



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>

THESE

Présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri-Poincaré, Nancy 1
En Chimie et Physicochimie Moléculaires

Par Manuel Andreini

Synthèse et étude de *C*-glycosyl- β -amino acides et de leurs assemblages

Soutenue publiquement le 11 Avril 2008

Membres du jury

Rapporteur : Dr. G. Guichard, Directeur de Recherche, Université de Strasbourg
Pr. V. Ferrières, Professeur, Université de Rennes

Examineur : Pr. B. Jamart-Grégoire, Professeur, ENSIC-INPL, Nancy 1
Dr. Y. Chapleur, Directeur CNRS, Université H. Poincaré Nancy 1
(Directeur de thèse)
Pr. C. Taillefumier, Professeur, Université B. Pascal Clermont 2
(Co-directeur de thèse)

THESE

Présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri-Poincaré, Nancy 1
En Chimie et Physicochimie Moléculaires

Par Manuel Andreini

Synthèse et étude de *C*-glycosyl- β -amino acides et de leurs assemblages

Soutenue publiquement le 11 Avril 2008

Membres du jury

Rapporteur : Dr. G. Guichard, Directeur de Recherche, Université de Strasbourg
Pr. V. Ferrières, Professeur, Université de Rennes

Examineur : Pr. B. Jamart-Grégoire, Professeur, ENSIC-INPL, Nancy 1
Dr. Y. Chapleur, Directeur CNRS, Université H. Poincaré Nancy 1
(Directeur de thèse)
Pr. C. Taillefumier, Professeur, Université B. Pascal Clermont 2
(Co-directeur de thèse)

Ce présent travail a été réalisé au laboratoire SRSMC (Structure Réactivité de Systèmes Moléculaire Complexes), UMR CNRS-UHP 7565, au sein du Groupe SUCRES, dirigé par Monsieur le Directeur de Recherche Yves Chapleur.

Je voudrais tout d'abord remercier Monsieur le Directeur de Recherche Yves Chapleur, pour la confiance qu'il m'a accordée en me recrutant au sein de son équipe. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour ses conseils éclairés et sa disponibilité.

Je ne saurais assez remercier Monsieur le Professeur Claude Taillefumier, pour avoir dirigé cette thèse : travailler à son contact fut extrêmement enrichissant et j'ai beaucoup apprécié toute l'aide et les conseils qu'il m'a promulgués. Je lui suis également très reconnaissant de m'avoir accordé, non seulement, sa confiance mais également une grande autonomie ainsi que d'avoir été toujours disponible malgré la distance qui nous séparait et les nouvelles responsabilités qui lui incombait.

Je remercie sincèrement Monsieur le Professeur Vincent Ferrières, de l'Ecole Nationale de Chimie de Rennes et Monsieur le Docteur Gilles Guichard de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ces travaux et d'en être les rapporteurs.

Je suis très honoré que Madame le Professeur Brigitte Jamart-Grégoire, de l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques de Nancy, ait accepté de participer au jury de cette thèse et la remercie pour tout l'intérêt qu'elle a porté à ce travail.

Mes remerciements vont aussi à Stéphane Parrant pour son aide et son savoir faire dont il m'a fait bénéficier en Dichroïsme Circulaire ainsi qu'à Alison Edwards pour l'analyse très poussée effectuée sur nos résultats. Je remercie également M. le Professeur Vincent Thiery, de l'Université de Clermont Ferrand pour les travaux effectués sur la modélisation moléculaire.

Je remercie tout le personnel du Groupe SUCRES que j'ai pu côtoyer pendant ces quelques années : Françoise Chrétien, Jean-Pierre Joly, Brigitte Fernet, Michel Boisbrun, Sandrine Adach, Claude Mathieu, Claire Habert. Je tiens à remercier plus particulièrement Nadia Pellegrini et Sandrine Langle pour leurs conseils, leur bonne humeur quotidienne et pour le temps qu'elles m'ont accordé. Merci également à Agnès Petitjean pour avoir réparé

toute la verrerie que j'ai pu casser et pour tous les bons gâteaux qu'elle a pu amener, tu es une vraie mère pour nous.

Je tiens à remercier Gérald Enderlin et Marie-Hélène Alves pour tous les bons moments passés au labo et pour être des amis toujours présents malgré la distance.

Je remercie tous les étudiants du Groupe SUCRES qui ont dû me supporter tout ce temps : Olivier Jackowski et Issa Samb (mes partenaires de box), Stéphane Salamone (merci de m'avoir bien fait rire et pour avoir été un partenaire de natation pas trop mauvais), Gildas Balou, Christine Vala, Alexandre Novoa. Merci à tous d'avoir participé à votre manière à la réussite de ces travaux de recherches.

Et enfin je remercie ma femme Marion, pour m'avoir supporté pendant ces longs moments de tension que représentent une thèse et pour toute la biblio qu'elle a dû taper. Merci à Roméo, mon fils, d'avoir fait de l'année 2007 une année riche en émotions. Je remercie toute ma famille, en particulier mes parents pour m'avoir encouragé et pour avoir cru en moi dans tout ce que j'entreprenais, mes sœurs Julie et Ornella (et leurs moitiés Gérald et Mag), mes beaux parents Nicole et Michel ainsi que ma belle sœur Sophie. Merci à tous pour votre soutien.

Abréviations

ADDP : (azodicarbonyl)dipipéridine/triméthylphosphine
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
Boc₂O : dicarbonate *tert*-butyloxycarbonyle
BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium
Cbz : benzyloxycarbonyle
CCM : chromatographie sur couche mince
DIBALH : hydrure de diisobutylaluminium
DBU : 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène
DC : dichroïsme circulaire
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DCM : dichlorométhane
DIEA : diisopropyléthylamine
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine
DMSO : diméthylsulfoxyde
DPPA : azide de diphénylphosphoryle
DTBAD : di-*tert*-butyl-azadicarboxylate
EDCI : 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
Fmoc : 9-fluorènylméthylèneoxycarbonyle
HATU : hexafluorophosphate de *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
HBTU : hexafluorophosphate de *O*-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
HOBt : benzotriazole
ICF : isobutylchloroformiate
MOM : méthoxyméthyl éther
MW : micro-ondes
PMBA : *para*-méthoxybenzylamine
Py-BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphonium
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TEMPO : oxyde de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TFA : acide trifluoracétique
THF : tétrahydrofurane
TMS : triméthylsilyl
TMSOTf : triflate de triméthylsilane

TABLE DES MATIERES

Introduction Générale	1
------------------------------	----------

Rappels bibliographiques

Introduction	3
---------------------	----------

I. Les β-amino acides	4
---	----------

I. 1. Généralités	4
--------------------------	----------

I. 2. β-amino acides et composés naturels	4
---	----------

I. 3. β-amino acides et peptides artificiels	6
--	----------

I. 3. 1) Propriétés des β -peptides	7
---	---

I. 3. 2) Applications biologiques	11
-----------------------------------	----

I. 4. Synthèse des β-amino acides	16
---	-----------

I. 4. 1) Les β^3 -amino acides	18
--------------------------------------	----

I. 4. 2) Les β^2 -amino acides	20
--------------------------------------	----

II. Les glyco-amino acides (GAAs)	23
--	-----------

II. 1. Généralités	23
---------------------------	-----------

II. 2. Composés naturels	23
---------------------------------	-----------

II. 3. Applications	25
----------------------------	-----------

II. 3. 1) Motifs structurants au sein de séquences peptidiques	25
--	----

II. 3. 2) Mimes d'oligosaccharides	37
------------------------------------	----

II. 3. 3) Mimes de structures secondaires	41
---	----

II. 3. 4) Mimes de cyclodextrines	47
-----------------------------------	----

III. Les glycosyl-β-amino acides	51
--	-----------

III. 1. Applications	51
-----------------------------	-----------

III. 1. 1) Activités biologiques	51
----------------------------------	----

III. 1. 2) Précurseurs dans la synthèse de molécules plus complexes	54
---	----

III. 1. 3) Etude de l'influence de la glycosylation	54
---	----

III. 2. Synthèse des glycosyl-β-amino acides	59
--	-----------

III. 2. 1) En position autre que la position anomérique	59
---	----

III. 2. 2) En position anomérique	62
-----------------------------------	----

III. 3. Conclusion	71
 Les glycosyl-β-peptides anomères	
Introduction	73
I. Les glycosyl-amino acides anomères	73
I. 1. Synthèse des glycosyl- α -amino acides anomères	74
I. 2. Synthèse des glycosyl- β -amino acides anomères	77
II. Synthèse des glycosyl-β-amino acides anomères	79
II. 1. Préparation du glycosyl- β -amino acide	79
II. 1. 1) Formation du glycosyl- β -amino ester	79
II. 1. 2) Protection de l'amine et préparation de dipeptides	82
II. 1. 3) Saponification	83
II. 2. Oligomérisation	83
II. 2. 1) Formation des dimères	83
II. 2. 2) Formation du tétramère et de l'hexamère	85
II. 3. Glycosyl- β -peptides cycliques	86
III. Etude de la structuration potentielle	88
III. 1. Etude conformationnelle par RMN	90
III. 1. 1) Etude des nOes	91
III. 1. 2) Titration au DMSO	92
III. 2. Dichroïsme circulaire	95
III. 2. 1) Dans l'acétonitrile	98
III. 2. 2) Dans le TFE	99
III. 2. 3) Conclusion	101
III. 3. Infrarouge en solution	101
III. 4. Modélisation moléculaire	103
III. 4. 1) Représentation des dix conformations d'énergie minimale classées dans l'ordre du temps de la dynamique	104
III. 4. 2) Analyse des structures	107
III. 4. 3) Superposition des dix conformations d'énergie minimale	110
III. 4. 4) Reconstruction d'hélices typiques des β -peptides	111
III. 4. 5) Conclusion de la dynamique moléculaire de l'hexamère	113

III. 5. Conclusion	114
---------------------------	------------

Les glycosyl- β -amino acides

Introduction	115
---------------------	------------

I. Les C-glycosyl-β-amino acides	116
--	------------

I. 1. Addition 1,4 de benzylamine et autres dérivés	117
--	------------

I. 1. 1) Addition de benzylamine	117
----------------------------------	-----

I. 1. 2) Addition 1,4 d'autres nucléophiles azotés	121
--	-----

I. 2. Addition 1,4 d'amidures	125
--------------------------------------	------------

I. 2. 1) A partir de C-allylglycosides	127
--	-----

I. 2. 2) A partir de lactol	129
-----------------------------	-----

I. 2. 3) A partir de lactone	131
------------------------------	-----

I. 2. 4) Addition d'amidures	134
------------------------------	-----

I. 2. 5) Conclusion	135
---------------------	-----

I. 3. Enaminoesters	136
----------------------------	------------

I. 3. 1) Formation des β -cétoesters	137
--	-----

I. 3. 2) Formation des énaminoesters	138
--------------------------------------	-----

I. 3. 3) Conclusion	140
---------------------	-----

I. 4. Réarrangement d'Overman	140
--------------------------------------	------------

I. 4. 1) Synthèse du <i>O</i> -trichloroacétimide	142
---	-----

I. 4. 2) Réarrangement d'Overman	142
----------------------------------	-----

I. 4. 3) Formation du C-glycosyl- β -amino acide	145
--	-----

I. 4. 4) Conclusion	147
---------------------	-----

II. Les O-glycosyl-β-amino acides	148
---	------------

II. 1. Synthèse du monomère <i>O</i>-glycosyl-β-amino acide	148
---	------------

II. 1. 1) Synthèse de l'alcool β -amino acide 217	148
--	-----

II. 1. 2) Formation du <i>O</i> -glycosyl- β -amino acide 221	149
--	-----

II. 2. Synthèse des dimères	150
------------------------------------	------------

II. 2. 1) Prolongement du côté N-terminal	150
---	-----

II. 2. 2) Prolongement du côté C-terminal	151
---	-----

II. 3. Conclusion	151
--------------------------	------------

Les N^α -(C-glycosyl)- β -hydrazino acides

I : Introduction	152
I. 1. Composés naturels	153
I. 2. Applications	154
I. 2. 1) Activités biologiques	154
I. 2. 2) Structuration des hydrazino acides	155
I. 3. Synthèse	158
I. 3. 1) <i>N</i> -amination	158
I. 3. 2) Synthèse asymétrique	160
I. 3. 3) Réaction de Mitsunobu	161
I. 3. 4) Substitution nucléophile	163
I. 4. Conclusion	164
II. Synthèse des N^α-(C-glycosyl)-hydrazino acides	165
II. 1. Synthèse du Fmoc-N^α-(C-glycosyl)-hydrazino acide 248	165
II. 2. Synthèse du Boc-N^α-(C-glycosyl)-hydrazino acide 251	166
II. 3. Synthèse du Cbz-N^α-(C-glycosyl)-hydrazino acide 254	167
III. Déprotections et allongements de chaînes	168
III. 1. Déprotection du motif Fmoc	168
III. 2. Déprotection du motif Boc	169
III. 2. 1) Déprotection du motif Boc	170
III. 2. 2) Prolongement du côté C-terminal	171
III. 3. Déprotection du motif Cbz	172
III. 3. 1) Hydrogénolyse	172
III. 3. 2) Prolongement du côté C-terminal	173
IV. (β)-Alanine-carbazate	175
IV. 1. Synthèse de l'hydrazide Cbz-(β)-Ala-OH 270	175
IV. 2. Formation du β-amino acide 272	176
IV. 3. Synthèse et déprotection sélective du composé 273	177

V. Conclusion	178
Conclusion générale	179
Bibliographie	181
Partie expérimentale	189

Introduction générale

Au sein des organismes vivants, les protéines interviennent dans de nombreux processus biologiques comme la reconnaissance cellulaire (immunoglobulines) ou encore la catalyse enzymatique (transférases, isomérases). Connaître le mode d'action de ces processus passe par la compréhension de la relation entre la structure et la fonction au niveau moléculaire de ces protéines. Or, cette relation repose en grande partie sur la structure tridimensionnelle de ces composés. La plupart des protéines subissent des modifications post-traductionnelles au niveau de leurs chaînes peptidiques par liaison avec des glucides, des lipides, ou des résidus phosphorylés. Ces modifications sont non seulement essentielles pour la fonction biologique de la protéine, mais elles le sont aussi pour la structure adoptée par le squelette peptidique. Des modifications structurales au niveau des unités peptidiques portant les saccharides peuvent induire des changements conformationnels importants de la chaîne peptidique et moduler les fonctions biologiques qui lui sont associées. La glycosylation des protéines est très importante pour l'activité des protéines, mais l'influence exacte des sucres sur ces propriétés est encore mal connue.

Etre capable de mimer des structures secondaires avec des chaînes artificielles permettrait d'étudier plus précisément les phénomènes de structure-activité. Cela permettrait également d'élargir le champ d'investigation de la reconnaissance cellulaire ou même de la catalyse. Compte-tenu de la complexité du travail de synthèse, il est difficile de préparer ce type de protéines. Une stratégie possible consiste alors à s'orienter vers la conception d'oligomères et polymères artificiels capables de mimer les fonctions et propriétés de ces biomolécules, sans pour autant en posséder ni la taille ni la complexité. La construction de ces nouveaux peptides et protéines fonctionnels a grandement progressé ces dernières années et s'est étendue à d'autres polymères ayant une tendance à se replier en structures périodiques compactes. Pour étudier l'influence des motifs sucres, il est nécessaire de pouvoir disposer de modèles qui se doivent d'être simples. Une manière de simplifier les choses est d'étudier des peptides plus courts et plus aptes à se structurer. Les β -peptides sont intéressants de ce point de vue. La glycosylation de ces structures n'a fait l'objet que de quelques études. Notre travail s'inscrit dans cette optique.

Ainsi un des objectifs, à long terme, de ce travail de synthèse de glycosyl- β -peptides est de contribuer aux développements de ces modèles. Un autre objectif pourrait être d'utiliser ces structures pour étudier les phénomènes de reconnaissance impliquant des sucres.

Dans ce contexte, l'intérêt des chimistes s'est porté sur divers composés dont les β -peptides, les glyco-amino acides et les glycosyl- β -amino acides. Après des rappels bibliographiques sur ces trois classes de composés, leurs applications et leurs synthèses, nous ferons état tout d'abord des résultats obtenus sur la préparation de glycosyl- β -peptides anomères. Ensuite nous aborderons la synthèse de *C*-glycosyl- β -amino acides et de *O*-glycosyl- β -amino acides et finalement, nous verrons les résultats concernant la synthèse de N^α -(*C*-glycosyl)-hydrazino peptides.

Rappels bibliographiques

Introduction

Pour synthétiser des mimes de peptides satisfaisants, l'intérêt des chimistes s'est porté sur les β -peptides. En effet, pour obtenir une structuration secondaire typique à partir de β -peptides, seule une séquence de 4, 6 résidus peut s'avérer suffisante, là où il fallait un oligomère d'une quinzaine de résidus dans le cas d'acides α -aminés protéinogéniques. Les β -peptides sont également attractifs car ils possèdent des propriétés biologiques intéressantes ; ils sont résistants aux protéases et peptidases. L'oligomérisation de β -peptides contenant des résidus sucres n'a été que peu étudiée. Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés, tout d'abord, à la synthèse et à l'homo-oligomérisation de glycosyl- β -amino acides anomères. Ces composés nous ont paru intéressants car la position particulière de la chaîne aminée apporte une contrainte structurale non négligeable au squelette peptidique dont dépendra la structuration secondaire globale des oligomères. La conception de chaînes pseudopeptidiques multiglycosylées constitue également un moyen de disposer spatialement des unités « sucres », afin d'étudier, par exemple, des interactions multivalentes sucre-lectine. C'est ce second point qui a motivé la suite de nos travaux et qui nous a orientés vers la préparation d'homo-oligomères β -peptidiques glycosylés. C'est la raison pour laquelle, dans la seconde partie de mes travaux, je me suis intéressé à la synthèse de précurseurs glycosyl- β -amino acides, dans lesquels le résidu sucre et la partie β -amino acide sont espacés par un lien dont la nature et la longueur pourront varier (Figure 1).

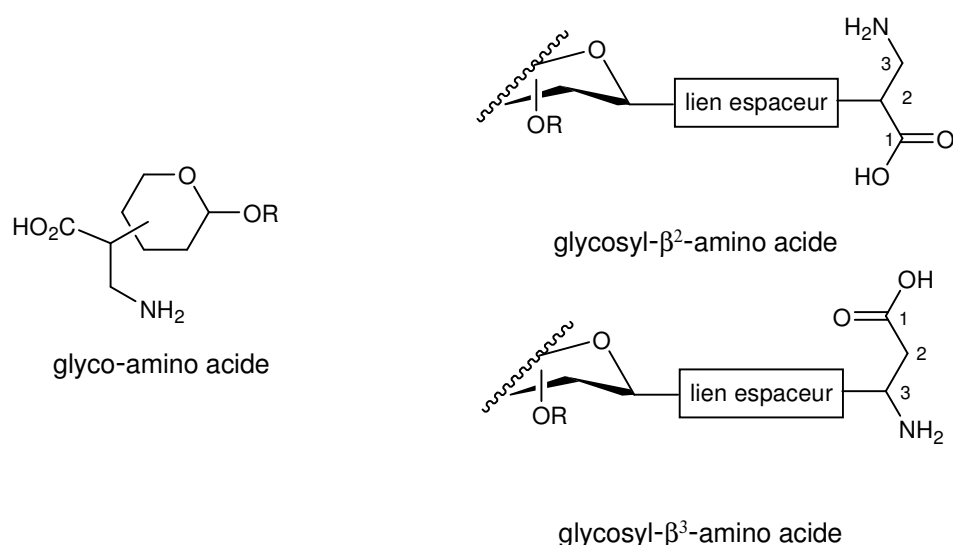


Figure 1.

Pour synthétiser des β -peptides, il est indispensable d'avoir accès facilement à leurs sous unités : les β -amino acides. Ceux-ci ont fait l'objet d'un nombre important d'études qui seront rappelées en premier lieu. Ensuite, nous nous intéresserons à la synthèse et au rôle des glyco-amino acides puis nous terminerons ces rappels bibliographiques par les études sur les glycosyl- β -amino acides.

I. Les β -amino acides

I. 1. Généralités

Un β -amino acide est un acide aminé naturel ou non, dans lequel la fonction amine est portée sur le carbone en β de la fonction acide carboxylique contrairement aux acides α -aminés dans lesquels l'amine et l'acide carboxylique sont portés par le même carbone (Figure 2). On différencie deux types de β -amino acides :

- Les β^3 : le substituant (-R) est porté par le carbone qui porte le groupement amino (C_3).
- Les β^2 : le substituant est porté par le carbone en α de l'acide carboxylique (C_2).

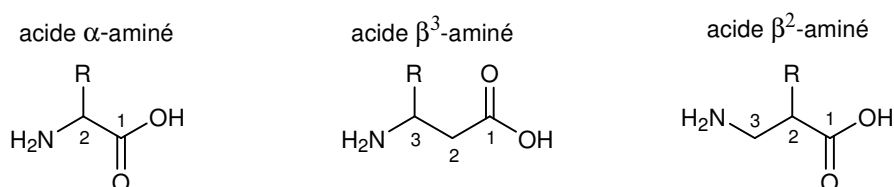


Figure 2. Structure générique des acides α -aminés et de deux types d'acide β -aminés.

Avant de décrire quelques méthodes de synthèse des β -amino acides, nous verrons dans un premier temps que ces motifs sont présents dans de nombreux composés naturels et dans un second temps nous présenterons leurs applications potentielles.

I. 2. β -amino acides et composés naturels

Dans la nature, les β -amino acides ont été identifiés dans de nombreux produits naturels. Probablement le plus simple et peut être le plus important des β -amino acides est la β -

Alanine. C'est un acide aminé essentiel que l'on retrouve notamment dans la coenzyme A qui est une coenzyme de transfert de groupements acyles intervenant dans plusieurs voies du métabolisme (cycle de Krebs, bêta-oxydation). La coenzyme A est une coenzyme dérivée de la vitamine B5 : l'acide pantothénique **1** (Figure 3).

La présence de β -amino acides dans une chaîne peptidique aboutit à des composés actifs, fréquemment isolés de plantes ou d'organismes marins. On peut citer ainsi d'autres composés naturels incorporant plus particulièrement une partie α -hydroxy- β -amino acide comme la bestatine **2** qui est un inhibiteur des aminopeptidases¹ ou encore comme la phebestine **3** qui est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Mais les β -amino acides se retrouvent également dans des molécules plus complexes comme par exemple la famille des keramamides² **4**. Ce sont des cytotoxiques, extraits d'algues marines qui présentent trois β -amino acides fonctionnalisés (un α -hydroxy, un α -amino et un α -ceto- β -amino acide). On citera comme dernier exemple la microcystine³ **5** qui est un hépatotoxique isolé d'une cyanobactérie. Elle contient, entre autre, deux β -amino acides et un acide glutamique (γ -amino acide).

1 Fülöp, F. *In studies in natural product chemistry*, Ed. Elsevier, New-York **2000**, 22, 273-306.
2 Uemoto, H.; Yahiro, Y.; et al. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6719-6724.
3 Sano, T.; Kaya, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 463-470.

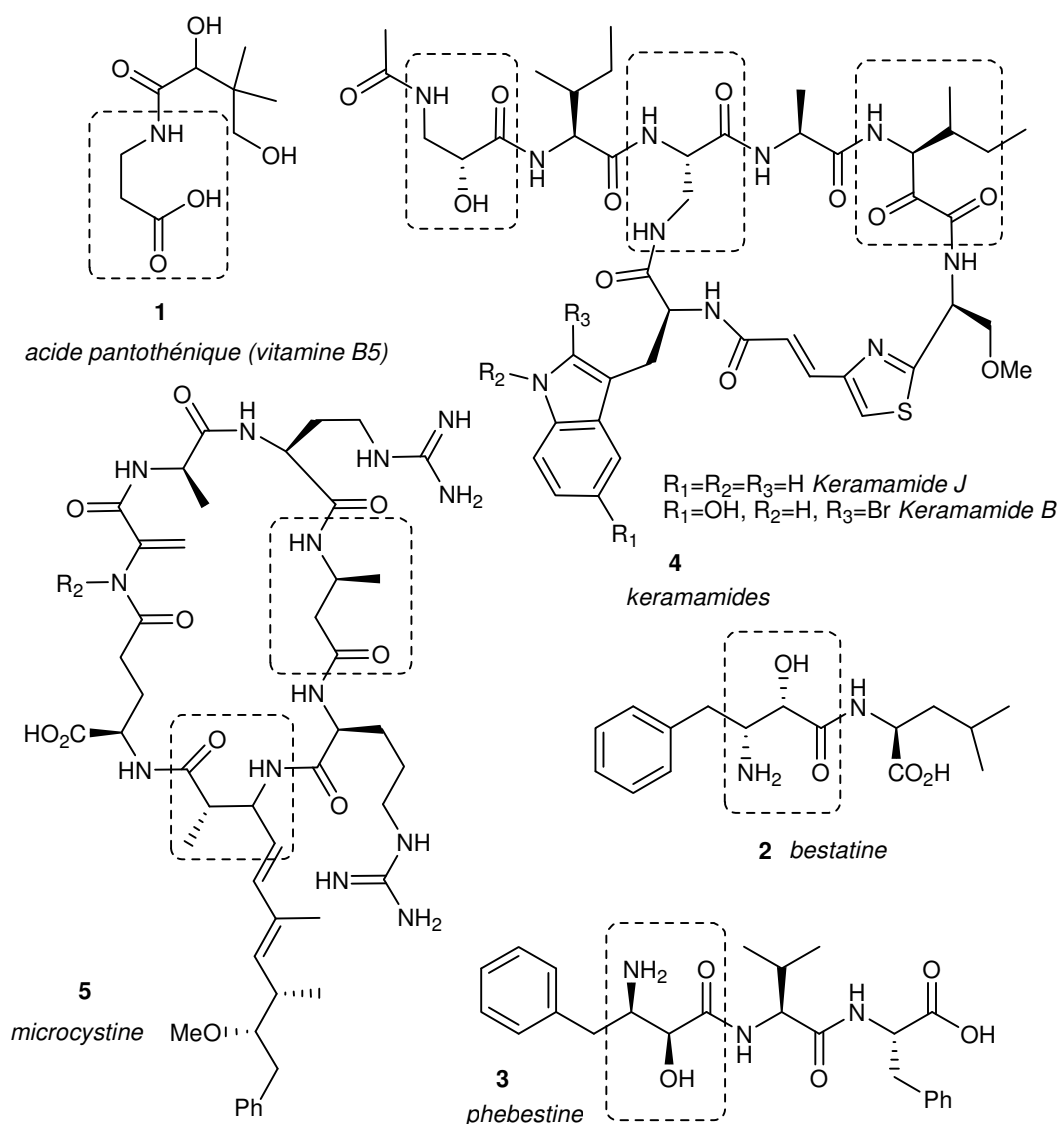


Figure 3. Produits naturels contenant des β -amino acides.

1. 3. β -amino acides et peptides artificiels

Grâce à la combinaison des 20 acides α -aminés naturels de configuration L, les peptides et les protéines peuvent atteindre un haut degré de diversité. Les nombreuses fonctions biologiques associées à ces oligomères (et polymères) ou à leurs conjugués, sont le reflet de cette diversité. Dans cette optique, nous expliquerons tout d'abord ce que les β -amino acides peuvent apporter d'un point de vue structural et stabilité de chaînes par rapport aux acides α -aminés puis nous donnerons un aperçu des différentes applications envisagées avec les β -peptides.

I. 3. 1) Propriétés des β -peptides- Structuration des β -peptides*Les hélices*

D'un point de vue structural, les acides aminés β offrent encore plus de diversité que les acides aminés α puisqu'ils peuvent être substitués sur le carbone C_α (β^2), le carbone C_β (β^3), voire sur les deux positions ($\beta^{2,3}$). Mais ce qui est le plus remarquable dans cette famille de composés, c'est leur forte propension à se structurer à partir de courtes séquences oligomériques. De nombreux travaux ont montré la formation de structures secondaires typiques à partir de 4,6 résidus, alors que dans le cas des acides α -aminés, il fallait au minimum une quinzaine de résidus.

Gellman fut le premier à introduire le terme de « foldamer »⁴ pour désigner des oligomères (dont les β -peptides font partie) qui ont une forte propension à adopter une conformation spécifique compacte. La structuration secondaire privilégiée dans les β -peptides est de type hélicoïdal. Cette structuration résulte de liaisons hydrogène intramoléculaires s'établissant entre les motifs NH et les motifs CO d'amides. Le nombre de chaînons pour former le cycle permet de définir le type d'hélice. Sept différentes hélices à 8, 10, 12, 14, 16, 18 et 20 chaînons peuvent être imaginées, seules celles à 8, 10, 12 et 14 ont été dénombrées à ce jour (Figure 4).

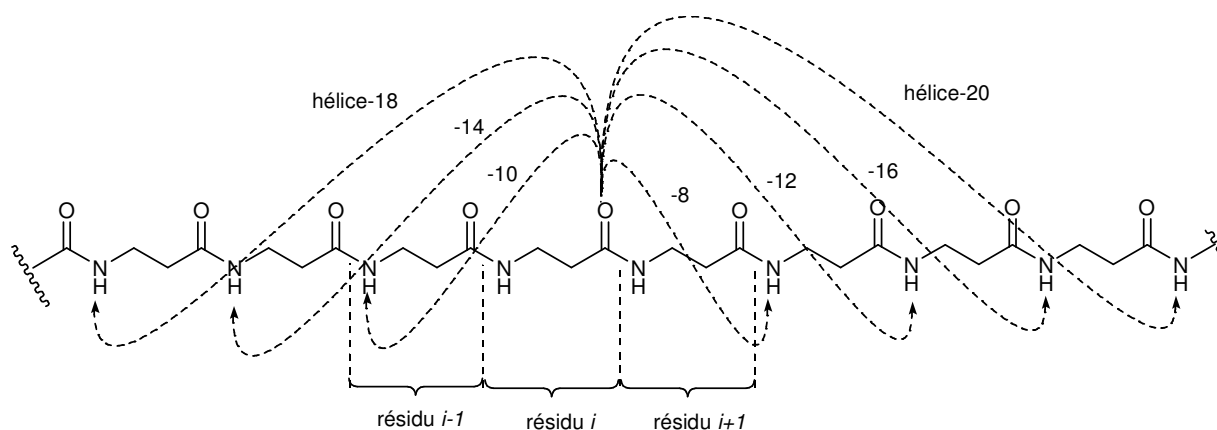


Figure 4. Les différents types d'hélices.

4 Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173-180.

Parmi toutes ces hélices, les plus souvent rencontrées sont les hélices à 14 chaînons où une liaison hydrogène se forme entre le CO(i) et le NH($i-2$) ainsi que les hélices à 12 chaînons où la liaison hydrogène se forme entre le CO(i) et le NH($i+3$).

Gellman a par exemple, décrit la synthèse de l'oligomère **6**⁵ (Figure 5) qui est composé d'un motif tripeptidique $[(\beta)\text{-hLeu-(}\beta\text{)-hLeu-(}\beta\text{)-hLys}]$ répété trois fois. La synthèse est réalisée sur support solide, avec un système de couplage HBTU/HOBt. Des études de structurations ont montré que ce déca- β -peptide forme une hélice à 14 chaînons grâce aux liaisons hydrogènes s'établissant entre le NH terminal et le CO terminal du tripeptide de base.

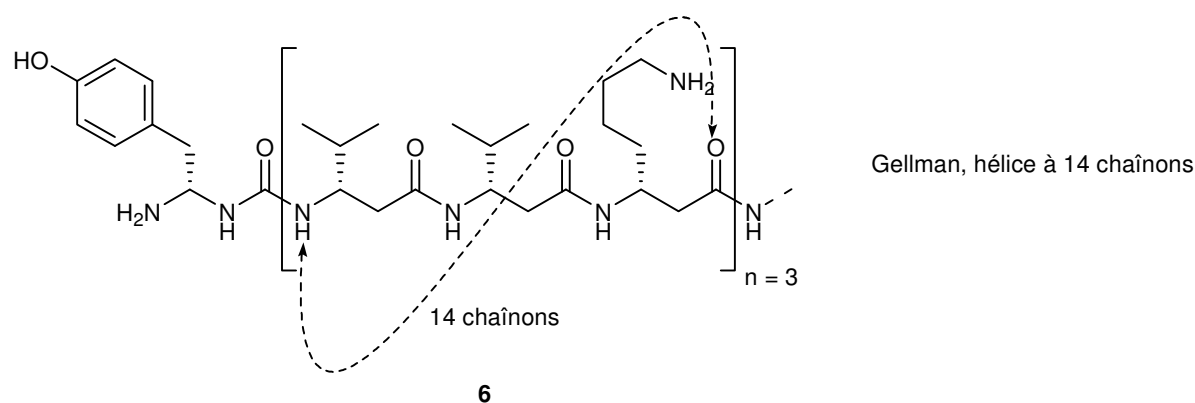


Figure 5.

Des oligomères mixtes formés par alternance d'acides aminés α et β ou d'acides aminés β^2 et β^3 peuvent également conduire à des structures hélicoïdales. Seebach décrit par exemple, la synthèse et l'étude conformationnelle d'un hexamère **7** formé d'une alternance de β^2 et β^3 -amino acides (Figure 6). Cet oligomère est formé par association de deux unités tripeptidiques $[(\beta^2)\text{-hVal-(}\beta^3\text{)-(Me)Ala-(}\beta^2\text{-hLeu}]$. Cet hexamère mixte adopte bien une structuration secondaire hélicoïdale présentant une alternance de cycles à 10 et 12 chaînons. Le premier se forme entre le NH de la $\beta^3\text{-(Me)Ala}$ et le CO de la $\beta^2\text{-hVal}$ suivante et le second se forme entre le CO de la $\beta^2\text{-hVal}$ et le NH de la $\beta^2\text{-hVal}$ suivante.

5 Raguse, T.; Lai, L.; Gellman, S. H. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4154-4164.

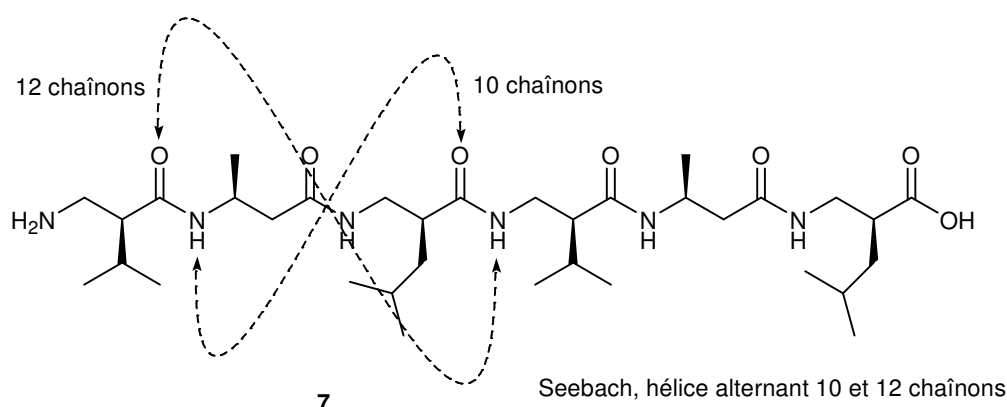


Figure 6.

Les coudes β

Les hélices ne sont pas les seules structures rencontrées dans les β -peptides, on trouve également beaucoup de publications décrivant des oligomères β -peptidiques possédant une structure coudée^{6,7,8}. Les coudes β ne sont pas des structures périodiques contrairement aux hélices. Il s'agit d'un repliement du squelette carboné localisé sur 3 ou 4 résidus consécutifs. C'est un élément essentiel pour la formation de structures secondaires en feuillet.

Gellman^{9,10} a ainsi synthétisé un tétra- β -peptide composé notamment d'acide dinipecotique (Figure 7). C'est cet enchaînement particulier qui crée le repliement de l'oligomère. Le coude β est stabilisé par la formation d'une liaison hydrogène formant un cycle à 12 chaînons. Par des études structurales, Gellman montre que ce tétra- β -peptide forme un coude β stable précurseur de feuillet β antiparallèle.

6 Seebach, D.; Abele, S.; *et al. Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 932-941.

7 Seebach, D.; Jaun, B.; *et al. Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1801-1825.

8 Langenhan, J.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 937-940.

9 Chung, Y. J.; Huck, B. R.; *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3995-4004.

10 Chung, Y. J.; Christianson, L. A.; *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10555-10556.

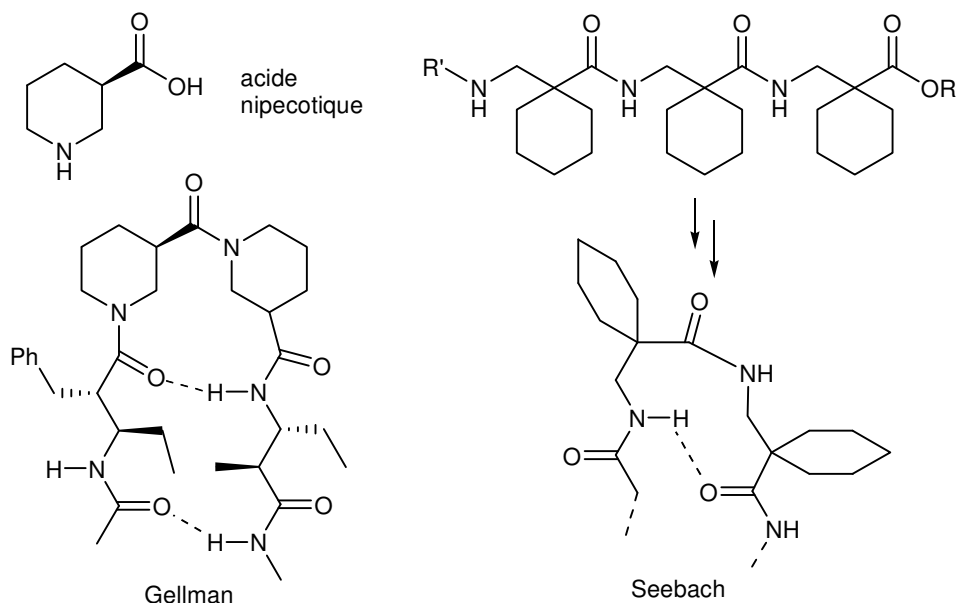


Figure 7.

Seebach¹¹ synthétise également un homo-oligomère tripeptidique (Figure 7) constitué de résidu acide (β -aminométhyl)cyclohexanecarboxylique et montre qu'il adopte une structuration coulée stabilisée par une liaison hydrogène formant un cycle à 10 chaînons.

- Résistance aux peptidases

Les peptides composés de β -amino acides n'adoptent pas seulement une conformation stable telle qu'une hélice ou un coude mais ils sont également extrêmement stables envers les dégradations enzymatiques^{12,13}. Pour le confirmer, Seebach et Arvidsson¹⁴ ont testé la stabilité de différents β -peptides (plus de 23 β^3 -peptides et 12 β^2) (Figure 8) vis à vis d'un large éventail d'enzymes choisies parmi les peptidases les plus rencontrées (dont les peptidases à sérine et les métallopeptidases) et provenant de différentes sources comme les bactéries, champignons ou encore les eucaryotes. Ces tests ont montré qu'aucune dégradation des β -peptides testés n'a été observée.

11 Seebach, D.; Abele, S.; *et al.* *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2218-2243.

12 Seebach, D.; Overhand, M.; *et al.* *H. Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 913-941.

13 Hook, D.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, 5, 691-706.

14 Franckenphol, J.; Arvidsson, P. I.; Schreiber, J. V.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2001**, 2, 445-455.

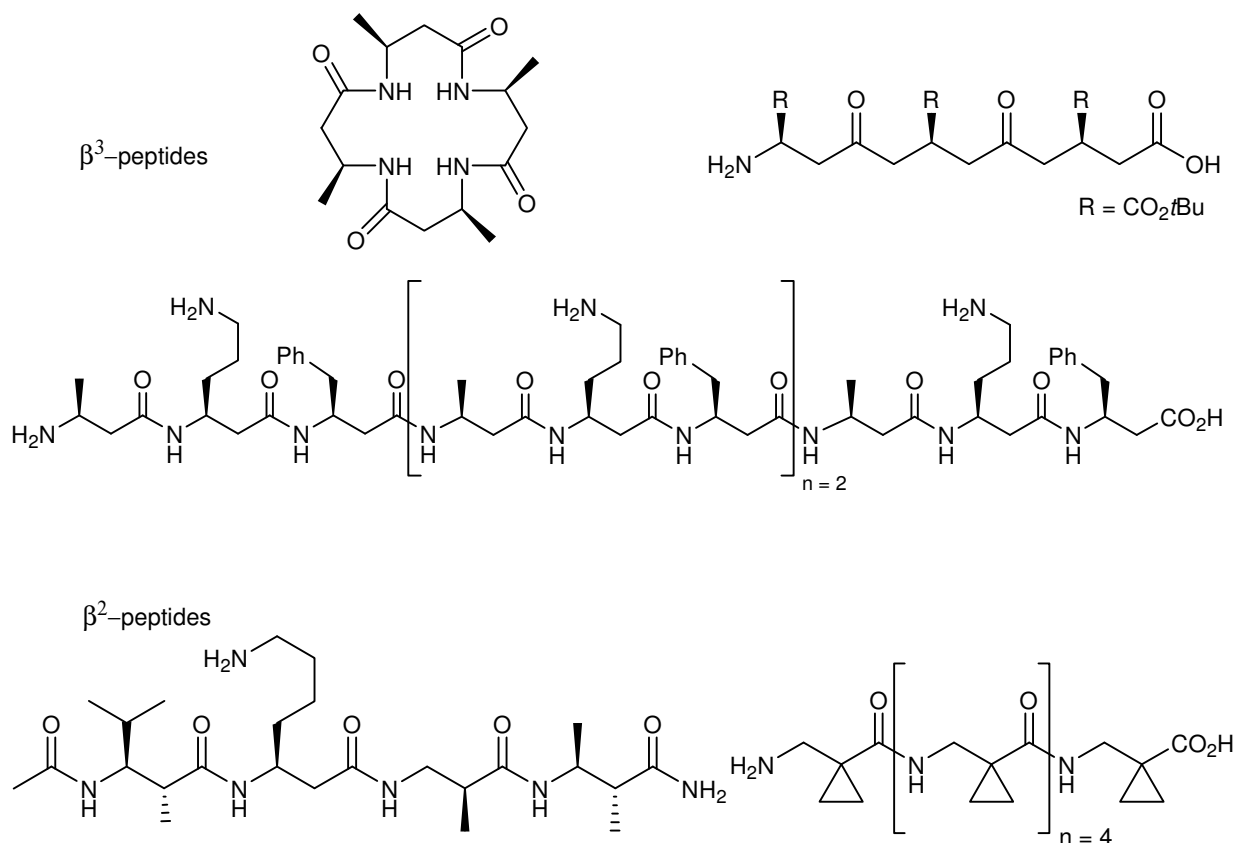


Figure 8. Quelques oligomères β -peptidiques testés par Seebach *et al.* vis à vis de leur dégradation par des peptidases.

Néanmoins une récente étude a montrée que l'enzyme L-aminopeptidase-D-alanine-esterase/amidase (DmpA) était capable de couper efficacement les β^3 -homoamino acides hGly et hAla^{15,16}.

I. 3. 2) Applications biologiques

- Activité antibactérienne

Les peptides antimicrobiens, comme les magainines sont des éléments clés de la défense immunitaire innée des organismes multicellulaires animaux et végétaux. La forme active de

¹⁵ Seebach, D.; *et al. Chem. Biodiversity* **2006**, 3, 1325-1349.

¹⁶ Frere, J. M. *et al. Cell Mol. Life Sci.* **1999**, 55, 812-823.

ces antibactériens naturels implique des hélices amphiphiles qui détruisent les cellules microbiennes en s'attaquant à leur membrane phospholipidique. Ces hélices possèdent des faces polaires qui portent des amino acides possédant des chaînes latérales chargées positivement. C'est pourquoi, afin d'avoir accès à ce type de composés, les recherches se sont orientées vers la synthèse de β -peptides portant au moins une chaîne de type Lysine ou de type pyrrolidine cyclique chargé.

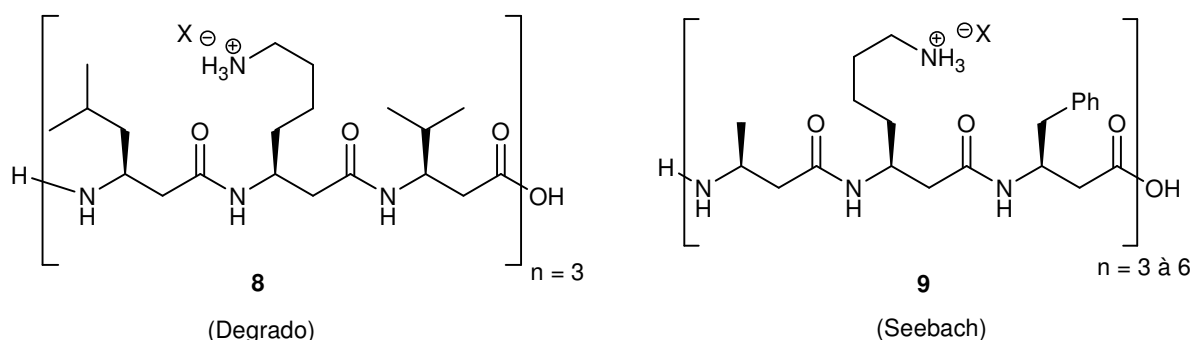
Cette activité biologique des β -peptides a été étudiée par les équipes de DeGrado^{17,18} et de Seebach¹⁹. Ces deux groupes ont synthétisé divers oligomères β -peptidiques structurés comportant au moins un résidu β -hLys (Figure 9). Le nonamère **8** décrit par DeGrado est composé de trois β -amino acides : la β^3 -hLys, la β^3 -hLeu et la β^3 -hVal. Cet oligomère possède une structuration secondaire hélicoïdale à 14 chaînons. Lors des tests biologiques, ce composé a montré une activité antibactérienne significative envers les bactéries de type *Escherichia coli* (l' IC_{50} étant proche de 40 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) mais le problème est qu'il n'est que peu assimilé par ces bactéries.

La série d'oligomères **9** décrit par Seebach est formée par l'oligomérisation d'un tripeptide de base composé de β^3 -hAla, de β^3 -hLys et de β^3 -hPhe. Des études structurales ont montré que ces oligomères adoptaient, eux aussi, une structuration hélicoïdale à 14 chaînons. Les tests biologiques ont montré que seuls le nonapeptide ($n = 3$) et le dodécapeptide ($n = 4$) sont actifs envers des bactéries de type *Escherichia coli* (l' IC_{50} du dodécapeptide étant de 16 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Par contre aucun n'a montré d'activité hémolytique. Le problème de ces oligomères est le même que celui de l'oligomère de DeGrado, c'est-à-dire qu'il faut de fortes concentrations en peptides pour espérer avoir une activité antibactérienne significative. La concentration inhibitrice minimale des oligomères **9** est supérieure à 128 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ alors que celle de la tétracycline (antibiotique de référence) est inférieure à 32 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

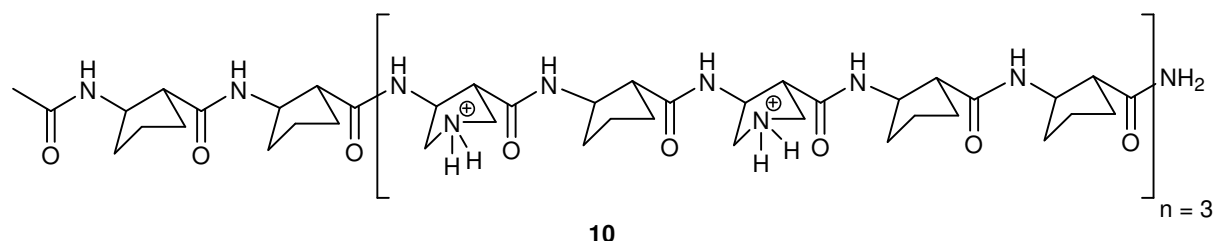
17 Hamuro, Y.; Schneider, J. P.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12200-12201.

18 Liu, D.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7553-7559.

19 Arvidsson, P. I.; Frackenpohl, J.; et al. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 771-786.

**Figure 9.**

Gellman^{20,21} s'est également intéressé à ce type de peptides antimicrobiens. Pour son étude, le long β -peptide (17 résidus) **10** a été synthétisé à partir de β -amino acides possédant soit un cycle pyrrolidine chargé soit un cycle penténique (Figure 10). Cet oligomère possédant une structuration hélicoïdale à 12 chaînons, a subi des tests biologiques pour évaluer son potentiel antimicrobien vis à vis de diverses bactéries (une Gram négatif et trois Gram positif). Ces tests ont montré que ce peptide avait une activité biologique similaire au peptide magainine de synthèse. C'est le seul effet antibactérien probant démontré à ce jour avec les β -peptides.

**Figure 10.**

- Peptidomimétiques

Analogues de la somatostatine

La somatostatine, sécrétée par le système digestif, est une hormone qui régule le système endocrinien. Une des formes actives de la somatostatine est un peptide cyclique composé de

20 Porter, E. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7324-7330.

21 Schmitt, M. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6848-6849.

14 amino acides dont l'enchaînement d'acides aminés Phe-Trp-Lys-Phe décrit un coude β . Cet enchaînement est nécessaire à l'expression de l'activité de la somatostatine. Seebach²² s'est attelé à synthétiser un mime efficace de cet oligomère ; son idée est de remplacer les quatre amino acides Phe, Trp, Lys et Phe par leurs homologues β -amino acides (Figure 11). Ce tétra- β -peptide **11** montre une affinité, vis à vis du récepteur de la somatostatine Hss14, 20 fois supérieur par rapport à l'octréotide (peptide modèle de la somatostatine) mais elle reste 20 fois inférieure à celle de la somatostatine.

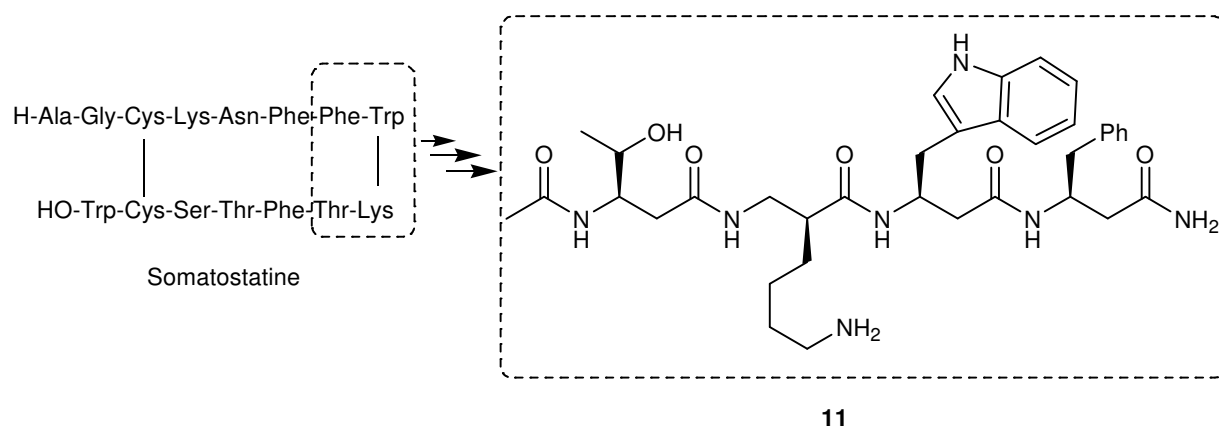


Figure 11.

Seebach a également testé la forme cyclique de l'oligomère^{23,24} **11** (Figure 12) mais il s'avère qu'elle est moins active que le composé linéaire. L'oligomère cyclique a bien une affinité pour les récepteurs Hss mais à des concentrations 100 fois supérieures à l'octréotide.

22 Gademann, K.; Kimmerlin, T.; Hoyer, D.; Seebach, D. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2460-2468.

23 Gademann, K.; Ernst, M.; Hoyer, D.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1223-1225.

24 Gademann, K.; Ernst, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 16-23.

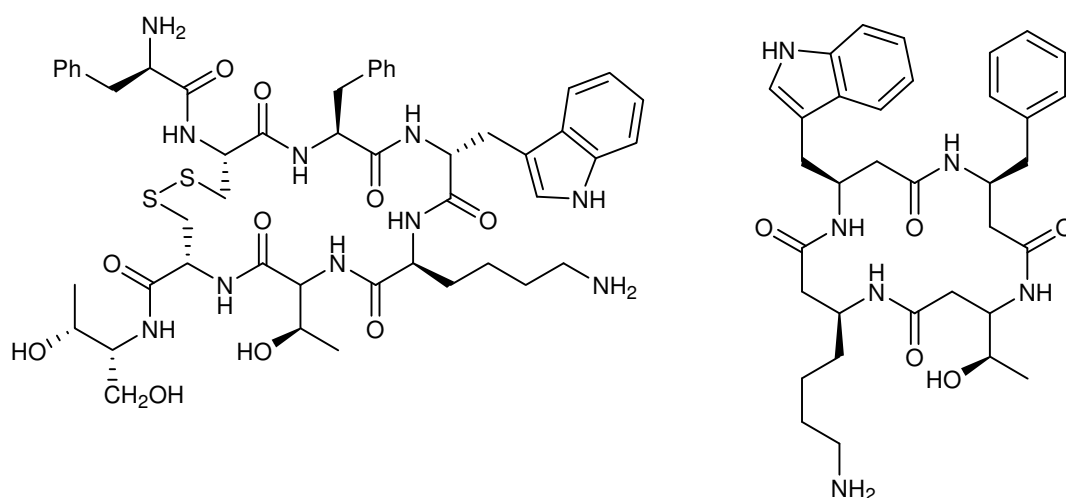


Figure 12. A gauche, l'octréotide (peptide modèle de la somatostatine) à droite, l'oligomère cyclique de Seebach.

Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

Le CMH joue un rôle dans la surveillance intercellulaire en se liant sélectivement à des antigènes peptidiques et en les présentant à des récepteurs des lymphocytes-T. Il est concevable d'imaginer que l'immunostimulation (contre les cellules cancéreuses par exemple) ou l'immunosuppression (dans les processus auto-immune comme l'arthrose) puisse être déclenchée par des β -peptides stables, mimes de peptides ligands du CMH. Le groupe de Seebach^{25,26} a construit ce type de peptidomimétiques dans lesquels la partie centrale du peptide (qui est la plus importante pour la reconnaissance des cellules T) est remplacée soit par un seul acide β -aminé soit par un β -peptide pur (Figure 13). Ces oligomères ont été synthétisés mais pas encore testés.

25 Seebach, D.; Poenaru, S. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 181-201.

26 Poenaru, S.; Lamas, J. R.; Folkers, G.; Seebach, D. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2318-2331.

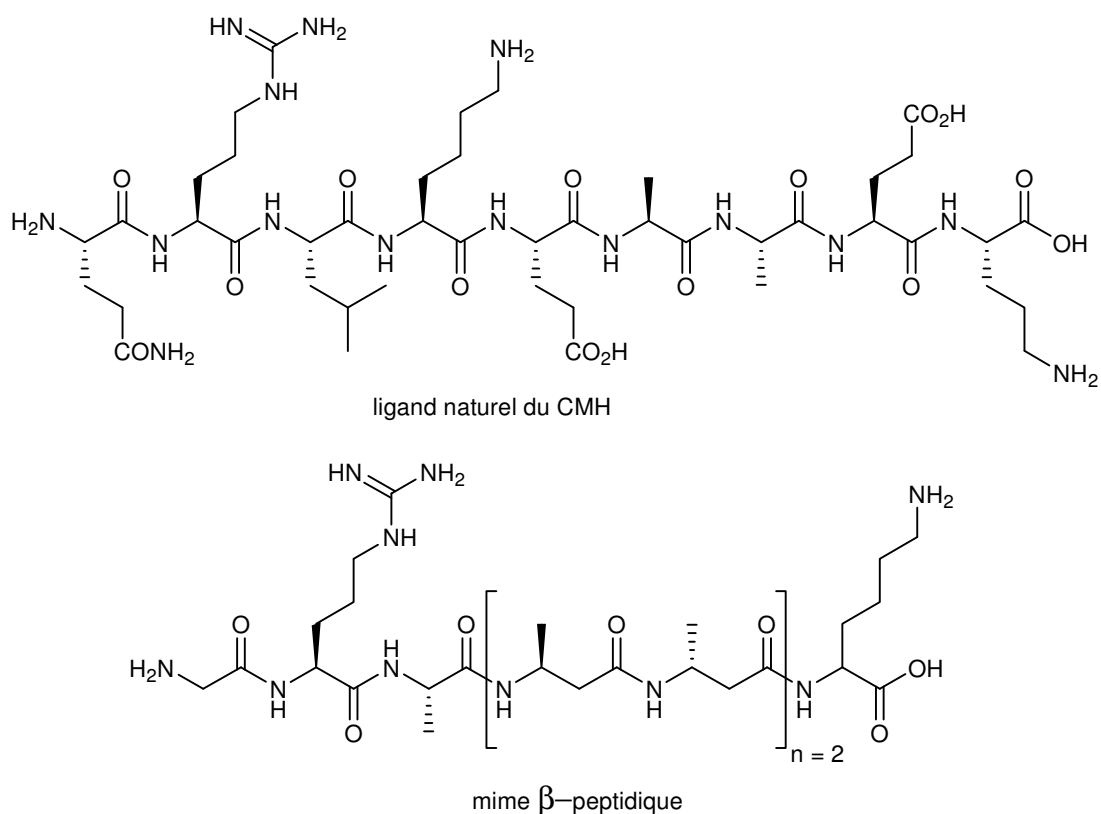


Figure 13.

Dans cette partie, nous avons passé en revue les différentes applications envisagées par l'utilisation des β -amino acides. Ces applications découlent en partie de la grande diversité structurale de ces composés mais encore faut-il maîtriser leur synthèse et ce, de façon énantiomériquement pure.

1. 4. Synthèse des β -amino acides

Devant l'intérêt que suscitent les β -peptides, de nombreuses méthodes de synthèse stéréosélectives de β -amino acides ont émergé depuis ces dix dernières années²⁷. Dans la

27 Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7991-8035.

Figure 14 sont résumées les réactions permettant l'accès à des β -amino acides énantiomériquement purs en fonction de la liaison formée²⁸.

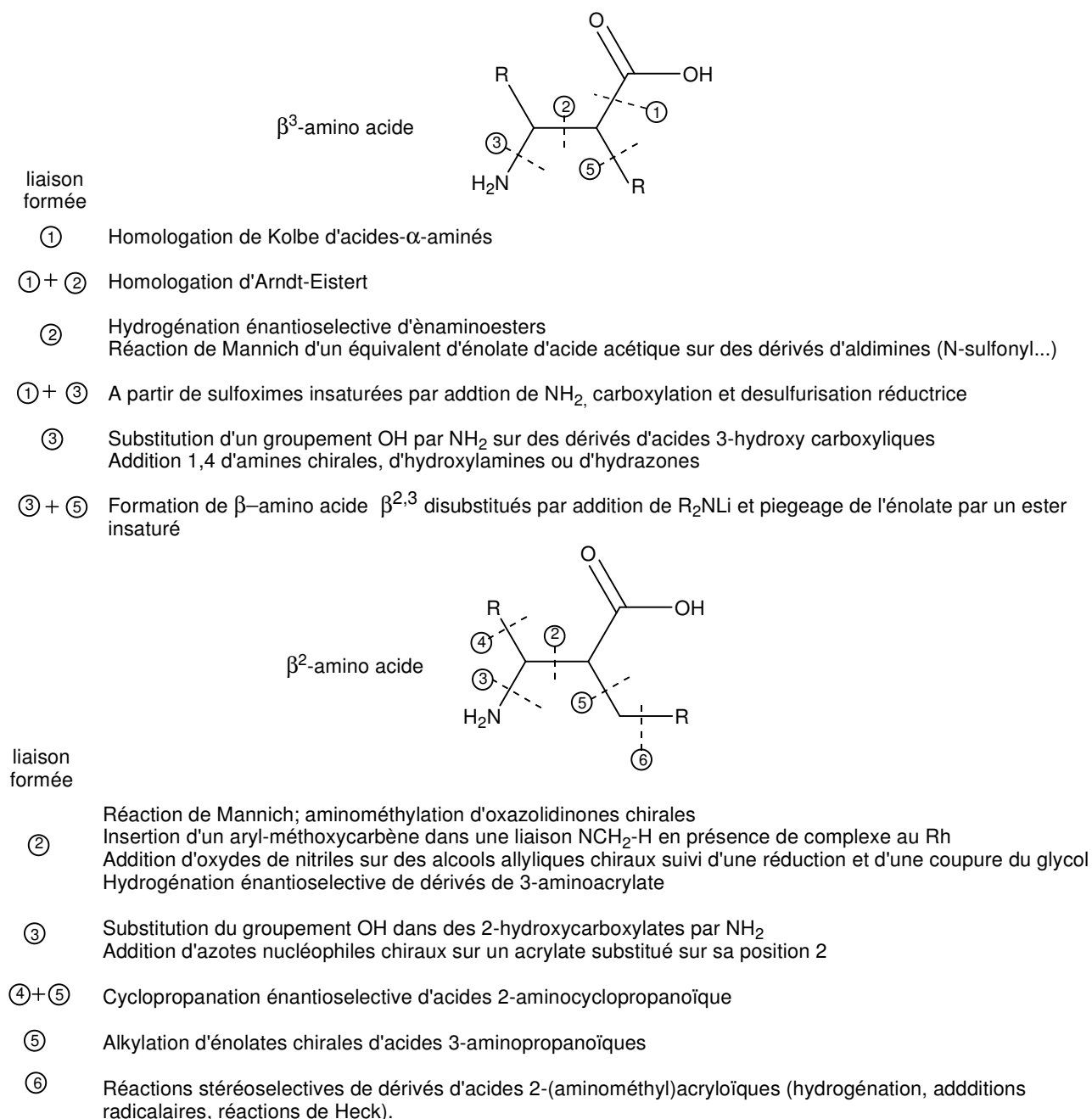


Figure 14. Résumé des réactions conduisant aux β -amino acides énantiomériquement purs.

28 Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D., *J. Chemistry & Biodiversity* **2004**, *1*, 1111-1239.

Devant le nombre important de méthodes, nous ne détaillerons que les principales et les plus utilisées concernant d'une part la synthèse des β^3 -amino acides et d'autre part celles concernant la synthèse des β^2 -amino acides.

I. 4. 1) Les β^3 -amino acides

Les deux méthodes les plus rencontrées dans la littérature concernant l'obtention des β^3 -amino acides sont l'homologation de Kolbe et la réaction d'Arndt-Eistert (Figure 15). L'avantage de ces deux méthodes est qu'elles utilisent, la plupart du temps, comme produits de départ, des acides α -aminés qui sont accessibles et énantio purs.

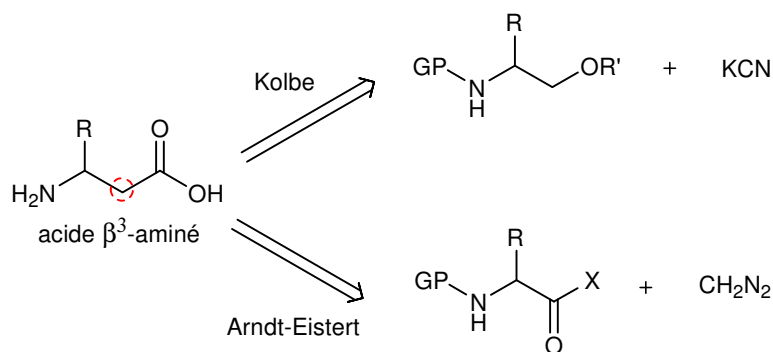


Figure 15.

- Homologation de Kolbe

L'homologation de Kolbe consiste en une homologation d'une chaîne carbonée portant une fonction acide carboxylique. La fonction acide carboxylique est réduite en alcool qui est activé afin de pouvoir être substitué par un groupement cyano. Ce dernier étant ensuite dérivé en acide carboxylique (Schéma 1).

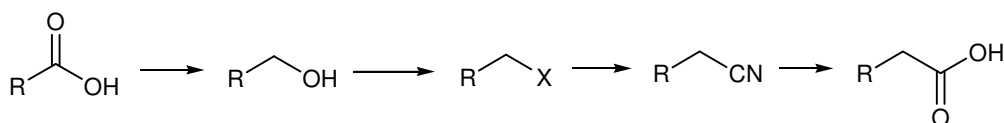


Schéma 1. Schéma général de l'homologation de Kolbe.

L'équipe de Villarasa²⁹ s'est servie de cette réaction pour synthétiser un β -amino acide à partir de (S)-phényl-alaninol. Ce composé, obtenu avec un rendement global de 27 % sur six étapes, est utilisé comme précurseur dans la synthèse d'une plateforme β -térapeptidique cyclique (Schéma 2).

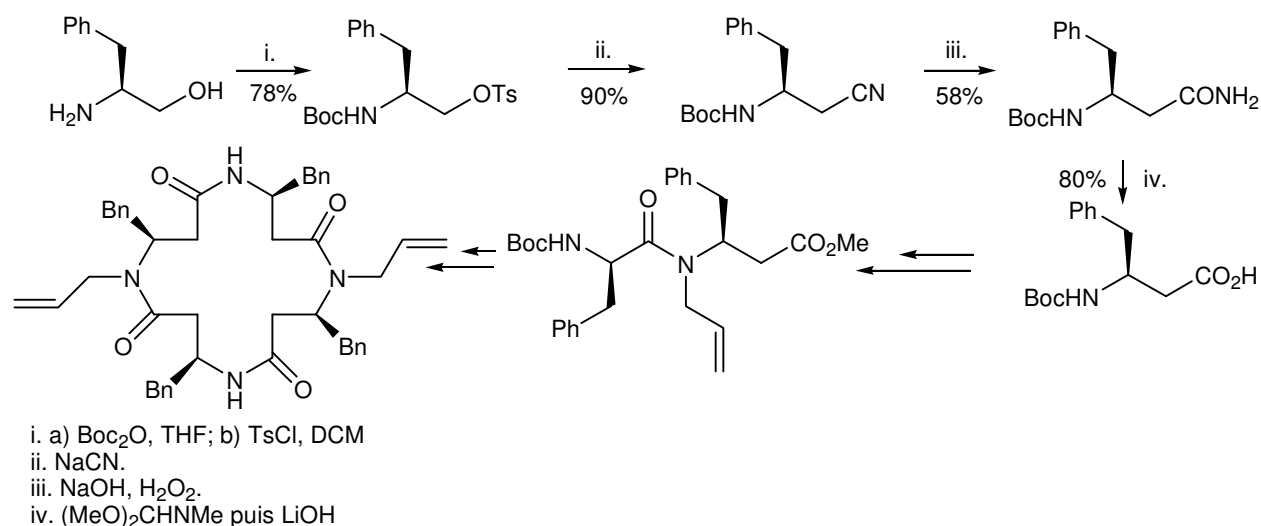


Schéma 2.

- Réaction d'Arndt-Eistert

Suivant le même principe que la réaction de Kolbe, la réaction d'Arndt-Eistert³⁰ est une élongation de chaîne d'un carbone. La fonction acide carboxylique de départ est dérivée en α -diazocétone qui subit un réarrangement de Wolff en présence de sels d'argent (Schéma 3).

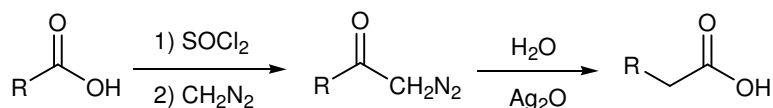


Schéma 3. Schéma général de la réaction d'Arndt-Eistert.

Cette méthode de préparation des β^3 -amino acides est la plus utilisée, notamment par l'équipe de Seebach³¹ car c'est la méthode la plus directe et qui utilise des conditions douces

29 Sutton, P. W.; Bradley, A.; *et al.* *Tetrahedron* **2000**, 56, 7947-7958.

30 Bachmann, W.; Struve, W. 'The Arndt-Eister Synthesis', Vol 1. Eds. W. E. Bachmann, Fieser, L. F., John Wiley & Sons, New York **1942**, 38-62.

31 Seebach, D.; Overhand, M.; *et al.* *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 913-941.

compatibles avec la plupart des fonctions. Yuan³² a également utilisé cette réaction afin de synthétiser le β -amino acide **12** avec un rendement de 58 %, dérivé de l' α -peptide correspondant (Figure 16). Le composé **12** est un précurseur dans la synthèse totale du TAN qui est un antibiotique dipeptidique naturel luttant contre les infections nosocomiales causées par des Staphylocoques.

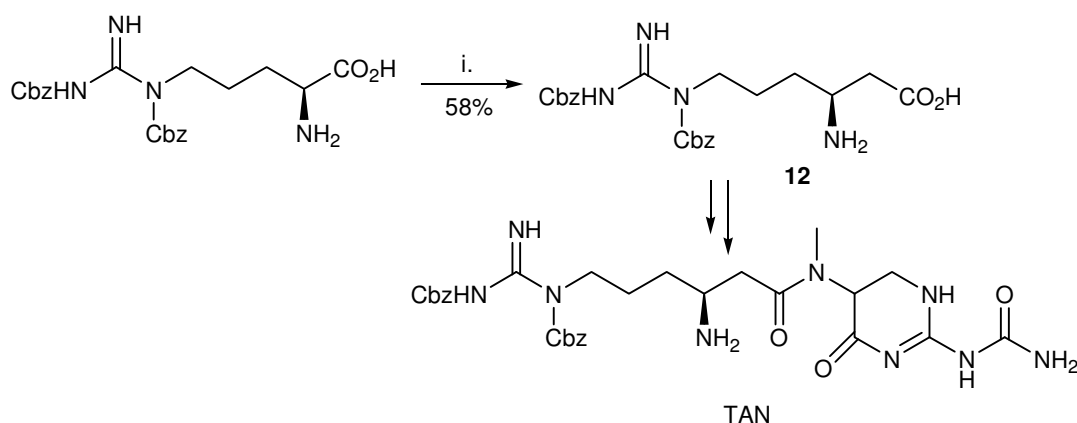


Figure 16.

I. 4. 2) Les β^2 -amino acides

Les β^2 -amino acides sont plus difficilement accessibles car leur synthèse implique la création d'un carbone asymétrique. Néanmoins les méthodes donnant les résultats les plus probants sont l'amidomethylation (qui est une forme de réaction de Mannich) et l'addition de nucléophiles chiraux (Figure 17).

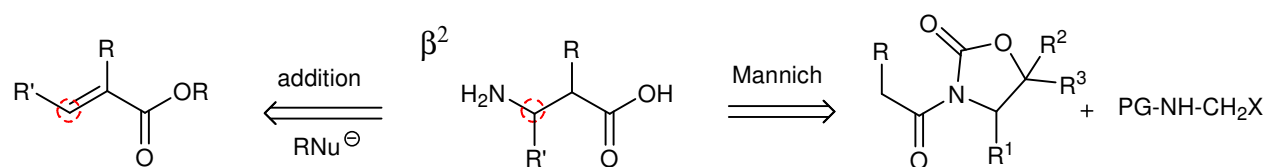


Figure 17.

- Amidomethylation

Cette réaction asymétrique consiste à alkyler la position α d'un acide carboxylique préalablement converti en oxazolidone (Schéma 4).

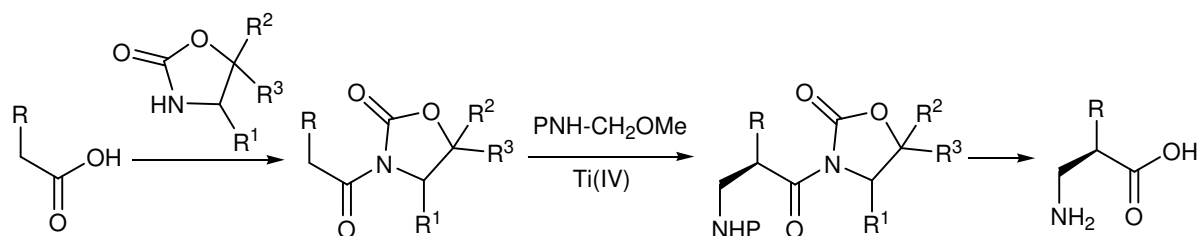


Schéma 4. Schéma général de l'amidométhylation.

Cette réaction permet à Seebach *et al.*³³ de synthétiser divers β^2 -amino acides homologues aux acides α -aminés naturels. La copule chirale de type oxazolidone permet d'obtenir les composés alkylés **13** avec de bons rendements (allant de 60 à 90 %) et avec une bonne stéréosélectivité (allant de 80 à 98 %). Les rendements des β^2 -amino acides énantio purs sont corrects (Figure 18).

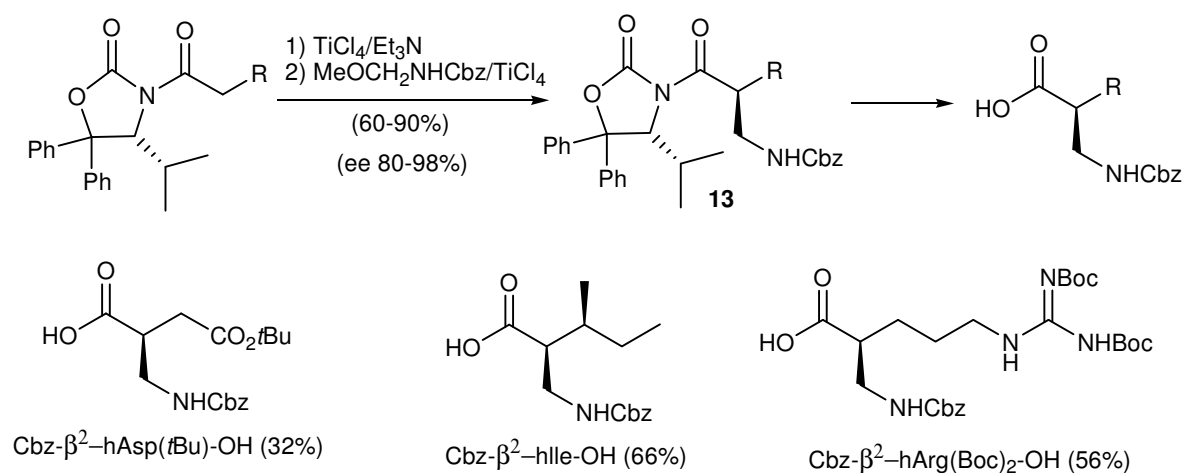


Figure 18.

- Addition de nucléophiles chiraux

Récemment la synthèse asymétrique de β^2 -amino acides (et $\beta^{2,3}$) via une addition conjuguée d'amines chirales métallées a intéressé beaucoup d'équipes de recherches. Ces

réactions impliquent l'addition d'amidures lithiées provenant des amines chirales correspondantes sur des esters α,β -insaturés (Schéma 5).

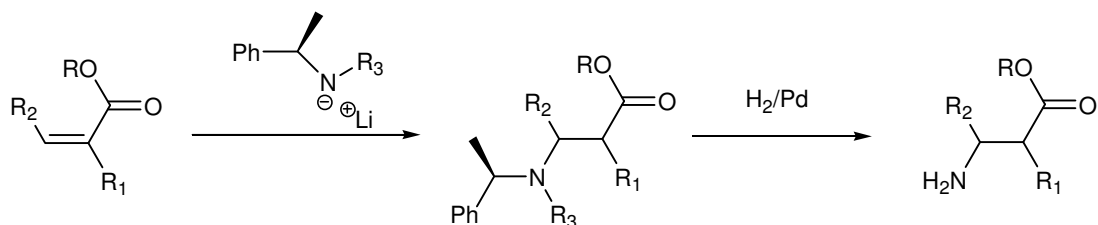


Schéma 5. Schéma général d'addition de nucléophiles chiraux.

Ce type d'addition asymétrique pour former des β -amino acides est très utilisé, notamment par Davies³⁴, qui s'en est servi pour obtenir un β -amino acide nécessaire à la synthèse de sperabilline qui est un antibiotique naturel, inhibiteur de bactérie Gram-positif et négatif (Figure 19). L'addition d'amidure s'est faite avec un rendement correct et une bonne diastéréosélectivité.

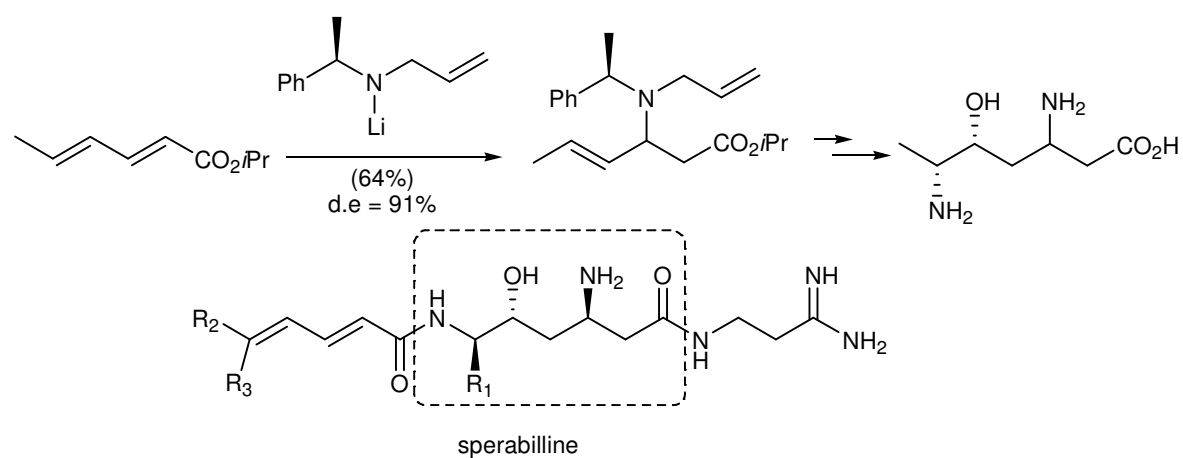


Figure 19.

34 Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9313-9316.

II. Les glyco-amino acides (GAAs)

II. 1. Généralités

On définit les GAAs comme étant des sucres contenant au moins un groupement amino et un groupement carboxyle sur l'un des atomes du cycle glucidique. Ils combinent des éléments structuraux des acides aminés et ceux d'un monosaccharide. Leur introduction dans des chaînes peptidiques permet d'obtenir de nouvelles structures apparentées aux glycoprotéines. Ils possèdent des fonctions hydroxyles fonctionnalisables permettant d'apporter des modifications structurales comme, par exemple, l'ajustement de la lipophilie de ces structures. Les amino acides glucidiques peuvent, en outre, posséder une conformation restreinte induite par le cycle qui peut se répercuter sur la structure des peptides dans lesquels ils sont incorporés.

Les GAAs sont différenciés par la position des groupements amino et carboxyle sur la structure osidique (α , β , γ , δ -GAA). Ces groupements pouvant être directement portés ou non par la structure du sucre (Figure 20).

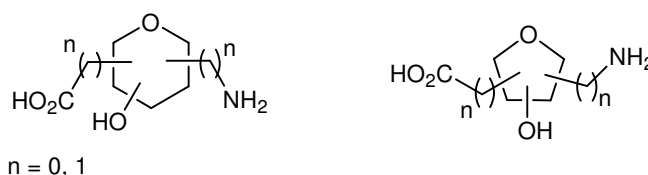


Figure 20. Structure des glyco-amino acides pyranosidiques et furanosidiques.

Une revue rapide de l'utilisation des GAAs dans ce domaine est intéressante. Dans un premier temps, nous verrons qu'il existe quelques GAAs naturels. Dans un second temps, nous étudierons les différentes applications visées par la synthèse de ces composés. La classe particulière des glycosyl-amino acides anomères fera l'objet d'une présentation spécifique.

II. 2. Composés naturels

Le plus important et abondant exemple de GAAs naturels sont les acides sialiques que l'on retrouve à la périphérie des glycoprotéines. On dénombre plus d'une quarantaine de dérivés naturels de l'acide sialique, se distinguant par leur *O* et *N*-substitution. Cette famille de GAAs naturels dérive de l'acide neuraminique **14** (Figure 21).

La siastatine **15** est un inhibiteur de β -glucuronidase et *N*-acétylneuraminidase isolé de cultures de *Streptomyces avermitilis*. Le composé **15** est un GAA un peu particulier puisqu'il comporte, entre autre, un azote dans le cycle pipéridinique. L'hydantocidine **16** est un autre GAA naturel, qui en plus de son activité herbicide est un inhibiteur de croissance des plantes. Elle associe un motif ribose fusionné à un noyau hydantoïne en position anomère.

On peut également citer des molécules plus complexes comme les nikkomycines **17**. Ce sont des nucléosides peptidiques aux propriétés antibiotiques isolés à partir de cultures de *Streptomyces avermitilis*. Ces composés inhibent les chitines synthétases et montrent des activités antifongiques, insecticides et acaricides. Comme dernier exemple, nous citerons l'ezomycine **18** qui est également un antibiotique nucléosidique composé, entre autres, de deux différents acides uroniques.

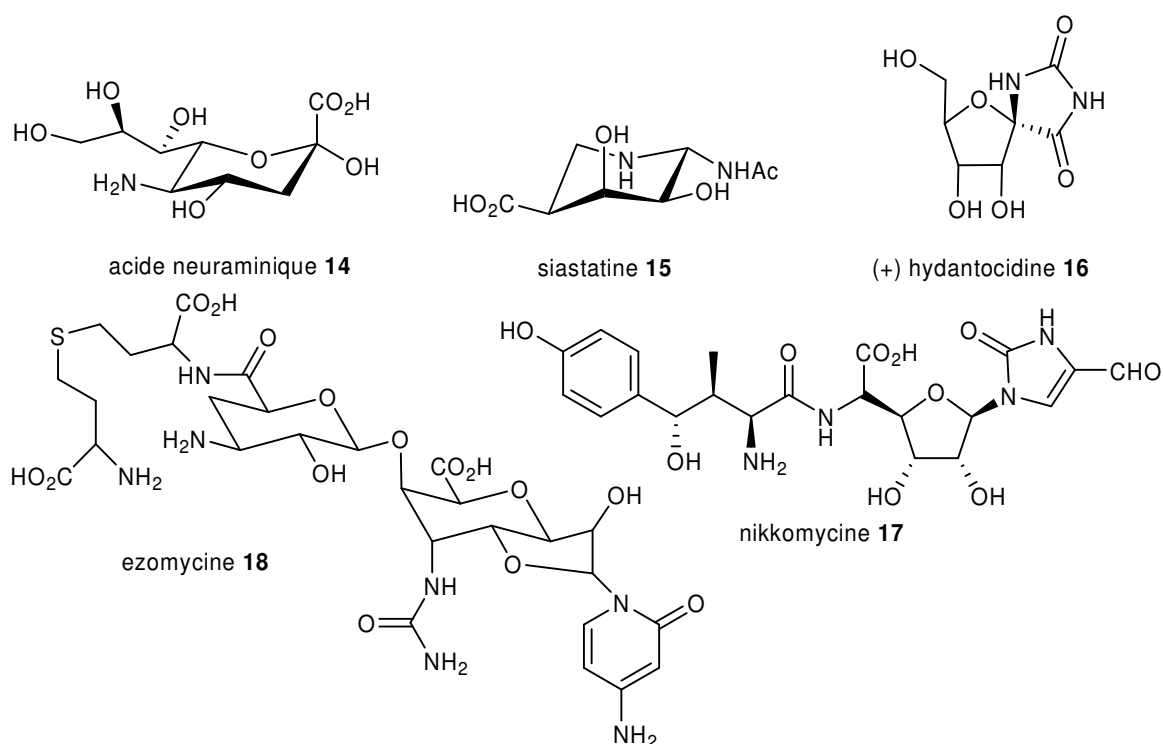


Figure 21.

II. 3. Applications

II. 3. 1) Motifs structurants au sein de séquences peptidiques

L'utilisation des GAAs en tant qu'unité structurale à conformation restreinte dans des oligopeptides, a été effectuée dès 1994 par Kessler³⁵. Pour cela, il a incorporé un GAA pyranosique au sein d'un peptide cyclique mime de la somatostatine. Suite à ces travaux, Kessler³⁶ détermina quelles conformations locales restreintes pouvaient être visées en fonction du type de GAA incorporé dans le squelette peptidique (Figure 22). Ainsi l'introduction d'un γ -, d'un β -, ou d'un δ -amino acide produira, dans la séquence peptidique, un coude de type β , γ ou encore un enchaînement linéaire.

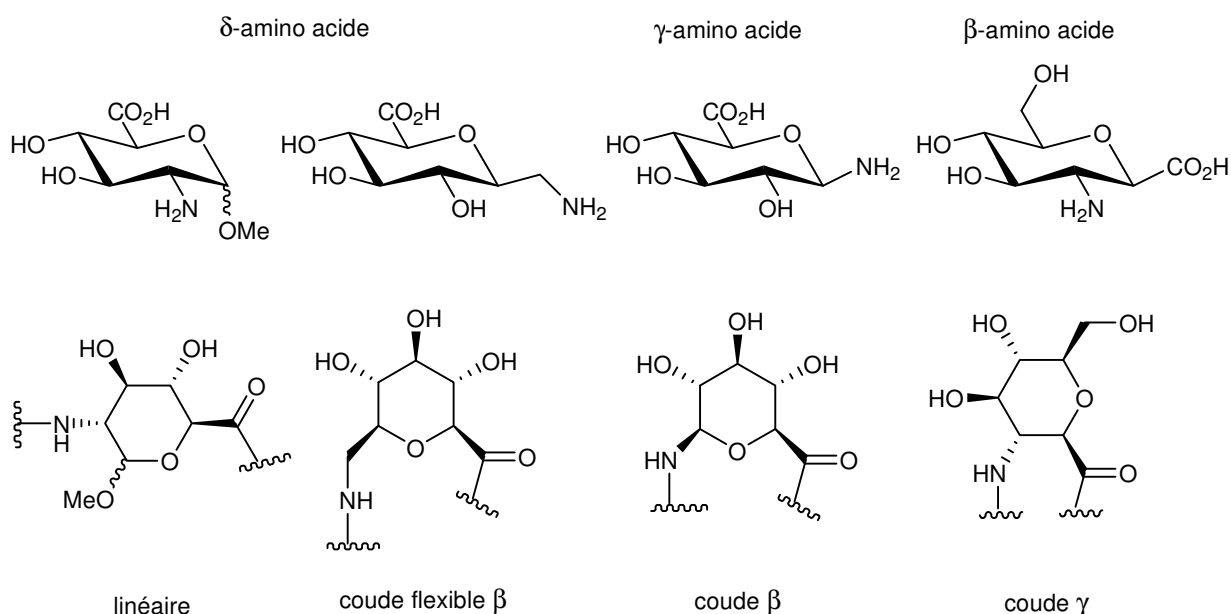


Figure 22.

Ainsi la conformation restreinte induite et la stéréochimie bien définie des groupements portés par le résidu sucre font des GAAs des composés de choix pour la synthèse de mimes peptidiques.

35 Graf von Roeden, E.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 670-671.

36 Graf von Roeden, E.; Lohof, E.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10156-10167.

- Mimes de la somatostatine

Comme nous l'avons déjà vu dans la première partie sur les β -amino acides (cf. p. 83), la somatostatine est un tétradécapeptide jouant un rôle important dans de nombreux processus biologiques comme celui, entre autre, d'inhibiteur de la sécrétion d'hormones de croissance.

Le groupe de Kessler³⁶ fut le premier à introduire un GAA **19** dans cet oligopeptide. Ce dérivé de l'acide glucosyluronique est introduit en tant qu'isostère du dipeptide Phe-Pro (Figure 23) dans la séquence [-Phe-Pro-Phe-Trp-Lys-Thr] (peptide cyclique de référence qui présente une activité similaire à la somatostatine). Cette incorporation était sensé mimer le coude β présent dans le peptide cyclique d'origine.

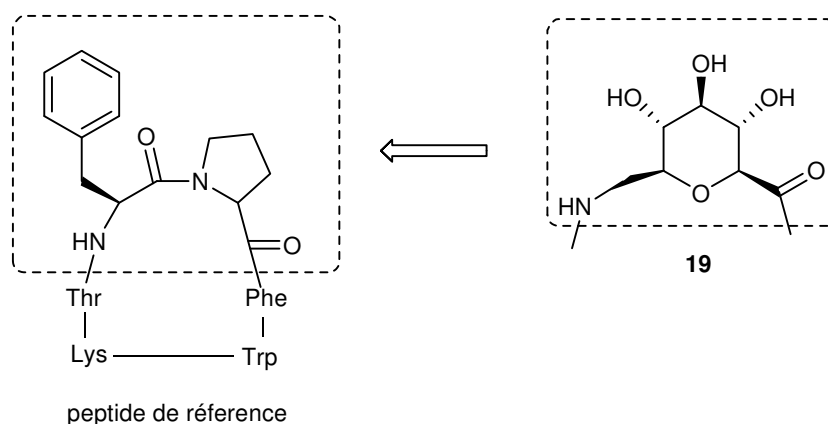


Figure 23.

Une étude conformationnelle montre que le γ -GAA **19** induit, comme supposé, un coude β dans le cycle peptidique. Ce mime de la somatostatine a été testé afin de déterminer son activité biologique, il s'avère qu'il est 75 fois moins actif que le peptide de référence.

Plus récemment, le même groupe a démontré que les analogues **21** et **22** (Figure 24) contenant le β -GAA **20** possèdent une forte activité antiproliférative et apoptique contre des souches multi résistantes du carcinome hépatocellulaire³⁷. Les peptides ont été assemblés sur support solide en utilisant du HATU et du HOBt comme agents de couplage. La cyclisation a été réalisée en employant du DPPA comme agent acylant. Deux autres analogues **23** et **24** ont

³⁶ Graf von Roedern, E.; Lohof, E.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10156-10167.

³⁷ Gruner, S.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491-514.

également été synthétisés en remplaçant le groupement tryptophane par un groupement benzothiényne.

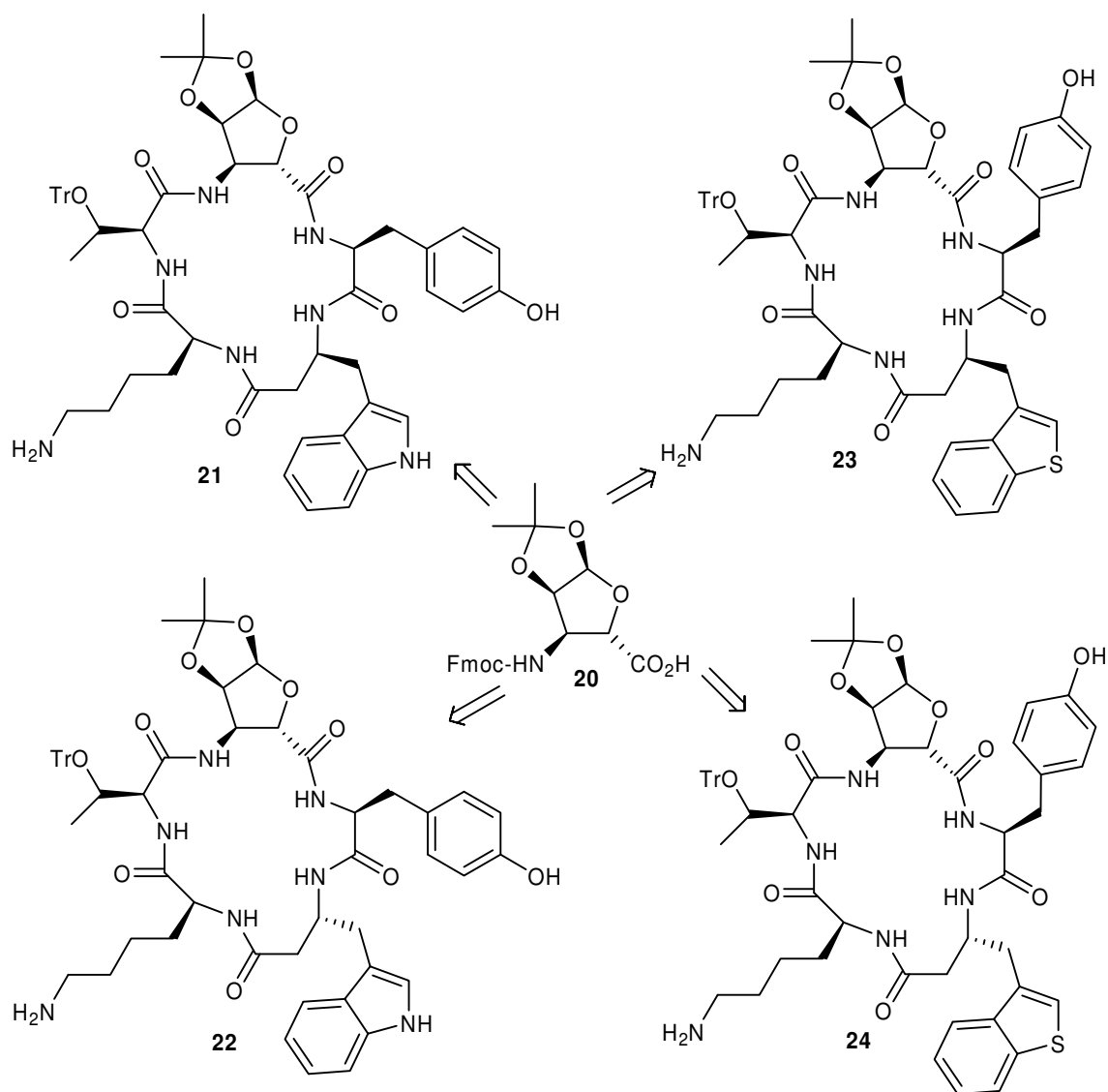


Figure 24.

- Mimes de l'enképhaline

Suite à la découverte en 1973 de récepteurs opoïdes spécifiques de la morphine, l'existence de ligands endogènes capables d'interagir avec ces récepteurs a rapidement été suggérée. Les enképhalines sont les premiers peptides opioïdes endogènes isolés et séquencés³⁸. Ce sont deux pentapeptides qui ne diffèrent que par le cinquième résidu : la Met-

36 Graf von Roedern, E.; Lohof, E.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10156-10167.

enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) et la Leu-enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu). Etant donné leurs potentielles propriétés analgésiques et leur présence dans de nombreuses structures nerveuses et endocrines, la synthèse de mimes des enképhalines est devenue un champ de recherche majeur.

Des études ont montré que la séquence Gly-Gly servait de bras espaceur flexible entre le résidu Tyr, essentiel pour l'activité, et la séquence Phe-Leu, nécessaire pour la sélectivité. C'est pourquoi beaucoup de travaux ont pour but le remplacement de cette séquence par des GAAs.

Kessler³⁶ fut le premier à s'être intéressé à la synthèse de ce type d'analogues en remplaçant la séquence Gly-Gly par deux δ -GAAs pyranosidiques différents (Figure 25). Les deux analogues **25** et **26** ont été assemblés à partir du dipeptide H-Phe-Leu-OMe, en utilisant un système de couplage EDCI/HOBt avec des rendements respectifs de 34 % et de 50 %. Ces deux analogues n'ont montré aucune activité biologique.

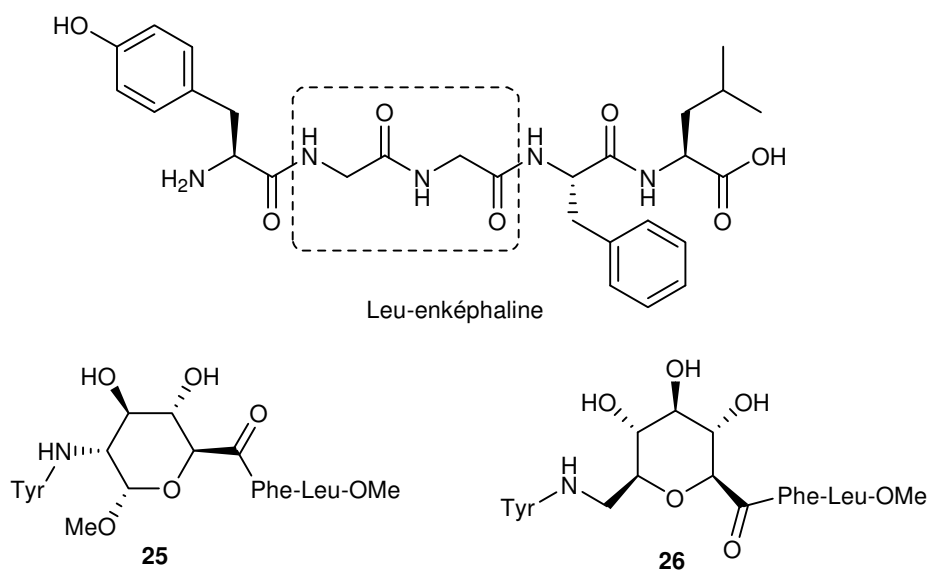


Figure 25.

En se basant sur le fait que de nombreux récepteurs opioïdes contiennent au moins deux cycles aromatiques proches, Chakraborty *et al.*³⁹ ont remplacé la séquence Gly-Gly par divers GAAs furanosidiques en regardant lesquels pouvaient amener les résidus aromatiques de la

38 Lord, J. A. H.; Waterfield, J.; Hughes, X.; Kosterlitz, H. W. *Nature* **2005**, 267, 495-498.

39 Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6441-6457.

Tyr et de la Phe à proximité l'un de l'autre. Leurs travaux ont ainsi abouti aux analogues **27** et **28** (Figure 26).

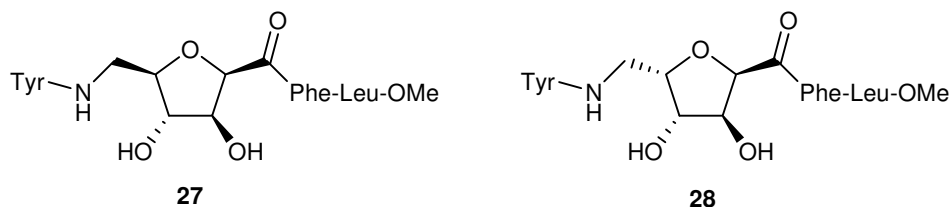


Figure 26.

Une étude conformationnelle de ces deux composés a montré qu'ils adoptaient une conformation inhabituelle de pseudo coude β engendrée par une liaison hydrogène entre le NH(Leu) et le OH(C₃(sucre)) formant ainsi un cycle à neuf chaînons. Cet agencement amène les deux cycles aromatiques à proximité. Des tests biologiques *in vivo* sur l'activité analgésique de ces deux analogues ont été effectués. Il s'est avéré que leur activité était similaire à celle de la Leu-enképhaline-OMe (ED₅₀ = 1,14 μ M pour le composé **27** et ED₅₀ = 1,35 μ M pour le composé **28**).

Overhand^{40,41} s'est également intéressé à la modification de la Leu-enképhaline. Les analogues **29** et **30** (Figure 27) diffèrent de ceux de Chakraborty et de Kessler par le groupement amino qui est directement attaché au sucre. Ce groupement est introduit par un réarrangement de Curtius à partir des dérivés acides carboxyliques correspondants.

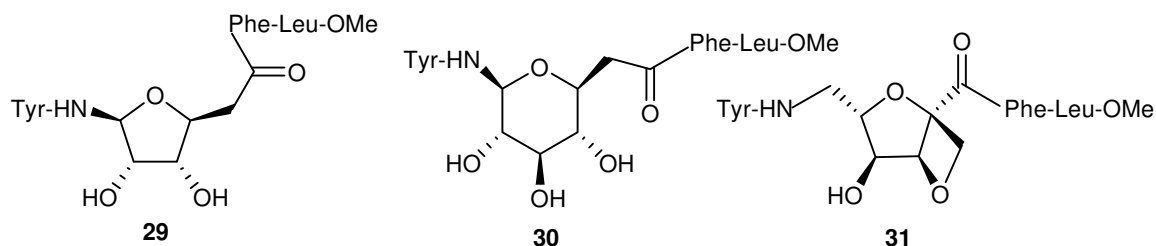


Figure 27.

L'affinité de ces composés vis-à-vis de récepteurs opioïdes a été testée. Les résultats montrent que cette affinité est très fortement diminuée. C'est pourquoi ils se sont orientés vers

40 Van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1704-1710.

41 Van Well, R. M.; Meijer, M. E. A.; *et al. Tetrahedron* **2003**, 2423-2434.

la synthèse d'un nouvel analogue incorporant un γ -GAA possédant une structure de type oxetane **31** (Figure 27). Ce composé devrait amener une plus grande rigidité et donc augmenter la reconnaissance vis-à-vis des récepteurs opioïdes, cependant il n'a pas encore été testé.

En 2004, Herradon *et al.*⁴² ont également travaillé sur la synthèse de mimes d'enképhalines en utilisant le GAA **32** comme isostère du dipeptide Gly-Gly (Figure 28). Vu que l'activité biologique des enképhalines dépend des substituants du C- et N-terminal, ils ont synthétisé plusieurs analogues différemment substitués sur ces positions (**33** et **34**). Ces analogues n'ont pas été testés pour le moment.

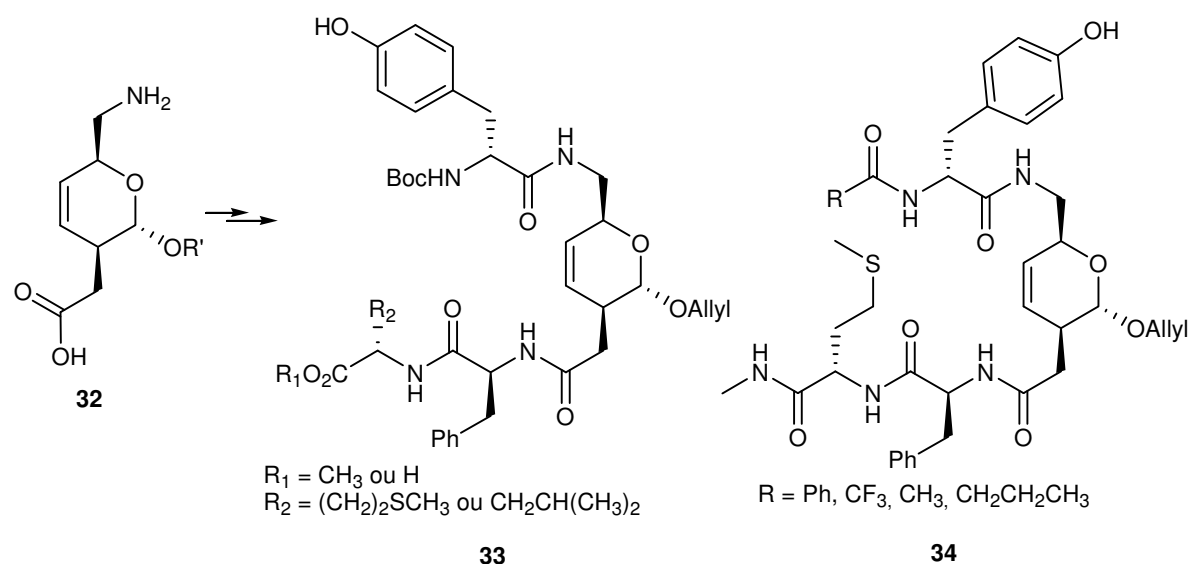


Figure 28.

Une autre façon d'aborder la synthèse d'analogues peptidiques est de les glycosyler. En effet, plusieurs études ont montré que la glycosylation d'entités peptidiques par des dérivés du glucose, augmentait leur sélectivité vis-à-vis des récepteurs et augmentait également la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique grâce aux transporteurs du glucose situés dans les cellules membranaires endothéliales⁴³.

42 Montero, A.; Mann, E.; Herradon, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3063-3073.

43 Bell, G. I.; Burant, C. F.; Takeda, J.; Gould, G. W. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 19161-19165.

C'est pourquoi Toth⁴⁴ a trouvé intéressant de greffer un acide glucuronique sur la position C-terminale de la Leu ou de la Met-enképhaline. Son équipe a construit trois analogues **36**, **37**, **38** (Figure 29) sur support solide à partir du précurseur glyco-amino azide **35** en utilisant le système de couplage HBTU/HOBt/DIEA.

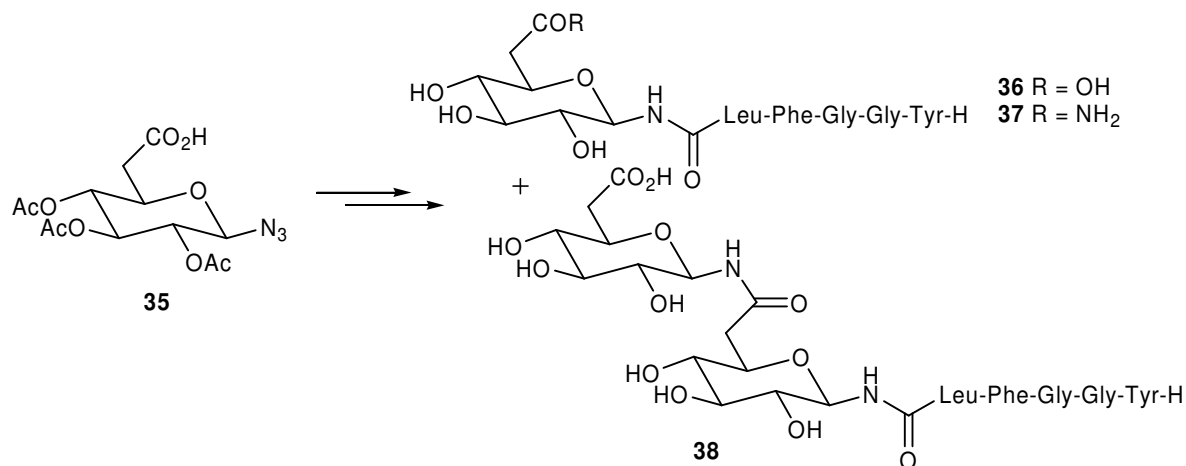


Figure 29.

Une évaluation pharmacologique de ces composés montre que l'analogue **36** est trois fois plus actif que la Leu-enképhaline et qu'il possède une très grande sélectivité vis-à-vis des récepteurs γ , tandis que les analogues **37** et **38** montrent une activité bien moindre.

- Inhibiteur de la protéine farnesyle transferase (PFT)

La PFT est responsable de la mutation de protéines Ras qui entraîne la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses. Les mutations Ras dépendent de la reconnaissance d'une séquence peptidique CA¹A²X (où C = Cys, A = amino acide et X = Ser ou Met). Afin de mieux connaître l'activité biologique vis à vis de la conformation adoptée par la séquence CA¹A²X, Van Boom *et al.*^{45,46} ont utilisé les GAAs **39** et **40** comme des isostères peptidiques pour remplacer la séquence A¹A² (Figure 30).

44 Drouillat, B.; Kellam, B.; *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2247-2250.

45 Overkleeft, H. S.; Verhelst, S. H.; *et al. Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4103-4106.

46 El Oualid, F.; Burm, B.; *et al. J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3920-3923.

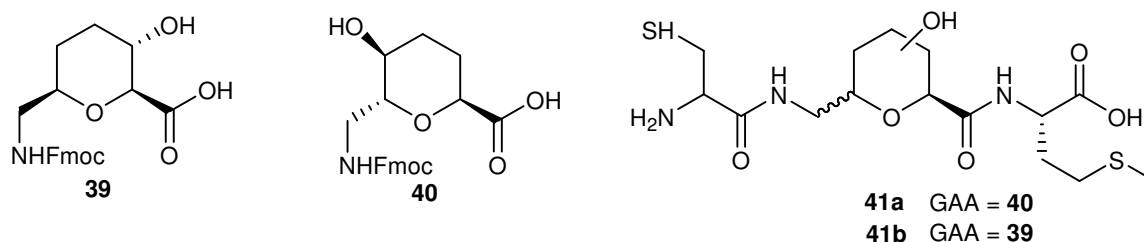


Figure 30.

La synthèse des analogues **41**, réalisée sur support solide en utilisant le système BOP/HOBt/DIPEA comme système de couplage, fût effectuée avec des rendements de l'ordre de 60 %. La détermination des valeurs IC_{50} sur ces analogues révèle que le composé **41a** incluant le GAA **40** est le plus actif de cette série ($IC_{50} = 214 \mu M$).

- Mimes de RGD

Les intégrines, récepteurs de la famille des glycoprotéines hétérodimériques transmembranaires, sont localisées à la surface de nombreux types de cellules. Elles jouent un rôle majeur dans les interactions cellule-matrice. Deux récepteurs de cette famille ont été particulièrement étudiés l' $\alpha_v\beta_3$ et l' $\alpha_{IIb}\beta_3$. Le premier joue un rôle dans l'angiogenèse et les métastases tumorales, le second régule l'agrégation des plaquettes. Les ligands reconnus par ces récepteurs possèdent le motif RGD (Arg-Gly-Asp).

Pour former des analogues de ces ligands, l'équipe de Kessler⁴⁷ est partie du pentapeptide cyclique [-Arg-Gly-Asp-Phe-Val-] qui se lie sélectivement au récepteur $\alpha_v\beta_3$ des intégrines. La séquence Phe-Val induit un pseudo coude β qui est nécessaire à la reconnaissance du motif RGD envers son récepteur. C'est pourquoi ils ont décidé de la substituer par un γ -GAA (Figure 31). Les deux analogues **42- α** et **42- β** montrent une forte activité vis-à-vis du récepteur $\alpha_v\beta_3$ (IC_{50} **42- β** = 25 nM) mais le composé **42- β** montre aussi une forte activité envers l'autre récepteur $\alpha_{IIb}\beta_3$ ($IC_{50} = 13$ nM), ce qui n'est pas le cas du dérivé α . Cette perte de sélectivité pourrait s'expliquer par la plus grande flexibilité du composé β par rapport au composé α .

47 Lohof, E.; Planker, E.; *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2761-2777.

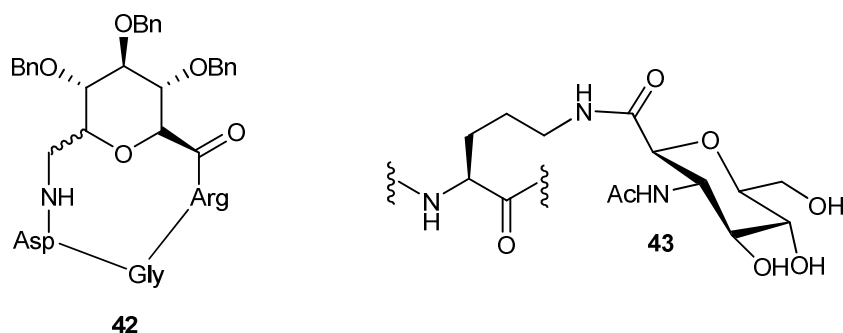


Figure 31.

Kessler a également effectué une glycosylation sur le pentapeptide cyclique qui a été rendue possible par la substitution du motif Val par un motif Lys. Différents GAA ont été utilisés pour ces glycosylations. Le composé **43** est un exemple significatif de ces GAAs, puisqu'il présente, parmi tous les analogues synthétisés, la plus grande activité inhibitrice vis-à-vis du récepteur $\alpha_V\beta_3$ ($IC_{50} = 1,4$ nM).

Le groupe d'Overhand⁴⁸ a également mis en œuvre la synthèse d'analogues du motif RGD en proposant cinq peptides cycliques contenant un ou deux GAAs furanosidiques ainsi que les amino acides du RGD (Figure 32). Seul le composé **44** a présenté une activité prometteuse comme inhibiteur des récepteurs $\alpha_V\beta_3$ et le $\alpha_{IIb}\beta_3$. Des études conformationnelles sont en cours pour modifier la structure des analogues afin d'améliorer leur affinité envers les intégrines.

48 Van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 331-334.

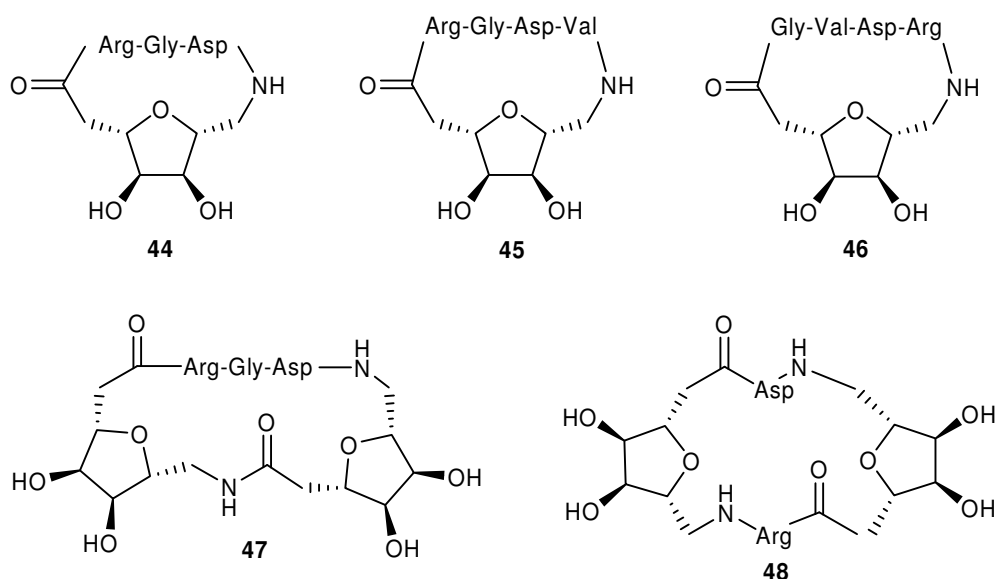


Figure 32.

- Mimes de la Gramicidine S

La gramicidine S est un peptide naturel ayant des propriétés antibiotiques vis-à-vis des Gram-bactéries. C'est un dérivé de la gramicidine, produit par la bactérie Gram positive *Bacillus brevis*. Le problème majeur de cet antibiotique est son incapacité à distinguer les cellules saines, des cellules bactériennes. La gramicidine S est un cyclodécapeptide de formule $\text{cyclo}(-\text{Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro})_2$ qui forme un coude β stabilisé par la séquence D-Phe-Pro.

Overhand *et al.*⁴⁹ ont synthétisé 8 analogues de la gramicidine S (**49a-d** et **50a-d**) (Figure 33) grâce à un ou deux GAA qui jouent le rôle d'isostère de la séquence peptidique D-Phe-Pro en mimant le coude β . Aucun de ces composés n'a montré d'activité biologique, la série d'analogues **50a-d** a même montré une perte totale de l'activité antimicrobienne.

49 Grotenbreg, G. M.; Timmers, C. M.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3444-3446.

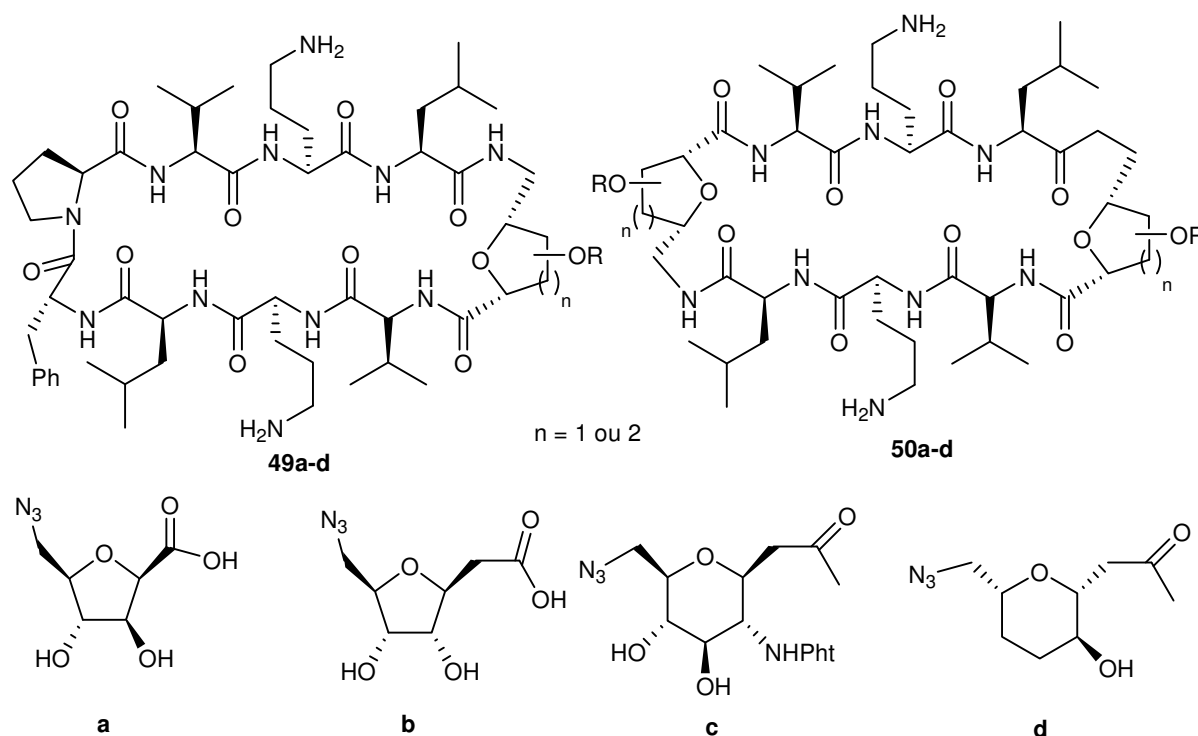


Figure 33.

- Mime du VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)

Le VIP est un neuropeptide naturel contenant 28 acides aminés. Les récepteurs VIP sont surexprimés dans diverses cellules tumorales. Des études *in vitro* suggèrent que ce neuropeptide intervient dans la croissance de certaines cellules cancéreuses. Afin d'inhiber la croissance de ce type de cellule, le développement de composés spécifiques aux récepteurs VIP a été fortement étudié. La séquence peptidique Leu¹-Met²-Tyr³-Pro⁴-Thr⁵-Tyr⁶-Leu⁷-Lys⁸ fait partie de ces composés (Figure 34).

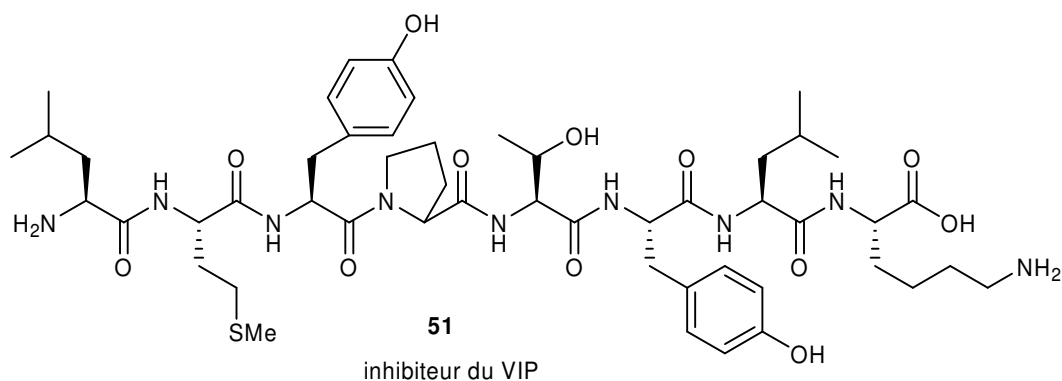


Figure 34.

L'équipe de Chakraborty⁵⁰ a mené une étude conformationnelle sur l'inhibiteur **51** afin de pouvoir construire au mieux des analogues de cet octapeptide. Cette étude montre que l'enchaînement Tyr³-Pro⁴-Thr⁵-Tyr⁶ présente un coude β grâce à une liaison hydrogène intramoléculaire entre le NH(Tyr⁶) et le CO(Tyr³). Trois analogues **52**, **53** et **54** ont été ainsi synthétisés en remplaçant la séquence Tyr³-Pro⁴ par un GAA dérivé du furanose (Figure 35). L'incorporation de ce GAA permet aux analogues d'adopter une conformation similaire au composé **51** mais ils n'ont pas été testés. Ces travaux ouvrent la voie dans la conception de petits peptides mimant la conformation de peptides biologiquement actifs.

50 Chakraborty, T. K.; Reddy Ramakrishna, V.; *et al. Tetrahedron* **2004**, 60, 8329-8339.

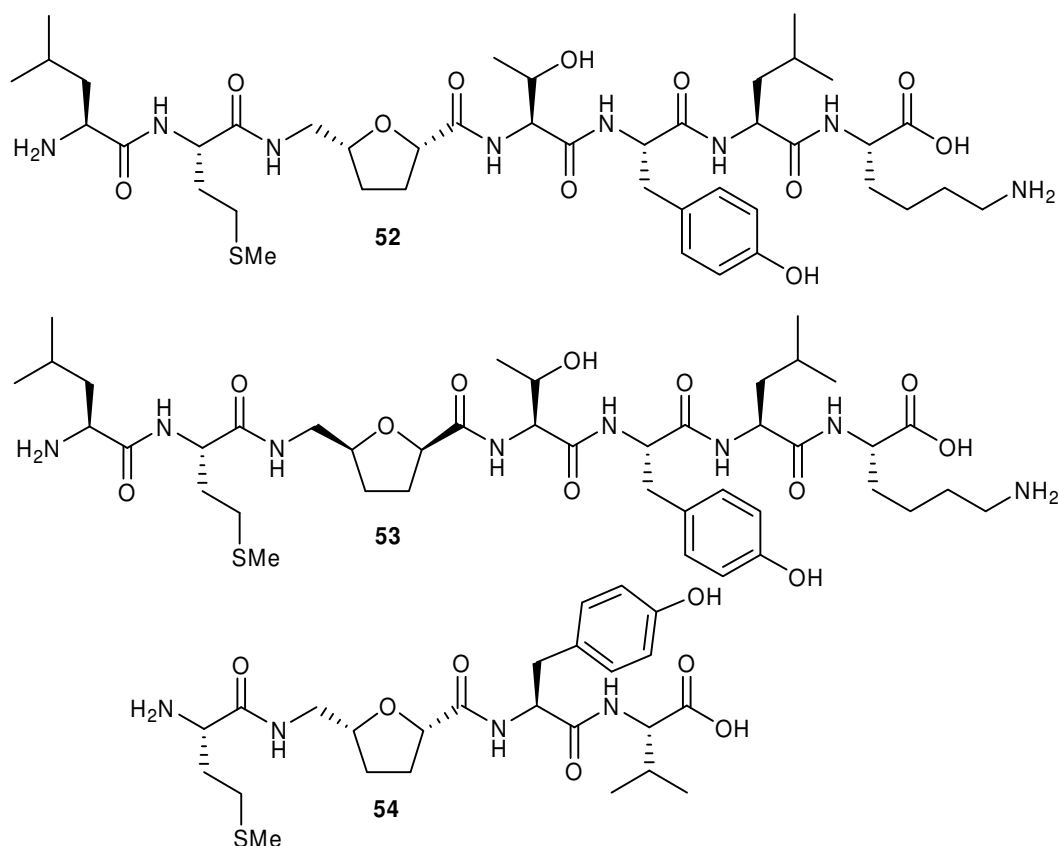


Figure 35.

II. 3. 2) Mimes d'oligosaccharides

Les GAAs sont des précurseurs de choix dans la synthèse de mimes de structures oligosaccharidiques. Utilisant la très établie chimie des peptides, beaucoup de carbopeptoides contenant des acides aminés naturels, des glycosides et autres GAAs, ont été synthétisés. Les oligomères résultants sont des candidats idéaux pour l'obtention de nouveaux composés biologiquement actifs. En effet, ils contournent les difficultés de synthèse des oligosaccharides et la liaison amide créé, offre une plus grande stabilité vis-à-vis des glycosidases.

Lehman⁵¹ fut le premier à synthétiser ce type d'oligomères, suivi par Nicolaou⁵² qui introduisit, entre autre, le terme de carbopeptoides pour décrire ce type de composés. Plus

51 Lehman, E. F. *J. Chem. Ber.* **1975**, 108, 2254-2254.

52 Nicolaou, K. C.; Florke, H.; *et al. Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1775-1778.

récemment, sont apparues diverses synthèses d'oligomères aussi bien en solution⁵³ que sur support solide⁵⁴ visant des mimes d'oligosaccharides et d'oligonucléotides.

Ainsi Goodnow^{55,56} s'est intéressé à la préparation d'agents anti-sens possédant un squelette de type carbopeptoïde afin d'obtenir des composés plus stables, moins toxiques et plus sélectifs (Figure 36).

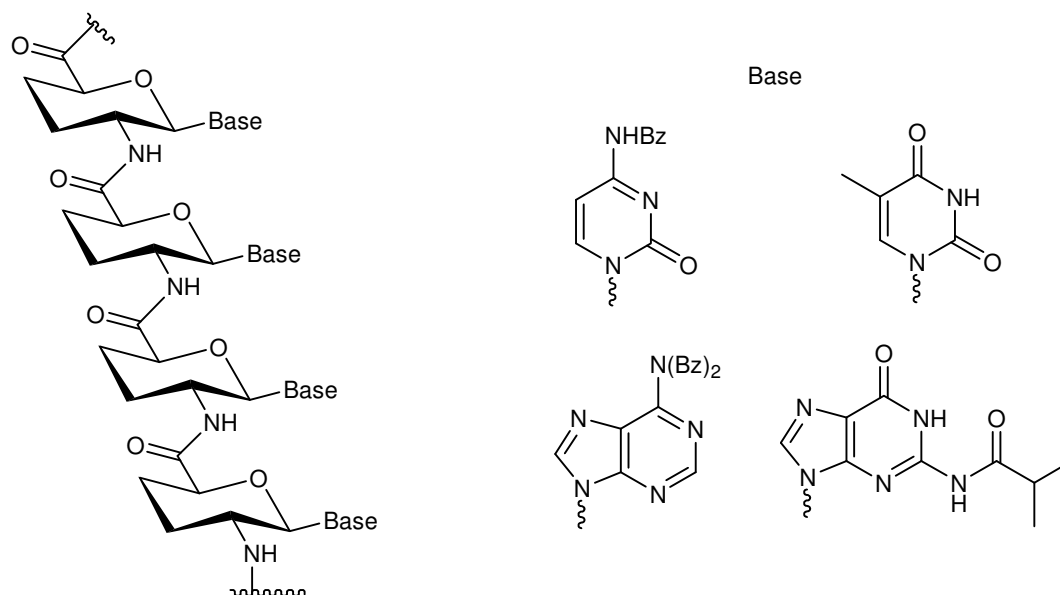


Figure 36.

Ces nouveaux agents anti-sens possèdent une base nucléique attachée par un lien *N*-glycosidique en position anomère de la D-glucosamine. Ces différents mimes présentent une activité et une affinité comparable aux phosphorothioates vis-à-vis de l'ADN et de l'ARN.

Ichikawa⁵⁷ rapporte la synthèse d'oligomères *O*-sulfatés montrant des activités biologiques intéressantes, en partant de quatre monomères GAAs glucosidiques. La fonction acide carboxylique est située en position anomérique β , tandis que la fonction amine est située en position 2, 3, 4 ou 6 du sucre. L'homo-oligomérisation de ces quatre monomères réalisée au BOP aboutit à quatre oligomères différemment liés, dont seulement deux sont représentés dans la Figure 37.

53 Wessel, H. P.; Mitchell, C.; *et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2712-2716.

54 Müller, C.; Kitas, E.; Wessel, H. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 23, 2425-2428.

55 Goodnow, R. A.; Richou, A.-R.; Tam, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3195-3198.

56 Goodnow, R. A.; Tam, S.; Pruess, D. L.; McComas, W. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3199-3202.

57 Suhara, Y.; Yamaguchi, Y.; *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1999-2013.

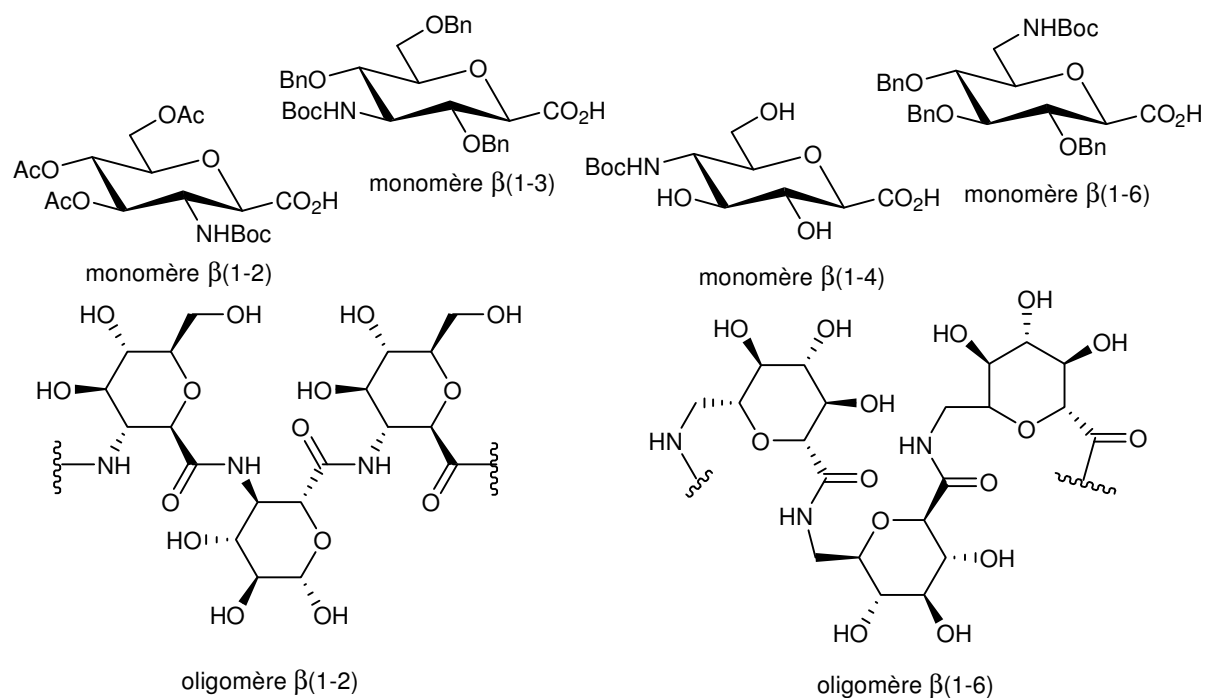


Figure 37.

Une étude conformationnelle a montré que seul l'oligomère $\beta(1-2)$ possède une structuration hélicoïdale à 14 chaînons. Les oligomères, une fois *O*-sulfatés, ont subi divers tests biologiques. Seul l'oligomère *O*-sulfaté $\beta(1-6)$ s'est avéré hautement actif dans l'inhibition de l'infection du VIH-1 avec un IC_{50} de 1 μM . Cependant, du fait de leur taille limitée, aucun n'a montré d'activité anticoagulante de type héparine. L'oligomère tétramérique *O*-sulfaté $\beta(1-2)$ s'est avéré inhiber efficacement les P-selectines qui interviennent au niveau de l'adhésion cellulaire. Tous ces dérivés ont présentés aussi une activité inhibitrice vis-à-vis de l'héparanase, une enzyme clé du processus métastatique qui permet d'envahir des tissus en dégradant les chaînes d'héparane sulfate.

Les travaux de van Boom⁵⁸ introduisent un nouvel aspect à la synthèse d'oligomères GAAs. Pour la première fois, des GAAs glycosylés sont utilisés pour assembler l'oligosaccharide branché **55** qui mime un éliciteur de phytoalexine (antibiotique) (Figure 38).

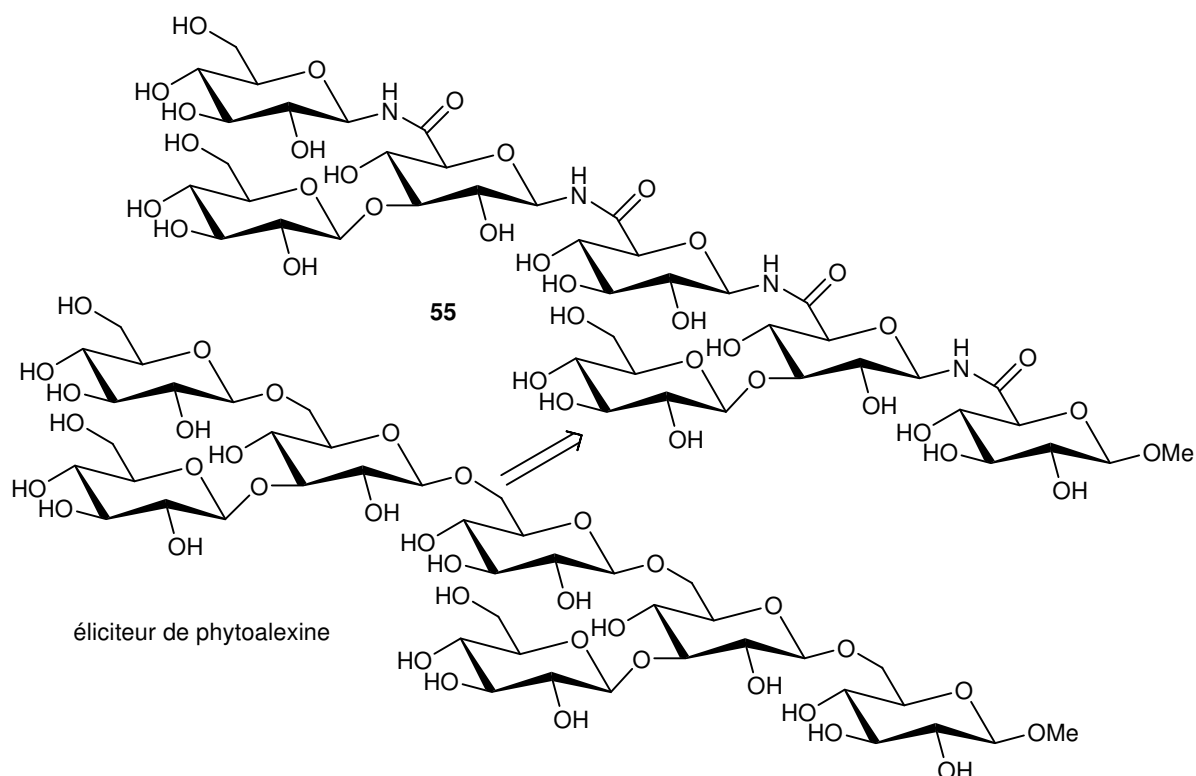


Figure 38.

Dans le composé **55**, quatre liens amides viennent remplacer le lien β -(1,6)-O-glycosidique du pentasaccharide éliciteur. Cet oligomère n'a montré aucune activité, ce qui est probablement dû à la flexibilité réduite des liaisons amides comparées aux liaisons O-glycosidiques C-6 sp^2 .

Afin de synthétiser des mimes d'oligosaccharides branchés, Wittmann⁵⁹ a orienté ses recherches vers les glyco-di-amino acides. Les GAAs utilisés possèdent une fonction amine en β et en γ de la fonction acide carboxylique. Ainsi les précurseurs glucopyranosyle **56** et **57** permettent la formation des deux oligomères **58** et **59** (Figure 39).

59 Sicherl, F.; Wittmann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2096-2099.

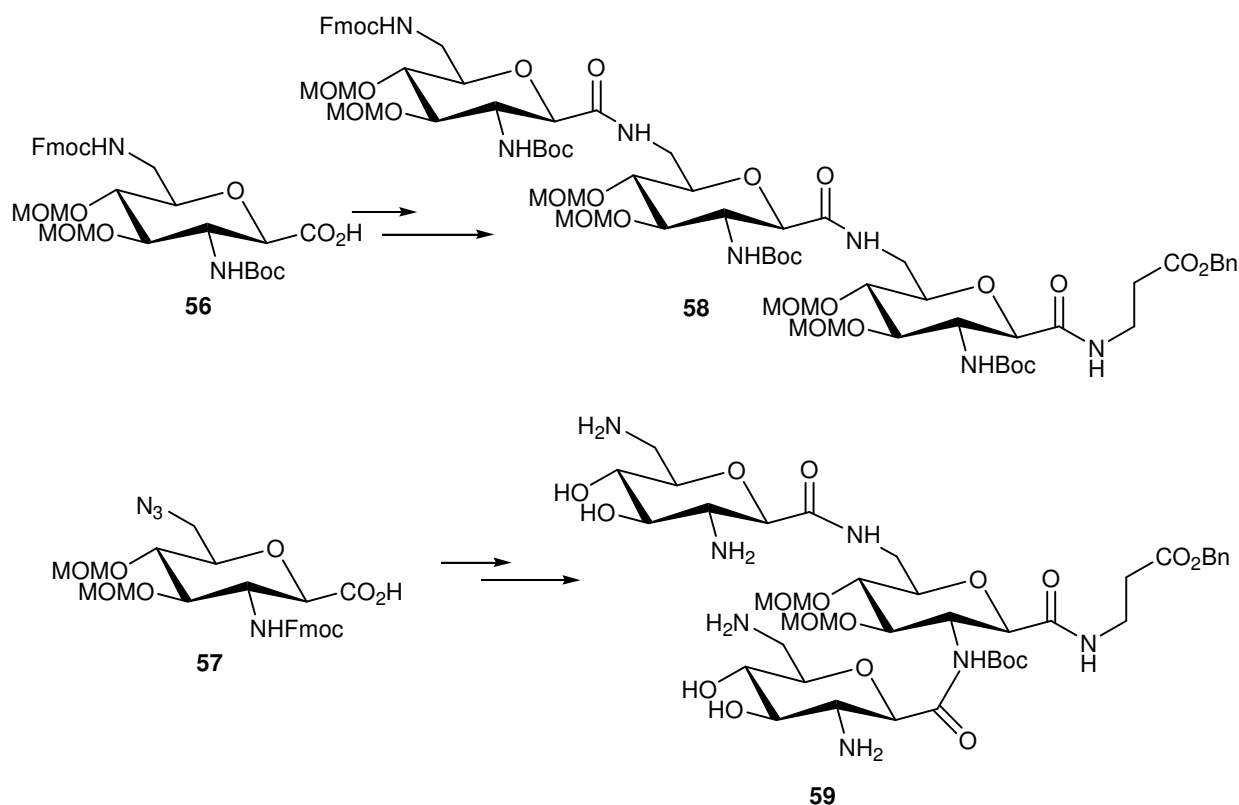


Figure 39.

II. 3. 3) Mimes de structures secondaires

Depuis que l'on a montré que les protéines exercent leurs activités biologiques à travers une petite région de leurs surfaces, leurs fonctions peuvent, en principe, être reproduites sur de plus petites molécules qui conservent les mêmes caractéristiques structurales. Pour cela, on peut introduire des contraintes conformationnelles, notamment en utilisant des cycles ou modifier la chaîne peptidique (ou au moins une partie de celle-ci). Les sucres, en général, et les GAAs en particulier, sont à cet égard de bons outils.

Les oligomères de GAAs sont en effet de très bons peptidomimétiques structuraux de par leur forte propension à adopter une structuration secondaire telle que des hélices ou des coudes. Ces oligomères peuvent être constitués exclusivement du même motif GAA, on parle d'homo-oligomères ou alors ils peuvent être constitués de GAA associés à d'autres acides aminés, on parle alors d'oligomères mixtes.

- Les homo-oligomères

Ils peuvent être formés à partir de γ -GAAs, de β -GAAs ou d' α -GAAs. À ce jour un seul homo-oligomère issu du couplage de résidus α -GAA a été formé⁶⁰ mais il ne présentait pas de structuration secondaire particulière.

Concernant les β -GAAs, Chandrasekhar⁶¹ a proposé une série d'oligomères structurés allant du dimère à l'octamère. S'inspirant de travaux de Kessler⁶² et de calculs en modélisation moléculaire, il a choisi comme GAA de base, l'acide β -aminoxylifuranosique de configuration *cis* afin de favoriser au maximum la structuration (Figure 40). Les oligomères sont préparés selon des conditions de couplages standards en présence de EDCI/HOBt. Des analyses structurales (DC, RMN et MD) ont démontrés qu'à partir du tétramère, les oligomères adoptaient une structuration secondaire hélicoïdale à 14 chaîons. La liaison hydrogène formée s'établissant entre le NH(i) et le CO(i+2).

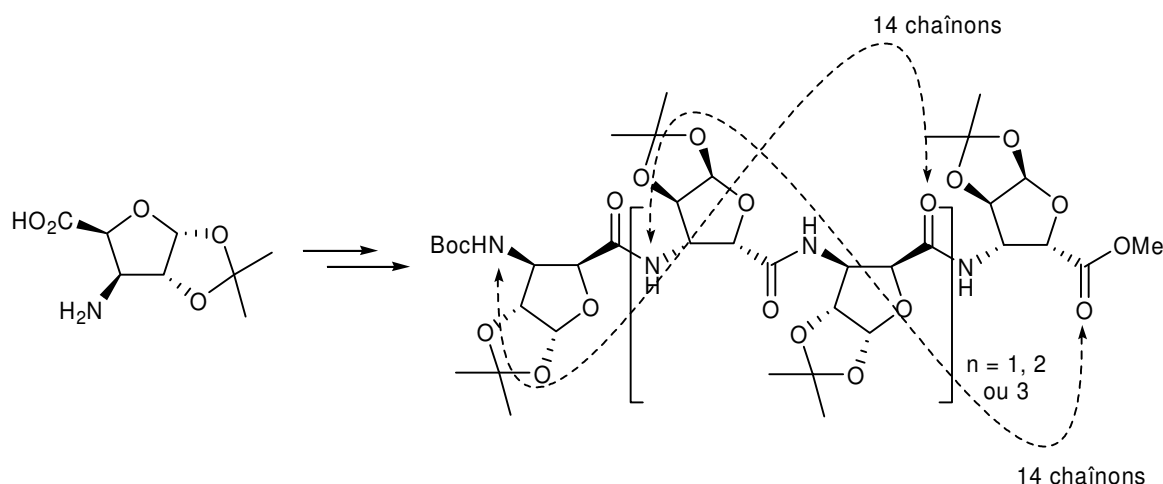


Figure 40.

On dénombre beaucoup de synthèses d'homo-oligomères à partir de γ -GAA⁶³⁻⁶⁵. Le groupe de Fleet^{66,67} fut l'un des premiers à s'intéresser à leurs préparations. Cette équipe a

- 60 Scaffidi, A.; Skelton, B. W.; Stick, R. V.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **2004**, 57, 733-740.
- 61 Chandrasekhar, S.; Reddy, M. S.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13586-13587.
- 62 Sibylle A.; Gruner, W.; *et al.* *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4365-4376.
- 63 Szabo, L.; Smith, B. L.; *et al.* *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1074-1078.
- 64 Nishimura, S.-I.; Nomura, S.; Yamada, K. *Chem. Commun.* **1998**, 617-622.
- 65 Gregar, T. Q.; Gervay-Hague, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1001-1009.
- 66 Long, D. D.; Hungerford, N. L.; *et al.* *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2195-2198.
- 67 Claridge, T. D. W.; Long, D. D.; *et al.* *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2199-2202.

notamment formé⁶⁸ l'octamère **60** issu de l'homo couplage du γ -GAA **61** de configuration D-*lyxo* (Figure 41). Une analyse structurale de cet oligomère montre qu'il possède une structuration secondaire hélicoïdale stabilisée par la formation de liaisons hydrogène formant un cycle à 16 chaînons (entre le NH(i-1) et le CO(i+2)).

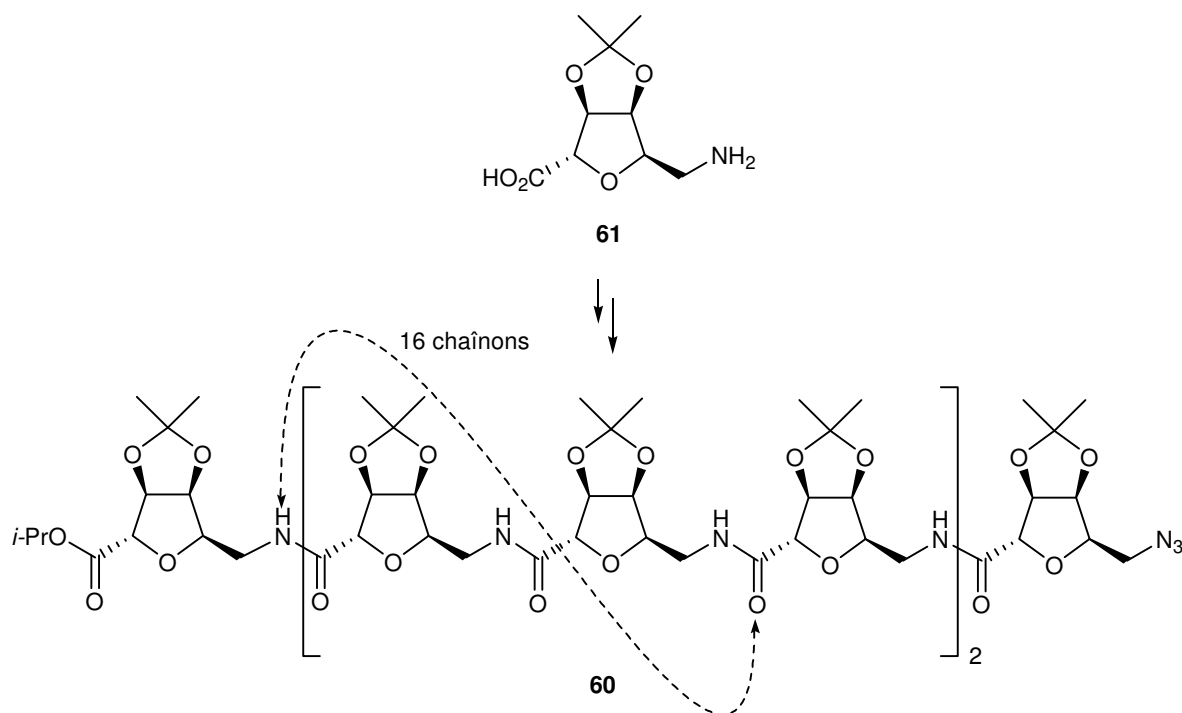


Figure 41.

Fleet a également réalisé l'oligomérisation de ce type de γ -GAA mais avec des sucres de configurations différentes^{69,70} (Figure 42). Ainsi l'homo-oligomère **62** ayant comme unité de base un γ -GAA de configuration D-*galacto* a été synthétisé, mais ne présente aucune structure particulière. L'homo-oligomère **63** issu de l'homo couplage d'un γ -GAA de configuration D-*allo* adopte une structuration de type coude β . La déprotection de ce dernier ne semble pas altérer la structuration secondaire car l'oligomère totalement déprotégé montre une conformation proche de celle du composé **63**.

68 Claridge, T. D. W.; Long, D. D.; *et al. J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2082-2090.

69 Brittain, D. E. A.; Watterson, M. P.; *et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3655-3665.

70 Hungerford, N. L.; Claridge, T. D. W.; *et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3666-3679.

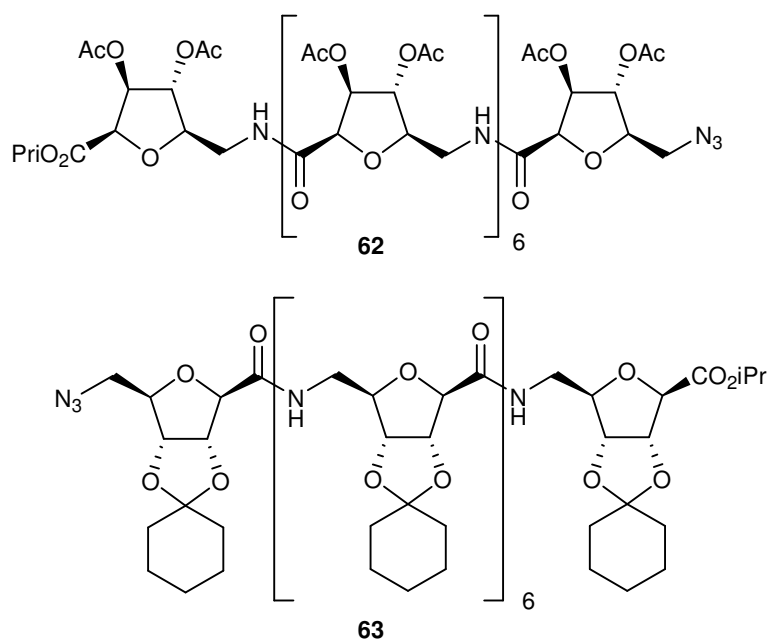


Figure 42.

Chakraborty^{71,72} a lui aussi étudié l'influence des stéréocentres du cycle furanique sur la conformation des homo-oligomères. Le premier oligomère **66** (Figure 43) formé est un octamère composé de dérivés du D-mannose **64**. D'après une étude de dichroïsme circulaire, ce composé posséderait une structuration secondaire, cependant elle n'a pas pu être déterminée. Un second tétramère **67** a été formé par enchaînement de γ -GAA **65**. Une étude conformationnelle essentiellement basée sur de la RMN montre que cet oligomère adopte une structuration coudée voir hélicoïdale.

71 Chakraborty, T. K.; Jayaprakash, S.; *et al. Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8167-8171.

72 Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; *et al. Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3573-3577.

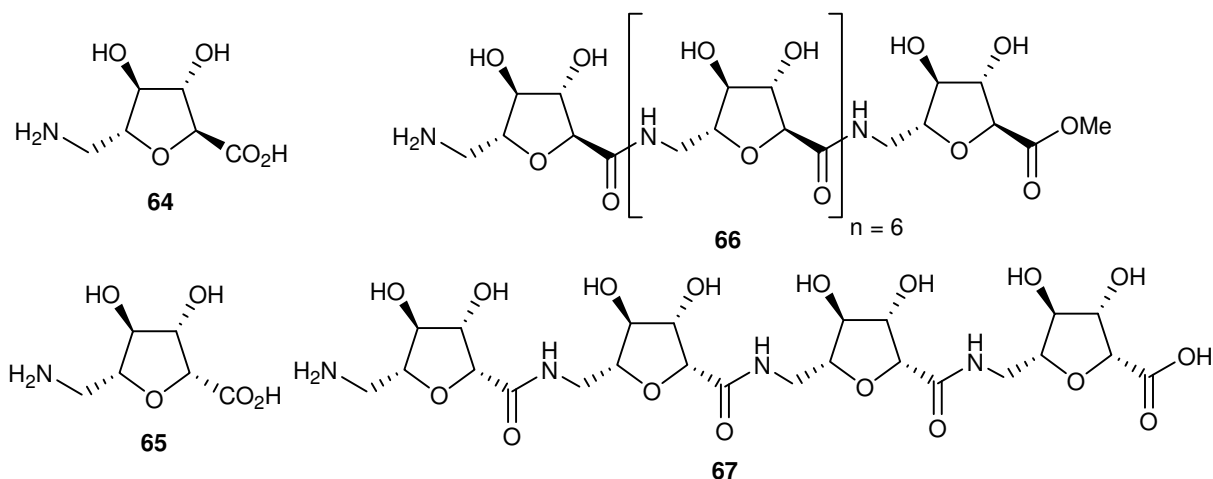


Figure 43.

- Les oligomères mixtes

Parallèlement à ses travaux sur les homo-oligomères, Kessler s'est intéressé aux oligomères mixtes pour en faire de potentiels foldamères⁶². Le premier oligomère mixte **69** est composé de β -GAA **68** et de (β) -Ala, le second **71** est, lui, composé de γ -GAA **70**, de (β) -Ala et d'acide (γ) -aminobutyrique (Figure 44).

62 Sibylle, A. W.; Gruner, W. *et al. Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4365-4376.

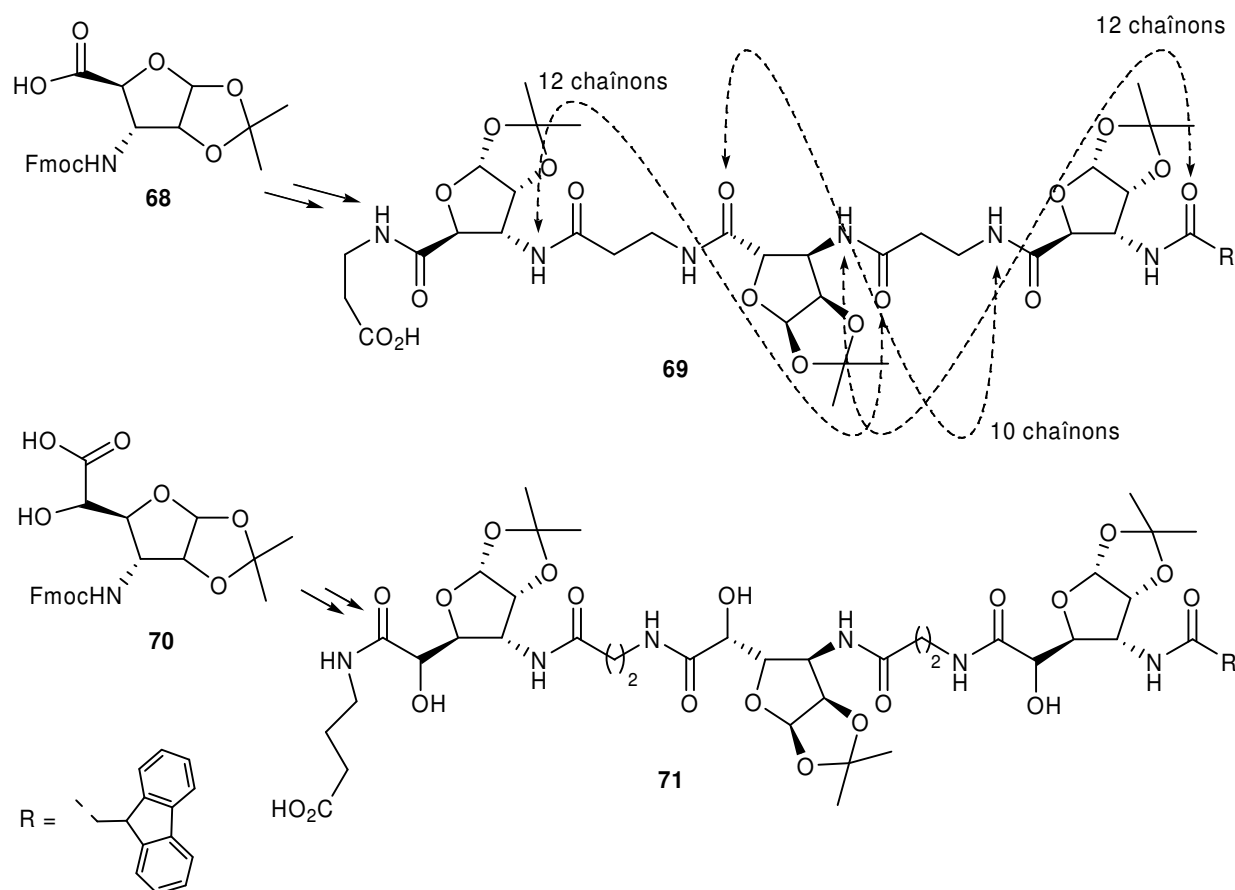


Figure 44.

L'oligomère **69** possède un spectre de dichroïsme circulaire différent de ceux des β -peptides connus. Une étude de RMN démontre que la structure secondaire à l'origine de ce spectre est de type hélicoïdal alternant 12/10/12 chaînons. Le cycle à 12 chaînons étant dû à l'existence d'une liaison hydrogène entre le NH(i) du GAA et le CO(i+2) de la β -Ala. Celui à 10 chaînons est issu de la liaison hydrogène s'établissant entre le CO(i+1) du GAA et le NH(i+1) de la β -Ala. Le fait que le composé **69** soit structuré est quelque peu inattendu puisqu'il contient des β -Ala connus pour déstabiliser les structures secondaires. Par contre, de par sa grande flexibilité, l'oligomère mixte **71** ne montre pas de structuration particulière.

Chakraborty⁷³ a également effectué quelques travaux sur la synthèse d'oligomères mixtes en préparant les tripeptides **72** formés de GAA-Phe-Leu (Figure 45). Ces oligomères sont synthétisés sur support solide en utilisant un système d'agents de couplage EDCI/HOBt. Une analyse conformationnelle par RMN montre que dans un solvant polaire type DMSO, les oligomères **72** adoptent une structure de pseudo coude β stabilisée par des liaisons hydrogènes

73 Chakraborty, T. K.; Jayaprakash, S.; *et al. Tetrahedron* **2002**, 58, 2853-2859.

intramoléculaires s'établissant entre le NH(Leu) et le OH(GAA). Dans un solvant non polaire, ils forment un coude β et plus la concentration de la solution augmente, plus les oligomères s'agrègent jusqu'à devenir un organogel.

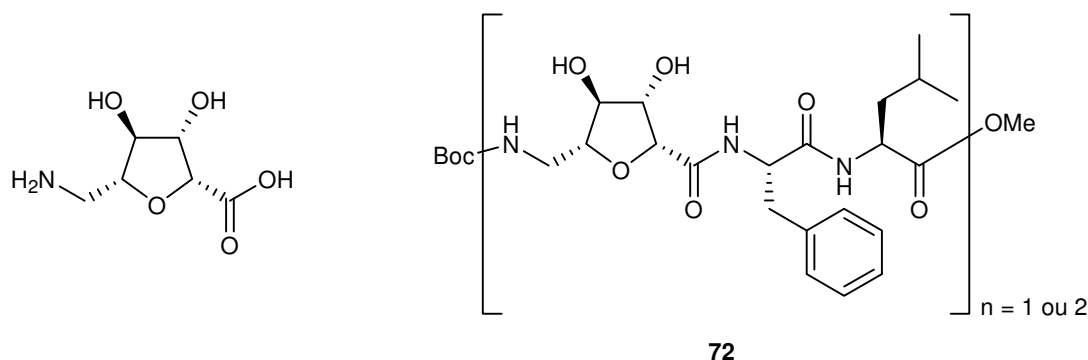


Figure 45.

II. 3. 4) Mimes de cyclodextrines

La synthèse d'homo-oligomères cycliques de GAAs est beaucoup étudiée afin d'évaluer leurs potentiels comme mimes du complexe d'inclusion des cyclodextrines^{74,75}.

Overhand⁷⁶ s'est particulièrement intéressé à ces oligomères GAAs cycliques. A partir de deux γ -GAA (l'un pyranique l'autre furanique) Overhand a synthétisé deux trimères cycliques **73** et **74** (Figure 46) par couplage peptidique au BOP sur support solide avec des rendements respectifs de 20 % et 5 %. Une étude conformationnelle indique que dans les deux oligomères, les oxygènes des cycles glucidiques se situent à l'intérieur du cycle et les hydroxyles à l'extérieur. Concernant la possibilité de formation de cavité, la structure du GAA furanique trimérique **73** est compacte et ne possède pas de cavité hydrophobe. Alors que l'autre oligomère **74** possède une petite cavité.

74 Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; *et al. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6257-6263.

75 Chakraborty, T. K.; Tapadar, S.; Kiran Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1317-1320.

76 Van Well, R.; Herman, S. O.; *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 2303-2313.

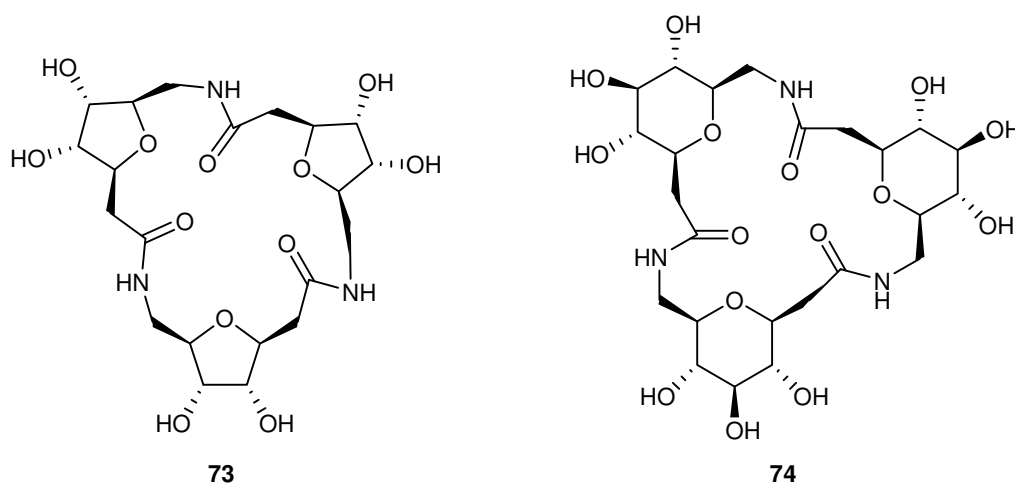


Figure 46.

De façon analogue, Xie⁷⁷ et Kessler⁷⁸ se sont penchés sur la synthèse d'homooligomères de type **74** (Figure 47). Le groupe de Kessler a synthétisé l'oligomère **75** issu du couplage de dérivés d'acide glucosyluronique. Des études de RMN et de modélisation moléculaire montrent que ce térapeptide possède une cavité centrale hydrophobe et une surface hydrophile. De plus une étude de complexation par titration RMN montre la formation d'un complexe d'inclusion vis à vis de deux molécules invitées, l'acide benzoïque et le *p*-nitrophénol. Les oligomères cycliques **76** déprotégés de Xie présentent également une cavité hydrophobe et une surface hydrophile.

⁷⁷ Menand, M.; Blais, J.-C.; Hamon, L.; Valéry, J.-M.; Xie, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4423-4430.

⁷⁸ Locardi, E.; Stockle, M.; Gruner, S.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8189-8196.

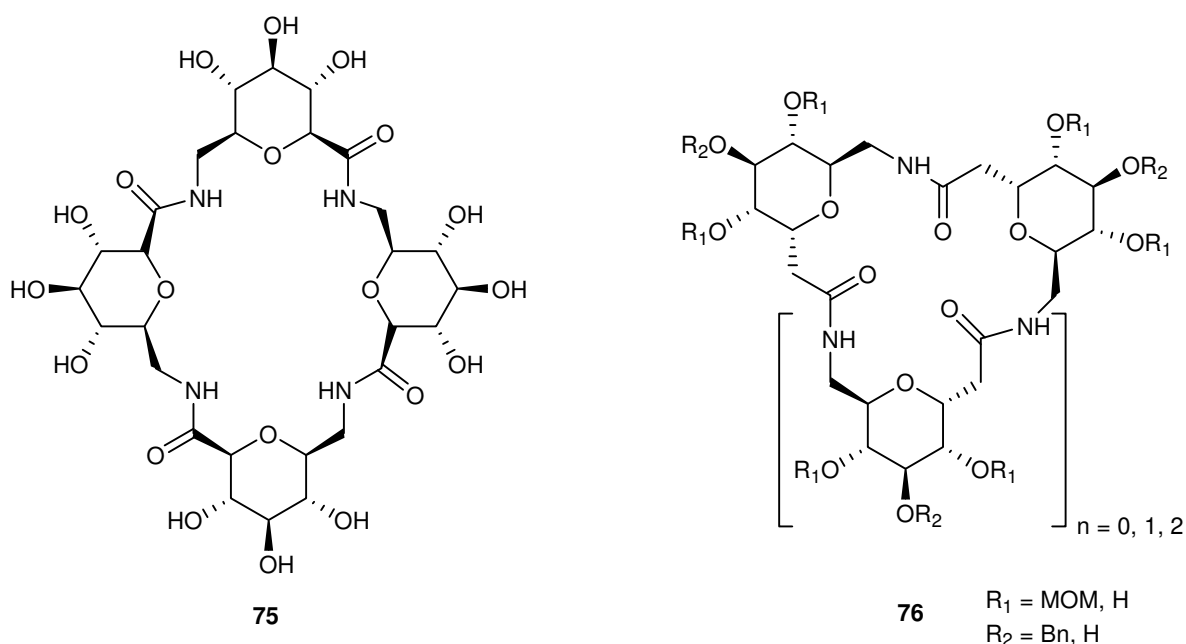


Figure 47.

Des macrocycles mixtes incorporant des GAAs et d'autres acides aminés ont également été proposés. Nilsson⁷⁹ a synthétisé le macrocycle **77** composé de dérivés de la glucosamine et de Tyr (Figure 48). Cet oligomère est le premier exemple de macrocycle possédant une symétrie C_3 et alternant un GAA et un acide α -aminé. Ces premiers travaux ont été poursuivis et ont abouti à la synthèse d'une deuxième série d'oligomères mixtes (composés **78**). Ces octapeptides cycliques hydrosolubles sont composés de deux γ -GAA (connus pour introduire des coudes dans les structures peptidiques), de deux Tyr et de deux autres acides aminés (Tyr, Gly ou Arg) qui grâce à leurs chaînes chargées augmentent la solubilité et donc potentiellement le pouvoir complexant. Les deux sucres sont séparés par six acides aminés afin de créer des cycles assez grands pour pouvoir former une cavité où les ligands pourront venir se fixer.

L'oligomère (AA = Tyr) n'étant pas soluble dans l'eau, seuls les autres composés ont été testés pour leurs propriétés de reconnaissance moléculaire. De tout les ligands testés, seul l'oligomère (AA = Gly) et l'oligomère (AA = Arg) montrent de faibles mais significatives interactions ($K_a = 10 \text{ M}^{-1}$). Le peptide de référence Ac-Tyr-Arg-Tyr-OMe traité avec ces mêmes ligands montre une affinité de l'ordre de $K_a = 5 \text{ M}^{-1}$.

79 Billing, J. F.; Nilsson, U. J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 863-874.

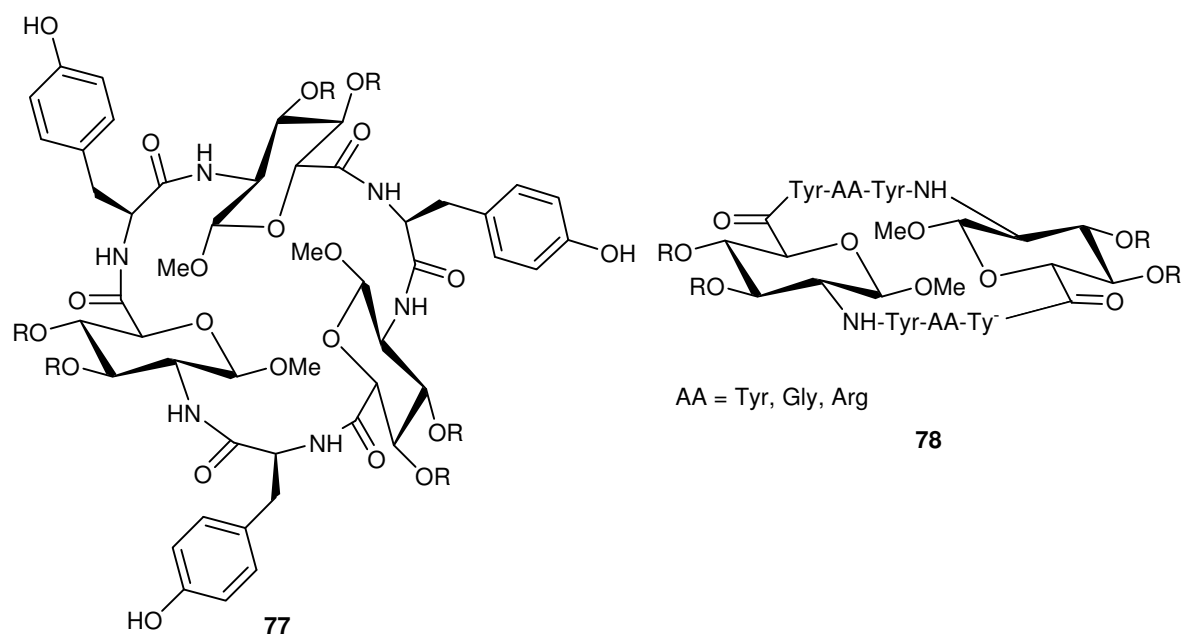


Figure 48.

III. Les glycosyl- β -amino acides

Dans les oligomères composés de glycosyl- β -amino acides, la partie β -peptidique est choisie pour ses propriétés de structurations et la partie sucre apporte la reconnaissance cellulaire. Dans cette partie bibliographique, nous présenterons les applications associées à des β -peptides portant des unités saccharidiques puis nous en détaillerons leurs synthèses.

III. 1. Applications

Sur les glycosyl- β -amino acides, un certain nombre d'activités biologiques ont été testées (antituberculeux, antimalarien, inhibiteur d'ADN topoisomérase...). Ils ont également servi de précurseurs pour la synthèse d'analogues nucléosidiques. Enfin, ils ont été incorporés dans des β -peptides structurés pour étudier l'influence des sucres sur la conformation de la chaîne.

III. 1. 1) Activités biologiques

- Agents antituberculeux

La tuberculose est une des maladies les plus meurtrières à travers le monde. Elle est causée par l'agent infectieux *Mycobacterium tuberculosis*. Pour lutter contre cet agent infectieux, la stratégie principale est d'inhiber la biosynthèse de la paroi cellulaire. La paroi cellulaire est composée de peptidoglycanes dont les acides aminés de configuration D sont les plus importants constituants. Une enzyme, la D-alanine racémase, est nécessaire pour la biosynthèse des peptidoglycanes en convertissant les L-alanines naturels en D-alanines, elle est donc une cible de choix dans le développement de médicaments antituberculeux. Récemment certains dérivés de sucres et autres analogues glucofuranosidiques⁸⁰ ont montré des activités antituberculeuses intéressantes. C'est pourquoi Tripathi⁸¹ a envisagé que des glycosyl- β -amino acides pourraient être d'efficaces inhibiteurs de D-alanine racémase.

⁸⁰ Maddy, J. A.; Bansal, N.; *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 237-252.

⁸¹ Tripathi, R. P.; Tripathi, R.; *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 773-781.

Il a ainsi synthétisé 22 glycosyl- β -amino acides de type **79**, dont quelques exemples sont montrés dans la Figure 49. Le β -amino acide a été greffé sur la position 4 du sucre furanique, le substituant (R) de l'amine étant une chaîne carbonée de taille variable.

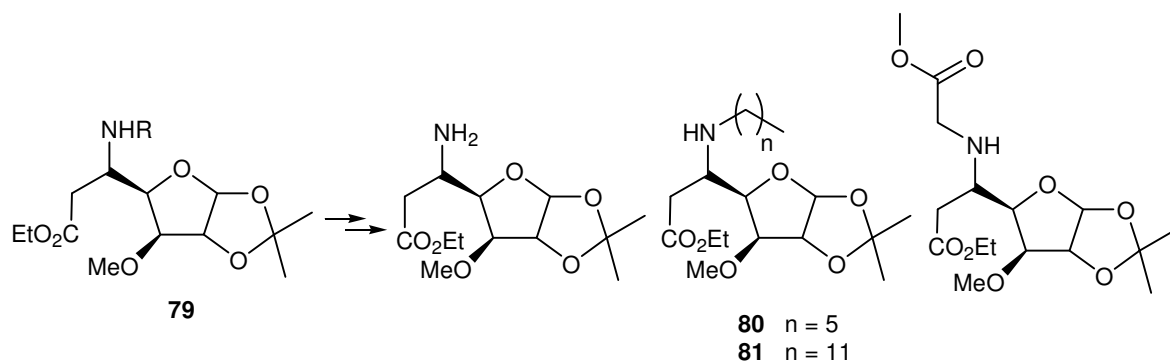


Figure 49.

La plupart des composés formés ont montré une activité anti-mycobactérienne mais seuls les composés **80** et **81** ont montré des résultats vraiment significatifs (le composé **80** a inhibé totalement la croissance bactérienne à une concentration de $6,25 \mu\text{g. mL}^{-1}$). À la vue des résultats biologiques, il s'est avéré que les composés possédant une longue chaîne alkyle étaient les plus actifs et que la conversion des différents esters en acide carboxyliques faisait perdre toute activité antimicrobienne.

- Agents antimalariens

La malaria est une maladie responsable de plus de 1 millions de décès par an. Il existe plusieurs composés luttant contre cette maladie (dont les mefloquines, les halofantrines) mais un phénomène de résistance envers ces antimalariens s'est fortement développé. Il est donc urgent de développer de nouveaux composés visant de nouvelles cibles chimiothérapeutiques. Le Fer (III) est une de ces nouvelles cibles. En effet il est important pour le développement du parasite malarien humain dont la croissance est stoppée en présence de Ferro-captant. Certains hydroxamates sont connus pour chélater ces ions et ont montré une bonne activité antimalarienne. Il s'avère en plus que certains dérivés d'acide aminé glycosylés sont reconnus par des enzymes du parasite malarien. C'est pourquoi l'équipe de Tripathi s'est intéressée à la

préparation d'une nouvelle classe d'antimalariens, les glycosyl- β -amino hydroxamates (Figure 50).

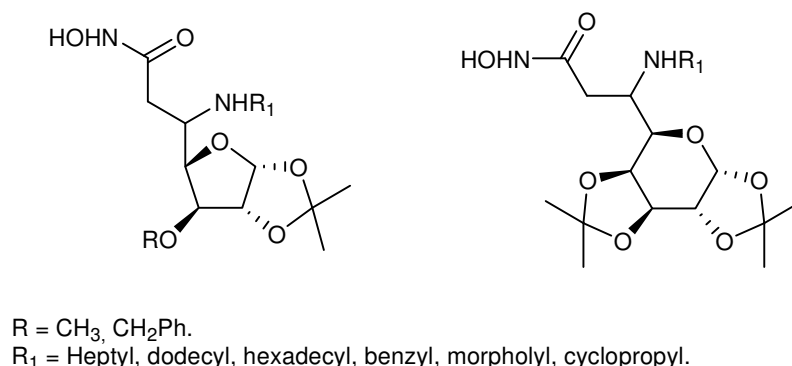


Figure 50.

Ils ont synthétisé deux séries de glycosyl- β -amino hydroxamates, une en série furanique et l'autre en série pyranique. Ces deux séries de composés ont été testées *in vitro* pour leur capacité inhibitrice. Seuls les composés (R = CH₃, R₁ = Heptyl), (R = H, R₁ = Hexadecyl) et (R = CH₂Ph, R₁ = Hexadecyl) montrent une très bonne activité à basse concentration (2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Le dernier composé présente même une inhibition de l'enzyme de 100 %. Tripathi *et al.* supposent que l'activité inhibitrice significative de ces trois composés est due au caractère hydrophobe de la chaîne alkyle.

- Inhibiteur d'ADN topoisomérase

L'équipe de Tripathi⁸² a également testé certains de leurs glycosyl- β -amino acides **79** (Figure 49) pour l'inhibition d'ADN topoisomérase. Ce sont des enzymes qui contrôlent la structure topologique de l'ADN en générant des coupures transitoires dans l'ADN et en catalysant le passage des segments d'ADN à travers ces coupures avant de les refermer. L'ensemble des composés a présenté un pouvoir inhibant à des concentrations de 20 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Mais seul le composé représenté dans la Figure 51 montre une inhibition de l'enzyme supérieure à 65 % à une concentration de 5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

82 Kahn, A. R.; Tripathi, R. P.; *et al.* *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, 21, 591-604.

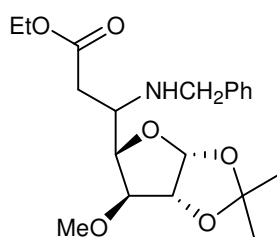


Figure 51.

III. 1. 2) Précurseurs dans la synthèse de molécules plus complexes

Tripathi⁸³ s'est également intéressé aux glycosyl- β -amino acides en tant que précurseur d'analogues nucléosidiques. Et plus particulièrement à la synthèse de galactopyranosyl-amino esters (Figure 52) pouvant être transformés en C-nucléosides. Le glycosyl- β -amino ester **83** est synthétisé via une réaction de Wittig sur le dérivé aldéhydique **82** suivie d'une addition d'amine substituée. Le composé **83** est ensuite dérivé en urée par condensation d'un isocyanate **84** puis une lactamisation conduit au C-nucléoside **85**.

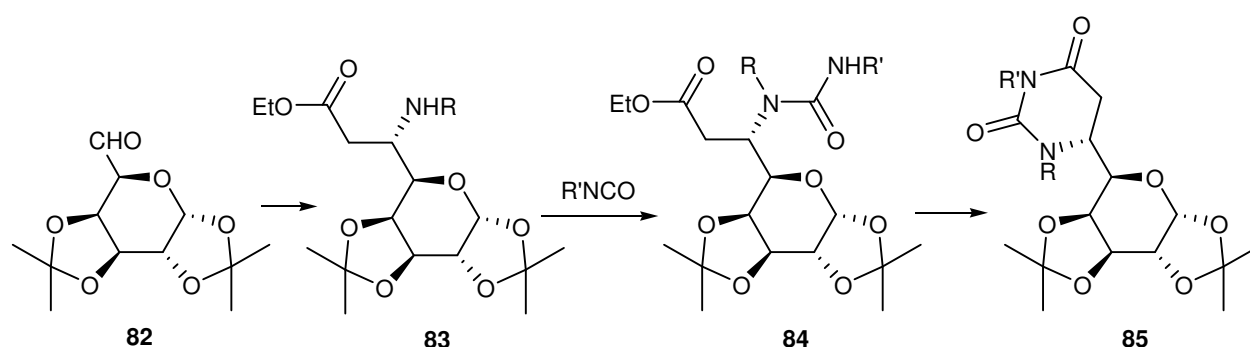


Figure 52.

III. 1. 3) Etude de l'influence de la glycosylation

Souhaitant voir si la structuration était maintenue lorsqu'un peptide était glycosylé, Arvidsson^{84,85} a construit volontairement un foldamer structuré sur lequel il a greffé une unité glycosidique afin d'en étudier l'influence sur la structuration. Il s'est donc focalisé sur le β -peptide **86** (Figure 53).

83 Katiyar, D.; Mishra, R. C.; Tripathi, R. P. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, 23, 49-70.

84 Norgren, A. S.; Arvidsson, P. I. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1359-1361.

85 Norgren, A. S.; Geitmann, M.; Danielson, H. U.; Arvidsson, P. I. *J. Mol. Recognit.* **2007**, 20, 132-138.

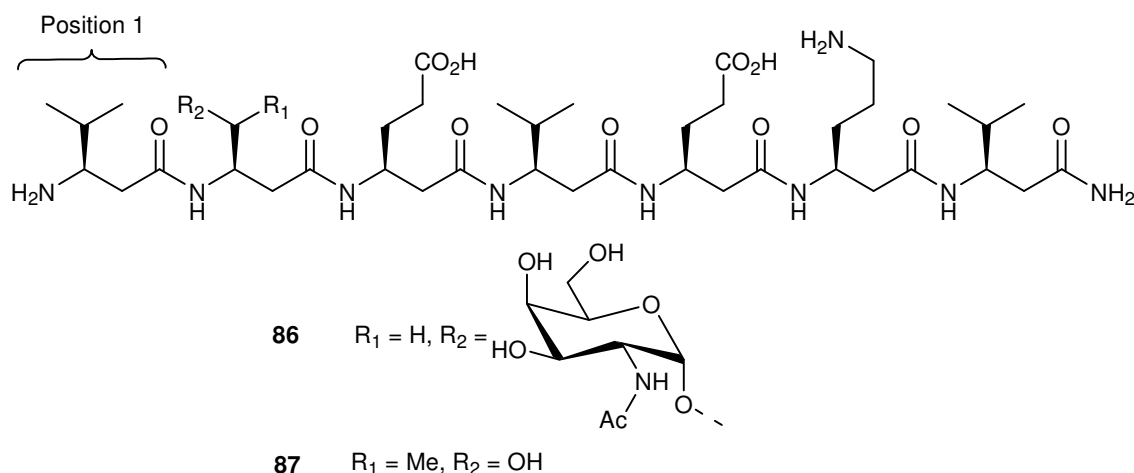


Figure 53.

La structuration du foldamer est apportée par la chaîne β^3 -peptidique connue pour adopter une conformation hélicoïdale à 14 chaînons (appelée hélice 3_{14}), une liaison hydrogène s'établissant entre le $\text{NH}(i)$ et le $\text{CO}(i+3)$. Dans la construction du β -peptide, les auteurs ont incorporé en position 3 une β^3 -hGlu et en position 6 une β^3 -hOrn. Cela devait permettre la formation d'une interaction stabilisante acido-basique dans une conformation de type hélice 3_{14} . Les β^3 -hVal ont été choisis comme résidus hydrophobes pour augmenter la tendance à la structuration⁸⁶ et ont été placés suivant un arrangement $i-i+3$. Le β^3 -hGlu placé en position 3 devait permettre la création d'une liaison hydrogène avec l'unité glycosidique. La position 2 est occupée par une serine qui est *O*-glycosylée par un galactose-NHAc (ce résidu représentant l'antigène- T_N ⁸⁷, la plus simple des structures de type mucine).

Le glycosyl- β -amino acide, β^3 -hSer(α -D-GalNAc)-OH, est préparé en 10 étapes avec un rendement global de 8 %. Le peptide **86** est assemblé par synthèse peptidique sur support solide. L'oligomère **87** connu pour former une hélice 3_{14} est également synthétisé afin de servir de base de comparaison. Une analyse par dichroïsme circulaire du composé **86** dans le méthanol montre que le spectre obtenu est typique de celui d'un composé formant une hélice 3_{14} (Figure 54).

86 Martinek, T. A.; Fulop, F. *Eur. J. Biochem.* **2003**, 270, 3657-3659.

87 Springer, G. F. *Science* **1984**, 224, 1198-1203.

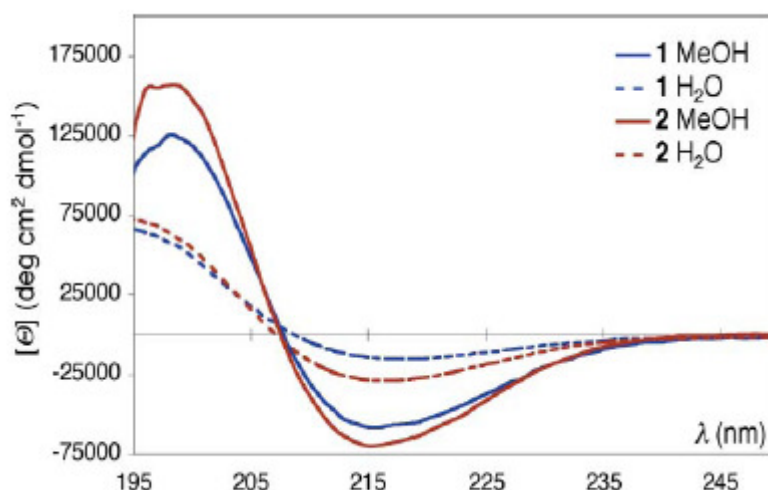


Figure 54. Spectres de dichroïsme circulaire de l'oligomère **86** (1) et de l'oligomère **87** (2) dans l'eau et le méthanol.

Une comparaison du spectre de l'oligomère **86** avec le spectre de l'oligomère **87** montre que l'incorporation d'un résidu glycosylé GalNAc sur la Ser en position 2 déstabilise légèrement la conformation hélicoïdale (baisse d'ellipticité entre les deux courbes). Par contre cette même analyse réalisée dans l'eau provoque une chute brutale de l'ellipticité des deux oligomères, ce qui n'est pas surprenant car l'eau est connue pour déstabiliser les conformations en hélice 3_{14} . Néanmoins les spectres correspondent également à ceux d'une hélice 3_{14} . D'autres études de mesures d'effets nOes et de calculs de modélisation moléculaire viennent confirmer la présence de cette structuration dans le glycosyl- β -peptide **86**. Ainsi cette première étude démontre qu'un court β^3 -peptide formant une hélice 3_{14} dans le méthanol, peut tolérer l'introduction d'un résidu *O*-glycosidique.

Une étude similaire a été menée par Gallagher *et al.*⁸⁸ en 2006. Les auteurs de l'article se sont intéressés à l'influence de la glycosylation d'un β -peptide hybride cyclopentyl/pyrrolidine structuré en hélice à 12 chaînons⁸⁹. L'objectif étant d'obtenir des oligomères modèles permettant d'étudier les interactions sucres-sucres dans un environnement contrôlé. Se basant sur la structure β -peptidique (composée de cyclopentyles et de pyrrolidines) décrite par Gellman et formant une hélice à 12 chaînons en milieu aqueux (liaison hydrogène entre CO(i) et NH(i+3)). Gallagher décide de glycosyler sélectivement les

88 Simpson, G. L.; Gordon, A. H.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10638-10639.

89 Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219-3278.

positions $i+1$, $i+3$ et $i+4$ de l'hexapeptide **88** via la fonction acide du substituant R (Figure 55).

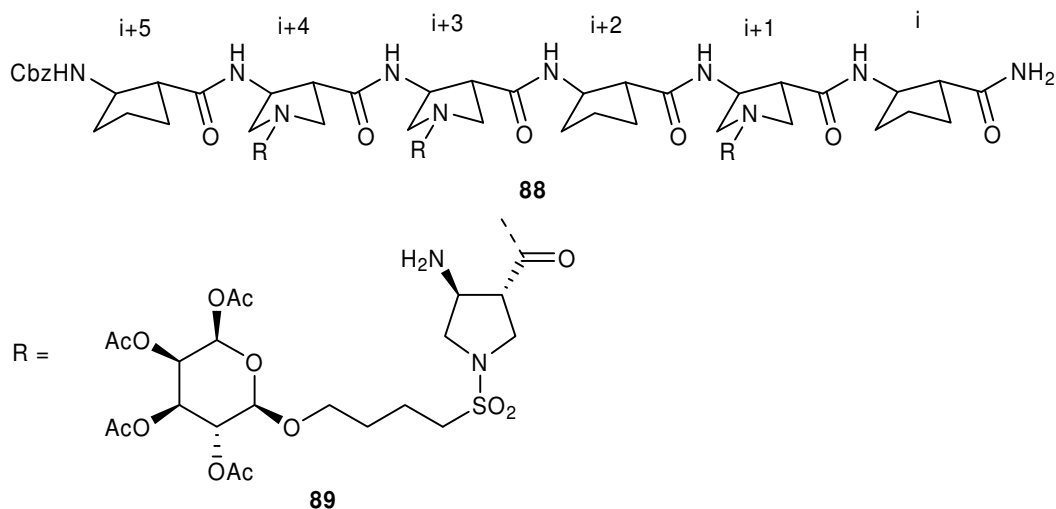


Figure 55.

Ces positions sont choisies très précisément pour pouvoir disposer les résidus glycosidiques sur une seule face de la structure hélicoïdale afin de favoriser leurs interactions (Figure 56).

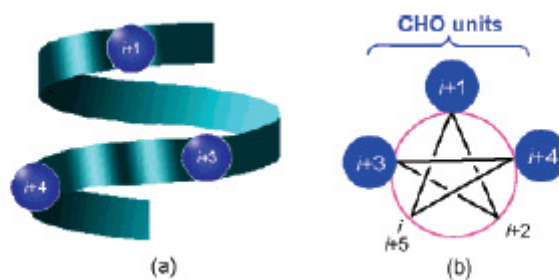


Figure 56. a) Structure schématique d'un β -peptide formant une hélice 12. b) Périodicité de l'hélice 12 et sites de glycosylation (sphère)

Le peptide **88** décrit, est composé de β -amino acides cyclopentyles et de trans- β -amino acides pyrrolidine galactose **89**. Les différents monomères sont assemblés par une synthèse peptidique en solution en utilisant des anhydrides mixtes comme agents d'acylation. Le peptide *O*-glycosylé **88** montre une série d'effets nOes non adjacents très similaires à ceux décrits par les foldamers de Gellman. Ces effets sont observés dans le méthanol et dans l'eau, ce qui démontre la présence d'une hélice 12 au sein de cet oligomère. La présence d'une

hélice 12 est corroborée par une analyse de dichroïsme circulaire. Ainsi par ces travaux, Gallagher montre que la glycosylation n'affecte pas la structure secondaire hélicoïdale de l'édifice. Par conséquent, les β -peptides glycosylés peuvent être utilisés pour l'étude d'interactions sucre-sucre.

L'équipe de Kunwar s'est également intéressée à la structuration d'oligomères composés de C-glycosyl- β -amino acides de type **90**^{61,90}. Ils préparent ainsi divers oligomères composés soit d'une alternance de C-glycosyl- β -amino acides **90** et de β -Ala (composés **92**)⁹¹ soit de C-glycosyl- β -amino acides **90** et de C-glycosyl- γ -amino acides (composés **91**)⁹² (Figure 57). Des études de structurations montrent que les oligomères **91**, alternant β et γ amino acides, décrivent une hélice mixte stabilisée par des liaisons hydrogènes formant des cycles à 11 et à 13 chaînons. C'est la première hélice de ce genre décrite dans la littérature. La seconde série d'oligomères **92** présente une structuration également hélicoïdale stabilisée, dans ce cas, par des liaisons hydrogènes formant des cycles à 12 chaînons.

-
- 61 Chandrasekhar, S.; Reddy, M. S.; *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13586-13587.
90 Sharma, G. V. M.; Nagendar, P.; *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5878-5882.
91 Sharma, G. V. M.; Reddy, K. R.; *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3961-3965.
92 Sharma, G. V. M.; Jadhav, V. B.; *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14657-14668.

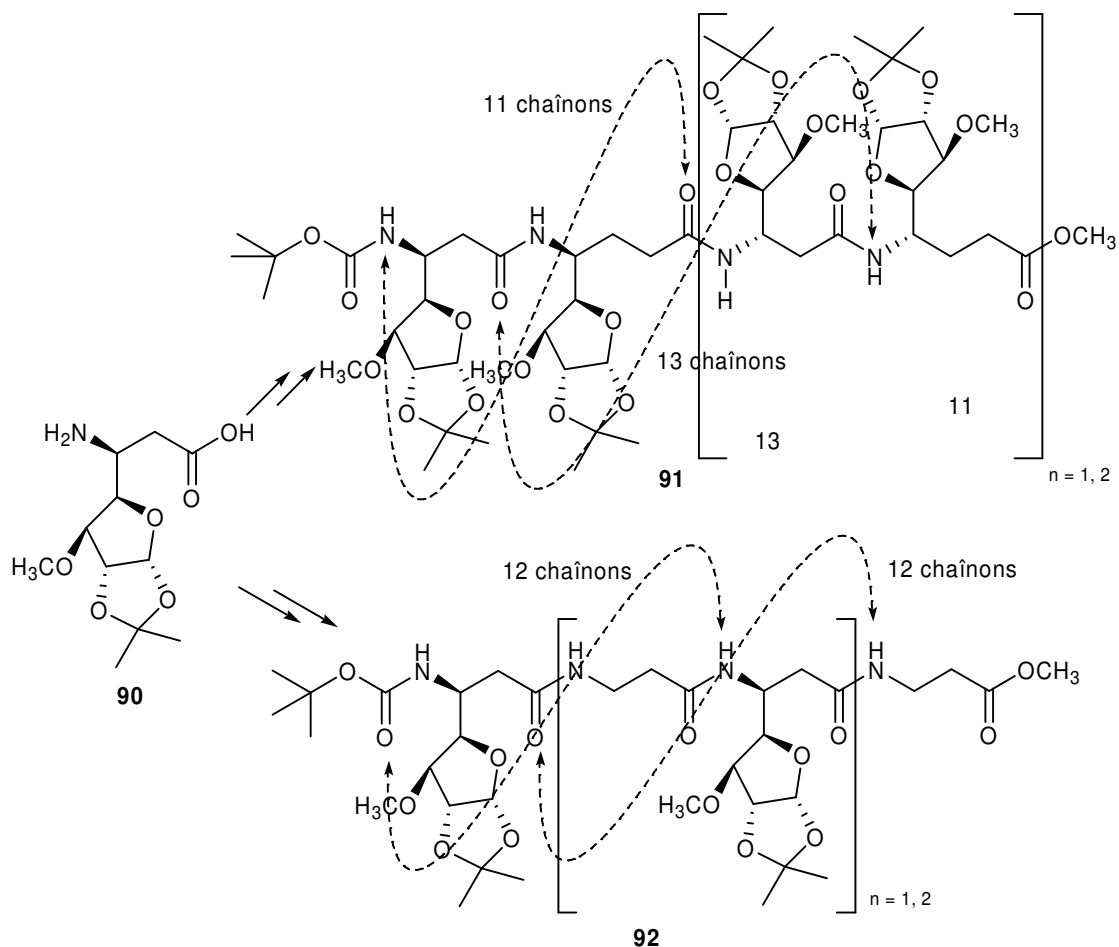


Figure 57.

III. 2. Synthèse des glycosyl- β -amino acides

Pour étudier les différentes synthèses de glycosyl- β -amino acides, on se doit de différencier ceux portant le résidu β -aminé en position anomérique de ceux le portant sur les autres positions du sucres.

III. 2. 1) En position autre que la position anomérique

La première méthode rencontrée pour aboutir à ce type de composés glycosyl- β -amino acides consiste en une addition aza-Michael sur des dérivés d'esters α,β -insaturés (Figure 58).

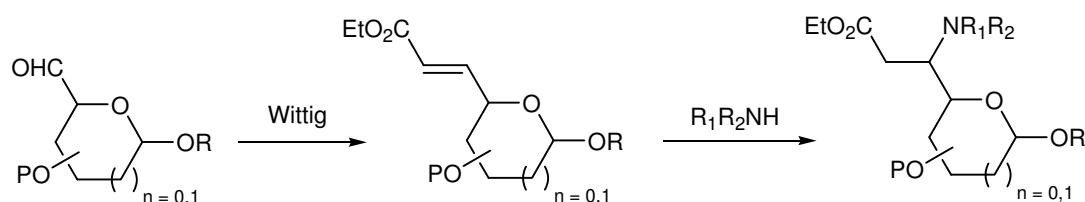


Figure 58.

Tripathi⁸² utilise notamment cette voie synthétique pour synthétiser de nouveaux composés biologiquement actifs (Figure 59).

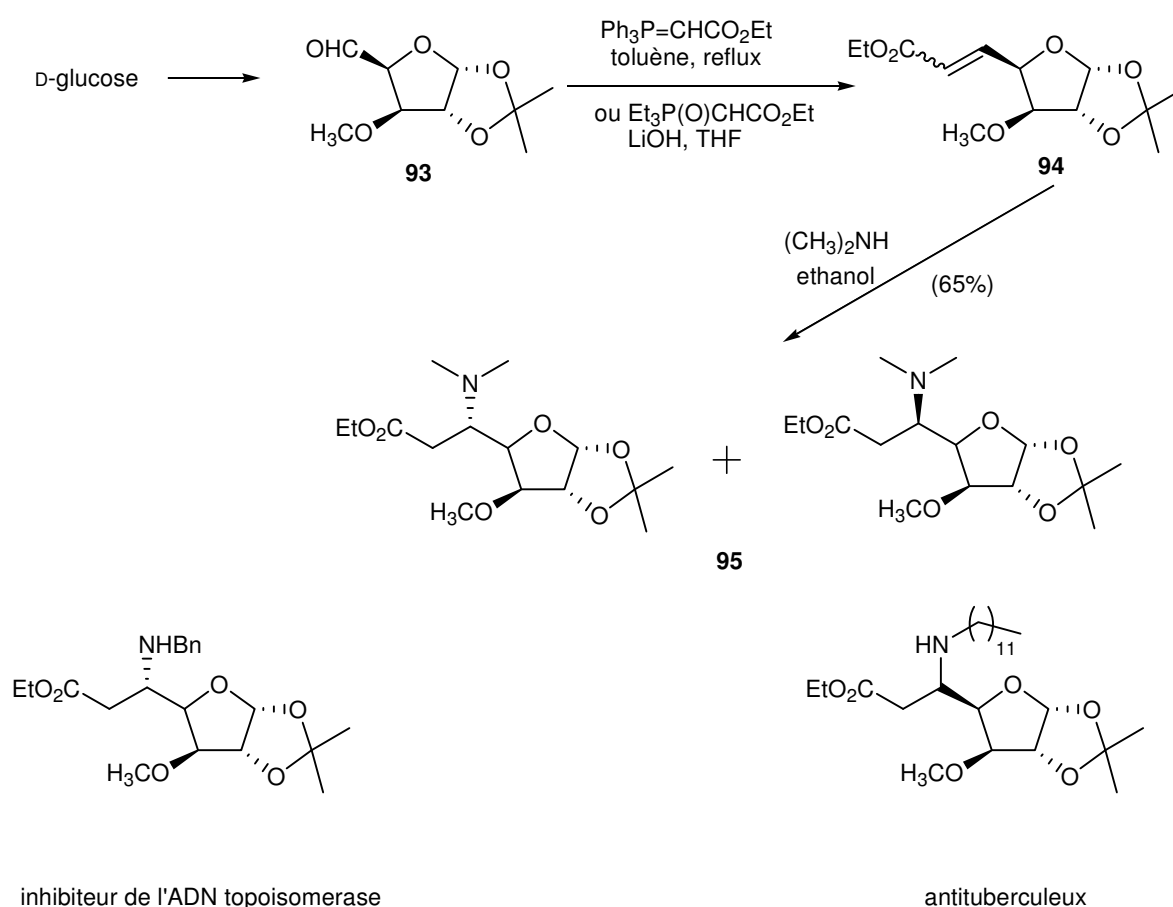


Figure 59.

Partant de l'aldéhyde **93**, dérivé du D-glucose, les esters α,β -insaturés **94** sont préparés par oléfaction de Wittig ou de Wittig Horner. La réaction de Wittig conduit à un mélange d'isomères (Z et E) avec un rapport Z/E : 1/9 alors que celle de Wittig Horner donne exclusivement l'isomère E. Une réaction avec de la diéthylamine dans le méthanol à

température ambiante donne le mélange inséparable de diastéréoisomères **95** avec un rendement de 68 %. Tripathi applique cette synthèse sur différents substrats (pyrano, furano) en utilisant différentes amines possédant des chaînes alkyles plus ou moins longues^{81,93}. Ils forment ainsi plusieurs glycosyl- β -amino acides biologiquement actifs dont quelques exemples sont représentés dans la Figure 59.

En 2002, Sharma *et al.*⁹⁴ décrivent une voie de synthèse semblable à celle de Tripathi. Elle consiste en une addition aza-Michael de benzylamine en présence de TBAF (Figure 60).

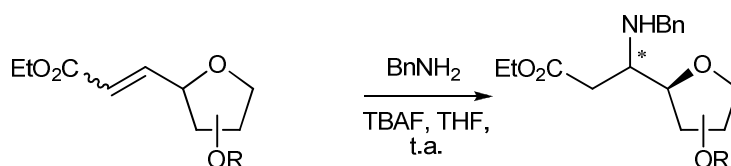


Figure 60.

Le TBAF a pour but d'activer l'azote nucléophile dans l'addition aza-Michael qui, dans ce cas, est stéréosélective de configuration *syn* (entre le NHBn et le H-4 du sucre). Les rendements des glycosyl- β -amino acides obtenus sont similaires à ceux obtenus par Tripathi.

Sharma *et al.*⁹⁰⁻⁹² utilisent ces composés pour former des oligomères mixtes afin d'en étudier leurs structurations (Figure 61).

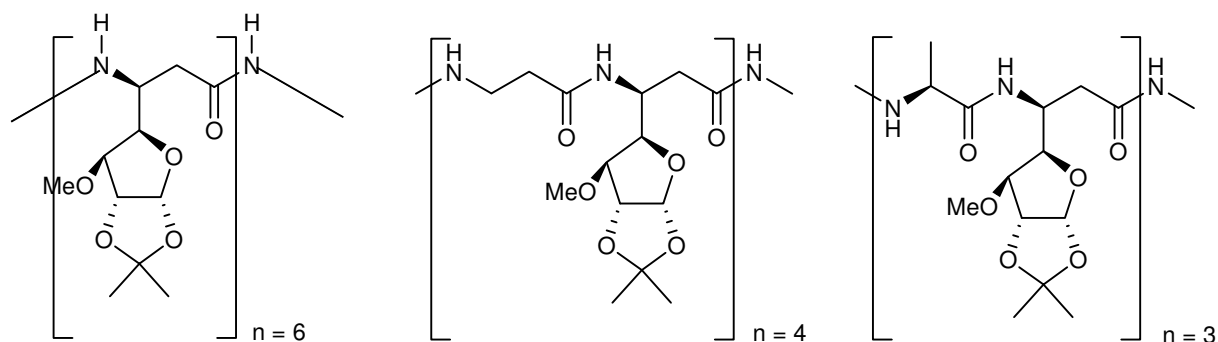


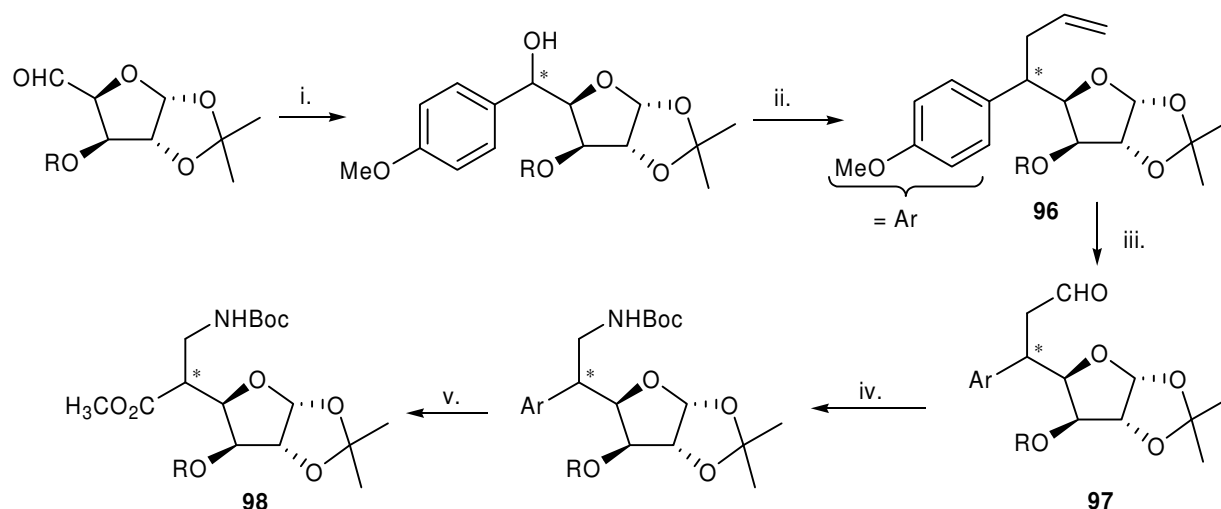
Figure 61.

81 Tripathi, R. P.; Tripathi, R.; *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 773-781.

93 Mishra, R. C.; Tripathi, R.; *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5363-5374.

94 Sharma, G. V. M.; Reddy, V. G.; *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 21-24.

Il a fallu attendre 2006 pour qu'une autre voie d'obtention de glycosyl- β -amino acides apparaisse⁹⁵ (Figure 62).



- i. Mg, 4-bromoanisole.
 ii. allyltriméthylsilane, ZrCl_4 .
 iii. O_3 , DCM.
 iv. a) NaClO_2 , H_2O_2 . b) ClCO_2Et , NaN_3 . c) Boc_2O , Et_3N , DMF.
 v. a) RuCl_3 , NaIO_4 . b) CH_2N_2 .

Figure 62.

Cette synthèse, réalisée par Sharma, débute par la condensation du magnésien du 4-bromoanisole, faisant office d'acide carboxylique masqué, sur un aldéhyde de sucre. Cette réaction n'est pas stéréosélective, il est nécessaire de séparer les deux diastéréoisomères formés. Une allylation directe du carbinol avec un catalyseur à base de Zirconium conduit au composé **96** avec des rendements de l'ordre de 75 %. Cette réaction se fait avec inversion de configuration au niveau du carbone asymétrique. À partir du groupement allylique **96**, une ozonolyse conduit à l'aldéhyde **97** qui, après une oxydation et un réarrangement de Curtius, permet d'introduire le groupement NHBoc. Enfin, une coupure oxydante du cycle aromatique au RuCl_3 suivie d'une estérification permet l'introduction de la partie ester du glycosyl- β -amino acide **98**. Cette voie synthétique permet également la formation de C-glycosyl- β^2 -amino acides.

III. 2. 2) En position anomérique

⁹⁵ Sharma, G. V. M.; Reddy, K. R.; Lakshmi, P.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3967-3969.

Pour fixer une chaîne β -amino acide en position anomérique d'un sucre, différents types de liens glycosidiques sont possibles aboutissant soit à des *N*-, *O*-, *S*- ou *C*-glycosyl- β -amino acides.

- Les *N*-glycosyl- β -amino acides

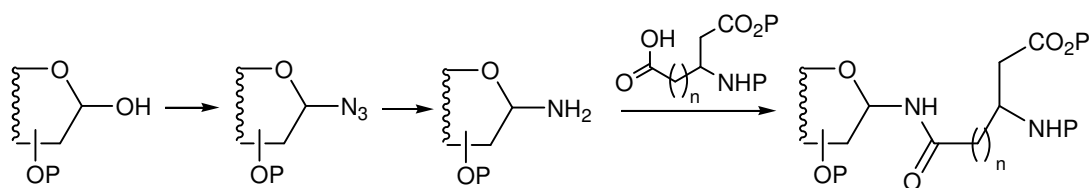


Figure 63. Voies d'accès aux *N*-glycosyl- β -amino acides.

Les *N*-glycosyl- β -amino acides sont issus de la formation d'un lien amide entre l'amine d'un sucre et l'acide carboxylique d'un β -amino acide (Figure 63). L'amine du résidu est obtenue généralement par activation de la position anomère en groupement azido suivie d'une hydrogénation.

En 2005, Seebach⁹⁶ propose la synthèse de *N*-glycosyl- β -pentapeptides (Figure 64). Ces deux oligomères sont composés de la séquence peptidique Val-Ala-Asp-Val-Ala, l'acide aspartique central permettant le greffage du sucre. Le couplage entre les différentes glycosamines et la chaîne β -peptidique est réalisé sur support solide avec un système HOBt/HBTU comme agent de couplage.

96 Disney, M. D.; Hook, D. F.; *et al.* *Chemistry & Biodiversity* **2005**, 2, 1624-1634.

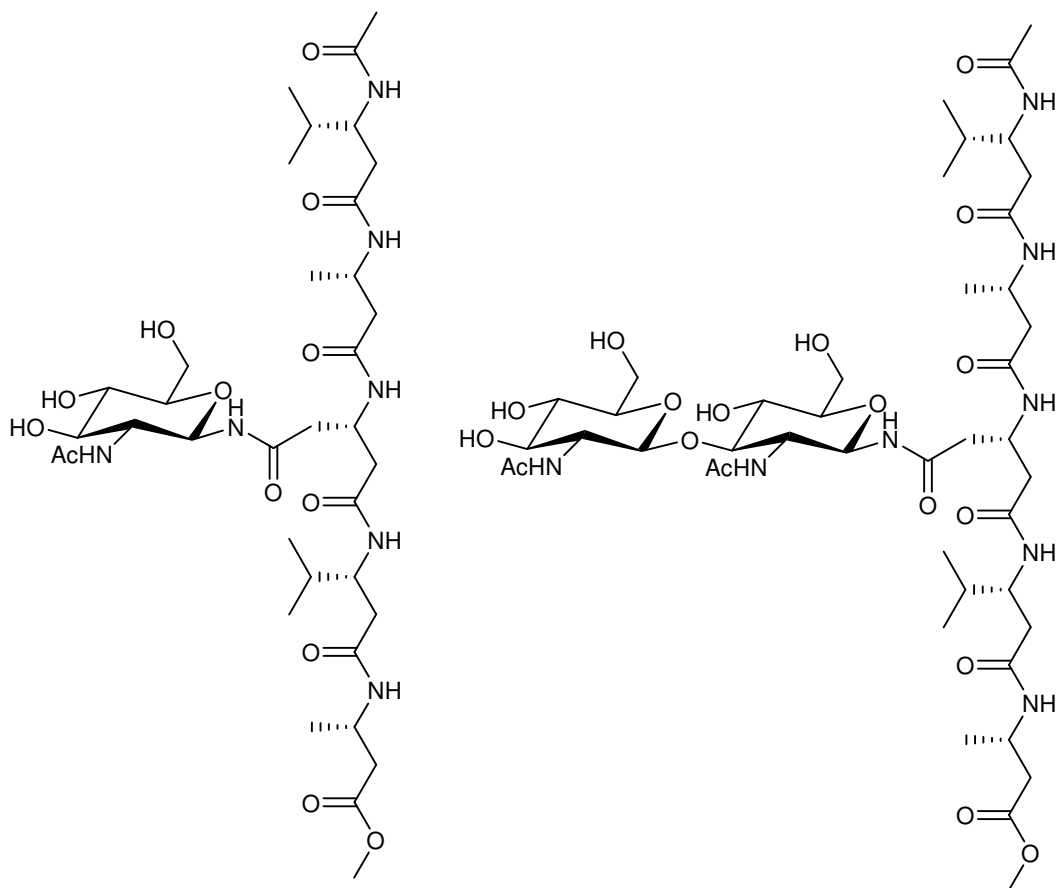
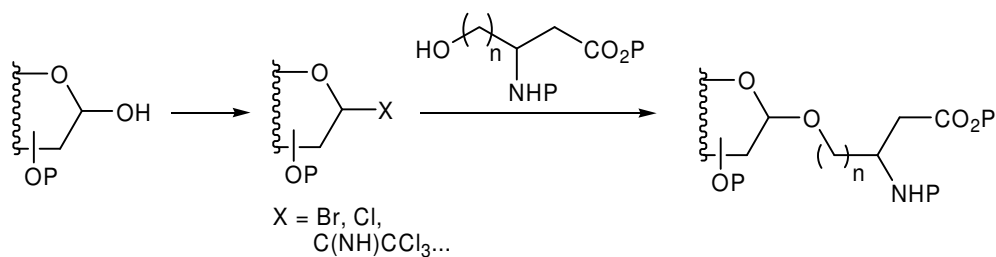


Figure 64.

Ces deux oligomères sont testés vis à vis des dégradations enzymatiques. Les résultats montrent qu'ils sont protéolytiquement et métaboliquement stables dans plusieurs systèmes *in vivo* (comme les rats, les insectes, les kératinocytes humains) et ils s'avèrent également résistants aux dégradations microbiennes.

- Les *O*-glycosyl- β -amino acides

Figure 65. Voies d'accès aux *O*-glycosyl- β -amino acides.

La formation d'un lien glycosidique oxygéné passe généralement par l'activation de la position anomérique du sucre (sous forme d'halogène, de trichloroacétimide...), suivie de la condensation d'un alcool nucléophile (Figure 65).

Ainsi, Burger⁹⁷ utilise une activation au trichloroacétimide pour former ses *O*-glycosyl- β^2 -amino acides (Figure 66).

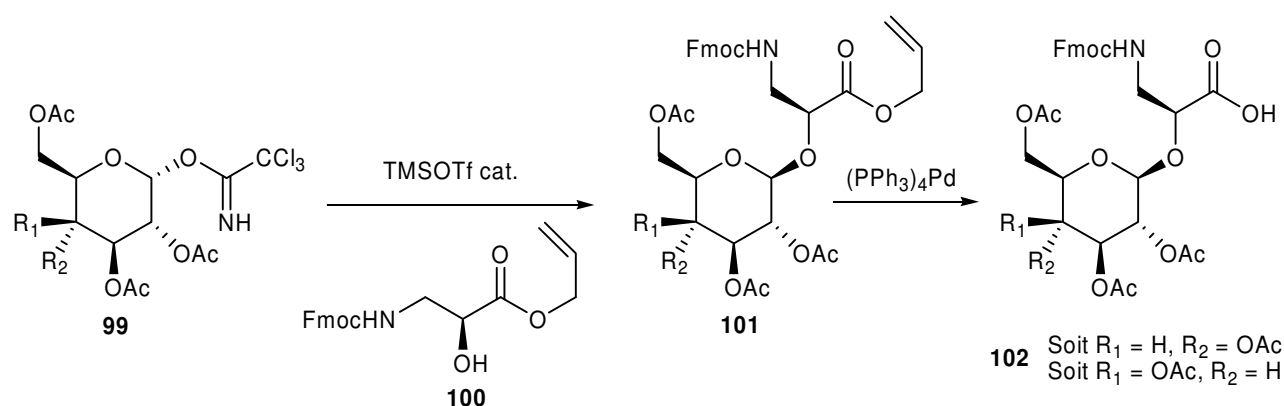


Figure 66.

Cette synthèse réalisée sur des dérivés du glucose et du galactose, débute par l'activation de leur alcool anomérique au trichloroacétimide (composé **99**). Puis, une condensation du β -amino ester d'allyle **100** en présence d'une quantité catalytique de TMSOTf aboutit au *O*-glycosyl- β -amino ester **101** avec des rendements de l'ordre de 80 %. Une déprotection de l'ester d'allyle par le palladium permet l'obtention des *O*-glycosyl- β^2 -amino acides **102** avec des rendements de l'ordre de 72 %.

- Les *S*-glycosyl- β -amino acides

L'intérêt de la synthèse de *S*-glycosyl- β -amino acides est la production de mimes de glycopeptides ayant une stabilité accrue envers les dégradations enzymatiques.

97 Bottcher, C.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4223-4226.

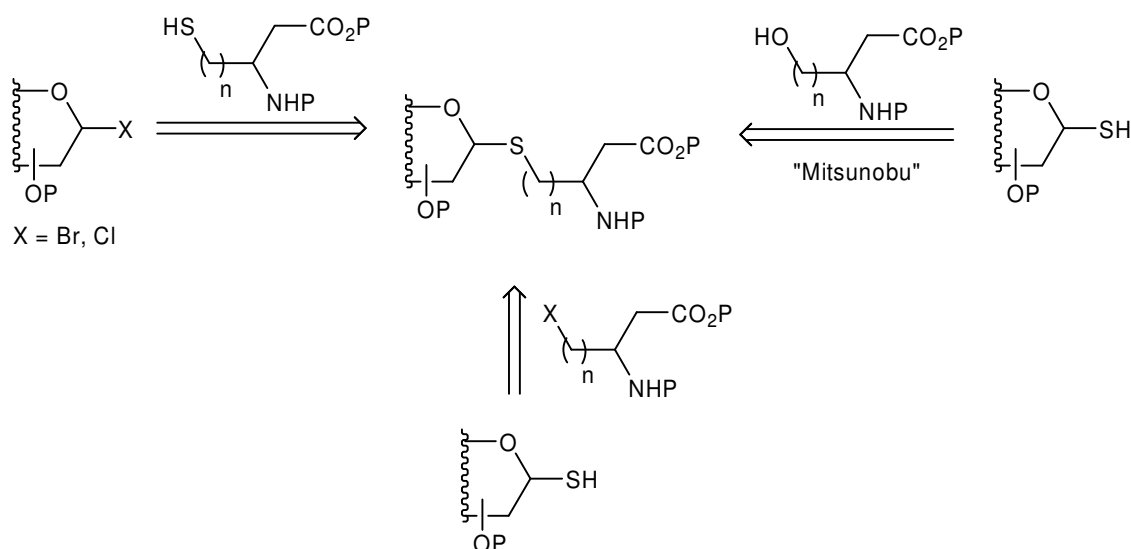


Figure 67. Résumé des voies d'accès aux *S*-glycosyl-β-amino acides

Trois voies synthétiques permettent l'accès aux *S*-glycosyl-β-amino acides, les deux premières sont des substitutions nucléophiles soit d'un sucre activé en position anomérique⁹⁸ par un thiol portant une chaîne β-amino acide, soit d'une chaîne β-amino acide portant un halogène par un sucre présentant une fonction thiol sur la position anomérique⁹⁹. La dernière voie mise au point par Toth¹⁰⁰, consiste en une réaction de Mitsunobu entre un thiol de sucre et une chaîne β-amino acide portant une fonction alcool.

Hummel¹⁰¹, s'est ainsi attaché à la synthèse des *S*-glycosyl-β³-amino acides via la condensation d'un thiolate anomère **103** sur un β-amino acide halogéné (Figure 68).

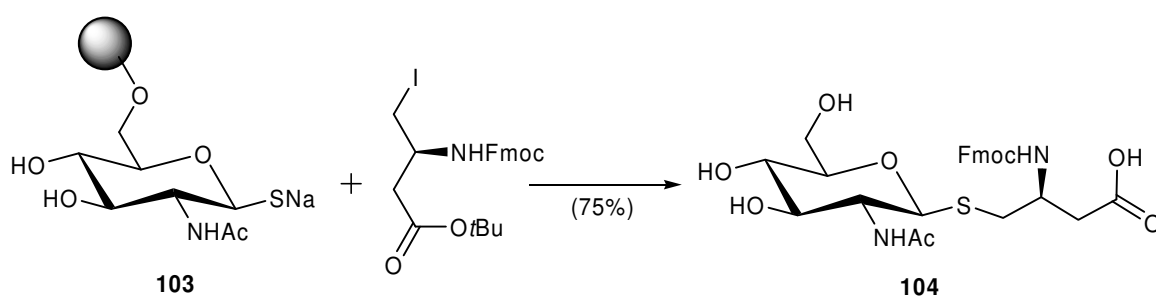


Figure 68.

⁹⁸ Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6063-6067.

⁹⁹ Zhu, X.; Haag, T.; Schmidt, R. R. *Glycobiology* **2004**, 14, 2343-2346.

¹⁰⁰ Falconer, R. A.; Jablonkai, I.; Toth, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8663-8666.

¹⁰¹ Jobron, L.; Hummel, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2265-2267.

Le sucre **103** dérivé du glucose est généré sur support solide via le composé éthyl-disulfide correspondant **107** (Figure 69). Partant du chlorure de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosyle **105**, la thioamidine **106** est formé avec un rendement de 89 % par réaction du composé **105** avec du $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$. Un simple traitement au disulfide d'éthyle permet d'obtenir le composé **107** qui est ensuite fixé à une résine polystyrène tritylée.

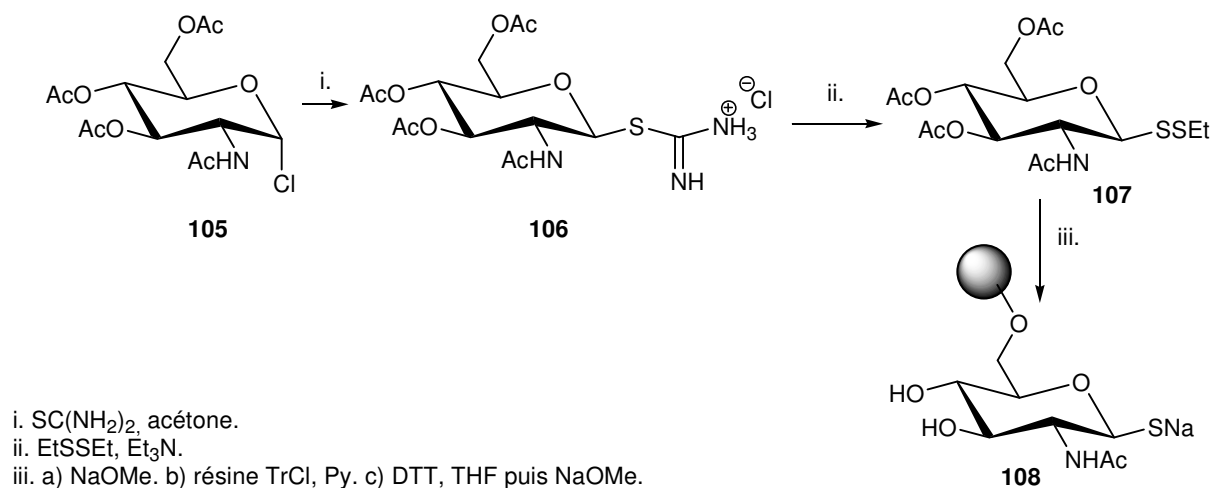


Figure 69.

L'acide β -aminé électrophile est préparé à partir d'acide aspartique protégé sous forme de Fmoc au niveau de l'amine et sous forme de *t*-Butyl au niveau de l'acide carboxylique. La condensation du sucre **103** sur cet acide aminé se fait avec un bon rendement de 75 % et permet d'obtenir le *S*-glycosyl- β^3 -amino acide **104**.

Grâce aux travaux de Toth sur les réactions de Mitsunobu, Ziegler¹⁰² a pu mettre au point une synthèse « one-pot » de *S*-glycosyl- β -amino acides (Figure 70).

102 Schips, C.; Ziegler, T. *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, 24, 773-788.

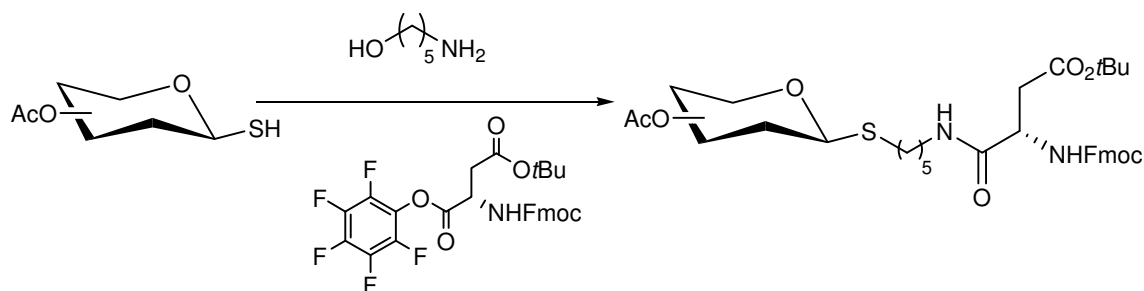
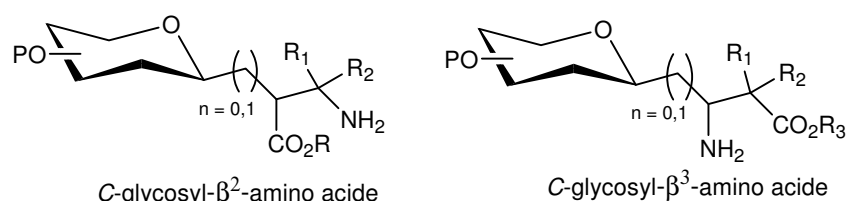


Figure 70.

Dans un premier temps une réaction de Mitsunobu est effectuée par action de l' amino alcool en présence du système RedOx ADDP. Puis dans un second temps, l'ester β -aminé activé par un groupement pentafluorophényle est fixé par formation d'une liaison amide. Plusieurs *S*-glycosyl- β -amino acides à base de glucose ou de galactose, de configuration anomérique α ou β sont préparés par Ziegler, avec des rendements allant de 45 à 91 %.

- Les *C*-glycosyl- β -amino acides

On se doit de différencier les synthèses menant aux *C*-glycosyl- β^2 -amino acides de celles menant aux *C*-glycosyl- β^3 -amino acides (Figure 71).

Figure 71. Les différents *C*-glycosyl- β -amino acides.

Les *C*-glycosyl- β^3 -amino acides

On dénombre deux méthodes principales pour obtenir des C-glycosyl- β^3 -amino acides. La première, mise au point par Dondoni¹⁰³ consiste à faire réagir une C-glycosyl-imine **109** dans une réaction soit de Mannich, soit de Reformatsky (Figure 72).

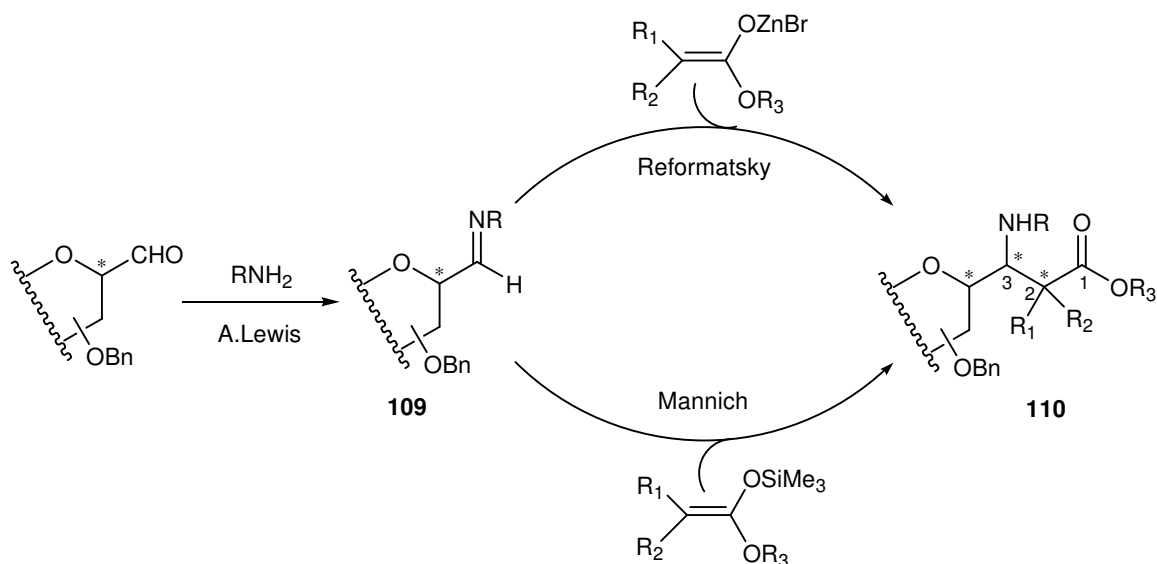


Figure 72.

Dans la réaction de Mannich, le promoteur est InCl₃, un catalyseur actif aussi bien dans l'eau que dans le méthanol¹⁰⁴. La réaction se fait en « one-pot », l'aldéhyde est mis en réaction dans le méthanol en présence d'un équivalent d'amine et d'une quantité catalytique d'InCl₃. Au bout de 30 minutes, le nucléophile silylé est additionné et conduit, de façon stéréosélective, au C-glycosyl- β^3 -amino acide tri-substitué **110** avec des rendements allant de 60 % à 90 %. Quelque soit le composé β de départ (D-*gluco*, D-*manno*, D-*ribo*, D-*arabino*) seul l'épimère (3R) est obtenu.

La voie de synthèse utilisant la réaction de Reformatsky est également une voie « one-pot ». Dondoni *et al.* utilisent, pour cette réaction, des conditions mises au point par Adrian. Adrian¹⁰⁵ et Snapper ont en effet publié une condensation efficace de Reformatsky à trois composants faisant intervenir du Zinc et un catalyseur à base de Nickel, permettant l'obtention d'une librairie de plus de 64 composés β -amino carbonylés (Figure 73).

103 Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2381-2384.

104 Loh, T. P.; Chen, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3647-3650.

105 Adrian, J. C.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2143-2150.

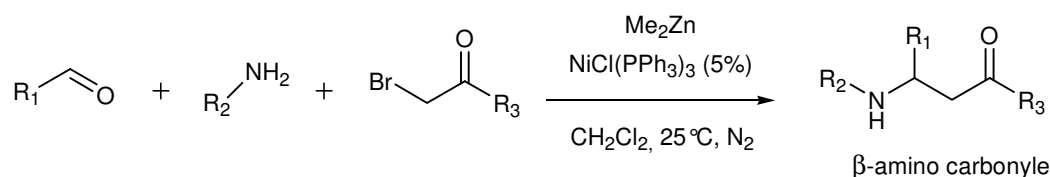


Figure 73.

L'application de ces conditions à différents glycosides de configuration β (*D-gluco*, *D-manno*, *D-ribo*, *D-arabino*) aboutit aux *C*-glycosyl- β^3 -amino acides tri-substitués **110** correspondants avec des rendements de l'ordre de 70 %. Cette réaction est également stéréosélective, seul le diastéréoisomère (3*R*) est obtenu.

La seconde méthode de préparation des *C*-glycosyl- β^3 -amino acides, décrite par Palomo¹⁰⁶, implique la réaction d' α -amido-glycoalkylsulfones avec un énolate lithié dérivé du 2-acetylisobornéol suivie d'une coupure de la partie acyloïne au CAN (Figure 74).

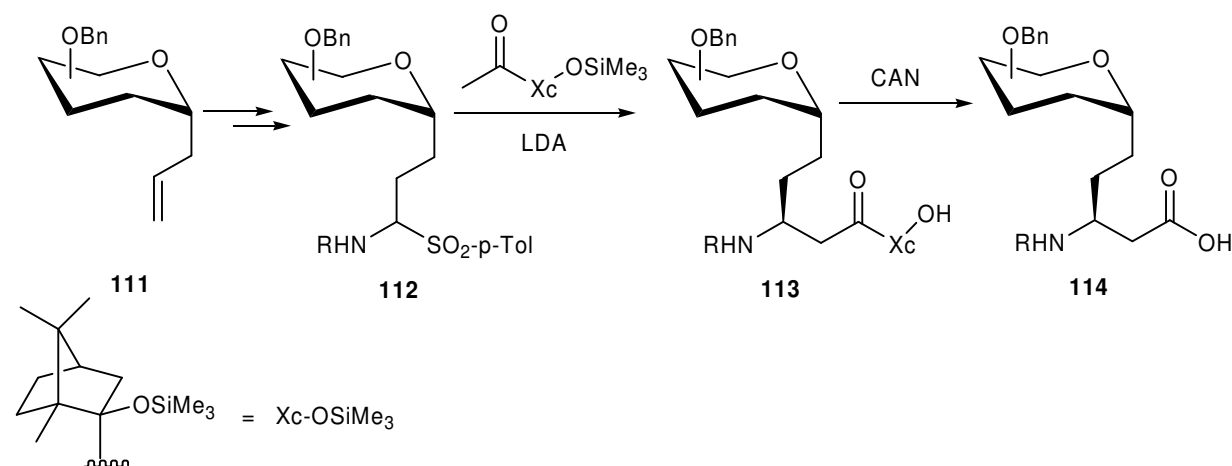


Figure 74.

En partant du sucre allylique **111**, l' α -amido-glycoalkylsulfone **112** est formée. Une réaction de Mannich stéréosélective (grâce au dérivé du bornéol qui joue le rôle d'inducteur de chiralité) conduit au composé **113** avec des rendements allant de 60 à 78 %. Une déprotection au CAN amène au *C*-glycosyl- β^3 -amino acide **114**. Ces composés ont permis la formation de tripeptides **114-Phe-114** qui, d'après des résultats préliminaires de structuration, adopteraient une structure de type hélice α ou feuillet β .

Les C-glycosyl- β^2 -amino acides

Concernant la synthèse de C-glycosyl- β^2 -amino acides, à part la méthode mise au point par Sharma¹⁰⁷, il a fallu attendre 2007 pour qu'une nouvelle méthode efficace de préparation de ce type de structure apparaisse. Ces travaux réalisés par Mikata¹⁰⁸ font intervenir la formation d'un C-glycoside par une substitution nucléophile bimoléculaire stéréocontrôlée d' α -acétobromoglucose **115** avec le carbanion d'un cyanoacétate de *tert*-butyle (Figure 75).

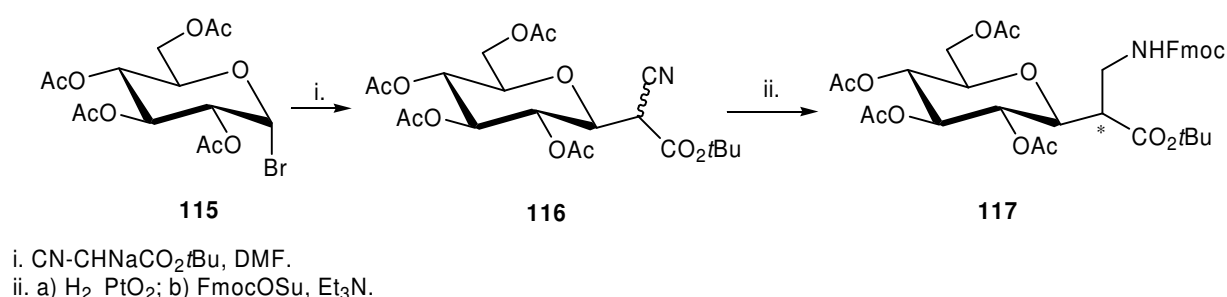


Figure 75.

Le composé **116** est obtenu avec une inversion totale de la configuration du carbone anomérique. Le groupement cyano, réduit en présence de Platine sous une atmosphère d'hydrogène, est ensuite protégé sous forme de Fmoc pour aboutir aux deux diastéréoisomères C-glycosyl- β^2 -amino esters **117**. Après une séparation par chromatographie, les composés (2R)-**117** et (2S)-**117** sont isolés avec un rendement respectif de 25 et 10 % en partant de **115**.

III. 3. Conclusion

Ces rappels bibliographiques montrent, qu'au commencement de mes travaux sur les C-glycosyl- β -amino acides, très peu d'études avaient été menées sur cette classe de composés. Seul Palomo et Dondoni^{103,106} s'était intéressé à leurs synthèses. Il a fallu attendre 2005 pour

107 Sharma, G. V. M.; Reddy, K. L.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2005**, 71, 3967-3969.

108 Inaba, Y.; Yano, S.; Mikata, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 993-997.

voir apparaître de nouvelles voies de synthèses^{107,108}. L'influence de la glycosylation sur la structure des oligomères composés de C-glycosyl- β -amino acides a, également, été peu abordé. Néanmoins les travaux de Arvidsson⁸⁵ et de Gallagher⁸⁸ montrent que la structure préétablie de ce type d'oligomère n'est pas perturbée par l'incorporation de motif C-glycosyl. Dans ce contexte, il nous est paru judicieux, d'étudier plus en avant la synthèse des C-glycosyl- β -amino acides.

-
- 85 Norgren, A. S.; Geitmann, M.; Danielson, H. U.; Arvidsson, P. I. *J. Mol. Recognit.* **2007**, *20*, 132-138.
88 Simpson, G. L.; Gordon, A. H.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10638-10639.
103 Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2381-2384.
106 Palomo, C.; Oiarbide, M.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637-8643.
107 Sharma, G. V. M.; Reddy, K. L.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 3967-3969.
108 Inaba, Y.; Yano, S.; Mikata, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 993-997.

Les glycosyl- β -peptides fusionnés

Introduction

Pour débiter notre étude, nous nous sommes intéressés dans cette première partie, à l'homo-oligomérisation de glycosyl- β -amino acides **I** (Figure 76). Il s'agit de β -amino acides spiro-anomères originaux décrits par notre équipe¹⁰⁹. L'intérêt réside dans l'agencement particulier de la chaîne β -peptidique par rapport aux résidus sucres dans l'oligomère **II**, qui introduit une contrainte conformationnelle dont la structuration globale peut dépendre.

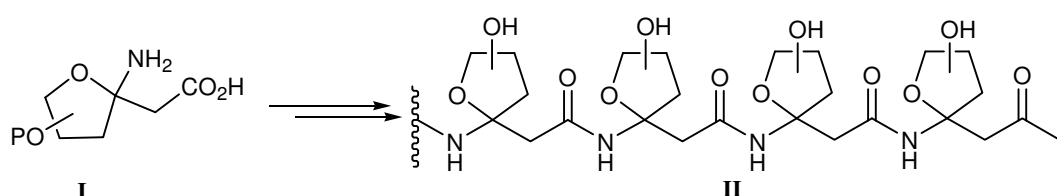


Figure 76.

I. Les glycosyl-amino acides anomères

Les glycosyl-amino acides anomères se différencient des GAAs étudiés précédemment car la partie amino acide de ces composés n'est pas incluse dans le cycle glycosidique mais est simplement liée au cycle via le carbone anomère. De ce fait la partie amino acide est disubstituée sur une seule position ce qui induit des contraintes stériques pouvant influencer grandement la structuration secondaire. Ce type particulier de glycosyl-amino acides est précurseur de spirohydantoïnes et spirodicetopiperazines¹¹⁰⁻¹¹² qui s'avèrent être des inhibiteurs enzymatiques.

Nous allons, dans ce premier chapitre, présenter la synthèse de ces glycosyl-amino acides anomères. On en distingue deux types selon qu'ils possèdent une chaîne α ou β -aminée (Figure 77).

109 Taillefumier, C.; Lakhrissi, Y.; *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1707-1711.

110 Brandstetter, T. W.; De la Fuente, C.; *et al. Tetrahedron* **1996**, 52, 10721-10736.

111 Estevez, J. C.; Smith, M. D.; *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 387-390.

112 Estevez, J. C.; Smith, M. D.; *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 391-394.

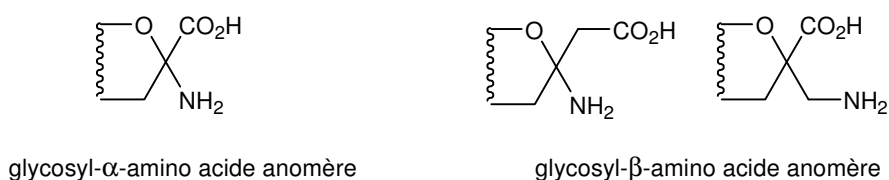


Figure 77.

I. 1. Synthèse des glycosyl- α -amino acides anomères

Fleet *et al.* ont décrit la synthèse de nombreux et variés glycosyl- α -amino acides anomères (Figure 78) qui, pour la plupart, ont été transformés en dérivé spiro.

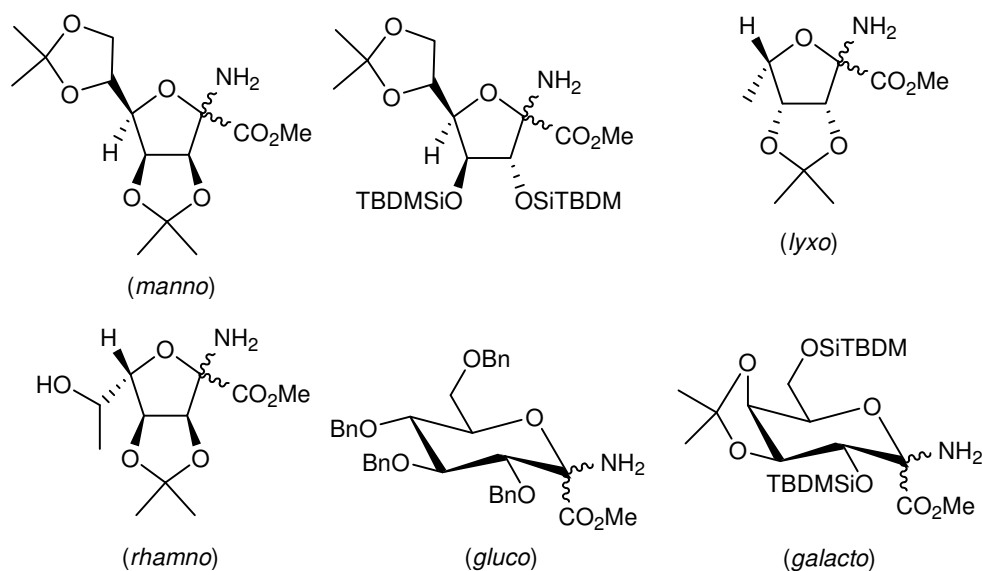


Figure 78.

L'une des approches^{113,114} consiste à oxyder par du brome une α -amino- γ -lactone dérivée de sucre (Schéma 6). L'imine formée est traitée par du méthanol en présence de triéthylamine pour conduire aux amino esters **120- α** et **120- β** .

113 Estevez, J. C.; Burton, J. W.; *et al.* *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2137-2154.

114 Brandstetter, T. W.; Kim, Y.-H.; *et al.* *J. Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2149-2152.

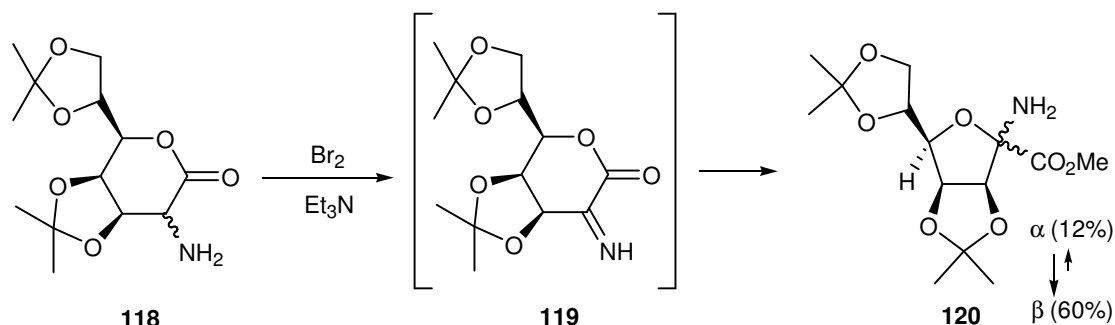


Schéma 6.

Cette méthode ne donnant pas de résultats satisfaisants avec d'autres substrats, notamment les dérivés du glucose, le groupe de Fleet a cherché d'autres voies synthétiques¹¹⁵⁻¹¹⁷. La plus développée concerne la préparation d'azido esters¹¹⁸ de type **123** (Schéma 7). Pour préparer ces dérivés du glucose, Fleet part de la *D-glycero-D-gulo*-heptonolactone **121** libre en position 2 qui est transformée en ester méthylique **122**. Après une bromation radicalaire « one-pot » au NBS de la position anomérique et une substitution avec NaN₃, les glycosyl-amino azides **123- α** et **123- β** sont obtenus en proportion équivalente. Une simple réduction du groupement azoture permet l'obtention des glycosyl- α -amino acides anomères.

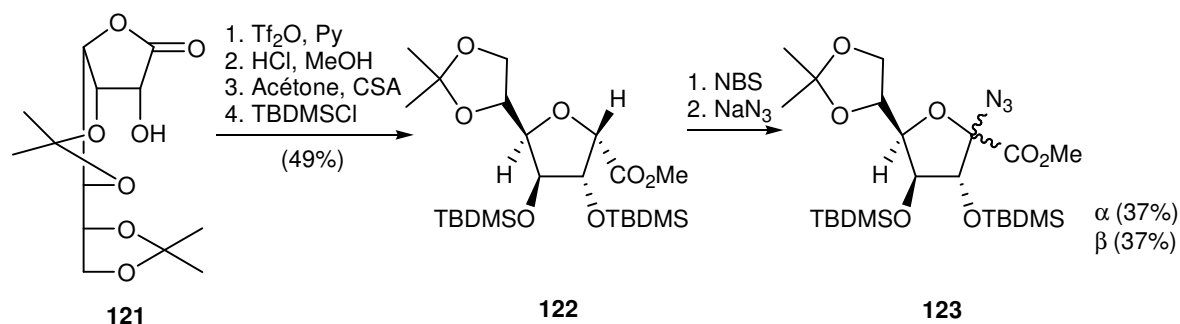


Schéma 7.

Une alternative à cette voie synthétique passant par un azido-ester, a été développée par Dondoni^{119,120}. Son approche consiste à utiliser un groupement thiazole comme précurseur de la fonction acide carboxylique. Comme le montre le Schéma 8, la *D*-galactonolactone

115 Smith, M. D.; Long, D. D.; *et al. Synlett* **1999**, 1151-1157.

116 Brandstetter, T. W.; De la Fuente, C.; *et al. Tetrahedron* **1996**, 52, 10711-10720.

117 Brandstetter, T. W.; Wormald, M. R.; *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 157-170.

118 Blériot, Y.; Simone, M. I.; *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2276-2286.

119 Dondoni, A.; Scherrmann, M.-C.; Marra, A.; Delepine, J.-L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7517-7520.

120 Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4395-4421.

benzylée est dérivée en composé **124**. Le groupement thiazole et le groupement acétate sont introduits sur la position anomérique par addition de thiazole lithié suivi d'une acétylation. La *N*-glycosylation stéréosélective de **124** avec l'azoture de triméthylsilyle en présence de triméthylsilyl-triflate conduit au composé azido **125**. A partir de cet intermédiaire clé, une coupure « one-pot » du cycle thiazole libère une fonction aldéhydique qui est ensuite oxydé puis estérifié par le diazométhane. Il ne reste plus alors qu'à hydrogéner la fonction azoture pour obtenir le glycosyl- α -amino acide anomère **126**.

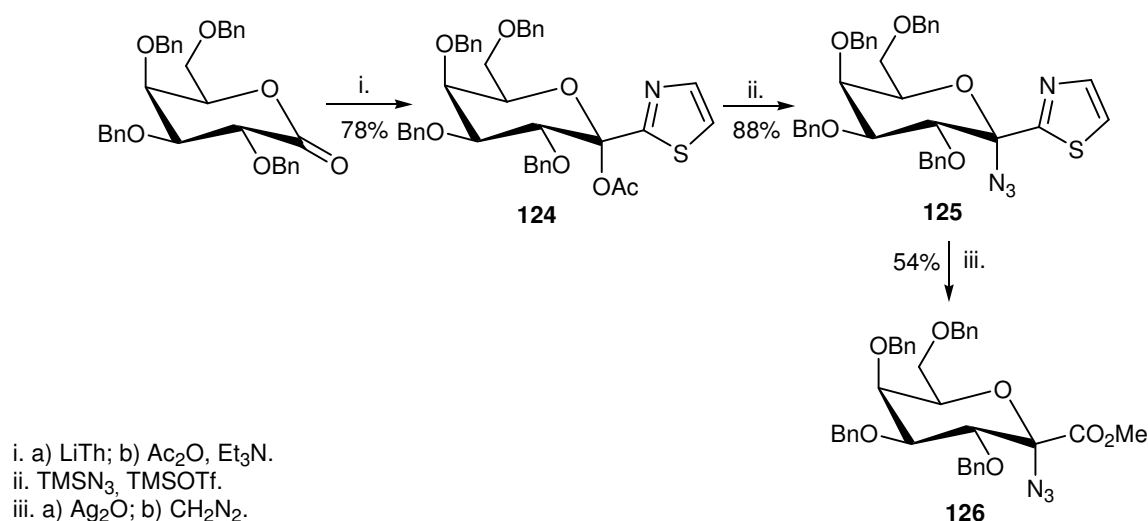


Schéma 8.

En 1998, Chapleur¹²¹ décrit également une voie d'accès à des composés azido ester précurseurs de glycosyl- α -amino acides anomères (Figure 79.). Faisant réagir une lactone de sucre avec de la tris(diméthylamino)phosphine en présence de tétrachlorure de carbone à basse température, la dichloro-oléfine **127** est formée. La réaction, inattendue, de cette oléfine en présence de mCPBA aboutit au dérivé chloré **128** qui après une substitution par un groupement azide permet d'obtenir l'azido ester **129**.

121 Lakhri, M.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4659-4662.

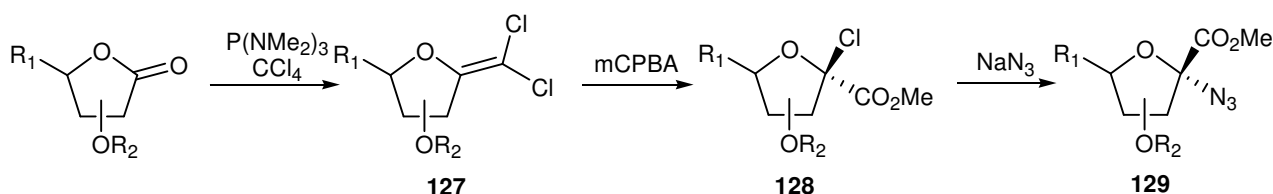


Figure 79.

Cette suite réactionnelle testée sur différents substrats de départ (*gluco*, *manno*, *ribo*...) et avec différents groupes protecteurs (MOM, acétal, acétate) donne des rendements en azido-ester **129** de l'ordre de 75 %.

1. 2. Synthèse des glycosyl- β -amino acides anomères

Les glycosyl- β -amino acides anomères, pouvant être considéré comme des β -amino acides β,β -disubstitués, ont été très peu étudiés¹²².

En 2002, notre groupe¹⁰⁹ propose une voie de synthèse de ces composés en série furanique. Pour les obtenir, il est nécessaire d'allonger le squelette du sucre de deux carbones, ceci est réalisé par une réaction de Wittig¹²³ à partir de lactones de sucre. Les *exo*-glycals **130**, soumis à de la benzylamine conduisent aux glycosyl- β -amino acides protégés **131**. Une hydrogénéolyse du benzyle amène aux glycosyl- β -amino acides anomères souhaités (Figure 80).

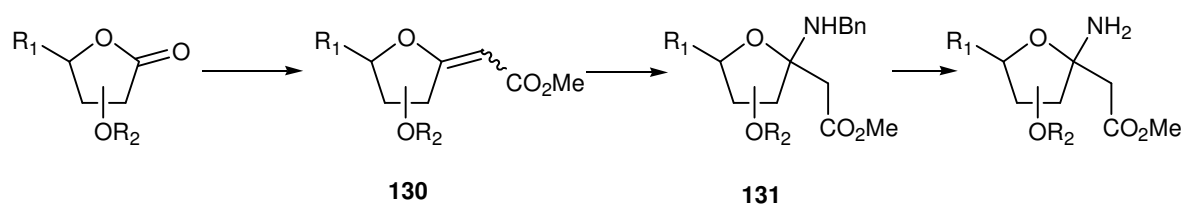


Figure 80.

109 Taillefumier, C.; Lakhrissi, Y.; *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1707-1711.

122 Schweizer, F.; Lohse, A.; Otter, A.; Hindsgaul, O. *Synlett* **2001**, 9, 1434-1436.

123 Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 750-752.

Cette synthèse fut appliquée sur plusieurs configurations glycosidiques, différemment protégées (Figure 81). Malgré le caractère *N,O*-acétal du centre anomérique, l'addition de benzylamine est remarquable et seul un isomère est obtenu. Il résulte de l'approche de la benzylamine par la face la moins encombrée du sucre.

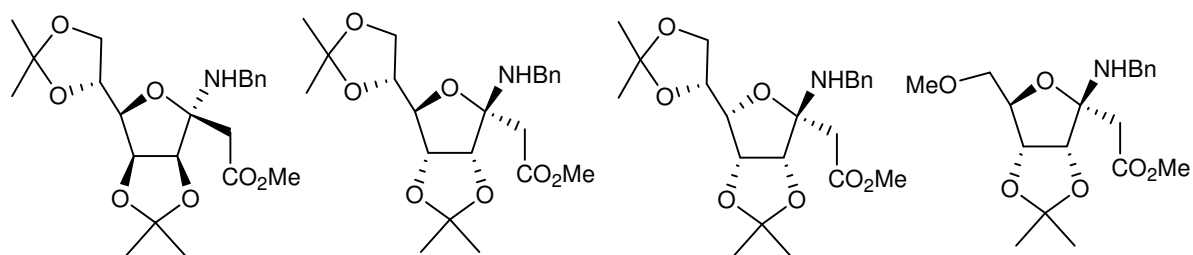


Figure 81. Quelques exemples de structures obtenues.

Des glycosyl- β -amino acides anomères peuvent également être obtenus par une réaction de Ritter sur des dérivés d'acides ulopyranosiques^{122,124}. Schweizer développe ainsi la synthèse des glycosyl- β -peptides anomères de configuration *D-gluco*, *D-galacto* et *L-fuco* à partir des acides ulopyranosiques correspondants. Cette condensation de Ritter (Figure 82) est effectuée en un seul pot, l'acide 2-desoxy- α -*D-gluco*-oct-3-ulopyranosique est condensé avec un nitrile monofonctionnalisé en présence d'acide de Lewis pour former le composé **132**. La condensation d'une amine monofonctionnalisée sur ce composé, conduit au glycosyl- β -amino amide anomère **133**.

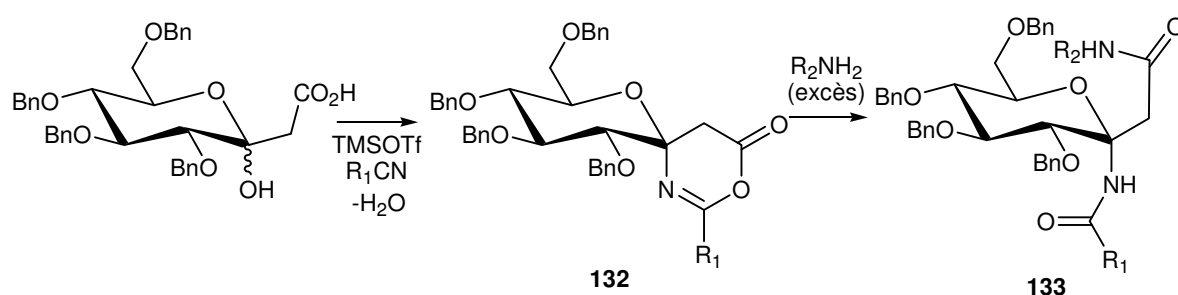


Figure 82.

¹²² Schweizer, F.; Lohse, A.; Otter, A.; Hindsgaul, O. *Synlett* **2001**, 9, 1434-1436.

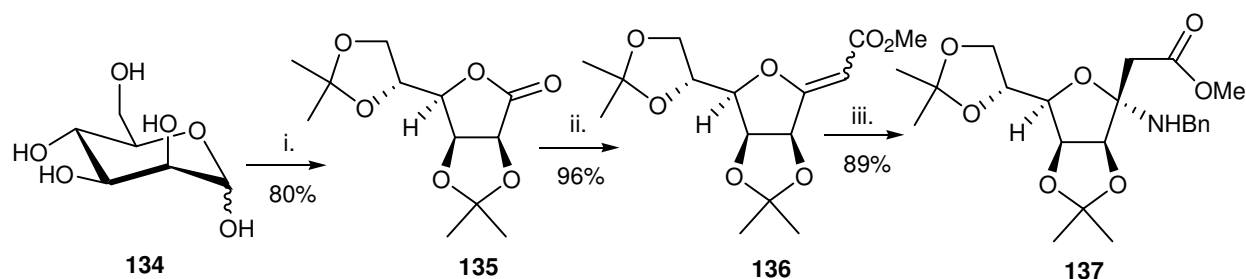
¹²⁴ Penner, M.; Taylor, D.; Desautels, D. *et al. Synlett* **2005**, 2, 212-216.

II. Synthèse de glycosyl- β -amino acides anomères

II. 1. Préparation du glycosyl- β -amino acide

II ,1. 1) Formation du glycosyl- β -amino ester

L'unité glycosyl- β -amino ester **137** a été préparée selon la voie récemment mise au point dans notre groupe¹⁰⁹. L'étape clé est une réaction aza-Michael de benzylamine sur une oléfine *exo*-anomère (*exo*-glycal). Ce sucre insaturé **136** est préparé par oléfination de Wittig d'une glyconolactone protégée par des isopropylidènes^{123,125}.



i. a) H_2SO_4 , acétone; b) DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N .
 ii. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$, toluène, 145°C , 18 h.
 iii. BnNH_2 , t.a, 96 h.

Schéma 9. Synthèse du glycosyl- β -amino ester protégé **137**.

- Préparation de l'oléfine **136**

Nous avons choisi de partir du D-mannose **134** que l'on protège sous forme d'isopropylidène. L'isopropylidénation thermodynamique (H_2SO_4 , acétone) conduit à la forme furanique du D-mannose. L'oxydation du mannose protégé, en lactone correspondante, est ensuite réalisée dans les conditions de Swern¹²⁶ : DMSO, chlorure d'oxalyle, Et_3N . La D-mannono-1,4-lactone **135** ainsi obtenue a été convertie en *exo*-glycal **136** par une réaction de

109 Taillefumier, C.; Lakhri, Y.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1707-1711.

123 Lakhri, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 750-752.

125 Taillefumier, C.; Thielges, S.; Chapleur, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2213-2224.

126 Mancuso, A.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185.

Wittig avec du carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane dans le toluène à 145°C. Cette réaction d'oléfination avec les lactones a été mise au point dans notre équipe. Cette réaction est réalisée avec un bon rendement de 96 % et fournit un mélange d'isomères (Z/E : 1,5/1) facilement séparables par chromatographie.

- Addition de benzylamine

La conversion de l'oléfine **136** en glycosyl- β -amino ester **137** a été réalisée par addition de benzylamine. La réaction a lieu dans la benzylamine pure à température ambiante pendant quatre jours. Le composé **137** est isolé sous la forme d'un seul stéréoisomère dans lequel le motif benzylamino est orienté vers la face α , la moins encombrée. Ce résultat est certainement le fait d'une équilibration du produit d'addition pour conduire au composé thermodynamique plutôt que l'approche exclusive de l'amine par la face α dégagée. La forme ouverte énamino ester, observée à l'état de trace en RMN du proton, et qui résulte d'un processus de rétro addition, est en faveur d'une équilibration du composé **137** (Schéma 10).

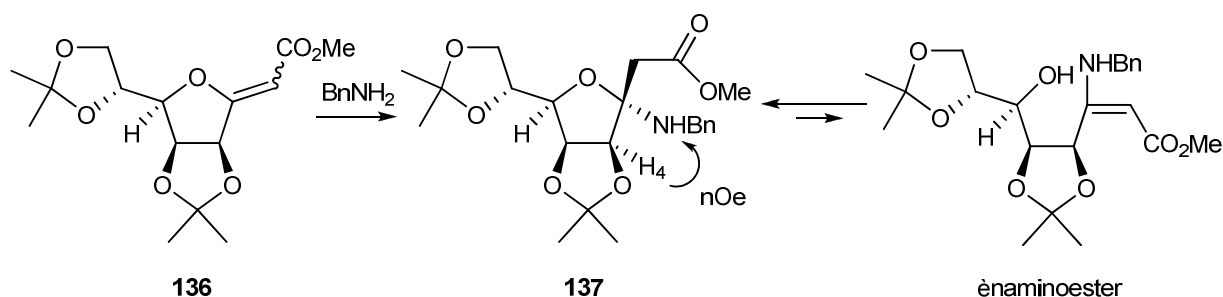


Schéma 10. Addition de benzylamine.

- Problème de la saponification

L'utilisation de l'énamino ester **137** comme unité synthétique pour l'incorporation dans une chaîne peptidique ou dans un processus d'oligomérisation, nécessite une manipulation aisée des fonctions acide carboxylique et amine. Hors une décarboxylation avait déjà été observée lors de la saponification de structure du type **137**. Nous nous sommes d'abord attaché à confirmer cette observation en testant différentes conditions d'hydrolyse de la

fonction ester du composé **137**. Quelles que soient les conditions de saponification; un mélange de cétooses **138** et **139** est obtenu (Schéma 11).

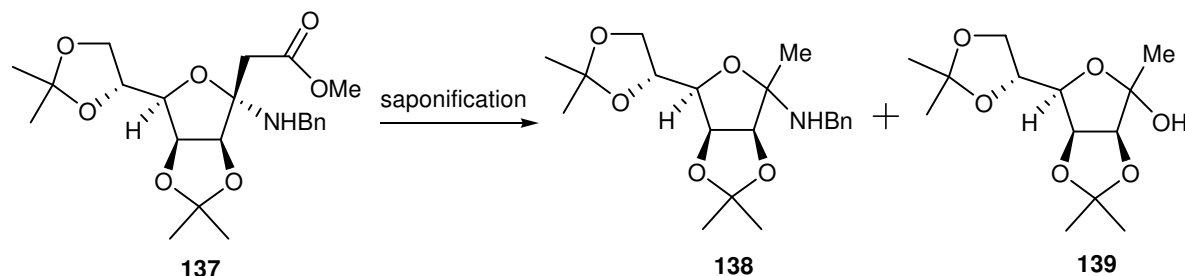


Schéma 11.

Cette décarboxylation peut s'expliquer par la présence de la fonction hémi-aminale en β de l'ester. Une proposition de mécanisme faisant intervenir un intermédiaire imine/énamine est donnée (Schéma 12).

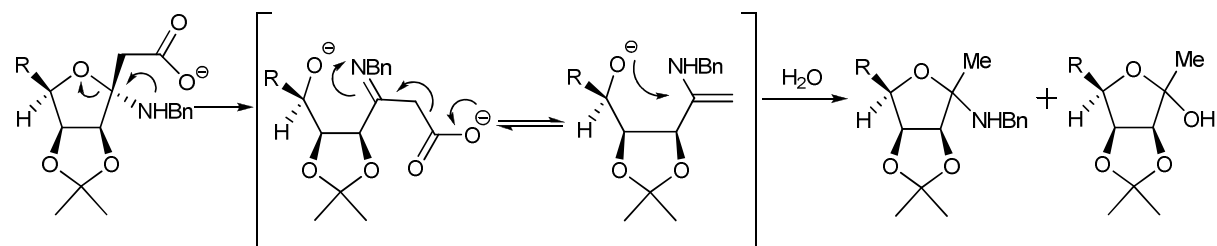


Schéma 12. Décarboxylation, proposition de mécanisme.

Il avait par ailleurs été montré que le problème de décarboxylation disparaît lorsque l'atome d'azote anomère est engagé dans un lien amide, c'est-à-dire lorsque la saponification est réalisée par exemple sur un dipeptide comme le composé **141**¹⁰⁹ (Schéma 13). On pouvait supposer qu'il en serait de même sur des composés dont l'azote anomère est protégé sous forme de carbamate, protection usuelle du motif aminé en chimie peptidique. J'ai donc étudié dans un premier temps la protection de l'amine **140** sous forme de carbamate, avant de mettre en œuvre la saponification de la fonction ester.

II. 1. 2) Protection de l'amine et préparation de dipeptides

109 Taillefumier, C.; Lakhrissi, Y.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1707-1711.

L'amine libre **140** a été obtenue facilement par hydrogénolyse du motif benzyle. Il s'agit en fait d'un mélange des anomères α/β en équilibre avec la forme ouverte énaminioester. La suite du travail a été effectuée sur ce mélange inséparable.

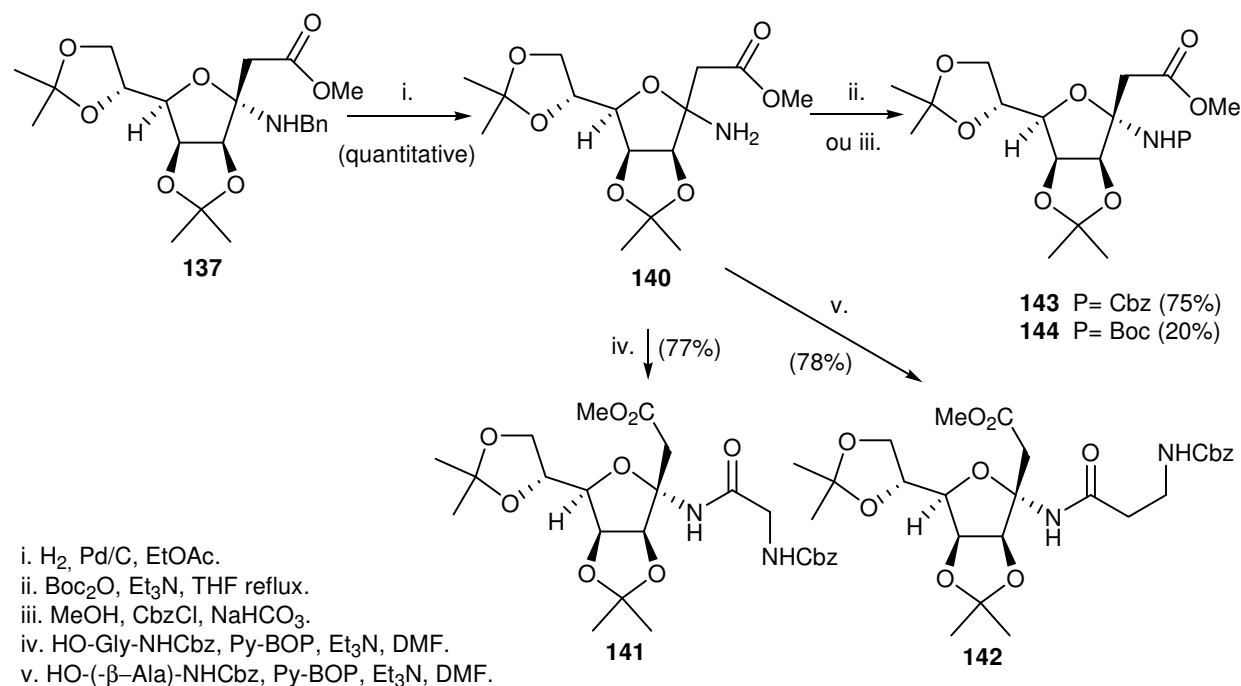


Schéma 13. Protection de l'amine anomère et synthèse de dipeptides hybrides.

Deux types de protection de l'amine anomère ont été testés. La première, sous forme de *tert*butoxycarbonyl ($\text{Boc}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$ reflux, 3h) a fourni le composé **144** avec un rendement médiocre de 20 %, de nombreux produits secondaires de la réaction n'ont pu être identifiés. La deuxième, sous forme de benzyloxycarbonyl (MeOH, CbzCl, NaHCO_3 , 1h, t.a) a permis de préparer le carbamate **143** avec un rendement de 75 %. Nous avons également préparé le dipeptide **141**, déjà connu¹²⁵.

La saponification étant bien maîtrisée sur ce dipeptide, nous l'avons utilisée comme substrat modèle dans notre premier test de couplage avec une autre unité glycosyl- β -amino ester **140** (Schéma 13). Le β -dipeptide **142** résultant du couplage de **140** avec de la β -Alanine a été construit avec comme objectif la préparation de β -peptides hybrides constitués par l'association de glycosyl- β -amino acides et d'autres acides aminés β dont le représentant le

125 Taillefumier, C.; Thielges, S.; Chapleur, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2213-2224.

plus accessible est la β -Alanine. Ces réactions de couplages réalisés par le réactif Py-BOP¹²⁷ nous ont permis d'obtenir les dipeptides **141** et **142** respectivement avec 77 et 78 % de rendement, sous la forme d'un seul stéréoisomère.

II. 1. 3) Saponification

Nous avons poursuivi notre travail avec le glycosyl- β -amino ester **143**, dont l'amine est protégée par un groupe benzyloxycarbonyl, ainsi qu'avec le dipeptide **141**. La saponification de **144** par du carbonate de potassium dans un mélange MeOH/H₂O a été décrite récemment¹²⁵. Nous avons employé les mêmes conditions pour hydrolyser la fonction ester du carbamate **143**. Les acides **146** et **147** sont obtenus de façon quantitative.

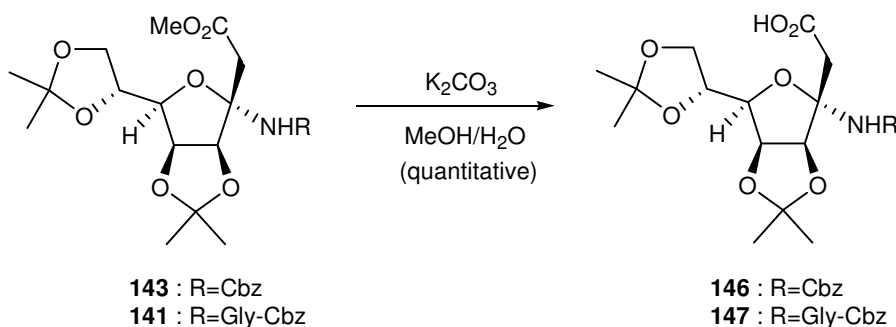


Schéma 14.

II. 2. Oligomérisation

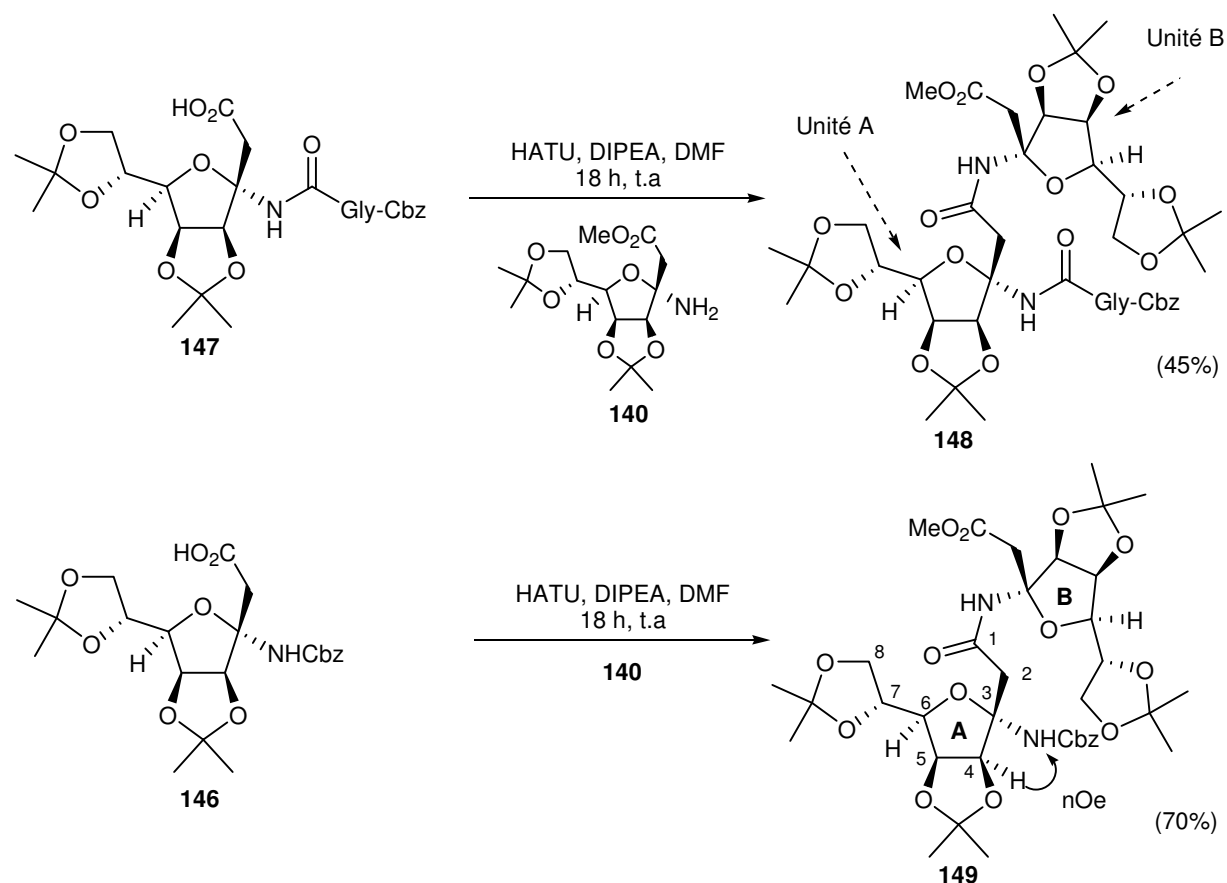
II. 2. 1) Formation des dimères

Le couplage d'unités glycosyl- β -amino acides entre elles a été étudié à partir des composés **146** et **147**. Dans un premier temps, nous avons essayé de coupler l'acide **147** avec l'amine **140** selon la méthode précédemment utilisée pour la préparation du dipeptide **141**, à savoir l'emploi de Py-BOP comme agent de couplage. Dans ces conditions, aucun produit de couplage n'a pu être isolé. Nous avons donc cherché un autre agent de couplage et opté pour

¹²⁵ Taillefumier, C.; Thielges, S.; Chapleur, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2213-2224.

¹²⁷ Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 205-208.

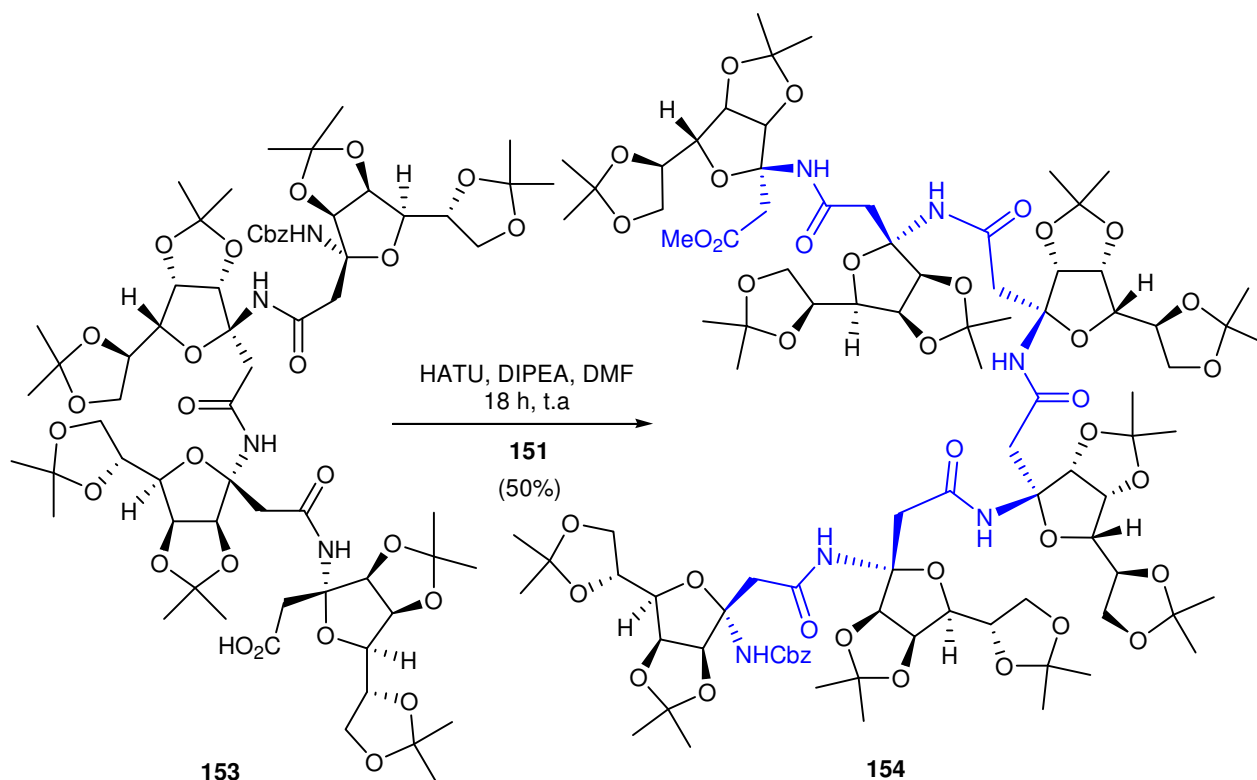
le HATU qui est un réactif de type HOBt mais beaucoup plus réactif¹²⁸. L'emploi de HATU nous a permis d'isoler le tripeptide **148** avec un rendement de 45 % (Schéma 15). Un stéréoisomère (au niveau du C₃ de l'unité B) de **148** est également isolé à hauteur de 18 %. La stéréochimie du centre anomère de chaque unité sucre a été déterminée par l'observation d'effets nOe entre les protons (C₃-NH) et H₄. L'emploi de HATU nous a également permis de préparer le dimère **149** avec un bon rendement de 70 %. Un stéréoisomère (au niveau du C₃ de l'unité B) est également isolé avec 8 % de rendement.



Pour la suite de notre travail, centré sur la préparation d'homo-oligomères de type glycosyl- β -peptide fusionnés, le dimère **149**, manipulable chimiquement aux extrémités N et C terminales représentait une unité de choix pour la préparation de courts oligomères.

II. 2. 2) Formation du tétramère et de l'hexamère

128 Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397-4398.

Schéma 17. Synthèse de l'hexamère **154**.

Ce couplage fournit le composé hexamère **154** avec un rendement de 50 % sur trois étapes. Les sous-produits de la réaction n'ont pas pu être caractérisés.

II. 3. Glycosyl- β -peptides cycliques

Les peptides cycliques présentent un vaste champ d'applications potentielles. Un certain nombre d'entre eux, cation-spécifiques, possèdent des propriétés antibiotiques (valinomycin, Enniantin B...). Leur mode d'action est lié à leur rôle de transporteur de cations au travers des membranes. Il est également démontré que les β -peptides cycliques peuvent adopter une conformation plane et s'auto-assembler par liaisons hydrogène pour former des objets tubulaires^{129,130}. Ces derniers sont capables de s'insérer dans les membranes où ils agissent comme canaux ioniques¹³¹ ou comme transporteurs de petites molécules organiques¹³². Dans ce contexte, il nous est apparu intéressant de transformer les oligomères précédemment

129 Bong, D. T.; Clark, T. D.; Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 988-1011.

130 Seebach, D.; Matthews, J.; *et al.* *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 173-180.

131 Clark, T. D.; Buehler, L. K.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 651-656.

132 Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10785-10786.

synthétisés (tétra et hexamères) en glycosyl- β -peptides cycliques. Les résidus sucres peuvent à la fois jouer un rôle de ligand pour la reconnaissance et peuvent également permettre de moduler l'hydrosolubilité des structures visées.

Nous sommes donc partis du tétramère **153** et avons réalisé l'hydrogénolyse du groupe benzyle afin d'obtenir le composé totalement déprotégé. Puis, nous avons réalisé la cyclisation intramoléculaire à haute dilution (3,6 mM) avec du HATU afin d'obtenir le tétrapeptide cyclique **155** avec un rendement de 90 % (Schéma 18).

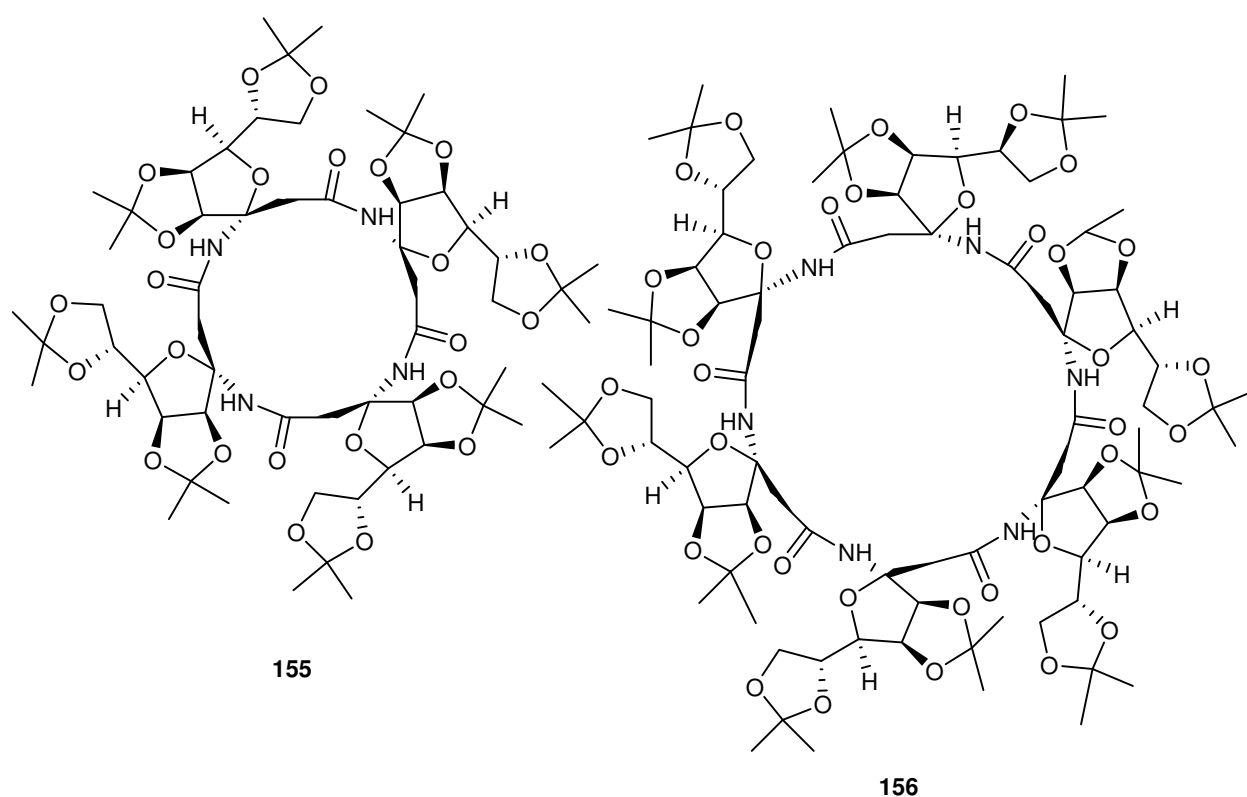


Schéma 18.

De la même façon, nous avons synthétisé le composé cyclique **156** issu de l'hexamère **154** avec un rendement de 34 %. Conformément à ce que l'on pouvait attendre, les spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés **155** et **156**, qui possèdent respectivement une symétrie C_4 et C_6 se résument à l'observation d'une seule unité. Ainsi seuls les spectres de masses nous ont permis d'établir ces structures. L'aptitude de ces pseudo-peptides vis-à-vis de la complexation de cations a été évaluée mais aucun de ces deux cycles n'a pu complexer ni le sodium, ni le potassium.

III. Etude de la structuration potentielle

L'analyse conformationnelle de β -peptides gem-disubstitués est peu rencontrée dans la littérature. Les études structurales trouvées concernent des homo-oligomères $\beta^{2,2}$ -peptidiques¹¹. Il est montré que ces divers homo-oligomères adoptent une conformation particulière qui est différente de celle rencontrée classiquement dans les β -peptides¹³³. On retrouve également quelques synthèses de $\beta^{3,3}$ -amino acides jouant le rôle de β -amino acide contraints 3,3-disubstitués^{135,134} qui sont incorporés au sein d'une chaîne peptidique afin d'introduire une structuration dans la molécule. Mais aucune analyse conformationnelle d'homo-oligomères composés de ces $\beta^{3,3}$ -amino acides n'a été réalisée (Figure 83).

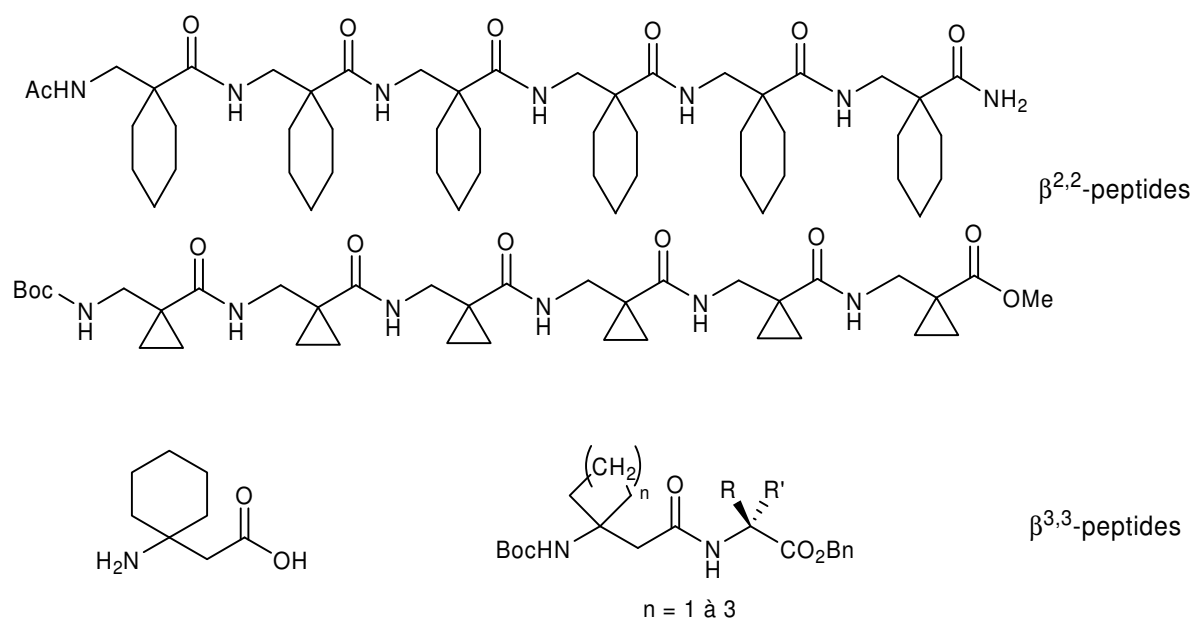


Figure 83.

Plusieurs expériences peuvent être mises en œuvre pour étudier la structuration secondaire potentielle d'oligomères, nous en avons mené plusieurs sur les différents oligomères dont une titration RMN des protons d'amides, une étude de dichroïsme circulaire, une étude Infrarouge en solution ainsi qu'une étude conformationnelle par dynamique moléculaire.

- 11 Seebach, D.; Abele, S.; *et al. Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2218-2243.
 133 Abele, S.; Seiler, P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1559-1571.
 134 Palomo, C.; Oiarbide, M.; Bindi, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2469-2474.,
 135 Mollica, A.; Paradisi, M.; Torino, D.; Spisani, S.; Lucente, G. *Amino acids* **2006**, 30, 453-459.

L'analyse conformationnelle d'oligomères repose en grande partie sur des études en RMN des composés (analyse des nOes, expérience de titration des protons d'amide, analyse des déplacements chimiques à différentes températures, expériences d'échanges par du deutérium des NH d'amides). Nous devions donc être en mesure d'analyser au maximum les spectres proton et carbone. L'attribution d'une grande majorité des signaux RMN a été réalisée grâce, notamment, à des expériences RMN bidimensionnelles homo et hétéronucléaires. Pour chaque unité glycosyl-amino acide l'attribution en proton a été réalisée grâce à la combinaison d'expériences de TOCSY (Total Correlation SpectroscopY), Tr-ROESY (Rotating-frame Overhauser SpectroscopY) et HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation). Nous avons ainsi pu attribuer les protons CH_3 (isopropylidène), H-2, H-4 et N-H de chaque unité, les autres protons n'ont pas pu être attribués à cause des recouvrements des signaux RMN. Le placement séquentiel des différentes unités a ensuite été effectué grâce à des corrélations hétéronucléaires HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation). En partant des CH_2 du motif Cbz, nous avons pu attribuer le carbone du groupement carbonyle adjacent grâce aux spectres HMBC. Ce carbone nous a conduit à l'attribution du NH en α du carbonyle. A partir du NH et grâce aux spectres HMQC, nous avons pu remonter jusqu'au carbone anomérique. A partir du carbone anomérique, nous avons pu attribuer tous les protons et carbones de l'unité étudiée. L'enchaînement de cette unité avec la suivante a été déterminé grâce aux corrélations $\text{C}=\text{O}(i)\text{-NH}(i+1)$ visibles sur les spectres HMQC. Suivant le même schéma, nous avons ainsi pu attribuer les différents protons jusqu'à l'extrémité C-terminale de nos oligomères. Sur la Figure 84 est montré un agrandissement du spectre RMN HMBC de l'hexamère sur lequel on distingue nettement les différents signaux des NH ainsi que leurs corrélations avec les C-4.

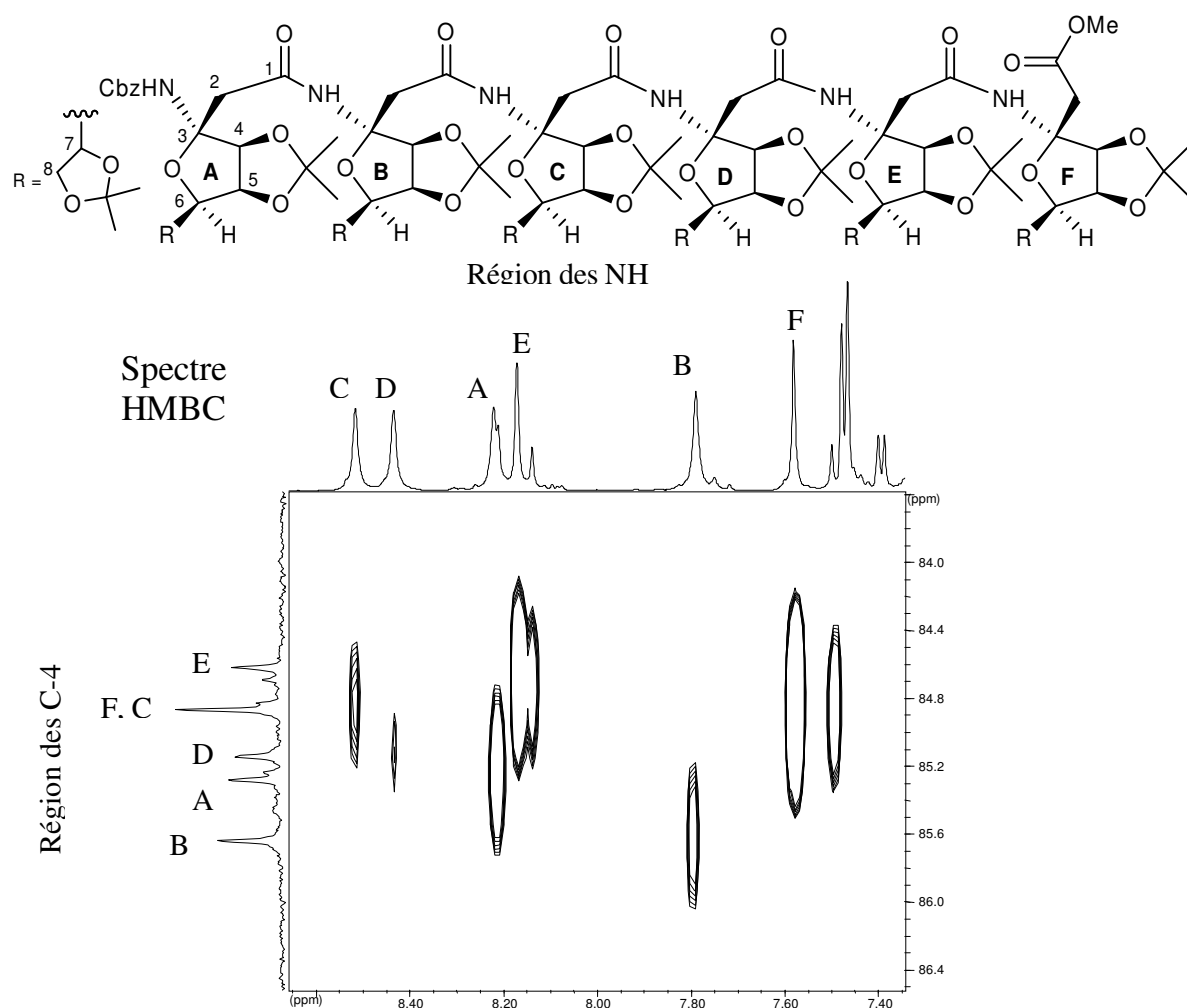


Figure 84. Agrandissement de spectre RMN HMBC de l'hexamère **154**.

III. 1. Etude conformationnelle par RMN

La première observation que l'on peut faire est que tous les protons d'amides du tétramère **152** ont des déplacements chimiques $\delta > 6,9$ ppm dans le chloroforme deutéré et $\delta > 7,5$ ppm dans le benzène deutéré. On constate également une bonne dispersion des résonances des NH d'amides en RMN ^1H (6,9 à 7,8 ppm dans CDCl_3 , 7,5 à 8,3 ppm dans C_6D_6). Ces valeurs de déplacement chimique assez élevées et cette bonne dispersion des résonances des NH sont généralement le signe que la molécule adopte une conformation privilégiée, qui de plus, est stabilisée par liaisons hydrogène intramoléculaires. Les résonances aux plus hautes fréquences correspondent aux protons associés par liaison H. Cette bonne dispersion des résonances des NH est également observée dans le cas de l'hexamère (7,0 à 8,1 ppm dans CDCl_3 , 7,5 à 8,5 ppm dans C_6D_6), ce qui nous amène déjà à penser qu'une conformation privilégiée stabilisée par liaison H, existe. Nous avons remarqué un meilleur éclatement des

signaux NH mais aussi ceux correspondant aux H-4 quand le tétramère et l'hexamère sont en solution dans le benzène- d^6 , c'est pourquoi le benzène a été le solvant utilisé dans la suite de notre étude.

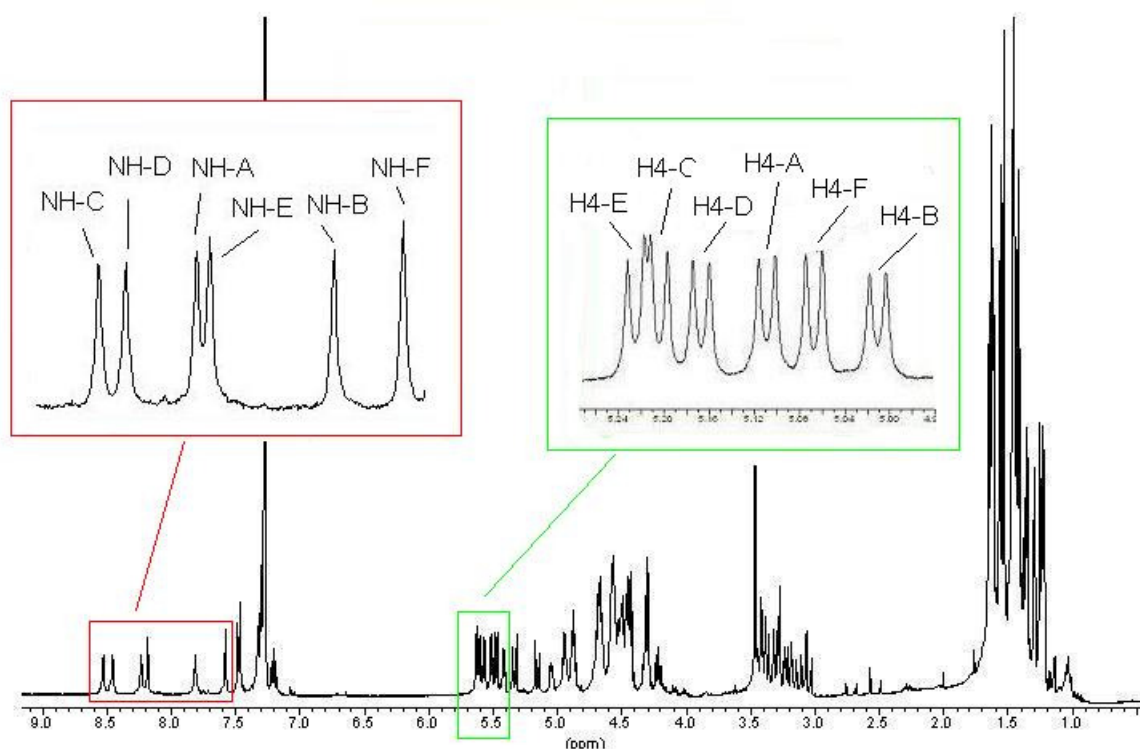


Figure 85. Spectres RMN ^1H de l'hexamère dans C_6D_6 . Zoom sur la région des NH et H-4.

III. I. 1) Etude des nOes

L'analyse conformationnelle par RMN repose en grande partie, sur l'observation de corrélations nOe. La mesure de constantes de couplage peut également permettre la détermination d'angles dièdres importants pour l'interprétation de la conformation. Dans les oligomères que nous avons construits, le carbone β des différentes unités (carbone anomère « quaternaire ») ne porte pas de proton, ce qui a compliqué singulièrement notre tâche. En effet les constantes $J(\text{NH}-\text{C}(\beta)-\text{H})$ et $J(\text{C}(\alpha)-(\text{H})-\text{C}(\beta)-\text{H})$ n'existant pas, aucune information d'ordre angulaire sur la chaîne peptidique ne nous était accessible. L'absence de proton sur le carbone $\text{C}(\beta)$ conduit également à un nombre plus restreint de corrélations nOes relatives au squelette. En plus certains effets nOes sont inexploitable à cause de quelques attributions ambiguës dues à la complexité de la structure (chaque cycle furanosidique porte une chaîne

latérale correspondant aux carbones C-5 et C-6 du sucre). Les nOes que nous avons attribués sans ambiguïté ($\text{NH}_A/\text{H-4}_B$, $\text{NH}_B/\text{H-4}_A$, $\text{NH}_A/\text{H-4}_C$, $\text{NH}_D/\text{H-4}_C$, $\text{NH}_B/\text{H-4}_C$, $\text{NH}_E/\text{H-4}_F$) ne nous ont pas permis à ce stade d'avancer dans notre recherche d'une conformation privilégiée. Ces nOe ont par contre été retenus pour une étude par dynamique moléculaire sous contrainte présentée ultérieurement (Figure 86).

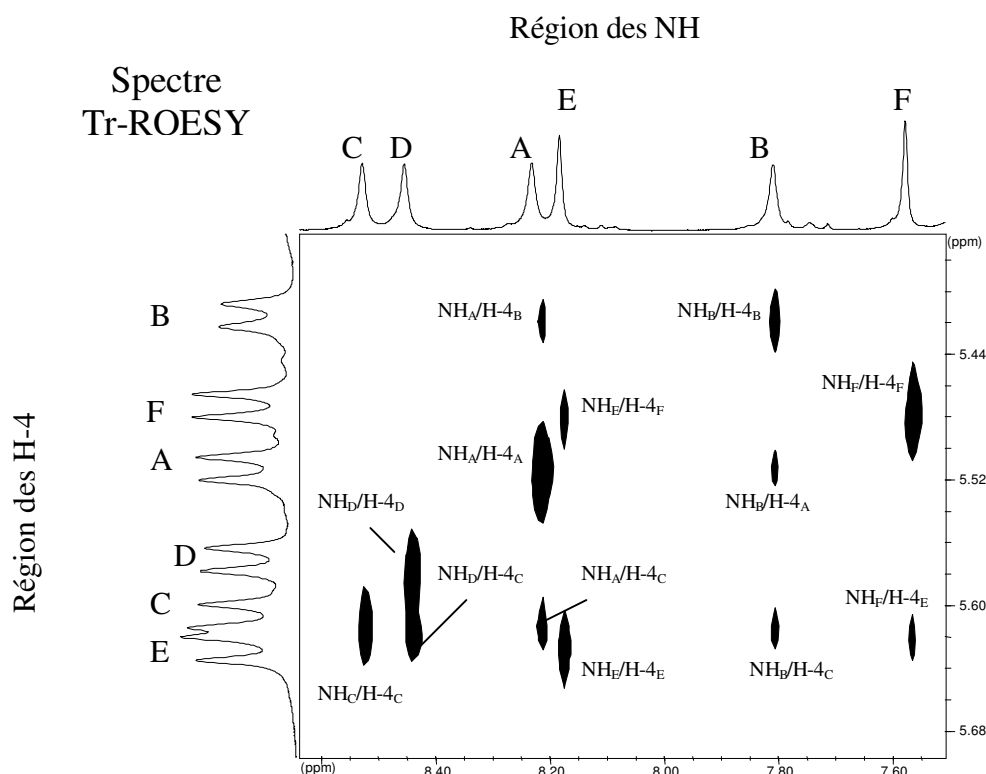


Figure 86. Agrandissement du spectre RMN Tr-ROESY de l'hexamère **154**.

Pour avancer dans notre recherche nous avons alors effectué des expériences de titration des NH d'amides, afin de déterminer lesquels étaient les plus exposés au solvant et donc à priori peu ou pas engagés dans une liaison hydrogène intramoléculaire.

III. I. 2) Titration au DMSO

Le principe consiste à enregistrer une série d'expérience RMN ^1H du composé en ajoutant des quantités croissantes de DMSO d_6 dans le solvant initial. Le DMSO est un solvant fortement accepteur de liaisons H et va entrer en compétition avec les groupes fonctionnels accepteurs du composé, notamment les CO d'amides. Les NH d'amides les plus

exposés au solvant, c'est-à-dire ceux qui ne participent pas à des liaisons H seront les plus perturbés, leur déplacement chimique croît progressivement vers les hautes fréquences. Inversement les protons les plus associés par liaison H sont les moins perturbés, ce qui se traduit par de faibles variations de déplacement chimique. Entre ces extrêmes, des variations de déplacements chimiques intermédiaires peuvent être mesurées, ce qui peut être associé à des liaisons H faibles (longueur et angle non optimal) ou bien des liaisons H assez labiles dans le temps, dues à des changements conformationnels.

Dans la pratique, les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés dans du benzène deutéré et nous avons augmenté la polarité par ajout de DMSO deutéré. Dans le cas du tétramère **152**, dix tubes ont été préparés en faisant varier la concentration en DMSO de 0 à 100 % en volume. Dans chaque tube, la concentration en tétramère était de 0,5 mM ; le fait d'être en solution diluée permet de s'assurer qu'il n'y pas d'association intermoléculaire. Au cours de nos expériences, nous nous sommes aperçus que le déplacement chimique maximum de chaque NH est atteint lorsque la concentration en DMSO est de 20 %.

Tétramère

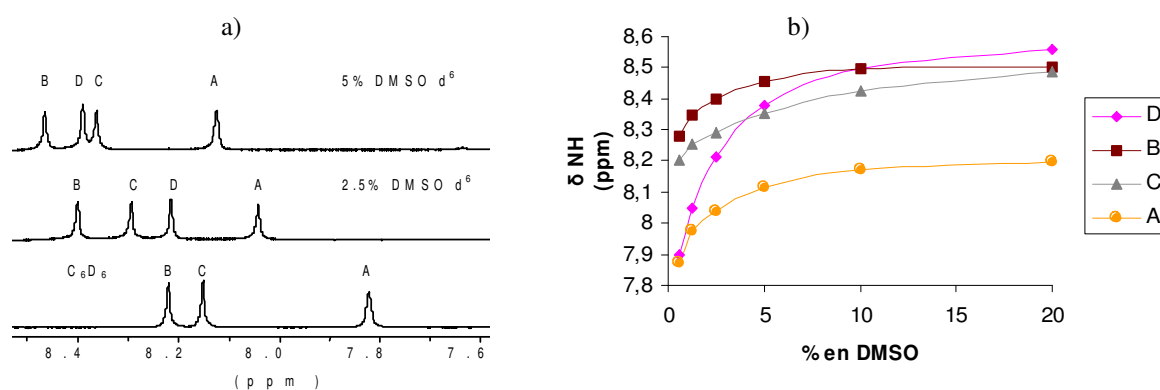


Figure 87. Variation du déplacement chimique des protons des liaisons amides par titration au DMSO deutéré : a) détail du spectre du tétramère à 0, 2,5 et 5% de DMSO- d^6 dans C_6D_6 ; b) courbes de titration entre 0 et 20% de DMSO- d^6 .

On peut remarquer que le proton NH_D est très exposé au solvant. Son déplacement chimique croît rapidement avec l'ajout de DMSO ($\Delta\delta(\text{NH}_\text{D}) = 1,1$ ppm entre 0 et 20 % de DMSO), ce qui laisse penser qu'il n'est pas engagé dans une liaison hydrogène. En revanche, le déplacement chimique des autres protons augmente beaucoup moins rapidement ($\Delta\delta(\text{NH}_\text{A})$

= 0,38 ppm, $\Delta\delta(\text{NH}_B) = 0,27$ ppm, $\Delta\delta(\text{NH}_C) = 0,34$ ppm) lorsque la proportion de DMSO passe de 0 à 20 %. Cette variation modérée de déplacement chimique indique leurs implications dans des liaisons hydrogène (Figure 88).

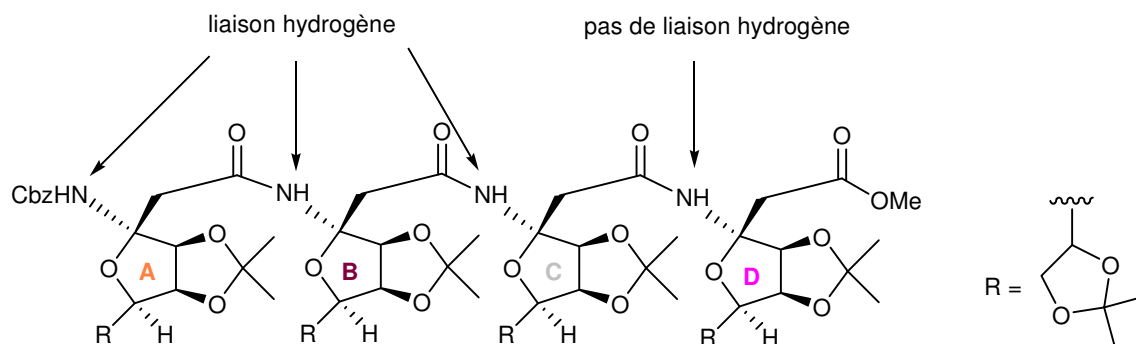


Figure 88. Implication des protons d'amides du composé **152** dans des liaisons hydrogène.

Hexamère

La même étude a été menée sur l'hexamère **154** (Figure 89).

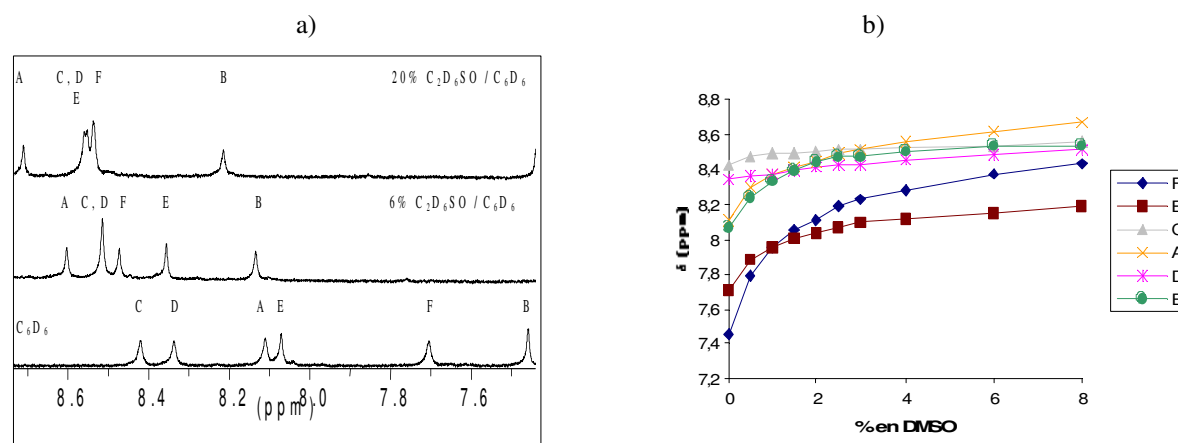


Figure 89. Variation du déplacement chimique des protons (NH) des liaisons amides par titration au DMSO deutéré : a) détail du spectre de l'hexamère à 0, 6 et 20% de DMSO-d_6 dans C_6D_6 ; b) courbes de titration entre 0 et 8% de DMSO-d_6 .

Pour l'hexamère, on peut voir que le proton NH_F de l'unité C-terminale se déplace rapidement vers les champs faibles ($\Delta\delta(\text{NH}_F) = 1,10$ ppm entre 0 et 20 % de DMSO) alors que les protons NH_B , NH_E et NH_A sont moins affectés par l'accroissement de polarité du solvant ($\Delta\delta(\text{NH}_B) = 0,51$ ppm, $\Delta\delta(\text{NH}_E) = 0,48$ ppm et $\Delta\delta(\text{NH}_A) = 0,60$ ppm). On peut aussi

remarquer que les protons NH_C et NH_D ne sont quasiment pas perturbés par l'ajout de DMSO ($\Delta\delta(\text{NH}_\text{C}) = 0,13$ ppm et $\Delta\delta(\text{NH}_\text{D}) = 0,21$ ppm). Tout cela laisse penser que le proton NH_F ne crée pas de liaison hydrogène contrairement aux autres protons et notamment aux protons NH_C et NH_D qui eux doivent être en interaction forte avec des groupes carbonyles (les protons NH_A , NH_B et NH_E semblent être impliqués dans des liaisons hydrogène plus faibles que ces deux protons). D'après ces résultats, seul le proton NH_F n'est pas impliqué dans une liaison hydrogène (Figure 90).

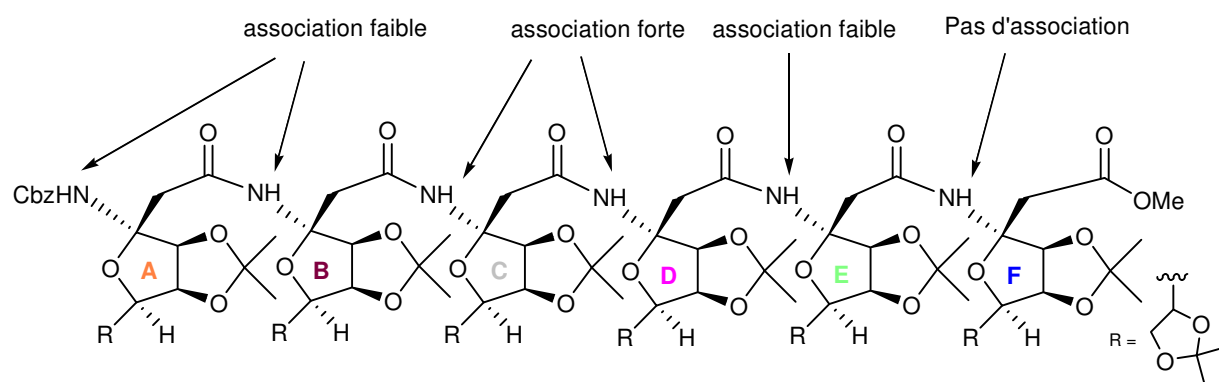


Figure 90. Implication des protons d'amides du composé **154** dans des liaisons hydrogènes.

III. 2. Dichroïsme circulaire

La spectroscopie par dichroïsme circulaire consiste à mesurer la différence d'absorption entre la lumière polarisée droite et la lumière polarisée gauche d'une molécule optiquement active. Le DC est lié à la dispersion du pouvoir rotatoire et dépend donc de la longueur d'onde. La répartition spectrale du DC donne, dans le domaine des UV, des informations importantes sur la structure secondaire des composés étudiés. Dans le cas des protéines, le DC utilisé dans la détection de la structure secondaire est lié à l'absorption des liaisons peptidiques (Figure 91).

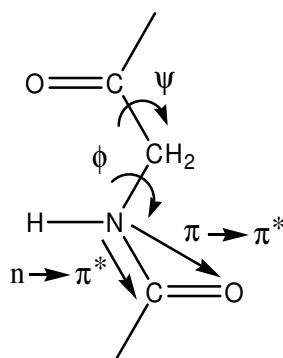


Figure 91. Transitions possibles dans un lien amide.

Différentes transitions sont possibles: celle entre les orbitales n et π^* centrée autour de 220 nm, et celle entre les orbitales π et π^* centrée autour de 190 nm. L'intensité et l'énergie de ces transitions dépendent des angles (ϕ , ψ) et donc de la structure du composé.

Ainsi l'ellipticité peut être due à deux phénomènes :

- 1) le phénomène de l'oscillateur couplé (exiton coupling) : Lorsque deux chromophores hautement absorbants sont localisés au voisinage l'un de l'autre dans l'espace et constituent un système chiral, leur moment de transition électrique interagit spatialement de telle façon que les niveaux des états excités se dédoublent et le résultat de ce dédoublement est reflété dans les spectres UV : Visible ou de dichroïsme.
- 2) le DC du chromophore amide est induit directement par son environnement chiral.

L'étude de la structuration secondaire par dichroïsme circulaire (DC) a été réalisée sur tous nos composés **143**, **149**, **152**, **154**. Dans la pratique, les différents composés sont mis en solution à des concentrations bien spécifiques dans un solvant de bonne qualité spectroscopique, c'est-à-dire un solvant le plus transparent possible dans l'UV lointain. Par exemple l'acétonitrile que nous avons utilisé à un "cut-off" à 191 nm (provenance Carlo Erba Réactifs HPLC grade) alors que d'autres acétonitriles de qualité spectroscopique ne sont UV transparents que jusque vers 205 nm. L'étude par DC dans des solvants de constantes diélectriques différentes peut s'avérer utile pour mieux comprendre la préférence conformationnelle des composés. Pour notre étude, deux solvants ont été choisis : l'acétonitrile ($\epsilon^{25} = 38,8$) et le trifluoroéthanol ($\epsilon^{25} = 26,1$), ce dernier étant connu pour favoriser les liaisons H intramoléculaires dans les peptides et les protéines. Le titre des solutions est de 100 μM pour le monomère **143** et le dimère **149** (un seul lien amide), de 33

μM pour le tétramère **152** (trois liens amide) et de 20 μM pour l'hexamère **154** (cinq liens amide).

Le fait de travailler à des concentrations différentes, choisies sur la base du nombre de liaisons amide, revient à normaliser les spectres selon la concentration en liaisons amide. On peut donc comparer directement la forme mais aussi l'intensité des différentes courbes correspondant aux oligomères de taille différente. Différents traitements des données brutes ont ensuite été effectués de façon à obtenir des courbes normalisées selon la concentration en composé, selon la concentration totale en lien amides ou bien normalisées selon la concentration en lien CONH (c'est-à-dire en tenant compte du CONH du groupe Z). De cette façon il est possible de suivre l'évolution des courbes indépendamment de la taille de l'oligomère (Tableau 1). Lorsqu'une empreinte DC se répète lors de l'allongement d'un oligomère, il est ainsi possible de dire immédiatement s'il y a, oui ou non, un effet coopératif.

Oligomère	CONH du groupe Z	Lien amide de la chaîne	Total CONH	Concentration des composés (μM)	Concentration CONH totale (μM)
Monomère	1	0	1	100	100
Dimère	1	1	2	100	200
Tétramère	1	3	4	33	132
Hexamère	1	5	6	20	120

Tableau 1. Différentes concentrations utilisées.

Les courbes DC en fonction de la concentration en composé sont exprimés en θ (mDeg). Les courbes DC normalisées en fonction de la concentration en lien amide s'expriment en $[\theta]$ (mDeg. $\text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$). Pour passer de θ à $[\theta]$, nous utilisons la formule suivante :

$$[\theta] = [(\theta/10) * (1/[\text{concentration en lien amide (mM)} * \text{pas de la cellule (cm)}])]$$

III. 2. 1) Dans l'acétonitrile

Les courbes DC du monomère, du dimère, du tétramère et de l'hexamère ont été tracées en fonction soit de la concentration en composé, soit de la concentration en lien amide (Figure 92).

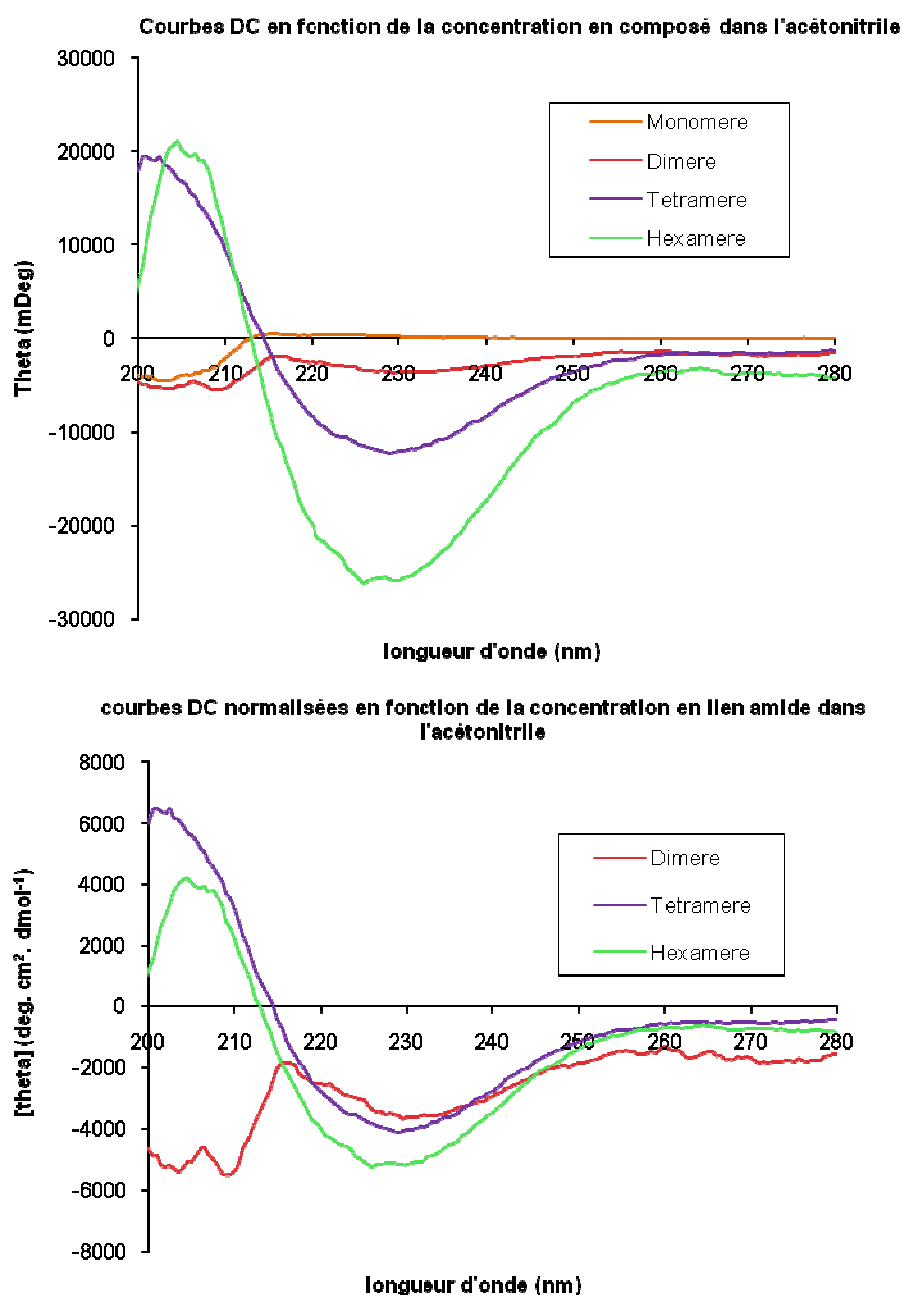


Figure 92. Courbes de dichroïsme circulaire dans l'acétonitrile.

En regardant la région entre 250 et 280 nm des courbes DC tracées en fonction de la concentration (Figure 92), on remarque une absence de signal (sauf dans le cas du dimère où

la réponse est faible) qui démontre que le groupement Cbz (qui est un chromophore absorbant autour de 270 nm) n'apporte aucune contribution au spectre DC.

Dans la région UV-lointain de ces mêmes courbes, le signal DC est attribuable aux liaisons amides. On s'aperçoit en regardant la courbe du monomère que le groupement Cbz ne donne pas de réponse dans cette partie du spectre. L'intensité du DC augmente avec la longueur des oligomères et une conformation similaire semble être adoptée par le tétramère et l'hexamère. On voit en effet que les courbes DC de ces deux oligomères coupent l'axe des abscisses vers 214 nm, atteignent un maximum négatif vers 229 nm et un maximum positif vers 200 nm pour le tétramère **152** et l'hexamère **154**. Dans le cas du dimère aucun maximum positif n'est visible.

Ainsi les spectres DC dans l'acétonitrile semblent indiquer une conformation régulière pour le tétramère et l'hexamère. Si on corrèle ces informations avec celles de RMN et d'IR, on peut suggérer que cette conformation régulière est due à un réseau de liaisons hydrogènes.

Les courbes DC normalisées en fonction de la concentration en lien amide sont fondées sur la supposition que la réponse en dichroïsme de la liaison CONH du groupement Cbz n'est pas significative par rapport à celles des autres liaisons amides. D'après ces courbes on voit qu'il y a peu d'effet coopératif dans les oligomères, l'ellipticité n'augmente que faiblement entre le tétramère et l'hexamère.

III. 2. 2) Dans le TFE

Des courbes de dichroïsme circulaire ont également été faites dans le TFE, mais le TFE que nous avons utilisé avait un cut-off à 210 nm, c'est pourquoi, nous n'interpréterons pas les courbes au delà de cette longueur d'onde.

Tout d'abord, une comparaison entre les courbes enregistrées dans l'acétonitrile et le TFE en fonction de la concentration montre que l'ellipticité des composés est plus grande d'un facteur 5 dans le TFE que dans l'acétonitrile ce qui traduirait une plus grande structuration des composés dans le TFE que dans l'acétonitrile.

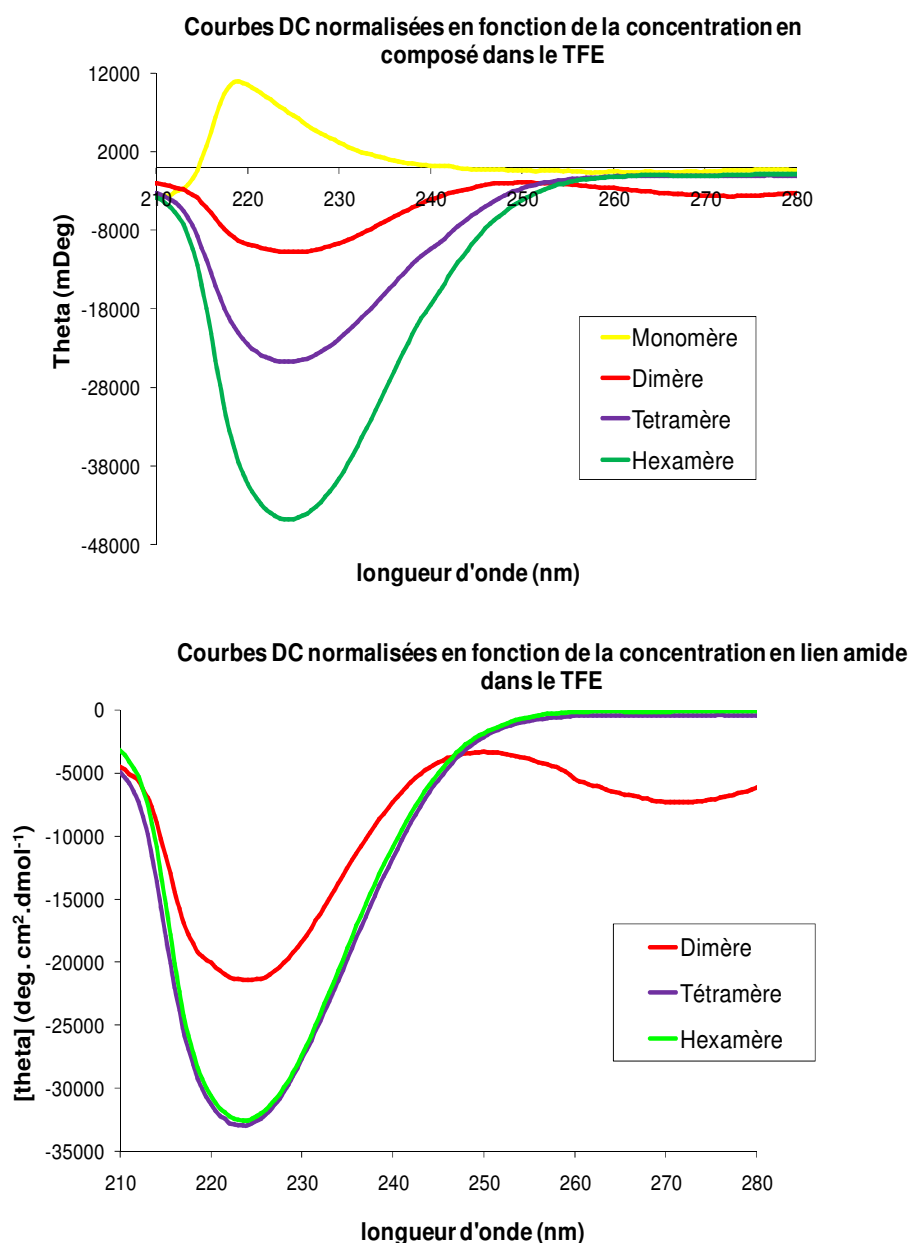


Figure 93. Courbes de dichroïsme circulaire dans le TFE.

Sur ces courbes dans le TFE, il est intéressant de remarquer que le dimère présente deux maximums négatifs, l'un autour de 225 nm comme les oligomères plus longs et un autre à 272 nm, que ne possèdent pas le tétramère et l'hexamère. Cette différence s'explique par un environnement chiral autour du groupe benzyloxycarbonyl, différent de celui qui existe dans le tétramère et l'hexamère. On peut penser que le dimère, en raison de sa petite taille ne puisse adopter une structuration locale particulière du squelette qui est présente dans les oligomères plus longs.

Dans la région UV-lointain, le dimère, le tétramère et l'hexamère ont tous un maximum négatif à 225 nm. L'accroissement de l'intensité DC augmente avec la longueur de la chaîne carbonée, ce qui suggère que c'est une conformation qui croît avec la longueur de la chaîne peptidique et que cette augmentation de longueur de chaîne n'altère pas la conformation du squelette peptidique. En comparaison, le spectre du monomère a un maximum positif à 220 nm ce qui est très différent des autres composés. Ce qui n'est pas surprenant car il ne possède qu'une liaison amide venant du groupement Cbz et qu'il ne peut pas en voir d'autres. Ainsi il est clair que la conformation observée dans les oligomères n'est pas une simple multiplication du signal DC du monomère.

Si l'on examine les courbes normalisées en fonction de la concentration en lien amide, la conformation préférentielle du squelette dans les oligomères est plus claire. On voit que le tétramère et l'hexamère adoptent la même conformation alors que le dimère possède un spectre très différent. Par contre, étant donné que les courbes du tétramère et de l'hexamère ont une ellipticité d'intensités égales, on peut en déduire que la structuration de ces deux oligomères est localisée et qu'elle ne se propage pas le long de la chaîne peptidique.

III. 2. 3) Conclusion

D'après cette étude de DC, on peut affirmer que les oligomères dimère, tétramère et hexamère possèdent une conformation secondaire particulière dans les solvants organiques. Cette conformation régulière est identique pour le tétramère et pour l'hexamère mais pas pour le dimère. Considérant le maximum négatif vers 270 nm, plusieurs hypothèses sont émises : soit cette différence de conformation est due au groupement Cbz qui résiderait dans un environnement chiral différent, soit le dimère ne peut pas adopter la conformation des deux autres composés à cause de sa chaîne carbonée plus courte. Ou soit la courbe DC du dimère correspondrait à une réponse moyenne de plusieurs espèces conformationnelles.

III. 3. *Infra-Rouge en solution*

Une étude de spectroscopie Infrarouge en solution a également été menée sur les divers monomères et oligomères. La spectroscopie du moyen infrarouge est une des techniques les plus sensibles pour détecter de très faibles changements structuraux, tels que la formation de liaisons hydrogène. Nous nous sommes intéressés aux bandes de vibration des NH d'amides dans la région 3250-3450 cm^{-1} . Les spectres des différents composés **146**, **150**, **152**, **154** ont été effectués à une concentration de 2 mM dans le chloroforme.

Sur la Figure 94, en première observation, on remarque que l'intensité des signaux (mesurable par l'aire sous la courbe) augmente en fonction de l'accroissement du nombre de liens amides. Le spectre du monomère montre une seule et fine bande à 3404 cm^{-1} correspondant à un NH d'amide libre (c'est le NH qui porte le motif Cbz). Par contre pour les autres composés on distingue plusieurs bandes NH, une d'intensité faible vers 3420 cm^{-1} c'est la région des NH libres puis une seconde, de plus forte intensité, entre 3360 et 3290 cm^{-1} (c'est la région des NH associés). Sur le spectre du dimère on peut distinguer également un épaulement de la bande NH associé à 3320 cm^{-1} et sur celle du tétramère un épaulement à 3351 cm^{-1} . Le spectre de l'hexamère montre même dans cette région, distinctement deux bandes NH à 3352 et 3288 cm^{-1} .

D'après les spectres IR en solution, on peut donc différencier plusieurs types d'environnement pour les NH des composés dimère, tétramère et hexamère. Il semblerait qu'au moins un des NH ne serait pas associé par liaison hydrogène (bande à 3400 cm^{-1}) alors que les autres seraient impliqués au sein de liaisons hydrogène mais à des degrés d'associations différents, ceci s'expliquant par la présence des épaulements. On peut même supposer que la présence de la bande à 3288 cm^{-1} sur le spectre de l'hexamère indique un (ou des) NH plus fortement associé par liaison hydrogène que les autres. Ces données corrélaient bien avec celles de l'analyse RMN. Sur le tétramère, on retrouve le fait que trois des NH d'amides (unités A, B et C) sont associés plus ou moins fortement par liaisons hydrogène alors que le dernier (unité D) ne l'est pas du tout. Sur l'hexamère, on retrouve le NH qui n'est pas associé (unité F), les trois NH en association faible (unité A, B, E) et les deux NH restants qui sont fortement associés (unité C, D).

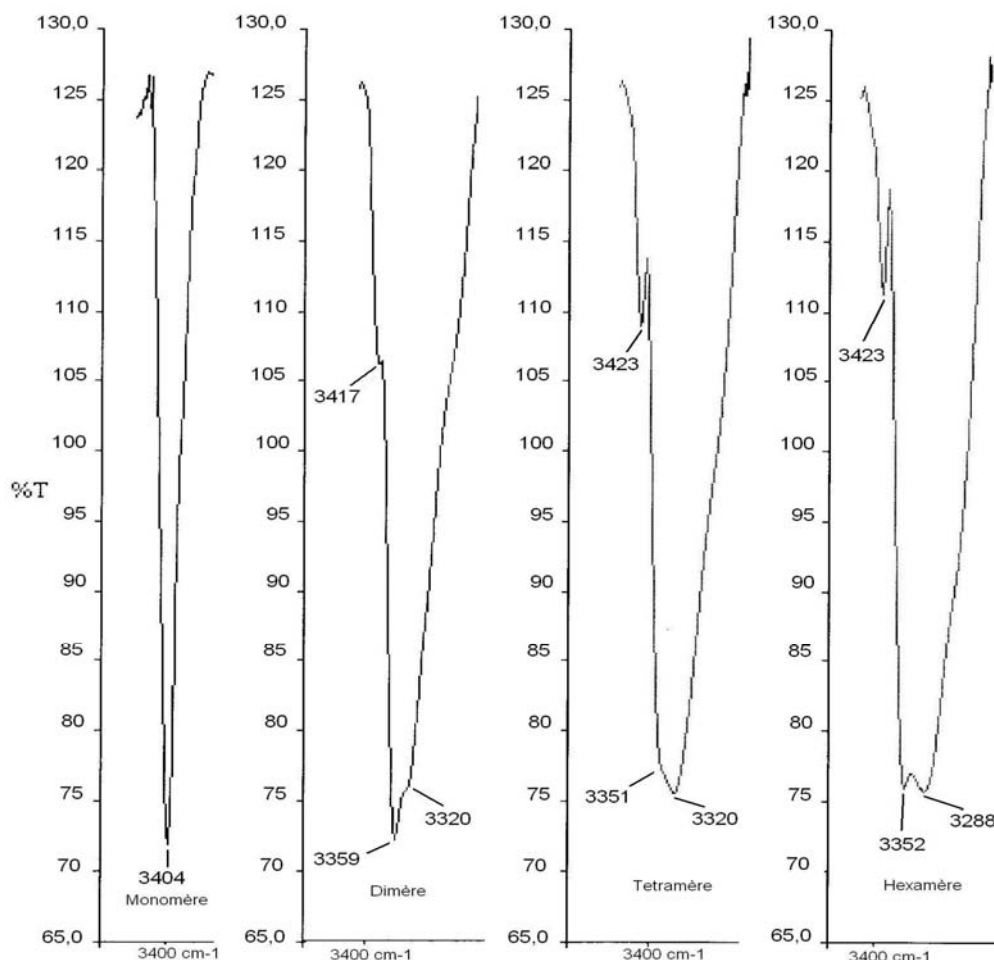
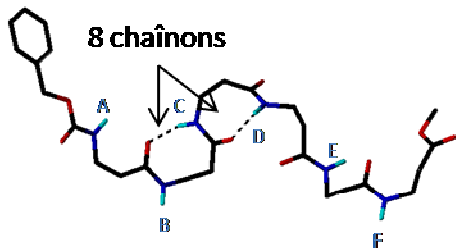
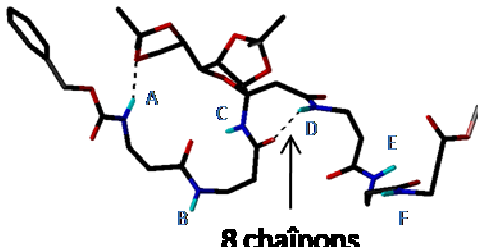
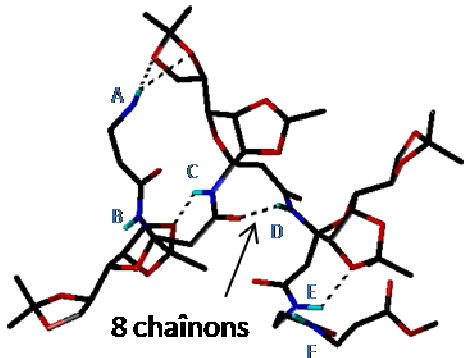
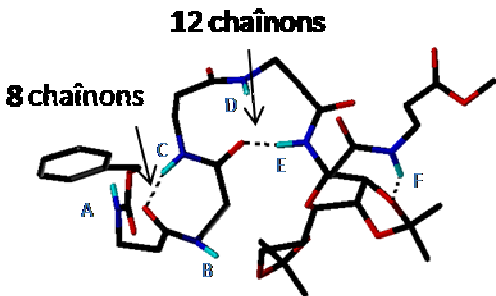


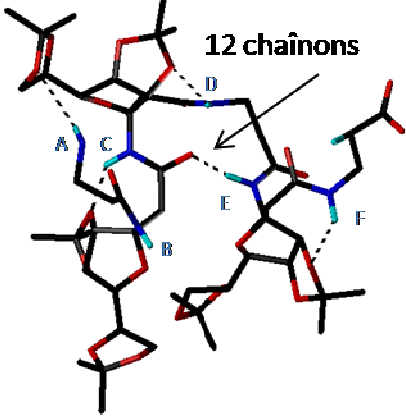
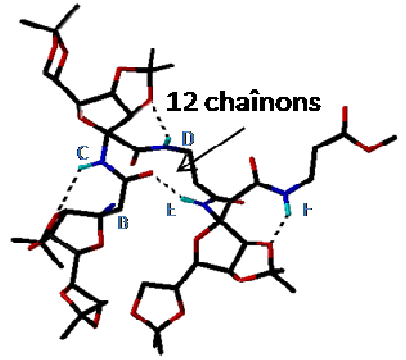
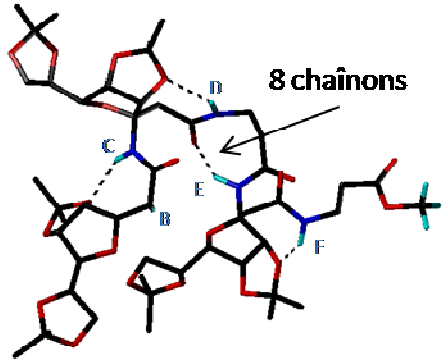
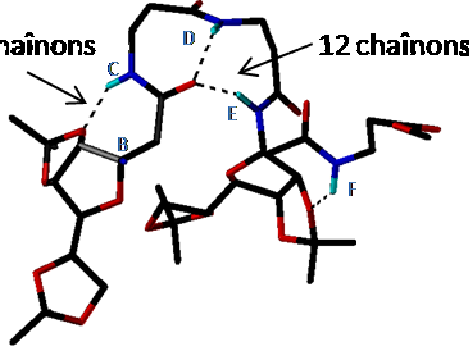
Figure 94. Spectre IR en solution (2 mM dans le chloroforme) des composés **146**, **150**, **152**, **154**.

III. 4. Modélisation moléculaire

Une étude de dynamique moléculaire a également été menée sur l'hexamère **154**. Cette dynamique a été réalisée en conditions périodiques en utilisant le benzène comme solvant et sous contraintes en utilisant les effets nOes observés lors de l'étude RMN. C'est-à-dire en introduisant des contraintes de distance, comprises entre 2 et 5 Angström pour $\text{NH}_A/\text{H-4}_B$, $\text{NH}_B/\text{H-4}_A$, $\text{NH}_A/\text{H-4}_C$, $\text{NH}_D/\text{H-4}_C$, $\text{NH}_B/\text{H-4}_C$, $\text{NH}_E/\text{H-4}_F$. Après une première simulation de dynamique moléculaire, les dix conformations possédant une énergie minimale ont été retenues puis minimisées sans contrainte et sous conditions périodiques.

III. 4. 1) Représentation des dix conformations d'énergie minimale classées dans l'ordre du temps de la dynamique

Le code RXX correspond au pas d'intégration de la dynamique (200 000 pas au total). L'énergie tient compte du solvant. La longueur de l'oligomère est mesurée entre le C=O (côté N-terminal) et le C=O (côté C-terminal).	
 8 chaînons	R39900 E -4164,4 kcal.mol⁻¹ Longueur : 17,96 Å (Une des conformations les plus étendues) CO_A-NH_C : 8 chaînons CO_B-NH_D : 8 chaînons
 8 chaînons	R54700 E -4184,7 kcal.mol⁻¹ Longueur : 16,49 Å (Conformation étendue) CO_B-NH_D : 8 chaînons NH_A-O₁₀₄(chaîne latérale)
 8 chaînons	R66650 E -4161,2 kcal.mol⁻¹ Longueur : 13,72 Å CO_B-NH_D : 8 chaînons NH_A-O_{103,104}(chaîne latérale) NH_C-O₅₅(chaîne latérale) NH_E-O₁₄₀(chaîne latérale)
 12 chaînons 8 chaînons	R119700 E -4216,5 kcal.mol⁻¹ Longueur : 12,44 Å CO_A-NH_C : 8 chaînons CO_B-NH_E : 12 chaînons NH_F-O₁₈₁(chaîne latérale)

	R125900 E -4196,0 kcal.mol⁻¹ Longueur : 10,91 Å CO_B-NH_E: 12 chaînons NH_A-O₁₀₄(chaîne latérale) NH_C-O₅₅(chaîne latérale) NH_D-O₉₇(chaîne latérale) NH_F-O₁₈₁(chaîne latérale)
	R149400 E -4221,3 kcal.mol⁻¹ Longueur : 11,81 Å CO_B-NH_E: 12 chaînons NH_C-O₅₅(chaîne latérale) NH_D-O₉₇(chaîne latérale) NH_F-O₁₈₁(chaîne latérale)
	R161700 E -4182,2 kcal.mol⁻¹ Longueur : 12,15 Å CO_C-NH_E: 8 chaînons NH_C-O₅₅(chaîne latérale) NH_D-O₉₇(chaîne latérale) NH_F-O₁₈₁(chaîne latérale)
	R169150 E -4191,7 kcal.mol⁻¹ Longueur : 10,75 Å CO_B-NH_D: 8 chaînons CO_B-NH_E: 12 chaînons NH_C-O₅₅(chaîne latérale) NH_F-O₁₈₁(chaîne latérale)

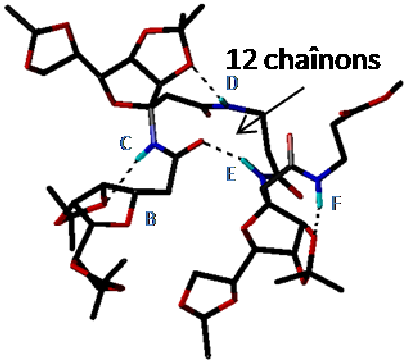
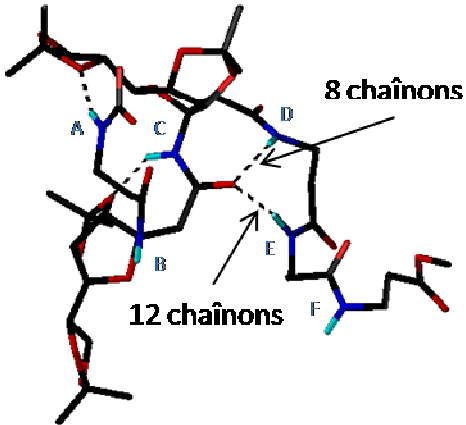
	R177950 E -4193,5 kcal.mol⁻¹ Longueur : 9,86 Å CO_B-NH_E: 12 chaînons NH_C-O₅₅(chaîne latérale) NH_D-O₉₇(chaîne latérale) NH_F-O₁₈₁(chaîne latérale)
	R196600 E -4232,1 kcal.mol⁻¹ Longueur : 11,65 Å CO_B-NH_D: 8 chaînons CO_B-NH_E: 12 chaînons NH_A-O₁₀₄(chaîne latérale) NH_C-O₅₅(chaîne latérale)

Tableau 2. Représentation des dix conformations d'énergie minimale classées dans l'ordre du temps de la dynamique.

On voit que les dix conformations d'énergie minimale sont distribuées sur tout le temps de la dynamique, avec néanmoins plus de conformations sur la deuxième partie de la dynamique. Entre 39900 et 66650 pas, trois conformations d'énergie minimale apparaissent contre sept conformations entre 119700 et 196600 pas. On remarque aussi que dans les conformations présentées, mais également en étudiant l'environnement du NH_B au cours de la dynamique, ce dernier n'apparaît jamais associé par liaison H. Si on considère comme critère initial la longueur de l'oligomère (Figure 95), on peut distinguer deux « grandes familles » de structures: La première, les structures les plus étendues, apparaît dans le premier quart de la dynamique (16,5-18 Å), il y a ensuite une transition puis à partir du milieu de la dynamique débute la seconde famille avec des structures plus repliées ayant des longueurs autour de 11-12 Å.

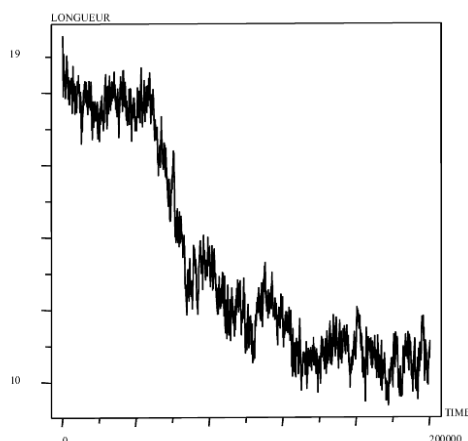


Figure 95. Représentation de la longueur des conformations en fonction du pas d'intégration de la dynamique.

L'examen des différentes conformations montre que le rapprochement des extrémités de l'oligomère est corrélé à un changement de conformation local au centre de la structure, avec établissement d'un réseau de liaisons H différent. Le NH_E notamment, change complètement d'orientation, il se rapproche du C=O_B et l'établissement d'une liaison H entre le C=O_B et le NH_E explique en partie les conformations de la deuxième moitié de la dynamique.

III. 4. 2) Analyse des structures

R39900

Il s'agit de la conformation la plus étendue. Elle est caractérisée par deux coudes successifs formant un réseau de liaisons H à 8 chaînons. Cette conformation est également envisageable avec le tétramère (pas avec le dimère puisqu'il faut au moins trois résidus, il s'agit d'interactions $\text{CO}(i)\text{-NH}(i+2)$). La répétition de cet arrangement pourrait conduire à un début d'hélice 2_8 mais cela impliquerait l'établissement d'une liaison H entre le C=O_C et le NH_E . Cette conformation n'est pas trouvée lors de la dynamique et les études RMN de titration des NH d'amides ont montré que ce proton n'était pas ou peu associé par liaison H. Cette liaison H (entre le C=O_C et le NH_E) existe dans la conformation R161700 mais cette dernière ne permet plus l'établissement de la liaison H entre le C=O_A et le NH_C et la liaison H entre le C=O_B et le NH_D . Le graphe de la Figure 96 montre par ailleurs que la liaison H entre le C=O_C et le NH_E ne s'établit pratiquement jamais.

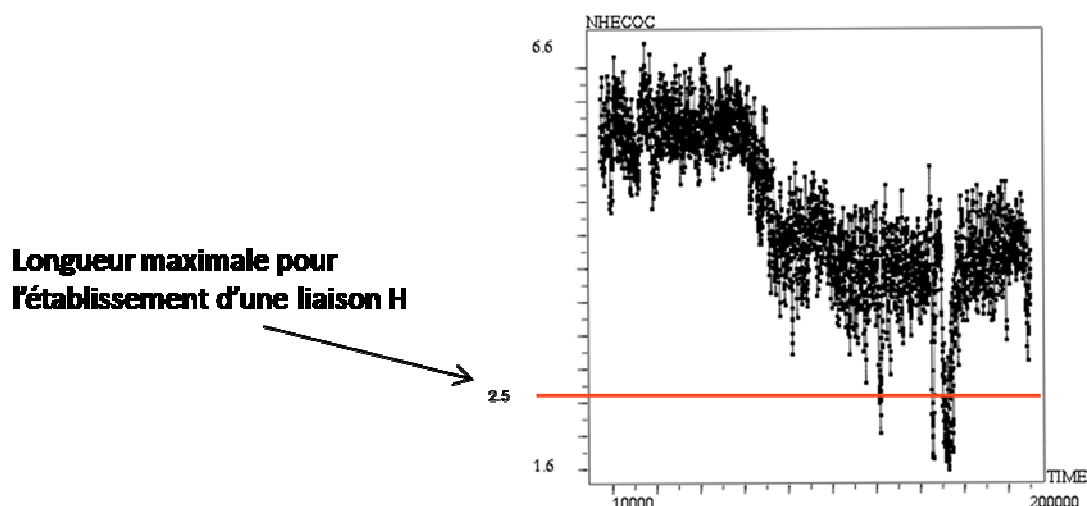


Figure 96. Variation de la distance entre le C=O_C et le NH_E en fonction du pas d'intégration de la dynamique.

Dans cette conformation le NH_C et le NH_D sont engagés dans des liaisons H, ce qui corrèle bien avec les expériences RMN de titration.

R54700 et R66650

Ces deux conformations d'énergie minimale se suivent dans l'ordre du temps de la dynamique. R54700 correspond à une conformation encore très étendue et R66650 à une conformation de transition. Ces deux conformations conservent encore la liaison H entre le C=O_B et le NH_D (réseau à 8 chaînons). Le NH_C (dans R66650 et dans d'autres conformations d'énergie minimale) s'associe avec un oxygène d'isopropylidène (O₅₅) de chaîne latérale. Le fait que l'hexamère soit hautement oxygéné explique certainement un grand nombre de conformation dans lesquelles la forme générale du squelette ne correspond pas à la répétition d'une conformation locale typique.

Le graphe de la Figure 97 montre pour la liaison H entre le C=O_B et le NH_D une densité de point très importante entre 1,5 et 2 Å pour les 80 000 premiers pas d'intégration. Pour la suite de la simulation, la densité de point en dessous de 2,5 Å (seuil de longueur pour l'établissement de liaisons H) reste très importante. Cette observation montre le peu de flexibilité de la partie centrale du squelette. L'établissement de la liaison H entre le C=O_B et le NH_D est en fait surtout conditionné par l'angle (O_B-H-N_D). L'examen des conformations suivantes montre que NH_D peut osciller entre le C=O_B et un O₉₇ d'un isopropylidène (Figure 97).

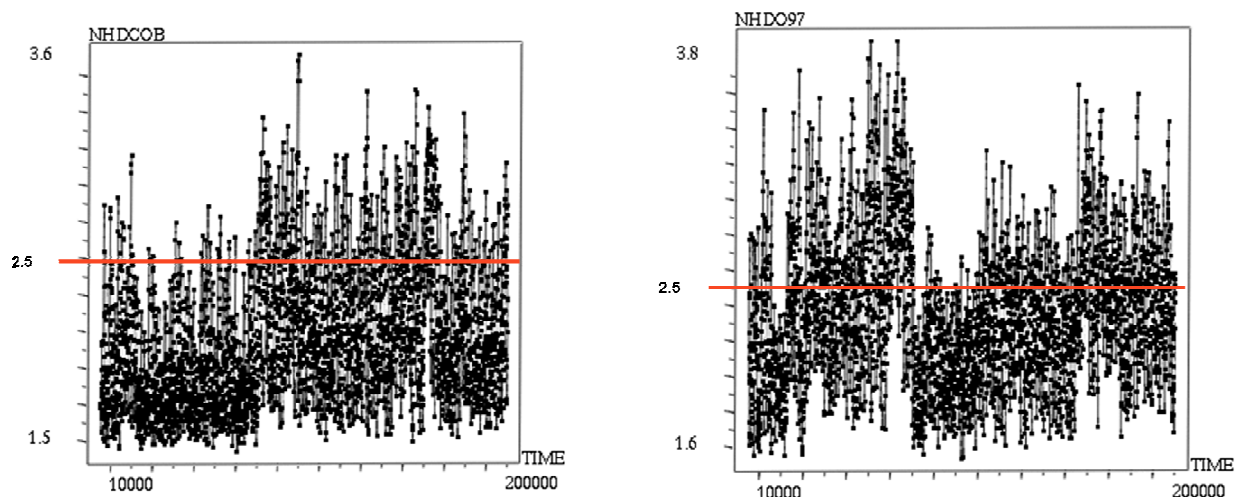


Figure 97. Variation de la distance entre le $C=O_B$ et le NH_D et entre le O_{97} et le NH_D en fonction du pas d'intégration de la dynamique.

Conformations suivantes dans l'ordre du temps de la dynamique : R119700, R125900, R149400, R161700, R169150, R177950, R196600

Ces conformations résultent pour partie d'une rotation autour de l'angle dièdre ψ de l'unité D. Elles sont toutes caractérisées par une liaison H entre le $C=O_B$ et le NH_E (réseau à 12 chaînons). La distance $C=O_B-NH_E$ devient compatible avec l'établissement d'une liaison H après 80 000 pas d'intégration (Figure 98). Dans ces structures on peut remarquer également une liaison H entre le NH_F et un O_{181} (chaîne latérale), qui n'était pas présente dans le début de la dynamique. Aucune de ces structures ne montrent d'association du NH_B .

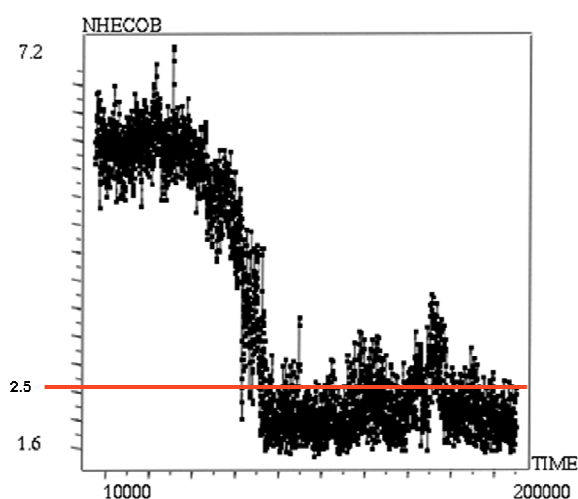


Figure 98. Variation de la distance entre le $C=O_B$ et le NH_E en fonction du pas d'intégration de la dynamique.

Les deux NH d'amides NH_C et NH_D , sont toujours associés par liaison H, que ce soit avec un C=O de carbonyle ou avec un O d'une chaîne latérale. Ce qui corrèle bien avec les expériences de titration RMN. Dans R119700, par exemple, on retrouve la liaison H entre le $\text{C}=\text{O}_A$ et le NH_C (réseau à 8 chaînons) comme dans le début de la dynamique en plus d'une liaison H entre le $\text{C}=\text{O}_B$ et le NH_E (réseau à 12 chaînons), ce qui donne une structure typique avec deux coudes successifs. Dans R169150 et R196600, on retrouve la liaison H entre le $\text{C}=\text{O}_B$ et le NH_D (réseau à 8 chaînons) comme dans le début de la dynamique en plus d'une liaison H entre le $\text{C}=\text{O}_B$ et le NH_E (réseau à 12 chaînons).

Toutes ces conformations impliquent l'association du NH_E (avec le $\text{C}=\text{O}_B$), c'est-à-dire, le proton d'amide du cinquième résidu, ce qui n'est pas envisageable avec le tétramère (le DC indique une même conformation pour le tétramère et l'hexamère). Par ailleurs, nous n'avons pas repéré dans la dynamique, une association équivalente (réseau à 12 chaînons) entre le NH_D et $\text{C}=\text{O}_A$, c'est-à-dire entre les quatre premiers résidus. Rappelons également que le NH_E apparaît peu associé par liaison H d'après la titration RMN. On ne peut pas exclure d'avoir un équilibre conformationnel entre les structures obtenues pendant le premier quart de la dynamique et celles qui viennent ensuite, mais la confrontation des différents résultats expérimentaux avec les calculs laisse à penser que les premières structures (dont R39900) sont les plus représentatives

III. 4. 3) Superposition des dix conformations d'énergie minimale

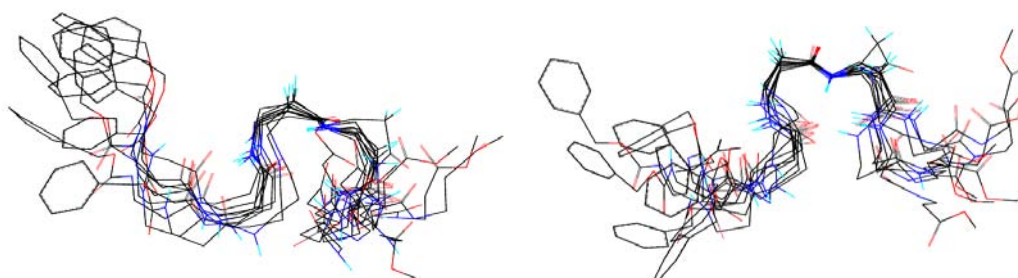


Figure 99. Deux vues différentes des 10 structures d'énergie minimale.

Cette superposition permet de visualiser rapidement que la structuration de la partie centrale de l'hexamère est stable. Elle permet également de visualiser la flexibilité qui existe

aux extrémités de l'oligomère. Cette flexibilité concerne les unités A et F mais on peut également apercevoir dans la vue de gauche un positionnement variable de l'unité E.

III. 4. 4) Reconstruction d'hélices typiques des β -peptides

Dans un second temps, nous avons construits diverses hélices (à 8, 12 et 14 chaînons) pour voir si ces structurations étaient envisageables dans nos structures. Les hélices ont été construites en appliquant pour chacune d'entre elles, des valeurs d'angles dièdres (ϕ , ψ et θ) issus de la littérature (Figure 100).

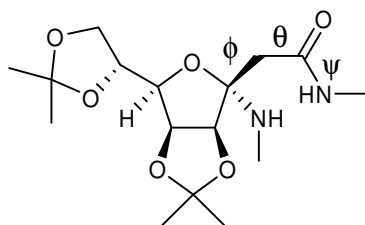


Figure 100. Angles dièdres des liaisons amides.

Hélice H12 (2,5₁₂)

Cette hélice a été construite en utilisant comme valeurs d'angles $\phi = -87^\circ$, $\psi = -109^\circ$ et $\theta = 92^\circ$. Après la minimisation l'hélice reste structurée. Cette structure hélicoïdale n'est pas retrouvée dans l'analyse conformationnelle car quatre contraintes nOe sur six ne sont pas respectées.

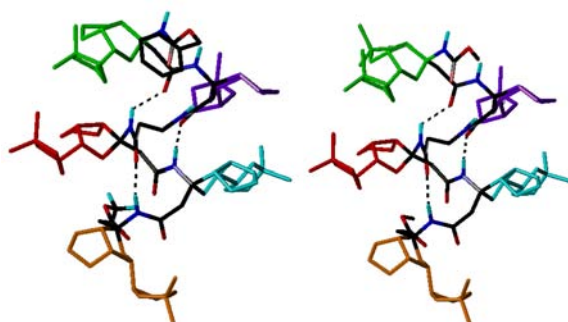


Figure 101. Vues de l'hélice H12 après minimisation.

Hélice H8 (2₈)

Sur l'hexamère linéaire, les valeurs $\phi = -90^\circ$, $\psi = 100^\circ$ et $\theta = -60^\circ$ et $\phi = 100^\circ$, $\psi = -90^\circ$ et $\theta = -60^\circ$ caractéristiques d'une hélice H8 ont été appliquées. Après minimisation : l'hélice reste structurée.

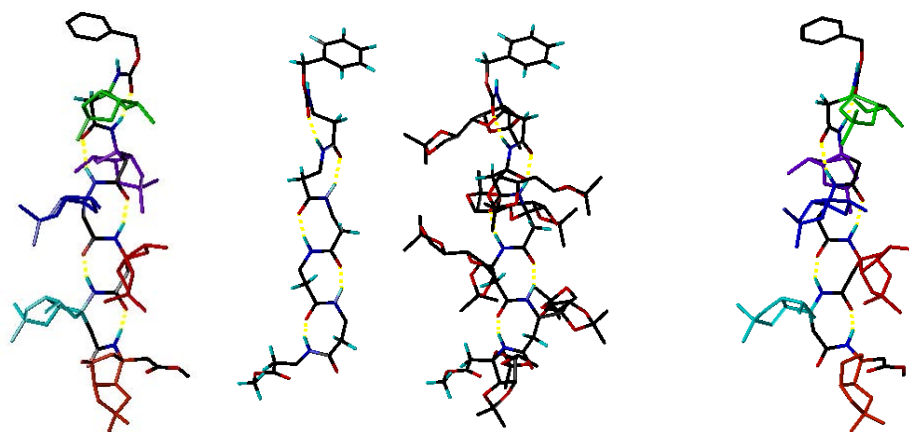


Figure 102. Vues de l'hélice H8 après minimisation.

Hélice H14 (3_{14})

Les angles ϕ , ψ et θ utilisés pour la construction de cette hélice sont de : $\phi = -148^\circ$, $\psi = -138^\circ$ et $\theta = 61^\circ$. Après minimisation : l'hélice se déstructure.

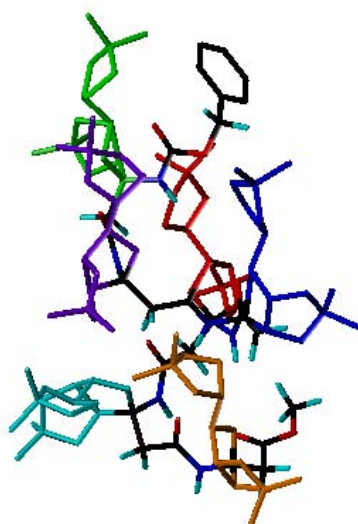


Figure 103. Déstructuration de l'hélice H14.

Conclusion

L'intérêt de cette étude était surtout de voir si les hélices couramment décrites dans le domaine des β -peptides étaient envisageables avec un oligomère aussi fonctionnalisé que le nôtre. D'un point de vue stérique, les hélices 8 et 12 sont possibles, la 14 est impossible car les parties « sucre » prennent une orientation axiale (le long de l'axe de l'hélice), ce qui n'est pas compatible avec l'existence d'une telle hélice. D'autres hélices telles que la 10 auraient pu faire l'objet de la même étude, mais on remarquera que la dynamique n'a pas fait apparaître de liaison H à 10 chaînons alors qu'elle a révélé des liaisons H à 8 et 12 chaînons. Il n'est par contre, pas assuré que les hélices à 8 et 12 chaînons restent structurées si on les soumet à une dynamique.

III. 4. 5) Conclusion de la dynamique moléculaire de l'hexamère

Ces calculs de modélisations moléculaires nous permettent de distinguer deux familles de structures, celle visible dans les premiers temps de la dynamique correspondante aux structures les plus étendues et formant des liaisons H à 8 chaînons puis dans la deuxième moitié de la dynamique apparaît la deuxième famille correspondante à des structures plus compactes et formant des liaisons H à 12 ou à 8/12 chaînons (excepté R161700). Les structures les plus étendues, représentées par la conformation R39900 sont celles qui corrélaient le mieux avec les différentes analyses conformationnelles effectuées (Figure 104).

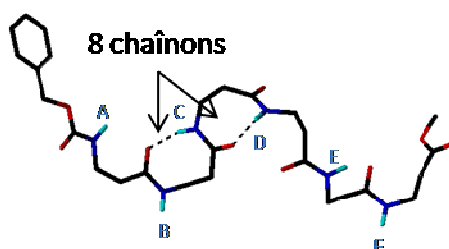


Figure 104. Conformation retenue après les diverses analyses conformationnelles.

III. 5. Conclusion

Ces différentes études conformationnelles nous indiquent que les composés tétramère et hexamère possèdent une structuration secondaire et que cette structuration est vraisemblablement due à l'établissement d'un (ou de plusieurs) réseau de liaisons hydrogène entre les C=O et les NH d'amides (ce qui est visible par la dispersion des NH en RMN et par la présence de plusieurs bandes amide en IR). La titration RMN par le DMSO nous montre que les NH d'amides sont plus ou moins impliqués au sein de liaisons H. Cette étude montre notamment que sur l'hexamère, les NH aux extrémités de la chaîne sont moins associés que ceux situés au centre (Unité C et D). Ces différences de force de liaisons H sont confirmées par les spectres Infrarouge en solution. Le dichroïsme circulaire nous a permis de voir que le tétramère et l'hexamère adoptent une structuration secondaire très similaire mais qui est non propagative étant donné que l'ellipticité des courbes normalisées en fonction de la concentration en liens amide n'augmente pas avec l'accroissement du nombre de liens amide. L'étude par dynamique moléculaire a révélé deux familles de structures, une première famille caractérisée par la présence de deux coudes à 8 chaînons et la deuxième famille essentiellement caractérisée par la présence d'un coude à 12 chaînons. La première famille corrèle le mieux avec les différentes analyses conformationnelles, le réseau à 12 chaînons ne pouvant s'établir avec le tétramère.

Les glycosyl- β -amino acides

Introduction

Dans la première partie nous avons vu que nos systèmes contraints *C*-glycosyl- β -peptidiques fusionnés adoptaient une structuration secondaire particulière. Pour améliorer la flexibilité de la chaîne β -peptidique afin de lui permettre une plus grande liberté de mouvement et donc une plus grande possibilité d'adopter un autre type de structuration qui ne serait plus influencée directement par le résidu « sucre », nous avons tenté d'espacer le résidu sucre de la chaîne β -peptidique. C'est pourquoi nous verrons, tout d'abord, la synthèse de *C*-glycosyl- β -amino acides où le bras espaceur correspond à un pont méthylène entre le sucre et la partie β -amino acide. Ensuite nous étudierons la synthèse de *O*-glycosyl- β -amino acides dans lesquels le bras espaceur correspondra à un motif hydroxyméthyle (ce que l'on trouve naturellement avec les glycosérine) (Figure 105). Dans cette partie, nous avons concentré nos travaux sur la synthèse des monomères qui sont les unités centrales dans la formation de glycosyl- β -peptides.

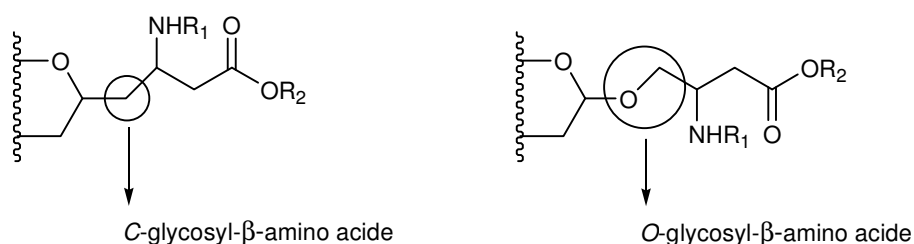


Figure 105.

I. Les C-glycosyl- β -amino acides

Comme nous avons pu le voir dans les rappels bibliographiques, très peu de méthodes permettant d'obtenir des C-glycosyl- β -amino acides sont décrites. Pour rappel les trois principales voies décrites font intervenir soit un C-glycoside préformé : Palomo dérive un groupement allyl anomère et Dondoni forme le précurseur imine à partir d'un aldéhyde, soit un sucre activé : Mikata condense un carbanion sur un bromure de glycosyle (Figure 106).

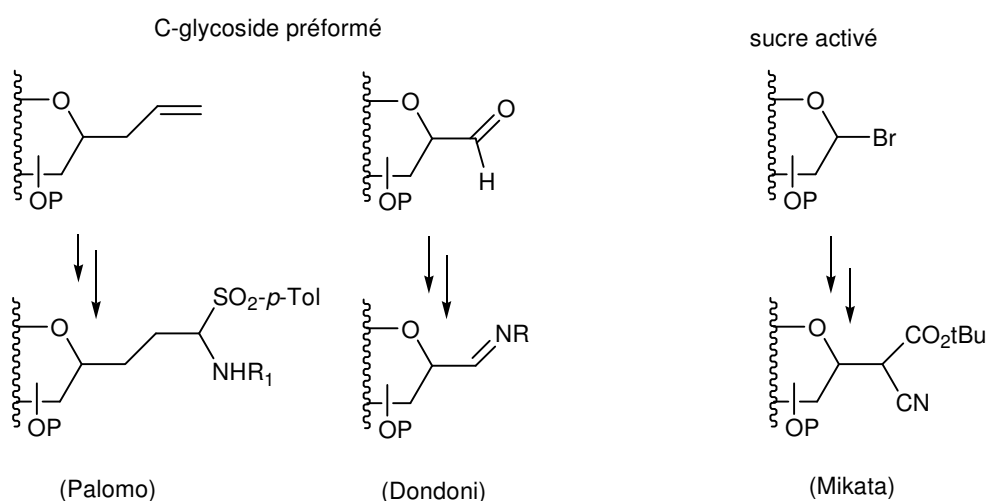


Figure 106.

Pour former nos composés C-glycosyl- β^3 -amino acides, notre idée, à l'origine, a été d'introduire le groupement amino via une réaction aza-Michael sur la partie aglycone d'un C-glycoside, possédant une double liaison activée dans la ligné de nos études précédentes.

Dans cette partie, nous présenterons nos résultats concernant, dans un premier temps, l'addition d'amines sur la partie aglycone d'un C-glycoside possédant une fonction ester α,β -insaturé et dans un deuxième temps, nos résultats concernant l'addition d'amidure sur ce même type de composé. Nous verrons ensuite que face aux difficultés rencontrées lors des approches précédentes, nous avons étudié d'autres voies pour aboutir aux composés souhaités. Nous avons envisagé le recours aux énaminooesters comme précurseurs de β -amino acides et finalement nous nous sommes également intéressés au réarrangement d'Overman sur la partie aglycone de C-glycosides.

I. 1. Addition 1,4 de benzylamine et autres dérivés

En série furanique, le chemin synthétique de formation de nos composés sera le même que pour la série pyranique c'est-à-dire que nos β -amino acides seront formés en introduisant un groupement amino par addition 1,4 de Michael sur des esters α,β -insaturés. Un des points clé est d'obtenir, en fin de synthèse, des blocs C-glycosyl- β^3 -amino acides énantiomériquement purs, que ce soit par l'utilisation de réactions stéréosélectives ou par séparation chromatographique des isomères formés, ceci en vue de pouvoir les engager dans des couplages peptidiques.

Comme le montre le schéma rétrosynthétique (Schéma 19), le C-glycosyl- β^3 -amino acide **157** est obtenu par addition d'amine à partir d'un ester α,β -insaturé **158**. Cet ester est formé via une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **159**. La préparation de l'aldéhyde sera réalisée par une réaction de Wittig sur un lactol de sucre convenablement protégé.

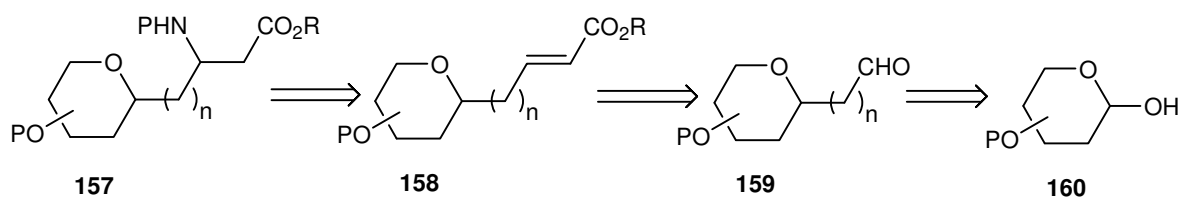


Schéma 19 : Schéma rétrosynthétique.

Le tétrabenzyle glucopyranose a été choisi comme sucre de départ car c'est un sucre commercial qui possède des protections compatibles avec les conditions expérimentales mises en œuvre.

I. 1. 1) Addition de benzylamine

Dans les C-glycosyl- β^3 -amino acides visés au cours de ces travaux, le β -amino acide et l'unité saccharidique ne sont séparés que par un carbone ($n = 1$ dans le schéma rétrosynthétique) ce qui nous permet de mettre à profit une réaction d'oléfine stéréosélective décrite dans la littérature.

En effet, Demailly¹³⁶ décrit la synthèse de C-glycosides en faisant réagir des aldoses avec du bromoacétate de méthyle en présence de tributylphosphine et de zinc (Schéma 20), il réalise notamment cette réaction à partir de glucose tétrabenzylé pour obtenir le C-glycoside correspondant de configuration β avec un rendement de 64 %. Le produit secondaire est l'intermédiaire réactionnel ouvert.

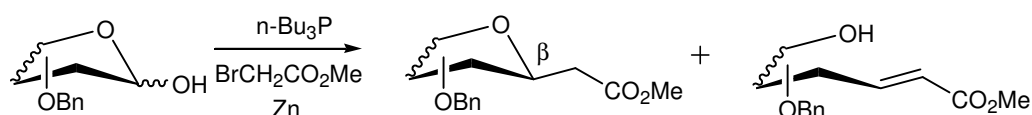
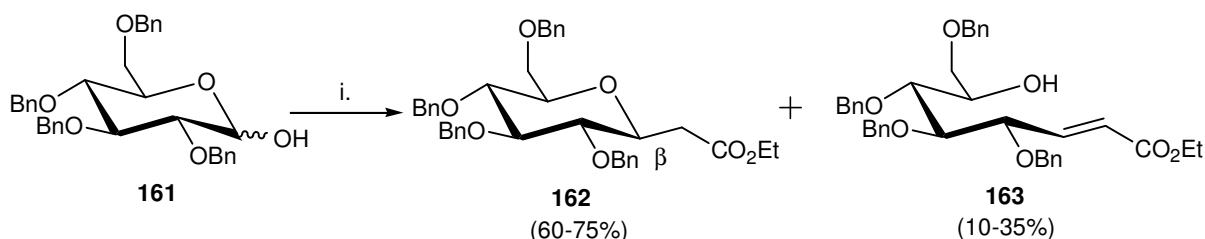


Schéma 20.

Cette même équipe appliqua une variante de cette réaction¹³⁷ en utilisant cette fois-ci des ylures d'arsenic stabilisés mais dans ce cas le produit ouvert est le produit majoritaire de la réaction. Nous avons appliqué cette première méthode qui consiste à faire réagir le tétrabenzyle glucose **161** en présence de bromoacétate d'éthyle et de zinc (Schéma 21).



i. BrCH₂CO₂Et, Zn, nBu₃P, benzène, reflux.

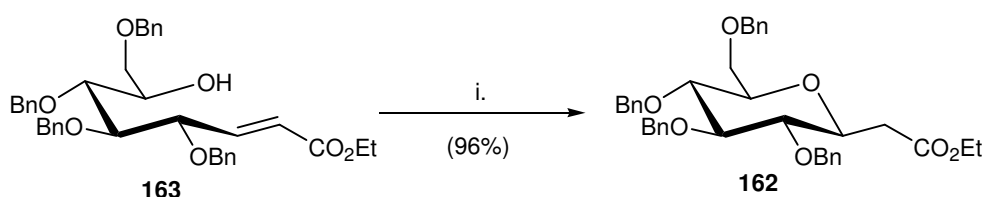
Schéma 21.

Le rendement global de la réaction est bon, bien que les proportions des composés **162** et **163** varient d'une expérience à l'autre. Au maximum le composé **162** est isolé avec un rendement de 75 % et le composé **163** avec un rendement de 10 %, sur des réactions effectuées sur une dizaine de grammes de produit de départ. Cette variation de rendement est sûrement due à la qualité du zinc activé. En effet le zinc (granulométrie <10 μ) doit être préalablement activé par traitement dans l'acide sulfurique à chaud avant d'être mis en réaction. Comme seul l'anomère β est formé dans cette réaction, cela nous permet de poursuivre la synthèse avec un seul diastéréoisomère.

136 Dheilly, L.; Frechou, C.; Beaupere, D.; Uzan, R.; Demailly, G. *Carbohydr. Res.* **2002**, 224, 301-306.

137 Dheilly, L.; Lievre, C.; Frechou, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5895-5898.

Le sucre ouvert **163** peut être recyclisé pour donner le composé **162**. Ce type de cyclisation baso-catalysée est décrite dans la littérature¹³⁸. Elle a lieu en présence de potasse dans le méthanol mais aboutit à la formation des deux anomères α et β en proportion équivalente. Demailly¹³⁷ décrit cependant une cyclisation totalement stéréosélective en présence d'un acide de Lewis, le bromure de Zinc. Ce sont donc ces conditions que nous avons utilisées. L'oléfine **163** conduit, après chauffage en présence de $\text{Zn}(\text{Br})_2$ dans le benzène à reflux pendant 20 heures, uniquement à l'anomère β du C-glycoside **162** (Schéma 22).



i. ZnBr_2 (1 éq.), C_6H_6 , reflux

Schéma 22 : Cyclisation du sucre **163**.

Cette sélectivité est expliquée par la chélation du zinc avec l'oxygène de l'hydroxyle et celui du carbonyle formant un intermédiaire de type *trans*-décaline, plus stable (Figure 107).

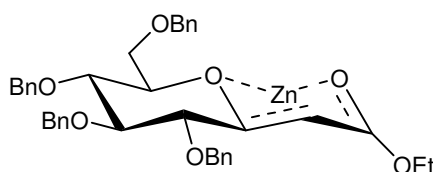


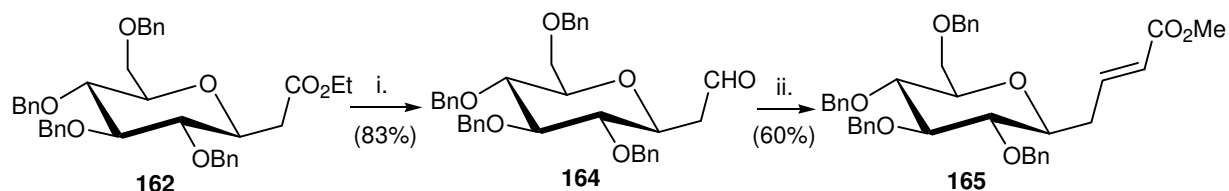
Figure 107. Intermédiaire *trans*-décaline

Pour faciliter la purification après la réaction d'oléfination et pour ne pas avoir à recycliser le sucre ouvert, l'idéal est de minimiser sa formation. C'est pourquoi nous avons essayé de le cycliser *in situ*, dès sa formation, en ajoutant directement, lors de la réaction de Wittig, deux équivalents de dibromure de Zinc. Le résultat a été concluant puisque lors de cet essai aucun produit d'ouverture n'a été observé et l'ester **162** a été isolé avec un rendement de 70 %.

134 Dheilly, L.; Lievre, C.; Frechou, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5895-5898.

138 Dawe, R. D.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 522-528.

La suite de la synthèse a consisté à réduire le composé **162** en présence de DIBALH. L'aldéhyde obtenu **164** est ensuite converti par une réaction de Wittig¹³⁹ en ester α,β -insaturé **165** avec un rendement de 60 %. Cette réaction est stéréosélective puisque seul le composé de configuration E est formé (Schéma 23).



i. DIBALH, toluène, -80°C.
ii. PH₃PCHCO₂Me, THF, reflux.

Schéma 23.

En nous inspirant des travaux de Sharma⁹⁴, nous avons essayé, à partir du précurseur **165**, d'introduire le motif benzylamino par une addition 1,4 tout en sachant que nous ne pourrions sûrement pas déprotéger sélectivement l'amine introduite. Ceci présentait l'avantage de tester la réactivité de la double liaison en vue des additions suivantes. Dans un premier temps, cette addition a été effectuée dans de la benzylamine pure à température ambiante. Au bout de deux jours, le produit de départ n'est pas entièrement converti, c'est pourquoi le mélange réactionnel a été portée à 50°C pendant deux jours supplémentaires. Le temps de réaction de quatre jours et la conversion de seulement 50 % montre que le système conjugué n'est pas très réactif (Schéma 24).

⁹⁴ Sharma, G. V. M.; Reddy, V. G.; *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 21-24.

¹³⁹ Jacques, F.; Dupeyroux, H.; Joly, J.-P.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 73-76.

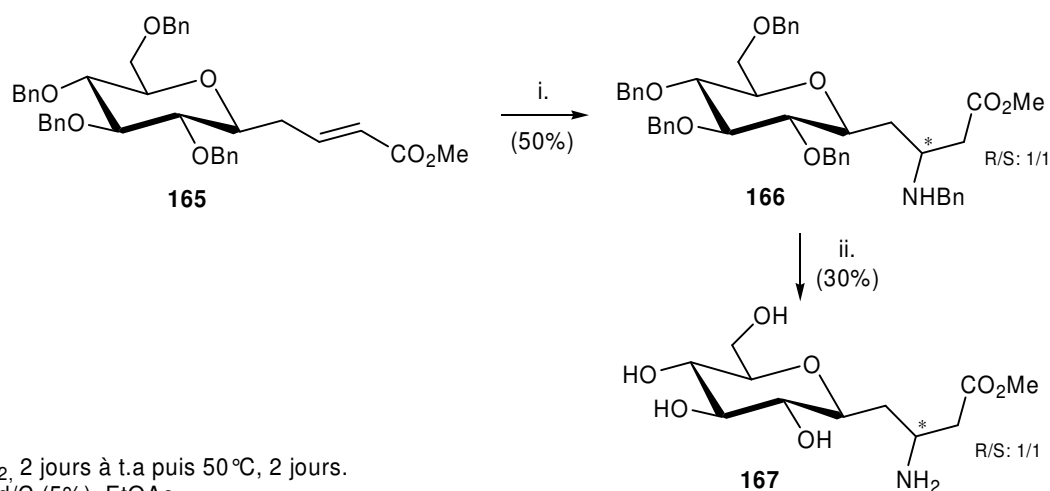


Schéma 24.

Devant le manque de réactivité de l'insaturation, nous avons essayé, dans un second temps, cette même addition en appliquant les conditions exactes mises au point par Sharma⁹⁴. C'est-à-dire, en ajoutant au milieu réactionnel un équivalent de TBAF (1N en solution dans le tétrahydrofurane), cependant ces conditions n'ont pas amélioré nos rendements.

Au cours de ces deux réactions, nous obtenons un mélange de diastéréoisomères **166** en proportions équivalentes qui s'avèrent inséparables par chromatographie. Sur ce mélange, nous avons tout de même essayé d'hydrogénolyser sélectivement le groupement benzyle de l'amine **166** en utilisant du palladium sur charbon (5 %) dans l'acétate de d'éthyle. Cette réaction a abouti à de nombreux sous produits. Le spectre RMN ^1H du brut réactionnel ne présentait pas de signal de protons aromatiques en RMN, ce qui laisse supposer que les motifs benzyles n'ont pas résisté à l'hydrogénolyse. Le seul composé isolé, avec un rendement de 30 %, correspond au produit totalement déprotégé **167**.

I. 1. 2) Addition 1,4 d'autres nucléophiles azotés

- Addition d'ammoniac et d'azoture

Pour pallier le problème de la déprotection sélective du groupement amino introduit, nous avons envisagé d'ajouter directement de l'ammoniac sur l'ester α,β -insaturé. Ce

94 Sharma, G. V. M.; Reddy, V. G.; *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 21-24.

type de réaction a déjà été réalisé dès 1935 par Scudi¹⁴⁰ pour former des β -amino acides, elle consiste à traiter l'ester α,β -insaturé par une solution éthanolique d'ammoniac. Cette réaction a été réalisée sur le composé **165** mais avec un rendement faible de 30 % et le mélange de diastéréoisomères s'est révélé, une fois encore, inséparable (Schéma 25).

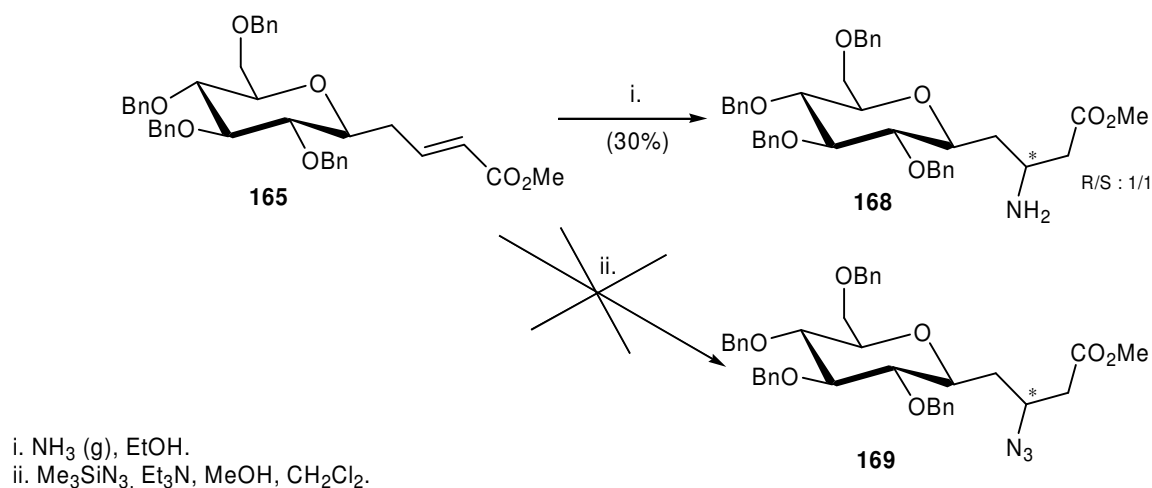


Schéma 25.

Une tentative d'addition d'un groupement azoture a également été testée d'après les travaux de Miller¹⁴¹. Le composé **165** est mis en présence d'un excès de triméthylsilyl azide dans un mélange dichlorométhane/méthanol. Aucune réaction n'a été observée, on ne récupère que du produit de départ.

- Addition de *para*-méthoxybenzylamine

L'introduction directe d'ammoniac n'étant pas concluante, nous nous sommes orientés vers l'introduction de motifs aminés susceptibles d'être déprotégés sélectivement en présence des éthers de benzyle. Nous avons donc envisagé sur nos composés insaturés l'addition de *para*-méthoxybenzylamine. Le groupe *para*-méthoxybenzylamine, a pour avantage de pouvoir être déprotégé sélectivement par oxydation au CAN.

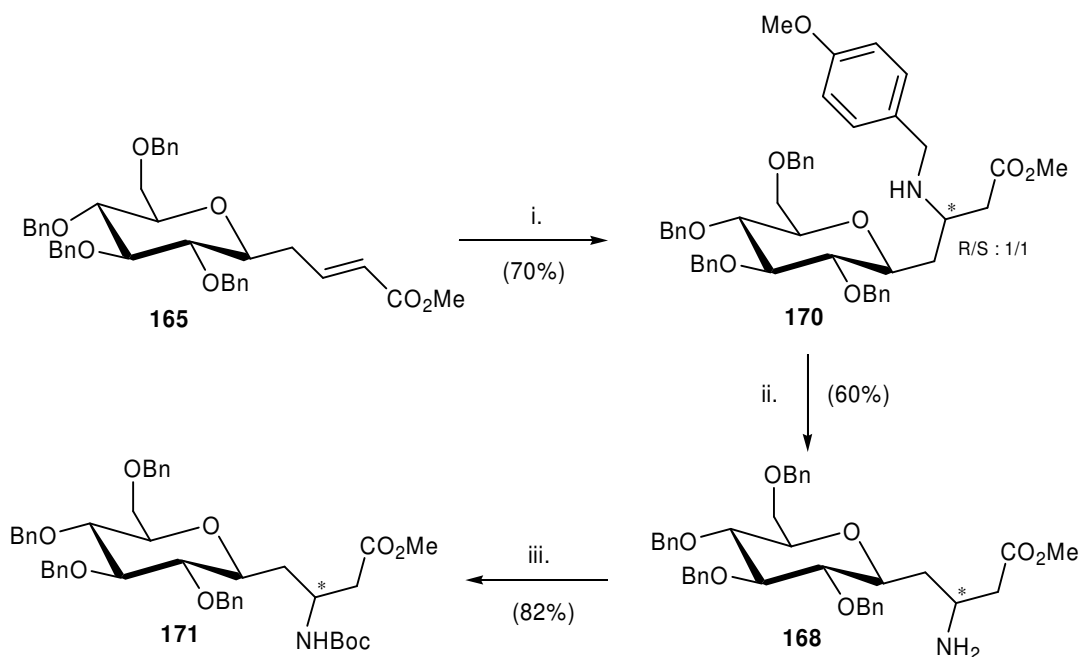
Cette réaction qui s'est faite en trois jours, à température ambiante, donne le produit **170** avec un rendement de 70 % (Schéma 26). L'amine **170** est obtenue sous la forme d'un

140 Scudi, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 1279-1279.

141 Guerin, D. J.; Horstmann, T. E.; Miller, S. *J. Org. Lett.* **1999**, 1, 1107-1109.

mélange de diastéréoisomères inséparables par chromatographie, dans un rapport 1/1 (estimation par RMN ^1H). Une déprotection du groupement *para*-méthoxybenzyle en employant du CAN^{103} permet l'obtention du composé **168** avec un rendement moyen de 60 %.

Afin d'isoler séparément les deux diastéréoisomères, l'amine libre du composé **168** est protégée sous forme de carbamate-Boc en présence de Boc_2O dans le tétrahydrofurane. Hélas cela n'a pas créé une différenciation suffisante entre les deux composés et n'a donc pas permis leur séparation par chromatographie (Schéma 26).



- i. *p*-methoxybenzylamine, t.a, 3 jours.
 ii. CAN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$.
 iii. Boc_2O , Et_3N , THF.

Schéma 26.

Face au problème de séparation des deux diastéréoisomères issus de l'addition, nous avons alors envisagé de condenser un dérivé d'amine chirale afin de favoriser la formation de l'un ou l'autre diastéréoisomère. Etant donné la bonne réactivité observée lors de l'addition de *para*-méthoxybenzylamine, notre choix s'est porté sur la (*R*)-*para*-méthoxyphénéthylamine.

Ceci a été réalisé sur notre ester **165**, mais la (*R*)-*para*-méthoxyphénéthylamine s'est montrée moins réactive que les autres amines. Il a fallu ajouter au milieu réactionnel, une

103 Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2381-2384.

quantité catalytique de DMAP et chauffer à 50°C pendant trois jours pour obtenir le composé **172** avec un rendement de 78 % (Schéma 27).

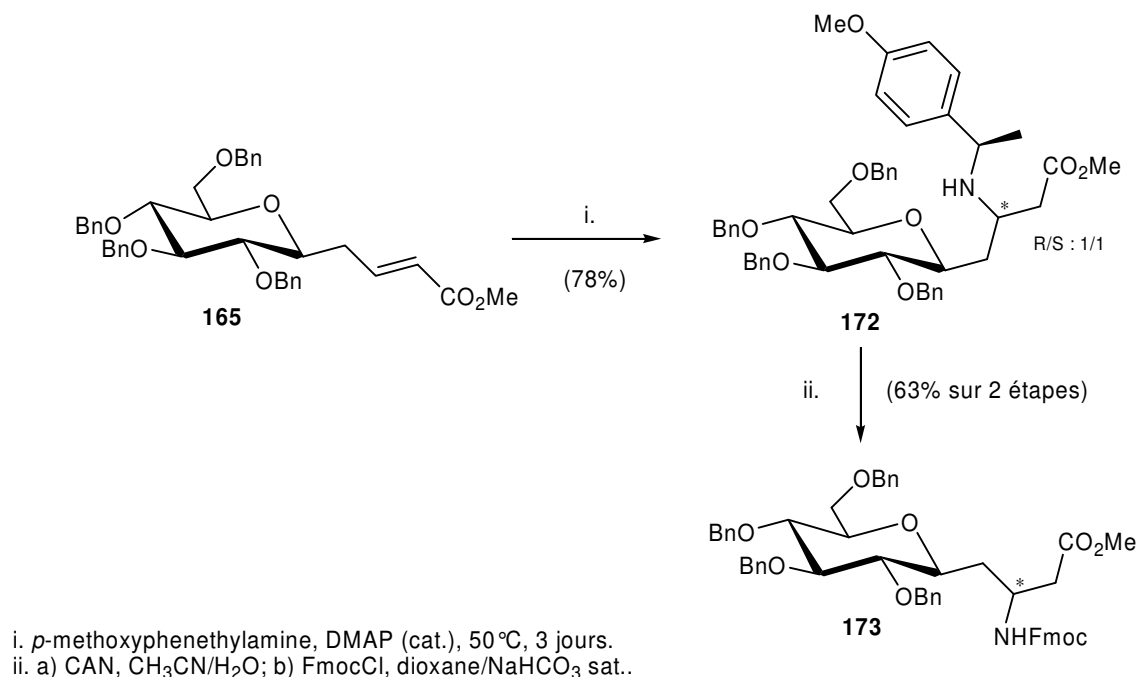


Schéma 27.

L'emploi d'une amine chirale n'a cependant pas créé de différence de polarité assez grande entre les deux diastéréoisomères **172** formés pour pouvoir les séparer par chromatographie. Par contre la proportion de l'un des diastéréoisomères par rapport à l'autre s'est accentuée, on a désormais un rapport 3/1, toujours d'après une estimation RMN ¹H.

Le motif *para*-méthoxyphénéthylamine a été enlevé grâce à l'emploi de CAN et l'amine résultante a été reprotégée sous forme de carbamate-Fmoc dans les conditions FmocCl/Dioxane/NaHCO₃. On obtient ainsi le C-glycosyl- β -amino ester **173** avec un rendement correct de 63 % (sur deux étapes). Nous avons changé de protection au niveau de l'amine toujours dans l'optique de pouvoir différencier nos deux diastéréoisomères, mais cela n'a rien changé, aucune séparation n'a pu être réalisée.

- Conclusion

En utilisant comme voie de synthèse une addition 1,4 d'amines substituées (ou non), nous avons pu obtenir des C-glycosyl- β -amino esters avec des rendements corrects.

Cependant le manque de stéréosélectivité des diverses additions, conduit à des mélanges de diastéréoisomères qui se sont révélés inséparables par chromatographie. Ceci représente le problème majeur de cette séquence réactionnelle. Comme ce problème persiste quelques soient les substituants sur l'amine introduite (H, Boc, Fmoc, benzyl...), nous avons décidé d'orienter nos travaux vers l'addition stéréosélective d'amidures, méthode déjà utilisée pour la synthèse stéréosélective de β -amino acides ¹⁴².

Le principe est d'additionner, sur des systèmes conjugués, des amidures issus d'amines chirales (Figure 108).

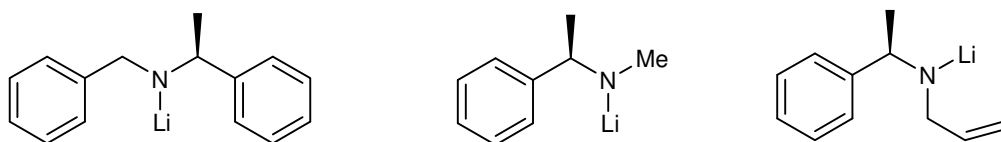


Figure 108. Exemples d'amidures.

La formation d'amidures leur confère une plus grande réactivité vis à vis des réactions d'additions nucléophiles, ce qui permet de réaliser ces réactions à basses températures (généralement entre -30°C et -78°C) et donc d'augmenter la stéréosélectivité. Cette stéréosélectivité sera d'autant plus importante que ces amidures possèdent un encombrement stérique accru par rapport aux amines précédemment utilisées.

1. 2. Addition 1,4 d'amidures

On retrouve, dans la littérature, beaucoup d'exemples utilisant des additions 1,4 pour introduire de façon stéréosélective une fonction amine. Ainsi Pearlman *et al.* ¹⁴³ synthétisent le composé **174**, intermédiaire clé dans la préparation de premafloxine (antibiotique) grâce à une addition asymétrique de Michael (Figure 109).

¹⁴² d'Angelo, J.; Maddaluno, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112-8114.

¹⁴³ Fleck, T. J.; McWhorter, W. W.; DeKam, R. N.; Pearlman, B. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9612-9617.

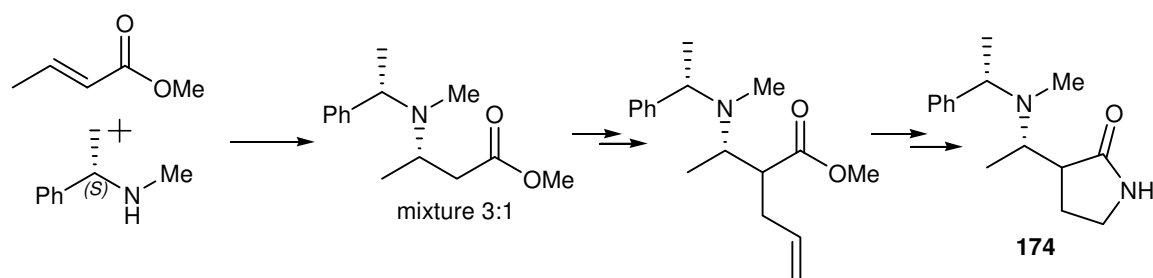


Figure 109.

Cette réaction d'addition 1,4 a également été beaucoup étudiée par Davies^{144,145} (Figure 110).

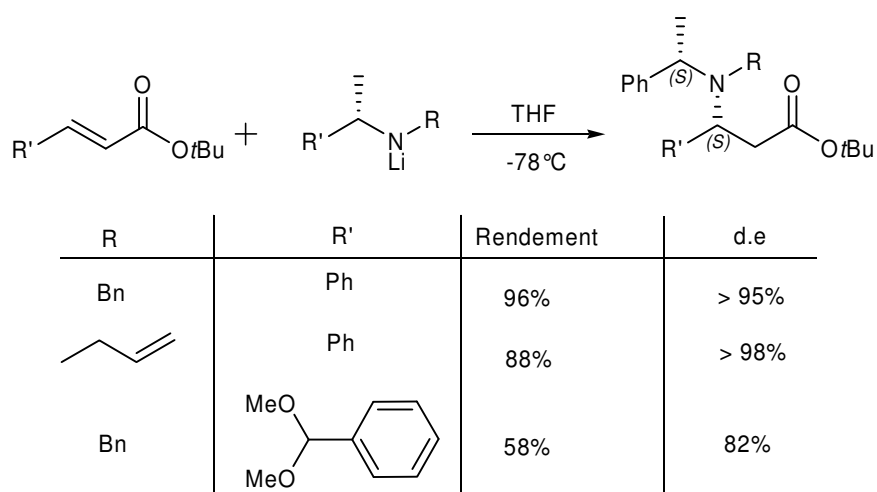


Figure 110.

Une de ses études portait sur les excès diastéréoisomériques dans les additions d'amides secondaires lithiées sur différents esters α,β -insaturés. Il a ainsi montré que l'addition d' α -méthylbenzylamine *N*-substitué sur un ester de *tert*-butyle aboutissait à un β -amino acide avec des rendements allant de 58 à 96 % et des excès diastéréoisomériques supérieurs à 82 %.

Ce sont les conditions de Davies que nous avons décidé d'utiliser pour réaliser nos additions. Pour ce faire nous avons besoin, comme précédemment, de glycosides portant sur leur partie aglycone un motif ester α,β -insaturé. Comme le réactif est de nature benzylique, nous avons dû changer les groupes protecteurs sur la partie saccharidique. Divers groupes protecteurs (ester, silyl, MOM, acétal) ont été envisagés ainsi que d'autres configurations pour le sucre. Pour la formation de la partie ester α,β -insaturée, trois voies ont été envisagées,

144 Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 23, 345-349.

145 Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 183-186.

l'une partant de dérivés de type allylglycoside, une autre partant directement de lactols et une dernière partant de lactones.

I. 2. 1) A partir de C-allylglycosides

Comme le montre le schéma général (Schéma 28), le motif allyl est un précurseur d'aldéhyde qui permettra ensuite de réaliser une oléfination de Wittig.

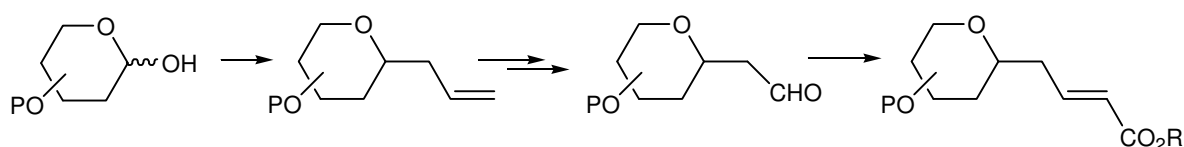
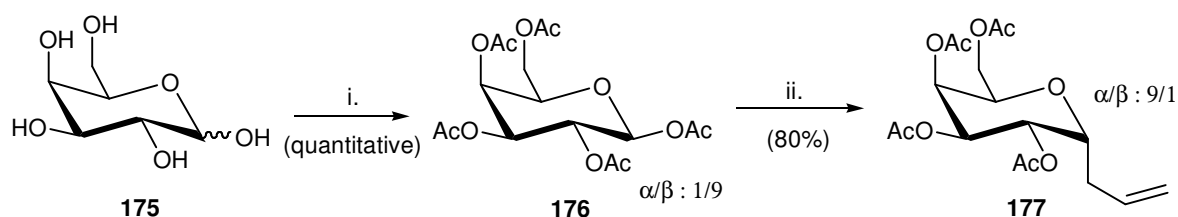


Schéma 28.

- Préparation de C-allylgalactosides

Dans cette série, deux types de protections pour le sucre ont été envisagés : des acétates et des éthers silylés. Nous avons choisi comme sucre de départ le D-galactose car c'est un sucre fréquemment rencontré dans les processus biologiques et la synthèse de l'allylgalactopyranoside **177** est bien décrite¹⁴⁶.



i. Ac₂O, Pyridine, 18h.

ii. allyltriméthylsilyl, BF₃/Et₂O, CH₃CN, 0°C.

Schéma 29.

Toujours dans un souci d'obtenir des composés anomériquement purs, nous avons choisi les conditions d'allylation¹⁴⁷ (0°C/BF₃,Et₂O/CH₃CN) de façon à former principalement

¹⁴⁶ Cabaret, D.; Wakselman, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 10, 55-63.

¹⁴⁷ Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1479-1482.

l'anomère α . Or dans ces conditions, à 0°C, seul le dérivé **176- β** réagit, c'est pourquoi nous devons synthétiser exclusivement cet anomère lors de l'étape de protection. Ceci a été réalisé classiquement en mettant le D-galactose **175** en présence d'anhydride acétique dans la pyridine. Le composé **177** a ensuite été obtenu avec un bon rendement de 80 % et une bonne stéréosélectivité en dérivé α de 90 %.

- Changement de protections et synthèse de l'ester α,β -insaturé

Les groupements hydroxyles choisis pour former nos C-allylglycosides devaient être compatibles avec la synthèse envisagée. C'est pourquoi nous avons opté pour deux types de protections, des esters (acétates) et des éthers de silyles. Pour ces derniers, nous avons décidé d'utiliser les groupes triéthylsilyl et *tert*-butyldiphenylsilyl afin d'introduire un encombrement différent sur nos molécules. Nous avons fait varier les protections des hydroxyles du sucre à partir du précurseur **177** (Schéma 30).

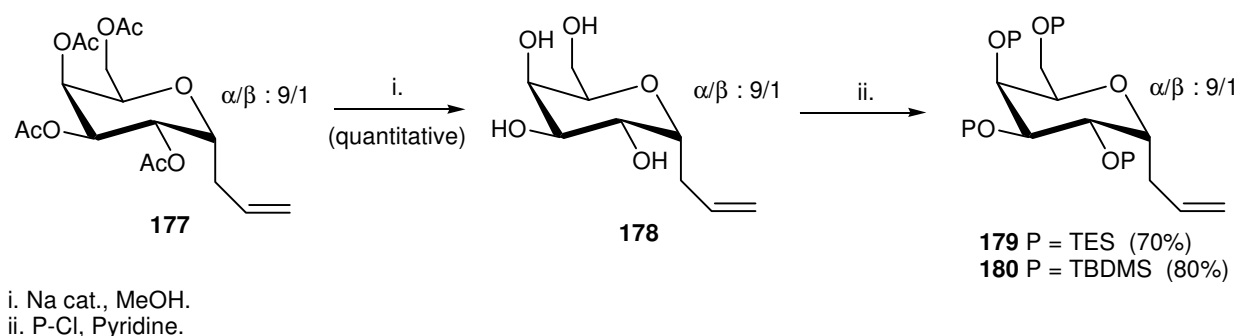
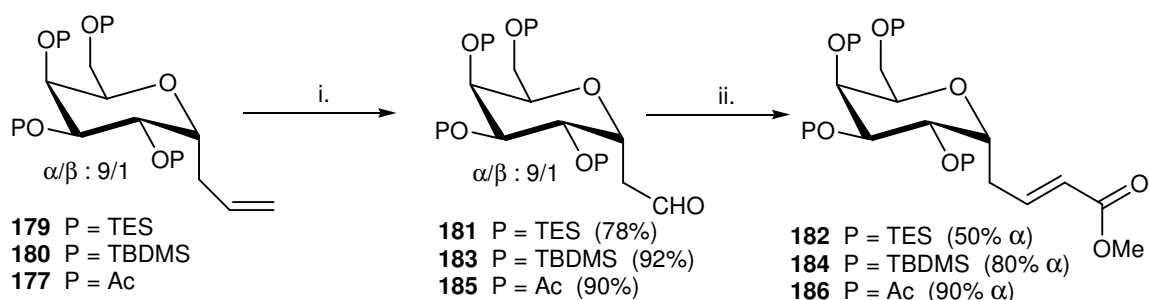


Schéma 30.

Le composé **177** en mélange anomérique α/β : 9/1 a tout d'abord été totalement déprotégé avec un rendement quantitatif par du sodium en quantité catalytique dans le méthanol anhydre (méthode de Zemplén). Les hydroxyles libres du composé **178** sont ensuite reprotégés sous la forme de différents groupements silylés ; triéthylsilyles pour le composé **179** et *tert*-butyldiméthylsilyles pour le composé **180**. Durant ces étapes le mélange anomérique de chaque composé est conservé.

La suite de la synthèse, pour former les esters α,β -insaturés correspondants, se déroule comme l'indique le Schéma 31.



i. O_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$ puis Me_2S .
 ii. $Ph_3P=CHCO_2Me$, THF, reflux, 18h.

Schéma 31.

Les composés allyliques sont oxydés à l'ozone pour donner les aldéhydes correspondants avec de bons rendements (de 78 à 92 %). Les composés **181**, **183**, **185** ainsi formés sont engagés dans une réaction de Wittig avec du carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane pour aboutir aux esters α,β -insaturés. Les rendements de cette réaction sont bons sauf pour le dérivé **182** protégé avec des groupements triéthylsilyles où il n'est que de 50 % (les 50 % restants correspondants à divers sous produits non identifiés). Cette dernière étape étant stéréosélective (seul l'isomère de configuration E est formé), c'est à ce moment que les mélanges anomériques des composés **184**, **186** sont séparés. De ce fait l'ester **186** de configuration α est isolé avec un rendement de 90 % et l'ester **184** avec un rendement de 80 %. Les dérivés β ne sont isolés qu'à l'état de trace.

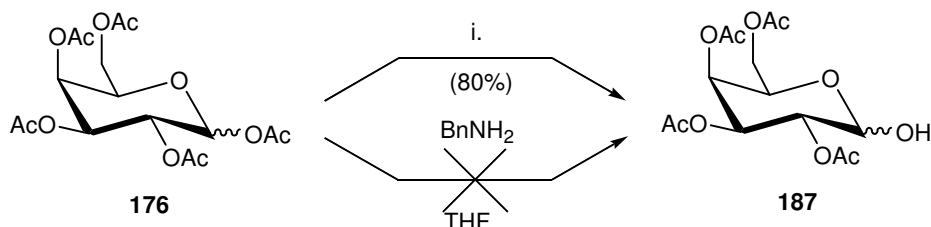
I. 2. 2) A partir de lactol

Les lactols, en les faisant réagir dans une réaction de Wittig, peuvent aussi être des précurseurs d'esters α,β -insaturés.

Le premier est obtenu à partir du galactose peracétylé **176** synthétisé précédemment. Une simple déprotection sélective de l'acétate anomère par de l'acétate d'hydrazine¹⁴⁸, nous permet d'obtenir le lactol **187** avec un rendement de 80 %. L'acétate d'hydrazine, nécessaire à

148 Herzner, H.; Eberling, J.; Schultz, M.; Zimmer, J.; Kunz, H. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17, 759-776.

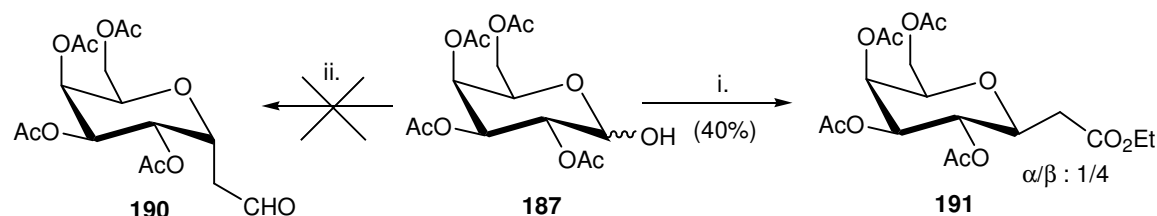
la déprotection, est formée *in situ* par action d'acétate de sodium sur de l'hydrazine monohydrate. Nous avons également tenté cette déprotection avec de la benzylamine dans le tétrahydrofurane¹⁴⁹ ce qui n'a abouti qu'à une dégradation partielle du produit de départ **176** (Schéma 32).



i. NH₂-NH₂, AcONa, Tamis (3A), DMF, 50 °C.

Schéma 32.

A partir du lactol **187**, une réaction de Wittig avec le phosphorane commercial Ph₃PCHCHO devenait nous amener au composé aldéhydique **190** (Schéma 33). Cette réaction n'a pas marché, le produit de départ n'a pas réagi. La réactivité de notre lactol a été testée en réalisant une autre réaction de type Wittig au bromoacétate d'éthyle et au zinc, ce qui nous a permis d'obtenir l'ester **191** (α/β : 1/4) avec un rendement faible de 40 %.



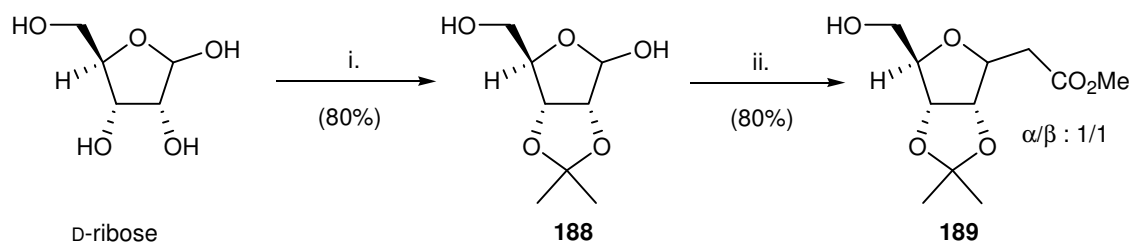
i. Zn, nBu₃P, BrCH₂CO₂Et, benzène, reflux, 18h.

ii. Ph₃P=CHCHO, THF, reflux, 10h.

Schéma 33.

Le deuxième lactol avec lequel nous avons travaillé a été préparé à partir du D-ribose. Une étape de protection du D-ribose sous forme d'acétal (H₂SO₄, acétone) conduit au composé **188** (Schéma 34). Le lactol **188** engagé dans une réaction de Wittig classique permet la formation de l'ester **189** (α/β : 1/1) avec un rendement de 80 %.

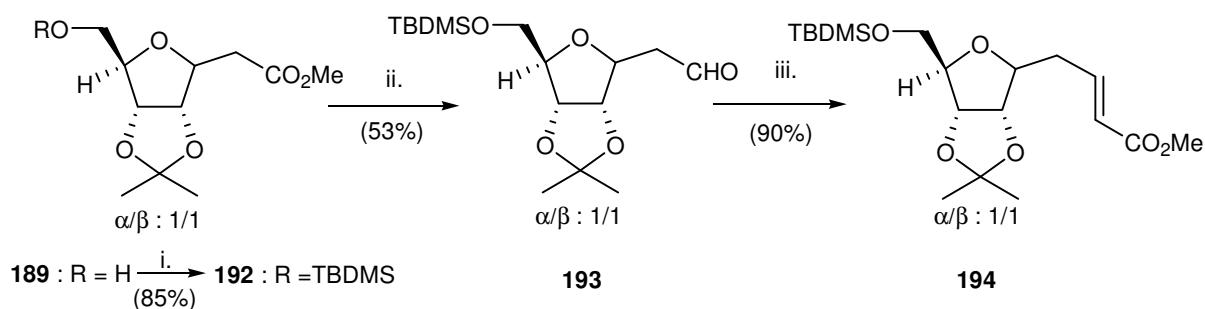
149 Sim, M. M.; Kondo, H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260-2267.



i. H_2SO_4 , acétone.
 ii. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, THF, reflux.

Schéma 34.

Avant la réduction de l'ester de méthyle, l'hydroxyle primaire de **189** est protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle. La réduction du composé **192** en aldéhyde **193** est effectuée au DIBALH avec un rendement correct de 53 % et 42 % de produit de départ sont récupérés. L'ester α,β -insaturé **194** est formé via une réaction de Wittig avec un excellent rendement de 90 % (Schéma 35).



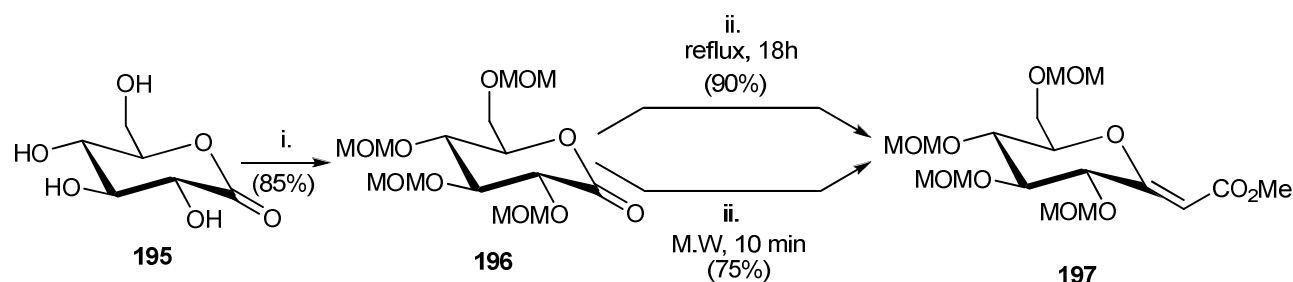
i. TBDMSCl, Pyridine.
 ii. DIBALH, toluène.
 iii. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, THF, reflux, 18h.

Schéma 35.

En ce qui concerne les dérivés du ribose, nous conservons tout au long de la synthèse le mélange d'épimères α/β de départ, sauf lors de la dernière étape où l'on peut séparer par chromatographie le composé α du mélange.

I. 2. 3) A partir de lactone

Cette voie consiste à former un *exo*-glycal¹⁵⁰ en partant de la lactone protégée correspondante puis à hydrogénéoliser l'insaturation résultante afin d'aboutir à un ester glycosidique qui sera ensuite dérivé en ester α,β -insaturé. Nous sommes partis de la gluconolactone **195** et avons choisi de protéger ces hydroxyles par des éthers de MOM (Schéma 36).



i. MOMCl, DIPEA, NBu₄I, CH₂Cl₂.
ii. Ph₃P=CHCO₂Me, toluène.

Schéma 36.

La protection de la lactone **195** se fait en présence de MOMCl, de diisopropyléthylamine et de iodure de tétrabutylammonium. Le rendement de cette réaction est de 85 %. L'*exo*-glycal **197** est ensuite formé par réaction de Wittig avec du carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane.

Pour réaliser cette réaction, deux modes opératoires ont été envisagés :

- Le premier, mis au point au sein de notre groupe, consiste à effectuer la manipulation dans un autoclave en acier inoxydable et de chauffer la solution à reflux du toluène pendant 18 heures¹²³. Cette solution permet une conversion de 90 % de la lactone de départ.
- Le second¹⁵¹, également mis au point au sein de notre groupe, consiste à effectuer la réaction par chauffage micro-ondes. L'un des avantages de cette technique est son système de transfert de l'énergie, il n'y a pas de conduction. L'agitation moléculaire est directement produite par le transfert d'énergie de l'onde à la molécule, et ce par absorption. Il en résulte une augmentation de la cinétique à des températures moins élevées. Ainsi en 10 minutes, sous micro-ondes, sans que la température ne

123 Lakhriissi, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 750-752.

150 Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, 60, 2213-2224.

151 Lakhriissi, Y.; Taillefumier, C.; Lakhriissi, M.; Chapleur, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 417-421.

dépasse les 100°C, on a pu convertir 75 % de produit de départ (les 25 % restant n'ayant pas réagi).

Le phosphorane se dégradant à des températures élevées, notamment à celle du reflux du toluène, l'utilisation du micro-ondes permet également d'éviter cette dégradation et donc de diminuer le nombre d'équivalents. Le problème inhérent du micro-ondes est que l'on ne peut y engager que de petites quantités de produits (généralement inférieures à 1 gramme). C'est pourquoi malgré le gain de temps et malgré l'économie réalisée par l'usage du micro-ondes, la méthode de formation de l'ester a été adaptée à la masse de produit à convertir (Schéma 37).

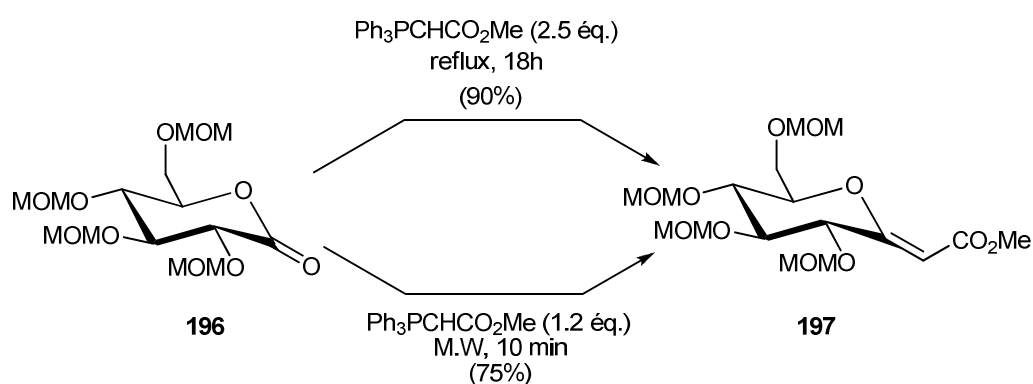


Schéma 37.

L'étape suivante est l'hydrogénation de la double liaison mais il s'avère que quelques soient les méthodes employées : H₂, Pd/C (10 %) à pression normale ; H₂, Pd/C (10 %) sous une pression de 30 Bars ; H₂, Pd(OH)₂/C dans l'acétate d'éthyle ; H₂, Pd(OH)₂/C dans acide acétique ; le composé **197** n'a jamais pu être réduit (Schéma 38). Suite aux échecs successifs des méthodes d'hydrogénation catalytiques, nous avons tenté une méthode chimique¹⁵² : NiCl₂/NaBH₄/MeOH. Cette dernière méthode n'a pas conduit au produit souhaité. D'après le spectre RMN du proton, les deux produits formés au cours de cette réaction ne possèdent plus de groupement MOM. Nous n'avons cependant, pas pu identifier ces produits.

152 Xie, J.; Molina, A.; Czernecki, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 481-498.

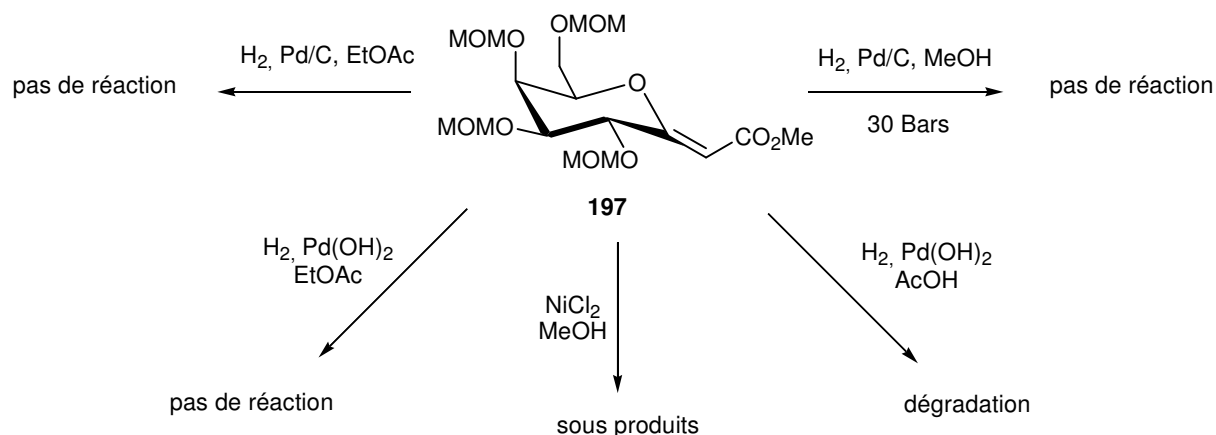


Schéma 38.

Ce manque de réactivité de notre *exo*-glycal est étonnant car les hydrogénations des C-glycosilidènes sont bien connues. Xie¹⁵² réalise la réduction de la double liaison de plusieurs C-glycosides tétrabenzylés et tétra-acétylés aussi bien par hydrogénation catalytique que par réduction chimique (Schéma 39). Xie montre même que suivant la méthode de réduction, on peut favoriser la formation de l'un des deux anomères.

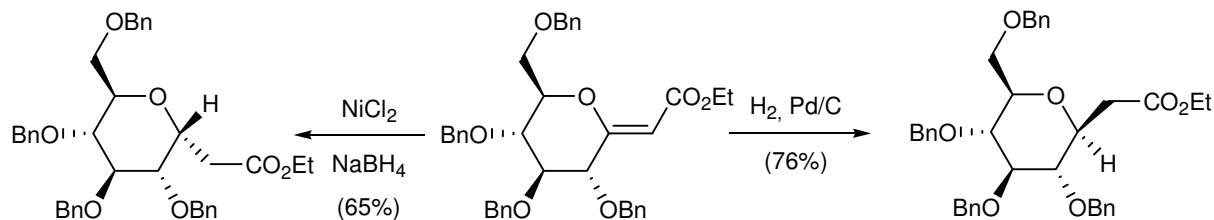


Schéma 39.

I. 2. 4) Addition d'amidures

Pour réaliser les additions asymétriques de Michael avec des amidures lithiés, nous nous sommes inspirés des travaux de Davies¹⁴⁴ en utilisant la (R)-*N*-benzyl- α -méthylbenzylamine comme amine chirale. Les conditions classiques utilisées par Davies sont d'utiliser 1,5 équivalents de BuLi (2,5M) et 1,6 équivalents d'amine pour 1 équivalent d'ester. Ce sont donc ces conditions opératoires que nous avons appliquées sur nos différents esters **194**, **182**, **186**, **184** (Figure 111).

144 Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 23, 345-349.

152 Xie, J.; Molina, A.; Czernecki, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 481-498.

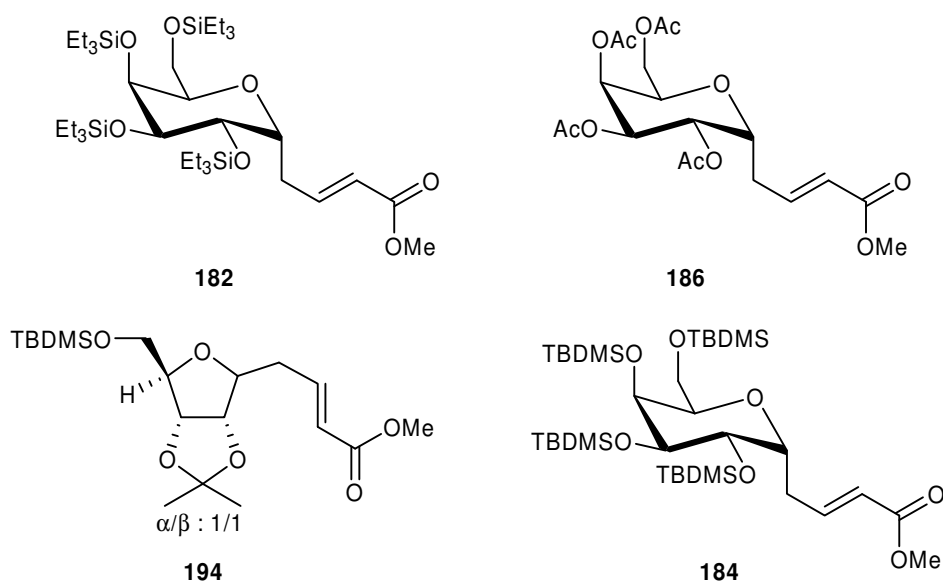


Figure 111.

Sur l'ester dérivé du ribose **194**, aucune réaction n'a été observée, il en est de même avec les composés **182**, **186** et **184**. Quels que soient les protocoles utilisés : réactions à -78°C , à -30°C et à t.a., augmenter radicalement le nombre d'équivalents de butyllithium en passant de 1,5 équivalents à 5 (provenant de différents lots) et d'amine (passant de 1,6 à 5 équivalents), aucune réaction n'a été observée. Pour le moment nous n'expliquons pas ce manque de réactivité vis-à-vis de cette réaction si ce n'est par l'encombrement important de ces amidures. Cette hypothèse est corrélée par le fait qu'une addition de benzylamine a été réalisée avec succès sur le composé **184** (Schéma 40).

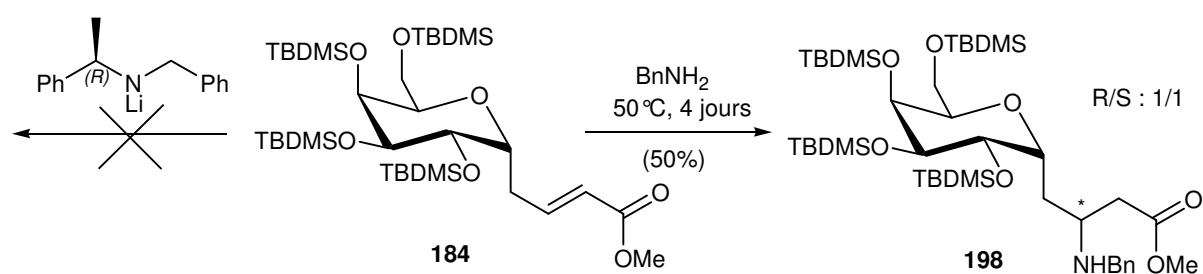


Schéma 40.

I. 2. 5) Conclusion

Dans ce chapitre nous avons montré que grâce au composé allylique **177** nous pouvions avoir accès rapidement à une grande série d'esters α,β -insaturés possédant diverses

protections au niveau des hydroxyles du sucre. Par contre aucune addition d'amidure n'a pu être réalisée malgré cette série d'esters. Nous avons donc dû orienter nos travaux vers d'autres méthodes de préparation de C-glycosyl- β -amino acides.

1. 3. Enaminoesters

Une des solutions les plus rencontrées dans la littérature pour la formation de β -amino acides, est de passer par un enaminoester.

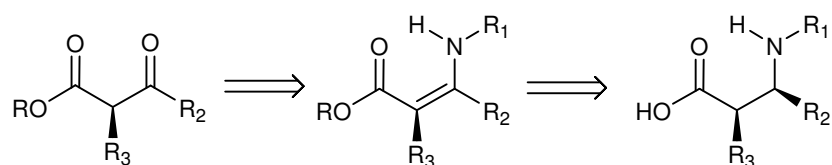


Figure 112.

Cette approche consiste en une addition d'amine sur un β -cétoester afin de former l'énaminoester correspondant puis de le réduire stéréosélectivement (Figure 112). Cette réduction se fait généralement par hydrogénation catalytique asymétrique, en présence de ligands chiraux à base de phosphine¹⁵³⁻¹⁵⁵. Pour ces réductions asymétriques, l'énamine est généralement acylée, et notamment acétylée ($\text{R}_1 = \text{OAc}$, ce qui peut poser des problèmes de déprotection de l'acétamide).

Palmieri¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ a proposé une réduction chimique au triacétoxyborohydrure de sodium avec comme amine de la (R)-phénéthylamine ($\text{R}_1 = \text{PhCH(CH}_3\text{)-}$). Dans ce cas, c'est la réduction intramoléculaire de l'iminium intermédiaire par la face la moins encombrée qui crée la stéréosélectivité (Schéma 41). Les rendements de cette réduction vont de 50 % ($\text{R} = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Me}$) à 70 % ($\text{R} = \text{Et}$, $\text{R}_2 = \text{Ph}$, $\text{R}_3 = \text{H}$) et les excès diastéréoisomériques obtenus vont de 30 % ($\text{R} = \text{Et}$, $\text{R}_2 = \text{iPr}$, $\text{R}_3 = \text{H}$) à 85 % ($\text{R} = \text{Et}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Me}$) en faveur des composés *syn*.

153 Elaridi, J.; Thaqi, A.; *et al.* *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1309-1319.

154 Huang, H.; Zheng, Z.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2355-2361.

155 Hu, X.-P.; Zheng, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 419-422.

156 Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 2943-2953.

157 Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1455-1458.

158 Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8613-8622.

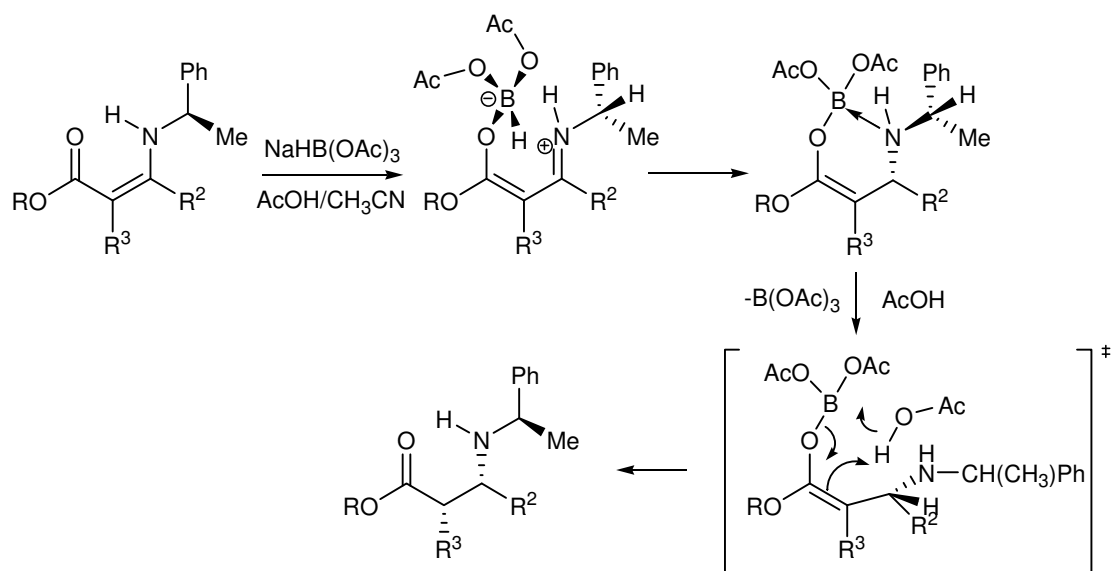


Schéma 41.

I. 3. 1) Formation des β-cétoesters

Pour former les C-glycosyl-β-amino acides en passant par des énaminoesters, il nous a fallu, dans un premier temps, synthétiser les β-cétoesters précurseurs. Nous avons donc réalisé une réaction de Wittig sur des lactones de sucres en utilisant un ylure de phosphore **199** portant le motif cétoester.

L'ylure de phosphore **199** a été obtenu en substituant le 4-chloroacétoacétate d'éthyle par la triphénylphosphine¹⁵⁹, suivie d'un traitement du sel de phosphonium formé par du carbonate de sodium (Schéma 42).

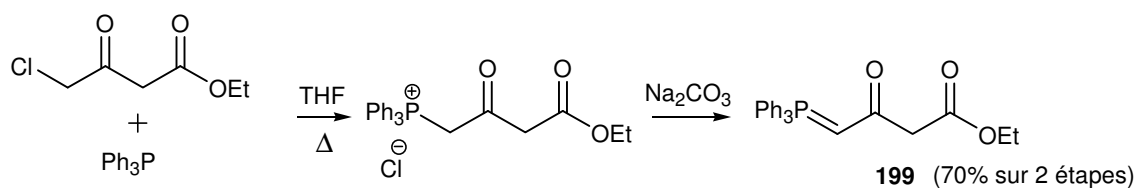


Schéma 42.

Divers glycosides β-cétoesters modèles ont été préparés. Le premier est obtenu par réaction entre le phosphorane **199** et le lactol **188**, l'hydroxyle primaire libre du motif ribose est ensuite protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle pour conduire au composé

¹⁵⁹ Sun, K. M.; Dawe, R. D.; Fraser-Reid, B. *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 35-47.

201 de configuration α majoritaire (α/β : 4/1). Le rendement global est de 78 % sur les deux étapes (Schéma 43).

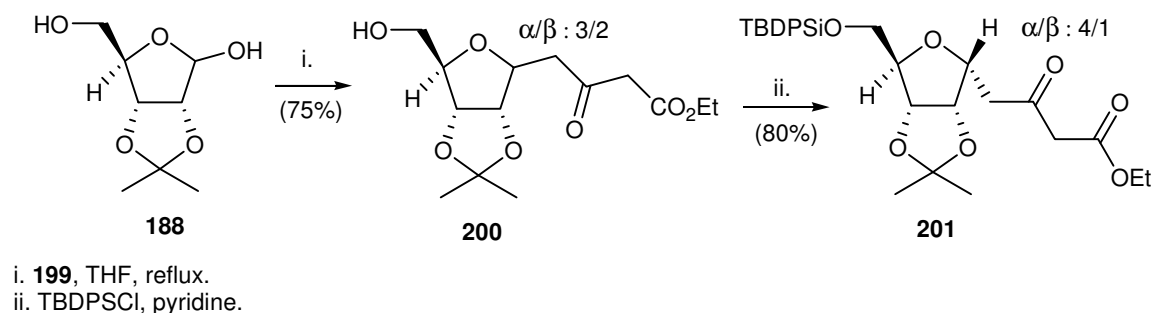
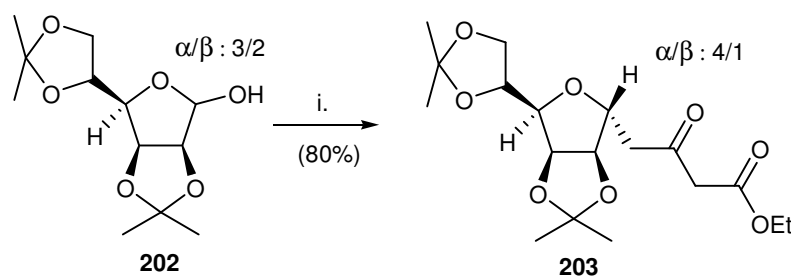


Schéma 43.

Le second est formé par réaction entre le phosphorane **199** et le mannofuranose **202** (cf. p. 79) (Schéma 44). Le cétoester **203** majoritairement α est obtenu avec un rendement global de 80 %.



i. **199**, THF, reflux.

Schéma 44.

I. 3. 2) Formation des énaminoesters

Pour former les énaminoesters, nous avons utilisé les conditions décrites par Jankowski¹⁶⁰ : le β -cétoester et la (S)-phényléthylamine que nous avons choisi pour notre étude, sont portés à reflux azéotropique de toluène en présence d'une quantité catalytique d'APTS.

Dans ces conditions le composé **201** s'est avéré peu réactif ; Au bout de 24 heures de chauffage à reflux, on récupère en grande partie le produit de départ. Il est accompagné du

160 Nour, M.; Tan, K.; Jankowski, R.; Cave, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 765-769.

produit **204** (rendement 23 %) correspondant à la condensation de l'amine sur la fonction ester (Schéma 45).

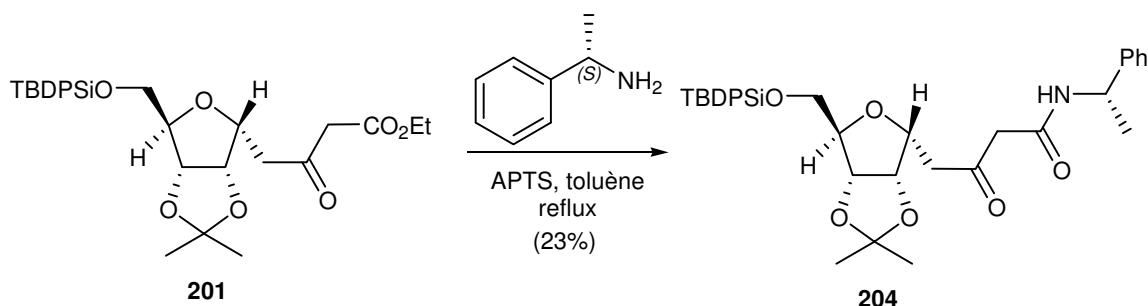


Schéma 45.

Dans les conditions utilisés, la formation de β -cétoamides a déjà été observée, et elle pouvait même devenir le produit majoritaire lors de certaines condensations ¹⁵⁸ (Schéma 46).

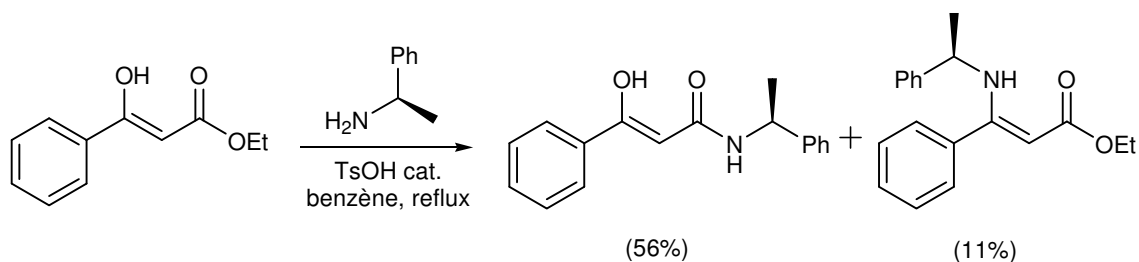


Schéma 46.

Nous nous sommes donc tournés vers d'autres conditions opératoires et avons testé celles décrites par Awasthi ¹⁶¹ qui utilise du sulfate de magnésium comme agent de déshydratation. Le cétoester **201** a été chauffé à 40°C dans le tétrahydrofurane en présence d'un équivalent d'amine et de 0,2 équivalents de MgSO_4 . Dans ces conditions aucune réaction n'a été observée (Schéma 47).

¹⁵⁸ Bartoli, G.; Cimorelli, C.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8613-8622.

¹⁶¹ Awasthi, A. K.; Boys, M. L.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5387-5397.

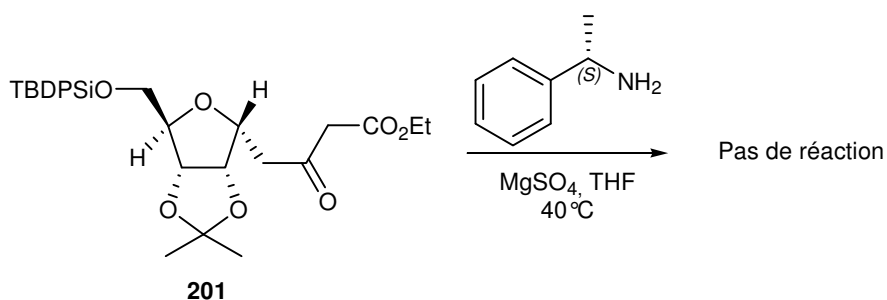


Schéma 47.

La condensation de la (S)-phényléthylamine a été également effectuée sur le cétoester **203** suivant les premières conditions testées (toluène, APTS cat., reflux) (Schéma 48). Mais sur ce composé, aucune réaction n'a été observée.

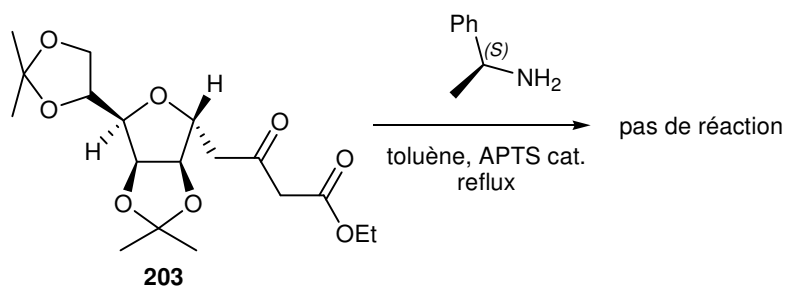


Schéma 48.

I. 3. 3) Conclusion

Les deux différents cétoesters **203** et **201** ont été obtenus avec de bons rendements mais nous n'avons pas pu former les énaminoesters correspondants. L'amine chirale se condense dans un cas, sur l'ester d'éthyle et dans l'autre cas le composé ne réagit pas. Nous devons donc orienter, de nouveau, notre synthèse vers d'autres méthodes d'obtention des C-glycosyl- β -amino acides.

I,4. Réarrangement d'Overman

Afin de valoriser l'ester α,β -insaturé **165** obtenu précédemment et bien sûr toujours dans l'optique de synthétiser des C-glycosyl- β -amino acides énantio-purs, nous nous sommes

intéressés au réarrangement d'Overman^{162,163}. Ce réarrangement de type aza-Claisen permet de passer d'un *O*-trichloroacétimide allylique à un *N*-trichloroacétamide allylique (Figure 113).

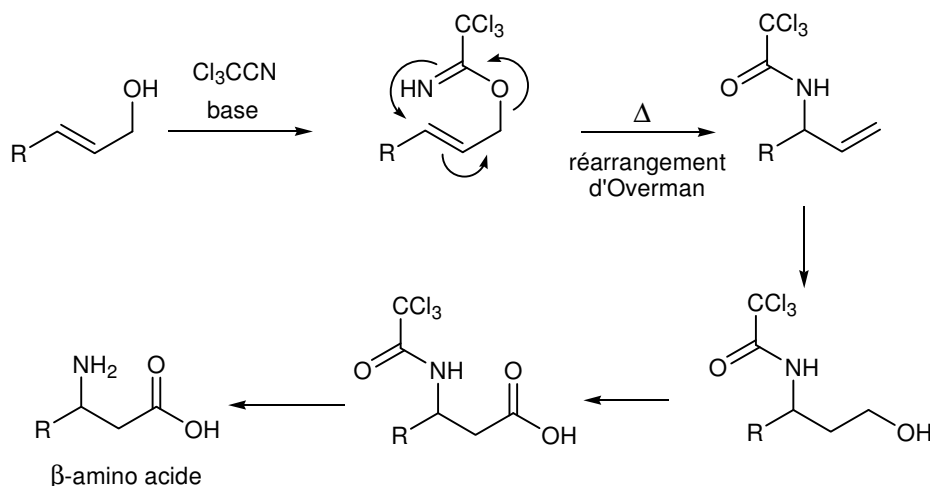


Figure 113. Réarrangement d'Overman.

A partir du *N*-trichloroacétamide allylique, une hydroxylation de la double liaison suivie d'une oxydation nous permettra d'obtenir une fonction acide carboxylique sur nos composés. Puis une coupure du trichloroacétamide générera une fonction amine et formera ainsi notre β -amino acide.

Dans la littérature, on trouve beaucoup d'exemples relatant de la stéréosélectivité de cette réaction, induite soit par le substrat lui-même^{164,165}, soit par des catalyseurs asymétriques^{166,167} à base de palladium, cobalt ou de platine. Les alcools allyliques étant rapidement accessibles via notre ester α,β -insaturés **165**, nous avons donc réalisé cette synthèse à partir de celui-ci.

162 Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 597-599.

163 Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2901-2910.

164 Jaunzeme, I.; Jirgensons, A.; Kauss, V.; Liepins, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3885-3887.

165 Montero, A.; Mann, E.; Herradon, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 401-405.

166 Anderson, C. E.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12412-12413.

167 Kirsch, S. F.; Overman, L. E.; Watson, M. P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8101-8104.

I. 4. 1) Synthèse du O-trichloroacétimide

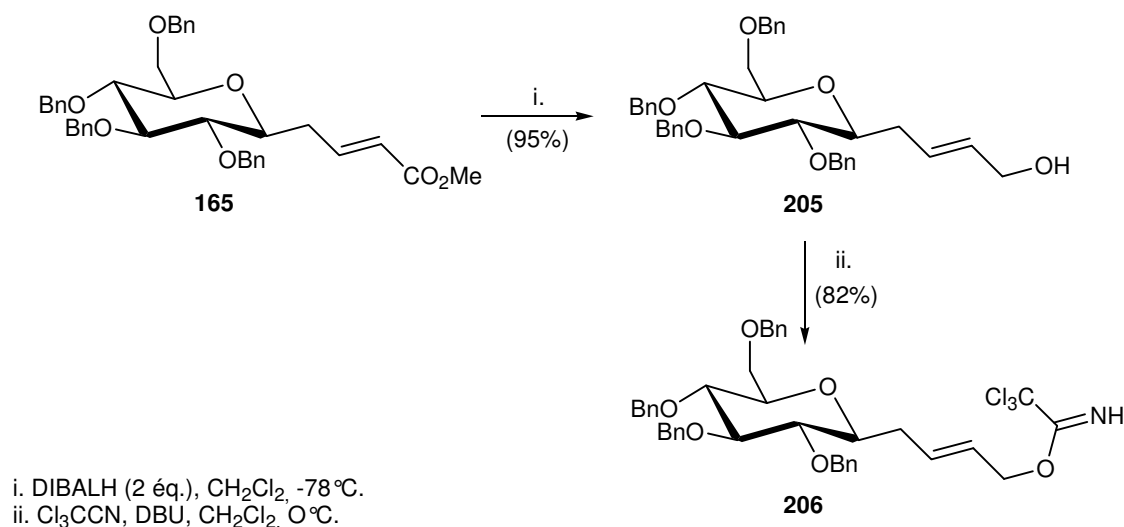


Schéma 49.

L'ester **165**, réduit au DIBALH, donne l'alcool allylique **205** avec un rendement de 95 %. Le trichloroacétimide est ensuite formé à 0 °C, avec un rendement de 82 % en utilisant le DBU comme base.

I. 4. 2) Réarrangement d'Overman

Comme nous l'avons dit au début de ce chapitre, le réarrangement d'Overman a fait l'objet de nombreuses études^{168,169}. Beaucoup de travaux concernent la mise au point de conditions opératoires pour obtenir le meilleur rendement tout en minimisant les sous-produits qui sont généralement issus d'une décomposition du groupement trichloroacétimide.

En 1984, Doyle¹⁷⁰ montrait que le xylène était le meilleur solvant pour cette réaction puis l'équipe d'Isobe¹⁷¹ a analysé l'effet de plusieurs bases sur différents substrats et a ainsi déterminé les conditions optimales pour cette réaction. Ces différentes études ont montré que les meilleures conditions opératoires pour effectuer le réarrangement d'Overman consistent à réaliser la réaction dans le xylène à reflux en présence d'un équivalent de K₂CO₃. Dans la

168 Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 579-586.

169 Chen, A.; Savage, I.; Thomas, E. J.; Wilson, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6769-6772.

170 Vyas, D. M.; Chiang, Y.; Doyle, T. W. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2037-2039.

171 Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohayabu, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 188-192.

Figure 114 sont résumés quelques exemples de substrats sur lesquels ont porté leur étude et les rendements comparés avec ou sans K_2CO_3 .



Conditions opératoires		Rendements				
K ₂ CO ₃	xylène, reflux	74%	72%	85%	63%	
	xylène, reflux	84%	95%	88%	73%	

Figure 114.

Ce réarrangement d'Overman a été très peu étudié sur les sucres. Néanmoins Herradon *et al.*¹⁶⁵ l'ont utilisé, par exemple, pour la synthèse stéréosélective de 3-amino-pyranes (Figure 115).

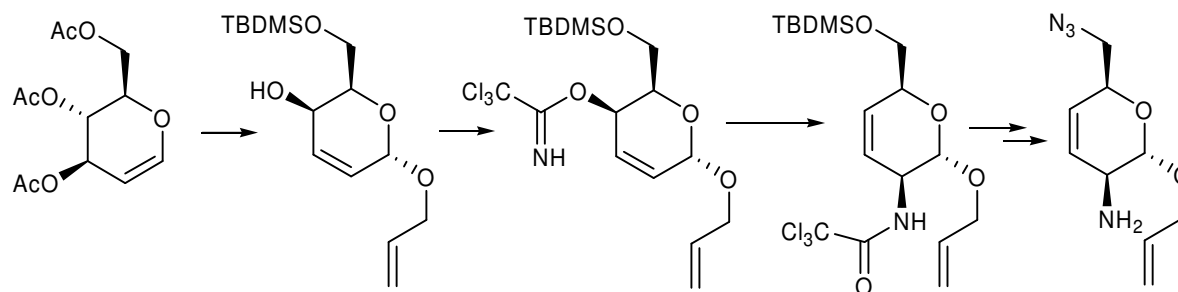
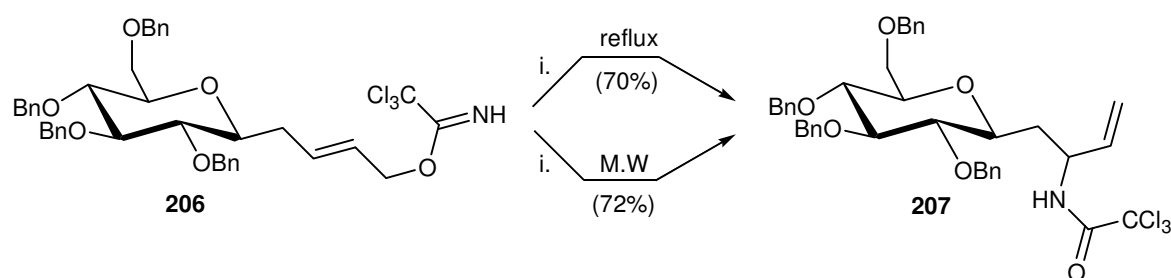


Figure 115.

A partir de D-glucal commercial, ils forment en six étapes l'alcool allylique avec un rendement de 66 %. Cet alcool traité avec du trichloroacétonitrile en présence de DBU conduit au trichloroacétimide qui est ensuite soumis à un réarrangement d'Overman. Ce réarrangement est effectué à reflux du xylène en présence de K_2CO_3 et donne le trichloroacétamide avec un rendement de 77 % et avec une stéréosélectivité totale. Ce dernier composé est ensuite dérivé en amino-pyranes.

165 Montero, A.; Mann, E.; Herradon, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 401-405.

Pour réaliser notre réarrangement, ce sont également les conditions opératoires mises au point par Isobe que nous avons appliquées (Schéma 50).



i. K_2CO_3 , xylène.

Schéma 50.

Ce qui nous a conduits au produit **207** avec un rendement de 70 % après une nuit de chauffage à reflux du xylène. Nous avons tenté par la suite d'utiliser le chauffage micro-ondes ce qui n'a pas amélioré le rendement mais ce qui nous a permis de réduire le temps de réaction à 1 heure.

Le réarrangement d'Overman ne s'est pas avéré très stéréosélectif, on obtient un couple de diastéréoisomères en mélange 3/2 d'après une estimation RMN 1H . De part la proximité des divers carbones asymétriques de l'unité saccharidique, on aurait pu espérer obtenir une plus grande stéréosélectivité lors de ce réarrangement sachant que dans certains cas le réarrangement est stéréosélectif ¹⁷² (Schéma 51).

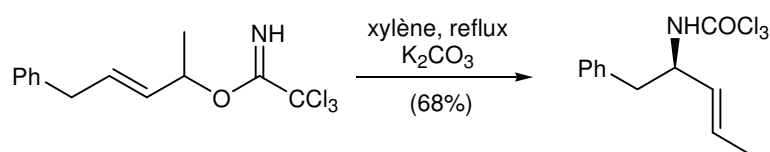


Schéma 51.

Au vue de la complexité pour séparer les diastéréoisomères, nous avons décidé de garder le mélange pour la suite de la synthèse qui est l'oxydation de la double liaison formée en alcool.

172 Roush, W. R.; Straub, J. A.; Brown, R. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5127-5136.

I. 4. 3) Formation du C-glycosyl- β -amino acide

Une réaction d'hydroboration avec du BH_3/THF en présence de peroxyde d'hydrogène devait nous conduire à la formation de l'alcool allylique. Hélas dans ces conditions aucun produit attendu n'a été obtenu. Un seul produit a été formé avec un rendement de 60 %. Le spectre RMN ^1H de ce produit indique qu'il n'y a plus la double liaison sur la molécule formée et celui du ^{13}C indique toujours la présence de carbonyle. Par contre l'analyse du spectre infrarouge montre qu'il n'y a ni fonction amine, ni fonction alcool sur le produit. Toutes ces analyses, conjuguées à celle de spectrométrie de masse semblent démontrer que le produit obtenu lors de cette réaction d'hydroboration correspond au composé **208** (Figure 116).

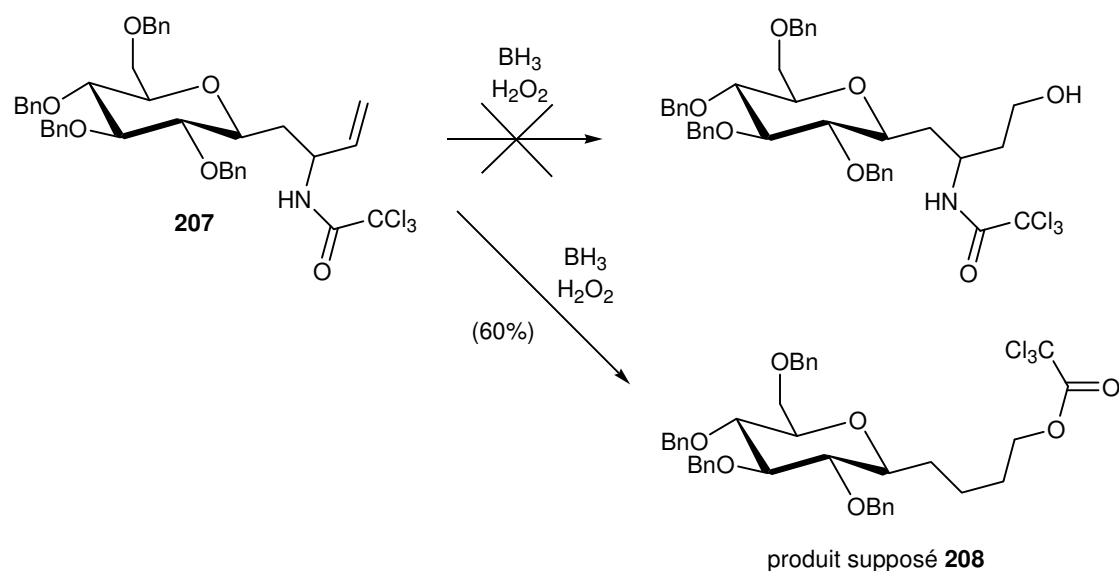
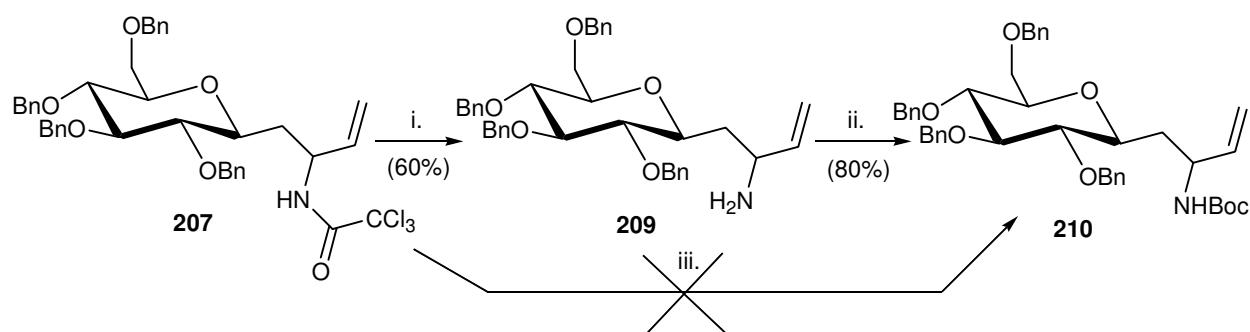


Figure 116.

Une oxydation au 9-BBN a également été tentée sans plus de résultats. Pour contourner le problème de l'oxydation, nous avons changé de groupement sur l'amine. Pour ce faire plusieurs solutions sont envisageables, la plus classique étant une déprotection dans un mélange de soude (2N) et d'éthanol¹⁷³ (Schéma 52).

173 Saksena, A. K.; Lovey, R. G.; Girjavallabhan, V. M.; Ganguly, A. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 5024-5028.



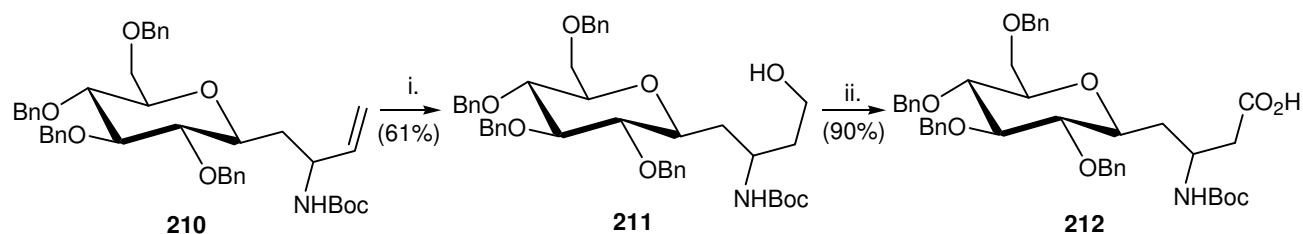
i. NaOH (2N), EtOH.
 ii. Boc₂O, Et₃N, THF.
 iii. CsCO₃, DMF, 100 °C puis Boc₂O.

Schéma 52.

Cette méthode a permis d'aboutir au composé **209** avec un rendement de 60 % puis l'amine libre générée est protégée sous forme de carbamate-Boc (composé **210**). Après séparation par chromatographie sur silice, le composé **210** est isolé sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rapport 4/1.

Une autre méthode mise au point récemment par Isobe permet de passer du trichloroacétamide au NHBoc en une réaction « one-pot »¹⁷⁴. Elle consiste à enlever le groupement trichloroacétamide en utilisant du carbonate de césium comme base et de chauffer la solution à 100 °C dans le diméthylformamide puis d'ajouter du Boc₂O. Cependant, dans notre cas, nous n'avons pas pu dépasser le stade de la déprotection et ce avec un rendement inférieur à la méthode classique.

L'hydroboration de la double liaison est alors réalisée sur le mélange de diastéréoisomères **210** avec les conditions précédemment utilisées (BH₃/THF, H₂O₂) (Schéma 53).



i. BH₃, THF puis H₂O₂.
 ii. TEMPO, NaBr, NaOCl, H₂O, 0 °C.

Schéma 53.

174 Urabe, D.; Sugino, K.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9405-9407.

A partir du composé **210**, la réaction d'hydroboration oxydative n'a plus posé de problème, le composé **211** est isolé avec un rendement de 61 % toujours en mélange 4/1. Ensuite l'alcool **211** est dérivé en acide carboxylique via une oxydation au TEMPO¹⁷⁵ pour donner le C-glycosyl- β -amino acide **212** avec un rendement de 90 %.

I. 4. 4) Conclusion

Grâce au réarrangement d'Overman, nous avons dans ce quatrième chapitre, développé une nouvelle méthode de synthèse de C-glycosyl- β -amino acide. Cette voie synthétique multi-étapes est longue et possède quelques étapes limitantes notamment la déprotection du groupement trichloroacétamide dont le rendement ne dépasse pas les 60 %. Malgré cela et malgré le mélange de diastéréoisomères obtenu en fin de synthèse, nous avons quand même pu former le β -amino acide sur le glucose tétrabenzylé.

175 Janey, J. M.; Hsiao, Y.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 390-392.

II. Les *O*-glycosyl- β -amino acides

Comme nous l'avons vu dans les rappels bibliographiques, peu de substrats *O*-glycosyl- β -amino acides ont été synthétisés, il nous est donc paru intéressant d'essayer de former nos propres composés. C'est cette idée que nous allons développer dans cette partie.

II. 1. Synthèse du monomère *O*-glycosyl- β -amino acide

Comme nous l'avons vu, pour synthétiser les *O*-glycosyl- β -amino acides il faut activer l'hydroxyle anomère du sucre puis y condenser un alcool portant une chaîne β -peptidique (Figure 117).

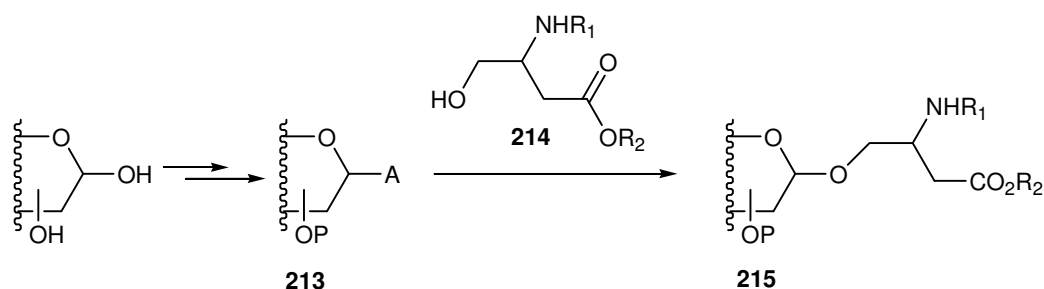


Figure 117.

En partant d'un sucre libre, après une protection des hydroxyles libres autre que l'anomère, une activation de celui-ci amène au précurseur **213**. Le composé **213** sera ensuite couplé à l'alcool β -amino acide **214** pour obtenir le *O*-glycosyl- β -amino acide **215**.

II. 1. 1) Synthèse de l'alcool β -amino acide **217**

L'alcool β -amino acide peut facilement être obtenu à partir de l'acide L-aspartique (Schéma 54) qui est un acide β -aminé naturel. Concernant le choix des protections, il fallait que notre alcool porte des protections orthogonales compatibles avec la synthèse envisagée et compatibles également avec les protections sous forme de benzyle du composé saccharidique.

C'est pourquoi nous avons opté pour une protection sous forme d'ester de méthyle pour l'acide carboxylique et une protection sous forme de carbamate-Boc pour la fonction amine.

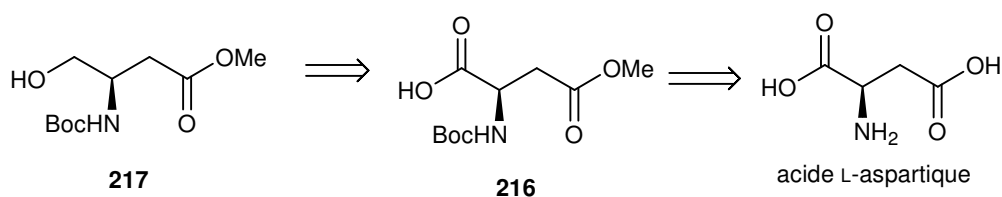


Schéma 54.

L'estérification sélective de l'acide carboxylique en β de l'amine est une réaction connue¹⁷⁶ et se déroule de manière quantitative en présence de chlorure de thionyle et de méthanol. L'amine est ensuite protégée sous forme de Boc et conduit au composé **216** avec un rendement de 88 %. La réduction de l'acide carboxylique libre en présence d'ester de méthyle est également décrite¹⁷⁷. Elle est effectuée en activant la fonction acide carboxylique par de l'hydroxysuccinimide puis en la réduisant au tétraborohydrure de sodium. L'alcool β -amino acide précurseur **217** est ainsi obtenu avec un rendement de 75 % par rapport à l'acide L-aspartique de départ (Schéma 55).

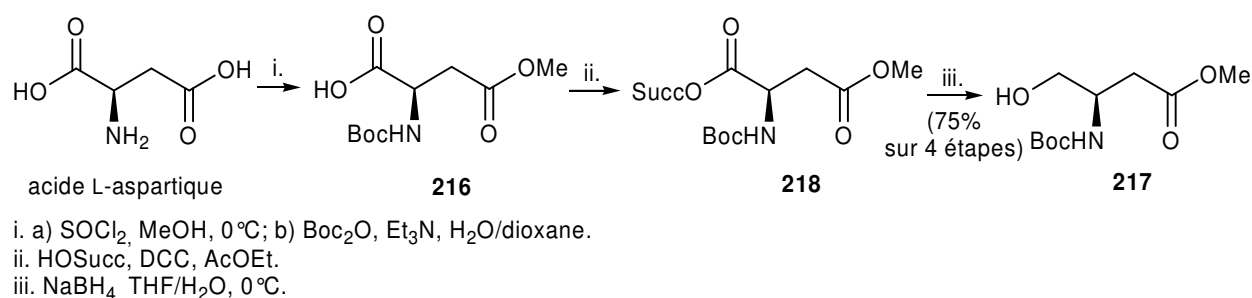


Schéma 55.

II. 1. 2) Formation du *O*-glycosyl- β -amino acide **221**

Pour former le *O*-glycosyl- β -amino acide **221**, nous sommes partis du tétrabenzyle glucopyranose **161** et nous avons choisi d'activer l'hydroxyle anomère sous forme de

176 Cox, R. J.; Wang, P. S. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2022-2034.

177 Dexter, C. S.; Jackson, R. F. W.; Elliott, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7579-7585.

trichloroacétimide (Schéma 56). Cette activation se fait en présence de trichloroacétonitrile avec de l'hydruure de sodium comme base et avec un rendement de 84 %.

Le fait d'utiliser de l'hydruure de sodium permet de former majoritairement l'anomère α . La condensation de l'alcool β -amino acide **217** est réalisée en présence de $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ à -20°C ce qui permet d'aboutir au *O*-glycosyl- β -amino acide **221** de configuration β avec un rendement de 70 %. Au cours de cette réaction, 10 % de dérivé α sont également formés.

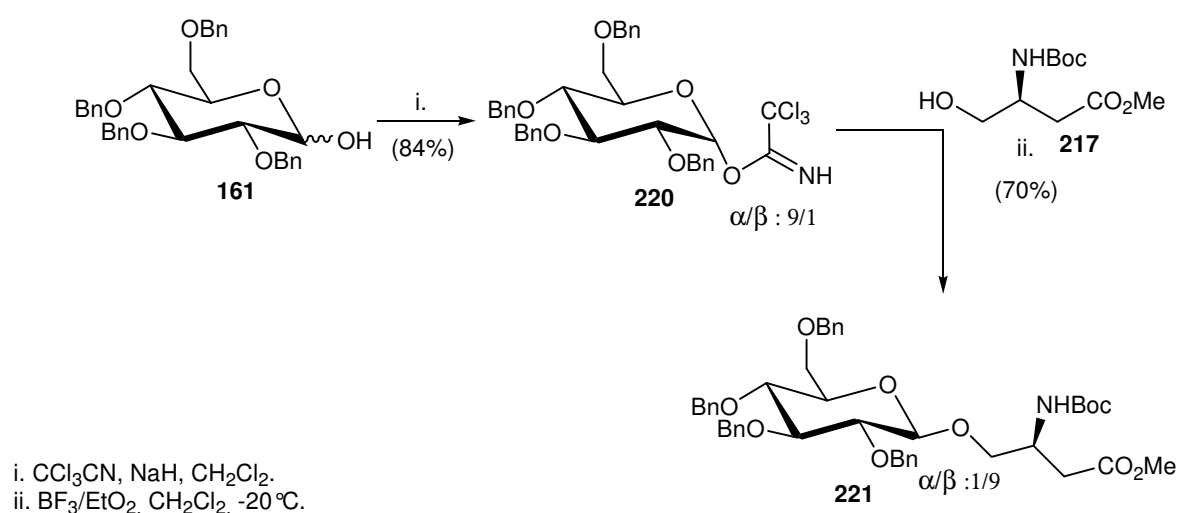


Schéma 56.

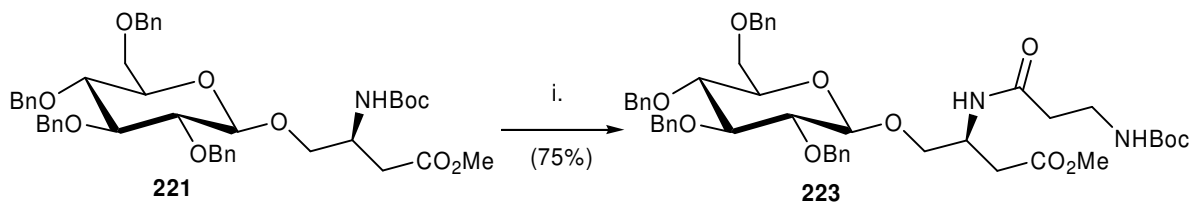
Toujours dans l'optique de synthétiser des foldamers substitués par des unités saccharidiques nous avons voulu montrer que les composés *O*-glycosyl- β -amino acides obtenus étaient des précurseurs de choix. Nous avons donc orienté notre synthèse vers la formation de dimères issus du couplage entre une β -Alanine et le composé **221**.

II. 2. Synthèse des dimères

II. 2. 1) Prolongement du côté N-terminal

Le premier prolongement de notre chaîne peptidique a été effectué du côté N-terminal comme cela se fait classiquement en synthèse peptidique (Schéma 57). Une déprotection sélective du motif Boc à l'acide trifluoroacétique conduit à l'amine libre du composé **221** qui

est ensuite engagée dans une réaction de couplage au Py-BOP avec la Boc-(β)-Ala-OH. Cette réaction aboutit, avec un rendement de 75 % sur les deux étapes, au dimère **223**.

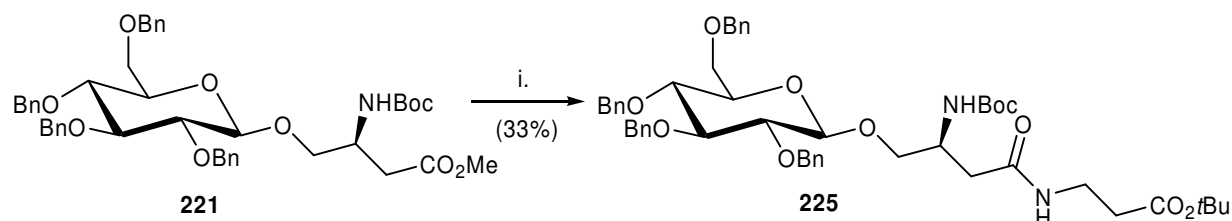


i. a) TFA, CH₂Cl₂, t.a. (quantitative); b) Boc-(β)-Ala-OH, PyBOP, Et₃N, DMF (75%).

Schéma 57.

II. 2. 2) Prolongement du coté C-terminal

Pour ce faire, l'acide carboxylique du composé **221** est généré par saponification à l'hydroxyde de lithium en solution aqueuse (2M). Cet acide est ensuite couplé avec de la H-(β)-Ala-O t Bu en présence de Py-BOP. Le dimère **225** est ainsi formé avec un rendement global de 33 % (Schéma 58).



i. a) LiOH (2M), THF; b) H-(β)-Ala-O t Bu, Py-BOP, Et₃N, DMF.

Schéma 58.

II. 3. Conclusion

Nous avons montré que les *O*-glycosyl- β -amino acides, formés avec de bons rendements, étaient des précurseurs de choix dans la synthèse de glycosyl- β -peptides. En effet en les couplant aussi bien du coté N-terminal que du coté C-terminal, nous avons démontré qu'ils étaient incorporables au sein d'une chaîne β -peptidique.

Les N^{α} -(C-glycosyl)- β -hydrazino acides

Comme nous ne pouvions pas obtenir de structures C-glycosyl- β -amino acides énantiopurs, à cause de problèmes liés à la création d'un carbone asymétrique, nous nous sommes orientés vers la synthèse de nouvelles structures, les N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acides dans lesquels un atome d'azote vient remplacer le carbone asymétrique des analogues C-glycosyl- β -amino acides (Figure 118).

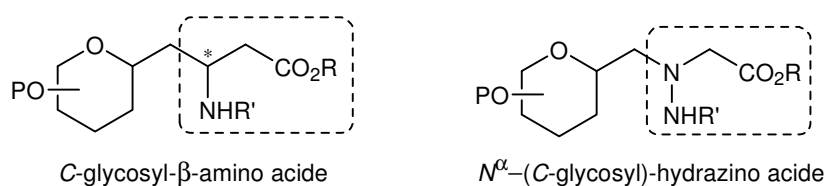


Figure 118.

I : Introduction

Ces dernières années, de nombreux travaux décrivent la préparation de pseudopeptides afin de pallier à la faible biodisponibilité des peptides. La recherche s'est, entre autre, centrée sur la synthèse d'azapeptides, d' α - et de β -peptoïdes¹⁷⁸, d' α -amino-oxy peptides¹⁷⁹ et d'hydrazino peptides¹⁸⁰.

Parmi toutes ces chaînes pseudopeptidiques, les peptoïdes occupent une place importante. Il s'agit d'analogues dans lesquels la chaîne carbonée principale est liée non pas à un atome de carbone mais à un atome d'azote achiral. On dénombre six différents analogues azotés d'acides aminés (Figure 119).

178 Hamper, B. C.; Kolodziej, S. A.; *et al. J. Org. Chem.* **1998**, 63, 708-718.

179 Shin, I.; K., P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 869-872.

180 Cheguillaume, A.; Lehardy, F.; *et al. J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2924-2927.

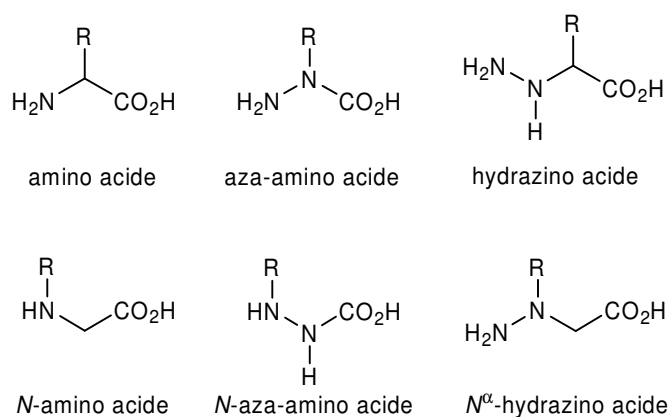


Figure 119. Nomenclature des analogues azotés d'acides aminés.

Parmi ces analogues, la chimie des aza-amino acides a été largement explorée et bien documentée^{181,182}. Ce qui n'est pas le cas de celle des hydrazino acides et notamment des N^α -hydrazino acides.

Ainsi dans cette introduction, nous décrirons plus particulièrement ces derniers, en regardant, dans un premier temps, les composés naturels incorporant des structures hydrazino acides, dans un second temps nous verrons leurs applications potentielles puis finalement nous verrons les méthodes de préparation des hydrazino acides.

I. 1. Composés naturels

Les structures hydrazino acides sont présentes dans certains composés naturels aux propriétés antibiotiques intéressantes. Par exemple l'hydrazino acide carbidopa (Figure 120) est utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson en tant qu'inhibiteur de la dopa-décarboxylase. La negamycine est un antibiotique naturel contenant un lien hydrazino peptidique qui a été isolé dans les années 1970. Ce composé montre une affinité envers plusieurs bactéries à Gram positif et négatif. On citera également, l'inhibiteur de croissance, la linatine qui est un antagoniste de la vitamine B6 isolé des graines de lins.

181 Gante, J. *Synthesis* **1989**, 456-459.

182 Quibell, M.; Turnell, W. G.; Johnson, T. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2843-2849.

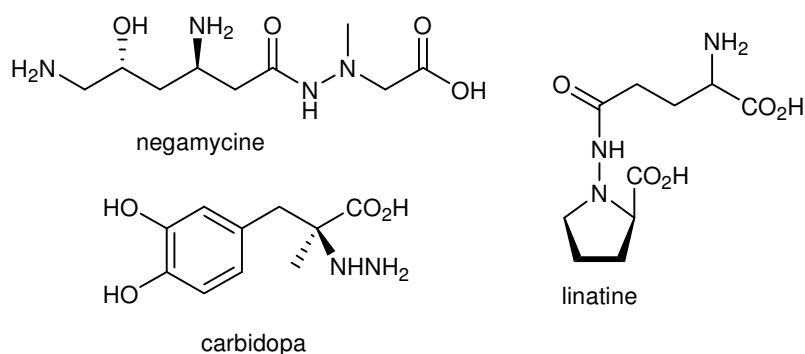


Figure 120. Quelques composés naturels possédant un motif hydrazino acide.

I. 2. Applications

I. 2. 1) Activités biologiques

La première modification d'un peptide par un motif hydrazino acide ayant abouti à un composé bioactif a été réalisée dès les années 1970¹⁸³. Les hydrazino acides ont été ensuite reconnus en tant qu'inhibiteurs potentiels d'enzymes. Des oligomères hydrazino peptidiques (Figure 121) synthétisés par Seebach et Lelais¹⁸⁴ sont stables vis-à-vis de diverses enzymes dont des carboxypeptidases et des protéinases.

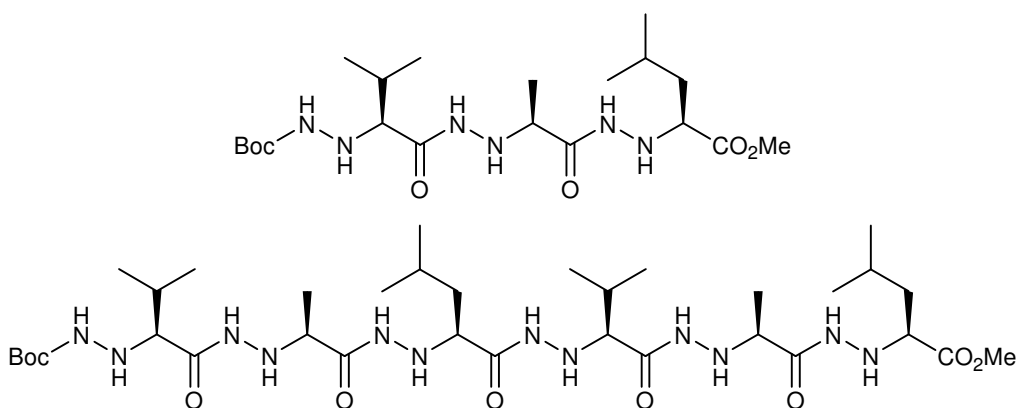


Figure 121.

Des inhibiteurs hydrazino peptidiques de protéases à sérine ont également été synthétisés par Collet *et al.*¹⁸⁵. L'enzyme HLE (Human Leukocyte Elastase) est une protéase à sérine

183 Niedrich, H.; Köller, G. *J. Prakt. Chem.* **1974**, 316, 729-731.

184 Lelais, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 4152-4258.

185 Guy, L.; Vidal, J.; Collet, A.; Amour, A.; Reboud-Ravaux, M. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4833-4843.

impliquée dans le processus des maladies inflammatoires chroniques comme les emphysèmes pulmonaires. Ces maladies sont dues à une mauvaise régulation du principal inhibiteur du HLE. Plusieurs études ayant montré que les principaux inhibiteurs naturels de ce type d'enzymes (généralement des azapeptides) contenaient un enchaînement CO-N-N, l'équipe de Collet a décidé de synthétiser des analogues hydrazino peptidiques de l'inhibiteur modèle **226** (Figure 122).

226 : Z-Ala-Ala-Pro-Val-/-Ala-Ala-NHiPr (peptide modèle)

227 : Z-Ala-Ala-Pro-Val-/-**NH**Ala-Ala-NHiPr

228 : Z-Ala-Ala-Pro-**NH**Val-Ala-Ala-NHiPr

229 : Z-Ala-Ala-**NH**Pro-Val-Ala-Ala-NHiPr

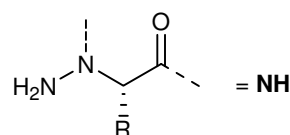


Figure 122.

Les trois hydrazino peptides **227**, **228**, **229** sont formés en remplaçant successivement, dans la séquence peptidique Pro-Val-Ala, les trois acides aminés naturels par leurs analogues hydrazino acides. Les différents hydrazino acides, nécessaires à la formation de ces oligomères, ont été synthétisés avec de bons rendements à partir des acides aminés naturels correspondants. La synthèse des différents peptides a été réalisée en phase liquide suivant une méthodologie Boc. Les tests biologiques effectués sur ces composés, montrent que les peptides **228** et **229** ne sont pas hydrolysés par l'enzyme HLE contrairement au composé **227**. L'oligomère **229** a une activité inhibitrice supérieur au composé **228** et possède une affinité pour l'enzyme HLE deux fois supérieure à celle du peptide de référence **226**.

I. 2. 2) Structuration des hydrazino acides

Une étude théorique effectuée en 2001 par Hofmann¹⁸⁶ sur un dihydrazide et son oligomère, démontre que ces composés ont une forte propension à se structurer. La conformation secondaire la plus stable adoptée par ces composés serait une hélice de type 3,3₁₄. Cette hélice serait formée grâce à un réseau de liaisons hydrogène formant des cycles à 14 chaînons (Figure 123). Par contre, toujours d'après cette étude, la forme globale de cette hélice 3,3₁₄ serait topologiquement différente de celles issus des hélices 3₁₄ des β peptides.

186 Gunther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 247-255.

Ceci étant probablement dû à l'azote α qui participerait à sa stabilisation en formant un second réseau de liaisons hydrogène entre le CO du N^β et le doublet non liant du N^α .

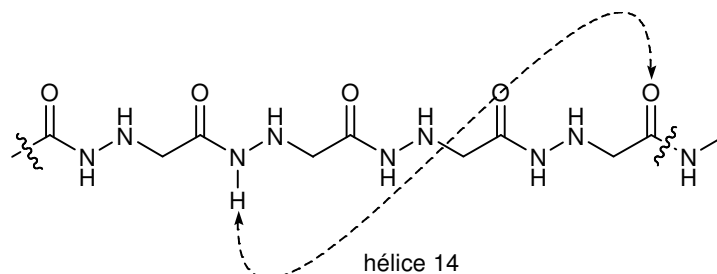


Figure 123.

Se basant sur ces résultats, Seebach et Lelais¹⁸⁴ ont synthétisé plusieurs oligomères (Figure 121 et Figure 124) issus de couplages peptidiques de N^α -hydrazino acides énantio-purs en utilisant le HATU comme agent de couplage. Les courbes de dichroïsme circulaire obtenues sur ces composés montrent qu'une structuration secondaire hélicoïdale est privilégiée. L'étude RMN n'a pas permis de confirmer ce résultat étant donnée l'absence de signal du proton $N^\alpha H$ et de l'échange rapide du proton $N^\beta H$. Aucune conclusion concernant le type de structure adopté par leurs oligomères n'est émise actuellement.

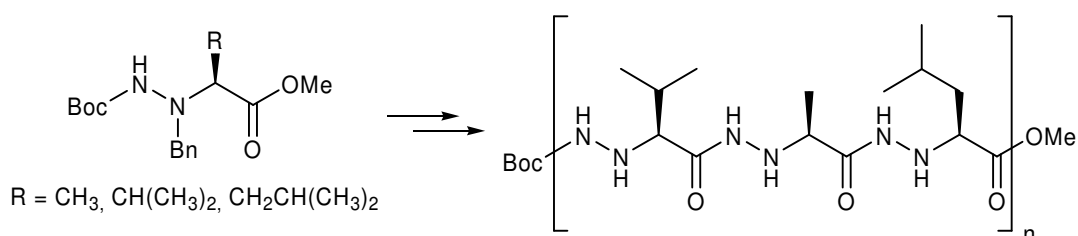


Figure 124.

L'équipe de Le Grel s'est également attachée à l'étude conformationnelle d'oligomères^{187,188} de N^α -hydrazino acides dérivés des acides α -aminés naturels Val, Ala, Leu et Phe. Les monomères Boc- N^α hVal, Boc- N^α hAla, Boc- N^α hLeu, Boc- N^α hPhe, sont couplés par une activation au DCC/DMAP pour former plusieurs hydrazino peptides allant du trimère au dodécamère (Figure 125).

184 Lelais, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 4152-4258.

187 Cheguillaume, A.; Salaun, A.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4923-4929.

188 Salaun, A.; Favre, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 150-157.

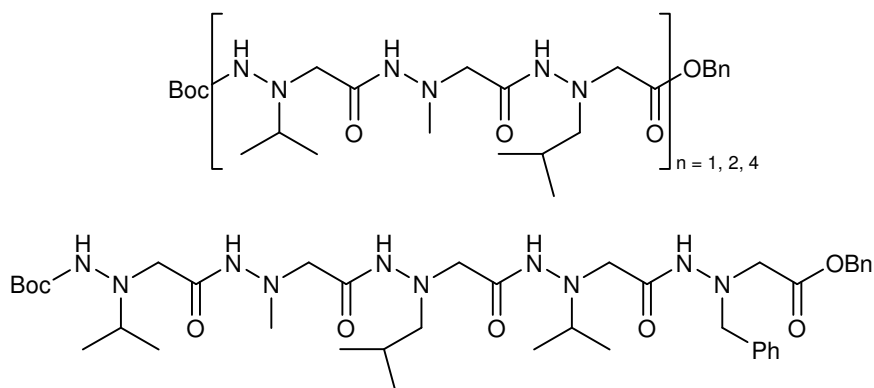


Figure 125.

Les auteurs ont mené des études de structuration par RMN. Elles montrent la coexistence des deux conformations *cis* et *trans* de la liaison NH-Boc dans les monomères Boc- N^α hVal, Boc- N^α hAla, Boc- N^α hLeu, Boc- N^α hPhe. Cet équilibre conformationnel n'existe pas dans le cas des oligomères. Se basant sur les déplacements chimiques des différents protons d'hydrazines, ils en déduisent que leurs oligomères possèdent un réseau de liaisons hydrogène formant des cycles à 8 chaînons entre le CO(i) et le NH(i+2) (Figure 126). Les cristaux obtenus à partir de ces oligomères prouvent la présence de cette structuration secondaire à 8 chaînons et démontre également que ce réseau est renforcé par la formation d'une seconde liaison hydrogène entre le CO du N^β et le doublet non liant de l'azote tertiaire adjacent. La formation de ce second réseau de liaison hydrogène est dénommée « hydrazino turn » et concorde avec l'observation faite par Hoffman¹⁸⁶.

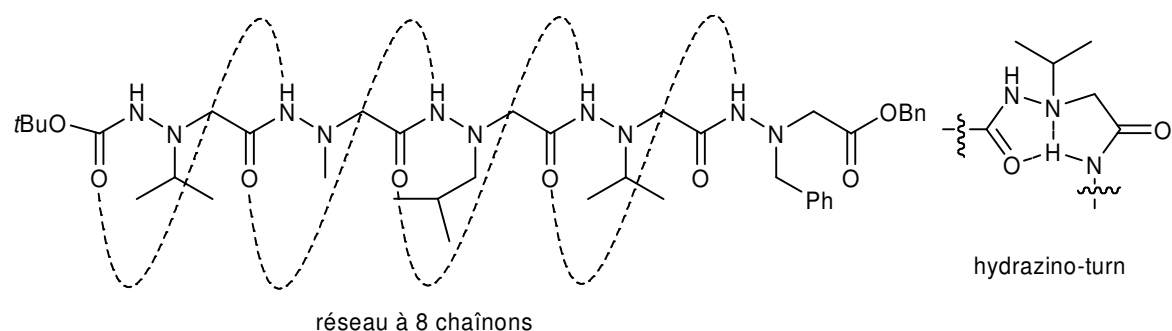


Figure 126.

186 Gunther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 247-255.

L'équipe de Le Grel s'est ensuite intéressée à la structuration de N^α -hydrazino peptides cycliques appelés aza- β^3 -cyclohexapeptides¹⁸⁹ (Figure 127). Trois macrocycles sont synthétisés à partir des oligomères linéaires avec un système de couplage EDCI/HOBt à haute dilution dans le dichlorométhane. Ils sont isolés avec des rendements de plus de 70 %. D'après des études cristallographiques et spectroscopiques, ces trois composés cycliques sont structurés grâce à la formation d'un réseau d'« hydrazino-turns ».

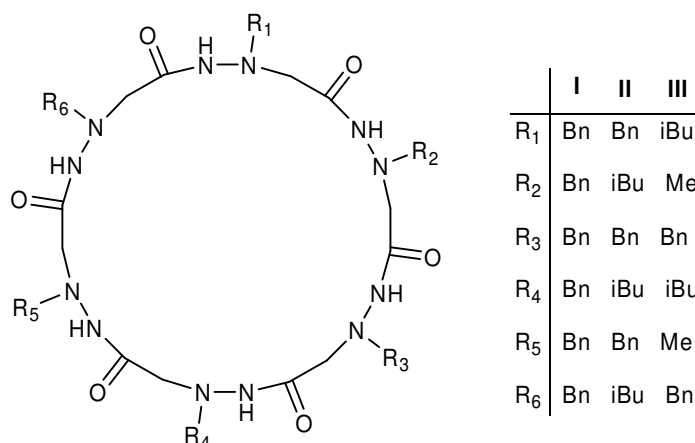


Figure 127.

I. 3. Synthèse

Plusieurs types de méthodes sont décrits dans la littérature concernant la synthèse d'hydrazino acides. Nous ne citerons dans cette partie que les synthèses les plus utilisées dans la littérature concernant la formation des dérivés β^2 -hydrazino et des dérivés N^α -hydrazino (Figure 128).



Figure 128.

I. 3. 1) *N*-amination

189 Le Grel, P.; Salaun, A.; Potel, M.; Le Grel, B.; Lassagne, F. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5638-5645.

- Utilisation d'une oxaziridine

Cette amination électrophile, mise au point par Collet¹⁹⁰⁻¹⁹², fait intervenir une oxaziridine électrophile **231** (Figure 129). Ce composé **231** est issu d'une oxydation à l'oxone de la phosphinimine **230**. Cet électrophile est ensuite condensé sur un acide α -aminé pour donner l'hydrazino ester **232**.

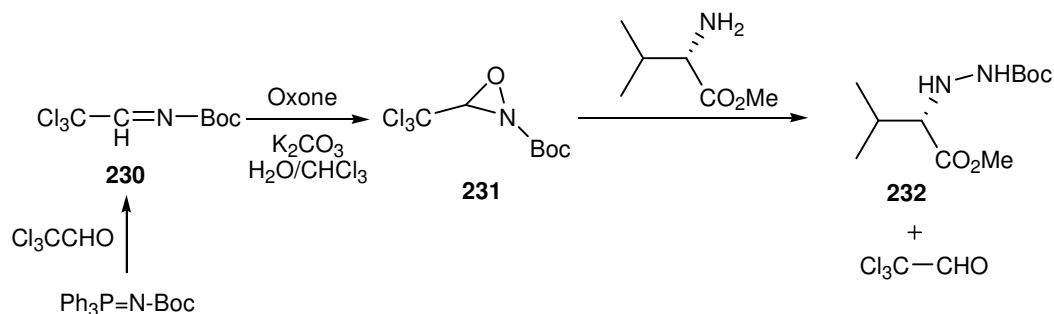


Figure 129.

Cette méthode de synthèse a été notamment employé par l'équipe de Seebach¹⁸⁴ pour former les hydrazino acides précurseurs de ses oligomères (Figure 121 p. 154). Trois hydrazino acides dérivés d'acides α -aminés naturels ont ainsi été synthétisés avec des rendements compris entre 65 et 91 % (Schéma 59).

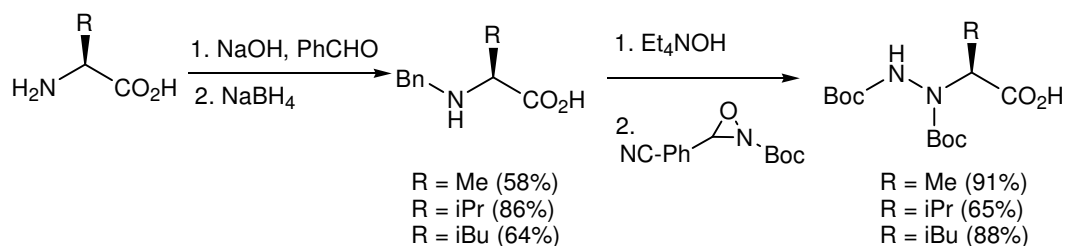
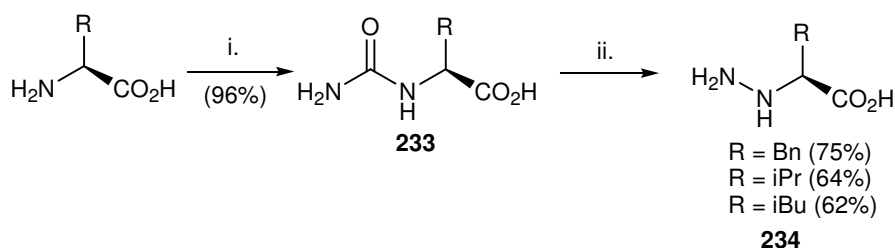


Schéma 59.

- Réarrangement de Shestakov

184 Lelais, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 4152-4258.190 Vidal, J.; Guy, L.; Sterin, S.; Collet, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4791-4793.191 Vidal, J.; Hannachi, J.-C., *et al. Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8845-8848.192 Collet, A.; Vidal, J., *et al. Patent WO 9709303, Chem. Abstr.* 1997 **1997**, 126, 264-365.

Cette transposition découverte par Shestakov¹⁹³ est équivalente au réarrangement d'Hoffmann des amides en amines. Cette voie synthétique^{194,195} consiste à partir d'un acide α -aminé libre, de le traiter par l'isocyanate de potassium pour former le dérivé uréique **233**. Ce dérivé subit ensuite un réarrangement d'Hoffman en présence de NaOCl (Schéma 60) ce qui conduit à l'hydrazino acide **234**. Les rendements vont de 62 à 75 %.



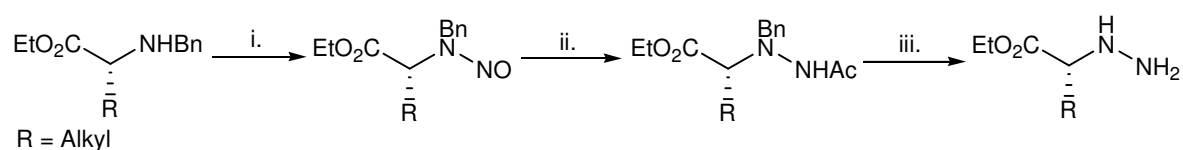
i. KOCN, 60°C.

ii. a) NaOCl (0.5N)/KOH, 90 °C; b) $\text{NH}_2\text{-NH}_2$, HCl, toluène, 80 °C; c) Et_2NH , EtOH.

Schéma 60.

- Formation d'un dérivé N -nitroso

Cette synthèse consiste à effectuer une nitrosation directe d'un acide α -aminé monoprotégé puis de réduire le dérivé N -nitroso formé. Yamada¹⁹⁶ utilise cette méthodologie pour synthétiser divers β^2 -hydrazino acides optiquement purs avec des rendements moyens (Schéma 61).



i. NaNO_2 , HCl.

ii. Zn, AcOH, Ac_2O .

iii. H_2 , Pd/C puis HCl (6M).

Schéma 61.

I. 3. 2) Synthèse asymétrique

193 Shestakov, P. *J. Soc. Phys. Chim. Russia* **1903**, 35, 850-858.

194 De Luca, L.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8701-8704.

195 Viret, J.; Gabard, J.; Collet, A. *Tetrahedron* **1987**, 43, 891-894.

196 Achiwa, K.; Yamada, S. i. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2701-2704.

Deux types de synthèse asymétrique d'hydrazino acides sont décrits dans la littérature. La première, de Gennari ¹⁹⁷, consiste en une addition d'un énolate d'ester silylé sur un di-*tert*-butyl azadicarboxylate (DTBAD). L'auxiliaire chiral est porté par l'ester ce qui permet d'induire la chiralité lors de l'addition. Cette réaction se fait en présence de TiCl_4 à basse température. La coupure de l'auxiliaire de chiralité est effectuée par hydrolyse acide de l'ester et permet d'obtenir des hydrazino acides avec des rendements de 80 % et des excès énantiomériques compris entre 78 et 91 % (Schéma 62).

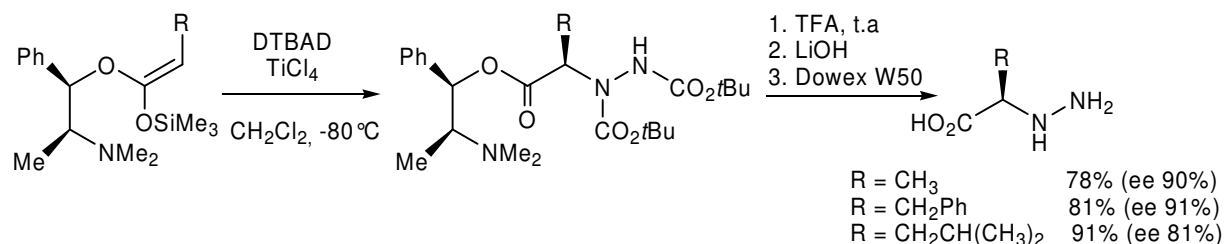


Schéma 62.

La deuxième voie, décrite par Evans ¹⁹⁸, est une amination stéréosélective d'énolates chiraux dans laquelle l'auxiliaire de chiralité est une *N*-acyloxazolidone. L'énolate est formé par action d'un amidure lithié sur **235** puis est condensé sur du DTBAD (composé **236**). Une hydrolyse basique conduit ensuite aux hydrazino acides **237** (Schéma 63) avec des rendements compris entre 51 et 96 % et des excès énantiomériques de 93 à > 99 %.

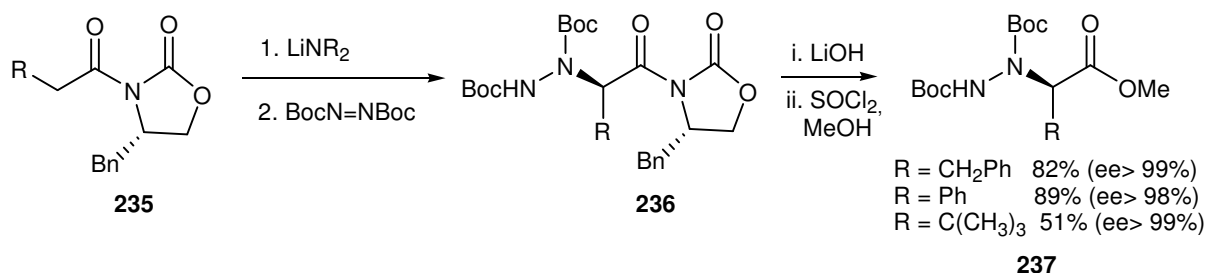


Schéma 63.

I. 3. 3) Réaction de Mitsunobu

197 Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6394-6395.

198 Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6395-6397.

L'équipe de Jamart-Grégoire^{199,200} a mis au point une méthode efficace de préparation d'hydrazino acides protégés par réactions de Mitsunobu. Cette méthode utilise des aminophthalimides comme partenaires acides de la réaction (Schéma 64).

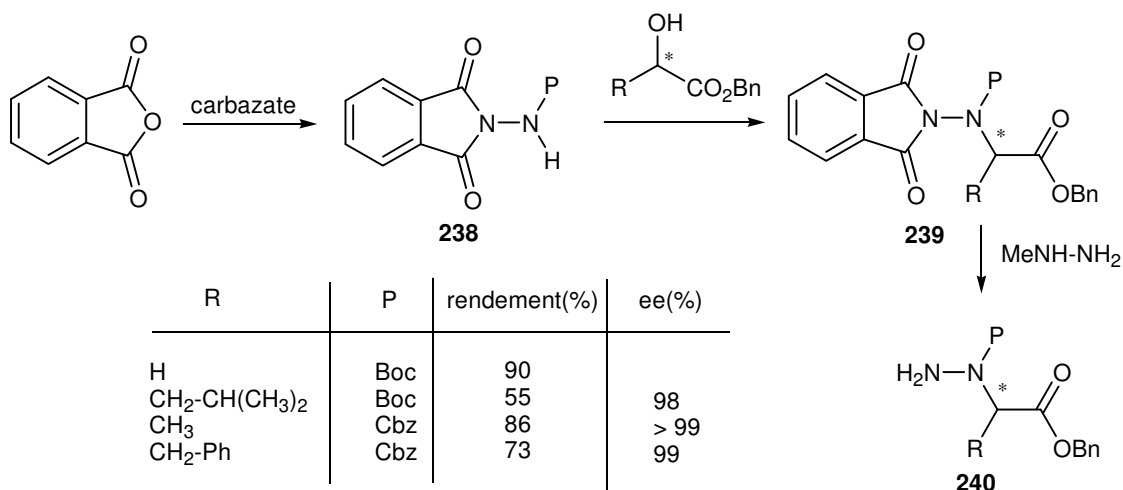


Schéma 64.

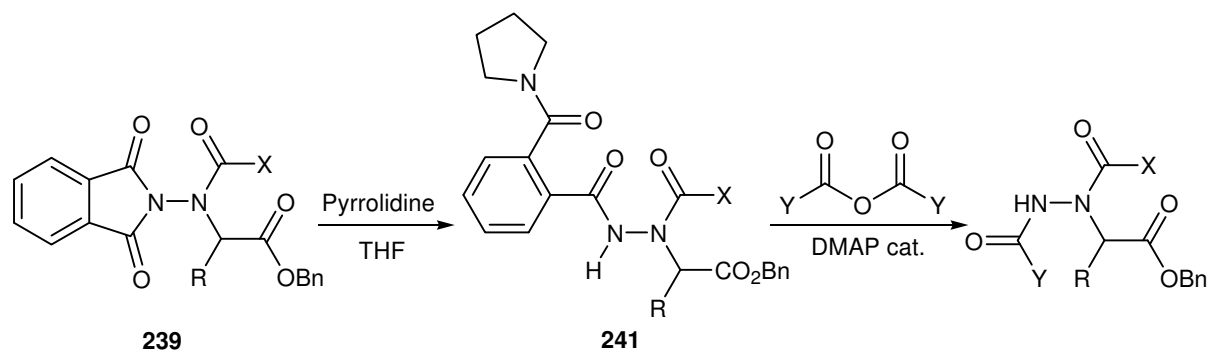
Le carbonylaminophthalimide réagit suivant une réaction de Mitsunobu avec un α -hydroxy-ester énantio pur pour donner l'hydrazino ester **239**. Le composé **239** est ensuite traité par de la méthylhydrazine, ce qui permet de couper le motif phthaloyl et ainsi d'obtenir l'hydrazino ester N^α -protégé **240**. Cette synthèse a été réalisée avec deux types de protections au niveau de l'azote α , Boc et Cbz, ainsi qu'avec différents substituants alkylés (CH₃, Bn...). Les rendements vont de 55 % pour R = isopropyle à 90 % pour R = H. Les excès énantiomériques sont supérieurs à 98 %.

En employant, pour déprotéger le composé **239**, de la pyrrolidine au lieu de la méthylhydrazine, l'équipe de Jamart-Grégoire a mis au point une méthode pour préparer des hydrazino esters N^α, N^β -diprotégés²⁰¹ (Figure 130).

199 Brosse, N.; Pinto, M. F.; Bodiguel, J.; Jamart-Gregoire, B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2869-2873.

200 Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Gregoire, B. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2223-2234.

201 Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Gregoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3569-3572.



X, Y = CH_2Ph , OtBu

Figure 130.

L'utilisation de pyrrolidine permet d'isoler l'intermédiaire réactionnel **241** et donc d'introduire un deuxième groupement protecteur sur l'azote β .

I. 3. 4) Substitution nucléophile

Une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$ entre une hydrazine et un ester énantiopur possédant un groupe partant en α du carbonyle permet la formation d'hydrazino esters. Carmi²⁰² fut le premier à utiliser cette stratégie en partant d' α -bromo acides mais avec des rendements faibles (Schéma 65).

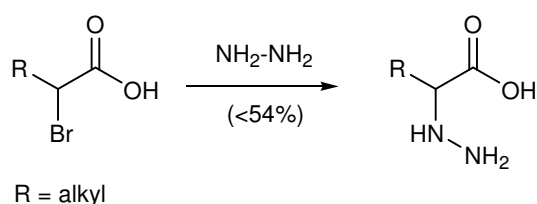


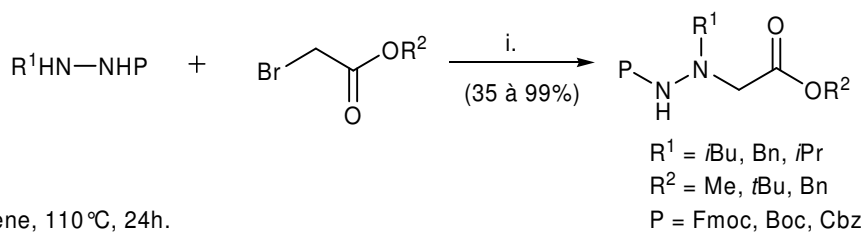
Schéma 65.

Cette réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$ est également réalisable avec des hydrazines di-substituées. L'équipe de Le Grel^{180,203} se sert de la nucléophilie d'hydrazines protégées pour synthétiser des hydrazino esters (Figure 131). Les hydrazines en solution dans le toluène porté à reflux, viennent substituer des α -bromoesters de benzyle, de méthyle ou de *tert*-butyle.

177 Cheguillaume, A.; Lehardy, F.; Bouget, K.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, P. *Synlett* **1999**, 64, 2924-2927.

180 Cheguillaume, A.; Lehardy, F.; *et al.* *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2924-2927.

203 Cheguillaume, A.; Doubli-bounoua, I.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, B. *Synlett* **2000**, 3, 331-334.



i. K_2CO_3 , toluène, 110°C , 24h.

Figure 131.

Cette méthode permet ainsi de former divers N^α -hydrazino esters diversement protégés au niveau de l'azote β (sous forme de Fmoc, Boc ou Cbz) et ce avec des rendements allant de 35 à 99 %. Cette synthèse de Le Grel semble être le seul exemple trouvé dans la littérature, concernant la synthèse de N^α -hydrazino esters.

1. 4. Conclusion

Dans ce chapitre d'introduction, nous avons vu que les oligomères d'hydrazino acides possédaient un fort potentiel de structuration. Les structures hélicoïdales mises en évidence s'avèrent très proches de celles rencontrées dans les β -peptides. Par contre dans les hydrazino peptides, la structure en hélice est stabilisée par la présence de l'azote α qui introduit un second réseau de liaisons hydrogène appelé « hydrazino turn ».

Dans le cadre de nos travaux sur la synthèse et la structuration des C-glycosyl- β -amino acides, il nous est donc paru intéressant d'étudier la glycosylation des structures hydrazino acides et de leurs oligomères (Figure 132).

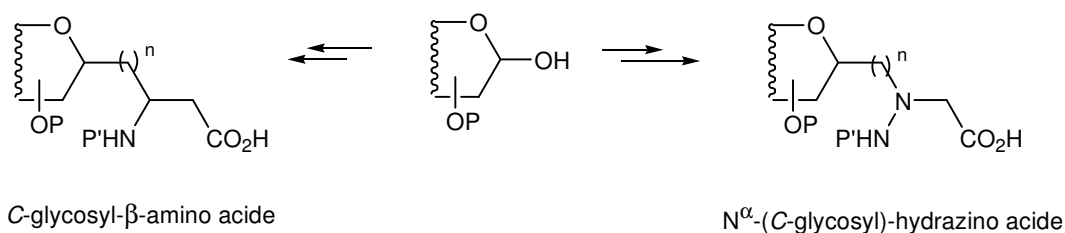


Figure 132.

Les N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acides **242** seraient obtenus par une substitution nucléophile de l'hydrazino acide **243** sur un α -bromoacétate. Ce composé hydrazino serait issu de la condensation entre un carbazate protégé et l'aldéhyde **244**. L'aldéhyde serait formé à partir d'un lactol de sucre convenablement protégé (Figure 133).

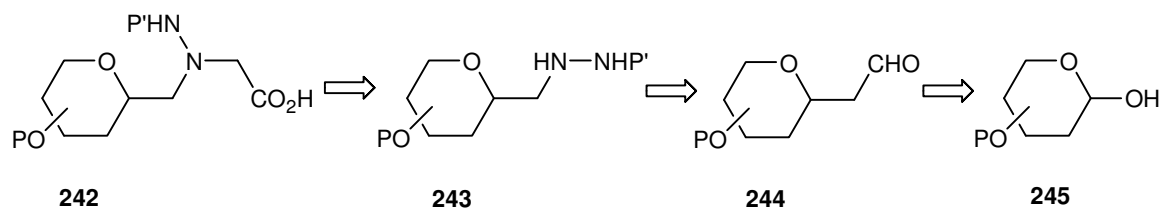


Figure 133.

Au cours de ce chapitre, nous rapporterons tout d'abord la formation des N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acides **242** diversement protégés, nous présenterons ensuite nos résultats concernant les déprotections des différents motifs ainsi que l'allongement des chaînes carbonées. Puis, finalement, nous examinerons la solution envisagée pour contourner les problèmes rencontrés au cours des différentes déprotections.

II. Synthèse des N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acides

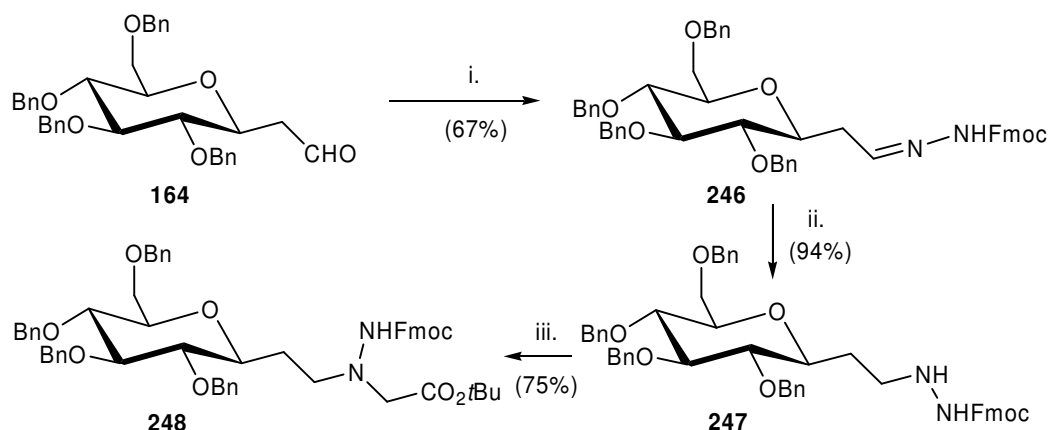
II. 1. Synthèse du Fmoc- N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acide **248**

Pour former les N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acides, il nous a semblé judicieux d'utiliser comme sucre de départ le composé aldéhydique **164**, précédemment synthétisé et comme hydrazine un Fmoc-carbazate, commercial. En effet le motif Fmoc est compatible avec les benzyles déjà présents sur le sucre et se déprotège sélectivement en milieu basique.

Le Fmoc-carbazate est condensé sur l'aldéhyde **164** par chauffage à reflux dans le toluène²⁰⁴, l'hydrazone **246** ainsi formée, est réduite au cyanoborohydrure de sodium. Le rendement est de 86 % sur ces deux étapes. Puis, en suivant les conditions de Le Grel²⁰³, une alkylation du composé **247** avec du bromoacétate de *tert*-butyle dans le toluène en présence d'un équivalent de carbonate de potassium conduit au N^α -(C-glycosyl)-hydrazino ester **248** avec un rendement de 75 % (Schéma 66).

203 Cheguillaume, A.; Doubli-bounoua, I.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, B. *Synlett* **2000**, 3, 331-334.

204 Busnel, O.; Bi, L.; Dali, H.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10701-10708.

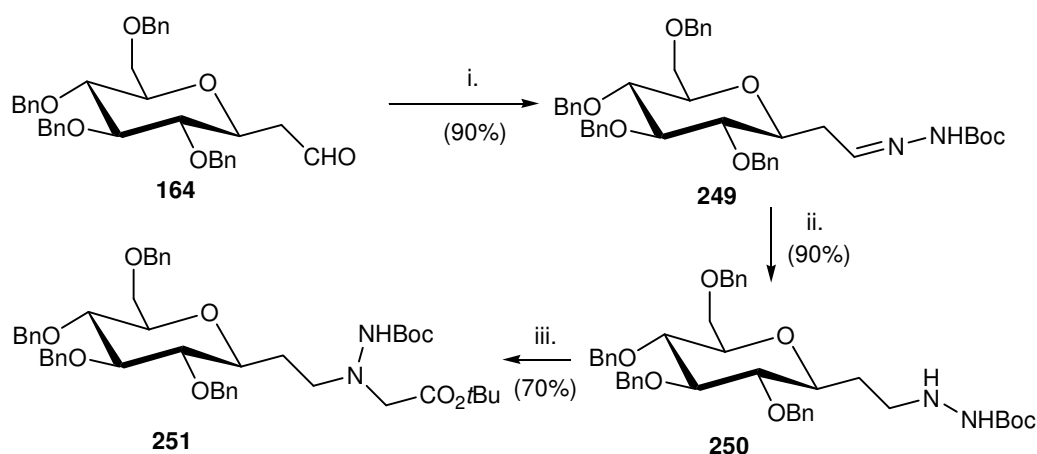


i. FmocNH-NH_2 , toluène, reflux, 18h.
 ii. NaBH_3CN , MeOH , CH_2Cl_2 .
 iii. $\text{BrCH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$, K_2CO_3 , toluène.

Schéma 66.

II. 2. Synthèse du Boc- N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acide 251

Parallèlement à ces travaux, nous avons changé de protection au niveau de l'hydrazine de départ et avons opté pour un motif Boc qui est une protection toujours compatible avec les protections présentes sur le sucre de départ. La stratégie de synthèse mise en œuvre est identique, le seul changement vient de l'utilisation de Boc-carbazate (lui aussi commercial) au lieu du Fmoc-carbazate (Schéma 67). Ainsi le Boc- N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acide **251** est obtenu avec un rendement global de 66 % sur trois étapes.



i. BocNH-NH_2 , toluène, reflux, 18h.
 ii. NaBH_3CN , MeOH , CH_2Cl_2 .
 iii. $\text{BrCH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$, K_2CO_3 , toluène.

Schéma 67.

Le problème majeur de cette voie est que l'on se retrouve avec deux groupements protecteurs qui ne sont pas orthogonaux ; L'ester de *tert*-butyle et le Boc se déprotégeant dans des conditions similaires. Pour éviter cette situation, nous avons voulu effectuer l'alkylation du composé **250** avec d'autres esters notamment un ester de méthyle et un ester d'éthyle mais aucun des deux ne nous a permis d'obtenir de produit d'alkylation. Les multiples sous produits de ces réactions n'ont pas pu être identifiés mais les spectres RMN ^1H des différents bruts réactionnels ne présentaient aucun signal correspondant au motif Boc (Schéma 68).

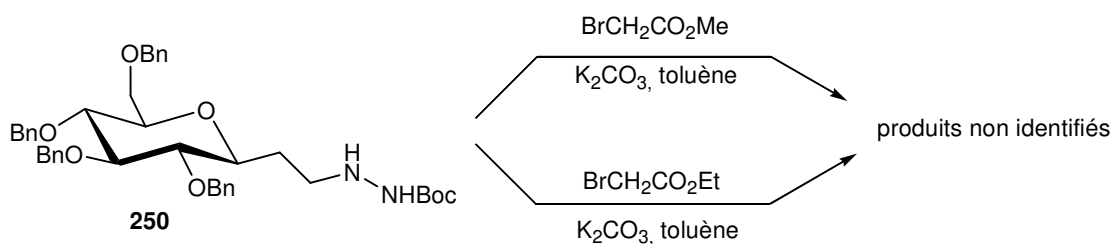
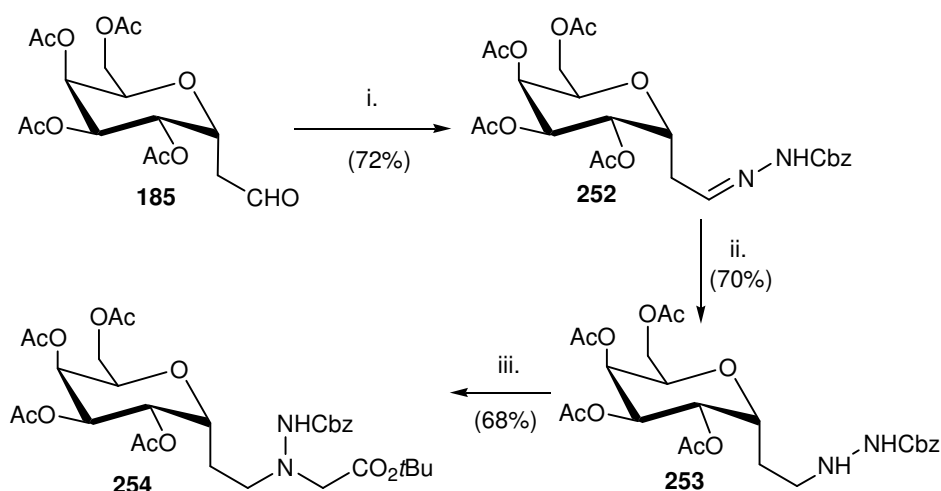


Schéma 68.

II. 3. Synthèse du Cbz- N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acide **254**

Nous avons voulu utiliser un dernier carbazate pour synthétiser les N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acide et avons opté pour un Cbz-carbazate. Cela nous permettait de valoriser l'aldéhyde **185- α** dérivés du galactose penta-acétate **187** préalablement synthétisé. Les réactions mises en œuvres sont les mêmes que pour les autres carbazates (Schéma 69).



i. CbzNH-NH₂, toluène, reflux, 18h.

ii. NaBH₃CN, MeOH, CH₂Cl₂.

iii. BrCH₂CO₂tBu, K₂CO₃, toluène.

Schéma 69.

L'imine **252** est formée avec un rendement de 72 % par réaction entre l'aldéhyde **185-α** et du Cbz-carbazate. L'imine est ensuite réduite en présence de cyanoborohydrure de sodium pour donner le composé **253**. L'alkylation de ce composé au bromoacétate de *tert*-butyle aboutit au Cbz- N^α -(C-glycosyl)-hydrazino ester **254** avec un rendement de 68 %.

Une fois ces premiers hydrazino acides obtenus, nous avons voulu déprotéger sélectivement les motifs portés par l'azote β afin de pouvoir allonger la chaîne carbonée de nos oligomères du côté N-terminal.

III. Déprotections et allongements de chaînes

III. 1. Déprotection du motif Fmoc

Classiquement dans la littérature, les groupements Fmoc sont coupés en présence de pipéridine²⁰⁵ dans le tétrahydrofurane. Mais dans notre cas, en employant ces conditions expérimentales, le produit obtenu (avec un rendement de 40 %) ne correspond pas à l'hydrazine libre du composé **248**. D'après les spectres RMN ¹H et ¹³C, les signaux correspondants au motif Fmoc n'étaient plus visibles mais le spectre infrarouge ne montrait

aucune bande amine. Une analyse de spectrométrie de masse permet d'avancer la formule de ce produit qui serait le composé **255** (Figure 134).

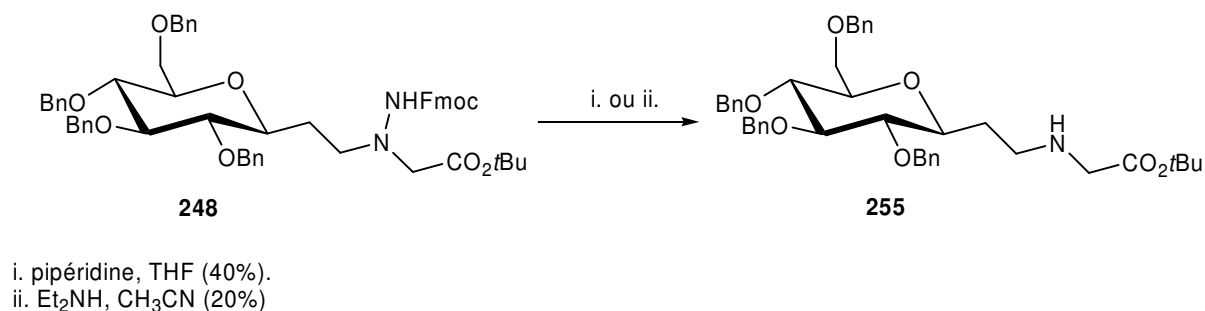


Figure 134.

La déprotection du motif Fmoc a donc abouti à la coupure de la liaison azote-azote de l'hydrazine. Cette réactivité est très inattendue étant donné que les seuls exemples de ce type de coupures sont normalement effectués sous haute pression d'hydrogène²⁰⁶. Le faible rendement en composé **255** s'explique par la présence de nombreux autres sous produits qui n'ont pu être identifiés.

Devant ce résultat inexplicable, nous avons essayé une autre méthode de déprotection et avons opté pour un système diéthylamine/acétonitrile²⁰⁷. Mais là encore, les seuls produits isolés correspondent pour l'un au composé précédant **255** (rendement de 20 %) et pour l'autre au composé **256** (rendement 35 %) (Figure 135).

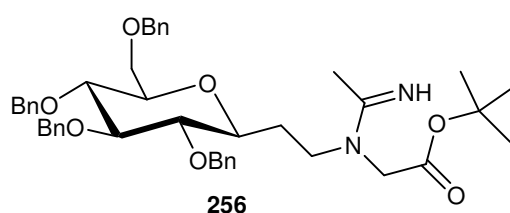


Figure 135.

La déprotection du motif Fmoc posant problème, nous avons, dans un second temps, étudié les conditions de déprotection du motif Boc du composé **251**.

206 Sumaira Umbreen, M. B. H. E. B. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4585-4595.

207 Carpino, L. A.; Padykula, R. E.; *et al. J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2565-2572.

III. 2. Déprotection du motif Boc

III. 2. 1) Déprotection du motif Boc

Peu de méthodes sont décrites dans la littérature concernant la déprotection sélective d'un motif Boc en présence d'un ester de *tert*-butyle. Cette déprotection se réalisant soit en présence d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique. Etant donné que Blower²⁰⁸ a montré que la déprotection d'un motif Boc d'un hydrazide par du TFA pouvait aboutir à l'addition du motif trifluoroacétyl sur l'hydrazine formée, nous avons préféré nous inspirer d'une publication de Trenthman²⁰⁹ dans laquelle il génère l'amine libre d'un hydrazino ester N^α, N^β -disubstitué en présence d'acide chlorhydrique (5N) dans le dioxane avec un rendement moyen de 44 % (Schéma 70).

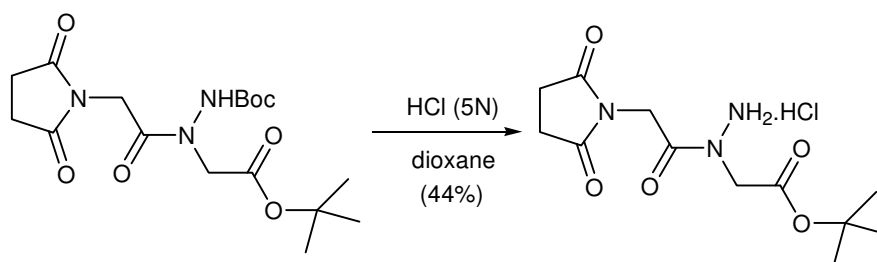


Schéma 70.

Cette déprotection en milieu acide a été réalisée sur le composé **251** mais n'a abouti qu'à une dégradation de ce produit (Schéma 72). Nous avons donc essayé une seconde déprotection sélective mais cette fois-ci en milieu basique. Nous nous sommes basés sur la publication de Guillaumet²¹⁰, où il a mis au point une méthode de déprotection sélective avec du carbonate de sodium d'un motif *N*-Boc en présence, notamment, de fonction ester (Schéma 71).

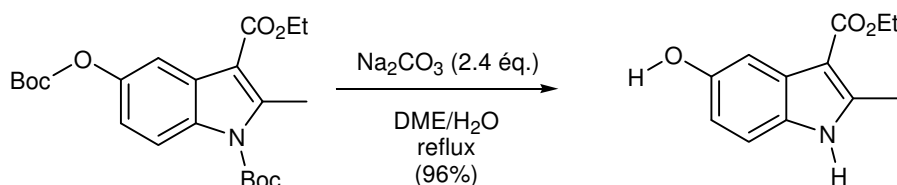


Schéma 71.

208 Surfraz, M.; King, R.; Mather, S.; Biagini, S.; Blower, P. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1418-1422.

209 Corrie, J. E. T.; Trentham, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1993-2000.

210 El Kazzouli, S.; Koubachi, J.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8575-8577.

Les conditions opératoires de cette déprotection n'ont pas permis à notre composé **251** de réagir (Schéma 72).

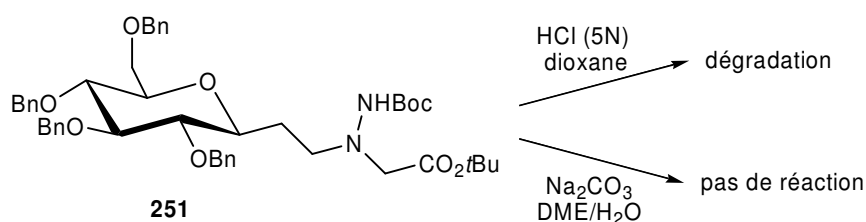


Schéma 72.

III. 2. 2) Prolongement du coté C-terminal

Comme le motif Boc n'a pas pu être déprotégé sélectivement à ce niveau de la synthèse et pour former un premier peptide mixte, nous avons poursuivi la synthèse du coté C-terminal.

Pour cela une saponification de l'ester de *tert*-butyle est réalisée par action de potasse dans le méthanol et permet d'obtenir l'acide carboxylique libre **257** avec un rendement de 80 % (Schéma 73). Pour ce premier couplage nous avons choisi comme partenaire aminé la β -Alanine protégée sous forme d'ester de méthyle. La formation de cet ester permet de nous affranchir du problème de concurrence rencontrée lors de la déprotection sélective du composé **251**.

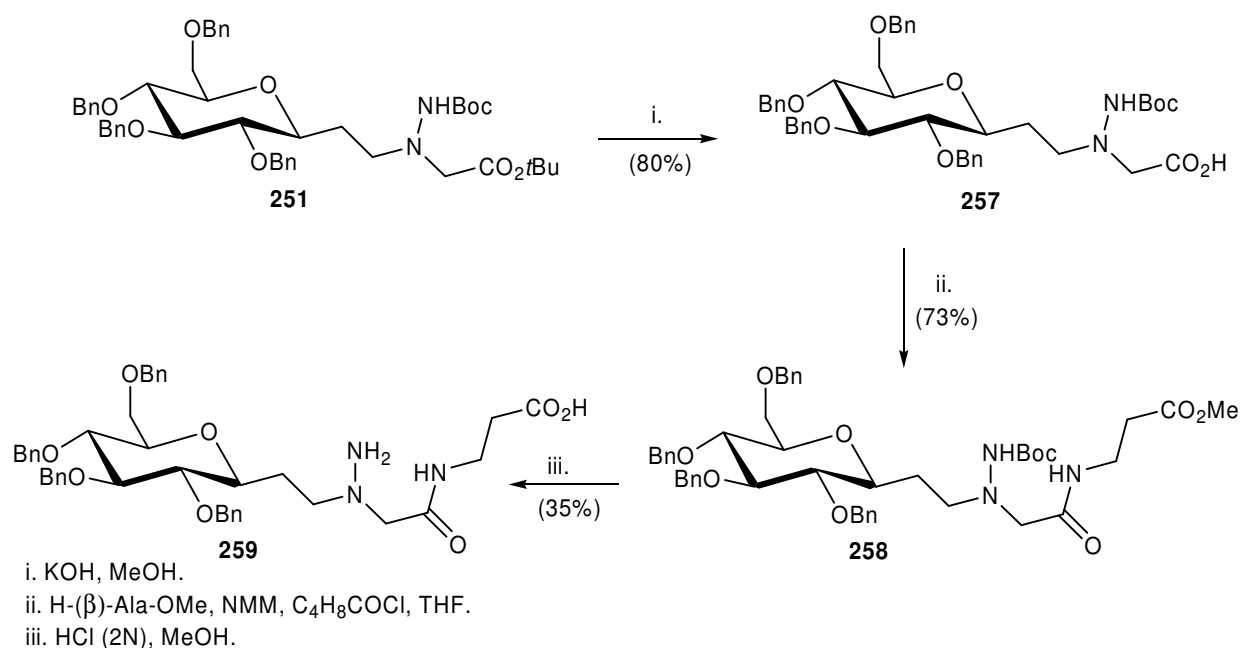


Schéma 73.

Le couplage a été réalisé suivant la méthode aux anhydrides mixtes avec de la *N*-méthylmorpholine et du chloroformiate d'isobutyle²⁰⁰. Le dipeptide mixte **258** est isolé avec un rendement de 73 %.

A partir de ce premier dipeptide mixte, nous avons tenté, à nouveau, de déprotéger sélectivement la fonction hydrazine. Une des méthodes les plus employés dans la littérature sur ce type de composé implique l'emploi d'acide chlorhydrique dans un solvant tel que le dichlorométhane²⁰³, l'acétate d'éthyle¹⁹⁷ ou le méthanol²¹¹. Le composé **258** a ainsi été mis en solution dans un mélange acide chlorhydrique/méthanol (2N). Mais cette réaction a conduit au composé **254** possédant une fonction hydrazine et une fonction acide carboxylique libre.

La déprotection sélective de l'hydrazine Boc du composé **258** étant, elle aussi, problématique, nous nous sommes alors intéressé à l'étude de la déprotection du motif NH-Cbz du composé **254**.

III. 3. Déprotection du motif Cbz

- 200 Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Gregoire, B. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2223-2234.
 203 Cheguillaume, A.; Doubli-bounoua, I.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, B. *Synlett* **2000**, 3, 331-334.
 211 Cignarella, G.; Sanna, P. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1003-1006.

III. 3. 1) Hydrogénolyse

La réaction a été réalisée sous hydrogène à pression ambiante avec du palladium sur charbon à 10 % dans l'acétate d'éthyle. Dans ces conditions, le seul produit formé, et ce, avec un rendement de 75 % correspond au composé **260**. Ce composé serait issu de la coupure de la liaison azote-azote de la fonction hydrazine. Dans un second temps, nous avons opté pour des conditions plus douces en utilisant du palladium sur charbon à 5 % dans le méthanol. Mais là encore, le seul produit obtenu est le composé **260** (Schéma 74).

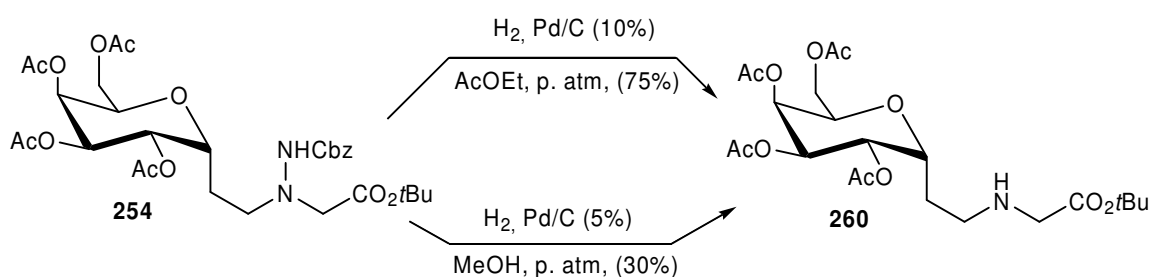


Schéma 74.

Pour le moment nous ne pouvons pas expliquer pourquoi cette coupure a lieu même lorsque la réaction se déroule à pression atmosphérique. Il faut noter que durant notre recherche bibliographique sur les hydrazino acides, nous n'avons jamais vu un seul exemple de déprotection du motif Cbz sur des systèmes hydrazino esters.

Comme nous ne pouvions pas obtenir la fonction hydrazine libre du composé **254**, nous avons poursuivi la synthèse du côté C-terminal.

III. 3. 2) Prolongement du côté C-terminal

- Synthèse du réactif H-(β)-Ala-OtBu **264**

Pour former un dipeptide à partir du composé **254**, nous avons choisi comme partenaire aminé, le β -amino ester H-(β)-Ala-OtBu **264**. Ce β -amino ester **264** n'étant pas commercial,

nous avons été amenés à le synthétiser. Pour cela nous sommes appuyés sur les travaux de Nijkamp²¹².

Nous partons de la β -Alanine commerciale **261** : l'amine est d'abord protégée sous forme de Cbz puis l'acide carboxylique est estérifié par du *tert*-butanol en présence de chlorure de phosphonyl et de pyridine. Cette étape, réalisée à -10°C , est l'étape limitante de la séquence réactionnelle ; son rendement n'est que de 67 %. Une hydrogénolyse du motif Cbz au palladium sur charbon à 10 % dans le tétrahydrofurane conduit à la H-(β)-Ala-*Or*Bu **264** avec un rendement sur les trois étapes de 63 % (Schéma 75).

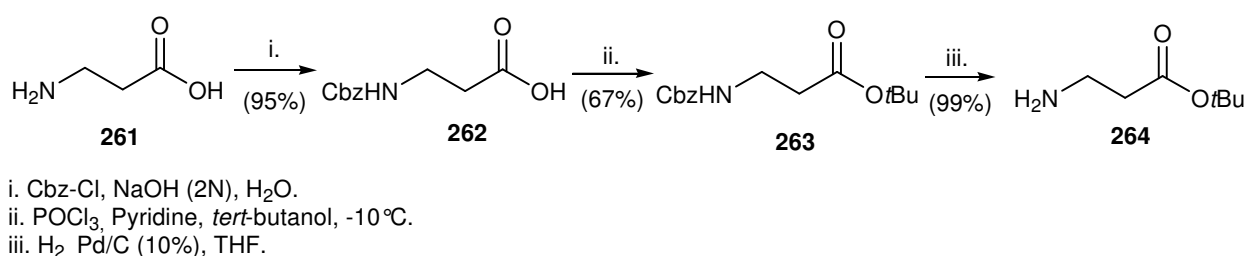


Schéma 75.

- Synthèse du dipeptide **266**

Le composé **254** mis en solution dans un mélange acide trifluoroacétique/dichlorométhane conduit, de manière quantitative, à l'acide carboxylique **265**. Un couplage aux anhydrides mixtes avec la H-(β)-Ala-*Or*Bu **264** et l'acide **265** amène au dipeptide **266** avec un rendement de 50 % (Schéma 76).

212 Ruitjenbeek, R.; Kruijtzter, J. A. W.; *et al.* ChemBioChem **2001**, 2, 171-179.

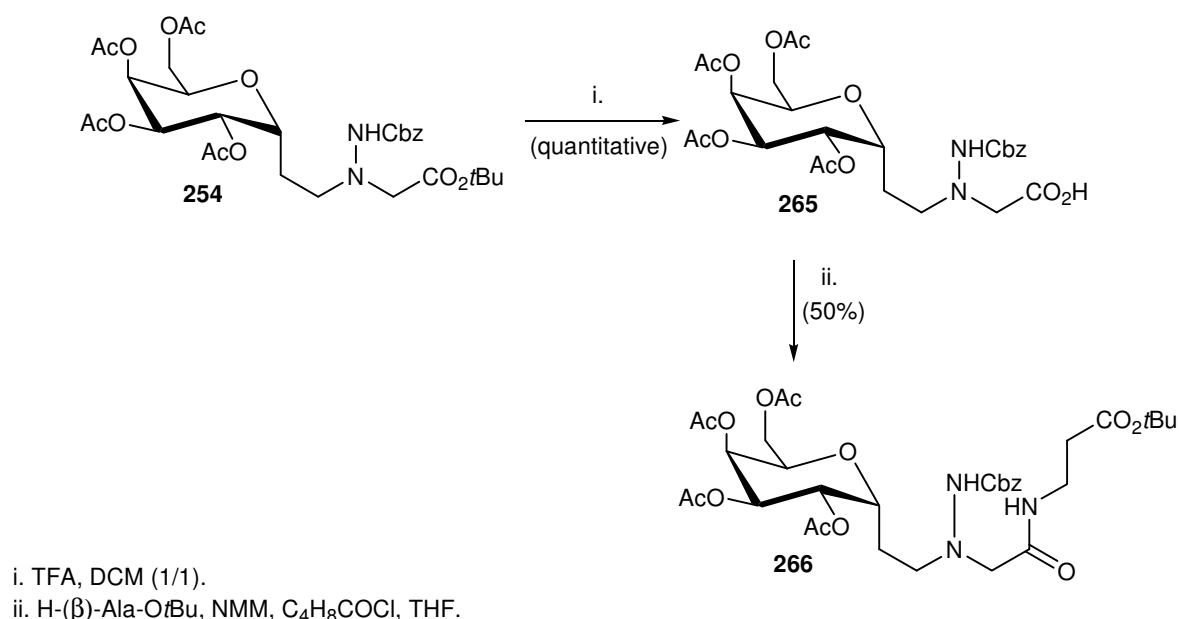


Schéma 76.

La réaction de couplage n'a un rendement que de 50 % car tout le produit de départ n'a pas été converti, plus de 25 % de ce dernier est récupéré après purification.

- Déprotection du motif Cbz

Ce premier couplage effectué, une nouvelle hydrogénolyse du motif Cbz a été tentée. Le premier essai fût réalisé en présence de palladium sur charbon à 5 % dans le méthanol sous une atmosphère d'hydrogène à pression normale. Hélas, dans ces conditions, la coupure de la liaison azote-azote est encore observée (composé **267**) (Schéma 77).

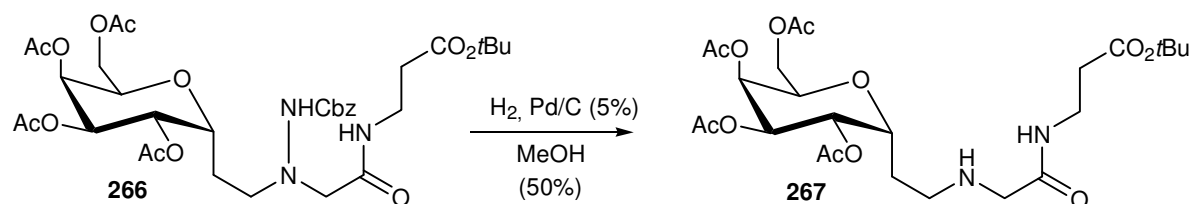


Schéma 77.

Une seconde méthode de déprotection du motif Cbz fut réalisée par transfert d'hydrogène à partir de formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon à 10 %. Mais elle n'a pas abouti, aucune réaction ne fut observée (Schéma 78).

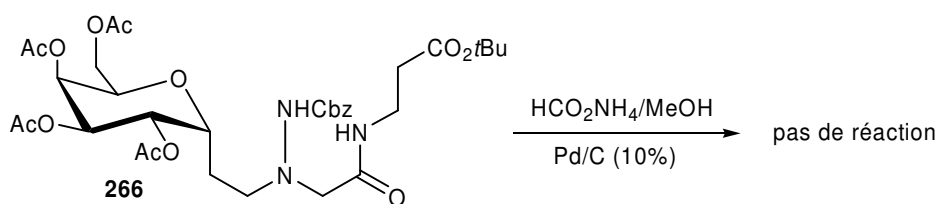


Schéma 78.

Etant toujours confronté aux problèmes de déprotection du groupement hydrazino et ce quelque soit le type de protection qu'il possède (Fmoc, Boc, Cbz), nous avons été amené à le contourner.

Pour cela, plutôt que de déprotéger l'azote β d'un hydrazino ester afin de le coupler à une chaîne β -peptidique, nous avons pensé condenser directement sur notre aldéhyde de sucre une hydrazine β -amino acide. De cette façon nous pouvons en une seule fois, introduire sur notre molécule non seulement l'enchaînement hydrazino mais également un premier β -amino acide couplé à l'azote β .

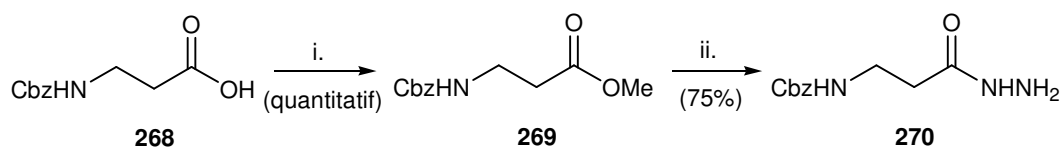
IV. (β)-Alanine-carbazate

IV. 1. Synthèse de l'hydrazide Cbz-(β)-Ala-OH **270**

La formation de l'hydrazide Cbz-(β)-Ala-OH **270** fût plus ardue que prévu. Pour la synthétiser nous avons pensé partir de la Cbz-(β)-Ala-OH **262**, activer la fonction acide sous forme de chlorure d'acide puis additionner de l'hydrazine monohydrate. Hélas cette voie, que nous avons réalisé, nous a conduite à un solide amorphe insoluble dans les solvants organiques. Un couplage direct au Py-BOP entre le composé **262** et l'hydrazine (en solution dans le tétrahydrofurane) a également été essayé, mais comme précédemment le même solide amorphe fut obtenu.

La solution fût apportée grâce aux travaux de Du Vigneaud²¹³ (Schéma 79), elle consiste à estérifier l'acide carboxylique en ester de méthyle **269** puis à y additionner de l'hydrazine monohydrate. L'hydrazide Cbz-(β)-Alanine **270** est ensuite obtenue sous forme d'aiguilles qui apparaissent en laissant le milieu réactionnel une nuit au réfrigérateur.

213 Sifferd, R. H.; Vigneaud, V. *The journal of biological chemistry* **1934**, 753-761.

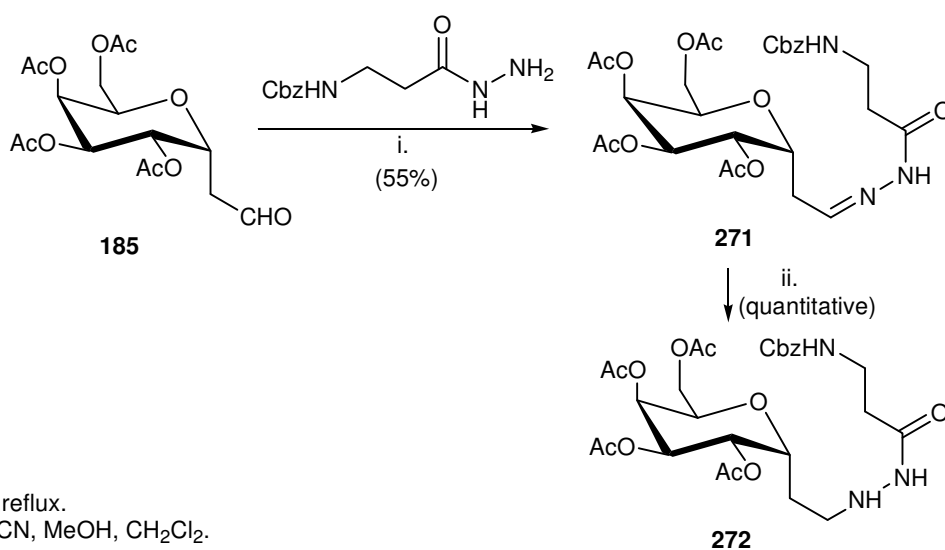


i. MeOH, SOCl₂.
ii. NH₂-NH₂, EtOH.

Schéma 79.

IV. 2. Formation du β -amino acide **272**

Ayant en notre possession l'hydrazide **270**, une première condensation fût réalisée sur l'aldéhyde du galactose **185- α** . L'hydrazide **270** s'avérant partiellement soluble dans le toluène à chaud, les conditions employées furent les mêmes que celles des autres condensations, c'est à dire un simple chauffage dans le toluène (Schéma 80).



i. toluène, reflux.
ii. NaBH₃CN, MeOH, CH₂Cl₂.

Schéma 80.

Le rendement est faible car la réaction n'est pas totale, le produit de départ **185- α** est récupéré à hauteur de 30 %, ceci est expliqué par la solubilité partielle de l'hydrazine **270**. Ensuite, comme dans les synthèses précédentes, l'hydrazone **271** est réduite par du cyanoborohydrure de sodium pour conduire au composé **272** (rendement quantitatif).

IV. 3. Synthèse et déprotection sélective du N^α -(C-glycosyl)-hydrazino peptide **273**

Une alkylation au bromoacétate de tert-butyle du peptide **272** conduit au dipeptide **273** avec un rendement de 75 % (Schéma 81). Afin de montrer que ce dipeptide **273** est manipulable, aussi bien du côté C- que du côté N-terminal, et ce, en vue d'autres réactions de couplages, nous l'avons déprotégé sélectivement. Ainsi le composé **273** en solution dans un mélange TFA/dichlorométhane conduit avec un rendement quantitatif à l'acide carboxylique **275** et une hydrogénolyse avec de l'hydroxyle de palladium aboutit avec un rendement de 85 % au composé **274**.

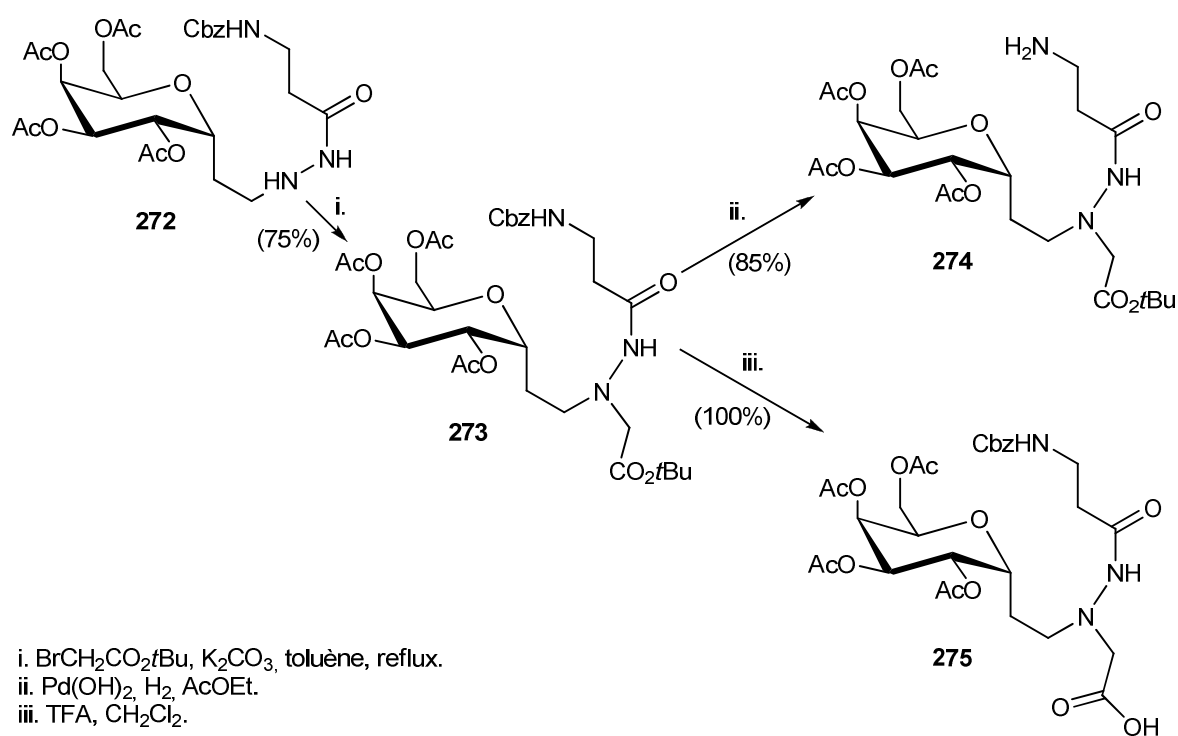


Schéma 81.

V. Conclusion

Dans cette partie nous avons montré la synthèse de nouveaux composés, les N^α -(C-glycosyl)-hydrazino acides. Nous avons également montré que ces hydrazino acides particuliers peuvent être utilisés pour former des dipeptides mixtes. Ce prolongement de chaîne est effectué du côté C-terminal. Le côté N-terminal est plus problématique étant donné

que les déprotections menées sur les motifs Fmoc et Cbz ont conduit à la coupure de la liaison azote-azote du groupement hydrazino.

Nous avons également vu que ces problèmes pouvaient être contournés en utilisant, pour la formation de l'imine, une hydrazine dérivé de la β -Alanine. Et nous avons montré que le N^α -(C-glycosyl)-hydrazino ester **273** formé à partir de cette imine était manipulable aussi bien au niveau de la fonction amine que de la fonction acide carboxylique.

Nous envisageons ensuite de poursuivre ces travaux en synthétisant des oligomères composés soit essentiellement du composé N^α -(C-glycosyl)-hydrazino ester **273**, soit de cet ester et d'autres β -amino acides. Si la formation de ces composés est réalisée, une étude de structuration sera alors réalisée.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans un premier temps, nous avons décrit la synthèse de glycosyl- β -peptides anomères. Les β -amino acides précurseurs sont issus d'une réaction aza-Michael de benzylamine sur un *exo*-glycal dérivé du D-mannose. L'oligomérisation de ces unités de bases qui s'est effectuée par couplage peptidique avec un système HATU/DIPEA, nous a permis d'obtenir les composés dimère, tétramère et hexamère ainsi que les β -peptides cycliques correspondants. Une étude de structuration par dichroïsme circulaire, titration RMN, Infrarouge et par modélisation moléculaire a été réalisée. Cette étude a démontré que le tétramère et l'hexamère adoptaient une conformation secondaire particulière grâce, vraisemblablement, à la présence de liaisons hydrogènes.

Dans un second temps, nous avons exposé nos résultats concernant la synthèse de C-glycosyl- β -amino acides. Ce sont des composés au sein desquels le résidu « sucre » et la chaîne β -peptidique sont espacés par un pont méthylène. La voie principale pour obtenir la cible consistait à additionner un dérivé d'amine sur la partie aglycone d'un C-glycoside possédant une double liaison activée. Mais ces additions, réalisées avec différents composés aminés (chiraux ou non), ont abouti à des C-glycosyl- β -amino acides en mélange diastéréoisomériques inséparables. L'objectif étant de synthétiser des composés énantio-purs, nous avons alors orienté nos travaux vers l'addition stéréosélective d'amidures. Les C-glycosides précurseurs sont obtenus soit à partir de C-allylglycosides dérivés du D-galactose (dont les hydroxyles étaient protégés sous formes d'éthers de silyles et d'acétates) soit à partir de lactols dérivés du D-ribose. Les additions asymétriques ont été réalisées sur la partie aglycone des C-glycosides mais aucun produit d'addition ne s'est formé. Devant ces échecs consécutifs, nous avons, alors, envisagé de passer par un énaminoester pour former les C-glycosyl- β -amino acides. C'est en effet une des méthodes les plus rencontrées dans la littérature pour la formation de β -amino acides. Deux cétoesters modèles ont été synthétisés à partir de D-ribose. La formation des énamines correspondantes n'a jamais abouti, dans un cas c'est l'amide qui s'est formé et dans le second cas le cétoester n'a pas réagi. La dernière solution envisagée pour synthétiser les C-glycosyl- β -amino acides a été d'introduire le motif amino par un réarrangement d'Overman sur un *N*-trichloroacétamide-C-glycoside. Ce réarrangement a été réalisé sur un ester α,β -insaturé dérivé du tétrabenzylglucose et a permis

la formation du β -amino acide visé mais, là encore, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables.

Finalement sont rapportés les résultats de la synthèse de N^α -(*C*-glycosyl)- β -hydrazino acides. Ce sont des *C*-glycosyl- β -amino acides particuliers dans lesquels le carbone en α de l'azote est remplacé par un second atome d'azote. Lors de cette voie synthétique, nous avons rencontré des problèmes de déprotection sélective du motif aminé et ce quelque soit le type de protection. Ces problèmes ont été contournés grâce à la formation d'un hydrazide particulier issu de la condensation entre un *C*-glycoside aldéhydique et une hydrazine dérivé de la β -Alanine. Nous avons alors montré que le N^α -(*C*-glycosyl)- β -hydrazino ester ainsi obtenu, était manipulable, aussi bien du côté *N*- que du côté *C*-terminal, en vue d'autres couplages peptidiques.

Bibliographie

- 1 Fülöp, F. *In studies in natural product chemistry*, Ed. Elsevier, New-York **2000**, 22, 273-306.
- 2 Uemoto, H.; Yahiro, Y.; Shigemori, H.; Tsuda, M.; Takao, T.; Shimonishi, Y.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6719-6724.
- 3 Sano, T.; Kaya, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 463-470.
- 4 Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173-180.
- 5 Raguse, T.; Lai, L.; Gellman, S. H. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4154-4164.
- 6 Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L.; Schreiber, J. V. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 932-941.
- 7 Seebach, D.; Jaun, B.; Sebesta, R.; Mathad, R. L.; Flogel, O.; Limbach, M. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1801-1825.
- 8 Langenhan, J.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 937-940.
- 9 Chung, Y. J.; Huck, B. R.; Christianson, L. A.; Stanger, H. E.; Krauthauser, S.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3995-4004.
- 10 Chung, Y. J.; Christianson, L. A.; Stanger, H. E.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10555-10556.
- 11 Seebach, D.; Abele, S.; Sifferlen, T.; Hanggi, M.; Gruner, S.; Seiler, P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2218-2243.
- 12 Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 913-941.
- 13 Hook, D.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, 5, 691-706.
- 14 Franckenphol, J.; Arvidsson, P. I.; Schreiber, J. V.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2001**, 2, 445-455.
- 15 Heck, T.; Limbach, M.; Geueke, B.; Zacharias, M.; Gardiner, J.; Kohler, H.; Seebach, D. *Chem. Biodiversity* **2006**, 3, 1325-1349.
- 16 Fanuel, L.; Thamm, I.; Kostanjevecki, V.; Samyn, B.; Joris, B.; Goffin, C.; Brannigan, J.; Van Beeumen, J.; Frere, J. M. *Cell Mol. Life Sci.* **1999**, 55, 812-823.
- 17 Hamuro, Y.; Schneider, J. P.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12200-12201.
- 18 Liu, D.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7553-7559.
- 19 Arvidsson, P. I.; Frackenpohl, J.; Ryder, N. S.; Liechty, B.; Petersen, F.; Zimmermann, H.; Camenisch, G. P.; Woessner, R.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2001**, 2, 771-786.
- 20 Porter, E. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7324-7330.
- 21 Schmitt, M. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6848-6849.
- 22 Gademann, K.; Kimmerlin, T.; Hoyer, D.; Seebach, D. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2460-2468.
- 23 Gademann, K.; Ernst, M.; Hoyer, D.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1223-1225.
- 24 Gademann, K.; Ernst, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 16-23.
- 25 Seebach, D.; Poenaru, S. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 181-201.
- 26 Poenaru, S.; Lamas, J. R.; Folkers, G.; Seebach, D. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2318-2331.
- 27 Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7991-8035.
- 28 Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D., *J. Chemistry & Biodiversity* **2004**, 1, 1111-1239.
- 29 Sutton, P. W.; Bradley, A.; Farras, J.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7947-7958.

- 30 Bachmann, W.; Struve, W. *'The Arndt-Eister Synthesis', Vol 1. Eds. W. E. Bachmann, Fieser, L. F., John Wiley & Sons, New York* **1942**, 38-62.
- 31 Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinono, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 913-941.
- 32 Yuan, C.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11777-11784.
- 33 Seebach, D.; Schaeffer, L.; Gessier, F.; Bindschädler, P.; Jäger, C.; Josien, D.; Schweizer, W. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 1852-1861.
- 34 Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9313-9316.
- 35 Graf von Roeden, E.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 670-671.
- 36 Graf von Roedern, E.; Lohof, E.; Hessler, G.; Hoffmann, M.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10156-10167.
- 37 Gruner, S.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 491-514.
- 38 Lord, J. A. H.; Waterfield, J.; Hughes, X.; Kosterlitz, H. W. *Nature* **2005**, 267, 495-498.
- 39 Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; Jayaprakash, S.; Sharma, J. A. R. P.; Ravikanth, V.; Diwan, P. V.; Nagaraj, R.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6441-6457.
- 40 Van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; Van Boom, J. H.; Coop, A.; Wang, J. B.; Van der Marel, G. A.; Overhand, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1704-1710.
- 41 Van Well, R. M.; Meijer, M. E. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom, J. H.; Van der Marel, G. A.; Overhand, M. *Tetrahedron* **2003**, 2423-2434.
- 42 Montero, A.; Mann, E.; Herradon, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3063-3073.
- 43 Bell, G. I.; Burant, C. F.; Takeda, J.; Gould, G. W. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 19161-19165.
- 44 Drouillat, B.; Kellam, B.; Dekany, G.; Starr, M. S.; Toth, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2247-2250.
- 45 Overkleeft, H. S.; Verhelst, S. H.; Pieterman, E.; Meeuwenoord, N. J.; Overhand, M.; Cohen, L. H.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4103-4106.
- 46 El Oualid, F.; Burm, M.; Cohen, L. H.; Van Boom, J. H.; Van den Elst, H.; Overkleeft, H. S.; Van der Marel, G. A.; Overhand, M. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3920-3923.
- 47 Lohof, E.; Planker, E.; Mang, C.; Burkhart, F.; Dechantsreiter, M. A.; Haubner, R.; Wester, H.; Schwaiger, M.; Holzemann, G.; Goodman, S. L.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2761-2777.
- 48 Van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; Van der Marel, G. A.; Bruss, D.; Thibault, G.; De Groot, P. G.; Van Boom, J. H.; Overhand, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 331-334.
- 49 Grotenbreg, G. M.; Timmers, C. M.; Liasas-Saiz, A. L.; Verdoes, M.; Van der Marel, G. A.; Van Raaij, M. J.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3444-3446.
- 50 Chakraborty, T. K.; Reddy Ramakrishna, V.; Sudhakar, G.; Uday Kumar, S.; Jagadeshwar Reddy, T.; Kiran Kumar, S.; Kunwar, A. C.; Mathur, A.; Sharma, R.; Gupta, N.; Prasad, S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8329-8339.
- 51 Lehman, E. F. *J. Chem. Ber.* **1975**, 108, 2254-2254.
- 52 Nicolaou, K. C.; Florke, H.; Egan, M. G.; Barth, T.; Estevez, V. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1775-1778.
- 53 Wessel, H. P.; Mitchell, C.; Lobato, C. M.; Schmid, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2712-2716.
- 54 Müller, C.; Kitas, E.; Wessel, H. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 23, 2425-2428.
- 55 Goodnow, R. A.; Richou, A.-R.; Tam, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3195-3198.

- 56 Goodnow, R. A.; Tam, S.; Pruess, D. L.; McComas, W. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3199-3202.
- 57 Suhara, Y.; Yamaguchi, Y.; Collins, B.; Schnaar, R. L.; Yanagishita, M.; Hildreth, J. E. K.; Shimada, I.; Ichikawa, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1999-2013.
- 58 Timmers, C. M.; Turner, J. J.; Ward, C. M.; Van der Marel, G. A.; Kouwijzer, M.; Grootrnhuis, D. J.; Van Boom, J. H. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 920-929.
- 59 Sicherl, F.; Wittmann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2096-2099.
- 60 Scaffidi, A.; Skelton, B. W.; Stick, R. V.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **2004**, 57, 733-740.
- 61 Chandrasekhar, S.; Reddy, M. S.; Jagadeesh, B.; Prabhakar, A.; Ramana Rao, M. H. V.; Jagannadh, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13586-13587.
- 62 Sibylle A. W. Gruner, V. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4365-4376.
- 63 Szabo, L.; Smith, B. L.; McReynolds, K. D.; Parrill, A. L.; Morris, E. R.; Gervay, J. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 1074-1078.
- 64 Nishimura, S.-I.; Nomura, S.; Yamada, K. *Chem. Commun.* **1998**, 617-622.
- 65 Gregar, T. Q.; Gervay-Hague, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1001-1009.
- 66 Long, D. D.; Hungerford, N. L.; Smith, M. D.; Brittain, D. E. A.; Marquess, D. G.; Claridge, T. D. W.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2195-2198.
- 67 Claridge, T. D. W.; Long, D. D.; Hungerford, N. L.; aplin, R. T.; Smith, M. D.; Marquess, D. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2199-2202.
- 68 Claridge, T. D. W.; Long, D. D.; Baker, C. M.; Odell, B.; Grant, G. H.; Edwards, A. A.; Tranter, G. E.; Fleet, G. W. J.; Smith, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2082-2090.
- 69 Brittain, D. E. A.; Watterson, M. P.; Claridge, T. D. W.; Smith, M. D.; Fleet, G. W. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3655-3665.
- 70 Hungerford, N. L.; Claridge, T. D. W.; Watterson, M. P.; Aplin, R. T.; Moreno, A.; Fleet, G. W. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3666-3679.
- 71 Chakraborty, T. K.; Jayaprakash, S.; Srinivasu, P.; Chary, M. G.; Diwan, P. V.; Nagaraj, R.; Sankar, A. R.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8167-8171.
- 72 Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; Madhavendra, S. S.; Kiran Kumar, S.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3573-3577.
- 73 Chakraborty, T. K.; Jayaprakash, S.; Srinivasu, P.; Madhavendra, S. S.; Sankar, A. R.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2853-2859.
- 74 Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; Bikshapathy, E.; nagaraj, R.; Vairamani, M.; Kiran Kumar, S.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6257-6263.
- 75 Chakraborty, T. K.; Tapadar, S.; Kiran Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1317-1320.
- 76 van Well, R.; Gijsbert, A.; van der Marell, M.; van Boom, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 2303-2313.
- 77 Menand, M.; Blais, J.-C.; Hamon, L.; Valéry, J.-M.; Xie, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4423-4430.
- 78 Locardi, E.; Stockle, M.; Gruner, S.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8189-8196.
- 79 Billing, J. F.; Nilsson, U. *J. Tetrahedron* **2005**, 61, 863-874.
- 80 Maddry, J. A.; Bansal, N.; Bermudez, L. E.; Comber, R. N.; Raynolds, R. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 237-252.
- 81 Tripathi, R. P.; Tripathi, R.; Tiwari, V. K.; Bala, L.; Sinha, S.; Srivastava, A.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 773-781.
- 82 Kahn, A. R.; Tripathi, R. P.; Tiwari, V. K.; Mishra, R. C.; Reddy, V. G.; Saxena, J. K. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, 21, 591-604.
- 83 Katiyar, D.; Mishra, R. C.; Tripathi, R. P. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, 23, 49-70.

- 84 Norgren, A. S.; Arvidsson, P. I. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1359-1361.
- 85 Norgren, A. S.; Geitmann, M.; Danielson, H. U.; Arvidsson, P. I. *J. Mol. Recognit.* **2007**, *20*, 132-138.
- 86 Martinek, T. A.; Fulop, F. *Eur. J. Biochem.* **2003**, *270*, 3657-3659.
- 87 Springer, G. F. *Science* **1984**, *224*, 1198-1203.
- 88 Simpson, G. L.; Gordon, A. H.; Lindsay, D. M.; Promsawan, N.; Crump, M. P.; Mulholland, K.; Hayter, B. R.; Gallagher, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10638-10639.
- 89 Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219-3278.
- 90 Sharma, G. V. M.; Nagendar, P.; Jayaprakash, P.; Krishna, P. R.; Ramakrishna, K. V. S.; Kunwar, A. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5878-5882.
- 91 Sharma, G. V. M.; Reddy, K. R.; Krishna, P. R.; Sankar, A. R.; Jayaprakash, P.; Jagannadh, B.; Kunwar, A. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3961-3965.
- 92 Sharma, G. V. M.; Jadhav, V. B.; Ramakrishna, K. V. S.; Jayaprakash, P.; Narsimulu, K.; Subash, V.; Kunwar, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14657-14668.
- 93 Mishra, R. C.; Tripathi, R.; Katiyar, D.; Tewari, N.; Singh, D.; Tripathi, R. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5363-5374.
- 94 Sharma, G. V. M.; Reddy, V. G.; Chander, A. S.; Reddy, K. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 21-24.
- 95 Sharma, G. V. M.; Reddy, K. R.; Lakshmi, P.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3967-3969.
- 96 Disney, M. D.; Hook, D. F.; Namoto, K.; Seeberger, P. H.; Seebach, D. *Chemistry & Biodiversity* **2005**, *2*, 1624-1634.
- 97 Bottcher, C.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4223-4226.
- 98 Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6063-6067.
- 99 Zhu, X.; Haag, T.; Schmidt, R. R. *Glycobiology* **2004**, *45*, 2343-2346.
- 100 Falconer, R., A.; Jablonkai, I.; Toth, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8663-8666.
- 101 Jobron, L.; Hummel, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2265-2267.
- 102 Schips, C.; Ziegler, T. *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 773-788.
- 103 Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2381-2384.
- 104 Loh, T. P.; Chen, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3647-3650.
- 105 Adrian, J. C.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2143-2150.
- 106 Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; Gonzalez-Rego, M. C.; Garcia, J. M.; Gonzalez, A.; Odriozola, J. M.; Martin-Pastor, M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637-8643.
- 107 Sharma, G. V. M.; Reddy, K. L.; Lakshmi, P. S.; Ravi, R.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 3967-3969.
- 108 Inaba, Y.; Yano, S.; Mikata, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 993-997.
- 109 Taillefumier, C.; Lakhri, Y.; Lakhri, M.; Chapleur, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1707-1711.
- 110 Brandstetter, T. W.; De la Fuente, C.; Kim, Y.-H.; Johnson, L. N.; Crook, S.; De Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10721-10736.
- 111 Estevez, J. C.; Smith, M. D.; Lane, A. L.; Sarah, C.; Watkin, D. J.; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 387-390.
- 112 Estevez, J. C.; Smith, M. D.; Wormald, M. R.; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 391-394.
- 113 Estevez, J. C.; Burton, J. W.; Estevez, R. J.; Ardron Helen; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Brown, D.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2137-2154.

- 114 Brandstetter, T. W.; Kim, Y.-H.; Son, J. C.; Taylor, H. M.; De Q.Lilley, P. M.;
Watkin, D. J.; Johnson, L. N.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.*
1995, 36, 2149-2152.
- 115 Smith, M. D.; Long, D. D.; Martin, A.; Campbell, N.; Blériot, Y.; Fleet, G. W. J.
Synlett **1999**, 1151-1157.
- 116 Brandstetter, T. W.; De la Fuente, C.; Kim, Y.-H.; Cooper, R. I.; Watkin, D. J.;
Oikonomakos, N. G.; Johnson, L. N.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10711-
10720.
- 117 Brandstetter, T. W.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D.; Platz, F. M.;
Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron:*
Asymmetry **1996**, 7, 157-170.
- 118 Blériot, Y.; Simone, M. I.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Watkin, D. J.; Fleet, G. W.
J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2276-2286.
- 119 Dondoni, A.; Scherrmann, M.-C.; Marra, A.; Delepine, J.-L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59,
7517-7520.
- 120 Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4395-4421.
- 121 Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4659-4662.
- 122 Schweizer, F.; Lohse, A.; Otter, A.; Hindsgaul, O. *Synlett* **2001**, 9, 1434-1436.
- 123 Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 750-752.
- 124 Penner, M.; Taylor, D.; Desautels, D.; Marat, K.; Schweizer, F. *Synlett* **2005**, 2, 212-
216.
- 125 Taillefumier, C.; Thielges, S.; Chapleur, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2213-2224.
- 126 Mancuso, A.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185.
- 127 Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 205-208.
- 128 Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397-4398.
- 129 Bong, D. T.; Clark, T. D.; Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**,
40, 988-1011.
- 130 Seebach, D.; Matthews, J.; Meden, A.; Wessels, T.; Baerlocher, C.; McCusker, L. B.
Helv. Chim. Acta **1997**, 80, 173-180.
- 131 Clark, T. D.; Buehler, L. K.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 651-656.
- 132 Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10785-10786.
- 133 Abele, S.; Seiler, P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1559-1571.
- 134 Palomo, C.; Oiarbide, M.; Bindi, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2469-2474.
- 135 Mollica, A.; Paradisi, M.; Torino, D.; Spisani, S.; Lucente, G. *Amino acids* **2006**, 30,
453-459.
- 136 Dheilly, L.; Frechou, C.; Beaupere, D.; Uzan, R.; Demailly, G. *Carbohydr. Res.* **2002**,
224, 301-306.
- 137 Dheilly, L.; Lievre, C.; Frechou, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5895-
5898.
- 138 Dawe, R. D.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 522-528.
- 139 Jacques, F.; Dupeyroux, H.; Joly, J.-P.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 73-
76.
- 140 Scudi, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 1279-1279.
- 141 Guerin, D. J.; Horstmann, T. E.; Miller, S. *J. Org. Lett.* **1999**, 1, 1107-1109.
- 142 d'Angelo, J.; Maddaluno, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8112-8114.
- 143 Fleck, T. J.; McWhorter, W. W.; DeKam, R. N.; Pearlman, B. A. *J. Org. Chem.* **2003**,
68, 9612-9617.
- 144 Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 23,
345-349.
- 145 Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 183-186.

- 146 Cabaret, D.; Wakselman, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *10*, 55-63.
- 147 Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479-1482.
- 148 Herzner, H.; Eberling, J.; Schultz, M.; Zimmer, J.; Kunz, H. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 759-776.
- 149 Sim, M. M.; Kondo, H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260-2267.
- 150 Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *60*, 2213-2224.
- 151 Lakhri, Y.; Tallefumier, C.; Lakhri, M.; Chapleur, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 417-421.
- 152 Xie, J.; Molina, A.; Czernecki, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 481-498.
- 153 Elaridi, J.; Thaqi, A.; Prosser, A.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1309-1319.
- 154 Huang, H.; Zheng, Z.; Luo, H.; Bai, C.; Hu, X.; Chen, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2355-2361.
- 155 Hu, X.-P.; Zheng, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 419-422.
- 156 Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 2943-2953.
- 157 Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1455-1458.
- 158 Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8613-8622.
- 159 Sun, K. M.; Dawe, R. D.; Fraser-Reid, B. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 35-47.
- 160 Nour, M.; Tan, K.; Jankowski, R.; Cave, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 765-769.
- 161 Awasthi, A. K.; Boys, M. L.; Cain-Janicki, K. J.; Colson, P. J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5387-5397.
- 162 Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597-599.
- 163 Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910.
- 164 Jaunzeme, I.; Jirgensons, A.; Kaus, V.; Liepins, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3885-3887.
- 165 Montero, A.; Mann, E.; Herradon, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 401-405.
- 166 Anderson, C. E.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12412-12413.
- 167 Kirsch, S. F.; Overman, L. E.; Watson, M. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8101-8104.
- 168 Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 579-586.
- 169 Chen, A.; Savage, I.; Thomas, E. J.; Wilson, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6769-6772.
- 170 Vyas, D. M.; Chiang, Y.; Doyle, T. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2037-2039.
- 171 Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohya, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188-192.
- 172 Roush, W. R.; Straub, J. A.; Brown, R. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5127-5136.
- 173 Saksena, A. K.; Lovey, R. G.; Girjavallabhan, V. M.; Ganguly, A. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 5024-5028.
- 174 Urabe, D.; Sugino, K.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9405-9407.
- 175 Janey, J. M.; Hsiao, Y.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 390-392.
- 176 Cox, R. J.; Wang, P. S. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 2022-2034.
- 177 Dexter, C. S.; Jackson, R. F. W.; Elliott, J. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7579-7585.
- 178 Hamper, B. C.; Kolodziej, S. A.; Scates, A. M.; Smith, R. G.; Cortez, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 708-718.
- 179 Shin, I.; K., P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 869-872.
- 180 Cheguillaume, A.; Lehardy, F.; Bouget, K.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2924-2927.
- 181 Gante, J. *Synthesis* **1989**, 456-459.

- 182 Quibell, M.; Turnell, W. G.; Johnson, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2843-2849.
- 183 Niedrich, H.; Köller, G. *J. Prakt. Chem.* **1974**, 316, 729-731.
- 184 Lelais, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 4152-4258.
- 185 Guy, L.; Vidal, J.; Collet, A.; Amour, A.; Reboud-Ravaux, M. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4833-4843.
- 186 Gunther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 247-255.
- 187 Cheguillaume, A.; Salaun, A.; Sinbandhit, S.; Potel, M.; Gall, P.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4923-4929.
- 188 Salaun, A.; Favre, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 150-157.
- 189 Le Grel, P.; Salaun, A.; Potel, M.; Le Grel, B.; Lassagne, F. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5638-5645.
- 190 Vidal, J.; Guy, L.; Sterin, S.; Collet, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4791-4793.
- 191 Vidal, J.; Hannachi, J.-C.; Hourdin, G. n.; Mulatier, J.-C.; Collet, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8845-8848.
- 192 Collet, A.; Vidal, J.; Hannachi, J.-C.; Guy, L. *Patent WO 9709303, Chem. Abstr.* 1997 **1997**, 126, 264-365.
- 193 Shestakov, P. *J. Soc. Phys. Chim. Russia* **1903**, 35, 850-858.
- 194 De Luca, L.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8701-8704.
- 195 Viret, J.; Gabard, J.; Collet, A. *Tetrahedron* **1987**, 43, 891-894.
- 196 Achiwa, K.; Yamada, S. i. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2701-2704.
- 197 Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6394-6395.
- 198 Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6395-6397.
- 199 Brosse, N.; Pinto, M. F.; Bodiguel, J.; Jamart-Gregoire, B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2869-2873.
- 200 Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Gregoire, B. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2223-2234.
- 201 Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Gregoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3569-3572.
- 202 Carmi, A.; Pollak, G.; Yellin, H. *J. Org. Chem.* **1959**, 25, 44-46.
- 203 Cheguillaume, A.; Doubli-bounoua, I.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, B. *Synlett* **2000**, 3, 331-334.
- 204 Busnel, O.; Bi, L.; Dali, H.; Cheguillaume, A.; Chevance, S.; Bondon, A.; Muller, S.; Baudy-Floc'h, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10701-10708.
- 205 Danilewicz, J. C.; Abel, S. M.; Brown, A. D.; Fish, P. V.; Hawkeswood, E.; Holland, S. J.; James, K.; McElroy, A. B.; Overington, J.; Powling, M. J.; Rance, D. J. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2432-2453.
- 206 Sumaira Umbreen, M. B. H. E. B. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4585-4595.
- 207 Carpino, L. A.; Padykula, R. E.; Barr, D. E.; Hall, F. H.; Krause, J. G.; Dufresne, R. F.; Thoman, C. J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2565-2572.
- 208 Surfraz, M.; King, R.; Mather, S.; Biagini, S.; Blower, P. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1418-1422.
- 209 Corrie, J. E. T.; Trentham, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1993-2000.
- 210 El Kazzouli, S.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8575-8577.
- 211 Cignarella, G.; Sanna, P. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1003-1006.

- 212 Ruijtenbeek, R.; Kruijtzter, J. A. W.; Van de Wiel, W.; Fischer, M. J. E.; Fluck, M.; Redegeld, F. A. M.; Liskamp, R. M. J.; Nijkamp, F. P. *ChemBioChem* **2001**, 2, 171-179.
- 213 Sifferd, R. H.; Vigneaud, V. *The journal of biological chemistry* **1934**, 753-761.
- 214 Allevi, P.; Ciuffreda, P.; Colombo, D.; Monti, D.; Speranza, G.; Manitto, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1281-1283.
- 215 Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1988**, 183, 140-143.
- 216 Mari, S.; Javier Canada, F.; Jimenez-Barbero, J.; Bernardi, A.; Marcou, G.; Motto, I.; Velter, I.; Nicotra, F.; La Ferla, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2925-2933.
- 217 Compton, J.; Wolfson, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1157-1160.
- 218 Asakura, P.; Jun-ichi, Z. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 231-240.
- 219 Francisco, C.; Herrera, A.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7439-7445.
- 220 Walker, J. R.; Alshafie, G.; Nieves, N.; Ahrens, J.; Clagett-Dame, M.; Abou-Issa, H.; Curley, R. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3038-3048.
- 221 Brenna, E.; Fuganti, C.; Grasselli, P.; Serra, S.; Zambotti, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1872-1876.
- 222 Schmidt, G.; Richards, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 92, 763-764.
- 223 King, T. E.; Stewart, C. J.; Cheldelin, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 75, 1290-1296.

Partie expérimentale

Généralités

Les solvants utilisés ont été préalablement distillés : le tétrahydrofurane sur fil de sodium, le dichlorométhane sur P_2O_5 , le méthanol et l'éthanol sur magnésium, le toluène sur potasse et le benzène sur potasse.

Les points de fusion (**Pf**) ont été mesurés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Tottoli, et sont exprimés en degrés Celsius ($^{\circ}C$).

Les pouvoirs rotatoires ($[\alpha]_D^{25}$) ont été déterminés grâce à un polarimètre Perkin-Elmer 141 avec une cuve de 10 cm en utilisant la raie D du sodium à $25^{\circ}C$.

Les spectres infrarouges (**IR**) ont été obtenus à partir d'un appareil Perkin-Elmer Spectrum 1000, soit en film sur pastille de NaCl, soit en pastille de KBr. Les maxima d'absorption sont donnés en nanomètre.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) ont été effectués sur un appareil Bruker AC250 à 250 MHz pour le proton (1H) et à 62,9 MHz pour le carbone (^{13}C). Certains spectres ont été enregistrés sur un appareil Bruker DRX400 à 400 MHz pour le proton 1H et à 100,6 MHz pour le carbone ^{13}C . Les déplacements chimiques sont donnés en ppm. Les spectres ont été réalisés dans les solvants deutérés suivant : $CDCl_3$, D_2O , CD_3OD , $(CD_3)_2SO$ et C_6D_6 . Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) et les constantes de couplage sont données en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est notée avec les désignations : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). L'attribution des protons et carbones de certains composés a été déterminée par des spectres bidimensionnels (COSY, HMQC, HMBC) et la configuration des composés par les constantes de couplages proton-proton et par des spectres NOESY.

Les spectres de masse (**MS**) sont enregistrés sur un appareil Trio-1000 Thermo Quest fonctionnant par la technique d'ionisation par électrospray, en mode positif (+) ou négatif (-). Les spectres haute résolution notés **ESI-HRMS** sont enregistrés sur un appareil QTOF Micro Waters.

Les analyses élémentaires sont effectuées sur un appareil Thermofinnigan Flash EA1112.

Les mesures de dichroïsme circulaire ont été enregistrées sur un appareil Jobin Yvon-SPEX CD 6 dans une cuve de 1 mm, à une température de 25°C et à des concentrations variables. Les solvants utilisés sont le trifluoroéthanol et l'acétonitrile.

Les chromatographies sur couche mince sont réalisées sur des plaques de silice Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck. Les plaques sont révélées sous lumière U.V. et par pulvérisation d'une solution adaptée aux composés observés qui peut être :

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

Les chromatographies sur colonne de silice ont été réalisées sur du gel de silice SI 60 (63-200 μ M) Merck pour les colonnes ouvertes et 60H (5-40 μ M) pour les colonnes HPLC préparatives. Les colonnes HPLC utilisées sont des colonnes de diamètre 20, 80 mm comprimées à 8 bars. Certaines séparations ont été faites par chromatographie flash pilotée par le logiciel Gilson 712 HPLC avec de la silice 60 (40-63 μ M).

Description des produits

Procédures générales :

Hydrogénation catalysée au palladium 1

Le sucre est mis en solution dans l'acétate d'éthyle (10 mL/ mmol) puis du palladium sur charbon est ajouté à la solution (10 % en masse). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation et sous pression d'hydrogène. Lorsque la réaction est terminée, visible par CCM, la solution est filtrée sur célite, concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant adéquat.

Couplage peptidique au Py-BOP 2

Dans un monocol, sous atmosphère d'argon, à température ambiante, le composé aminé est mis en solution dans le diméthylformamide (5 mL/mmol). On additionne 1,25 équivalents d'acide, puis 1,25 équivalents de Py-BOP. 1,25 équivalents de triéthylamine sont alors ajoutés au goutte à goutte. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane, lavé avec une solution d'acide chlorhydrique (1N) puis avec de l'eau jusqu'à la neutralisation du milieu. La phase organique est alors séchée sur MgSO_4 puis concentrée sous vide. Le brut est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant adéquat.

Saponification 3

Dans un monocol, sous agitation à température ambiante, l'ester est placé dans du méthanol (10 mL/mmol). On additionne alors deux équivalents de carbonate de potassium ainsi que de l'eau (1 mL/mmol). L'agitation est maintenue pendant plusieurs jours. Lorsque la réaction est totale, le milieu est neutralisé par de la résine d'amberlite IR 120 (lavée préalablement au méthanol). A la neutralisation, le milieu réactionnel est filtré puis concentré sous vide. L'acide carboxylique brut est utilisé sans purification.

Couplage peptidique au HATU 4

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, l'amine est dissoute dans le diméthylformamide (environ 10 mL/ mmol). Un équivalent d'acide est ajouté, puis 1,5 équivalents d'agent de couplage HATU préalablement dilué dans un minimum de diméthylformamide. La solution

prend une teinte rosée. On additionne au goutte à goutte 1,5 équivalents de diisopropyléthylamine (DIPEA), le milieu réactionnel prend alors une teinte jaune. L'agitation est maintenue pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite, le résidu est repris avec du dichlorométhane puis lavé avec une solution saturée de carbonate de sodium (3 fois le volume de dichlorométhane), avec une solution saturée de chlorure de sodium et à l'eau. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Réaction de Wittig 5

Le composé aldéhydique est mis en solution dans le tétrahydrofurane (10 mL/ mmol). 2,5 éq. de carbométhoxyméthylène triphénylphosphorane de méthyle sont additionnés puis le milieu réactionnel est porté à reflux du solvant. La solution est maintenue sous agitation pendant 18 heures. Le brut est alors concentré sous pression réduite, purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice avec le mélange éluant adéquat.

Ozonolyse 6

Sous atmosphère inerte d'Argon, 1 mmol de composé allylique est mis en solution dans 20 mL de dichlorométhane. La solution est amenée à -78°C puis de l'ozone est fait buller dans le milieu réactionnel. Lorsque la réaction est terminée, 1 mL de diméthylsulfure sont ajoutés et le milieu est laissé revenir à température ambiante. Après avoir été concentré sous vide, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant adéquat.

Addition d'amidure lithié 7

Sous atmosphère inerte d'Argon, 1,7 éq. d'amine sont mis en solution dans le tétrahydrofurane anhydre à 0°C (2 mL par mmol de sucre). 1,5 éq. de butyllithium (1,6M) sont ajoutés goutte à goutte, la solution passe de l'incolore à une coloration rose. La solution est maintenue sous agitation pendant 15 minutes puis la température est baissée à -78°C . Le sucre, préalablement dissout dans un minimum de tétrahydrofurane, est alors additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissée sous agitation à -78°C pendant 1 heure puis à -30°C pendant 2 heures, il redevient alors incolore. Une solution saturée de NH_4Cl (3 mL par mmol de sucre) est additionnée et le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. Une solution de saumur (de volume équivalent à celui du tétrahydrofurane) est ajoutée au mélange qui est ensuite extrait à l'éther (3x volume de phase aqueuse). Les phases

organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Préparation d'hydrazines à partir des carbazates correspondants 8

A une solution de carbazate (1 éq.) dans le toluène (2 mL / mmol) est additionné le composé aldéhydique (0,65 mmol). La solution est chauffée à 50°C pendant une heure puis est maintenue sous agitation à température ambiante durant 24 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite pour donner un solide blanc. Solide qui est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec le mélange éluant adéquat.

Réduction des hydrazines 9

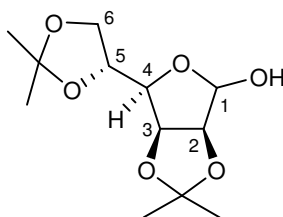
Le sucre est mis en solution dans un mélange MeOH/DCM (3/2 ; 10 mL /mmol). Le mélange est agité à température ambiante et 1,2 éq. de cyanoborohydrure de sodium sont additionnés. Le milieu réactionnel est alors acidifié à pH = 3 par ajout d'une solution de HCl (3N). L'agitation est maintenue pendant 30 min puis la solution est amenée à un pH de 1 par ajout d'une solution de HCl (3N). Quand la réaction est terminée, visible par suivit CCM, le milieu est neutralisé par addition de NaHCO_3 solide. Après avoir été filtré puis évaporé, le résidu est dissout dans l'acétate d'éthyle, lavé successivement à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est alors chromatographié sur gel de silice.

Alkylation des hydrazines 10

L'hydrazine, en solution dans le toluène (10 mL/mmol), est mise en présence d'1 éq. de K_2CO_3 et de bromoacétate de *tert*-butyle (1,2 éq.). La solution est portée à reflux du toluène sous agitation pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est alors filtré puis concentré sous vide. Une purification sur colonne chromatographique à gel de silice permet d'obtenir l'hydrazino ester correspondant.

Couplage peptidique aux anhydrides mixtes 11

A une solution refroidie à 0°C d'acide carboxylique et de NMM (1 éq.) dans 2 mL de THF, est ajouté 1 éq. d'ICF. Après 5 minutes, on additionne une solution du partenaire aminé (1 éq.) dans 2 mL de THF. Après 1 heure d'agitation à 0°C et 2 heures à température ambiante, la solution est filtrée et le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est ensuite chromatographié avec l'éluant adéquat.

2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidène D-mannose 202

Dans un erlenmeyer de 1 litre, 25 g de D-mannose (140 mmol) sont mis en suspension dans 750 mL d'acétone anhydre. La suspension est refroidie à 0°C et 18 mL d'acide sulfurique à 95 % sont ajoutés au goutte à goutte. On observe une dissolution lente du sucre et l'apparition d'une coloration jaune. Lorsque la réaction est terminée, le milieu est neutralisé avec du carbonate de sodium, il se décolore. Après filtration, le brut réactionnel est concentré sous vide et recristallisé sur un bain de sable avec un système binaire dichlorométhane/hexane. On obtient 29,1 g de composé protégé (112 mmol, 80 %).

$C_{12}H_{18}O_6$; $M = 258,11 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe

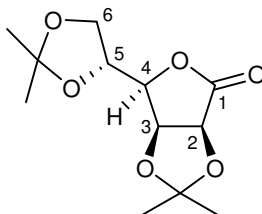
$R_f = 0,40$ (H/AE : 3/2)

$P_f = 90^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = +9,9$ (c 1,0, CHCl_3)

I.R, film, (ν, cm^{-1}) 3434 (OH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,32, 1,36, 1,46, 1,48 (4xs, 12H, 4x CH_3), 4,02-4,12 (m, 2H, 2x H_6), 4,18 (dd, 1H, $J_{3-4} = 4,0 \text{ Hz}$, $J_{4-5} = 6,5 \text{ Hz}$, H_4), 4,40 (dd, 1H, $J_{5-6} = 6,1 \text{ Hz}$, H_5), 4,62 (dd, 1H, $J_{1-2} < 1 \text{ Hz}$, $J_{2-3} = 6,2 \text{ Hz}$, H_2), 4,83 (dd, 1H, H_3), 5,38 (d, 1H, H_1).

2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidène-D-mannonolactone 135

Dans un réacteur à fond plat sous atmosphère d'argon, sous agitation, à une température de -60°C, 2,96 mL (33,8 mmol, 1,1 éq.) de chlorure d'oxalyle sont placés dans 80 mL de dichlorométhane anhydre. Puis 5,3 mL (74,3 mmol, 2,2 éq.) de DMSO préalablement dilué dans du dichlorométhane anhydre sont ajoutés. L'agitation est maintenue pendant 10 minutes. Ensuite 8,0 g de di-isopropylidène D-mannose (30,77 mmol) en solution dans le minimum de dichlorométhane sont ajoutés au goutte à goutte. 15 minutes après, 5 éq. de triéthylamine sont injectés (21,6 mL, 154 mmol). Le milieu est alors laiteux. On laisse le milieu revenir à température ambiante et 150 mL d'eau y sont ajoutés. Le milieu est alors extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium. Après filtration et concentration sous vide, on obtient des cristaux orangés. Ils sont purifiés par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 7/3. 6,35 g de composé **135** (24,6 mmol, 80 %) sont isolés.

$C_{12}H_{18}O_6$; $M = 258,11 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe

$R_f = 0,50$ (H/AE : 1/1)

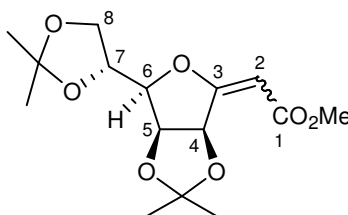
Pf = 114°C

$[\alpha]_D^{25} = +13,5$ (c 1,0, CHCl₃)

I.R, film, (v, cm⁻¹) 1777 (C=O)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ (ppm) 1,38, 1,41, 1,46, 1,48 (4xs, 12H, 4xCH₃), 4,08 (dd, 1H, J_{gem} = 9,5 Hz, J_{5-6a} = 4,4 Hz, H_{6a}), 4,12 (dd, 1H, J_{5-6b} = 6,2 Hz, H_{6b}), 4,38 (dd, 1H, J₄₋₅ = 8,4 Hz, J₃₋₄ = 3,0 Hz, H₄), 4,44 (m, 1H, H₅), 4,82 (d, 1H, J₂₋₃ = 5,3 Hz, H₂), 4,87 (dd, 1H, H₃).

3,6-Anhydro-2-désoxy-4,5:7,8-di-O-isopropylidène-D-manno-oct-2-énoate de méthyle
136



Dans un autoclave en acier inoxydable, la lactone **135** (6,35 g, 24,61 mmol) est placée avec du toluène anhydre (2,5 mL/mmol soit 62 mL) et 2,5 éq. de Ph₃P=CH-CO₂Me (20,84 g, 61,5 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 140°C pendant 18 heures. Le toluène est évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice avec le mélange éluant H/A : 4/1. On isole un mélange d'isomères (Z/E) que l'on ne cherche pas à séparer et qui se présente sous la forme d'un solide jaune. Masse obtenue : 7,35 g (23,5 mmol, 96 %). La séparation des isomères **136E** et **136Z** a été effectuée sur un échantillon.

C₁₅H₂₂O₇ ; M = 314,14 g.mol⁻¹ ; solide amorphe

Description du composé E

R_f = 0,34 (H/AE : 3/2)

Pf = 78°C

$[\alpha]_D^{25} = +150,2$ (c 1,0, CHCl₃)

I.R, film, (v, cm⁻¹) 1714 (C=O)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ (ppm) 1,38, 1,42, 1,44, 1,45 (4xs, 12H, 4xCH₃), 3,70 (s, 3H, CH₃(OMe)), 4,18 (dd, 2H, J_{gem} = 1,0 Hz, 2xH₈), 4,42 (dd, 1H, J₅₋₆ = 8,2 Hz, J₆₋₇ = 3,5 Hz, H₆), 4,50 (m, 1H, H₇), 4,78 (dd, 1H, J₄₋₅ = 5,7 Hz, H₅), 5,12 (s, 1H, H₂), 5,15 (d, 1H, H₄).

Description du composé Z

R_f = 0,44 (H/AE : 3/2)

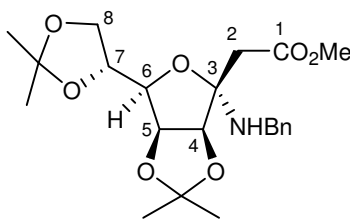
Pf = 72°C

$[\alpha]_D^{25} = +118,3$ (c 1, CHCl₃)

I.R, film, (v, cm⁻¹) 1712 (C=O)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ (ppm) 1,39, 1,43, 1,45, 1,46 (4xs, 12H, 4xCH₃), 3,72 (s, 3H, CH₃(OMe)), 4,02-4,20 (m, 3H, H₆, 2xH₈), 4,48 (ddd, 1H, H₇), 4,87 (dd, 1H, J₄₋₅ = 6,4 Hz, J₅₋₆ = 4,5 Hz, H₅), 5,45 (s, 1H, H₂), 5,76 (d, 1H, H₄).

137



Dans un ballon de 10 mL, 6 g du mélange d'isomères **136** (19,1 mmol) sont placés avec 3,0 mL de benzylamine (2 éq., 38,2 mmol). La benzylamine joue le rôle de solvant et de réactif. L'agitation est maintenue pendant 4 jours. Le milieu est repris avec du dichlorométhane, lavé successivement avec une solution d'acide sulfurique (1M), avec une solution saturée de carbonate de sodium, puis à l'eau. La phase organique est alors séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous vide. On obtient ainsi 7,24 g de composé **137** (17,2 mmol, 89 %).

$C_{22}H_{31}NO_7$; $M = 421,21 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe

$R_f = 0,50$ (H/AE : 7/3)

$P_f = 79^\circ\text{C}$

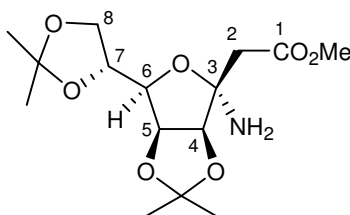
$[\alpha]_D^{25} = -4,7$ (c 0,5, CHCl_3)

I.R, film, (ν, cm^{-1}) 1731 (C=O) 3417 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 1,28, 1,41, 1,46, 1,47 (4xs, 12H, 4x CH_3), 2,95 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 17,3 \text{ Hz}$, H_{2a}), 3,15 (d, 1H, H_{2b}), 3,62 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 3,69 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,8 \text{ Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3,75 (dd, 1H, $J_{7-8a} = 6,6 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 8,6 \text{ Hz}$, H_{8a}), 3,82 (d, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4,07 (dd, 1H, $J_{5-6} = 4,0 \text{ Hz}$, $J_{6-7} = 8,6 \text{ Hz}$, H_6), 4,22 (dd, 1H, $J_{7-8b} = 6,7 \text{ Hz}$, H_{8b}), 4,40 (m, 1H, H_7), 4,45 (d, 1H, $J_{4-5} = 6,0 \text{ Hz}$, H_4), 4,73 (dd, 1H, H_5) 6,07 (s, 1H, $-\text{NH}$), 7,28-7,35 (m, 5H, H_{Ar})

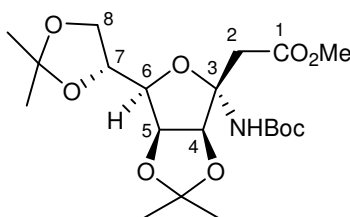
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) 24,8, 25,3, 26,0, 26,8 (4x CH_3), 34,8 (C_2), 44,7 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 51,4 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 66,1 (C_8), 75,5 (C_7), 80,9, 81,0 (C_6 , C_5), 85,9 (C_4), 95,1 (C_3), 109,6, 112,7 (2x $\text{C}_{\text{q}}(\text{acétal})$), 126,8-128,7 (4x C_{Ar}), 140,3 (C_{ipso}), 171,5 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{Bn})}$), 171,8 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{ester})}$).

140



4,33 g de composé **137** (10,26 mmol) dans 60 mL d'acétate d'éthyle sont engagés dans la réaction suivant la procédure générale d'hydrogénation catalytique **1**. On obtient 3,21 g d'huile correspondant à l'amine **140** (10,2 mmol, rendement quantitatif) qui sont utilisé sans autre purification.

144



Dans un bicol, sous atmosphère d'argon, l'amine **140** (1,16 g, 3,5 mmol) est mise en solution dans 110 mL de tétrahydrofurane. 3 éq. de Boc_2O (10,5 mmol, 2,3 g) sont additionnés puis 3 éq. (10,5 mmol, 1,06 g) de Et_3N sont ajoutés au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux de tétrahydrofurane. Après une concentration sous vide, le résidu est repris avec du dichlorométhane puis lavé avec une solution d'acide chlorhydrique dilué, une solution de carbonate de potassium et une solution de NaCl saturée. La phase organique est séchée avec du Na_2SO_4 et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 7/3. On isole 300 mg (0,7 mmol, 20 %) de composé **144**.

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_9$; $M = 431,22 \text{ g.mol}^{-1}$; huile

$R_f = 0,74$ (H/AE : 7/3)

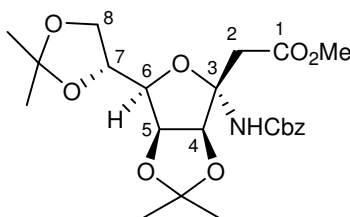
$[\alpha]_D^{25} = +10,4$ (c 0,4, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) 1720 ($\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 1,35, 1,38, 1,44, 1,50 (4xs, 12H, $4\times\text{CH}_3$), 2,91 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 14,9 \text{ Hz}$, H_{2a}), 3,00 (d, 1H, H_{2b}), 3,72 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,00 (dd, 1H, $J_{7-8a} = 4,8 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 8,6 \text{ Hz}$, H_{8a}), 4,07 (dd, 1H, $J_{7-8b} = 6,2 \text{ Hz}$, H_{8b}), 4,13 (dd, 1H, $J_{5-6} = 3,8 \text{ Hz}$, $J_{6-7} = 7,2 \text{ Hz}$, H_6), 4,36 (m, 1H, H_7), 4,95 (dd, 1H, $J_{4-5} = 5,8 \text{ Hz}$, H_5), 5,15 (d, 1H, H_4), 5,75 (s, 1H, -NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) 24,8 ($3\times\text{CH}_3(\text{Boc})$), 25,7, 26,2, 27,2 ($4\times\text{CH}_3$), 38,5 (C_2), 52,2 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 67,1 (C_8), 73,8 (C_7), 80,5 ($\text{C}_q(\text{Boc})$), 81,1 (C_5), 81,4 (C_6), 85,4 (C_4), 92,8 (C_3), 109,4, 113,2 ($2\times\text{C}_q(\text{acétal})$), 155,1 ($\text{C}=\text{O}(\text{Boc})$), 171,4 ($\text{C}=\text{O}(\text{ester})$).

143



Dans un monocol de 100 mL, sous atmosphère inerte, l'amine **140** (3,83 g, 11,56 mmol) est dissoute dans 60 mL de méthanol. La solution est refroidie à 0°C . A cette température, 4 éq. de carbonate de sodium (3,9 g, 46 mmol) sont ajoutés puis on additionne au goutte à goutte 2 mL de CbzCl (14 mmol, 1,2 éq.). L'agitation est maintenue 1 heure à température ambiante. Le méthanol est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane ($3\times 10 \text{ mL}$) puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 4/1. On isole 4,0 g de composé **143** (8,67 mmol, 75 %).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_9$; $M = 465,49 \text{ g.mol}^{-1}$; huile

$R_f = 0,43$ (H/AE : 7/3)

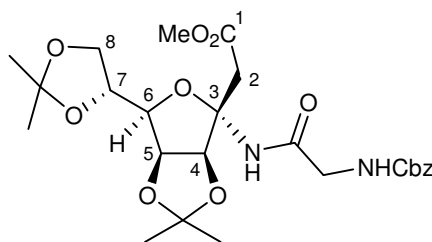
$[\alpha]_D^{25} = -8,3$ (c 0,4, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) 1731 (C=O) 3344 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) 1,32, 1,35, 1,42, 1,48 (4xs, 12H, 4x CH_3), 2,85 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 16,0$ Hz, H_{2a}), 3,05 (d, 1H, H_{2b}), 3,6 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 3,97 (dd, 1H, $J_{7-8a} = 5,1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 8,8$ Hz, H_{8a}), 4,05 (dd, 1H, $J_{7-8b} = 5,8$ Hz, H_{8b}), 4,15 (dd, 1H, $J_{6-7} = 7,3$ Hz, H_6), 4,35 (m, 1H, H_7), 4,95 (dd, 1H, $J_{4-5} = 5,8$ Hz, $J_{5-6} = 3,6$ Hz, H_5), 5,07 (s large, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,13 (d, 1H, H_4), 6,10 (s, 1H, $-\text{NH}$), 7,32-7,37 (m, 5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) 24,3, 25,3, 25,7, 26,7 (4x CH_3), 38,1 (C_2), 51,8 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 66,6 (C_8), 66,7 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73,3 (C_7), 80,9 (C_5 et C_6), 85,0 (C_4), 92,4 (C_3), 109,0, 112,8 (2x $\text{C}_{\text{q}}(\text{acétal})$), 128,0-128,5 (4x C_{Ar}), 135,9 (C_{ipso}), 155,1 ($\text{C}=\text{O}(\text{Cbz})$), 170,8 ($\text{C}=\text{O}(\text{ester})$).

141



On effectue le couplage selon la procédure générale au Py-BOP **2** avec 2 g de composé **140** (6,04 mmol) dans 30 mL de diméthylformamide. 1,6 g (7,55 mmol, 1,5 éq.) de Cbz-Gly-OH sont additionnés, 3,85 g (7,55 mmol, 1,5 éq.) de Py-BOP et 0,92 mL (7,55 mmol, 1,5 éq.) de triéthylamine. Une purification par chromatographie sur gel de silice, avec le mélange éluant H/AE : 3/2, permet d'isoler 2,44 g de composé **141** (4,67 mmol, 78 %).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10}$; $M = 522,54 \text{ g.mol}^{-1}$; mousse

$R_f = 0,54$ (H/AE : 1/1)

$P_f = 88^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = -7,8$ (c 1, CHCl_3)

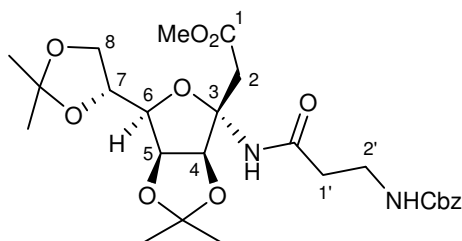
I.R, film, (ν , cm^{-1}) 1723 (C=O) 3333 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 1,34, 1,38, 1,43, 1,51 (4xs, 12H, 4x CH_3), 2,87 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 16$ Hz, H_{2a}), 2,98 (d, 1H, H_{2b}), 3,68 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 3,87 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCbz}$), 3,98 (dd, 1H, $J_{7-8a} = 5,1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 8,8$ Hz, H_{8a}), 4,05 (dd, 1H, $J_{7-8b} = 5,8$ Hz, H_{8b}), 4,15 (dd, 1H, $J_{5-6} = 3,8$ Hz, $J_{6-7} = 6,6$ Hz, H_6), 4,34 (m, 1H, H_7), 4,95 (dd, 1H, $J_{4-5} = 6,6$ Hz, H_5), 5,16 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,2 (d, 1H, H_4), 5,35 (s, 1H, $-\text{NH}(\text{Cbz})$), 7,34-7,39 (m, 5H, H_{Ar}), 7,45 (s, 1H, $-\text{NH}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) 24,8, 25,9, 26,3, 27,3 (4x CH_3), 38,5 (C_2), 45,5 ($-\text{CH}_2\text{NHCbz}$), 52,7 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 67,4 (C_8), 68,1 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 74,2 (C_7), 82,0 (C_5), 82,5 (C_6), 85,7 (C_4), 93,4 (C_3), 110,0, 114,0 (2x $\text{C}_{\text{q}}(\text{acétal})$), 129,3-129,7 (4x C_{Ar}), 136,5 (C_{ipso}), 170,9 (2x $\text{C}=\text{O}(\text{amide})$), 172,7 ($\text{C}=\text{O}(\text{ester})$).

Analyse : Calculée C : 57,46, H : 6,56, N : 5,36 ; Trouvée C : 57,44, H : 6,61, N : 5,32.

142



Ce couplage est réalisé suivant la procédure générale au Py-BOP **2**, en partant de 3,1 g de composé **140** (9,35 mmol). 2,6 g (11,7 mmol, 1,5 éq.) de Cbz-(β)-Ala-OH puis 6,08 g de Py-BOP (11,7 mmol, 1,5 éq.) et 1,42 mL de triéthylamine (11,7 mmol, 1,5 éq.) sont ajoutés. Après purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 1/1, le composé **142** est obtenu avec un rendement de 78 % (3,92 g, 7,3 mmol).

$C_{26}H_{36}N_2O_{10}$; $M = 536,37 \text{ g.mol}^{-1}$; mousse

$R_f = 0,39$ (H/AE : 1/4)

$P_f = 57^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = -3,6$ (c 1,0, CHCl_3)

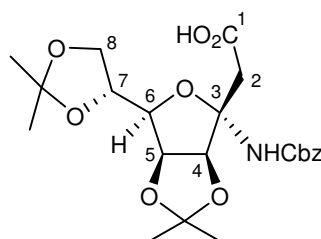
I.R, film, (ν , cm^{-1}) 1711 (C=O) 3327 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 1,34, 1,37, 1,43, 1,51 (4xs, 12H, 4x CH_3), 2,41-2,48 (m, 2H, 2x $\text{H}_{1'}$), 2,96 (s, 2H, 2x H_2), 3,48 (s large, 2H, 2x $\text{H}_{2'}$), 3,68 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 3,99 (dd, 1H, $J_{7-8a} = 5,0 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 8,6 \text{ Hz}$, H_{8a}), 4,06 (dd, 1H, $J_{7-8b} = 6,1 \text{ Hz}$, H_{8b}), 4,16 (dd, 1H, $J_{5-6} = 3,8 \text{ Hz}$, $J_{6-7} = 7,3 \text{ Hz}$, H_6), 4,36 (m, 1H, H_7), 4,90 (dd, 1H, $J_{4-5} = 5,8 \text{ Hz}$, H_5), 5,10 (s, 2H, - OCH_2Ph), 5,12 (d, 1H, H_4), 5,50 (s, 1H, - $\text{NH}(\text{Cbz})$), 6,87 (s, 1H, -NH), 7,34-7,38 (m, 5H, H_{Ar}).

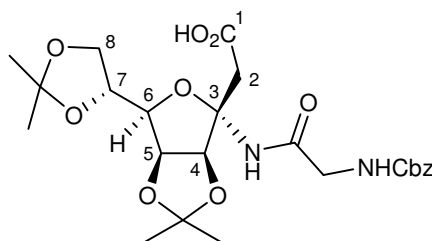
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) 24,8, 25,9, 26,3, 27,3 (4x CH_3), 37,5, 37,3 (2x CH_2 (β-Ala)), 38,3(C_2), 52,6 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 67,3 (C_8), 67,5 (- OCH_2Ph), 74,3 (C_7), 81,8 (C_5), 82,2 (C_6), 85,2 (C_4), 93,2 (C_3), 109,4, 113,2 (2x $\text{C}_q(\text{acétal})$), 129,3-129,7 (4x C_{Ar}), 137,2 (C_{ipso}), 156,6 (C=O(Cbz)), 171,5 (C=O(amide)), 172,9 (C=O(ester)).

Analyse : Calculée C : 58,20 H : 6,76 N : 5,22 ; Trouvée C : 58,71 H : 6,77 N : 5,22.

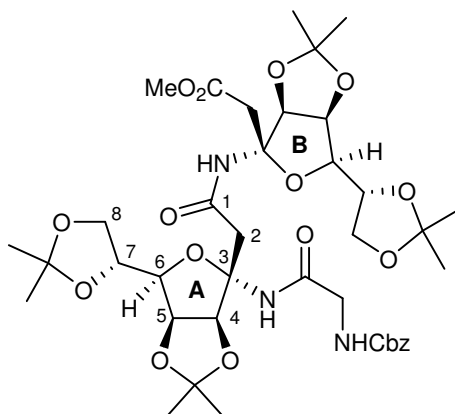
146



750 mg (1,61 mmol) de composé **143** sont saponifiés suivant la procédure générale **3**. 2,2 mL d'eau sont additionnés ainsi que 245 mg de carbonate de potassium (3,2 mmol, 2 éq.). Après les lavages, le composé **146** (730 mg, 1,61 mmol, rendement quantitatif) est engagé directement dans la réaction suivante.

147

La saponification s'effectue suivant le procédure générale **3** avec 750 mg (1,43 mmol) de produit **141**. On additionne 0,9 mL d'eau ainsi que 234 mg de carbonate de potassium (2,8 mmol, 2 éq.). Le composé **147** ainsi obtenu avec un rendement quantitatif (730 mg, 1,43 mmol), est engagé directement dans la réaction suivante.

148

Le couplage s'effectue suivant la procédure générale **4** avec 210 mg (0,41 mmol) de composé **147** dans 40 mL de diméthylformamide. Puis 138 mg (0,41 mmol, 1 éq.) de produit **140** sont additionnés ainsi que 236 mg (0,621 mmol, 1,5 éq.) de HATU et 0,1 mL (0,621 mmol, 1,5 éq.) de DIPEA. La purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 1/4, permet d'isoler 150 mg (0,18 mmol, 45 %) de composé **148** ainsi que 61 mg (0,08 mmol, 18 %) de l'autre stéréoisomère.

$C_{39}H_{55}N_3O_{16}$; $M = 821,86 \text{ g.mol}^{-1}$; mousse

$R_f = 0,31$ (H/AE : 1/4)

$P_f = 81^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = -5,3$ (c 1,0, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) 1683 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{amide})}$) 1723 ($\text{C}=\text{O}$) 3333 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 1,31, 1,35, 1,36, 1,41, 1,45, 1,49, 1,52 (8xs, 24H, 8x CH_3), 2,74 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 14,2 \text{ Hz}$, $\text{H}_{2'\text{A}}$), 2,90 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 15,5 \text{ Hz}$, $\text{H}_{2'\text{B}}$), 2,95 (d, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 3,06 (d, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3,68 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 3,8 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,5 \text{ Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3,88 (d, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3,91 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9,1 \text{ Hz}$, $J_{7\text{A}-8'\text{A}} = 4,0 \text{ Hz}$, $\text{H}_{8'\text{A}}$), 3,97 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 8,5 \text{ Hz}$, $J_{7\text{B}-8'\text{B}} = 5,3 \text{ Hz}$, $\text{H}_{8'\text{B}}$), 4,02-4,06 (m, 2H, $\text{H}_{8\text{A}}$, $\text{H}_{8\text{B}}$), 4,10-4,18 (m, 2H, $\text{H}_{6\text{A}}$, $\text{H}_{6\text{B}}$), 4,33-4,39 (m, 2H, $\text{H}_{7\text{A}}$, $\text{H}_{7\text{B}}$), 4,89 (m, 1H, $\text{H}_{5\text{B}}$), 4,95 (m, 1H, $\text{H}_{5\text{A}}$), 5,13 (s large, 1H, $\text{H}_{4\text{B}}$), 5,14 (s large, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,25 (s large, 1H, $\text{H}_{4\text{A}}$), 5,62 (s, 1H, $-\text{NH}_{\text{Gly}}$), 7,0 (s, 1H, $-\text{NH}_{\text{B}}$), 7,32-7,36 (m, 5H, H_{Ar}), 7,55 (s, 1H, $-\text{NH}_{\text{A}}$).

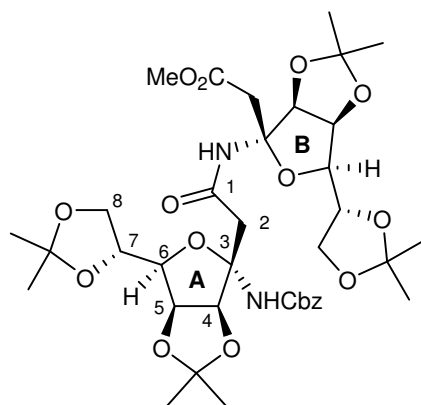
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) 24,6, 24,7, 25,5, 25,7, 26,1, 26,2, 27,0, 27,3 (8x CH_3), 38,2 ($\text{C}_{2\text{B}}$), 42,3 ($\text{C}_{2\text{A}}$), 44,9 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 52,5 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 66,5 ($\text{C}_{8\text{B}}$), 67,0 ($\text{C}_{8\text{A}}$), 67,5

(-OCH₂Ph), 73,4 (C_{7A}), 73,8 (C_{7B}), 81,0 (C_{5A}), 81,1 (C_{5B}), 81,5 (C_{6B}), 82,1 (C_{6A}), 84,8 (2×C₄), 93,2 (C_{3B}), 93,7 (C_{3A}), 109,3, 109,6, 113,3, 113,4 (4×C_{q(acétal)}), 128,5-128,9 (4×C_{Ar}), 136,6 (C_{ipso}), 156,8 (C=O_(Cbz)), 170,2 (2×C=O_(amide)), 172,0 (C=O_(ester)).

MS (ES⁺) : m/z = 823 [(M+H)⁺, 16 %], 807 [(M-CH₃)⁺, 22 %].

Analyse : Calculée : C : 56,99 H : 6,75 N : 5,11, Trouvée : C : 56,94 H : 6,73 N : 5,09.

149



Ce couplage peptidique est réalisé comme l'indique la procédure générale **4** de couplage au HATU. 710 mg (1,4 mmol) de composé **146** sont dissout dans 120 mL de diméthylformamide. 460 mg (1,4 mmol, 1 éq.) de composé **140**, sont ajoutés ainsi que 800 mg (2,1 mmol, 1,5 éq.) de HATU et 0,23 mL (2,1 mmol, 1,5 éq.) de DIPEA. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 7/3. Le dimère **149** est ainsi obtenu avec un rendement de 70 % (810 mg, 1,06 mmol).

C₃₇H₅₂N₂O₁₅ ; M = 764,81 g.mol⁻¹ ; mousse

R_f = 0,54 (H/AE : 1/1)

Pf = 81°C

[α]_D²⁵ = -0,9 (c 0,9, CHCl₃)

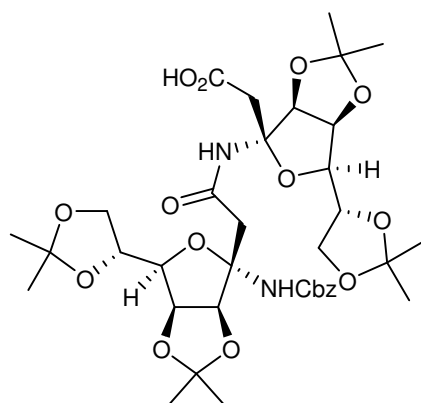
I.R, film, (ν, cm⁻¹) 1685 (C=O_(amide)) 1720 (C=O) 3020 (NH)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 1,31, 1,37, 1,42, 1,45, 1,48, 1,54 (8xs, 24H, 8xCH₃), 2,77 (d, 1H, J_{gem} = 14,7 Hz, H_{2'A}), 2,90-2,98 (m, 2H, H_{2'B}, H_{2A}), 3,04 (d, 1H, J_{gem} = 15,9 Hz, H_{2B}), 3,64 (s, 3H, CH₃(OMe)), 3,93-3,99 (m, 2H, H_{8'A}, H_{8'B}), 4,04-4,09 (m, 2H, H_{8A}, H_{8B}), 4,13 (dd, 1H, J_{6B-7B} = 6,6 Hz, H_{6B}), 4,22 (dd, 1H, J_{5A-6A} = 3,8 Hz, J_{6A-7A} = 7,5 Hz, H_{6A}), 4,33-4,40 (m, 2H, H_{7A}, H_{7B}), 4,88 (dd, 1H, J_{4B-5B} = 5,9 Hz, J_{5B-6B} = 3,8 Hz, H_{5B}), 4,96 (dd, 1H, J_{4A-5A} = 5,9 Hz, H_{5A}), 5,05 (d, 1H, J_{gem} = 12,3 Hz, -OCH₂Ph), 5,13 (d, 1H, -OCH₂Ph), 5,15 (d, 1H, H_{4B}), 5,25 (d, 1H, H_{4A}), 6,63 (s, 1H, -NH_A), 7,15 (s, 1H, -NH_B), 7,32-7,38 (m, 5H, H_{Ar}).

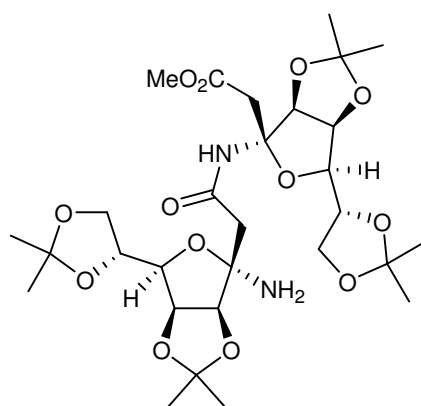
RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz) : δ (ppm) 24,6, 24,7, 25,5, 25,7, 26,2, 26,3, 27,1, 27,3 (8xCH₃), 37,8 (C_{2B}), 42,6 (C_{2A}), 52,3 (CH₃(OMe)), 66,8 (C_{8B}), 67,0 (C_{8A}), 67,2 (-OCH₂Ph), 73,4 (C_{7A}), 73,8 (C_{7B}), 81,1 (2×C₅), 81,5 (C_{6B}), 81,8 (C_{6A}), 84,8 (C_{4B}), 85,1 (C_{4A}), 93,1 (C_{3B}), 93,5 (C_{3A}), 109,4, 109,6, 113,3 (4×C_{q(acétal)}), 128,4-128,9 (4×C_{Ar}), 136,5 (C_{ipso}), 155,7 (C=O_(Cbz)), 170,3 (2×C=O_(amide)), 171,7 (C=O_(ester)).

MS (ES⁺) : m/z = 765 [(M+H)⁺, 100 %], 766 [((M+H)+1)⁺, 66 %].

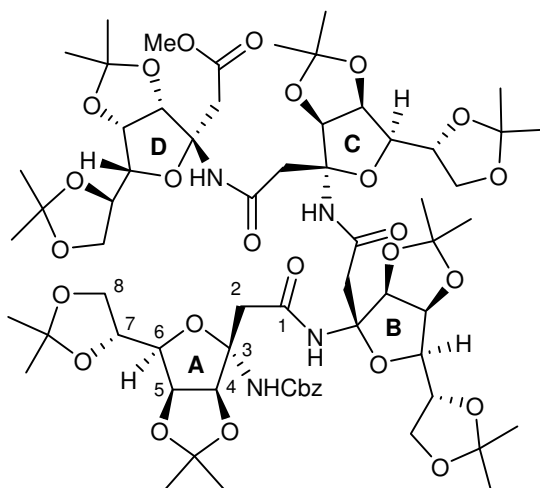
Analyse : Calculée C : 58,11 H : 6,85 N : 3,66, Trouvée C : 58,06 H : 6,93 N : 3,59.

150

La réaction de saponification est effectuée suivant la procédure générale **3** avec 190 mg (0,25 mmol) de dimère **149**, 0,2 mL d'eau ainsi que 100 mg de carbonate de potassium. Après le traitement, le composé **150** est obtenu et utilisé sans autre purification.

151

L'hydrogénation est réalisée comme l'indique la procédure générale **1** avec 930 mg de dimère **149** (1,21 mmol), le composé **151** est ainsi obtenu avec un rendement quantitatif.

152

La formation du tétramère **152** s'effectue selon la procédure générale de couplage au HATU **4**. 175 mg (0,23 mmol) de composé **151** sont mis en présence de 200 mg (0,23 mmol) de composé **150**. 131 mg (0,35 mmol) d'agent de couplage et 57 μ L (0,35 mmol) de DIPEA sont ensuite additionnés. Après les différents lavages, le brut est purifié sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 3/2. On isole ainsi 150 mg (0,11 mmol, 47 %) de composé **152** sous forme de solide amorphe et 50 mg (0,035 mmol, 13 %) de l'autre stéréoisomère.

$C_{65}H_{94}N_4O_{27}$, $M = 1363,45 \text{ g.mol}^{-1}$; mousse

$R_f = 0,64$ (H/AE : 3/7)

$P_f = 113^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = +3,58$ (c 0,6, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) 3367 (NH)

Analyse : Calculée : C : 57,26 H : 6,95 N : 4,11, Trouvée : C : 57,39 H : 6,87 N : 4,10.

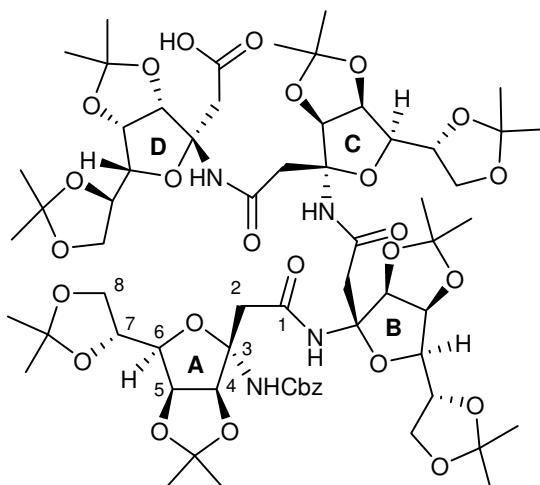
MS (ES⁺) : $m/z = 1363$ [(M+H)⁺, 21 %], 1364 [((M+1)+H)⁺, 16 %], 1385 [(M+Na)⁺, 100 %].

¹ H (C_6D_6) 400 MHz	δ (multiplicité, J (Hz))			
	A	B	C	D
CH_3 (7,8)		1.44, 1.45, 1.46, 1.59, 1.60 (s)		
CH_3 (4,5)endo	1.23 (s)	1.24 (s)	1.17 (s)	1.22 (s)
CH_3 (4,5)exo	1.48 (s)	1.40 (s)	1.46 (s)	1.52 (s)
H _{2a}	3.23 (s)	3.11 (d, $J_{\text{gem}} = 15.1$)	3.04 (d, $J_{\text{gem}} = 14.5$)	3.26 (d, $J_{\text{gem}} = 14.7$)
H _{2b}	3.23 (s)	3.39 (d)	3.47 (d)	3.38 (d)
CH_3 (OMe)	/	/	/	3.45 (s)
H _{8a}	4.41-4.46 (m)	4.46-4.50 (m)	4.25-4.31 (m)	4.21 (dd, $J_{\text{gem}} = 8.4$, $J_{7-8b} = 6.6$)
H _{8b}	4.41-4.46 (m)	4.46-4.50 (m)	4.25-4.31 (m)	4.25-4.31 (m)
H ₆	4.60-4.65 (m)	4.53-4.58 (m)	4.41-4.46 (m)	4.41-4.46 (m)
H ₇	4.66-4.70 (m)	4.60-4.65 (m)	4.60-4.65 (m)	4.53-4.58 (m)
H ₅	4.92-4.96 (m)	4.92-4.96 (m)	4.66-4.70 (m)	4.83 (dd, $J_{4-5} = 5.9$, $J_{5-6} = 3.6$)
-OCH ₂ Ph	5.07, 5.30 (d, $J_{\text{gem}} = 12.4$)	/	/	/
H ₄	5.40 (d, $J_{4-5} = 5.8$)	5.53 (d, $J_{4-5} = 5.9$)	5.52 (d, $J_{4-5} = 5.8$)	5.45 (d)
H _{Ar}	7.22-7.29 (m)	/	/	/
-NH	7.81 (s)	8.21 (s)	8.14 (s)	7.48 (s)

¹³ C (C_6D_6) 100.6 MHz	δ (multiplicité, J (Hz))					δ (multiplicité, J (Hz))			
	A	B	C	D		A	B	C	D
CH_3	*	*	*	*	C ₄	85.6	85.2	84.7	84.8
C ₂	41.9	40.8	42.2	38.5	C ₃	93.9	93.9	94.5	93.7
CH_3 (OMe)	/	/	/	52.0	C _q (4-5)	*	*	*	*
-OCH ₂ Ph	66.9	/	/	/	C _q (7-8)	*	*	*	*
C ₈	*	*	67.0	66.6	C _{Ar}	128.7	/	/	/
C ₇	*	*	*	74.2	C _{ipso}	137.5	/	/	/
C ₅	81.7		81.0	81.5	C=O _(NHCbz)	/	/	/	156.1
C ₆	82.3		82.2	82.2	C=O _(amide)	171.1	171.4	170.8	/
					C=O _(ester)	172.9	/	/	/

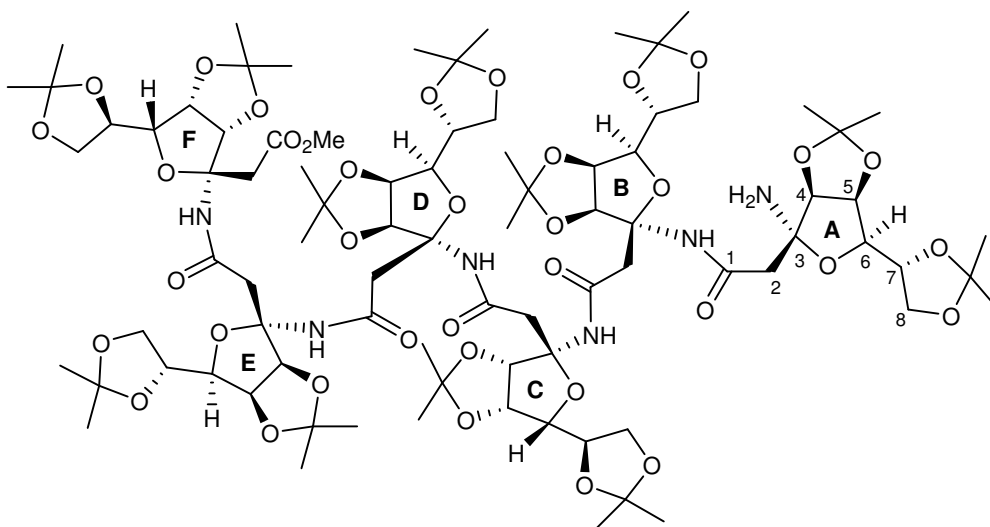
* : signaux non attribués

153



La saponification est réalisée suivant la procédure générale **3** en partant de 990 mg (0,72 mmol) de tétramère **152** auquel on additionne 300 mg (2,1 mmol) de carbonate de potassium et 1 mL d'eau. L'acide **153** obtenu avec un rendement quantitatif, est utilisé sans autre purification.

154



Le couplage s'effectue d'après la procédure générale **4**. 80 mg (0,13 mmol) de composé **151** sont mis en présence de 250 mg (0,195 mmol, 1,5 éq.) de composé **153** ainsi que de 106 mg de HATU (0,39 mmol, 3 éq.) et de 46 μ L de DIPEA (0,39 mmol, 3 éq.). Après la purification sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 1/1, 140 mg (0,071 mmol, 50 %) d'hexamère **154** sont ainsi obtenu.

$C_{93}H_{136}N_6O_{39}$, $M = 1960,88 \text{ g.mol}^{-1}$; huile

$R_f = 0,55$ (H/AE : 3/7)

$[\alpha]_D^{25} = +3,2$ (c 0,6, $CHCl_3$)

I.R, film, (v, cm^{-1}) 1652, 1662, 1668, 1674 ($C=O_{(amide)}$) 1735 ($C=O_{(ester)}$) 3350 (NH)

Analyse : Calculée : C : 56,93 H : 6,99 N : 4,28 ; Trouvée : C : 56,91 H : 7,02 N : 3,93.

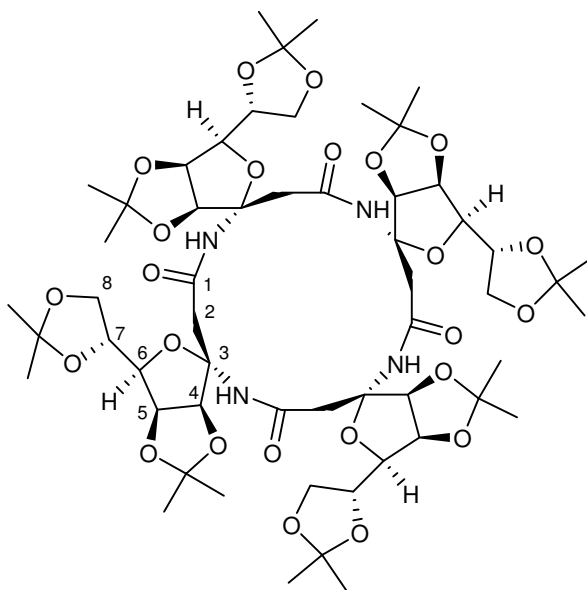
MS (ES^+) : $m/z = 1984$ [$(M+Na)^+$, 100 %].

^1H (C_6D_6) 600 MHz	δ (multiplicité, J (Hz))					
	A	B	C	D	E	F
CH_3	*	*	*	*	*	*
H_{2a}	3.27 (d, J_{gem} = 13.7)	3.19 (d, J_{gem} = 17.7)	3.16 (d, J_{gem} = 14.8)	3.08 (d, J_{gem} = 14.8)	3.04 (d, J_{gem} = 14.5)	3.25 (d, J_{gem} = 15.0)
H_{2b}	3.30 (d)	3.44 (d)	3.43 (d)	3.29 (d)	3.39 (d)	3.32 (d)
$\text{CH}_3(\text{OMe})$	/	/	/	/	/	3.47 (s)
H_{8a}	*	*	*	*	*	*
H_{8b}	*	*	*	*	*	*
H_6	4.49-4.50 (m)	4.55-4.57 (m)	4.55-4.57 (m)	4.55-4.57 (m)	4.51-4.54 (m)	4.55-4.57 (m)
H_7	4.60-4.69 (m)	4.60-4.69 (m)	4.60-4.69 (m)	4.60-4.69 (m)	4.60-4.69 (m)	4.60-4.69 (m)
H_5	4.86-4.90 (m)	4.94-4.96 (m)	4.86-4.90 (m)	5.05-5.03 (m)	4.94-4.96 (m)	4.86-4.90 (m)
$-\text{OCH}_2\text{Ph}$	5.15, 5.33 (2xd, J_{gem} = 12.4)	/	/	/	/	/
H_4	5.51 (d, J_{4-5} = 6.1)	5.41 (d, J_{4-5} = 5.7)	5.60 (d, J_{4-5} = 5.7)	5.57 (d, J_{4-5} = 5.9)	5.62 (d, J_{4-5} = 5.9)	5.47 (d, J_{4-5} = 5.9)
H_{Ar}	7.19-7.32 (m)	/	/	/	/	/
$-\text{NH}$	8.22 (s)	7.79 (s)	8.51 (s)	8.43 (s)	8.17 (s)	7.58 (s)

^{13}C (C_6D_6) 100.6 MHz	δ (multiplicité, J (Hz))							δ (multiplicité, J (Hz))					
	A	B	C	D	E	F		A	B	C	D	E	F
CH_3	*	*	*	*	*	*	C_4	85.3	85.6	84.9	85.1	84.6	84.9
C_2	41.9	41.1	41.3	41.2	42.3	38.6	C_3	94.0	93.9	94.2	94.3	94.5	93.6
$\text{CH}_3(\text{OMe})$	/	/	/	/	/	55.0	C_q (4-5)	*	*	*	*	*	*
$-\text{OCH}_2\text{Ph}$	66.9	/	/	/	/	/	C_q (7-8)	*	*	*	*	*	*
C_8	*	*	*	*	*	*	C_{Ar}	128.2	/	/	/	/	/
C_7	*	*	*	*	*	*	C_{ipso}	137.7	/	/	/	/	/
C_5	*	*	*	*	*	*	$\text{C}=\text{O}_{(\text{NHCbz})}$	156.2	/	/	/	/	/
C_6	*	*	*	*	*	*	$\text{C}=\text{O}_{(\text{amide})}$	*	171.3	171.7	171.5	*	/
							$\text{C}=\text{O}_{(\text{ester})}$	/	/	/	/	/	172.8

* : signaux non attribués

155



Le groupement Cbz du composé **153** est hydrogéné suivant la procédure générale **1**. Le produit ainsi obtenu (270 mg, 0,22 mmol) est mis en réaction dans 60 mL de diméthylformamide. Puis suivant la procédure générale de couplage au HATU **4**, 240 mg (0,66 mmol, 3 équ.) de HATU et 37 μ L (0,66 mmol, 3 équ.) de DIPEA sont additionnés. Après le traitement et la purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 3/7, on obtient 240 mg (0,20 mmol, 89 %) de composé **155**.

$C_{56}H_{84}N_4O_{24}$, $M = 1196,55 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe

$R_f = 0,27$ (H/AE : 1/4)

$P_f = 207^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = +26$ (c 1,2, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) 1683 (C=O) 3344, 3299 (NH)

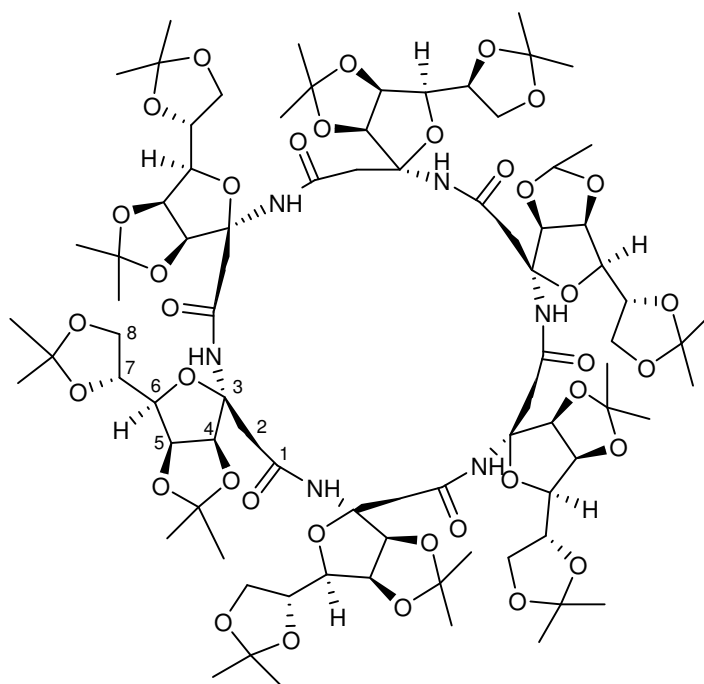
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 1,34, 1,38, 1,40, 1,49 (4xs, 12H, $4\times\text{CH}_3$), 2,86 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,87-3,93 (m, 2H, $2\times\text{H}_8$), 4,05 (m, 1H, H_6), 4,30 (m, 1H, H_7), 4,83-5,01 (m, 2H, H_5 , H_4), 6,36 (s, 1H, -NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) 22,4, 25,1, 25,8, 26,9 ($4\times\text{CH}_3$), 67,2 (C_8), 72,9 (C_7), 80,4 (C_5), 80,8 (C_6), 84,8 (C_4), 92,3 (C_3), 109,2, 112,6 ($2\times\text{C}_{\text{q(acétal)}}$), 169,3 (C=O_(amide)).

MS (ES^+) : $m/z = 1219$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 100 %], 1220 [$((\text{M}+1)+\text{Na})^+$, 58 %].

Analyse : Calculée : C : 56,18 H : 7,07 N : 4,68, Trouvée : C : 56,18 H : 7,03 N : 4,71.

156



La saponification de l'hexamère **154** (200 mg, 0,1 mmol) est réalisée d'après la procédure générale **3** dans 5 mL de méthanol. 50 mg de carbonate de potassium (0,2 mmol, 2 éq.) sont ajoutés ainsi que 0,1 mL d'eau. Puis on effectue la déprotection de groupement Cbz suivant la procédure générale d'hydrogénation **1**. Le couplage s'effectue d'après la procédure générale au HATU **4**, 180 mg (0,1 mmol) de composé déprotégé sont mis en solution dans 60 mL de diméthylformamide, 105 mg (0,15 mmol, 1,5 éq.) de HATU puis 45 μ L de DIPEA (0,15 mmol, 1,5 éq.) sont additionnés. Après les différents lavages et une purification sur colonne chromatographique (mélange éluant H/AE : 1/4), 60 mg de composé **156** sont isolés avec un rendement de 34 % (0,03 mmol).

$C_{84}H_{126}N_6O_{36}$, $M = 1794,82 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe

$R_f = 0,34$ (H/AE : 1/4)

$P_f = 108^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = +30,6$ (c 0,5, CHCl_3)

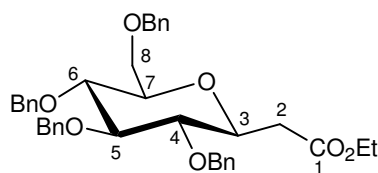
I.R, film, (ν , cm^{-1}) 1665, 1672, 1678 (C=O) 3355 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 1,32, 1,33, 1,42, 1,48 (4xs, 12H, 4x CH_3), 2,87-2,93 (m, 2H, 2x H_2), 3,95 (m, 1H, H_{8a}), 4,07 (m, 1H, H_{8b}), 4,15 (m, 1H, H_6), 4,33 (m, 1H, H_7), 4,88 (m, 1H, H_5), 5,16 (m, 1H, H_4), 6,92 (m, 1H, $-\text{NH}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) 24,8, 25,4, 26,2, 27,2 (4x CH_3), 42,0 (C_2), 66,9 (C_8), 73,7 (C_7), 80,9 (C_5), 81,3 (C_6), 84,9 (C_4), 93,8 (C_3), 109,3, 113,1 (2x $\text{C}_{q(\text{acétal})}$), 170,3 ($\text{C=O}_{(\text{amide})}$).

MS (ES^+) : $m/z = 1818$ [$((M+1)+\text{Na})^+$, 100 %].

Analyse : Calculée : C : 56,18 H : 7,07 N : 4,68, Trouvée : C : 56,33 H : 7,02 N : 4,74.

3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octonoate d'éthyle 162

Sous une atmosphère d'argon, 2 g de tétra-*O*-benzylglucopyranose (4 mmol) et le zinc (granulométrie < 10 μ) (3,8 g, 60 mmol, 16 éq.) sont mis en suspension dans 40 mL de benzène anhydre. 5 éq. de *n*-tributylphosphine (4,7 mL, 18,8 mmol) sont alors ajoutés au goutte à goutte suivie de 5 éq. de bromoacétate d'éthyle (2,1 mL, 18,8 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 18 heures. Le brut réactionnel est ensuite filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 9/1. 1,7 g de composé **162** (3,8 mmol, 75 %) sont isolés ainsi que 246 mg de produit d'ouverture **163** (0,4 mmol, 10 %).

$C_{38}H_{42}O_7$; $M = 610,29 \text{ g.mol}^{-1}$; solide.

$R_f = 0,20$ (H/AE : 4/1)

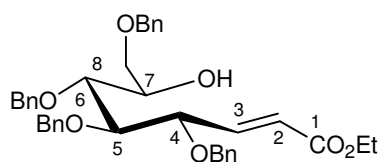
Pf = 63°C (Litt. ²¹⁴ 66°C)

$[\alpha]^{25}_D = -2,2^\circ$ (c 1,0, $CHCl_3$), (Litt. ²¹⁴ $[\alpha]^{25}_D = -3,5^\circ$ (c 1,0, $CHCl_3$))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1750 (C=O)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,21 (t, 3H, $J = 7,3 \text{ Hz}$, $CH_3(OEt)$), 2,48 (dd, 1H, $J_{gem} = 15,3 \text{ Hz}$, $J_{2a-3} = 8,0 \text{ Hz}$, H_{2a}), 2,74 (dd, 1H, $J_{2b-3} = 3,6 \text{ Hz}$, H_{2b}), 3,37 (dd, 1H, $J_{3-4} = 8,7 \text{ Hz}$, $J_{4-5} = 9,5 \text{ Hz}$, H_4), 3,48 (m, 1H, H_7), 3,60-3,82 (m, 5H, H_3 , H_5 , H_6 , 2x H_8), 4,10 (q, 2H, $CH_2(OEt)$), 4,44-4,68 (m, 4H, 4x- OCH_2Ph), 4,78-4,97 (m, 4H, 4x- OCH_2Ph), 7,10-7,38 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 14,8 ($CH_3(OEt)$), 38,2 (C_2), 61,1 ($CH_2(OEt)$), 69,4 (C_8), 74,0, 75,6, 75,7, 76,6 (4x- OCH_2Ph), 79,1 (C_3), 79,1 (C_6), 79,8 (C_7), 81,9 (C_4), 87,8 (C_5), 128,3-129,1 (20x C_{Ar}), 138,6, 138,8, 139,1 (4x C_{ipso}), 171,6 (C=O_(ester)).

2,3-Didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-gluc-oct-2-èneate d'éthyle 163

$C_{38}H_{42}O_7$; $M = 610,29 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,20$ (H/AE : 4/1)

$[\alpha]^{25}_D = +12,5$ (c 0,5, $CHCl_3$), (Litt. ¹³⁶ $[\alpha]^{25}_D = +10,0$ (c 0,4, $CHCl_3$))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1763 (C=O)

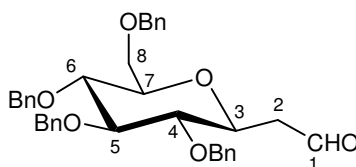
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ (ppm) : 1,29 (t, 3H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $CH_3(OEt)$), 3,58-3,62 (m, 2H, 2x H_8), 3,71 (dd, 1H, $J_{5-6} = 3,7 \text{ Hz}$, $J_{6-7} = 6,7 \text{ Hz}$, H_6), 3,82 (dd, 1H, $J_{4-5} = 5,8 \text{ Hz}$, H_5), 3,99-4,02 (m, 1H, H_7), 4,18 (q, 2H, $CH_2(OEt)$), 4,28-4,32 (m, 1H, H_4), 4,41-4,76 (m, 8H, 4x- OCH_2Ph), 6,02 (dd, 1H, $J_{2-3} = 15,8 \text{ Hz}$, $J_{2-4} = 1,3 \text{ Hz}$, H_2), 6,97 (dd, 1H, $J_{3-4} = 5,9 \text{ Hz}$, H_3), 7,22-7,40 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 14,6 ($\text{CH}_3(\text{OEt})$), 60,8 ($\text{CH}_2(\text{OEt})$), 70,6 (C_7), 71,3 (C_8), 72,1, 73,6, 73,8, 75,0 (4x- OCH_2Ph), 78,4 (C_6), 78,9 (C_4), 80,9 (C_5), 123,2 (C_2), 128,02-128,9 (20x C_{Ar}), 138,0, 138,2, 138,3, 138,5 (4x C_{ipso}), 145,3 (C_3), 166,4 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{ester})}$).

Mode opératoire de cyclisation intramoléculaire du composé **163**

500 mg de composé **163** (0,82 mmol) sont mis en solution dans 20 mL de benzène. 1 éq. de dibromure de Zinc sont additionnés (184 mg, 0,82 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation, à reflux du benzène pendant une nuit. Puis il est filtré sur célite, concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 4/1. 450 mg de composé **162** sont ainsi isolé (0,78 mmol, 96 %).

3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octonoal **164**



L'ester **162** (900 mg, 1,5 mmol) mis en solution dans 10 mL de toluène, sous atmosphère d'argon, est placé à -78°C . 1,2 éq. de DIBAL-H (1,6 mL, 1,77 mmol) sont alors additionnés au goutte à goutte. Au bout de 2 heures, 15 mL d'une solution de sels de Rochelle sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite laissé sous agitation pendant 2 heures. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite par petites fractions au dichlorométhane (3x15 mL). Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié sur colonne chromatographique avec le mélange éluant H/AE : 9/1. 620 mg de composé **164** (1,47 mmol, 83 %) sont ainsi isolés.

$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6$; $M = 566,68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; solide amorphe.

$R_f = 0,34$ (H/AE : 4/1)

$P_f = 132^\circ\text{C}$

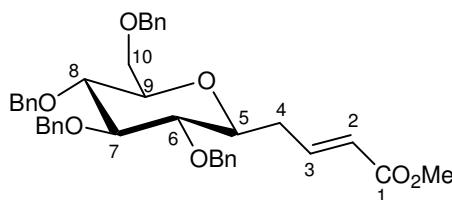
$[\alpha]_D^{25} = +5,1$ (c 1,1, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1765 ($\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 2,57 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 16,1 \text{ Hz}$, $J_{2a-3} = 2,4 \text{ Hz}$, H_{2a}), 2,73 (ddd, 1H, $J_{2b-3} = 1,8 \text{ Hz}$, H_{2b}), 3,36 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9,1 \text{ Hz}$, $J_{4-5} = 9,1 \text{ Hz}$, H_4), 3,50 (dt, 1H, $J_{6-7} = 9,5 \text{ Hz}$, $J_{7-8} = 3,0 \text{ Hz}$, H_7), 3,65-3,77 (m, 4H, H_5 , H_6 , 2x H_8), 3,84 (dt, 1H, H_3), 4,51-4,64 (m, 4H, 4x- OCH_2Ph), 4,81-4,98 (m, 4H, 4x- OCH_2Ph), 7,28-7,40 (m, 20H, H_{Ar}), 9,74 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 46,5 (C_2), 69,1 (C_8), 73,9 (- OCH_2Ph), 74,9 (C_1), 75,5, 76,0 (3x- OCH_2Ph) 78,7 (C_6), 79,6 (C_7), 81,5 (C_4), 87,5 (C_5), 128,1-129,0 (20x C_{Ar}), 138,0, 138,4, 138,8 (4x C_{ipso}), 201,1 (CHO).

5,9-Anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-dec-2-énoate de méthyle **165**



D'après la procédure générale de la réaction de Wittig **5**, 570 mg d'aldéhyde **164** (1 mmol) sont convertis en ester **165** en présence de 2,5 éq. de carbométhoxyméthylène triphénylphosphorane de méthyle (840 mg, 2,5 mmol). Le mélange éluant utilisé pour la purification est H/AE : 9/1. Le composé **165** est ainsi isolé avec un rendement de 60 % (370 mg, 0,6 mmol).

$C_{39}H_{42}O_7$; $M = 622,29 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,63$ (H/AE : 7/3)

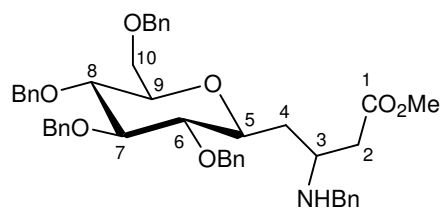
$[\alpha]_D^{25} = + 59,3$ (c 0,9 , $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1723 (C=O)

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ (ppm) : 2,43 (ddd, 1H, $J_{3-4a} = 1,1 \text{ Hz}$, $J_{gem} = 14,0 \text{ Hz}$, $J_{4a-5} = 6,5 \text{ Hz}$, H_{4a}), 2,72 (m, 1H, H_{4b}), 3,35 (pseudo t, 1H, $J_{5-6} = J_{6-7} = 9,4 \text{ Hz}$, H_6), 3,47-3,39 (m, 2H, H_5 , H_9), 3,73 (s, 3H, $CH_3(OMe)$), 3,75-3,63 (m, 4H, H_7 , H_8 , $2xH_{10}$), 4,55-4,68 (m, 4H, $4x-OCH_2Ph$), 4,84-5,00 (m, 4H, $4x-OCH_2Ph$), 5,93 (d, 1H, $J_{2-3} = 16,0 \text{ Hz}$, H_2), 7,05 (ddd, 1H, $J_{3-4b} = 1,5 \text{ Hz}$, H_3), 7,20-7,38 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) : δ (ppm) : 34,8 (C_4), 51,8 ($CH_3(OMe)$), 69,2 (C_{10}), 73,9, 75,4, 75,6, 76,0 ($4x-OCH_2Ph$), 78,1 (C_5), 78,9 (C_8), 79,5 (C_9), 81,8 (C_6), 87,6 (C_7), 123,5 (C_2), 129,1-128,0 ($20xC_{Ar}$), 138,3, 138,5, 138,6, 138,9 ($4xC_{ipso}$), 145,9 (C_3), 167,2 (C=O(ester)).

3-Benzylamino-5,9-anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-decasonate de méthyle **166**



200 mg d'ester **165** (0,32 mmol) sont placés avec 5 mL de benzylamine qui joue le rôle de solvant et de réactif. L'agitation est maintenue pendant 2 jours à température ambiante puis la solution est chauffée à 50°C pendant 2 jours supplémentaires. Le milieu est repris avec du dichlorométhane (20 mL), lavé successivement avec une solution d'acide sulfurique (1M) (jusqu'à pH = 2), avec une solution saturée de $NaHCO_3$ (jusqu'à neutralité) puis à l'eau. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le brut est purifié sur colonne chromatographique avec le mélange éluant H/AE : 3/2. Les diastéréoisomères **166** (1/1 en proportion, estimation RMN 1H) sont ainsi isolés (123 mg, 0,16 mmol, 50 %).

$C_{46}H_{51}NO_7$; $M = 729,37 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

$R_f = 0,47$ (H/AE : 1/1)

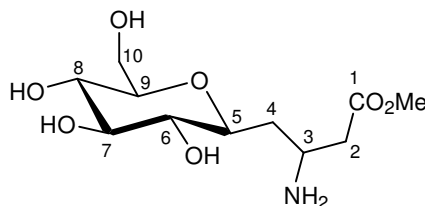
$[\alpha]_D^{25} = + 4,0$ (c 1 , $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1735 (C=O) 3448 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,97-2,06 (m, 2H, $2\times\text{H}_4$), 2,49-2,58 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,23-3,74 (m, 8H, H_3 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , $2\times\text{H}_{10}$), 3,63 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,41-4,65 (m, 4H, $4\times\text{-OCH}_2\text{Ph}$), 4,81-4,97 (m, 4H, $4\times\text{-OCH}_2\text{Ph}$), 7,18-7,33 (m, 25H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 36,1, 36,4 (C_4), 39,6, 39,9 (C_2), 51,1, 51,3 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 51,6, 51,8 (C_3), 53,3 (C_5), 69,2, 69,5 (C_{10}), 73,8, 75,3, 75,6, 75,6, 75,8, 76,0 ($5\times\text{-OCH}_2\text{Ph}$), 78,5, 78,8, 79,0, 79,1 (C_8 , C_9), 82,3, 82,6 (C_6), 87,5, 87,7 (C_7), 127,9-128,8 ($22\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 138,4, 138,9, 139,0, 139,1 ($5\times\text{C}_{\text{ipso}}$), 173,1 ($\text{C=O}_{(\text{ester})}$).

3-Amino-5,9-anhydro-2,3,4-tridésoxy-D-glycero-D-ido-decasonate de méthyle **167**



150 mg de composé **166** (0,19 mmol) sont hydrogénéolysé d'après la procédure générale **1** avec 15 mg de palladium sur charbon à 5 %. Le brut est purifié avec le mélange éluant DCM/MeOH : 9/1. 16 mg de composé **167** sont isolés (0,057 mmol, 30 %).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_7$; $M = 279,13 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

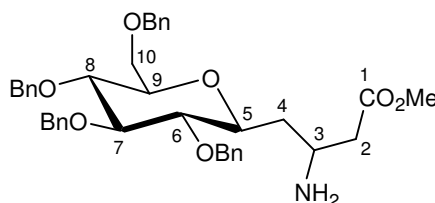
$R_f = 0,21$ (DCM/MeOH : 9/1)

$[\alpha]_D^{25} = +0,72$ (c 0,5, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1731 (C=O) 3455 (NH_2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 2,05-2,18 (m, 2H, $2\times\text{H}_4$), 2,72-3,14 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,62-4,60 (m, 8H, H_3 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , $2\times\text{H}_{10}$), 3,66 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$).

3-Amino-5,9-anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-O-benzyl-D-glycero-D-ido-decasonate de méthyle **168**



Mode opératoire avec l'ammoniac gazeux :

Le composé **165** (200 mg, 0,32 mmol) est mis en solution dans 20 mL d'éthanol. Le milieu réactionnel est alors maintenu sous agitation et bullage d'ammoniac gazeux pendant une journée. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (mélange éluant DCM/ MeOH : 9/1). Le mélange de deux diastéréoisomères inséparables **168** est isolé avec un rendement de 30 % (60 mg, 0,1 mmol).

Mode opératoire de la déprotection du composé **170** au CAN :

L'amine **170** (1,2 g, 1,6 mmol) est mise en solution dans 10 mL d'un mélange eau/acétonitrile (2/1), 4 éq. de CAN sont ensuite additionnés (3,5 g, 6,4 mmol). Au bout de 4 heures la

réaction est totale, 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (0,5 M) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est lavé par du dichlorométhane (4x20 mL), la phase aqueuse est reprise avec une solution saturée de NaHCO_3 (jusqu'à pH neutre) puis est extraite par de l'acétate d'éthyle (5x20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées puis concentrée sous pression réduite. Le brut est alors chromatographié sur gel de silice avec un gradient d'élution allant de H/AE : 1/4 à DCM/MeOH : 9/1. 600 mg d'amine **168** sont ainsi obtenues (0,9 mmol, 60 %) en mélange diastéréoisomériques inséparables en proportion 4/1 (estimation RMN ^1H).

$\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NO}_7$; $M = 639,32 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

$R_f = 0,48$ (DCM/MeOH : 9/1)

$[\alpha]_D^{25} = +7,2$ (c 0,8, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1734 (C=O), 3200 (NH_2)

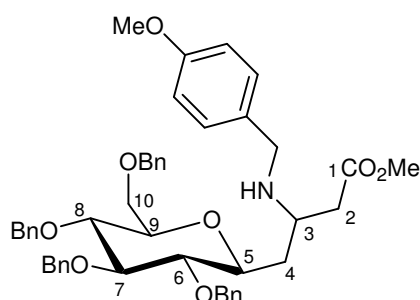
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,65-1,92 (m, 2H, $2\times\text{H}_4$), 2,51-2,71 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,23-3,78 (m, 8H, H_3 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , $2\times\text{H}_{10}$), 3,63 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,41-4,91 (m, 8H, $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 7,18-7,33 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 33,9, 34,0 (C_4), 36,7, 37,1 (C_2 , C_3), 52,3 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 68,7, 69,2 (C_{10}), 71,8, 73,5 (C_5), 75,2, 75,5, 75,7, 76,0 ($4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 78,2, 78,6, 78,9, 80,4, 81,7, 86,8, 87,1 (C_6 , C_7 , C_8 , C_9), 127,5-129,2 ($20\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 137,7-138,5 ($4\times\text{C}_{\text{ipso}}$), 171,5, 171,7 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{ester})}$).

Mode opératoire de l'addition d'azoture de triméthylsilyle sur le composé **165** :

Dans 5 mL de dichlorométhane sont mis en solution 5 éq. d'azide triméthylsilyle (0,21 mL, 1,5 mmol). 5 éq. de méthanol sont alors additionnés (0,1 mL, 1,5 mmol) puis après 20 minutes d'agitation, le composé **165** (200 mg, 0,32 mmol) est ajoutés. Dans ces conditions, aucune réaction n'est observée.

3-[*p*-Méthoxybenzylamino]-5,9-anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-decasonate de méthyle **170**



Le composé **165** (400 mg, 0,64 mmol) est mis en solution dans 2 mL de (*p*)-méthoxybenzylamine puis la solution est agitée à température ambiante durant 3 jours. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite et chromatographié sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 7/3. 340 mg d'ester **170** (0,45 mmol) sont isolés avec un rendement de 70 % sous forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables (rapport 1/1 estimation RMN ^1H).

$\text{C}_{47}\text{H}_{53}\text{NO}_8$; $M = 759,38 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

$R_f = 0,22$ (H/AE : 1/1)

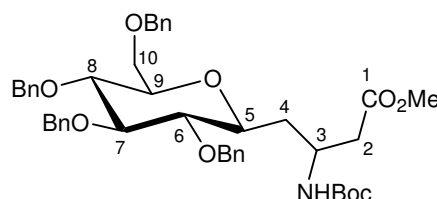
$[\alpha]_D^{25} = +10,7$ (c 0,5, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1733 (C=O) 3342 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 1,27-2,06 (m, 3H, H_{2a} , $2\times\text{H}_4$), 2,52 (m, 1H, H_{2b}), 3,18-3,71 (m, 8H, H_3 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , $2\times\text{H}_{10}$), 3,62 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{ester})$), 3,75 (s, 2H, - NHCH_2Ph -), 3,76 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{methoxy})$), 4,41-4,76 (m, 8H, $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 7,22-7,40 (m, 24H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 35,9, 36,1 (C_4), 39,4, 39,7 (C_2 , C_3), 52,6 ($\text{CH}_2(\text{PMBA})$), 51,6 ($\text{CH}_3(\text{ester})$), 55,4 ($\text{CH}_3(\text{methoxy})$), 69,0, 69,3 (C_{10}), 73,6 (C_5), 75,0, 75,3, 75,4, 75,7 ($4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 78,3, 78,6, 78,9, 82,0, 82,4, 87,2, 87,4 (C_6 , C_7 , C_8 , C_9), 113,8, 113,9 ($2\times\text{C}_{Ar}(\text{PMBA})$), 127,7-129,5 ($20\times\text{C}_{Ar}$), 138,1-138,8 ($5\times\text{C}_{ipso}$), 158,7 ($2\times\text{C}_{Ar}(\text{PMBA})$), 172,9 ($\text{C}=\text{O}(\text{ester})$).

3-*N*-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-5,9-anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-decasonate de méthyle 171



Sous atmosphère d'argon, l'amine **168** (600 mg, 0,94 mmol) est mise en solution dans 30 mL de tétrahydrofurane. 1,5 éq. de Boc_2O (310 mg, 1,4 mmol) sont additionnés puis 1,5 éq. de triéthylamine (0,19 mL, 1,4 mmol) sont ajoutés au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux. Après une concentration sous vide, le résidu est repris avec du dichlorométhane (30 mL) puis lavé avec une solution d'acide chlorhydrique dilué (jusqu'à $\text{pH} = 3$), une solution saturée de NaHCO_3 (jusqu'à neutralité) et une solution saturée de NaCl (30 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant H/A : 7/3. Le composé **171** est ainsi isolé (570 mg, 0,77 mmol, 82 %) sous la forme d'un mélange inséparables de diastéréoisomères en proportion 3/1 (estimation RMN ^1H).

$\text{C}_{44}\text{H}_{53}\text{NO}_9$; $M = 739,37 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

$R_f = 0,82$ (H/AE : 1/1)

$[\alpha]_D^{25} = +8,2$ (c 1,1, CHCl_3)

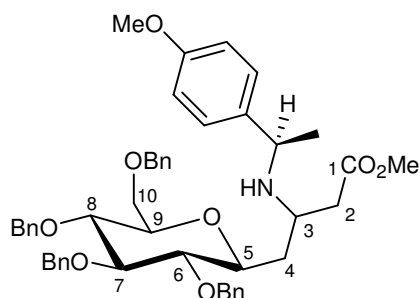
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1753 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,41, 1,43 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{Boc})$), 1,60 (m, 1H, H_{4a}), 2,05 (m, 1H, H_{4b}), 2,51-2,68 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,23-3,38 (m, 2H, H_5 , H_{10a}), 3,63-3,72 (m, 5H, H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , H_{10b}), 3,65 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,14 (m, 1H, H_3), 4,45-4,66 (m, 4H, $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4,76-4,93 (m, 4H, $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 7,22-7,40 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 28,5 ($3\times\text{CH}_3(\text{Boc})$), 35,6 (C_4), 39,0, 39,2 (C_2), 46,4 (C_3), 51,7 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 68,8, 69,1 (C_{10}), 73,1, 73,6, 73,7, 75,1, 75,4, 75,6, 75,7 ($4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 77,9, 78,4, 78,5, 78,9, 79,0 (C_5 , C_8 , C_9 , C_q), 81,9, 82,0 (C_6), 87,3 (C_7), 127,7-128,5 ($25\times\text{C}_{Ar}$), 138,1-138,7 ($5\times\text{C}_{ipso}$), 155,3, 155,4 ($\text{C}=\text{O}(\text{Boc})$), 172,1 ($\text{C}=\text{O}(\text{ester})$).

MS (ES+) : $m/z = 762$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 100 %], 763 [$((\text{M}+\text{H})+\text{Na})^+$, 68 %].

3-[1-(*R*)-(*p*)-Méthoxyphényléthylamino]-5,9-anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-decasonate de méthyle **172**



720 mg d'ester **165** (1,15 mmol), en solution dans 10 mL de tétrahydrofurane, sont mis en présence d'un large excès de (*R*)-(*p*)-méthoxyphényléthylamine (1 mL). Une quantité catalytique de diméthylaminopyridine est alors additionnée puis la solution est portée à une température de 50°C. Après trois jours de chauffage, la réaction est terminée. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 7/3. Le composé **172** est ainsi isolé sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables (3/1 estimation RMN ^1H) avec un rendement de 78 % (560 mg, 0,72 mmol).

$\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{NO}_8$; $M = 773,39 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

$R_f = 0,31$ (H/AE : 7/3)

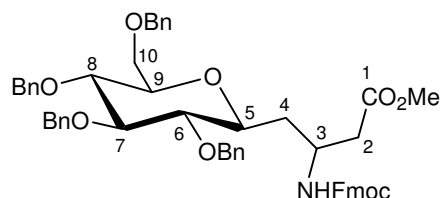
$[\alpha]_D^{25} = -9,6$ (c 3,6, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1735 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 1,62 (m, 0,5H, H_{4a}), 1,97 (m, 1,5H, H_{4b}), 2,45-2,60 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,12 (m, 1H, H_3), 3,22-3,84 (m, 11H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , $2\times\text{H}_{10}$, -NHCHCH $_3$), 3,62, 3,66 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{ester})$), 3,74, 3,79 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{methoxy})$), 4,45-4,98 (m, 8H, $4\times\text{-OCH}_2\text{Ph}$), 6,82-6,85 (s, 2H, H_{Ar}), 7,19-7,35 (m, 22H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 35,9, 36,1 (C_4), 39,4, 39,7 (C_2 , C_3), 52,6 ($\text{CH}_3(\text{PMBEA})$), 51,6 ($\text{CH}_3(\text{ester})$), 55,4 ($\text{CH}_3(\text{methoxy})$), 69,0, 69,3 (C_{10}), 73,6, 75,0, 75,3, 75,4, 75,7 ($4\times\text{-OCH}_2\text{Ph}$), 78,3, 78,6, 78,9 (C_5 , C_8 , C_9), 82,0, 82,4 (C_6), 87,2, 87,4 (C_7), 113,8, 113,9 ($2\times\text{C}_{Ar}(\text{PMBEA})$), 127,7-129,5 ($22\times\text{C}_{Ar}$), 138,1-138,8 ($5\times\text{C}_{ipso}$), 158,7 ($\text{C}_{Ar}(\text{PMBEA})$), 172,9 ($\text{C=O}(\text{ester})$).

3-*N*-(Fluorenylméthoxycarbonylamino)-5,9-anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-decasonate de méthyle **173**



Le composé **172** (750 mg, 0,97 mmol) est solubilisé dans 10 mL d'un mélange acétonitrile/eau (2/1). 3 éq. de CAN (1,6 g, 2,91 mmol) sont additionnés et la réaction est maintenue sous agitation. Deux heures après, le produit de départ est totalement consommé, 3 éq. de FmocCl (780 mg, 2,91 mmol) préalablement dilué dans un mélange dioxane/ NaHCO_3 saturée, sont alors ajoutés. Lorsque la réaction est terminée, les solvants organiques sont

évaporés puis la phase aqueuse restante est extraite par du dichlorométhane (3x20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. Le résidu est ensuite chromatographié sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 4/1. 500 mg du couple de diastéréoisomères inséparables **173** sont isolés (rapport 3/1 estimation RMN ^1H , 0,58 mmol, 60 %).

$\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{NO}_9$; $M = 861,39 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

$R_f = 0,54$ (H/AE : 7/3)

$[\alpha]^{25}_D = +71,5$ (c 0,9, CHCl_3)

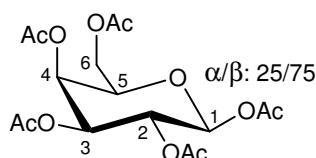
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1723 (C=O) 3390 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 1,69 (m, 1,5H, H_{4a}), 2,21 (m, 0,5H, H_{4b}), 2,27-2,35 (m, 2H, H_2), 3,29-3,48 (m, 1,5H, H_5 , H_{10a}), 3,63-3,78 (m, 5,5H, H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , H_{10b}), 3,69 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,23 (m, 1H, $-\text{CH}_{(\text{Fmoc})}$), 4,36-4,54 (m, 4H, H_3 , $-\text{CH}_2(\text{Fmoc})$), 4,59-4,72 (m, 4H, $4x\text{-OCH}_2\text{Ph}$), 4,83-4,99 (m, 4H, $4x\text{-OCH}_2\text{Ph}$), 7,18-7,45 (m, 24H, H_{Ar}), 7,63, 7,65 (2xs, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}}(\text{Fmoc})$), 7,79, 7,81 (2xs, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}}(\text{Fmoc})$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 35,4, 35,5 (C_4), 38,9 (C_2), 47,2, 47,4 (C_3 , $-\text{CH}_{(\text{Fmoc})}$), 51,8 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 66,7 ($-\text{CH}_2(\text{Fmoc})$), 69,1, 69,2 (C_{10}), 73,6, 75,0, 75,3, 75,4, 75,7 ($4x\text{-OCH}_2\text{Ph}$), 76,5, 78,4, 78,6, 78,8, 78,9 (C_5 , C_8 , C_9), 82,4 (C_6), 87,2, 87,4 (C_7), 120,1 ($2x\text{C}_{\text{Ar}}(\text{Fmoc})$), 125,7 ($2x\text{C}_{\text{Ar}}(\text{Fmoc})$), 127,2-128,6 ($22x\text{C}_{\text{Ar}}$), 137,9-138,7 ($5x\text{C}_{\text{ipso}}$), 141,4 ($\text{C}_{\text{Ar}}(\text{Fmoc})$), 144,1, 144,2 ($2x\text{C}_{\text{Ar}}(\text{Fmoc})$), 155,9 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{Fmoc})}$), 172,0 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{OMe})}$).

MS (ES+) : $m/z = 862$ [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100 %], 863 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 75 %].

5-Anhydro-1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- β -D-galactopyranose **176**



5,5 g de D-galactose (30,7 mmol) sont mis en solution dans 30 mL d'anhydride acétique et 30 mL de pyridine. Le milieu réactionnel brunit légèrement et après une nuit d'agitation à température ambiante, la réaction est terminée. 30 mL de dichlorométhane sont ajoutés puis une solution saturée de NaHCO_3 est additionnée jusqu'à la neutralité du milieu réactionnel. Les phases sont séparées, la phase organique est lavée par 30 mL d'une solution de NaCl puis séchée sur MgSO_4 . Après concentration sous vide, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 3/2. Le composé **176** est isolé sous la forme d'un mélange d'anomère α/β : 1/4 (11,5 g, 30,5 mmol, rendement quantitatif).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$; $M = 390,12 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description de l'anomère majoritaire β :

$R_f = 0,64$ (H/AE : 1/1)

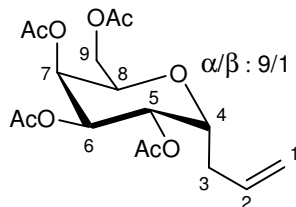
$[\alpha]^{25}_D = +25,1$ (c 1,0, CHCl_3) (Litt.²¹⁵ $[\alpha]^{25}_D = +23,4$ (c 1,0, CHCl_3))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1751 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 2,01-2,17 (m, 15H, $5x\text{CH}_3(\text{acetate})$), 4,08-4,14 (m, 3H, H_5 , $2x\text{H}_6$), 5,34 (s, 1H, H_3), 5,50 (s, 1H, H_2), 6,38 (s, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,5, 20,7, 20,9 ($5\times\text{CH}_3(\text{OMe})$), 61,2 (C_6), 66,2 (C_4), 67,2 (C_5), 67,3 (C_3), 68,5 (C_2), 89,2 (C_1), 168,6, 169,3, 169,8, 169,9, 170,2 ($5\times\text{C}=\text{O}_{(\text{acetate})}$).

4,8-Anhydro-1,2,3-tridésoxy-5,6,7,9-tétra-*O*-acétyl-D-glycero-L-manno-non-1-énitol **177**



Le sucre **176** (1,18 g, 3. mmol) est dissous dans 15 mL d'acétonitrile sous atmosphère inerte d'argon. Le milieu réactionnel est porté à 0°C puis 3 éq. d'allyltriméthylsilane (1,44 mL, 9 mmol) sont additionnés suivi de 5 éq. de $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (1,4 mL, 15 mmol). Le milieu est alors laissé revenir à température ambiante. 30 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 sont ensuite ajoutés puis le milieu est extrait trois fois par 30 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec l'éluant H/AE: 7/3. 890 mg de composé **177** sont ainsi isolés (2,4 mmol, 80 %) en mélange anomérique α/β : 9/1 et 350 mg de produit de départ sont récupérés (0,6 mmol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_9$; $M = 372,14 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du composé majoritaire α :

$R_f = 0,70$ (H/AE : 1/1)

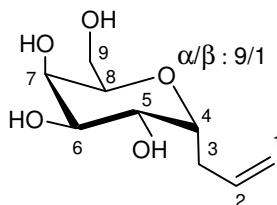
$[\alpha]_D^{25} = +18,3$ (c 1,5, CHCl_3) (Litt. $^{215} [\alpha]_D^{25} = +20,8$ (c 1,8, CHCl_3))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1739 ($\text{C}=\text{O}$) 3450 ($=\text{CH}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 2,04-2,14 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 2,31 (m, 1H, H_{3a}), 2,46 (m, 1H, H_{3b}), 4,05-4,14 (m, 2H, H_8 , H_{9a}), 4,20 (dd, $J_{8-9b} = 12,8 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 9,1 \text{ Hz}$, 1H, H_{9b}); 4,30 (dt, $J_{3-4} = 4,7 \text{ Hz}$, $J_{4-5} = 5,6 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 5,10-5,15 (m, 2H, H_5 , H_6), 5,21 (dd, $J_{6-7} = 9,2 \text{ Hz}$, $J_{7-8} = 3,2 \text{ Hz}$, H_7), 5,27 (dd, $J_{1a-2} = 5,1 \text{ Hz}$, 1H, H_{1a}), 5,41 (m, 1H, H_{1b}), 5,75 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,7, 20,8 ($4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 30,9 (C_3), 61,5 (C_9), 67,7, 67,9, 68,2, 68,3 (C_5 , C_6 , C_7 , C_8), 71,5 (C_4), 117,7 (C_1), 133,4 (C_2), 169,9, 170,0, 170,1, 170,5 ($4\times\text{C}=\text{O}_{(\text{OAc})}$).

4,8-Anhydro-1,2,3-tridésoxy-D-glycero-L-manno-non-1-énitol **178**



1 g de sucre **177** (2,7 mmol) est dissout dans 50 mL de méthanol sous atmosphère inerte d'argon puis quelques copeaux de sodium sont ajoutés à la solution. Au bout d'une heure le sucre est totalement déprotégé, la solution est alors neutralisée par de la résine acide (IRN 78). Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, le composé **178** (α/β : 9/1) ainsi

obtenu, est utilisé sans autre purification (550 mg, 2,7 mmol, rendement quantitatif). La séparation a été effectuée sur un échantillon.

$C_9H_{16}O_5$; $M = 204,10 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du composé majoritaire α :

$R_f = 0,4$ (AE/MeOH : 4/1)

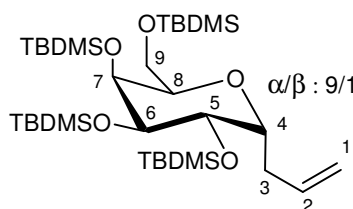
$[\alpha]^{25}_D = +80,2$ (c 1,0, MeOH) (Litt.²¹⁶ $[\alpha]^{25}_D = +88,0$ (c 1,0, MeOH))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 3589 (OH)

RMN ^1H (CD_3OD , 250 MHz) : δ (ppm) : 2,34-2,50 (m, 2H, $2\times\text{H}_3$), 3,68 (dd, 1H, $J_{5-6} = 8,5 \text{ Hz}$, $J_{6-7} = 3,1 \text{ Hz}$, H_6), 3,71-3,77 (m, 3H, H_7 , $2\times\text{H}_9$), 3,89 (dd, 1H, $J_{4-5} = 3,1 \text{ Hz}$, H_5), 3,94-4,01 (m, 2H, H_4 , H_8), 5,01-5,14 (m, 2H, $2\times\text{H}_1$), 5,88 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 250 MHz) : δ (ppm) : 33,2 (C_3), 64,5 (C_9), 72,9, 73,0, 74,7, 76,9, 78,6 (C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8), 119,7 (C_1), 139,4 (C_2).

4,8-Anhydro-1,2,3-tridésoxy-5,6,7,9-tétra-*O*-(*tert*-butyl)diméthylsilyl-D-glycero-L-mannon-1-énitol **180**



Le composé **180** (550 mg, 2,7 mmol) est dissout dans un mélange dichlorométhane/diisopropyléthylamine (60 mL, 1/1 en volume) puis 4,4 éq. de *tert*-butyldiméthylsilyl-(trifluorométhane)sulfonate sont additionnés (5 mL, 11,9 mmol). Lorsque la réaction est totale, visible par suivi CCM, le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec de l'hexane pur comme éluant. 1,4 g de composé **180** (proportion α/β : 9/1) sont isolés (2,16 mmol) avec un rendement de 80 %.

$C_{33}H_{72}O_5Si_4$; $M = 660,45 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

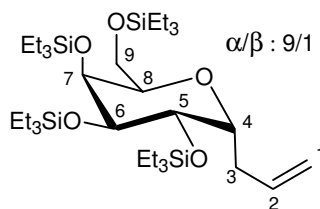
$R_f = 0,90$; 0,73 (H pur)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 3401 ($=\text{CH}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 0,07-0,13 (m, 24H, $4\times\text{-Si}(\text{CH}_3)_2$ -), 0,89-0,93 (m, 36H, $12\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 2,28-2,42 (m, 2H, $2\times\text{H}_3$), 3,74-4,05 (m, 7H, H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , $2\times\text{H}_9$), 5,01-5,13 (m, 2H, $2\times\text{H}_1$), 5,82 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : -5,1, -5,0, -4,5, -4,3, -4,2, -3,4 ($8\times\text{-Si}(\text{CH}_3)_2$ -), 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6 ($4\times\text{-C}(\text{CH}_3)_3$), 25,9, 26,0, 26,2, 26,4 ($12\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 35,8 (C_3), 61,9 (C_9), 70,5, 73,1, 76,5, 78,9, 79,9 (C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8), 116,5 (C_1), 135,3 (C_2).

4,8-Anhydro-1,2,3-tridésoxy-5,6,7,9-tétra-*O*-triéthylsilyl-D-glycero-L-manno-non-1-énitol **179**



Le composé **178** (500 mg, 2,45 mmol) est mis en solution dans 20 mL de pyridine, 8 éq. de chlorotriéthylsilane (3,3 mL, 18,8 mmol) sont additionnés goutte à goutte ainsi qu'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine. Le mélange est porté à 50°C pendant 18 heures. La pyridine est évaporée puis le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle (20 mL), lavé successivement avec une solution de NaHCO₃, à l'eau, séché sur MgSO₄ puis concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est chromatographié sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 25/2. Le composé **179** (1,1 g, 1,7 mmol) est ainsi isolé avec un rendement de 70 % (proportion α/β : 9/1).

C₃₃H₇₂O₅Si₄, M = 660,45 g.mol⁻¹ ; huile

R_f = 0,91 (H/AE : 9/1)

[α]_D²⁵ = - 12,8 (c 1,5, CHCl₃)

I.R, film, (v, cm⁻¹) : 3417 (=CH)

Analyse : Calculée : C : 59,94 H : 11,07, Trouvée : C : 59,73 H : 11,14.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ (ppm) : 0,50-0,72 (m, 36H, 12x-SiCH₂CH₃), 0,88-1,03 (m, 24H, 12x-SiCH₂CH₃), 2,27-2,47 (m, 2H, 2xH₃), 3,42-4,21 (m, 8H, H₄, H₅, H₆, H₇, H₈, H₉, 2xH₁₀), 4,98-5,12 (m, 2H, 2xH₁), 5,87 (m, 1H, H₂).

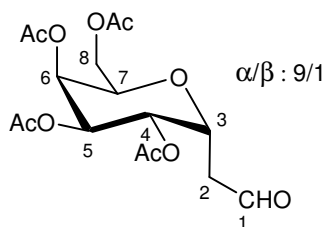
Description du composé majoritaire α :

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 4,4, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3 (12x-SiCH₂CH₃), 6,9, 7,0 (12x-SiCH₂CH₃), 37,6 (C₃), 64,9 (C₉), 74,2 (C₄), 80,5, 82,82, 84,7, 86,7 (C₅, C₆, C₇, C₈), 116,6 (C₁), 135,5 (C₂).

Description du composé β :

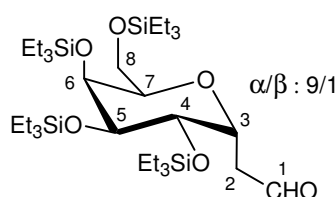
RMN ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 4,4, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3 (12x-SiCH₂CH₃), 6,9, 7,0 (12x-SiCH₂CH₃), 33,7 (C₃), 65,7 (C₉), 74,7 (C₄), 78,7, 79,3, 81,1, 88,9 (C₅, C₆, C₇, C₈), 116,3 (C₁), 136,0 (C₂).

3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl-D-glycero-L-manno-octose **185**

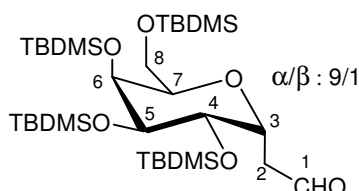


Le composé **177** (1,4 g, 3,8 mmol) est mis en réaction suivant la procédure générale **6** d'oxydation à l'ozone. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 3/2. Le composé **185** (1,4 g, 3,7 mmol) est isolé avec un rendement quantitatif sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (α/β : 9/1).

C₁₆H₂₂O₁₀ ; M = 374,12 g.mol⁻¹ ; huile.

Description du composé majoritaire α : $R_f = 0,41$ (H/AE : 7/3) $[\alpha]_D^{25} = +87,1$ (c 2,1, CHCl_3)I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1747 ($\text{C}=\text{O}$)**RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) :** δ (ppm) : 2,03, 2,04, 2,06, 2,11 (4xs, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 2,65-2,76 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 4,04-4,15 (m, 3H, H_7 , $2\times\text{H}_8$), 4,31 (m, 1H, H_3), 5,18 (dd, 1H, $J_{4-5} = 8,7$ Hz, $J_{5-6} = 3,0$ Hz, H_5), 5,27 (dd, 1H, $J_{3-4} = 4,8$ Hz, H_4), 5,41 (dd, 1H, H_6), 9,72 (m, 1H, CHO).**RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) :** δ (ppm) : 20,8 ($4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 42,0 (C_2), 60,9 (C_8), 66,7, 67,0, 67,8, 67,9 (C_4 , C_5 , C_6 , C_7), 69,7 (C_3), 169,7, 169,9, 170,0 ($4\times\text{C}=\text{O}(\text{OAc})$), 170,7 (CHO).**3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-triéthylsilyl-D-glycero-L-manno-octose 181**

1,4 g de composé **179** (2,1 mmol) sont oxydés selon la procédure générale **6** d'oxydation à l'ozone. Une purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 98/2 conduit à 1,1 g de composé **181** (proportion α/β : 9/1) (1,6 mmol, 78 %).

 $\text{C}_{32}\text{H}_{70}\text{O}_6\text{Si}_4$; $M = 662,42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; huile.Description du mélange : $R_f = 0,85$ (H pur) $[\alpha]_D^{25} = -0,7$ (c 0,5, CHCl_3)I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1735 ($\text{C}=\text{O}$)**RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) :** δ (ppm) : 0,07-0,20 (m, 60H, $12\times\text{-SiCH}_2\text{CH}_3$, $12\times\text{-SiCH}_2\text{CH}_3$), 2,63-2,90 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,54-4,60 (m, 7H, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , $2\times\text{H}_8$), 9,78 (s, 1H, CHO).**RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) :** δ (ppm) : 4,3, 4,9, 5,0, 5,2, 5,4 ($12\times\text{-SiCH}_2\text{CH}_3$), 6,8, 6,9, 7,0 ($12\times\text{-SiCH}_2\text{CH}_3$), 32,8 (C_3), 66,1 (C_9), 74,7 (C_4), 78,7, 79,3, 81,1, 88,9 (C_5 , C_6 , C_7 , C_8), 171,2 (CHO).**3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-(*tert*-butyl)diméthylsilyl-D-glycero-L-manno-octose 183**

Le composé **180** (600 mg, 0,98 mmol) est oxydé selon la procédure générale **6** d'oxydation à l'ozone. Le composé **183** (600 mg, 0,90 mmol, 92 %) est isolé sous la forme d'un mélange d'anomère (α/β : 9/1) après une chromatographie sur gel de silice (mélange éluant H/AE : 99/1).

$C_{32}H_{70}O_6Si_4$; $M = 662,42 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

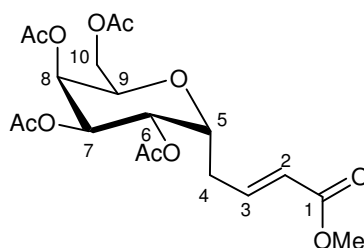
$R_f = 0,90$ (H pur)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1741 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 0,07-0,13 (m, 24H, 4x-Si(CH_3)₂-), 0,85-0,90 (m, 36H, 12x $\text{CH}_3(\text{tBu})$), 2,57-2,77 (m, 2H, 2x H_2), 3,67-4,35 (m, 7H, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , 2x H_8), 9,78 (m, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : -5,0, -4,8, -4,6, -4,3, -3,3 (8x-Si(CH_3)₂-), 18,0, 18,4, 18,7, 19,0, 19,1 (4x-C(CH_3)₃), 25,3, 25,6, 26,0, 26,4 (12x $\text{CH}_3(\text{tBu})$), 37,4 (C_3), 70,1 (C_9), 70,7, 72,8, 76,1, 78,4, 80,3 (C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8), 171,4 (CHO).

5,9-Anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-O-acétyl-D-glycero-L-manno-dec-2-énoate de méthyle 186



D'après la procédure générale **5**, 1,4 g d'aldéhyde **185** (3,7 mmol) en présence de 3,1 g de carboalcoxyméthylène triphénylphosphorane de méthyle (2,5 éq., 9,2 mmol) sont convertis en ester **186** (1,5 g, 3,4 mmol, 92 %).

$C_{19}H_{26}O_{11}$; $M = 430,15 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,21$ (H/AE : 2/3)

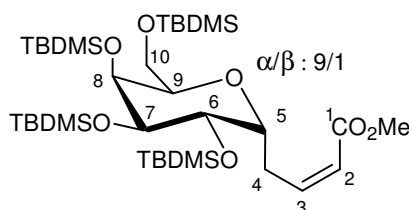
$[\alpha]_D^{25} = +18,0$ (c 0,4, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1750 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 2,06, 2,07, 2,10, 2,14 (4xs, 12H, 4x $\text{CH}_3(\text{OAc})$), 2,45 (m, 1H, H_{4a}), 2,62 (m, 1H, H_{4b}), 3,74 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,03-4,22 (m, 2H, H_9 , H_{10a}), 4,30 (m, 1H, H_{10b}), 4,39 (m, 1H, H_5), 5,23 (dd, 1H, $J_{6-7} = 8,9 \text{ Hz}$, $J_{7-8} = 3,2 \text{ Hz}$, H_7), 5,28 (dd, 1H, $J_{5-6} = 4,8 \text{ Hz}$, H_6), 5,43 (dd, 1H, H_8), 5,96 (d, 1H, $J_{2-3} = 15,7 \text{ Hz}$, H_2), 6,92 (m, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 21,0, 21,1 (4x $\text{CH}_3(\text{OAc})$), 29,9 (C_4), 51,9 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 61,6 (C_{10}), 67,7 (C_4), 68,1, 68,7 (C_6 , C_7), 69,2 (C_9), 70,9 (C_5), 124,0 (C_2), 144,0 (C_3), 166,8 (C=O(OMe)), 170,1, 170,2, 170,4, 171,0 (4xC=O(OAc)).

5,9-Anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-O-(tert-butyl)diméthylsilyl-D-glycero-L-manno-dec-2-énoate de méthyle 184



L'aldéhyde **183** (250 mg, 0,4 mmol) est converti selon la méthode générale de réaction de Wittig **5**. Une purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 98/2 permet d'obtenir 232 mg de composé **184** (0,32 mmol, 80 %) ainsi que 26 mg de l'anomère β (0,03 mmol, 7 %).

$C_{35}H_{74}O_7Si_4$, $M = 718,45 \text{ g.mol}^{-1}$; huile

Description du composé majoritaire α :

$R_f = 0,45$ (H/AE : 98/2)

$[\alpha]_D^{25} = + 270,2$ (c 0,6, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1728 (C=O)

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ (ppm) : 0,05-0,11 (m, 24H, 4x-Si(CH_3)₂-), 0,88-0,90 (m, 36H, 12x $CH_3(tBu)$), 2,46-2,55 (m, 2H, 2x H_4), 3,57 (dd, 1H, $J_{9-10a} = 5,0 \text{ Hz}$, $J_{gem} = 10,1 \text{ Hz}$, H_{10a}), 3,67 (dd, 1H, $J_{9-10b} = 5,7 \text{ Hz}$, H_{10b}), 3,73 (s, 3H, $CH_3(OMe)$), 3,79-4,22 (m, 5H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9), 6,93 (d, 1H, $J_{2-3} = 15,7 \text{ Hz}$, H_2), 7,01 (dt, 1H, $J_{3-4} = 6,8 \text{ Hz}$, H_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) : δ (ppm) : -4,9, -4,1, -4,0, -3,9, -3,7, -3,6 (8x-Si(CH_3)₂-), 18,2, 18,6, 18,8 (4x-C(CH_3)₃), 26,0, 26,5 (12x $CH_3(tBu)$), 36,3 (C_4), 51,7 ($CH_3(OMe)$), 65,6 (C_{10}), 74,5, 81,0, 83,6, 84,0, 86,7 (C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9), 123,0 (C_3), 146,3 (C_2), 167,4 (C=O_(ester)).

Description du composé β :

$R_f = 0,43$ (H/AE : 98/2)

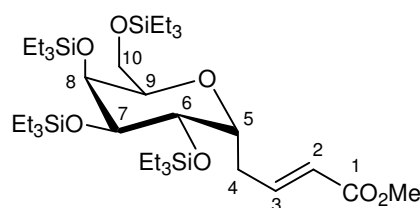
$[\alpha]_D^{25} = - 153,6$ (c 0,2, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1725 (C=O) 3428 (=CH)

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ (ppm) : 0,03-0,13 (m, 24H, 4x-Si(CH_3)₂-), 0,89-0,95 (m, 36H, 12x $CH_3(tBu)$), 2,11-2,25 (m, 2H, 2x H_4), 3,47 (m, 1H, H_6), 3,72 (s, 3H, $CH_3(OMe)$), 3,73-3,78 (m, 3H, H_7 , 2x H_{10}), 3,91-3,98 (m, 2H, H_5 , H_9), 4,23 (m, 1H, H_8), 5,98 (d, 1H, $J_{2-3} = 5,8 \text{ Hz}$, H_2), 7,03 (ddd, 1H, $J_{3-4a} = 7,1 \text{ Hz}$, $J_{3-4b} = 6,5 \text{ Hz}$, H_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) : δ (ppm) : -5,4, -5,2, -4,8, -4,4, -4,3, -4,1 (4x-Si(CH_3)₂-), 18,1, 18,2, 18,4 (4x-C(CH_3)₃), 25,8, 26,1 (12x $CH_3(tBu)$), 33,9 (C_4), 51,4 ($CH_3(OMe)$), 58,6 (C_{10}), 65,8 (C_5), 67,4 (C_8), 73,6 (C_7), 73,9 (C_6), 79,6 (C_9), 122,6 (C_3), 146,4 (C_2), 166,9 (C=O_(ester)).

5,9-Anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-triéthylsilyl-D-glycero-L-manno-dec-2-énoate de méthyle **182**



L'aldéhyde **181** (900 mg, 2,1 mmol) est converti selon la méthode générale de réaction de Wittig **5**. Une purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 99/1 permet d'obtenir 753 mg de composé **182** (1,05 mmol, 50 %) de configuration α .

$C_{35}H_{74}O_7Si_4$; $M = 718,45 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,21$ (H/AE : 99/1)

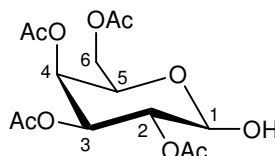
$[\alpha]_D^{25} = + 351,9$ (c 1,3, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1725 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 0,12-0,14 (m, 60H, $12\text{x-SiCH}_2\text{CH}_3$, $12\text{x-SiCH}_2\text{CH}_3$), 2,42-2,55 (m, 2H, 2xH_4), 3,58-3,89 (m, 6H, H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , 2xH_{10}), 3,73 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,01 (m, 1H, H_5), 5,94 (d, 1H, $J_{2-3} = 15,5$ Hz, H_2), 7,00 (td, 1H, $J_{3-4} = 6,8$ Hz, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : -0,3, 0,3, 0,5, 0,6 ($12\text{x-SiCH}_2\text{CH}_3$, $12\text{x-SiCH}_2\text{CH}_3$), 30,0 (C_4), 51,5 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 60,0 (C_{10}), 69,9, 70,9, 71,9, 72,2, 75,2 (C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9), 122,6 (C_2), 146,7 (C_3), 167,0 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{ester})}$).

2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl-D-mannopyranose **187**



Mode opératoire de déprotection à l'acétate d'hydrazine :

Sous atmosphère d'argon, l'hydrazine (525 mg, 1,3 éq.), l'acétate de sodium (630 mg, 1,3 éq.) et quelques grains de tamis moléculaire (3A) sont mis en solution dans 20 mL de diméthylformamide. Le mélange est porté à 50°C pendant 10 minutes puis le composé **176** (2,3 g, 5,9 mmol), préalablement dilué dans un minimum de diméthylformamide, est additionné. Après 2 heures, la réaction est terminée. Le milieu est dilué avec 45 mL d'acétate d'éthyle puis lavé par une solution saturée de saumure. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 3/2. 1,6 g de sucre **187** sont obtenus (4,7 mmol, 80 %).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$; $M = 348,11 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe.

$R_f = 0,37$ (H/AE : 1/1)

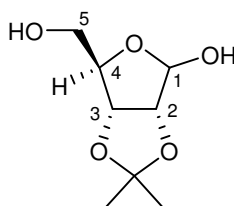
$P_f = 105^\circ\text{C}$ (Litt. ²¹⁷ 112°C)

$[\alpha]_D^{25} = +30,1$ (c 1, CHCl_3) (Litt. ²¹⁷ $[\alpha]_D^{25} = +23,3$ (c 1,5, CHCl_3))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 3420 (OH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 2,00, 2,06, 2,10, 2,11 (4xs, 12H, $4\text{xCH}_3(\text{OAc})$), 4,04-4,17 (m, 3H, H_5 , 2xH_6), 5,15 (dd, 1H, $J_{1-2} = 3,8$ Hz, $J_{2-3} = 10,6$ Hz, H_2), 5,39-5,48 (m, 2H, H_3 , H_4), 5,53 (d, 1H, H_1).

2,3-*O*-(Isopropylidène)-D-ribofuranose **188**



Dans un erlenmeyer de 250 mL, 2 g de D-ribose (13,5 mmol) sont mis en suspension dans 75 mL d'acétone anhydre. La suspension est refroidie à 0°C et 1,8 mL d'acide sulfurique à 95% sont ajoutés au goutte à goutte. On observe une dissolution lente du sucre et l'apparition d'une coloration jaune. Lorsque la réaction est terminée, le milieu est neutralisé avec du carbonate de sodium, il se décolore. Après filtration, le brut réactionnel est concentré sous vide et recristallisé dans le mélange dichlorométhane/hexane. On obtient 2,05 g de composé protégé **188** (10,8 mmol, 80 %) sous la forme d'un solide blanc.

$C_8H_{14}O_5$; $M = 190,08 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe.

Description du mélange :

$R_f = 0,77$ (H/AE : 3/7)

$P_f = 121^\circ\text{C}$ (Litt.²¹⁸ 125°C)

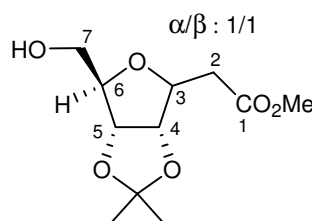
$[\alpha]^{25}_D = -30,3$ (c 1, CHCl_3) (Litt.²¹⁸ $[\alpha]^{25}_D = -25,9$ (c 1,1, CHCl_3))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 3530 (OH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,33, 1,49 (2xs, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3,75 (dd, 1H, $J_{4-5a} < 1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 2,9$ Hz, H_{5a}), 3,77 (dd, 1H, $J_{4-5b} < 1$ Hz, H_{5b}), 4,42 (m, 1H, H_4), 4,60 (d, 1H, $J_{2-3} = 5,8$ Hz, H_3), 4,86 (d, 1H, H_2), 5,43 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 26,3 ($2\times\text{CH}_3$), 63,6 (C_5), 81,6, 86,7, 87,7 (C_2 , C_3 , C_4), 96,9 (C_1), 102,8 ($\text{C}_{\text{q(acétal)}}$).

3,6-Anhydro-2-désoxy-4,5-*O*-(isopropylidène)-D-*altro*-heptonate de méthyle 189



1,9 g de sucre **188** (10 mmol) sont convertis selon la procédure générale **5** de la réaction de Wittig avec 8,3 g de carboalcoxyméthylène triphénylphosphorane de méthyle (2,5 équ., 25 mmol). Une chromatographie sur gel de silice avec le gradient d'éluant H/AE : 3/7 à AE pur, permet d'obtenir 1,9 g de composé **189** (8 mmol, 80 %) sous la forme d'un mélange d'anomère en proportion équivalente.

$C_{11}H_{18}O_6$; $M = 246,11 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

$R_f = 0,60$ (AE pur)

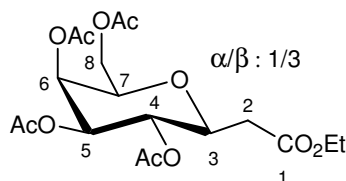
$[\alpha]^{25}_D = +11,1^\circ$ (c 0,5, CHCl_3) (Litt.²¹⁹ $[\alpha]^{25}_D = +8^\circ$ (c 0,376, CHCl_3))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1732 (C=O), 3478 (OH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,45-1,53 (m, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2,35 (s large, 1H, -OH), 2,66-2,76 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,60-3,83 (m, 2H, $2\times\text{H}_7$), 3,69 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,13-4,41 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6), 4,71 (m, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 24,8, 26,1 ($2\times\text{CH}_3$), 34,3 (C_2), 51,7 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 61,9 (C_7), 76,9, 81,3, 82,4, 84,3 (C_3 , C_4 , C_5 , C_6), 112,5 (C_q), 171,5 ($\text{C=O}_{\text{(ester)}}$).

3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl-D-*glycero*-L-*gluco*-octonate d'éthyle 191



Sous une atmosphère d'argon, 1,72 g de lactol **187** (4,9 mmol) et le zinc (granulométrie $< 10 \mu$) (5 g, 78,6 mmol, 16 équ.) sont mis en suspension dans 25 mL de benzène anhydre. 5 équ. de

n-tributylphosphine (6,1 mL, 25 mmol) sont alors ajoutés au goutte à goutte suivie de 5 éq. de bromoacétate d'éthyle (2,3 mL, 25 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 18 heures. Le brut réactionnel est ensuite filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 7/3. 819 mg de composé **191** (1,9 mmol, 40 %) sont isolés (α/β : 1/3 estimation RMN ^1H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$; $M = 418,15 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

$R_f = 0,25$ (H/AE : 7/3)

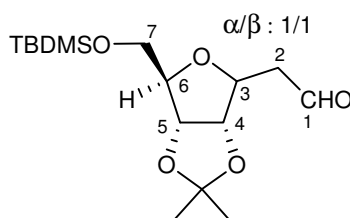
$[\alpha]_D^{25} = +22,4$ (c 1,4, CHCl_3) (Litt. $^{152} [\alpha]_D^{25} = +13,5$ (c 1,5, CHCl_3))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1742 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,36-1,45 (m, 3H, $\text{CH}_3(\text{OEt})$), 2,00-2,11 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_3(\text{OAc})$), 2,49-2,68 (m, 2H, $2 \times \text{H}_2$), 3,87-4,50 (m, 6H, H_3 , H_7 , $2 \times \text{H}_8$, $\text{CH}_2(\text{OEt})$), 5,01-5,42 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 14,5 ($\text{CH}_3(\text{OEt})$) 20,5, 20,6, 20,7, 20,8 ($4 \times \text{CH}_3(\text{OAc})$), 39,2 (C_2), 60,7 ($\text{CH}_2(\text{OEt})$), 61,5 (C_8), 67,6, 68,9, 71,5, 74,2, 75,6 (C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7), 170,2, 170,3, 170,5 ($4 \times \text{C}=\text{O}(\text{OAc})$, $\text{C}=\text{O}(\text{ester})$).

3,6-Anhydro-2-désoxy-4,5-O-(isopropylidène)-7-O-(tert-butyldiméthylsilyl)-D-altrio-heptose 193



L'ester **192** (5,8 g, 16 mmol) en solution dans 100 mL de toluène, sous atmosphère d'argon, est placé à -78°C . 1,2 éq. de DIBAL-H (10,5 mL, 18 mmol) sont alors additionnés au goutte à goutte. Au bout de 2 heures, 150 mL d'une solution de sels de Rochelle sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite laissé sous agitation pendant 2 heures. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite par petites fractions avec du dichlorométhane ($3 \times 150 \text{ mL}$). Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie avec l'éluant H/AE : 4/1. 2,8 g de composé **193** (8,3 mmol, 52 %) sont ainsi isolés sous la forme d'un mélange d'anomère (rapport 1/1 estimation RMN ^1H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$; $M = 330,19 \text{ g.mol}^{-1}$; huile

Description du mélange :

$R_f = 0,35$ (H/AE : 7/3)

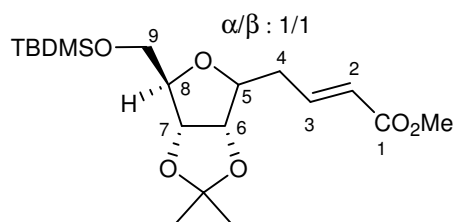
$[\alpha]_D^{25} = -11,4$ (c 1,0, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) 1727 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 0,02 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$), 0,85 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3(\text{tBu})$), 1,30, 1,48 (2xs, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1,73-1,94 (m, 2H, $2 \times \text{H}_2$), 3,67-3,74 (m, 2H, $2 \times \text{H}_7$), 3,95-4,02 (m, 2H, H_3 , H_6), 4,32 (m, 1H, H_4), 4,59 (m, 1H, H_5), 9,75 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : -5,3, -5,5 ($2 \times -\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$), 18,3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25,5 ($3 \times \text{CH}_3(\text{tBu})$), 25,9, 27,5 ($3 \times \text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 47,3 (C_2), 63,6 (C_7), 79,9, 81,9, 84,7, 84,9 (C_3 , C_4 , C_5 , C_6), 114,1 ($\text{C}_{\text{q}}(\text{acétal})$), 200,3 ($-\text{CHO}$).

5,8-Anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7-*O*-(isopropylidène)-9-*O*-(*tert*-butyldiméthylsilyl)-*D*-altro-dec-2-énionate de méthyle **194**



L'aldéhyde **193** (2,8 g, 8,4 mmol) est mis en réaction suivant la procédure générale **5** avec 7 g de carboalcoxyméthylène triphénylphosphorane de méthyle (2,5 éq., 21 mmol). Une purification par chromatographie sur gel de silice avec le gradient d'élution H/AE : 9/1 à 7/3, permet d'obtenir 2,9 g de composé **194** (7,56 mmol, 90 %) avec un ratio α/β : 1/1 (estimation RMN ^1H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$; $M = 386,21 \text{ g.mol}^{-1}$; huile

Description du produit α :

$R_f = 0,83$ (H/AE : 7/3)

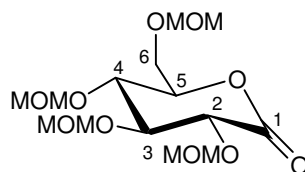
$[\alpha]^{25}_D = -20,6$ (c 1,0, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1739 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 0,04 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$), 0,87 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 1,31, 1,50 (2xs, 6H, $2\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 2,46-2,50 (m, 2H, $2\times\text{H}_4$), 3,69 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 3,66-3,70 (m, 2H, $2\times\text{H}_9$), 3,93-4,05 (m, 2H, H_5 , H_8), 4,32 (m, 1H, H_6), 4,59 (m, 1H, H_7), 5,89 (d, 1H, $J_{2-3} = 15,1 \text{ Hz}$, H_2), 6,93 (m, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : -5,0 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$), 18,4 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25,9 ($3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 25,7, 27,5 ($2\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 36,4 (C_4), 51,5 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 63,7 (C_9), 81,9 (C_5), 83,2 (C_7), 84,4 (C_6), 84,7 (C_8), 114,1 ($\text{C}_q(\text{acétal})$), 123,4 (C_2), 144,6 (C_3), 166,7 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{ester})}$).

2,3,4,6-Tétra-*O*-méthoxyméthyl-D-glucono-1,5-lactone **196**



A 0°C, la gluconolactone **195** (6 g, 33,7 mmol) est mise en suspension dans 300 mL de dichlorométhane. 5 éq. de diisopropyléthylamine (16,8 mL, 101,1 mmol) sont additionnés ainsi que 5 éq. de chlorure de méthoxyméthyle (18,5 mL, 185,5 mmol). La solution est protégée de la lumière puis 3,7 g de iodure de tétrabutylammonium (0,3 éq., 11 mmol) sont ajoutés. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé par une solution saturée de NH_4Cl (200 mL) et par une solution de saumure (200 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur gel de silice du résidu (éluant H/AE : 7/3) conduit au composé **196** (10,1 g, 28,7 mmol) avec un rendement de 85 %.

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$; $M = 354,15 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,28$ (H/AE : 1/1)

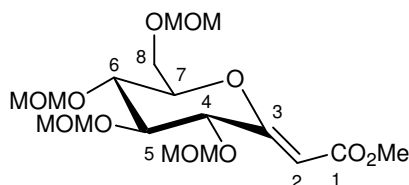
$[\alpha]^{25}_D = +125,2$ (c 2,0, CHCl_3) (Litt. $^{220} [\alpha]^{25}_D = +118,4$ (c 2,15, CH_2Cl_2))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1757 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 3,37, 3,39, 3,41, 3,43 (4xs, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{MOM})$), 3,80-3,83 (m, 2H, $2\times\text{H}_6$), 4,00-4,14 (m, 2H, H_3 , H_4), 4,31 (d, 1H, $J_{2-3} = 6,6$ Hz, H_2), 4,57 (m, 1H, H_5), 4,67-4,98 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2(\text{MOM})$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 55,4, 56,0, 56,1, 56,2 ($4\times\text{CH}_3(\text{MOM})$), 66,1 (C_6), 73,7 (C_3), 74,7 (C_4), 78,4 (C_5), 96,6 (C_2), 96,7, 96,8, 96,9, 97,1 ($4\times\text{CH}_2(\text{MOM})$), 168,7 (C=O).

4,5,6,8-Tétra-*O*-méthoxyméthyl-D-gluc-oct-2-énoate de méthyle **197**



Mode opératoire de la réaction de Wittig dans un autoclave:

1,7 g de lactone **196** (4,8 mmol) sont mis en solution dans 60 mL de toluène anhydre dans un autoclave. Après avoir ajouté 2,5 éq. de carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane (4 g, 12 mmol), le mélange réactionnel est porté à reflux du toluène pendant 18 heures. Le brut est ensuite concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 7/3. 1,52 g de composé **197** (3,7 mmol, 77 %) sont ainsi isolés.

Mode opératoire de la réaction de Wittig au micro-ondes:

200 mg de lactone **196** (0,56 mmol) sont mis en solution dans 2 mL de toluène anhydre en présence de 1,2 éq. de carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane (220 mg, 0,67 mmol). La réaction est chauffée par micro-ondes (modèle CEM) avec une puissance de 80W, pendant 10 minutes à une température de 100°C. Le brut est ensuite concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 7/3. 172 mg de composé **197** (0,42 mmol, 75 %) sont ainsi isolés.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$; $M = 410,18 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,31$ (H/AE : 1/1)

$[\alpha]_D^{25} = +13,3$ (c 0,9, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1654 (C=C) 1722 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 3,40-3,41 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{MOM})$), 3,67 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 3,77-3,97 (m, 4H, H_5 , H_6 , $2\times\text{H}_8$), 4,19 (d, 1H, $J_{4-5} = 3$ Hz, H_4), 4,40 (m, 1H, H_7), 4,60-4,84 (m, 9H, H_2 , $4\times\text{CH}_2(\text{MOM})$).

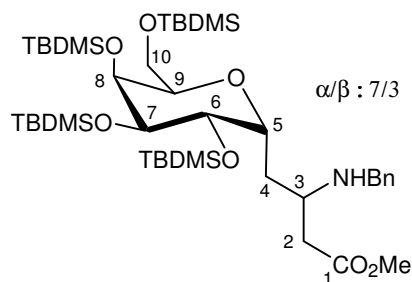
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 50,9 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 55,2, 55,8, 55,9, 56,0 ($4\times\text{CH}_3(\text{MOM})$), 65,7 (C_8), 74,0 (C_5), 75,0 (C_6), 75,8 (C_7), 78,5 (C_4), 93,8 (C_2), 96,4, 96,5, 96,8, 99,0 ($4\times\text{CH}_2(\text{MOM})$), 160,7 (C_3), 165,0 (C=O(OMe)).

Mode opératoire de la réduction chimique de l'*exo*-glycal **197**

500 mg de composé **197** (1,22 mmol) sont mis en solution dans 15 mL de méthanol à froid. Une solution de $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (0,4 %) dans le méthanol y est additionnée au goutte à goutte à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes puis 8 éq. de NaBH_4 sont ajoutés (369 mg, 9,8 mmol) toujours à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite laissée revenir à température ambiante, traité avec de l'acide acétique (2×10 mL), filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est partitionné entre une solution saturée de NaHCO_3 (2×20 mL) et du dichlorométhane (2×20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 ,

concentrées sous pression réduite. Le brut est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 1/1. Les deux produits ainsi isolés (50 mg et 60 mg) n'ont pas pu être identifiés mais ne correspondent pas au produit souhaité.

3-Benzylamino-5,9-anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-(*tert*-butyl)diméthylsilyl-D-glycero-L-manno-dec-2-énoate de méthyle **198**



Le composé **184** de configuration anomérique α (700 mg, 0,97 mmol) est mis en solution dans 10 mL de benzylamine. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 jours puis 2 jours supplémentaire à 50°C. Le milieu réactionnel est alors concentré sous vide, repris par 10 mL d'acétate d'éthyle puis lavé successivement par une solution saturée de NH_4Cl (jusqu'à neutralité du milieu), une solution de saumure (20 mL) puis à l'eau (20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , concentrée sous pression réduite, chromatographiée sur gel de silice avec un mélange éluant H/A : 9/1. Le composé **198** (400 mg, 0,5 mmol) est ainsi isolé sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (7/3 estimation RMN ^1H) avec un rendement de 50 %.

$\text{C}_{42}\text{H}_{83}\text{NO}_7\text{Si}_4$; $M = 825,52 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

Description du mélange :

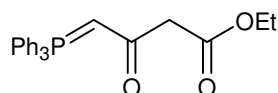
$R_f = 0,13$ (H/AE : 9/1)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1738 ($\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 0,04-0,11 (m, 24H, $4\times\text{-Si}(\text{CH}_3)_2$ -), 0,89-0,97 (m, 36H, $12\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 1,78-1,84 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 2,52-2,81 (m, 2H, $2\times\text{H}_4$), 3,49-4,25 (m, 8H, H_3 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , $2\times\text{H}_{10}$), 5,31 (s, 2H, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$), 7,23-7,61 (m, 5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : -5,2, -4,5, -4,2, -4,0, -3,8, -3,6 ($4\times\text{-Si}(\text{CH}_3)_2$ -), 18,0, 18,2, 18,5 ($4\times\text{-C}(\text{CH}_3)_3$), 25,9, 26,0, 26,1 ($12\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 50,9 (C_2), 51,1 (C_3), 51,6 ($\text{CH}_3(\text{ester})$), 52,9 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 53,5 (C_4), 64,8, 66,7 (C_{10}), 74,6, 75,0, 80,5, 80,7, 81,9, 84,9, 85,3 (C_5 , C_8 , C_7 , C_6 , C_9), 127,1, 128,5, 128,8, 130,0 ($5\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 150,4 (C_{ispo}), 172,9 ($\text{C}=\text{O}(\text{ester})$).

3-Oxo-4-(triphénylphosphoranilydène)butyrate d'éthyle **199**



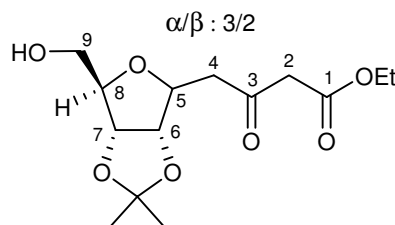
25 g de triphénylphosphine (0,1 mmol) sont mis en solution dans 80 mL de tétrahydrofurane. 1,25 éq. de 3-oxo-4-chlorobutyrate d'éthyle (20 g, 0,125 mmol) sont additionnés. La solution est chauffée à 50°C et maintenue sous agitation pendant 20 heures. Un précipité blanc apparaît, il est filtré, lavé au tétrahydrofurane puis séché sous vide. Le produit est mis en solution dans 100 mL de tétrahydrofurane puis 1,5 éq. de carbonate de sodium solide (16 g,

0,15 mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est alors filtré puis concentré sous vide. 30 g de composé **199** (0,07 mmol, 70 %) sont ainsi isolés et utilisés sans autre purification.

$C_{24}H_{23}O_3P$; $M = 390,14 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe.

Pf = 105°C produit commercial Pf = 101°C

5,8-Anhydro-2,4-désoxy-6,7-*O*-(isopropylidène)-3-oxo-D-*allo*-nonate d'éthyle **200**



Le composé **188** (2,77 g, 14,6 mmol) est dérivé en ester d'éthyle selon la procédure **5** en présence de 9,8 g de phosphorane **199** (1,75 éq., 25,5 mmol). Une chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 1/1 conduit à 3,36 g de composé **200** (11,1 mmol, 75 %) isolé sous la forme d'un mélange d'anomères (α/β : 3/2).

$C_{14}H_{22}O_7$; $M = 302,14 \text{ g.mol}^{-1}$; huile

Description du mélange :

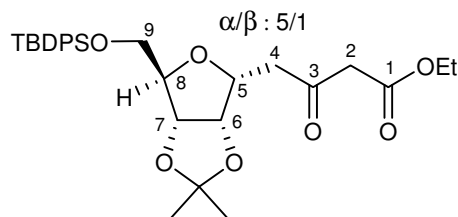
$R_f = 0,51$ et $0,47$ (H/AE : 1/4)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1725, 1733 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,31-1,53 (m, 9H, $\text{CH}_3(\text{OEt})$, $2 \times \text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 2,81-2,98 (m, 2H, $2 \times \text{H}_4$), 3,50 (m, 1,5H, H_2), 3,59-3,82 (m, 2,5H, H_2 , $2 \times \text{H}_9$), 4,03-4,84 (m, 6H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , $\text{CH}_2(\text{OEt})$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 14,2 ($\text{CH}_3(\text{OEt})$), 24,8, 25,5, 26,5, 27,5 ($2 \times \text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 45,6 (C_4), 50,1 (C_2), 61,7, 62,6 (C_9), 63,7 ($\text{CH}_2(\text{OEt})$), 80,5 (C_5), 81,4, 81,8 (C_7), 84,1, 84,9 (C_8), 87,0, 87,9 (C_6), 103,0 ($\text{C}_q(\text{acétal})$), 167,3 ($\text{C}=\text{O}(\text{ester})$), 201,0 (C_3).

5,8-Anhydro-2,4-désoxy-6,7-*O*-(isopropylidène)-3-oxo-9-*O*-(*tert*-butyldiphénylsilyl)-D-*allo*-nonate d'éthyle **201**



3,3 g de composé **200** (11 mmol), en solution dans 30 mL de pyridine, sont mis en présence de 1,2 éq. de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane (3,5 mL, 13 mmol). Après 18 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 9/1. Le composé **201** (4,7 g, 8,8 mmol) est ainsi isolé avec un rendement de 70 %. L'autre diastéréoisomère est formé à hauteur de 10 % (estimation RMN ^1H).

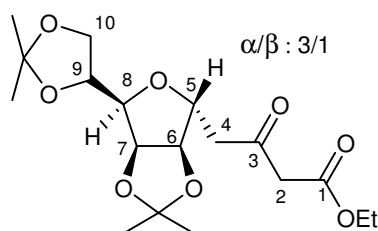
$C_{30}H_{40}O_7\text{Si}$; $M = 540,25 \text{ g.mol}^{-1}$; huile

Description du composé majoritaire α : $R_f = 0,72$ (H/AE : 4/1) $[\alpha]_D^{25} = -35,3$ (c 1,1, CHCl_3)I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1720, 1741 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 1,09 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 1,28 (t, 3H, $\text{CH}_3(\text{OEt})$), 1,37, 1,56 (2xs, 6H, $2\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 2,86 (dd, 2H, $J_{4a-5} = 5,0$ Hz, $J_{4b-5} = 6,1$ Hz, H_{4a} , H_{4b}), 3,46, 3,47 (2xs, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,79 (dd, 2H, $J_{8-9a} = 3,7$ Hz, $J_{8-9b} = 3,5$ Hz, H_{9a} , H_{9b}), 4,10 (m, 1H, H_8), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2(\text{OEt})$), 4,33 (m, 1H, H_5), 4,42 (dd, 1H, $J_{5-6} = 5,0$ Hz, $J_{6-7} = 6,5$ Hz, H_6), 4,75 (dd, 1H, $J_{7-8} = 3,5$ Hz, H_7), 7,38-7,47, 7,66-7,74 (2xm, 10H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 14,5 ($\text{CH}_3(\text{OEt})$), 19,7 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26,0, 27,9 ($2\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 27,2 ($3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 47,2 (C_4), 50,2 (C_2), 61,7 ($\text{CH}_2(\text{OEt})$), 64,5 (C_9), 80,7 (C_5), 82,0 (C_7), 84,9, 85,0 (C_8 , C_6), 114,7 ($\text{C}_{\text{q}(\text{acétal})}$), 128,1, 128,2, 130,0, 130,2, 133,2, 133,5, 135,2, 136,0 ($10\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 167,3 ($\text{C=O}(\text{ester})$), 201,2 (C_3).

5,8-Anhydro-2,4-désoxy-6,7:9,10-di-O-(isopropylidène)-3-oxo-D-glycero-D-galactodécanonate d'éthyle **203**



Le composé **202** (4 g, 15 mmol) est converti en cétoester **203** d'après la procédure générale **5** en présence de 10,4 g de phosphorane **199** (1,75 éq., 26 mmol). Le mélange éluant utilisé pour la purification est H/AE : 4/1. 2,97 g de composé **203- α** (8 mmol, 53 %) sont isolé ainsi que 1,48 g de composé **203- β** (4 mmol, 26 %).

 $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_8$; $M = 372,18$ g.mol $^{-1}$; huile $[\alpha]_D^{25} = +7,7$ (c 1,3, CHCl_3)I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1717, 1744 (C=O)Description du composé majoritaire α : $R_f = 0,75$ (H/AE : 4/1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 1,25 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz, $\text{CH}_3(\text{OEt})$), 1,29, 1,32, 1,39, 1,45 (4xs, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 2,71 (dd, 2H, $J_{4a-5} = 6,6$ Hz, $J_{4b-5} = 7,5$ Hz, $J_{\text{gem}} = 13,1$ Hz, H_{4a} , H_{4b}), 3,44 (s, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,75 (dd, 1H, $J_{7-8} = 3,6$ Hz, $J_{8-9} = 7,3$ Hz, H_8), 3,94 (dd, 1H, $J_{9-10a} = 4,4$ Hz, $J_{\text{gem}} = 8,7$ Hz, H_{10a}), 4,03 (dd, 1H, $J_{9-10b} = 6,0$ Hz, H_{10b}), 4,16 (q, 2H, $\text{CH}_2(\text{OEt})$), 4,33 (m, 1H, H_9), 4,46 (dd, 1H, H_5), 4,55 (d, 1H, $J_{6-7} = 6,0$ Hz, H_6), 4,75 (dd, 1H, H_7).

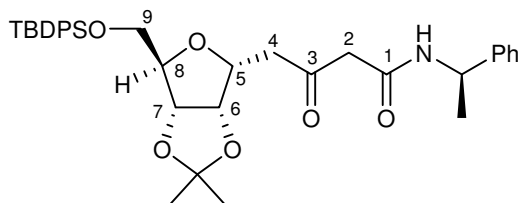
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 14,1 ($\text{CH}_3(\text{OEt})$), 24,7, 25,2, 26,2, 26,9 ($4\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 44,0 (C_4), 49,6 (C_2), 61,6 ($\text{CH}_2(\text{OEt})$), 66,9 (C_{10}), 73,4, 80,3, 80,8, 80,9 (C_6 , C_7 , C_8 , C_9), 85,2 (C_5), 109,2, 113,0 ($2\times\text{C}_{\text{q}(\text{acétal})}$), 167,0 ($\text{C=O}(\text{ester})$), 200,2 (C_3).

Description du composé β : $R_f = 0,82$ (H/AE : 4/1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3(\text{OEt})$), 1,29, 1,34, 1,41, 1,43 (4xs, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 2,96 (d, 2H, $J_{4-5} = 6,6$ Hz, $2\times\text{H}_4$), 3,47 (s, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,91-4,11 (m, 7H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , $2\times\text{H}_{10}$), 4,17 (q, 2H, $\text{CH}_2(\text{OEt})$), 4,75 (m, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 14,3 ($\text{CH}_3(\text{OEt})$), 24,7, 25,2, 26,2, 26,9 ($4\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 44,5 (C_4), 49,0 (C_2), 61,6 ($\text{CH}_2(\text{OEt})$), 66,9 (C_{10}), 73,1, 79,8, 80,5, 80,9 (C_6 , C_7 , C_8 , C_9), 85,2 (C_5), 109,2, 113,0 ($2\times\text{C}_q(\text{acétal})$), 167,3 ($\text{C}=\text{O}(\text{ester})$), 200,3 (C_3).

5,8-Anhydro-2,4-désoxy-6,7-*O*-(isopropylidène)-3-oxo-*N*-phényléthyl-9-*O*-(*tert*-butyldiphénylsilyl)-*D*-allo-nonosamide 204



Dans un montage Dean-Stark, le cétoester **201** (1,08 g, 2 mmol) est mis solution dans 30 mL de toluène. 1,1 éq. de (*S*)-phényléthylamine (0,28 mL, 2,2 mmol) sont additionnées au milieu réactionnel ainsi qu'une quantité catalytique d'APTS (24 mg, 6 % molaire). La solution est chauffée à reflux pendant 24 heures, un noircissement de la solution est observé. Au bout de ce laps de temps, la réaction n'est pas terminée, 0,5 éq. d'amine sont alors additionnés de même qu'une autre quantité d'APTS. Après 24 heures d'agitation supplémentaires à reflux, la réaction n'est pas terminée. 30 mL d'eau sont ajoutés, le milieu réactionnel est extrait à l'éther (3×25 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau (40 mL), lavées avec une solution saturée NaCl (40 mL), séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 4/1. 600 mg de produit de départ **201** (1,1 mmol, 55 %) sont ainsi isolé ainsi que 300 mg d'amide **204** (0,48 mmol, 23 %).

$\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{Si}$; $M = 615,30 \text{ g.mol}^{-1}$; huile

$R_f = 0,13$ (H/AE : 7/3)

$[\alpha]_D^{25} = -1,5$ (c 1,7, CHCl_3)

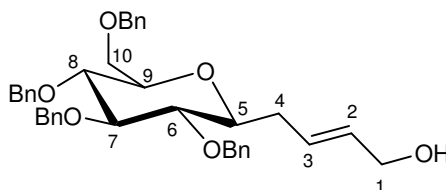
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1720, 1744 ($\text{C}=\text{O}$) 3304 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 1,08 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 1,33, 1,52 (2xs, 6H, $2\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 1,52 (m, 3H, $\text{CH}_3(\text{phényléthyl})$), 2,91 (dd, 2H, $J_{4a-5} = 6,8 \text{ Hz}$, $J_{4b-5} = 6,4 \text{ Hz}$, H_{4a} , H_{4b}), 3,50, 3,52 (2xs, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,68 (dd, 1H, $J_{8-9a} = 3,6 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 11,0 \text{ Hz}$, H_9), 3,76 (dd, 1H, $J_{8-9b} = 3,9 \text{ Hz}$, H_{9b}), 4,11 (m, 1H, H_8), 4,60 (ddd, 1H, H_5), 4,79 (dd, 1H, $J_{5-6} = 4,1 \text{ Hz}$, $J_{6-7} = 6,1 \text{ Hz}$, H_6), 4,86 (dd, 1H, $J_{7-8} < 1 \text{ Hz}$, H_7), 7,26-7,46, 7,66-7,69 (2xm, 15H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 19,5 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22,6 ($\text{CH}_3(\text{phényléthyl})$), 25,2, 26,6 ($2\times\text{CH}_3(\text{isopropylidène})$), 27,2 ($3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 44,7 ($\text{CH}(\text{phényléthyl})$), 49,3 (C_4), 49,4 (C_2), 65,7 (C_9), 78,2 (C_5), 82,1 (C_7), 83,4 (C_6), 84,5 (C_8), 112,2 ($\text{C}_q(\text{acétal})$), 126,5, 127,7, 128,2, 129,0, 129,1, 130,3, 130,4 ($13\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 135,9, 136,0 ($2\times\text{C}_{\text{ipso}}$), 171,3 ($\text{C}=\text{O}(\text{amide})$), 200,9 (C_3).

MS (ES $^+$) : $m/z = 638$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 100 %], 639 [$((\text{M}+\text{H})+\text{Na})^+$, 45 %].

5,9-Anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-*D*-glycero-*D*-ido-dec-2-énitol 205



A -78°C , sous atmosphère d'Argon, 2 éq. de DIBAL-H (1M/toluène) (5,5 mL, 7,4 mmol) sont additionnés à une solution d'ester **165** (2,3 g, 3,7 mmol) dans 50 mL de dichlorométhane anhydre. Le milieu est alors mis à température ambiante et laissé sous agitation. Quand la réaction est terminée, visible par suivit CCM, 50 mL de sels de Rochelle sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation, les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2x30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. Le résidu, qui après avoir été purifié sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 7/3, permet d'obtenir l'alcool **205** (1,9 g, 3,3 mmol, 90 %).

$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6$; $M = 594,30 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,12$ (H/AE : 4/1)

$[\alpha]_D^{25} = +1,1$ (c 1,0, CHCl_3) (Litt. $^{221} [\alpha]_D^{25} = +0,4$ (c 1,38, CHCl_3))

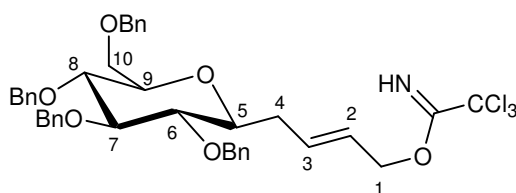
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 3300 (OH)

Analyse : Calculée : C : 76,74 H : 7,12, Trouvée : C : 76,29 H : 7,12.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 2,34 (m, 1H, H_{4a}), 2,62 (m, 1H, $J_{3-4b} < 1 \text{ Hz}$, $J_{4b-5} = 4,8 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 13,9 \text{ Hz}$, H_{4b}), 3,32-3,80 (m, 7H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , $2\times\text{H}_{10}$), 4,08 (d, 2H, $J_{1-2} = 5,0 \text{ Hz}$, H_1), 4,55-4,68 (m, 4H, $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,0-4,84 (m, 4H, $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,93 (dd, 1H, $J_{2-3} = 16,0 \text{ Hz}$, H_2), 7,05 (ddd, 1H, $J_{3-4a} < 1 \text{ Hz}$, H_3), 7,20-7,38 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 34,6 (C_4), 63,8 (C_1), 69,1 (C_{10}), 73,5, 75,1, 75,2 ($4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 78,7 (C_5 , C_8), 79,1 (C_9), 81,7 (C_6), 87,4 (C_7), 127,8-128,8 (C_2 , $20\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 131,6 (C_3), 138,2, 138,3, 138,7 (C_{ipso}).

5,9-Anhydro-2,3,4-tridésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-dec-2-énitol trichloracétamide **206**



620 mg d'alcool **205** (1 mmol) sont mis en solution dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. La solution est portée à 0°C puis 1,2 éq. de DBU (187 μL , 1,2 mmol) sont additionnés. Après 15 minutes d'agitation, 1,5 éq. de trichloroacétonitrile (157 μL , 1,5 mmol) sont ajoutés. Au bout d'une heure d'agitation, la réaction est terminée. Le milieu est alors laissé revenir à température ambiante puis est passée sur une colonne de silice. La solution est ensuite traitée par 20 mL d'une solution saturée de NH_4Cl , les phases sont séparées. La phase organique est lavée par une solution saturée de NH_4Cl (2x20 mL) puis séché sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant H/AE : 9/1). 630 mg de composé **206** sont ainsi isolé avec un rendement de 82 % (0,82 mmol).

$\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{NO}_6$; $M = 737,21 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,63$ (H/AE : 4/1)

$[\alpha]_D^{25} = 0$ (c 0,6, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 3347 (NH)

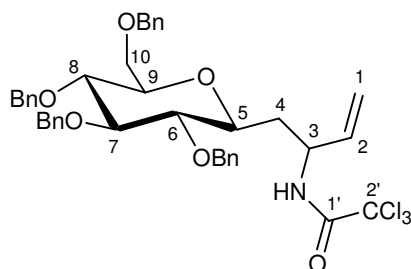
Analyse : Calculée : C : 65,0 H : 6,08 N : 1,9, Trouvée : C : 65,0 H : 6,16 N : 1,83.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 2,35 (ddd, 1H, $J_{3-4a} < 1 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 15,1 \text{ Hz}$, $J_{4a-5} = 7,6 \text{ Hz}$, H_{4a}), 2,63 (m, 1H, H_{4b}), 3,30-3,45 (m, 3H, H_6 , H_8 , H_9), 3,61-3,75 (m, 4H, H_5 , H_7 , $2\times\text{H}_{10}$), 4,54-4,67 (m, 4H, $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4,77 (d, 2H, $J_{1-2} = 6,4 \text{ Hz}$, $2\times\text{H}_1$), 4,82-4,96 (m, 4H,

4x-OCH₂Ph), 5,70 (dt, 1H, J₂₋₃ = 14,5 Hz, H₂), 6,03 (dt, J_{3-4b} < 1 Hz, 1H, H₃), 7,19-7,36 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz) : δ (ppm) : 34,8 (C₄), 69,4 (C₁₀), 70,1 (C₁), 73,9, 75,4, 75,5, 75,9 (4x-OCH₂Ph), 78,6, 78,9, 79,4 (C₅, C₈, C₉), 81,8 (C₆), 87,7 (C₇), 124,5 (C₂), 128,0-128,9 (20xC_{Ar}), 135,2 (C₃), 138,5, 138,9 (4xC_{ipso}).

3-N-(2',2',2'-Trichloro-1'-carbamoyl)-5,9-anhydro-1,2,3,4-tétradésoxy-6,7,8,10-tétra-O-benzyl-D-glycero-D-ido-decène 207



Mode opératoire classique : Le composé **206** (630 mg, 0,85 mmol) est mis en solution dans 20 mL de xylène anhydre en présence de 1,1 éq. de K₂CO₃ (120 mg, 0,93 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux du xylène pendant 24 heures puis est concentré sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un gradient d'éluant (H pur à H/AE : 4/1). Le composé **207** est ainsi isolé (440 mg, 0,60 mmol, 70 %) sous forme de deux diastéréoisomères inséparables en proportion 52/48 (estimation RMN ¹H).

Mode opératoire micro-ondes : Seule la méthode de chauffage diffère par rapport au mode opératoire classique. On effectue deux cycles de 60 minutes à une puissance de 300 W dans un four à micro-ondes CEM. Le rendement et les proportions de chaque diastéréoisomères sont identiques.

C₄₀H₄₂Cl₃NO₆ ; M = 737,21 g.mol⁻¹ ; huile.

Description du mélange :

R_f = 0,55 (H/AE : 9/1)

[α]_D²⁵ = + 114,1 (c 1,1, CHCl₃)

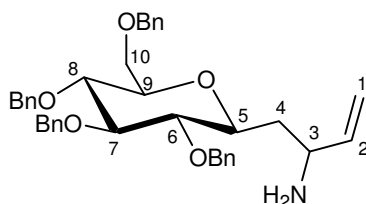
I.R, film, (ν, cm⁻¹) : 1712 (C=O) 3346 (NH)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) : 1,77 (m, 1,5H, H_{4a}), 2,14 (m, 0,5H, H_{4b}), 3,30-3,78 (m, 8H, H₃, H₅, H₆, H₇, H₈, H₉, 2xH₁₀), 4,47-4,68 (m, 4H, 4x-OCH₂Ph), 4,73 (m, 1H, H₃), 4,81-4,97 (m, 4H, 4x-OCH₂Ph), 5,21-5,43 (m, 2H, 2xH₁), 5,79 (m, 1H, H₂), 7,14-7,37 (m, 20H, H_{Ar}), 8,00 (m, 1H, -NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz) : δ (ppm) : 34,7, 35,7 (C₄), 51,7, 53,6 (C₃), 68,8, 69,3 (C₁₀), 73,8, 73,9, 75,4, 75,6, 75,7, 76,0, 76,1 (4x-OCH₂Ph), 78,1, 78,4, 78,5, 79,2, 79,3 (C₅, C₈, C₉), 81,6, 82,0 (C₆), 87,4, 87,5 (C₇), 115,9, 116,6 (C₂), 128,0-128,9 (20xC_{Ar}), 135,5, 136,7 (C₁), 138,0-138,8 (4xC_{ipso}), 161,5, 161,6 (C=O_(amide)).

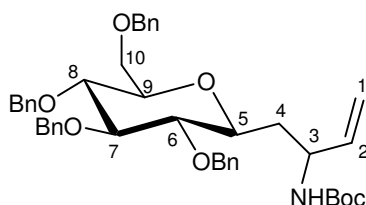
MS (ES+) : m/z = 760 [(M+Na)⁺, 49 %], 762 [(M(Cl³⁷)+Na)⁺, 51 %].

3-Amino-5,9-anhydro-1,2,3,4-tétradésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-decène **209**



Le composé **207** (150 mg, 0,2 mmol) est mis en solution dans 1 mL d'éthanol. 1,1 mL de NaOH (5N dans l'eau) sont additionnés. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant deux jours puis est traité par 5 mL d'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane (3x5 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le brut est utilisé sans autre purification.

3-*N*-(*tert*-Butoxycarbamoyl)-5,9-anhydro-1,2,3,4-tétradésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-decène **210**



En solution dans 10 mL de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte, l'amine **209** (0,2 mmol au maximum) est mise en présence de 3 éq. de Boc₂O (150 mg, 0,6 mmol) et de 3 éq. de triéthylamine (80 µL, 0,6 mmol). La solution est portée à reflux pendant 18 heures, puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient d'élution allant de H pur à H/AE : 4/1. 90 mg de composé **210** sont ainsi obtenus (0,13 mmol, 65 % sur 2 étapes). Les deux diastéréoisomères inséparables obtenus sont en mélange 4/1 d'après une estimation RMN ¹H.

C₄₃H₅₁NO₇ ; M = 693,37 g.mol⁻¹ ; huile.

Description du produit majoritaire :

R_f = 0,55 (H/AE : 4/1)

[α]_D²⁵ = + 11,2 (c 1,5, CHCl₃)

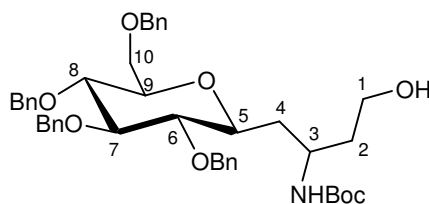
I.R, film, (ν, cm⁻¹) : 1745 (C=O) 3444 (=CH)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) : 1,41 (s, 3H, CH₃(Boc)), 1,50 (m, 1H, H_{4a}), 1,71 (m, 1H, H_{4b}), 3,25-3,74 (m, 8H, H₃, H₅, H₆, H₇, H₈, H₉, 2xH₁₀), 4,49-4,65 (m, 4H, 4x-OCH₂Ph), 4,80-4,95 (m, 4H, 4x-OCH₂Ph), 5,06-5,26 (m, 2H, 2xH₁), 5,79 (m, 1H, H₂), 7,10-7,40 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz) : δ (ppm) : 28,5 (CH₃(Boc)), 35,6 (C₄), 50,3 (C₃), 68,9 (C₁₀), 73,7, 75,0, 75,4, 75,7 (4x-OCH₂Ph), 78,6, 78,7 (C₅, C₈), 78,9 (C₉, C₆), 82,0 (-C(CH₃)₃), 87,3 (C₇), 114,3 (C₂), 127,9, 128,0, 128,2, 128,5 (20xC_{Ar}), 138,0, 138,1, 138,2, 138,4, 138,6 (C₁, 4xC_{ipso}), 155,6 (C=O(Boc)).

ESI-HRMS : C₄₃H₅₁NO₇Na calculé : 716,3563 ; trouvé : 716,3547.

3-*N*-(*tert*-Butoxycarbamoyl)-5,9-anhydro-1,2,3,4-tétradésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-decan-1-itol **211**



Sous atmosphère d'argon, le composé **210** (160 mg, 0,23 mmol) est dissout dans 5 mL de tétrahydrofurane. La solution est portée à 0°C puis 4 éq. de BH₃ (1M dans le tétrahydrofurane, 0,95 mL, 0,92 mmol) sont additionnés. Le mélange est agité pendant 4 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et 14 mL de soude (2M) sont additionnées suivi de 9,5 mL de peroxyde d'hydrogène. L'agitation est maintenue une heure, le mélange réactionnel est ensuite lavé par 20 mL d'eau, la phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 3/2. Le composé **211** (100 mg, 0,14 mmol) est obtenu avec un rendement de 61 %, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables (4/1 estimation RMN ¹H).

C₄₃H₅₃NO₈; M = 711,38 g.mol⁻¹ ; huile.

Description du mélange :

R_f = 0,65 (H/AE : 1/1)

[α]_D²⁵ = + 3,6 (c 1,6, CHCl₃)

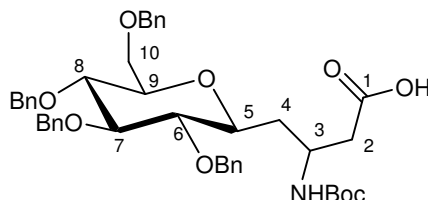
I.R, film, (ν, cm⁻¹) : 3411 (OH)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) : 1,39, 1,43 (s, 9H, 3xCH₃(Boc)), 1,52-2,00 (m, 4H, 2xH₁, 2xH₄), 3,23-3,79 (m, 10H, 2xH₂, H₃, H₅, H₆, H₇, H₈, H₉, 2xH₁₀), 4,50-4,67 (m, 4H, 4x-OCH₂Ph), 4,80-4,98 (m, 4H, 4x-OCH₂Ph), 7,16-7,34 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz) : δ (ppm) : 28,5 (3xCH₃(Boc)), 36,3, 36,6 (C₄), 37,7, 39,5 (C₂), 44,7, 46,2 (C₃), 58,8 (C₁), 68,8, 69,5 (C₁₀), 73,7, 75,1, 75,4, 75,6, 75,8, 75,9 (4x-OCH₂Ph), 77,4, 78,2, 78,4, 78,7, 78,9, 79,6, 79,8 (C₅, C₈, C₉, -C(CH₃)₃), 81,8, 82,3 (C₆), 87,3, 87,4 (C₇), 127,9, 128,1, 128,2, 128,3, 128,6 (20xC_{Ar}), 137,9, 138,1, 138,3, 138,7 (4xC_{ipso}), 157,5 (C=O(Boc)).

ESI-HRMS : C₄₃H₅₃NO₈Na calculé : 734,3669 ; trouvé : 734,3685.

Acide 3-*N*-(*tert*-butoxycarbamoyl)-5,9-anhydro-1,2,3,4-tétradésoxy-6,7,8,10-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-decanoïque **212**



Le composé **211** (80 mg, 0,11 mmol) mis en solution dans 5 mL d'acétonitrile, est mis en présence de TEMPO en quantité catalytique et de NaBr (3 mg, 0,25 éq., 0,02 mmol). La solution est portée à 0°C et 4 éq. de NaOCl (13 %) (0,25 mL, 0,44 mmol) sont additionnés. Lorsque la réaction est terminée, 3 mL d'éthanol sont ajoutés. Le milieu réactionnel est acidifié à pH = 2 par ajout d'acide chlorhydrique (3N), puis concentré sous pression réduite.

Le résidu est repris avec 10 mL de dichlorométhane, filtré sur célite afin d'enlever les sels, séché sur MgSO_4 et concentré sous vide. Le brut obtenu est utilisé sans autre purification (70 mg, 0,94 mmol, 90 %).

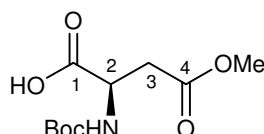
$\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{NO}_9$; $M = 725,36 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,85$ (DCM/MeOH : 9/1)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1709 (C=O) 3423 (NH)

MS (ES+) : $m/z = 748$ [$(M+\text{Na})^+$, 100 %], 749 [$((M+\text{H})+\text{Na})^+$, 43 %].

Acide 2-(S)-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-methoxy-4-oxobutanoïque **216**



2 g d'acide L-aspartique (15,3 mmol) sont mis en solution dans 10 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est placé à une température de -10°C puis 1,5 mL de chlorure de thionyle sont additionnés au goutte à goutte. La solution est laissée revenir à température ambiante puis 10 mL d'éther sont ajoutés. L'ester précipite en un solide blanc qui est immédiatement filtré, lavé avec de l'éther glacial. Le solide est ensuite mis en solution dans 20 mL d'un mélange eau/dioxane (1/1 en volume). 1,2 éq. de Boc_2O (4,9 g, 18,3 mmol) sont additionnés suivi de 3 éq. de triéthylamine (7 mL, 45,9 mmol). Lorsque la réaction est terminée, le milieu réactionnel est lavé à l'éther de pétrole (2x20 mL), la phase aqueuse est acidifiée à $\text{pH} = 2$ par ajout d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique (3N). La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther (3x30 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution de saumur (30 mL), réunies, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. 1,5 g de composé **216** sont ainsi obtenus (11,8 mmol, 75 %) et utilisés sans autre purification.

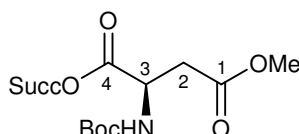
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_6$; $M = 247,11 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,23$ (AE pur)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1730 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,27 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{Boc})$), 2,68-2,74 (m, 2H, $2\times\text{H}_3$), 3,53 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,41 (m, 1H, H_2).

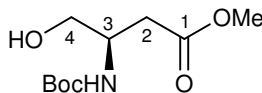
3-(S)-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4[(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)oxy]-4-oxobutanoate de méthyle **218**



A 0°C , le composé **216** (5 g, 20,2 mmol) est mis en solution dans 50 mL d'acétate d'éthyle. 1,06 éq. d'hydroxysuccinimide (2,48 g, 21,4 mmol) sont additionnés ainsi que 1 éq. de DCC (4,22 g, 20,2 mmol) préalablement dilué dans 25 mL d'acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. Au bout de 18 heures, le milieu est filtré. Le filtrat est lavé par 100 mL d'une solution de NaHCO_3 , 100 mL d'une solution de saumur. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 puis concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

$C_{14}H_{20}N_2O_8$; $M = 344,12 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.
 $R_f = 0,31$ (H/AE : 1/1)

3-(S)-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate de méthyle **217**



630 mg de borohydrure de sodium (16,3 mmol) sont dissous à 0°C dans 4 mL d'eau et 30 mL de tétrahydrofurane. Une solution de **218** (3,4 g, 10,0 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) est additionné par portion sur 30 secondes. Au bout de 5 minutes, la réaction est totale, elle est stoppée par addition d'une solution de NH_4Cl saturée (20 mL). Le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (2x30 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de saumur (60 mL), séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant éther/éther de pétrole : 2/1. 1,9 g d'alcool **217** (8,3 mmol, 83 %) sont ainsi isolés.

$C_{10}H_{19}NO_5$; $M = 233,13 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

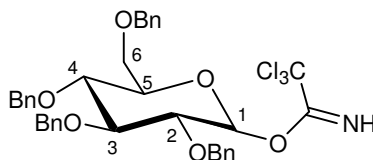
$R_f = 0,31$ (H/AE : 1/1)

$[\alpha]_D^{25} = +1,0$ (c 2,8, $CHCl_3$) (Litt. ¹⁷⁷ $[\alpha]_D^{25} = +1,8$ (c 3, $CHCl_3$))

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1733 (C=O) 3390 (OH)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,32 (s, 9H, $3 \times CH_3(Boc)$), 2,51-2,59 (m, 2H, $2 \times H_3$), 3,00 (s large, 1H, -OH), 3,57-3,65 (m, 2H, $2 \times H_4$), 3,64 (s, 3H, $CH_3(OMe)$), 3,93 (m, 1H, H_2).

2,2,2-Trichloroacétimide-2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranoside **220**



A une solution de tétra-*O*-benzylglucopyranose **161** commercial (12 g, 22,2 mmol) dans 100 mL de dichlorométhane anhydre sont ajoutés 10 mL de trichloroacétimide (4,4 éq., 98 mmol) et 50 mg d'hydrure de sodium (0,1 éq., 2,1 mmol). Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante pendant 15 minutes, temps après lequel sont ajoutés 700 mg supplémentaire d'hydrure de sodium (1,3 éq., 29,2 mmol). La réaction est totale au bout de 4 heures, le mélange réactionnel est filtré sur célite puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (neutralisé par de la triéthylamine lors du conditionnement) avec le mélange éluant H/Et₂O : 1/1. Le composé **220** est obtenu en mélange α/β (α majoritaire, 12,8 g, 18,6 mmol) avec un rendement de 84 %.

$C_{36}H_{36}NO_6Cl_3$; $M = 683,16 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe.

$R_{f\alpha} = 0,61$, $R_{f\beta} = 0,49$ (Et₂O/Ether de pétrole : 1/1)

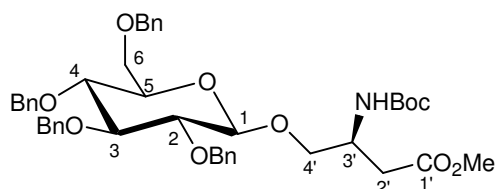
$[\alpha]_D^{25} = +56,3$ (c 1, $CHCl_3$) (Litt. ²²² $[\alpha]_D^{25} = +61,5$ (c 1, $CHCl_3$))

Description du composé majoritaire α :

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 3,78-3,88, 4,22-4,94 (m, 7H, H_1 , H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , $2\times\text{H}_6$), 5,08 (d, 8H, $J_{\text{gem}} = 11,0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 6,65 (d, 1H, $J_{1-2} = 3,7$ Hz, H_1), 7,20-7,42 (m, 20H, H_{Ar}), 8,69 (s, 1H, $-\text{NH}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 68,2 (C_6), 72,8, 73,4, 75,1, 75,3 ($4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73,1, 76,8, 79,4, 81,4 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5), 91,3 ($-\text{C}(\text{Cl})_3$), 94,4 (C_1), 127,6, 127,9, 128,0, 128,8 ($20\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 137,9, 138,1, 138,5 ($4\times\text{C}_{\text{ipso}}$), 161,1 ($\text{C}=\text{NH}$).

3'-(S)-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4'-O-[2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl]-butanoate de méthyle **221**



640 mg de composé **217** (2,75 mmol) et 3 g de composé **220** (1,6 éq., 4,4 mmol) sont mis en solution dans 50 mL de dichlorométhane anhydre puis 1 g de tamis moléculaire ($4\text{\AA}$) sont ajoutés. La suspension est agitée à -20°C pendant 15 minutes puis 0,56 mL de trifluoroborane (1,6 éq., 4,4 mmol) sont additionnés au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à -20°C pendant 45 minutes puis il est laissé revenir à température ambiante. La suspension est filtrée sur célite et le filtrat est neutralisé par une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium (50 mL) puis lavé à l'eau jusqu'au pH neutre. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis concentrée sous vide. Le composé **221** (520 mg, 1,9 mmol, 70 %) est obtenu pur par HPLC préparative avec le mélange éluant H/AE : 95/5. L'anomère α est également isolé avec un rendement de 10 % (74 mg, 0,27 mmol).

$\text{C}_{44}\text{H}_{53}\text{NO}_{10}$; $M = 755,37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; huile.

$R_{f\alpha} = 0,46$, $R_{f\beta} = 0,48$ (H/AE : 4/1)

Description du composé majoritaire β :

$[\alpha]_D^{25} = +24,4$ (c 1,0, CHCl_3)

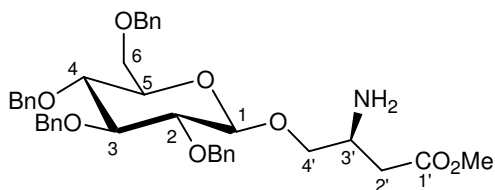
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1714, 1734 ($\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 1,43 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{Boc})$), 2,66 (d, 2H, $J_{2'-3'} = 6,6$ Hz, $\text{H}_{2'}$), 3,42-3,95 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , H_4' , H_5 , $2\times\text{H}_6$), 3,66 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 4,18 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$), 4,35-4,94 (m, 9H, $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$, H_1), 7,14-7,41 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) : δ (ppm) : 28,8 ($3\times\text{CH}_3(\text{Boc})$), 36,4 ($\text{C}_{2'}$), 47,9 ($\text{C}_{3'}$), 52,0 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 69,1 (C_6), 71,8 ($\text{C}_{4'}$), 73,9, 75,2, 75,3, 75,4 ($4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 76,0, 77,9, 78,0, 82,4 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5), 104,3 (C_1), 128,0-128,8 ($20\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 138,4, 138,6, 138,9 ($4\times\text{C}_{\text{ipso}}$), 155,6 ($\text{C}=\text{O}(\text{Boc})$), 172,2 ($\text{C}=\text{O}(\text{ester})$).

MS (ES $^+$) : $m/z = 756$ [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100 %], 757 [$((\text{M}+1)+\text{H})^+$, 51 %].

3'-(S)-Amino-4'-O-[2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl]-butanoate de méthyle **222**



700 mg de composé **221** (0,95 mmol) sont mis en solution dans un mélange dichlorométhane/acide trifluoroacétique (10 mL, 1/1 en volume). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le composé **222** (622 mg, 0,95 mmol, rendement quantitatif) est utilisé dans la suite réactionnelle sans autre purification.

$C_{39}H_{45}NO_8$; $M = 655,31 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,24$ (DCM/MeOH : 95/5)

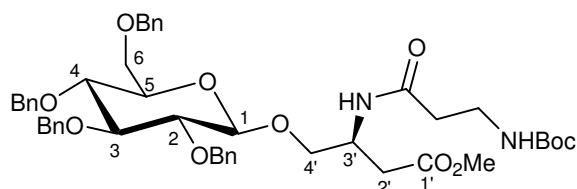
$[\alpha]^{25}_D = +97,3$ (c 0,5, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1732 (C=O), 3400 (NH₂)

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ (ppm) : 2,40 (dd, 1H, $J_{gem} = 16,1 \text{ Hz}$, $J_{2'a-3'} = 8,3 \text{ Hz}$, $H_{2'a}$), 2,56 (dd, 1H, $J_{2'b-3'} = 4,3 \text{ Hz}$, $J_{2'b}$), 3,43-3,76 (m, 7H, H_2 , H_3 , H_4 , $H_{4'}$, H_5 , 2x H_6), 3,69 (s, 3H, $CH_{3(OMe)}$), 3,93 (m, 1H, $H_{3'}$), 4,41-5,00 (m, 9H, 4x- OCH_2Ph , H_1), 7,14-7,42 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 38,5 ($C_{2'}$), 48,3 ($C_{3'}$), 51,8 ($CH_{3(OMe)}$), 68,9 (C_6), 73,6 ($C_{4'}$), 74,3, 74,9, 75,1, 75,8 (4x- OCH_2Ph), 77,9 (C_4 , C_5), 82,3 (C_2), 84,8 (C_3), 103,9 (C_1), 127,8, 127,9, 128,1, 128,5 (20x C_{Ar}), 138,1, 138,4, 138,6 (4x C_{ipso}), 172,5 (C=O_(ester)).

3'-(S)-[(Boc-(β)-Ala-carboxy)amino]-4'-O-[2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranosyl]-butanoate de méthyle **223**



Le couplage s'effectue suivant la procédure générale de couplage au Py-BOP **2** avec 350 mg d'amine **222** (0,5 mmol), 129 mg d'acide aminé **217** (0,625 mmol), 357 mg de Py-BOP (0,625 mmol) et 96 μ L de triéthylamine (0,625 mmol). Le brut est purifié sur colonne chromatographique avec le mélange éluant H/AE : 7/3 ce qui permet d'obtenir 340 mg de composé **223** (0,41 mmol, 75 %).

$C_{47}H_{58}N_2O_{11}$; $M = 826,40 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,61$ (H/AE : 1/4)

$[\alpha]^{25}_D = +113,2$ (c 1,2, $CHCl_3$)

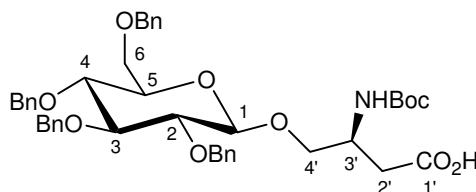
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1739, 1745 (C=O)

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) : 1,47 (s, 9H, 3x $CH_3(Boc)$), 2,18-2,30 (m, 2H, -NHC(O) CH_2 -), 2,66 (dd, 2H, $J_{gem} = 6,9 \text{ Hz}$, $J_{2'a-3'} = 2,8 \text{ Hz}$, $J_{2'b-3'} = 2,4 \text{ Hz}$, 2x $H_{2'}$), 3,30 (s large, 2H, - CH_2NHBoc), 3,42-3,74 (m, 6H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , 2x H_6), 3,68 (s, 3H, $CH_{3(OMe)}$), 3,83 (dd, 1H, $J_{3'-4'a} = 2,8 \text{ Hz}$, $J_{gem} = 11,1 \text{ Hz}$, $H_{4'a}$), 3,98 (dd, 1H, $J_{3'-4'b} = 3,1 \text{ Hz}$, $H_{4'b}$), 4,34 (d, 1H, $J_{1-2} = 7,6 \text{ Hz}$, H_1), 4,46 (m, 1H, $H_{3'}$), 4,50-4,57 (m, 4H, 4x- OCH_2Ph), 4,72-4,96 (m, 4H, 4x- OCH_2Ph), 6,63 (d, 1H, $J_{3'-NH} = 7,1 \text{ Hz}$, - $NH_{(amide)}$), 7,12-7,39 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100,6 MHz) : δ (ppm) : 28,8 (3x $CH_3(Boc)$), 35,8 ($C_{2'}$), 36,1 (-NHC(O) CH_2 -), 37,1 (- CH_2NHBoc), 46,7 ($C_{3'}$), 52,2 ($CH_{3(OMe)}$), 69,4 (C_{11}), 72,4 ($C_{4'}$), 73,9, 75,2, 75,4, 76,1 (4x- OCH_2Ph), 74,8, 78,0 (C_4 , C_5), 82,4 (C_2), 84,9 (C_3), 104,5 (C_1), 128,2, 128,3, 128,7, 128,8 (20x C_{Ar}), 137,8, 138,2, 138,6, 138,8 (4x C_{ipso}), 156,4 (C=O_(Boc)), 171,7 (C=O_(ester)), 172,0 (C=O_(amide)).

MS (ES⁺) : $m/z = 849$ [(M+Na)⁺, 100 %], 850 [((M+1)+Na)⁺, 50 %].

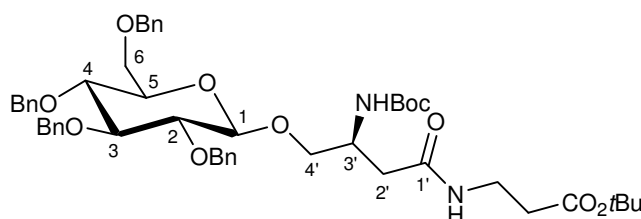
Acide 3'-(S)-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4'-O-[2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl]-butanoïque **224**



Le composé **221** (60 mg, 0,8 mmol) est mis en solution dans 2 mL de tétrahydrofurane. 0,64 mL d'une solution aqueuse de LiOH (2M) (2 éq., 1,6 mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 18 heures. Après avoir concentré sous pression réduite le milieu réactionnel, le composé **224** (58 mg, 0,79 mmol, rendement quantitatif) est utilisé sans autre purification.

$C_{43}H_{51}NO_{10}$; $M = 741,35 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.
 $R_f = 0,15$ (DCM/MeOH : 9/1)

3'-(S)-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4'-O-[2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl]-acetoxy-(β)-Ala-OMe **225**



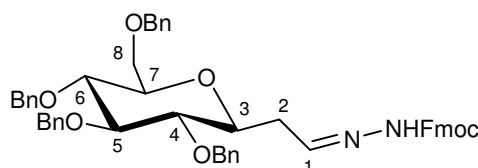
Le composé **224** (58 mg, 0,79 mmol) est couplé à la H-(β)-Ala-OMe (116 mg, 0,63 mmol, 0,8 éq.) d'après la procédure générale de couplage au Py-BOP **2**. 0,13 mL de triéthylamine (0,98 mmol) et 332 mg de Py-BOP (0,98 mmol) sont utilisés pour ce couplage. Une purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 7/3 conduit au composé **225** (20 mg, 0,23 mmol) avec un rendement de 30 %.

$C_{50}H_{64}N_2O_{11}$; $M = 868,45 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.
 $R_f = 0,82$ (H/AE : 3/2)

RMN 1H ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ (ppm) : 1,43 (s, 9H, $3 \times CH_3(Boc)$), 1,45 (s, 9H, $3 \times CH_3(tBu)$), 2,34-2,66 (m, 4H, H_2 , $-CH_2CO_2tBu_{(\beta Ala)}$), 3,29-3,85 (m, 10H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , $2 \times H_6$, $-C(O)NHCH_2-$), 4,07 (m, 1H, $H_{3'}$), 4,35 (d, 1H, $J_{1-2} = 7,6 \text{ Hz}$, H_1), 4,50-4,63 (m, 4H, $4 \times -OCH_2Ph$), 4,72-4,96 (m, 4H, $4 \times -OCH_2Ph$), 5,70 (m, 1H, $-NH$), 6,40 (m, 1H, $-NH$), 7,15-7,33 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 28,3 ($3 \times CH_3(tBu)$), 28,5 ($3 \times CH_3(Boc)$), 35,2 ($C_{2'}$, $-CH_2CO_2tBu_{(\beta Ala)}$), 37,4 ($-C(O)NHCH_2-$), 48,0 ($C_{3'}$), 69,0 (C_6), 72,0 ($C_{4'}$), 73,7, 74,7, 75,1, 75,2 ($4 \times -OCH_2Ph$), 75,8, 77,8 (C_4 , C_5), 82,2 (C_2), 84,8 (C_3), 104,4 (C_1), 127,9-128,6 ($20 \times C_{Ar}$), 137,8, 138,1, 138,4, 138,6 ($4 \times C_{ipso}$), 155,5 ($C=O(Boc)$), 170,7 ($C=O(ester)$), 171,7 ($C=O(amide)$).

[3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octonose]-(9-fluorenylmethoxycarbonyl) hydrazone 246



En suivant la procédure générale **8**, l'hydrazine **246** (160 mg, 0,21 mmol, 70 %) est obtenue en faisant réagir 170 mg d'aldéhyde **164** (0,3 mmol) avec 1 éq. de Fmoc-carbazate (77 mg, 0,21 mmol), suivit d'une purification avec le mélange éluant H/AE : 4/1.

$C_{51}H_{50}N_2O_7$; $M = 802,36 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe.

$R_f = 0,12$ (H/AE : 4/1)

$P_f = 143^\circ\text{C}$

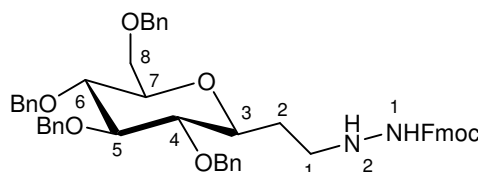
$[\alpha]_D^{25} = +5,0$ (c 0,8, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1733 (C=O) 3416 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 2,06 (m, 1H, H_{2a}), 2,20 (m, 1H, H_{2b}), 3,33-3,75 (m, 7H, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , $2x\text{H}_8$), 4,27 (m, 1H, $-\text{CH}_{(\text{Fmoc})}$), 4,47-4,52 (m, 2H, $-\text{CH}_{2(\text{Fmoc})}$), 4,55-4,72 (m, 4H, $4x-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4,79-4,94 (m, 4H, $4x-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 6,73 (s, 1H, $-\text{NH}$), 7,16-7,44 (m, 20H, H_{Ar}), 7,61, 7,64 (2xs, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{Fmoc})}$), 7,69 (s, 1H, H_1), 7,76, 7,79 (2xs, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{Fmoc})}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 34,9 (C_2), 47,1 ($-\text{CH}_{(\text{Fmoc})}$), 68,8 ($-\text{CH}_{2(\text{Fmoc})}$), 69,1 (C_8), 73,6, 75,2, 75,7 ($4x-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 78,5, 79,0, 79,1 (C_3 , C_6 , C_7), 81,7 (C_4), 87,1 (C_5), 120,1 ($2x\text{C}_{\text{Ar}(\text{Fmoc})}$), 125,4 ($2x\text{C}_{\text{Ar}(\text{Fmoc})}$), 127,4-128,8 ($24x\text{C}_{\text{Ar}}$), 138,2-139,0 ($4x\text{C}_{\text{ipso}}$), 141,7 ($2x\text{C}_{\text{Ar}(\text{Fmoc})}$), 144,1, 144,2 ($2x\text{C}_{\text{Ar}(\text{Fmoc})}$), 157,1 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{Fmoc})}$).

2-[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octitol-1-yl]-(9-fluorenylmethoxycarbonyl) hydrazine 247



La réduction de l'hydrazine **246** (160 mg, 0,21 mmol) est effectuée d'après la procédure générale **9** avec 15 mg de cyanoborohydrure de sodium (1,2 éq., 0,24 mmol). Après une chromatographie sur silice avec le mélange éluant H/AE : 3/2, le composé **247** est isolé avec un rendement de 94 % (150 mg, 0,19 mmol).

$C_{51}H_{52}N_2O_7$; $M = 804,38 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,22$ (H/AE : 4/1)

$[\alpha]_D^{25} = +2,6$ (c 1,0, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1715 (C=O) 3309 (NH)

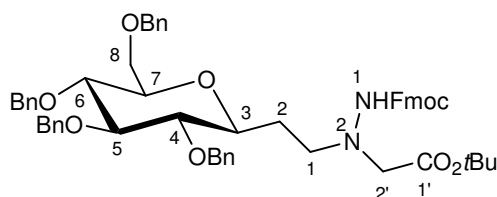
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,65 (m, 1H, H_{2a}), 1,96 (m, 1H, H_{2b}), 3,02 (m, 2H, $2x\text{H}_1$), 3,27-3,81 (m, 7H, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , $2x\text{H}_8$), 4,21 (m, 1H, $-\text{CH}_{(\text{Fmoc})}$), 4,42-4,49 (m, 2H, $-\text{CH}_{2(\text{Fmoc})}$), 4,49-4,98 (m, 8H, $4x-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 6,33 (s, 1H, H_1), 6,68 (d, 1H, $J_{1-(\text{NH})} = 19,2$

Hz, $-N^2H$), 7,15-7,46 (m, 24H, H_{Ar}), 7,58-7,61 (m, 2H, H_{Ar} (Fmoc)), 7,75, 7,79 (2xs, 2H, H_{Ar} (Fmoc)).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 30,5 (C_2), 47,6 (C_1), 49,8 ($-CH_{(Fmoc)}$), 67,1 ($-CH_{2(Fmoc)}$), 69,7 (C_8), 73,8, 75,4, 75,8, 76,0 (4x- OCH_2Ph), 78,7, 78,9, 79,1 (C_3 , C_6 , C_7), 82,4 (C_4), 87,6 (C_5), 120,1 (2x C_{Ar} (Fmoc)), 125,4 (2x C_{Ar} (Fmoc)), 127,4-128,8 (24x C_{Ar}), 138,2-139,0 (4x C_{ipso}), 141,7 (2x C_{Ar} (Fmoc)), 144,1, 144,2 (2x C_{Ar} (Fmoc)), 157,5 ($C=O_{(Fmoc)}$).

MS (ES+) : m/z = 805 [$(M+1)^+$, 77 %], 894 [$(M+C_6H_6)^+$, 100 %].

2-[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octosyl]-2-[tert-butyloxyacetyl]-(9-fluorenylmethoxycarbonyl) hydrazine 248



Suivant la procédure générale **10**, l'hydrazinoester **248** (330 mg, 0,365 mmol, 73 %) est formé en faisant réagir 400 mg de composé **247** (0,5 mmol) avec 1,3 éq. de bromoacétate de *tert*-butyle (0,12 mL, 0,65 mmol) et avec 73 mg de K_2CO_3 (1 éq., 0,5 mmol). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice avec un gradient d'éluant allant de H/AE : 1/0 à 1/1.

$C_{57}H_{62}N_2O_9$; $M = 918,45 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,65$ (H/AE : 3/2)

$[\alpha]_D^{25} = +42,1$ (c 0,8, $CHCl_3$)

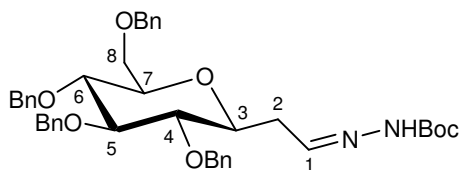
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1750 ($C=O$) 3347 (NH)

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ (ppm) : 1,50 (m, 9H, 3x $CH_3(tBu)$), 1,70 (m, 1H, H_{2a}), 2,11 (m, 1H, H_{2b}), 2,97-3,08 (m, 2H, 2x H_1), 3,14-3,73 (m, 9H, $H_{2'}$, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , 2x H_8), 4,19 (m, 1H, $-CH_{(Fmoc)}$), 4,35 (m, 2H, $-CH_{2(Fmoc)}$), 4,46-4,89 (m, 8H, 4x- OCH_2Ph), 7,03 (s, 1H, $-N^1H$), 7,19-7,43 (m, 24H, H_{Ar}), 7,54-7,61 (m, 2H, H_{Ar} (Fmoc)), 7,75, 7,78 (2xs, 2H, H_{Ar} (Fmoc)).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) : δ (ppm) : 28,4 (3x $CH_3(tBu)$), 30,3 (C_2), 47,3 (C_1 , $-CH_{(Fmoc)}$), 53,3 ($C_{2'}$), 67,0 ($-CH_{2(Fmoc)}$), 69,2 (C_8), 73,6, 75,1, 75,4, 75,7 (4x- OCH_2Ph), 78,7, 78,9 (C_3 , C_6 , C_7), 82,2 ($-C(CH_3)_3$), 82,5 (C_4), 87,3 (C_5), 120,1 (C_{Ar} (Fmoc)), 125,4 (C_{Ar} (Fmoc)), 127,2-128,5 (20x C_{Ar}), 138,2-138,8 (4x C_{ipso}), 141,4 (C_{Ar} (Fmoc)), 144,0 (C_{Ar} (Fmoc)), 156,0 ($C=O_{(Fmoc)}$), 170,4 ($C=O_{(ester)}$).

MS (ES+) : m/z = 940 [$(M+Na)^+$, 100 %], 941 [$((M+1)+Na)^+$, 58 %].

[3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octose]-(*tert*-butoxycarbonyl) hydrazone 249



L'hydrazine **249** (330 mg, 0,58 mmol, 90 %) est obtenue d'après la procédure générale **8**, à partir de 365 mg d'aldéhyde **164** (0,65 mmol), de 86 mg de Boc-carbazate et suivit d'une purification avec le mélange éluant H/AE : 4/1.

$C_{41}H_{48}N_2O_7$; $M = 680,35 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,19$ (H/AE : 4/1)

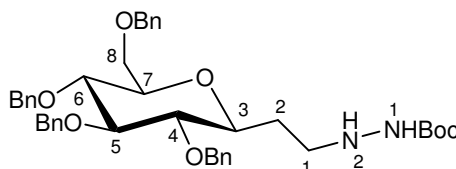
$[\alpha]_D^{25} = +2,8$ (c 1,3, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1711 (C=O) 3249 (NH)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,50 (s, 9H, $3 \times CH_3(Boc)$), 2,54 (m, 1H, H_{2a}), 2,74 (m, 1H, H_{2b}), 3,28-3,80 (m, 7H, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , $2 \times H_8$), 4,49-4,91 (m, 8H, $4 \times OCH_2Ph$), 7,14-7,38 (m, 20H, H_{Ar}), 7,54 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 28,4 ($3 \times CH_3(Boc)$), 34,9 (C_2), 69,1 (C_8), 73,6, 75,2, 75,5, 75,7 ($4 \times OCH_2Ph$), 77,8 (C_3), 78,6 (C_6), 79,1 (C_7), 80,3 ($-C(CH_3)_3$), 81,7 (C_4), 87,2 (C_5), 127,8-128,7 ($20 \times C_{Ar}$), 138,0, 138,1, 138,3, 138,6 ($4 \times C_{ipso}$), 152,3 (C_1), 156,6 ($C=O(Boc)$).

2-[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octitol-1-yl]-(tert-butoxycarbonyl) hydrazine **250**



D'après la méthode générale **9** de réduction des hydrazines, le composé **249** (300 mg, 0,44 mmol) est réduit par 1,2 éq. de cyanoborohydrure de sodium (33 mg, 0,53 mmol). Une purification avec un gradient d'éluant allant de H/AE : 95/5 à H/AE : 7/3, nous permet d'obtenir l'hydrazine **250** avec un rendement de 90 % (270 mg, 0,39 mmol).

$C_{41}H_{50}N_2O_7$; $M = 682,36 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,45$ (H/AE : 3/2)

$[\alpha]_D^{25} = +30,6$ (c 1,1, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1700 (C=O) 3249, 3330 (NH)

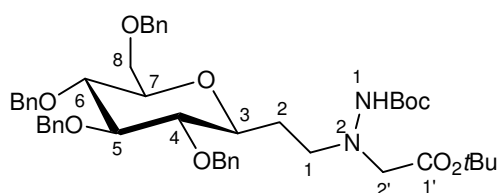
Analyse : Calculée : C : 72,12 H : 7,38 N : 4,10, Trouvée : C : 71,92 H : 7,19 N : 4,10.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ (ppm) : 1,43 (s, 9H, $3 \times CH_3(Boc)$), 1,64 (m, 1H, H_{2a}), 2,01 (m, 1H, H_{2b}), 2,13-2,23 (m, 2H, $2 \times H_1$), 3,26-3,47 (m, 3H, H_4 , H_7 , H_{8a}), 3,58-3,75 (m, 4H, H_3 , H_5 , H_6 , H_{8b}), 4,52-4,68 (m, 4H, $4 \times OCH_2Ph$), 4,81-4,97 (m, 4H, $4 \times OCH_2Ph$), 6,29 (s, 1H, $-N^1H$), 7,16-7,37 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) : δ (ppm) : 28,3 ($3 \times CH_3(Boc)$), 30,0 (C_2), 49,1 (C_1), 67,0 (C_8), 73,3, 74,9, 75,2, 75,5 ($4 \times OCH_2Ph$), 78,0 (C_3), 78,6 (C_6 , C_7), 80,0 ($-C(CH_3)_3$), 82,0 (C_4), 87,2 (C_5), 127,5-128,4 ($20 \times C_{Ar}$), 138,0, 138,5 ($4 \times C_{ipso}$), 156,6 ($C=O(Boc)$).

MS (ES+) : $m/z = 683$ [$(M+H)^+$, 52 %], 705 [$(M+Na)^+$, 100 %].

2-[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octitol-1-yl]-2-[tert-butyloxyacetyl]-(tert-butoxycarbonyl) hydrazine **251**



D'après le mode opératoire générale **10**, l'hydrazine **250** (100 mg, 0,15 mmol) est mise en présence de 15 mg de K_2CO_3 (1 éq. 0,15 mmol) et de 0,03 mL de bromoacétate de *tert*-butyle (1,2 éq., 0,19 mmol). La purification du brut réactionnel avec un gradient d'éluion (H/AE : 1/0 à H/AE : 3/2) conduit au dérivé **251** (83 mg, 0,105 mmol, 70 %).

$C_{47}H_{60}N_2O_9$; $M = 796,43 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,32$ (H/AE : 7/3)

$[\alpha]_D^{25} = +30,3$ (c 0,9, $CHCl_3$)

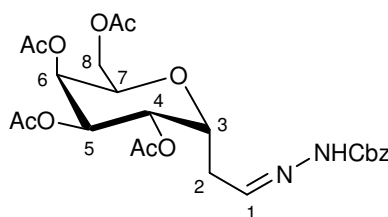
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1723, 1737 (C=O) 3361 (NH)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,41 (s, 9H, $3 \times CH_3(Boc)$), 1,47 (s, 9H, $3 \times CH_3(tBu)$), 1,92 (m, 1H, H_{2a}), 2,13 (m, 1H, H_{2b}), 2,98 (m, 1H, H_1), 3,13 (m, 1H, H_1), 3,25-3,43 (m, 2H, $2 \times H_8$), 3,58-3,79 (m, 7H, $2 \times H_{2'}$, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7), 4,46-4,69 (m, 4H, $4 \times OCH_2Ph$), 4,75-4,94 (m, 4H, $4 \times OCH_2Ph$), 6,69 (s, 1H, $-N^1H$), 7,17-7,40 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 28,1, 28,3 ($3 \times CH_3(Boc)$, $3 \times CH_3(tBu)$), 30,1 (C_2), 53,2 (C_1), 58,2 ($C_{2'}$), 68,9 (C_8), 73,3, 74,9, 75,2, 75,4 ($4 \times OCH_2Ph$), 78,0 (C_3), 78,5, 78,7 (C_6 , C_7), 80,1 ($-C(CH_3)_3(Boc)$), 81,7 ($-C(CH_3)_3(tBu)$), 82,4 (C_4), 87,1 (C_5), 127,5-128,3 ($20 \times C_{Ar}$), 137,8-138,6 ($4 \times C_{ipso}$), 155,1 (C=O(Boc)), 170,3 (C=O($ester$)).

ESI-HRMS : $C_{47}H_{60}N_2O_9Na$ calculé : 819,4197 ; trouvé : 819. 4213.

**[3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl-D-glycero-L-gulo-octose]-
(benzyloxycarbonyl) hydrazone **252****



En faisant réagir 240 mg d'aldéhyde **185** (0,64 mmol) avec 1 éq. de Cbz-carbazate (106 mg, 0,64 mmol), l'hydrazine **252** est formée suivant la procédure **8**. Une purification avec le mélange éluant H/AE : 1/1 conduit au composé **252** avec un rendement de 72 % (240 mg, 0,46 mmol).

$C_{24}H_{30}N_2O_{11}$; $M = 522,18 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,65$ (H/AE : 5/15)

$[\alpha]_D^{25} = +46,0$ (c 1,0, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1739 (C=O) 3466 (NH)

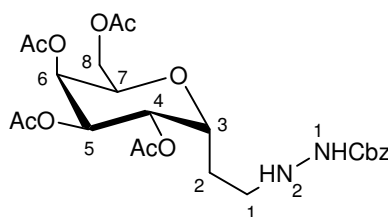
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,99, 2,03, 2,08, 2,12 ($4 \times s$, 12H, $4 \times CH_3(OAc)$), 2,52 (ddd, 1H, $J_{1-2a} < 1 \text{ Hz}$, $J_{2a-3} = 4,7 \text{ Hz}$, $J_{gem} = 6,2 \text{ Hz}$, H_2), 2,76 (ddd, 1H, $J_{1-2b} < 1 \text{ Hz}$, $J_{2b-3} = 4,7$

Hz, H_{2b}), 4,03 (dd, 1H, J₇₋₈ = 4,4 Hz, J_{gem} = 10,8 Hz, H_{8a}), 4,16 (ddd, 1H, J₆₋₇ = 2,9 Hz, J_{7-8b} = 7,3 Hz, H₇), 4,26 (m, 1H, H_{8b}), 4,46 (ddd, 1H, J₃₋₄ = 10,6 Hz, H₃), 5,23 (s, 2H, -OCH₂Ph), 5,19-5,28 (m, 2H, H₄, H₅), 5,43 (pseudo t, 1H, J₅₋₆ = 2,7 Hz, H₆), 7,17 (s, 1H, -NH), 7,34-7,41 (m, 5H, H_{Ar}), 7,98 (dd, 1H, H_I).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,7, 20,8 (4xCH₃(OAc)), 30,2 (C₂), 61,3 (C₈), 67,4 (-OCH₂Ph), 67,6, 67,8, 68,1, 69,2 (C₄, C₅, C₆, C₇), 69,8 (C₃), 128,3, 128,6, 128,8 (5xC_{Ar}), 135,8 (C_{ipso}), 143,9 (C₁), 153,2 (C=O(Cbz)), 169,8, 169,9, 170,1, 170,7 (4xC=O(OAc)).

MS (ES+) : m/z = 562 [(M+1)+K]⁺, 100 %].

**2-[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-O-acétyl-D-glycero-L-gulo-octitol-1-yl]-
(benzyloxycarbonyl) hydrazine 253**



D'après la méthode générale **9**, l'hydrazine **252** (240 mg, 0,46 mmol) est réduite par 28 mg de cyanoborohydrure de sodium (1,2 éq., 0,55 mmol). Une purification sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 1/3 permet d'obtenir 180 mg de composé **253** (0,34 mmol, 70 %).

C₂₄H₃₂N₂O₁₁ ; M = 524,2 g.mol⁻¹ ; huile.

R_f = 0,26 (H/AE : 1/3)

[α]_D²⁵ = + 40,1 (c 1,5, CHCl₃)

I.R, film, (ν, cm⁻¹) : 1750 (C=O) 3331 (NH)

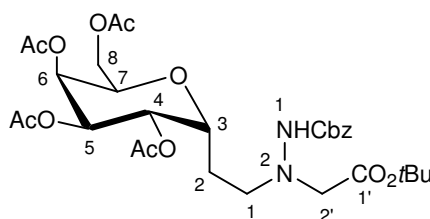
Analyse : Calculée : C : 54,96 H : 6,15 N : 5,34, Trouvée : C : 54,91 H : 6,36 N : 6,60.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,64 (m, 1H, H_{2a}), 1,84 (m, 1H, H_{2b}), 2,03, 2,04, 2,08, 2,12 (4xs, 12H, 4xCH₃(OAc)), 2,91-3,07 (m, 2H, 2xH₁), 4,03-4,13 (m, 2H, 2xH₈), 4,26-4,39 (m, 2H, H₃, H₇), 5,14 (s, 2H, -OCH₂Ph), 5,19-5,27 (m, 2H, H₄, H₅), 5,41 (pseudo t, 1H, J₅₋₆ = 2,6 Hz, J₆₋₇ ≈ 2,6 Hz, H₆), 6,05 (s, 1H, -N²H), 6,37 (s, 1H, -N¹H), 7,32-7,39 (m, 5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,8, 20,9 (4xCH₃(OAc)), 24,5 (C₂), 48,4 (C₁), 61,5 (C₈), 67,2 (-OCH₂Ph), 67,5, 68,0, 68,4, 68,8 (C₄, C₅, C₆, C₇), 70,3 (C₃), 128,3, 128,5, 128,7 (5xC_{Ar}), 136,1 (C_{ipso}), 157,4 (C=O(Cbz)), 169,9, 170,1, 170,7 (4xC=O(OAc)).

MS (ES+) : m/z = 525 [(M+1)⁺, 100 %], 547 [(M+Na)⁺, 63 %].

**2-[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-O-acétyl-D-glycero-L-gulo-octitol-1-yl]-2-[tert-butyl-
oxyacetyl]-hydrazine 254**



En suivant la procédure générale **10**, 150 mg de **253** (0,31 mmol) sont alkylés en présence de 1,3 éq. de bromoacétate de *tert*-butyle (70 μ L, 0,40 mmol) et de 44 mg de K_2CO_3 (1 éq., 0,31 mmol). Après une purification par colonne chromatographique moyenne pression sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 1/3, l'hydrazino ester **254** (130 mg, 0,20 mmol) est isolé à hauteur de 68 %.

$C_{30}H_{42}N_2O_{13}$; $M = 638,27 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,52$ (H/AE : 1/3)

$[\alpha]_D^{25} = +41,0$ (c 1,1, $CHCl_3$)

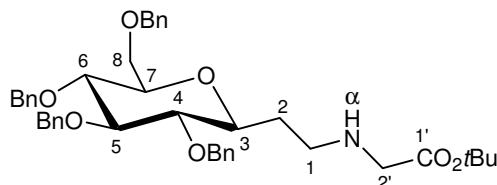
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1749 (C=O) 3412 (NH)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,47 (s, 9H, $3 \times CH_3(tBu)$), 1,70 (m, 1H, H_{2a}), 1,87 (m, 1H, H_{2b}), 2,05, 2,06, 2,07, 2,13 (4xs, 12H, $4 \times CH_3(OAc)$), 2,92 (m, 1H, H_{1a}), 3,10 (m, 1H, H_{1b}), 3,56-3,62 (m, 2H, $2 \times H_2$), 4,06-4,13 (m, 2H, $2 \times H_8$), 4,25 (m, 1H, H_7), 4,44 (m, 1H, H_3), 5,14 (s, 2H, $-OCH_2Ph$), 5,17 (dd, 1H, $J_{4-5} = 9,0 \text{ Hz}$, $J_{5-6} = 3,0 \text{ Hz}$, H_5), 5,27 (dd, 1H, $J_{3-4} = 5,0 \text{ Hz}$, H_4), 5,41 (m, 1H, H_6), 6,97 (s, 1H, $-N^1H$), 7,33-7,39 (m, 5H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 21,2 ($4 \times CH_3(OAc)$), 24,7 (C_2), 28,5 ($3 \times CH_3(tBu)$), 53,3 (C_1), 59,0 (C_2), 62,0 (C_8), 67,3 ($-OCH_2Ph$), 67,9 (C_5), 68,6, 68,9, 69,0 (C_4 , C_6 , C_7), 70,1 (C_3), 82,6 ($C(CH_3)_3$), 128,6-129,0 ($5 \times C_{Ar}$), 136,6 (C_{ipso}), 156,3 ($C=O(Cbz)$), 170,2, 170,3, 170,5 ($4 \times C=O(OAc)$), 170,9 ($C=O(ester)$).

MS (ES+) : $m/z = 639 [(M+1)^+, 100 \%, 640 [(M+2)^+, 30 \%]$.

[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl]-1-[(*tert*-butyloxyacetyl)amino]-D-glycero-D-ido-octitol **255**



200 mg de composé **248** (0,22 mmol) sont mis en solution dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre. 1 éq. de pipéridine (20 μ L, 0,22 mmol) sont additionnés à la solution. Après une nuit sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Une purification du brut par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 1/1 conduit à 20 mg de produit **255** (0,03 mmol, 13 %). Plusieurs sous produits sont également obtenus mais n'ont pas pu être identifiés.

$C_{42}H_{51}NO_7$; $M = 681,37 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,18$ (H/AE : 3/1)

$[\alpha]_D^{25} = +0,3$ (c 0,5, $CHCl_3$)

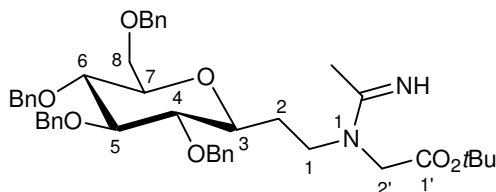
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1725 (C=O) 3417 (NH)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,40, 1,43, 1,50 (3xs, 9H, $3 \times CH_3(tBu)$), 1,60-1,68 (m, 2H, H_2), 2,11-2,16 (m, 2H, H_1), 3,27-3,81 (m, 9H, $2 \times H_2$, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , $2 \times H_8$), 4,49-4,65 (m, 4H, $4 \times -OCH_2Ph$), 4,77-4,90 (m, 4H, $4 \times -OCH_2Ph$), 7,15-7,32 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 28,1, 28,3 ($3 \times CH_3(tBu)$), 49,5 (C_1), 57,3 (C_2), 69,0 (C_8), 73,6, 75,0, 75,4, 75,7 ($4 \times -OCH_2Ph$), 78,5, 78,9, 80,3 (C_3 , C_6 , C_7), 82,0 ($-C(CH_3)_3$), 82,2 (C_4), 87,2 (C_5), 127,8, 128,0, 128,2, 128,6 ($20 \times C_{Ar}$), 138,0, 138,1, 138,2, 138,6 ($4 \times C_{ipso}$), 168,4 ($C=O(ester)$).

MS (ES+) : $m/z = 682 [(M+1)^+, 100 \%, 683 [(M+2)^+, 55 \%]$.

[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl]-1-[(*tert*-butoxyacetyl)amino]-1[(acetonitrosyl)amino]-D-glycero-D-ido-octitol **256**



A 0°C, le composé **248** (170 mg, 0,19 mmol) est mis en solution dans 5 mL d'un mélange acétonitrile/diéthylamine (2/1 en volume). Au bout d'une heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant H/AE : 3/1. 50 mg de produit **256** (0,07 mmol, 27 %) sont ainsi isolés.

$C_{44}H_{54}N_2O_7$; $M = 722,39 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,12$ (H/AE : 3/1)

$[\alpha]_D^{25} = +36,8$ (c 0,8, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1728 (C=O) 3428 (NH)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,43 (s, 9H, $3 \times CH_3(tBu)$), 1,50 (s, 3H, CH_3), 1,60-1,68 (m, 2H, $2 \times H_2$), 2,11-2,20 (m, 2H, $2 \times H_1$), 3,24-3,81 (m, 9H, $2 \times H_2'$, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , $2 \times H_8$), 4,45-4,67 (m, 4H, $4 \times -OCH_2Ph$), 4,78-4,97 (m, 4H, $4 \times -OCH_2Ph$), 7,15-7,33 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 28,2, 28,4 ($3 \times CH_3(tBu)$), 29,8 (CH_3), 49,8 (C_1), 57,3 (C_2'), 69,0 (C_8), 73,6, 75,0, 75,3, 75,7 ($4 \times -OCH_2Ph$), 78,5, 78,9, 80,3 (C_3 , C_6 , C_7), 82,0 ($-C(CH_3)_3$), 82,3 (C_4), 87,3 (C_5), 127,8, 127,9, 128,0, 128,2, 128,5 ($20 \times C_{Ar}$), 138,0, 138,2, 138,6 ($4 \times C_{ipso}$), 164,2 ($C=NH$), 168,4 ($C=O_{(ester)}$).

MS (ES+) : $m/z = 723$ [$(M+1)^+$, 100 %], 724 [$(M+2)^+$, 62 %].

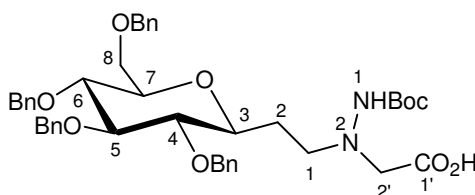
Mode opératoire de la déprotection de **251** au HCl (5N) :

85 mg de composé **251** (0,1 mmol) sont solubilisés dans 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique titrée à 5M dans le dioxane préalablement préparée. Au bout de 30 minutes, le produit de départ n'est plus visible sur CCM. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Une dégradation du brut réactionnel est observée.

Mode opératoire de la déprotection de **251** au Na_2CO_3 :

350 mg de composé **251** (0,44 mmol) sont mis en solution dans 10 mL de diméthyléther. 1,2 éq. de Na_2CO_3 dilué dans 5 mL d'eau, sont alors additionnés. La solution est portée à reflux pendant une nuit. Comme le produit de départ n'est pas consommé, 0,3 éq. de Na_2CO_3 sont à nouveau additionnés. Après une nouvelle journée d'agitation à reflux, l'apparition d'une suspension est observée. Le milieu réactionnel est alors extrait trois fois au dichlorométhane (10 mL). Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur $MgSO_4$, et concentrées sous pression réduite. Aucune réaction n'est observée.

2-[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octitol-1-yl]-2-[carboxyacetyl]-(*tert*-butoxycarbonyl) hydrazine **257**



L'ester **251** (200 mg, 0,25 mmol) est solubilisé dans 6 mL d'une solution de KOH dans le méthanol (2M). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 jours. Le brut réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant H/AE : 1/3 puis AE pur). On obtient ainsi le composé **257** (146 mg, 0,2 mmol, 80 %).

$C_{43}H_{52}N_2O_9$; $M = 740,37 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,10$ (H/AE : 1/3)

$[\alpha]_D^{25} = +2,4$ (c 1,0, $CHCl_3$)

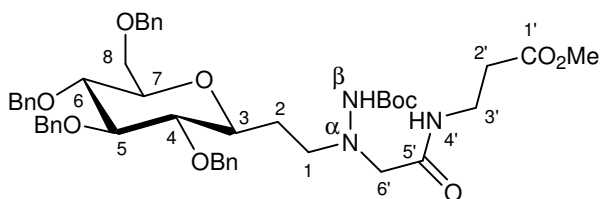
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1686 (C=O) 3266 (OH)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,40 (s, 9H, $3 \times CH_3(tBu)$), 1,71 (m, 1H, H_{2a}), 1,99 (m, 1H, H_{2b}), 3,03-3,88 (m, 11H, $2 \times H_1$, $2 \times H_2$, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , $2 \times H_8$), 4,52-4,65 (m, 4H, $4 \times OCH_2Ph$), 4,79-4,97 (m, 4H, $4 \times OCH_2Ph$), 7,16-7,38 (m, 20H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 28,2 ($3 \times CH_3(Boc)$), 30,3 (C_2), 53,4 (C_1), 66,2 ($C_{2'}$), 68,9 (C_8), 73,0, 75,1, 75,2, 75,4 ($4 \times OCH_2Ph$), 78,2 (C_3), 78,5, 78,6 (C_6 , C_7), 80,1 ($-C(CH_3)_3(Boc)$), 82,4 (C_4), 86,8 (C_5), 127,5-128,3 ($20 \times C_{Ar}$), 137,8-138,6 ($4 \times C_{ipso}$), 176,3 ($C=O_{(acide)}$).

MS (ES-) : $m/z = 775$ [$(M+Cl)^+$, 100 %], 776 [$((M+1)+Cl)^+$, 63 %].

N^α -[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-benzyl-D-glycero-D-ido-octitol-1-yl]-(*tert*-butoxycarbonyl)-hydrazinoGly-(β)-Ala-OMe **258**



D'après la procédure générale **11**, 100 mg de composé **257** (0,12 mmol) sont couplés à 13 mg de (β)-Ala-OMe (1 éq., 0,12 mmol) avec 10 μ L de NMM (1 éq., 0,12 mmol) et 18 μ L d'ICF (1 éq., 0,12 mmol). Le peptide **258** est isolé (72 mg, 0,087 mmol, 73 %) après une purification avec le mélange éluant H/AE : 1/1.

$C_{47}H_{59}N_3O_{10}$; $M = 825,42 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,1$ (H/AE : 1/1)

$[\alpha]_D^{25} = +68,1$ (c 0,7, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1686 (C=O) 3266 (NH)

Analyse : Calculée : C : 68,34 H : 7,20 N : 5,09, Trouvée : C : 68,36 H : 7,40 N : 5,40.

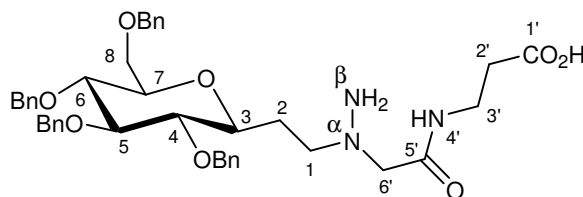
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,41 (s, 9H, $3 \times CH_3(Boc)$), 1,63 (m, 1H, H_{2a}), 1,99 (m, 1H, H_{2b}), 2,56 (t, 2H, $J_{2'-3'} = 7,0 \text{ Hz}$, $2 \times H_{2'}$), 2,88-2,93 (m, 2H, $2 \times H_1$), 3,29 (m, 1H, H_4), 3,36

(m, 1H, H₃) 3,33 (s, 2H, 2xH_{6'}), 3,43-3,74 (m, 7H, 2xH_{3'}, H₅, H₆, H₇, 2xH₈), 3,70 (s, 3H, CH₃(OMe)), 4,52-4,66 (m, 4H, 4x-OCH₂Ph), 4,81-4,95 (m, 4H, 4x-OCH₂Ph), 6,04 (s, 1H, -N^βH), 7,17-7,37 (m, 20H, H_{Ar}), 8,24 (m, 1H, -NH(β-Ala)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 28,6 (3xCH₃(Boc)), 29,2 (C₂), 34,4 (C_{2'}), 35,1 (C_{3'}), 52,1 (CH₃(OMe)), 56,0 (C₁), 61,8 (C_{6'}), 69,3 (C₈), 75,4, 75,5, 75,6, 75,9 (4x-OCH₂Ph), 77,7 (C₃), 78,9, 79,0 (C₇, C₆), 80,9 (-C(CH₃)₃), 82,1 (C₄), 87,6 (C₅), 128,1-128,9 (20xC_{Ar}), 138,3-138,9 (4xC_{ipso}), 156,3 (C=O(Boc)), 170,2 (C_{5'}), 172,5 (C=O(OMe)).

ESI-HRMS : C₄₇H₆₀N₃O₁₀ calculé : 826,4279 ; trouvé : 826,4254.

N^α-(3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-O-benzyl-D-glycero-D-ido-octitol-1-yl)-hydrazinoGly-(β)-Ala-OH 259



Le composé **258** (140 mg, 0,17 mmol) est solubilisé dans un minimum de toluène puis est mis en solution dans 2 mL d'acide chlorhydrique (5N). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante. La solution est extraite à l'éther (3x5 mL), les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant allant de H/AE : 1/3 à AE pur. 80 mg de produit **259** (0,12 mmol, 70 %) sont isolés.

C₄₁H₄₉N₃O₈ ; M = 711,35 g.mol⁻¹ ; huile.

R_f = 0,14 (AE pur)

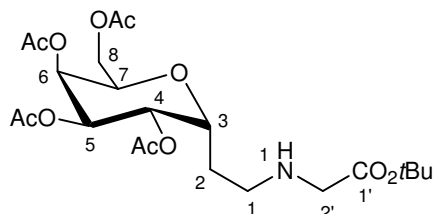
I.R, film, (ν, cm⁻¹) : 3400 (NH, OH)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,82 (m, 1H, H_{2a}), 2,18 (m, 1H, H_{2b}), 2,48-2,55 (m, 2H, 2xH_{2'}), 3,27-3,98 (m, 13H, 2xH₁, 2xH_{3'}, H₅, 2xH_{6'}, H₄, H₅, H₆, H₇, 2xH₈), 4,42-4,86 (m, 8H, 4x-OCH₂Ph), 7,09-7,32 (m, 20H, H_{Ar}), 8,20 (s large, 1H, -NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 33,8 (C_{2'}), 35,3 (C_{3'}), 55,6 (C₁), 58,4 (C_{6'}), 68,7 (C₈), 73,4, 75,1, 75,5, 75,7 (4x-OCH₂Ph), 78,6 (C₆, C₇), 81,3 (C₄), 86,8 (C₅), 127,8-128,7 (20xC_{Ar}), 137,5, 137,8, 137,9, 138,4 (4xC_{ipso}), 167,9 (C_{5'}), 174,9 (C=O(acide)).

MS (ES+) : m/z = 712 [(M+H)⁺, 100 %], 713 [((M+H)+1)⁺, 45 %].

[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-O-acétyl]-1-[(tert-butyloxyacetyl)amino]-D-glycero-L-gulo-octitol 260



Le composé **254** (400 mg, 0,63 mmol) est hydrogéné d'après la procédure générale **1** avec 40 mg de Pd/C (10 %) (10 % en masse) dans l'acétate d'éthyle. Quand la réaction est terminée, visible par suivit CCM, le milieu est filtré sur célite, concentré sous vide. Le brut réactionnel

est alors purifié par colonne à moyenne pression sur gel de silice avec un mélange H/AE : 1/1. Le composé **260** est ainsi isolé avec un rendement de 75 % (300 mg, 0,47 mmol).

$C_{22}H_{35}NO_{11}$; $M = 489,22 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,12$ (AE pur)

$[\alpha]_D^{25} = +6,4$ (c 0,5, $CHCl_3$)

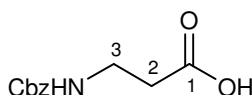
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1745 (C=O)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,45-1,50 (s, 9H, $3 \times CH_3(tBu)$), 1,87-1,92 (m, 2H, $2 \times H_2$), 2,04, 2,06, 2,09, 2,12 (4xs, 12H, $4 \times CH_3(OAc)$), 3,51-3,57 (m, 2H, $2 \times H_1$), 4,01-4,15 (m, 5H, $2 \times H_{1'}$, H_7 , $2 \times H_8$), 4,25 (m, 1H, H_3), 5,17 (dd, 1H, $J_{4-5} = 8,7 \text{ Hz}$, $J_{5-6} = 3,0 \text{ Hz}$, H_5), 5,24 (dd, $J_{3-4} = 4,45 \text{ Hz}$, H_4), 5,41 (m, 1H, H_6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,9 ($4 \times CH_3(OAc)$), 24,4 (C_2), 28,3 ($3 \times CH_3(tBu)$), 55,5 (C_1), 61,7 ($C_{2'}$), 62,6 (C_8), 67,7 (C_5), 68,2, 68,5 (C_4 , C_6 , C_7), 70,5 (C_3), 81,7 ($-C(CH_3)_3$), 169,9, 170,1, 170,3, 170,7 ($4 \times C=O(OAc)$), 170,9 ($C=O(ester)$).

MS (ES+) : $m/z = 490 [(M+1)^+, 100 \%]$.

(Benzyloxycarbonyl)-(β)-Ala-OH **262**



A une solution refroidie à 0°C de H- β -Ala-OH (4,4 g, 50 mmol) dans 25 mL de soude (2N), sont ajoutés simultanément 1,1 éq. de benzyl chloroformiate (7,75 mL, 55 mmol) et 28 mL d'une solution de soude (2N) au goutte à goutte. La solution est agitée pendant une heure, durée pendant laquelle le pH est gardé entre 8 et 10 par ajout de soude (2N). Le milieu réactionnel est lavé à l'éther (4x25 mL). Le pH de la phase aqueuse est ajusté à 2 par ajout d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée et la phase aqueuse est ensuite extraite par de l'acétate d'éthyle (3x20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavés à l'eau (60 mL), avec une solution de saumur (60 mL) puis sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans un système binaire H/AE. 10,7 g de composé **262** sont ainsi isolés (48,5 mmol, 97 %).

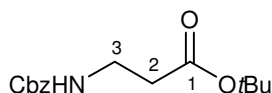
$C_{11}H_{13}NO_4$; $M = 223,08 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe.

$R_f = 0,47$ (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/0,5)

$Pf = 95^\circ C$ (Litt ²²³ = 103°C)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 2,58 (t, 2H, $J_{2-3} = 5,7 \text{ Hz}$, $2 \times H_2$), 3,43-3,48 (m, 2H, $2 \times H_3$), 5,09 (s, 2H, $-OCH_2Ph$), 5,33 (s large, 1H, $-NH(Cbz)$), 7,27-7,36 (m, 5H, H_{Ar}).

(Benzyloxycarbonyl)-(β)-Ala-*Ot*Bu **263**



2,2 g de composé **262** (10 mmol) sont mis en solution dans 15 mL de pyridine et dans 25 mL d'alcool *tert*-butylique. La solution est refroidie à -10°C puis 1,1 éq. de chlorure de phosphoryle (1,1 mL, 11 mmol) sont additionnées. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à -10°C puis 16 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé et 30 mL d'eau sont ajoutés. Le mélange réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle (3x30 mL). Les phases

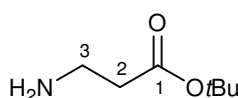
organiques sont réunies, lavées à l'eau (3x30 mL), avec une solution saturée de NaHCO_3 (3x30 mL), de nouveau à l'eau (3x30 mL), avec une solution de KHSO_4 (2N) (3x30 mL) puis avec une solution de saumur (3x30 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant DCM/MeOH : 99/1 ce qui permet d'obtenir 1,9 g de composé **263** (6,5 mmol, 65 %).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$; $M = 279,15 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,59$ (DCM/MeOH : 95/5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,43 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 2,44 (t, 2H, $J_{2-3} = 5,7 \text{ Hz}$, $2\times\text{H}_2$), 3,34-3,41 (m, 2H, $2\times\text{H}_3$), 5,09 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,37 (s large, 1H, $-\text{NH}(\text{Cbz})$), 7,27-7,34 (m, 5H, H_{Ar}).

H-(β)-Ala-OfBu **264**



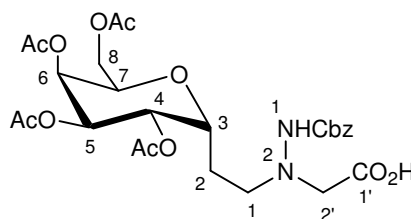
Une solution de **263** (2,1 g, 7,5 mmol) dans le tétrahydrofurane (15 mL) est hydrogénée suivant la procédure générale **1**. Après concentration du solvant, 1,1 g de composé **264** sont obtenus (7,5 mmol, 99 %) sans autre purification.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$; $M = 279,15 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1735 (C=O) 3378 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,41 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 1. 99 (m large, 2H, $-\text{NH}_2$), 2,33 (t, 2H, $J_{2-3} = 6,6 \text{ Hz}$, $2\times\text{H}_2$), 2,85 (t, 2H, $2\times\text{H}_3$).

2-[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-O-acétyl-D-glycero-L-gulo-octitol-1-yl]-2-[carboxyacetyl]-(benzyloxycarbonyl) hydrazine **265**



L'hydrazino ester **254** (70 mg, 0,11 mmol) est mis en solution dans 10 mL d'un mélange acide trifluoroacétique-méthanol (1/1 en volume). Le milieu est maintenu sous agitation pendant 18 heures puis il est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est utilisé sans autre purification (63 mg, 0,11 mmol, rendement quantitatif).

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{13}$; $M = 582,21 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,23$ (AE pur)

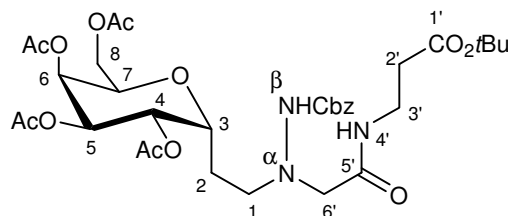
$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = + 30,5$ (c 0,9, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1745 (C=O) 3316, 3440 (NH, OH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,66 (m, 1H, H_{2a}), 1,82 (m, 1H, H_{2b}), 1,99-2,14 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 3,00-3,04 (m, 2H, $2\times\text{H}_1$), 3,74-3,77 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 4,02-4,11 (m, 2H, $2\times\text{H}_8$), 4,37-4,41 (m, 2H, H_3 , H_7), 5,04-5,29 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, H_4 , H_5), 5,40 (m, 1H, H_6), 6,94 (s, 1H, $-\text{N}^{\beta}\text{H}$), 7,28-7,41 (m, 5H, H_{Ar}), 10,72 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,9 ($4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 24,6 (C_2), 53,8 (C_1), 59,1 (C_2'), 61,4 (C_8), 67,3 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 67,8 (C_5), 68,1, 68,6, 69,3 (C_4 , C_6 , C_7), 70,7 (C_3), 128,6-129,0 ($5\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 136,6 (C_{ipso}), 156,3 ($\text{C}=\text{O}(\text{Cbz})$), 170,2, 170,3, 170,5 ($4\times\text{C}=\text{O}(\text{OAc})$), 172,9 ($\text{C}=\text{O}(\text{acide})$).

**N^α -[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl-D-glycero-L-gulo-octitol-1-yl]-
(benzyloxycarbonyl) hydrazinoGly-(β)-Ala-O*t*Bu **266****



Le composé **265** (237 mg, 0,41 mmol) est couplé à la H-(β)-Ala-O*t*Bu **264** (65 mg, 1,1 éq., 0,45 mmol) suivant la méthode générale de couplage **11** en utilisant 1,5 éq. de NMM (52 μL , 0,60 mmol) et 1,5 éq. d'ICF (90 μL , 0,60 mmol). Après une purification par chromatographie moyenne pression sur gel de silice avec le mélange éluant H/AE : 1/3, le peptide **266** est isolé avec un rendement de 50 % (140 mg, 0,21 mmol), 25 % de produit de départ **265** (59 mg, 0,10 mmol) sont également isolé.

$\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{14}$; $M = 709,31 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,12$ (H/AE : 1/3)

$[\alpha]_D^{25} = +10,8$ (c 1, CHCl_3)

I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1752 ($\text{C}=\text{O}$) 3417 (NH)

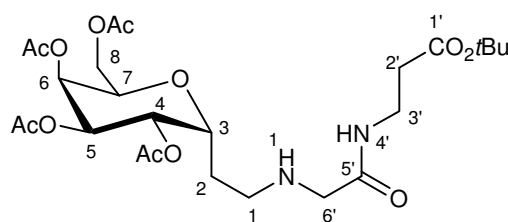
Analyse : Calculée : C : 55,84 H : 6,67 N : 5,92, Trouvée : C : 55,29 H : 6,65 N : 6,01.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,47 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 1,64 (m, 1H, H_{2a}), 1,84 (m, 1H, H_{2b}), 2,02-2,13 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 2,37-2,42 (m, 2H, $2\times\text{H}_{2'}$), 2,88-2,93 (m, 2H, $2\times\text{H}_1$), 3,41-3,48 (m, 4H, $2\times\text{H}_6'$, $2\times\text{H}_3'$), 4,01-4,13 (m, 2H, H_7 , H_{8a}), 4,32 (m, 1H, H_{8b}), 4,44 (m, 1H, H_3), 5,12 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,17 (dd, 1H, $J_{4-5} = 6,4 \text{ Hz}$, $J_{5-6} = 3,0 \text{ Hz}$, H_5), 5,27 (dd, 1H, $J_{3-4} = 4,5 \text{ Hz}$, H_4), 5,41 (m, 1H, H_6), 6,15 (s, 1H, $-\text{N}^\beta\text{H}$), 7,33-7,39 (m, 5H, H_{Ar}), 7,72 (s, 1H, $-\text{NH}(\beta\text{-Ala})$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 21,1 ($4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 24,3 (C_2), 28,5 ($3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 35,3 ($\text{C}_{2'}$), 35,6 ($\text{C}_{3'}$), 55,1 (C_1), 61,7 (C_8), 62,4 ($\text{C}_{6'}$), 67,6 (C_6 , $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 68,3 (C_5), 68,7 (C_4), 69,3 (C_7), 69,5 (C_3), 81,2 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 128,6-129,0 ($5\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 136,6 (C_{ipso}), 156,3 ($\text{C}=\text{O}(\text{Cbz})$), 169,3 ($\text{C}_{5'}$), 170,1, 170,3, 170,5, 171,0 ($4\times\text{C}=\text{O}(\text{OAc})$), 171,4 ($\text{C}=\text{O}(\text{tBu})$).

MS (ES+) : $m/z = 732$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 100 %], 733 [$((\text{M}+1)+\text{Na})^+$, 38 %].

**[3,7-Anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl]-1-[aminoGly-(β)-Ala-O*t*Bu]-D-glycero-
L-gulo-octitol **267****



Mode opératoire classique : 140 mg de composé **266** (0,19 mmol) sont hydrogénés suivant la procédure générale **1** en utilisant du palladium sur charbon (5 %) dans le méthanol. Une purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant DCM/MeOH : 9/1 conduit au composé **267** (60 mg, 0,10 mmol, 57 %).

Mode opératoire hydrogénolyse en présence de formiate d'ammonium : Le composé **266** (110 mg, 0,15 mmol) dissous dans 1 mL de méthanol est additionné à une suspension de palladium sur charbon (10 %) (50 mg, 50 % en masse) dans le méthanol (1 mL). Le ballon est placé sous une atmosphère inerte d'argon et une solution d'un gramme de formiate d'ammonium dans le méthanol (4 mL) est additionnée au goutte à goutte. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré et concentré sous vide. Le résidu est dissous dans l'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle (3x10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , concentrées sous pression réduite. D'après la RMN ^1H du brut réactionnel, aucune réaction n'est observée.

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{12}$; $M = 560,26 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,86$ (DCM/MeOH : 9/1)

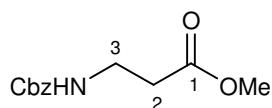
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1750 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,44 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 1,80-1,84 (m, 2H, H_2), 2,02-2,13 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 2,39-2,46 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 3,00 (m, 1H, H_{1a}), 3,35-3,54 (m, 5H, $2\times\text{H}_6$, $2\times\text{H}_3$, H_{1b}), 3,94-4,40 (m, 4H, H_3 , H_7 , $2\times\text{H}_8$), 4,97-5,40 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6), 5,65 (s large, 1H, -NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,8 ($4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 23,7 (C_2), 28,2 ($3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 35,0 (C_2 , C_3), 54,4 (C_1), 61,5 (C_8), 62,7 (C_6), 67,4 (C_6), 68,0 (C_5), 68,9 (C_4), 69,2 (C_7), 70,0 (C_3), 81,1 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 169,3 (C_5), 170,1, 170,2, 170,4, 170,8, 171,1 ($4\times\text{C}=\text{O}(\text{OAc})$, $\text{C}=\text{O}(\text{ester})$).

MS (ES+) : $m/z = 561$ [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100 %], 562 [$((\text{M}+1)+\text{H})^+$, 100 %].

(Benzyloxycarbonyl)-(β)-Ala-OMe **269**



700 mg de composé **262** (3,1 mmol) sont mis en solution dans le méthanol (30 mL). La solution est refroidie à 0°C puis un excès de chlorure de thionyle (1,5 mL) est additionné au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenue sous agitation pendant une nuit puis est concentré sous pression réduite pour conduire au composé **269** (700 mg, 2,9 mmol, 95 %) qui est utilisé sans autre purification.

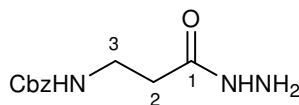
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$; $M = 237,10 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,24$ (H/AE : 1/1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 2,55 (t, 2H, $J = 5,9 \text{ Hz}$, $2\times\text{H}_2$), 3,40-3,45 (m, 2H, $2\times\text{H}_3$), 3,66 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{OMe})$), 5,02 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,51 (s large, 1H, -NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 34,2, 36,6 (C_2 , C_3), 51,8 ($\text{CH}_3(\text{OMe})$), 66,4 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 128,1, 128,9 (C_{Ar}), 136,4 (C_{ipso}), 156,4 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{Cbz})}$), 172,2 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{ester})}$).

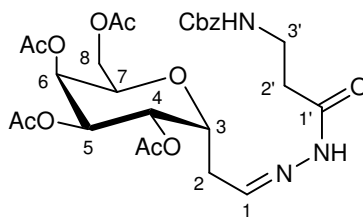
(Benzyloxycarbonyl)-(β)-Ala-NH-NH₂ 270



Le composé **269** (700 mg, 2,9 mmol) est mis en solution dans 30 mL d'éthanol en présence de 2 mL d'hydrazine monohydrate (large excès). La solution est portée à reflux d'éthanol pendant une heure. Le milieu réactionnel est placé au réfrigérateur une nuit. Le composé **270** apparaît alors sous forme d'aiguilles qui sont ensuite filtrées et lavées avec de l'éthanol froid. 515 mg de composé **270** (2,17 mmol, 75 %) sont ainsi isolés et utilisés sans autre purification.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$; $M = 237,10 \text{ g.mol}^{-1}$; solide amorphe.
 Pf = 140°C, Litt $^{213} = 139^\circ\text{C}$

**[3,7-Anhydro-2-désoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl-D-glycero-L-gulo-octose]-
 [(benzyloxycarbonyl)-(β)-Ala-oxycarbonyl] hydrazone 271**



En faisant réagir 400 mg d'aldéhyde **185** (1,07 mmol) avec 1 éq. de carbazate **270** (253 mg, 1,07 mmol), l'hydrazine **271** est formée suivant la procédure **8**. Une purification avec le gradient d'éluant allant de H/AE : 1/1 à AE pur, conduit au composé **271** avec un rendement de 55 % (240 mg, 0,58 mmol).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_{12}$; $M = 594,24 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,55$ (AE pur)

$[\alpha]_D^{25} = +15,3$ (c 1,4, CHCl_3)

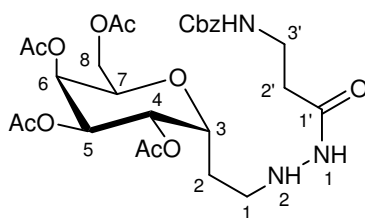
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1744 ($\text{C}=\text{O}$) 3428 ($\text{C}=\text{N}$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 2,04, 2,08, 2,10, 2,11 (4xs, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 2,45-2,68 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 2,83 (t, 2H, $J_{2'-3'} = 5,5 \text{ Hz}$, $2\times\text{H}_2'$), 3,50-3,52 (m, 2H, $2\times\text{H}_3'$), 3,99-4,40 (m, 4H, H_3 , H_7 , $2\times\text{H}_8$), 5,07 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,05-5,43 (m, 2H, H_4 , H_5), 5,55 (m, 1H, H_6), 7,14-7,42 (m, 5H, H_{Ar}), 9,55 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,9, 21,1 ($4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 30,6 (C_2), 33,1 (C_2'), 36,3 (C_3'), 62,8 (C_8), 66,9, 67,3, 67,9, 68,3 (C_4 , C_5 , C_6 , C_7), 69,2 (C_3), 70,0 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 128,0, 128,2, 128,6 ($5\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 136,8 (C_{ipso}), 143,5 (C_1), 156,5 ($\text{C}=\text{O}_{(\text{Cbz})}$), 169,7, 170,1, 170,2, 170,3 ($4\times\text{C}=\text{O}_{(\text{OAc})}$), 174,3 (C_1').

MS (ES+) : $m/z = 616$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 100 %], 617 [$((\text{M}+1)+\text{Na})^+$, 38 %].

1-[(Benzyloxycarbonyl)-(β)-Ala]-2-[3,7-anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl-D-glycero-L-gulo-octitol-1-yl]-hydrazide 272



D'après la méthode générale **9**, l'hydrazone **271** (250 mg, 0,40 mmol) est réduite par 30 mg de cyanoborohydrure de sodium (1,2 éq., 0,50 mmol). Une purification sur gel de silice avec un éluant AE pur permet d'obtenir 250 mg de composé **272** (0,40 mmol, rendement quantitatif).

$C_{27}H_{37}N_3O_{12}$; $M = 595,24 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,35$ (AE pur)

$[\alpha]_D^{25} = +49,5$ (c 3,1, $CHCl_3$)

I.R, film, (ν , cm^{-1}): 1741 (C=O) 3342 (NH)

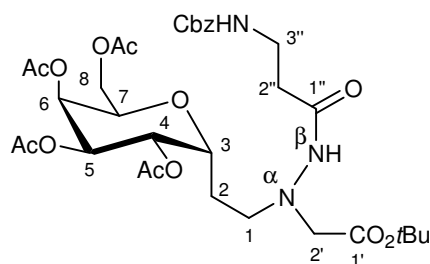
Analyse : Calculée : C : 53,45 H : 6,26 N : 7,06, Trouvée : C : 53,18 H : 6,26 N : 7,02.

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,53-1,87 (m, 2H, $2 \times H_1$), 2,01, 2,06, 2,09 (4xs, 12H, $4 \times CH_3(OAc)$), 2,35 (s large, 2H, $2 \times H_2$), 2,83-2,91 (m, 2H, $2 \times H_2$), 3,45 (dt, $J_{2-3} = 5,9 \text{ Hz}$, $J_{gem} = 6,0 \text{ Hz}$, 2H, $2 \times H_3$), 3,99-4,40 (m, 4H, H_3 , H_7 , $2 \times H_8$), 5,07 (s, 2H, $-OCH_2Ph$), 5,05-5,24 (m, 2H, H_4 , H_5), 5,59 (m, 1H, H_6), 7,27-7,32 (m, 5H, H_{Ar}), 7,67 (s, 1H, $-NH$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,8, 20,9 ($4 \times CH_3(OAc)$), 24,9 (C_2), 34,3 ($C_{2'}$), 37,2 ($C_{3'}$), 48,4 (C_1), 61,4 (C_8), 66,8, 67,5, 68,0, 68,6, 69,1, 69,9 (C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , $-OCH_2Ph$), 128,1, 128,3, 128,7 ($5 \times C_{Ar}$), 136,6 (C_{ipso}), 156,7 ($C=O(Cbz)$), 170,0, 170,1 ($4 \times C=O(OAc)$), 171,0 ($C_{1'}$).

MS (ES+) : $m/z = 618$ [$(M+Na)^+$, 100 %], 619 [$((M+H)+Na)^+$, 22 %].

1-[(Benzyloxycarbonyl)-(β)-Ala]-2-[3,7-anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl-D-glycero-L-gulo-octitol-1-yl]-2-[*tert*-butyloxyacetyl]-hydrazide **273**



En suivant la procédure générale **10**, 270 mg de composé **272** (0,45 mmol) sont alkylés en présence de 1,3 éq. de bromoacétate de *tert*-butyle (0,1 mL, 0,58 mmol) et de 43 mg de K_2CO_3 (1 éq., 0,45 mmol). Après une purification par chromatographie moyenne pression sur gel de silice avec le gradient d'éluant H/AE : 3/2 à AE pur, l'hydrazino ester **273** (240 mg, 0,33 mmol) est isolé à hauteur de 75 %.

$C_{33}H_{47}N_3O_{14}$; $M = 709,31 \text{ g.mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,57$ (AE pur)

$[\alpha]_D^{25} = +67,6$ (c 2,3, $CHCl_3$)

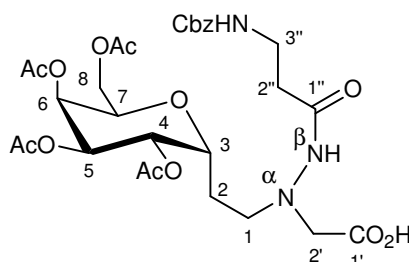
I.R, film, (ν , cm^{-1}): 1750, 1747 (C=O) 3320 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,44 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 1,65-1,68 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 2,01, 2,03, 2,08, 2,10 (4xs, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 2,30-2,36 (m, 2H, $2\times\text{H}_1$), 2,84-2,87 (m, 2H, $2\times\text{H}_{2''}$), 3,39-2,44 (m, 2H, $2\times\text{H}_{3''}$), 3,56-2,58 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 4,01-4,42 (m, 4H, H_3 , H_7 , $2\times\text{H}_8$), 5,07 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,01-5,23 (m, 2H, H_4 , H_5), 5,56 (m, 1H, H_6), 7,23-7,48 (m, 5H, H_{Ar}), 7,61 (s, 1H, $-\text{N}^\beta\text{H}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,8, 20,9 ($4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 25,1 (C_2), 28,3 ($3\times\text{CH}_3(\text{tBu})$), 32,4, 34,5 ($\text{C}_{2''}$), 36,5, 37,3 ($\text{C}_{3''}$), 52,6 (C_1), 58,3, 59,3 ($\text{C}_{2'}$), 61,4, 61,7 (C_8), 66,6, 66,7, 68,0, 68,2, 68,6, 68,7, 69,3, 69,4 (C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7), 67,5 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 82,7, 82,8 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 128,1, 128,6 ($5\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 136,7, 136,8 (C_{ipso}), 156,5, 156,6 ($\text{C}=\text{O}(\text{Cbz})$), 169,1, 169,2 ($\text{C}=\text{O}(\text{tBu})$), 170,0, 170,1, 170,2, 170,3, 170,5, 170,7, 170,8 ($4\times\text{C}=\text{O}(\text{OAc})$), 175,5, 175,7 ($\text{C}_{1''}$).

MS (ES $^+$) : m/z = 732 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 100 %], 733 [$((\text{M}+\text{H})+\text{Na})^+$, 35 %].

1-[(Benzyloxycarbonyl)-(β)-Ala]-2-[3,7-anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl-D-glycero-L-gulo-octitol-1-yl]-2-[carboxyacetyl]-hydrazide 273



Le composé **273** (110 mg, 0,15 mmol) est mis en solution dans 10 mL d'un mélange acide trifluoroacétique-méthanol (1/1 en volume). Le milieu est maintenu sous agitation pendant 18 heures puis il est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est utilisé sans autre purification (70 mg, 0,15 mmol, rendement quantitatif).

$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{14}$; $M = 653,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; huile.

$R_f = 0,33$ (DCM/MeOH : 9/1)

$[\alpha]_D^{25} = +13,7$ (c 0,5, CHCl_3)

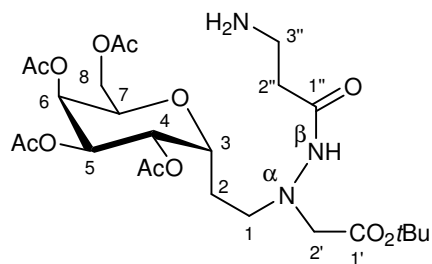
I.R, film, (ν , cm^{-1}) : 1723 ($\text{C}=\text{O}$), 3331 (NH , OH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ (ppm) : 1,78-1,83 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 2,05, 2,07, 2,11, 2,13 (4xs, 12H, $4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 2,51-2,55 (m, 2H, $2\times\text{H}_1$), 3,00-3,06 (m, 2H, $2\times\text{H}_{2''}$), 3,43-4,53 (m, 8H, $2\times\text{H}_{2'}$, $2\times\text{H}_{3''}$, H_3 , H_7 , $2\times\text{H}_8$), 5,07 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5,11-5,41 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6), 7,27-7,39 (m, 5H, H_{Ar}), 10,3 (m, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,7 ($4\times\text{CH}_3(\text{OAc})$), 25,2 (C_2), 32,0, 34,1 ($\text{C}_{2''}$), 36,5, 37,4 ($\text{C}_{3''}$), 53,3, 53,6 (C_1), 57,8, 58,0 ($\text{C}_{2'}$), 60,9, 61,7 (C_8), 66,9, 67,6, 67,7, 68,1, 68,4, 68,7, 69,3, 70,2 (C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7), 67,9 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 128,1, 128,3, 128,6, 128,7 ($5\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 135,7 (C_{ipso}), 158,0 ($\text{C}=\text{O}(\text{Cbz})$), 170,7, 171,0, 171,2, 171,8, 171,9, 172,2, 172,7, 173,1, 173,3 ($4\times\text{C}=\text{O}(\text{OAc})$, $\text{C}_{1''}$, CO_2H).

MS (ES $^-$) : m/z = 610 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6)+\text{Cl}^{35}$] $^+$, 100 %], 652 [$(\text{M}-1)^+$, 80 %], 654 [$(\text{M}+1)^+$, 36 %].

1-[H-(β)-Ala]-2-[3,7-anhydro-1,2-didésoxy-4,5,6,8-tétra-*O*-acétyl-D-glycero-L-gulo-octitol-1-yl]-2-[tert-butyloxyacetyl]-hydrazide 274



Le composé **273** (500 mg, 0,7 mmol) est mis en solution dans 10 mL d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation sous atmosphère d'hydrogène en présence de 50 mg de Pd(OH)₂ (10 % en masse). Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le composé **275** (300 mg, 0,3 mmol, 85 %) est ainsi obtenu et utilisé sans autre purification.

C₂₅H₄₁N₃O₁₂ ; M = 575,27 g.mol⁻¹ ; huile.

R_f = 0,12 (DCM/MeOH : 9/1)

[α]_D²⁵ = + 34,3 (c 0,8 , CHCl₃)

I.R, film, (ν, cm⁻¹) : 1741 (C=O) 3380 (NH₂)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ (ppm) : 1,41 (s, 9H, 3xCH₃(tBu)), 1,60-1,64 (m, 2H, 2xH₂), 2,00, 2,02, 2,03, 2,07 (4xs, 12H, 4xCH₃(OAc)), 2,25-2,31 (m, 2H, 2xH₁), 2,74-4,33 (m, 9H, 2xH₂, 2xH₂', 2xH₃', H₇, 2xH₈), 4,98-5,35 (m, 3H, H₄, H₅, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) : δ (ppm) : 20,8, 20,9 (4xCH₃(OAc)), 24,3 (C₂), 28,2 (3xCH₃(tBu)), 52,6 (C₁), 58,4 (C₂'), 61,7 (C₈), 67,6, 68,1, 68,3, 68,4, 70,0 (C₃, C₄, C₅, C₆, C₇) 82,2 (-C(CH₃)₃), 170,1, 170,2, 170,3, 170,8 (4xC=O(OAc), C=O(ester)).

MS (ES+) : m/z = 576 [(M+H)⁺, 100 %], 577 [((M+H)+1)⁺, 24 %].

ABSTRACT

The objective of this work was the design and synthesis of short glycopeptides that can fold into well defined and typical secondary structures. β -Peptides frameworks are capable of forming structurally well-defined and predictable structures on short sequences and were therefore chosen for our purpose. In addition, β -peptide backbones are resistant to peptidases and proteases. We were interested in preparing such artificial oligomers modified, like a vast majority of proteins, by linkage to carbohydrates. The study of carbohydrate-functionalized β -peptides is expected to bring important information concerning the structural stability of such glycoconjugates.

In this context, we have presented the homo-oligomerisation of the unnatural glyco-amino acid into a new class of carbopeptoids. The conformational preference of this first class of oligomers has been assessed by spectroscopic techniques (NMR, IR, CD) and calculations. Another part of this work concerned the synthesis of *C*-glycosyl- β^3 -amino acids and *O*-glycosyl- β^3 -amino acids as building blocks in the construction of glyco- β -peptides. Finally, we were interested in the synthesis of a new class of glyco- β -amino acids analogues, which are called N^α -(*C*-glycosyl)-hydrazino acids.

RESUME

Ce travail concerne la synthèse de courts glycopeptides pouvant adopter une structuration secondaire définie. Les chaînes β -peptidiques peuvent se structurer sur de courtes séquences oligomériques. C'est pourquoi les β -peptides ont été choisis pour réaliser ce travail, de plus ils sont résistants aux peptidases et aux protéases. Nous nous sommes intéressés à la préparation de ce type d'oligomères artificiels modifiés en les liants à des unités sucres. Nous souhaitons étudier l'influence de la glycosylation de chaînes β -peptidiques, et déterminer si la structuration est conservée lorsque la chaîne est « décorée » par des résidus sucres.

Dans ce contexte, nous avons présenté l'homo-oligomérisation de glyco-amino acide artificiel formant une nouvelle classe de carbopeptoides. Une analyse conformationnelle par modélisation moléculaire et par des techniques spectroscopiques (RMN, DC, IR) a été menée sur cette première classe d'oligomères. Un second aspect de notre travail a consisté à synthétiser des *C*-glycosyl- β^3 -amino acides et des *O*-glycosyl- β^3 -amino acides. Ces monomères sont, en effet, des unités centrales dans la formation de glycosyl- β -peptides. Finalement ; nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une nouvelle classe d'analogues de glyco- β -amino acide appelée les N^α -(*C*-glycosyl)-hydrazino acides.

Mots-clés

Glyco-amino acide, β -peptide, structuration secondaire, analyse conformationnelle, glycosyl-hydrazino acides.