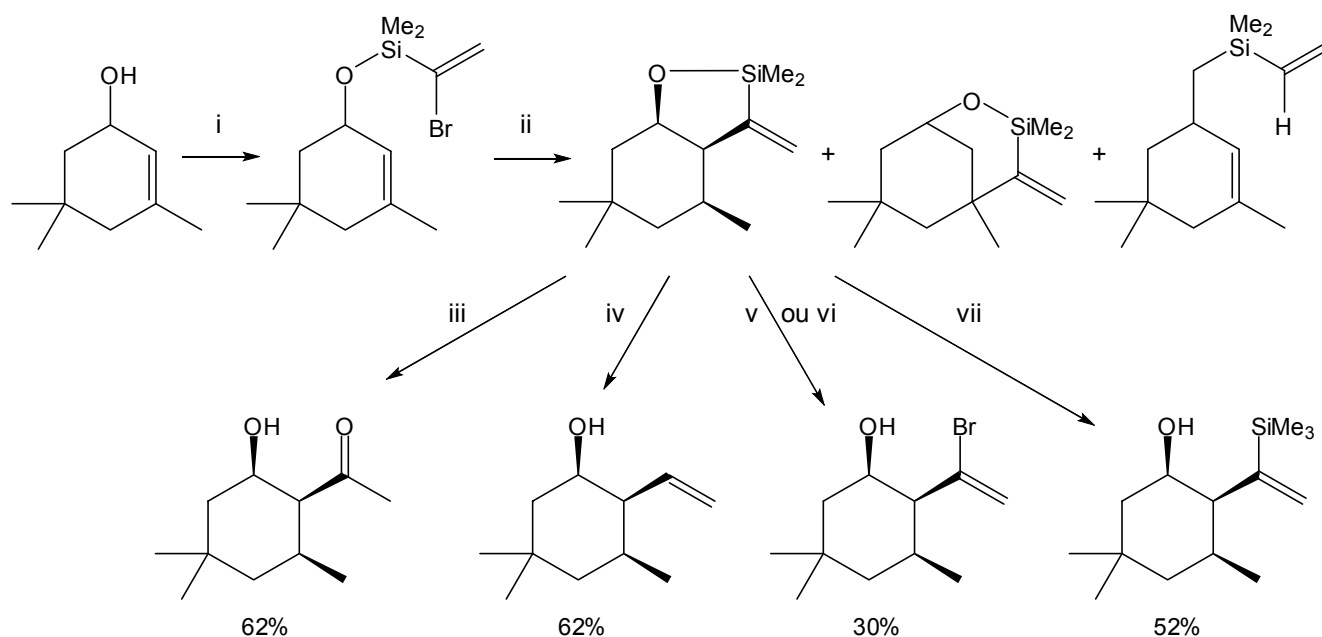


Figure 20

On trouve dans la littérature quelques exemples de cyclisations conduisant à des dérivés cycliques à 5 chaînons comportant une liaison silicium-oxygène intracyclique et un groupement méthylène en α du silicium. En 1989, Tamao *et al.* ont effectué l'hydroacylation et l'hydrovinylation de l'isophorol en effectuant une cyclisation radicalaire, *via* un radical 1-silylvinyle, et conduisant à un mélange de produits de cyclisation dont le composé 5-*exo* est majoritaire (Schéma 74).¹⁵⁶



(i) chlorure de 1-bromovinyltriméthylsilyle, Et_3N ; (ii) Bu_3SnH , AIBN, benzène ; (iii) H_2O_2 (30%), KF, KHCO_3 , MeOH, THF ; (iv) $t\text{-BuOK}$, DMSO- H_2O (17:1) ; (v) NBS, DMF, 0°C puis t.a. ; (vi) Br_2 , CCl_4 , 0°C puis KHF_2 , MeOH, t.a. ; (vii) MeLi, Et_2O

Schéma 74

Selon les conditions d'ouverture utilisées, il est ensuite possible d'obtenir une méthyl-cétone (oxydation de Tamao) ou des alcènes diversement substitués. On peut imaginer qu'une

(156) Tamao, K.; Maeda, K.; Yamaguchi, T.; Ito, Y., *Ibid.* **1989**, *III*, 4984-4985.

réaction d'ozonolyse oxydante (O_3 puis H_2O_2) conduirait à la formation d'un acide carboxylique.

Plus récemment, dans le cadre de la synthèse totale de la (-)-dictyostatine, O'Neil et Philips ont réalisé la cyclisation réductrice d'une (silyloxy)èneyne, conduisant au même type de cycle, puis ont ôté le siloxane à l'aide de TBAF avec un excellent rendement (Schéma 75).¹⁵⁷

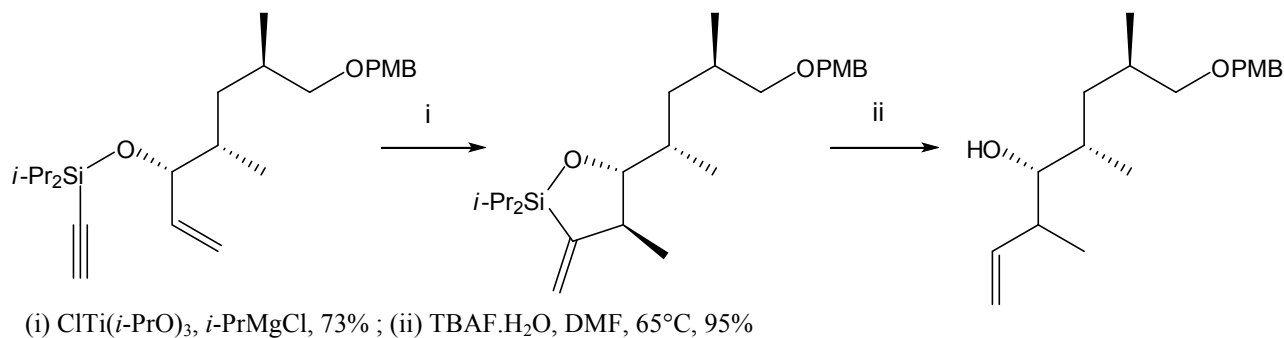


Schéma 75

Cette fois encore, une ozonolyse oxydante de l'alcène permettrait d'obtenir l'acide carboxylique.

Avant de préparer l'alcyne silylé, la protection de l'alcool en position 4 par un groupement triméthylsilyle a été testée. Pour cela une silylation sur le dérivé ester méthylique **6** a été réalisée, en utilisant le triflate de triméthyle silyle, bien plus réactif que son homologue halogéné (Schéma 76).

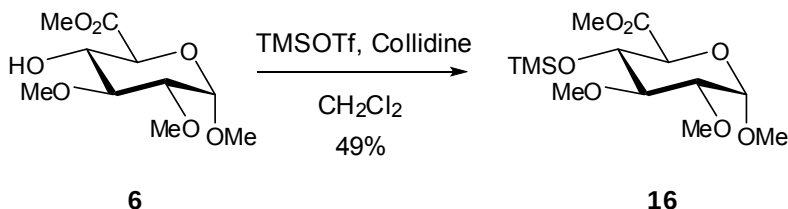


Schéma 76

La silylation conduit comme attendu au composé **16**, avec un rendement modeste non optimisé mais dont les conditions réactionnelles peuvent être utilisées pour effectuer la protection avec le dérivé souhaité.

Le dérivé silylé qui a été choisi pour effectuer la cyclisation radicalaire est l'hex-1-ynyldiisopropylsilane **17**. Ce dernier a été aisément préparé à partir d'hex-1-yne par substitution nucléophile sur le chlorodiisopropylsilane (Schéma 77).

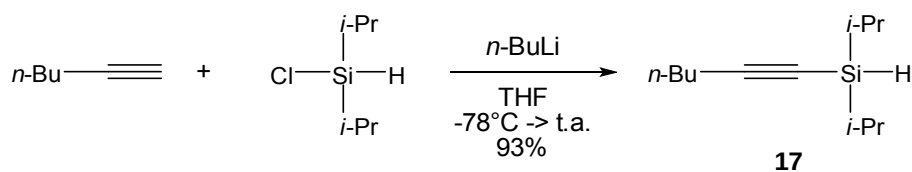


Schéma 77

(157) O'Neil, G. W.; Phillips, A. J., Ibid. **2006**, 128, 5340-5341.

Il convient ensuite d'insérer un groupement triflate sur l'atome de silicium afin de faciliter la substitution nucléophile. Les synthèses de différents trialkylsilyltriflates ont été décrites par Corey *et al.* en 1981.¹⁵⁸ Ils ont préparé le TBDMS triflate, le TIPS triflate ainsi que le *n*-octadécyldiméthylsilyl triflate par réaction des silanes correspondants avec l'acide triflique. Le silane **17** a donc été soumis au protocole décrit dans la littérature, et le produit obtenu, supposé instable, a été engagé directement dans la réaction de silylation (Schéma 78).

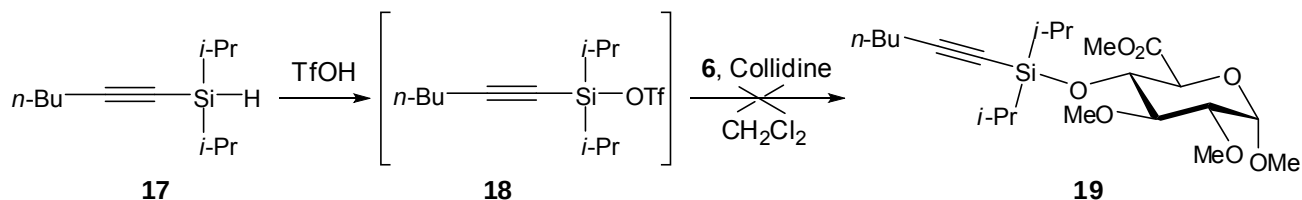


Schéma 78

Malheureusement, les premiers essais de silylation avec ce dérivé propargylique silylé n'ont pas été concluants, et les produits obtenus au cours de la réaction n'ont pas été identifiés.

Afin de tester rapidement la cyclisation radicalaire pour confirmer notre hypothèse quant à l'obtention de la configuration *L-ido*, il a été décidé de changer d'alcyne, et d'utiliser tout simplement un groupement propargyle.

c) Protection par un groupement propargyle

Deux dérivés propargylés ont été imaginés et préparés en parallèle. Le premier est issu de la propargylation du dérivé ester méthylique **6**, l'autre, provient d'une double réaction alkylation-estérification à partir du dérivé alcool-acide **4**. Ainsi, une réaction de Williamson a été réalisée sur le composé **6**. Une fois formé, l'ester **20** en présence de base, ici l'hydrure de sodium, subit partiellement une β -élimination du groupement éther propargylique qui conduit au dérivé insaturé **21**. Des produits très polaires ont également été observés en CCM mais n'ont pas été isolés (Schéma 79).

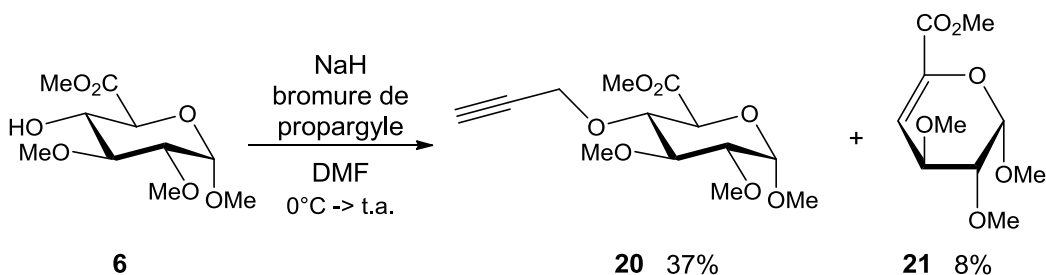


Schéma 79

De la même manière, le composé **22** a été préparé directement à partir de **4** avec un rendement de 37%, accompagné d'un sous-produit qui n'a pas été isolé mais qui pourrait être le produit issu de la β -élimination (Schéma 80).

(158) Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455-3458.

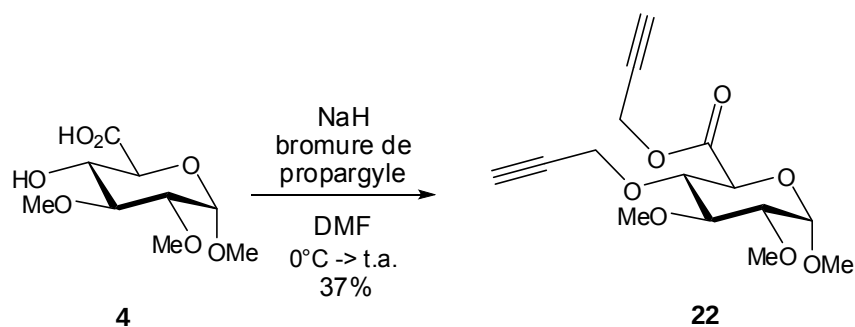


Schéma 80

Ces résultats sont en accord avec ceux décrits dans la littérature par Aspinall et Barron, qui ont étudié l'effet de différents systèmes basiques sur des glucopyranosiduronates de méthyle 4-*O*-substitués, afin de quantifier les rendements en produits β -éliminés.¹⁵⁹ Les rendements obtenus pour nos deux réactions pourraient probablement être améliorés en diminuant la quantité de base dans le milieu réactionnel, cependant, l'étape suivante serait une réaction de saponification, et le milieu basique nécessaire à cette réaction conduirait cette fois encore à un produit de β -élimination.

Il a donc fallu utiliser une autre voie pour insérer le groupement propargyle. Pour cela, l'alcool primaire du diol **3** a été protégé sélectivement sous forme de trityle, puis l'hydroxyle restant a été alkylé par le bromure de propargyle. Enfin, la déprotection de l'alcool primaire en milieu acide a permis l'obtention du composé **25** avec de très bons rendements. Ce dernier a ensuite été oxydé par la méthode au TEMPO pour conduire à l'acide **26** qui a été engagé directement dans les réactions suivantes (Schéma 81).

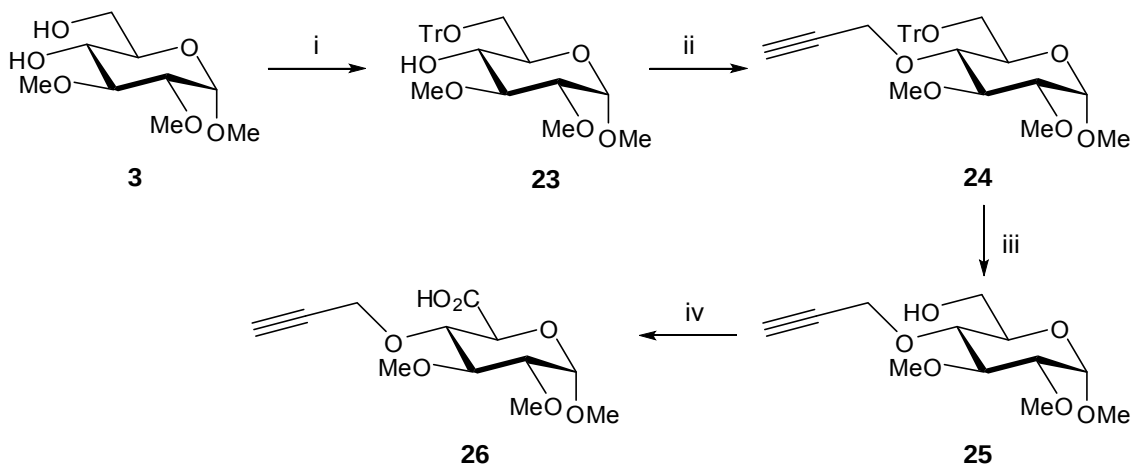


Schéma 81

Le monosaccharide est désormais correctement fonctionnalisé, l'étude du tandem de réactions décarboxylation-cyclisation intramoléculaire peut être mise en œuvre.

(159) Aspinall, G. O.; Barron, P. E., *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2203-2210.

4 - Tandem décarboxylation-cyclisation

a) Isolement des esters de Barton

Les esters de Barton, appelés également esters PTOC (pyridine-2-thione-*N*-oxycarbonyle), sont connus pour être très instables à la lumière UV et visible. C'est cette qualité qui les rend très utiles pour effectuer des réactions de décarboxylation radicalaire ; à l'inverse, ils sont très difficiles à isoler, et sont donc utilisés *in situ* directement après avoir été formés. On relève toutefois dans la littérature quelques exemples de ces esters qui ont pu être isolés, notamment ceux décrit par Theodorakis *et al.* (Figure 21).¹⁶⁰

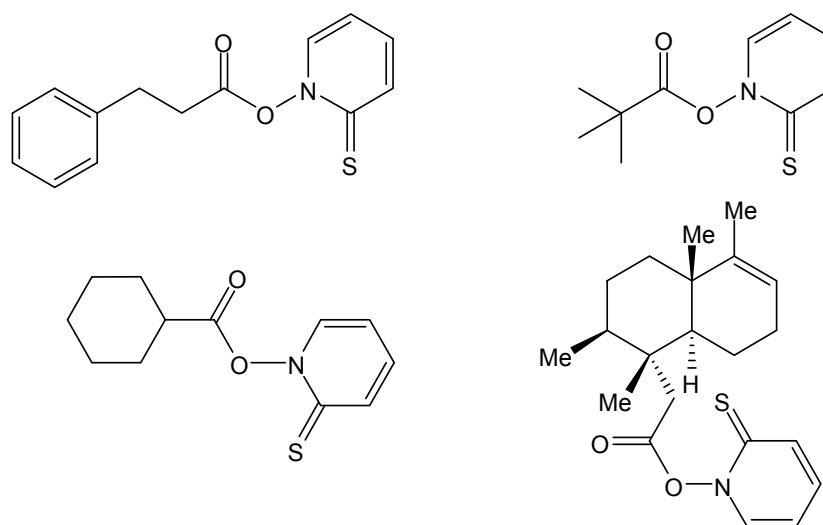


Figure 21

Au cours de ses nombreux travaux dans le domaine, Barton a également isolé un ester de PTOC d'un dérivé du galactose (Figure 22).¹⁶¹

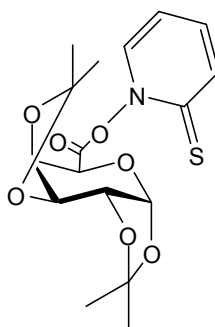
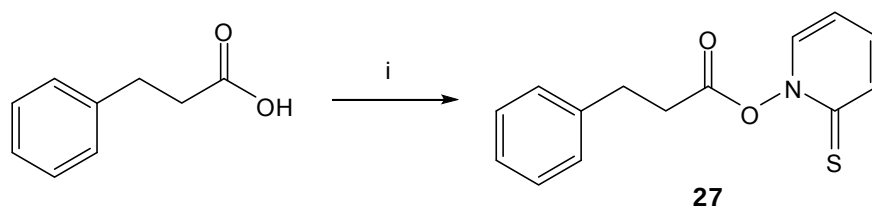


Figure 22

Dans l'espoir de pouvoir isoler l'ester de Barton du composé **25**, et afin de se familiariser avec les précautions nécessaires à sa préparation, la synthèse de l'ester PTOC dérivé de l'acide hydrocinnamique a été réalisée selon les conditions décrites dans la littérature (Schéma 82).

(160) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261-12267.

(161) Barton, D. H. R.; Géro, S. D.; Quiclet-Sire, B.; Samadi, M., *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2123-2136.

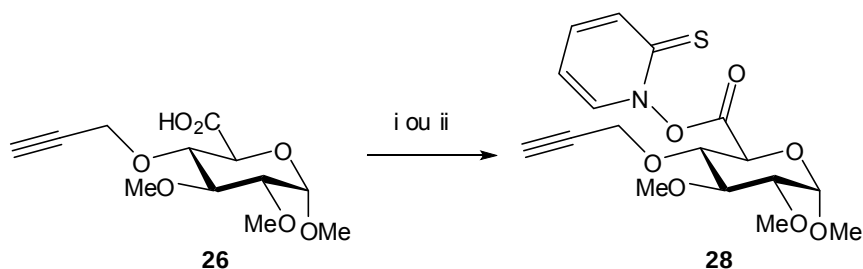


(i) Sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, DCC, CH₂Cl₂ anhydre, 0°C → t.a., 40%

Schéma 82

Un couplage à la DCC réalisé à l'abri de la lumière a ainsi permis d'obtenir le composé **27** avec un rendement de 40%, ce qui est environ deux fois moins que ce qu'a obtenu l'équipe de Theodorakis, mais qui est très probablement dû à une quantité trop importante de silice lors de la purification sur colonne.

Ces conditions ont été utilisées sur notre substrat afin d'essayer d'isoler l'ester de Barton, mais sans succès. Dans le cadre de leur synthèse de l'ester de PTOC dérivé du galactose, Barton *et al.* utilisent une activation sous forme d'anhydride mixte. Ces conditions réactionnelles ont également été appliquées sur l'acide **26**, et l'apparition d'une nouvelle tache en CCM laisse à penser que l'ester a pu être formé, néanmoins il n'a pu être isolé, ce dernier étant probablement bien plus instable que le composé **27** (Schéma 83).



(i) Sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, DCC, CH₂Cl₂ anhydre ou (ii) IBCF, NMM puis sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, THF anhydre, 0°C

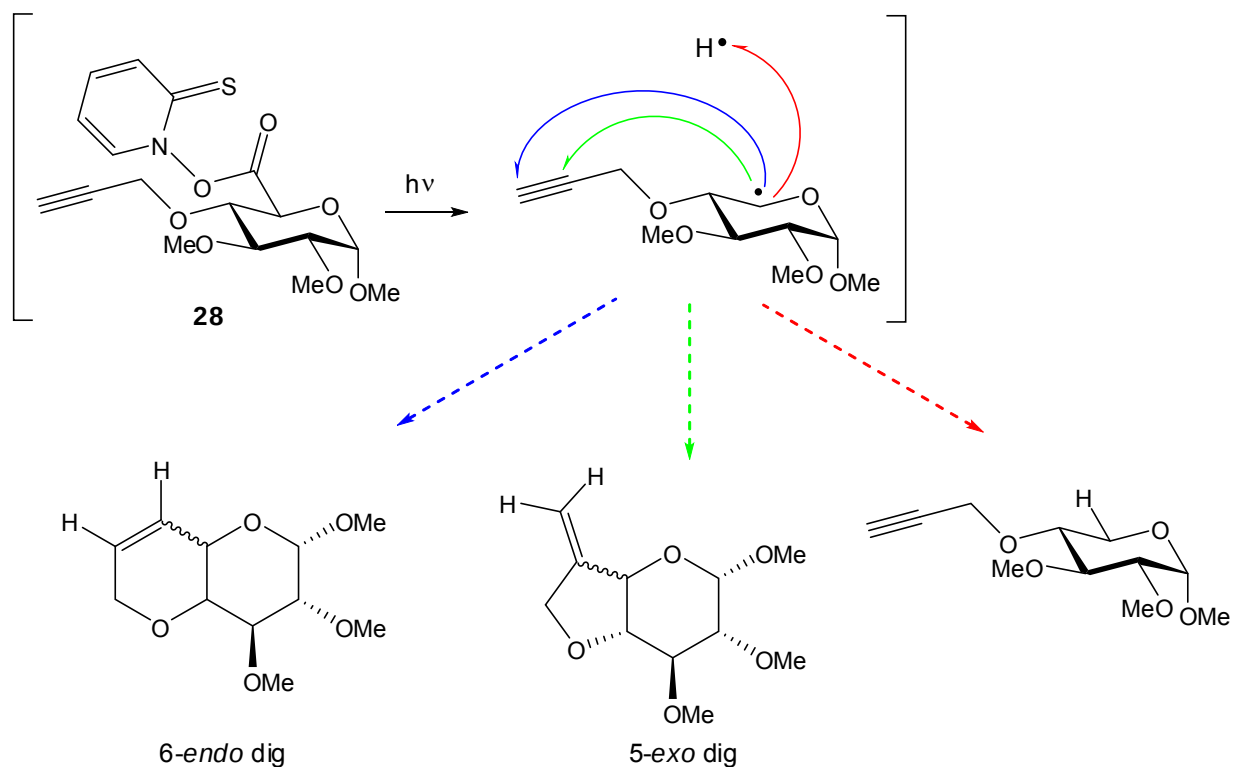
Schéma 83

Au vu de ces résultats, il a été décidé de ne pas essayer d'isoler l'ester **28**, mais de l'engager directement dans la réaction de décarboxylation radicalaire.

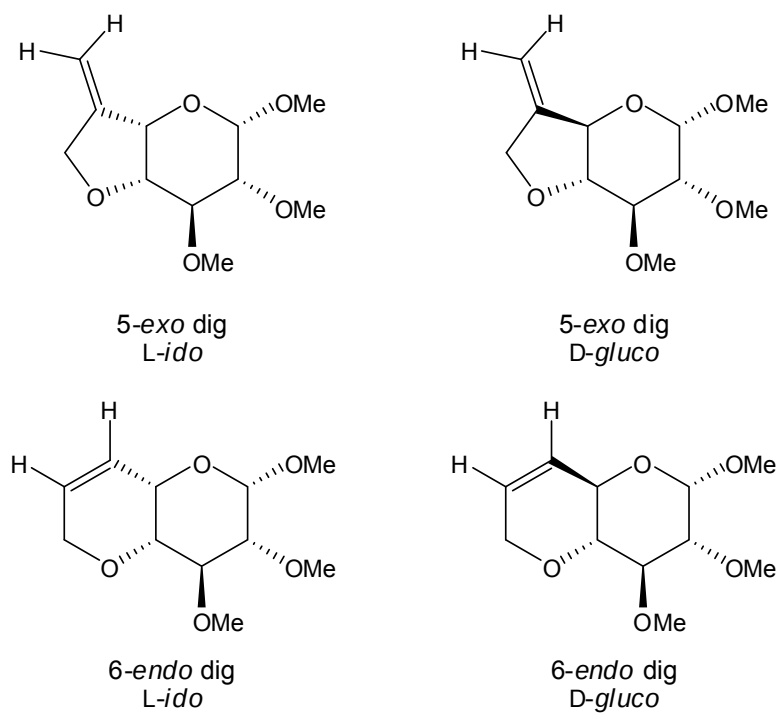
b) Mise au point de la réaction tandem

A ce stade de la réaction diverses molécules sont susceptibles d'être formées, des produits de cyclisation 5-*exo* dig et 6-*endo* dig, selon les règles de nomenclatures introduites par Baldwin en 1976.¹⁶² De plus, le piègeur de radical étant introduit en début de décarboxylation, selon un protocole issu de la littérature, le produit résultant de la réduction du radical peut également être observé (Schéma 84).¹⁶¹

(162) Baldwin, J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.



La configuration du carbone en position 4 étant fixée, il existe quatre possibilités de cyclisation radicalaire sur l'alcyne : deux cyclisations de type 5-*exo* dig et deux cyclisations de type 6-*endo* dig. Les bicyclics dont la stéréochimie relative entre les protons H-4 et H-5 seraient *cis* auraient une configuration *L-ido*, ceux ayant une stéréochimie relative *trans* une configuration *D-gluco* (Figure 23).



Il est assez difficile de prévoir la régiosélectivité ainsi que la stéréosélectivité des réactions de cyclisation radicalaire. Toutefois quelques indications sont à prendre en compte, comme par exemple le fait que ces réactions ne peuvent être considérées avec une approche thermodynamique. En effet, Beckwith *et al.* stipulent que l'addition intramoléculaire d'un radical sur une double ou triple liaison d'un dérivé de chaîne inférieure à 8 atomes se fait sous contrôle cinétique, la cyclisation *exo* étant cinétiquement favorisée.¹⁶³ De nombreux facteurs peuvent toutefois modifier cette régiosélectivité, comme par exemple la présence de substituants sur l'oléfine, défavorisant la rupture homolytique de cette dernière, ou encore des effets stériques ou de contraintes de cycles.

En 2001, dans le cadre de la préparation de ($\pm$)-bisabolangelone, Cossy *et al.* ont obtenu une structure bicyclique par addition d'un radical sur un éther de propargyle (Schéma 85).¹⁶⁴

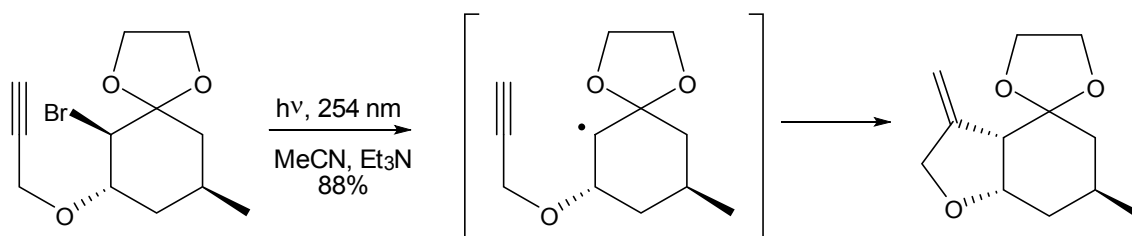


Schéma 85

Des expériences NOE leur ont permis de démontrer que la cyclisation radicalaire 5-*exo* dig conduit avec un très bon rendement au bicycle de stéréochimie relative 4,5-*cis*. En ce qui concerne la chimie des sucres, on peut notamment citer les travaux de Beau *et al.* qui ont étudié la cyclisation radicalaire intramoléculaire de pyranoses diversement substitués afin de former des acétals bicyclique fusionnés (Schéma 86).¹⁶⁵

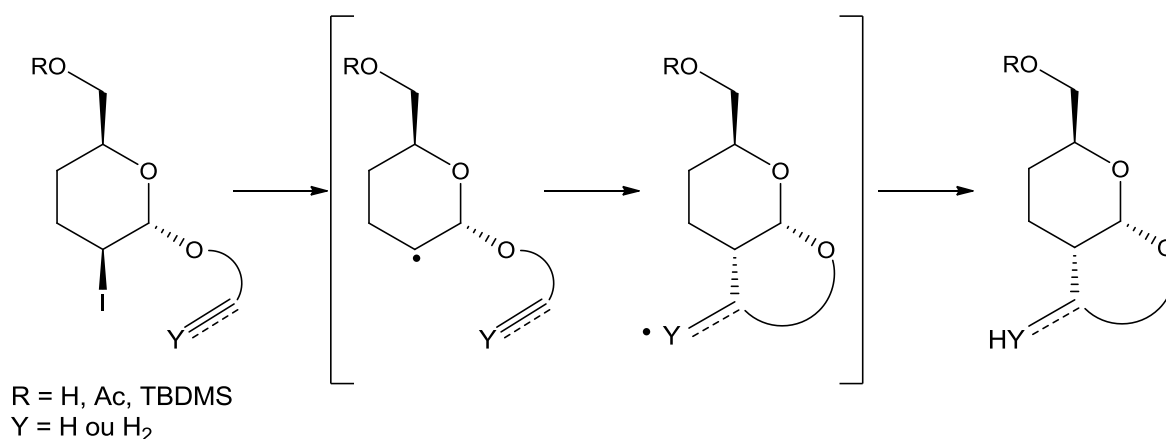


Schéma 86

(163) Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Serelis, A. K., *Ibid.* **1980**, 482-483.

(164) Cossy, J.; Bellosta, V.; Ranaivosata, J.; Gille, B., *Tetrahedron* **2001**, 57, 5173-5182.

(165) Audin, C.; Lancelin, J. M.; Beau, J. M., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3691-3694.

La cyclisation du glycoside propargylique les a ainsi conduits à la formation du composé 5-*exo* souhaité avec un rendement de 70% ; ils ont également observé la formation du dérivé vinylique iodé qui a ensuite pu être réduit (Schéma 87).

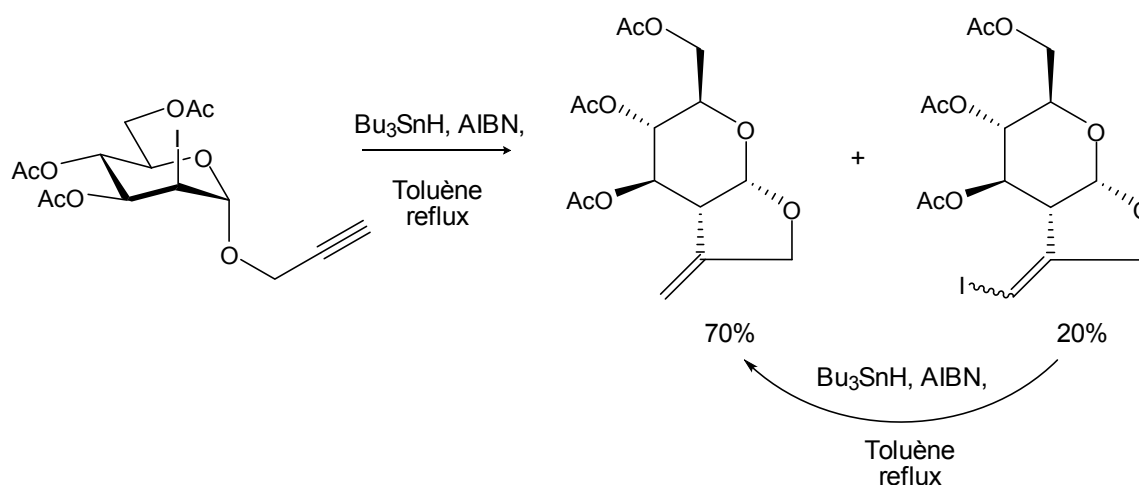
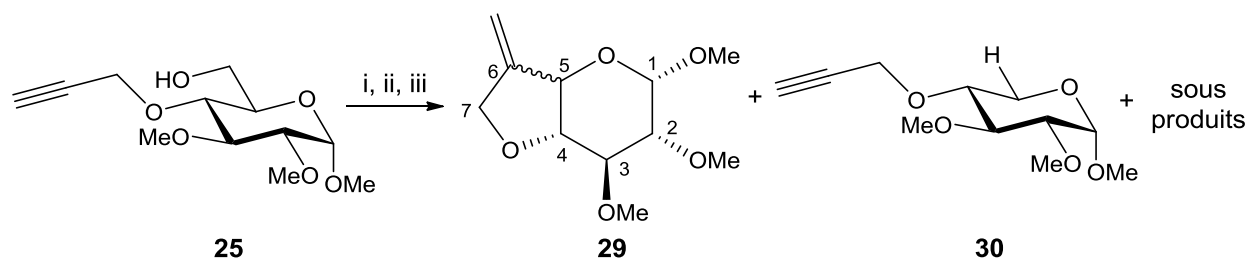


Schéma 87

Il apparaît ainsi que la cyclisation radicalaire intramoléculaire d'un dérivé propargylique s'effectue exclusivement par un mode 5-*exo* dig, et que la nouvelle liaison carbone-carbone a bien la stéréochimie relative *cis* attendue.

La décarboxylation de l'acide **26** a été effectuée *in situ* après formation de l'ester de Barton. Le milieu réactionnel a été irradié à l'aide d'une lampe UV pendant 30 minutes en présence de *tert*-butylthiol comme piègeur de radical, conduisant comme attendu au produit de cyclisation **29**, qui est donc un dérivé 4,7-anhydro-heptopyranoside, et dont la stéréochimie sera évoquée après quelques considérations expérimentales (Schéma 88).



(i) TEMPO (0,04 éq.), NaBr (0,2 éq.), NaOCl (13%), H₂O, 0°C; (ii) IBCF, NMM puis sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, THF anhydre, 0°C puis (iii) hv, *t*-BuSH

Schéma 88

Le composé **29** est accompagné de nombreux sous-produits dont certains ont une polarité similaire, ce qui les rend difficiles à isoler. Parmi ces derniers, le produit **30** issu de la réduction du radical par le *t*-BuSH a pu être isolé et purifié, toutefois il semble qu'il soit formé dans des rendements inférieurs à 5%. On peut imaginer qu'un autre de ces sous-produits soit le produit de cyclisation 6-*endo* dig. Deux autres sous-produits dont les polarités sont très différentes ont également pu être isolés. Il s'agit du disulfure de 2,2'-pyridinyle, qui correspond à l'homodimère formé par réaction entre deux radicaux 2-thiopyridinyle, ainsi que

le disulfure de 2-*tert*-butylthiopyridinyle, qui est formé par réaction d'un radical 2-thiopyridinyle avec un radical *tert*-butylsulfure (Schéma 89).

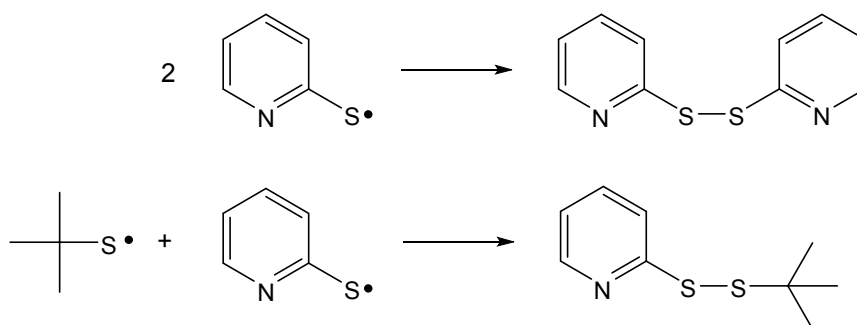


Schéma 89

Ces deux composés sont des sous-produits classiques de terminaison des réactions de décarboxylation radicalaire de Barton.

Les premiers essais de cette réaction ont donné des rendements assez faibles de l'ordre de 30-35%. De nombreux paramètres entrent en jeu lors de ce tandem décarboxylation-cyclisation, il est donc difficile de connaître quels sont les facteurs influents sans effectuer un plan d'expérience. Cependant, ce travail étant relativement long du fait du nombre important de paramètres, nous avons simplement fait quelques variations et observé certaines tendances :

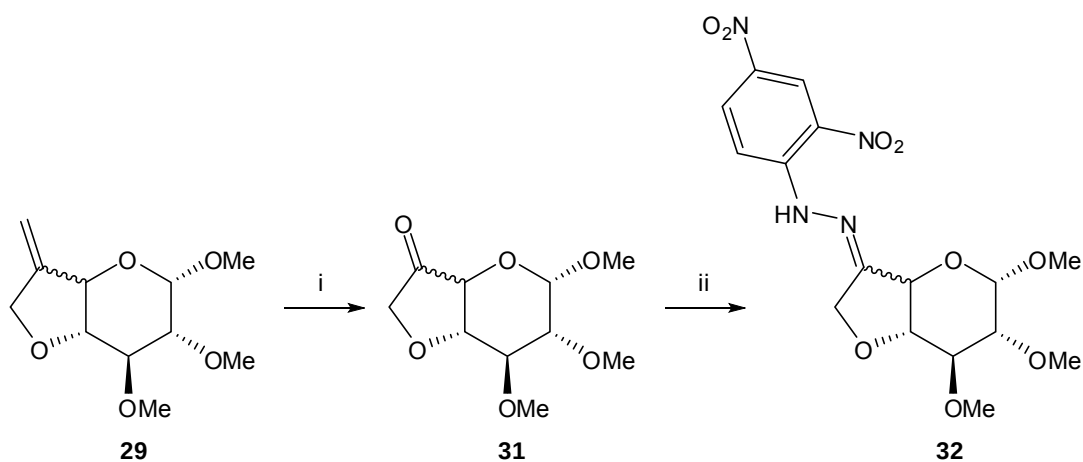
- l'augmentation du nombre d'équivalents de sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine passant de deux à trois ne semble pas améliorer le rendement
- le dégazage ou non du THF ne modifie pas de manière significative le cours de la réaction
- le rendement semble meilleur quand le milieu réactionnel n'est pas refroidi durant l'irradiation
- le rendement diminue fortement lorsque l'on augmente la concentration de substrat dans le solvant. En effet, une expérience a conduit à un rendement de 14% quand la concentration a été augmentée de 28 mmol/L à 455 mmol/L.
- l'ajout de *t*-BuSH après 5 minutes d'irradiation et non en début d'irradiation ne semble pas donner de meilleurs résultats

Finalement, en tenant compte de toutes ces remarques, le rendement obtenu pour le composé **29** a été porté à 44%. Quoique faible à première vue, ce rendement est obtenu après des étapes d'oxydation, d'estérification et de tandem décarboxylation-cyclisation, ce qui en fait un rendement acceptable, d'autant qu'il peut encore être optimisé.

c) Détermination de la configuration du bicycle

Le nouveau produit formé se présente sous forme liquide, ce qui ne permet donc pas d'obtenir la résolution de la structure cristalline par rayons X. De plus, l'étude des constantes de couplage ne permet pas de déterminer de manière univoque la configuration exacte du

sucres. En effet, la constante de couplage observée entre les protons H-4 et H-5 est d'environ 5,5 Hz, alors qu'elle se situe généralement entre 9 et 10 Hz en configuration *gluco* et entre 1 et 2 Hz en configuration *ido*. Ceci vient très probablement du fait que le cycle à 5 chaînons impose une contrainte de cycle, modifiant la conformation du sucre. Il a donc été décidé de former une dinitrophénylhydrazone, étant donné que ces dérivés sont connus pour leur propension à la cristallisation. En conséquence, l'alcène obtenu a été ozonolysé pour conduire à la cétone **31** correspondante avec un bon rendement, puis une réaction de condensation non optimisée avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4-DNPH) a permis la formation de la dinitrophénylhydrazone **32** qui, comme attendu, se présente sous la forme d'un solide cristallin jaune (Schéma 90).¹⁶⁶



(i) O₃, PPh₃, CH₂Cl₂ anhydre, -78°C → t.a., 89% ; (ii) 2,4-DNPH, Dowex[®] 50X8, MeOH, reflux, 14% après chromatographie sur silice puis recrystallisations

Schéma 90

Après une recrystallisation dans le méthanol, suivie d'une recrystallisation lente dans l'éthanol, un monocristal a pu être analysé par diffraction des rayons X (Figure 24).

(166) Morgan, L.; Thangaraj, K.; LeBlanc, B.; Rodgers, A.; Wolford, L. T.; Hooper, C. L.; Fan, D.; Jursic, B. S., *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4552-4563.

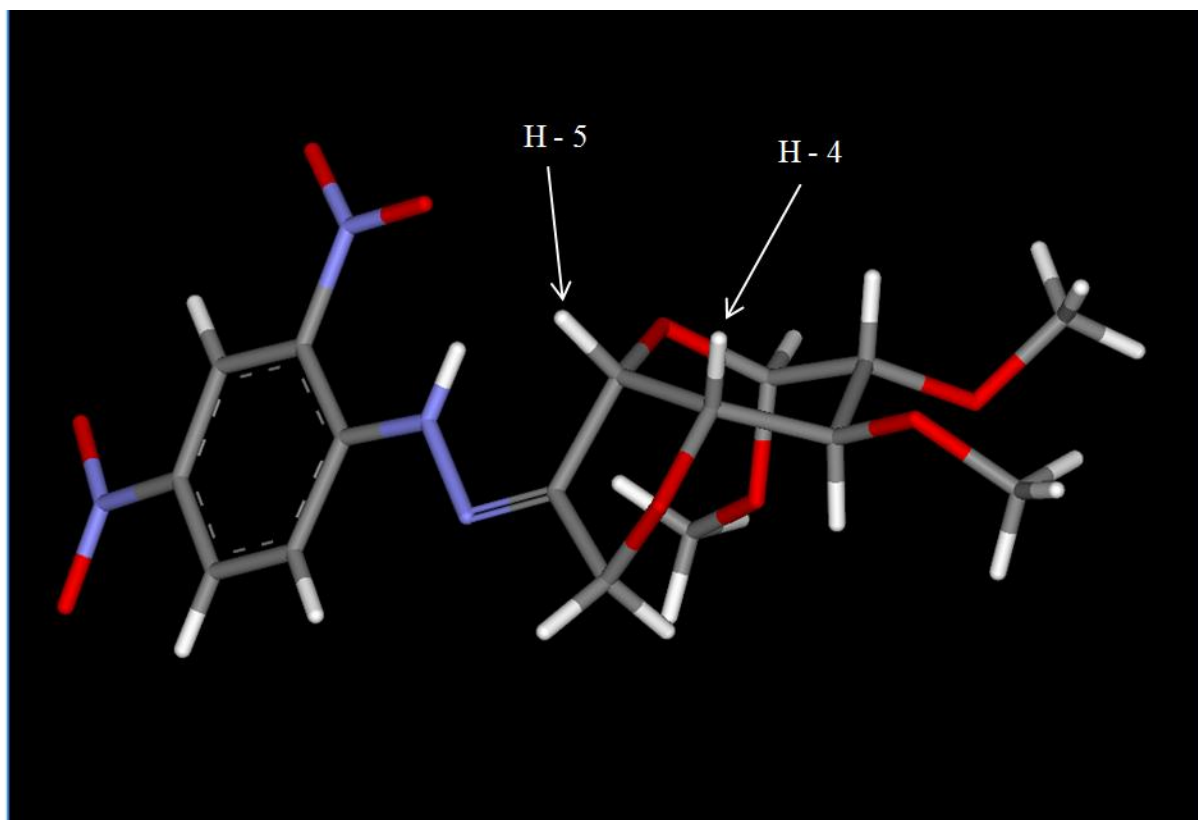


Figure 24

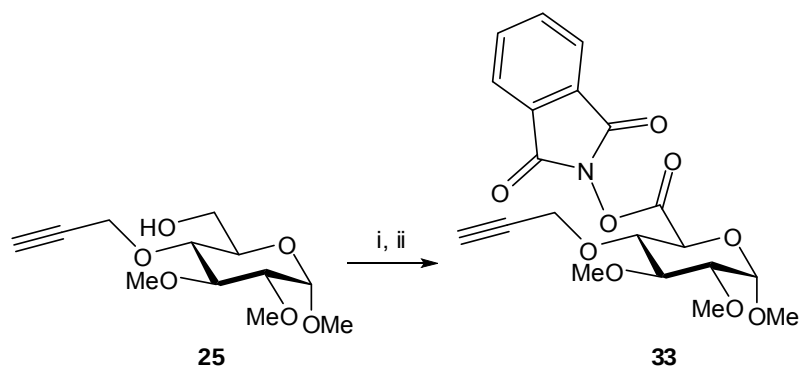
On peut constater sur cette représentation que la partie sucre du composé **31** a cristallisé dans une conformation ${}^4C_1$ déformée, et que les hydrogènes en position C-4 et C-5 n'adoptent plus une position strictement axiale ou équatoriale. Toutefois, on note qu'ils ont comme attendu une configuration relative *cis*, confirmant ainsi que le produit obtenu est de configuration *L-ido*. En conséquence, il est confirmé que la cyclisation radicalaire intramoléculaire entre un radical secondaire porté par le carbone 5 et un éther propargylique porté par le carbone 4 d'un dérivé du D-glucose conduit bien principalement à un dérivé du L-idose. Dès lors, il est possible de penser que le même résultat pourrait être obtenu sur un disaccharide, et de ce fait que la préparation par cette méthode du disaccharide **GH** à partir d'**EF** soit réalisable. Cependant, il est désormais nécessaire d'effectuer une coupure oxydante du cycle nouvellement formé afin d'obtenir un dérivé d'acide L-iduronique dont la position 4 est libre. Avant cela, d'autres méthodes ont été employées pour essayer d'améliorer le rendement du tandem décarboxylation-cyclisation.

La configuration du dérivé cyclisé étant désormais établie, et pour des raisons de praticité, les molécules seront désormais représentées par une formule de Haworth légèrement déformée.

5 - Autres conditions de la réaction tandem

a) Décarboxylation par le *N*-(acyloxy)phthalimide

Avant de continuer la synthèse menant au dérivé d'acide L-iduronique, la décarboxylation *via* le *N*-(acyloxy)phthalimide a été étudiée. En premier lieu, le phthalimide a été préparé par oxydation du composé **25** suivie d'un couplage à la DCC (Schéma 91).



(i) TEMPO (0,04 éq.), NaBr (0,2 éq.), NaOCl (13%), H₂O, 0°C ; (ii) NHP, DCC, CH₂Cl₂ 91% (2 étapes)

Schéma 91

Comme précédemment, afin d'éviter une dégradation sur silice, le *N*-(acyloxy)phthalimide n'a pas été purifié par colonne de chromatographie. De plus, dans un premier temps, le composé **33** se présentait sous forme de liquide, il n'a donc pas pu être purifié par recristallisation et a été engagé en réaction uniquement après filtration et lavages. Il est tout de même à noter qu'après plusieurs mois au réfrigérateur, le produit a cristallisé, mais de bonnes conditions de recristallisation n'ont pas été trouvées.

La décarboxylation a ensuite été réalisée en utilisant le système rédox Ru(bpy)₃Cl₂ et BNAH conduisant à nouveau au produit de cyclisation **29**, mais avec cette fois un rendement inférieur à 35% (à partir de l'alcool **25**), le produit obtenu n'étant pas pur après tentative de purification sur colonne (Schéma 92).

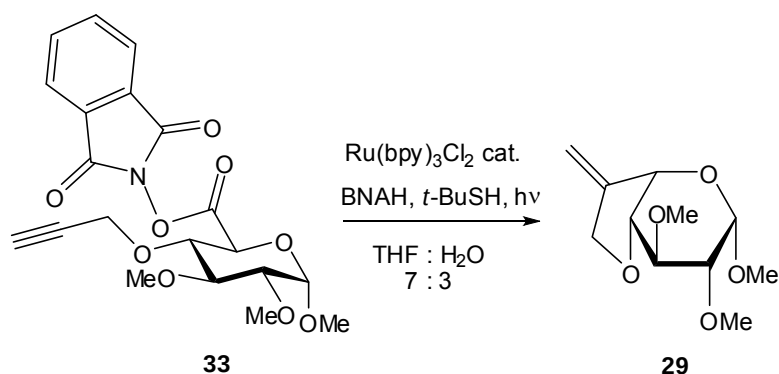


Schéma 92

Le fait de pouvoir isoler et stocker l'ester activé est un avantage non négligeable par rapport à la méthode de décarboxylation de Barton. En revanche, le rendement étant

nettement plus faible, cette méthode n'a finalement pas été retenue pour effectuer d'autres décarboxylations.

b) Synthèse de nouveaux agents de couplage

Le rendement modeste obtenu lors du tandem décarboxylation-cyclisation pouvant provenir de difficultés à former l'ester de Barton, un réactif original dérivé du PyBOP a été imaginé et synthétisé dans le but de contourner ce problème.

- Généralités sur les réactifs de couplage de type sel d'oxyphosphonium

Au début des années 1970, le 1-hydroxy-benzotriazole (HOBt) est introduit comme additif aux couplages à la DCC afin de limiter les problèmes de racémisation observés lors de l'utilisation de cette dernière dans les couplages peptidiques.¹⁶⁷ Parallèlement, Castro et Dormoy décrivent l'utilisation de sels de phosphonium halogénés ou pseudo halogénés comme réactifs de couplage.^{168,169} En 1975, dans le but d'améliorer les performances de leurs réactifs, Castro *et al.* mettent au point un sel d'oxyphosphonium dérivé de l'HOBt : l'hexafluorophosphate de (benzotriazolyl-*N*-oxy)-tris-[diméthylamino]-phosphonium (BOP). Après optimisation de sa synthèse, le BOP devient très largement utilisé en synthèse peptidique, aussi bien en recherche académique qu'en synthèse industrielle. Toutefois, le BOP a un inconvénient majeur, il est obtenu à partir d'héxaméthylphosphotriamide (HMPT) et il redonne cet HMPT lors de la réaction de couplage ; or, ce dernier est réputé cancérigène et a été annexée à la "circulaire Seveso" en 1988. Le caractère cancérigène du BOP provient des groupes méthyles qui seraient transformés en agents méthylants *in vivo*. La recherche de groupements remplaçant ces méthyles mais permettant de conserver une activité équivalente au BOP a conduit Castro et Coste à synthétiser l'hexafluorophosphate de (benzotriazolyl-*N*-oxy)-tris[pyrrolidino]-phosphonium (PyBOP[®]), celui-ci permettant d'obtenir des rendements de couplage aussi bons voire meilleurs que ceux obtenus avec le BOP (Figure 25).¹⁷⁰

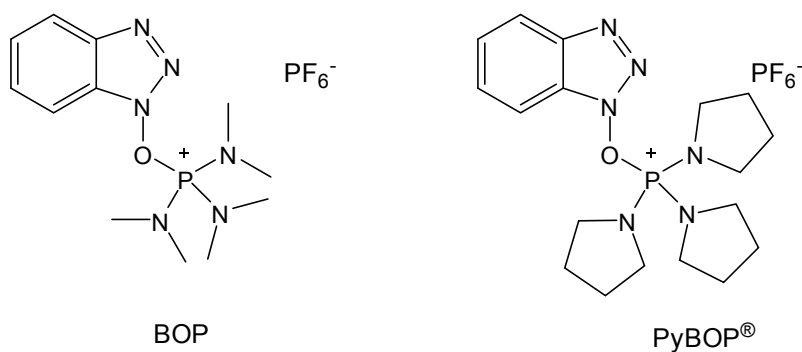


Figure 25

(167) König, W.; Geiger, R., *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.

(168) Castro, B.; Dormoy, J. R., *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4747-4750.

(169) Castro, B.; Dormoy, J. R., *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3243-3246.

(170) Castro, B.; Coste, J., **1990**, FR2643374 (A1)

- Préparation et utilisation de nouveaux dérivés du PyBOP

Une grande variété d'analogues du PyBOP ont été synthétisés depuis sa mise au point, dont certains préparés par Høeg-Jensen *et al.* sont présentés ci-dessous (Figure 26).¹⁷¹

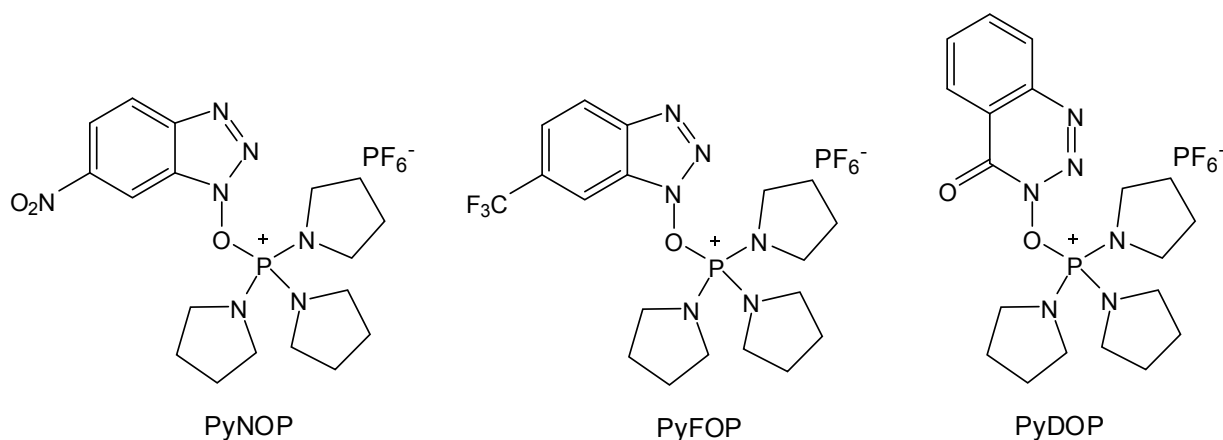


Figure 26

Une hypothèse a été émise selon laquelle nous pourrions éventuellement améliorer le rendement du tandem décarboxylation-cyclisation en utilisant de nouveaux réactifs de couplage permettant d'activer directement l'acide carboxylique sous forme d'ester de Barton ou de *N*-(acyloxy)phthalimide, sans passer par un anhydride mixte ou un ester d'HOBt intermédiaire (Figure 27).

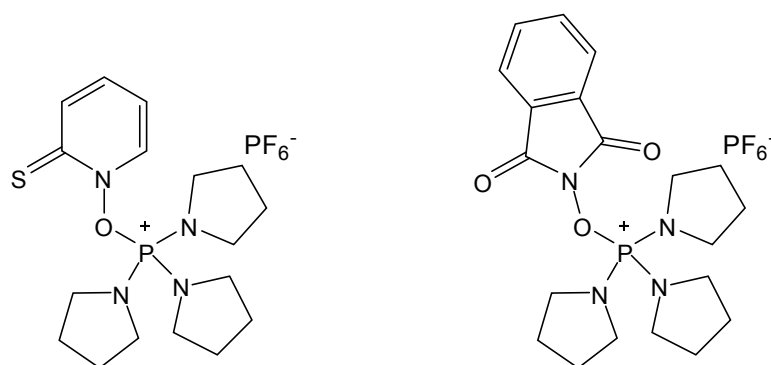
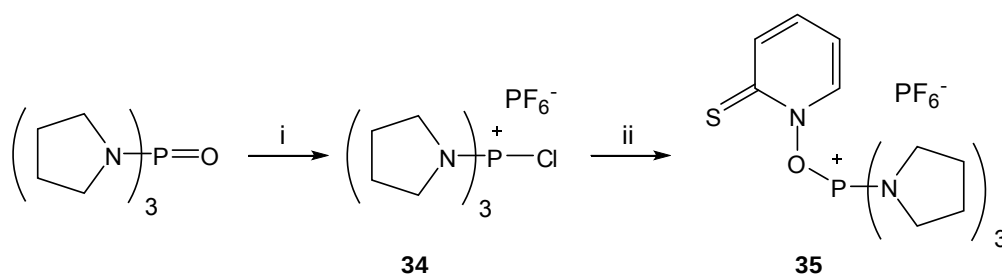


Figure 27

En s'inspirant des travaux de Castro et Coste, l'hexafluorophosphate de chloro-tris[pyrrolidino]-phosphonium (PyClOP) a tout d'abord été obtenu à partir de l'oxyde de tris(pyrrolidinophosphine) avec un excellent rendement.¹⁷⁰ Cependant les conditions utilisées lors des premières tentatives de couplage avec le sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine n'ont pas permis d'isoler le composé **35** (Schéma 93).

(171) Høeg-Jensen, T.; Olsen, C. E.; Holm, A., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1257-1263.



(i) POCl_3 , CH_2Cl_2 , puis KPF_6 , H_2O , 0°C , 98% ; (ii) sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, acétone

Schéma 93

Une réaction a alors été réalisée en tube RMN et suivie par RMN du proton et du phosphore, permettant de constater que le composé **35** se forme très rapidement, mais que comme les esters de Barton il est non seulement très sensible à la lumière mais également à la température. Ainsi lors de ce suivi réalisé à température ambiante le composé s'est dégradé assez rapidement en solution. Le temps de réaction a donc été limité à 15 minutes, avant d'évaporer le solvant sans chauffer et toujours à l'abri de la lumière pour éviter la dégradation. La mise en solution dans un solvant organique pour effectuer des lavages aqueux, permettant ainsi d'éliminer le NaCl formé ainsi que des résidus éventuels de sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, a été effectuée aussi rapidement que possible. Après séchage et évaporation de la phase organique, le solide obtenu a été dissous dans le dichlorométhane et précipité dans l'éther pour donner le produit **35** avec un rendement assez faible de 30%. De nouveaux essais ont alors été réalisés pour essayer d'augmenter ce rendement. Il apparaît ainsi que changer l'acétone par du dichlorométhane ne soit pas bénéfique à la réaction, de même que diminuer la température du milieu réactionnel à 0°C ; en revanche l'augmentation de la quantité de sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine d'un à deux équivalents permet une amélioration du rendement. De plus afin de limiter la dégradation en solution, qui est probablement le facteur limitant de cette réaction, le produit n'a pas été dissous dans un solvant organique pour effectuer les lavages, il a été cristallisé directement après réaction, et ces cristaux ont été lavés plusieurs fois à l'eau. Finalement le rendement a été largement augmenté pour atteindre un maximum de 69%, et la micro-analyse confirme la pureté des cristaux obtenus.

Le même genre d'étude a été réalisé pour essayer de former l'oxyphosphonium de phthalimidyle mais sans succès. La disparition du PyClOP est visible en RMN du phosphore mais les spectres ne permettent pas d'affirmer que le produit souhaité est formé, et des essais de cristallisation se sont révélés infructueux.

Avant de procéder à la réaction tandem utilisant le nouvel agent de couplage **35**, un couplage d'amide a été réalisé entre l'acide hydrocinnamique et la benzylamine, et le rendement a été comparé à celui obtenu avec un couplage au PyBOP (Schéma 94).

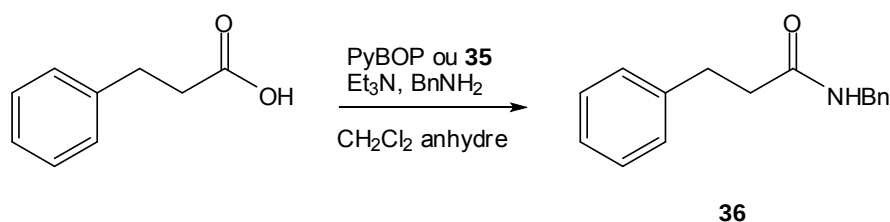


Schéma 94

Le rendement obtenu lors du couplage avec le composé **35** est de 59% tandis que celui obtenu avec le PyBOP est de 64%. Ces rendements, quoique faibles pour de telles réactions, sont relativement similaires pour les deux réactifs de couplage.

La réaction tandem a ensuite été réalisée en utilisant le réactif **35**, en remplacement d'une activation à l'IBCF suivie d'ajout de sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine (Schéma 95).

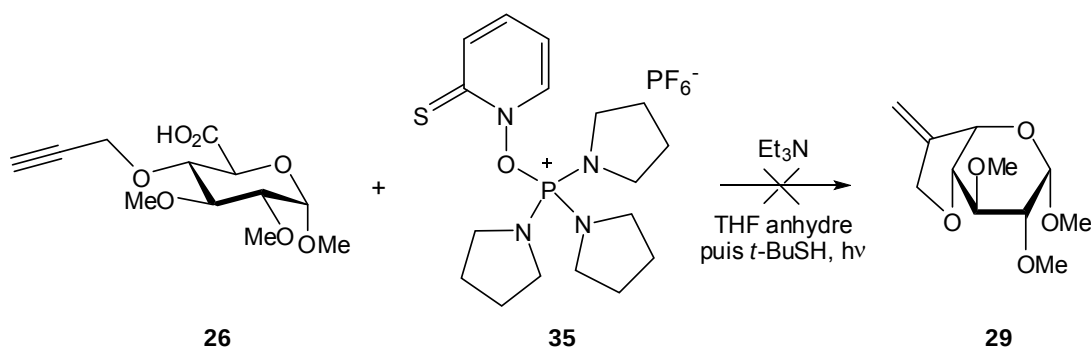


Schéma 95

D'après la CCM le produit de cyclisation **29** n'a pas été formé, on constate uniquement la présence de l'acide de départ. Il est tout à fait possible que ce dernier n'ait pas été activé. Ce résultat peut être dû à l'instabilité en solution du composé **35** ; cette propriété rend malheureusement ce réactif original peu utilisable.

c) Passage par un dérivé 4-*O*-acétonitrile

Dans le but de diminuer le nombre d'étapes nécessaires pour former la cétone **31** obtenue après ozonolyse du composé cyclisé **29**, l'utilisation d'un groupement nitrile a été envisagée en remplacement du groupement propargyle. En effet, si l'on réussit à effectuer la cyclisation sur le nitrile, l'imine formée serait aisément hydrolysée pour donner la cétone correspondante. Pour cela il a fallu en premier lieu alkyler la position 4 du composé **23** avec le bromoacétonitrile ; différentes conditions ont été mises en œuvre (Schéma 96 et Tableau 7):

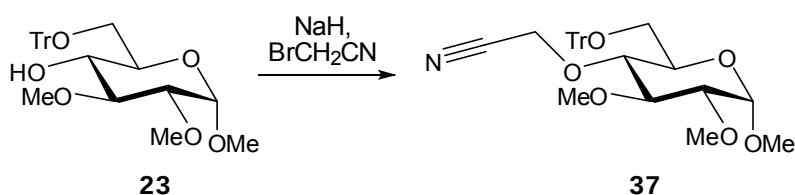


Schéma 96

Entrée	Solvant	Eq. de NaH	Eq. de BrCH ₂ CN	Température (°C)	Rendement (%)
1	DMF	1,5 + 1 + 1,5	2 + 2	0 → t.a.	n.d.
2	THF	1,5 + 1	2	0 → t.a. → 100	8
3	MeCN	5	3	-20 → t.a.	41
4	MeCN	5	5,5	-20 → t.a.	68
5	THF	5	5,5	-20 → t.a.	6

Tableau 7

Les premières conditions utilisées (entrée 1) sont celles qui ont servi pour la formation du dérivé propargylé, cependant le très faible taux de conversion de l'alcool observé en CCM, et ce même après ajout d'équivalents de base et d'électrophile, nous a conduit à changer de conditions sans même isoler et quantifier le produit obtenu. Le remplacement du DMF par du THF ne semble pas améliorer le taux de conversion (entrée 2), et le chauffage entraîne une dégradation des produits présents dans le milieu réactionnel. De nouvelles conditions ont alors été choisies en s'inspirant de travaux de la littérature (entrées 3 et 4),¹⁷² conduisant à un rendement maximal de 68% en produit **37**, accompagné de 28% de substrat de départ. Si l'on tient compte du taux de conversion et du fait que les produits sont aisément séparables étant donné leur différence de polarité, on peut considérer que le rendement obtenu est excellent. L'utilisation des conditions 5 en remplaçant l'acétonitrile par le THF conduit à nouveau à un rendement très faible.

Le déprotection de l'alcool par méthanolyse du trityle conduit aisément au produit **38** avec un bon rendement de 91%, puis des essais d'oxydation suivi de tandem décarboxylation-cyclisation ont été réalisés (Schéma 97).

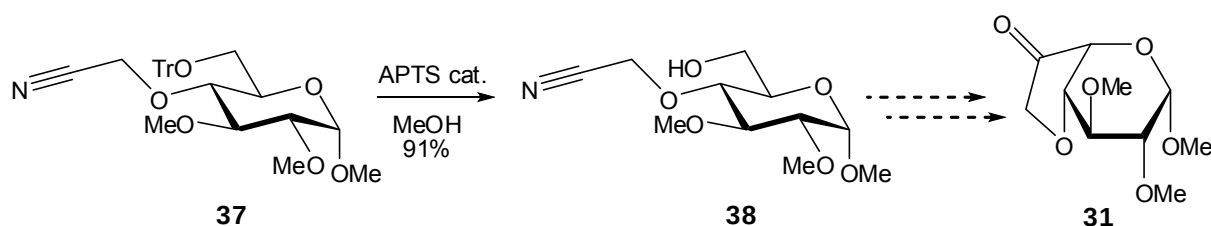
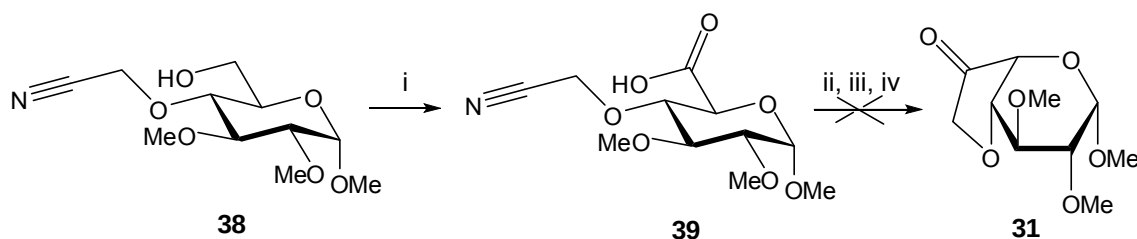


Schéma 97

Les conditions réactionnelles choisies sont les mêmes que celles utilisées avec le composé **24** possédant un groupement propargyle en position 4. L'oxydation au TEMPO se déroule correctement, mais ensuite la CCM n'est pas univoque quant à la formation de l'ester de Barton. La réaction a tout de même été poursuivie pour finalement conduire, après hydrolyse

(172) Malet, C.; Hindsgaul, O., Ibid. **1996**, 61, 4649-4654.

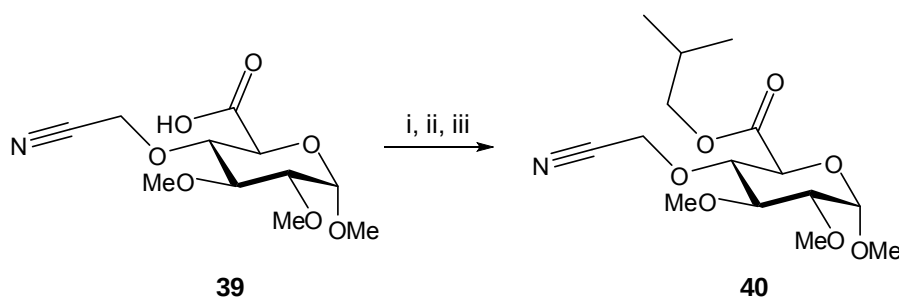
et purification sur colonne, à un mélange de produits qui n'ont pu être identifiés. Un nouvel essai a été réalisé en essayant de ne pas hydrolyser *in situ* l'imine éventuellement formée, mais la RMN du brut réactionnel n'est pas exploitable (Schéma 98).



(i) TEMPO (0,04 éq.), NaBr (0,2 éq.), NaOCl (13%), H₂O, 0°C ; (ii) IBCF, NMM puis sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, THF anhydre, 0°C puis (iii) hv, *t*-BuSH ; (iv) H⁺

Schéma 98

Ayant des doutes concernant la formation de l'ester de Barton, il a été décidé de rajouter de la DMAP dans le milieu réactionnel afin d'aider sa formation. Cette réaction a permis d'isoler le produit **40**, résultant de l'estérification de l'acide **39** avec l'isobutanol provenant de la décomposition de l'anhydride mixte, et ce avec un rendement de 33%, le reste étant des produits de décomposition (Schéma 99).



(i) IBCF, DMAP, NMM puis sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, THF anhydre, 0°C puis (ii) hv, *t*-BuSH ; (iii) H⁺, (33% à partir de l'alcool **38**)

Schéma 99

Devant ces résultats il a été décidé d'abandonner cette méthode de synthèse de préparation de la cétone **31**. En effet, il est assez difficile de savoir si l'ester de Barton a bel et bien été formé, de plus l'étape de cyclisation sur le nitrile peut également s'avérer difficile puisque les nitriles sont connus pour être des accepteurs de radicaux modestes ayant ainsi des constantes de vitesse de cyclisation faibles. De plus, il semblerait que les radicaux iminyles aient une certaine tendance à la β -fragmentation (Schéma 100).¹⁷³

(173) Sunggak, K., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 19-32.

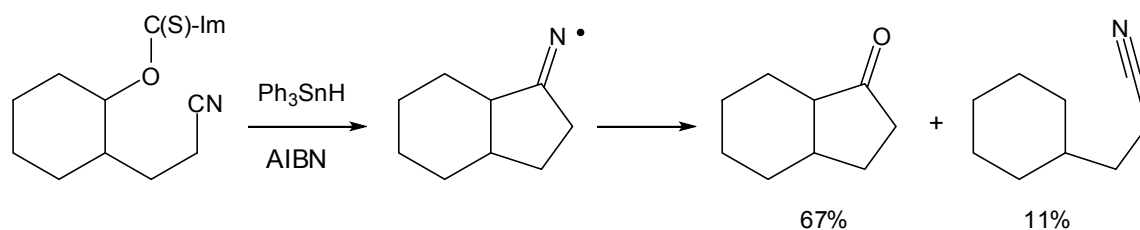


Schéma 100

d) Conclusion et perspectives

De nouvelles conditions ont ainsi été envisagées pour effectuer la réaction tandem, soit en modifiant la méthode de décarboxylation (voie du phthalimide, nouveau réactif de formation de l'ester de Barton), soit en modifiant la cyclisation radicalaire (cyclisation sur un nitrile). Elles n'ont à ce stade pas donné de meilleurs résultats que les conditions de décarboxylation de Barton mises au point précédemment. Néanmoins, il est possible d'envisager que le rendement obtenu jusqu'ici pour le tandem de réaction puisse encore être augmenté.

Une autre voie n'a pas été explorée, il s'agit de la voie électrochimique. Dans une revue rapportant en grande majorité leurs travaux, Schäfer *et al.* décrivent notamment la formation anodique de liaisons C-C par homocouplage ou hétérocouplage radicalaire d'acides carboxyliques (électrolyse de Kolbe).¹⁷⁴ En effet, ils ont effectué la formation d'octoacétate de 5,6-didésoxydécol par couplage homolytique de l'acide 2-désoxy-gluconique (Schéma 101).

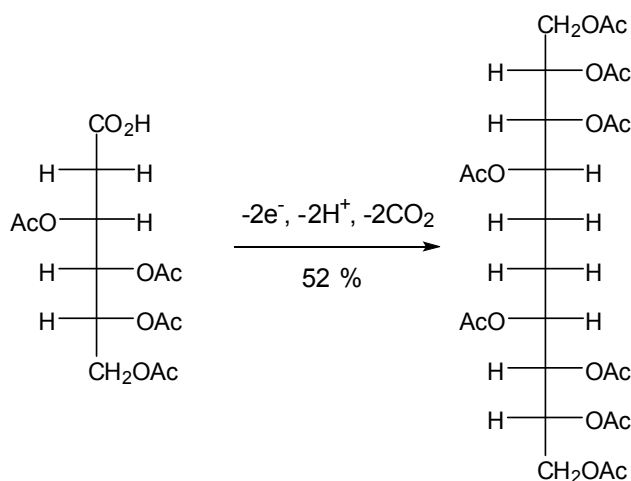


Schéma 101

Le couplage hétérolytique de l'acide 2,3:4,6-diisopropylidène-2-oxo- α -L-gulonique avec différents acides carboxyliques a également fait l'objet de leurs travaux (Schéma 102 et Tableau 8).

(174) Schäfer, H. J.; Harenbrock, M.; Klocke, E.; Plate, M.; Weiper-Idelmann, A., *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 2047-2057.

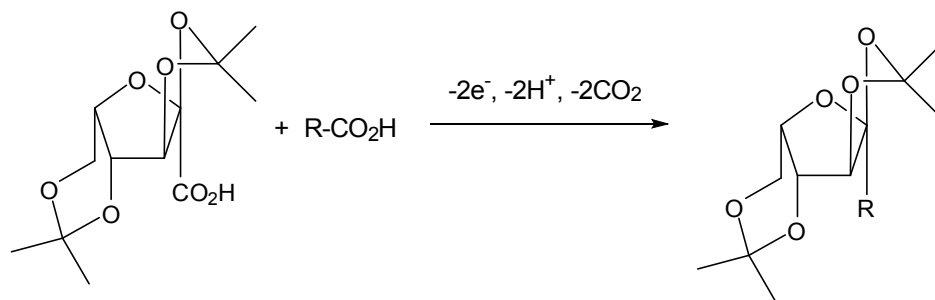


Schéma 102

R	%	R	%
C ₇ H ₁₅	32	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈	31
C ₁₁ H ₂₃	33	Br(CH ₂) ₁₀	33
C ₁₃ H ₂₇	25	CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₂	28
C ₁₅ H ₃₁	31		

Tableau 8

Les rendements de ces réactions sont assez médiocres, cependant si l'on n'ajoute pas de co-acide dans le milieu aucun dimère n'est observé. En revanche une fragmentation conduit à une lactone intermédiaire et le carbocation exocyclique réagit avec le méthanol pour donner la L-xylonolactone avec un excellent rendement (Schéma 103).

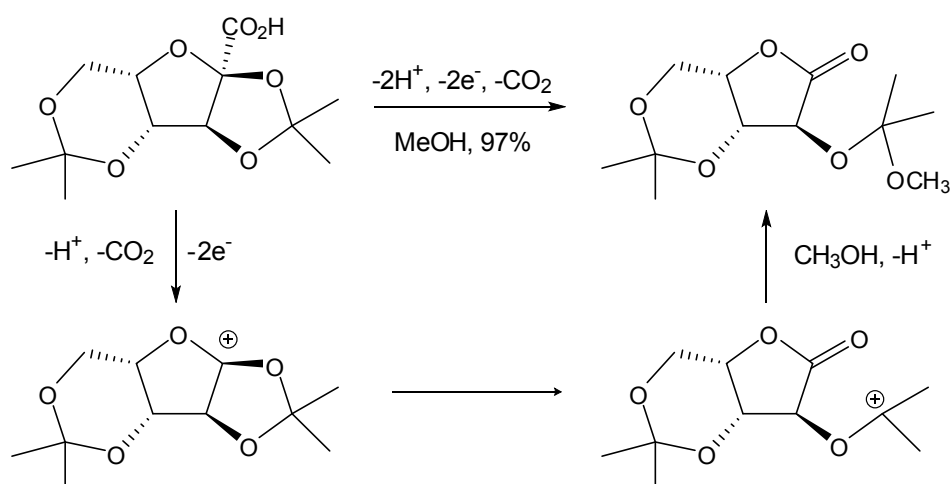


Schéma 103

Schäfer *et al.* ont également effectué des réactions radicalaire tandem décarboxylation-cyclisation pour former des produits tricycliques. Dans ces réactions anodiques tandem, trois liaisons carbone-carbone sont formées régio- et stéréosélectivement lors d'une réaction one-pot par addition intramoléculaire puis couplage intermoléculaire. Ils ont par exemple effectué la co-électrolyse de l'acide 4-(2-but-3-ényl-4-oxocyclohex-2-ényl)butanoïque avec l'acide

acétique et ont étudié les rendements des différents produits obtenus en fonction des densités de courant utilisées (Schéma 104 et Tableau 9).¹⁷⁵

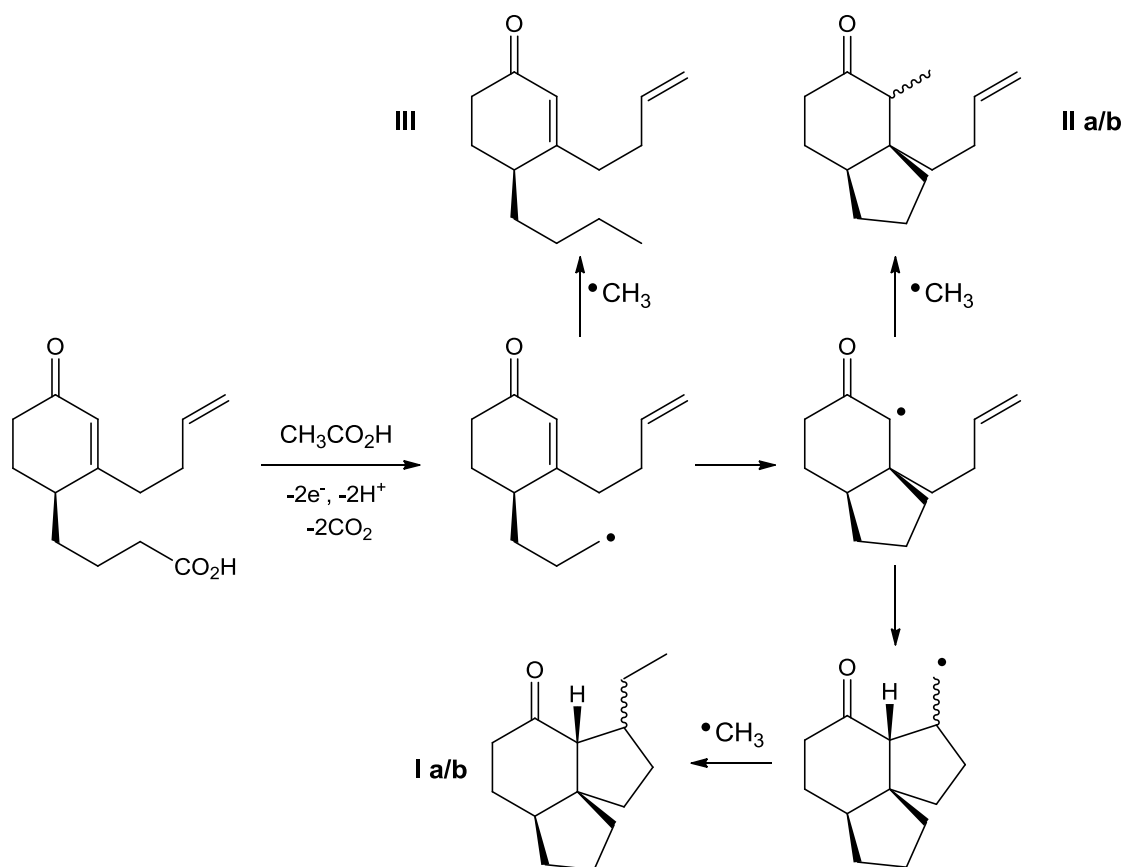


Schéma 104

Densité de courant (mA.cm ⁻²)	Rendement (%) I a/b	Rendement (%) II a/b	Rendement (%) III
200	25	24	20
100	33	21	17
50	34	17	12
40	34	16	10
25	42	15	8

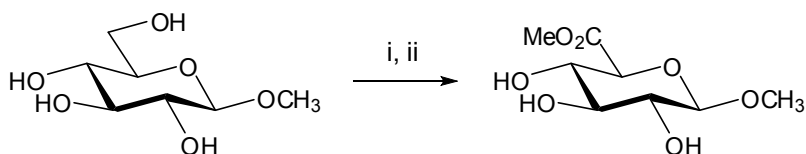
Tableau 9

Les auteurs ont ainsi constaté que la diminution de la densité de courant conduit à une augmentation du rendement de formation du produit tricyclique **I** (qui est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères). En effet, à une densité de 200 mA.cm⁻² la concentration en radicaux est relativement élevée de telle sorte que le couplage bimoléculaire conduisant au produit **III** est en compétition avec les cyclisations monomoléculaires. Une diminution de la densité de courant, et donc de la concentration de radicaux, favorise les cyclisations

(175) Matzeit, A.; Schäfer, H. J.; Amatore, C., *Synthesis* **1995**, 1432-1444.

monomoléculaires. En revanche, l'utilisation de courants inférieurs à 25 mA.cm^{-2} conduit à une oxydation non désiré du solvant (le méthanol) plutôt qu'à la décarboxylation de l'acide.

Enfin, Schäfer *et al.* ont décrit l'oxydation sélective au TEMPO du β -D-méthylglucopyranoside et isolé l'ester méthylique correspondant de manière presque quantitative.¹⁷⁴ Dans cette synthèse, le carbonate et le bicarbonate de sodium ont à la fois un rôle de base mais également d'électrolyte. En fin de réaction, le cation sodium est éliminé par ajout d'un échangeur de cations dans l'électrolyte, conduisant après évaporation de l'eau à un acide de grande pureté (Schéma 105).



(i) TEMPO (0,2 éq.), Na₂CO₃ aq. (0,4 M), NaHCO₃ aq. (0,3 M) ; (ii) DMP, HCl, MeOH, 96% (2 étapes)

Schéma 105

Ainsi, avec le matériel nécessaire, il serait possible d'effectuer très aisément la réaction d'oxydation au TEMPO suivie du tandem décarboxylation-cyclisation. De plus, les auteurs rappellent que ces réactions sont en conformité avec 7 des 12 principes de la chimie verte.¹⁷⁶

6 - Conclusion

Dans ce premier chapitre nous avons démontré la stéréosélectivité résultant de l'épimérisation de la configuration du carbone 5, permettant d'obtenir un dérivé de configuration *ido* à partir d'un dérivé *gluco* par cyclisation intramoléculaire radicalaire. Initialement, le cycle nouvellement formé devait comporter un atome de silicium, facilitant ainsi son ouverture oxydante pour donner le dérivé d'acide L-iduronique souhaité. Ayant finalement utilisé un dérivé propargylé non silylé, il convient désormais de mettre au point les réactions permettant tout de même d'atteindre notre objectif.

(176) Anastas, P. T.; Warner, J., *Green Chemistry: Theory and practice*. Oxford University Press: Oxford, 1998.

II/ Obtention du dérivé d'acide L-iduronique

1 - Voie des éthers d'énols

Comme décrit auparavant, l'ozonolyse du produit de cyclisation conduit aisément à la cétone **31**. On peut donc imaginer l'obtention du dérivé d'acide L-iduronique souhaité selon le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 106) :

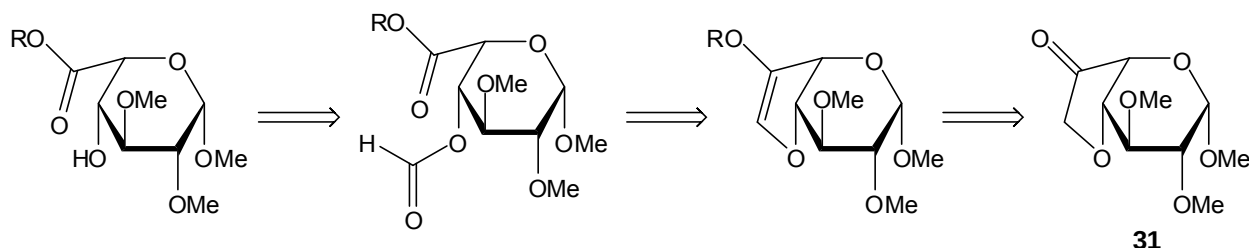


Schéma 106

Le dérivé d'acide L-iduronique serait obtenu après déformylation de la position 4 d'un composé dicarbonylé, lui-même issu d'une réaction d'ozonolyse sur un éther d'énol formé à partir de la cétone **31**.

a) Via formation d'énolates

La déprotonation en α de la cétone peut, en fonction des conditions utilisées, conduire à la formation de deux énolates régioisomères **A** et **B** (Schéma 107).

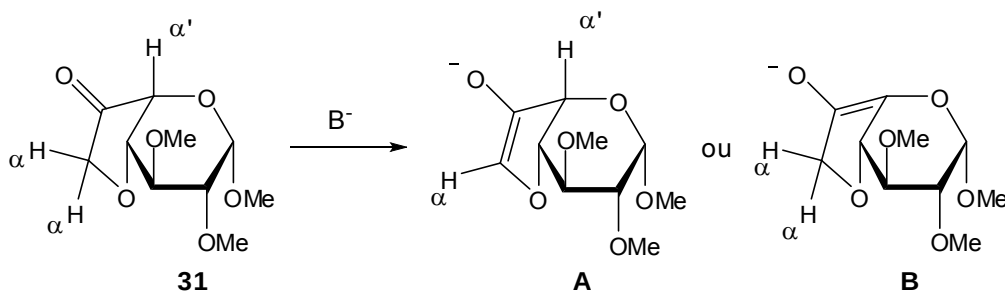


Schéma 107

Comme montré dans le schéma rétrosynthétique précédent, le régioisomère souhaité est l'énolate **A**, qui est le moins substitué ; c'est généralement un contrôle cinétique qui favorise la formation de ce type d'énolates. Les conditions idéales pour le contrôle cinétique de la formation d'énolates sont celles dans lesquelles la déprotonation est rapide, quantitative et irréversible. Expérimentalement on s'approche de ces conditions idéales en utilisant une base très forte, lithiée de préférence, dans un solvant aprotique (évitant l'interconversion des énolates due à la protonation-déprotonation réversible) et en l'absence d'un excès de cétone.

Outre la différence de type de carbone présent en α du carbonyle (secondaire et tertiaire), la structure X de l'hydrazone **32** ainsi que des modélisations de la cétone **31** à l'aide du logiciel

CAChe (WorkSystem Pro Version 7.5.0.85, Fujitsu Limited) montrent que le proton α' est légèrement plus encombré que les protons α , même s'il reste toutefois relativement accessible. On peut ainsi espérer que l'utilisation de conditions cinétiques conduise à la formation de l'énolate A.

En premier lieu, l'électrophile choisi pour piéger l'énolate a été le chlorure de triméthylsilyle. La réaction a été réalisée à basse température (-78°C), dans le THF et en utilisant le LDA, une base forte lithiée et encombrée. La disparition de la cétone a été observée en CCM et par RMN ^1H du brut réactionnel, cependant une tentative de purification sur colonne de silice désactivée a conduit à un retour vers la cétone. Un nouvel essai a été réalisé mais sans purification sur silice. Le spectre RMN ^{13}C du brut semble indiquer que le régioisomère non désiré a été formé exclusivement, le produit a tout de même été engagé dans une réaction d'ozonolyse suivie de l'estérification de l'acide carboxylique résultant pour avoir une confirmation. Cette fois encore après purification sur silice, une partie de la cétone de départ est récupérée, cette dernière étant probablement issue de la dégradation de l'éther d'énol silylé pendant l'ozonolyse. D'autres produits ont également été observés en CCM, mais leur faible quantité n'a pas permis de déterminer leur nature exacte. Un de ceux-ci a tout de même pu être partiellement isolé avec une pureté moyenne. Des analyses RMN ^1H indiquent qu'il pourrait s'agir de la lactone **42**, qui serait issue de l'ozonolyse de l'éther d'énol thermodynamique (Schéma 108).

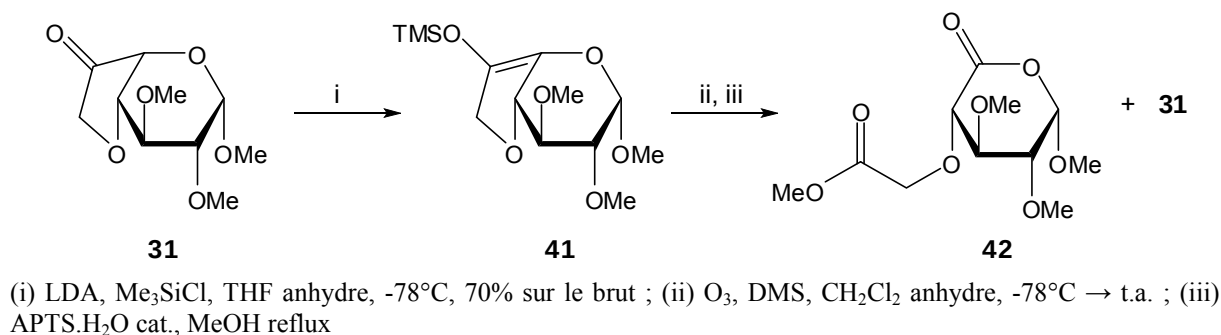


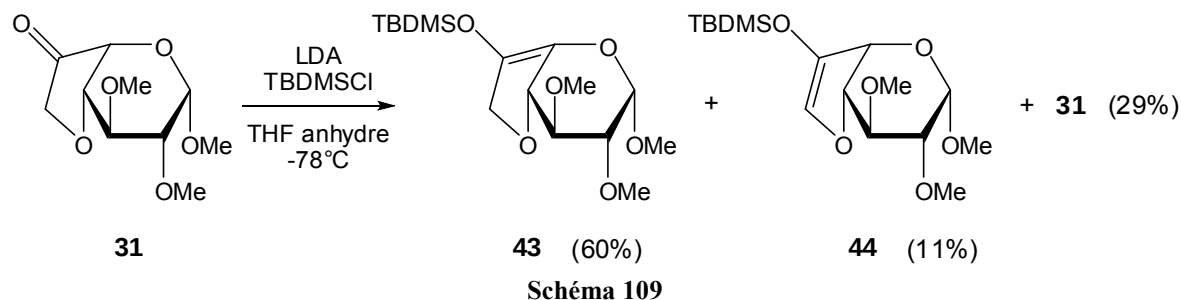
Schéma 108

Ce résultat provient probablement des conditions réactionnelles utilisées pour former l'éther d'énol. En effet selon le protocole suivi, l'énolate est laissé 3 heures dans le milieu réactionnel avant d'être mis en présence de l'électrophile.¹⁷⁷ Pendant ce laps de temps, un équilibre peut s'être formé au profit de l'éther d'énol thermodynamique et ce, malgré les conditions cinétiques utilisées.

Un nouvel essai a donc été réalisé en mettant directement l'électrophile dans le milieu réactionnel. De plus ce dernier a été remplacé par le TBDMS-Cl, l'éther d'énol formé étant théoriquement plus stable il serait susceptible de résister à une purification sur colonne de silice désactivée. D'après la RMN du proton du brut réactionnel, en se basant sur les

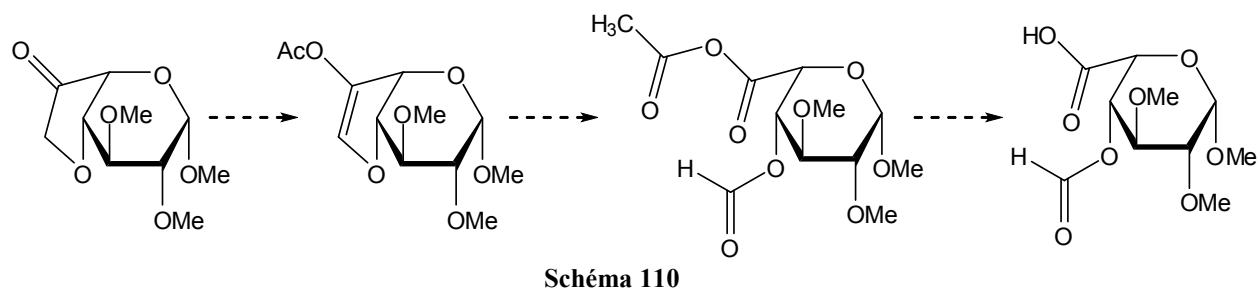
(177) Monti, S. A.; Cowherd, F. G.; McAninch, T. W., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 858-862.

intégrations des protons H-1, il y aurait environ 11% du régioisomère désiré, 60% de l'autre régioisomère et 29% de cétone de départ (Schéma 109).

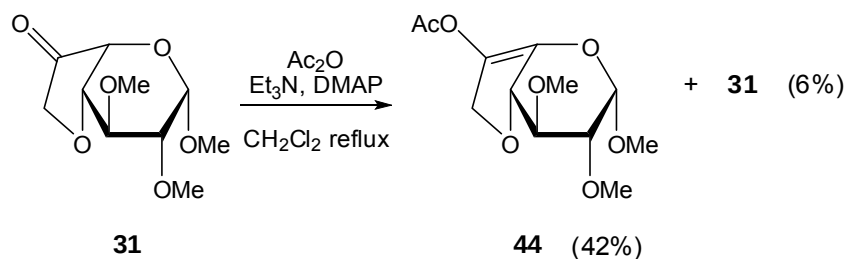


Après purification par chromatographie sur colonne de silice, seuls le régioisomère non désiré ainsi que la cétone ont été isolés.

Etant donné les résultats obtenus en conditions cinétiques, nous en avons déduit que l'éther d'énol cinétique n'était peut être pas celui que nous supposions au départ. De ce fait, une réaction a été réalisée en utilisant des conditions thermodynamiques, c'est-à-dire en utilisant une base faible peu encombrée, la triéthylamine, à des températures plus élevées, température ambiante puis reflux du CH_2Cl_2 . L'électrophile a également été modifié afin d'obtenir un éther d'énol encore plus stable. Pour cela l'anhydride acétique a été choisi ; en effet si l'énolate désiré est formé, un anhydride mixte serait obtenu après ozonolyse, générant ensuite aisément l'acide carboxylique après hydrolyse de l'anhydride (Schéma 110).



Malheureusement, cette fois encore c'est le régioisomère non désiré qui a été isolé, avec une pureté moyenne, ainsi qu'une portion de la cétone de départ (Schéma 111).



Quelles que soient les conditions utilisées, le contrôle de la régiosélectivité n'a pas été maîtrisé. Une autre méthode de formation d'éther d'énol a donc été envisagée.

b) Via formation d'un acétal

En 1993, Gassman *et al.* synthétisent un grand nombre d'éthers d'énols cycliques et acycliques par traitement d'acétals avec le triméthylsilyle triflate en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), ils proposent le mécanisme réactionnel suivant (Schéma 112).¹⁷⁸

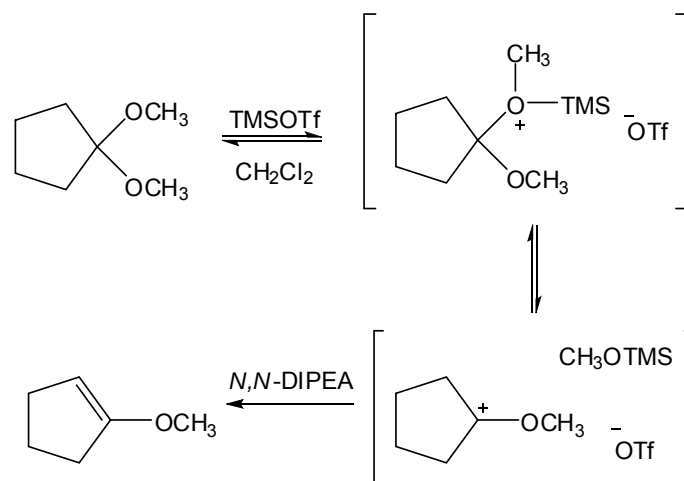


Schéma 112

Cette méthode pourrait être utilisée pour former l'éther d'énol méthylique, qui après ozonolyse conduirait directement à l'ester méthylique souhaité (Schéma 113).

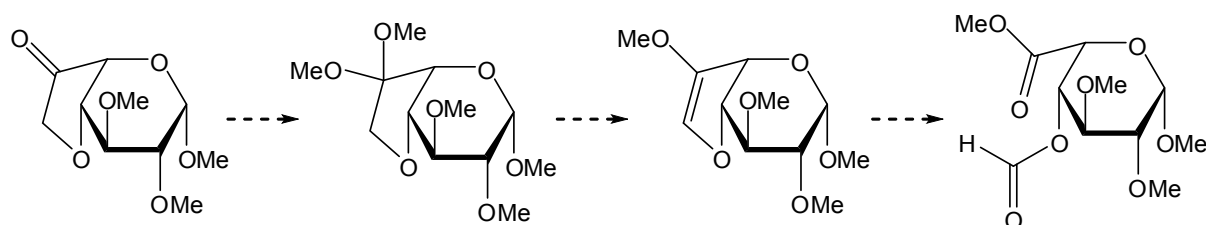


Schéma 113

L'acétal diméthyle **45** a ainsi été préparé à partir de la cétone **31** en présence d'orthoformiate de méthyle avec un rendement non optimisé de 58% (Schéma 114). Il peut être intéressant de noter que cet acétal est cristallin.

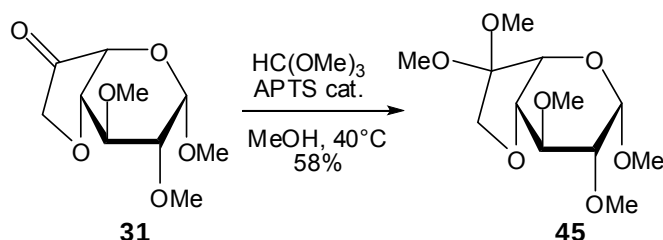


Schéma 114

Conscient des risques de réaction secondaire sur l'acétal du sucre, la réaction proposée par Gassman *et al.* a tout de même été réalisée sur le composé **45**. Après quelques heures la

(178) Gassman, P. G.; Burns, S. J.; Pfister, K. B., *Ibid.* **1993**, 58, 1449-1457.

conversion n'est pas totale, mais le nouveau produit isolé correspond à la formation de la cétone de départ. L'utilisation d'une base plus forte, le *tert*-butanolate de potassium, permet après une nuit de réaction la conversion totale de l'acétal mais pour donner cette fois encore la cétone **31** (Schéma 115).

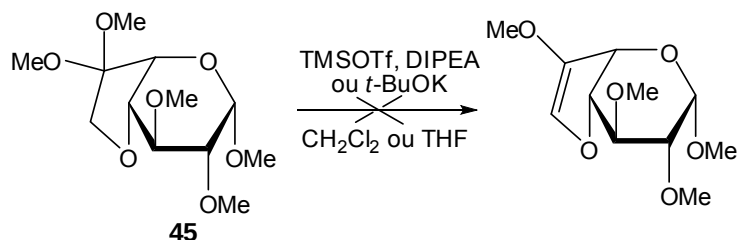


Schéma 115

2 - Par β -élimination

Une autre voie est envisageable pour obtenir le dérivé d'acide L-iduronique souhaité. En effet, ce dernier pourrait être obtenu après oxydation d'un aldéhyde en position 5 et déformylation de la position 4, d'un composé dicarbonylé toujours obtenu par ozonolyse d'un alcène intracyclique. Ce dernier résulterait de la β -élimination d'un produit issu de la réduction de la cétone (Schéma 116).

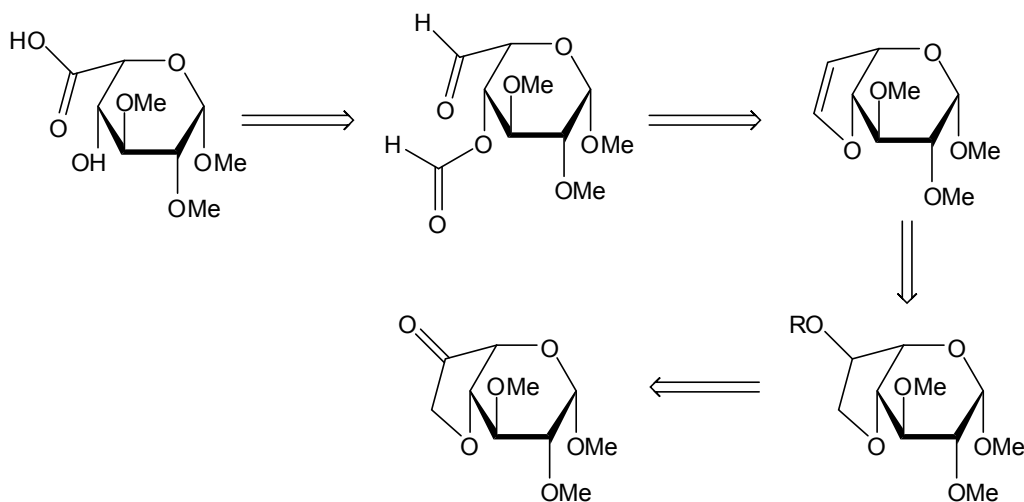


Schéma 116

La cétone **31** a été réduite de façon stéréosélective par NaBH₄, pour conduire à l'alcool **46**, dont la stéréochimie a été proposée au regard de la constante de couplage modérée entre les protons 5 et 6 (4,2 Hz) (Schéma 117).

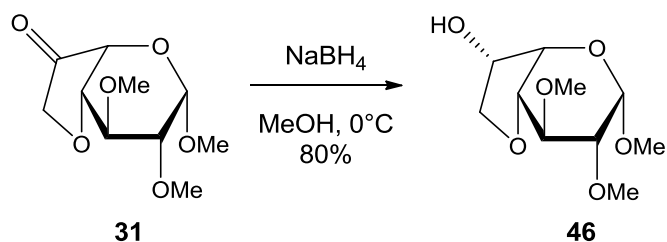


Schéma 117

Des essais de déshydratation de l'alcool ont été réalisés, en espérant que ce soit bien un des protons portés par le carbone 7 qui soit éliminé. Cependant dans les conditions utilisées, SOCl_2 - pyridine, aucune évolution n'est observée lorsque la réaction est réalisée à 0°C , à l'inverse en chauffant au reflux de la pyridine on observe en CCM l'apparition de nombreux produits de décomposition (Schéma 118).

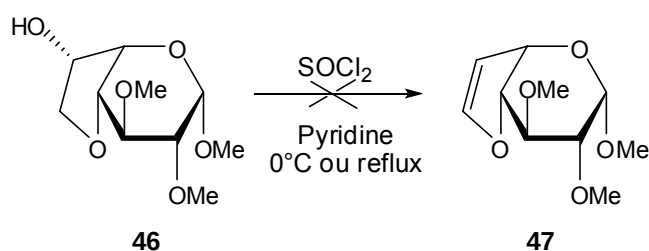


Schéma 118

Afin de comprendre ce manque de réactivité vis-à-vis de la déshydratation, la réactivité de l'alcool a tout d'abord été testée en réalisant une réaction d'acétylation, permettant d'accéder aisément au composé **48** (Schéma 119).

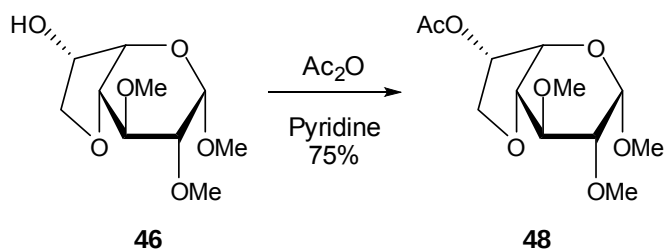
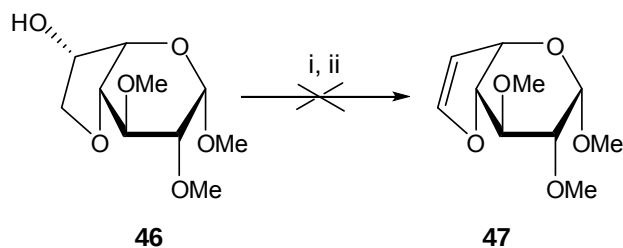


Schéma 119

De la même manière l'alcool a été activé sous forme de triflate, puis un essai de β -élimination a été effectué en utilisant comme base le DBU, mais sans succès, aucune élimination du triflate n'étant observée (Schéma 120).



(i) Tf_2O , pyr., CH_2Cl_2 ; (ii) DBU, toluène, 80°C

Schéma 120

La modélisation de la molécule **46** à l'aide du logiciel CAChe, dans la configuration supposée, a ensuite été effectuée et les différents angles dièdres ont été mesurés (Schéma 121).

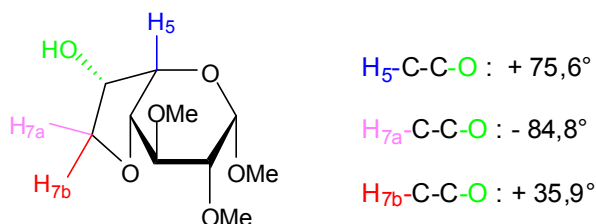


Schéma 121

Ainsi il apparaît qu'aucun des protons ne soit anti-périplanaire par rapport à l'alcool, condition *sine qua non* à une élimination de type E2. Ceci peut expliquer le manque de résultat obtenu pour les réactions de β -élimination.

Le même type de modélisation a été réalisé sur l'épimère du composé **46**, permettant de mesurer les angles dièdres suivants (Schéma 122).

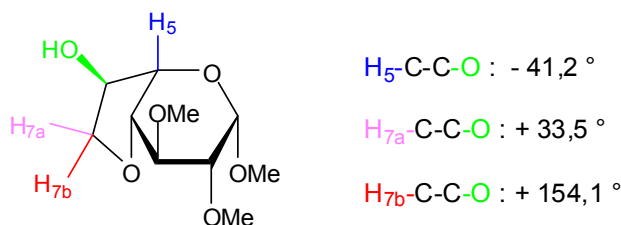
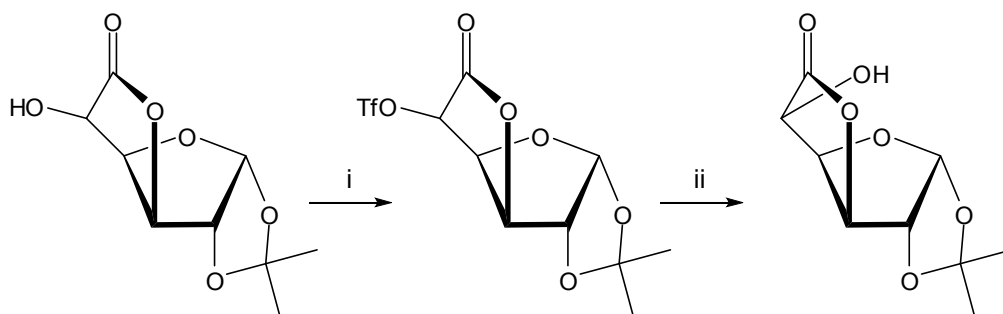


Schéma 122

Bien que l'angle dièdre $H_{7b}-C-C-O$ ne soit pas strictement de 180° d'après la modélisation, il s'en approche bien plus que dans la molécule **46** ; on peut imaginer que dans la structure réelle de la molécule il soit encore plus proche. Un essai d'inversion de la configuration du carbone 6 a donc été réalisé par réaction de Lattrell-Dax.

La réaction d'épimérisation de Lattrell-Dax consiste à activer un alcool à l'aide d'un triflate, puis à effectuer une substitution nucléophile par des ions nitrites. Cette méthode a notamment été employée par Dax *et al.* pour inverser la configuration de la 1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranurono-6,3-lactone pour obtenir la lactone de configuration *ido* (Schéma 123).¹⁷⁹

(179) Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stütz, A. E., *Carbohydr. Res.* **1983**, 118, C5-C6.



(i) $\text{ Tf}_2\text{O}$, pyr. CH_2Cl_2 , 0°C puis (ii) NaNO_2 , $n\text{-Bu}_4\text{NNO}_2$, CH_2Cl_2 , 73% (2 étapes)

Schéma 123

La fonction alcool du composé **46** a de ce fait été une nouvelle fois activée par l'anhydride triflique, puis la molécule a été mise en présence de nitrite de sodium dans le toluène pour effectuer l'épimérisation. Malheureusement après plusieurs jours, malgré ajout de $n\text{-Bu}_4\text{NNO}_2$, de changement de solvant au profit du DMF, ou un chauffage à 130°C , aucune évolution n'est observée (Schéma 124).

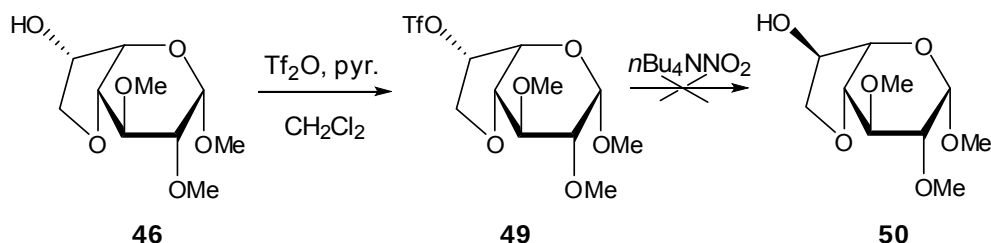


Schéma 124

En étudiant plus attentivement les travaux publiés récemment par Ramström *et al.* on comprend le manque de réactivité obtenu. En effet, ces derniers ont démontré que le schéma de protection des différents hydroxyles du sucre est déterminant. La présence d'un ester voisin ou distant, en position équatoriale, est essentielle pour former l'oxonium intermédiaire nécessaire à l'inversion de configuration. Cet intermédiaire est favorisé par la formation d'un complexe hôte / invité entre les ions nitrites et les protons *cis*-axiaux du sucre (Schéma 125).^{180,181,182}

(180) Dong, H.; Pei, Z.; Ramstrom, O., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3306-3309.

(181) Dong, H.; Pei, Z.; Angelin, M.; Bystrom, S.; Ramstrom, O., *Ibid.* **2007**, *72*, 3694-3701.

(182) Dong, H.; Rahm, M.; Brinck, T.; Ramstrom, O., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15270-15271.

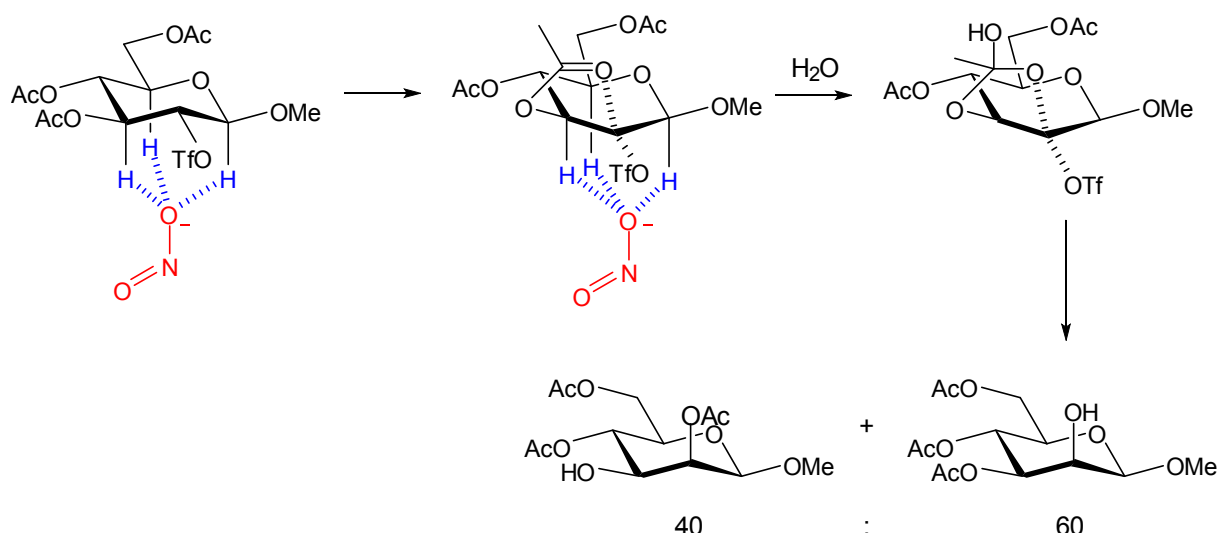


Schéma 125

Ils ont ainsi pu mettre au point des doubles inversions en parallèle ou en série pour obtenir des dérivés β-D-mannosides ou β-D-talosides à partir des dérivés *galacto* et *gluco* correspondants.

3 - Voie de la lactone

L'oxydation de Baeyer-Villiger est une méthode de choix pour obtenir des esters à partir de cétones, et ainsi des lactones à partir de cétones cycliques. S'il était possible de former de manière régiosélective la lactone désirée à partir de la cétone **31**, une hydrolyse conduirait spontanément à un dérivé d'acide L-iduronique, dont il suffirait de déprotéger l'hydroxyle en position 4 (Schéma 126).

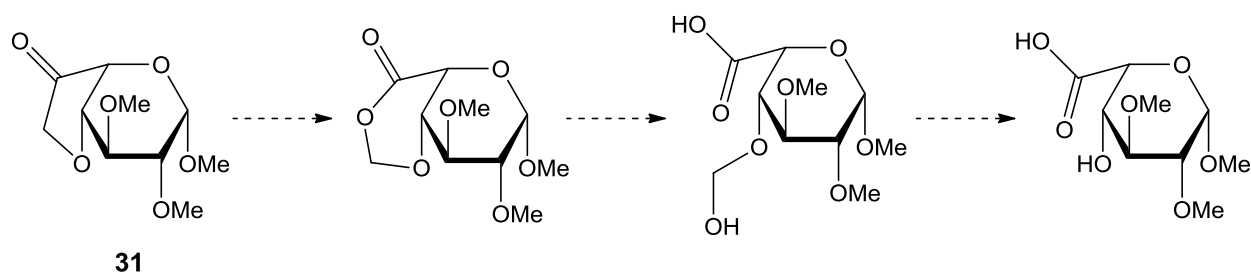


Schéma 126

Au cours de la réaction de Baeyer-Villiger, un atome d'oxygène est "inséré" en α du carbonyle grâce à la migration d'un des substituants de la cétone. Généralement le groupement qui migre est celui qui est le plus riche en électrons, ainsi on peut effectuer le classement suivant $t\text{-alkyl} > s\text{-alkyl} \geq \text{Ph} > \text{Et} > \text{Me}$. Ceci s'explique par le fait que lorsque l'anion carboxylate provenant du peracide est éliminé, l'état de transition possède une charge positive étendue à travers la molécule. Ainsi, le groupement le plus apte à stabiliser la charge positive migrera plus rapidement ; plus la charge sera stabilisée et plus le réarrangement sera rapide (Schéma 127).

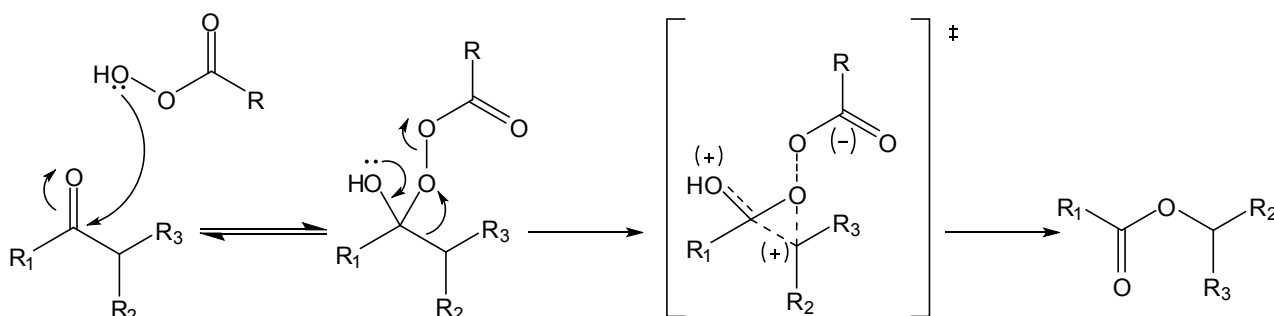


Schéma 127

De ce fait, il est fort probable que la régiosélectivité de la réaction d'oxydation de Baeyer-Villiger ne soit pas favorable à celle que nous souhaitons ici. Un essai a tout de même été réalisé pour confirmer cette hypothèse, en utilisant des conditions expérimentales décrites par Arseniyadis *et al.* (Schéma 128).¹⁸³

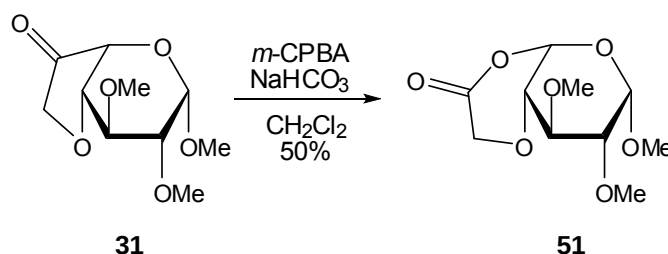


Schéma 128

L'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C , et tout particulièrement le fait que les signaux H-5 et C-5 soient beaucoup plus déblindés sur cette molécule, nous confirme que l'atome d'oxygène a bien été inséré du côté le plus encombré de la cétone. Cette voie de synthèse n'est donc pas utilisable pour obtenir le dérivé d'acide L-iduronique.

4 - Voie de l'énaminocétone

Abdulla et Fuhr ont décrit pour la première fois en 1978 l'obtention d'une énamincétone par condensation de l'acétal diméthylque du DMF en position α de cétones.¹⁸⁴ Cette réaction a été aisément réalisée sur de nombreux substrats par simple chauffage du milieu réactionnel. L'obtention du dérivé d'acide L-iduronique est imaginable à partir d'une énamincétone qui proviendrait de la cétone **31**. En effet, une hydrolyse acide conduirait à une lactone α -carbonylée, qui pourrait être oxydée à l'oxone pour conduire à un dérivé d'acide L-iduronique. Ce dernier comporterait un carbonate en position 4 dont l'hydrolyse fournirait le dérivé d'acide souhaité (Schéma 129).

(183) Finet, L.; Dakir, M.; Castellote, I.; Arseniyadis, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4116-4123.

(184) Abdulla, R. F.; Fuhr, K. H., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4248-4250.

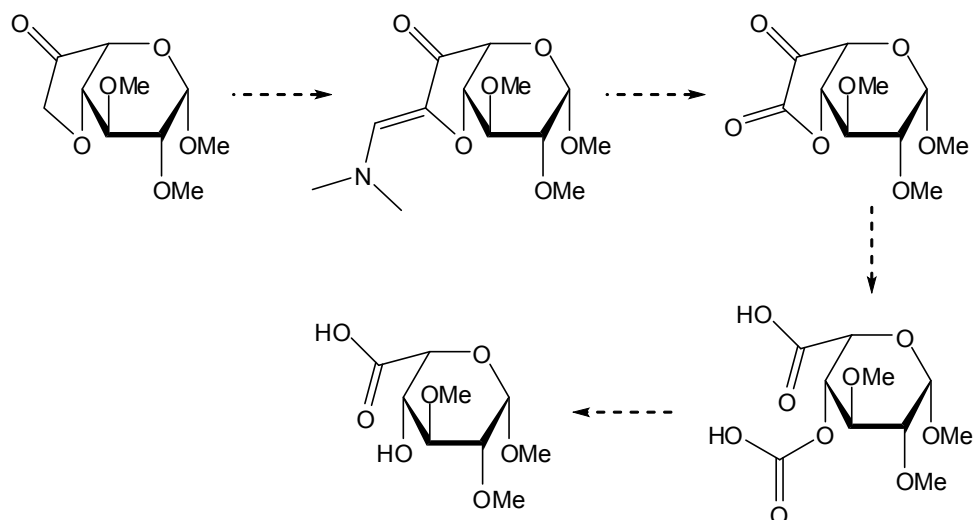


Schéma 129

La cétone a ainsi été mise en réaction avec l'acétal diméthyle du DMF, et chauffée à reflux. On observe en CCM la disparition totale de la cétone au profit d'un produit légèrement moins polaire, ainsi que des traces de produits très polaires en bas de plaque. Le produit le plus abondant a été isolé, et il ne s'agit pas de l'énaminocétone mais d'un produit issu de β -élimination (Schéma 130).

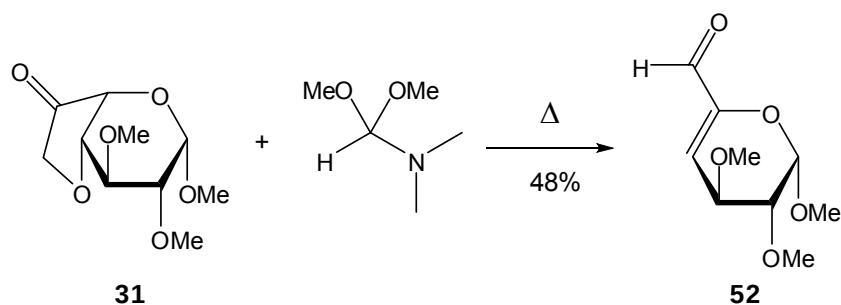


Schéma 130

Un mécanisme a été imaginé pour expliquer la formation de cet aldéhyde α - β insaturé, dans lequel l'énaminocétone aurait bien été formée mais cette dernière aurait subi une β -élimination qui pourrait être due à la présence de diméthylamine dans le DMF. Le chauffage intense aurait ensuite entraîné une décarboxylation (Schéma 131).

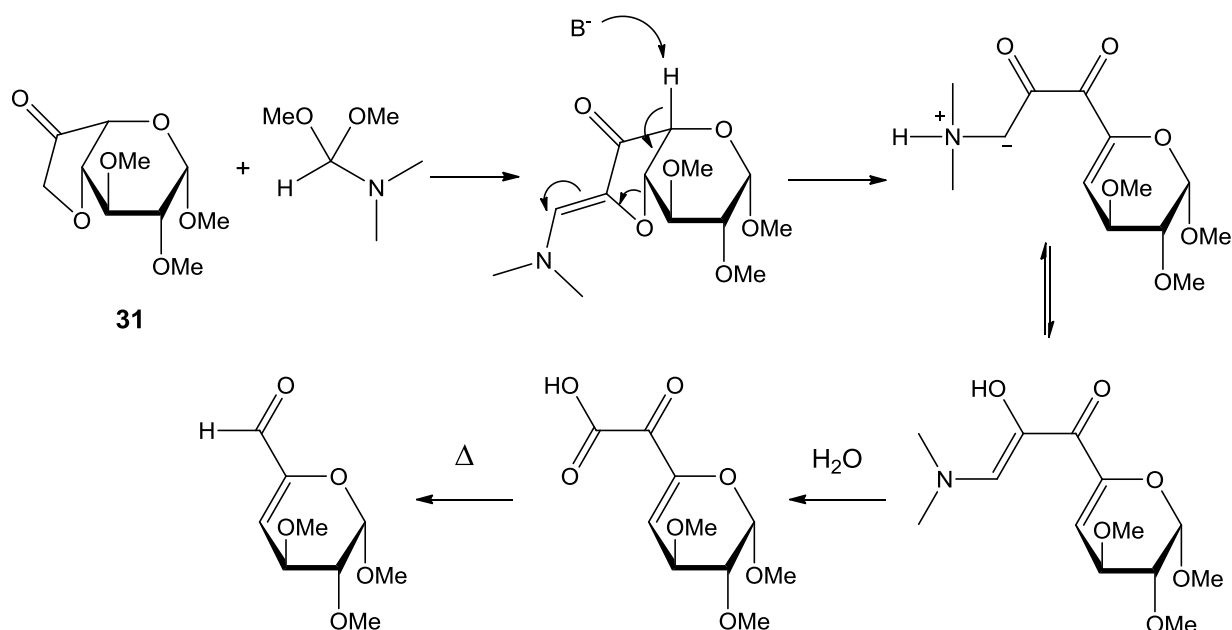


Schéma 131

L'acidité du proton porté par le carbone 5 est une fois de plus problématique et conduit à une réaction de β -élimination non désirée.

5 - Par réaction haloforme

a) En conditions classiques

Une nouvelle voie de formation du dérivé d'acide L-iduronique a été envisagée. Cette fois ce dernier serait issu d'une réaction haloforme sur la méthyl-cétone en position 6 d'un dérivé dicarboxylé. Ce dernier serait obtenu après ozonolyse de l'alcène intracyclique issu de l'isomérisation du produit **29** (Schéma 132).

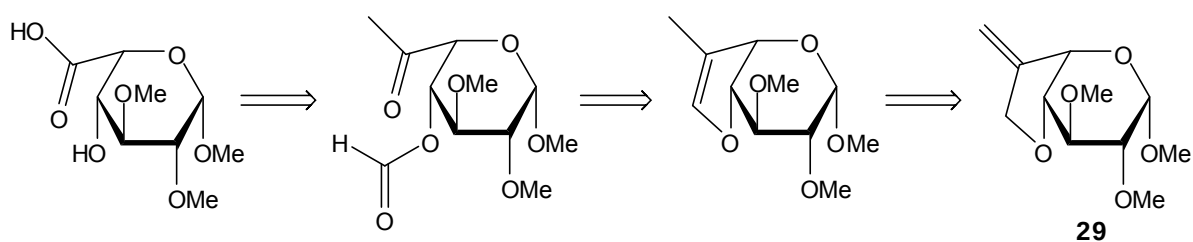


Schéma 132

En se basant sur des travaux décrits par Moeller et Tang, la double liaison exocyclique du produit de cyclisation **29** a été isomérisée à l'aide d'un complexe de ruthénium pour devenir intracyclique, processus thermodynamiquement favorable.¹⁸⁵ Le composé **53** a ainsi été obtenu avec un bon rendement de 84% (Schéma 133).

(185) Tang, F.; Moeller, K. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12414-12415.

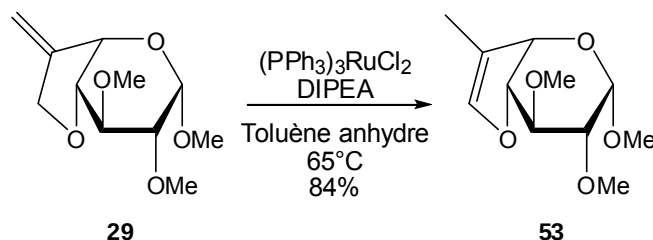


Schéma 133

Il est à noter qu'on observe en RMN des traces de catalyseur résiduel et ce, même après deux purifications successives sur colonne de silice, ce qui donne une légère coloration verte au produit et ne permet pas d'obtenir une bonne micro-analyse de ce dernier.

Le produit **53** a ensuite été soumis à une réaction d'ozonolyse pour conduire au dérivé dicarbonylé **54**, avec un rendement modéré de 34% (Schéma 134). En effet, des produits de dégradation se forment relativement rapidement et il est assez difficile de suivre le cours de la réaction par CCM. De ce fait, il n'est pas aisé de trouver le moment opportun pour arrêter la réaction.

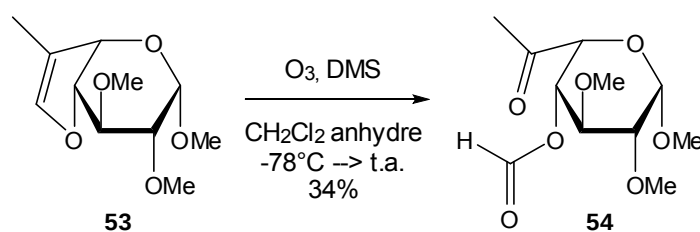


Schéma 134

Le groupement formyle en tant que groupement protecteur d'alcool est souvent utilisé pour pouvoir ensuite effectuer une déprotection sélective en présence de groupements acétate ou d'autres esters. En effet, le formyle peut être aisément éliminé par méthanolyse grâce à un milieu aqueux de bicarbonate ou avec d'autres réactifs légèrement basiques comme l'ammoniaque fortement diluée, permettant de laisser intacts les autres esters portés par la molécule.^{186,187} Afin d'éviter tout risque de β -élimination, bien que les méthodes présentées ci-dessus décrivent des milieux faiblement basiques, il a été décidé d'effectuer la méthanolyse en milieu acide, en présence d'APTS catalytique. Cette technique s'avère très efficace puisqu'elle permet d'obtenir le composé déformylé **55** avec un bon rendement (Schéma 135).

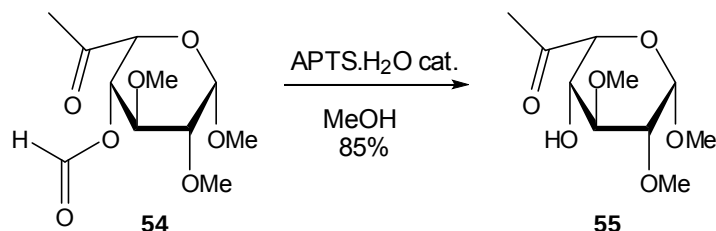


Schéma 135

(186) Reber, F.; Lardon, A.; Reichstein, T., *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 45-58.

(187) Reese, C. B.; Stewart, J. C. M., *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 4273-4276.

Ayant à notre disposition la méthyl-cétone **55**, il convient désormais d'effectuer une réaction haloforme pour conduire au dérivé d'acide L-iduronique.

La réaction haloforme, également connue sous le nom de réaction iodoforme de Lieben, consiste en la conversion en deux étapes d'une méthyl-cétone en acide carboxylique *via* une trihalogénéation pour former une trihalocétone, suivie d'un clivage basique pour donner l'acide et l'haloforme (Schéma 136).

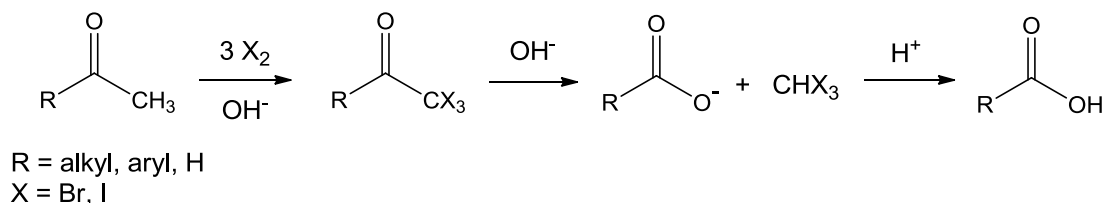
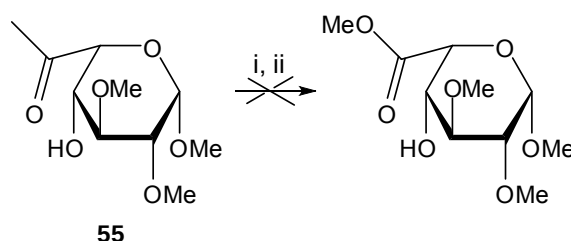


Schéma 136

La cétone a ainsi été mise en présence d'hypobromite de sodium, selon un protocole décrit par Murray et Goff.¹⁸⁸ D'après la CCM un nouveau produit s'est formé, légèrement moins polaire et qui pourrait correspondre à la trihalocétone, mais malgré l'ajout de réactifs et un temps de réaction relativement long (3 jours), la conversion totale de la cétone n'a pas été observée. Le brut réactionnel a tout de même été neutralisé, puis basifié par ajout de soude diluée afin d'obtenir potentiellement le carboxylate et ainsi l'extraire en phase aqueuse pour pouvoir le séparer de la cétone résiduelle. Après avoir éliminé les sels inorganiques, une analyse RMN du proton dans le DMSO n'a pas permis de confirmer la présence ou non de l'acide carboxylique, une tentative d'estérification a donc été réalisée à partir de cet extrait brut. Un nouveau produit moins polaire a été formé, accompagné de nombreux produits secondaires. Le produit majoritaire a été isolé mais les analyses RMN n'ont pas permis de l'identifier. Toutefois, il apparaît que ce n'est pas le produit attendu, le signal correspondant à l'ester méthylique n'étant pas présent (Schéma 137).



(i) NaOBr, H₂O - dioxane (1:3), 0°C puis NaOH ; (ii) APTS.H₂O cat., MeOH, reflux

Schéma 137

Ce résultat préliminaire n'est pas concluant, il n'a pas permis de former l'ester désiré et la preuve que la trihalocétone s'est effectivement formée n'a pas été apportée. De plus, l'étape d'ozonolyse s'effectue avec un rendement médiocre ; toutes ces raisons nous ont incités à modifier la séquence réactionnelle.

(188) Murray, R. K.; Goff, D. L., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3844-3848.

b) Par trihalogénéation anticipée

Afin de contourner les difficultés observées précédemment, la synthèse suivante a été envisagée (Schéma 138).

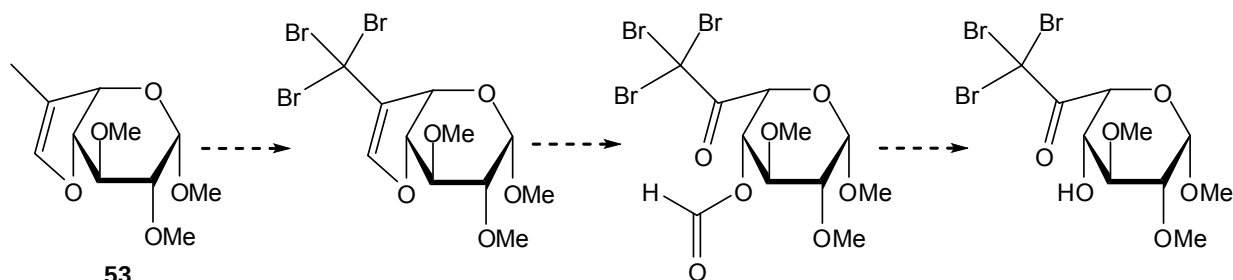
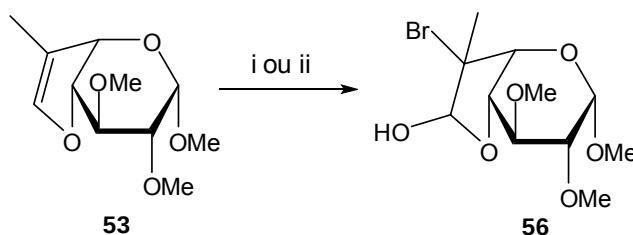


Schéma 138

Les atomes de brome seraient insérés avant d'effectuer la réaction d'ozonolyse conduisant à la trihalocétone. La déformylation en conditions acides suivie de la réaction haloforme permettrait ensuite l'obtention du dérivé d'acide L-iduronique.

Une bromation allylique radicalaire a été effectuée sur le produit **53**, afin d'insérer les atomes de brome. Pour cela deux types de conditions ont été utilisés, thermique et photochimique, mais dans les deux cas le produit désiré n'est pas obtenu. En effet, il semblerait que le substrat n'ait pas subi une réaction radicalaire mais ionique et les traces d'eau présentes dans le solvant ont conduit à la formation de la molécule **56** (Schéma 139).



(i) NBS, peroxyde de benzoyle, CCl₄, reflux, 40% ou (ii) NBS, peroxyde de benzoyle, hv, CCl₄, 32%

Schéma 139

Les réactions ayant été réalisées sur de petites quantités (environ 1 mmol) et le solvant n'ayant pas été séché puis stocké sur tamis moléculaire, d'infimes traces d'eau sont suffisantes pour permettre cette réaction secondaire. Des produits très polaires sont également observés en CCM, expliquant le faible rendement obtenu, mais ces derniers n'ont pu être isolés.

6 - Voie de l' α -bromoacétal

N'ayant pas réussi à effectuer les bromations radicalaires allyliques, une nouvelle voie de synthèse a été imaginée. Cette dernière met à profit la réactivité observée précédemment sur la double liaison intracyclique. En effet, le dérivé d'acide L-iduronique serait obtenu après hydrolyse d'une lactone et déprotection de la position 4. La lactone serait issue d'une oxydation de Baeyer-Villiger sur une cétone qui provenant de l'ozonolyse d'un alcène terminal. La substitution du carbone en position 7 ayant été modifiée par rapport à l'essai

réalisé sur la cétone **31**, on peut effectivement s'attendre à ce que la régiosélectivité de la réaction de Baeyer-Villiger soit inversée. Enfin, la double liaison résulterait d'une β -élimination de l'atome de brome d'un α -bromoacétal qui serait obtenu par addition de brome et d'éthanol (en remplacement de l'eau), sur la double liaison intracyclique (Schéma 140).

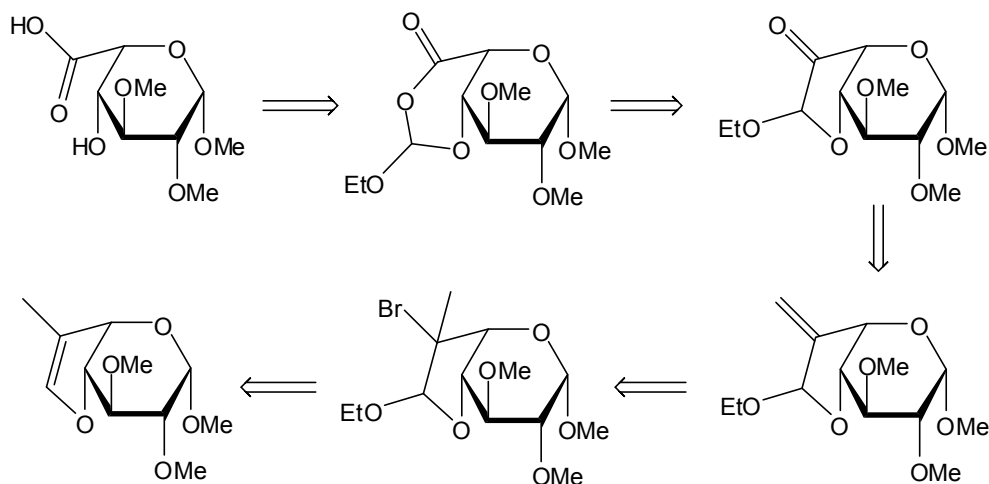


Schéma 140

En premier lieu, l' α -bromoacétal **57** a été obtenu avec un bon rendement en utilisant des conditions provenant de la littérature (Schéma 141).¹⁸⁹ Cette réaction conduit à la formation d'un seul diastéréoisomère dont la configuration n'a pas été étudiée.

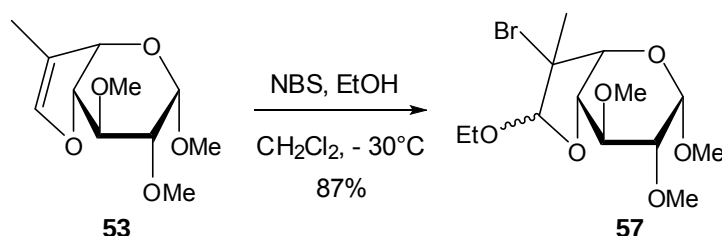


Schéma 141

Trois types d'hydrogène sont en position β du brome, trois composés différents peuvent ainsi être obtenus au cours de la déhydrohalogénéation (Schéma 142).

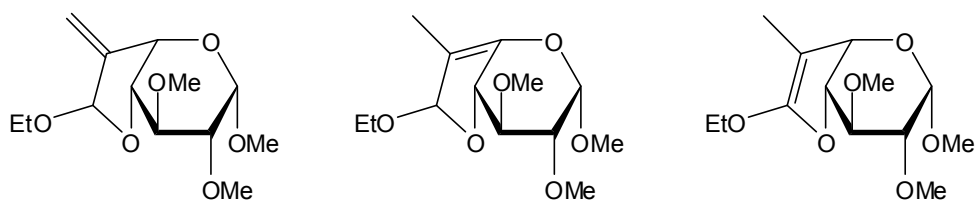


Schéma 142

Comme dans le cadre de la déshydratation, la déhydrohalogénéation nécessite un proton qui soit anti-périplanaire vis-à-vis du brome ; les protons portés par le carbone géminale ayant une

(189) Dulcere, J. P.; Mihoubi, M. N.; Rodriguez, J., Ibid. **1993**, 58, 5709-5716.

conformation non bloquée du fait de la libre rotation, on peut penser que le produit désiré soit formé de façon majoritaire.

Pour effectuer la réaction la base choisie a été le DBU, mais malgré un large excès de base, un chauffage au reflux du toluène et un temps de réaction de plusieurs jours, une fraction du produit **57** n'a pas été consommée. De plus, le produit désiré **58** n'est pas majoritaire. En effet, un sous-produit qui est relativement instable mais dont la RMN ^1H a pu être effectuée après purification sur colonne de silice, laisse penser que le produit majoritaire serait issu de l'élimination du proton en C-5 (Schéma 143).

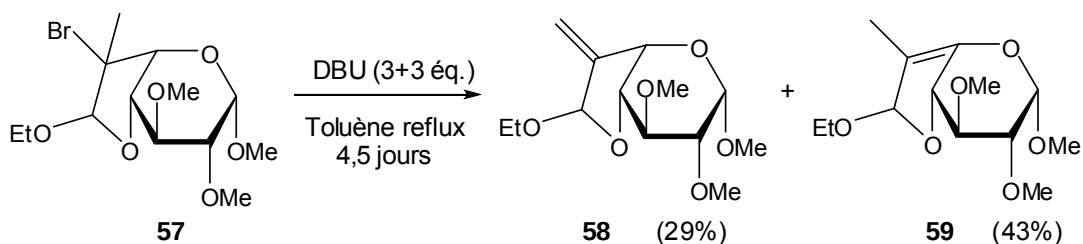


Schéma 143

Malgré le faible rendement obtenu pour cette étape, la séquence réactionnelle a tout de même été poursuivie. L'alcène **58** a donc ensuite subi une réaction d'ozonolyse, conduisant au composé **60** avec un rendement moyen de 58% (Schéma 144).

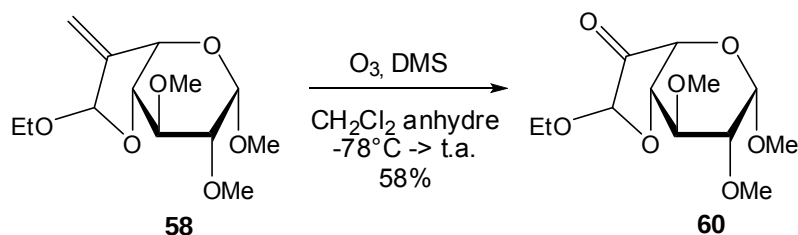
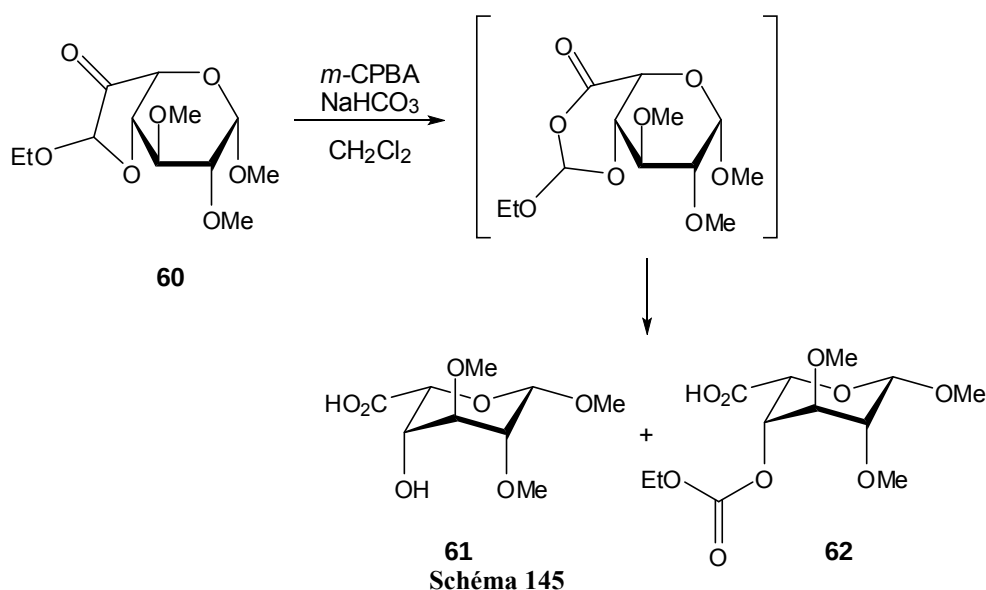
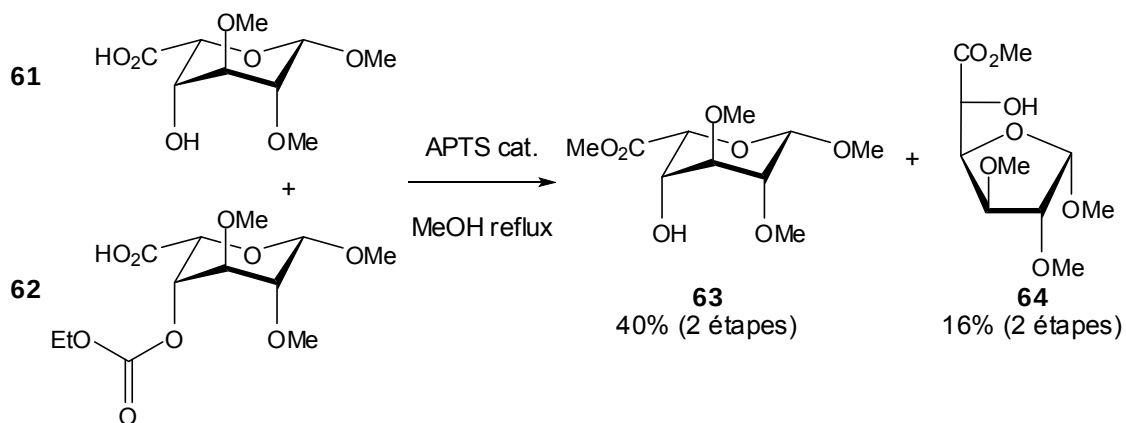


Schéma 144

La cétone obtenue a ensuite été soumise à une oxydation de Baeyer-Villiger dans les mêmes conditions que précédemment. La lactone intermédiaire n'a pas été observée, elle se clive spontanément pour donner des produits très polaires, qui d'après analyses par RMN du proton et spectrométrie de masse, semblent être le dérivé d'acide L-iduronique libre en position 4, accompagné du dérivé possédant un groupement éthoxycarbonate sur cette même position (Schéma 145).

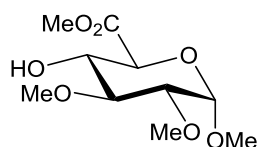
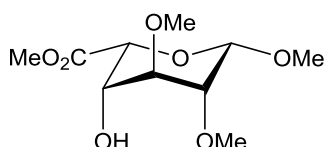
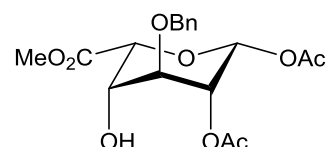


Etant données les fortes polarités des deux acides nouvellement obtenus, leur séparation sur silice en phase normale n'est pas à envisager. Il a donc été décidé de ne pas les isoler mais de les estérifier, en utilisant des conditions qui permettent dans le même temps le clivage du carbonate. Toutefois, les conditions choisies, à savoir l'utilisation d'une quantité catalytique d'APTS dans le méthanol à reflux, ont conduit non seulement au dérivé d'acide L-iduronique souhaité **63**, avec un rendement de 40% à partir de la cétone **60**, mais également au sucre sous sa forme furanique (Schéma 146).



La structure chimique du composé **63** a été vérifiée par RMN, spectrométrie de masse, spectroscopie infra-rouge et micro-analyse. Afin de confirmer une fois de plus la configuration *ido* du sucre, les constantes de couplages ont été étudiées. Cette molécule n'ayant jamais été décrite dans la littérature, les constantes ont été comparées d'une part avec l'ester méthylique de configuration *gluco* obtenu auparavant (molécule **6**), et d'autre part avec un ester méthylique de configuration *ido* très similaire, mais dont les groupements protecteurs des hydroxyles en position 1, 2 et 3 sont différents (Schéma 147).¹⁹⁰

(190) Kuszmann, J.; Medgyes, G.; Boros, S., *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1569-1579.

**6****63**

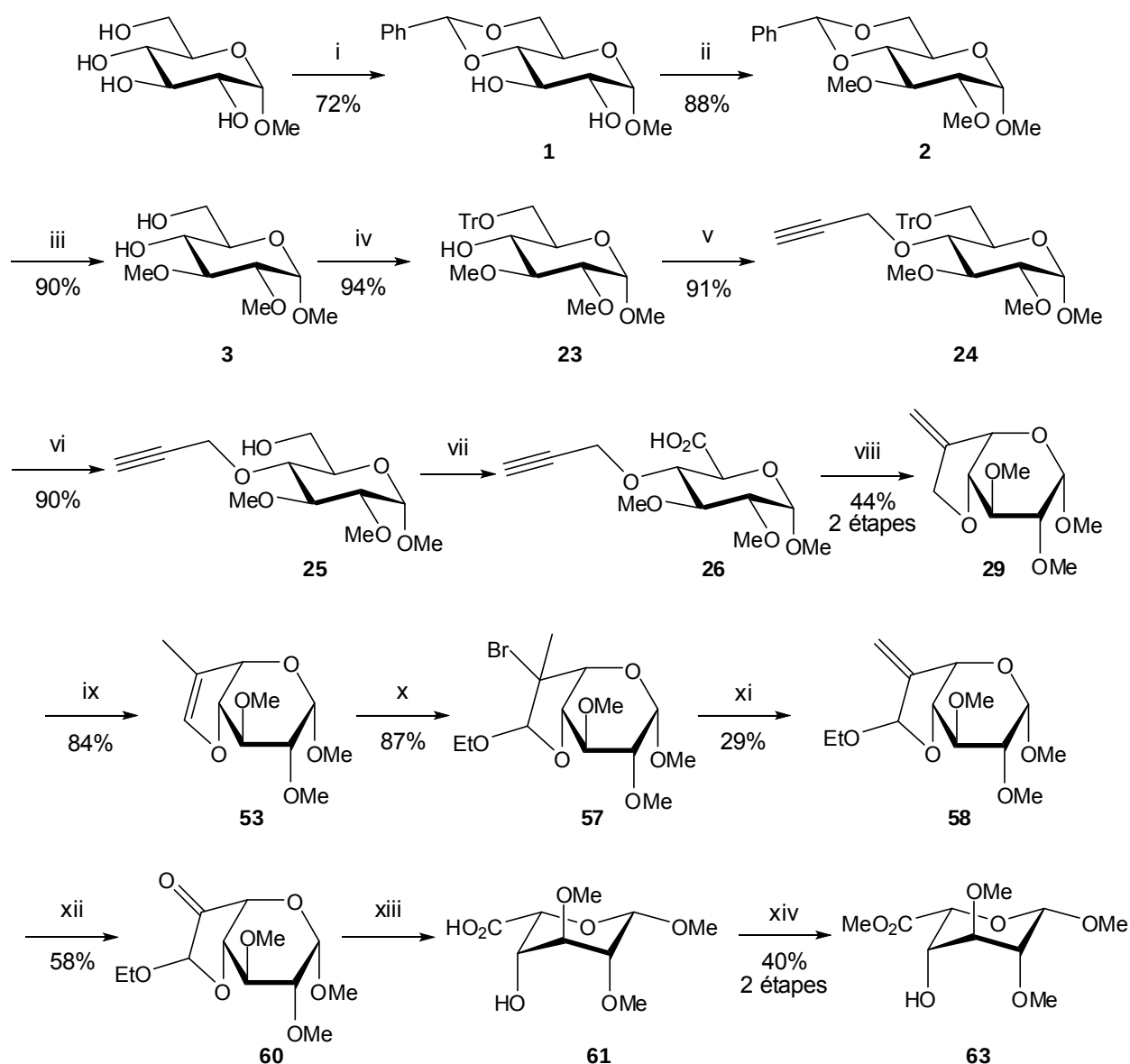
Réf. 190

J_{1-2} (Hz)	3,4	0,9	1,2
J_{2-3} (Hz)	9,3	3,5	3,2
J_{3-4} (Hz)	9,5	3,5	3,2
J_{4-5} (Hz)	9,6	1,6	1,6

Schéma 147

La similitude des constantes de couplages de notre produit avec le composé *ido* de référence confirme de manière univoque la configuration *ido* de l'ester **63**. Ainsi, la preuve a été apportée qu'il est possible d'ouvrir le composé bicyclique issu de la cyclisation radicalaire intramoléculaire, afin d'obtenir un dérivé d'acide L-iduronique.

En conclusion, le composé **63** a été obtenu en 14 étapes à partir du méthyl- α -D-glucopyranoside, avec un rendement global de 0,93% (Schéma 148). Néanmoins, tous les rendements ne sont pas optimisés et la formation d'acide de conformation furanose en fin de synthèse peut probablement être contrôlée, ce qui laisse présager que le rendement global puisse être nettement amélioré.



(i) PhCHO, ZnCl₂ ; (ii) NaH, MeI, THF, 0°C→t.a. ; (iii) APTS.H₂O, MeOH ; (iv) TrCl, DMAP, pyr. ; (v) NaH, bromure de propargyle, DMF, 0°C→t.a. ; (vi) APTS.H₂O, MeOH ; (vii) TEMPO, NaBr, NaOCl (13%), H₂O, 0°C ; (viii) IBCF, NMM, sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, THF, 0°C puis *t*-BuSH, hv (ix) DIPEA, RuCl₂(PPh₃)₃, toluène, 80°C ; (x) NBS, EtOH, CH₂Cl₂, -30°C→t.a. ; (xi) DBU, toluène, reflux ; (xii) O₃, DMS, CH₂Cl₂, -78°C→t.a. ; (xiii) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0°C→t.a. ; (xiv) APTS.H₂O, MeOH, reflux.

Schéma 148

7 - Optimisation de la synthèse

Etant donné le nombre d'étapes nécessaires et son rendement global, la synthèse mise au point n'est pas encore intéressante industriellement pour obtenir un dérivé d'acide L-iduronique à partir d'un dérivé du glucose. En revanche, sachant désormais qu'il est possible d'inverser la configuration par cyclisation radicalaire et étant donné que des conditions d'ouverture du produit de cyclisation ont été mises au point, la réduction du nombre d'étapes de la synthèse est envisageable. Pour cela, la fonctionnalisation de la position 4 à un stade avancé de la synthèse par un alcyne comportant un groupement éthoxyle a été imaginée. En

effet, s'il est possible d'effectuer la fonctionnalisation avant le tandem de réaction décarboxylation-cyclisation, la réaction de déhydrohalogénéation qui s'effectue avec un rendement très faible serait évitée (Schéma 149).

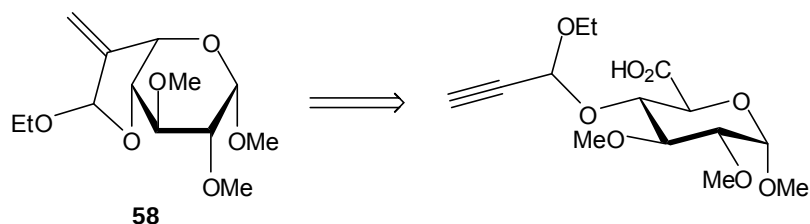


Schéma 149

Nous avons tout d'abord pensé effectuer une transacétalisation avec le diéthylacétal du propargylaldéhyde sur le composé 6-O-tritylé **23**. Cependant les conditions de transacétalisation utilisées, du fait du milieu acide, conduisent à la formation de la molécule **65** en un mélange de diastéréoisomères, accompagné du produit **25** (Schéma 150).¹⁹¹

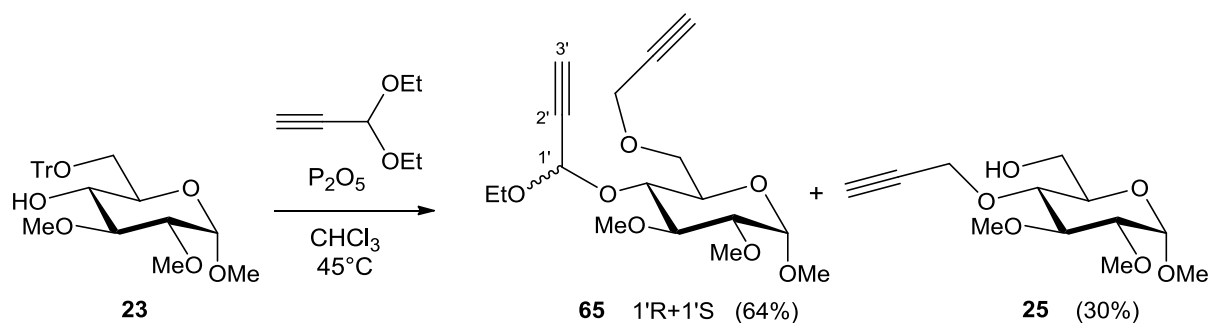


Schéma 150

Une seconde possibilité permettant cette fois d'éviter toute réaction secondaire est de travailler sur l'ester méthylique **6**. Jusqu'à présent cette méthode avait été soigneusement évitée par crainte de β -élimination lors de la saponification. Toutefois la transacétalisation a été réalisée sur ce dérivé avec l'intention d'utiliser des conditions douces de saponification par la suite (Schéma 151).

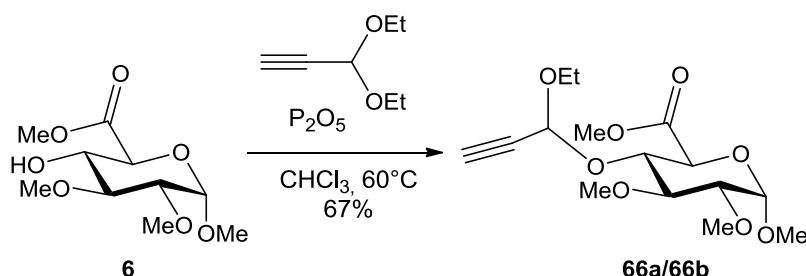


Schéma 151

Après avoir optimisé les conditions, le composé **66** a été obtenu en mélange de diastéréoisomères (environ 2:1) avec un rendement correct de 67%, pour un taux de conversion de 74%.

(191) Rodriguez-Fernandez, M. M.; Vuong, S.; Renoux, B.; Len, C., *Synlett* **2007**, 1703-1706.

L'étape suivante est la saponification de l'ester méthylique pour fournir l'acide qui subira ensuite la réaction tandem. Lors de la synthèse de plusieurs analogues du pentasaccharide actif de l'héparine, van Boeckel *et al.* ont été confrontés au problème éventuel de β -élimination lors de la saponification simultanée d'esters méthyliques et d'acétates (Schéma 152).⁶⁸

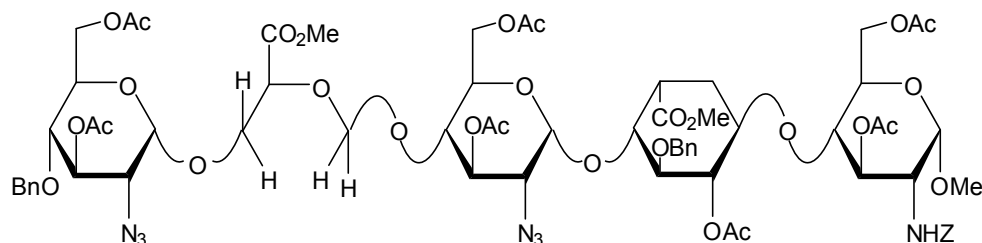


Schéma 152

Ils ont supposé qu'une saponification rapide des esters méthyliques résoudrait le problème puisque la présence des groupements carboxylates supprime la β -élimination. Ils ont donc traité le pentamère avec un fort excès de mélange LiOH/H₂O₂ dans le THF à basse température pour cliver rapidement les esters méthyliques, puis ils ont ajouté de la soude dans le méthanol pour terminer la saponification de la molécule. Cette méthode leur a permis d'obtenir le produit saponifié de manière quasi quantitative.

Le mélange LiOH/H₂O₂ conduit à la formation d'ions HOO⁻ de plus faible basicité que les ions HO⁻ (pKa (HOOH) = 11,6 ; pKa (HOH) = 15,8), cette méthode a donc été appliquée à notre substrat. Le composé **66** a été mis en présence d'un fort excès de LiOH et H₂O₂ à froid, mais la réaction évoluant lentement, elle a ensuite été placée à température ambiante. Après 24 heures, seulement 50% d'ester semble avoir été converti d'après la CCM, le milieu a donc été chauffé quelques heures à 65°C pour obtenir une conversion totale. Des analyses par RMN et spectrométrie de masse ont permis de confirmer qu'il n'y avait eu aucune β -élimination et ce, malgré des conditions plus drastiques que celles envisagées au départ. Cependant, le rendement obtenu pour cette réaction étant inférieur à 40%, un nouvel essai a été réalisé en utilisant un très faible excès de soude à température ambiante, dans un mélange éthanol : eau. Cette fois, la conversion de l'ester est plus rapide que précédemment, et l'acide carboxylique **67** est obtenu avec un excellent rendement (Schéma 153).

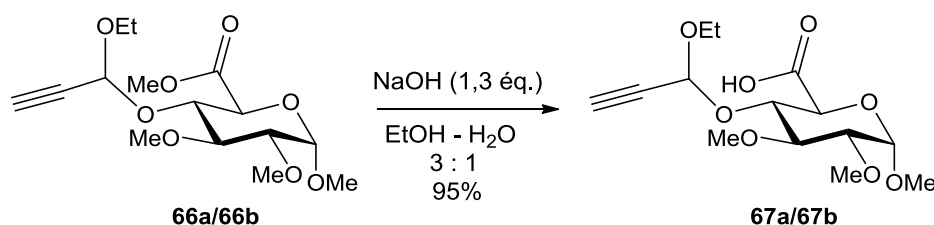
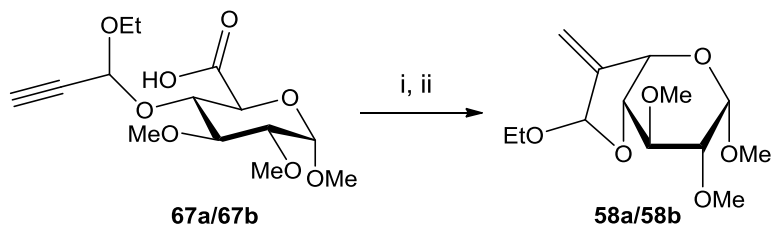


Schéma 153

Les conditions de réaction tandem décarboxylation-cyclisation mises au point antérieurement ont été appliquées à l'acide **67**. Le composé bicyclique **58** a ainsi été obtenu en un mélange de diastéréoisomères d'environ 2:1 et avec un rendement de 48%, similaire à celui obtenu pour le produit **29** (Schéma 154).

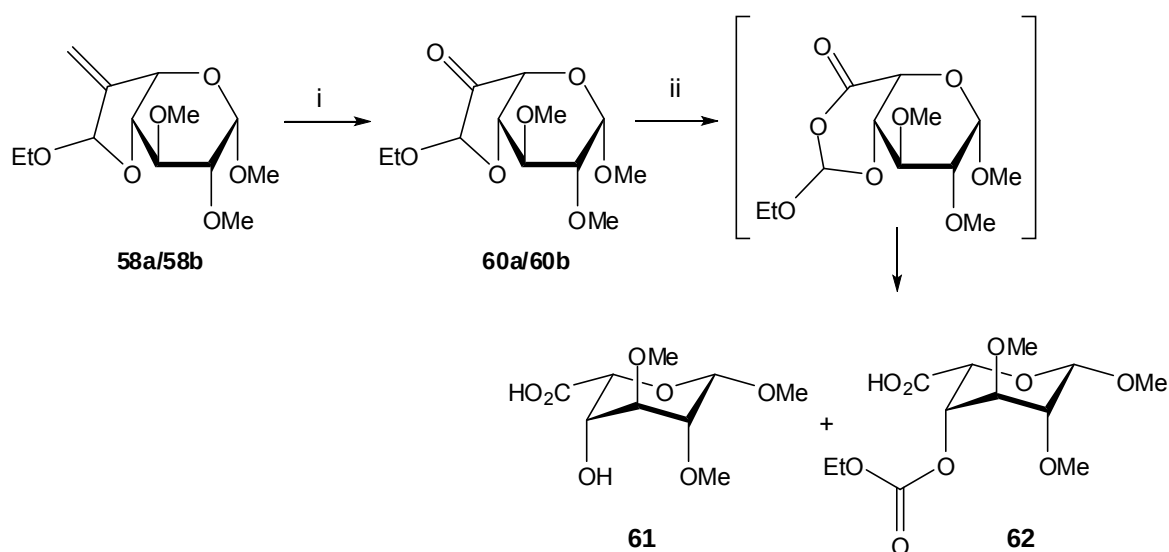


(i) IBCF, NMM puis sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, THF anhydre, 0°C → t.a. ; (ii) *hν*, *t*-BuSH, 48% (2 étapes)

Schéma 154

Il est intéressant de noter que lors de l'obtention du composé **58** par élimination du brome réalisée précédemment, le diastéréoisomère obtenu alors était celui qui se trouve être ici le diastéréoisomère minoritaire.

L'alcène a ensuite été soumis à une réaction d'ozonolyse, suivie d'une oxydation de Baeyer-Villiger, conduisant encore une fois à un mélange d'acide protégé et déprotégé en position 4 du sucre (Schéma 155).

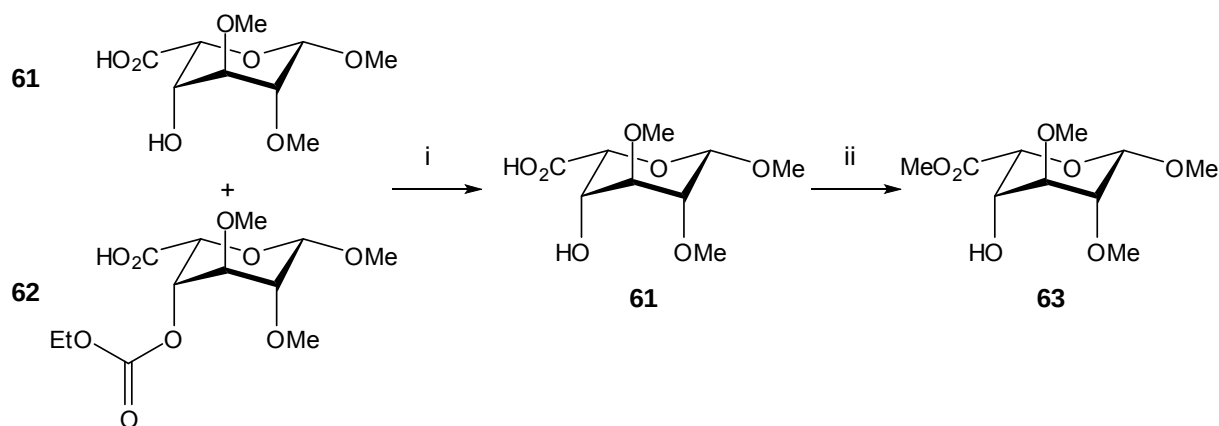


(i) O₃, DMS, CH₂Cl₂, -78°C → t.a., 80% ; (ii) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0°C

Schéma 155

Afin d'éviter la formation du dérivé L-iduronique sous forme de furane, la déprotection de la position 4 et l'estérification ont été effectuées séparément. Tout d'abord, le clivage du carbonate a été réalisé avec 0,1 équivalent d'APTS contre 0,2 précédemment, à température ambiante. Cependant il apparaît qu'il est nécessaire de chauffer au reflux du méthanol pour obtenir une déprotection totale. Toutefois le temps de réaction a été réduit par rapport à la déprotection effectuée auparavant, afin d'éviter la formation du produit secondaire. Puis

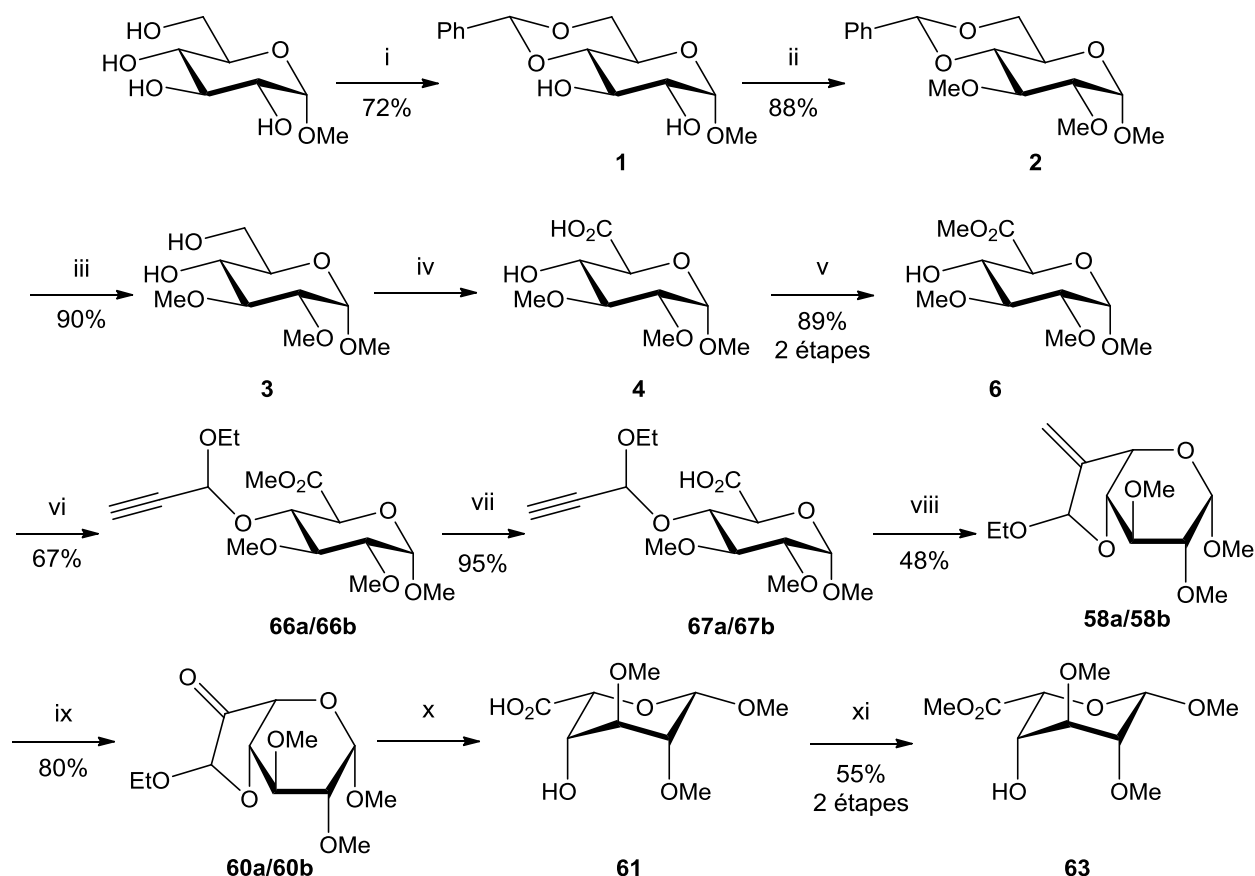
l'acide carboxylique unique obtenu a été estérifié par de l'iodure de méthyle dans le DMF, conduisant au produit **63** avec un rendement de 55% à partir de la cétone (Schéma 156).



(i) APTS.H₂O cat., MeOH reflux ; (ii) MeI, Et₃N, DMF, 55% (à partir de **60**)

Schéma 156

Pour conclure, cette insertion à un stade précoce du groupement éthoxy conduit bien à la formation du dérivé d'acide L-iduronique **63**. Cette méthode a permis de réduire le nombre d'étapes de 14 à 11 et par voie de conséquence à augmenter le rendement global de 0,93 à 6,82% (Schéma 157).



(i) PhCHO, ZnCl₂ ; (ii) NaH, MeI, THF, 0°C→t.a. ; (iii) APTS.H₂O, MeOH ; (iv) TEMPO, NaBr, NaOCl (13%), H₂O, 0°C ; (v) APTS.H₂O, MeOH, reflux ; (vi) diéthylacétal de propargylaldéhyde, P₂O₅, CHCl₃, 60°C ; (vii) NaOH, EtOH / H₂O (3:1) ; (viii) IBCF, NMM, sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine, THF, 0°C puis *t*-BuSH, hv ; (ix) O₃, DMS, CH₂Cl₂, -78°C→t.a. ; (x) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0°C ; (xi) MeI, Et₃N, DMF

Schéma 157

8 - Conclusion

De nombreuses voies de synthèse ont été imaginées et explorées pour obtenir un dérivé d'acide L-iduronique à partir du bicyclic **29** issu de la cyclisation radicalaire intramoléculaire. Malheureusement, la réactivité observée est bien souvent différente de celle souhaitée, que ce soit à cause de l'acidité du proton 5, du schéma de substitution sur le nouveau cycle, ou encore à cause de l'arrangement spatial des protons de la molécule.

Finalement, l'addition d'un groupement éthoxy sur le carbone en position 7 permet d'obtenir une régiosélectivité favorable lors de la réaction de Baeyer-Villiger, induisant spontanément une ouverture de cycle permettant la formation du dérivé d'acide L-iduronique. De plus, une fonctionnalisation de la position 4 avant la réaction tandem décarboxylation-cyclisation permet de réduire considérablement le nombre d'étapes de la synthèse mise au point.

Conclusion générale

L'objectif de ce travail de thèse était de développer une nouvelle voie de synthèse de dérivés de l'acide L-iduronique, dans le but de réduire les coûts de préparation de pentasaccharides actifs synthétiques. La partie bibliographique de ce manuscrit a présenté un grand nombre d'études déjà décrites dans la littérature pour effectuer des inversions de configuration $D\text{-gluco} \rightarrow L\text{-ido}$, il était donc nécessaire de trouver une approche originale et potentiellement plus intéressante que celle utilisée actuellement dans l'industrie. Pour cela, il a été décidé d'utiliser un sucre abondant et bon marché de configuration D-glucosidique et d'effectuer une épimérisation en C-5 par l'intermédiaire de radicaux, permettant ainsi d'obtenir le dérivé d'acide L-iduronique souhaité.

Dans un premier temps, l'inversion de configuration a été étudiée. Pour cela, un dérivé d'acide glucuronique possédant un groupement propargyle en position 4 a été synthétisé. Une décarboxylation radicalaire de Barton de cet acide a permis la formation d'un radical en C-5 qui a réagi comme attendu avec la triple liaison dans une réaction de cyclisation radicalaire intramoléculaire 5-*exo* dig. La formation d'un dérivé cristallin de type dinitrophénylhydrazone a permis de confirmer, à posteriori, la configuration L-ido du produit cyclisé par diffraction des rayons X. Différentes conditions du tandem décarboxylation-cyclisation ont été étudiées sans toutefois donner de meilleurs résultats que ceux obtenus par la méthode de Barton.

Dans un deuxième temps, l'inversion de configuration souhaitée ayant été réalisée, de nombreuses voies ont été explorées pour conduire au dérivé d'acide L-iduronique envisagé. Ainsi la voie utilisant un α -bromoacétal a permis d'obtenir la molécule cible. Un des intermédiaires de synthèse formés au cours de cette voie est très similaire au produit issu de la réaction tandem puisqu'il a pour seule différence de posséder un groupement éthoxy en position 7. Ainsi, la réduction du nombre total d'étapes de la synthèse a été possible en introduisant cet éthoxy sur le dérivé d'acide D-glucuronique avant cyclisation.

En conséquence, une nouvelle voie d'accès à un dérivé d'acide L-iduronique à partir du méthyl- α -D-glucopyranoside a été mise au point. Le nombre global d'étapes est raisonnable et la synthèse honore les objectifs initialement fixés. En effet, l'utilisation de groupements méthoxy pour les positions 2 et 3 a bien été respectée, et le substrat de départ est un sucre abondant et bon marché. En outre, plusieurs réactions sont encore optimisables et quelques méthodes de tandem décarboxylation-cyclisation n'ont pas été explorées, il est donc envisageable d'obtenir de meilleurs rendements.

L'application de cette nouvelle méthode sur le disaccharide **EF** en vue d'obtenir de manière directe le disaccharide **GH** pourrait constituer une avancée fort intéressante dans le cadre de la synthèse du pentasaccharide actif de l'héparine.

Partie expérimentale

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AC250 (250 MHz pour le ^1H et 62,9 MHz pour le ^{13}C) et Bruker DRX400 (400 MHz pour le ^1H et 100,6 MHz pour le ^{13}C). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm), et les spectres ont été calibrés par rapport au pic résiduel du solvant deutéré utilisé (*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515). Si nécessaire, l'attribution des protons et carbones a été réalisée par des spectres bidimensionnels (COSY, HMQC, HMBC).

Les spectres de masse (MS) ont été enregistrés sur un appareil VGplatform (Micromass-Waters) ESI/quadrupole pour la basse résolution, utilisant la technique d'ionisation par electrospray, en mode positif ou négatif. Les spectres haute résolution ont été enregistrés sur un appareil micrOTOFq (Bruker) ESI/QqTOF, utilisant la technique d'ionisation par electrospray, en mode positif ou négatif.

Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil Thermofinnigan Flash EA 1112.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer PE 850, soit en film sur pastille de NaCl soit en inclusion dans une pastille de KBr.

Les températures de fusion (T_f) ont été enregistrées en tube capillaire à l'aide d'un appareil Tottoli et ne sont pas corrigées.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés sur un appareil Perkin Elmer automatique modèle 141 dans une cuve de 10 cm de longueur en utilisant la raie D du sodium à 589,3 nm.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur plaques de silice support en verre Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck. Les plaques ont été révélées sous lumière U.V. (254 nm) et par pulvérisation d'une solution adaptée aux composés observés qui peut être:

- une solution d'acide sulfurique 30% dans le méthanol.
- une solution de permanganate 0,5% dans l'acide sulfurique 1N.
- une solution d'acide phosphomolybdique et de sulfate de cérium dans l'acide sulfurique 1N.
- une solution de ninhydrine dans l'éthanol.

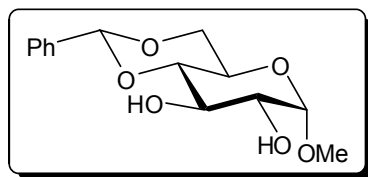
Les chromatographies sur colonne de silice ont été réalisées sur gel de silice Merck SI 60 (63-200 μM) pour les colonnes ouvertes et 60H (5-40 μM) pour les colonnes HPLC (appareil Axxial[®] Modul Prep, 8 bars, diamètre de la colonne 20 mm). Certaines séparations ont été réalisées par chromatographie flash pilotée par le logiciel Gilson 712 HPLC avec de la silice 60 (40-63 μM).

Le THF a été distillé sur sodium en présence de benzophénone, le dichlorométhane sur P_2O_5 puis éventuellement sur CaH_2 . Le méthanol et l'éthanol ont été distillés sur magnésium.

L'acétone et le DMF ont été conservés sur tamis moléculaire 4Å. Le toluène a été conservé sur fil de sodium. La pyridine, la triéthylamine et la DIPEA ont été conservées sur potasse.

Le ZnCl_2 a été séché par fusion dans une casserole adaptée, puis broyé dès solidification, et engagé rapidement en réaction.

La nomenclature des molécules décrites a été déterminée en tenant compte des conventions IUPAC.

Methyl-4,6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside (1)

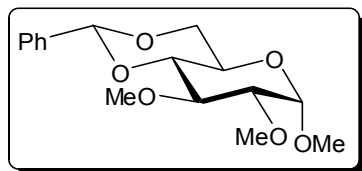
$C_{14}H_{18}O_6$
 $M_r = 282,29 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,64 \text{ (AE)}$
 $[\alpha]_D^{20} = +108,2 \text{ (c = 1,0; CHCl}_3\text{)}$
(litt. + 109; c = 1; CHCl₃)
 $T_f = 166\text{--}167^\circ\text{C}$ *(litt. 165–166°C)*

À une solution de benzaldéhyde (400 mL, 3,94 mol, 5,9 éq.) est ajouté sous agitation vigoureuse, du chlorure de zinc (100,3 g, 0,74 mol, 1,1 éq.). Après homogénéisation de la suspension le méthyl- α -D-glucopyranoside (129,6 g, 0,67 mol, 1,0 éq.) est ajouté par fractions. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par de l'éther (100 mL). Le mélange est ensuite versé goutte à goutte sous forte agitation dans une solution contenant de l'eau glacée (1,5 L) et de l'hexane (350 mL). Le solide obtenu est filtré, lavé à l'éther (3 x 300 mL) et séché sous vide sur potasse. Le produit est ensuite recristallisé dans le dichlorométhane (720 mL), et lavé par un mélange Et₂O/CH₂Cl₂ (75:25, 2 x 200 mL). Le filtrat est recristallisé successivement 5 fois pour obtenir le composé **1** sous forme de cristaux blancs (136,97 g, 0,49 mol, 72%).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 2,35 (d, $J_{\text{CH-OH}} = 9,2 \text{ Hz}$, 1H, OH); 2,83 (d, $J_{\text{CH-OH}} = 2,2 \text{ Hz}$, 1H, OH); 3,46 (s, 3H, -OCH₃); 3,43–3,46 (m, 1H, H-4); 3,63 (td, $J_{\text{CH-OH}} = J_{2,3} = 9,2 \text{ Hz}$, $J_{1,2} = 3,9 \text{ Hz}$, 1H, H-2); 3,70–3,81 (m, 2H, H-5, H-6); 3,93 (td, $J = 9,2 \text{ Hz}$, $J_{\text{CH-OH}} = 2,2 \text{ Hz}$, 1H, H-3); 4,29 (m, 1H, H-6''); 4,79 (d, $J_{1,2} = 3,9 \text{ Hz}$, 1H, H-1); 5,54 (s, 1H, Ph-CH); 7,35–7,38 (m, 3H, H_{Ar}); 7,47–7,51 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz): δ 55,6 (-OCH₃); 62,5 (C-5); 69,0 (C-6); 71,1 (C-3); 72,9 (C-2); 81,0 (C-4); 99,9 (C-1); 102,0 (Ph-CH); 126,4; 128,5; 129,4; 137,1 (6x C_{Ar}).

IR (film) ν (cm⁻¹): 3369 (O-H).

Methyl-2,3-di-O-methyl-4,6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside (2)

$C_{16}H_{22}O_6$
 $M_r = 310,34 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,57 \text{ (H/AE 40:60)}$
 $[\alpha]_D^{20} = +95,4 \text{ (c = 1,0; CHCl}_3\text{)}$
(litt. + 96,2; c = 1,0; CHCl₃)
 $T_f = 127\text{--}128^\circ\text{C}$ *(litt. 121–123°C)*

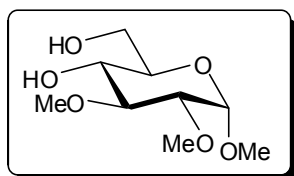
À une solution du composé **1** (47,60 g, 0,17 mol, 1,0 éq.) dans le THF anhydre (750 mL) est ajouté sous atmosphère d'argon et à 0°C, de l'hydruure de sodium (60%, 16,93 g, 0,42 mol, 2,5 éq.) par portions. Après 20 minutes d'agitation l'iodure de méthyle (30 mL, 0,48 mol, 2,8 éq.) est versé goutte à goutte. Le milieu réactionnel est porté à température ambiante. Après une nuit d'agitation, du méthanol est ajouté par portions (75 mL), et la solution est agitée 15 minutes supplémentaires avant d'être évaporée à sec. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (400 mL) et la solution est lavée par de l'eau (2 x 250 mL). La phase organique est

séchée sur MgSO_4 , filtrée, et évaporée sous vide. Le solide obtenu est dissous dans l'éther (1000 mL), de l'hexane est ajouté (400 mL), et le solvant est évaporé partiellement à froid. Les cristaux formés sont lavés par de l'hexane puis le filtrat est partiellement évaporé à froid, filtré, et le précipité est lavé à l'hexane. Le composé **2** est ainsi obtenu sous forme de cristaux blancs (46,10 g, 0,15 mol, 88%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 3,30 (dd, $J_{2-3} = 9,1$ Hz, $J_{1-2} = 3,7$ Hz, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, -OCH₃); 3,49-3,87 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-3); 3,55 (s, 3H, -OCH₃); 3,64 (s, 3H, -OCH₃); 4,28 (dd, $J_{6-6''} = 9,1$ Hz, $J_{5-6} = 3,7$ Hz, 1H, H-6''); 4,85 (d, $J_{1-2} = 3,7$ Hz, 1H, H-1); 5,54 (s, 1H, Ph-CH); 7,36-7,41 (m, 3H, H_{Ar}); 7,48-7,52 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 55,4; 59,5; 61,1 (3x-OCH₃); 62,3 (C-5); 69,1 (C-6); 79,9 (C-3); 81,5 (C-4); 82,2 (C-2); 98,5 (C-1); 101,4 (Ph-CH); 126,2; 128,3; 129,0; 137,4 (6x-C_{Ar}).

Methyl-2,3-di-O-methyl- α -D-glucopyranoside (**3**)



$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_6$
 $M_r = 222,24 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,17$ (H/AE 10:90)
 $[\alpha]_D^{20} = +148,2$ ($c = 1,1$; CHCl_3)
 (litt. +143,3; $c = 1,0$; CHCl_3)
 $T_f = 85-86^\circ\text{C}$ (litt. $81-84^\circ\text{C}$)

À une suspension du composé **2** (10,33 g, 33,29 mmol, 1,0 éq.) dans le méthanol (150 mL) est ajouté de l'APTS.H₂O (322 mg, 1,69 mmol, 0,05 éq.). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, du carbonate de sodium (300 mg) est ajouté et le milieu réactionnel est agité 15 minutes supplémentaires avant d'être filtré sur Célite[®]. Le filtrat est ensuite évaporé à sec et le résidu obtenu est dissous dans un mélange eau distillée/Et₂O (3:1, 150 mL). La phase organique est extraite par de l'eau (2 x 50 mL), puis la phase aqueuse est évaporée à sec et séchée une nuit sous vide sur potasse. Le résidu est recristallisé à chaud dans le toluène en utilisant de l'éther de pétrole comme co-solvant. Les cristaux formés sont lavés par de l'hexane puis séchés sous vide sur potasse. Le composé **3** est ainsi obtenu sous forme de cristaux blancs (6,63 g, 29,83 mmol, 90%).

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 3,03 (dd, $J_{2-3} = 9,3$ Hz, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-2); 3,12-3,20 (m, 2H, H-3, H-4); 3,27 (s, 3H, -OCH₃); 3,32 (s, 3H, -OCH₃); 3,30-3,33 (m, 1H, H-5); 3,44 (s, 3H, -OCH₃); 3,40-3,46 (m, 1H, H-6); 3,62 (ddd, $J_{6-6''} = 11,6$ Hz, $J_{\text{CH-OH}} = 5,7$ Hz, $J_{5-6} = 1,9$ Hz, 1H, H-6''); 4,52 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H, OH); 4,78 (d, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-1); 5,09 (d, $J_{\text{CH-OH}} = 3,4$ Hz, 1H, OH).

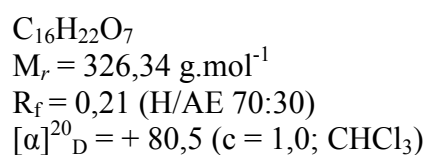
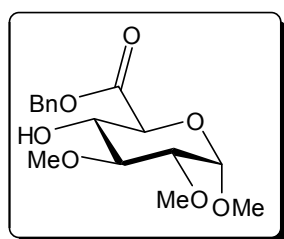
RMN ^{13}C (DMSO, 100,6 MHz): δ 54,1; 57,4; 60,0 (3x-OCH₃); 60,6 (C-6); 69,5 (C-3); 72,5 (C-5); 80,9 (C-2); 82,8 (C-4); 96,4 (C-1).

IR (film) ν (cm^{-1}): 3419 (O-H).

Protocole général d'oxydation au TEMPO

À une solution d'alcool (1,0 éq.) dans l'eau distillée (7 mL / mmol) sont additionnés du NaBr (0,2 éq.) et du TEMPO (0,04 éq.). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis une solution de NaOCl (13%, 4,0 éq.) est ajoutée. L'avancée de la réaction est suivie par CCM; au besoin le pH est ajusté à 10-11 par ajout de NaOCl ou NaOH. Lorsque la réaction est terminée de l'éthanol est ajouté (96%, 1 mL / mL de NaOCl), puis le pH est diminué à 2-3 par ajout d'HCl (10 %). Le solvant est évaporé à sec. Le résidu obtenu est mis en suspension dans du méthanol, filtré, et lavé plusieurs fois par du méthanol et du dichlorométhane. Le filtrat est ensuite évaporé à sec et engagé tel quel dans les réactions suivantes.

Methyl-2,3-di-O-methyl- α -D-glucopyranosiduronate de benzyle (5)



Après avoir soumis le composé **3** (999 mg, 4,50 mmol, 1,0 éq.) au protocole d'oxydation au TEMPO, le brut réactionnel est dissous dans un mélange eau/CH₂Cl₂ (1:1, 20 mL). La triéthylamine (1,26 mL, 9,04 mmol, 2,0 éq.) et le bromure de tétrabutylammonium (1,45 g, 4,50 mmol, 1,0 éq.) sont ajoutés. Le bromure de benzyle (1,77 mL, 14,90 mmol, 3,3 éq.) est ensuite ajouté sous forte agitation puis le milieu réactionnel est porté à reflux. Après 3 jours d'agitation les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées, et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 70:30 – 50:50). Le composé **5** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (479 mg, 1,47 mmol, 33% sur deux étapes).

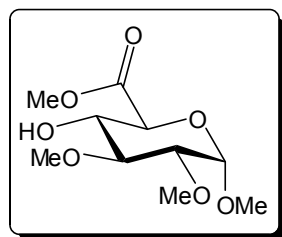
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,02 (d, $J_{\text{CH-OH}} = 3,1$ Hz, 1H, OH); 3,28 (dd, $J_{2-3} = 9,2$ Hz, $J_{1-2} = 3,4$ Hz, 1H, H-2); 3,47 (s, 3H, -OCH₃); 3,48-3,53 (m, 1H, H-3); 3,51 (s, 3H, -OCH₃); 3,60 (s, 3H, -OCH₃); 3,77 (td, $J = 9,1$ Hz; $J_{\text{CH-OH}} = 3,0$ Hz; 1H, H-4); 4,20 (d, $J_{4-5} = 9,1$ Hz, 1H, H-5); 4,92 (d, $J_{1-2} = 3,4$ Hz, 1H, H-1); 5,23; 5,28 (système AB, $J_{\text{AB}} = 12,3$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 7,32-7,37 (m, 5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 56,0; 59,1; 61,2 (3x-OCH₃); 67,4 (Ph-CH₂); 71,0 (C-5); 71,6 (C-4); 80,8 (C-2); 81,7 (C-3); 98,0 (C-1); 128,4; 128,6; 128,8; 135,2 (6x-C_{Ar}); 170,1 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 349$ [M+Na]⁺.

Analyse élémentaire: Calculée: C: 58,89 ; H: 6,79. Trouvée: C: 58,47 ; H: 6,77.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3476 (O-H); 1748 (C=O).

Methyl-2,3-di-O-methyl- α -D-glucopyranosiduronate de méthyle (6)

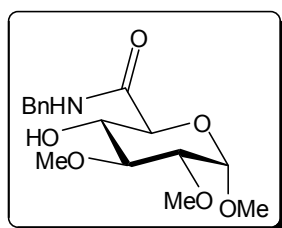
$C_{10}H_{18}O_7$
 $M_r = 250,25 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,36 \text{ (H/AE 40:60)}$
 $[\alpha]_D^{20} = +122,1 \text{ (c = 1,1; CHCl}_3\text{)}$
(litt. + 137; c = 1,0; CHCl₃)

Après avoir soumis le composé **3** (500 mg, 2,25 mmol, 1,0 éq.) au protocole d'oxydation au TEMPO, le brut réactionnel est dissous sous atmosphère d'argon, dans le méthanol anhydre (40 mL). L'APTS.H₂O (85 mg, 0,45 mmol, 0,2 éq.) est ajouté puis le milieu réactionnel est chauffé une nuit à reflux. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (60 mL). La phase organique est lavée par une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (2 × 20 mL) et par une solution aqueuse saturée de NaCl (1 × 20 mL). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 × 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant H/AE 50:50). Le composé **6** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (503 mg, 2,00 mmol, 89% sur deux étapes).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,10 (d, $J_{CH-OH} = 3,0 \text{ Hz}$, 1H, OH); 3,26 (dd, $J_{2-3} = 9,3 \text{ Hz}$, $J_{1-2} = 3,4 \text{ Hz}$, 1H, H-2); 3,47 (s, 3H, -OCH₃); 3,49-3,52 (m, 1H, H-3); 3,50 (s, 3H, -OCH₃); 3,62 (s, 3H, -OCH₃); 3,74 (td, $J = 9,5 \text{ Hz}$, $J_{CH-OH} = 3,0 \text{ Hz}$, 1H, H-4); 3,82 (s, 3H, -OCH₃); 4,14 (d, $J_{4-5} = 9,6 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 4,91 (d, $J_{1-2} = 3,4 \text{ Hz}$, 1H, H-1).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 52,9; 56,0; 59,1; 61,3 (4x-OCH₃); 70,6 (C-5); 71,7 (C-4); 80,9 (C-2); 81,8 (C-3); 98,1 (C-1); 170,9 (C=O).

IR (film) ν (cm⁻¹): 3475 (O-H); 1750 (C=O).

N-Benzyl-1,2,3-tri-O-methyl- α -D-glucopyranuronamide (8)

$C_{16}H_{23}NO_6$
 $M_r = 325,36 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,24 \text{ (H/AE 40:60)}$
 $[\alpha]_D^{20} = +93,5 \text{ (c = 1,0; CHCl}_3\text{)}$
 $T_f = 123-124^\circ\text{C}$

Après avoir soumis le composé **3** (302 mg, 1,36 mmol, 1,0 éq.) au protocole d'oxydation au TEMPO, le brut réactionnel est dissous sous atmosphère d'argon dans du dichlorométhane anhydre (20 mL). La benzylamine est ajoutée (0,15 mL, 1,37 mmol, 1,0 éq.) puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. La triéthylamine (0,70 mL, 5,02 mmol, 3,7 éq.) et le PyBOP (786 mg, 1,51 mmol, 1,1 éq.) sont ajoutés. Après 16 heures d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (30 mL), la solution correspondante est lavée par une solution aqueuse d'HCl 1N (2 × 20 mL), une

solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (2 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (2 x 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluant H/AE 40:60 - 20:80). Le composé **8** est ainsi obtenu sous forme de solide blanc (368 mg, 1,13 mmol, 83% sur deux étapes). Un échantillon analytique est recristallisé dans un mélange CH_2Cl_2 /Hexane pour effectuer les diverses analyses.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,19 (dd, $J_{2-3} = 9,5$ Hz, $J_{1-2} = 3,6$ Hz, 1H, H-2); 3,43 (s, 3H, -OCH₃); 3,52 (s, 3H, -OCH₃); 3,55 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-3); 3,61-3,66 (m, 1H, H-4); 3,67 (s, 3H, -OCH₃); 4,05 (d, $J_{4-5} = 9,9$ Hz, 1H, H-5); 4,41; 4,53 (système ABX, $J_{AB} = 14,8$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 5,9$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 4,62 (s, 1H, OH); 4,86 (d, $J_{1-2} = 3,6$ Hz, 1H, H-1); 6,91 (m, 1H, NH); 7,27-7,38 (m, 5H, H_{Ar}).

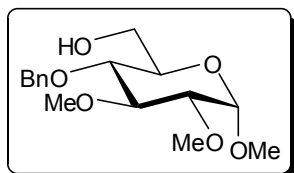
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 43,0 (Ph-CH₂); 56,0; 59,4; 61,4 (3x-OCH₃); 69,0 (C-5); 73,3 (C-4); 80,6 (C-2); 82,0 (C-3); 98,1 (C-1); 127,9; 128,0; 129,0; 137,4 (6xC_{Ar}); 171,7 (C=O).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 59,06 ; H: 7,13 ; N: 4,31. Trouvée: C: 59,04 ; H: 7,18 ; N: 4,42.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 348$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3355 (O-H; N-H); 1658 (amide I); 1538 (amide II).

Methyl-4-O-benzyl-2,3-di-O-methyl- α -D-glucopyranoside (**12**)



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$
 $M_r = 312,36 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,36$ (H/AE 40:60)
 $[\alpha]_D^{20} = +141,5$ ($c = 1,0$; CHCl_3)
 (litt. + 162; $c = 0,8$; CHCl_3)
 $T_f = 95-96^\circ\text{C}$ (litt. $95-96^\circ\text{C}$)

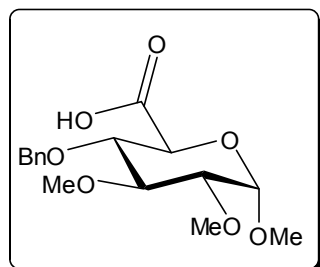
À une solution du composé **2** (3,04 g, 9,81 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (100 mL) sont lentement ajoutés, sous atmosphère d'argon, du $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1M, 30 mL, 30,00 mmol, 3,1 éq.) puis du triflate d'ytterbium (181 mg, 0,30 mmol, 0,03 éq.). Après une nuit d'agitation à température ambiante la triéthylamine est additionnée (1,37 mL, 9,83 mmol, 1,0 éq.), puis du méthanol (50 mL) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant H/AE 40:60). Le composé **12** est ainsi obtenu sous forme de poudre blanche (2,96 g, 9,48 mmol, 97%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,74 (s 1, 1H, OH); 3,21 (dd, $J_{2-3} = 9,6$ Hz, $J_{1-2} = 3,6$ Hz, 1H, H-2); 3,40 (s, 3H, -OCH₃); 3,41-3,46 (m, 1H, H-5); 3,53 (s, 3H, -OCH₃); 3,59-3,63 (m, 2H, H-3, H-4); 3,65 (s, 3H, -OCH₃); 3,70; 3,79 (système ABX, $J_{AB} = 11,8$ Hz, $J_{AX} = 3,9$ Hz, $J_{BX} = 2,6$ Hz, 2H, H-6, H-6'); 4,65; 4,88 (système AB, $J_{AB} = 11,0$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 7,27-7,36 (m, 5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 55,3; 59,2; 61,2 (3x- OCH_3); 62,0 (C-6); 70,7 (C-4); 75,0 (Ph- CH_2); 77,4 (C-5); 82,2 (C-2); 83,8 (C-3); 97,6 (C-1); 128,0; 128,2; 128,6; 138,3 (6x C_{Ar}).

IR (film) ν (cm^{-1}): 3468 (O-H).

Acide 4-O-benzyl-1,2,3-tri-O-méthyl- α -D-glucopyranuronique (13)



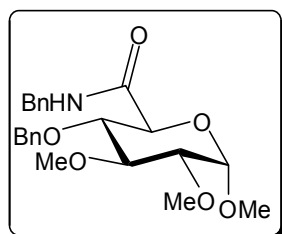
$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_7$
 $M_r = 326,34 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,00$ (H/AE 20:80)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 3,19-3,21 (m, 1H, H-2); 3,34 (s, 3H, - OCH_3); 3,37-3,63 (m, 2H, H-3, H-4); 3,44 (s, 3H, - OCH_3); 3,52 (s, 3H, - OCH_3); 4,06-4,10 (m, 1H, H-5); 4,56-4,73 (m, 2H, Ph- CH_2); 4,84 (m, 1H, H-1); 7,12-7,36 (m, 5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 55,8; 59,2; 61,2 (3x- OCH_3); 71,0; 74,7; 80,1; 81,5; 83,0; 98,1 (C-1); 127,8; 128,1; 128,5; 138,2 (6x C_{Ar}); 175,7 (C=O).

IR (film) ν (cm^{-1}): 1710 (C=O)

N-Benzyl-4-O-benzyl-1,2,3-tri-O-méthyl- α -D-glucopyranuronamide (14)



$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_6$
 $M_r = 415,48 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,27$ (H/AE 40:60)
 $[\alpha]_D^{20} = +88,4$ (c = 1,0; CHCl_3)
 $T_f = 150-152^\circ\text{C}$

Couplage à l'IBCF:

Après avoir soumis le composé **12** (294 mg, 0,94 mmol, 1,0 éq.) au protocole d'oxydation au TEMPO, le brut réactionnel est dissous sous atmosphère d'argon dans le dichlorméthane (20 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à -5°C puis la triéthylamine (140 μL , 1,00 mmol, 1,1 éq.) et l'IBCF (130 μL , 1,00 mmol, 1,1 éq.) sont ajoutés. Après 30 minutes la benzylamine est ajoutée (70 μL , 1,01 mmol, 1,1 éq.) et le milieu réactionnel est laissé à température ambiante. Après 16 heures d'agitation le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (30 mL) et la solution obtenue est lavée à l'eau (2 x 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 60:40 – 40:60). Le composé **14** est ainsi obtenu sous forme de solide blanc (301 mg, 0,72 mmol, 77% sur deux étapes).

Couplage au PyBOP:

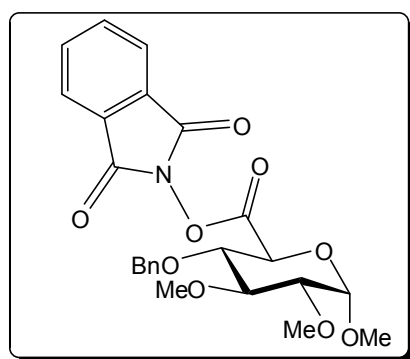
Après avoir soumis le composé **12** (287 mg, 0,92 mmol, 1,0 éq.) au protocole d'oxydation au TEMPO, le brut réactionnel est dissous sous atmosphère d'argon dans le dichlorométhane (20 mL). La triéthylamine (130 μ L, 0,93 mmol, 1,0 éq.), le PyBOP (527 mg, 1,01 mmol, 1,1 éq.) et la benzylamine (70 μ L, 1,01 mmol, 1,1 éq.) sont ajoutés à la solution. Après 16 heures d'agitation le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (30 mL) et la solution obtenue est lavée successivement par une solution aqueuse d'HCl 1N (1 x 20 mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 60:40 – 40:60). Le composé **14** est ainsi obtenu sous forme de solide blanc (320 mg, 0,77 mmol, 84% sur deux étapes).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,27 (dd, $J_{2-3} = 9,4$ Hz, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-2); 3,42 (s, 3H, -OCH₃); 3,52 (s, 3H, -OCH₃); 3,51-3,55 (m, 1H, H-4); 3,59-3,64 (m, 1H, H-3); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 4,05 (d, $J_{4-5} = 9,8$ Hz, H-5); 4,41; 4,49 (système ABX, $J_{AB} = 14,6$ Hz, $J_{AX} = 5,6$ Hz, $J_{BX} = 5,9$ Hz, 2H, Ph-CH₂-NH); 4,61; 4,76 (système AB, $J_{AB} = 10,5$ Hz, 2H, Ph-CH₂O); 4,89 (d, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, H-1); 6,34 (s 1, 1H, NH); 7,22-7,32 (m, 10H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 43,6 (Ph-CH₂-NH); 55,9; 59,3; 61,4 (3x-OCH₃); 70,7 (C-5); 75,3 (Ph-CH₂O); 80,2 (C-4); 81,5 (C-2); 83,4 (C-3); 97,9 (C-1); 127,8; 128,0; 128,1; 125,4; 128,5; 128,9; 137,9; 138,0 (12x C_{Ar}); 168,9 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 438$ [M+Na]⁺.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3292 (N-H); 1662 (amide I); 1548 (amide II).

Methyl-4-O-benzyl-2,3-di-O-methyl- α -D-glucopyranosiduronate de phthalimidyle (15)

C₂₄H₂₅NO₉
 $M_r = 471,46 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,40$ (H/AE 60:40)
 $[\alpha]_D^{20} = +96,1$ (c = 1,0; CHCl₃)

À une solution du composé **13** (294 mg, 0,90 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (20 mL) est ajouté sous atmosphère d'argon de la triéthylamine (0,14 mL, 1,00 mmol, 1,1 éq.). Le milieu est refroidi à 0°C puis de l'IBCF est ajouté (0,13 mL, 1,00 mmol, 1,1 éq.). Après 10 minutes d'agitation à 0°C le *N*-hydroxyphthalimide (165 mg, 1,00 mmol, 1,1 éq.) est ajouté puis le milieu est laissé à température ambiante. Après 16 heures d'agitation le solvant est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de

silice (gradient d'élution H/AE 90:10 – 70:30). Le produit obtenu est dissous dans l'AcOEt (50 mL) et la solution obtenue est lavée par une solution aqueuse de Na₂CO₃ 5% (2 x 15 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 15 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le composé **15** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (220 mg, 0,47 mmol, 52%).

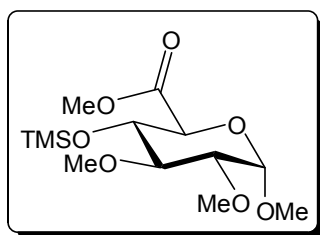
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,35 (dd, $J_{2-3} = 9,6$ Hz, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-2); 3,53 (s, 3H, -OCH₃); 3,56 (s, 3H, -OCH₃); 3,64-3,71 (m, 1H, H-3); 3,66 (s, 3H, -OCH₃); 3,81-3,86 (m, 1H, H-4); 4,54 (d, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, 1H, H-5); 4,82; 4,94 (système AB, $J_{AB} = 10,2$ Hz, 2H, Ph-CH₂); 4,99 (d, $J_{1-2} = 3,4$ Hz, 1H, H-1); 7,26-7,47 (m, 5H, H_{Ar}); 7,78-7,82 (m, 2H, H_{Ar}); 7,89-7,92 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 56,1; 59,3; 61,4 (3x-OCH₃); 68,9 (C-5); 75,5 (Ph-CH₂); 79,1 (C-4); 81,3 (C-2); 83,1 (C-3); 98,3 (C-1); 124,2; 127,9; 128,4; 128,5; 128,9; 135,0; 137,9 (12x C_{Ar}); 161,5 (C=O); 166,3 (C=O).

ESI-HRMS (pos. mode): $m/z = 494,1432$ [M+Na]⁺, valeur calculée pour C₂₄H₂₅NaNO₉ 494,1427.

IR (film) ν (cm⁻¹): 1791 (C=O phthalimide); 1747 (C=O acyl).

Methyl-2,3-di-O-methyl-4-O-trimethylsilyl-α-D-glucopyranosiduronate de méthyle (**16**)



C₁₃H₂₆O₇Si
 $M_r = 322,43$ g.mol⁻¹
 $R_f = 0,26$ (H/AE 80:20)
 $[\alpha]_D^{20} = +116,1$ (c = 0,5; CHCl₃)

À une solution du composé **6** (116 mg, 0,46 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (10 mL) sont ajoutés de la collidine (0,15 mL, 1,12 mmol, 2,4 éq.) et du triflate de triméthylsilyle (0,13 mL, 0,71 mmol, 2,4 éq.). Après 2 jours d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (20 mL) et la solution obtenue est lavée par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2 x 20 mL), une solution aqueuse d'acide citrique 5% (2 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 20 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 95:5 – 70:30). Le composé **16** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (72 mg, 0,22 mmol, 49 %).

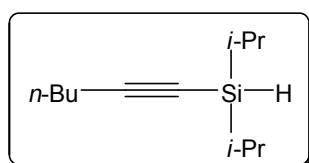
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,09 (s, 9H, 3xSi-CH₃); 3,26 (dd, $J_{2-3} = 9,4$ Hz, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-2); 3,38 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H, H-3); 3,43 (s, 3H, -OCH₃); 3,50 (s, 3H, -OCH₃); 3,55 (s, 3H, -OCH₃); 3,69 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-4); 3,78 (s, 3H, -OCH₃); 4,10 (d, $J_{4-5} = 9,8$ Hz, 1H, H-5); 4,87 (d, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 0,3 (Si- CH_3); 52,5; 55,7; 59,1; 61,7 (4x- OCH_3); 71,8 (C-5); 72,9 (C-4); 81,9 (C-2); 83,0 (C-3); 98,2 (C-1); 170,2 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 345$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1753 (C=O).

Diisopropylhex-1-ynylsilane (17)



$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{Si}$
 $M_r = 196,40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

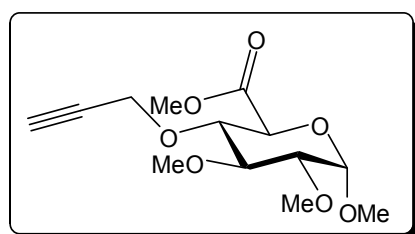
À une solution de 1-hexyne (2,32 g, 27,33 mmol, 1,0 éq.) dans le THF anhydre (30 mL) refroidie à -78°C et sous atmosphère d'argon, est ajouté goutte à goutte du $n\text{-BuLi}$ (2,25 M, 12,7 mL, 28,58 mmol, 1,1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à cette température le chlorodiisopropylsilane (5,00 g, 32,84 mmol, 1,2 éq.) est ajouté et le milieu est laissé à température ambiante. Après 3 heures d'agitation le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'éther (100 mL), lavé par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (2 x 50 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 50 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le composé **17** est ainsi obtenu sans purification supplémentaire sous forme d'huile incolore (4,98 g, 25,33 mmol, 93%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 0,92 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 0,97-1,07 (m, 14H); 1,36-1,58 (m, 4H); 2,26 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, $\equiv\text{C}-\text{CH}_2$); 3,67 (s l, 1H, Si-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 11,1 (2xSi- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 13,7 (CH_3); 18,4 (Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,6 (Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,7 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2$); 22,0 (CH_2); 30,9 (CH_2); 77,8 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}$); 110,6 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}$).

IR (film) ν (cm^{-1}): 2177 (Si-H).

Methyl-2,3-di-O-methyl-4-O-propargyl- α -D-glucopyranosiduronate de méthyle (20)



$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_7$
 $M_r = 288,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0,53$ (H/AE 50:50)
 $[\alpha]_D^{20} = +151,9$ ($c = 1,0$; CHCl_3)

À une solution du composé **6** (583 mg, 2,33 mmol, 1,0 éq.) dans le DMF (15 mL), sous atmosphère d'argon et refroidie à 0°C , est ajouté de l'hydruure de sodium (60%, 116 mg, 2,90 mmol, 1,2 éq.) par portions. Après 10 minutes d'agitation le bromure de propargyle (80%, 0,38 mL, 3,52 mmol, 1,5 éq.) est ajouté puis le milieu est agité à température ambiante pendant 1h30. Le milieu réactionnel est dilué dans l'AcOEt (100 mL) puis lavé par une

solution d'acide citrique 5% (2 x 15 mL) et de l'eau (2 x 15 mL). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 20 mL) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/A 90:10 - 70:30) puis par une seconde colonne (éluant H/Acétone 85:15). Le composé **20** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (249 mg, 0,86 mmol, 37%) de même que le composé **21** sous forme d'huile incolore (44 mg, 0,19 mmol, 8%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,43 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{C-H}$); 3,27 (dd, $J_{2-3} = 9,3$ Hz, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,51 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,55-3,65 (m, 2H, H-3, H-4); 3,62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,81 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,10 (d, $J_{4-5} = 9,6$ Hz, 1H, H-5); 4,35; 4,40 (système ABX, $J_{\text{AB}} = 15,4$ Hz, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 2,3$ Hz, 2H, CH_2); 4,87 (d, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-1).

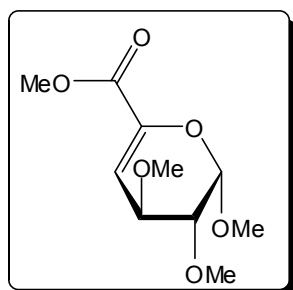
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 52,7 ($-\text{OCH}_3$); 55,8 ($-\text{OCH}_3$); 59,3 ($-\text{OCH}_3$); 59,9 ($\equiv\text{C-CH}_2$); 61,3 ($-\text{OCH}_3$); 70,0 (C-5); 74,5 (H-C $\equiv\text{C-}$); 78,4 (C-4); 79,6 (H-C $\equiv\text{C-}$); 81,5 (C-2); 83,2 (C-3); 98,1 (C-1); 169,9 (C=O).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 54,16 ; H: 6,99. Trouvée: C: 54,87 ; H: 7,22.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 311$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3271 ($\equiv\text{C-H}$); 1750 (C=O).

Methyl-4-desoxy-2,3-di-O-methyl- α -L-threo-hex-4-enopyranosiduronate de méthyle (**21**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$
 $M_r = 232,23 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,56$ (H/AE 50:50)
 $[\alpha]_D^{20} = +228,6$ ($c = 1,0$; CHCl_3)

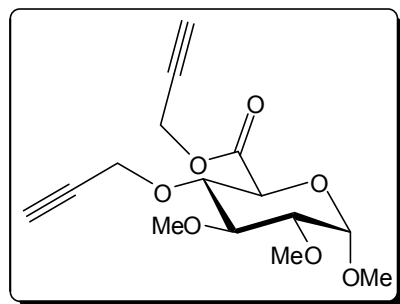
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,47 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,49-3,52 (m, 1H, H-2); 3,52 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,54 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,08 (dd, $J_{2-3} = 7,8$ Hz, $J_{3-4} = 2,8$ Hz, 1H, H-3); 5,10 (d, $J_{1-2} = 2,6$ Hz, 1H, H-1); 6,14 (d, $J_{3-4} = 2,8$ Hz, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 52,6; 57,0; 57,2; 59,1 (4x- OCH_3); 74,8 (C-3); 77,9 (C-2); 99,3 (C-1); 110,2 (C-4); 140,7 (C-5); 162,7 (C=O).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 51,72 ; H: 6,94. Trouvée: C: 51,65 ; H: 7,15.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 255$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1739 (C=O).

Methyl-2,3-di-O-methyl-4-O-propargyl- α -D-glucopyranosiduronate de propargyle (22)

$C_{15}H_{20}O_7$
 $M_r = 312,32 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,31 \text{ (H/AE 70:30)}$
 $[\alpha]_D^{20} = +120,0 \text{ (c = 1,0; CHCl}_3\text{)}$

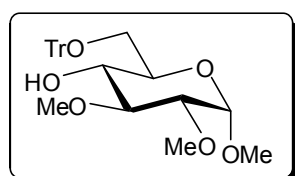
Après avoir soumis le composé **3** (5,00 g, 22,50 mmol, 1,0 éq.) au protocole d'oxydation au TEMPO, le brut réactionnel est dissous sous atmosphère d'argon dans le DMF (80 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis de l'hydruide de sodium (60%, 2,69 g, 67,25 mmol, 3,0 éq.) est ajouté par portions. Après 10 minutes d'agitation à 0°C le bromure de propargyle (80%, 9,7 mL, 90,02 mmol, 4,0 éq.) est ajouté. Après 2,5 jours d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est dilué par de l'eau (150 mL), et la phase aqueuse est extraite par Et₂O (4 x 150 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 95:5 – 70:30). Le composé **22** est ainsi obtenu sous forme d'huile brune (2,60 g, 8,33 mmol, 37%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,44 (t, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H, C $\equiv$ C-H); 2,51 (t, $J = 2,5 \text{ Hz}$, 1H, C $\equiv$ C-H); 3,26 (dd, $J_{2-3} = 9,3 \text{ Hz}$, $J_{1-2} = 3,6 \text{ Hz}$, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, -OCH₃); 3,50 (s, 3H, -OCH₃); 3,54-3,65 (m, 2H, H-3, H-4); 3,61 (s, 3H, -OCH₃); 4,13 (d, $J_{4-5} = 9,6 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 4,37 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 2H, CH₂); 4,79 (d, $J = 2,5 \text{ Hz}$, 2H, CH₂); 4,86 (d, $J_{1-2} = 3,6 \text{ Hz}$, 1H, H-1).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 53,1 ($\equiv$ C-CH₂); 55,9; 59,3 (2x-OCH₃); 60,0 ($\equiv$ C-CH₂); 61,3 (-OCH₃); 70,0 (C-5); 74,6; 75,7 (2xH-C $\equiv$ C-); 77,1 (H-C $\equiv$ C-); 78,5 (C-4); 79,6 (H-C $\equiv$ C-); 81,5 (C-2); 83,1 (C-3); 98,2 (C-1); 168,7 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 335 \text{ [M+Na]}^+$.

IR (film) $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3287 ($\equiv$ C-H); 1755 (C=O).

Methyl-2,3-di-O-methyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranoside (23)

$C_{28}H_{32}O_6$
 $M_r = 464,55 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,23 \text{ (H/AE 70:30)}$
 $[\alpha]_D^{25} = +158,3 \text{ (c = 1,0; CHCl}_3\text{)}$
 $T_f = 164-166^\circ\text{C}$

À une solution du composé **3** (6,97 g, 31,36 mmol, 1,0 éq.) dans la pyridine (60 mL) sont ajoutés sous atmosphère d'argon la DMAP (384 mg, 3,14 mmol, 0,1 éq.) et le chlorure de trityle (12,09 g, 43,37 mmol, 1,4 éq.). Après 4 jours d'agitation à température ambiante le

milieu réactionnel est évaporé à sec, puis co-évaporé deux fois avec du toluène pour éliminer les traces de pyridine résiduelles. Le résidu obtenu est mis en suspension dans l'AcOEt (180 mL) et lavé successivement par une solution aqueuse d'acide citrique 5% (2 x 40 mL), une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (2 x 40 mL), et de l'eau (1 x 40 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le solide obtenu est lavé par un mélange Hexane/Et₂O (1:1, 50 mL), filtré sur fritté, et lavé à l'hexane (2 x 30 mL). Le composé **23** est ainsi obtenu sous forme de poudre blanche (13,80 g, 29,71 mmol, 94%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,53 (s 1, 1H, OH); 3,25 (dd, $J_{2,3} = 9,3$ Hz, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, 1H, H-2); 3,33-3,41 (m, 2H, H-6, H-6''); 3,42-3,54 (m, 2H, H-3, H-4); 3,45 (s, 3H, -OCH₃); 3,51 (s, 3H, -OCH₃); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,70 (td, $J_{4,5} = 9,3$ Hz, $J_{5,6} = J_{5,6'} = 4,6$ Hz, 1H, H-5); 4,87 (d, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, 1H, H-1); 7,22-7,33 (m, 9H, H_{Ar}); 7,46-7,48 (m, 6H, H_{Ar}).

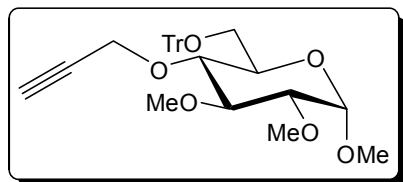
RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 55,3; 58,7; 61,4 (3x-OCH₃); 64,2 (C-6); 69,8 (C-5); 72,0 (C-4); 81,8 (C-2); 82,9 (C-3); 87,0 (C-Ph₃); 97,4 (C-1); 127,2; 128,0; 128,8; 143,9 (18x C_{Ar}).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 72,39 ; H: 6,94. Trouvée: C: 72,78 ; H: 6,71.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 243$ [Tr]⁺; 487 [M+Na]⁺.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3426 (O-H).

Methyl-2,3-di-O-methyl-4-O-propargyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranoside (**24**)



C₃₁H₃₄O₆
 $M_r = 502,60 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,17$ (H/AE 90:10)
 $[\alpha]_D^{20} = +91,5$ (c = 1,0; CHCl₃)
 $T_f = 120-121^\circ\text{C}$

À une solution du composé **23** (9,72 g, 20,92 mmol, 1,0 éq.) dans le DMF (100 mL), sous atmosphère d'argon et refroidie à 0°C, est ajouté de l'hydrure de sodium (60%, 1,26 g, 31,50 mmol, 1,5 éq.) par portions. Après 30 minutes d'agitation à 0°C le bromure de propargyle est ajouté (4,5 mL, 41,76 mmol, 2,0 éq.). Après une nuit à température ambiante du méthanol (20 mL) est ajouté au milieu réactionnel qui est ensuite dilué avec de l'eau (250 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (4 x 120 mL) et la phase organique est lavée par de l'eau (100 mL) avant d'être séchée, filtrée, et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 90:10 – 60:40). Le composé **24** est ainsi obtenu sous forme de poudre blanche (9,53 g, 18,96 mmol, 91%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,21 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, C≡C-H); 3,13 (dd, $J_{6,6''} = 10,2$ Hz, $J_{5,6} = 5,0$ Hz, 1H, H-6); 3,29 (dd, $J_{2,3} = 9,5$ Hz, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, 1H, H-2); 3,43-3,57 (m, 3H, H-3, H-4, H-6''); 3,47 (s, 3H, -OCH₃); 3,55 (s, 3H, -OCH₃); 3,62 (s, 3H, -OCH₃); 3,70 (ddd, $J_{4,5} = 9,8$ Hz, $J_{5,6} = 5,0$ Hz, $J_{5,6'} = 1,5$ Hz, 1H, H-5); 4,14; 4,22 (système ABX, $J_{AB} = 15,3$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 2,4$ Hz, 2H, CH₂); 4,91 (d, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, 1H, H-1); 7,21-7,32 (m, 9H, H_{Ar}); 7,48-7,50 (m, 6H, H_{Ar}).

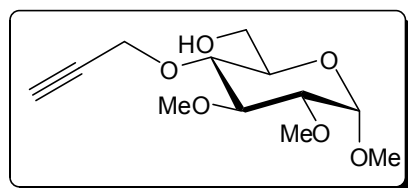
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 55,1; 59,1 (2x- OCH_3); 59,7 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2$); 61,2 ($-\text{OCH}_3$); 63,0 (C-6); 69,9 (C-5); 74,1 ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-$); 77,7 (C-4); 78,0 ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-$); 82,1 (C-2); 83,8 (C-3); 86,5 (C- Ph_3); 97,3 (C-1); 127,1; 127,9; 128,9; 144,2 (18x C_{Ar}).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 74,08 ; H: 6,82. Trouvée: C: 74,23 ; H: 6,88.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 525$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3293 ($\equiv\text{C}-\text{H}$).

Methyl-2,3-di-O-methyl-4-O-propargyl- α -D-glucopyranoside (**25**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$
 $M_r = 260,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0,14$ (H/AE 50:50)
 $[\alpha]_D^{20} = +191,7$ ($c = 1,0$; CHCl_3)
 $T_f = 97-98^\circ\text{C}$

À une solution du composé **24** (2,00 g, 3,98 mmol, 1,0 éq.) dans le méthanol (40 mL) est ajouté de l'APTS. H_2O (80 mg, 0,42 mmol, 0,1 éq.). Après 5 heures d'agitation à température ambiante du carbonate de sodium (78 mg) est ajouté et le milieu réactionnel est agité 15 minutes supplémentaires avant d'être filtré sur Célite[®]. Le filtrat est ensuite évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 70:30 – 40:60). Le produit est ensuite recristallisé dans l'éther, et le précipité est lavé par un mélange Ether/Hexane (50:50). Le filtrat est recristallisé successivement deux fois pour obtenir le composé **25** sous forme de cristaux blanc (936 mg, 3,60 mmol, 90%).

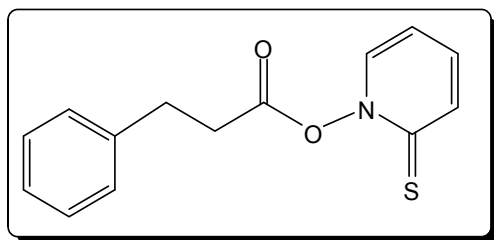
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,97 (t, $J_{\text{CH}-\text{OH}} = 6,6 \text{ Hz}$, 1H, OH); 2,47 (t, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); 3,18 (dd, $J_{2-3} = 9,6 \text{ Hz}$, $J_{1-2} = 3,6 \text{ Hz}$, 1H, H-2); 3,39 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,41-3,44 (m, 1H, H-4); 3,50 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,54-3,60 (m, 2H, H-3, H-5); 3,60 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,80-3,84 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,39; 4,44 (système ABX, $J_{\text{AB}} = 15,3 \text{ Hz}$, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 2,4 \text{ Hz}$, 2H, CH_2); 4,81 (d, $J_{1-2} = 3,6 \text{ Hz}$, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 55,3; 59,1 (2x- OCH_3); 59,8 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2$); 61,1 ($-\text{OCH}_3$); 61,9 (C-6); 70,4 (C-5); 74,5 ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-$); 76,7 (C-4); 80,3 ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-$); 82,1 (C-2); 83,7 (C-3); 97,5 (C-1).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 55,37 ; H: 7,74. Trouvée: C: 55,69 ; H: 7,45.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 283,30$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3477 (O-H).

3-Phenyl-propionate de 2-thioxo-2H-pyridinyle (27)

$$C_{14}H_{13}NO_2S$$

$$M_r = 259,32 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,23 \text{ (H/AE 70:30)}$$

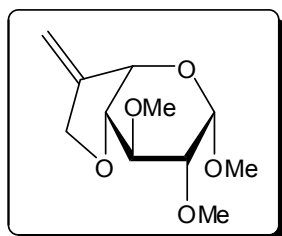
$$T_f = 128-130^\circ\text{C (litt. 130-132}^\circ\text{C)}$$

À une solution d'acide hydrocinnamique (501 mg, 3,34 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (3 mL) est ajouté sous atmosphère d'azote et à l'abri de la lumière, le sel de sodium de la *N*-oxyde-2-thiopyridine (497 mg, 3,33 mmol, 1,0 éq.). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis la DCC (687 mg, 3,33 mmol, 1,0 éq.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante, puis après 2 heures du dichlorométhane est ajouté (3 mL). Après 1 heure d'agitation supplémentaire, le milieu est filtré sur fritté puis le filtrat est lavé par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (2 x 10 mL) puis une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 10 mL). En continuant de minimiser l'exposition à la lumière, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 10 mL), puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/E/H 10:20:70 – 10:40:50). Le composé **27** est ainsi obtenu sous forme de poudre jaune (350 mg, 1,35 mmol, 40%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 3,01-3,19 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 6,60 (td, $J = 6,9 \text{ Hz}$, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 7,17-7,42 (m, 7H, H_{Ar}); 7,69 (dd, $J = 8,8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 30,5; 33,5; 112,7; 126,9; 128,5; 128,8; 133,6; 137,5; 137,7; 139,4; 168,4; 176,0.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1806 (C=O).

Methyl-4,7-anhydro-6-desoxy-6-methylene-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranoside (29)

$$C_{11}H_{18}O_5$$

$$M_r = 230,26 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,23 \text{ (D/AE 90:10)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -38,0 \text{ (c = 1,0; CHCl}_3\text{)}$$

Après avoir soumis le composé **25** (2,05 g, 7,88 mmol, 1,0 éq.) au protocole d'oxydation au TEMPO, le brut réactionnel est dissous sous atmosphère d'argon dans le THF anhydre (80 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis l'IBCF (1,00 mL, 7,72 mmol, 1,0 éq.) et la *N*-méthylmorpholine (0,87 mL, 7,91 mmol, 1,0 éq.) sont ajoutés. Après 20 minutes d'agitation à 0°C le réacteur est placé à l'abri de la lumière par l'intermédiaire d'une feuille d'aluminium,

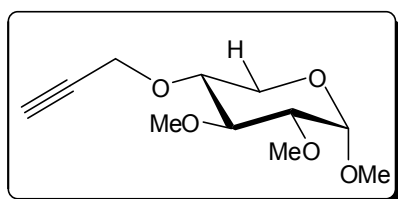
le sel de sodium de la *N*-oxyde-2-thiopyridine (2,35 g, 15,76 mmol, 2,0 éq.) est ajouté, et le milieu est laissé à température ambiante. Après 40 minutes d'agitation, du THF anhydre (200 mL) puis le *tert*-butylthiol (1,35 mL, 12,60 mmol, 1,6 éq.) sont ajoutés. La feuille d'aluminium est retirée puis le milieu réactionnel est irradié et chauffé pendant 30 minutes par une lampe UV (300W). Après arrêt de l'irradiation l'excès de thiol est neutralisé par ajout d'une solution de NaOCl (13%, 20 mL). Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (150 mL), lavé par une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (2 x 25 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (2 x 25 mL), puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié deux fois par colonne de chromatographie sur gel de silice (respectivement gradient d'élution D/AE 100:0 – 85:15 puis éluant D/AE 98:2). Le composé **29** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (790 mg, 3,43 mmol, 44%) de même que le composé **30** sous forme d'huile incolore (45 mg, 0,20 mmol, 3%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,24 (dd, $J_{2-3} = 7,5$ Hz, $J_{1-2} = 2,4$ Hz, 1H, H-2); 3,42 (s, 3H, -OCH₃); 3,52 (s, 3H, -OCH₃); 3,56 (s, 3H, -OCH₃); 3,71 (dd, $J_{2-3} = 7,5$ Hz, $J_{3-4} = 5,4$ Hz, 1H, H-3); 3,99 (t 1, $J = 5,4$ Hz, 1H, H-4); 4,27 (td, $J_{\text{gem}} = 13,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-7); 4,54-4,63 (m, 2H, H-5, H-7'); 4,69 (d, $J_{1-2} = 2,4$ Hz, 1H, H-1); 5,09 (dd, $J_{\text{gem}} = 4,1$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, C=CH_aH_b); 5,30 (dd, $J_{\text{gem}} = 4,1$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, C=CH_aH_b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 56,7; 59,4; 59,5 (3x-OCH₃); 68,8 (C-7); 75,2 (C-5); 77,0 (C-3); 78,5 (C-2); 79,6 (C-4); 99,1 (C-1); 108,0 (C=CH₂); 147,5 (C-6).

ESI-HRMS (pos. mode): $m/z = 253,1063$ [M+Na]⁺, valeur calculée pour C₁₁H₁₈NaO₅ 253,1052.

Methyl-2,3-di-O-methyl-4-O-propargyl-α-D-xylopyranoside (30)



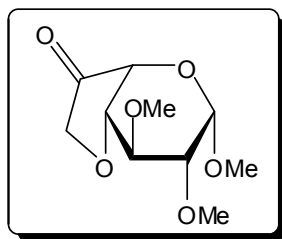
C₁₁H₁₈O₅
 $M_r = 230,26 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,26$ (D/AE 90:10)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,45 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, C≡C-H); 3,16 (dd, $J_{2-3} = 9,0$ Hz, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-2); 3,40 (s, 3H, -OCH₃); 3,42-3,62 (m, 3H, H-3, H-4, H-5); 3,51 (s, 3H, -OCH₃); 3,61 (s, 3H, -OCH₃); 3,73 (dd, $J_{4-5'} = 10,3$ Hz, $J_{5-5'} = 4,9$ Hz, 1H, H-5'); 4,29; 4,35 (système ABX, $J_{AB} = 15,8$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 2,4$ Hz, 2H, CH₂); 4,76 (d, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-1).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 55,3 (-OCH₃); 58,9 (≡C-CH₂); 59,2 (-OCH₃); 59,8 (C-5); 61,2 (-OCH₃); 74,5 (H-C≡C-); 77,6 (C-4); 80,1 (H-C≡C-); 81,9 (C-2); 82,9 (C-3); 97,6 (C-1).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 253$ [M+Na]⁺.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3251 (≡C-H).

Methyl-4,7-anhydro-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranosid-6-ulose (31)

$C_{10}H_{16}O_6$
 $M_r = 232,23 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,26 \text{ (D/AE 90:10)}$
 $[\alpha]_D^{20} = -80,6 \text{ (c = 1,0; CHCl}_3\text{)}$
 $T_f = 66-67^\circ\text{C}$

Une solution du composé **29** (900 mg, 3,91 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL), sous atmosphère d'argon et refroidie à -78°C , est parcourue par un courant d'ozone (0,2 L/min d'oxygène, 110 V). Après apparition de la couleur bleu foncé l'excès d'ozone est chassé par un courant d'oxygène. Lorsque la coloration a disparu la triphénylphosphine (1,14 g, 4,35 mmol, 1,1 éq.) est ajoutée au milieu réactionnel qui est laissé à température ambiante. Après 1h30 d'agitation le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 95:5 - 80:20). Le composé **31** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (807 mg, 3,48 mmol, 89%). Après deux semaines à -18°C le produit a totalement cristallisé sous forme de cristaux blancs. Un échantillon analytique est mis en suspension dans l'hexane, filtré, et lavé deux fois dans un mélange Ether/Hexane (20:80) puis deux fois à l'hexane.

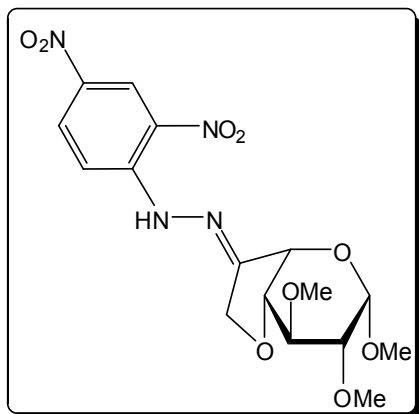
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,14 (dd, $J_{2-3} = 10,0 \text{ Hz}$, $J_{1-2} = 2,8 \text{ Hz}$, 1H, H-2); 3,37 (s, 3H, -OCH₃); 3,50 (s, 3H, -OCH₃); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,73 (dd, $J_{2-3} = 10,0 \text{ Hz}$, $J_{3-4} = 7,3 \text{ Hz}$, 1H, H-3); 4,03; 4,11 (système ABX, $J_{AB} = 17,4 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 1,2 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 0 \text{ Hz}$, 2H, H-7, H-7'); 4,28 (d 1, $J_{4-5} = 9,3 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 4,46 (dd, $J_{4-5} = 9,3 \text{ Hz}$, $J_{3-4} = 7,3 \text{ Hz}$, 1H, H-4); 4,76 (d, $J_{1-2} = 2,8 \text{ Hz}$, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 57,0; 59,3; 60,4 (3x-OCH₃); 66,9 (C-7); 72,5 (C-5); 76,9 (C-3); 79,2 (C-4); 79,7 (C-2); 98,9 (C-1); 210,4 (C-6).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 51,72 ; H: 6,94. Trouvée: C: 51,80 ; H: 6,97.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 255 \text{ [M+Na]}^+$; $287 \text{ [M+Na+MeOH]}^+$.

IR (film) $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 1772 (C=O).

2,4-dinitrophenylhydrazone de methyl-4,7-anhydro-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranosid-6-ulose (32)

$$M_r = 412,35 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,46 \text{ (D/AE 90:10)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -602,1 \text{ (c = 0,4; CHCl}_3\text{)}$$

$$T_f = 134\text{-}135^\circ\text{C}$$

À une solution du composé **31** (396 mg, 0,96 mmol, 1,0 éq.) dans le méthanol (10 mL) est ajoutée la 2,4-dinitrophénylhydrazine (66%, 356 mg, 1,20 mmol, 1,3 éq.) et de la Dowex[®] 50X8 (100 mg), puis le milieu est porté à reflux. Après 4 heures d'agitation le milieu réactionnel est filtré à chaud et le précipité est rincé au méthanol. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu résultant est dissous dans l'AcOEt (60 mL). La solution obtenue est lavée par une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (2 x 20 mL) et à l'eau (1 x 20 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 95:5 - 90:10). Le solide obtenu est recristallisé dans le méthanol, puis les cristaux sont lavés par un mélange Ether/Hexane (40:60). Le composé **32** est ainsi obtenu sous forme de cristaux jaunes (56 mg, 0,14 mmol, 14%). Les cristaux sont ensuite recristallisés dans l'éthanol afin d'obtenir des monocristaux pour l'analyse par diffraction des rayons X.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,25 (dd, $J_{2-3} = 9,6$ Hz, $J_{1-2} = 2,7$ Hz, 1H, H-2); 3,36 (s, 3H, -OCH₃); 3,54 (s, 3H, -OCH₃); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,81 (dd, $J_{2-3} = 9,6$ Hz, $J_{3-4} = 6,4$ Hz, 1H, H-3); 4,42 (m, 2H, H-4, H-7); 4,63 (dd, $J_{\text{gem}} = 14,7$ Hz, $J_{5-7} = 1,6$ Hz, 1H, H-7'); 4,95 (d, $J_{1-2} = 2,7$ Hz, 1H, H-1); 5,05 (dd, $J_{4-5} = 8,4$ Hz, $J_{5-7} = 1,6$ Hz, 1H, H-5); 7,90 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H_{Ar}); 8,32 (dd, $J = 9,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, H_{Ar}); 9,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H_{Ar}); 12,03 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 58,3; 59,4; 60,2 (3x-OCH₃); 66,5 (C-7); 70,1 (C-5); 76,8 (C-3); 79,2 (C-2); 80,6 (C-4); 99,7 (C-1); 116,2; 123,6; 129,9; 130,2; 138,5; 145,0 (6xC_{Ar}); 158,8 (C-6).

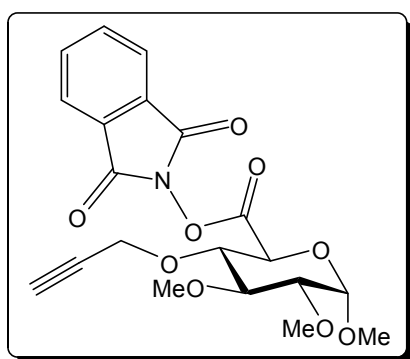
Analyse élémentaire: Calculée: C: 46,60 ; H: 4,89 ; N: 13,59. Trouvée: C: 46,66 ; H: 4,89 ; N: 13,64.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 435$ [M+Na]⁺.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3282 (N-H); 1618 (C=N); 1519; 1505 (N=O); 1337; 1313 (N=O).

Analyse par diffraction des rayons X: $C_{16}H_{20}N_4O_9$ ($M_r = 412,36$), monoclinique, $P 2_1$, $a = 7,1660$ (6) Å, $b = 14,1229$ (11) Å, $c = 17,911$ (2) Å, $\beta = 92,584$ (5) deg., $V = 1810.8$ (3) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.513$ Mg.m⁻³, λ (Mo- K_α) = 0,71073 Å, $\mu = 0,125$ mm⁻¹, $F(000) = 864$, $T = 110$ (2) K. L'échantillon (0,10 × 0,10 × 0,10 mm) a été étudié à l'aide d'un diffractomètre automatique Bruker Kappa CCD. Les paramètres de la maille ont été déterminés et affinés à partir d'un ensemble de 30388 réflexions. L'expérience de diffraction des rayons X a permis la mesure de 30388 réflexions ($2\theta_{max} = 26,38$ deg.) dont 3846 sont indépendantes ($R_{int} = 0,088$) et 3238 avec $I > 2\sigma(I)$ (domaine d'analyse h (0-8) k (0-17) l (-22-22)). Après les corrections de Lorentz et de polarisation, la structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant le logiciel SIR92 (A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori and M. Camalli „SIR92 - a program for automatic solution of crystal structures by direct methods“, J. Appl. Cryst. (1994). 27, 435), qui révèle l'ensemble des atomes différents de l'hydrogène de la molécule. Les positions de ces atomes ainsi que leurs facteurs de déplacement anisotropes ont été affinés à l'aide du logiciel SHELXL (Sheldrick, G. M. (1997). SHELX97. Programs for Crystal Structure Analysis. Release 97-2. Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany). Les cartes différences de Fourier révèlent la plupart des positions des atomes d'hydrogène. Néanmoins, leurs positions ont été calculées avec des distances C-H variant de 0,89 Å à 0,99 Å selon la nature et l'hybridation de l'atome parent. Leurs facteurs de déplacement atomique ont été contraints à être isotropes ($U_{iso}(H)$) et à valoir $1,2U_{eq}(C/N)$ pour les groupements NH, méthine et aromatique et $1,5U_{eq}(C)$ pour les groupements méthyle. L'affinement par la méthode des moindres carrés a convergé vers des valeurs de $R = 0,0514$ ($I > 2\sigma(I)$) et de $wR_2 = 0,104$ (calcul fait avec toutes les réflexions indépendantes). Les facteurs de diffusion atomique utilisés sont ceux disponibles dans les Tables Internationales de Cristallographie. La structure cristallographique a été préparée à l'aide du logiciel WinGX (L. J. Farrugia „WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography“, J. Appl. Cryst. (1999). 32, 837-838).

Methyl-2,3-di-O-methyl-4-O-propargyl- α -D-glucopyranosiduronate de phthalimidyle (33)



$C_{20}H_{21}NO_9$
 $M_r = 419,38$ g.mol⁻¹
 $R_f = 0,51$ (H/AE 50:50)
 $[\alpha]_D^{20} = +99,9$ (c = 1,0; CHCl₃)

Après avoir soumis le composé **25** (1,00 g, 3,83 mmol, 1,0 éq.) au protocole d'oxydation au TEMPO, le brut réactionnel est dissous dans le dichlorométhane (50 mL). Le *N*-hydroxyphthalimide (578 mg, 3,47 mmol, 0,9 éq.) est ajouté puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C avant d'ajouter la DCC (798 mg, 3,83 mmol, 1,0 éq.). Le milieu réactionnel est agité 5 heures à température ambiante puis filtré sur fritté, et le filtrat est évaporé à sec. Le

résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (50 mL) et lavé par une solution aqueuse de Na_2CO_3 5% (2 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (2 x 20 mL). Le composé **33** est ainsi obtenu sans purification supplémentaire sous forme d'huile incolore (1,46 g, 3,48 mmol, 91%).

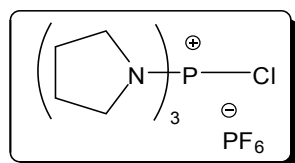
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,47 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{C-H}$); 3,31 (dd, $J_{2-3} = 9,3$ Hz, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-2); 3,52 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,54 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,63-3,73 (m, 2H, H-3, H-4); 3,67 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,46; 4,56 (système ABX, $J_{\text{AB}} = 15,0$ Hz, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 2,4$ Hz, 2H, CH_2); 4,49 (d, $J_{4-5} = 9,5$ Hz, 1H, H-5); 4,96 (d, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-1); 7,78-7,83 (m, 2H, H_{Ar}); 7,88-7,93 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 56,3; 59,4 ($2\times\text{-OCH}_3$); 60,6 ($\equiv\text{C-CH}_2$); 61,5 ($-\text{OCH}_3$); 68,6 (C-5); 74,7 (H-C $\equiv$ C-); 78,9 (C-4); 79,5 (H-C $\equiv$ C-); 81,1 (C-2); 82,9 (C-3); 98,3 (C-1); 124,2; 129,0; 135,0 ($6\times\text{C}_{\text{Ar}}$); 161,5 (C=O); 166,2 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 442$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; 474 [$\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}$] $^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3285 ($\equiv\text{C-H}$); 1791 (C=O phthalimide); 1747 (C=O acyl).

Hexafluorophosphate de chloro(trispyrrolidino)phosphonium (**34**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{P}_2$
 $M_r = 421,73 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 128-131^\circ\text{C}$
 (litt. $150-151^\circ\text{C}$)

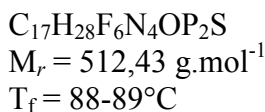
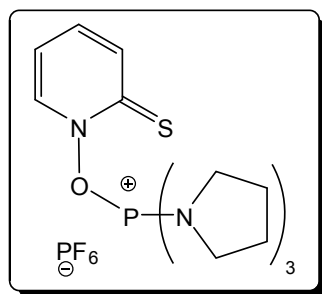
À une solution de trichlorure de phosphore (0,41 mL, 4,39 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) est ajouté en 15 minutes, à température ambiante et sous atmosphère d'argon, l'oxyde de trispyrrolidinophosphine (1 mL, 4,35 mmol, 1,0 éq.). Le milieu réactionnel est agité 30 minutes puis il est refroidi à 0°C . Une solution d'hexafluorophosphate de potassium (1,63 g, 8,69 mmol, 2,0 éq.) dans l'eau (10 mL) est ajoutée, et le milieu est fortement agité pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel est décanté, puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (1 x 10 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées, et le solvant est évaporé sous vide. Le composé **34** est ainsi obtenu sans purification supplémentaire sous forme de solide blanc (1,79 g, 4,24 mmol, 97%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 2,03 (m, 12H); 3,36 (m, 12H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 26,1 (t complexe, $J = 135$ Hz); 48,3 (t complexe, $J = 145$ Hz).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 101,2 MHz): δ -146,9 (hept, $J = 711$ Hz); 33,2 (s).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 2984, 2889, 1261, 1219, 1143, 1111, 837, 557.

Hexafluorophosphate de (pyridine-2-thio-1-yl)oxy(trispyrrolidino)phosphonium (35)

À une solution du composé **34** (1,63 g, 3,87 mmol, 1,0 éq.) dans l'acétone (30 mL), est ajouté sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière, le sel de sodium de *N*-oxyde-2-thiopyridine (1,15 g, 7,74 mmol, 2,0 éq.). Le mélange réactionnel est agité 15 minutes puis évaporé à sec à température ambiante. Le résidu obtenu est mis en suspension dans du dichlorométhane (30 mL), et de l'éther (50 mL) est rapidement ajouté par portions. Les cristaux obtenus sont filtrés sur fritté et lavés à l'eau distillée (50 mL). Après séchage sous vide sur potasse et à l'abri de la lumière, le composé **35** est obtenu sous forme de cristaux jaunes (1,36 g, 2,7 mmol, 69%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 1,99 (m, 12H); 3,43 (m, 12H); 6,99 (td, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 7,26 (m, 1H, H_{Ar}); 7,67 (dd, $J = 8,7 \text{ Hz}$, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}); 7,87 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 26,1 (t complexe, $J = 134 \text{ Hz}$); 48,6 (t complexe, $J = 145 \text{ Hz}$); 113,8-116,7 (m, $1 \times \text{C}_{\text{Ar}}$); 133,3-140,0 (m, $3 \times \text{C}_{\text{Ar}}$); 176,2 (m, $1 \times \text{C}_{\text{Ar}}$).

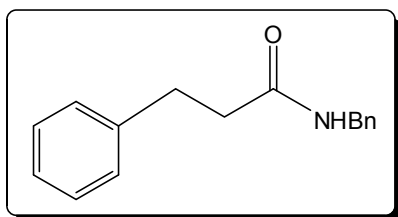
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 101,2 MHz): -146,8 (hept, $J = 711 \text{ Hz}$); 28,9 (s).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 39,85 ; H: 5,51 ; N: 10,93 ; S: 6,26. Trouvée: C: 40,04 ; H: 5,59 ; N: 10,84 ; S: 6,10.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 367$ [$(\text{R}_3)\text{-P}^+\text{-R}'$].

ESI-MS (neg. mode): $m/z = 145$ [F_6P^-].

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 2984, 2889, 1528, 1446, 1275, 1221, 1135, 1109, 841, 558.

N-Benzyl-3-phenyl-propionamide (36)

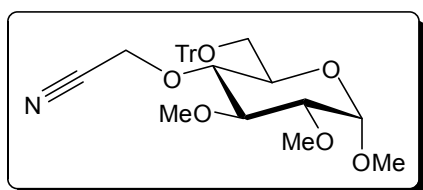
$C_{16}H_{17}NO$
 $M_r = 239,31 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,46 \text{ (H/AE 50:50)}$
 $T_f = 83-86^\circ\text{C}$ (*litt.* $83-84^\circ\text{C}$)

À une solution d'acide hydrocinnamique (118 mg, 0,78 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (10 mL) sont ajoutés la benzylamine (55 μL , 0,79 mmol, 1,0 éq.) et la triéthylamine (110 μL , 0,79 mmol, 1,0 éq.). Le milieu réactionnel est placé à l'abri de la lumière puis le composé **35** (400 mg, 0,78 mmol, 1,0 éq.) est ajouté. Après 2 heures d'agitation à température ambiante et à l'abri de la lumière, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (30 mL) et la solution obtenue est lavée par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (2 x 15 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 15 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 90:10 – 70:30). Le composé **36** est ainsi obtenu sous forme de poudre blanche (110 mg, 0,46 mmol, 59%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 2,52 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CONH}$); 3,00 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, Ph-CH_2); 4,40 (d, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-Ph}$); 5,63 (s l, 1H, NH); 7,13-7,30 (m, 10H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 31,7 (Ph-CH_2); 38,3 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2$); 43,5 (NH-CH_2); 126,2; 127,4; 127,7; 128,4; 128,5; 128,6; 138,3; 140,8 ($12\times\text{C}_{\text{Ar}}$); 172,1 (C=O).

IR (film) ν (cm^{-1}): 3289 (N-H); 1640 (amide I); 1542 (amide II).

Methyl-4-O-cyanomethyl-2,3-di-O-methyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranoside (37)

$C_{30}H_{33}NO_6$
 $M_r = 503,39 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,66 \text{ (H/AE 60:40)}$
 $[\alpha]_D^{20} = +84,0$ ($c = 1,0$; CHCl_3)
 $T_f = 127-128^\circ\text{C}$

À une suspension du composé **23** (998 mg, 2,15 mmol, 1,0 éq.) dans l'acétonitrile anhydre (10 mL) et sous atmosphère d'argon, est ajouté de l'hydruure de sodium (60%, 440 mg, 11,00 mmol, 5,0 éq.) par portions. Après 1 heure d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est refroidi à -25°C et le bromoacétonitrile (0,85 mL, 11,82 mmol, 5,5 éq.) est ajouté goutte à goutte. Après 2h30 d'agitation à -25°C le milieu réactionnel est laissé à température ambiante. Après 36 heures d'agitation supplémentaires le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu obtenu est mis en suspension dans du dichlorométhane (100 mL), filtré sur Célite® et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 85:15 – 70:30). Le composé **37**

est ainsi obtenu sous forme de solide blanc (734 mg, 1,46 mmol, 68%), de même que du composé **23** n'ayant pas réagi (276 mg, 0,55 mmol, 28%).

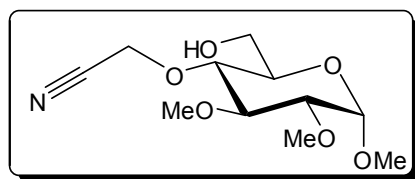
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,07 (dd, $J_{6-6'} = 10,3$ Hz, $J_{5-6} = 4,2$ Hz, 1H, H-6); 3,32 (dd, $J_{2-3} = 9,2$ Hz, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,46-3,54 (m, 3H, H-3, H-4, H-6'); 3,55 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,61 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,62-3,65 (m, 1H, H-5); 4,08; 4,19 (système AB, $J_{AB} = 15,8$ Hz, 2H, CH_2); 4,91 (d, $J_{1-2} = 3,5$ Hz, 1H, H-1); 7,21-7,32 (m, 9H, H_{Ar}); 7,44-7,47 (m, 6H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 55,3 ($-\text{OCH}_3$); 57,5 (CH_2); 59,0; 61,2 ($2\times\text{OCH}_3$); 62,1 (C-6); 69,3 (C-5); 79,5 (C-4); 82,3 (C-2); 83,1 (C-3); 86,6 (C- Ph_3); 97,3 (C-1); 116,1 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 127,2; 128,0; 128,8; 143,8 ($18\times\text{C}_{\text{Ar}}$).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Analyse élémentaire: Calculée: C: 71,55 ; H: 6,61 ; N: 2,78. Trouvée: C: 71,54 ; H: 6,60 ; N: 2,80.

Methyl-4-O-cyanomethyl-2,3-di-O-methyl- α -D-glucopyranoside (**38**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_6$
 $M_r = 261,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0,14$ (H/AE 40:60)
 $[\alpha]_D^{20} = +141,0$ ($c = 1,0$; CHCl_3)

À une solution du composé **37** (2,90 g, 5,77 mmol, 1,0 éq.) dans le méthanol (50 mL) est ajouté de l'APTS. H_2O (112 mg, 0,59 mmol, 0,1 éq.). Après 20 heures d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 60:40 – 30:70). Le composé **38** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (1,38 g, 5,28 mmol, 91%).

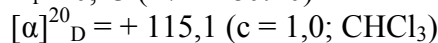
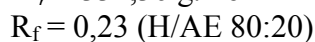
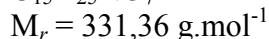
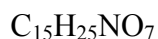
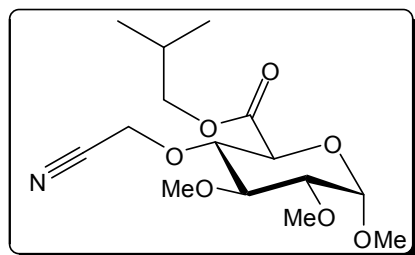
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,93 (dd, $J_{\text{CH}-\text{OH}} = 5,4$ Hz, $J_{\text{CH}'-\text{OH}} = 7,2$ Hz, 1H, OH); 3,21 (dd, $J_{2-3} = 9,5$ Hz, $J_{1-2} = 3,6$ Hz, 1H, H-2); 3,41 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,41-3,46 (m, 1H, H-4); 3,50 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,54-3,60 (m, 2H, H-3, H-5); 3,61 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,75-3,86 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,48; 4,56 (système AB, $J_{AB} = 16,0$ Hz, 2H, CH_2); 4,82 (d, $J_{1-2} = 3,6$ Hz, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 55,5 ($-\text{OCH}_3$); 57,7 (CH_2); 59,0; 61,1 ($2\times\text{OCH}_3$); 61,3 (C-6); 70,0 (C-5); 78,1 (C-4); 82,3 (C-2); 83,1 (C-3); 97,5 (C-1); 116,6 ($\text{C}\equiv\text{N}$).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 284$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Analyse élémentaire: Calculée: C: 50,57 ; H: 7,33 ; N: 5,36. Trouvée: C: 50,36 ; H: 7,36 ; N: 5,35.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3488 (O-H).

Methyl-4-O-cyanomethyl-2,3-di-O-methyl- α -D-glucopyranosiduronate d'isobutyle (40)

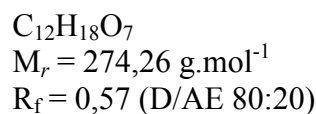
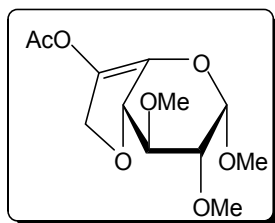
Après avoir soumis le composé **38** (314 mg, 1,20 mmol, 1,0 éq.) au protocole d'oxydation au TEMPO, le brut réactionnel est dissous sous atmosphère d'argon dans le THF anhydre (15 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis l'IBCF (0,16 mL, 1,23 mmol, 1,0 éq.) et la *N*-méthylmorpholine (0,14 mL, 1,27 mmol, 1,1 éq.) sont ajoutés. Après 20 minutes d'agitation à 0°C le réacteur est placé à l'abri de la lumière par l'intermédiaire d'une feuille d'aluminium, laissé à température ambiante, et la DMAP (16 mg, 0,13 mmol, 0,1 éq.) et le sel de sodium de la *N*-oxyde-2-thiopyridine (536 mg, 3,59 mmol, 3,0 éq.) sont ajoutés. Après 1h15 d'agitation à l'abri de la lumière, du THF (80 mL) et le *tert*-butylthiol (0,21 mL, 1,96 mmol, 1,6 éq.) sont ajoutés. La feuille d'aluminium est retirée puis le milieu réactionnel est irradié et chauffé pendant 1 heure par une lampe UV (300W). Après arrêt de l'irradiation l'excès de thiol est neutralisé par ajout d'une solution de NaOCl (13%, 5 mL). Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (100 mL), lavé successivement par une solution aqueuse d'acide citrique 5% (2 x 15 mL), une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (2 x 15 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (2 x 15 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 98:2 – 80:20) puis par une seconde colonne (éluant H/AE 80:20). Le composé **40** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (130 mg, 0,39 mmol, 33%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,95 (s, 3H, CH₃); 0,97 (s, 3H, CH₃); 2,00 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H, (CH₃)₂-CH); 3,25-3,29 (m, 1H, H-2); 3,46 (s, 3H, -OCH₃); 3,51 (s, 3H, -OCH₃); 3,55-3,61 (m, 2H, H-3, H-4); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,97-4,07 (m, 3H, CO₂CH₂, H-5); 4,46; 4,50 (système AB, $J_{AB} = 15,9$ Hz, 2H, CH₂); 4,86 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-1).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 19,1 (2xCH₃); 27,8 ((CH₃)₂-CH); 55,8 (-OCH₃); 57,8 (CH₂); 59,2; 61,3 (2x-OCH₃); 69,6 (C-5); 72,0 (CO₂CH₂); 80,3 (C-3); 81,8 (C-2); 82,5 (C-4); 98,0 (C-1); 116,1 (C $\equiv$ N); 169,1 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 354$ [M+Na]⁺.

IR (film) ν (cm⁻¹): 1746 (C=O).

Methyl-6-O-acetyl-4,7-anhydro-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-hepto-5-enopyranoside (44)

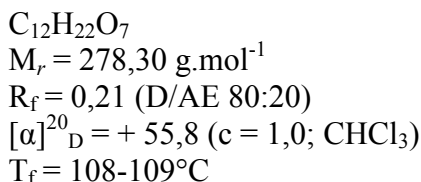
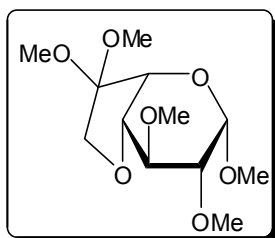
À une solution du composé **31** (246 mg, 1,06 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (8 mL) sont ajoutés la triéthylamine (0,30 mL, 2,15 mmol, 2,0 éq.), l'anhydride acétique (0,20 mL, 2,12 mmol, 2,0 éq.) et la DMAP (16 mg, 0,13 mmol, 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 5 heures puis du dichlorométhane (2 mL) est ajouté avant de chauffer à nouveau à reflux pendant 65 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (20 mL). La solution obtenue est lavée par une solution aqueuse d'acide citrique 5% (1 x 10 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 10 mL), puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (1 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 95:5 - 80:20). Le composé **44** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (122 mg, 0,44 mmol, 42%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 2,18 (s, 3H, CH_3); 3,29 (dd, $J_{2-3} = 9,7 \text{ Hz}$, $J_{1-2} = 3,1 \text{ Hz}$, 1H, H-2); 3,49 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,53 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,59 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,59-3,63 (m, 1H, H-3); 4,46-4,51 (m, 1H, H-4); 4,57; 4,81 (système ABX, $J_{AB} = 11,0 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 4,8 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 5,2 \text{ Hz}$, 2H, H-7, H-7'); 4,98 (d, $J_{1-2} = 3,1 \text{ Hz}$, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 20,8 (CH_3); 56,5; 60,1; 60,3 (3x- OCH_3); 70,1 (C-7); 80,0 (C-2); 81,2 (C-4); 82,0 (C-3); 100,7 (C-1); 127,7 ($\text{C}_{\text{quat.}}$); 131,3 ($\text{C}_{\text{quat.}}$); 167,8 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 296 \text{ [M+Na]}^+$.

IR (film) $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 1772 (C=O).

Dimethyl acetal de methyl-4,7-anhydro-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranosid-6-ulose (45)

À une solution du composé **31** (160 mg, 0,69 mmol, 1,0 éq.) dans le méthanol anhydre (5 mL) sont ajoutés l'orthoformate de méthyle (0,75 mL, 6,86 mmol, 10,0 éq.) et l'APTS.H₂O (15 mg, 0,08 mmol, 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à 45°C pendant une nuit puis du

carbonate de sodium (20 mg) est ajouté. Après 5 minutes d'agitation supplémentaires le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (30 mL), la solution obtenue est lavée par une solution aqueuse de NaHCO_3 5% (1×10 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1×10 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant D/AE 90:10). Le composé **45** est ainsi obtenu sous forme de solide blanc (127 mg, 0,46 mmol, 66%).

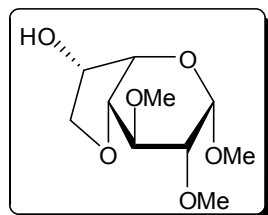
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,29 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,31 (m, 1H, H-2); 3,38 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,43 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,52 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,53 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,65-3,66 (m, 1H, H-3); 3,85; 3,89 (système AB, $J_{\text{AB}} = 9,2$ Hz, 2H, H-7, H-7'); 4,00-4,01 (m, 1H, H-4); 4,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, H-5); 4,53 (d, $J_{1-2} = 1,2$ Hz, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 48,9; 51,2; 57,1; 58,3; 59,8 ($5 \times -\text{OCH}_3$); 68,0 (C-7); 75,2 (C-5); 76,0 (C-4); 76,1 (C-2); 77,3 (C-3); 99,2 (C-1); 109,5 (C-6).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 51,79 ; H: 7,97. Trouvée: C: 51,42 ; H: 7,86.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 285$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$; 301 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 317 $[\text{M}+\text{Li}+\text{MeOH}]^+$.

Methyl-4,7-anhydro-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranoside (**46**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6$
 $M_r = 234,25 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,24$ (AE)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +108,3$ ($c = 1,0$; CHCl_3)
 $T_f = 66-67^\circ\text{C}$

À une solution du composé **31** (507 mg, 2,18 mmol, 1,0 éq.) dans le méthanol (50 mL), sous atmosphère d'argon et refroidie à 0°C , est ajouté du borohydrure de sodium (250 mg, 6,61 mmol, 3,0 éq.) par portions. Après 30 minutes d'agitation à 0°C du chlorure d'ammonium (10 mL) est ajouté au milieu réactionnel qui est ensuite évaporé à sec. Le résidu obtenu est mis en suspension dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, filtré sur fritté, et le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (dépôt solide, gradient d'élution H/AE 40:60 – 20:80). Le composé **46** est ainsi obtenu sous forme partiellement cristalline (410 mg, 1,75 mmol, 80%). Un échantillon analytique des cristaux est mis en suspension dans l'hexane, filtré, et lavé dans un mélange éther/hexane (50:50) puis deux fois à l'hexane.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,33 (ddd, $J_{2,3} = 4,4$ Hz, $J_{1-2} = 1,5$ Hz, $J_{2-4} = 0,8$ Hz, 1H, H-2); 3,47 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,53 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,58 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,70 (dd, $J_{2-3} = 4,4$ Hz, $J_{3-4} = 3,2$ Hz, 1H, H-3); 3,78 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,3$ Hz, $J_{6-7} = 7,6$ Hz, 1H, H-7); 3,86 (t 1, $J = 3,2$ Hz, 1H, H-4); 3,95 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,3$ Hz, $J_{6-7'} = 6,7$ Hz, 1H, H-7'); 4,24 (t 1, $J = 4,2$ Hz, 1H, H-5); 4,37-4,42 (m, 1H, H-6); 4,67 (d, $J_{1-2} = 1,5$ Hz, 1H, H-1).

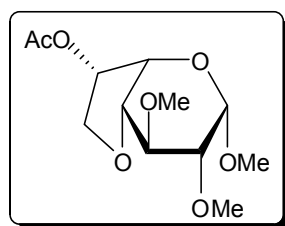
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 57,5; 58,7; 59,5 (3x- OCH_3); 71,6 (C-7); 72,7; 74,6; 76,0; 76,7 77,3; 99,4 (C-1).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 51,27 ; H: 7,75. Trouvée: C: 51,28 ; H: 7,75.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 256$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3436 (O-H).

Methyl-6-O-acetyl-4,7-anhydro-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranoside (48)



$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$
 $M_r = 276,28 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,23$ (H/AE 50:50)
 $[\alpha]_D^{20} = +16,1$ ($c = 1,1$; CHCl_3)

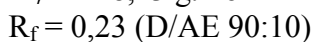
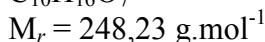
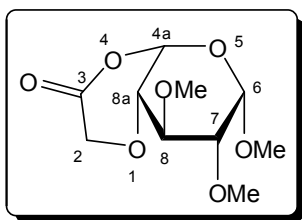
À une solution du composé **46** (157 mg, 0,67 mmol, 1,0 éq.) dans la pyridine (10 mL) est ajouté de l'anhydride acétique (0,13 mL, 1,38 mmol, 2,0 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant deux jours, puis chauffé trois heures à 90°C. Le solvant est évaporé sous vide puis co-évaporé deux fois avec du toluène. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 70:30 – 50:50). Le composé **48** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (140 mg, 0,51 mmol, 75%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,09 (s, 3H, CH_3); 3,32 (d 1, $J_{2-3} = 3,7$ Hz, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, - OCH_3); 3,50 (s, 3H, - OCH_3); 3,52 (s, 3H, - OCH_3); 3,69 (dd, $J_{2-3} = 3,7$ Hz, $J_{3-4} = 2,5$ Hz, 1H, H-3); 3,84 (t 1, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-4); 3,98-4,07 (m, 2H, H-7, H-7'); 4,44 (dd, $J_{5-6} = 4,2$ Hz, $J_{4-5} = 3,1$ Hz, 1H, H-5); 4,54 (d, $J_{1-2} = 1,3$ Hz, 1H, H-1); 5,12 (td, $J_{6-7} = J_{6-7'} = 8,3$ Hz, $J_{5-6} = 4,2$ Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 20,8 (CH_3); 57,0; 58,5; 59,8 (3x- OCH_3); 67,9 (C-7); 72,4 (C-5); 73,8 (C-6); 76,1 (C-2); 76,2 (C-4); 77,0 (C-3); 99,2 (C-1); 170,9 (C-6).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 298$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1743 (C=O).

(4aS,6S,7R,8R,8aS)-6,7,8-Trimethoxy-tetrahydro-pyrano[2,3-b][1,4]dioxin-3-one (51)

À une solution du composé **31** (180 mg, 0,78 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (10 mL) sont ajoutés sous atmosphère inerte et à 0°C, du *m*-CPBA (77%, 550 mg, 2,45 mmol, 3,1 éq.) et du NaHCO₃ (73 mg, 0,87 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 16 heures à température ambiante puis dilué dans le dichlorométhane avant d'être filtré sur Célite® et évaporé à sec. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (50 mL) et la phase organique est lavée par une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (2 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié deux fois par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 95:5 – 90:10). Le composé **51** est ainsi obtenu sous forme d'huile partiellement cristalline (96 mg, 0,39 mmol, 50%).

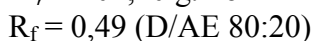
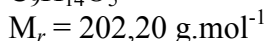
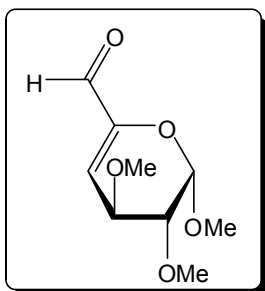
Pour plus de clarté la numérotation utilisée pour décrire les signaux RMN est la même que pour les molécules précédentes, elle ne tient pas compte de la nomenclature IUPAC ci-dessus.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,29 (dd, $J_{2,3} = 8,6 \text{ Hz}$, $J_{1,2} = 3,0 \text{ Hz}$, 1H, H-2); 3,54 (s, 6H, 2x-OCH₃); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,93-4,00 (m, 2H, H-3, H-4); 4,33 (s, 2H, CH₂); 4,91 (d, $J_{1,2} = 3,0 \text{ Hz}$, H-1); 5,77 (d, $J_{4,5} = 4,5 \text{ Hz}$, 1H, H-5).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 56,8; 59,5 (2x-OCH₃); 60,3 (CH₂); 60,6 (-OCH₃); 71,7 (C-3); 72,8 (C-4); 80,27 (C-2); 95,8 (C-5); 99,1 (C-1); 165,9 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 271 \text{ [M+Na]}^+$; $303 \text{ [M+Na+MeOH]}^+$.

IR (film) $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 1756 (C=O).

Methyl-4-desoxy-2,3-di-O-methyl- α -L-threo-1,6-hex-4-enodialdo-1,5-pyranoside (52)

Une solution du composé **31** (215 mg, 0,93 mmol, 1,0 éq.) dans le diméthylacétal du *N,N*-diméthylformamide (3 mL) est chauffée jusqu'à évaporation à sec. Le résidu obtenu est purifié

par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 95:5– 90:10). Le composé **52** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (90 mg, 0,45 mmol, 48%).

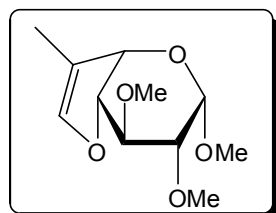
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,46 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,47 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,48-3,50 (m, 1H, H-2); 3,50 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,15 (dd, $J_{2-3} = 8,1$ Hz, $J_{3-4} = 2,6$ Hz, 1H, H-3); 5,09 (d, $J_{1-2} = 2,5$ Hz, 1H, H-1); 5,89 (d, $J_{3-4} = 2,6$ Hz, 1H, H-4); 9,18 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 56,9; 57,5; 59,0 (3x- OCH_3); 74,8 (C-3); 78,1 (C-2); 99,1 (C-1); 119,6 (C-4); 148,4 (C-5); 186,1 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 225$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 257 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1702 (C=O).

Methyl-4,7-anhydro-6-desoxy-6-methyl-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-hepto-6-enopyranoside (53)



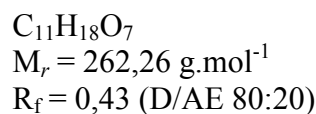
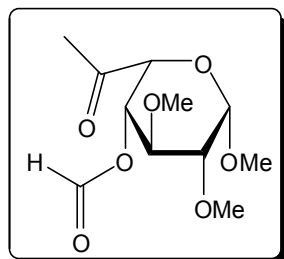
$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$
 $M_r = 230,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0,35$ (D/AE 90:10)
 $[\alpha]_D^{20} = +135,9$ ($c = 1,0$; CHCl_3)

À une solution du composé **29** (900 mg, 3,91 mmol, 1,0 éq.) dans le toluène anhydre (20 mL) et sous atmosphère inerte sont ajoutés la diisopropyléthylamine (0,65 mL, 3,91 mmol, 1,0 éq.) et le chlorure de tris(triphénylphosphine) ruthénium (750 mg, 0,78 mmol, 0,2 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé 15 heures à 80°C puis évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié deux fois par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 100:0 – 80:20 puis D/AE 95:5 – 85:15). Le composé **53** est ainsi obtenu sous forme d'huile verdâtre (760 mg, 3,30 mmol, 84%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,74 (s, 3H, CH_3); 3,31 (dd, $J_{2-3} = 7,4$ Hz, $J_{1-2} = 2,2$ Hz, 1H, H-2); 3,42 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,52 (s, 6H, 2x- OCH_3); 3,81 (dd, $J_{2-3} = 7,4$ Hz, $J_{3-4} = 3,0$ Hz, 1H, H-3); 4,23 (dd, $J_{4-5} = 7,8$ Hz, $J_{3-4} = 3,0$ Hz, 1H, H-4); 4,71-4,74 (m, 2H, H-5, H-1); 6,19 (s, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 9,1 (CH_3); 56,3; 58,3; 59,2 (3x- OCH_3); 77,5 (C-5); 78,2 (C-2); 78,8 (C-3); 81,7 (C-4); 98,2 (C-1); 112,3 (C-6); 143,1 (C-7).

ESI-HRMS (pos. mode): $m/z = 253,1057$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, valeur calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$ 253,1052.

Methyl-7-desoxy-4-O-formyl-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranosid-6-ulose (54)

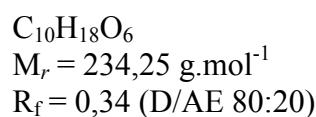
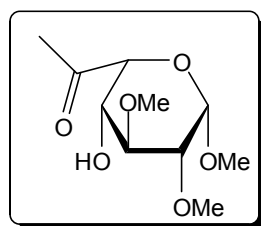
Une solution du composé **53** (400 mg, 1,74 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (50 mL) sous atmosphère d'argon et refroidie à -78°C , est parcourue par un courant d'ozone (0,2 L/min d'oxygène, 110 V). Après apparition de la couleur bleu foncé, l'excès d'ozone est chassé par un courant d'oxygène. Lorsque la coloration a disparu du diméthylsulfure (5 gouttes) est ajouté au milieu réactionnel qui est laissé à température ambiante. Après 2 heures d'agitation le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 95:5 - 70:30). Le composé **54** est ainsi obtenu sous forme de solide blanc (155 mg, 0,59 mmol, 34%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,35 (s, 3H, CH_3); 3,32-3,34 (m, 1H, H-2); 3,49 (s, 3H, -O CH_3); 3,52 (s, 3H, -O CH_3); 3,62 (s, 3H, -O CH_3); 3,82 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H, H-3); 4,27 (s l, 1H, H-5); 4,65 (d, $J_{1-2} = 1,4$ Hz, 1H, H-1); 5,20-5,22 (m, 1H, H-4); 7,97 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 27,6 (CH_3); 57,3; 58,8; 60,2 (3x-O CH_3); 67,0 (C-4); 74,9 (C-3); 76,7 (C-2); 78,4 (C-5); 101,3 (C-1); 160,3 (C=O); 206,8 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 284$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1726 (C=O).

Methyl-7-desoxy-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranosid-6-ulose (55)

À une solution du composé **54** (220 mg, 0,84 mmol, 1,0 éq.) dans le méthanol (20 mL) est ajouté l'APTS. H_2O (19 mg, 0,10 mmol, 0,1 éq.). Après 5 heures d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (70 mL), la solution obtenue est lavée par une solution aqueuse de NaHCO_3 5% (1 x 30 mL) et à l'eau (1 x 30 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le composé **55** est ainsi obtenu sans purification supplémentaire sous forme de poudre blanche (168 mg, 0,72 mmol, 85%).

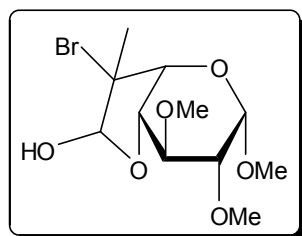
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,30 (s, 3H, CH_3); 3,41 (m, 1H, H-2); 3,43 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,57 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,60 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,67 (t, $J = 3,2$ Hz, H-3); 3,71 (d, $J_{\text{CH-OH}} = 11,7$ Hz, 1H, OH); 3,95-4,00 (m, 1H, H-4); 4,13 (d, $J_{4-5} = 1,5$ Hz, 1H, H-5); 4,60 (d, $J_{1-2} = 0,8$ Hz, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 28,0 (CH_3); 57,4; 58,2; 60,4 ($3\times\text{-OCH}_3$); 67,6 (C-4); 76,6 (C-3); 77,3 (C-2); 80,8 (C-5); 100,6 (C-1); 208,4 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 256$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3493 (O-H); 1719 (C=O).

Methyl-4,7-anhydro-6-bromo-6-desoxy-6-methyl-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-1,7-heptodialdo-1,5-pyranoside (56)



$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$
 $M_r = 327,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0,43$ (D/AE 90:10)

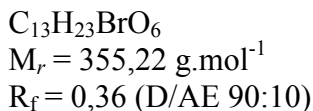
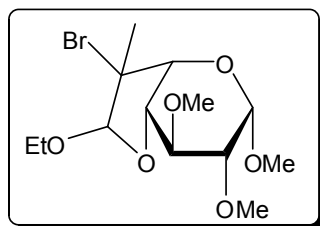
À une solution du composé **53** (259 mg, 1,12 mmol, 1,0 éq.) dans du tétrachlorocarbène (10 mL) sont ajoutés sous atmosphère d'argon, du *N*-bromosuccinimide (199 mg, 1,12 mmol, 1,0 éq.) et du peroxyde de benzoyle (27 mg, 0,11 mmol, 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 1h30, puis après retour à température ambiante du dichlorométhane (10 mL) est ajouté. La phase organique est lavée à l'eau (2 x 10 mL), puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (1 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant D/AE 95:5). Le composé **56** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (140 mg, 0,43 mmol, 38%).

RMN ^1H (C_6D_6 , 400 MHz): δ 2,01 (s, 3H, CH_3); 2,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,15 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,19 (m, 1H, H-2); 3,21 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,70 (dd, $J_{3-4} = 2,8$ Hz, $J_{2-3} = 2,0$ Hz, 1H, H-3); 4,18 (d, $J_{4-5} = 3,3$ Hz, 1H, H-5); 4,40 (s, 1H, H-1); 4,46 (m, 1H, H-4); 4,83 (s 1, 1H, OH); 5,64 (s 1, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100,6 MHz): δ 21,3 (CH_3); 56,2; 57,7; 59,0 ($3\times\text{-OCH}_3$); 70,7 (C-6); 75,3 (C-4); 76,5 (C-2); 76,6 (C-3); 81,2 (C-5); 99,5 (C-1); 106,4 (C-7).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 309$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3426 (O-H).

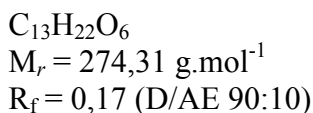
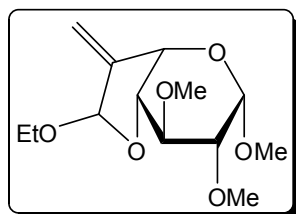
Methyl-4,7-anhydro-6-bromo-6-desoxy-6-methyl-7-éthoxy-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranoside (57)


À une solution du composé **53** (151 mg, 0,66 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (5 mL) est ajouté sous atmosphère inerte, de l'éthanol anhydre (0,12 mL, 2,0 mmol, 3,0 éq.). Le milieu réactionnel est refroidi à -30°C puis du *N*-bromosuccinimide (130 mg, 0,73 mmol, 1,1 éq.) est ajouté. Après 1h30 d'agitation à -30°C le milieu est agité à température ambiante pendant 18 heures supplémentaires. Le milieu réactionnel est dilué par du dichlorométhane (25 mL) et lavé à l'eau (2 x 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, et évaporée à sec. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 100:0 – 90:10). Le composé **57** est ainsi obtenu sous forme de poudre blanche (206 mg, 0,58 mmol, 87%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 1,87 (s, 3H, CH_3); 3,29 (dd, $J_{2-3} = 6,4$ Hz, $J_{1-2} = 2,4$ Hz, 1H, H-2); 3,45 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,48-3,51 (m, 1H, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$); 3,49 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,50 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,71-3,79 (m, 2H, H-3, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$); 4,30 (d, $J_{4-5} = 4,0$ Hz, 1H, H-5); 4,39 (dd, $J_{4-5} = 4,0$ Hz, $J_{3-4} = 2,8$ Hz, 1H, H-4); 4,64 (d, $J_{1-2} = 2,4$ Hz, 1H, H-1); 5,26 (s, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 15,1 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 21,2 (CH_3); 56,5; 58,3; 59,1 (3x- OCH_3); 64,0 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 69,9 (C-6); 77,0 (C-2); 78,4 (C-3); 79,4 (C-4); 80,3 (C-5); 98,9 (C-1); 109,9 (C-7).

ESI-HRMS (pos. mode): $m/z = 379,0491$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, valeur calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BrNaO}_6$ 379,0551.

Methyl-4,7-anhydro-6-desoxy-6-methylene-7-éthoxy-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranoside (58)


À partir de **57**:

À une solution du composé **57** (99 mg, 0,28 mmol, 1,0 éq.) dans le toluène (5 mL) est ajouté du DBU (0,13 mL, 0,87 mmol, 3,0 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 36

heures puis du toluène (2 mL) et du DBU (0,13 mL, 0,87 mmol, 3,0 éq.) sont ajoutés. Après 3 jours d'agitation supplémentaires à reflux, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (30 mL). La solution est lavée par une solution aqueuse d'acide citrique 5% (1 x 10 mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1 x 10 mL), et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 10 mL). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 20 mL) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées, et évaporées à sec. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (D/AE 98:2). Le composé **58** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (22 mg, 0,08 mmol, 29%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, -OCH₂CH₃); 3,13 (dd, $J_{2-3} = 9,6$ Hz, $J_{1-2} = 2,8$ Hz, 1H, H-2); 3,41 (s, 3H, -OCH₃); 3,50 (s, 3H, -OCH₃); 3,57-3,62 (m, 1H, -OCH_aH_bCH₃); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,81-3,89 (m, 1H, -OCH_aH_bCH₃); 3,95 (dd, $J_{2-3} = 9,6$ Hz, $J_{3-4} = 7,6$ Hz, 1H, H-3); 4,02 (t, $J_{3-4} = J_{4-5} = 7,6$ Hz, 1H, H-4); 4,73 (td, $J_{4-5} = 7,6$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H, H-5); 4,79 (d, $J_{1-2} = 2,8$ Hz, 1H, H-1); 5,32-5,34 (m, 2H, H-7, -C=CH_aH_b), 5,44 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H, -C=CH_aH_b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 15,3 (-OCH₂CH₃); 56,5; 59,0; 60,3 (3x-OCH₃); 63,3 (-OCH₂CH₃); 74,1 (C-5); 79,0 (C-3); 79,7 (C-4); 80,0 (C-2); 99,5 (C-1); 103,0 (C-7); 111,6 (-C=CH₂); 147,4 (C-6).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 297$ [M+Na]⁺.

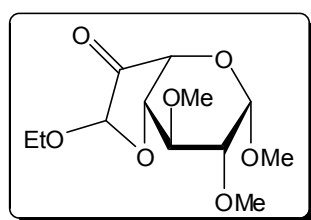
À partir de **67**:

À une solution du composé **67** (1,89 g, 5,92 mmol, 1,0 éq.) dans le THF anhydre (40 mL) et refroidie à 0°C, sont ajoutés l'IBCF (0,84 mL, 6,48 mmol, 1,1 éq.) et la *N*-méthylmorpholine (0,72 mL, 6,55 mmol, 1,1 éq.). Après 20 minutes d'agitation à 0°C, le réacteur est placé à l'abri de la lumière par l'intermédiaire d'une feuille d'aluminium, le sel de sodium de la *N*-oxyde-2-thiopyridine (1,77 g, 11,80 mmol, 2,0 éq.) est ajouté et le milieu est agité à température ambiante. Après 2 heures d'agitation, du THF anhydre (80 mL) puis du *tert*-butylthiol (0,28 mL, 2,61 mmol, 1,6 éq.) sont ajoutés. La feuille d'aluminium est retirée, puis le milieu réactionnel est irradié et chauffé pendant 30 minutes par une lampe UV (300W). Après arrêt de l'irradiation, l'excès de thiol est neutralisé par ajout d'une solution de NaOCl (13%, 10 mL). Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (100 mL), lavé successivement par une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (2 x 15 mL), une solution aqueuse d'acide citrique 5% (1 x 15 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 25 mL), puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 95:5 – 75:25). Le composé **58a/58b** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (218 mg, 0,79 mmol, 48%), en un mélange de diastéréoisomères (67:33) (la composition relative du mélange diastéréoisomérique est déterminée par RMN ¹H par intégration des protons H-2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (mélange de diastéréoisomères); 3,13 (dd, $J_{2-3} = 9,6$ Hz, $J_{1-2} = 3,0$ Hz, 1H, H-2) (minor); 3,30 (dd, $J_{2-3} = 5,0$ Hz, $J_{1-2} = 1,6$ Hz, 1H, H-2) (major); 3,41 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (minor); 3,47 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (major); 3,50 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (mélange); 3,53 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (major); 3,55-3,61 (m, 1H, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$) (mélange); 3,72 (dd, $J_{2-3} = 5,0$ Hz, $J_{3-4} = 2,8$ Hz, 1H, H-3) (major); 3,78-3,90 (m, 1H, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$) (mélange); 3,93-4,07 (m, 2H, H-3, H-4) (mélange); 4,59 (d, $J_{4-5} = 4,0$ Hz, 1H, H-5) (major); 4,62 (d, $J_{1-2} = 1,7$ Hz, 1H, H-1) (major); (td, $J_{4-5} = 7,9$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1H, H-5); (minor); 4,79 (d, $J_{1-2} = 3,0$ Hz, 1H, H-1) (minor); 5,35-5,57 (m, 3H, H-7, $-\text{C}=\text{CH}_2$) (mélange).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 15,3 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (minor); 15,4 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (major); 56,5 ($-\text{OCH}_3$) (minor); 56,8 ($-\text{OCH}_3$) (major); 58,6 ($-\text{OCH}_3$) (major); 59,1 ($-\text{OCH}_3$) (minor); 59,9 ($-\text{OCH}_3$) (major); 60,3 ($-\text{OCH}_3$) (minor); 63,3 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (minor); 63,8 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (major); 74,2 (C-5) (minor); 74,7 (C-5) (major); 76,4 (C-3) (major); 77,0 (C-4) (major); 77,7 (C-2) (major); 79,0 (C-3) (minor); 79,7 (C-4) (minor); 80,1 (C-2) (minor); 99,3 (C-1) (major); 99,5 (C-1) (minor); 102,2 (C-7) (major); 103,0 (C-7) (minor); 111,6 ($-\text{C}=\text{CH}_2$) (minor); 115,2 ($-\text{C}=\text{CH}_2$) (major); 147,4 (C-6) (minor); 148,1 (C-6) (major).

Methyl-4,7-anhydro-7-ethoxy-2,3-di-O-methyl- α -L-ido-heptopyranosid-6-ulose (60)



$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$
 $M_r = 276,28 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,29$ (D/AE 90:10)

À partir de **58a**:

Une solution du composé **58** (100 mg, 0,36 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (10 mL), sous atmosphère d'argon et refroidie à -78°C , est parcourue par un courant d'ozone (0,2 L/min d'oxygène, 110 V). Après apparition de la couleur bleu foncé, l'excès d'ozone est chassé par un courant d'oxygène. Lorsque la coloration a disparu, du diméthylsulfure (3 gouttes) est ajouté au milieu réactionnel qui est laissé à température ambiante. Après 1 heure d'agitation le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 95:5 - 90:10). Le composé **60** est ainsi obtenu sous forme de solide blanc (57 mg, 0,21 mmol, 58%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 3,10 (dd, $J_{2-3} = 10,2$ Hz, $J_{1-2} = 2,9$ Hz, 1H, H-2); 3,43 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,51 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,61-3,69 (m, 1H, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$); 3,67 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,88-3,95 (m, 1H, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$); 4,07 (dd, $J_{2-3} = 10,2$ Hz, $J_{3-4} = 7,7$ Hz, 1H, H-3); 4,34 (d, $J_{4-5} = 9,1$ Hz, 1H, H-5); 4,43 (dd, $J_{4-5} = 9,1$ Hz, $J_{3-4} = 7,7$ Hz, 1H, H-4); 4,79 (d, $J_{1-2} = 2,9$ Hz, 1H, H-1); 4,89 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 15,1 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 56,8; 59,3; 60,6 (3x- OCH_3); 65,1 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 79,3 (C-4); 79,8 (C-3); 80,2 (C-2); 97,2 (C-7); 99,0 (C-1); 205,3 (C-6).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 299$ $[M+Na]^+$; 331 $[M+Na+MeOH]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1781 (C=O).

$[\alpha]_D^{20} = -22,2$ ($c = 1,0$; CHCl_3)

$T_f = 122-125^\circ\text{C}$

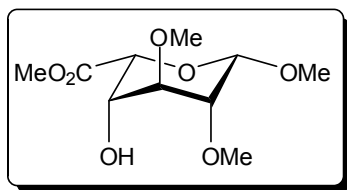
À partir de 58a/58b:

Une solution du composé **58a/58b** (449 mg, 1,64 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (10 mL), sous atmosphère d'argon et refroidie à -78°C , est parcourue par un courant d'ozone (0,2 L/min d'oxygène, 110 V). Après apparition de la couleur bleu foncé l'excès d'ozone est chassé par un courant d'oxygène. Lorsque la coloration a disparu 5 gouttes de diméthylsulfure sont ajoutées au milieu réactionnel qui est laissé à température ambiante. Après 1h15 d'agitation le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution D/AE 95:5 - 80:20). Le composé **60** est ainsi obtenu sous forme de solide blanc (364 mg, 1,32 mmol, 80%) en un mélange de diastéréoisomères (79:21) (la composition relative du mélange diastéréoisomérique est déterminée par RMN ^1H par intégration des protons H-2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,24-1,28 (m, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (mélange de diastéréoisomères); 3,10 (dd, $J_{2-3} = 10,2$ Hz, $J_{1-2} = 2,9$ Hz, 1H, H-2) (minor); 3,17 (dd, $J_{2-3} = 9,4$ Hz, $J_{1-2} = 2,8$ Hz, 1H, H-2) (major); 3,38 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (major); 3,42 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (minor); 3,50 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (mélange); 3,63 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (major); 3,66 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (minor); 3,48-3,73 (m, 3H, H-3 major; $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ major; $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ minor); 3,77-3,95 (m, 2H, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ minor; $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$ major); 4,07 (dd, $J_{2-3} = 10,2$ Hz, $J_{3-4} = 7,7$ Hz, 1H, H-3) (minor); 4,34 (d, $J_{4-5} = 9,1$ Hz, 1H, H-5) (minor); 4,39-4,44 (m, 2H, H-4 minor, H-5 major); 4,50 (dd, $J_{3-4} = 9,5$ Hz, $J_{4-5} = 6,2$ Hz, 1H, H-4) (major); 4,76 (d, $J_{1-2} = 2,8$ Hz, 1H, H-1) (major); 4,79 (d, $J_{1-2} = 2,9$ Hz, 1H, H-1) (minor); 4,89 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H, H-7) (minor); 4,93 (s 1, 1H, H-7) (major).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 15,1 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (minor); 15,2 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (major); 56,7 ($-\text{OCH}_3$) (minor); 57,2 ($-\text{OCH}_3$) (major); 59,3 ($-\text{OCH}_3$) (mélange); 59,8 ($-\text{OCH}_3$) (major); 60,6 ($-\text{OCH}_3$) (minor); 65,0 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (minor); 65,5 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (major); 70,2 (C-5) (major); 72,4 (C-5) (minor); 75,9 (C-4) (major); 79,2 (C-4) (minor); 79,4 (C-3) (major); 79,8 (C-2 major, C-3 minor); 80,2 (C-2) (minor); 96,1 (C-7) (major); 97,2 (C-7) (minor); 98,7 (C-1) (major); 99,0 (C-1) (minor); 205,3 (C-6) (minor); 205,6 (C-6) (major).

IR (film) ν (cm^{-1}): 1783 (C=O).

Methyl-2,3-di-O-methyl- α -L-idopyranosiduronate de méthyle (63)

$$M_r = 250,25 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,40 \text{ (H/AE 40:60)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +118,5 \text{ (c = 0,4; CHCl}_3\text{)}$$

À partir de **60** en diastéréoisomère unique:

À une solution du composé **60** (50 mg, 0,18 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (2 mL), sous atmosphère d'argon et refroidie à 0°C, sont ajoutés du *m*-CPBA (77%, 47 mg, 0,21 mmol, 1,2 éq.) et du NaHCO₃ (20 mg, 0,23 mmol, 1,3 éq.). Après 16 heures d'agitation à 0°C du *m*-CPBA (77%, 79 mg, 0,36 mmol, 2,0 éq.) et du NaHCO₃ (20 mg, 0,23 mmol, 1,3 éq.) sont à nouveau ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite agité 6 heures à température ambiante puis il est dilué dans du dichlorométhane, filtré sur Célite® et le solvant est évaporé à sec. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (30 mL), extrait à l'eau distillée (2 x 10 mL), et la phase aqueuse est évaporée sous vide. Le résidu obtenu est séché une nuit sur potasse puis dissous sous atmosphère d'argon dans le méthanol anhydre (10 mL). De l'APTS.H₂O est ajouté (7 mg, 0,04 mmol, 0,2 éq.) puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures avant d'être évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 70:30 - 50:50). Le composé **63** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (18 mg, 0,07 mmol, 40%) de même que le composé **64** sous forme d'huile incolore (7 mg, 0,03 mmol, 16%).

À partir de **60** en mélange de 2 diastéréoisomères:

À une solution du composé **60** (50 mg, 0,18 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (3 mL), sous atmosphère d'argon et refroidie à 0°C, sont ajoutés le *m*-CPBA (77%, 120 mg, 0,54 mmol, 3,0 éq.) et le NaHCO₃ (20 mg, 0,23 mmol, 1,3 éq.). Après 3 heures d'agitation à 0°C le solvant est évaporé à sec. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (30 mL), extrait à l'eau distillée (2 x 10 mL), et la phase aqueuse est évaporée sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans le méthanol (10 mL), de l'APTS.H₂O est ajouté (4 mg, 0,02 mmol, 0,1 éq.) puis le milieu est chauffé à reflux et l'évolution de la réaction est suivie par RMN ¹H dans le méthanol deutérié. Après 8 heures d'agitation au reflux du méthanol le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est dissous dans le DMF (5 mL) puis la triéthylamine (28 µL, 0,20 mmol, 1,1 éq.) et l'iodure de méthyle (56 µL, 0,90 mmol, 5 éq.) sont ajoutés. Après 3h30 d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (30 mL) et la phase organique est lavée successivement par une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (2 x 10 mL), puis une solution aqueuse d'acide citrique 5% (2 x 10 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 10 mL). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (5 x 10 mL) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées, et évaporées à sec. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (D/AE 85:15). Le composé **63** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (25 mg, 0,10 mmol, 56%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,41 (d 1, $J_{2-3} = 3,5$ Hz, 1H, H-2); 3,47 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,56 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,57 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,69 (t, $J_{2-3} = J_{3-4} = 3,5$ Hz, 1H, H-3); 3,75-3,78 (m, 1H, OH); 3,80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,97 (m, 1H, H-4); 4,42 (d, $J_{4-5} = 1,6$ Hz, 1H, H-5); 4,61 (d, $J_{1-2} = 0,9$ Hz, 1H, H-1).

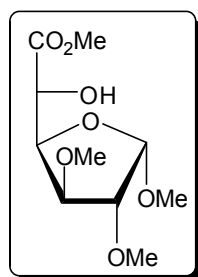
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 52,4; 57,5; 58,4; 60,8 (4x- OCH_3); 67,7 (C-4); 74,8 (C-5); 77,2 (C-2); 77,5 (C-3); 100,9 (C-1); 169,6 (C=O).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 48,00 ; H: 7,25. Trouvée: C: 47,62 ; H: 7,15.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 272$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3491 (O-H); 1765 (C=O).

Methyl-2,3-di-O-methyl- α -L-idofuranosiduronate de méthyle (64)



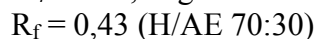
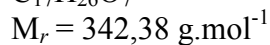
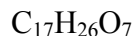
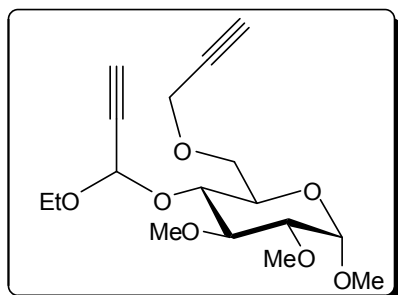
$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_7$
 $M_r = 250,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $R_f = 0,60$ (H/AE 40:60)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 3,41 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,43 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,48 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,84 (d, $J_{\text{CHOH}} = 10,5$ Hz, 1H, OH); 3,98-3,99 (m, 2H, H-2, H-3); 4,32 (dd, $J_{\text{CHOH}} = 10,5$ Hz, $J_{4-5} = 1,8$ Hz, 1H, H-5); 4,64-4,70 (m, 1H, H-4); 4,80 (d, $J_{1-2} = 1,6$ Hz, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 52,5; 56,2; 58,2; 59,2 (4x- OCH_3); 70,2 (C-5); 81,5 (C-4); 85,1 (C-3); 89,3 (C-2); 108,5 (C-1); 173,0 (C=O).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 272$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3461 (O-H); 1750 (C=O).

Methyl-4-O-(1'-ethoxy-2'-propyn-1'-yl)-2,3-di-O-methyl-6-O-propargyl- α -D-glucopyranoside (65)

À une solution du composé **23** (464 mg, 1,00 mmol, 1,0 éq.) dans le chloroforme (stabilisé sur amylène, 20 mL) sont ajoutés sous atmosphère d'argon du P_2O_5 (145 mg, 0,98 mmol, 1,0 éq.) et le diéthylacétal du propargylaldéhyde (0,14 mL, 0,98 mmol, 1,0 éq.), puis le milieu réactionnel est chauffé à 45°C. Après une nuit d'agitation le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu obtenu est dissous dans l'AcOEt (50 mL) et la phase organique est lavée par une solution aqueuse de NaHCO_3 5% (1 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 90:10 - 60:40). Le composé **65** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (220 mg, 0,71 mmol, 64%) en un mélange de diastéréoisomères (64:36) (la composition relative du mélange diastéréoisomérique est déterminée par RMN ^1H par intégration des protons H-2).

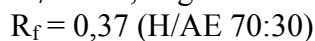
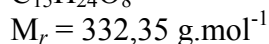
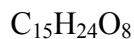
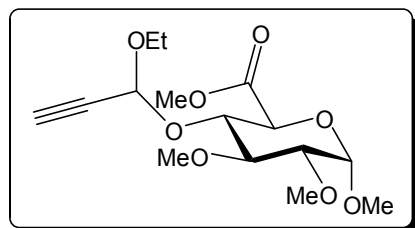
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (mélange de diastéréoisomères); 2,44-2,46 (m, 1H, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) (mélange); 2,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) (minor); 2,58 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) (major); 3,21 (dd, $J_{2-3} = 3,4$ Hz, $J_{1-2} = 2,6$ Hz, 1H, H-2) (minor); 3,23 (dd, $J_{2-3} = 3,4$ Hz, $J_{1-2} = 2,6$ Hz, 1H, H-2) (major); 3,40 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (major); 3,41 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (minor); 3,49 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (minor); 3,50 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (major); 3,55-3,59 (m, 1H, H-3) (mélange); 3,61 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (major); 3,62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) (minor); 3,60-3,99 (m, 6H, H-4, H-5, H-6, H-6', $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (mélange); 4,35; 4,47 (système ABX, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 2,4$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) (mélange); 4,81-4,82 (m, 1H, H-1) (mélange); 5,34 (s, 1H, EtOCH) (mélange).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 15,1 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) (mélange); 55,3 ($-\text{OCH}_3$) (mélange); 59,0 ($-\text{OCH}_3$) (minor); 59,1 ($-\text{OCH}_3$) (major); 59,8 ($-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) (minor); 60,0 ($-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) (major); 61,1 ($-\text{OCH}_3$) (minor); 61,2 ($-\text{OCH}_3$) (major); 61,5; 62,0; 63,1; 64,2; 69,4; 69,5; 74,1 (H-C $\equiv$ C-) (major); 74,2 (H-C $\equiv$ C-) (major); 74,4 (H-C $\equiv$ C-) (minor); 74,5 (H-C $\equiv$ C-) (minor); 77,1; 77,3; 78,7 (H-C $\equiv$ C-) (minor); 78,8 (H-C $\equiv$ C-) (major); 80,0 (H-C $\equiv$ C-) (minor); 80,1 (H-C $\equiv$ C-) (major); 82,0 (C-2) (major); 82,1 (C-2) (minor); 83,7 (C-3) (major); 83,8 (C-3) (minor); 91,3 (EtO-CH) (major); 91,6 (EtO-CH) (minor); 97,3 (C-1) (major); 97,4 (C-1) (minor).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3260 ($\equiv$ C-H).

Methyl-4-O-(1'-ethoxy-2'-propyn-1'-yl)-2,3-di-O-methyl- α -D-glucopyranosiduronate de méthyle (66a/66b)



À une solution du composé **6** (4,56 g, 18,21 mmol, 1,0 éq.) dans le chloroforme (stabilisé sur amylène, 200 mL) sont ajoutés sous atmosphère d'argon du P₂O₅ (5,31 g, 36,29 mmol, 2,0 éq.) et le diéthylacétal du propargylaldéhyde (5,2 mL, 36,27 mmol, 2,0 éq.), puis le milieu réactionnel est chauffé à 60°C. Après 4 heures d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est filtré sur Célite[®] puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est mis en suspension dans l'AcOEt (300 mL) puis lavé par une solution aqueuse de NaHCO₃ 5% (1 x 30 mL), et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution H/AE 80:20 – 20:80). Le composé **66a/66b** est ainsi obtenu sous forme d'huile incolore (4,07 g, 12,24 mmol, 67%) en un mélange de diastéréoisomères (64:36) (la composition relative du mélange diastéréoisomérique est déterminée par RMN ¹H par intégration des protons EtO-CH), de même que du composé **6** n'ayant pas réagi (1,17 g, 4,68 mmol, 26%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,18-1,25 (m, 3H, -OCH₂CH₃) (mélange de diastéréoisomères); 2,56 (m, 1H, H-C $\equiv$ C-) (mélange); 3,26-3,31 (m, 1H, H-2) (mélange); 3,43 (s, 3H, -OCH₃) (major); 3,44 (s, 3H, -OCH₃) (minor); 3,50 (s, 3H, -OCH₃) (mélange); 3,59 (s, 3H, -OCH₃) (minor); 3,62 (s, 3H, -OCH₃) (major); 3,47-3,62 (m, 2H, H-3, -OCH_aH_bCH₃) (mélange); 3,65-3,73 (m, 1H, -OCH_aH_bCH₃) (mélange); 3,78 (s, 3H, -OCH₃) (major); 3,80 (s, 3H, -OCH₃) (minor); 3,78-3,86 (m, 1H, H-4) (mélange); 4,15 (d, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, 1H, H-5) (major); 4,18 (d, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, 1H, H-5) (minor); 4,86-4,88 (m, 1H, H-1) (mélange); 5,35 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, EtO-CH) (minor); 5,58 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, EtO-CH) (major).

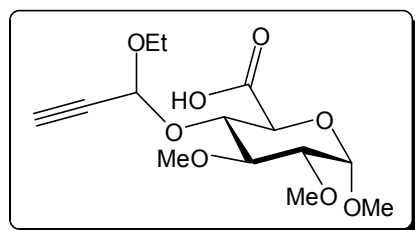
RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 15,0 (-OCH₂CH₃) (mélange); 52,6 (-OCH₃) (major); 52,7 (-OCH₃) (minor); 55,8 (-OCH₃) (mélange); 59,2 (-OCH₃) (major); 59,3 (-OCH₃) (minor); 60,4 (-OCH₂CH₃) (major); 61,3 (-OCH₂CH₃) (minor); 61,4 (-OCH₃) (mélange); 70,1 (C-5) (minor); 70,2 (C-5) (major); 74,0 (H-C $\equiv$ C-) (major); 74,2 (H-C $\equiv$ C-) (minor); 76,4 (C-4) (minor); 76,7 (C-4) (major); 78,6 (H-C $\equiv$ C-) (minor); 78,9 (H-C $\equiv$ C-) (major); 81,5 (C-2) (major); 81,8 (C-2) (minor); 81,9 (C-3) (minor); 82,9 (C-3) (major); 92,6 (EtO-CH) (mélange); 97,9 (C-1) (minor); 98,0 (C-1) (major); 169,6 (C=O) (major); 169,9 (C=O) (minor).

Analyse élémentaire: Calculée: C: 54,21 ; H: 7,28. Trouvée: C: 54,17 ; H: 7,13.

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 355$ $[M+Na]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1752 (C=O); 3266 ($\equiv\text{C-H}$).

Acide 4-O-(1'-ethoxy-2'-propyn-1'-yl)-1,2,3-tri-O-methyl- α -D-glucopyranuronique (67a/67b)



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_8$
 $M_r = 318,32 \text{ g.mol}^{-1}$
 $R_f = 0,00$ (AE)

À une solution du composé **66a/66b** (1,12 g, 3,37 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange EtOH/H₂O (3:1, 100 mL) est ajoutée de la soude (156 mg, 3,90 mmol, 1,3 éq.). Après une nuit d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'eau (50 mL). La phase aqueuse est ensuite acidifiée à pH = 2-3 par une solution aqueuse d'acide citrique 5% puis est saturée par du chlorure de sodium avant d'être extraite au dichlorométhane (10 x 20 mL). Au besoin le pH est ajusté par de nouveaux ajouts de solution aqueuse d'acide citrique 5%. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé sous vide. Le composé **67a/67b** est ainsi obtenu sans purification supplémentaire sous forme d'huile incolore (1,020 g, 3,20 mmol, 95%), en un mélange de diastéréoisomères (75:25) (la composition relative du mélange diastéréoisomérique est déterminée par RMN ¹H par intégration des protons EtO-CH).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,16-1,24 (m, 3H, -OCH₂CH₃) (mélange de diastéréoisomères); 2,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, H-C $\equiv$ C-) (major); 2,62 (s 1, 1H, H-C $\equiv$ C-) (minor); 3,25-3,33 (m, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, -OCH₃) (mélange); 3,51 (s, 3H, -OCH₃) (mélange); 3,62 (s, 3H, -OCH₃) (mélange); 3,54-3,62 (m, 2H, H-3, -OCH_aH_bCH₃) (mélange); 3,68-3,77 (m, 1H, -OCH_aH_bCH₃) (mélange); 3,81-3,87 (m, 1H, H-4) (mélange); 4,13-4,18 (m, 1H, H-5) (mélange); 4,88-4,90 (m, 1H, H-1); 5,45 (s 1, 1H, EtO-CH) (minor); 5,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, EtO-CH) (major).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 14,9 (-OCH₂CH₃) (mélange); 55,9 (-OCH₃) (mélange); 59,2 (-OCH₃) (minor); 59,3 (-OCH₃) (major); 60,7 (-OCH₂CH₃) (mélange); 61,2 (-OCH₃) (minor); 61,3 (-OCH₃) (major); 70,1 (C-5) (mélange); 74,3 (H-C $\equiv$ C-) (major); 74,8 (H-C $\equiv$ C-) (minor); 75,7 (C-4) (minor); 76,4 (C-4) (major); 78,5 (H-C $\equiv$ C-) (minor); 78,8 (H-C $\equiv$ C-) (major); 81,4 (C-2) (major); 81,7 (C-2) (minor); 81,8 (C-3) (minor); 82,9 (C-3) (major); 92,5 (EtO-CH) (mélange); 97,8 (C-1) (minor); 98,0 (C-1) (major); 173,8 (C=O) (major); 174,0 (C=O) (minor).

ESI-MS (pos. mode): $m/z = 341$ $[M+Na]^+$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1751 (C=O); 3268 ($\equiv\text{C-H}$).

Références bibliographiques

- (1) *Rapport d'activité Sanofi-Aventis 2008* [en ligne]. Disponible sur: http://www.sanofi-aventis.com/binaries/Sanofi_RA_FR_090615_tcm29-24842.pdf (consulté le 15/09/2009).
- (2) *Sanofi-Aventis - R&D en bref* [en ligne]. Disponible sur: http://www.sanofi-aventis.com/recherche_innovation/rd_en_bref/rd_en_bref.asp#s1 (consulté le 15/09/2009).
- (3) van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; Vos, J. N.; de Jong, A. J. M.; van Aelst, S. F.; van den Bosch, R. H.; Mertens, J. M. R.; van der Vlugt, F. A., *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 293-321.
- (4) Petitou, M.; van Boeckel, C. A. A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3118-3133.
- (5) Bayliss, W. M., *Principles of General Physiology*, 1st ed. Longman and Green: New York, **1915**.
- (6) McLean, J., *Am. J. Physiol.* **1916**, *41*, 250-257.
- (7) McLean, J., *Am. J. Physiol.* **1917**, *43*, 586-596.
- (8) McLean, J., *Circulation* **1959**, *19*, 75-78.
- (9) Howell, W. H.; Holt, E., *Am. J. Physiol.* **1918**, *47*, 328-341.
- (10) Reed, C. I., *Am. J. Physiol.* **1925**, *74*, 79-81.
- (11) Fellner, S. K.; Purkerson, M. L., *Am. J. Nephrol.* **2002**, *22*, 271-277.
- (12) Melnikova, I., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2009**, *8*, 353-353.
- (13) de Kort, M.; Buijsman, R. C.; van Boeckel, C. A. A., *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 769-779.
- (14) Jobin, F., *L'hémostasie*. Maloine: Paris, **1995**.
- (15) Leroy, J.; Potron, G.; Samama, M. M.; Guillin, M.-C.; Tobelem, G.; Gruel, Y., *Hémostasie et thrombose*. 4^e ed.; La Simarre: Joué-lès-Tours, **1994**.
- (16) Jackson, C. M.; Nemerson, Y., *Annu. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 765-811.
- (17) El Khorassani, M.; Benkirane, A. N., *Médecine du Maghreb* **1996**, *55*, 11-13.
- (18) Codine, P.; Kotzki, N.; Péliissier, J., *Coagulation, thrombose et médecine physique*. Masson: Paris, **2005**.
- (19) Furie, B.; Bouchard, B. A.; Furie, B. C., *Blood* **1999**, *93*, 1798-1808.
- (20) Dahlbäck, B., *The Lancet* **2000**, *355*, 1627-1632.
- (21) Rosenberg, R. D.; Damus, P. S., *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 6490-6505.
- (22) Keréver, A.; Samama, M. M., *La presse médicale* **1995**, *34*, 1309-1314.
- (23) Mueller, R. L.; Scheidt, S., *Circulation* **1994**, *89*, 432-449.
- (24) Weitz, J. I.; Buller, H. R., *Circulation* **2002**, *105*, 1004-1011.
- (25) Stubbs, M. T.; Oschkinat, H.; Mayr, I.; Huber, R.; Angliker, H.; Stone, S. R.; Bode, W., *Eur. J. Biochem.* **1992**, *206*, 187-195.
- (26) Lane, D. A.; Lindahl, U., *Heparin: chemical and biological properties, clinical applications*. CRC Press: London, **1989**.
- (27) Casu, B., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1985**; Vol. 43.
- (28) David, S., *Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres*. EDP Sciences Editions: Paris, **1995**.

- (29) Lindahl, U.; Hook, M., *Annu. Rev. Biochem.* **1978**, *47*, 385-417.
- (30) Musser, J. H.; Fugedi, P.; Anderson, M. B.; Rao, N.; Peto, C.; Tyrrell, D.; Holme, K.; Tressler, R., *Drug News & Perspectives* **1996**, *9*, 133-141.
- (31) Capila, I.; Linhardt, R. J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 390-412.
- (32) Linhardt, R. J., *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2551-2564.
- (33) Baba, M.; Pauwels, R.; Balzarini, J.; Arnout, J.; Desmyter, J.; De Clercq, E., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1988**, *85*, 6132-6136.
- (34) Schols, D.; Baba, M.; Pauwels, R.; Desmyter, J.; De Clercq, E., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1989**, *86*, 3322-3326.
- (35) Poletti, L.; Lay, L., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2999-3024.
- (36) Clowes, A. W.; Karnowsky, M. J., *Nature* **1977**, *265*, 625-626.
- (37) Au, Y. P. T.; Kenagy, R. D.; Clowes, M. M.; Clowes, A. W., *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **1993**, *23*, 177-182.
- (38) Zacharski, R. L.; Ornstein, D. L., *Thromb. Haemostasis* **1998**, *80*, 10-23.
- (39) Goerner, A., *J. Lab. Clin. Med.* **1931**, *16*, 369-372.
- (40) Folkman, J., *Biochem. Pharmacol.* **1985**, *34*, 905-909.
- (41) Borsig, L.; Wong, R.; Feramisco, J.; Nadeau, D. R.; Varki, N. M.; Varki, A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 3352-3357.
- (42) Bobek, V.; Kovarik, J., *Biomed. Pharmacother.* **2004**, *58*, 213-219.
- (43) Linhardt, R. J., *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 420-422.
- (44) Mousa, S. A.; Petersen, L. J., *Thromb. Haemostasis* **2009**, *102*, 258-267.
- (45) Wessler, S., *Thromb. Diath. Haemo.* **1974**, *32*, 71-78.
- (46) Andersson, L. O.; Barrowcliffe, T. W.; Holmer, E.; Johnson, E. A.; Sims, G. E. C., *Thromb. Res.* **1976**, *9*, 575-583.
- (47) Viskov, C.; Just, M.; Laux, V.; Mourier, P.; Lorenz, M., *J. Thromb. Haemost.* **2009**, *7*, 1143-1151.
- (48) Casu, B.; Oreste, P.; Torri, G.; Zoppetti, G.; Choay, J.; Lormeau, J. C.; Petitou, M.; Sinaÿ, P., *Biochem. J.* **1981**, *197*, 599-609.
- (49) Choay, J.; Lormeau, J. C.; Petitou, M.; Sinaÿ, P.; Fareed, J., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1981**, *370*, 644-649.
- (50) Choay, J.; Petitou, M.; Lormeau, J. C.; Sinaÿ, P.; Casu, B.; Gatti, G., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *116*, 492-499.
- (51) Jacquinet, J. C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G.; Sinaÿ, P., *Carbohydr. Res.* **1984**, *130*, 221-241.
- (52) Sinaÿ, P.; Jacquinet, J. C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G., *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, C5-C9.
- (53) Walenga, J. M.; Jeske, W. P.; Bara, L.; Samama, M. M.; Fareed, J., *Thromb. Res.* **1997**, *86*, 1-36.

- (54) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Jacquinet, J. C.; Sinaÿ, P.; Torri, G., *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 67-75.
- (55) Samama, M. M.; Gerotziafas, G. T., *Thromb. Res.* **2003**, *109*, 1-11.
- (56) Olson, S. T.; Srinivasan, K. R.; Bjork, I.; Shore, J. D., *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 11073-11079.
- (57) Craig, P. A.; Olson, S. T.; Shore, J. D., *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 5452-5461.
- (58) Olson, S. T.; Bjork, I.; Sheffer, R.; Craig, P. A.; Shore, J. D.; Choay, J., *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 12528-12538.
- (59) van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1671-1690.
- (60) Vos, J. N.; Westerdun, P.; van Boeckel, C. A. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 143-146.
- (61) Desai, U. R.; Petitou, M.; Bjork, I.; Olson, S. T., *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 7478-7487.
- (62) van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; van Aelst, S. F., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 803-806.
- (63) 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.
- (64) Grootenhuis, P. D. J.; van Boeckel, C. A. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2743-2747.
- (65) 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.
- (66) 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.
- (67) Sakairi, N.; Basten, J. E. M.; van der Marel, G. A.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H., *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1007-1013.
- (68) Lucas, H.; Basten, J. E. M.; van Dinther, T. G.; Meuleman, D. G.; van Aelst, S. F.; van Boeckel, C. A. A., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8207-8228.
- (69) Jin, L.; Abrahams, J. P.; Skinner, R.; Petitou, M.; Pike, R. N.; Carrell, R. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1997**, *94*, 14683-14688.
- (70) Petitou, M.; Jaurand, G.; Derrien, M.; Duchaussoy, P.; Choay, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 95-98.
- (71) Gross, P. L.; Weitz, J. I., *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* **2008**, *28*, 380-386.
- (72) Savi, P.; Hérault, J. P.; Duchaussoy, P.; Millet, L.; Schaeffer, P.; Petitou, M.; Bono, F.; Herbert, J. M., *J. Thromb. Haemost.* **2008**, *6*, 1697-1706.
- (73) Griffith, M. J., *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 7360-7365.
- (74) Lane, D. A.; Denton, J.; Flynn, A. M.; Thunberg, L.; Lindahl, U., *Biochem. J.* **1984**, *218*, 725-732.
- (75) Olson, S. T.; Halvorson, H. R.; Bjork, I., *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 6342-6352.
- (76) 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.
- (77) Petitou, M.; Hérault, J. P.; Bernat, A.; Driguez, P. A.; Duchaussoy, P.; Lormeau, J. C.; Herbert, J. M., *Nature* **1999**, *398*, 417-422.

- (78) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Driguez, P. A.; Hérault, J. P.; Lormeau, J. C.; Herbert, J. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1155-1160.
- (79) Petitou, M.; Driguez, P. A.; Duchaussoy, P.; Hérault, J. P.; Lormeau, J. C.; Herbert, J. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1161-1166.
- (80) Fischer, F. G.; Schmidt, H., *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2184-2188.
- (81) Carlson, B.; Samuelson, O.; Popoff, T.; Theander, O., *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 261-267.
- (82) Johansson, M. H.; Samuelson, O., *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 295-299.
- (83) Baggett, N.; Smithson, A., *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 59-70.
- (84) Thiem, J.; Ossowski, P., *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 287 - 313.
- (85) Schell, P.; Orgueira, H. A.; Roehrig, S.; Seeberger, P. H., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3811-3814.
- (86) Ferrier, R. J.; Furneaux, R. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1996-2000.
- (87) Chiba, T.; Sinaÿ, P., *Carbohydr. Res.* **1986**, *151*, 379-389.
- (88) Medakovic, D., *Carbohydr. Res.* **1994**, *253*, 299-300.
- (89) Ichikawa, Y.; Kuzuhara, H., *Carbohydr. Res.* **1983**, *115*, 117-129.
- (90) Bazin, H. G.; Kerns, R. J.; Linhardt, R. J., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 923-926.
- (91) Bazin, H. G.; Wolff, M. W.; Linhardt, R. J., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 144-152.
- (92) Lehmann, J., *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 1-13.
- (93) Chiba, T.; Jacquinet, J. C.; Sinaÿ, P.; Petitou, M.; Choay, J., *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 253-264.
- (94) Rochepeau-Jobron, L.; Jacquinet, J. C., *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 395-406.
- (95) Takahashi, H.; Miyama, N.; Mitsuzuka, H.; Ikegami, S., *Synthesis* **2004**, 2991-2994.
- (96) Hung, S.; Puranik, R.; Chi, F., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 77-80.
- (97) Lee, J. C.; Chang, S. W.; Liao, C. C.; Chi, F. C.; Chen, C. S.; Wen, Y. C.; Wang, C. C.; Kulkarni, S. S.; Puranik, R.; Liu, Y. H.; Hung, S. C., *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 399-415.
- (98) Hung, S. C.; Wang, C. C.; Chang, S. W.; Chen, C. S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1321-1324.
- (99) Hung, S. C.; Thopate, S. R.; Chi, F. C.; Chang, S. W.; Lee, J. C.; Wang, C. C.; Wen, Y. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3153-3154.
- (100) Ichikawa, Y.; Monden, R.; Kuzuhara, H., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 611-614.
- (101) Hinou, H.; Matsuoka, K.; Terunuma, D.; Kuzuhara, H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1501-1504.
- (102) Blanc-Muesser, M.; Defaye, J., *Synthesis* **1977**, *8*, 568-569.
- (103) Csuk, R.; Hönig, H.; Nimp, J.; Weidmann, H., *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2135-2136.
- (104) Vlahov, I. R.; Linhardt, R. J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8379-8382.
- (105) Ojeda, R.; de Paz, J. L.; Martin-Lomas, M.; Lassaletta, J. M., *Synlett* **1999**, *8*, 1316-1318.

- (106) Ke, W.; Whitfield, D. M.; Gill, M.; Larocque, S.; Yu, S. H., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7767-7770.
- (107) 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.
- (108) Kiss, J.; Wyss, P. C., *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 282-285.
- (109) Kiss, J.; Wyss, P. C., *Tetrahedron* **1976**, 32, 1399-1402.
- (110) Tadano, K.; Idogaki, Y.; Yamada, H.; Suami, T., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1201-1210.
- (111) Barroca, N.; Jacquinet, J. C., *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 667-679.
- (112) Isac-García, J.; Calvo-Flores, F. G.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-González, F., *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1512-1525.
- (113) Lubineau, A.; Gavard, O.; Alais, J.; Bonnaffé, D., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 307-311.
- (114) Gavard, O.; Hersant, Y.; Alais, J.; Duverger, V.; Dilhas, A.; Bascou, A.; Bonnaffé, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3603-3620.
- (115) Kiliani, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 339-346.
- (116) Shafizadeh, F.; Wolfrom, M. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2568-2569.
- (117) Hansen, S. U.; Barath, M.; Salameh, B. A. B.; Pritchard, R. G.; Stimpson, W. T.; Gardiner, J. M.; Jayson, G. C., *Org. Lett.* **2009**.
- (118) Timmer, M. S. M.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7605-7607.
- (119) Adinolfi, M.; Barone, G.; De Lorenzo, F.; Iadonisi, A., *Synlett* **1999**, 3, 336-338.
- (120) Uenishi, J.; Masuda, S.; Wakabayashi, S., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5097-5100.
- (121) Chida, N.; Yamada, E.; Ogawa, S., *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, 7, 555 - 570.
- (122) Ermolenko, L.; Sasaki, N. A., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 693-703.
- (123) 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.
- (124) Convers, E. Nouvelles voies de synthèse de dérivés de l'acide L-iduronique dans le cadre du développement du pentasaccharide actif de l'héparine (SR 90107A). Thèse de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Nancy, **2002**.
- (125) Alvès, M. H. Nouvelles approches de synthèse de dérivés de l'acide L-iduronique à partir de glyconolactones. Thèse de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Nancy, **2005**.
- (126) Jackowski, O. Nouvelles voies d'accès à des dérivés d'acide L-iduronique. Thèse de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Nancy, **2007**.
- (127) Takahashi, H.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Ikegami, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2995-3000.
- (128) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B., *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 253-258.
- (129) Tomioka, H.; Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1605-1608.
- (130) Marino, J. P.; Fernandez de la Pradilla, R.; Laborde, E., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4898-4913.

- (131) Rejzek, M.; Mukhopadhyay, B.; Wenzel, C. Q.; Lam, J. S.; Field, R. A., *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 460-466.
- (132) Mizoguchi, H.; Uchida, T.; Ishida, K.; Katsuki, T., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3432-3435.
- (133) Neiman, M. B.; Rozantzev, E. G.; Mamedova, Y. G., *Nature* **1962**, *196*, 472-474.
- (134) Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S. G.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B., *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 2943-2989.
- (135) Davis, N. J.; Flitsch, S. L., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1181-1184.
- (136) Györgydeák, Z.; Thiem, J., *Carbohydr. Res.* **1995**, *268*, 85-92.
- (137) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H., *Synthesis* **1996**, *1996*, 1153-1176.
- (138) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H., *Carbohydr. Res.* **1995**, *269*, 89-98.
- (139) Mangholz, S. E.; Vasella, A., *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1020-1035.
- (140) Söderman, P.; Widmalm, G., *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 184-186.
- (141) Adams, R.; Ulich, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 599-611.
- (142) Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563-3572.
- (143) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939-941.
- (144) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4979-4982.
- (145) Barton, D. H. R.; De Almeida, M. V.; Liu, W.; Shinada, T.; Jaszberenyi, J. C.; Dos Santos, H. F.; Le Hyaric, M., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8767-8771.
- (146) Barton, D. H. R.; Liu, W., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 367-370.
- (147) Sadeghi-Khomami, A.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Thomas, N. R., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4891-4894.
- (148) Yamaguchi, K.; Kazuta, Y.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9255-9262.
- (149) Chapleur, Y.; Castro, B.; Toubiana, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1940 - 1943.
- (150) Okada, K.; Okamoto, K.; Oda, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736-8738.
- (151) Okada, K.; Okubo, K.; Morita, N.; Oda, M., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7377-7380.
- (152) Imuta, S.; Ochiai, S.; Kuribayashi, M.; Chida, N., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5047-5051.
- (153) Jiang, L.; Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355-358.
- (154) Sakagami, M.; Hamana, H., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5547-5551.
- (155) Jensen, H. H.; Nordstrom, L. U.; Bols, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205-9213.
- (156) Tamao, K.; Maeda, K.; Yamaguchi, T.; Ito, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4984-4985.
- (157) O'Neil, G. W.; Phillips, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5340-5341.

- (158) Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455-3458.
- (159) Aspinall, G. O.; Barron, P. E., *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2203-2210.
- (160) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12261-12267.
- (161) Barton, D. H. R.; Géro, S. D.; Quiclet-Sire, B.; Samadi, M., *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2123-2136.
- (162) Baldwin, J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- (163) Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Serelis, A. K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 482-483.
- (164) Cossy, J.; Bellosta, V.; Ranaivosata, J.; Gille, B., *Tetrahedron* **2001**, 57, 5173-5182.
- (165) Audin, C.; Lancelin, J. M.; Beau, J. M., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3691-3694.
- (166) Morgan, L.; Thangaraj, K.; LeBlanc, B.; Rodgers, A.; Wolford, L. T.; Hooper, C. L.; Fan, D.; Jursic, B. S., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4552-4563.
- (167) König, W.; Geiger, R., *Chem. Ber.* **1970**, 103, 788-798.
- (168) Castro, B.; Dormoy, J. R., *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4747-4750.
- (169) Castro, B.; Dormoy, J. R., *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 3243-3246.
- (170) Castro, B.; Coste, J., **1990**, FR2643374 (A1)
- (171) Hoeeg-Jensen, T.; Olsen, C. E.; Holm, A., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1257-1263.
- (172) Malet, C.; Hindsgaul, O., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4649-4654.
- (173) Sunggak, K., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 19-32.
- (174) Schäfer, H. J.; Harenbrock, M.; Klocke, E.; Plate, M.; Weiper-Idelmann, A., *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 2047-2057.
- (175) Matzeit, A.; Schäfer, H. J.; Amatore, C., *Synthesis* **1995**, 1432-1444.
- (176) Anastas, P. T.; Warner, J., *Green Chemistry: Theory and practice*. Oxford University Press: Oxford, **1998**.
- (177) Monti, S. A.; Cowherd, F. G.; McAninch, T. W., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 858-862.
- (178) Gassman, P. G.; Burns, S. J.; Pfister, K. B., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1449-1457.
- (179) Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stütz, A. E., *Carbohydr. Res.* **1983**, 118, C5-C6.
- (180) Dong, H.; Pei, Z.; Ramstrom, O., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3306-3309.
- (181) Dong, H.; Pei, Z.; Angelin, M.; Bystrom, S.; Ramstrom, O., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3694-3701.
- (182) Dong, H.; Rahm, M.; Brinck, T.; Ramstrom, O., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15270-15271.
- (183) Finet, L.; Dakir, M.; Castellote, I.; Arseniyadis, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4116-4123.
- (184) Abdulla, R. F.; Fuhr, K. H., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4248-4250.
- (185) Tang, F.; Moeller, K. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12414-12415.
- (186) Reber, F.; Lardon, A.; Reichstein, T., *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 45-58.

- (187) Reese, C. B.; Stewart, J. C. M., *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 4273-4276.
- (188) Murray, R. K.; Goff, D. L., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3844-3848.
- (189) Dulcere, J. P.; Mihoubi, M. N.; Rodriguez, J., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5709-5716.
- (190) Kuszmann, J.; Medgyes, G.; Boros, S., *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1569-1579.
- (191) Rodriguez-Fernandez, M. M.; Vuong, S.; Renoux, B.; Len, C., *Synlett* **2007**, 1703-1706.

Résumé

Le but de ce travail est la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse d'un dérivé de l'acide L-iduronique, une sous-unité saccharidique constitutive du pentasaccharide actif de l'héparine. Le substrat de départ utilisé pour cette synthèse est le méthyl- α -D-glucopyranoside, un sucre abondant et bon marché. Dans la synthèse proposée, l'inversion de configuration en C-5 permettant de passer d'un dérivé D-*gluco* à un dérivé L-*ido* est réalisée lors d'une réaction tandem incluant une décarboxylation radicalaire de Barton suivie d'une cyclisation intramoléculaire. La première partie de ce travail porte donc sur les différentes étapes conduisant à l'inversion de configuration. La seconde partie est consacrée à l'obtention du dérivé d'acide L-iduronique à partir du produit issu de la cyclisation radicalaire, ainsi qu'à une optimisation de la synthèse mise au point.

Mots clés: héparine, pentasaccharide, acide L-iduronique, épimérisation, décarboxylation radicalaire de Barton

Abstract

The aim of this work is the conception of a new synthetic approach to an L-iduronic acid derivative, a saccharidic sub-unit part of the active pentasaccharide of heparin. The starting material used for this synthesis is methyl- α -D-glucopyranoside, a cheap and abundant sugar. The strategy of the synthesis was to obtain an L-*ido* derivative from a D-*gluco* one, by performing an inversion of configuration at position 5, made by a tandem reaction Barton radical decarboxylation and intramolecular cyclisation. The first part of this work deals with the different reactions leading to the inversion of configuration. The second part concerns the way to obtain the L-iduronic acid derivative form the radical cyclisation product, along with synthesis optimisation.

Keywords: heparin, pentasaccharide, L-iduronic acid, epimerisation, Barton radical decarboxylation