



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 grade de

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

par

Christine VALA

**Synthèse de groupements prosthétiques glucidiques :
Vers de nouveaux traceurs peptidiques pour l'imagerie
par Tomographie par Emission de Positons (TEP)**

Soutenue publiquement le 25 Mai 2009 devant la commission d'examen

Rapporteurs : Pr. André LUXEN, Université de Liège
Dr. Jean-Claude FLORENT, Institut Curie, Paris

Examineurs : Pr. Gilbert KIRSCH, Université Paul Verlaine, Metz
Pr. Pierre-Yves MARIE, Université Henri Poincaré, Nancy 1
Dr. Yves CHAPLEUR, Université Henri Poincaré, Nancy 1
Dr. Françoise CHRETIEN, Université Henri Poincaré, Nancy 1
(Directeur de Thèse)

*A mes parents, ma sœur, ma famille, mes amis et à ma petite mamie,
en espérant que tu seras tout de même fière de moi,*

Ce travail de thèse a été réalisé dans le laboratoire SRSMC (Structure et Réactivité de Systèmes Moléculaires Complexes), UMR CNRS-UHP 7565, au sein du groupe S.U.C.R.E.S., dirigé par le Docteur Chapleur Yves.

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Chapleur de m'avoir accueillie dans son laboratoire. Je lui dis tout simplement merci pour sa confiance et ses conseils. J'adresse également mes remerciements à Madame Françoise Chrétien, pour l'encadrement de cette thèse et la disponibilité consacrée à ce projet.

Je remercie très sincèrement Monsieur André Luxen, de l'université de Liège et Monsieur Jean-Claude Florent, de l'Institut Curie à Paris, pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.

Je remercie également Monsieur Gilbert Kirsch, de l'Université Paul Verlaine de Metz et Monsieur Pierre-Yves Marie, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse et pour l'intérêt porté à cette thèse.

Je remercie également, les membres permanents du groupe S.U.C.R.E.S., Jean-Pierre Joly, Michel Boisbrun, Nadia Pellegrini-Moïse et Sandrine Lamandé-Langle, pour leur sympathie, les conseils précieux et ces nombreux moments passés ensemble.

Je pense aussi à Sandrine Adach et François Dupire, pour la spectrométrie de masse et à Brigitte Fernet pour la RMN, sans oublier Claire Habert, pour sa bonne humeur quotidienne.

Je remercie, Christian Lemaire et Joël Aerts, pour le temps qu'ils m'ont accordé lors des tests de marquage et leur gentillesse.

Je remercie Agnès Petitjean, pour les réparations de verrerie !!!!! et la bonne cuisine et Claude Mathieu, pour sa présence quotidienne et sa bonne humeur.

Je remercie pour finir tous mes collègues doctorants de m'avoir supporté pendant tout ce temps et d'avoir toujours été là : Issa Samb, Charlotte Collet, Alexandre Novoa, Gildas Balou, Stéphane Salamone, Gérald Enderlin, Manuel Andreini, Eva Balentova et Céline Fournier.

Enfin, je remercie la communauté européenne pour le financement de cette thèse réalisée dans le cadre d'un contrat STREPS MI-Lab-on-Chip.

Abréviations

Å	Angström
Ac	acétyle(e)
AMN	autorisation de mise sur le marché
APTS	acide <i>para</i> - toluènesulfonique
Ar	aryl(e)
Bu	butyl(e)
Bn	benzyl(e)
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbonyl(e)
¹³ C	carbone-13
C.C.M.	chromatographie sur couche mince
Cys	cystéine
DAST	trifluorure de diéthylaminosulfure
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	diméthoxypropène
DMSO	diméthylsulfoxyde
Eq.	équivalent
Et	éthyl(e)
¹⁸ F	fluor-18
FDG	2-désoxy-2-fluoro-D-glucose
Glu	glutamate
Gly	glycine
¹ H	proton
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
HRMS	Spectroscopie de Masse à haute Résolution
IR	infrarouge
j	jours
M	molaire
Me	méthyl(e)
min	minute(s)
mol	mole(s)
mmoles	millimoles
Pf	point de fusion
Ph	phényl(e)
R _f	rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	seconde(s)
SN ₂	substitution nucléophile bimoléculaire
SST	somatostatine
t. a.	température ambiante

Tf	trifluorométhanesulfonyl(e) = triflyl(e)
TBA	tétrabutylammonium
TDAP	tris(diméthylamino)phosphine
TEP	tomographie à émission de positons
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMSE	triméthylsilylacétylène
Tr	triphénylméthyl(e) = trityl(e)
Ts	p-toluènesulfonyl(e) = tosyl(e)
UV	ultraviolet

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : INTRODUCTION ET GENERALITES	5
I. L'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP)	7
1) Les émetteurs de positons.....	8
2) La production des émetteurs de positons	10
a. Principe du cyclotron	10
b. Production du fluor-18.....	11
3) La Radiochimie	12
a. Rappels sur les notions de bases en radioactivité.....	12
▪ Les rayonnements	12
▪ Les unités	13
▪ La loi de désintégration.....	13
▪ La demi-vie.....	13
b. Principales étapes lors d'une radiosynthèse	13
▪ Incorporation des radioisotopes	13
▪ Méthode de purification.....	14
▪ Identification du radiotraceur.....	14
4) La TEP.....	15
a. Applications	15
b. Les bases physiques du fonctionnement de la TEP	15
5) Les radiotraceurs utilisés en TEP	16
a. Le [¹⁸ F]FDG	16
b. Autres marqueurs	17
II. Méthodes de marquage des protéines et des peptides au fluor-18.	18
1) Méthode de couplage par formation d'une liaison amide	21
a. Couplage par acylation.....	21
b. Couplage dit par amidation	23
2) Couplage par réaction d'imidation	25
3) Couplage par réaction alkylation.....	26
4) Méthode par formation d'une hydrazone	27
5) Couplage photochimique.....	28
6) Couplage basé sur l'utilisation des fonctions thiols	29
a. Première stratégie.....	29
b. Deuxième stratégie.....	31

7) Formation d'oxime avec des groupements prosthétiques silylés	32
8) Méthode par Click Chemistry	33
III. Présentation de notre sujet de recherche	35
CHAPITRE II : SYNTHESE D'UNE PREMIERE GENERATION DE GROUPEMENTS PROSTHETIQUES	37
I. Introduction.....	39
II. Synthèse du FDG. Rappels bibliographiques.....	40
1) Addition électrophile.....	41
2) Substitution nucléophile	42
III. Les 1,2-orthoesters	44
1) Préparation des 1,2-orthoesters	45
a. A partir d'halogénures de glycosyle.....	45
b. Par activation de l'hydroxyle anomère	46
2) Hydrolyse des 1,2-orthoesters	46
IV. Synthèse des précurseurs de marquage 22a et 22b	47
3) Synthèse du précurseur commun 52	48
4) Préparation du composé 51b	48
a. Rétrosynthèse	48
b. Allylation	49
c. Ozonolyse/ Réduction	51
d. Tosylation et azidation	54
5) Synthèse du 1,2-orthoester 39b à partir d'un bromure de glycosyle.....	55
a. Etape de bromation	55
b. Formation de l'orthoester 39b	56
6) Synthèse de 39b par activation de l'hydroxyle anomérique.....	57
a. Synthèse du dérivé 69	57
b. Formation de l' orthoester 39b	58
7) Préparation du composé 39a	59
a. Synthèse du composé 51a	59
b. Synthèse d'orthoester 39a par activation de la position anomérique.....	59
8) Hydrolyse des 1,2-orthoesters 39	60
a. Hydrolyse	60
b. Hydrolyse et introduction du triflate.....	60
V. Synthèse des références froides	61
1) Synthèse du FDG	61
2) Accès aux références froides 23	63
a. Synthèse du précurseurs communs hydroxylé en C-6 73	63
b. Accès à la référence froide 23a	63
c. Accès à la référence froide 23b	64

3) Déprotection des références froides	65
4) Conclusion.....	66
VI. Résultats préliminaires de marquage	66
CHAPITRE III : SYNTHESE D'UNE SECONDE GENERATION DE GROUPEMENTS PROSTHETIQUES	71
I. Introduction.....	73
II. Bibliographie : les méthodes de <i>O</i> -glycosylation.....	74
1) Activation par un acide.....	74
2) Activation par de bons groupes partants	75
III. Synthèse de la série α	77
1) Analyse rétrosynthétique.....	77
2) Synthèse de l'azidoéthyl- α -D-mannopyranoside 86	78
3) Synthèse du diol 85	79
4) Synthèse du composé 84	81
a. Acétylation sélective via la formation d'un intermédiaire stannylidène	81
b. Acétylation sélective avec l'anhydride acétique	82
c. Acétylation sélective au chlorure d'acétyle	82
5) Synthèse du précurseur de marquage 82a	83
a. Introduction directe du groupement triflate	84
b. Introduction sélective du triflate en C-2	84
6) Autre voie d'accès à 93 via la formation d'un orthoester	85
7) Synthèse des références froides 82a	86
IV. Synthèse de la série β	87
1) Rappels bibliographiques sur la synthèse de β -D-mannosides	88
2) Analyse rétrosynthétique.....	91
3) Différentes étapes de synthèse de 105	91
a. Synthèse de 107	91
b. Synthèse du synthon 106	92
4) Synthèse de l'intermédiaire 105 par double inversion.....	92
a. Double inversion en un seul pot.....	92
b. Optimisation de la synthèse de 105	93
5) Synthèse du précurseur de marquage	94
6) Synthèse de la référence froide	94
7) Conclusion.....	95
V. Résultats préliminaires de marquage	95
1) Marquage des précurseurs de la série α	95
2) Marquage du précurseur de la série β	95
CHAPITRE IV : ETUDE DU COUPLAGE SUCRES-PEPTIDES	101
I. Introduction.....	103

II. Rappels sur la réaction dite de « click chemistry »	105
III. Synthèse des substrats fonctionnalisés par une fonction alcyne	108
1) Fonctionnalisation de la L-phénylalanine	108
2) Fonctionnalisation de la L-cystéine.....	110
a. S-propargyl-L-Cystéine.....	110
b. Préparation de l'ester méthylique de la S-propargyl-N-Boc-cystéine	110
3) Fonctionnalisation du L-gluthation par un groupement propargylique.....	111
IV. Couplage à l'azido sucre par click chemistry	112
1) Synthèse des références froides.....	112
2) Généralisation des couplages alcynes - azido sucres.....	113
CONCLUSION GENERALE.....	117
BIBLIOGRAPHIE.....	121
PARTIE EXPERIMENTALE	129

Introduction générale

Introduction générale

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle très utilisée en médecine nucléaire à des fins diagnostiques. Elle consiste à administrer par voie intraveineuse une molécule appelée traceur, marquée à l'aide d'un isotope radioactif, afin de suivre son devenir dans l'organisme. Parmi les isotopes radioactifs utilisés, le fluor-18 ou ^{18}F occupe une place de choix. Les différentes applications médicales offertes par cette technique suscitent de nombreuses recherches cliniques et chimiques et nécessitent la mise au point de nouveaux traceurs. C'est ainsi que le marquage de protéines et de peptides d'intérêt biologique pour l'imagerie TEP est en plein essor.

Dans le but de marquer des protéines ou des peptides au fluor-18, de façon simple et efficace, une stratégie possible est de lier ces derniers à une molécule radiomarkée obtenue avec des méthodes efficaces. Nous nous sommes donc intéressés au développement d'une méthode de liaison qui consiste à utiliser la réaction de cycloaddition de Huisgen, qui fait partie de ce qu'il est convenu d'appeler maintenant « Click Chemistry » afin de lier une molécule marquée appelée également groupement prosthétique, à des acides aminés modèles. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps conçu et synthétisé une variété de groupements prosthétiques glucidiques, qui sont des analogues du 2-Désoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose (^{18}F FDG) fonctionnalisés par un groupement azide. Dans un second temps, nous avons synthétisé des acides aminés modèles, tous fonctionnalisés par un alcyne terminal et ces substrats ont ainsi permis de tester cette méthode de liaison.

Ce manuscrit se compose de quatre chapitres.

Le premier chapitre présente des notions générales sur la tomographie par émission de positons et les méthodes existantes de marquage au fluor-18 des protéines ou des peptides, afin de situer le contexte de ce travail.

Le deuxième chapitre est consacré à la synthèse d'une première génération de groupements prosthétiques, comportant la synthèse des précurseurs de marquage, de leurs références froides, ainsi que les résultats préliminaires de marquage.

Le troisième chapitre expose un travail équivalent à celui décrit dans le deuxième chapitre pour une seconde génération de groupements prosthétiques.

Le quatrième chapitre quant à lui, est dédié à la synthèse d'acides aminés modèles, ainsi qu'aux tests de couplage par click chemistry.

Chapitre I :

Introduction et généralités

Chapitre I : Introduction et généralités

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale fonctionnelle qui repose sur l'utilisation de radiotraceurs, qui sont des molécules spécifiques portant un atome radioactif émetteur de positons. L'intérêt de ces émetteurs de positons est connu depuis plusieurs années¹ et la première molécule marquée au fluor-18 synthétisée à la fin des années 1970² s'appelle, le 2-désoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose. C'est aussi à cette époque, qu'ont été construits les premiers tomographes à émissions de positons (caméra TEP) utilisables dans l'environnement clinique³. Depuis, de nombreux travaux ont permis aussi bien la synthèse de nouveaux radiotraceurs que l'amélioration des techniques de marquage et de détection, afin de réaliser des examens du corps entier, dans des conditions de résolution et de sensibilité adaptées.

Dans ce chapitre, nous aborderons l'imagerie TEP, les différentes méthodes développées jusqu'ici pour radiomarquer des protéines ou des peptides au fluor-18, puis nous présenterons les objectifs de ce travail.

I. L'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP)

La TEP est une technique d'imagerie médicale non-invasive qui permet, grâce à une caméra spécifique, de suivre le devenir *in vivo* d'une molécule, préalablement marquée avec un radioisotope, injectée à un patient. Cette molécule nommée radiotraceur est spécifique d'un organe, tissu ou processus biologique donné, dans lequel un atome radioactif émetteur de positons a été incorporé. Ce dernier fait office de « balise » pour suivre le cheminement du radio traceur dans l'organisme.

Lors de sa transformation radioactive, le positon émis s'annihile avec un électron, après un trajet de l'ordre du millimètre dans un tissu biologique. Cette réaction donne naissance à deux photons émis simultanément en ligne droite et dans deux directions opposées. Ces photons sont recueillis par une couronne de détecteurs de la caméra à positons située autour du patient. L'ensemble des données enregistrées permet à l'aide d'un modèle mathématique, de

reconstruire et de quantifier la distribution du radio traceur La TEP fournit ainsi une image tridimensionnelle du fonctionnement de certains organes, de processus biologique *in vivo* ou encore de l'efficacité d'un médicament.

La réalisation d'un examen TEP est le résultat d'un ensemble d'opérations, depuis la production de l'isotope, la synthèse du traceur radioactif, son injection, la détection des rayonnements, la reconstruction tomographique, et enfin l'enchaînement d'un ensemble de corrections afin de fournir une image représentative de la distribution du traceur au sein du patient. La précision des résultats dépend à la fois des performances du tomographe, de la technique de reconstruction d'images et des phénomènes physiques relatifs à l'émission de positons et à la détection des photons d'annihilation⁴.

Afin de mieux comprendre le principe de fonctionnement de l'imagerie TEP, nous présenterons tout d'abord quelques rappels sur les émetteurs de positons, leur production et la radioactivité, puis nous nous intéresserons à quelques traceurs utilisés en imagerie TEP, notamment le 2-désoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose, couramment appelé le FDG.

1) Les émetteurs de positons

L'existence du positon a été avancée pour la première fois par Dirac, à la fin des années 20 et prouvé expérimentalement en 1932⁵. Les émetteurs de positons sont caractérisés par un excès de charge positive dans leurs noyaux par rapport au neutron. Ils se désintègrent vers un état stable par la transformation d'un proton en un neutron qui conduit à l'émission d'un neutrino et d'un positon. Ce positon est de masse égale à celle d'un électron mais de charge opposée¹.

Une fois le positon émis, il parcourt quelques millimètres dans les tissus, au cours desquels il perd toute son énergie cinétique. Quand le positon est au repos, il interagit avec un électron dans le milieu, suivant une réaction d'annihilation qui va produire deux photons γ de 511 keV chacun s'éloignant l'un de l'autre en ligne droite mais dans des directions opposées (figure 1)¹.

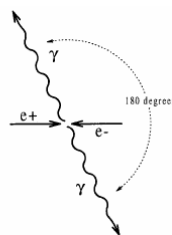


Figure 1 : Annihilation

Les principaux isotopes de courte période ou de vie brève utilisés en imagerie TEP sont le carbone-11 (^{11}C), l'azote-13 (^{13}N), l'oxygène-15 (^{15}O) et le fluor-18 (^{18}F)⁴. Ils sont caractérisés par leurs périodes radioactives ou la demi-vie, qui est le temps au bout duquel la moitié des atomes d'un élément radioactif initialement présents a disparu par transformation spontanée (tableau 1).

Isotopes	Temps de demi-vie
^{11}C	20,3 min
^{13}N	9,97 min
^{15}O	124 s
^{18}F	109,8 min

Tableau 1 : Radioisotopes les plus utilisés en TEP

Ces isotopes peuvent être répartis en deux groupes, en fonction de leurs caractéristiques physiques et de leurs périodes radioactives. On distingue tout d'abord, les radioisotopes à demi-vie courte, à savoir l'oxygène-15, l'azote-13 et le carbone-11, de périodes respectives de 2, 10 et 20 minutes. Ces isotopes, constitutifs de l'ensemble des composés biologiques, permettent de réaliser des marquages efficaces pour un grand nombre de molécules. Les radiotraceurs obtenus ont les mêmes propriétés biologiques, physiologiques que les molécules non marquées. Compte tenu de leur courte durée de vie, la production des isotopes et la synthèse du traceur doivent être réalisées rapidement et à proximité immédiate du lieu de réalisation des examens TEP⁴.

On distingue ensuite le second groupe, les périodes varient de une à plusieurs heures. Dans ce cas, la production et le marquage peuvent être réalisés par un laboratoire radiopharmaceutique et le traceur distribué dans des centres cliniques disposant du TEP. L'isotope le plus utilisé avec une demi-vie de 109,8 minutes est le fluor-18. Le fluor n'est généralement pas un constituant des biomolécules donc les propriétés physico-chimiques des analogues fluorés peuvent être fortement modifiées comparées à celles de la molécule d'intérêt. La substitution d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement hydroxyle par un atome de fluor est très commune. Le fluor est un groupement isostère de l'hydrogène. Les paramètres stériques du fluor et de l'hydrogène sont similaires, le remplacement d'un hydrogène par un

fluor dans une biomolécule induit de faibles perturbations stériques : le rayon de Van der Waals est de 1,35 Å pour fluor et 1,20 Å pour l'hydrogène, la liaison carbone-fluor est de 1,30 Å à 1,38 Å par rapport à l'hydrogène 1,06 Å à 1,12 Å.

2) La production des émetteurs de positons

a. Principe du cyclotron

Les radio-isotopes émetteurs de positons sont tous des isotopes artificiels et pour les produire on utilise des réactions nucléaires à l'aide d'un accélérateur de particules. Le plus utilisé est le cyclotron dont l'idée revient à Ernest Orlando Lawrence, prix Nobel en 1939. C'est un accélérateur électromagnétique de haute fréquence qui consiste à délivrer un faisceau de particules accélérées, en combinant un champ magnétique et un champ électrique. Ces particules électriquement chargées sont placées au centre d'une enceinte où règne un vide très poussé. Sous l'action combinée de deux champs convenablement choisis, les particules décrivent une trajectoire en spirale depuis le centre du cyclotron jusqu'aux bords tandis que la vitesse s'accroît. Elles parcourent ainsi plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur. Elles sont ensuite concentrées à l'aide d'éléments électromagnétiques puis projetées à très grande vitesse sur une cible (azote-13, oxygène-18), provoquant une réaction nucléaire et la création d'isotopes excédentaires en protons, isotopes émetteurs de positons (figure 2).

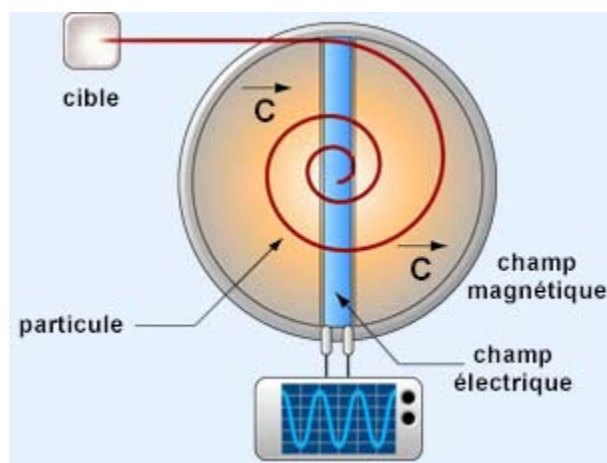


Figure 2 : Schéma d'un cyclotron

b. Production du fluor-18

Comme indiqué précédemment, le fluor-18 est l'émetteur de positons le plus utilisé en imagerie TEP en raison de ces propriétés physico-chimiques intéressantes. En effet, sa durée de vie de 109,8 min permet de faire des radiosynthèses multi-étapes, des investigations *in vivo* assez longues et surtout les traceurs peuvent être vendus et livrés sur un autre lieu que celui de production.

Plusieurs réactions nucléaires sont connues pour la production du fluor-18 et différentes cibles sont utilisées selon la forme du fluor-18 nécessaire⁴. Parmi toutes les réactions nucléaires possibles, celles qui permettent une production acceptable par les petits cyclotrons à usage médical se réduisent à $^{20}\text{Ne} (d,\alpha)^{18}\text{F}$ pour la production de fluor-18 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ moléculaire et $^{18}\text{O} (p,n)^{18}\text{F}$ pour l'obtention d'ions fluorures $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ (tableau 2). A l'aide de ces réactions, l'incorporation du fluor-18 va pouvoir se faire pour donner des traceurs ou donner des molécules marquées qui pourront être ensuite attachés à une molécule plus complexe.

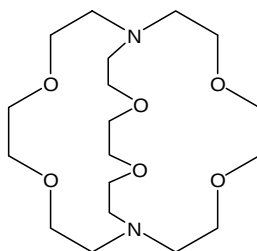
Radioisotope	$T_{1/2}$	Réaction nucléaire
^{18}F	109,8 min	$^{20}\text{Ne} (d,\alpha)^{18}\text{F}$ $^{18}\text{O} (p,n)^{18}\text{F}$

Tableau 2 : Réactions nucléaires pour la production du ^{18}F

En ce qui concerne la production de fluor-18 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ moléculaire, la réaction nucléaire est la suivante : $^{20}\text{Ne} (d,\alpha)^{18}\text{F}$. C'est une forme électrophile extrêmement réactive. Lors de la radiosynthèse, seulement 50 % de la radioactivité est disponible (un atome sur deux est marqué) et l'on est souvent conduit à modérer la réactivité de $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ en le transformant en forme moins agressives telles que le difluorure de xénon (Xe^{18}F_2) ou le fluorure d'acétate (AcO^{18}F). Concernant la chimie avec $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, elle conduit essentiellement à des réactions de type électrophile comme la substitution ou l'addition sur des doubles liaisons (noyaux aromatiques ou alcènes).

Quant à la production de fluor-18 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$, la meilleure façon de l'obtenir consiste à bombarder les protons sur une cible d'eau enrichie en oxygène-18 selon la réaction nucléaire : $^{18}\text{O} (n, p)^{18}\text{F}$. Le fluor dans un milieu aqueux est un mauvais nucléophile et donc inactif pour la

substitution. L'activation de l'ion fluorure est réalisée en utilisant un cryptant et un sel alcalin ou un cation de type tétrabutylammonium. Le cryptant le plus commun en combinaison avec le carbonate de potassium est le Kryptofix 2.2.2. (figure 3). A propos de la chimie du $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$, elle est essentiellement fondée sur les substitutions nucléophiles, qui nécessitent la présence d'un bon groupe partant sur le précurseur de marquage. Les plus fréquemment utilisés sont les halogènes (brome, iode), le groupement nitro (NO_2), ou encore des sulfonates (tosylate, mésylate, triflate).



Kryptofix 2.2.2.

3) La Radiochimie

Avant de pouvoir procéder à la radiosynthèse d'un traceur c'est-à-dire l'incorporation du radio-isotope, il faut préalablement mettre au point la synthèse du précurseur de marquage. La synthèse de ce dernier peut demander un développement en chimie organique quelque fois long, complexe et coûteux. Trois étapes clés sont nécessaires pour former le radiotraceur : l'étape d'incorporation du radio-isotope, l'étape de purification et enfin l'étape d'identification du produit formé. Avant de décrire ces étapes, un bref rappel sur les notions de base en radioactivité est présenté ci-dessous.

a. Rappels sur les notions de bases en radioactivité

▪ Les rayonnements

Un noyau radioactif se transforme spontanément dans le temps vers un état de plus grande stabilité, pour donner un autre noyau atomique avec émission de rayonnements. On distingue trois types de rayonnements différents.

- le rayonnement α : ce sont des noyaux lourds qui émettent des noyaux d'hélium.
- le rayonnement β : il existe deux sortes de radioactivité β .

Quand il y a émission d'électrons, on parle de rayonnement β^- .

Quant il y a émission d'un positon, on parle de rayonnement β^+ .

- le rayonnement γ : c'est l'émission de photons très énergétique.

- *Les unités*

Dans le système international, l'unité de la radioactivité est le Becquerel (Bq). C'est l'équivalent d'une désintégration par seconde. Le curie quant à lui se définit comme le taux de désintégration d'un gramme de radium, soit $3,7 \times 10^{10}$ désintégrations par seconde.

- *La loi de désintégration*

Pour un élément radioactif si N_0 est le nombre d'atomes de cet élément au temps t_0 alors le nombre de noyaux présents $N(t)$ à un temps t , diminue selon la loi de décroissance :

$$N(t) = N_0 \exp(-\lambda t)$$

λ est la constante radioactive, elle a la dimension d'une fréquence qui est propre à chaque noyau.

- *La demi-vie*

Le temps de demi-vie d'un radio-isotope est l'intervalle de temps au bout duquel une quantité quelconque d'atomes N est divisée de moitié. Il est lié à la constante λ et donc pour $t = t_{1/2}$:

$$N_{1/2} = N/2 = N \exp(-\lambda t_{1/2}) \text{ d'où } t_{1/2} = \ln 2 / \lambda$$

b. Principales étapes lors d'une radiosynthèse

- *Incorporation des radioisotopes*

La production du radiotraceur est une étape clé dans le processus de l'imagerie TEP à cause du temps de demi-vie des radio-isotopes. De telles contraintes de temps imposent pour le radiochimiste la rapidité des synthèses, avec si possible l'introduction de l'isotope en dernier

lieu pour minimiser le temps de manipulation du composé radioactif. De plus, la production et l'utilisation de grandes quantités de radioactivité permettent de compenser la décroissance et les rendements de synthèse. La radiosynthèse est en fait un compromis entre le temps et le rendement, une réaction même incomplète mais rapide sera toujours préférée à une réaction lente et complète. Les quantités mises en jeu sont de l'ordre du milligramme de précurseur.

- *Méthode de purification*

A la fin de la radiosynthèse, il peut y avoir dans le mélange réactionnel du produit de départ ou des produits secondaires. Il va ainsi falloir purifier le traceur, pour cela deux techniques sont très souvent utilisées : la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) et le Sep-pak.

L' HPLC avec une détection UV et de radioactivité, est une méthode de purification rapide et parfaitement adaptée aux faibles quantités de matières. Les conditions de purification sont préalablement mise au point à l'aide de la référence froide, c'est-à-dire, la molécule non-radioactive.

Dans le cas du Sep-pak, le radiotraceur va être fixé sur une cartouche C-18, par exemple et cette dernière va être lavée, puis le radiotraceur est enfin élué dans un solvant compatible.

- *Identification du radiotraceur*

La caractérisation du produit marqué obtenu après radiosynthèse ne peut pas se faire à l'aide des techniques classiques de chimie, telles que la RMN ou l'infrarouge. Les méthodes les mieux adaptées et utilisées pour identifier le produit radioactif synthétisé et contrôler sa pureté chimique et radiochimique sont l'HPLC analytique et les chromatographies sur couches minces (C.C.M.).

Les C.C.M. sont associées à un détecteur de radioactivité permettant de déterminer le rapport frontal du ou des produits radiomarqués.

L'HPLC analytique couplé à un détecteur UV et à un détecteur de radioactivité va permettre de voir si le produit marqué possède le même temps de rétention que la référence froide.

La confirmation des structures est effectuée en comparant le temps de rétention en HPLC ou les R_f en C.C.M., de l'échantillon radioactif obtenu avec ceux du composé de référence. Le produit de référence appelé « référence froide » est synthétisé auparavant et caractérisé par les méthodes classiques de chimie. La spectroscopie de masse peut également être utilisée afin de vérifier la formation du produit souhaité.

4) La TEP

a. Applications

La TEP présente de nombreuses applications, en effet en suivant le devenir *in vivo* d'une molécule marquée à l'aide de tels radioisotopes, elle fournira des informations aussi bien qualitatives que quantitatives. Elle donne des images tomographiques des organes et la cartographie des concentrations locales de la molécule radioactive. Des paramètres physiologiques tels que le pH intracellulaire, la synthèse protéique tissulaire, le débit et le volume sanguin... peuvent être mesurés. La TEP permet aussi l'observation de la cinétique de distribution et la mesure de la concentration en tout point d'un organe sain ou malade, d'une nouvelle molécule marquée. Enfin, l'injection à doses traceuses de molécules marquées permet l'étude fonctionnelle (distribution et concentration) de récepteurs ou d'enzymes.

b. Les bases physiques du fonctionnement de la TEP

Le principe de base de la TEP consiste à détecter les deux photons γ de haute énergie (511 keV chacun) émis à 180° l'un de l'autre. Ces photons traversent les tissus et sont détectés simultanément à l'extérieur de l'organisme par une caméra à positons (figure 4). La caméra est constituée d'une couronne de détecteurs reliés entre eux par un circuit électronique, dit de coïncidence. Chaque détecteur comprend un cristal scintillateur et un tube photomultiplicateur. Son rôle est de convertir l'énergie du photon γ en un signal électrique. Ce signal est ensuite traité par une électronique d'acquisition adaptée permettant de faire de la reconstruction tomographique à l'aide de stations informatiques puissantes, pour obtenir des images montrant la distribution tridimensionnelle du traceur⁶.

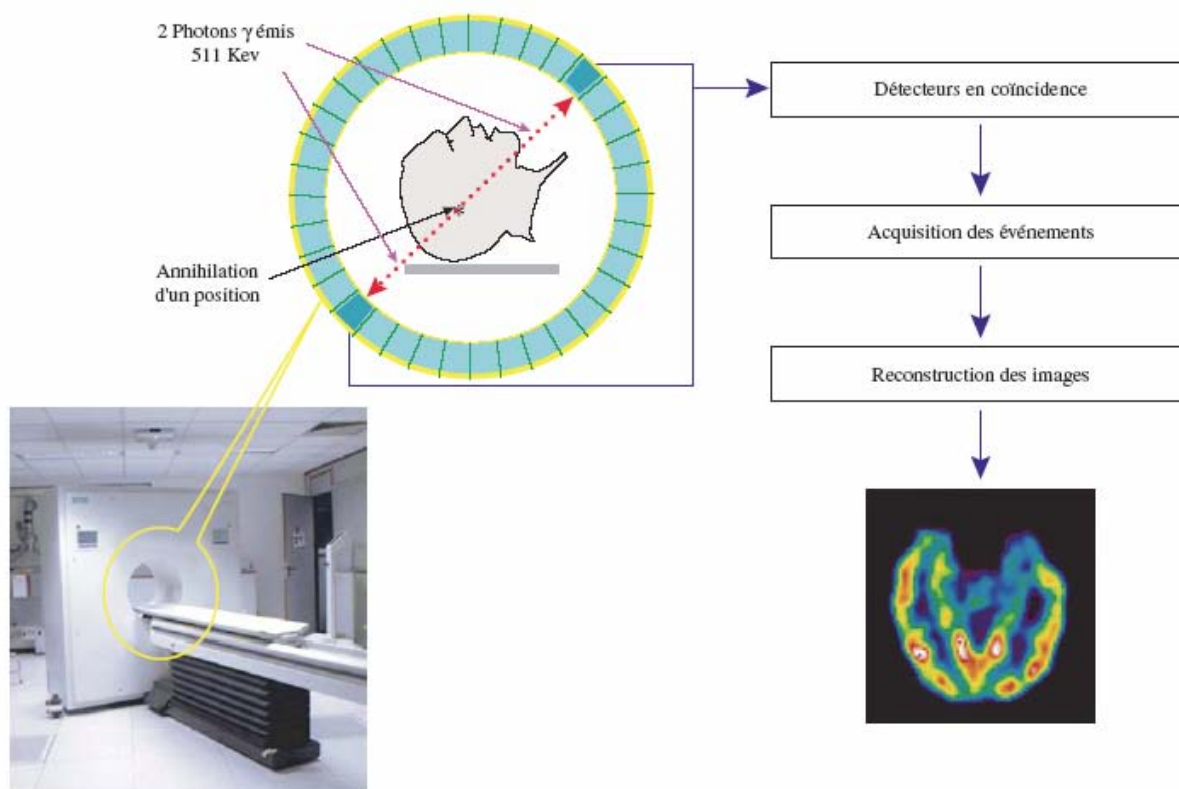


Figure 4 : Principe physique de la TEP par détection des deux photons par coïncidence

5) Les radiotraceurs utilisés en TEP

a. Le $[^{18}\text{F}]$ FDG

La molécule la plus largement utilisée en imagerie TEP est le 2-Désoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-D-glucose ($[^{18}\text{F}]$ FDG), en raison de ses nombreuses applications en médecine. De plus, le $[^{18}\text{F}]$ FDG est le seul radiopharmaceutique qui possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, et de ce fait, il a été commercialisé à partir de 1998.

Une des premières radiosynthèses, réalisées en 1977⁷, était basée sur l'utilisation de fluor radioactif sous forme gazeuse ($[^{18}\text{F}]\text{F}_2$). De nos jours, le $[^{18}\text{F}]$ FDG est synthétisé par substitution nucléophile du 1,3,4,6,-Tétra-O-acétyl-2-O-trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranose **1** par le $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ en présence d'un cryptant, le Kryptofix 2.2.2. La réaction se réalise dans l'acétonitrile à 80°C pendant environ 4 minutes, puis la déprotection des fonctions hydroxyles peut se faire soit en milieu acide (HCl)⁸, soit en milieu basique (NaOH)⁹, pour conduire au produit souhaité avec de bons rendements radiochimiques de l'ordre de 60-65 % (schéma 1).

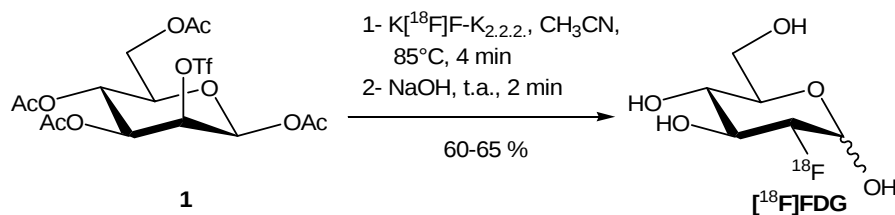


Schéma 1 : Radiosynthèse du [^{18}F]FDG

Le principe d'un examen TEP avec le [^{18}F]FDG repose sur le fait que, ce dernier est transporté dans la cellule comme le glucose et qu'il est ensuite transformé par phosphorylation par une glucokinase en [^{18}F]FDG-6-phosphate (schéma 2). Toutefois, à la différence du glucose et en raison de la présence du fluor en position C-2, ce dernier n'est pas métabolisé et s'accumule dans la cellule à une vitesse proportionnelle à la captation du glucose. La concentration intracellulaire du [^{18}F]FDG-6-phosphate reflète donc directement le besoin énergétique de la cellule¹⁰.

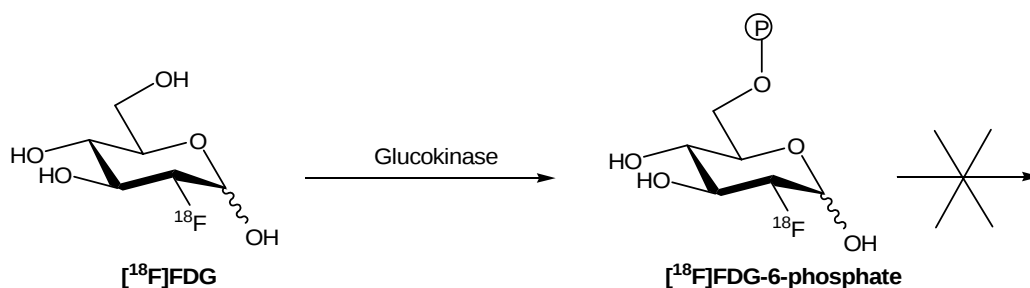


Schéma 2 : Phosphorylation du [^{18}F]FDG

L'imagerie TEP du [^{18}F]FDG dans un organisme mettra en évidence toutes les zones présentant une variation du métabolisme glucidique, en particulier dans les tumeurs dont la consommation énergétique est exacerbée lors de la prolifération.

b. Autres marqueurs

De nombreux autres radiotraceurs ont été développés ces dernières années, mais ils ne possèdent pas d'AMM. Parmi eux ⁶, on distingue par exemple (figure 5) :

- la [^{18}F]fluorothymidine (**[^{18}F]FLT**), qui est un analogue de la thymidine, utilisé comme marqueur de la synthèse de l'ADN et donc de la prolifération cellulaire.

- la [^{18}F]fluoromisonidazole ([^{18}F]FMISO), permet de détecter et mesurer l'oxygénation des tumeurs, celle-ci joue un rôle important chez les patients résistants à la radiothérapie.
- la [^{18}F]fluoro-L-DOPA, quant à elle, permet de suivre la synthèse de la dopamine, qui est un médiateur impliqué dans le contrôle du mouvement dans les structures centrales du cerveau. Elle est très utilisée dans les études de la maladie de Parkinson.

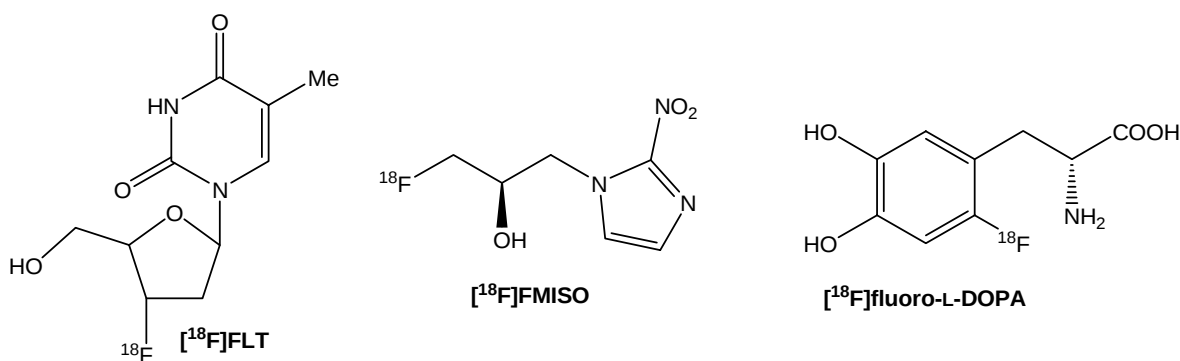


Figure 5 : Autres radiotraceurs utilisés en imagerie TEP

II. Méthodes de marquage des protéines et des peptides au fluor-18.

Le marquage de structures bioactives complexes de haut poids moléculaire, telles que les protéines ou encore les peptides, sont de plus en plus proposées comme radiotraceurs et leurs applications semblent très prometteuses. De nombreuses stratégies ont été développées ces dernières années, afin de pouvoir marquer au fluor-18 ce type de biomolécules. Les raisons d'un tel intérêt pour le fluor-18 sont liées aux propriétés physiques et nucléaires de ce radio-isotope, notamment sa demi-vie, mais aussi sa facilité d'accès et de production¹¹.

Quelques exemples de fluoration électrophile directement sur les biomolécules sont connus. Hebel *et al.*¹² en 1990 ont proposé une méthode afin d'introduire régiosélectivement le fluor-18 sur le phénol de la tyrosine d'un peptide bioactif, en utilisant l'hypofluorite d'acétyle ([^{18}F]AcOF). Le peptide marqué est obtenu avec un faible rendement radiochimique. De plus, les conditions réactionnelles entraîne une rapide oxydation des résidus méthionines, limitant ainsi l'application de cette méthode. Récemment, Ogawa *et al.*¹³ ont proposé une fluoration directe d'un peptide, le cyclo(RGDfMeV) pour l'imagerie *in vivo* des intégrines. Cette

méthode a montré de nombreux désavantages, tel qu'une faible régiosélectivité donnant accès à plusieurs isomères avec de faibles rendements radiochimiques. Généralement, les faibles rendements radiochimiques des traceurs obtenus par cette voie ne permettent pas d'application médicale.

Pour palier ces difficultés, on utilise couramment des groupements prosthétiques, qui sont de petites molécules qui portent le radio-isotope. En les liant à la biomolécule, on obtient ainsi des molécules radiomarquées par marquage indirect (schéma 3). Cette stratégie présente de nombreux avantages et notamment un choix de voies de synthèses variées pour la préparation des groupements prosthétiques, y compris les conditions les plus drastiques. Quand à la conjugaison à la biomolécule, un certain nombre de réactions chimiques ont fait leurs preuves et requièrent des conditions relativement douces afin que les biomolécules puissent garder leurs intégrités. Un certain nombre de fonctions chimiques sont disponibles sur les biomolécules (amines, acides carboxyliques, thiols, alcools...), elles pourront ainsi être utilisées lors de l'étape de couplage avec les groupements prosthétiques porteurs du fluor-18.

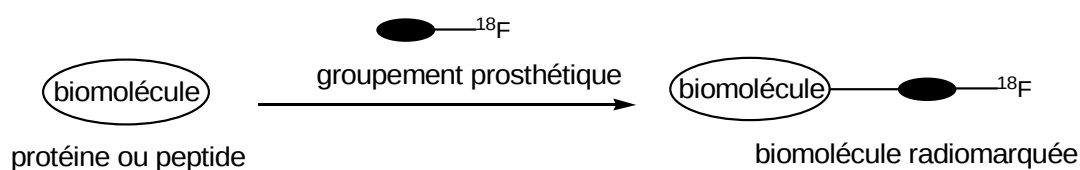


Schéma 3 : Stratégie de marquage des biomolécules au fluor-18 *via* des groupements prosthétiques

L'utilisation des peptides ou protéines marqués à l'aide de groupements prosthétiques comme radiotraceurs, a montré des résultats encourageants, ainsi qu'un fort potentiel à devenir des agents de diagnostic pour l'imagerie TEP dans une variété de maladies. Ces molécules sont essentiellement utilisées pour l'imagerie des tumeurs. Pour illustrer leurs potentielles applications, quelques exemples de biomolécules marquées au fluor-18 sont présentés dans le tableau ci-dessous^{14, 15}.

Biomolécules radiomarquées	Groupes prosthétiques	Principales applications
4-[¹⁸ F]fluorobenzoyl-octréotide	4-[¹⁸ F]fluorobenzoyl	récepteurs somatostatine
(2-[¹⁸ F]fluoropropionyl-(D)-Phe ¹)-octréotide	[¹⁸ F]fluoropropionyl	récepteurs somatostatine
[¹⁸ F]fluorobenzoyl-RGD	Acide 4-[¹⁸ F]fluorobenzoïque	récepteurs des intégrines
[¹⁸ F]-NT(8-13)	N-succinimidyl-4-[¹⁸ F]fluorobenzoate ([¹⁸ F]SFB)	récepteurs NT
[¹⁸ F]-Nle ⁴ ,D-Phe ⁷]- α -MSH	[¹⁸ F]SFB	récepteurs de α -MSH

Tableau 3 : Quelques biomolécules marquées au fluor-18 et leurs cibles

Le peptide qui a attiré le plus grand intérêt comme agent de diagnostique est la somatostatine (SST)¹⁵. C'est un tétradécapeptide, qui régule la sécrétion de nombreuses hormones, de plus, ces récepteurs sont exprimés dans une grande variété de tumeurs humaines. Il faut noter que les travaux préliminaires de marquage de la SST ont été rapidement abandonnés dans la mesure où cette dernière était dégradée très vite par les protéases. La solution a été de développer des analogues, plus résistants face à la dégradation biologique. C'est pour cette raison que les analogues de la SST sont utilisés en radiochimie pour le diagnostique des tumeurs. Parmi ces analogues, l'octréotide peut être cité, il a une séquence de quatre acides aminés : -Phe³-D-Trp⁴-lys⁵-Thr⁶-, organisé en conformation β -turn *via* une liaison disulfure, formée par les résidus cystéines présent en N et C-terminal du peptide. L'octréotide a été la première molécules marquées au fluor-18¹⁶, pour faire la carte *in vivo* des récepteurs de la SST.

Des peptides contenant la séquence RGD ou des peptidomimétiques de type RGD ont également été marqués au fluor-18¹⁵. Ce type de peptides contient la séquence RGD (Arg-Gly-Asp), laquelle est reconnue par la plupart des récepteurs transmembranaires de type intégrines, qui sont des molécules d'adhésion cellulaires présentes sur les membranes des cellules de la plupart des tissus. Ce type d'adhésion cellulaire est mis en jeu dans de nombreux processus pathologiques, tels que les cancers ou encore les thromboses. Donc, les peptides contenant la séquence RGD ou les peptidomimétiques RGD se lient aux cellules cancéreuses et peuvent ainsi être utilisés comme agent de diagnostique des tumeurs. De plus, les peptides ayant la séquence RGD sont capable de se lier à des récepteurs de glycoprotéines spécifiques, faisant d'eux des agents de visualisation des thromboses.

L' α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH) est un tridécapéptide et le marquage de ses analogues est utilisé pour l'imagerie de la tumeur du mélanome, dans la mesure où ces récepteurs sont surexprimés sur les membranes des cellules malignes.

La neurotensine (NT) est constituée d'une séquence de 13 acides aminés et est un neurotransmetteur du système nerveux central. Le marquage de ces analogues est également utilisé pour la détection des tumeurs, comme celles du pancréas, de la prostate, du colon...

Nous présenterons dans ce paragraphe de manière non exhaustive, les principaux groupements prosthétiques utilisés pour marquer les biomolécules au fluor-18, ainsi que leurs modes de couplage à la biomolécule. On distinguera alors les couplages par formation d'une liaison amide (acylation et amidation), par réaction d'imidation, par réaction d'alkylation, par formation d'hydrazone, par voie photochimique, via l'utilisation de fonctions thiols, par formation d'oxime avec des groupements prosthétiques silylés et enfin par réaction de click chemistry.

1) Méthode de couplage par formation d'une liaison amide

a. Couplage par acylation

Une des méthodes prédominantes et largement utilisée pour marquer les biomolécules consiste à former une liaison amide par réaction d'acylation entre la fonction amine de la biomolécule (NH_2 terminal ou celui d'une lysine ou d'un bras aminé) et l'ester activé ou la fonction acide carboxylique du groupement prosthétique (schéma 4).

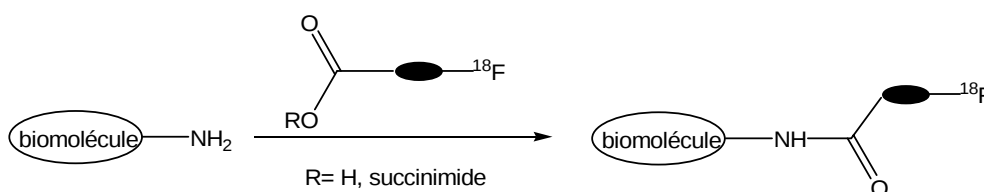


Schéma 4 : Acylation

L'ester activé le plus utilisé aujourd'hui pour faire ce type de réaction est le *N*-succinimidyl-4- ^{18}F fluorobenzoate (^{18}F SFB)^{14, 11} (figure 6). Ceci en raison de sa stabilité *in vivo* et des bons rendements radiochimiques obtenus. De plus les couplages peuvent être faits en conditions neutres et à des conditions de température compatibles avec la stabilité des biomolécules¹⁷. Néanmoins, d'autres groupements prosthétiques existent et sont représentés sur la figure suivante, tels que l'acide 4- ^{18}F fluorobenzoïque (^{18}F FBA)¹⁸, le *N*-succinimidyl 4-

^{18}F (fluorométhyl)benzoate (^{18}F SBFB)^{19,20}, le 2- ^{18}F fluoropropionate (^{18}F FPA)²¹, l'acide 2- ^{18}F fluoroacétique (^{18}F FCA)²², le *N*-succinimidyl-8-[4'- ^{18}F fluorobenzyl]-amino-suberate (^{18}F SFBS)²³ (figure 6).

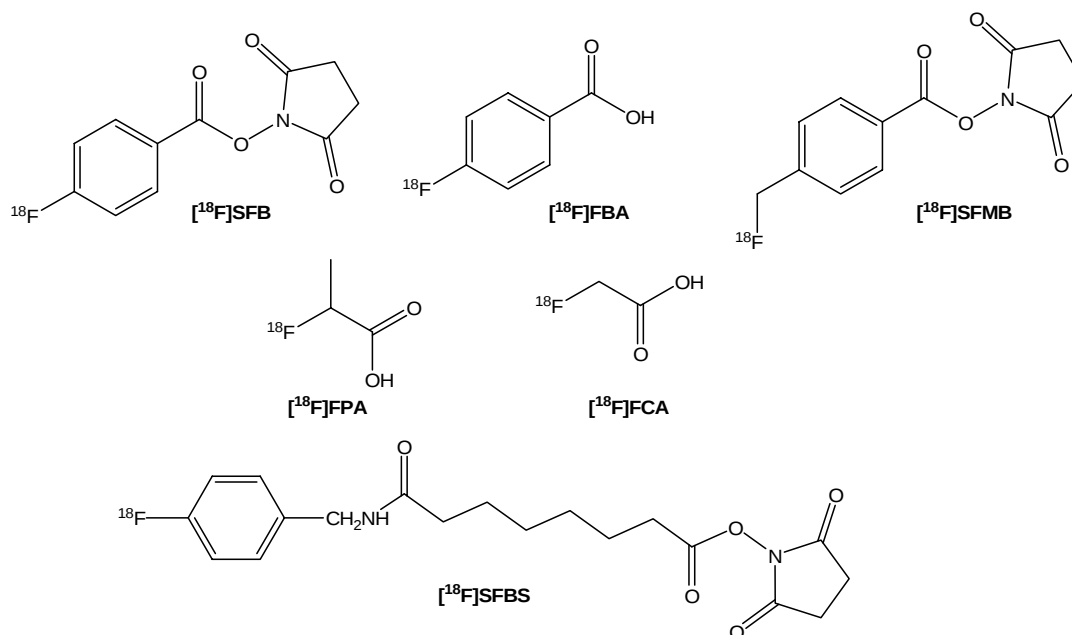


Figure 6 : Agents d'acylation les plus fréquemment utilisés

Les principales caractéristiques des radiosynthèses de ces groupements sont résumées dans le tableau suivant, à savoir le nombre d'étapes de préparation, le temps de réaction, le rendement radiochimique et les références bibliographiques correspondantes^{14, 11}.

Groupements prosthétiques d'acylation	Nombres d'étapes de préparation	Temps de préparation (min)	Rendement radiochimique (%)
^{18}F SBFB ^{19, 20}	1	30-35	18
^{18}F FPA ²¹	1	15	90
^{18}F FCA ²²	2	80	50
^{18}F SFBS ²³	2	20	50-60
^{18}F FBA ¹⁸	2	20	50-60
^{18}F SFB ^{14, 11}	3	35	50-60

Tableau 4 : Principales caractéristiques des radiosynthèses des agents d'acylation

En ce qui concerne plus particulièrement la radiosynthèse du [^{18}F]SFB, de nombreux efforts ont été faits ces dernières années pour une application en routine et celle-ci se résume en 3 étapes²⁴ : la substitution nucléophile aromatique au fluor-18 du précurseur aromatique approprié **2** conduisant à la formation du fluorure **3**. Le [^{18}F]FBA obtenu par saponification de **3** est transformé avec 50 à 60 % de rendement en ester activé désiré [^{18}F]FSB (schéma 5). Le couplage de ce dernier avec de nombreux peptides ont été réalisés, tels que la neurotensine ou l' α -MSH cités précédemment.

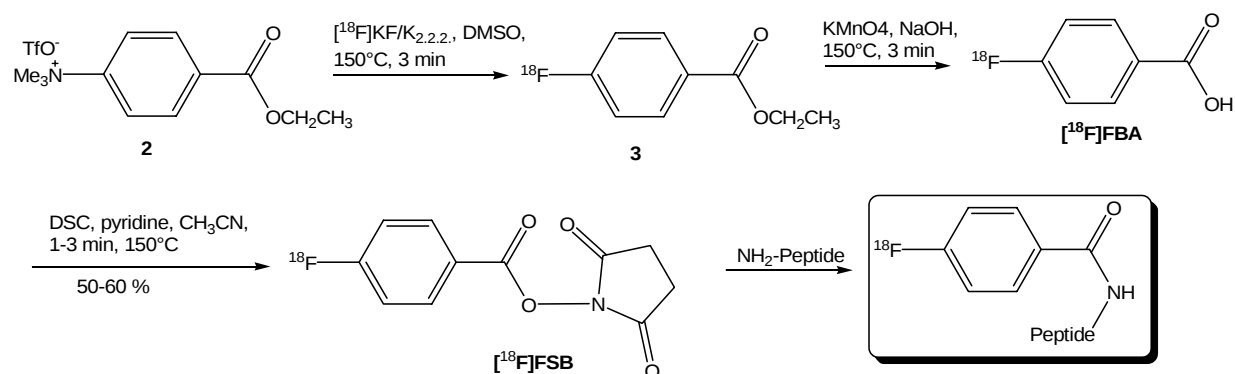


Schéma 5 : Méthode de préparation et de couplage en utilisant le [^{18}F]FSB

b. Couplage dit par amidation

Cette stratégie est l'inverse du couplage par acylation. Elle consiste à former une liaison amide entre la fonction amine libre d'un groupement prosthétique et une biomolécule possédant un ester activé (schéma 6). Peu de biomolécules peuvent se prêter à ce genre de couplage, dans la mesure où elles doivent avoir un unique acide carboxylique libre pour l'étape d'activation et aucune fonction amine libre, ceci afin d'éviter d'éventuelles réactions intramoléculaires. D'où, la nécessité de protéger les fonctions amines quand elles existent avant l'étape de couplage et de les déprotéger ensuite.

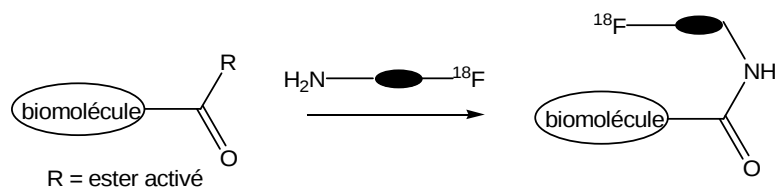
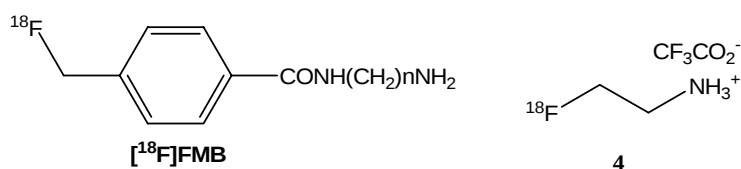


Schéma 6 : Couplage par réaction d'amidation

Le cas de deux agents d'amidation peuvent être cités, la *N*-[4-([¹⁸F]fluorométhyl)benzoyl]butane-1,4-diamine ([¹⁸F]FMB)²⁵ et le sel de trifluorocarbonate de la [¹⁸F]fluoroéthylamine **4**²⁶ (figure 7).



Agents d'amidations

L'insuline a été la première molécule marquée par cette stratégie d'amidation par l'équipe de Shai et *al.* en 1989²⁵. D'une part, les fonctions amines de cette dernière ont été protégées par des groupements benzyloxycarbonyles (Boc), puis l'insuline protégée obtenue, est traitée par un large excès de disuccimidyle subérate (DSS) conduisant à **l'insuline activée** (schéma 7).

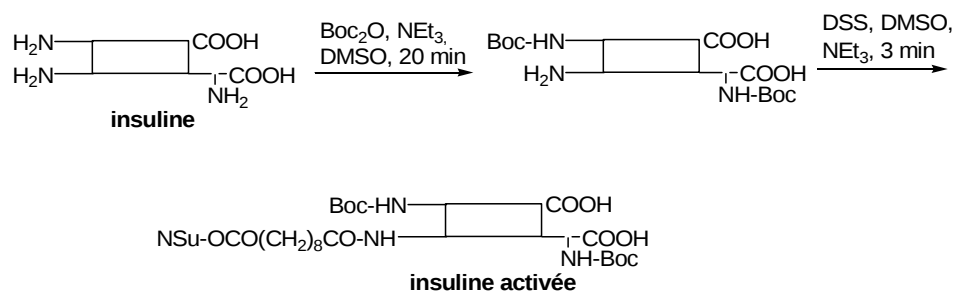


Schéma 7 : Préparation de l'insuline activée

D'autre part, le groupement prosthétique, le [¹⁸F]FMB est préparé à partir du dérivé bromé **5**, qui est substitué par le fluor-18 pour conduire au composé **6**, qui est ensuite déprotégé en présence d'acide trifluoroacétique (TFA). Ainsi après couplage entre le [¹⁸F]FMB et l'insuline activée, le produit de couplage est déprotégé au TFA et la [¹⁸F]insuline est obtenue avec un rendement radiochimique global de 52 % pour une durée de 80 min (schéma 8).

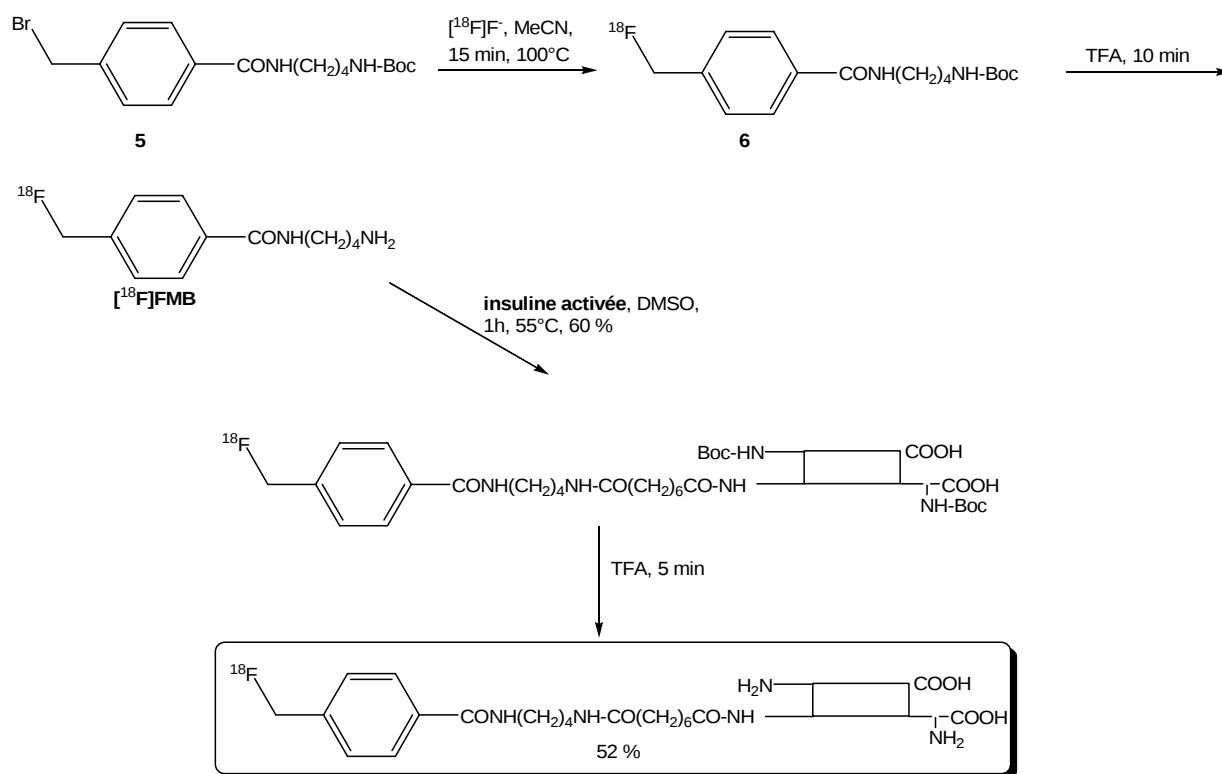


Schéma 8 : Marquage de l'insuline par réaction d'amidation

On notera que récemment, l'oxytocine²⁶ a été marqué par cette stratégie, en utilisant comme groupement prosthétique, le sel de trifluorocarbonate de la $[^{18}\text{F}]$ fluoroéthylamine **4** et le rendement radiochimique obtenu lors du couplage est de l'ordre de 30 %.

2) Couplage par réaction d'imidation

Une autre méthode de couplage consiste à faire réagir l'amine libre d'une biomolécule avec un groupement prosthétique qui est un dérivé d'imino ester (schéma 9).

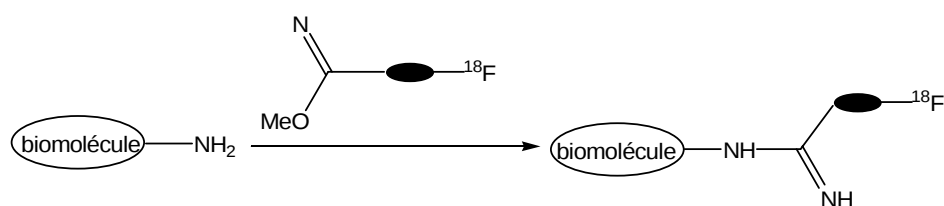


Schéma 9 : Couplage par réaction d'imidation

Kilbourn et *al.*²⁷ ont publié en 1987 des travaux concernant ce type de couplage en utilisant comme agent d'imidation, le méthyl 3- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-5-nitrobenzimidate ($[^{18}\text{F}]\text{FNB}$). Ce

dernier a été lié à trois modèles de biomolécules, à savoir la sérum albumine humaine (HSA), le fibrinogène et l'immunoglobuline A (IgA).

La radiosynthèse du [^{18}F]FNB se fait en 2 étapes et en moins d'une heure à partir du composé 3,5-dinitrobenzonitrile **7** (schéma 10). Le groupement nitro est substitué par le fluor-18, puis le fluorure **8** obtenu réagit avec un excès de méthanolate de sodium pour donner le [^{18}F]FNB. Le rendement radiochimique global est de 20 à 33 % sur le produit isolé. L'étape suivante est le couplage aux différentes protéines. Ces auteurs ont montré que le couplage est fortement dépendant de la concentration en protéine. En ce qui concerne la HSA, le rendement radiochimique optimum atteint 73 % (10 % d'HSA), alors que le fibrinogène et pour les IgA, les rendements sont de 17 % (pour une concentration en protéine de 2,2 %).

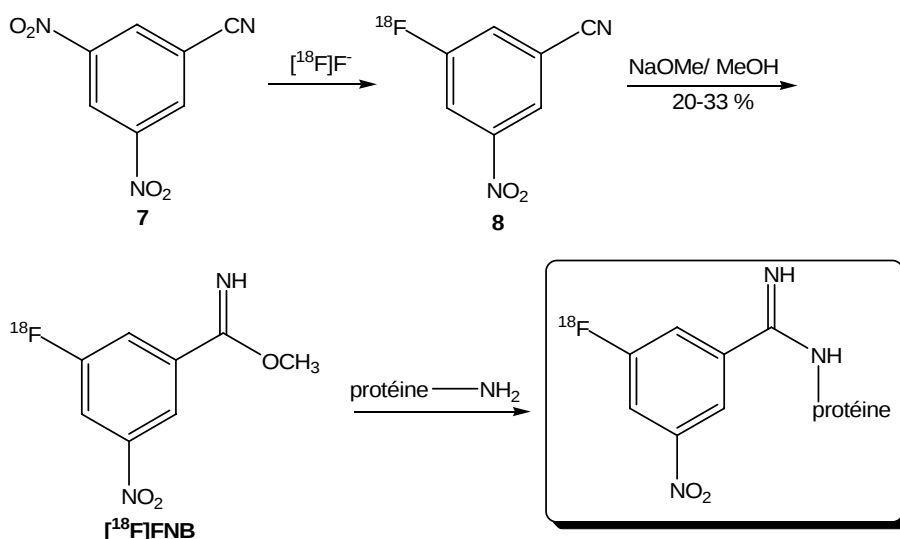


Schéma 10 : Méthode de préparation et de couplage utilisant le [^{18}F]FNB

3) Couplage par réaction alkylation

En ce qui concerne la stratégie de couplage par alkylation, l'idée est de faire réagir la fonction amine libre d'une biomolécule avec un groupement prosthétique porteur d'un atome de brome, par exemple (schéma 11).

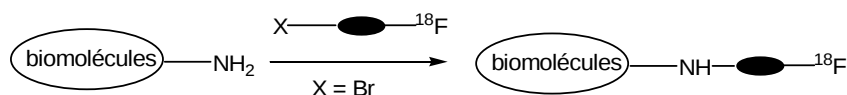
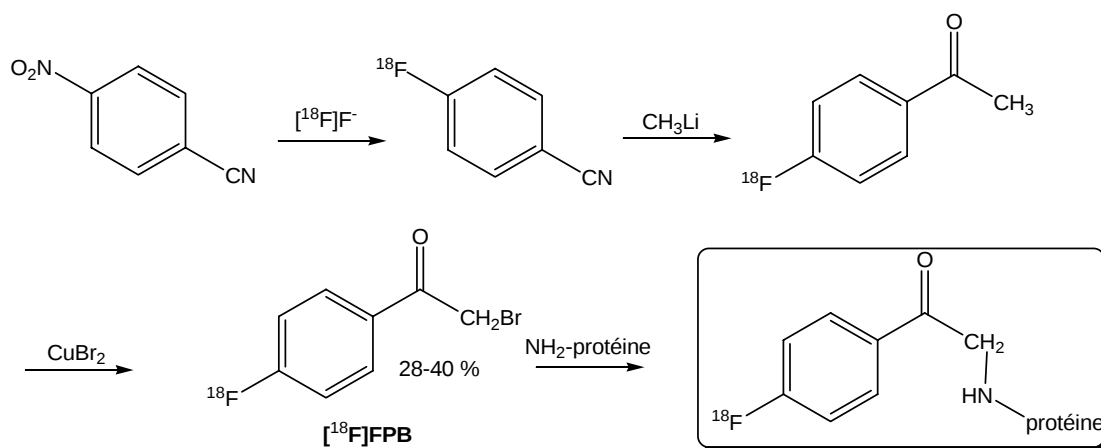


Schéma 11 : Réaction d'alkylation

Kilbourn et *al.*²⁷ ont publié en 1987, la préparation du bromure 4- ^{18}F fluorophénacyle ([^{18}F]FPB) (schéma 12). Celle-ci se fait en trois étapes, tout d'abord le groupe nitro est

substitué par du fluor-18, puis le composé fluoré est traité avec du méthyllithium, suivie d'une hydrolyse acide. La 4-fluoroacétophénone obtenue est bromée en α du carbonyle à l'aide du bromure cuivrique pour fournir le [^{18}F]FPB. Le rendement total varie de 28 à 40 % et la durée totale de la radiosynthèse est de 75 min. Le [^{18}F]FPB a été couplé à la HSA, au fibrinogène et l'IgA. Les rendements de couplage obtenus avec ces protéines, sont pour la HSA de 95 % (concentration de 5 % en protéine), pour le fibrinogène de 25 à 35 % (concentration de 2 % en protéine) et pour les IgA 46 % (concentration de 2,2 % de protéine).

Schéma 12 : Préparation et couplage du [^{18}F]FPB

4) Méthode par formation d'une hydrazone

Une autre méthode simple, efficace et hautement chimiosélective consiste à former une hydrazone entre une fonction aldéhyde portée par le groupement prosthétique et la fonction hydrazine de la biomolécule (schéma 13).

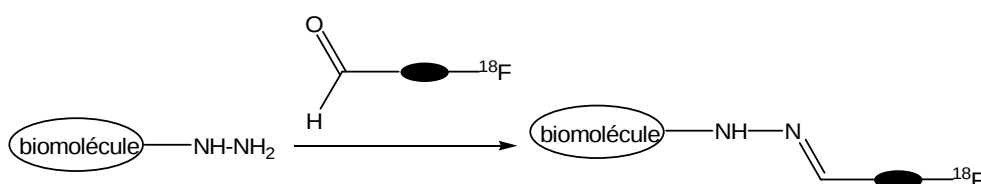


Schéma 13 : Couplage par formation d'une hydrazone

Chang et *al.*²⁸ ont publié cette stratégie en 2005, pour marquer la HSA. La procédure de marquage est résumée sur le schéma ci-dessous (schéma 14). D'une part, la HSA est dérivatisée sous forme **HYNIC-HSA** par action de l'ester activé de l'acide hydrazinonicotinique (**NHS-HYNIC**). D'autre part, le [^{18}F]fluorobenzaldéhyde (**[^{18}F]FBA**) est obtenu par substitution nucléophile sur le triflate d'ammonium **9** au [^{18}F]F⁻ avec un rendement radiochimique de 67 %. Finalement, ce dernier est conjugué au **HYNIC-HSA** pour donner le produit de couplage, le [^{18}F]HSA avec un rendement radiochimique variant de 25 à 90 %.

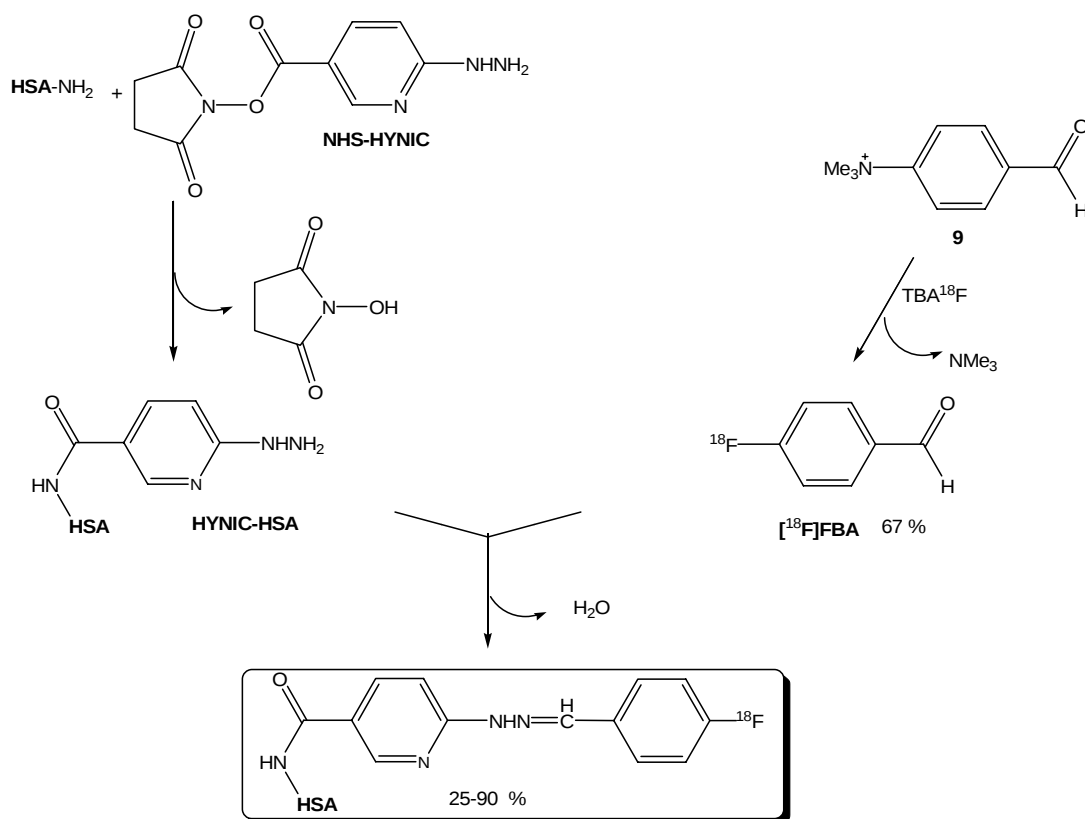


Schéma 14 : Couplage par formation d'une hydrazone

5) Couplage photochimique

Cette méthode exploite les composés tels que les azides aryles, qui après activation photochimique génère des espèces réactives, les nitrènes qui vont pouvoir réagir avec une amine libre présente sur la biomolécule (schéma 15).

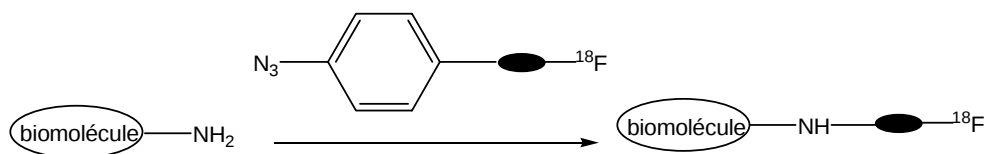


Schéma 15 : Couplage photochimique

Une étude décrite en 1996 par Wester et *al.*²⁹, utilise le [¹⁸F]fluorure de 4-azidophénylacyle ([¹⁸F]APF), obtenu en 15 minutes à partir du dérivé bromé correspondant, avec 70 % de rendement (schéma 16). L'irradiation par une lumière UV à 365 nm de cet [¹⁸F]APF en présence de protéines, comme la HSA, la transferrine, l'avidine et un modèle d'IgG, donne les produits de conjugaison souhaités avec des rendements d'environ 30 % en 5 min de réaction (au delà de ce temps, le dérivé azide se décompose).

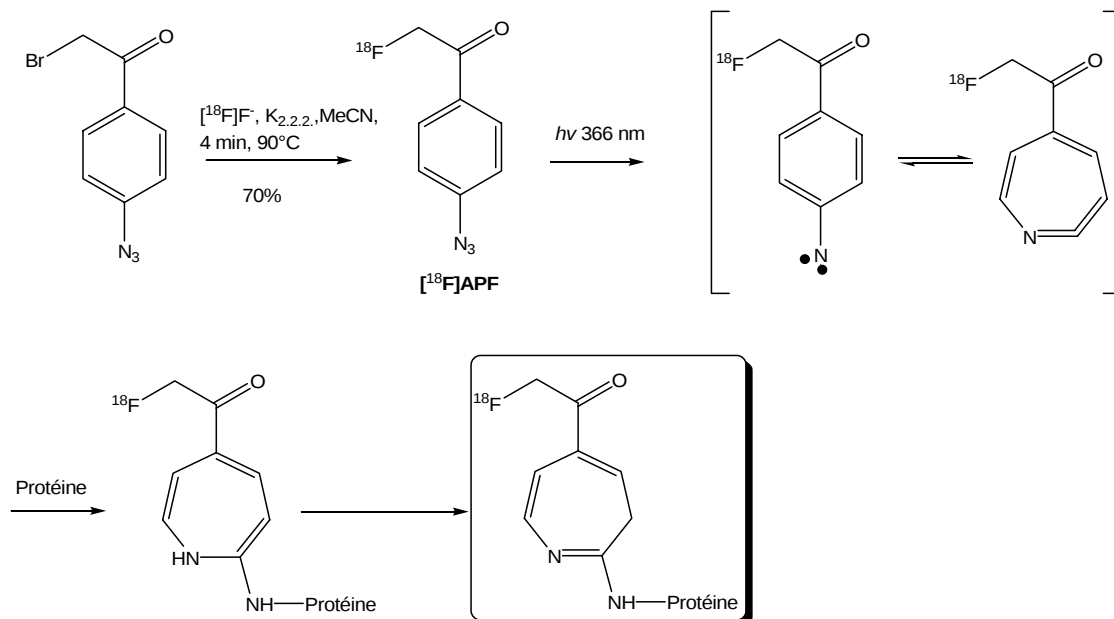


Schéma 16 : Conjugaison par voie photochimique

6) Couplage basé sur l'utilisation des fonctions thiols

Les fonctions thiols libres ($-SH$) ne sont pas très communes dans les peptides et les protéines, le seul représentant est le résidu cystéine. L'utilisation de la réactivité des thiols induits des modifications spécifiques et fait que cette réaction est hautement chimiosélective, comparée à celle faisant intervenir des fonctions amines ou acides carboxyliques. Deux types de stratégies sont envisageables en fonction de la présence de la fonction thiol soit sur la biomolécule ou soit sur le groupement prosthétique.

a. Première stratégie

La première stratégie consiste à faire réagir la fonction thiol portée par la biomolécule avec des groupements prosthétiques activés sous forme de maléimides, selon une réaction de type Michael (schéma 17).

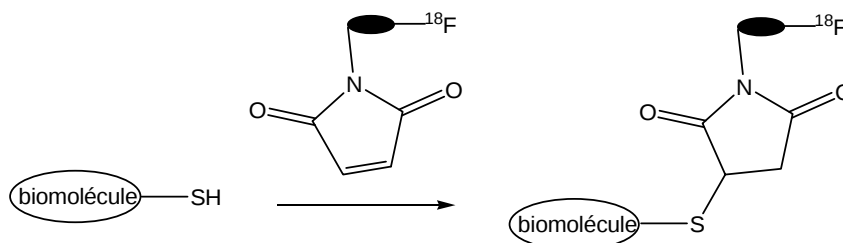


Schéma 17 : Couplage basé sur l'utilisation des fonctions thiols des biomolécules

De nombreux groupements portant des maléimides ont été développés, les premiers à décrire ce type de couplage en 1999 sont Shiue *et al.*³⁰ (figure 8). Ces auteurs utilisent deux agents, le *N*-(*p*-[¹⁸F]fluorophényl) maléimide ([¹⁸F]FPPD) et le *m*-maléimido-*N*-(*p*-[¹⁸F]fluorobenzyl)-benzamide ([¹⁸F]DDPFB) (figure 8). Au cours de ces travaux, ces auteurs ont marqué avec le [¹⁸F]DDPFB le fragment Fab' des IgG de lapin avec 50 % de rendement radiochimique. D'autre part, on peut citer d'autres exemples, tels que le *N*-[4[6[¹⁸F]fluorobenzylidène(aminooxy)-butyl]-maléimide ([¹⁸F]FBAM)³¹ ou le 1-[3-2(2-[¹⁸F]fluoropyridin-3-yloxy)propyl]pyrrole-2,5-dione ([¹⁸F]FPyME)³².

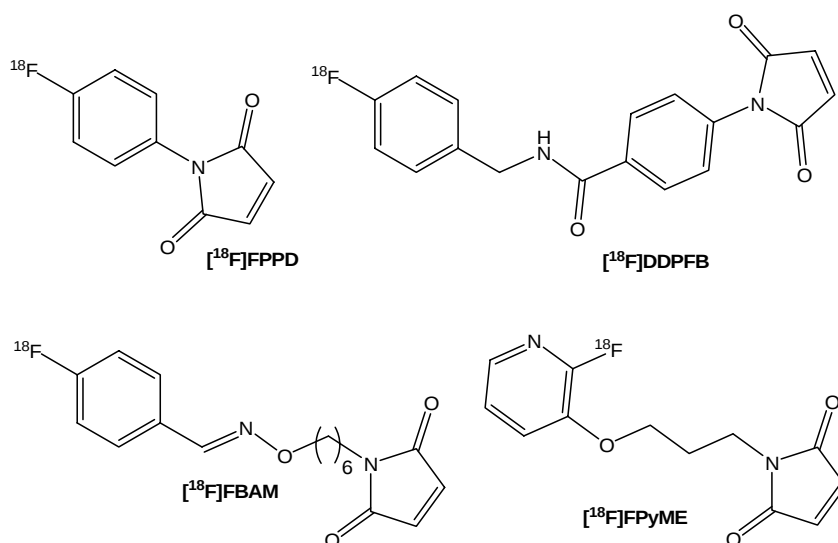


Figure 8 : Groupements prosthétiques de type maléimides

La radiosynthèse du [¹⁸F]FPyME a été développée par De Bruin *et al.*³² en 2005, en trois étapes à partir du dérivé **10** (schéma 18). Ce dernier est tout d'abord substitué par le [¹⁸F]F⁻, pour conduire au dérivé [¹⁸F]fluoropyridine **11** qui après une rapide déprotection du groupement protecteur Boc en présence de TFA, permet d'obtenir le composé **12**. Ce dernier est mis en réaction avec l'anhydride maléique et le [¹⁸F]FPyME est isolé avec 17-20 % de rendement sur une période de 110 min. Le couplage a été préalablement réalisé sur des peptides modèles, puis cette stratégie a été appliquée à des protéines d'intérêts de 8 KDa et le rendement de couplage est de l'ordre de 60-70 %.

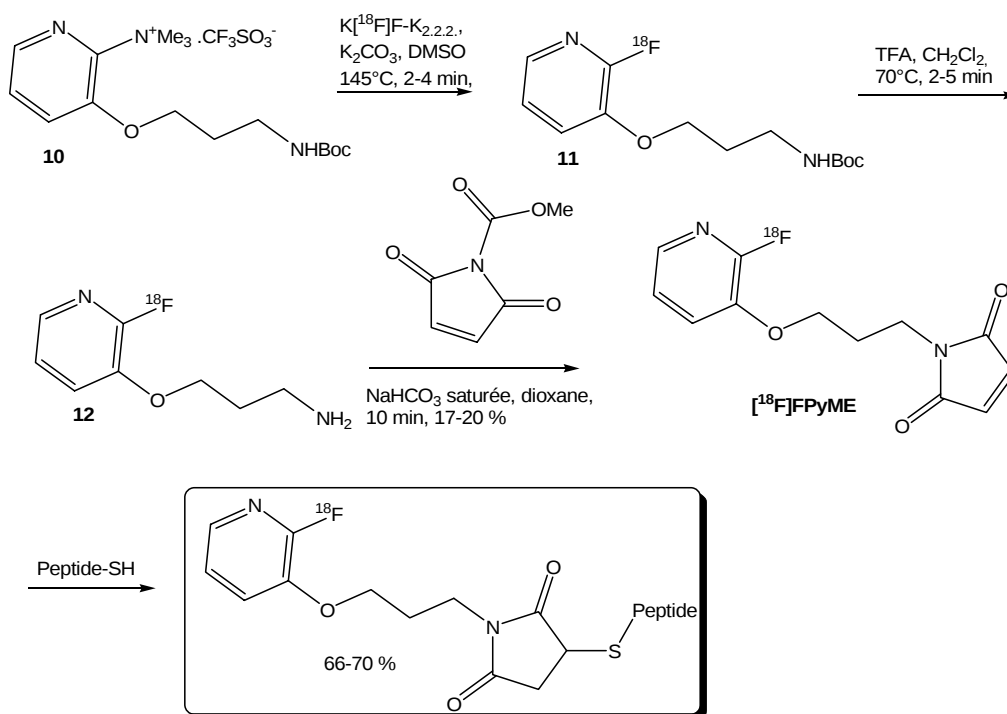


Schéma 18 : Préparation et couplage du $[^{18}\text{F}]\text{FPyME}$

b. Deuxième stratégie

La stratégie inverse peut être utilisée et les fonctions thiols sont portées cette fois par les groupements prosthétiques et on a alors une réaction de type alkylation (schéma 19).

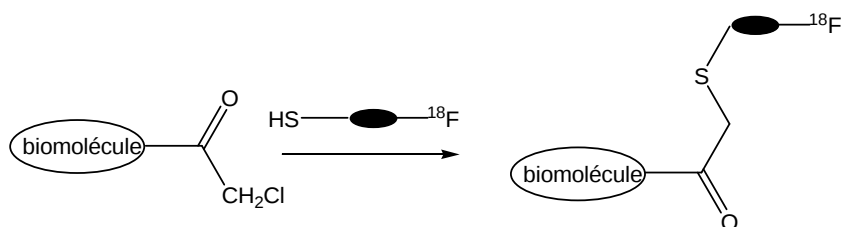
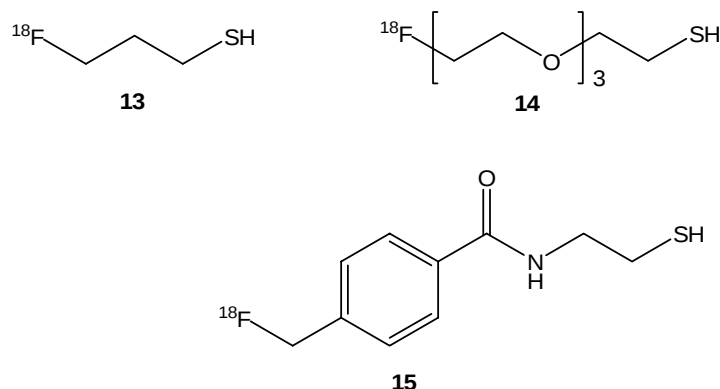
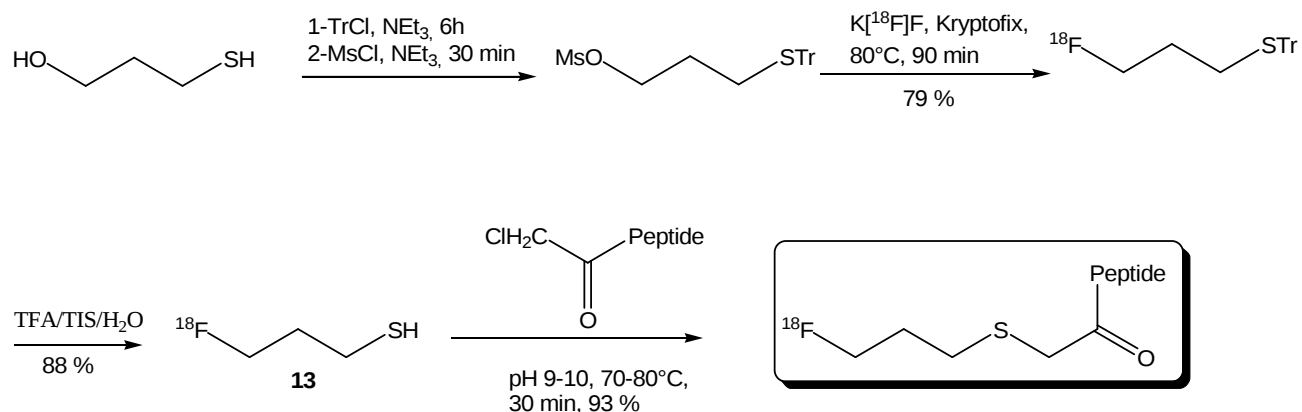


Schéma 19 : Couplage par alkylation

Cette approche a été utilisée par l'équipe de Glaser et *al.*³³ en 2004 pour marquer des peptides qui ont été préalablement modifiés avec des fonctions chloroacétyles, les groupements prosthétiques utilisés sont des dérivés de type $[^{18}\text{F}]\text{fluorothiols}$ **13**, **14** et **15** (figure 9).

**Figure 9 :** Agents d'alkylation via des groupements thiols

La radiosynthèse de ces composés se fait à partir des dérivés mésylates correspondants. Dans le cas de la préparation de **13**, la première étape consiste à activer la fonction hydroxyle par un mésylate et à protéger la fonction thiol par un groupement trityle. Le composé obtenu est soumis à la fluoration au fluor-18, puis la fonction thiol est libérée par action du TFA, pour conduire au composé **13** avec un rendement de 88 %. Quant à la conjugaison à un peptide modèle modifié par une fonction chloroacétate, elle aboutie à un rendement radiochimique de 93 % (schéma 20).

**Schéma 20 :** Préparation et couplage de **13**

7) Formation d'oxime avec des groupements prosthétiques silylés

Les travaux de Schirmacher et *al.* en 2006³⁴ et 2007³⁵ illustrent une méthode de couplage des biomolécules basées sur l'utilisation de groupements prosthétiques silylés *via* la formation d'une oxime. Le groupement prosthétique utilisé est le *p*-(di-tert-butylfluorosilyl)benzaldéhyde (**SiFA**) portant un atome de fluor-19 (schéma 21). L'idée est de faire de l'échange isotopique entre le fluor-19 et le fluor-18. En effet, quand le **SiFA** est soumis à l'étape de fluoration au fluor-18, on obtient le **[¹⁸F]SiFA** avec un rendement

radiochimique de 97 %. Ce dernier est ensuite couplé à des peptides modifiés par une fonction réactive de type oxyamine (OA) *via* la formation d'une oxime. Quelques exemples de peptides modifiés ont été couplés, tels que AO-Tyr³-octreotate ou encore un petit peptide cyclique contenant la séquence RGD et les rendements radiochimique de couplage varient de 75-95 %.

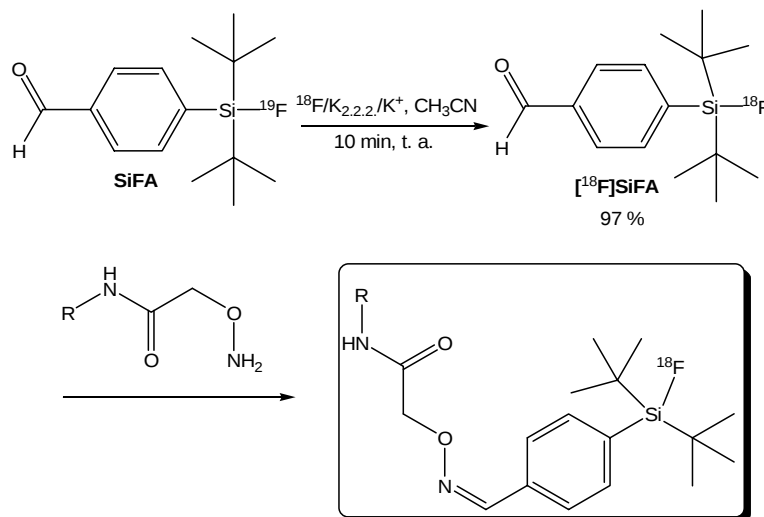


Schéma 21 : Couplage à l'aide du $[^{18}\text{F}]\text{SiFA}$

8) Méthode par Click Chemistry

Pendant le cours de notre travail, l'utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, catalysée par le cuivre, aussi appelée réaction de « Click Chemistry » a été utilisée pour obtenir des peptides marqués au fluor -18. L'idée dans ce type de couplage est de fonctionnaliser d'une part, la biomolécule par un azide et d'autre part le groupement prosthétique par un groupement alcyne. La liaison entre les deux se fait par formation d'un triazole. La stratégie inverse est aussi envisageable en utilisant une biomolécule possédant un motif alcyne et un groupement prosthétique ayant un motif azide (schéma 22).

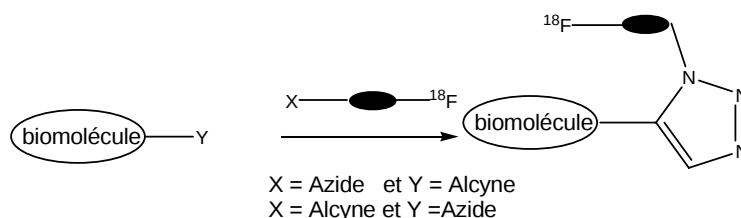


Schéma 22 : Couplage par Click Chemistry

La première publication parue est celle de Marik et de Sutcliffe en 2006³⁶ dans laquelle ils montrent la formation $[^{18}\text{F}]$ fluoropeptide **14** entre des dérivés $[^{18}\text{F}]$ fluoroalcynes **15** et des dérivés *N*-(3-azidopropionyl) de peptides **16** (schéma 23). Les différents $[^{18}\text{F}]$ fluoroalcynes **15** sont préparés par substitution nucléophile au $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ à partir des tosylates correspondants avec

des rendements radiochimiques allant de 36 % à 81 %. La réaction de couplage, quant à elle, donne accès aux différents [^{18}F]fluoropeptides **14** avec des rendements radiochimiques variant de 54 % à 99 %.

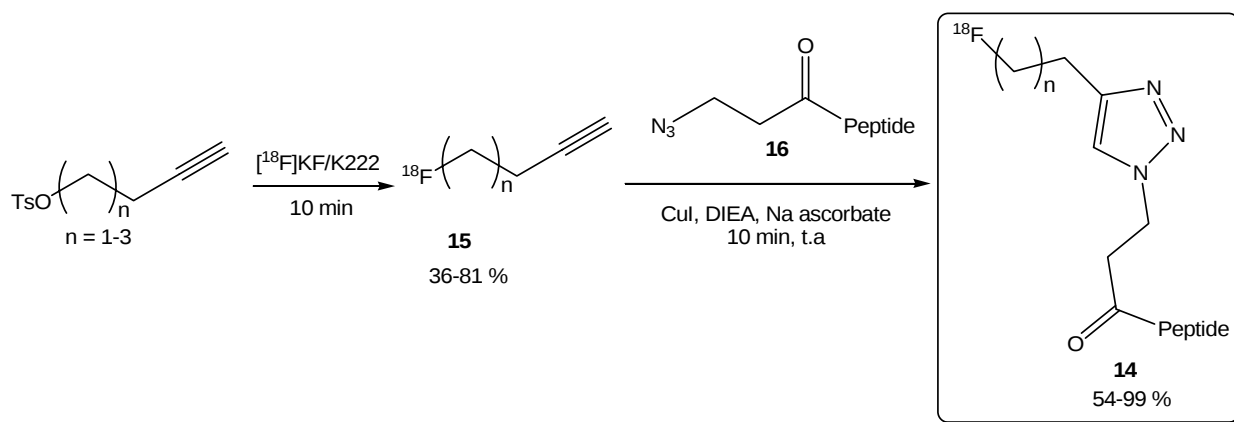


Schéma 23 : Marquage au fluor-18 via la « click chemistry »

Quelques mois plus tard, Glaser et Årstad³⁷ publient une approche similaire en utilisant cette fois le [^{18}F]2-fluoroéthylazide **17** comme groupement prosthétique (schéma 24). Ce dernier est obtenu par substitution au [^{18}F]F $^-$ du 2-azidoéthyl-4-toluènesulfonate **18** avec un rendement de 55 %. Un peptide modèle comportant un groupement *N*-propargylamide a été utilisé pour le couplage après quinze minutes de réaction en présence de cuivre (II) et d'ascorbate de sodium ($\text{Na}_{\text{asc.}}$), le [^{18}F]fluoropeptide **19** est ainsi obtenu avec un rendement de 92 %.

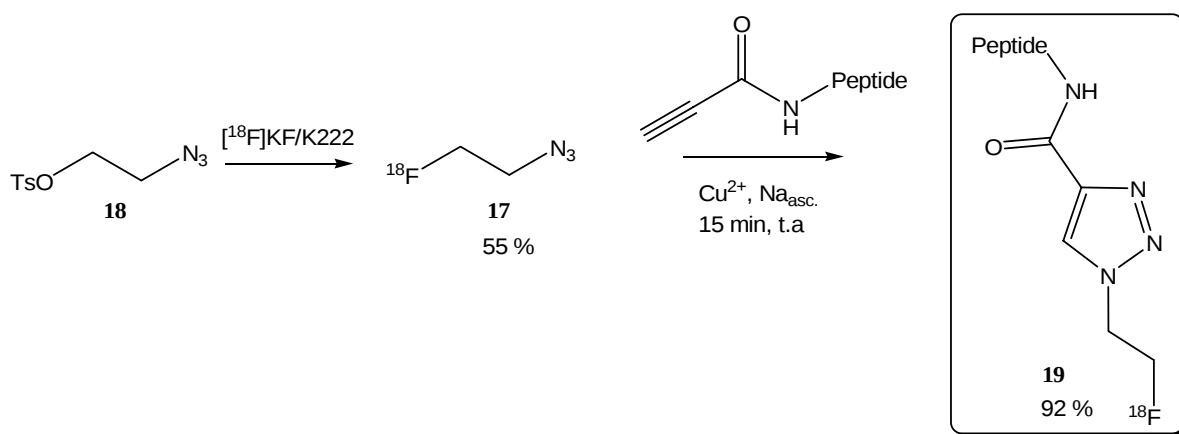


Schéma 24 : Couplage par Click Chemistry

III. Présentation de notre sujet de recherche

Dans le but de marquer au fluor-18 des protéines ou des peptides, l'objectif de nos travaux était de développer une nouvelle méthode de couplage simple et efficace entre un groupement prosthétique de nature glucidique et une biomolécule. Pour ce faire, nous avons décidé de synthétiser d'une part, des analogues du FDG, fonctionnalisés par des motifs azides et d'autre part, des biomolécules possédant des fonctions alcynes (schéma 25). Quant à la méthode de couplage, notre choix s'est porté sur la réaction de cycloaddition de Huisgen ou réaction de click chemistry, qui n'avait jamais été utilisé dans ce contexte jusque là, puisqu'aucune publication n'était décrite. Cette réaction catalysée par le cuivre, fait intervenir un dérivé d'alcyne avec un organoazide pour conduire à un dérivé triazole. Le point fort de cette méthode de couplage par rapport à celles citées précédemment est que la présence de groupements protecteurs sur la biomolécule n'est pas nécessaire, ce qui diminue le nombre d'étapes lors du marquage. De plus, cette réaction donne généralement de bons rendements et un seul produit se forme de façon stéréosélective, ce qui permet d'envisager des étapes de purifications simples. Quant aux triazoles, ils sont obtenus dans des conditions de réactions neutres, à température ambiante et avec des temps de réactions raisonnables et compatibles avec le fluor-18. Il faut noter que les triazoles sont stables biologiquement et qu'ils sont isostères de la liaison amide.

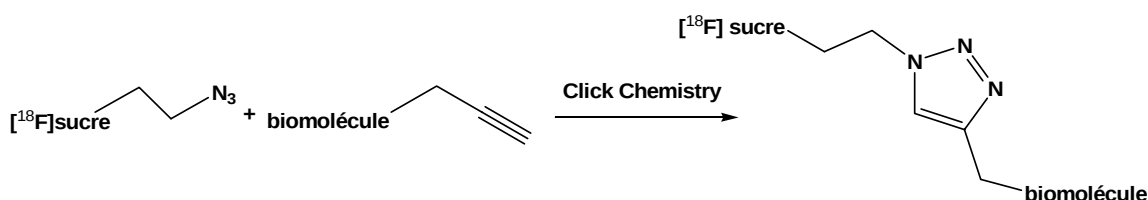


Schéma 25 : Couplage par click chemistry

Le choix d'analogues du FDG est basé sur la réactivité de ce dernier lors de la fluoration, mais surtout sur le fait que toute la technologie connue du FDG pourra être utilisée, à savoir les mêmes conditions de réactions de marquage avec des temps de synthèse raisonnables mais aussi les automates de synthèse. En ce qui concerne les groupements prosthétiques de nature glucidiques choisis **[¹⁸F]20** et **[¹⁸F]21**, ils sont donc fonctionnalisés en position C-2 par un atome de fluor-18. Le choix de la position des groupements azides est sans doute crucial pour les réactions de marquage et de couplage et devra donc être étudié en détail. C'est ainsi que deux positions du sucre ont été fonctionnalisées par des motifs azides, la

position C-6 (première génération [^{18}F]20) et la position C-1 (deuxième génération [^{18}F]21) (figure 10).

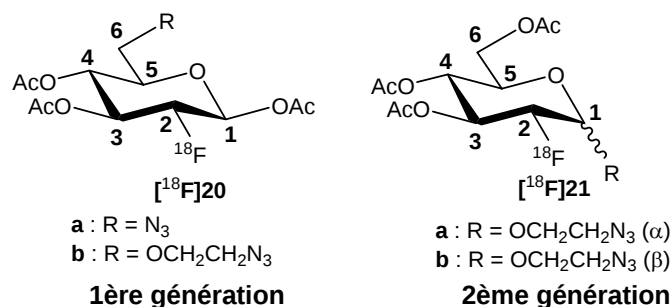


Figure 10 : Groupements prosthétiques

Parallèlement, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation d'acides aminés modèles par des fonctions alcynes, à savoir, la 4-éthynyl-L-phénylalanine (**pEpa**) et des dérivés de la cystéine. Puis, pour finir un dérivé du glutathion, qui est un tripeptide a également été fonctionnalisé afin de mimer la biomolécule (figure 11).

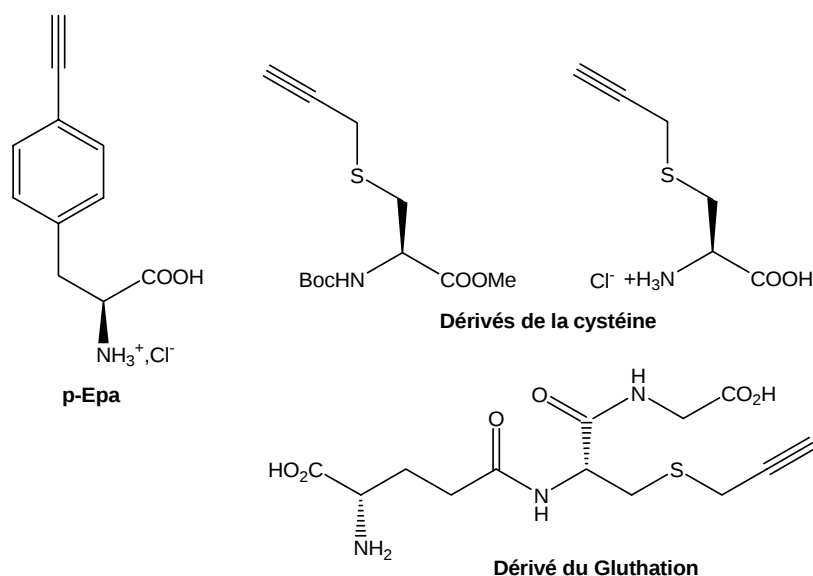


Figure 11 : Acides aminés modèles mimant la biomolécules

Pour clôturer ce travail et valider cette nouvelle méthode de couplage *via* la formation de triazoles par réaction de click chemistry, les groupements prosthétiques intéressants, c'est-à-dire ceux qui se marquent le mieux au fluor-18, vont pouvoir être couplés aux différents acides aminés modèles et au tripeptide.

Chapitre II :

Synthèse d'une première génération de groupements prosthétiques

Chapitre II : Synthèse d'une première génération de groupements prosthétiques

I. Introduction

Notre intérêt s'est tout d'abord porté sur la synthèse d'une première génération de groupements prosthétiques [^{18}F]**20** (figure 12). Nous avons choisi de conserver le marquage au fluor en position 2 pour utiliser les méthodes mises au point pour le FDG. Nos premiers groupes prosthétiques seront donc des dérivés du glucose, fonctionnalisés d'une part par un fluor-18 en position C-2 et d'autre part par un groupe azido [^{18}F]**20a** ou un bras azide [^{18}F]**20b** en position C-6 nécessaire pour le couplage avec la biomolécule par « click chemistry ». Nous avons choisi d'introduire directement le groupe azide en C-6, puis d'utiliser un groupe espaceur pour éloigner la fonction azide du sucre tout en le liant au carbone 6.

L'obtention de ces molécules [^{18}F]**20** nécessite la mise au point de la synthèse chimique des précurseurs de marquage **22** et des références froides correspondantes **23** (figure 12). Nous noterons que les précurseurs de marquage **22** sont des dérivés du mannose et qu'ils possèdent un groupement triflate en position C-2, pour l'étape de substitution au fluor-18. Les références froides **23**, quant à elles, ont un fluor non radioactif en position C-2, afin d'obtenir un échantillon authentique du composé fluoré pour suivre le déroulement de l'étape de marquage et surtout afin de vérifier l'obtention de la molécule marquée souhaitée.

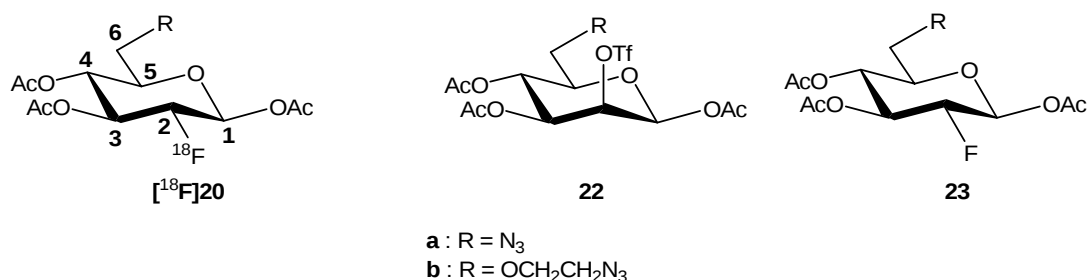


Figure 12 : Première génération de précurseurs de marquage et de références froides

Dans ce chapitre, nous ferons tout d'abord un rappel bibliographique sur la synthèse du FDG, puis nous présenterons la stratégie de synthèse choisie pour avoir accès aux précurseurs de marquage **22** et aux références froides **23**. Ensuite, les différentes étapes chimiques utilisées

seront décrites et nous finirons par donner les résultats préliminaires de marquage au fluor-18 obtenus sur ces précurseurs **22**.

II. Synthèse du FDG. Rappels bibliographiques

Comme notre objectif est la synthèse d'analogues du **FDG**, nous nous sommes tout d'abord penchés sur les différentes méthodes de synthèse décrites dans la littérature. Il faut savoir que la première synthèse du **FDG** a été réalisée en 1969 par Pacak *et al.*³⁸ à partir d'un dérivé 1,6-anhydro- β -D-glucose **24** (schéma 26). La séquence réactionnelle consiste à former un intermédiaire époxyde **25** par action du méthanolate de sodium, puis à l'ouvrir par des ions fluorures (KHF_2) pour conduire au composé **26a**, qui est majoritaire par rapport au produit **26**. L'hydrogénolyse de **26a** avec du Pd/C suivie d'une hydrolyse acide, permet d'obtenir le **FDG** avec 50 % de rendement.

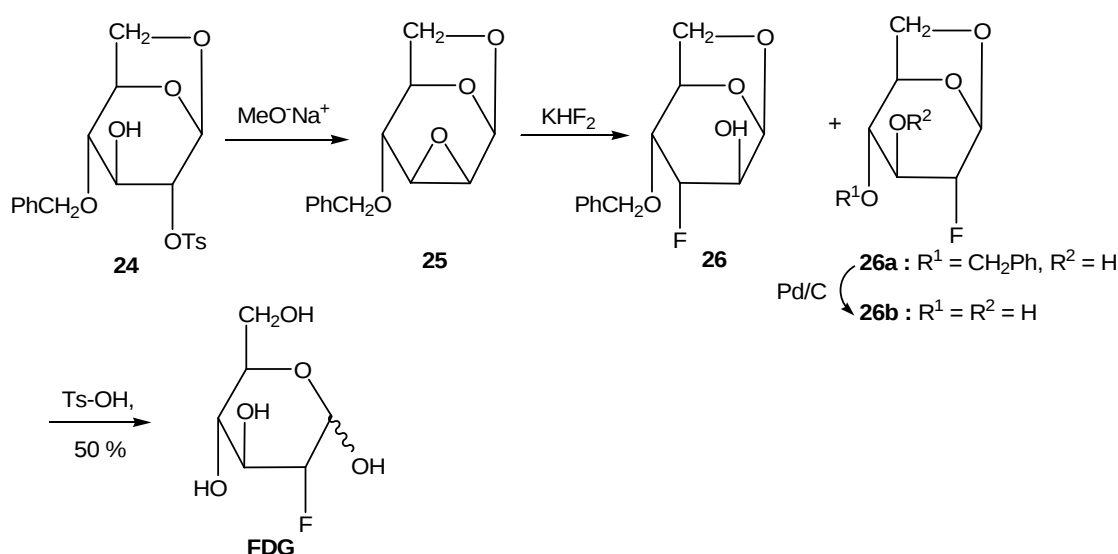


Schéma 26 : Synthèse du FDG par Pacak *et al.*

Depuis cette synthèse, de nombreux efforts ont été faits pour l'améliorer et de façon générale, selon la source de fluor utilisée, électrophile ou nucléophile, on distingue deux types de précurseurs de synthèse du **FDG**, qui sont respectivement le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal **27** et 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-*O*-trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranose ou « mannose triflate » **1** (figure 13).

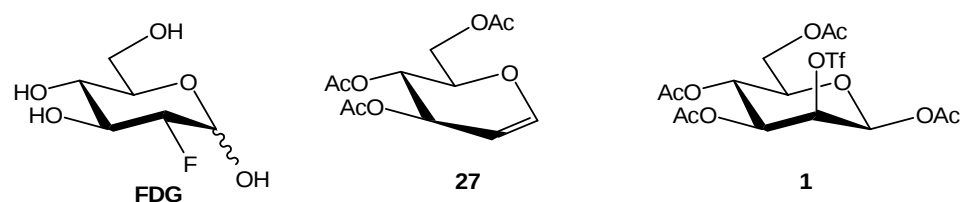


Figure 13 : Le FDG et ses précurseurs de synthèse

1) Addition électrophile

Dans le cas où le D-glucal **27** est le précurseur de synthèse du **FDG**, l'introduction du fluor se fait par addition électrophile sur la double liaison.

En ce qui concerne l'étape de fluoration par addition électrophile, un grand nombre de réactifs fluorés ont été utilisés³⁹ : le trifluoroxytrifluorométhane (CF_3OF)⁴⁰, le difluore (F_2)⁷, le difluorure de xénon (XeF_2)⁴¹ et l'hypofluorite d'acétyl (AcOF)⁴². Lors de ces réactions, plusieurs produits sont formés ; les résultats sont résumés dans le tableau suivant (tableau 5).

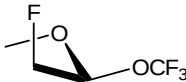
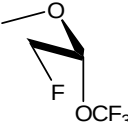
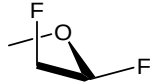
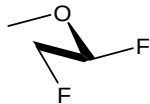
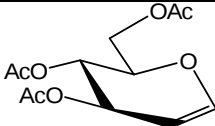
Fluoration : Produits de réaction et rendements (%) obtenus à partir de 27						
						
	28	29	30	31	32	33
	Réactifs					
	$\text{CF}_3\text{OF}^{40}$	6	26	8	34	
	F_2^7			26	35	
	XeF_2^{41}			5	61	12
	AcOF^{42}					78

Tableau 5 : Différentes méthodes de fluoration du D-Glucal **27**

Lorsque le D-glucal **27** est traité par $\text{CF}_3\text{OF}^{40}$, la réaction aboutit à un mélange de quatre produits fluorés : **28** (6 %), **29** (26 %), **30** (8 %) et **31** (34 %). Les paires de produits formés **28** et **29**, puis **30** et **31** reflètent deux modes de réactions différents entre le réactif, CF_3OF et la double liaison. En effet, soit une addition normale a lieu afin de donner **28** et **29**, soit une perte de fluorure du carbonyl est observée et les produits résultant **30** et **31** sont difluorés (figure 14).

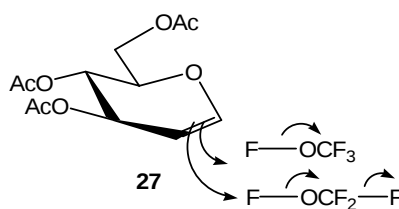


Figure 14 : Modes de réactions de CF_3OF

L'hydrolyse des composés **29** ou **31** en présence de HCl 5M permet d'obtenir le **FDG** avec de bons rendements de l'ordre de 85 à 90 %.

Ido *et al.*⁷ en 1977 ont proposé l'utilisation de F_2 comme agent de fluoration pour conduire au **FDG** en partant du D-glucal **27**. Dans ce cas, deux produits sont formés **30** et **31** par addition classique sur la double liaison avec des rendements respectifs de 26 et 35 %. L'hydrolyse de **31** par la méthode précédente (HCl 5M) fournit le **FDG** avec 60 % de rendement.

Quant à l'utilisation de XeF_2 ⁴¹, elle conduit à la formation de trois produits **30** (5 %), **31** (61 %) et **32** (12 %). Le composé **31** est ensuite hydrolysé de manière analogue à précédemment pour donner le **FDG**.

Enfin, la dernière méthode décrite par Adam⁴² en 1982 permet de synthétiser le composé **33** en utilisant AcOF avec un bon rendement de 78 %. La déprotection des acétates afin d'accéder au **FDG** se réalise par action du méthanolate de sodium avec 80 % de rendement.

En conclusion de ces résultats, la méthode la plus efficace pour synthétiser le **FDG** en partant du D-glucal **27** consiste à utiliser comme agent de fluoration, l' AcOF , dans la mesure où peu de produits secondaires sont formés et que le rendement est correct.

2) Substitution nucléophile

Dans le cas où le précurseur de synthèse est le dérivé mannose triflate **1**, l'introduction du fluor se fait par substitution nucléophile de type $\text{S}_\text{N}2$, à l'aide d'une source de fluor nucléophile. La synthèse de **1** a tout d'abord été publiée par Hamacher⁴³; elle consiste simplement à introduire un groupement triflate sur le 1,3,4,6-Tétra-O-acétyl- β -D-mannopyranose **34** en présence d'anhydride triflique dans la pyridine, avec un rendement de 60 % (schéma 27). Quant à la synthèse de **34**, elle a été décrite par Deferrari *et al.*⁴⁴ en un seul pot, dans une suite réactionnelle où le D-mannose **35** est d'abord peracétylé, puis bromé en C-1 et

enfin l'ion 1,2-acétoxonium formé est hydrolysé. Le rendement global pour obtenir le composé **34** est de 18 % à partir du D-mannose **35**.

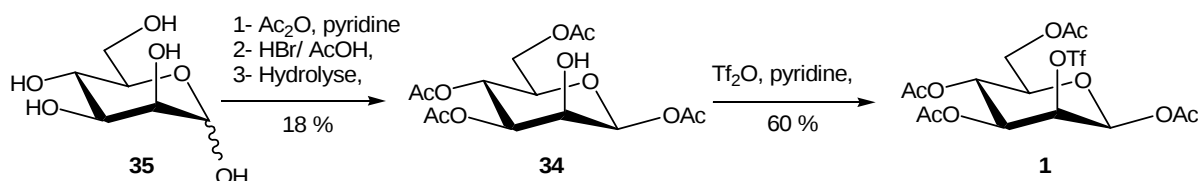


Schéma 27 : Synthèse du mannose triflate **1**

Face au manque de reproductibilité et au faible rendement en intermédiaire **34** par cette méthode, Pozsgay *et al.*⁴⁵ ont proposé une autre préparation qui consiste à former un 1,2-orthoester intermédiaire **36** qui, après hydrolyse, donne accès à **34** (schéma 28). Ainsi, en partant du mannose pentaacétate **37**, la position anomérique est bromée de façon classique par l'acide bromhydrique (HBr) dans l'acide acétique, puis l'orthoester **36** est formé en présence d'éthanol et de 2,4,6-collidine, avec un rendement de 63 % sur deux étapes. L'hydrolyse se fait en milieu acide (HCl 1M) dans l'acétone, pour donner le composé **34** avec un rendement de 32 %.

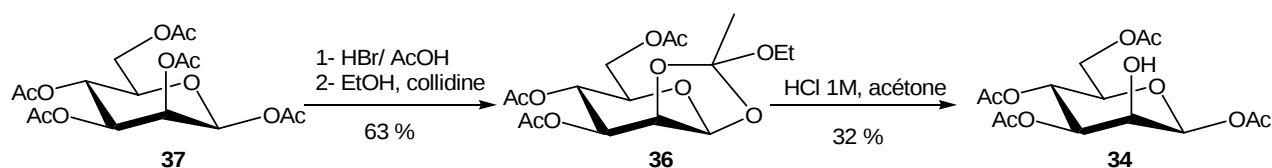


Schéma 28 : Synthèse de **34** via la formation d'un orthoester

Cette préparation du composé **1** à partir du D-mannose a été récemment optimisée à grande échelle par Toyokuni *et al.*⁴⁶, sur plusieurs centaines de grammes avec des rendements globaux d'environ 20 % (4 étapes).

La méthode la plus simple pour obtenir le FDG acétylé **38** en une seule étape consiste à traiter **34** avec du trifluorure de diéthylaminosulfure (Et₂SNF₃ ou DAST) dans le diglyme pendant 7 minutes à 100°C⁴⁷ (schéma 29). Cette méthode est facile à mettre en œuvre, rapide et donne un bon rendement de 77 %. Elle est utilisable pour préparer les composés fluorés de référence.

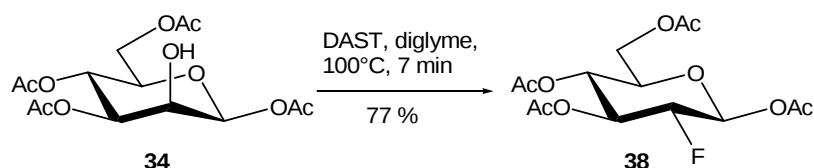


Schéma 29 : Fluoration au DAST

Une autre méthode consiste à substituer par S_N2 le groupement triflate de **1** par des ions fluorures (schéma 30). Des agents de fluoruration, tels que le fluorure de tétrabutylammonium⁴⁸ (23 % de rendement) ou encore le fluorure de potassium (KF)⁸ sont utilisés.

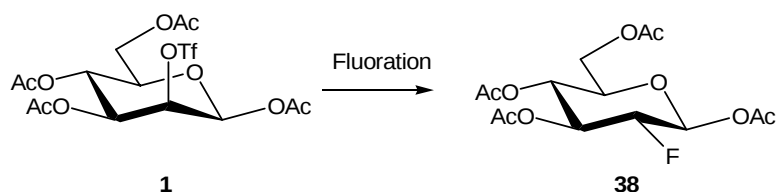


Schéma 30 : Etape de fluoruration

La dernière étape étant la déprotection des groupements acétates, la méthode de Zemplén est couramment utilisée (90 % de rendement).

La stratégie que nous avons décidé de mettre en œuvre pour obtenir les précurseurs de marquage **22** et leurs références froides correspondantes **23**, est analogue à celle utilisée pour la synthèse du **FDG** c'est-à-dire *via* la formation d'un 1,2-orthoester **39** (schéma 31).

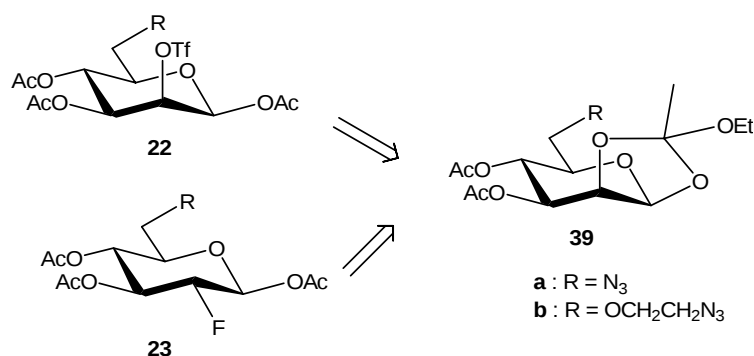


Schéma 31 : Schéma rétrosynthétique

III. Les 1,2-orthoesters

Les dérivés 1,2-orthoesters sont connus depuis longtemps⁴⁹ et ont été beaucoup utilisés par l'équipe de Kochetkov^{50, 51} pour la synthèse de 1,2-trans-glycosides. L'accès à ces entités peut se faire de plusieurs manières selon les composés de départ utilisés.

1) Préparation des 1,2-orthoesters

a. A partir d'halogénures de glycosyle

L'accès aux 1,2-orthoesters peut se faire par réaction d'un halogénure de glycoside peracétylé avec un alcool en présence d'une base dans un solvant polaire comme l'acétonitrile. Les bases le plus souvent utilisées sont des pyridines, telles que la 2,6-lutidine ou la 2,4,6-collidine. L'extrême sensibilité des 1,2-orthoesters en milieu acide nécessite que la réaction se déroule strictement en milieu basique ou en milieu neutre.

Dans ces conditions, les dérivés halogénures 1,2-trans-glycosides⁵² réagissent rapidement avec l'alcool qui peut être utilisé en excès ou comme solvant pour donner les 1,2-orthoesters correspondant. C'est typiquement le cas de l'acétobromomannose **40** (schéma 32).

D'un point de vue mécanistique, l'attaque en C-1 de l'oxygène du groupement participant ester qui se trouve sur la position C-2 du composé **40**, entraîne la formation d'un acétyloxonium **41** qui réagit avec l'alcool pour former un 1,2-orthoester **42** (schéma 32).

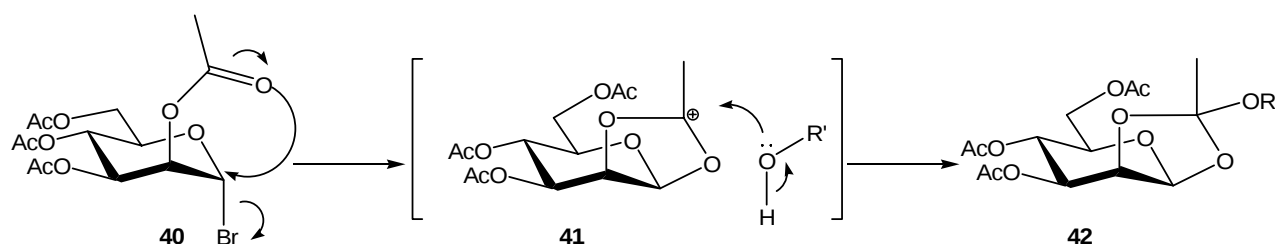


Schéma 32 : Mécanisme de formation des 1,2-orthoesters à partir de dérivé 1,2-trans

Quand l'halogénure thermodynamiquement le plus stable est 1,2-cis⁵³, la première étape est l'anomérisation du dérivé bromé pour passer au composé 1,2-trans correspondant, puis la suite est identique au cas précédent (schéma 33). C'est le cas de l'acétobromoglucose **43** ou de l'acétobromogalactose. Souvent pour favoriser au mieux cette étape d'anomérisation, il est rajouté dans le milieu réactionnel des ions halogénures⁵⁴ ou encore des sels d'ammoniums quaternaires du type bromure de tétrabutylammonium.

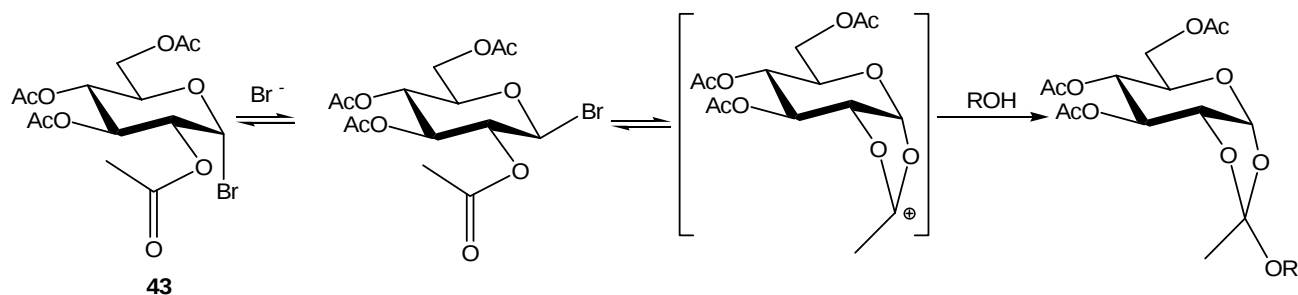


Schéma 33 : Formation d'orthoesters à partir de 1,2-cis-glycosyl halogénures

b. Par activation de l'hydroxyle anomère

Il existe une autre méthode de formation des 1,2-orthoesters à partir d'un sucre libre en position 1. Cette méthode a été développée par Chapleur *et al.* en 1977⁵⁵ et consiste à activer l'hydroxyle en C-1 (**44**) sous la forme de sels d'oxyphosphonium **45** par action du couple tris(diméthylamino)phosphine (TDAP ou $P(NMe_2)_3$) et tétrachlorure de carbone (CCl_4). L'orthoesters **46** est obtenu par action d'un excès d'alcool en présence de triéthylamine (schéma 34).

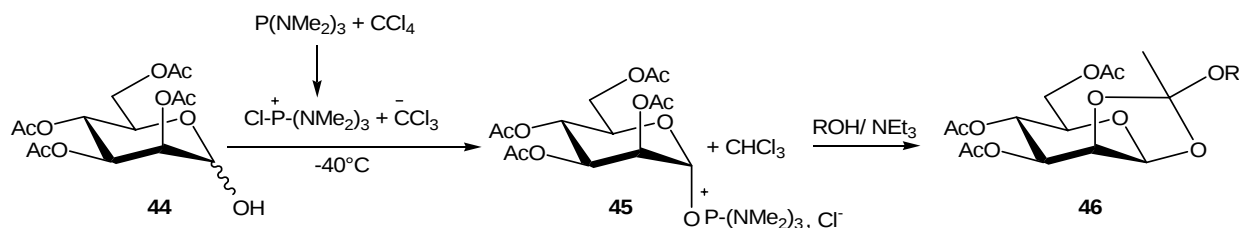


Schéma 34 : Formation d'1,2-orthoester par activation anomère

2) Hydrolyse des 1,2-orthoesters

L'hydrolyse d'un orthoester est une réaction utile pour différencier deux hydroxyles puisque dans ce processus, l'un des deux hydroxyles sera libéré alors que le second sera acétylé. Dans le cas particulier de l'hydrolyse des 1,2-orthoesters en série D-mannose⁴⁶ en milieu légèrement acide, deux types de produits d'ouverture peuvent être obtenus : un possédant un hydroxyle en C-1 **47** et l'autre, en C-2 **48** (schéma 35). Cependant, le produit hydroxylé en C-2 **48** a une forte tendance à se transformer en produit hydroxylé en C-1 **47** par migration du groupement acétyle. De plus, **47** s'anomérisé en **49** qui est le produit thermodynamiquement le plus stable, en raison de l'effet anomérique et de la présence d'un groupement acétyle est C-2.

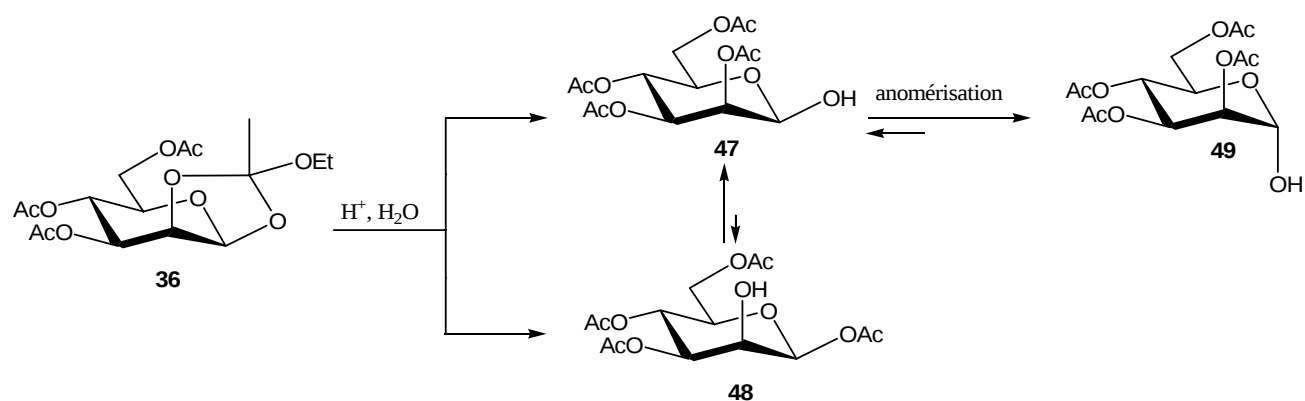


Schéma 35 : Hydrolyse des orthoesters en série D-mannose

IV. Synthèse des précurseurs de marquage 22a et 22b

La stratégie envisagée pour former les molécules cibles **22a** et **22b** est d'utiliser l'hydrolyse d'un orthoester. Ainsi, nous avons choisi de passer par quatre intermédiaires-clés représentés sur le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 36). Dans un premier temps, la position hydroxyle en C-2 est libérée (**50**), à partir de l'intermédiaire 1,2-orthoester **39**. Ce dernier étant fonctionnalisé lors de l'étape précédente soit par un azide **51a** soit par un bras azide **51b**. Les azides étant introduits à partir du précurseur commun **52** possédant un hydroxyle libre sur C-6. Enfin, l'obtention de **52** se fait à partir D-mannose commercial **35**.

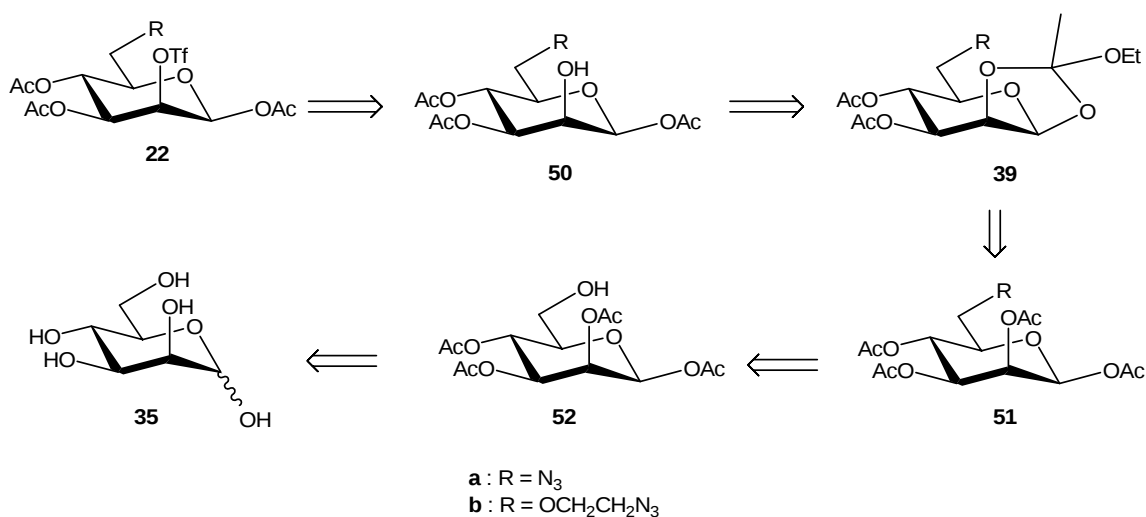


Schéma 36 : Rétrosynthèse

3) Synthèse du précurseur commun 52

La synthèse à grande échelle du composé **52** de configuration β a été décrite dans la littérature par l'équipe de Reynolds et Evans⁵⁶ en deux étapes en partant du D-mannose **35** (schéma 37). La première étape est classique en chimie des sucres et consiste à protéger la position C-6 à l'aide d'un groupement trityle et à acétyler les autres positions. Cette étape s'appuie sur le fait qu'une fonction hydroxyle primaire peut être acylé ou étherifié sélectivement en présence de plusieurs autres groupes hydroxyles secondaires⁵⁷. Pour ce faire, le D-mannose **35** est mis en solution dans la pyridine et du chlorure de trityle est additionné. Après 4 heures de réaction à 50-55°C, un excès d'anhydride acétique est ajouté. Le composé **53** est obtenu avec un rendement de 56 % après recristallisation dans l'éthanol. La seconde étape est l'hydrolyse acide du groupement trityle par HBr dans l'acide acétique. Le composé **52** souhaité est obtenu avec 38 % de rendement sur les deux étapes.

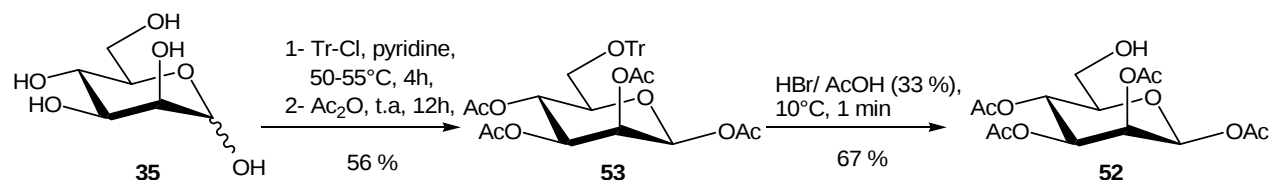


Schéma 37 : Synthèse du composé **52**

A partir de ce précurseur commun **52**, les deux intermédiaires souhaités, **51a** et **51b**, vont pouvoir être synthétisés.

4) Préparation du composé 51b

a. Rétrosynthèse

Pour introduire le bras azide en C-6, la stratégie qui nous a semblé la plus évidente était de former le dérivé éthylène glycol en C-6 (**54**), lui-même obtenu à partir de l'éther allylique correspondant **55** (schéma 38).

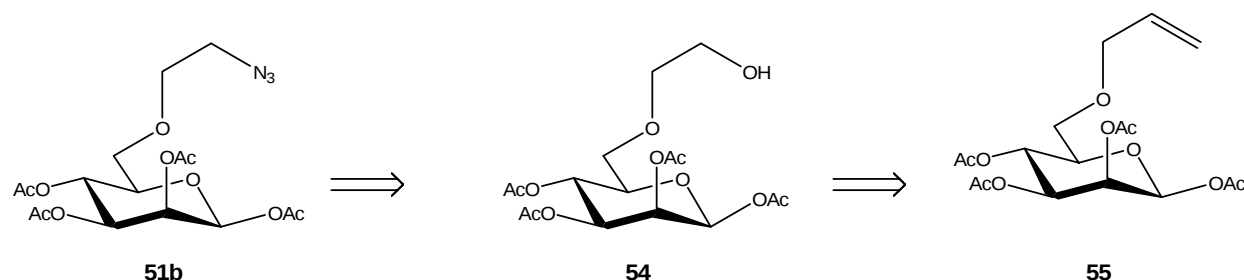


Schéma 38 : Stratégie de fonctionnalisation par le bras azide en C-6

b. Allylation

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de méthode permettant l'introduction directe d'un bras allyle en position C-6 d'un sucre protégé par des groupements acétates. Des méthodes sont connues avec d'autres groupements protecteurs, tels que des isopropylidènes dans le cas du galactose (**56**)⁵⁸ (schéma 39). La O-alkylation est réalisée de façon conventionnelle en utilisant le bromure d'allyle en présence de NaH dans le diméthylformamide ; après 30 minutes de réaction, le composé **57** est obtenu avec un rendement de 92 %. Généralement, les groupements protecteurs sont ôtés par action de l'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau et l'acétylation est reconduite après l'allylation, en présence d'anhydride acétique dans la pyridine, donnant accès à **58** sous la forme d'un mélange d'anomères.

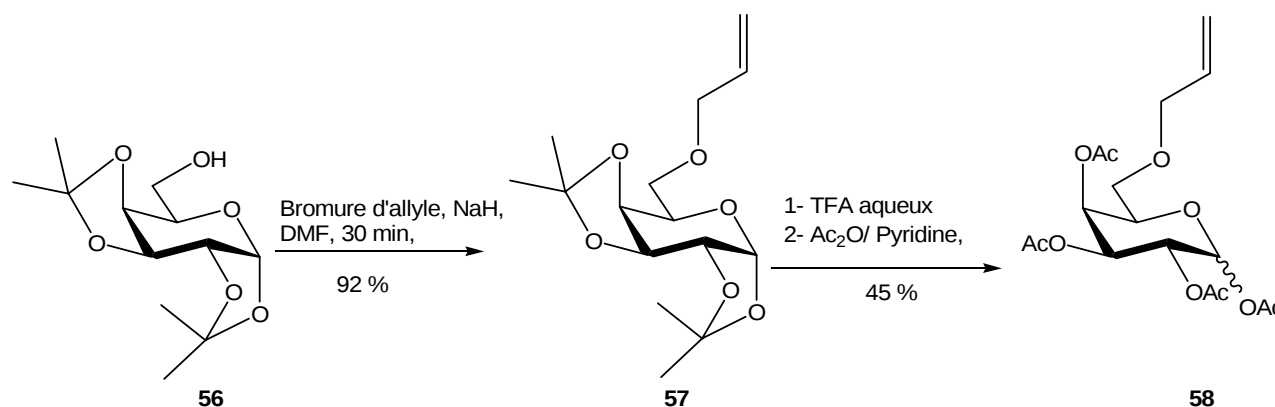


Schéma 39 : Allylation du galactose

Ces conditions réactionnelles étant incompatibles avec la présence des groupements acétates, très sensibles en milieu basique, nous nous sommes orientés vers une méthode qui fonctionne en milieu neutre en utilisant toujours le bromure d'allyle en présence d'Ag₂O (schéma 40). Après disparition du produit de départ **52**, un produit majoritaire **59** est isolé avec un faible rendement de 27 %. L'analyse RMN du proton de ce composé montre que l'introduction du bras allylique a eu lieu en position anomérique de configuration α ⁵⁹. En effet, le spectre RMN du proton du produit isolé révèle la présence d'un motif allyle et de 4 groupements acétates, par contre, les déplacements chimiques de H-1 à 4,8 ppm ($J_{1-2} = 1,5$ Hz) et des protons H-6 à 4,07 et 4,23 ppm, laisse supposer que le motif allyle est en position 1 et que la position 6 est acétylée. Ce produit **59** est en effet identique à celui synthétisé par Uille et al.⁵⁹.

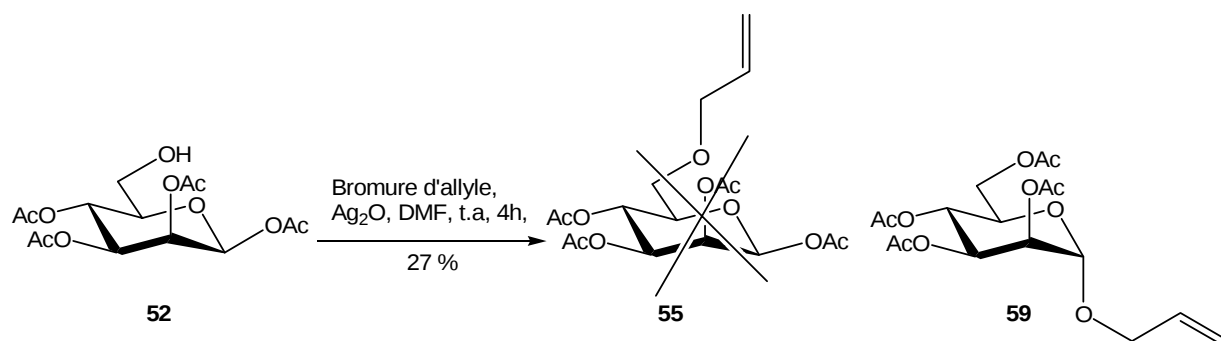


Schéma 40 : Tentative d'allylation avec le bromure d'allyle et Ag_2O

Une explication possible quant à la formation du produit **59** est qu'une migration d'acétate aurait lieu entre la position C-6 et la position C-1, libérant l'hydroxyle en C-1, qui réagit ensuite avec le bromure allylique (figure 15).

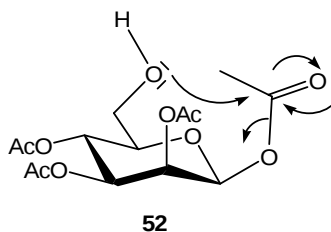


Figure 15 : Migration d'acétate

Face à ces résultats, une autre méthode a été envisagée, cette fois en condition acide utilisant le trichloroacétimide d'allyle **60**⁶⁰. Cette méthode est décrite comme étant compatible avec la présence de groupements acétates.

Pour synthétiser le trichloroacétimide d'allyle **60**⁶⁰, l'alcool **61** est traité avec NaH, puis le trichloroacétonitrile **62** est ensuite additionné (schéma 41). Après réaction, le composé **60** est obtenu avec un rendement de 70 %.

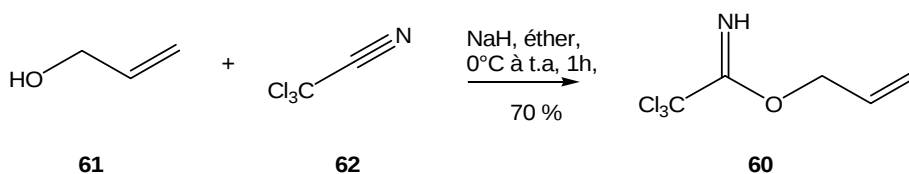


Schéma 41 : Préparation du réactif **60**

Le traitement du dérivé **52** en présence du trichloroacétimide d'allyle **60** à une concentration 4M dans l'hexane, en présence de quelques gouttes d'acide triflique permet d'obtenir le produit souhaité **55** avec un bon rendement de 81 % (schéma 42).

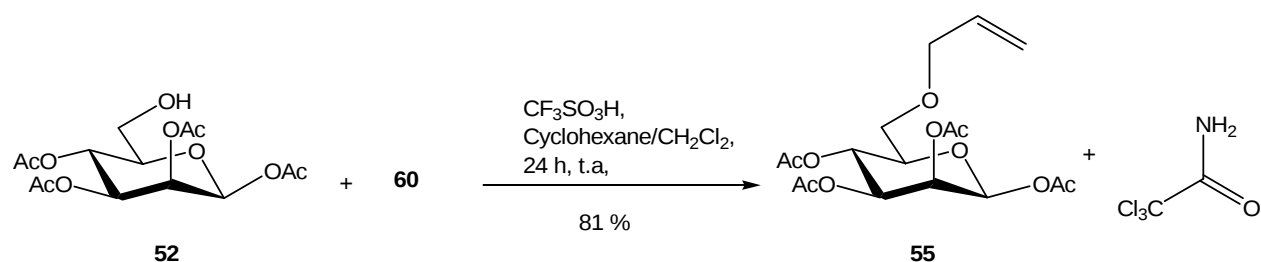


Schéma 42 : Alkylation en milieu acide

c. Ozonolyse/ Réduction

Afin de synthétiser le composé **54**, la stratégie envisagée a été d'effectuer deux réactions, une première d'ozonolyse, suivie d'une seconde de réduction en un seul pot (schéma 43). Ainsi, le dérivé allylique **55** est traité par l'ozone et l'ozonide résultant est immédiatement réduit par NaBH_4 jusqu'à la fonction alcool pour donner le composé **54**, sans isoler l'aldéhyde intermédiaire **63**.

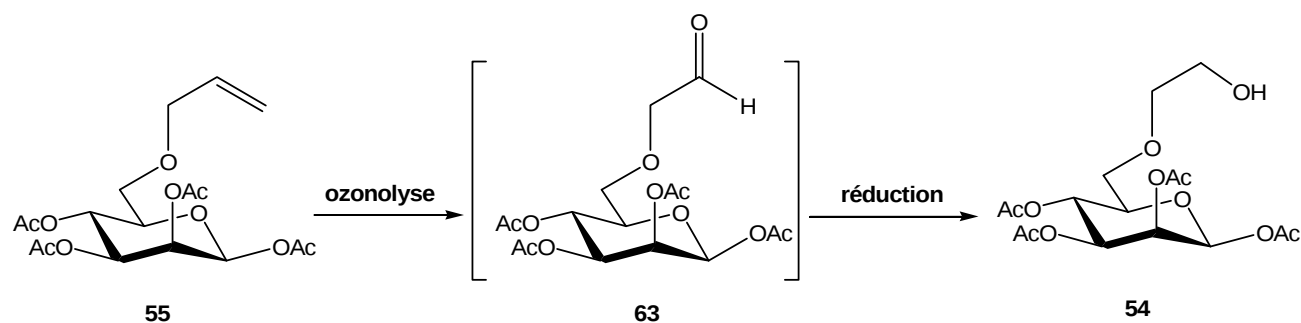
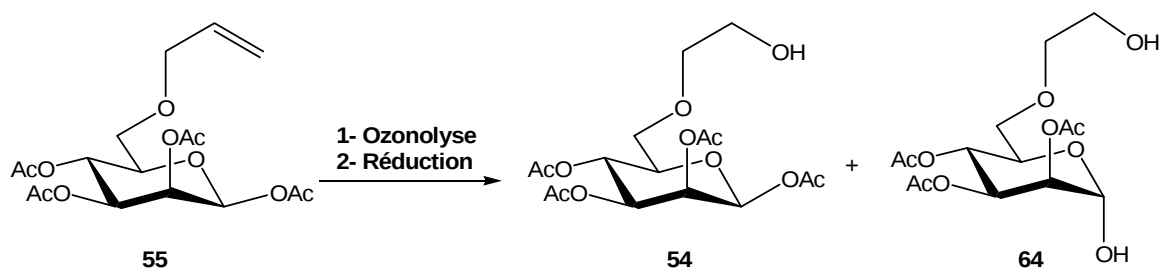


Schéma 43 : Réaction d'ozonolyse et réduction

Le protocole général pour faire ces deux réactions consiste à diluer le dérivé allylique **55** dans un solvant ou un mélange de solvant, puis de diminuer la température à -80°C et de faire buller de l'ozone dans la solution. A la fin de la réaction suivie par C.C.M., l'ozone en excès est balayé par un flux d'argon avant l'ajout d'hydruure NaBH_4 . Le brut réactionnel ainsi obtenu est traité et purifié par chromatographie sur silice.

Durant cette réaction, le produit souhaité **54** a pu être obtenu mais un second produit qui se forme très rapidement lors de l'étape de réduction a été isolé (**64**). Ce composé **64** a perdu le groupement acétate en position anomérique (schéma 44).



Ainsi, avant de reproduire à grande échelle cette réaction, nous avons tenté d'optimiser les conditions réactionnelles afin de minimiser la formation du composé secondaire **64**.

En ce qui concerne l'étape d'ozonolyse, l'influence du solvant a été étudiée. Quant à l'étape de réduction, le nombre d'équivalents de réducteur ainsi que la température ont conduit à des résultats intéressants. Enfin, le traitement appliqué a été modifié afin d'évaluer son incidence sur les produits formés.

Le spectre de RMN ^1H du brut réactionnel nous a permis de quantifier pour chaque réaction, le ratio **54/64** (figure 16). En effet, sur le spectre suivant, on peut voir le proton H-1 de **54** à 5,84 ppm et le proton H-5 de **64** qui se situe à 4,24 ppm. Sur cet exemple, l'intégration des signaux fournit un ratio **54/64** d'environ 57/43 (entrée 5).

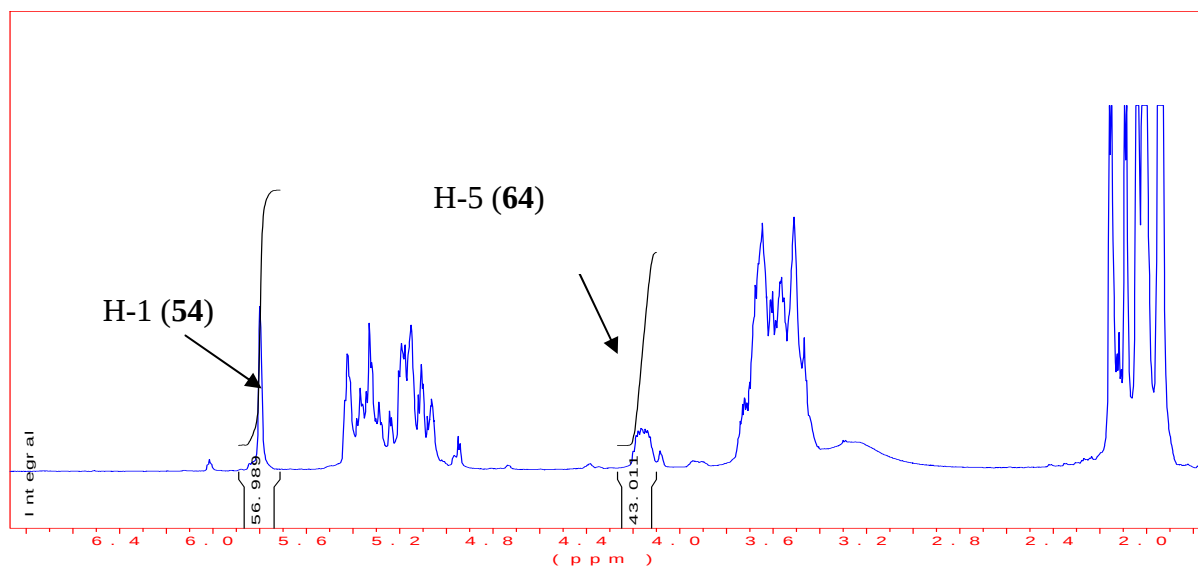


Figure 16 : Exemple de spectres RMN du proton du brut réactionnel

Les différentes conditions testées sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 6).

Entrée	Solvant	Ozonolyse	Réduction par NaBH ₄			Traitement*	Ratio 54/64**	Rende- ment 54*** (%)
		T°: - 80° C Temps de réaction (h)	Eq.	T°	Temps (h)			
1	THF/MeOH	2h15	4	- 10°C	0,5	A	53/47	41
2	THF/MeOH	2h15	4	- 10°C	0,33	A	60/40	25
3	THF/MeOH	2h	4	- 10°C	0,02	A	0/100	0
4	CH ₂ Cl ₂ /MeOH	1h35	4	-80°C à t.a.		A	9/91	-
5	CH ₂ Cl ₂ /MeOH	1h15	4	-80°C à t.a.		B	57/43	-
6	CH ₂ Cl ₂ /EtOH	Réaction pas totale	-	-	-	-	-	-
7	CH ₂ Cl ₂	Pas de réaction	-	-	-	-	-	-
8	THF/EtOH	0,5	4	- 80°C à t.a.		B	70/30	42
9	THF/EtOH	0,25	3	- 80°C à - 10°C		B	50/50	-
10	THF/EtOH	0,25	3	- 80°C à - 40°C		B	74/26	38

Eq. : Equivalents ; T° : Température.

*** traitement :**

- **A** : Le mélange réactionnel est dilué dans l'acétone, neutralisé par une solution aqueuse de HCl 1M avant évaporation des solvants organiques. Puis la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée.

- **B** : Le mélange réactionnel est dilué dans CH₂Cl₂, neutralisé avec une solution aqueuse de HCl 1M et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée.

**** proportions déterminées par RMN sur le brut de réaction.**

***** Rendement du produit isolé après chromatographie sur gel de silice. – Rendement du produit isolé non déterminé.**

Tableau 6 : Optimisation de l'ozonolyse/réduction de 54

Au vu de ces résultats, on note que les conditions les plus efficaces pour cette réaction d'ozonolyse sont obtenues dans un mélange THF/EtOH à - 80°C (entrées 8, 9, 10).

Pour la réaction de réduction, au moins deux facteurs semblent être très importants : la température et le nombre d'équivalents de NaBH₄. Effectivement, 3 équivalents sont suffisants pour réduire l'ozonide dans un intervalle de température de - 80°C à - 40°C (entrées 9 et 10).

De plus, le traitement semble être décisif pour obtenir le produit souhaité. En effet, quand le traitement B est utilisé, la proportion de **54** dans le brut réactionnel est plus grande que lors du traitement A.

Pour résumer, les meilleures conditions pour aboutir au composé souhaité **54** consistent à ozonolyser dans un mélange THF/EtOH à - 80°C et à ajouter 3 équivalents de NaBH₄ toujours à - 80°C. Le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à - 40°C et le traitement B est appliqué (entrée 10). Ce sont ces conditions qui ont été utilisées pour la suite de la synthèse.

Pour expliquer la formation du produit secondaire, nous avons utilisé un modèle simple **37**, sans motif allyle et soumis ce dernier aux mêmes conditions de réduction dans le but d'observer si l'acétate en C-1 est affecté. Ainsi, le mannose pentaacétate **37** est mis en solution dans un mélange THF/ MeOH puis NaBH₄ est additionné ; le produit de départ est récupéré après traitement par la méthode B, sans aucune hydrolyse de l'acétate en position C-1 (schéma 45). L'idée que NaBH₄ pourrait réduire l'acétate en C-1 est donc à exclure. Le bore fixé sur l'oxygène du bras en C-6 en fin de réaction pourrait jouer un rôle quant au départ de cet acétate.

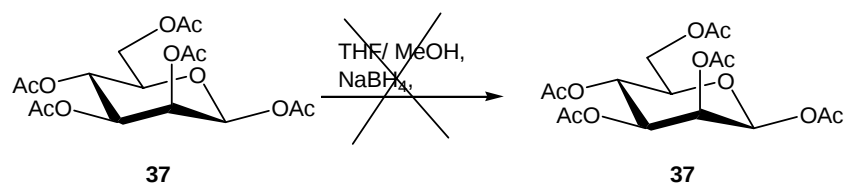


Schéma 45 : Influence de NaBH₄ sur **37**

d. Tosylation et azidation

A partir du composé **54**, nous avons pu introduire le groupement tosyloxy de manière classique avec le chlorure de tosyloxy en présence de pyridine et d'une quantité catalytique de DMAP (schéma 46). Le composé **65** est isolé avec un rendement de 77 %. Le tosylate est ensuite substitué par une fonction azide en présence de NaN₃ dans le diméthylformamide afin de donner le composé **51b** souhaité avec un rendement de 88 %.

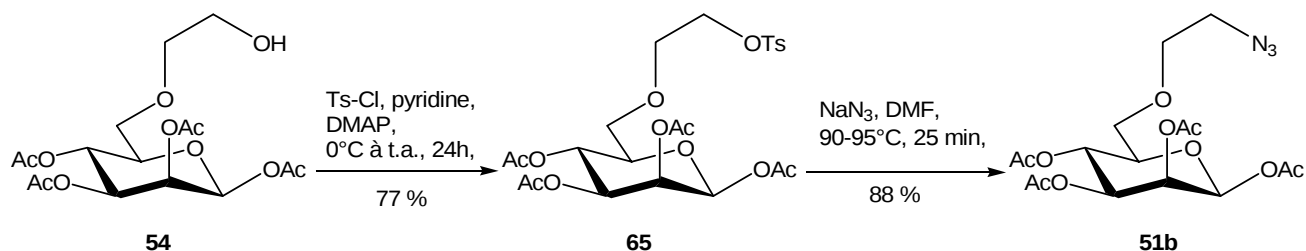


Schéma 46 : Accès au synthon **51b**

5) Synthèse du 1,2-orthoester 39b à partir d'un bromure de glycosyle

a. Etape de bromation

Le composé **51b** est mis en réaction avec de l'acide acétique saturé en HBr (33 %), un composé unique se forme de manière quantitative (schéma 47). Le spectre RMN ^1H montre que le proton H-1 est bien déblindé avec un doublet à 6,32 ppm et une constante $J_{1,2} = 1,5$ Hz. En revanche, on ne détecte pas de bande azide en infrarouge. Le composé formé n'est pas celui attendu **66**, mais le composé **67** où la fonction azide a été substituée par un atome de brome.

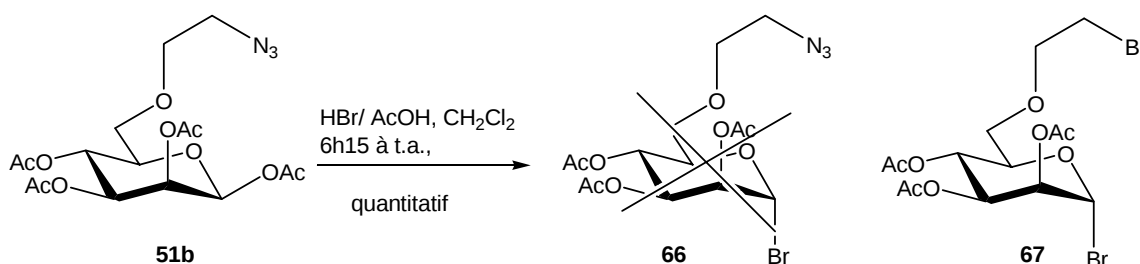


Schéma 47 : Bromation de **51b** avec HBr/ AcOH (33 %)

Une explication à la formation de ce produit **67** est qu'en présence d'un excès d'agent de bromation, les ions bromures déplacent l'acétate en C-1 et la fonction azide. La littérature n'a pas de réponse pouvant expliquer ce type de réactions.

Une autre méthode a donc été envisagée, en variant l'agent de bromation. Le tétrabromure de titane (TiBr₄) a été utilisé dans le dichlorométhane pendant 24 heures dans l'obscurité. Dans ce cas, le produit souhaité **66** est obtenu avec un rendement quantitatif (schéma 48). L'infrarouge révèle bien la présence d'une bande à 2107 cm⁻¹ correspondant à la fonction azide. Les dérivés bromés en position C-1 sont assez instables et le brut réactionnel étant suffisamment propre, le composé **66** a été directement engagé dans la réaction suivante sans purification.

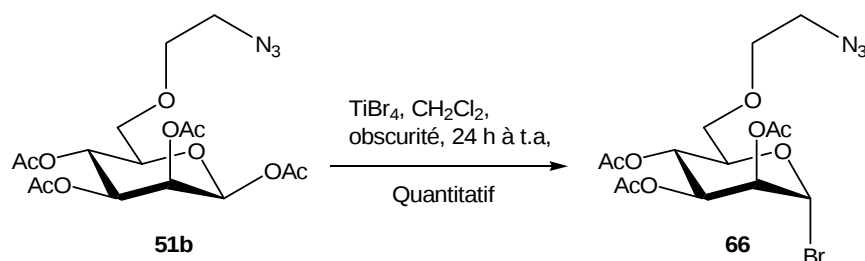


Schéma 48 : Bromation de **51b** avec TiBr₄

b. Formation de l'orthoester 39b

Le brut **66** a été dissous dans l'acétonitrile, puis la collidine et l'éthanol sont ensuite ajoutés (schéma 49). Le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante pendant une nuit dans l'obscurité. La purification a été réalisée par chromatographie sur alumine basique éluée par un mélange : éther/hexane, pour éviter une éventuelle hydrolyse de l'orthoester sur la silice. Le composé **39b** est isolé avec 32 % de rendement (soit 19 % sur des deux étapes : bromation et formation de l'orthoester).

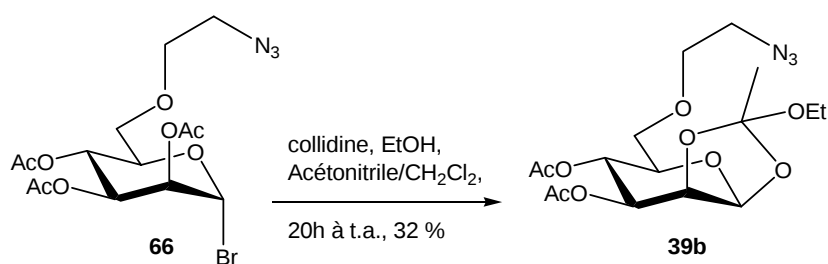


Schéma 49 : Formation de l'orthoester **39b**

La formation des 1,2-orthoesters se fait avec la création d'un carbone asymétrique, donc deux diastéréoisomères peuvent être formés, on parle d'isomères *exo* et *endo*. Mazurek et Perlin⁵² se sont intéressés aux caractéristiques RMN des deux diastéréoisomères *endo* et *exo* du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,2-*O*-(1-éthoxyéthylidène)-β-D-mannopyranoside **67**. Quand l'isomère formé est *exo*, le déplacement chimique du singulet du C-Me est à 1,75 ppm. Par contre, quand le signal est à 1,51 ppm, on est en présence de l'isomère *endo* (schéma 50).

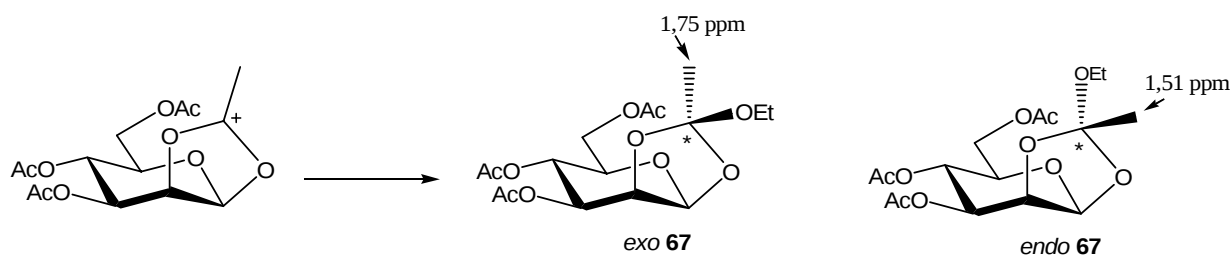


Schéma 50 : Caractéristiques des diastéréoisomères *endo* et *exo* du 3,4,6-Tri-*O*-acétyl-1,2-*O*-(1-éthoxyéthylidène)-β-D-mannopyranoside

Par analogie avec les résultats de Mazurek et Perlin, on peut conclure que lors de la formation de l'orthoester **39b**, un seul diastéréoisomère est obtenu et qu'il est *exo* (figure17). Le spectre RMN du composé **39b** montre un unique singulet à 1,75 ppm.

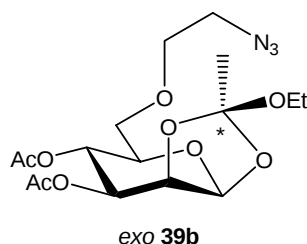


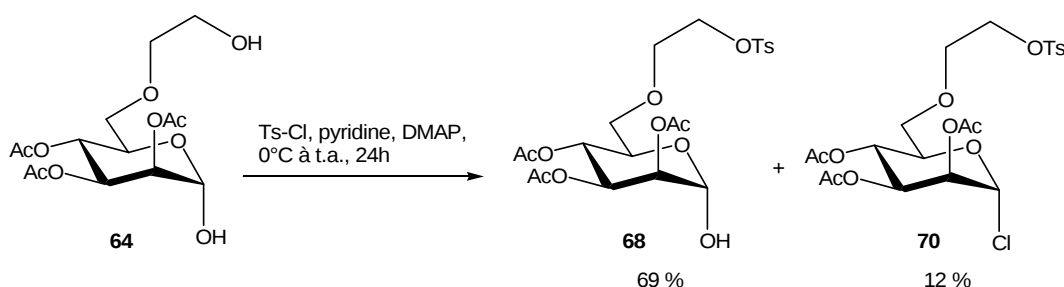
Figure 17 : Représentation de l'orthoester **39b** dans la configuration *exo*

Compte tenu du faible rendement obtenu et du nombre d'étapes restant à réaliser pour obtenir le précurseur de marquage, nous avons opté pour une autre stratégie de synthèse des orthoesters **39** afin de les produire en plus grande quantité. C'est pour ces raisons que la synthèse de l'orthoester **39a** avec l'azide en C-6 n'a pas été testée par cette voie.

6) Synthèse de **39b** par activation de l'hydroxyle anomérique

a. Synthèse du dérivé **69**

Pour former le composé **69** possédant un hydroxyle libre en position C-1, le produit secondaire **64** formé lors de la réaction en un seul pot d'ozonolyse/ réduction a été utilisé. Le tosylate **68** est formé avec 69 % de rendement par réaction du chlorure de tosyloxy dans la pyridine en présence d'une quantité catalytique de DMAP (schéma 51). Lors de cette réaction, un second composé **70** est isolé et son spectre RMN ^1H montre que le proton H-1 est déblindé à 5,98 ppm. L'analyse par spectrométrie de masse permet de conclure que ce produit secondaire est fonctionnalisé en C-1 par un atome chlore. Un mécanisme possible est l'activation de la position primaire sous forme de tosylate par l'excès de chlorure de tosyloxy. Ce tosylate très réactif serait substitué par les ions chlorures présent dans le milieu pour conduire au dérivé **70** de configuration α , isolé avec un rendement de 12 %.



La dernière étape est le remplacement du tosylate de **68** par un groupement azide. Elle se déroule de façon similaire à celle décrite précédemment avec NaN_3 dans le

diméthylformamide et permet d'isoler le composé souhaité **69** avec 79 % de rendement (schéma 52).

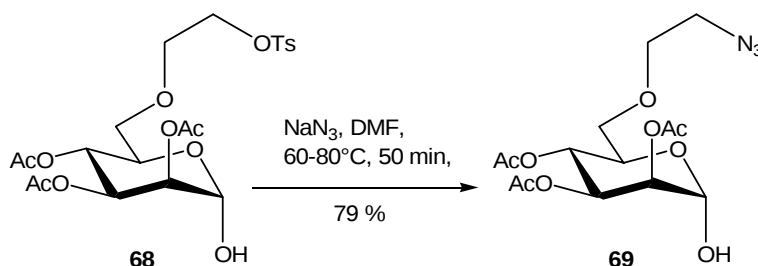


Schéma 52 : Introduction du groupement azide

b. Formation de l'orthoester **39b**

Nous nous sommes alors tournés vers la méthode, qui consiste à former *in situ* un sel d'oxyphosphonium⁵⁵ en faisant réagir le couple TDAP/ CCl_4 dans le dichlorométhane à -25°C . Après précipitation des ions chlorures présents dans le milieu avec du tosylate d'argent, un excès d'éthanol est ajouté en présence de triéthylamine. Quant **69** est mis en réaction dans ces conditions, l'orthoester **39b** se forme et sa purification a nécessité d'utiliser de la silice désactivée par de la triéthylamine (schéma 53). Le rendement obtenu pour l'orthoester **39b** est de 48 % sur deux étapes. Il a été également isolé 41 % du composé **69** provenant probablement de l'ouverture de l'orthoester.

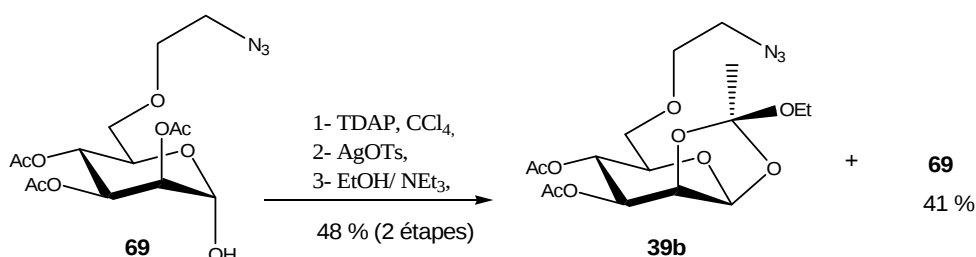


Schéma 53 : Synthèse des orthoesters **39b**

La RMN ^1H fait apparaître le singulet du C-Me à 1,75 ppm, donc on peut conclure que dans que seul le diastéréoisomère *exo* est formé.

Cette dernière méthode s'est montrée plus efficace et nous a permis d'envisager favorablement la suite de la synthèse pour obtenir les précurseurs de marquage **22**, ainsi que la synthèse de l'orthoester **39a**.

7) Préparation du composé 39a

a. Synthèse du composé 51a

L'accès au composé **51a** se fait en deux étapes à partir du précurseur commun **52** (schéma 54). Tout d'abord, la position C-6 est activée par un bon groupe partant, un tosylate, en faisant réagir **52** avec du chlorure de tosyloxy dans la pyridine⁶¹. Le composé **71** est isolé avec un très bon rendement de 92 %. Puis, le groupement tosylate est substitué par traitement de **71** par NaN₃ dans le diméthylformamide pour conduire au composé souhaité, **51a** avec un rendement de 69 %⁶².

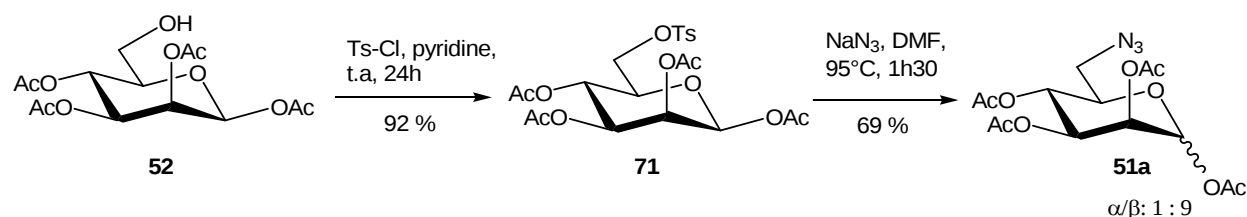


Schéma 54 : Synthèse de 51a

b. Synthèse d'orthoester 39a par activation de la position anomérique

Pour utiliser cette méthode, l'hydroxyle de la position 1 a été tout d'abord déprotégé. De façon classique en chimie des sucres, l'acétate anomérique peut être clivé de manière régiosélective, en présence d'acétate d'hydrazine⁶³. Celui-ci est généré *in situ*, en mélangeant du chlorhydrate d'hydrazine et de l'acétate de sodium. Après réaction et purification, le composé **72** souhaité est isolé avec 57 % de rendement (schéma 55). La particularité de cet hémiacétal est d'être strictement de configuration α . En effet, la RMN du carbone-13 révèle la présence d'un seul pic correspondant au C-1 à 92,2 ppm. Le composé **72** est ensuite transformé en orthoester **39a** avec 36 % de rendement par la méthode à l'oxyphosphonium utilisé pour la préparation de **39b**. Dans ce cas également, seul le diastéréoisomère *exo* est obtenu et lors de la purification, le composé **72** est isolé avec 26 % de rendement.

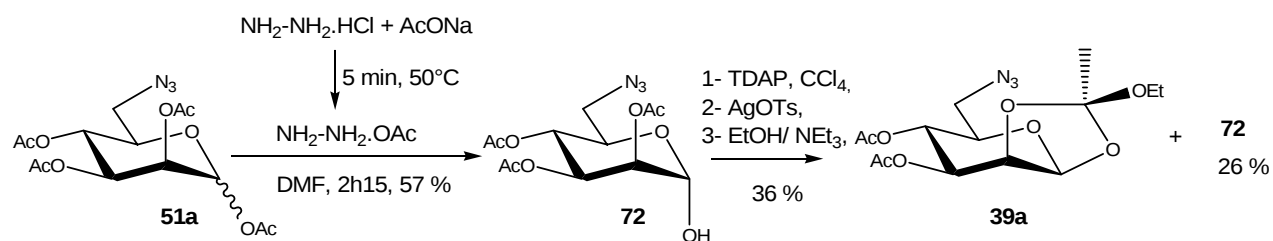


Schéma 55 : Déprotection régiosélective de la position C-1

8) Hydrolyse des 1,2-orthoesters 39

a. Hydrolyse

Ayant en main les orthoesters **39a** et **39b**, nous avons pu procéder à leurs hydrolyses en utilisant de l'HCl 1 M dans l'acétone (schéma 56). Des tentatives de purification des produits obtenus sur gel de silice désactivée par 1 % de NEt₃ ont été infructueuses. En effet, le peu de produit C-2 hydroxyle libre **50a** ou **50b** obtenu et visible par C.C.M. sur le brut ainsi qu'en RMN, se transestérifie sur la colonne pour conduire à un unique composé possédant l'hydroxyle libre en C-1, **72** (quand R = N₃) ou **69** (quand R = OCH₂CH₂N₃). De ce fait, il n'y a pas de perte car ces derniers, **69** et **72** peuvent être réengagés pour synthétiser l'orthoester **39**.

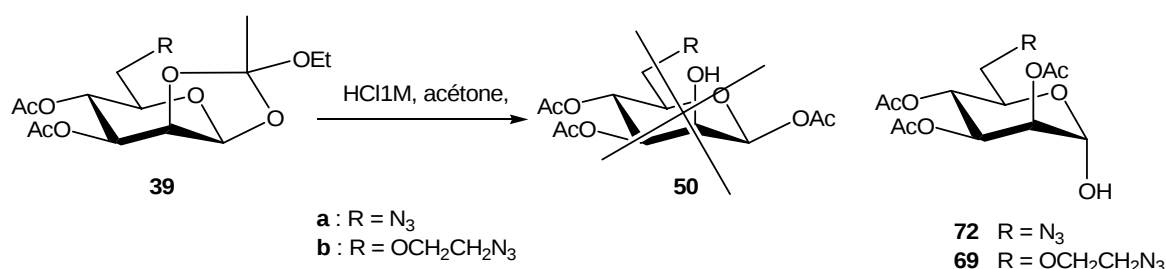


Schéma 56 : Hydrolyse des orthoesters

b. Hydrolyse et introduction du triflate

Ne pouvant isoler les composés **50**, nous avons finalement décidé de ne pas les purifier après l'hydrolyse à l'HCl 1M et de les engager directement dans la réaction suivante d'introduction du groupement triflate. Les bruts obtenus suite à l'hydrolyse de HCl (1M) dans l'acétone, sont donc directement traités par l'anhydride triflique dans la pyridine de -20°C à température ambiante (schéma 57) et le précurseur **22a** est obtenu avec 22 % de rendement sur les deux étapes. Quant au précurseur **22b**, il est isolé avec un modeste rendement de 18 % de rendement sur deux étapes.

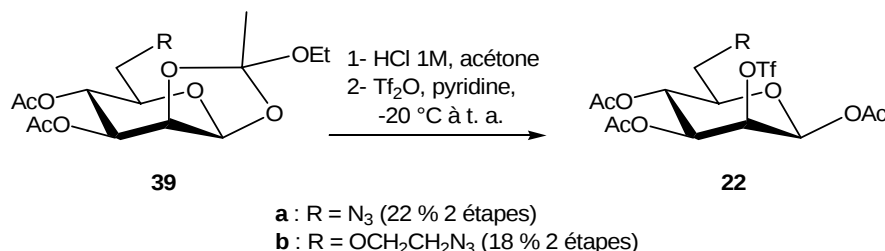


Schéma 57 : Accès aux précurseurs de marquage 22

Les précurseurs de marquage souhaités **22a** et **22b** ont donc été obtenus en quantités suffisantes pour tester l'étape suivante de marquage au fluor-18. En résumé, l'obtention de **22a** nécessite 10 étapes et celle de **22b**, 12 étapes.

V. Synthèse des références froides

Face aux difficultés rencontrées et aux faibles rendements obtenus pour synthétiser les précurseurs de marquage **22**, la stratégie de synthèse pour obtenir les références froides **23** a été modifiée. En effet, nous avons décidé de partir du **FDG**, puis de le fonctionnaliser d'une part, par la fonction azide (**23a**) et d'autre part, par le bras azide (**23b**) en position C-6 (schéma 58). Pour ce faire, nous formerons un intermédiaire commun **73** possédant un hydroxyle libre en C-6.

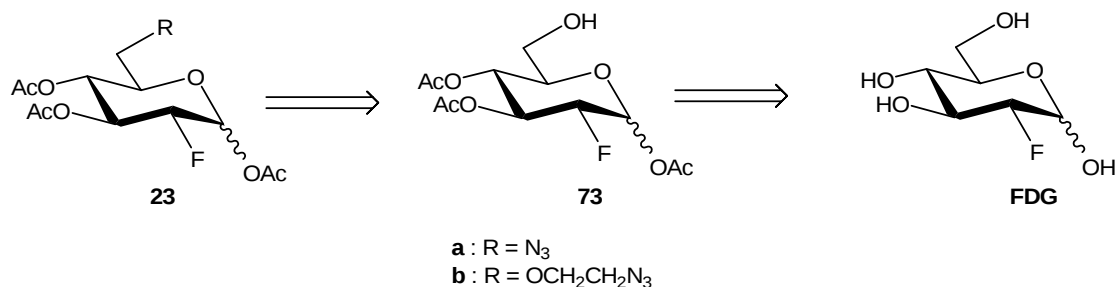


Schéma 58 : Rétrosynthèse utilisée pour obtenir les références froides **23**

Tout d'abord, nous décrirons la synthèse du **FDG**, puis celle du précurseur commun **73** et enfin nous nous intéresserons aux différentes étapes chimiques pour greffer les fonctions azides.

1) Synthèse du FDG

Pour obtenir le **FDG**, nous avons reproduit la synthèse à grande échelle décrite par Toyokuni *et al.*⁴⁶ en 3 étapes pour conduire au composé **34** (schéma 59). Ainsi, en partant du pentaacétate mannose commercial **37**, le brome a été introduit en position C-1 par action d'une solution d'acide acétique saturée en HBr (33 %). L'acétobromomannose **74** souhaité est obtenu avec un rendement quantitatif. Sans purification, ce dernier est mis en réaction avec la collidine et un excès d'EtOH, puis le mélange réactionnel est placé dans l'obscurité pendant une nuit à température ambiante. Cette réaction conduit à la formation de l'orthoester **36** avec un rendement de 59 %. Cet orthoester **36** est ensuite hydrolysé en présence de HCl 1M pour fournir le composé **34** avec 36 % de rendement.

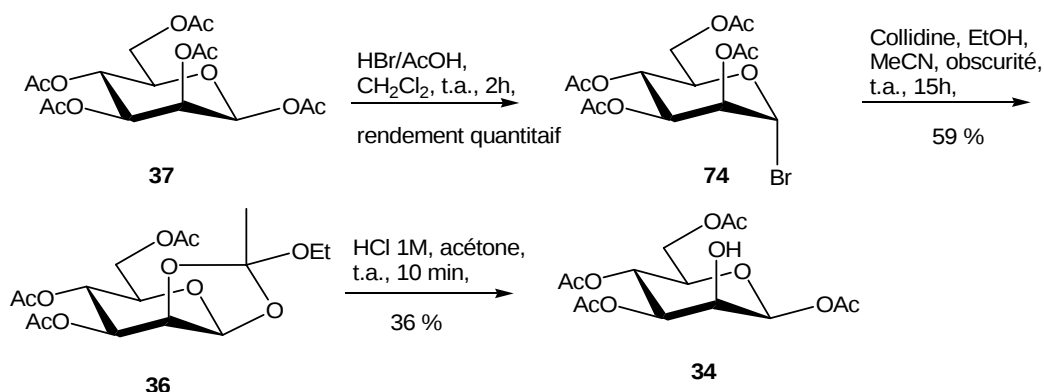


Schéma 59 : Préparation du FDG selon la procédure de Toyokuni *et al.*

En ce qui concerne la fluoration, deux méthodes ont été testées. La première consiste à synthétiser le mannose triflate **1**, en mettant **34** en réaction avec l'anhydride triflique et la pyridine et il est obtenu avec un rendement de 74 % (schéma 60). Puis, l'étape de fluoration a été réalisée en utilisant le fluorure de tétrabutylammonium afin de conduire à **38** avec un faible rendement de 14 %⁴⁸.

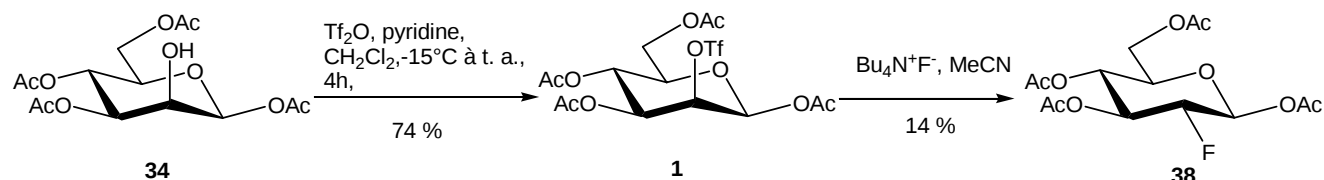


Schéma 60 : Fluoration du mannose triflate **1**

La seconde méthode a consisté à faire réagir le composé **34** avec le DAST, dans du diglyme pendant 10 minutes à 95-100°C. Cette méthode a permis d'isoler le produit **38** avec 85 % de rendement (schéma 61)⁴⁷.

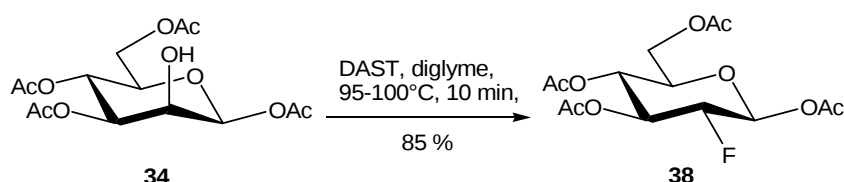


Schéma 61 : Fluoration de **34** au DAST

La dernière étape a consisté à ôter les acétates, par action du méthylate de sodium dans le MeOH. Le **FDG** est obtenu avec un rendement quantitatif sous la forme d'un mélange d'anomère α/β de proportions 50/50 (schéma 62).

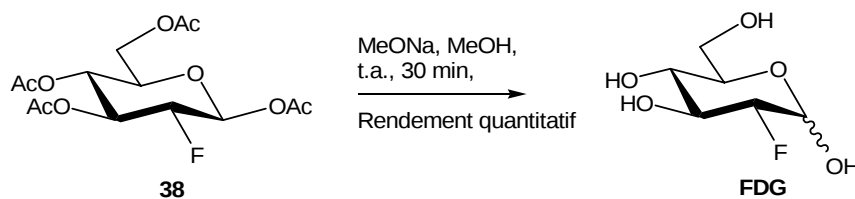


Schéma 62 : Préparation du FDG

2) Accès aux références froides 23

Le FDG étant obtenu sous la forme d'un mélange d'anomères α et β alors que seul l'anomère β nous intéresse, notre stratégie a été de travailler sur ce mélange α/β et de le séparer uniquement lors de la dernière étape d'azidation.

a. Synthèse du précurseurs communs hydroxylé en C-6 73

L'hydroxyle libre en position C-6 va être libéré de façon classique, lors d'une séquence de trois réactions de protection/ acétylation suivie d'une déprotection⁶⁴. Tout d'abord, le groupement trityle est introduit en utilisant le chlorure de trityle dans la pyridine, puis les autres positions sont acétylées avec un excès d'anhydride acétique, ce qui permet d'isoler le composé 75 avec un rendement de 75 % (schéma 63). La position C-6 est libérée en utilisant un mélange d'acide acétique dans l'eau. L'intermédiaire commun 73 souhaité est obtenu avec 59 % de rendement, sous la forme d'un mélange α/β de proportion 40 : 60.

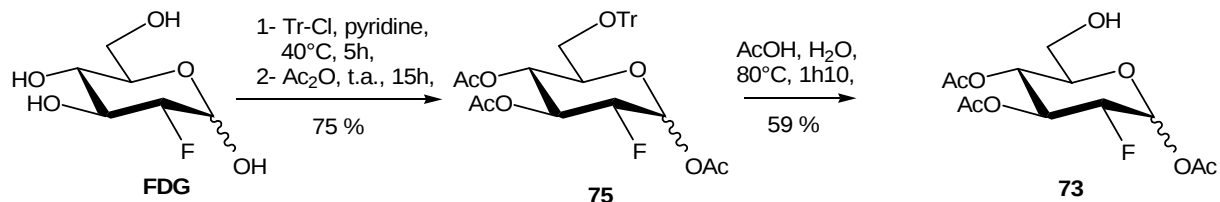


Schéma 63 : Préparation du précurseur commun 73

A partir de ce précurseur commun 73, la synthèse des deux références froides 23a et 23b a été réalisée en parallèle.

b. Accès à la référence froide 23a

Le composé 73 est directement tosylé en présence de chlorure de tosylé dans la pyridine et une quantité catalytique de DMAP (schéma 64). Le composé 76 est alors isolé avec un rendement de 44 %, non optimisé. Après substitution du groupement tosylé avec NaN₃ dans le diméthylformamide, la référence froide 23a est obtenue avec 96 % de rendement, sous la

forme d'un mélange α/β : 57 : 43. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet d'isoler 54 % de l'anomère α , α **23a** et 43 % de l'anomère β , β **23a**.

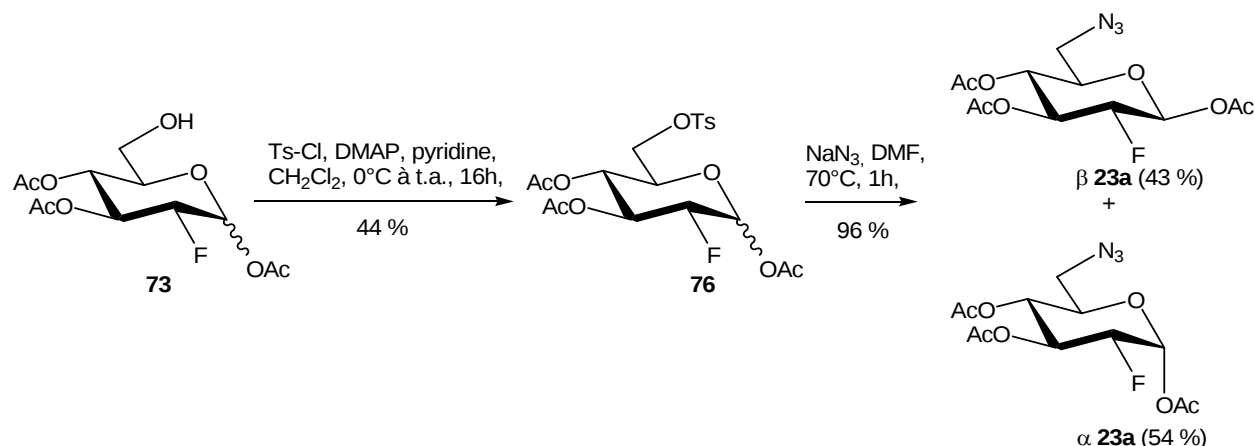


Schéma 64 : Accès à la référence froide β 23a

c. Accès à la référence froide 23b

En ce qui concerne la synthèse de la seconde référence froide, la séquence réactionnelle est la même que celle utilisée pour l'obtention des précurseurs de marquage, à savoir : allylation, ozonolyse/réduction, tosylation et enfin azidation. Dans un premier temps, on introduit la fonction allylique en position C-6, par action du trichloroacétimide d'allyle **60** en présence d'acide triflique pour conduire à **77** avec 77 % de rendement (schéma 65).

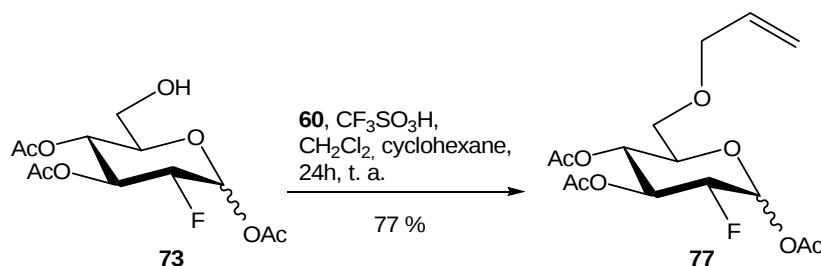


Schéma 65 : Préparation de **77**

L'ozonolyse et la réduction au NaBH_4 du composé **77** permettent d'obtenir **78** avec 32 % de rendement (schéma 66). Il faut noter, que comme précédemment lors de la préparation du composé **53**, nous observons la formation du produit secondaire **79** (15 %) sans acétate en position C-1.

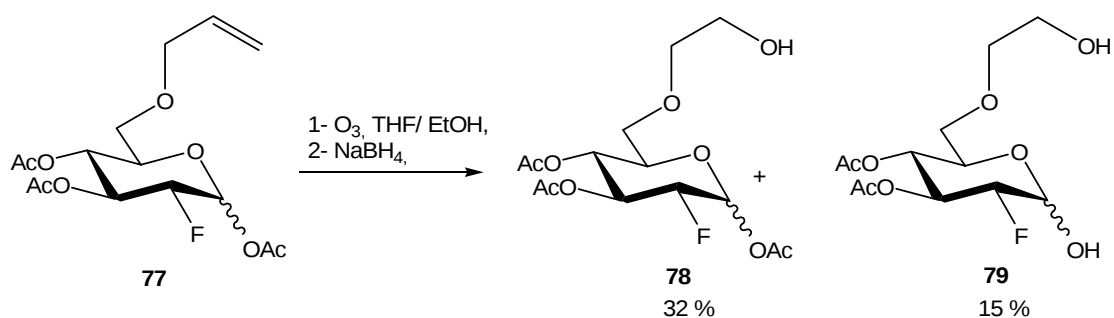


Schéma 66 : Ozonolyse et réduction de **77**

La fonction hydroxyle de **78** est tosylée pour fournir le composé **80** avec 65 % de rendement (schéma 67). Finalement, la dernière étape qui consiste à substituer le groupement tosylé par l'azoture de sodium, conduit au composé **23b** avec un rendement de 80 % sous la forme d'un mélange α/β . Ce mélange a été séparé par chromatographie sur gel de silice, pour donner d'une part, le composé α **23b** avec 34 % de rendement et d'autre part, l'anomère β avec 45 % de rendement, qui correspond à notre deuxième référence froide β **23b**.

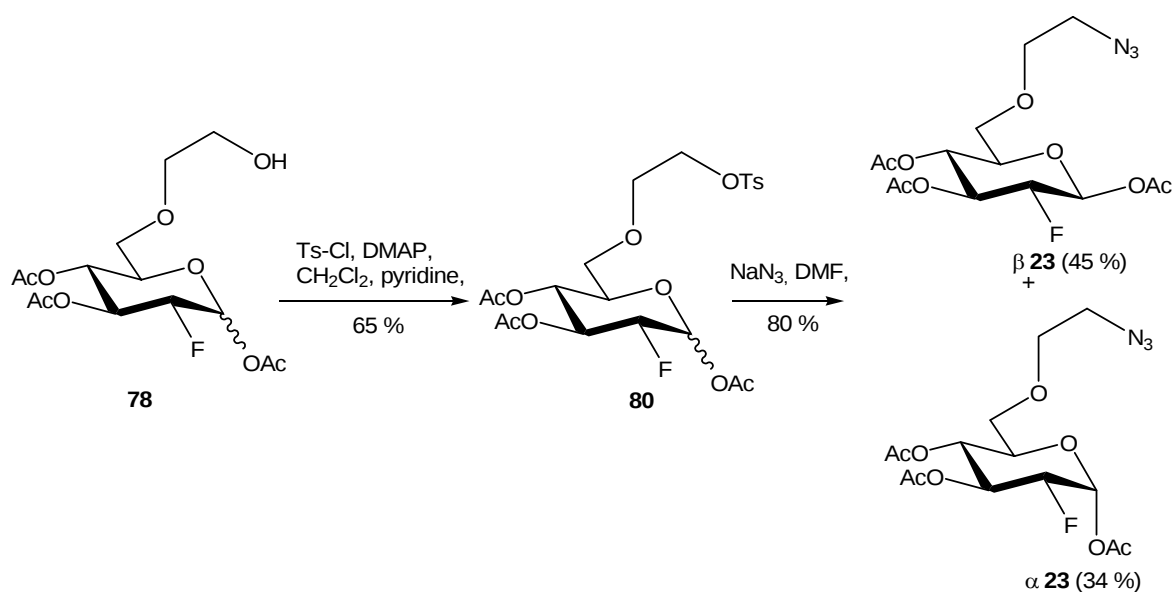


Schéma 67 : Accès à la référence froide β **23b**

3) Déprotection des références froides

Pour finir ce travail, les références froides sans groupements acétates ont été également synthétisées, de façon classique en présence de méthylate de sodium dans le méthanol (schéma 68). Les composés **81** sont obtenus avec des rendements quantitatifs.

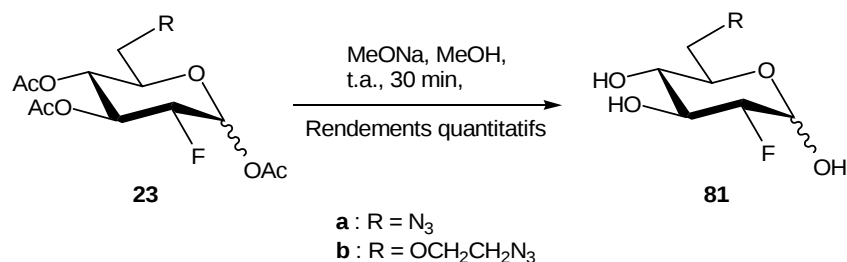


Schéma 68 : Désacétylation des références froides 23

4) Conclusion

En conclusion de cette partie, les précurseurs de marquage souhaités **22a** et **22b** ont été obtenus en quantités suffisantes pour tester l'étape suivante de marquage au fluor-18. Néanmoins les rendements globaux restent faibles essentiellement à cause de l'ouverture délicate des orthoesters. Quant aux références froides désirées, elles ont été obtenues en 10 étapes pour le composé β **23b** et en 13 étapes pour le composé β **23b**.

VI. Résultats préliminaires de marquage

Le marquage au fluor-18 des substrats de marquage **22a** et **22b**, précédemment synthétisés a été effectués dans le laboratoire du Centre de Recherche du Cyclotron de l'Université de Liège, au sein de l'équipe du Professeur A. Luxen.

Le fluor-18 nécessaire à ces marquages a été produit au moyen d'un cyclotron après bombardement au moyen de protons d'une cible remplie d'eau enrichie en oxygène-18. Le fluor-18 généré par la réaction nucléaire $^{18}\text{O}(p, n) ^{18}\text{F}$, est séparé de l'eau enrichie par piégeage sur une QMA (Waters, sous forme carbonate). Le fluor-18 est ensuite récupéré du support solide par élution avec un faible volume d'une solution $\text{CH}_3\text{CN}/\text{eau}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K}_{2.2.2}$. Après évaporation azéotropique de l'eau, la réactivité du fluor-18 présent sous la forme d'un complexe $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}/\text{K}_{2.2.2}$ est encore accrue par utilisation d'un solvant polaire aprotique tel que l'acétonitrile. Ces conditions de marquage, généralement utilisée pour la synthèse du ^{18}F FDG, ont été utilisées pour marquer nos composés. Cette réaction est illustrée ci dessous (schéma 69).

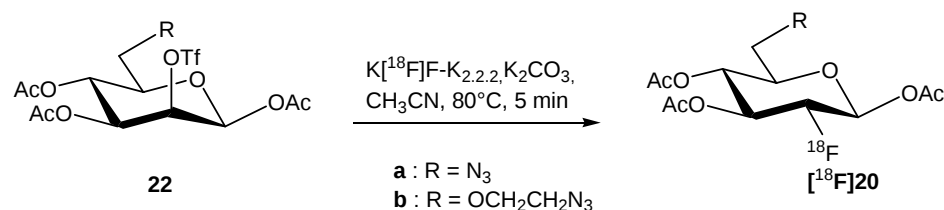


Schéma 69 : Marquage des précurseurs 22a et 22b

Le marquage implique une réaction de substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ du groupe partant (le triflate) par le fluor-18. La réaction se déroule dans l'acétonitrile à 80°C pendant 3 minutes. Ces différentes étapes (récupération du fluor-18 et marquage) sont automatisées et ont été réalisées au moyen d'un robot Zymate (Zymark) placé dans une enceinte blindée. Après réaction, l'activité présente en solution et celle perdue sur les parois du réacteur en verre ont été mesurées. Sur une aliquote de l'activité en solution, nous avons déterminé la pureté radiochimique du produit marqué par chromatographie sur couche mince (CCM). Après migration, la distribution et le pourcentage des différents composés marqués ont été déterminées avec le lecteur radiochimique (TLC scanner, Bioscan AR2000). Sur la base de l'activité mise en œuvre, de l'activité en solution en fin de marquage et de la pureté radiochimique, le rendement de marquage corrigé de la décroissance peut être calculé.

Les synthèses radiochimiques étant réalisées au moyen de fluor-18 « no-carrier-added » (nca), les produits marqués sont obtenus en très faibles quantités (quelques ng- μg). Les techniques classiques d'analyse telles que la RMN ^1H , ^{13}C , ^{18}F , IR, ... sont donc généralement inappropriées pour l'analyse de ce genre de composé. C'est la raison pour laquelle, les composés marqués sont le plus souvent identifiés par comparaison de leur temps de rétention HPLC ou C.C.M. (dans divers systèmes chromatographiques) avec celui des références non radioactives. Celles-ci, sont quant à elles préalablement, bien caractérisées par les techniques d'analyse structurale.

Dans le cas du précurseur **22a**, les conditions classiques décrites ci-dessus ne permettent pas après 3 minutes de réaction, d'incorporer le fluor-18 dans la molécule. Sur le profil de la C.C.M., seul le pic de $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ est visible (figure 18) et aucun signal radioactif n'est détectable au niveau du R_f de la référence froide ($R_f = 0,93$ (acétonitrile/eau : 9/1)).

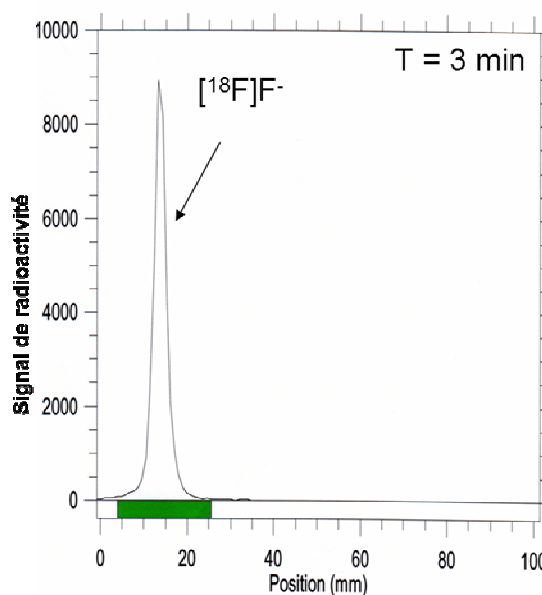


Figure 18 : C.C.M. avec détection de radioactivité après réaction

Dès lors, une nouvelle tentative a été réalisée. Dans ce cas, la température a été abaissée à 60°C et la réaction suivie au cours du temps par divers prélèvements réalisés toutes les 5 minutes. L'analyse de ces données montre que le rendement d'incorporation augmente lentement pour atteindre un maximum de 10 % de pureté radiochimique déterminé par C.C.M. après 45 minutes (figure 19). Les R_f du produit marqué et de la référence froide **23a** sont respectivement de 0,92 et de 0,93 (acétonitrile/eau : 9/1). Ces résultats semblent indiquer que le produit souhaité $[^{18}\text{F}]\text{20a}$ a bien été obtenu. Notons cependant qu'il s'agit d'essais préliminaires et que d'autres techniques d'analyse devraient être mises en œuvre pour confirmer à 100 % la nature du produit formé.

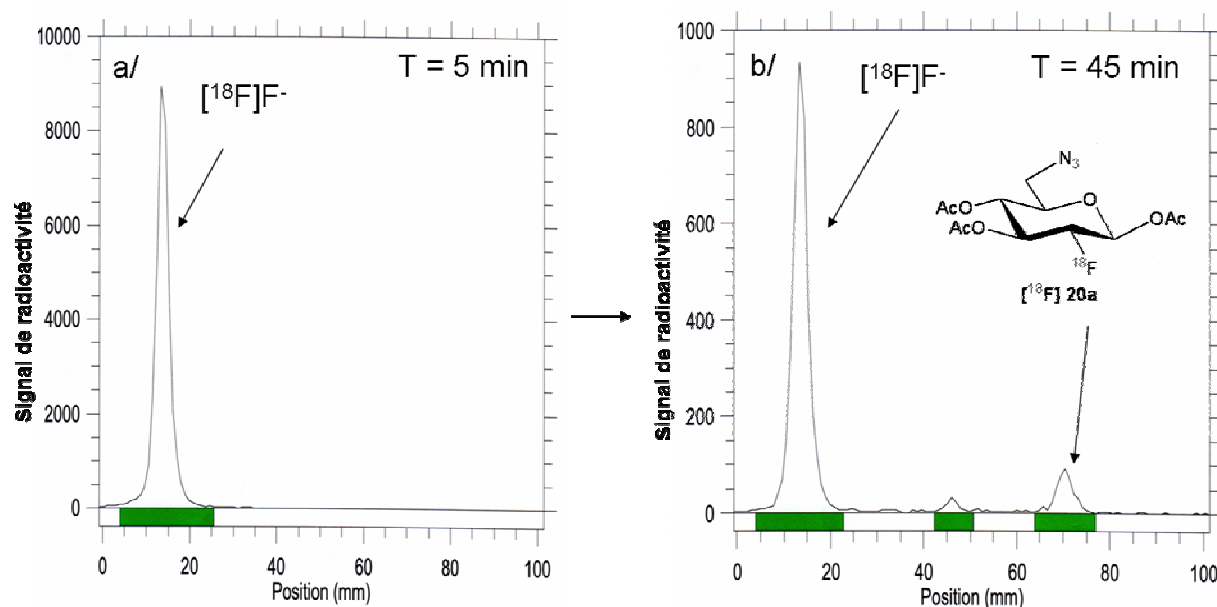


Figure 19 : C.C.M. avec détection de radioactivité

En ce qui concerne le précurseur **22b**, le rendement radiochimique de marquage dans l'acétonitrile est de 17-21 % après 5 minutes de chauffage à 80°C (figure 20). Le produit marqué obtenu a été purifié sur Sep-pak C-18, puis analysé par C.C.M. en présence de la référence froide **23b**. Dans les conditions utilisées (acétonitrile/eau : 9/1), le R_f du produit marqué est de 0,93 et celui de la référence froide de 0,90. Sur la base des mêmes restrictions énoncées ci dessus, nous pouvons supposer que le produit $[^{18}\text{F}]$ 20b a bien été obtenu.

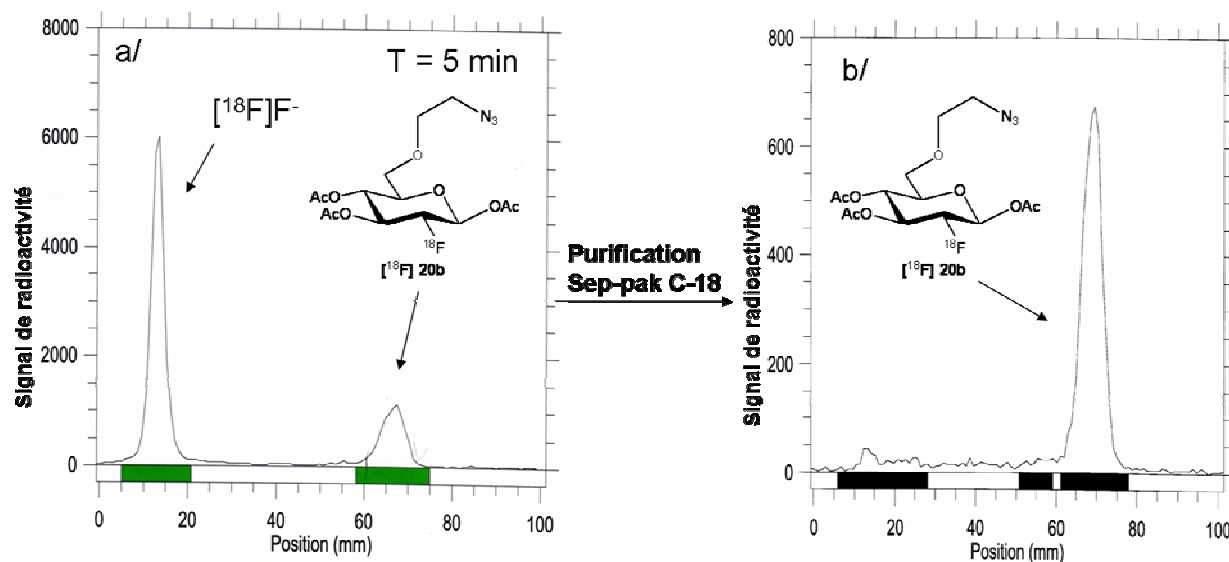


Figure 20 : C.C.M. avec une détection de radioactivité

Le produit **20b** ainsi pré-purifié a été engagé dans un essai de réaction de click chemistry avec la **p-Epa**. La réaction s'est déroulée dans le diméthylformamide à la température ambiante en utilisant du CuI comme catalyseur. La réaction suivie par C.C.M. est particulièrement lente. L'ajout d'un peu de base (DIEPA) permet d'accélérer la réaction et un nouveau produit de $R_f = 0$ apparaît tandis que le produit de départ diminue. A ce stade du travail, ces résultats préliminaires semblent indiquer que la réaction de click chemistry est réalisable. Ces résultats doivent cependant encore être confirmés.

Face aux faibles rendements de marquage obtenus avec cette première génération de précurseurs **22a** et **22b**, fonctionnalisés en C-6 par des groupements azides, ainsi que les difficultés de synthèse rencontrées, nous nous sommes tournés vers une seconde génération d'analogue du FDG dans laquelle le bras portant le motif azide est situé en position C-1.

Chapitre III :

Synthèse d'une seconde génération de groupements prosthétiques

Chapitre III : Synthèse d'une seconde génération de groupements prosthétiques

I. Introduction

Afin d'avoir un accès plus facile et plus rapide à des groupements prosthétiques, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une seconde génération de molécules [^{18}F]21 (figure 21). Ces molécules sont toujours des analogues du FDG avec un fluor-18 en position C-2, mais elles possèdent en position C-1 un bras porteur d'une fonction azide. Les synthèses des deux anomères α ([^{18}F]21a) et β ([^{18}F]21b) ont été envisagées. En ce qui concerne les précurseurs de marquage 82, on notera qu'ils sont dérivés du D-mannose avec un groupement triflate en position C-2 et quant aux références froides 83, elles sont dérivées du glucose avec un fluor en position C-2.

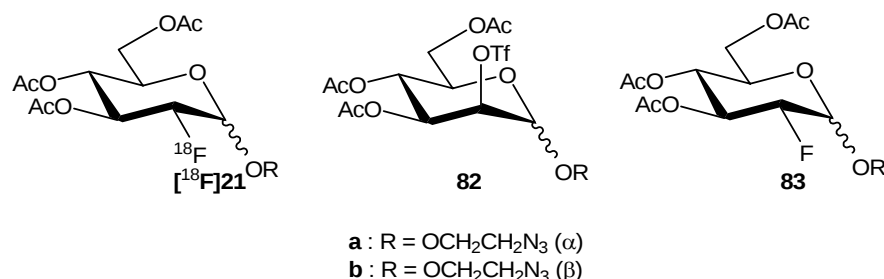


Figure 21 : Seconde génération de précurseurs de marquage et leurs références froides.

Dans cette approche nous avons choisi de mettre en œuvre une réaction de *O*-glycosylation pour l'introduction du bras espaceur. Nous ferons tout d'abord quelques rappels bibliographiques à propos des méthodes de *O*-glycosylation. Puis, pour chacune des séries α et β , la stratégie de synthèse mise en œuvre, ainsi que les différentes étapes de synthèse seront détaillées afin d'accéder aux précurseurs de marquage 82 et à leurs références froides correspondantes 83.

II. Bibliographie : les méthodes de O-glycosylation

Les réactions de O-glycosylation⁶⁵ sont très utilisées en chimie des sucres, notamment pour la synthèse d'oligosaccharides, de glycolipides, de glycoprotéines... Ces réactions consistent à greffer un substituant alkyle sur l'oxygène en position anomérique d'un sucre (schéma 70). Lors de ces réactions, l'enjeu est de pouvoir contrôler, aussi bien la stéréosélectivité que la régiosélectivité en ayant les meilleurs rendements possibles. Bien que connue depuis la fin du XIX^{ème} siècle, la réaction de glycosylation constitue encore de nos jours un sujet actif d'étude en raison de la complexité des systèmes et le nombre de paramètres à contrôler (nature du donneur, stéréochimie, groupement protecteur).

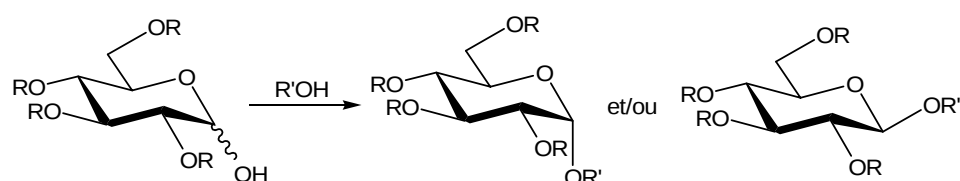


Schéma 70 : Réaction de O-glycosylation

On distingue différents types de réactions de O-glycosylation⁶⁵ et parmi ces méthodes, on distingue celles qui sont basées sur l'activation de la position anomérique soit par des acides ou soit par de bons groupements partants. Il faut tout de même noter que dans toutes les réactions de glycosylation, la nature du groupement présent en position C-2, favorise fortement l'obtention d'un anomère par rapport à l'autre. Dans ce paragraphe, seules les principales méthodes seront décrites selon le mode d'activation.

1) Activation par un acide

La plus ancienne méthode de O-glycosylation est celle de Fischer⁶⁶ et date du XIX^{ème} siècle, elle consiste à mettre un sucre non protégé en présence d'un excès d'alcool en milieu acide. Ainsi, il y a protonation de l'hydroxyle porté par le carbone anomérique à l'aide de l'acide, puis l'oxonium formé va subir l'attaque nucléophile de l'alcool, jouant ici le rôle de réactif et de solvant (schéma 71).

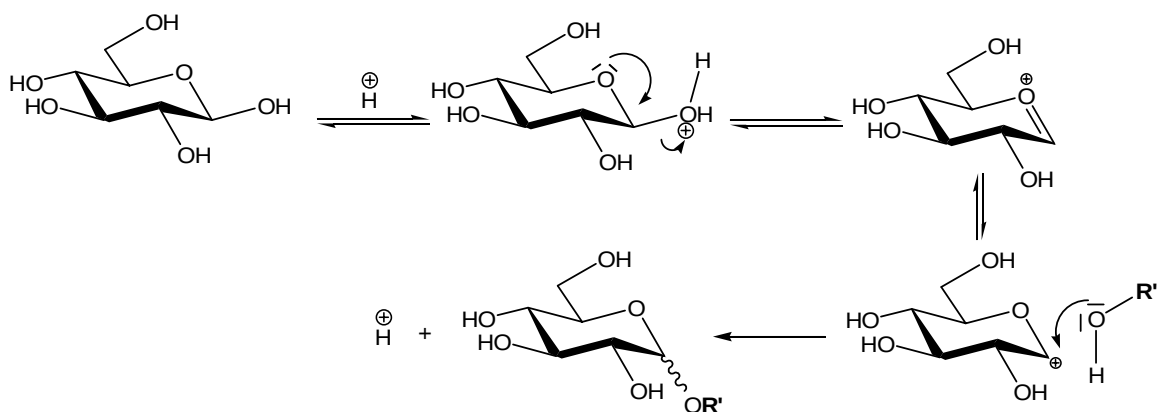
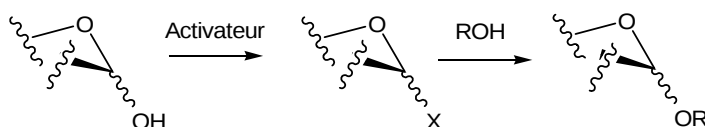


Schéma 71 : Mécanisme de O-glycosylation de Fischer

Cette méthode a été essentiellement utilisée pour obtenir des glycosides à partir d'alcools simples⁶⁵ (méthyles, benzyles, allyles), puis elle a été appliquée à des alcools ayant des chaînes plus longues.

2) Activation par de bons groupes partants

De nombreux groupes partants, tels que les halogènes (brome, chlore, fluor), les acétates ou encore les trichloroacétimides peuvent être utilisés pour faire de la O-glycosylation selon le schéma suivant (schéma 72).



X = halogènes (Br-, Cl-, F-), Ac-, CCl₃C(NH)O-

Schéma 72 : Glycosylation par de bons groupes partants

Les principaux groupes activants sont décrits dans le tableau suivant, ainsi que le type de catalyseurs utilisés pour initier la réaction de glycosylation. De plus, pour chacune de ces méthodes, les références bibliographiques correspondantes sont associées (tableau 7).

Groupes activants (X)	Catalyseurs	Références
Halogènes (Br, Cl, F)	HgBr ₂ , Ag ₂ O, AgOTf...	Koenigs et Knorr ⁶⁷
acétyl	SnCl ₄ , BF ₃ .OEt ₂ , TMSOTf ...	Helferich ⁶⁸
trichloroacétimide	BF ₃ .OEt ₂ , TMSOTf, ...	Schmidt ⁶⁹

Tableau 7 : Principaux groupes partants et les catalyseurs associés

En ce qui concerne l'utilisation de sucres halogénés (bromés ou chlorés) en position C-1, leur première utilisation a été décrite par Koenigs et Knorr en 1901⁶⁷. Initialement, cette méthode reposait sur l'activation des halogénures de glycosyle par des sels de métaux lourds (argent ou mercure), puis par la suite, d'autres méthodes ont été mises en place en utilisant des acides de Lewis⁷⁰ (SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$...). Ainsi, après activation du sucre halogéné, l'attaque nucléophile par l'alcool va pouvoir se faire. Il faut noter que les activateurs utilisés sont sensibles à l'hydrolyse et qu'ils sont utilisés en quantité stoechiométrique. D'où, une utilisation à échelle industrielle limitée et le développement d'autres méthodes. Cette méthode s'applique aux halogénures de glycosyle stables. En 1981, Mukaiyama *et al.*⁷¹, ont mis au point la synthèse de fluorures de glycosyle, comme donneurs de glycosides stables chimiquement et thermodynamiquement. Le type de catalyseur utilisé dans ce cas est $\text{SnCl}_2 \cdot \text{AgClO}_4$. Pour illustrer cette réaction de Koenigs et Knorr, lorsque l'acétobromoglucose est mis en réaction avec un alcool, par exemple méthylique ou éthylique, en présence de carbonate d'argent, les produits de glycosylation sont obtenus avec de bons rendements de 88-90 % (schéma 73)⁷².

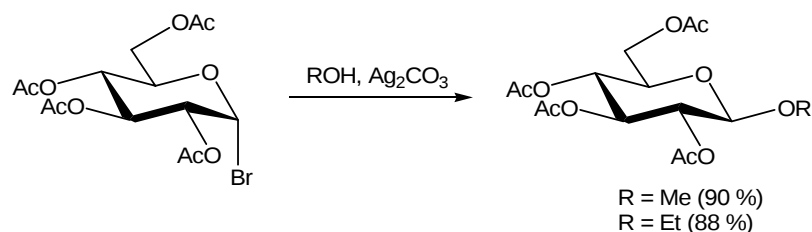


Schéma 73 : Glycosylation par la méthode de Koenigs et Knorr

Introduit par Helferich *et al.*⁶⁸, l'utilisation de sucres 1-O-acétylés pour la glycosylation est très intéressante en raison de la facilité d'accès à ces composés. Initialement, cette réaction a été réalisée avec un phénol en présence d'acide paratoluènesulfonique ou du chlorure de zinc. Depuis, plusieurs acides de Lewis ont fait leurs preuves, comme par exemple, SnCl_4 (Lemieux *et al.*⁷³), TMSOTf (Ogawa *et al.*⁷⁴) ou encore $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Magnusson *et al.*⁷⁵). La composition anomérique des produits obtenus dépend fortement des conditions réactionnelles utilisées. Quand le catalyseur est du chlorure de zinc l'anomère α , le moins stable est formé majoritairement, alors qu'en présence d'acide paratoluènesulfonique, c'est l'anomère β qui est majoritaire (schéma 74).

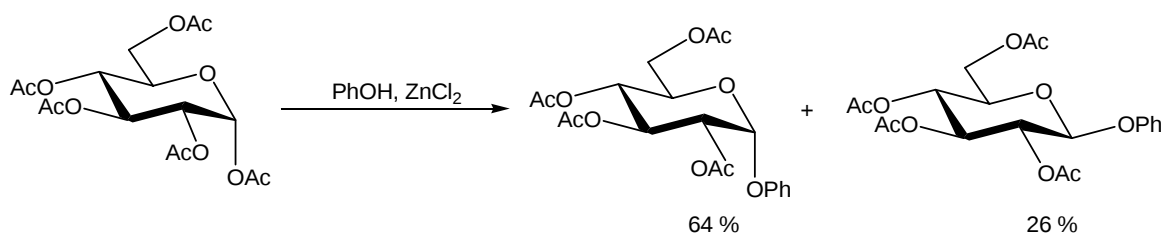


Schéma 74 : Méthode de Helferich

La méthode faisant intervenir les dérivés trichloroacétimidates dans les réactions de glycosylation, a été proposée en 1980 par Schmidt *et al.*⁶⁹, comme une alternative à la méthode de Koenigs et Knorr. Elle s'est rapidement imposée comme méthode de choix dans la mesure où des quantités catalytiques de promoteurs suffisent pour que la réaction de glycosylation ait lieu. La préparation du dérivé trichloroacétimide, chimiquement stable se fait par réaction du trichloroacétonitrile sur le sucre hydroxylé en C-1, en présence d'une base, telle que l'hydruire de sodium, le carbonate de potassium ou le 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène (DBU). Puis, la réaction de glycosylation est initiée en milieu neutre, par l'utilisation catalytique de promoteurs comme $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ⁶⁹, TMSOTf ⁷⁶ ou CCl_3CHO ⁷⁷. Un exemple d'application de cette réaction pour l'introduction d'une aglycone bromée en position C-1 est donné ci-dessous (schéma 75). Le bromoéthanol réagit en présence d'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) avec un bon rendement de 70 %⁷⁸.

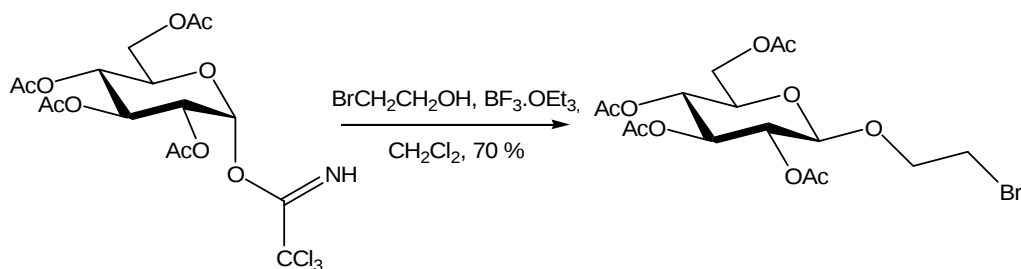


Schéma 75 : Méthode de Schmidt

III. Synthèse de la série α

1) Analyse rétrosynthétique

Les synthèses du précurseur de marquage **82a** et de sa référence froide **83a** ont été envisagées à partir du précurseur commun **84** présentant un hydroxyle libre en C-2 (schéma 76). L'obtention de celui-ci se fait par acétylation sélective du dérivé diol **85** provenant de l'intermédiaire **86** fonctionnalisé en position C-1 par un bras azide de configuration α

souhaitée. La synthèse de ce dernier est envisagée par réaction de glycosylation à partir du D-mannose **35**.

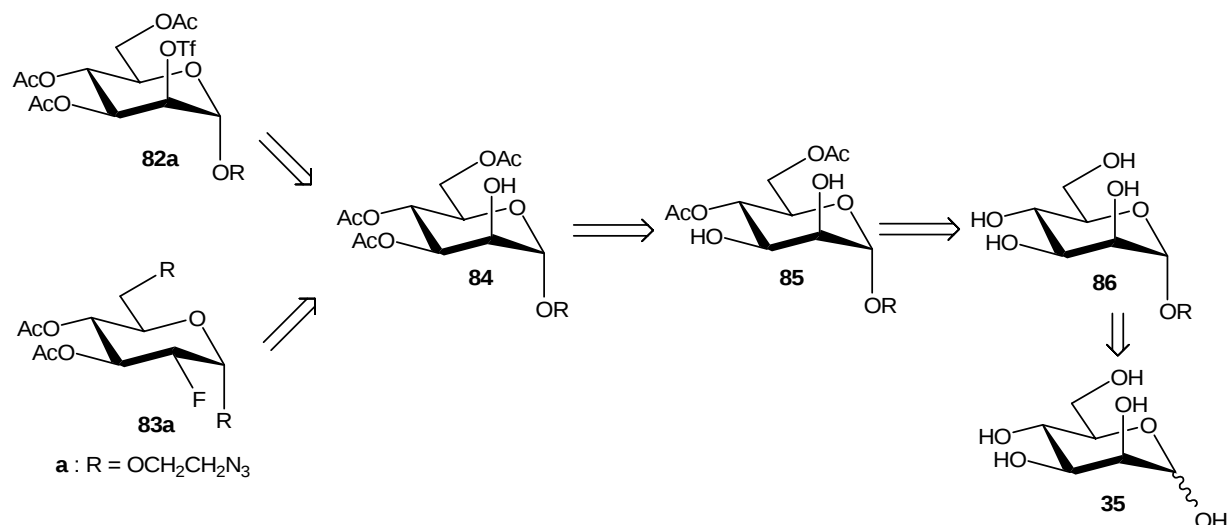


Schéma 76 : Schéma rétrosynthétique

2) Synthèse de l'azidoéthyl- α -D-mannopyranoside **86**

La synthèse de l'azidoéthyl- α -D-mannopyranoside⁷⁹ **86** connu a été réalisée à partir du D-mannose commercial **35**, qui est tout d'abord acétylé en présence d'anhydride acétique et de quelques gouttes d'acide sulfurique (schéma 77). Le mannose pentaacétate **87**⁸⁰ obtenu (81 % de rendement) est ensuite mis en réaction avec le 2-bromoéthanol et l'éthérate de trifluorure de bore (BF₃.OEt₂) pour conduire au composé **88**⁷⁹ avec 71 % de rendement.

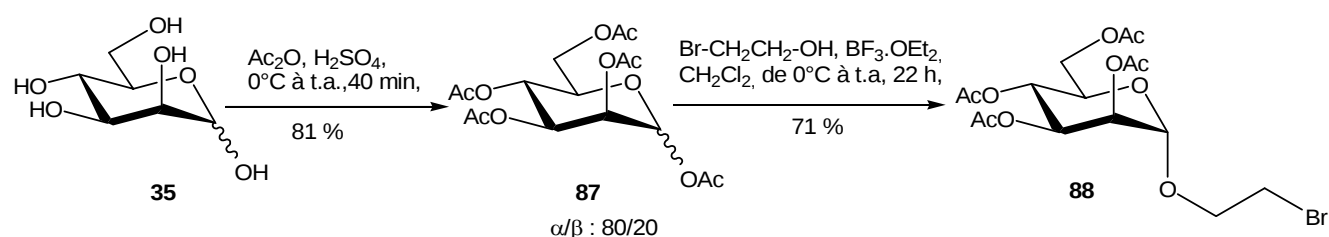


Schéma 77 : Préparation de **88**

En série *manno*, l'anomère exclusivement formé lors de la glycosylation est l'anomère α , grâce au groupement acétyle en position C-2 (schéma 78). Un mécanisme raisonnable est présenté sur le schéma suivant qui montre bien la participation de cet acétyle en position C-2.

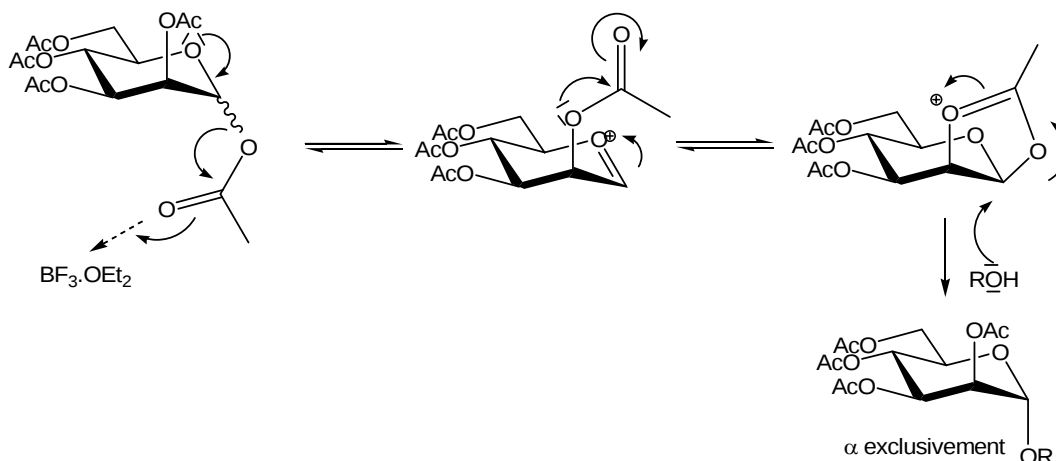


Schéma 78 : Mécanisme de glycosylation

Après substitution de l'atome de brome par action de l'azoture de sodium dans le diméthylformamide, le composé **89**⁷⁹ est isolé avec 92 % de rendement (schéma 79). La dernière étape consiste à déprotéger les fonctions acétyles par la méthode de Zemplén basée sur l'utilisation d'une quantité catalytique de méthanolate de sodium. Ainsi, l'intermédiaire souhaité **86** est isolé avec 94 % de rendement.

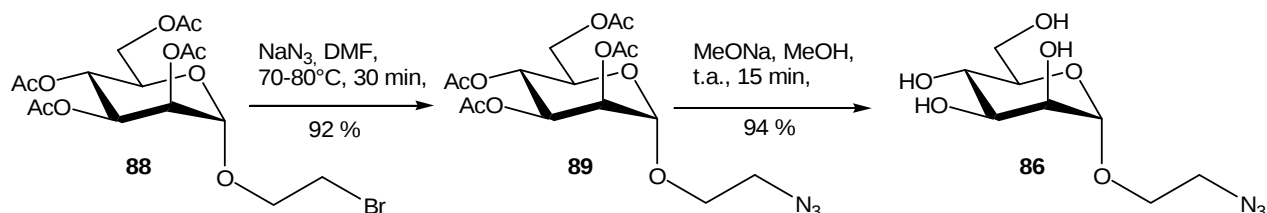


Schéma 79 : Accès à l'azidoéthyl- α -D-mannopyranoside **86**

3) Synthèse du diol **85**

La stratégie adoptée pour obtenir le diol **85**, possédant deux fonctions hydroxyles libres en C-2 et C-3, a consisté à former un intermédiaire de type monoacétal **90**, à partir du composé **86** (schéma 80).

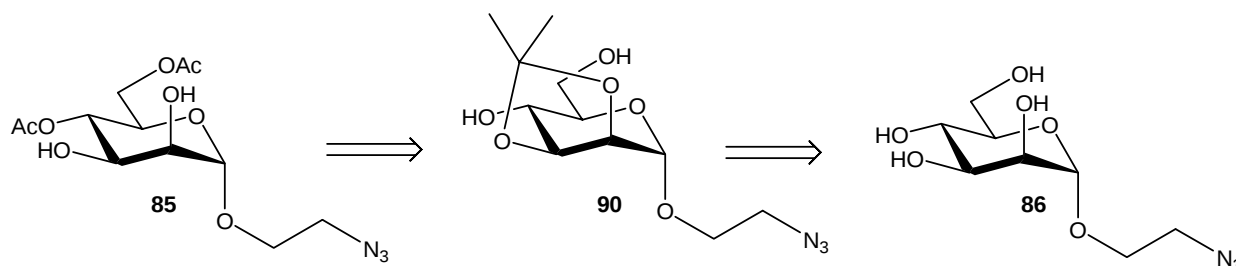


Schéma 80 : Rétrosynthèse de **85**

Dans le but de synthétiser des monoacétals du type de **90**, la méthode décrite par Evans⁸¹ en un seul pot a été utilisée et consiste à traiter l'azidoéthyl- α -D-mannopyranoside **86** avec un mélange de diméthoxypropène (DMP) et d'acétone en présence d'APTS (schéma 81). Après 14 heures de réaction, il s'est formé *in situ* un composé **91** possédant deux isopropylidènes, un en 2 : 3 et l'autre, en 4 : 6. L'hydrolyse de l'isopropylidène présent en 4 : 6 se fait par addition de l'eau dans le milieu réactionnel afin de conduire au composé **90** avec un rendement de 76 %.

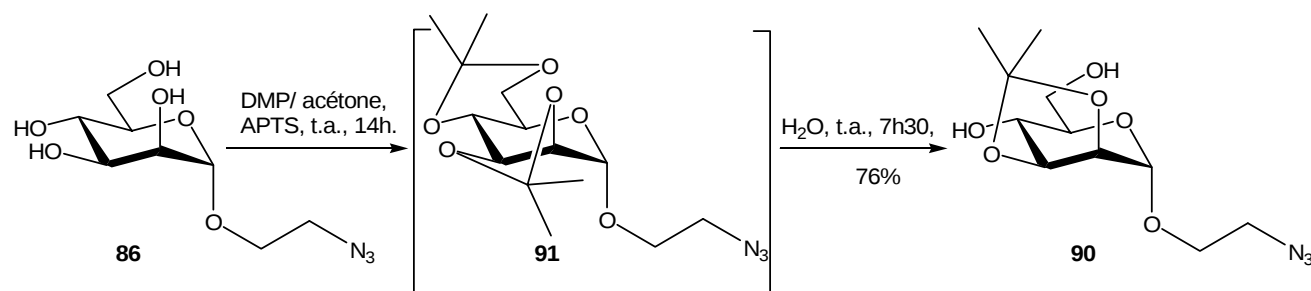


Schéma 81 : Préparation de **90**

L'explication quant à la déprotection privilégiée d'un isopropylidène par rapport à l'autre est dû au fait que les isopropylidènes présents dans un cycle à 6 sont beaucoup plus fragiles que ceux engagés dans un cycle à 5 chaînons.

Le produit **90** est aussitôt acétylé par l'anhydride acétique dans la pyridine pour conduire au composé **92** obtenu avec 89 % de rendement (schéma 82). A ce stade, il ne reste plus qu'à ôter le groupement isopropylidène restant, pour cela un mélange TFA/ H₂O est utilisé dans des proportions 9/1 et permet d'accéder à l'intermédiaire diol souhaité **85**, avec un rendement de 90 %.

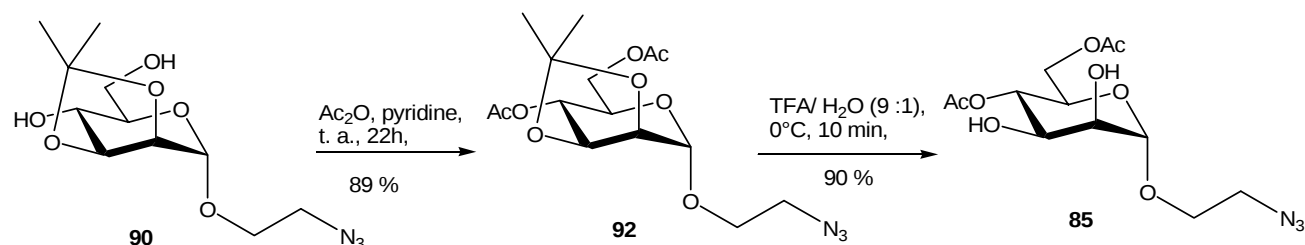


Schéma 82 : Préparation du diol **85**

4) Synthèse du composé 84

Pour synthétiser le dernier intermédiaire, avec un hydroxyle libre en C-2, **84**, l'idée est de pouvoir acétyler uniquement la position C-3 du diol **85**. C'est ainsi, que nous avons tenté de réaliser de l'acétylation sélective. Pour commencer, la première stratégie adoptée consiste à introduire un stannylidène sur les positions C-2 et C-3 du diol **85** et de tenter de l'ouvrir sélectivement à l'aide de l'anhydride acétique. Puis, d'autre part, nous avons tenté de faire de l'acétylation sélective directe et pour ce faire deux agents d'acétylation ont été testés : l'anhydride acétique et le chlorure d'acétyle (schéma 83).

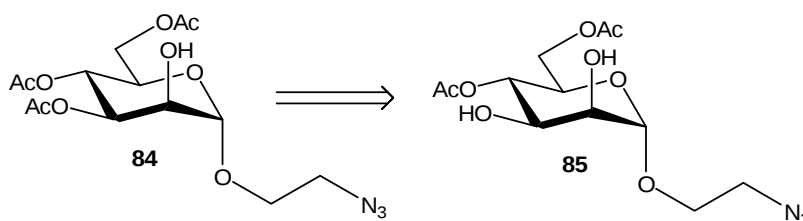


Schéma 83 : Formation du composé 84

a. Acétylation sélective via la formation d'un intermédiaire stannylidène

L'activation sélective des groupes hydroxyles par l'étain est d'une grande utilité dans la chimie des sucres, car elle permet de réaliser de manière directe et efficace, des acylations, des alkylations et des oxydations sélectives⁸². Elle implique la formation transitoire d'une espèce clé (un éther ou un acétal d'étain) entre deux alcools du substrat, ce qui induit une sélectivité lors de la réaction avec un électrophile choisi. Bien que les intermédiaires réactionnels soient difficilement isolables et non visibles en C.C.M., leur existence a été démontrée par David *et al.*⁸³ lors de l'étude de la structure par diffraction aux rayons X du dérivé 4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside.

Ainsi, pour ce faire, le composé **85** est mis en réaction avec l'oxyde de dibutylétain (Bu_2SnO) dans le méthanol à reflux, puis après formation du stannylidène transitoire, l'acétylation a été effectuée en utilisant de l'anhydride acétique (schéma 84). Dans ce cas, 50 % de produit de départ **85** sont récupérés et les deux produits monoacétylés **84** et **93** avec 15 % de rendement chacun. Cette méthode est donc peu efficace et peu sélective dans notre cas.

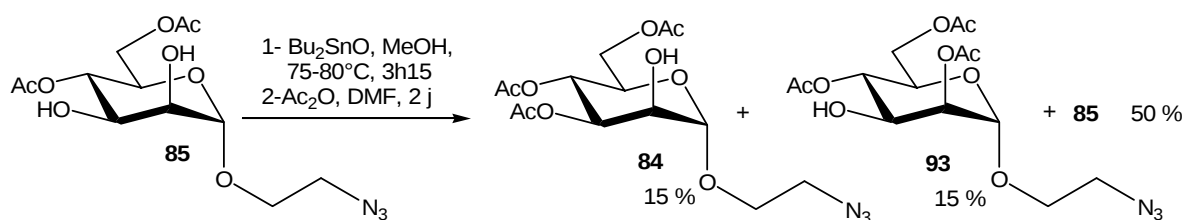


Schéma 84 : Acétylation sélective en utilisant un stannylidène

b. Acétylation sélective avec l'anhydride acétique

En ce qui concerne l'acétylation sélective, le sucre **85** est mis en réaction avec un équivalent d'anhydride acétique et deux équivalents de pyridine dans le CH₂Cl₂ à une température de - 27°C (schéma 85). Après 12 heures de réaction, le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 8 heures. Après purification, quatre produits sont isolés après chromatographie sur gel de silice. Le composé souhaité **84** avec la position C-2 libre est obtenu avec 12 %, le composé **93**, avec un acétyle en C-2 avec 13 %, le composé tétraacétylé **89** avec 5 % et enfin 46 % de produit de départ **85** sont récupérés.

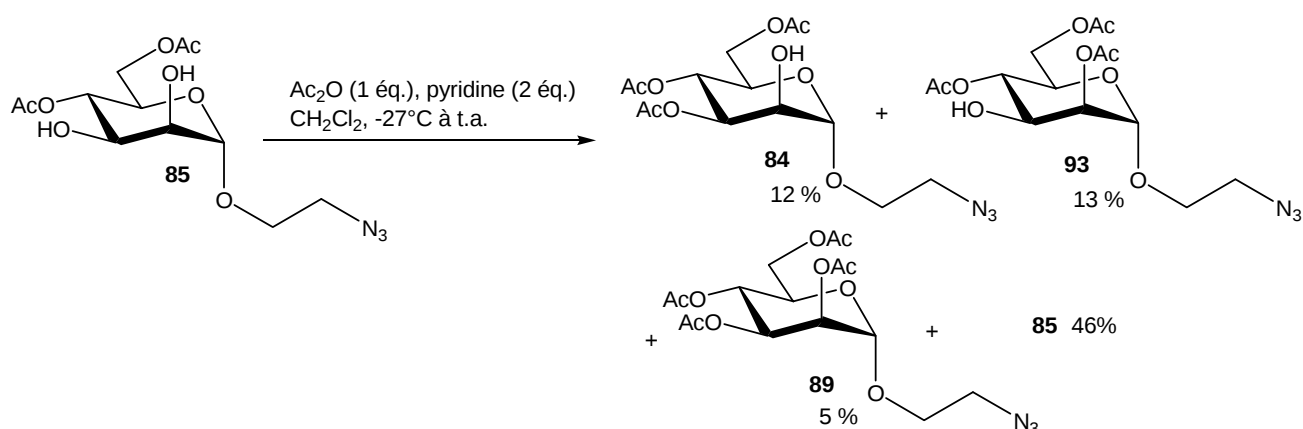


Schéma 85 : Tentative d'acétylation sélective de la position C-3 avec l'anhydride acétique

Le faible rendement obtenu pour la synthèse de l'intermédiaire **84** par cette méthode n'étant pas suffisant à ce stade de la synthèse, nous avons opté pour un autre agent d'acylation, le chlorure d'acétyle.

c. Acétylation sélective au chlorure d'acétyle

Quand le diol **85** est traité par un équivalent de chlorure d'acétyle (Ac-Cl) et deux équivalents de pyridine à - 20°C pendant 50 minutes, uniquement deux produits sont visibles

par C.C.M, **84** et **89** (schéma 86). Après purification, le composé souhaité **84** est isolé avec 68 % de rendement et le dérivé tétraacétylé **89** avec 10 %.

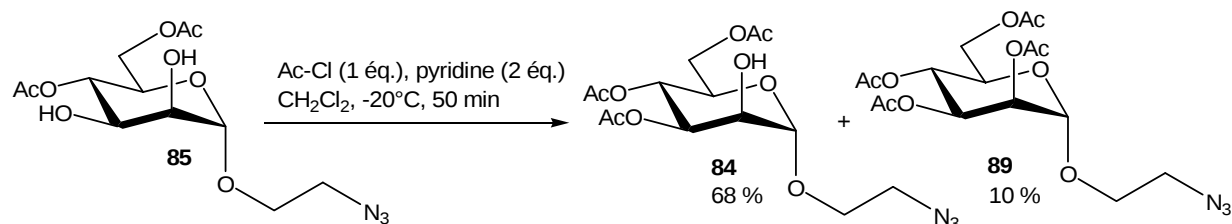


Schéma 86 : Acétylation sélective de la position C-3 avec du chlorure d'acétyle

En conclusion, la méthode la plus efficace conduisant au composé **84** avec un rendement correct de 68 %, a consisté à faire de l'acétylation sélective avec le chlorure d'acétyle dans la pyridine.

5) Synthèse du précurseur de marquage **82a**

Pour synthétiser le précurseur de marquage **82a**, deux voies ont été envisagées, la première étant de fonctionnaliser directement l'hydroxyle libre du composé **84** par un groupement triflate et la deuxième de tenter d'introduire sélectivement le triflate en position C-2 à partir du diol **85**, suivie d'une acétylation de la position restante, à savoir la position C-3 (schéma 87).

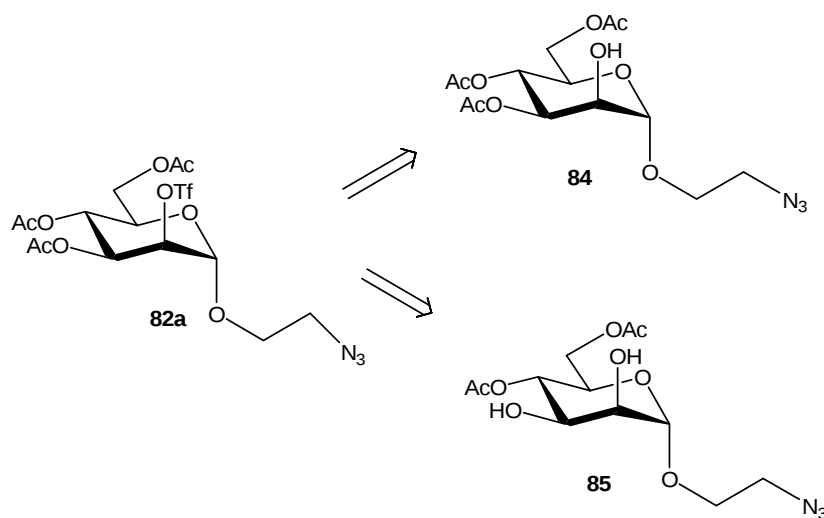


Schéma 87 : Stratégie de synthèse de **82a**

a. Introduction directe du groupement triflate

Pour introduire directement le groupement triflate, le composé **84** est traité par de l'anhydride triflique dans la pyridine et le précurseur de marquage souhaité **82a** est obtenu avec 66 % de rendement (schéma 88).

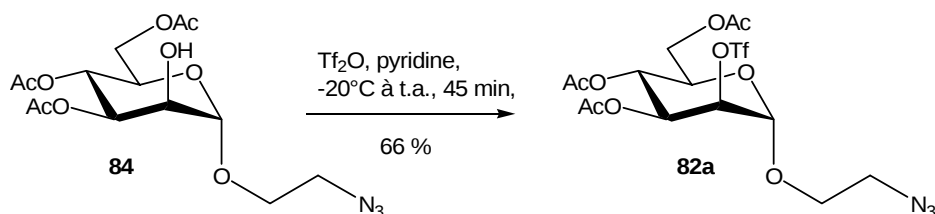


Schéma 88 : Réaction de triflation sélective

b. Introduction sélective du triflate en C-2

Parallèlement, en ce qui concerne l'introduction sélective du groupement triflate en position C-2 sur le diol **85**, un peu plus d'un équivalent d'anhydride triflique sont additionnés dans la pyridine. Lors de cette réaction, un unique produit est obtenu et la RMN ¹⁹F, fait état de la présence de deux groupements triflates. Donc, le produit formé est le ditriflate **94**, qui est isolé avec 73 % de rendement (schéma 89). Ce résultat est confirmé par spectrométrie de masse. Le composé **94** pourrait tout de même être un candidat intéressant pour l'étape de marquage au fluor-18, dans la mesure où il répond aux conditions exigées, à savoir, il possède au moins un groupement triflate et un bras azide.

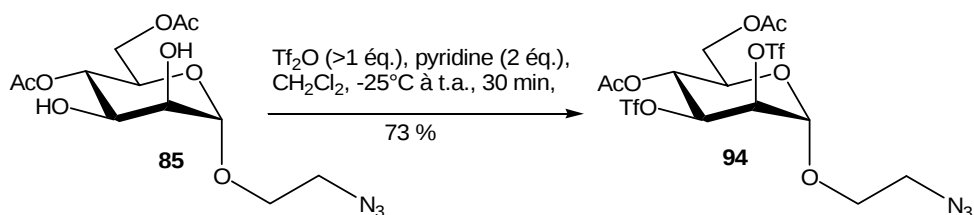


Schéma 89 : Tentative d'introduction sélective du triflate en C-2

Cependant, en utilisant moins d'un équivalent d'anhydride triflique, dans 2 équivalents de pyridine, un produit ayant un seul triflate est obtenu. L'analyse RMN ¹H montre que le proton H-3 est fortement déblindé avec un déplacement chimique à 5,18 ppm. Donc, le produit isolé avec 24 % de rendement, est le composé **95**, fonctionnalisé par le groupement triflate en position C-3 (schéma 90). On notera, qu'en aucun cas, lors du suivi de cette réaction, le dérivé avec un triflate en C-2 n'a été observé. De plus, lors de cette réaction, 40 % de produit de

départ **85** sont récupérés. Le produit **95** a ensuite été acétylé de façon classique avec de l'anhydride acétique dans la pyridine afin d'accéder au composé **96** avec un rendement de 77 %.

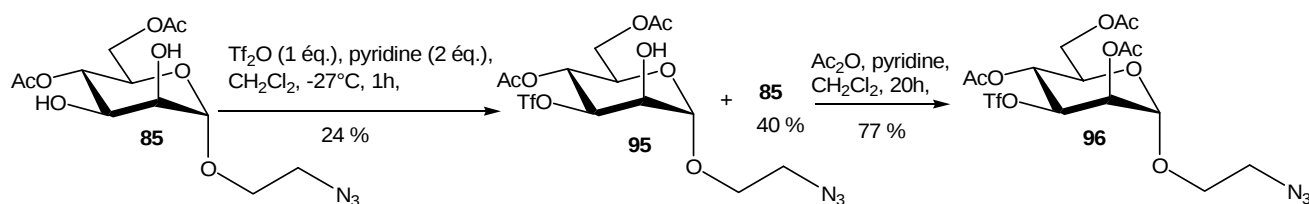


Schéma 90 : Essais d'introduction du triflate de manière sélective

Ce composé **96** est fonctionnalisé d'une part par un groupement triflate en C-3 et d'autre part, par un bras azide en C-1. Il se trouve être lui aussi un candidat intéressant pour l'étape de marquage au fluor-18.

6) Autre voie d'accès à **93** via la formation d'un orthoester

Pour synthétiser en grande quantité le composé **93** c'est-à-dire acétyler sélectivement la position C-2 du diol **85**, nous nous sommes inspirés d'une méthode décrite dans la littérature⁸⁴, où il est connu qu'en série *D-manno*, la formation d'un orthoester sur les positions C-2 et C-3, suivie de son hydrolyse fournit le composé **93** avec la position C-3 hydroxyle libre (schéma 93). Ainsi, l'orthoester **97** est obtenu à partir du diol **85**, qui est mis en réaction avec l'orthoacétate de méthyle et de l'APTS. Après 10 minutes de réaction, l'orthoester **97** est formé, puis isolé avec un rendement de 81 %. Lors de la formation de ce dernier, il y a création d'un carbone asymétrique et la possibilité de former deux diastéréoisomères. Dans ce cas précis, l'orthoester **97** est formé sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans des proportions 70/30. Celui-ci est immédiatement hydrolysé avec de l'HCl 1M dans l'acétone, pour conduire au composé **93** avec un rendement de 81 % (schéma 91).

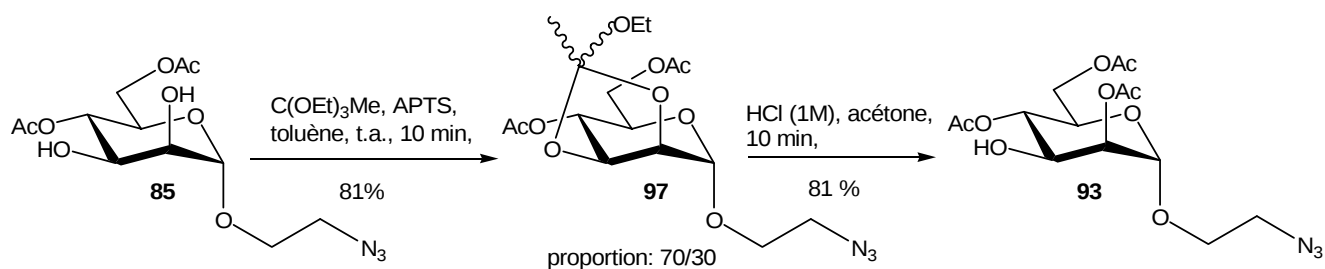


Schéma 91 : Préparation de **93**

Ainsi, le précurseur de marquage souhaité **82a** a été obtenu de façon simple et rapide en 9 étapes. Sinon, deux autres composés **96** et **94** ont également été isolés et s'avèrent être des candidats intéressants pour l'étape de marquage au fluor-18.

7) Synthèse des références froides **82a**

L'étape de fluoration de **84** a été réalisée en présence de DAST dans le diglyme, dans les mêmes conditions que précédemment (schéma 92). Lors de cette réaction, deux produits sont formés et après purification par chromatographie sur silice, la RMN ^{19}F montre un pic à -138 ppm pour le premier composé et pour le second, un pic à -150 ppm. Ces pics sont caractéristiques du fluor en position C-1 sur des dérivés *gluco*. Nous en avons déduit que les produits formés sont les deux anomères α et β **98**. On notera que le bras azide est toujours présent sur ces composés mais il a migré en position C-2. Ces composés se sont formés à 38 % et le reste est du produit de départ (40 %). La consommation totale du produit de départ n'améliore pas le rendement des produits formés. Des tentatives d'amélioration de cette réaction ont été réalisées, en variant la nature du solvant, le nombre d'équivalents de DAST, mais se sont avérées infructueuses. En aucun cas, le produit souhaité n'a été observé.

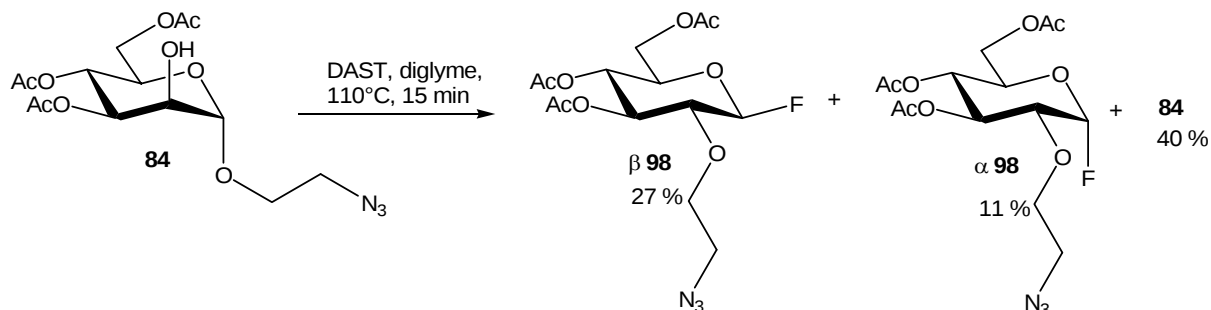


Schéma 92 : Fluoration de **84** à l'aide DAST

Des résultats similaires de migration 1,2 en utilisant le DAST ont été observés par Nicolaou *et al.*⁸⁵, quant en position C-1, il y a un groupe méthyle, acétate, azide et que la position C-2 est hydroxylée. Généralement, les rendements obtenus sont bons et varient de 56 à 93 % (schéma 93).

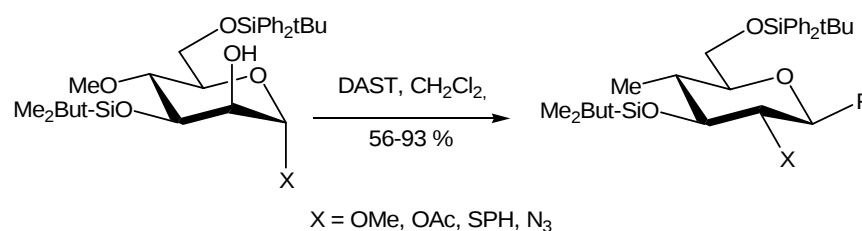


Schéma 93 : Migration 1,2 du fluor

Le mécanisme proposé³⁹ pour la migration serait le suivant : le DAST réagit sur l'hydroxyle libre en C-2, mais la substitution par le fluor est rendue difficile par la présence du bras oxygéné. Par contre l'attaque intramoléculaire de l'espèce sulfonium intermédiaire par l'oxygène du groupement OR conduit facilement à un intermédiaire oxiranium (schéma 94). Ce dernier est en équilibre avec l'oxonium qui peut être attaqué par les fluorures du milieu soit au dessus du plan pour conduire à l'anomère β , soit en dessous du plan fournissant l'anomère α .

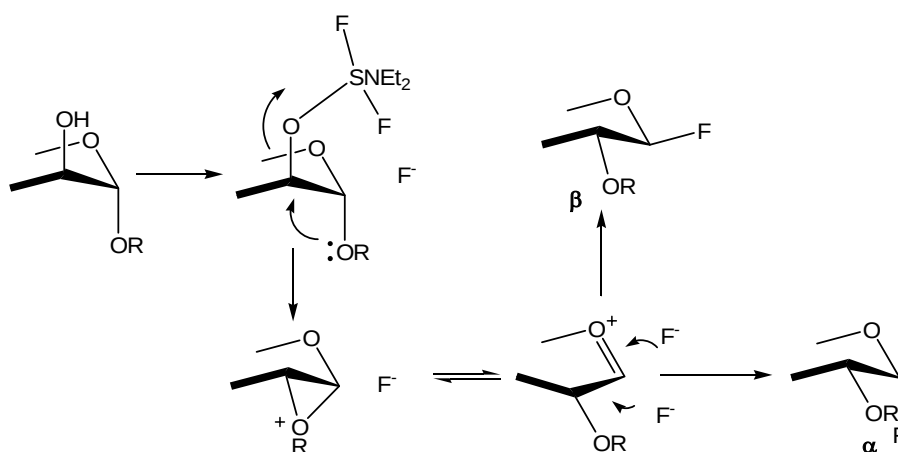


Schéma 94 : Mécanisme de migration du fluor en position C-1

Face aux résultats de fluoration en série α , nous nous sommes tournées vers l'étude de la série β afin d'éviter une éventuelle migration du bras. C'est l'objet de la partie suivante.

IV. Synthèse de la série β

Pour accéder à ce nouveau précurseur de marquage **82b** et à sa référence froide **83b**, il est nécessaire d'introduire le bras azide dans la configuration β (figure 22). La synthèse de ce type de composé est difficilement envisageable à partir du mannose dans la mesure où le

produit de glycosylation favorisé est l'anomère α . Nous débuterons cette partie, par des rappels sur la synthèse de β -D-mannosides, puis nous exposerons la stratégie de synthèse utilisée, ainsi que les différentes étapes chimiques mises en œuvre pour accéder aux composés **82b** et **83b**.

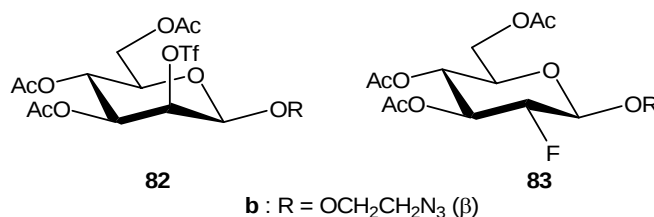


Figure 22 : Précurseur de marquage **82b** et sa référence froide **83b**

1) Rappels bibliographiques sur la synthèse de β -D-mannosides

La formation stéréosélective de β -D-mannopyranosides est particulièrement difficile à faire. En effet, les dérivés de configuration α sont en général favorisés, d'une part par l'effet anomère et d'autre part par l'encombrement stérique du substituant axial en C-2. Dans la cas où ce substituant est un groupement participant, par exemple, un groupement acétate, seul le glycoside de configuration α est obtenu (figure 23).

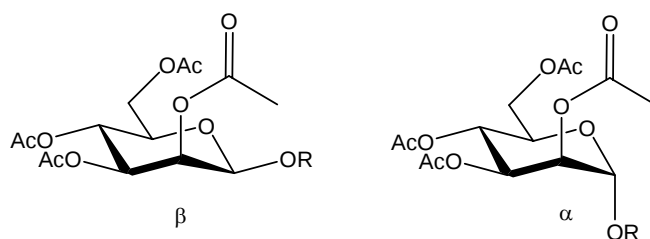


Figure 23 : Deux anomères du D-mannopyranoside

Bien que difficiles à synthétiser, quelques travaux sont connus dans la littérature pour accéder aux β -D-mannopyranosides. Paulsen *et al.*⁸⁶ en 1981, ont proposé une méthode hautement sélective quant à la formation de β -D-mannopyranoside. Elle consiste à mettre en réaction un glycoside halogéné de configuration α , protégé par des groupements protecteurs benzyles en présence d'un catalyseur, qui est un sel d'argent insoluble, de type oxyde d'argent ou silicate d'argent (schéma 95). Ainsi, l'interaction du brome avec les sels d'argent va bloquer la face inférieure du sucre, ne laissant qu'une possibilité d'attaque de l'alcool, au dessus du plan conduisant à l'anomère β .

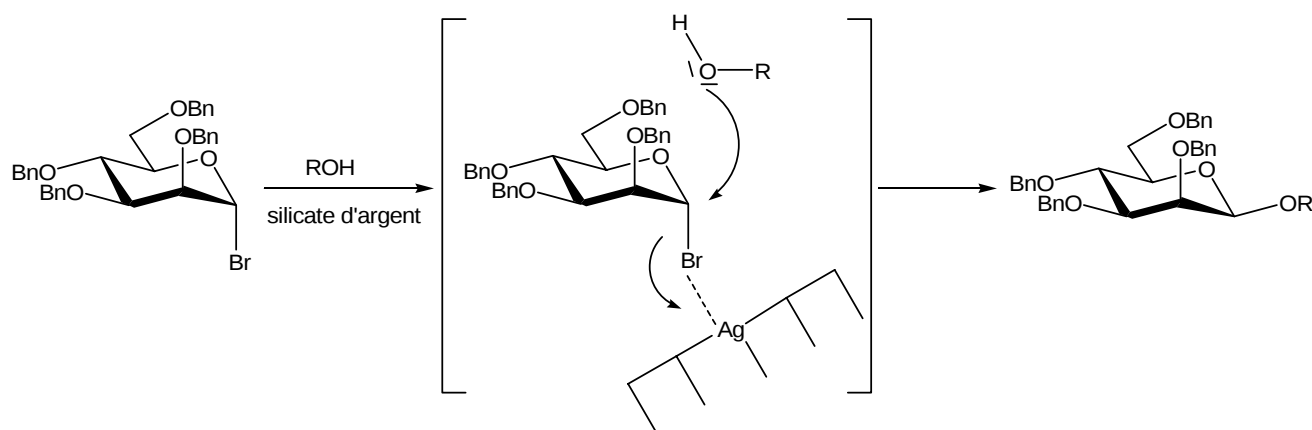


Schéma 95 : Stratégie de Paulsen

Crich et Dai⁸⁷ se sont également intéressés à la formation de β -D-mannopyranosides, leur stratégie étant fondée sur l'inversion de configuration de la position anomérique *via* la formation d'un intermédiaire triflate. Ainsi, en partant d'un dérivé sulfoxide, ce dernier est transformé en triflate en présence du 2,6-di-tert-butyl-4-méthylpyridine (DTBMP) à -78°C , puis l'addition de l'alcool conduit à une réaction de substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ avec inversion de configuration (schéma 96).

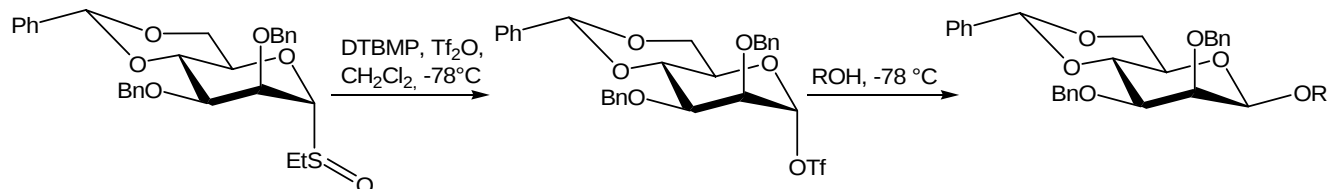


Schéma 96 : Méthode de Crich et Dai

Parmi les stratégies développées, celle de Mayato *et al.*⁸⁸ peut également être citée et elle est basée sur l'oxydation de l'hydroxyle présent en position C-2, suivie d'une réduction. Ainsi, un dérivé β -D-glucopyranoside possédant un hydroxyle libre en C-2 est oxydé de façon classique en utilisant le DMSO en présence d'anhydride acétique, puis le composé résultant est réduit au NaBH_4 pour donner le β -D-mannopyranoside correspondant (schéma 97).

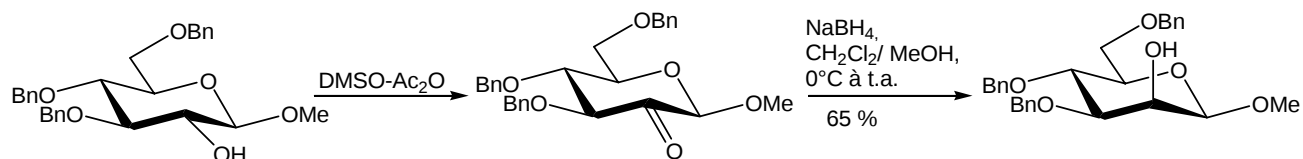


Schéma 97 : Méthode de Mayato

Parmi les autres méthodes décrites dans la littérature quant à la synthèse de β -D-mannosides, une d'entre elles très récente a attiré notre attention dans la mesure où elle est compatible avec des groupements acétates, contrairement aux autres qui nécessitent des groupements benzyles. En effet, Dong et *al.*⁸⁹ ont proposé une stratégie de synthèse des β -D-mannosides **99**, basée sur une double inversion de configuration des positions C-4 et C-2 hydroxyles libres d'un D-galactoside **100** (schéma 98).

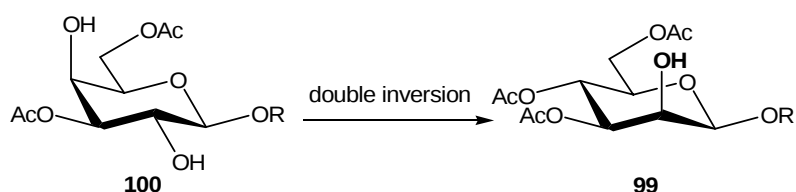


Schéma 98 : Stratégie de formation de β -D-mannosides par double inversion

La stratégie d'épimérisation utilisée, est basée sur la réaction dite de Lattrell⁹⁰ et Dax⁹¹, qui consiste à activer par des groupements triflates les positions à inverser puis à les traiter par des ions nitrites. Par exemple, dans le cas du méthyl-galactoside **101**, sous l'action de l'anhydride triflique, le ditriflate **102** est obtenu et quand ce dernier est traité par de l'acétate de tétrabutylammonium (TBAOAc) dans le toluène, la substitution de l'acétate en position 4 se fait avec une inversion de configuration pour conduire au monotriflate **103** de configuration *gluco* (schéma 99). A ce stade, il ne reste plus qu'à inverser la configuration du carbone en C-2, pour ce faire le nitrite de tétrabutylammonium (TBANO₂) est utilisé et permet de former le mannoside souhaité **104**. Durant cette étude, il a été montré que la position C-4 est plus réactive que la position C-2, d'où l'ordre d'inversion. En effet, à température ambiante l'inversion de la position C-4 se fait en 10-20 minutes tandis que l'inversion de la position C-2 est lente dans ces conditions.

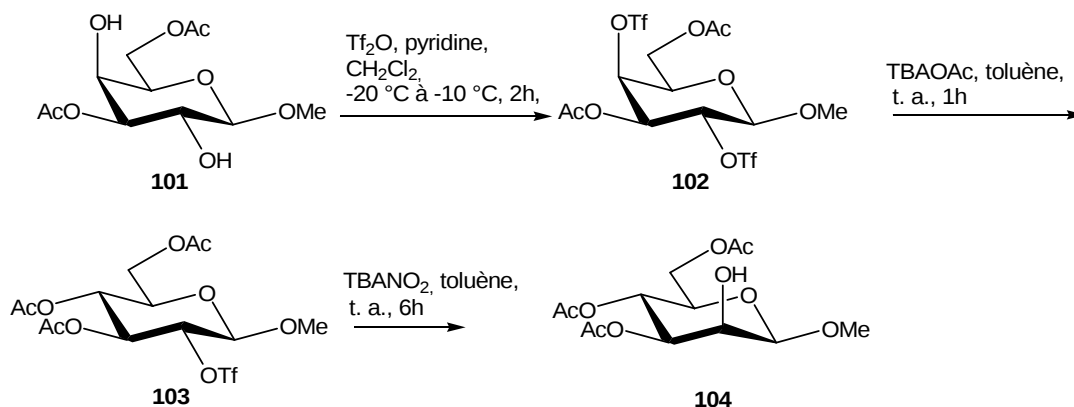


Schéma 99 : Synthèse de β -D-mannosides par Dong et *al.*

2) Analyse rétrosynthétique

L'accès aux composés **82b** et **83b** a été envisagé selon le schéma rétrosynthétique ci-dessous, où un intermédiaire commun de type β -D-mannoside **105** ayant un hydroxyle libre en C-2 est formé. Ce dernier est obtenu par la stratégie développée par Dong *et al.*⁸⁹, basée sur la double inversion des carbones C-2 et C-4 du dérivé *galacto* **106**. Le composé **106** est obtenu par acétylation sélective de **107** fonctionnalisé en C-1 par un bras azide de configuration β , lui-même provenant de la glycosylation du penta-O-acétyl galactose **108** (schéma 100).

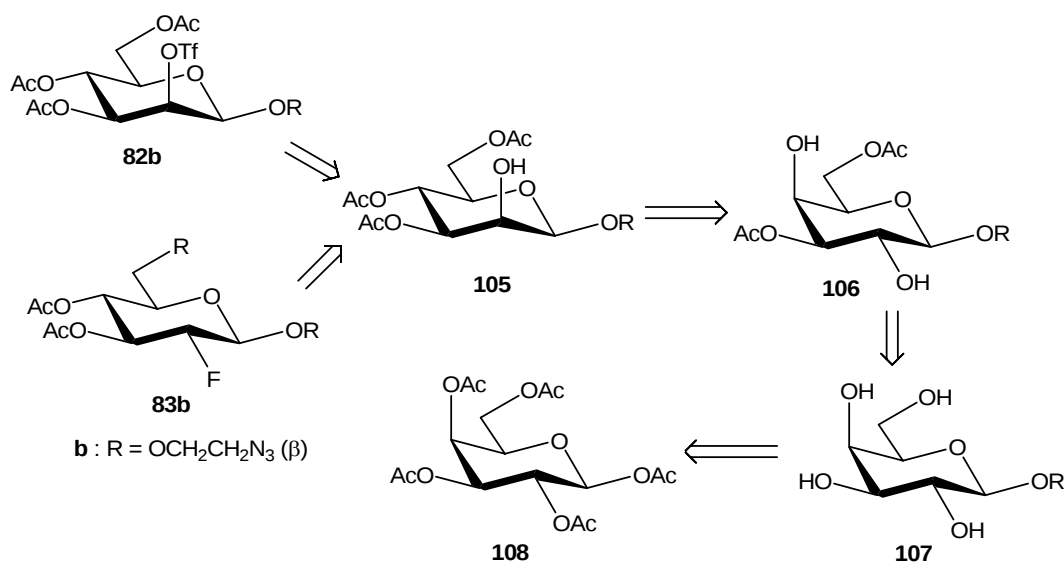


Schéma 100 : Rétrosynthèse envisagée pour accéder à **82b** et **83b**

3) Différentes étapes de synthèse de 105

a. Synthèse de 107

Le β -D-galactose pentaacétate commercial **108** est mis en réaction avec le 2-bromoéthanol en présence d'éthérate de trifluorure de bore⁹² (schéma 101). Après une nuit de réaction et traitement, le composé **109** est obtenu avec un rendement 66 %. La substitution de l'atome de brome par le groupement azoture est réalisée de façon classique pour conduire au dérivé **110** avec un rendement de 90 %⁹³. La dernière étape est celle de déprotection des fonctions hydroxyles selon la méthode de Zemplén, ce qui permet d'aboutir avec 97 % de rendement à **107**.

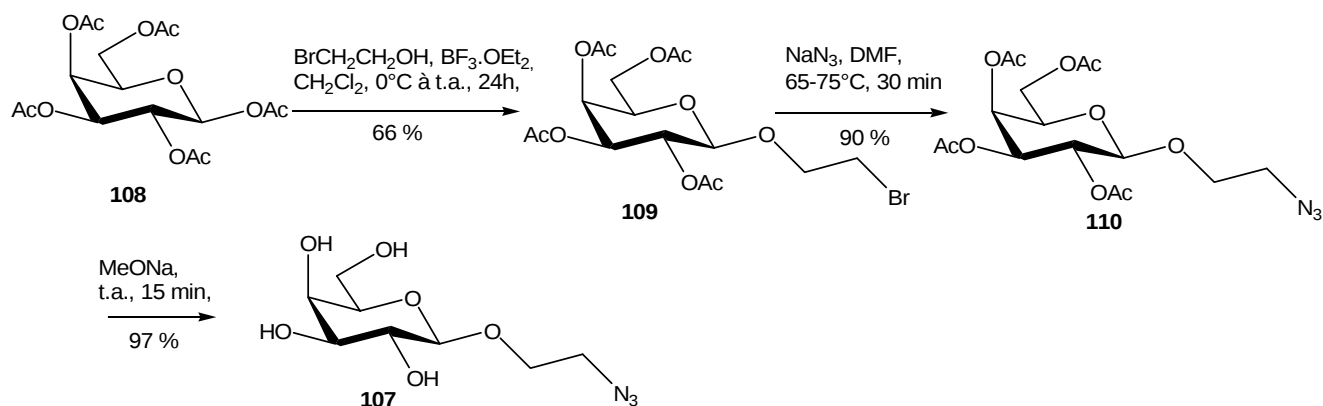


Schéma 101 : Préparation de **107**

b. Synthèse du synthon **106**

Dong *et al.*⁹⁴ ont développé une méthode d'acétylation sélective des positions C-3 et C-6, basée sur l'utilisation d'intermédiaires stannylidènes. Ainsi, le composé **107** est mis en réaction avec l'oxyde de dibutyl étain dans le méthanol à reflux (schéma 102). Après 3h de réaction, le solvant est évaporé, puis le résidu est mis en solution dans de la diméthylformamide. L'ouverture sélective des stannylidènes intermédiaires par l'anhydride acétique conduit au composé souhaité **106** avec un rendement de 65 %.

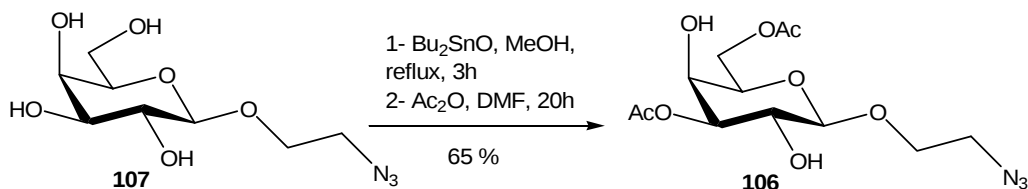
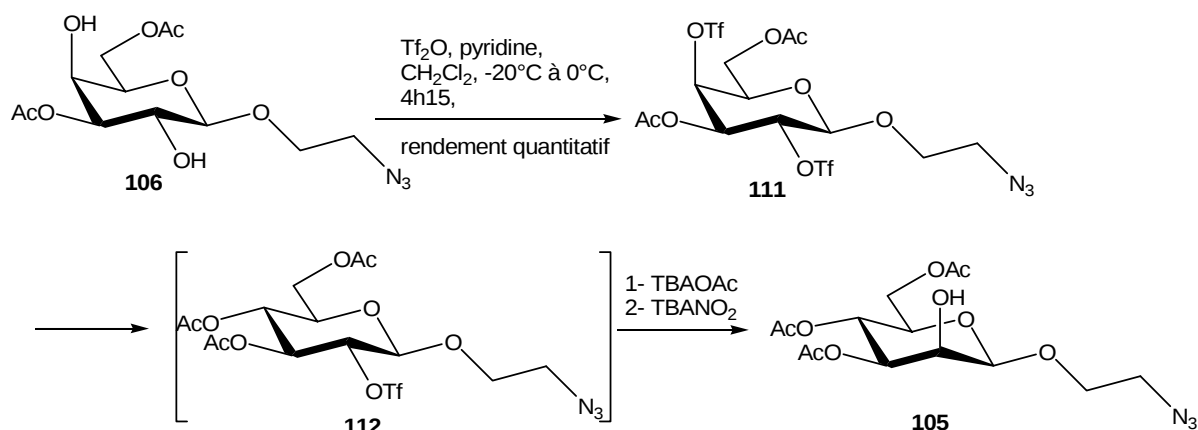


Schéma 102 : Acétylation sélective

4) Synthèse de l'intermédiaire **105** par double inversion

a. Double inversion en un seul pot

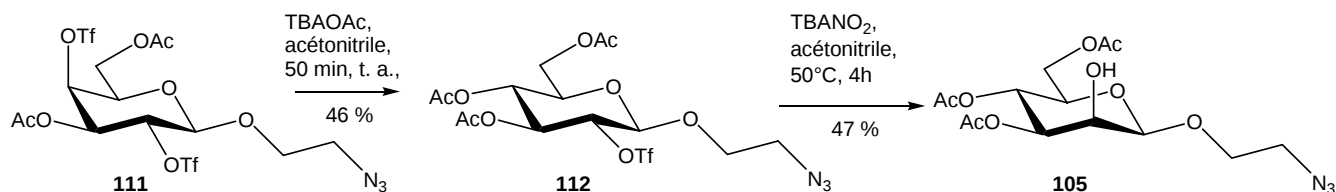
En utilisant les conditions réactionnelles de Dong *et al.*⁸⁹, les fonctions hydroxyles en C-2 et C-4 du composé **106** sont activées par des groupements triflates. Le composé ditriflate **111** est obtenu avec un rendement quantitatif et le produit peut être engagé dans l'étape suivante sans purification (schéma). La double inversion a été testée en un seul pot, pour cela **111** est mis en présence d'acétate de tétrabutylammonium (TBAOAc). Puis, après formation *in situ* de l'intermédiaire **112** visible par C.C.M., le nitrite de tétrabutylammonium (TBANO₂) est ajouté (schéma 103).



En reproduisant les mêmes conditions que Dong *et al.*⁸⁹, le produit souhaité **105** est obtenu avec un faible rendement de 5 %. Plusieurs essais ont été réalisés, en faisant varier la nature du solvant et le nombre d'équivalents de réactifs afin de voir leurs influences sur la formation du produit souhaité **105**. Le meilleur rendement (16,5 %) a été obtenu en utilisant l'acétonitrile, quant aux nombres d'équivalents, deux équivalents de TBAOAc suffisent pour former le composé intermédiaire **112** et trois équivalents de TBANO₂, pour former le composé **105**. La première réaction dure 10 minutes et la seconde quatre heures en chauffant à 50°C.

b. Optimisation de la synthèse de 105

Pour améliorer le rendement de formation du produit **105** nous avons procédé pas à pas, c'est-à-dire, en inversant les positions C-4 et C-2, l'une après l'autre (schéma 104). En s'inspirant des résultats obtenus préalablement, la première inversion de la position C-4 est réalisée dans l'acétonitrile en présence de TBAOAc. Après 50 minutes de réaction et purification, le composé **112** est obtenu avec 46 % de rendement. La deuxième inversion est ensuite réalisée avec TBANO₂ toujours dans l'acétonitrile, ce qui permet d'isoler **105** avec 47 % de rendement. Donc, le rendement global sur ces deux étapes a été amélioré et est de l'ordre de 22 %.



D'autre part, nous avons tenté d'optimiser encore la synthèse de **105** afin d'obtenir une grande quantité de matière pour la suite de la synthèse. Pour cela, nous avons également tenté d'améliorer la formation du composé **112**, en tentant d'inverser la position C-4 avec TBANO₂ et de l'acétyler par la suite (schéma 105). L'inversion de la première position se fait avec 65 % de rendement, quant à l'acétylation, elle permet de récupérer **112** avec un rendement de 93 %. Ainsi, le rendement de formation de **112** a été optimisé et il est de 60 % par cette méthode.

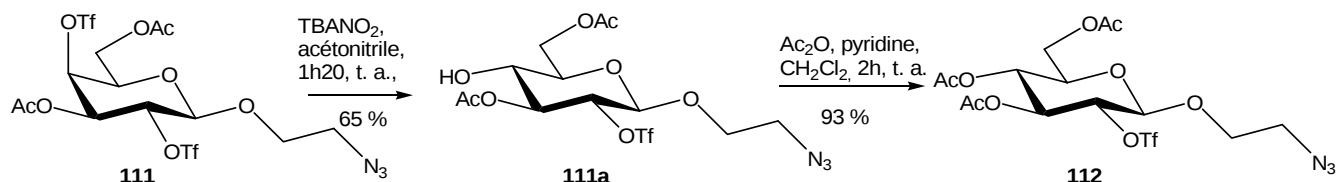


Schéma 105 : Synthèse du composé **112**

5) Synthèse du précurseur de marquage

Ayant le composé **105** en main, la formation du précurseur de marquage **82b** a pu être envisagée. Pour cela, de manière analogue à précédemment, l'action de l'anhydride triflique dans la pyridine, nous a permis d'isoler le produit désiré **82b** avec un rendement de 60 % (schéma 106).

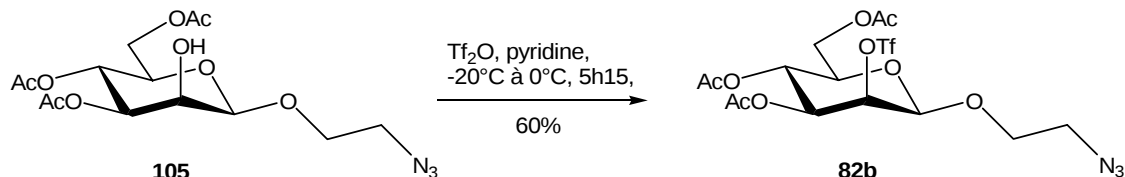


Schéma 106 : Accès au précurseur de marquage **82b**

6) Synthèse de la référence froide

La synthèse de la référence froide **83b** a été faite de façon classique en présence du DAST dans le diglyme à 50 °C (schéma 107). Après 20 minutes de réaction, le composé souhaité est isolé avec un rendement de 68 %. La RMN ¹⁹F révèle la présence d'un pic à -200,2 ppm, caractéristique du fluor en C-2 en série *gluco*.

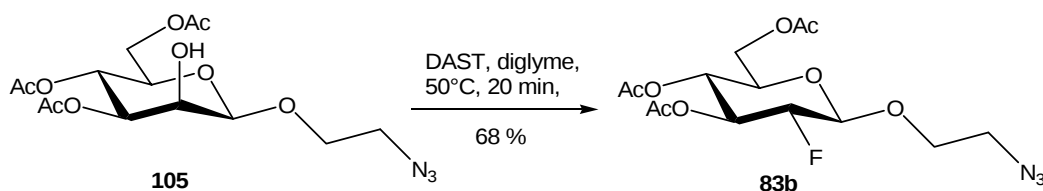


Schéma 107 : Accès à la référence froide **83b**

7) Conclusion

En conclusion de cette partie, le précurseur de marquage **82b** et sa référence froide **83b** ont été obtenus de façon simple et efficace en 8 étapes chacun permettant d'envisager l'étape de marquage.

V. Résultats préliminaires de marquage

1) Marquage des précurseurs de la série α

Lors de la synthèse du précurseur de marquage **82a**, nous avons isolé deux autres produits **94** et **96** possédant des groupements triflates soit sur les deux positions C-2 et C-3, soit sur la position C-3 uniquement. Nous avons également tenté de marquer ces trois composés au moyen de fluor-18 (figure 24).

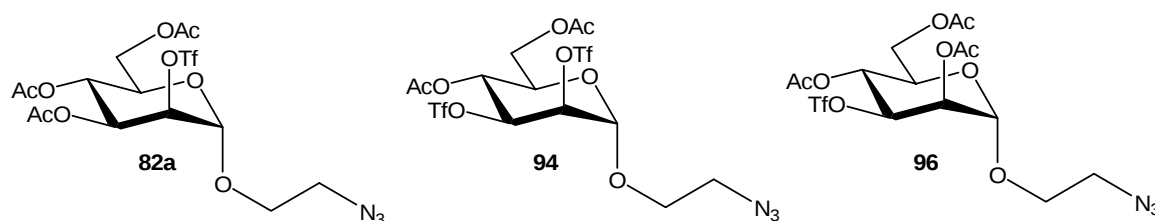


Figure 24 : Précurseurs de marquage de seconde génération en série α

Comme dans le chapitre précédent, les conditions classiques du [¹⁸F]FDG ont été mises en œuvre pour le marquage des composés **82a**, **94** et **96** (80°C ; 3 minutes). Malheureusement, après réaction, les analyses C.C.M. du brut réactionnel ne révèlent aucune incorporation du fluor-18 dans ces structures.

L'absence de marquage au fluor-18 de ce type de composé est probablement due à la configuration α du glycoside et à la gêne stérique qu'elle engendre ce qui contrarie l'approche du nucléophile.

2) Marquage du précurseur de la série β

Les conditions classiques décrites précédemment pour la synthèse du [¹⁸F]FDG ont également été appliquées au précurseur **82b** (schéma 108).

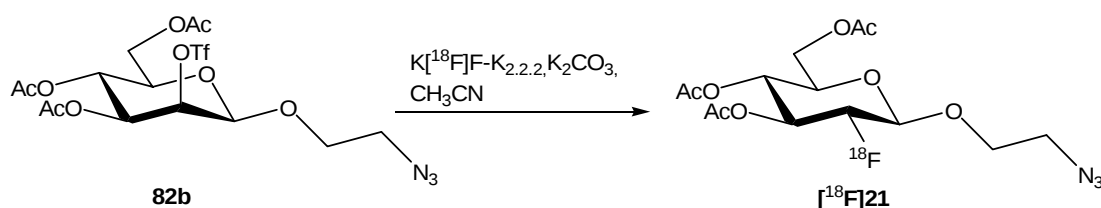


Schéma 108 : Marquage du précurseur **82b**

Après 3 minutes de chauffage à 80°C, il apparaît qu'environ 85 % de l'activité initiale est en solution. L'analyse par C.C.M. de cette solution montre, en plus du fluor-18 n'ayant pas réagi, la formation de deux produits marqués dont les pourcentages de puretés radiochimiques sont respectivement de 29 % et 21 % (figure 25), ce qui correspond à des rendements radiochimiques pour ces nouveaux composés de l'ordre de 24,5 et 18 %.

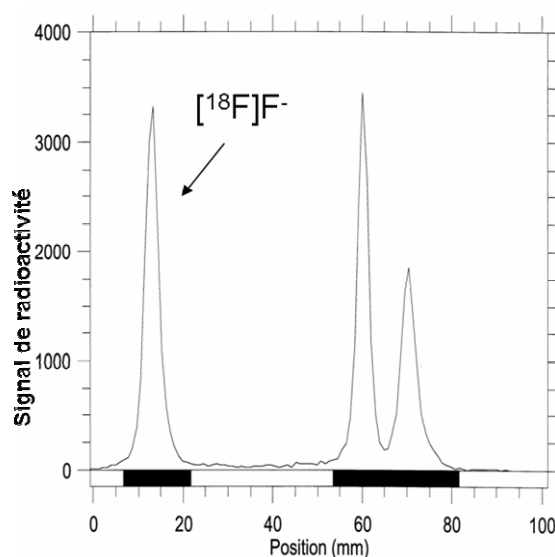


Figure 25 : C.C.M. avec détection de radioactivité

Cet échantillon, a également été analysé par HPLC analytique. Le radiochromatogramme montre un seul pic déformé qui pourrait correspondre à la superposition de deux pics non séparés (figure 26a). La comparaison du temps de rétention de ces produits marqués avec celui de la référence froide **83b** (figure 26b), indique également qu'aucun des deux pics ne correspond à la référence froide (UV 212 nm). En effet, cette dernière a un temps de rétention nettement supérieur (3,2 min) à celui des deux produits marqués (2,3 min)(détecteur γ).

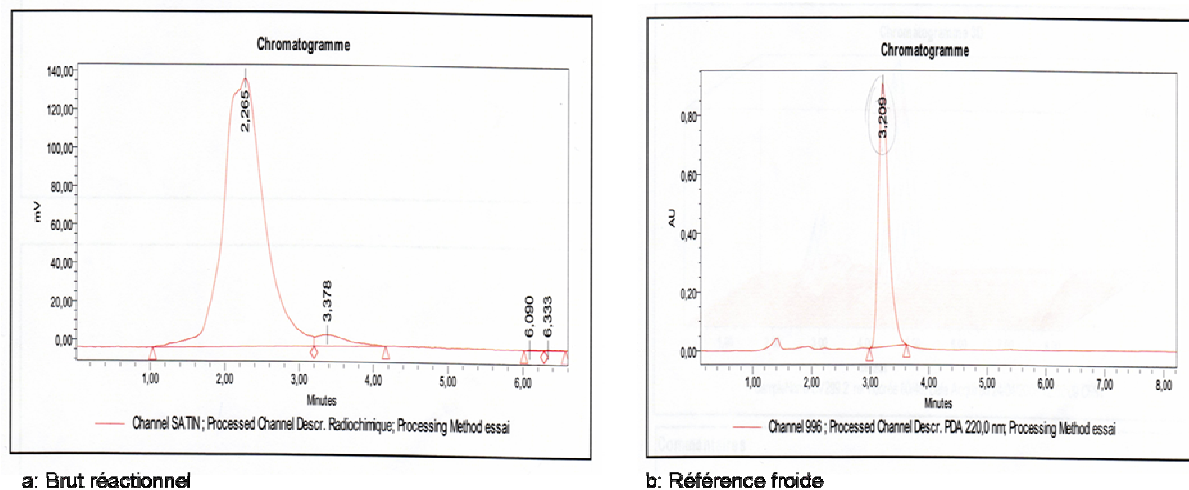


Figure 26 : Profil H.P.L.C. (acétonitrile/ eau : 60/40)

A ce stade, nous avons émis l'hypothèse que les conditions de marquage utilisées induisent une déprotection partielle des fonctions acétates du sucre. Pour vérifier cette possibilité, le brut réactionnel contenant les deux produits marqués a été déprotégé. Pour ce faire, le milieu brut de marquage a été dilué à l'eau et la solution résultante passée au travers d'une cartouche Sep-pak C-18 (Waters, 400 mg). Dans ces conditions les produits marqués se fixent sur le support, tandis qu'une grande partie des [^{18}F]fluorures se retrouve dans l'éluat. Les conditions habituellement utilisées pour hydrolyser les groupements acétyles du FDG ont alors été utilisées. Celles-ci imposent de mouiller le support avec de la soude 2N pendant 2 minutes. La réaction se déroule à température ambiante et est presque quantitative (> 98 %). Ces conditions appliquées à notre échantillon, nous ont permis de récupérer, après élution à l'eau, un seul produit marqué (figure 27).

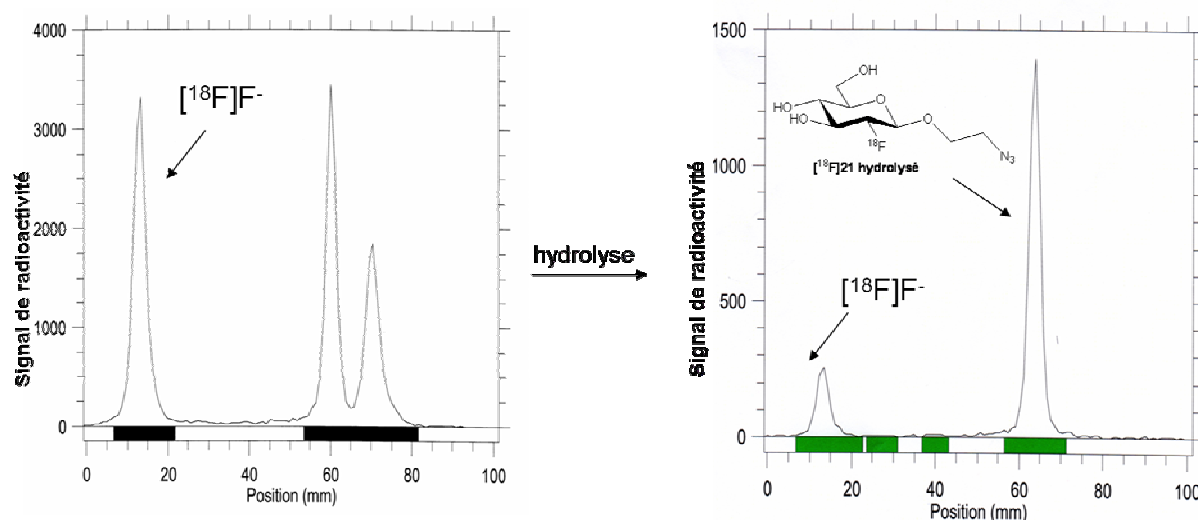


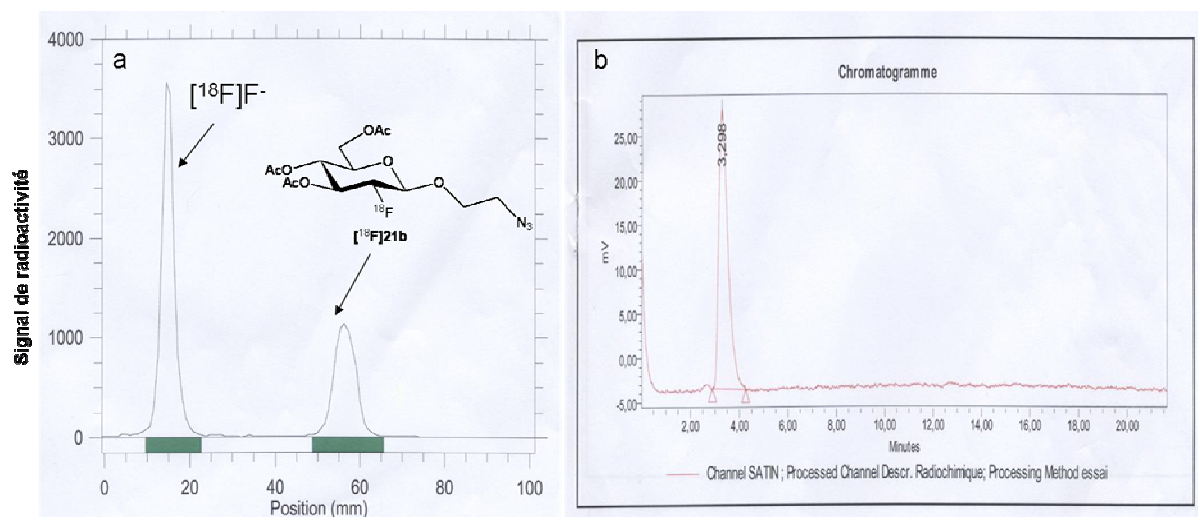
Figure 27 : C.C.M. avec détection de radioactivité

A ce stade du travail, nous ne disposions pas de la référence froide deacétylée. Nous l'avons donc préparé par déprotection de la référence froide **83b** au moyen de la soude 2N. L'analyse HPLC réalisée montre que le temps de rétention de ce nouveau composé est identique à celui obtenu pour le produit $[^{18}\text{F}]$ fluoré. Ces données semblent donc confirmer l'hypothèse émise précédemment, à savoir, une déprotection partielle de déroule lors du marquage.

Les conditions de chauffage utilisées sont certainement trop drastiques pour ce type de précurseur. Nous avons donc réalisé un nouvel essai à température plus modérée avec du fluor-18 préalablement récupéré sous forme d'une paire d'ion avec un ammonium quaternaire et ce selon une nouvelle méthode brevetée récemment développée au CRC⁹⁵.

L'évolution de la réaction de marquage de **82b** a été suivie pendant 45 minutes à la température ambiante. Contrairement à l'essai précédent, l'analyse par C.C.M. montre la formation d'un seul produit marqué avec une pureté C.C.M. correspondant à une incorporation du fluor-18 proche de 13 %. Un chauffage additionnel de 5 minutes à 50°C fournit une légère amélioration puisque le rendement d'incorporation du fluor-18 augmente pour atteindre les 35 % (figure 28a).

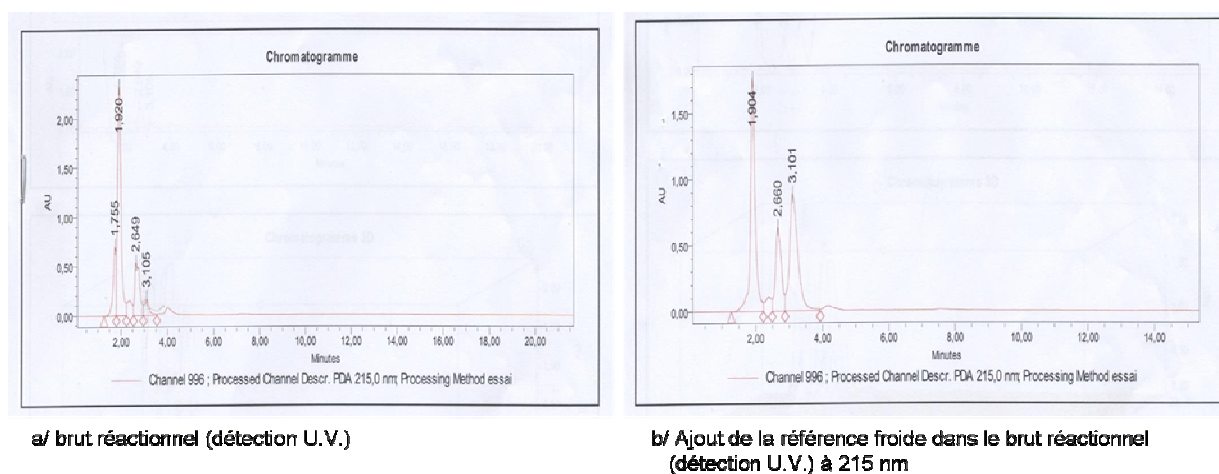
Les analyses HPLC ont été réalisées dans les mêmes conditions que précédemment. Le profil radiochimique du brut de marquage montre un seul pic à 3,2 min (figure 28b).



a / C.C.M. avec détection de radioactivité. b/ Profil HPLC du brut réactionnel

Figure 28 : Marquage de 82b

Pour déterminer si le produit marqué correspond au produit attendu $[^{18}\text{F}]\text{21b}$, deux analyses HPLC ont été réalisées. Le premier chromatogramme correspond au profil UV du brut réactionnel seul (figure 29a). Il présente trois pics dont un, à savoir le troisième, avec un temps de rétention proche de celui de la référence fluorée froide. Le second chromatogramme correspond au brut réactionnel dans lequel la référence froide a été ajoutée (figure 29b). On constate que le pic à 3,1 min (figure 29b) augmente après ajout de **83b**. Ces analyses indiquent la formation très probable du composé $[^{18}\text{F}]\text{21}$ avec un rendement encourageant, non optimisé de 35 %. Cette étude montre aussi l'importance de la température sur le rendement et la stabilité de ce type de composé.



a/ brut réactionnel (détection U.V.)

b/ Ajout de la référence froide dans le brut réactionnel (détection U.V.) à 215 nm

Figure 29 : Profil H.L.P.C. en phase inverse (acétonitrile/ eau : 60/40)

En conclusion, le marquage au fluor-18 de la seconde génération de précurseurs en série α n'est pas possible. Cela résulte vraisemblablement de la gêne stérique induite par l'aglycone. Par contre, comme l'indique nos résultats préliminaires, le marquage au fluor-18 en série β semble possible. Le rendement radiochimique actuellement non optimisé de 35 % est encourageant ce qui devrait permettre une utilisation ultérieure de ce précurseur pour la suite de nos études.

Chapitre IV :

Etude du couplage sucres-peptides

Chapitre IV : Etude du couplage sucres-peptides

I. Introduction

La stratégie de marquage envisagée pour obtenir des [^{18}F]fluoropeptides ou des [^{18}F]protéines est fondée sur la réaction de Huisgen ou réaction de « click chemistry », qui n'avait jamais été utilisée dans ce contexte au début de nos travaux. Cette réaction nécessite deux substrats, un fonctionnalisé par une fonction azide et l'autre par une fonction alcyne. Elle présente l'avantage d'être en principe une réaction sans sous-produits autres que les deux substrats. De nouvelles conditions sont apparues dans la littérature comme la catalyse par les sels de cuivre qui permettent une réaction à température ambiante d'une part et la formation quasi exclusive d'un isomère triazole 1,4^{96,97}.

Comme nous l'avons exposé dans l'introduction, nous avons opté pour l'introduction de la fonction azide sur des groupements prosthétiques de nature glucidique, analogue du FDG. D'autre part, comme modèles de biomolécules, nous avons modifié des acides aminés et un tripeptide par introduction d'une fonction alcyne. Notre but est de réaliser un couplage simple, efficace et avec une bonne régiosélectivité (schéma 109).

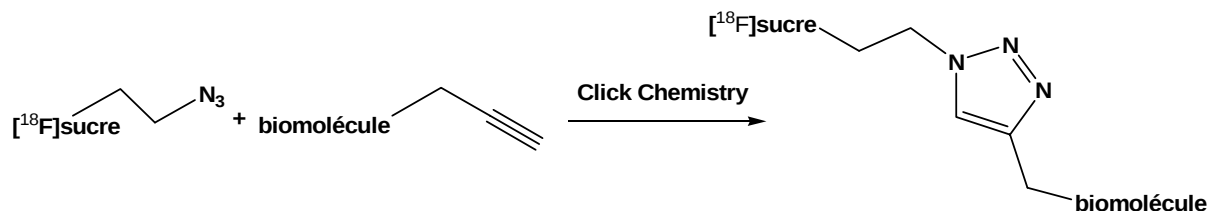


Schéma 109 : Stratégie de marquage par Click Chemistry

La première partie de ces travaux a abouti à l'obtention de deux générations de précurseurs de marquage **22** et **82**, ainsi qu'à leurs références froides **23** et **83** (figure 30). Les résultats préliminaires de marquage par substitution au fluor-18, ont permis de sélectionner les deux précurseurs : **22b** et **82b**, qui sont marqués avec respectivement 17-20 % et 35 % de rendements radiochimiques.

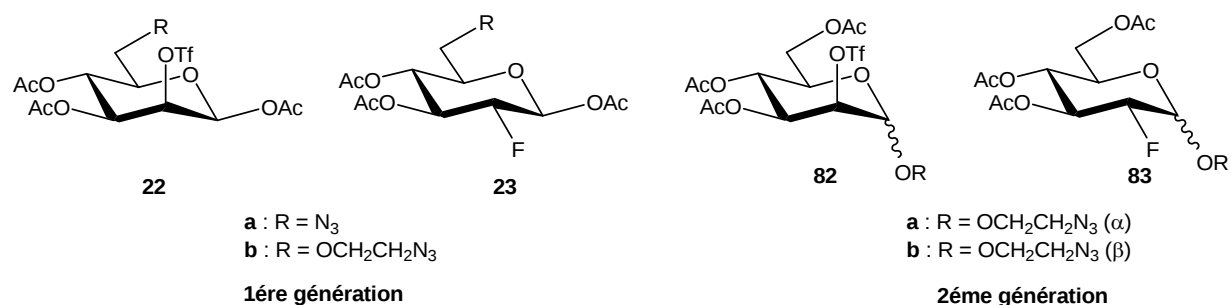


Figure 30 : Précurseurs de marquage synthétisés et leurs références froides

Afin d'envisager la suite de ce travail, nous nous sommes concentrés sur le précurseur de marquage qui donne le meilleur rendement (35 %) et qui est simple et facile à synthétiser, c'est-à-dire **82b**.

Pour débiter cette étude, dans la perspective d'appliquer cette stratégie de couplage à des peptides ou des protéines, nous avons sélectionné deux acides aminés pouvant être facilement fonctionnalisés par des fonctions alcynes, la L-phénylalanine (en *para* du noyau aromatique) et la L-cystéine (au niveau de sa fonction thiol) (figure 31). Ensuite, pour compléter cette étude, un motif alcyne a été introduit sur un tripeptide comportant un résidu cystéine, le L-gluthation.

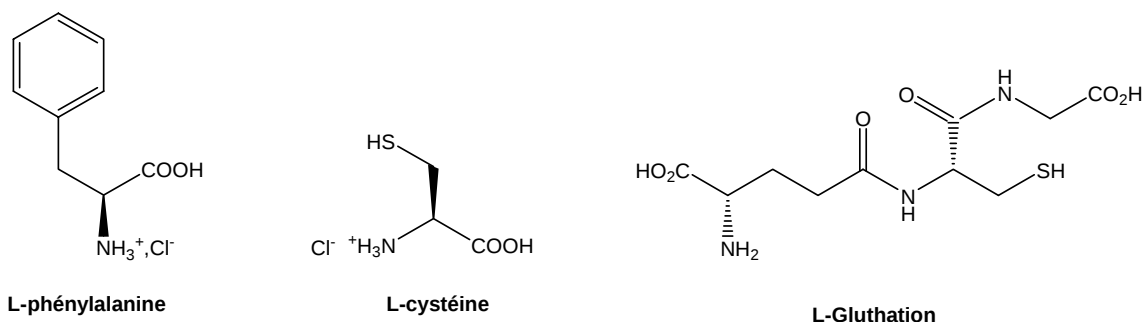


Figure 31 : Modèles peptidiques pour la réaction de click chemistry avec l'azido sucre **83b**

Les substrats azides et alcynes disponibles, la stratégie de couplage par « click chemistry » sera testée afin d'obtenir les références froides fluorées **113**, nécessaires pour le suivi de la réaction en « chimie chaude » (schéma 110). C'est l'objet de ce dernier chapitre, où nous décrirons la propargylation des acides aminés et du glutathion, puis l'étape de couplage avec **83b**. Et pour conclure ce chapitre, la généralisation de cette réaction de couplage à d'autres sucres porteurs du motif azide sera présentée.

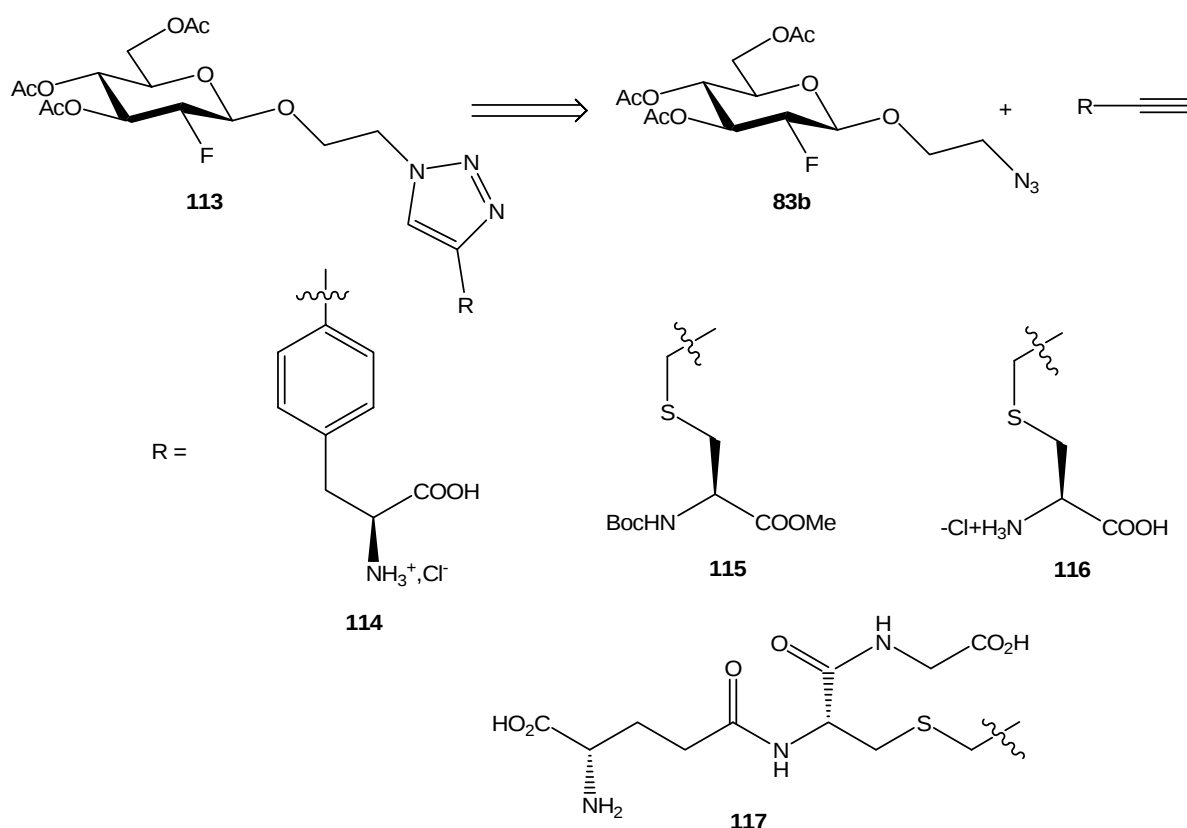
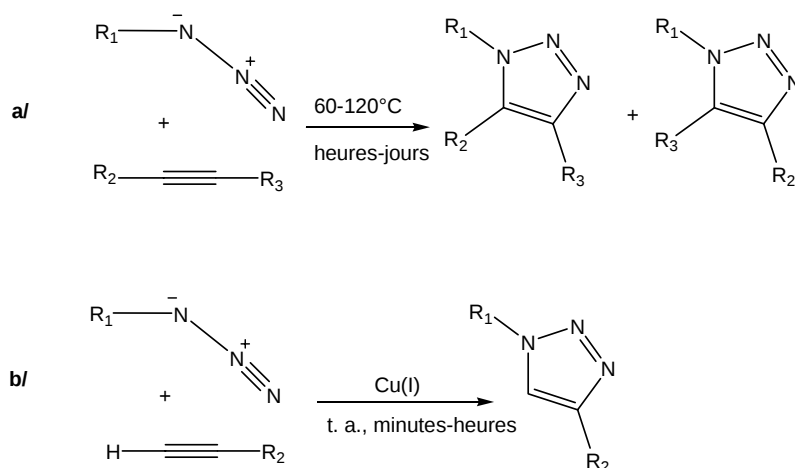


Schéma 110 : Rétrosynthèse des triazoles 113

II. Rappels sur la réaction dite de « click chemistry »

Classiquement, la réaction de cycloaddition 1-3 dipolaire de Huisgen⁹⁸ pour la synthèse de triazoles entre un azoture et alcyne se fait à chaud et nécessite des temps de réaction prolongés pour conduire à un mélange de régiomères 1,4 et 1,5 dans le cas d'un alcyne non symétrique (schéma 111).

En 2002, l'utilisation concomitante par Sharpless *et al.*⁹⁶ et Meldal *et al.*⁹⁷ de catalyseur à base de cuivre au degré d'oxydation (I), permet de résoudre les problèmes de régiospécificité et de cinétique, aboutissant ainsi la synthèse rapide et efficace de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués (schéma 111). La cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal a permis de redéfinir le concept de « click chemistry » introduit un an plus tôt par Sharpless *et al.*⁹⁹, c'est-à-dire une réaction applicable à une grande variété de molécules, hautement favorisée d'un point de vue énergétique, régiosélective et donnant de bons rendements.

**Schéma 111 :** a/ Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen ;

b/ cycloaddition catalysée par le Cu(I)

Cette réaction de « click chemistry » n'est pas significativement affectée par les propriétés stériques et électroniques des groupements attachés sur l'azoture et l'alcyne. De plus, elle peut être effectuée dans une variété de solvants organiques ainsi que dans l'eau et est douée d'une bonne tolérance par rapport à la plupart des groupements fonctionnels de la chimie organique. D'autre part, la vitesse de la réaction catalysée est d'environ 10^7 fois supérieurs à celle de la réaction non catalysée, la rendant rapide à température ambiante avec une sélectivité complète pour le régioisomère 1,4, facilitant ainsi les purifications. L'utilisation de faible quantité de catalyseur fait de cette réaction une technique de choix pour les couplages rapides de molécules sensibles.

Deux sources de cuivre (I) sont généralement utilisées, soit par réduction *in situ* de sels de cuivre (II) soit par utilisation directe de sels de cuivre (I)⁹⁶. En ce qui concerne la réduction *in situ*, les sels de cuivres (II) les plus employés sont le sulfate de cuivre pentahydrate ($\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ou l'acétate de cuivre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), et l'agent réducteur est généralement de l'ascorbate de sodium. Quant à l'utilisation directe de sels cuivre (I), généralement, le cuivre (I) est apporté sous la forme d'iodure de cuivre (CuI), ou encore sous la forme de complexes tels que $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuBr}$ ou $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$. Cette méthode nécessite la présence d'une base azotée telle que la triéthylamine, la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIEPA), la pyridine ou encore la 2,6-lutidine.

D'un point de vue mécanistique, l'énigme du mécanisme réactionnel a été publiée par Sharpless *et al.*¹⁰⁰ suite à des études *in silico* (basée sur l'azoture de méthyle et le propyne) (schéma 116).

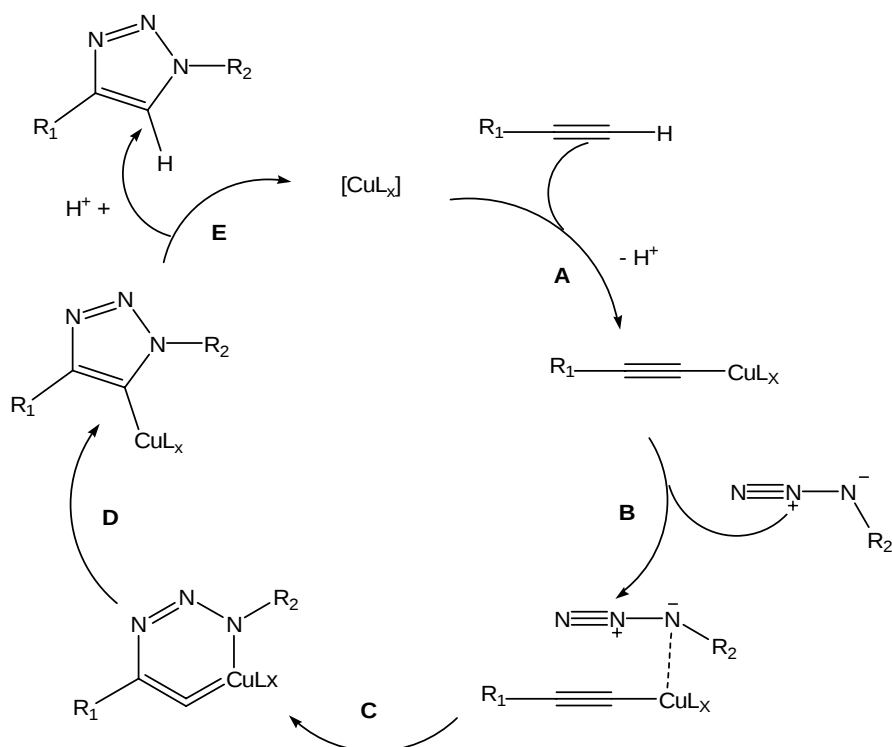


Schéma 112 : Cycle catalytique de la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre(I)

Le mécanisme de cette réaction catalysée par le cuivre comprend cinq étapes :

- *étape A* : l'alcyne forme un complexe avec le cuivre (« Cu-acétylure »). Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre pour permettre une compétition avec la fixation de l'azide.
- *étape B* : l'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire
- *étape C* : Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque l'acétylure sur l'atome d'azote terminal de l'azide pour conduire au métallocycle à 6 chaînons, avec un atome de cuivre au degré d'oxydation III.
- *Etape D* : La contraction du métallocycle permet de former le dérivé cuivre-triazole
- *Etape E* : la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé triazole 1,4-disubstitué et de régénérer le catalyseur.

III. Synthèse des substrats fonctionnalisés par une fonction alcyne

1) Fonctionnalisation de la L-phénylalanine

La synthèse de la phénylalanine fonctionnalisée par un alcyne ou la 4-éthynyl-L-phénylalanine (p-Epa) **114** a été décrite par Kaiser *et al.*¹⁰¹ en 1997. Elle consiste à introduire un groupement propargyle en *para* du noyau aromatique sur l'ester méthylique de la N-Boc-4-iodo-L-phénylalanine **118** obtenue par iodation de la L-phénylalanine (schéma 113).

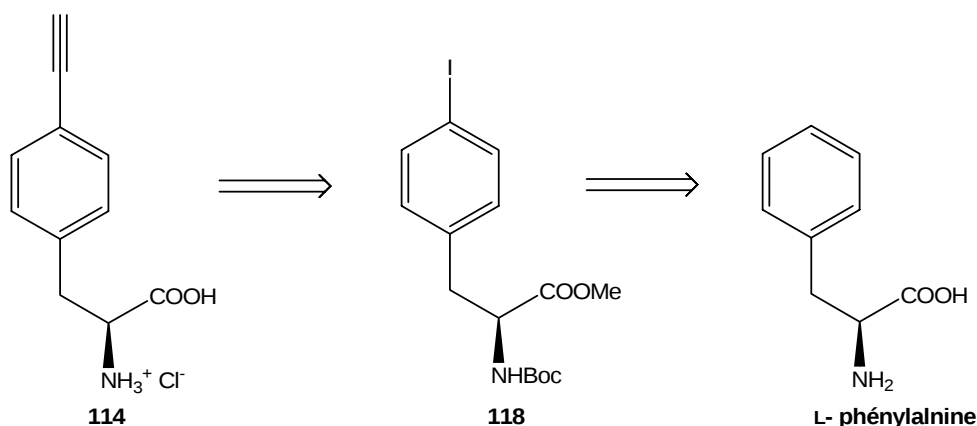


Schéma 113 : Préparation de la 4-éthynyl-L-phénylalanine **114** (p-Epa)

La 4-iodo-L-phénylalanine commerciale **119** a tout d'abord été protégée au niveau de sa fonction acide carboxylique par un ester méthylique et par un groupement Benzyloxycarbonyle (Boc) pour la fonction amine¹⁰² (schéma 114). Pour ce faire, le composé **118** est mis en réaction dans le méthanol à reflux en présence de SOCl₂ pendant 1h40. L'ester méthylique est obtenu avec 85 % de rendement. Ce dernier est ensuite mis en réaction avec du (Boc)₂O en présence de N-méthylmorpholine pendant 15 heures, pour conduire au composé **120** avec un rendement de 72 %. L'étape suivante consiste à introduire le groupement propargyle¹⁰¹ par une réaction de Heck. Le composé **118** est traité par le triméthylsilylacétylène (TMSE), en présence de triéthylamine, d'iodure de cuivre et de chlorure de bis(triphenylphosphine)palladium(II). Après 19 heures de réaction, la réaction est totale et le motif triméthylsilyle est hydrolysé par du fluorure de tétrabutylammonium pendant 3 heures. Le composé **120** est obtenu avec un rendement de 84 %.

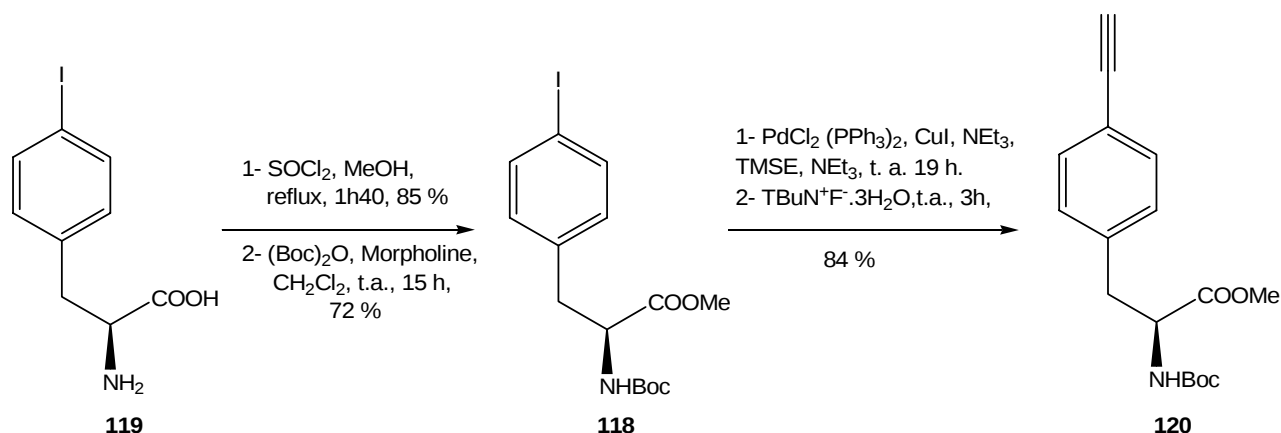


Schéma 114 : Préparation de **121**

A ce stade, il ne reste plus qu'à déprotéger le composé **120**, pour ce faire l'hydroxyde de lithium est utilisé dans un mélange THF/ H_2O . Après 20 minutes de réaction, l'acide est quantitativement régénéré (schéma 115). Puis, l'action de l'acide chlorhydrique (2,5 M dans l'acétate d'éthyle) pendant 1 heure permet de retirer le groupement Boc pour donner la p-Epa **114** avec un rendement de 94 %.

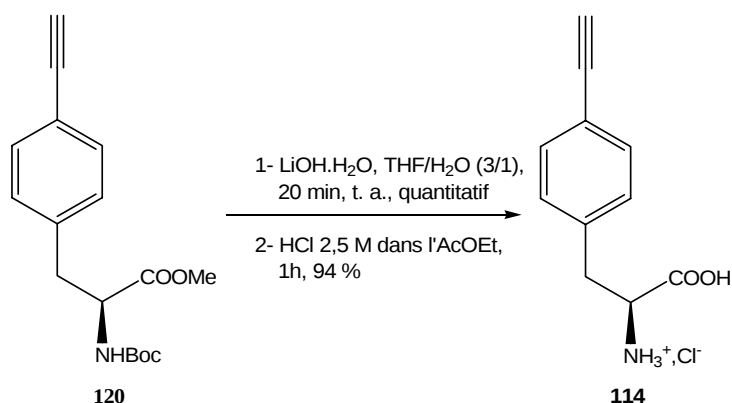


Schéma 115 : Etapes de déprotection et accès à la p-Epa **114**

La synthèse de la p-Epa **114** a été réalisée en 5 étapes à partir du dérivé iodé commercial **119** avec rendement global de 48 %. Elle est simple et rapide à mettre en oeuvre. De plus, elle peut être réalisée à l'échelle de plusieurs grammes.

2) Fonctionnalisation de la L-cystéine

a. *S-propargyl-L-Cystéine*

Marrone *et al.*¹⁰³ ont repris en 1996 un protocole décrit initialement par de Du Vigneaud¹⁰⁴ concernant la synthèse de la *S*-propargyl-L-cystéine **116**. Cette réaction consiste à mettre en réaction le chlorhydrate de cystéine **121** dans le méthanol un milieu basique ($\text{Ba}(\text{OH})_2$ 0,2 M) et d'ajouter le bromure de propargyle (schéma 116).

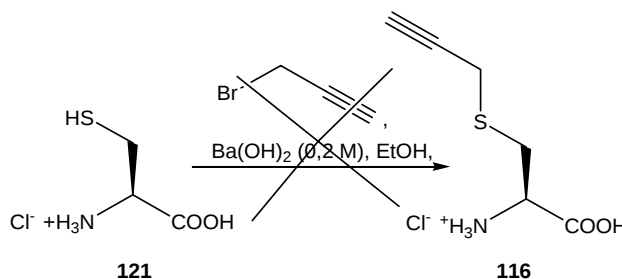


Schéma 116 : Préparation de la *S*-propargyl-L-cystéine **116**

Plusieurs tentatives pour reproduire cette réaction ont été réalisées et aucune d'entre elles n'a été fructueuse. Devant l'impossibilité d'obtenir le composé **116** en une seule étape nous avons décidé d'introduire le groupement propargyle sur la L-cystéine protégée commerciale **122**.

b. *Préparation de l'ester méthylique de la S-propargyl-N-Boc-cystéine*

L'étape de propargylation sur le produit **122** portant des groupements protecteurs, Boc pour la fonction amine et ester méthylique pour la fonction acide carboxylique, a été récemment décrite dans la littérature par Struthers *et al.*¹⁰⁵. Pour cela, le composé **122** est mis en réaction avec le bromure de propargyle en présence de carbonate de césium (Cs_2CO_3) dans le diméthylformamide. Après 4 heures de réaction, le produit souhaité **115** est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 55 % (schéma 117).

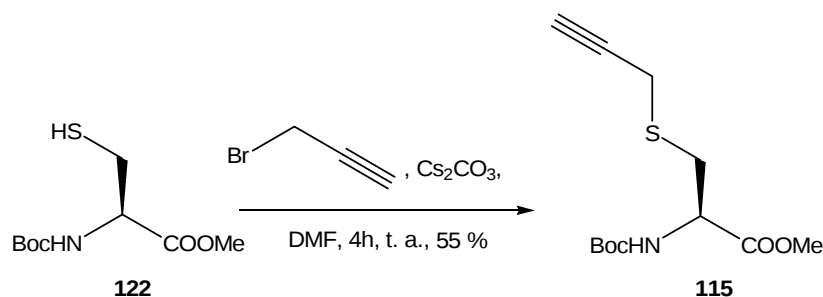


Schéma 117 : Préparation de par propargylation

La déprotection des fonctions acide carboxylique et amine du composé **115**, est réalisée dans des conditions similaires à celles utilisées pour la p-Epa **114**. Ainsi, l'ester méthylique est hydrolysé par action de l'hydroxyde de lithium à température ambiante dans un mélange THF/H₂O pour fournir quantitativement l'acide, puis la fonction amine est libérée par action de HCl 2,5 M dans l'AcOEt. La S-propargyl-L-cystéine souhaitée **116** est obtenue avec un rendement de 68 % (schéma 118).

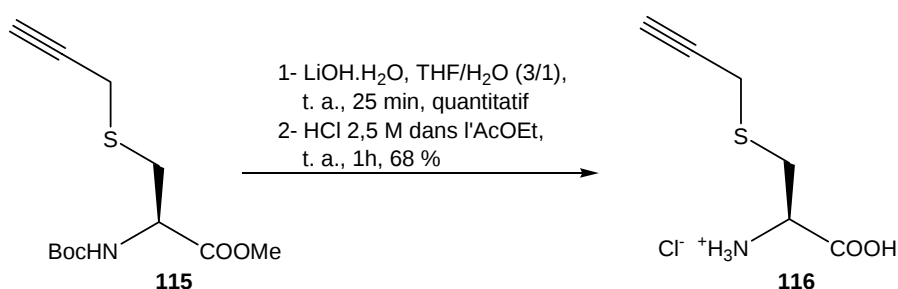


Schéma 118 : Etapes de déprotection

3) Fonctionnalisation du L-gluthation par un groupement propargylique

Le L-gluthation **123** (L-glutamyl-L-cystéinyl-glycine, GSH) est un tripeptide composé du L-glutamate, de la cystéine et de la glycine. C'est un constituant commun des cellules animales et de beaucoup de bactéries et il est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques¹⁰⁶. Ce dernier a été utilisé comme peptide modèle par l'équipe de Patt en 2002¹⁰⁷.

En raison de sa faible solubilité dans les solvants organiques, les conditions de propargylation de Marrone et *al.*¹⁰³ ont été utilisées. Le L-gluthation a été mis en réaction avec le bromure de propargyle dans une solution aqueuse de baryte à 0,2 M et d'éthanol. Après 15 heures de réaction, le dérivé **117** est obtenu avec un rendement de 81 % (schéma 119).

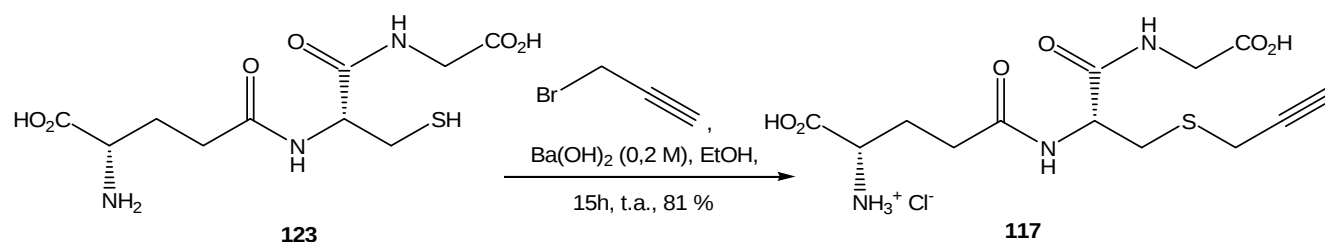


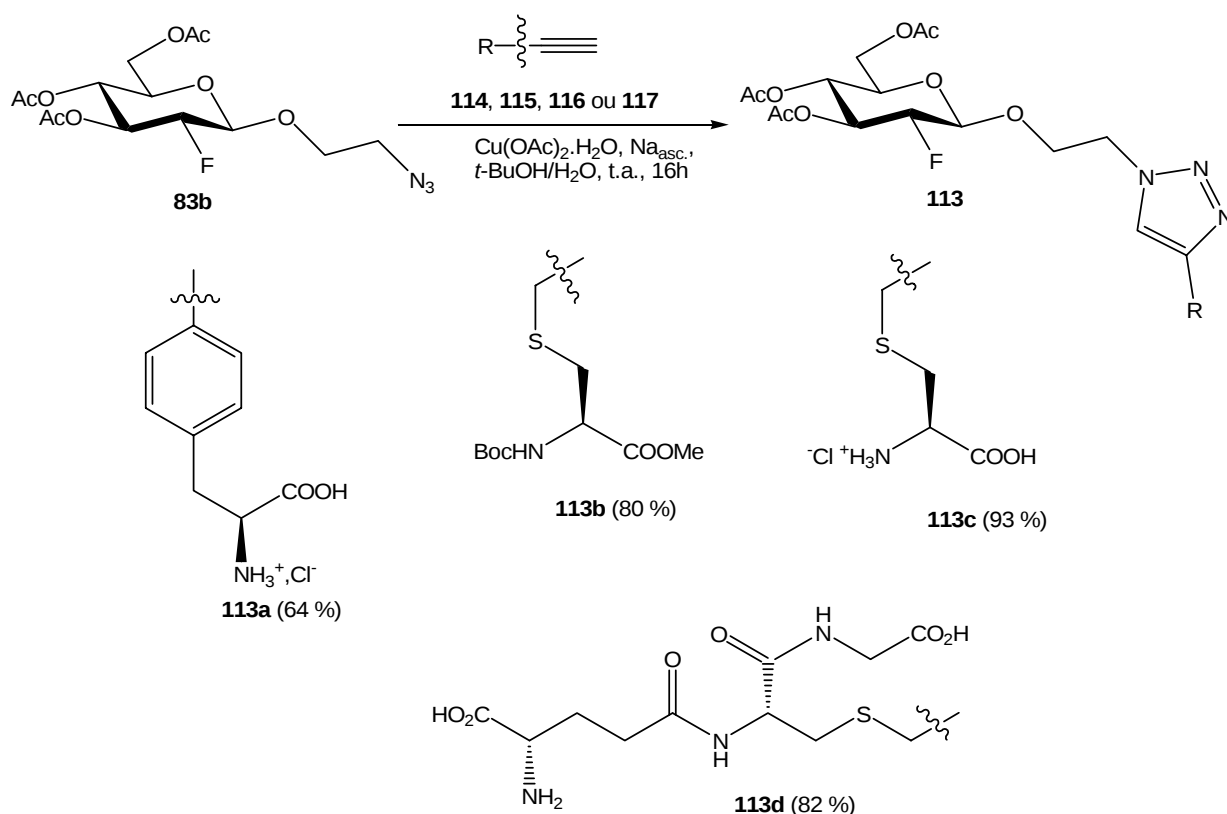
Schéma 119 : Propargylation du L-gluthation

Les différents acides aminés propargylés modèles et le tripeptide étant disponibles, nous avons étudié le couplage avec l'azido sucre **83b**.

IV. Couplage à l'azido sucre par click chemistry

1) Synthèse des références froides

Le composé **83b** et les différents substrats propargylés **114**, **115**, **116** et **117** en main, le couplage par réaction de click chemistry a été testé pour conduire aux triazoles **113**. Pour ce faire, la méthode de réduction du cuivre (II) en présence d'ascorbate de sodium a été utilisée en raison de la simplicité de son mode préparatoire¹⁰⁵. Ainsi, pour chacun des couplages, un équivalent d'azide et un équivalent d'alcyne sont solubilisés dans un mélange tertibutanol/eau, puis 0,1 équivalent de d'acétate cuivrique monohydrate ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) et 0,2 équivalent d'ascorbate de sodium sont additionnés. Après une nuit de réaction, les produits de couplage sont obtenus (schéma 120).



La cycloaddition entre le sucre **83b** et les différents substrats propargylés a conduit aux composés souhaités **113a**, **113b**, **113c** et **113d** avec des rendements variant de 64 % à 93 %. La structure des produits obtenus a été déterminée par RMN et par spectroscopie de masse.

Pour conclure sur cette partie, l'utilisation de la réaction de click chemistry s'est avéré simple, efficace et stéréosélective pour accéder aux références froides désirées **113**. Les résultats obtenus dans les réactions de couplage sont très encourageants pour résoudre le problème du marquage des peptides par des groupes prosthétiques glucidiques. Pour ce faire il faudra, en prolongement de ce travail, procéder au marquage du sucre puis à la réaction de cycloaddition ou effectuer le couplage puis le marquage. Cependant cette dernière phase risque d'être problématique pour des raisons de fragilité des peptides dans les conditions du marquage.

2) Généralisation des couplages alcynes - azido sucres

La stratégie de couplage sucre-acide aminé que nous proposons n'a pas encore été décrite. Outre l'application recherchée pour le marquage de peptides, elle pourrait s'appliquer à la synthèse d'analogues de glycopeptides. Les sucres sont naturellement associés aux peptides dans les glycopeptides et les glycoprotéines. Les sucres peuvent jouer différents rôles, comme avoir un effet sur la structuration tridimensionnelle du peptide ou être reconnus par les systèmes protéiques comme les lectines. Pour étudier ce rôle la synthèse de modèles de glycopeptides est très intéressante mais assez complexe. Elle passe par exemple, par la synthèse d'acides aminés glycosylés puis leur incorporation dans un peptide synthétique. La glycosylation directe des peptides est plus difficile à maîtriser. Des solutions ont été proposées récemment pour répondre à cette question. La stratégie de "chemical ligation" proposée par Bertozzi ou Kiessling fait appel par exemple à la réaction de Staudinger^{108, 109, 110, 111}.

Nous avons pensé qu'il était utile d'examiner les possibilités offertes par les réactions de cycloaddition sucres-peptides en testant plusieurs sucres azidés sur les différents acides aminés et le glutathion propargylé qui est un bon modèle de peptide. Il est à noter que cette réaction de propargylation peut être effectuée sur le glutathion libre et donc pourrait s'étendre à tout peptide comportant un résidu cystéine. Nous avons testé trois sucres importants en biologie comme le mannose **89**, le galactose **110** et le glucose **125** tous porteur d'une aglycone azidée.

Avant de débiter ces couplages, le composé **125**¹¹² a été préparé classiquement en mettant le glucose pentaacétate **126** en réaction avec le 2-bromoéthanol et l'éthérate de

trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) pour conduire au composé **127**⁹² avec 60 % de rendement. Après substitution de l'atome de brome par action de l'azoture de sodium dans le diméthylformamide, le composé **125** est isolé avec 98 % de rendement (schéma 121).

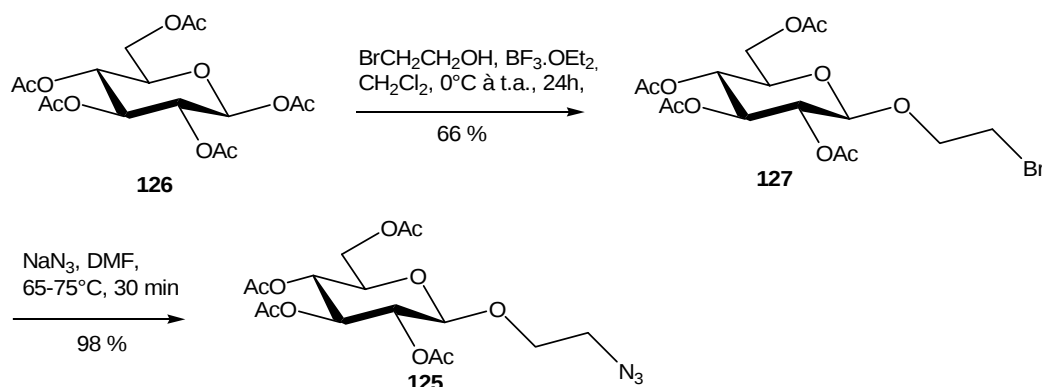
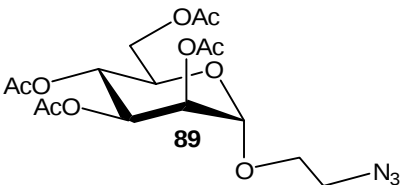
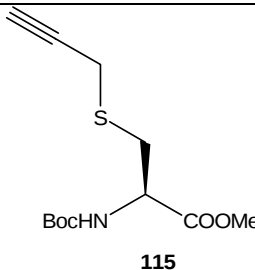
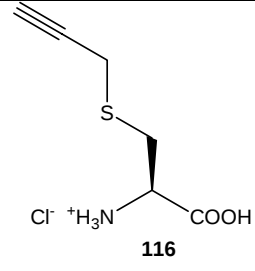
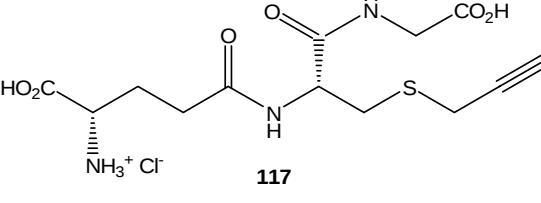


Schéma 121 : Préparation de **125**

Les différents sucres **89**, **110** et **125** ont été couplés avec les dérivés d'acides aminés **115**, **116** et **117** dans les mêmes conditions réactionnelles que celle précédemment décrites pour conduire à une banque de triazoles avec des rendements de 60 à 90 %. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Sucres	biomolécules	Rendements
 89	 115	128a 90 %
	 116	128b 75 %
	 117	128c 85 %

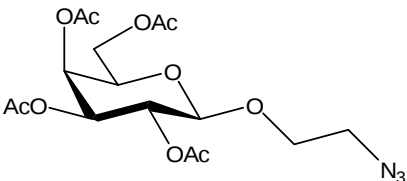
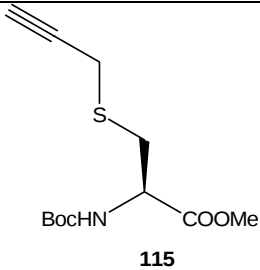
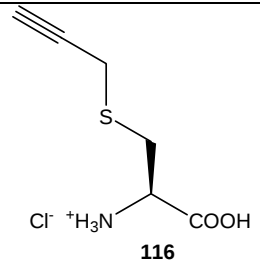
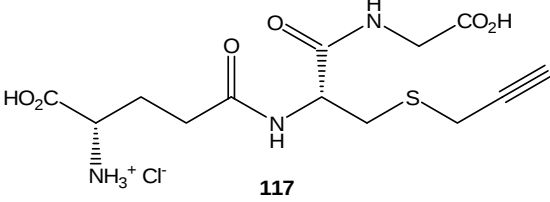
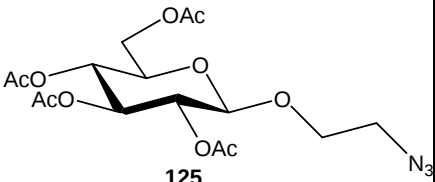
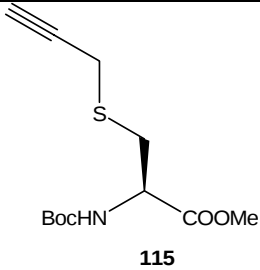
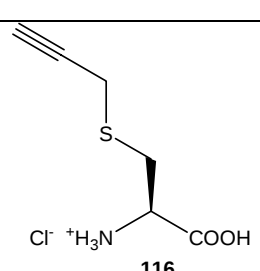
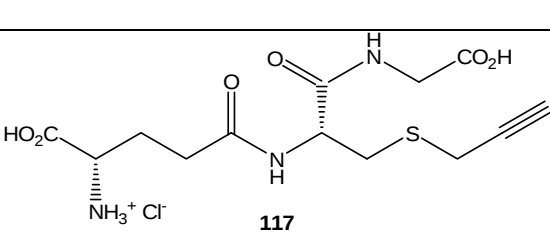
 110	 115	129a 73 %
	 116	129b 62 %
	 117	129c 60 %
 125	 115	130a 73 %
	 116	130b 70 %
	 117	130c 83 %

Tableau 8 : Banque de triazoles

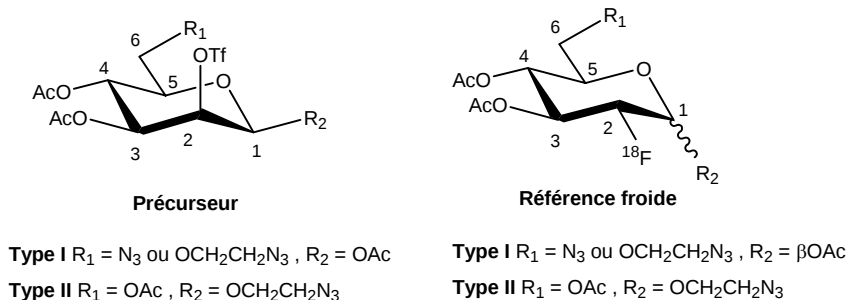
Conclusion générale

Conclusion générale

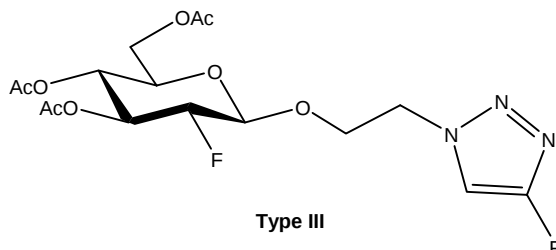
L'objectif de ce travail de thèse, était de valider un concept selon lequel des peptides ou des protéines pourraient être marqués au fluor-18 de façon simple, efficace et stéréosélective à l'aide d'une réaction de cycloaddition entre une molécule analogue du FDG, fonctionnalisée par un motif azide et un peptide modèle porteur d'une fonction alcyne. L'essentiel de mon travail réalisé dans le cadre d'un programme européen pluridisciplinaire a consisté à synthétiser les précurseurs de marquages et leurs références froides à partir de sucres simples.

Dans un premier temps, la position 6 du sucre a été fonctionnalisée par un motif azide et par un bras azidoéthyl. Les synthèses de ces précurseurs de marquages et de leurs références froides se sont avérées longues et difficiles à mettre en œuvre. Ceci est dû à l'utilisation d'orthoesters dont l'ouverture n'est pas sélective et à la fragilité de l'acétate anomère présent sur toutes nos molécules. Néanmoins, les produits souhaités ont été obtenus. Ces molécules dites de première génération ont été testées en « chimie chaude » mais un faible taux d'incorporation de fluor-18 a été observé.

Ceci nous a conduit à imaginer et préparer, une deuxième génération de groupements prosthétiques (type II) possédant le bras azidoéthyl en position anomère du sucre. La synthèse de l'anomère α plus triviale a été réalisée pour conduire au produit désiré. Le marquage de ce dernier n'a révélé aucune incorporation de fluor-18. L'encombrement stérique induit par la présence du bras azido sur la face α du sucre pourrait expliquer l'absence de marquage. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons préparé l'anomère de configuration β qui a été également testé en « chimie chaude ». Les premiers résultats de marquages, avec 35 % d'incorporation de fluor 18, sont très encourageants.



D'autre part, nous avons étudié la fonctionnalisation de la cystéine, la phénylalanine et le glutathion par un groupement alcyne. Les composés obtenus nous a permis de tester le couplage par « click chemistry ». Ainsi, la synthèse des références froides de type III a été réalisée avec de bons rendements et une bonne sélectivité.



Ces résultats préliminaires en chimie froide sont très prometteurs pour la suite de ce travail, qui va consister à tester le même type de couplage en « chimie chaude » pour valider notre stratégie de couplage sucre-acide aminé.

De plus, l'opportunité de posséder des dérivés d'acides aminés fonctionnalisés avec un groupement alcyne, nous a permis d'utiliser cette stratégie pour préparer une série de dérivés triazoles. Nous avons testé trois sucres importants en biologie comme le glucose, le mannose et le galactose tous porteurs d'une aglycone azidée. Cette stratégie de couplage rapide acide aminé-sucre pourra être utilisée dans un contexte autre que l'imagerie et qui suscite également un grand intérêt, celui des analogues de glycopeptides.

Bibliographie

- (1) a/ Bendriem, B.; Townsend, D. W. *The theory and practice of 3D PET In Developments In Nuclear Medicine*, v. 32 ; Kluwer Academic Publishers, Ed., 1998, 167 p.
- b/ Bendriem, B.; De Dreuille, O. *Rev. Eur. Technol. Biomed.*, **1998**, 7, 114-12.
- (2) Ido, T.; Wan, C. N.; Casella, V.; Fowler, J. S.; Wolf, A. P.; Reivich, M.; Kuhl, D. E. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1978**, 14, 175.
- (3) Ter-Pogossian, M. M.; Phelps, M. E.; Hoffman, E. J.; Mullani, N. A. *radiology* **1975**, 114, 89.
- (4) Ametamey, S. M.; Honer, M.; Schubiger, P. A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1501.
- (5) Turkington, T. G. *J. Nucl. Med. Technol.* **2001**, 29, 4.
- (6) Semah, F.; Tamas C.; Syrota A. *STV* **2004**, 16, 471.
- (7) Ido, T.; Wan, C. N.; Fowler, J. S.; Wolf, A. P. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2341.
- (8) Hamacher, K.; Coenen, H. H.; Stocklin, G. *J. Nucl. Med.* **1986**, 27, 235.
- (9) Fuchtnet, F.; Steinbach, J.; Mading, P.; Johannsen, B. *Appl. Radiat. Isot.* **1996**, 47, 61.
- (10) Kopka, K.; Schober, O.; Wagner, S. *Basic Res. Cardiol.* **2008**, 103, 131.
- (11) Schubiger, P. A.; Lehmann, L.; Friebe, M. *PET Chemistry In Ernst Schering fondation symposium proceeding*; Springer Berlin Heidelberg, Ed., 2007, Vol. 64, pp. 15-111.
- (12) Hebel, D.; Kirk, K. L.; Cohen, L. A.; Labroo, V. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 619.
- (13) Ogawa M.; Hatano K.; Oishi S.; Kawasumi Y.; Fujii N.; Kawaguchi M.; Doi R.; Imamura M.; Yamamoto M.; Ajito K.; Mukai T.; Saji H.; Ito K. *Nucl. Med. Biol.* **2003**, 30, 1.
- (14) Okarvi, S. M. *Eur. J. Nucl. Med.* **2001**, 28, 929.
- (15) Fichna, J.; Janecka, A. *Bioconjugate Chem.* **2003**, 14, 3.
- (16) Guhlke, S.; Wester, H. J.; Bruns, C.; Stoecklin, G. *Nucl. Med. Biol.* **1994**, 21, 819.
- (17) Wust, F.; Hultsch, C.; Bergmann, R.; Johannsen, B.; Henle, T. *Appl. Radiat. Isot.* **2003**, 59, 43.
- (18) Hostetler, E.D.; Edwards, W.B.; Anderson, C.J.; Welch, M.J. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, S720-722.
- (19) Lang, L.; Eckelman, W. C. *Appl. Radiat. Isot.* **1994**, 45, 1155.
- (20) Lang, L.; Eckelman, W. C. *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, 48, 169.

- (21) Block, D.; Coenen, H. H.; Stoecklin, G. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1988**, 25, 185.
- (22) Muller-Platz, C. M.; Kloster, G.; Legler, G.; Stocklin, G. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1982**, 1645.
- (23) Garg, P. K.; Garg, S.; Zalutsky, M. R. *Bioconjugate Chem.* **1991**, 2, 44.
- (24) Vaidyanathan, G.; Zalutsky, M. R. *Bioconjugate Chem.* **1994**, 5, 352.
- (25) Shai, Y.; Kirk, K. L.; Channing, M. A.; Dunn, B. B.; Lesniak, M. A.; Eastman, R. C.; Finn, R. D.; Roth, J.; Jacobson, K. A. *Biochemistry* **1989**, 28, 4801.
- (26) Jelinski, M.; Hamacher, K.; Coenen, H. H. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, 45, 217.
- (27) Kilbourn, M. R.; Dence, C. S.; Welch, M. J.; Mathias, C. J. *J. Nucl. Med.* **1987**, 28, 462.
- (28) Chang, Y. S.; Jeong, J. M.; Lee, Y.-S.; Kim, H. W.; Rai, G. B.; Lee, S. J.; Lee, D. S.; Chung, J.-K.; Lee, M. C. *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16, 1329.
- (29) Wester, H. J.; Hamacher, K.; Stoecklin, G. *Nucl. Med. Biol.* **1996**, 23, 365.
- (30) Shiue, C.; Wolf, A.; Hainfeld, J. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, 26, 287–289.
- (31) Berndt, M.; Pietzsch, J.; Wuest, F. *Nucl. Med. Biol.* **2007**, 34, 5.
- (32) De Bruin, B.; Kuhnast, B.; Hinnen, F.; Yaouancq, L.; Amessou, M.; Johannes, L.; Samson, A.; Boisgard, R.; Tavitian, B.; Dolle, F. *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16, 406.
- (33) Glaser, M.; Karlsen, H.; Solbakken, M.; Arukwe, J.; Brady, F.; Luthra, S. K.; Cuthbertson, A. *Bioconjugate Chem.* **2004**, 15, 1447.
- (34) Schirmacher, R.; Bradmoeller, G.; Schirmacher, E.; Thews, O.; Tillmanns, J.; Siessmeier, T.; Bucholz, H. G.; Bartenstein, P.; Waengler, B.; Niemeyer, C. M.; Jurkschat, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6047.
- (35) Schirmacher, E.; Waengler, B.; Cypryk, M.; Bradtmoeller, G.; Schaefer, M.; Eisenhut, M.; Jurkschat, K.; Schirmacher, R. *Bioconjugate Chem.* **2007**, 18, 2085.
- (36) Marik, J.; Sutcliffe, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6681.
- (37) Glaser, M.; Årstad, E. *Bioconjugate Chem.* **2007**, 18, 989.
- (38) Pacak, J.; Tocik, Z.; Cerny, M. *Chem. Commun.* **1969**, 77 pp..
- (39) Tsuchiya, T. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 91.

- (40) Adamson, J.; Foster, A. B.; Hall, L. D.; Johnson, R. N.; Heese, R. H. *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 351.
- (41) Korytnyk, W.; Valentekovic-Horvath, S.; Petrie, C. R. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2547.
- (42) Adam, M. J. *Chem. Commun.* **1982**, 730.
- (43) Hamacher, K. *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 291.
- (44) Deferrari, J. O.; Gros, E. G.; Mastronardi, I. O. *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 432.
- (45) Pozsgay, V.; Glaudemans, C. P. J.; Robbins, J. B.; Schneerson, R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10249.
- (46) Toyokuni, T.; Dileep Kumar, J.; Gunawan, P.; Basarah, E. S.; Liu, J.; Barrio, J. R.; Satyamurthy, N. *Mol. Imag. Biol.* **2004**, *6*, 324.
- (47) Kovac, P. *Carbohydr. Res.* **1986**, *153*, 168.
- (48) Binkley, R. W.; Ambrose, M. G.; Hehemann, D. G. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 203.
- (49) Pacsu, E. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1945**, *1*, 77.
- (50) Kochetkov, N. K.; Bochkov, A. F. *Methods Carbohydr. Chem.* **1972**, *6*, 480.
- (51) Kochetkov, N. K.; Bochkov, A. F.; Sokolovskaya, T. A.; Snyatkova, V. J. *Carbohydr. Res.* **1971**, *16*, 17.
- (52) Mazurek, M.; Perlin, A. S. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1918.
- (53) Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2199.
- (54) Lemieux, R. U.; Hayami, J. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2162.
- (55) Chapleur, Y.; Castro, B.; Gross, B. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1615.
- (56) Reynolds, D. D.; Evans, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 66.
- (57) Haines, A. H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, *33*, 11.
- (58) Haellgren, C.; Hindsgaul, O. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 453.
- (59) Utille, J. P.; Priem, B. *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 431.
- (60) Wessel, H. P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247.
- (61) Konishi, F.; Esaki, S.; Kamiya, S. *Agr. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 1629.
- (62) Soli, E. D.; Manoso, A. S.; Patterson, M. C.; DeShong, P.; Favor, D. A.; Hirschmann, R.; Smith, A. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3171.
- (63) Excoffier, G.; Gagnare, D.; Utille, J. P. *Carbohydr. Res.* **1975**, *39*, 368.

- (64) Eguchi, T.; Sasaki, S.; Huang, Z.; Kakinuma, K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3979.
- (65) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503.
- (66) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2412.
- (67) Koenigs, W.; Knorr, E. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1901**, 34, 957 to 981.
- (68) Helferich, B.; Schmitz-Hillebrecht, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66B, 378.
- (69) Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763.
- (70) Ogawa, T.; Matsui, M. *Carbohydr. Res.* **1976**, 51, C13-C18.
- (71) Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1981**, 431.
- (72) Lindberg, B. *Acta Chem. Scand.* **1949**, 3, 151.
- (73) Lemieux, R. U.; Shyluk, W. P. *Can. J. Chem.* **1953**, 31, 528.
- (74) Ogawa, T.; Beppu, K.; Nakabayashi, S. *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, C6-C9.
- (75) Dahmen, J.; Frejd, T.; Magnusson, G.; Noori, G. *Carbohydr. Res.* **1983**, 114, 328.
- (76) Schmidt, R. R. *Angew. Chem.Int. Ed.* **1986**, 98, 213.
- (77) Schmidt, R. R.; Gaden, H.; Jatzke, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 327.
- (78) Quagliotto, P.; Viscardi, G.; Barolo, C.; D'Angelo, D.; Barni, E.; Compari, C.; Duce, E.; Fisicaro, E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9857.
- (79) Lindhorst, T. K.; Kotter, S.; Krallmann-Wenzel, U.; Ehlers, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 823.
- (80) Watt J.; Williams S. *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1982.
- (81) Evans, M. E.; Parrish, F. W. *Carbohydr. Res.* **1977**, 54, 105.
- (82) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, 41, 643.
- (83) David, S.; Pascard, C.; Cesario, M. *Nouv. J. Chim.* **1979**, 3, 63.
- (84) Bouchra, M.; Calinaud, P.; Gelas, J. *Carbohydr. Res.* **1995**, 267, 227.
- (85) Nicolaou, K. C.; Ladduwahetty, T.; Randall, J. L.; Chucholowski, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2466.
- (86) Paulsen, H.; Lockhoff, O. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3102.
- (87) Crich, D.; Dai, Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1681.
- (88) Mayato, C.; Dorta, R.; Vazquez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2385.

- (89) Dong, H.; Pei, Z.; Angelin, M.; Bystroem, S.; Ramstroem, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3694.
- (90) Lattrell, R.; Lohaus, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 901.
- (91) Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stuetz, A. E. *Carbohydr. Res.* **1983**, *118*, C5-C6.
- (92) Davis, B. G.; Maughan, M. A. T.; Green, M. P.; Ullman, A.; Jones, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 245.
- (93) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397.
- (94) Dong, H.; Pei, Z.; Bystroem, S.; Ramstroem, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1499.
- (95) Voccia, S.; Aerts, J.; Lemaire, C.; Luxen, A.; Morelle, J.; Phillippart, G.; *Method for the preparation of reactive fluoride*, WO2008128306 (A1), **2008**.
- (96) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- (97) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- (98) Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.
- (99) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- (100) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- (101) Kayser, B.; Altman, J.; Beck, W. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2475.
- (102) Lei, H.; Stoakes, M. S.; Schwabacher, A. W.; Herath, K. P. B.; Lee, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4206.
- (103) Marrone, L.; Siemann, S.; Beecroft, M.; Viswanatha, T. *Bioorg. Chem.* **1996**, *24*, 401.
- (104) Du Vigneaud, V.; Loring, H. S.; Craft, H. A. *J. Biol. Chem.* **1934**, *105*, 481.
- (105) Struthers, H.; Spingler, B.; Mindt, T. L.; Schibli, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6173.
- (106) Falck, J. R.; Sangras, B.; Capdevila, J. H., *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1062.
- (107) Patt, J. T.; Patt, M. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 1229.
- (108) Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007.
- (109) Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* **2001**, *17*, 1.
- (110) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science* **2001**, *291*, 2357.

- (111) Dube, D. H.; Prescher, J. A.; Quang, C. N.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 4819.
- (112) Mackie, D. M.; Maradufu, A.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1986**, *150*, 23.
- (113) Dowlut, M.; Hall, D. G.; Hindgsgaul, O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9809.
- (114) Hayes, W.; Osborn, H. M. I.; Osborne, S. D.; Rastall, R. A.; Romagnoli, B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7983.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

I. Indications générales

Les solvants ont été distillés avant usage : le méthanol et l'éthanol sur magnésium, le THF sur sodium en présence de benzophénone.

L'avancement des réactions est suivi par chromatographie sur couches minces sur des plaques de silices Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck), contenant un révélateur des groupements fluorescents chromophores dans l'ultraviolet (254 nm). La visualisation est faite sous lumière U.V. et par pulvérisation soit d'une solution d'acide sulfurique 18 N dans le méthanol ou d'une solution de ninhydrine suivie d'un chauffage à 270°C.

La chromatographie sur colonne a été réalisée avec de la silice DAVSIL 60Å (70-200 micron) GRACE Davison.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à 20°C sur un appareil Perkin Elmer automatique modèle 141 dans une cuve de 10 cm de longueur pour tous les solvants classiques sauf pour l'eau, où la longueur de la cuve est de 5 cm.

Les points de fusion ont été pris en capillaire sur un appareil Tottoli et ne sont pas corrigés.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service d'analyse de l'UMR 7565 sur un appareil Thermofinnigan FlashEA 1112.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer spectrum 1000 en film ou en pastille de KBr. Les fréquences indiquées correspondent à des maxima d'absorption et sont exprimés en cm⁻¹.

Les spectres RMN ont été enregistrés soit sur un appareil Bruker DRX 400, soit sur un appareil Bruker AC 250. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, et les spectres du proton sont calibrés par rapport au pic résiduel du solvant deutérés (CDCl₃ = 7,26, CD₃OD = 3,31, D₂O = 4,8) ceux du carbone 13 sont calibrés sur le signal du solvant (CDCl₃ = 77,16, CD₃OD = 49). Les spectres du fluor sont calibrés par rapport à CFCl₃ comme référence externe. Les attributions des signaux ont été confirmées par des expériences bidimensionnelles (COSY, HMQC, HMBC).

Pour la description des produits, on utilisera les abréviations suivantes :

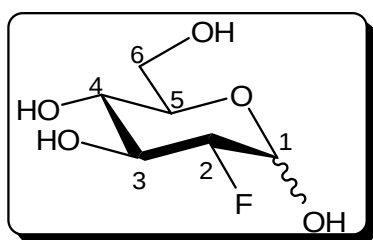
s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet

Les spectres de masse ont été effectués au service commun de UHP sur un spectromètre MICROMASS PLATFORM II pour la basse résolution et un appareil *micro*TOF_Q Bruker pour la haute résolution.

II. Description des produits

2-désoxy-2-fluoro-D-glucose **FDG**

Le composé **37** (5,6 g ; 16 mmoles) est dissous dans 85 ml de méthanol anhydre et un petit morceau de sodium est ajouté. Après 30 minutes de réaction à température, le milieu est neutralisé avec de la résine H⁺ (ambertite IRA 120 H⁺). La résine est filtrée et le filtrat est concentré sous pression réduite pour fournir 3,1 g (rendement quantitatif) de **FDG**.



Formule brute : C₆H₁₁O₅F

M = 182,06 g.mol⁻¹

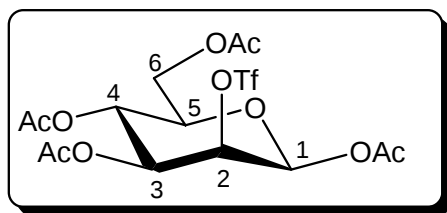
α/β : 50/50

Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, D₂O)⁴⁰: δ (ppm) 3,06-3,73 (m, 5H, H-3, H-4, H-6 et H-6') ; 3,85 (ddd, 0,5H, $J_{1-2} = 8,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-F} = 50,0$ Hz, H-2 β) ; 4,11 (ddd, 0,5H, $J_{1-2} = 4,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-F} = 49,0$ Hz, H-2 α) ; 4,59 (dd, 0,5H, $J_{1-F} = 2,5$ Hz, H-1) ; 5,18 (d, 0,5H, H-1 α).

1,3,4,6-Tétra-O-acétyl-2-O-trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranose **1**

Le composé **34** (8 g ; 23,0 mmoles) est dissous dans 60 ml de dichlorométhane puis le mélange réactionnel est refroidi à -15° C. A cette solution froide, on additionne successivement 4 ml de pyridine et 3,9 ml d'anhydride triflique (23,0 mmoles). Le mélange est laissé remonter à température ambiante et agité pendant 4 heures, puis il est lavé avec 60 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et 60 ml d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Après recristallisation dans l'éthanol, 8,18 g (75 %) du composé **1** sont obtenus.

**Formule brute :** $C_{15}H_{19}O_{12}F_3S$ **M** = 480,36 g.mol⁻¹**R_f** = 0,43 (Hexane/ AcOEt : 1/1)**P_f** = 121°C (EtOH) (Litt.⁴⁵ : 118-120°C)

Poudre blanche

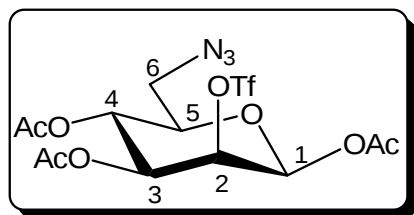
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)⁴⁶: δ (ppm) 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,13 (s, 3H, CH₃) ; 2,19 (s, 3H, CH₃) ; 3,95 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 4,20 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,27 (dd, 1H, H-6') ; 5,16 (d, 1H, $J_{2-3} = 2,5$ Hz, H-2) ; 5,21 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,31 (dd, 1H, H-4) ; 5,94 (s, 1H, H-1).

RMN ¹⁹F (235 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -74,3.

3,4-Di-O-acétyl-6-azido-6-désoxy-2-(trifluorométhanesulfonyl)-β-D-mannopyranose **22a**

Le produit **39a** (178 mg ; 0,5 mmoles) est dissous dans l'acétone (4 ml) puis 0,11 ml d'une solution molaire d'acide chlorhydrique sont ajoutés à 10°C. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante et agité pendant 20 minutes puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 100 ml de dichlorométhane et lavé à l'eau (4 x 3 ml). Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation du solvant, 163 mg de brut sont obtenus.

Le brut est dissous dans du dichlorométhane (4 ml) et de la pyridine (0,09 ml) est additionnée. Après refroidissement à -20°C, l'anhydride triflique (0,1 ml ; 0,6 mmoles) est ajouté. Après 1 heure de réaction le milieu réactionnel est dilué avec 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaHCO₃ (4 ml) , à l'eau (4 ml), puis séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/ AcOEt (1/1) pour fournir 52 mg du produit **22a** avec un rendement sur deux étapes de 22 %.

**Formule brute :** $C_{13}H_{16}O_{10}N_3F_3S$ **M** = 463,34 g.mol⁻¹**R_f** = 0,56 (Hexane/AcOEt : 6/4)**IR (film)** : 2107 (N₃), 1759 (CO)

Huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,14 (s, 3H, CH₃) ; 2,19 (s, 3H, CH₃) ; 3,35 (dd, 1H, $J_{5-6} = 3,0$, $J_{6-6'} = 13,5$ Hz, H-6) ; 3,47 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 6,5$ Hz, H-6') ; 3,81

(ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 5,16 (d, 1H, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 5,20 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,27 (dd, 1H, H-4) ; 5,94 (s, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,8 (CH_3) ; 20,8 (CH_3) ; 21,0 (CH_3) ; 51,1 (C-6) 66,1 (C-4) ; 69,9 (C-3) ; 75,2 (C-5) ; 81,6 (C-2) ; 89,3 (C-1) ; 118,9 (q, $J_{\text{C-F}} = 319, 3$ Hz, CF_3), 168,3 (CO) ; 169,7 (CO) ; 170,2 (CO).

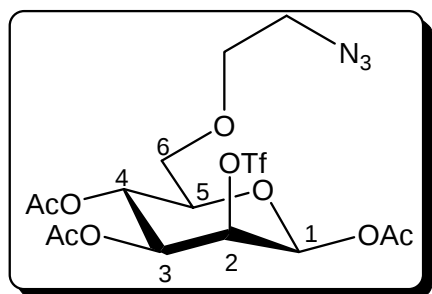
RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -74,5.

HRMS (ESI $^+$) m/z : calculé pour : $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{N}_3\text{F}_3\text{SNa}$: 486,0401 ; trouvé : 486,0442.

1,3,4-Tri-*O*-acétyl-6-(2-azidoéthyl)-2-(trifluorométhanesulfonyl)- β -D-mannopyranose **22b**

Le produit **39b** (287 mg ; 0,71 mmoles) est dissous dans l'acétone (6 ml) puis 0,24 ml d'une solution molaire d'acide chlorhydrique d'HCl sont ajoutés à 10°C. Le mélange est laissé revenir à la température ambiante puis agité pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré à sec, le résidu est repris dans 100 ml de dichlorométhane et lavé à l'eau (4 x 5 ml). Après séchage sur Na_2SO_4 et concentration sous pression réduite.

Le résidu brut (191 mg) est dissous dans du dichlorométhane (4 ml) et de la pyridine (0,1 ml) est additionnée. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C, et l'anhydride triflique (0,09 ml ; 0,6 mmoles) est ajouté. Après 1h25 de réaction le milieu réactionnel est dilué avec 150 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaHCO_3 (7 ml), à l'eau (3 x 5 ml), puis séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/ AcOEt (1/1) pour donner 65 mg du composé **22b** avec un rendement sur deux étapes de 18 %.



Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$

M = 507,39 g.mol $^{-1}$

R_f = 0,49 (Hexane/AcOEt : 6/4)

IR (film) : 2107 (N_3), 1754 (CO)

$[\alpha]_{\text{D}}$ = 3,3 ($c = 0,5$; CHCl_3)

Huile incolore

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,13 (s, 3H, CH_3) ; 2,17 (s, 3H, CH_3) ; 3,39 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, H-8 et H-8') ; 3,59-3,71 (m, 4H, H-6, H-6', H-7 et H-7') ; 3,81

(ddd, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 3,0$, $J_{5-6'} = 5,5$ Hz, H-5) ; 5,15 (d, 1H, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 5,21 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,30 (dd, 1H, H-4) ; 5,92 (s, 1H, H-1).

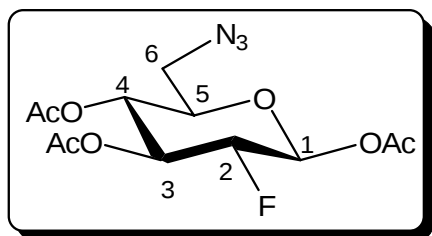
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 (2 CH_3) ; 21,0 (CH_3) ; 51,1 (C-8) ; 65,7 (C-4) ; 70,0 (C-3) ; 70,2 (C-7) ; 71,0 (C-6) ; 75,4 (C-5) ; 81,8 (C-2) ; 89,5 (C-1) ; 118,9 (q, $J_{\text{C-F}} = 319,3$ Hz, CF_3) ; 168,4 (CO) ; 169,7 (CO) ; 170,3 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ -74,5.

HRMS (ESI $^+$) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{SNa}$: 530,0663 ; trouvé : 530,0659.

1,3,4-Tri-O-acétyl-6-azido-2,6-didésoxy-2-fluoro- β -D-glucopyranose β **23a**

Le composé **76** (270 mg ; 0,58 mmoles) est dissous dans 10 ml de pyridine, puis 162 mg (2,49 mmoles) de NaN_3 sont additionnés. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 1 heure, il est ensuite refroidit et dilué avec 5 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 100 ml de dichlorométhane et la phase organique résultante est séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice fournit 82 mg (43 %) du dérivé β **23a** et 104 mg (54 %) du dérivé α **23a**.



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_7$

M = 333,27 g.mol $^{-1}$

R_f = 0,41 (Hexane/ AcOEt : 8/2)

IR (film) : 2108 (N_3), 1757 (CO)

$[\alpha]_{\text{D}}$ = 43,4 ($c = 1,0$; CHCl_3)

P_f = 148-150°C

Poudre blanche

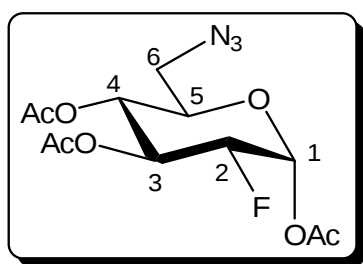
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,07 (s, 3H, CH_3) ; 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,20 (s, 3H, CH_3) ; 3,34 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 6,0$, $J_{6-6'} = 13,5$ Hz, H-6') ; 3,43 (dd, 1H, $J_{5-6} = 3,0$ Hz, H-6) ; 3,84 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 4,47 (ddd, 1H, $J_{1-2} = 8,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-\text{F}} = 51,0$ Hz, H-2) ; 5,06 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,39 (ddd, 1H, $J_{3-\text{F}} = 14,0$ Hz, H-3) ; 5,81 (dd, 1H, $J_{1-\text{F}} = 3,0$ Hz, H-1).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 (CH_3) ; 21,0 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 50,8 (C-6) ; 69,1 (d, $J_{4-\text{F}} = 7$ Hz, C-4) ; 73,0 (d, $J_{3-\text{F}} = 20$ Hz, C-3) ; 74,1 (C-5) ; 88,5 (d, $J_{2-\text{F}} = 193$ Hz, C-2) ; 91,4 (d, $J_{1-\text{F}} = 25$ Hz, C-1) ; 169,2 (CO) ; 169,9 (CO) ; 170,3 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -201,3.

HRMS (ESI^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_7\text{Na}$: 356,0864 ; trouvé : 356,0912.

1,3,4-Tri-O-acétyl-6-azido 2,6-didésoxy -2-fluoro- α -D-glucopyranose α 23a



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_7$

M = 333,27 g.mol $^{-1}$

R_f = 0,34 (Hexane/ AcOEt : 8/2)

IR (film) : 2098 (N_3), 1758 (CO)

$[\alpha]_{\text{D}}$ = 139,6 (c = 1,1 ; CHCl_3)

poudre blanche

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,08 (s, 3H, CH_3) ; 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,23 (s, 3H, CH_3) ; 3,30 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 5,0$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6') ; 3,44 (dd, 1H, $J_{5-6} = 3,0$ Hz, H-6) ; 4,06 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 4,67 (ddd, 1H, $J_{1-2} = 4,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-F} = 48,0$ Hz, H-2) ; 5,10 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,56 (ddd, 1H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3) ; 6,46 (d, 1H, H-1).

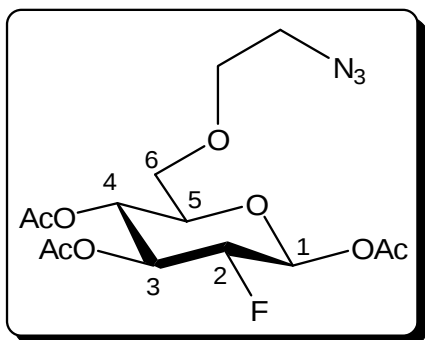
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,8 (CH_3) ; 21,9 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 50,6 (C-6) ; 68,6 (d, $J_{4-F} = 7$ Hz, C-4) ; 70,5 (d, $J_{3-F} = 20$ Hz, C-3) ; 70,8 (C-5) ; 86,3 (d, $J_{2-F} = 196$ Hz, C-2) ; 88,3 (d, $J_{1-F} = 23$ Hz, C-1) ; 168,8 (CO) ; 169,7 (CO) ; 170,4 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) - 202,3.

HRMS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_7\text{Na}$: 356,0864 ; trouvée : 356,0887.

1,3,4-Tri-O-acétyl-6-O-(2-azidoéthyl)-2-désoxy-2-fluoro- β -D-glucopyranose β 23b

Le composé **80** (136 mg ; 0,27 mmoles) est dissous dans 5 ml de diméthylformamide sous atmosphère d'argon, puis 75 mg (1,15 mmoles) de NaN_3 sont additionnés. Après chauffage à 75 °C pendant 30 minutes, le mélange réactionnel est laissé revenir à la température ambiante, puis il est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est dilué avec 5 ml d'eau et la phase aqueuse est extraite avec 2 x 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange d'hexane/AcOEt (7/3) permet d'obtenir 45 mg (45 %) du composé β 23b et 35 mg (34 %) du composé α 23b.



Formule brute : $C_{14}H_{20}F N_3O_8$

M = 377,32 g.mol⁻¹

R_f = 0,27 (Hexane/ AcOEt : 7/3)

IR (film) : 2104 (N₃), 1756 (CO)

[α]_D = 40,2 (c = 0,6 ; CHCl₃)

Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,07 (s, 3H, CH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,19 (s, 3H, CH₃) ; 3,36 (dd, 2H, *J* = 5,0 Hz, H-8 et H-8') ; 3,57 (dd, 1H, *J*_{5-6'} = 5,0, *J*_{6-6'} = 12,5 Hz, H-6') ; 3,60-3,68 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 3,69 (dd, 1H, *J*₅₋₆ = 2,5 Hz, H-6) ; 3,81 (ddd, 1H, *J*₄₋₅ = 10,0 Hz, H-5) ; 4,45 (ddd, 1H, *J*₁₋₂ = 8,0, *J*₂₋₃ = 10,0, *J*_{2-F} = 52,0 Hz, H-2) ; 5,13 (dd, 1H, *J*₃₋₄ = 10,0 Hz, H-4) ; 5,39 (ddd, 1H, *J*_{3-F} = 14,0 Hz, H-3) ; 5,78 (dd, 1H, *J*_{1-F} = 3,0 Hz, H-1).

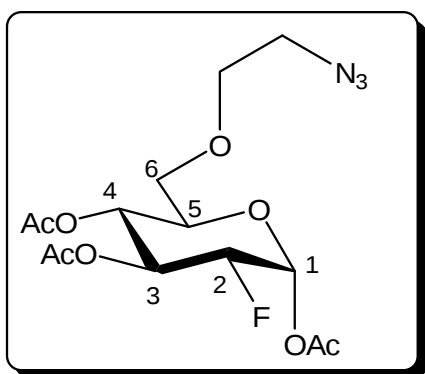
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,8 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 21,1 (CH₃) ; 50,8 (C-8) ; 68,4 (d, *J*_{4-F} = 8 Hz, C-4) ; 69,3 (C-6) ; 70,7 (C-7) ; 73,1 (d, *J*_{3-F} = 20 Hz, C-3) ; 74,3 (C-5) ; 88,2 (d, *J*_{2-F} = 192 Hz, C-2) ; 91,4 (d, *J*_{1-F} = 24 Hz, C-1) ; 169,1 (CO) ; 169,7 (CO) ; 170,2 (CO).

RMN ¹⁹F (235 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) - 201,4

HRMS (ESI⁺) *m/z* : [M+Na]⁺ calculé pour C₁₄H₂₀FN₃O₈Na : 400,1127 ; trouvé : 400,1117.

1,3,4-Tri-O-acétyl-6-O-(2-azidoéthyl)-2-désoxy-2-fluoro-α-D-glucopyranose

α **23b**



Formule brute : $C_{14}H_{20}FN_3O_8$

M = 377,32 g.mol⁻¹

R_f = 0,22 (Hexane/ AcOEt : 7/3)

IR (film) : 2104 (N₃), 1756 (CO)

Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,08 (s, 3H, CH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,21 (s, 3H, CH₃) ; 3,38 (dd, 2H, *J* = 5,0 Hz, H-8 et H-8') ; 3,59-3,67 (m, 4H, H-7, H-7', H-6 et H-6') ; 4,04 (ddd, 1H, *J*₅₋₆ = 2,0, *J*_{5-6'} = 4,0, *J*₄₋₅ = 10,0 Hz, H-5) ; 4,65 (ddd, 1H, *J*₁₋₂ = 4,0, *J*₂₋₃ = 10,0,

$J_{2-F} = 49,0$ Hz, H-2) ; 5,16 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,58 (ddd, 1H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3) ; 6,43 (dd, 1H, H-1).

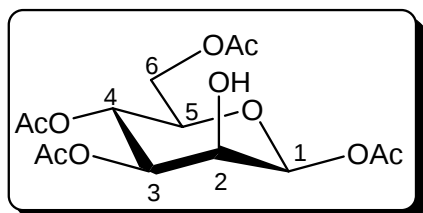
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,0 (CH_3) ; 21,2 (CH_3) ; 21,3 (CH_3) ; 50,5 (C-8) ; 68,4 (d, $J_{4-F} = 7$ Hz, C-4) ; 69,6 (C-6) ; 70,9 (C-7) ; 71,1 (d, $J_{3-F} = 20$ Hz, C-3) ; 71,4 (C-5) ; 86,6 (d, $J_{2-F} = 195$ Hz, C-2) ; 88,7 (d, $J_{1-F} = 22$ Hz, C-1) ; 169,21 (CO) ; 169,9 (CO) ; 170,6 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -202,3.

HRMS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_8\text{Na}$: 400,1127 ; trouvé : 400,1117.

1,3,4,6-Tétra-O-acétyl- β -D-mannopyranose **34**

Le composé **36** (24,62 g ; 64,0 mmoles) est dissous dans 62 ml d'acétone puis 14,5 ml d'une solution molaire d'acide chlorhydrique sont ajoutés à température ambiante. Après 10 minutes de réaction, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis dilué avec 400 ml de dichlorométhane. Cette phase organique est lavée avec 4 x 50 ml d'eau puis séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu précipite dans l'éther pour fournir 22,4 g (36 %) du dérivé **34**.



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$

M = 348,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f = 0,11 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

P_f = 150°C (EtOH) (Litt.⁴⁵ : 164-167°C)

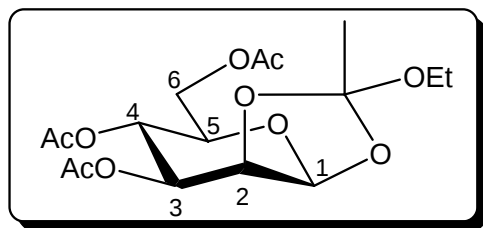
Poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)⁴⁷ : δ (ppm) 2,05 (s, 3H, CH_3) ; 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,12 (s, 3H, CH_3) ; 2,18 (s, 3H, CH_3) ; 3,78 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 2,0$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 4,13 (dd, 1H, $J_{6,6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,20 (t, 1H, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 4,32 (dd, 1H, H-6') ; 5,04 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,40 (dd, 1H, H-4) ; 5,58 (s, 1H, H-1).

3,4,6-Tri-O-acétyl-1,2-O-(1-éthoxyéthylidène)- β -D-mannopyranose **36**

Le composé **74** (60,4 g ; 146,88 mmoles) est dissous dans 180 ml d'acétonitrile et agité à température ambiante sous atmosphère d'azote, puis de la collidine (36 ml ; 272,42 mmoles) et de l'éthanol (36 ml ; 655,61 mmoles) sont ajoutés et le mélange est agité dans l'obscurité pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec 500 ml de dichlorométhane

et la phase organique résultante est lavée avec 2 x 100 ml d'eau, puis séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu précipite dans l'hexane pour fournir 34 g (59 %) du composé **36**.



Formule brute : C₁₆H₂₄O₁₀

M = 376,36 g.mol⁻¹

R_f = 0,46 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

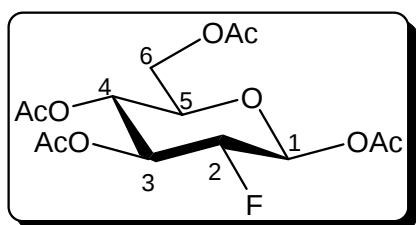
P_f = 103°C (EtOH) (Litt.⁴⁵ : 101-103°C)

Poudre rose clair

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)⁴⁶ : δ (ppm) 1,19 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃CH₂O) ; 1,76 (s, 3H, CH₃) ; 2,06 (s, 3H, CH₃) ; 2,08 (s, 3H, CH₃) ; 2,13 (s, 3H, CH₃) ; 3,50-3,63 (m, 2H, CH₃CH₂O) ; 3,68 (ddd, 1H, *J*₄₋₅ = 10,0, *J*₅₋₆ = 3,0, *J*_{5-6'} = 5,0 Hz, H-5) ; 4,15 (dd, 1H, *J*_{6,6'} = 12,0 Hz, H-6) ; 4,24 (dd, 1H, H-6') ; 4,61 (dd, 1H, *J*₁₋₂ = 2,5, *J*₂₋₃ = 4,0 Hz, H-2) ; 5,16 (dd, 1H, *J*₃₋₄ = 10,0 Hz, H-3) ; 5,31 (dd, 1H, H-4) ; 5,49 (d, 1H, H-1).

1,3,4,6-Tétra-O-acétyl-2-désoxy-2-fluoro-β-D-glucopyranose **38**

Le composé **34** (7 g ; 20,1 mmoles) est dissous dans 63 ml de diglyme et 7 ml de DAST (57,15 mmoles) sont additionnés. Le mélange est agité à 95-100 °C pendant 10 minutes, puis il est refroidi à 0 °C et 20 ml de MeOH sont ajoutés. Le mélange est ensuite dilué avec 500 ml de dichlorométhane, la solution résultante est successivement lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (2 x 50 ml) et avec 50 ml d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. 6,01 g (85 %) de dérivé **38** sont obtenus par précipitation du résidu dans l'éther.



Formule brute : C₁₄H₁₉FO₉

M = 350,29 g.mol⁻¹

R_f = 0,54 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

[α]_D = 41,4 (c = 1,0 ; CHCl₃)

(Litt.⁴⁰ **[α]_D** = 50 (c = 1,0 ; CHCl₃))

P_f = 94-95°C (Litt.⁴⁰ : 91-92°C)

Poudre blanche

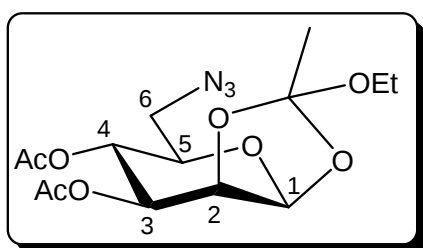
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)⁴⁷ : δ (ppm) 2,05 (s, 3H, CH₃) ; 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,19 (s, 3H, CH₃) ; 3,87 (ddd, *J*₄₋₅ = 10,0, *J*₅₋₆ = 2,0, *J*_{5-6'} = 5,0 Hz, H-5) ; 4,09 (dd, 1H, *J*_{6,6'} = 13,0 Hz, H-6) ; 4,31 (dd, 1H, H-6') ; 4,45 (ddd, 1H, *J*₁₋₂ = 8,0, *J*₂₋₃ = 9,0, *J*_{2-F} = 51,0 Hz,

H-2) ; 5,08 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,39 (ddd, 1H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3) ; 5,79 (dd, 1H, $J_{1-F} = 3,0$ Hz, H-1).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -201,4.

3,4-Di-O-acétyl-6-azido-6-désoxy-1,2-O-(1-éthoxyéthylidène)- β -D-mannopyranose **39a**

A une solution de composé **72** (859 mg ; 2,59 mmol) dans du dichlorométhane (26 ml) sont ajouté du tétrachlorure de carbone (2,56 g) et du tamis moléculaire de 4Å. La solution est ensuite refroidie à -25 °C sous atmosphère d'azote et sous agitation. Puis de la TDAP (0,41 g, 2,5 mmol) diluée dans du dichlorométhane (5 ml) est ajoutée goutte à goutte. Après 1 heure de réaction, on rajoute du tosylate d'argent (2,04 g ; 7,75 mmol). Après précipitation du chlorure d'argent, de la triéthylamine (7,2 ml) et de l'éthanol (3 ml) sont additionnés à la solution. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 20 heures. Les sels d'argent et le tamis sont filtrés et le filtrat est concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/AcOEt (7/3 + 1 % de NEt_3) fournit 261 mg (36 %) du composé **39a** et 227 mg (26 %) de **72**.



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8$

M = 359,33 g.mol $^{-1}$

R_f = 0,29 (Hexane/ AcOEt : 7/3)

IR (film) : 2104 (N_3), 1752 (CO)

$[\alpha]_D$ = 40,7 ($c = 1,1$; CHCl_3)

P_f = 86-88°C

Poudre blanche

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,20 (t, 3H, OCH_2CH_3 , $J = 7,0$ Hz) ; 1,78 (s, 3H, CH_3) ; 2,08 (s, 3H, CH_3) ; 2,14 (s, 3H, CH_3) ; 3,37 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 5,0$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6') ; 3,44 (dd, 1H, $J_{5-6} = 2,5$ Hz, H-6) ; 3,51-3,61 (m, 2H, OCH_2CH_3) ; 3,65 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 4,62 (dd, 1H, $J_{1-2} = 2,0$, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 5,17 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9,5$ Hz, H-3) ; 5,28 (dd, 1H, H-4) ; 5,51 (d, 1H, H-1).

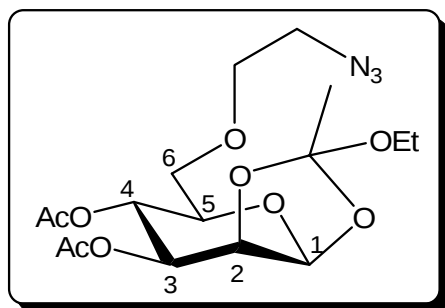
RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 15,5 (OCH_2CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 21,2 (CH_3) ; 24,9 (CH_3) ; 51,7 (C-6) ; 58,7 (OCH_2CH_3) ; 67,0 (C-4) ; 70,8 (C-3) ; 73,0 (C-5) ; 76,6 (C-2) ; 97,8 (C-1) ; 124,6 (C_{IVaire}) ; 169,9 (CO) ; 170,8 (CO).

HRMS (ESI⁺) m/z : $[M+Na]^+$ calculé pour $C_{14}H_{21}N_3O_8Na$: 382,1221 ; trouvé : 382,1240.

3,4-Di-O-acétyl-6-O-(2-azidoéthyl)-1,2-O-(1-éthoxyéthylidène)- β -D-mannopyranose **39b**

Méthode 1 : Le composé **66** (156 mg ; 0,36 mmoles) est solubilisé dans 1 ml d'acétonitrile, puis 0,09 ml de collidine (1,89 mmoles) et 0,1 ml d'éthanol (5 mmoles) sont ajoutés. Le mélange est agité dans l'obscurité à température ambiante sous atmosphère d'argon. Après 20 heures de réaction, le mélange réactionnel est dilué avec 200 ml de dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne d'alumine basique éluée avec un mélange éther/hexane (3/2) permet d'isoler 46 mg du composé **39b** soit un rendement de 32 %.

Méthode 2 : A une solution de composé **69** (554 mg ; 1,48 mmoles) dans du dichlorométhane (15 ml) sont ajoutés du tétrachlorure de carbone (1,46 g) et du tamis moléculaire de 4Å. La solution est ensuite refroidie à -25 °C sous atmosphère d'azote et sous agitation. Puis de la TDAP (0,24 g ; 1,48 mmol) diluée dans du dichlorométhane (3 ml) est ajoutée goutte à goutte. Après 1h15 de réaction, on rajoute du tosylate d'argent (1,16 g ; 4,41 mmol). Après précipitation du chlorure d'argent, de la triéthylamine (4,1 ml) et de l'éthanol (1,73 ml) sont additionnés à la solution. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 20 heures. Les sels d'argent et le tamis sont essorés et le filtrat est concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/AcOEt (6/4 et 1% de NEt_3) fournit 287 mg (48 %) du composé **39b** et 226 mg de **69** (41 %).



Formule brute : $C_{16}H_{25}N_3O_9$

M = 403,38 g.mol⁻¹

R_f = 0,74 (Ether pur)

IR (film) : 1752 (CO), 2106 (N₃)

[α]_D = 10,8 (c = 1,1 ; $CHCl_3$)

Pf = 81-83 °C

Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 1,20 (t, 3H, J = 7,0 Hz, OCH_2CH_3) ; 1,75 (s, 3H, CH_3) ; 2,08 (s, 3H, CH_3) ; 2,14 (s, 3H, CH_3) ; 3,32- 3,46 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 3,50 – 3,71

(m, 7H, H-5, H-6, H-6', H-8, H-8' et OCH_2CH_3) ; 4,61 (dd, 1H, $J_{1-2} = 2,5$, $J_{2-3} = 4,0$ Hz, H-2) ; 5,16 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,26 (dd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,46 (d, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 15,5 (OCH_2CH_3) ; 21,2 et 21,2 (2 CH_3) ; 25,0 (CH_3) ; 51,09 (C-8) ; 58,6 (OCH_2CH_3) ; 66,8 (C-4) ; 70,9, 71,0 et 71,1 (C-3, C-6 et C-7) ; 73,3 (C-5) ; 76,7 (C-2) ; 97,8 (C-1) ; 124,5 (C_{IVaire}) ; 170,0 (CO) ; 170,9 (CO).

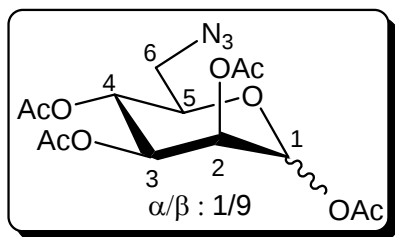
MS (ES^+) : $m/z = 358$ [$(\text{M-OEt})^+$, 22 %], 426 [$(\text{M+Na})^+$, 100 %].

Analyse élémentaire : calculée : C : 47,64 H : 6,25 N : 10,42

trouvée : C : 47,89 H : 6,18 N : 10,01

1,2,3,4-Tetra-*O*-acétyl-6-azido-6-désoxy- β -D-mannopyranose **51a**

A une solution du composé **71** (4,95 g ; 9,8 mmoles) dans le diméthylformamide (100 ml), on ajoute 2,77 g d'azoture de sodium (42,61 mmoles). Après chauffage à 95 °C pendant 1h30, le mélange réactionnel est refroidi et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dilué avec 150 ml d'eau, puis extrait à l'acétate d'éthyle (5 x 200 ml). La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange hexane/AcOEt (6/4). Le produit **51a** (2,52 g) est obtenu avec un rendement de 69 %.



Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_9\text{N}_3$

M = 373,32 g.mol⁻¹

R_f = 0,23 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

[α]_D = - 1,2 (c = 0,5 ; CHCl_3)

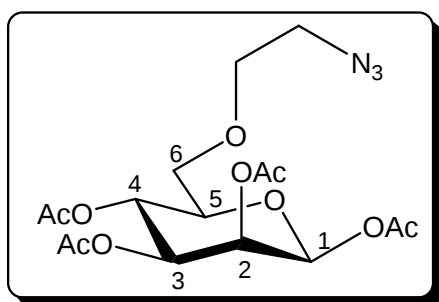
IR (film) : 2105 (N_3), 1752 (CO).

Huile incolore

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) ⁶² : δ (ppm) 2,02 (s, 3H, CH_3) ; 2,08 (s, 3H, CH_3) ; 2,12 (s, 3H, CH_3) ; 2,23 (s, 3H, CH_3) ; 3,36 (dd, 1H, $J_{5-6} = 3,5$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 3,45 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 5,5$ Hz, H-6') ; 3,75 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 5,13 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,27 (dd, 1H, H-4) ; 5,49 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,0$ Hz, H-2) ; 5,87 (d, 1H, H-1).

1,2,3,4-Tétra-O-acétyl-6-O-(2-azidoéthyl)-β-D-mannopyranose **51b**

Le composé **65** (1,89 g ; 3,46 mmoles) est dissous dans 69 ml de diméthylformamide sous atmosphère d'argon, puis 0,97 g de NaN₃ (14,9 mmoles) sont additionnés. Après chauffage à 90-95°C pendant 25 minutes, le mélange est refroidi puis dilué avec 90 ml d'eau. Le mélange est extrait au dichlorométhane (3 x 350 ml). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de gel de silice avec éluée avec un mélange d'hexane/AcOEt (6/4) permet d'obtenir 1,69 g (88 %) du composé **51b**.



Formule brute : C₁₆H₂₃O₁₀N₃

M = 417,37 g.mol⁻¹

R_f = 0,49 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

IR (film) : 1752 (CO), 2106 (N₃)

[α]_D = -60,6 (c = 1,0 ; CHCl₃)

Huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,02 (s, 3H, CH₃) ; 2,08 (s, 3H, CH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,21 (s, 3H, CH₃) ; 3,35-3,44 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,62 (dd, 1H, J_{5-6'} = 5,5, J_{6-6'} = 12,0 Hz, H-6') ; 3,65-3,70 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 3,71 (dd, 1H, J₅₋₆ = 3,0 Hz, H-6) ; 3,77 (ddd, 1H, J₄₋₅ = 10,0 Hz, H-5) ; 5,14 (dd, 1H, J₂₋₃ = 3,0, J₃₋₄ = 10,0 Hz, H-3) ; 5,33 (dd, 1H, H-4) ; 5,49 (dd, 1H, J₁₋₂ = 0,5, J₂₋₃ = 3,0 Hz, H-2) ; 5,86 (d, 1H, H-1).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,0 (CH₃) ; 21,1 (CH₃) ; 21,2 (CH₃) ; 21,3 (CH₃) ; 51,1 (C-8) ; 66,4 (C-4) ; 68,6 (C-2) ; 70,3 (C-6) ; 70,9 (C-7) ; 71,2 (C-3) ; 75,1 (C-5) ; 90,8 (C-1) ; 168,8 (CO) ; 170,0 (CO) ; 170,3 (CO) ; 170,7 (CO).

MS (ES⁺) : m/z = 440 [(M+Na)⁺, 100 %].

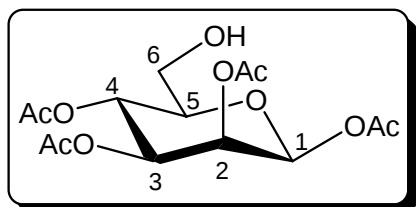
Analyse élémentaire : calculée : C : 46,04 H : 5,55 N : 10,07

trouvée : C : 45,97 H : 5,41 N : 10,03

1,2,3,4-Tétra-O-acétyl-β-D-mannopyranose **52**

Le produit **53** (11,63 g ; 19,69 mmoles) est mis en suspension dans de l'acide acétique (54 ml), puis le mélange est rendu homogène en chauffant à 50°C. La solution est ensuite refroidie à 10°C puis 4,4 ml d'une solution d'acide acétique saturée en HBr (33%) sont ajoutés. Après 1 minute de réaction, un précipité se forme. Celui-ci est filtré et le filtrat est dilué avec 270 ml

d'eau glacée. Le produit est extrait avec 2 x 350 ml de dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 6 x 150 ml d'eau glacée. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est précipité dans l'éther pour fournir 4,56 g du composé **52** soit un rendement de 67 %.



Formule brute : C₁₄H₂₀O₁₀

M = 348,31 g.mol⁻¹

R_f = 0,11 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

[α]_D = -21,0 (c = 0,5 ; CHCl₃)

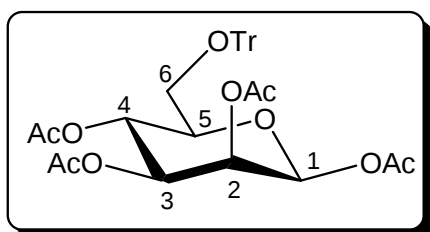
P_f = 132-133°C (EtOH) (Litt.⁵⁶ 135,5-136,5 °C)

Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,03 (s, 3H, CH₃) ; 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,31 (s, 3H, CH₃) ; 3,59-3,82 (m, 3H, H-5, H-6 et H-6') ; 5,19 (dd, 1H, J₂₋₃ = 3,0, J₃₋₄ = 10,0 Hz, H-3) ; 5,28 (dd, 1H, J₄₋₅ = 10,0 Hz, H-4) ; 5,51 (dd, 1H, J₁₋₂ = 1,0 Hz, H-2) ; 5,89 (d, 1H, H-1).

1,2,3,4-Tétra-O-acétyl-6-O-trityl-β-D-mannopyranose **53**

A une solution de pyridine (500 ml) sont ajoutés du D-Mannose commercial **35** (100 g ; 0,56 mmoles) puis du chlorure de trityle (156,1 g ; 0,56 mmoles). Après chauffage à 50-55°C pendant 4 heures, de l'anhydride acétique (302 ml) est additionné sans refroidissement préalable. Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante pendant 12 heures et est dilué lentement dans 7 l d'eau glacée. Le précipité obtenu est essoré puis lavé une deuxième fois dans 4 l d'eau glacée. Une recristallisation dans l'éthanol permet d'obtenir 185 g (56 %) du composé **53**.



Formule brute : C₃₃H₃₄O₁₆

M = 590,63 g.mol⁻¹

R_f = 0,43 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

[α]_D = -24,0 (c = 1,0 ; CHCl₃)

(Litt.¹¹² **[α]_D** = -15,0 (c = 1,0 ; CHCl₃))

P_f = 200-201°C (EtOH) (Litt.⁵⁶ : 204-206 °C)

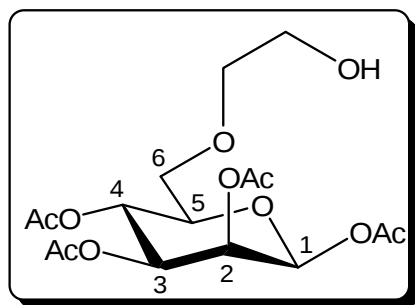
Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)¹¹² : δ (ppm) 1,78 (s, 3H, CH₃) ; 2,00 (s, 3H, CH₃) ; 2,15 (s, 3H, CH₃) ; 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 3,20 (dd, 1H, J_{5-6'} = 5,0, J_{6-6'} = 11,0 Hz, H-6') ; 3,38 (dd, 1H, J₄₋₅ =

10,0, $J_{5-6} = 2,5$ Hz, H-6) ; 3,71 (m, 1H, H-5) ; 5,11 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,41 (dd, 1H, H-4) ; 5,50 (d, 1H, H-2) ; 5,90 (s, 1H, H-1) ; 7,26 -7,48 (m, 15H, H-Ar).

1,2,3,4-Tri-O-acétyl-6-O-(2-hydroxyéthyl)- β -D-mannopyranose **54**

Le sucre **55** (195 mg ; 0,5 mmoles) est dissous dans 5 ml d'un mélange éthanol/tétrahydrofurane (1/4) anhydrides, le mélange est refroidi à -80°C , puis placé sous atmosphère d'ozone pendant 20 min. L'excès d'ozone est ensuite éliminé à l'aide d'un flux d'argon, puis du NaBH_4 (57 mg ; 1,5 mmoles) est additionné à -80°C . Le mélange réactionnel est réchauffé jusqu'à -40°C puis dilué avec 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 2 ml de HCl 1M, puis à l'eau jusqu'à neutralité de la phase aqueuse (3 x 5ml), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Les produits **54** (74 mg ; 38 %) et **64** (10 mg ; 6 %) sont isolés par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant Hexane/AcOEt/ (2/8), puis avec de l'AcOEt pur.



Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$

M = $392,36 \text{ g.mol}^{-1}$

R_f = 0,44 (AcOEt)

IR (film) : 1749 (CO), 3583 (OH)

$[\alpha]_{\text{D}}$ = $-6,4$ ($c = 1,1$; CHCl_3)

P_f = $80-81^{\circ}\text{C}$

poudre blanche

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,01 (s, 3H, CH_3) ; 2,07 (s, 3H, CH_3) ; 2,10 (s, 3H, CH_3) ; 2,22 (s, 3H, CH_3) ; 2,40 (s large, 1H, OH) ; 3,53 (m, 1H, H-7) ; 3,60 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 5,0$, $J_{6-6'} = 12,0$ Hz, H-6') ; 3,64-3,72 (m, 3H, H-6, H-7 et H-8) ; 3,71-3,79 (m, 2H, H-5 et H-8') ; 5,14 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,42 (dd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4), ; 5,49 (dd, 1H, $J_{1-2} < 1,0$ Hz, H-2) ; 5,84 (d, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 21,2 (CH_3) ; 62,0 (C-8) ; 66,1 (C-4) ; 68,6 (C-2) ; 69,6 (C-6) ; 71,2 (C-3) ; 73,5 (C-7) ; 74,8 (C-5) ; 90,8 (C-1) ; 169,0 (CO), 170,3 (CO) ; 170,5 (CO) ; 170,7 (CO).

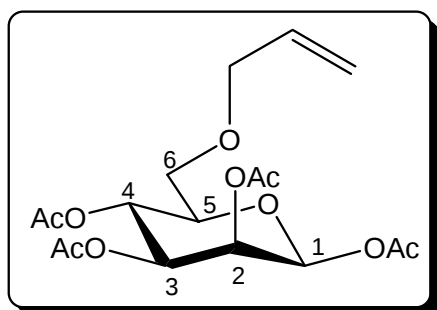
MS (ES^+) : $m/z = 333$ [$(\text{M}-\text{OAc})^+$, 52 %], 410 [$(\text{M}+\text{H}_2\text{O})^+$, 100 %], 415 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 55 %].

Analyse élémentaire : calculée : C : 48,98 H : 6,17

trouvée : C : 48,97 H : 6,22

1, 2, 3, 4-Tétra-O-acétyl-6-O-allyl- β -D-mannopyranose **55**

Le composé **52** (14 g ; 20,1 mmol) est dissous dans un mélange de dichlorométhane (196 ml) et de cyclohexane (250 ml). A cette solution agitée à température ambiante sous atmosphère d'azote, on additionne l'allyl trichoroacétimide **60**⁶⁰ (30 ml d'une solution 4M dans l'hexane ; 120 mmol) puis goutte à goutte l'acide triflique (0,7 ml ; 7,90 mmol). Après 24 heures de réaction le précipité est filtré et le filtrat, est dilué avec 500 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec 20 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, 3 x 20 ml d'eau puis séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le composé **55** (12,64 g ; 81 %) est obtenu par purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane /AcOEt (6/4).



Formule brute : C₁₇H₂₄O₁₀

M = 388,37 g.mol⁻¹

R_f = 0,77 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

IR (KBr) : 1750-1758 (CO)

[α]_D = - 15,5 (c = 1,1 ; CHCl₃)

P_f = 73-75 °C

Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,02 (s, 3H, CH₃) ; 2,06 (s, 3H, CH₃) ; 2,1 (s, 3H, CH₃) ; 2,2 (s, 3H, CH₃) ; 3,57 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 5,5$, $J_{6-6'} = 12,0$ Hz, H-6') ; 3,62 (dd, 1H, $J_{5-6} = 3,0$ Hz, H-6) ; 3,76 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 3,95-4,07 (m, 2H, H-9 et H-9') ; 5,14 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,17-5,30 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 5,33 (dd, 1H, H-4) ; 5,49 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,0$ Hz, H-2) ; 5,87 (d, 1H, H-1) ; 5,82-5,94 (m, 1H, H-8).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,7 (CH₃) ; 20,8 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 66,4 (C-4) ; 68,4 (C-2) ; 68,8 (C-6) ; 70,9 (C-3) ; 72,7 (C-9) ; 74,6 (C-5) ; 90,6 (C-1) ; 117,7 (C-7) ; 134,4 (C-8) ; 168,6 (CO) ; 169,8 (CO) ; 170,0 (CO) ; 170,4 (CO).

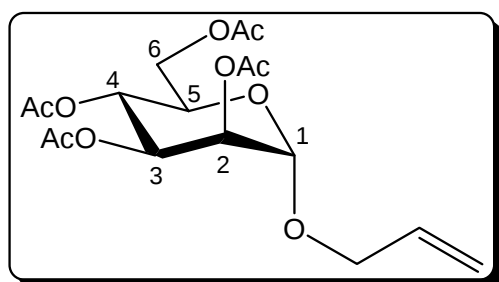
MS (ES⁺) : m/z = 137 [100 %], 167 [90 %], 329 [(M-OAc)⁺, 63 %].

Analyse élémentaire : calculée : C : 52, 57 H : 6,24

trouvée : C : 52,47 H : 6,24

Allyl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside **59**

Le composé **52** (349 mg ; 1 mmole) est dissous à température ambiante et sous atmosphère d'azote dans 1,5 ml de diméthylformamide anhydre. L'oxyde d'argent (233 mg ; 1 mmole) et le bromure d'allyle (0,35 ml ; 4 mmoles) sont ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est agité à l'obscurité pendant 4 heures. Les sels sont filtrés sur célite et le filtrat évaporé à sec. La purification du résidu par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éluant hexane /AcOEt (1/1) permet d'obtenir 104 mg de **59** soit 27 % de rendement.



Formule brute : $C_{17}H_{24}O_{10}$

M = 388,37 g.mol⁻¹

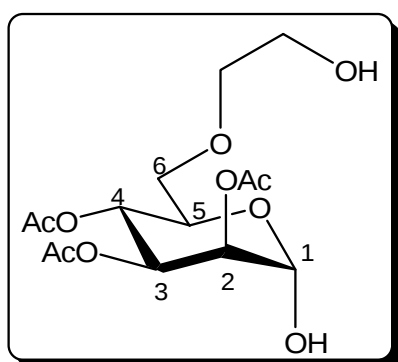
R_f = 0,73 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

[α]_D = 46,3 (c = 1,1 ; CHCl₃)

Gomme incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)⁵⁹ : δ (ppm) 1,97 (s, 3H, CH₃) ; 2,03 (s, 3H, CH₃) ; 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,14 (s, 3H, CH₃) ; 4,00 (ddd, 1H, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,5$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-5) ; 4,02 (m, 1H, H-9) ; 4,09 (dd, 1H, H-6) ; 4,18 (m, 1H, H-9') ; 4,27 (dd, 1H, H-6') ; 4,85 (d, 1H, $J_{1-2} = 1,5$ Hz, H-1) ; 5,19-5,33 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 5,24 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,5$ Hz, H-2) ; 5,27 (dd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,35 (dd, 1H, H-3) ; 5,87 (m, 1H, H-8).

2, 3, 4-Tri-O-acétyl-6-O-(2-hydroxyéthyl)- β -D-mannopyranose **64**



Formule brute : $C_{14}H_{22}O_{10}$

M = 350,32 g.mol⁻¹

R_f = 0,24 (AcOEt)

IR (film) : 1748 (CO), 3478 (OH)

[α]_D = 22,5 (c = 1,1 ; CHCl₃)

Huile incolore

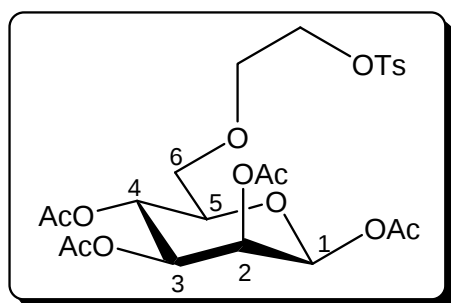
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,02 (s, 3H, CH₃) ; 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,18 (s, 3H, CH₃) ; 3,08 (s large, 1H, OH) ; 3,57 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 5,5$, $J_{6-6'} = 11,0$ Hz, H-6') ; 3,55-3,69 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 3,70 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 3,0$ Hz, H-6) ; 3,72-3,81 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 4,24 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 4,46 (s large, 1H, OH) ; 5,25 (s large, 1H, H-1) ; 5,28 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,0$, $J_{2-3} = 3,5$ Hz, H-2) ; 5,30 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,45 (dd, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,8 (CH_3) ; 21,0 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 61,6 (C-8) ; 66,8 (C-4) ; 68,8 (C-3) ; 69,5 (C-5) ; 70,1 (C-2) ; 70,2 (C-6) ; 73,2 (C-7) ; 92,3 (C-1) ; 170,1 (CO) ; 170,2 (CO) ; 170,4 (CO).

HRMS (ESI^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{Na}$: 373,1105 ; trouvé : 373,1118.

1,2,3,4-Tétra-*O*-acétyl-6-*O*-(2-[[*(4-méthylphényl)sulfonyl*]oxy]éthyl)- β -D-mannopyranose **65**

Le produit **54** (3 g ; 7,65 mmoles) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (36 ml), puis de la pyridine (3,5 ml) et de la DMAP (92 mg ; 0,34 mmoles) sont ajoutés. Après refroidissement à 0°C, le chlorure de tosyle (2,95 g ; 6,72 mmoles) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Après dilution avec 600 ml de dichlorométhane, la phase organique est successivement lavée avec une solution molaire d'HCl (2 x 5 ml), une solution saturée en NaHCO_3 (10 ml) et à l'eau (12 ml), puis elle est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. 3,2 g du composé **65** sont obtenus avec 77 % de rendement après chromatographie avec un mélange éluant Hexane/ AcOEt (1/1).



Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{13}\text{S}$

M = 546,54 g.mol^{-1}

R_f = 0,73 (Hexane/ AcOEt : 4/6)

IR (KBr) : 1752 (CO)

$[\alpha]_{\text{D}}$ = -9,6 (c = 1,1 ; CHCl_3)

P_f = 45-47°C

Poudre blanche

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,02 (s, 3H, CH_3) ; 2,07 (s, 3H, CH_3) ; 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,21 (s, 3H, CH_3) ; 2,47 (s, 3H, CH_3) ; 3,59 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 5,5$, $J_{6-6'} = 12,0$ Hz, H-6') ; 3,65 (dd, 1H, $J_{5-6} = 2,5$ Hz, H-6) ; 3,66-3,72 (m, 3H, H-5, H-7 et H-7') ; 4,12-4,17 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 5,12 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,5$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,26 (dd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,49 (dd, 1H, $J_{1-2} = 0,5$ Hz, H-2) ; 5,83 (d, 1H, H-1) ; 7,37 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar) ; 7,82 (d, 2H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 21,2 (CH_3) ; 21,2 (CH_3) ; 22,1 (CH_3) ; 66,4 (C-4) ; 68,6 (C-2) ; 69,6 (C-7 et C-8) ; 70,6 (C-6) ; 71,1 (C-3) ; 75,0 (C-5) ;

90,8 (C-1) ; 128,4 et 130,3 (C_{Ar}) ; 133,3 ; 145,3 (C_{IVaire} Ar) ; 168,8 (CO) ; 170,1 (CO) ; 170,2 (CO) ; 170,6 (CO).

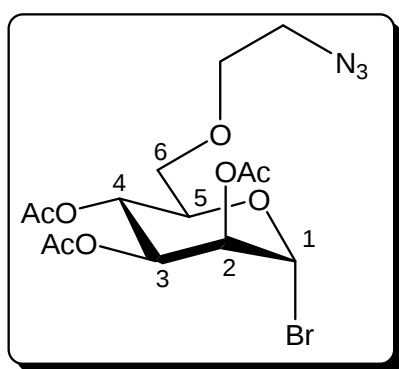
MS (ES⁺) : m/z = 454 [(M-C₇H₈)⁺, 100 %], 569 [(M+Na)⁺, 65 %].

Analyse élémentaire : calculée : C : 50,54 H : 5,53 S : 5,87

trouvée : C : 50,44 H : 5,56 S : 5,92

Bromure de 2, 3, 4-Tri-O-acétyl-6-O-(2-azidoéthyl)- α -D-mannopyranosyle **66**

Le composé **51b** (494 mg ; 1,12 mmoles) est mis en solution dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, puis 510 mg (1,39 mmoles) de tétrabromure de titane sont ajoutés et le mélange est placé dans l'obscurité à température ambiante. Après 24 heures de réaction, le mélange réactionnel est dilué avec 150 ml de dichlorométhane et 150 ml d'eau glacée. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaHCO₃ (2 x 5 ml) et 5 ml d'eau. Celle-ci est ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu (614 mg) est utilisé sans purification pour l'étape suivante.



Formule brute : C₁₄H₂₀N₃O₈Br

M = 438,23 g.mol⁻¹

R_f = 0,56 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

IR (film) : 2107 (N₃), 1752 (CO)

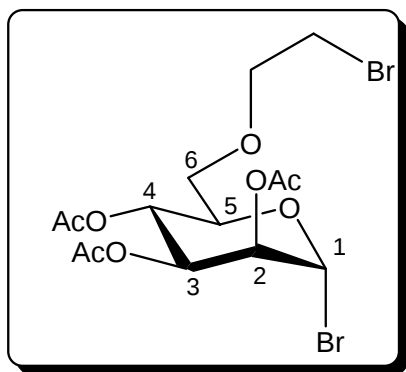
Huile incolore

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,02 (s, 3H, CH₃) ; 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ; 3,34-3,44 (m, 2H, H-8 et H-8) ; 3,56-3,79 (m, 4H, H-6, H-6', H-7 et H-7') ; 4,16 (ddd, 1H, $J_{5-6} = J_{5-6'} = 4,0$, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 5,45 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,5$, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 5,47 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,73 (dd, 1H, H-3) ; 6,33 (d, 1H, H-1).

Bromure de 3, 4-di-O-acétyl-6-O-(2-bromoéthyl)- β -D-mannopyranosyle **67**

Le composé **51b** (1,27 g ; 3 mmoles) est dissous dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, puis 3,25 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique (57 mmoles) sont ajoutés en une heure. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous

atmosphère d'azote pendant 6h15. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis co-éaporé au toluène. Le résidu obtenu est dilué dans 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée avec une solution saturée en NaHCO_3 (4 ml) et avec de l'eau (5 ml). Celle-ci est ensuite séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite pour fournir le produit brut **67** (1,4 g).



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Br}_2$

M = 438,23 g.mol^{-1}

R_f = 0,67 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

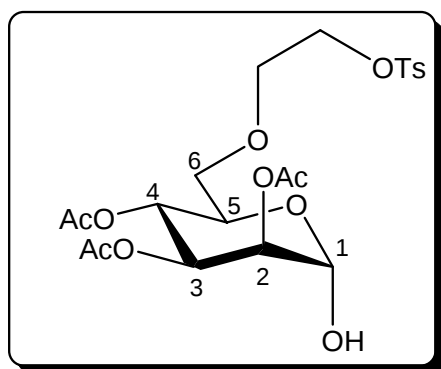
IR (film) : 1752 (CO)

Huile incolore

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,02 (s, 3H, CH_3) ; 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,18 (s, 3H, CH_3) ; 3,42-3,50 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,68 (d, 2H, $J_{5-6} = J_{5-6'} = 4,0$ Hz, H-6 et H-6') ; 3,76-3,86 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 4,17 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,5$ Hz, H-5) ; 5,42 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,5$ Hz, H-4) ; 5,45 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,5$, $J_{2-3} = 3,5$ Hz, H-2) ; 5,73 (dd, 1H, H-3) ; 6,32 (d, 1H, H-1).

2,3,4-Tri-O-acétyl-6-O-(2-[[4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]éthyl)- α -D-mannopyranose **68**

Le composé **64** (1,22 g ; 3,48 mmoles) est dissous dans 17 ml de dichlorométhane puis de la pyridine (1,62 ml) et de la DMAP (41,50 mg ; 0,34 mmoles) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C , puis du chlorure de tosyle (1,34 g ; 7,03 mmoles) est additionné. Après retour à température ambiante le mélange est agité pendant 24 heures puis dilué avec 300 ml de dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée avec une solution molaire d' HCl (2 x 15 ml) de l'eau (20 ml), une solution saturée en NaHCO_3 et de l'eau (3 x 20 ml). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt/hexane (1/1) fournit le composés **68** (1,22 g ; 69 %) et le composé **70** (210 mg ; 12 %).



Formule brute : $C_{21}H_{28}O_{12}S$

M = 504,51 g.mol⁻¹

R_f = 0,34 (Hexane/AcOEt : 1/1)

IR (KBr) : 3472 (OH), 1752 (CO)

[α]_D = 13,2 (c = 1,1 ; CHCl₃)

P_f = 84-86 °C

Poudre blanche

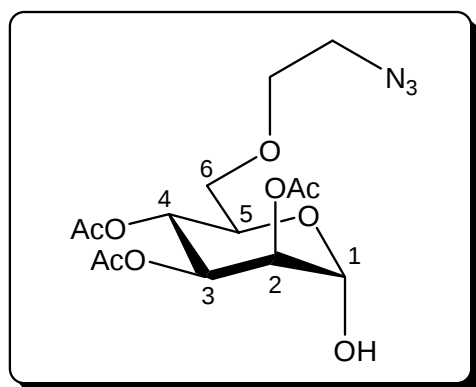
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,02 (s, 3H, CH₃) ; 2,07 (s, 3H, CH₃) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ; 2,47 (s, 3H, CH₃) ; 3,54-3,64 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,69-3,80 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 4,15 (ddd, 1H, , $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 4,20 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6') ; 4,22 (dd, 1H, H-6) ; 5,18 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,23 (s large, 1H, H-1) ; 5,29 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,0$, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 5,44 (dd, 1H, H-3) ; 7,38 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar) ; 7,82 (d, 2H, H-Ar).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,1 (CH₃) ; 21,2 (CH₃) ; 21,3 (CH₃) ; 22,1 (CH₃) ; 67,2 (C-4) ; 69,2 (C-3) ; 69,5 (C-7) ; 69,7 (C-5) ; 69,9 (C-8) ; 70,4 (C-2) ; 71,1 (C-6) ; 92,6 (C-1) ; 128,4 (C_{Ar}) ; 130,3 (C_{Ar}) ; 133,2 (C_{IVaire} Ar) ; 145,4 (C_{IVaire} Ar) ; 170,4 (CO) ; 170,5 (CO) ; 170,6 (CO).

HRMS (ESI⁺) m/z : [M+Na]⁺ calculé pour C₂₁H₂₈O₁₂SNa : 527,1194 ; trouvé : 527,1193.

2,3,4-Tri-O-acétyl-6-O-(2-azidoéthyl)-α-D-mannopyranose **69**

Le composé **68** (2,44 g ; 4,84 mmoles) est dissous dans 98 ml de diméthylformamide, puis l'azoture de sodium (1,37 g ; 21,07 mmoles) est additionné. Le mélange réactionnel est chauffé à 60-80°C pendant 50 minutes. Après refroidissement et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est dilué avec 100 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (4 x 300 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées. La purification sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange hexane/AcOEt (6/4) fournit 1,43 g du composé **69** soit un rendement de 79 %.



Formule brute : $C_{14}H_{21}N_3O_9$

M = 375,33 g.mol⁻¹

R_f = 0,54 (Hexane/AcOEt : 1/1)

IR (KBr) : 3449 (OH), 2107 (N₃), 1751 (CO)

[α]_D = 19,7 (c = 1,1 ; CHCl₃)

P_f = 87-89 °C

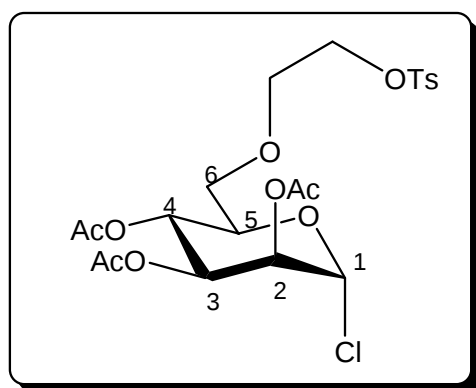
Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,01 (s, 3H, CH₃) ; 2,08 (s, 3H, CH₃) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ; 3,36-3,49 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,59-3,72 (m, 4H, H-6, H-6', H-7, H-7') ; 3,75 (d, 1H, $J_{1-OH} = 4,0$ Hz, OH) ; 4,24 (m, 1H, H-5) ; 5,24 (d, 1H, H-1) ; 5,26 (dd, 1H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,29 (d, 1H, H-2) ; 5,45 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-3).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,1 (CH₃) ; 21,2 (CH₃) ; 21,3 (CH₃) ; 51,0 (C-8) ; 67,1 (C-4) ; 69,2 (C-3) ; 70,0 (C-5) ; 70,4 (C-2) ; 70,9 (C-6 et C-7) ; 92,6 (C-1) ; 170,4 (CO) ; 170,4 (CO) ; 170,7 (CO).

HRMS (ESI⁺) m/z : [M+Na]⁺ calculé pour $C_{14}H_{21}N_3O_9Na$: 398,1170 ; trouvé : 398,1162.

Chlorure de 2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-(2-[[[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]éthyl])-α-D-mannopyranosyle **70**



Formule brute : $C_{21}H_{27}ClO_{11}S$

M = 522,95 g.mol⁻¹

R_f = 0,56 (Hexane/AcOEt : 1/1)

IR (film) : 1753 (CO)

[α]_D = 55,3 (c = 1,1 ; CHCl₃)

huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,03 (s, 3H, CH₃) ; 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,17 (s, 3H, CH₃) ; 2,47 (s, 3H, CH₃) ; 3,58-3,65 (m, 2H, H-6 et H-6') ; 3,67-3,75 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 4,10-4,21 (m, 3H, H-5, H-8 et H-8') ; 5,34 (dd, 1H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,39 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,5$, $J_{2-3} = 3,5$ Hz, H-2) ; 5,61 (dd, 1H, H-3) ; 5,98 (d, 1H, H-1) ; 7,37 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar) ; 7,82 (d, 2H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,0 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 21,2 (CH_3) ; 22,1 (CH_3) ; 66,3 (C-4) ; 68,2 (C-3) ; 69,5 (C-8) ; 69,6 (C-7) ; 70,2 (C-6) ; 71,9 (C-2) ; 72,8 (C-5) ; 89,22 (C-1) ; 128,4 (C_{Ar}) ; 130,3 (C_{Ar}) ; 133,3 ($\text{C}_{\text{IIIaire Ar}}$) ; 145,3 ($\text{C}_{\text{IVaire Ar}}$) ; 170,1 (CO) ; 170,1 (CO) ; 170,2 (CO).

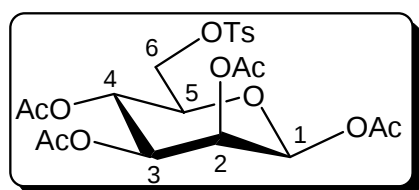
HRMS (ESI^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClO}_{11}\text{SNa}$: 545,0855 ; trouvé : 545,0886.

Analyse élémentaire : Calculée : C : 48,23 H : 5,20 S : 6,13

Trouvée : C : 48,40 H : 5,29 S : 5,90

1,2,3,4-Tétra-*O*-acétyl-6-*O*-(2-[[4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]éthyl)- β -D-mannopyranose **71**

A une solution du composé **52** (3,15 g ; 9,03 mmoles) dans la pyridine (20 ml), on ajoute du chlorure de tosyloxy (3,44 g ; 18,04 mmoles). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, la pyridine est évaporée et le résidu dilué avec 500 ml de dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée avec une solution molaire d'HCl (50 ml), une solution saturée en NaHCO_3 (50 ml) et à l'eau (3 x 50 ml). La phase organique est ensuite séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange AcOEt/Hexane (1/1) comme éluant pour fournir 4,20 g du dérivé **71** (92 %).



Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{S}$

M = 502,49 g.mol⁻¹

R_f = 0,23 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

[α]_D = -7,1 (c = 1,0 ; CHCl_3)

P_f = 58-60°C

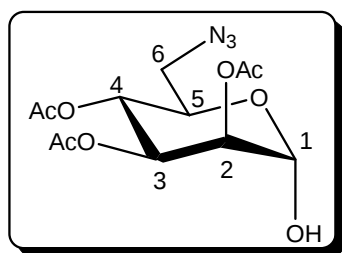
Poudre blanche

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)⁶¹ : δ (ppm) 2,01 (s, 3H, CH_3) ; 2,04 (s, 3H, CH_3) ; 2,10 (s, 3H, CH_3) ; 2,19 (s, 3H, CH_3) ; 2,47 (s, 3H, CH_3) ; 3,82 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6'} = J_{5-6} = 4,0$ Hz, H-5) ; 4,17 (m, 2H, H-6 et H-6') ; 5,11 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$, $J_{3,5} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,23 (dd, 1H, H-4) ; 5,46 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,0$ Hz, H-2) ; 5,82 (d, 1H, H-1) ; 7,36 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar) ; 7,80 (d, 2H, H-Ar).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,6 (CH_3) ; 20,7 (CH_3) ; 20,8 (CH_3) ; 20,9 (CH_3) ; 21,8 (CH_3) ; 65,8 (C-4) ; 67,8 (C-6) ; 68,1 (C-2) ; 70,5 (C-3) ; 72,9 (C-5) ; 90,3 (C-1) ; 128,2 (C_{Ar}) ; 130,0 (C_{Ar}) ; 132,6 ($\text{C}_{\text{IVaire Ar}}$) ; 145,2 ($\text{C}_{\text{IVaire Ar}}$) ; 168,3 (CO) ; 169,7 (CO) ; 169,9 (CO) ; 170,3 (CO).

2,3,4-Tri-O-acétyl-6-azido-6-désoxy- α -D-mannopyranose **72**

Une solution de chlorhydrate d'hydrazine (1,42 g ; 20,73 mmoles) et d'acétate de sodium (1,79 g ; 21,82 mmoles) dans de la diméthylformamide (58 ml) contenant du tamis moléculaire de 4 Å, est chauffée à 50°C pendant 5 minutes, puis le composé **51a** (1,42 g ; 6,75 mmoles) préalablement dilué dans 2 ml de diméthylformamide est ajouté. Après 2h15 de réaction, le mélange est refroidi puis dilué avec 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl (2 x 40 ml), séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange l'hexane/AcOEt (7/3) pour fournir le produit **72** (1,27 g) avec 57 % de rendement.



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{N}_3$

M = 331,28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f = 0,27 (Hexane/ AcOEt : 7/3)

IR (film) : 3467 (OH), 2103 (N_3), 1751 (CO)

$[\alpha]_{\text{D}}$ = 34,9 ($c = 1,0$; CHCl_3)

Huile incolore

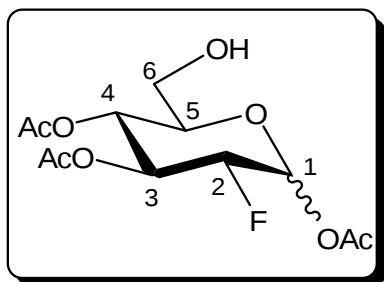
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,03 (s, 3H, CH_3) ; 2,08 (s, 3H, CH_3) ; 2,19 (s, 3H, CH_3) ; 3,37 (d, 2H, H-6 et H-6') ; 3,45 (s large, 1H, OH) ; 4,21 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 5,24-5,32 (m, 3H, H-1, H-2 et H-4) ; 5,44 (dd, 1H, $J_{2-3} = 2,5$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) : 20,8 (CH_3) ; 20,9 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 51,3 (C-6) ; 67,4 (C-4) ; 68,7 (C-3) ; 69,9 (C-5) ; 70,1 (C-2) ; 92,2 (C-1) ; 170,2 (CO) ; 170,3 (CO) ; 170,5 (CO).

HRMS (ESI⁺) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{N}_3\text{Na}$: 354,0908 ; trouvé : 354,0910.

1,3,4-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-2-fluoro-D-glucopyranose **73**

Le composé **75** (400 mg ; 0,73 mmol) est ajouté à un mélange eau/acide acétique (2 ml/6 ml) et la solution est chauffée à 80 °C pendant 1h10. Après refroidissement, le solvant est co-évaporé au toluène. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice dans un mélange d'élution hexane/AcOEt (6/4) pour fournir 133 mg du composé **73** avec un rendement de 59 %.



Formule brute : C₁₂H₁₇FO₈

M = 308,26 g.mol⁻¹

R_f = 0,35 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

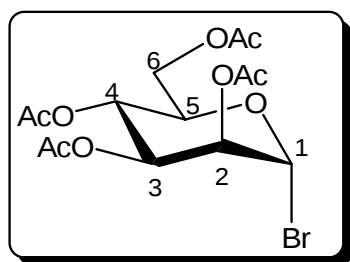
α/β : 40/60

poudre blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)⁶⁴ : δ (ppm) 2,08 ; 2,09 ; 2,11 ; 2,18 ; 2,19 ; 2,20 (6s, 9H, 3 CH₃) ; 3,52-3,94 (m, 3H, H-5, H-6 et H-6') ; 4,43 (ddd, 0,6H, $J_{1-2} = J_{2-3} = 9,0$, $J_{2-F} = 51,0$ Hz, H-2 β) ; 4,63 (ddd, 0,4H, $J_{1-2} = 4,0$, $J_{2-3} = 10,0$ Hz, $J_{2-F} = 49,0$ Hz, H-2 α) ; 5,05 (dd, 0,6H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4 β) ; 5,07 (dd, 0,40H, $J_{3-4\alpha} = 10,0$ Hz, H-4 α) ; 5,44 (ddd, 0,6H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3 β) ; 5,61 (ddd, 0,4H, $J_{3-F} = 12,0$ Hz, H-3 α) ; 5,79 (dd, 0,60H, $J_{1-F} = 3,0$ Hz, H-1 β) ; 6,42 (d, 0,40H, H-1 α).

Bromure de 2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyle **74**

Le composé **35** (54,8 g ; 140,0 mmol) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (110 ml) sous atmosphère d'azote, puis 148 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation à la température ambiante, le solvant est co-évaporé au toluène. Le résidu est dilué avec 500 ml d'éther, puis la phase organique est successivement lavée avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ à l'eau (2 x 100 ml), puis séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le composé **74** (60, 46 g) est obtenu avec un rendement quantitatif.



Formule brute : $C_{14}H_{19}O_9Br$

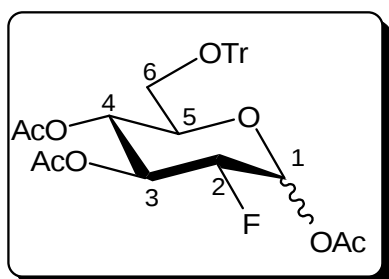
M = 411,20 g.mol⁻¹

R_f = 0,51 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)⁴⁶ : δ (ppm) 2,02 (s, 3H, CH₃) ; 2,08 (s, 3H, CH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,18 (s, 3H, CH₃) ; 4,14 (dd, 1H, $J_{5-6} = 2,0$, $J_{6-6'} = 12,0$ Hz, H-6) ; 4,23 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 4,34 (dd, 1H, H-6') ; 5,38 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,45 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,5$, $J_{2-3} = 3,5$ Hz, H-2) ; 5,72 (dd, 1H, H-3) ; 6,30 (d, 1H, H-1).

1,3,4-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-fluoro-6-O-triphénylméthyl-D-glucopyranose 75

Le **FDG** (3,1 g ; 16,78 mmoles) est dissous dans 20 ml de pyridine, puis 7 g de chlorure de trityle (25,11 mmoles) sont additionnés. Après chauffage à 40°C pendant 5 heures, de l'anhydride acétique (26 ml) est ajouté. Le mélange est agité à la température ambiante pendant 15 heures, puis est dilué avec 150 ml d'eau glacée. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 400 ml d'éther, puis les phases organiques sont réunies et lavées successivement avec 2 x 30 ml d'une solution d'acide chlorhydrique (1M), 30 ml d'eau et 30 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. Puis, elle est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange d'hexane/AcOEt (8/2) fournit 6,9 g (75 %) du composé **75**.



Formule brute : $C_{31}H_{31}FO_8$

M = 550,57 g.mol⁻¹

R_f = 0,46 (hexane/AcOEt : 8/2)

α/β : 48/52

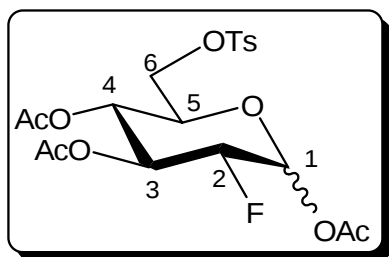
poudre blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)⁶⁴ : δ (ppm) 1,75 ; 1,76 ; 2,06 ; 2,09 ; 2,19 ; 2,23 (6s, 9H, CH₃) ; 3,03 (dd, 0,48H, $J_{5-6'} = 4,0$, $J_{6-6'} = 10,5$ Hz, H-6'α) ; 3,07 (dd, 0,52H, $J_{5-6'} = 4,0$, $J_{6-6'} = 10,5$ Hz, H-6'β) ; 3,35 (dd, 0,52H, $J_{5-6} = 3,0$ Hz, H-6β) ; 3,36 (dd, 0,48H, $J_{5-6} = 3,0$ Hz, H-6α) ; 3,71 (ddd, 0,52H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5β) ; 3,98 (ddd, 0,48H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5α) ; 4,50 (ddd, 0,52H, $J_{1-2} = J_{2-3} = 8,5$, $J_{2-F} = 51,0$ Hz, H-2β) ; 4,75 (ddd 0,48H, $J_{1-2} = 4,0$, $J_{2-3} = 10,0$ Hz, $J_{2-F} = 49,0$ Hz, H-2α) ; 5,21 (dd, 0,52H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4β) ; 5,25 (dd, 0,48H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-

4 α) ; 5,37 (ddd 0,52H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3 β) ; 5,52 (ddd, 0,48H, $J_{3-F} = 12,0$ Hz, H-3 α) ; 5,80 (dd, 0,52H, $J_{1-F} = 3,0$ Hz, H-1 β) ; 6,53 (d, 0,48H, H-1 α) ; 7,19-7,47 (m, 15H, H-Ar).

1,3,4-Tri-O-acétyl-2-désoxy-2-fluoro-6-O-(4-méthylphényl)sulfonyl-D-glucopyranose **76**

Le composé **73** (133 mg ; 0,43 mmoles) est dissous dans 1 ml de dichlorométhane puis de la pyridine (0,5 ml) et du chlorure de tosylo (92 mg ; 0,48 mmoles) sont ajoutés. Après 16 heures d'agitation à la température ambiante, les solvants sont évaporés et le résidu est dilué avec 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 3 ml d'une solution d'acide chlorhydrique (1M), 3 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et 2 x 3 ml d'eau puis elle est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice dans un mélange d'élution hexane/AcOEt (8/2) fournit 88 mg (44 %) du composé **76**.



Formule brute : C₁₉H₂₃O₁₀ FS

M = 462,44 g.mol⁻¹

R_f = 0,24 (Hexane/ AcOEt : 8/2)

IR (film) : 1759 (CO)

α/β : 40/60

poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,99 ; 2,02 ; 2,09 ; 2,09 ; 2,17 ; 2,19 (6s, 9H, 3 CH₃) ; 2,47 (s, 3H, CH₃) ; 3,86 (ddd, 0,6H, $J_{5-6} = 3,0$, $J_{5-6'} = 5,0$, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5 β) ; 4,05-4,19 (m, 2,4H, H-5 α , H-6 et H-6') ; 4,40 (ddd, 0,6H, $J_{1-2} = 8,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-F} = 51,0$ Hz, H-2 β) ; 4,58 (ddd, 0,4H, $J_{1-2} = 4,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-F} = 49,0$ Hz, H-2 α) ; 5,03 (dd, 0,4H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4 α) ; 5,04 (dd, 0,6H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4 β) ; 5,33 (ddd, 0,6H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3 β) ; 5,52 (d, 0,4H, $J_{3-F} = 12,5$ Hz, H-3 α) ; 5,74 (dd, 0,6H, $J_{1-F} = 3,0$ Hz, H-1 β) ; 6,35 (d, 0,4H, H-1 α) ; 7,34-7,39 (m, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar) ; 7,75-7,89 (m, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar).

RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,6 (CH₃) ; 20,8 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 21,0 (CH₃) ; 21,2 (CH₃) ; 21,9 (CH₃) ; 66,6 (C-6 α) ; 66,9 (C-6 β) ; 67,6 (d, $J_{4-F} = 7$ Hz, C-4 β) ; 67,8 (d, $J_{4-F} = 7$ Hz, C-4 α) ; 69,4 (C-5 α) ; 70,5 (d, $J_{3-F} = 19$ Hz, C-3 α) ; 72,2 (C-5 β) ; 73,7 (d, $J_{3-F} = 20$ Hz, C-3 β) ; 86,0 (d, $J_{2-F} = 195$ Hz, C-2 α) ; 88,1 (d, $J_{2-F} = 193$ Hz, C-2 β) ; 88,2 (d, J_{1-F}

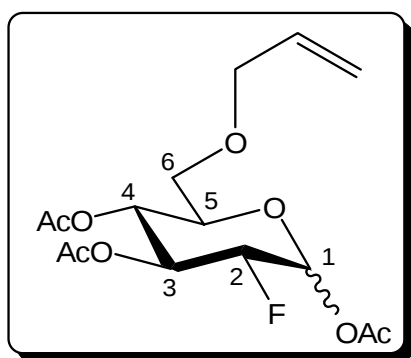
= 23 Hz, C-1 α) ; 91,1 (d, J_{1-F} = 25 Hz, C-1 β) ; 128,3 et 130,1 (C-Ar) ; 132,4 et 145,4 (C_{IV}aire Ar) ; 168,7 (CO) ; 168,9 (CO) ; 169,5 (CO) ; 170,1 (CO) ; 170,3 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) dérivé β : -200,9 ; dérivé α : -202,4.

HRMS (ESI $^+$) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{FNa}$: 485,0888 ; trouvé : 485,0872.

1,3,4-Tri-*O*-acétyl-6-*O*-allyl-2-désoxy-2-fluoro-D-glucopyranose **77**

Le composé **73** (690 mg ; 2,24 mmoles) est dissous dans un mélange de dichlorométhane (9 ml) et de cyclohexane (22 ml). A cette solution agitée à la température ambiante sous atmosphère d'azote sont additionné de l'allyl trichoroacétimide **60** (2,24 ml d'une solution 4M dans l'hexane ; 8,96 mmoles) puis goutte à goutte de l'acide triflique (1 ml ; 11,4 mmol). Après 24 h de réaction le précipité est filtré et le filtrat est dilué avec 300 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec 10 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 , 4 x 10 ml d'eau puis séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous pression réduite. Le composé **77** (575 mg ; 74 %) est obtenu par purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane /AcOEt (7/3).



Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FO}_8$

M = 348,32 g.mol $^{-1}$

R_f = 0,46 (Hexane/ AcOEt : 7/3)

IR (film) : 1756 (CO)

α/β : 40/60

poudre blanche

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,05 ; 2,06 ; 2,11 ; 2,19 ; 2,21 (5s, 9H, CH_3) ; 3,49 (dd, 0,4H, $J_{5-6'} = 5,0$, $J_{6-6'} = 11,0$ Hz, H-6' α) ; 3,51 (dd, 0,6H, $J_{5-6'} = 5,0$, $J_{6-6'} = 11,0$ Hz, H-6' β) ; 3,57 (dd, 0,4H, $J_{5-6} = 3,0$ Hz, H-6 α) ; 3,61 (dd, 0,6H, $J_{5-6} = 3,0$ Hz, H-6 β) ; 3,80 (ddd, 0,6H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5 β) ; 3,89-4,06 (m, 2,4H, H-5 α , H-9 et H-9') ; 4,45 (ddd, 0,6H, $J_{1-2} = 8,0$, $J_{2-3} = 9,0$ Hz, $J_{2-F} = 51,0$ Hz, H-2 β) ; 4,66 (ddd, 0,4H, $J_{1-2} = 4,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-F} = 49,0$ Hz, H-2 α) ; 5,16 (dd, 0,6H, $J_{3-4} = 9,0$ Hz, H-4 β) ; 5,18 (dd, 0,4H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4 α) ; 5,21-5,31 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 5,38 (dd, 0,6H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3 β) ; 5,57 (ddd, 0,4H, $J_{3-F} = 12,5$ Hz, H-3 α) ; 5,78 (dd, 0,6H, $J_{1-F} = 3,0$ Hz, H-1 β) ; 5,80-5,92 (m, 1H, H-8) ; 6,44 (d, 0,4H, H-1 α).

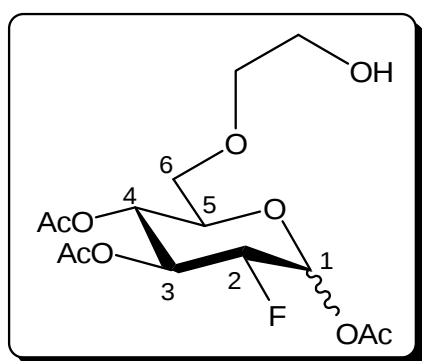
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,8 (CH_3) ; 20,8 (CH_3) ; 20,9 (CH_3) ; 21,0 (CH_3) ; 67,7 (C-6 β) ; 67,9 (C-6 α) ; 68,3 et 68,5 (d, $J_{4-\text{F}} = 7$ Hz, C-4) ; 69,9 (d, $J_{3-\text{F}} = 20$ Hz, C-3 α) ; 71,0 (C-5 α) ; 72,7 (C-9 α) ; 72,8 (C-9 β) ; 73,1 (d, $J_{3-\text{F}} = 19$ Hz, C-3 β) ; 74,1 (C-5 β) ; 86,4 (d, $J_{2-\text{F}} = 196$ Hz, C-2 α) ; 88,5 (d, $J_{2-\text{F}} = 192$ Hz, C-2 β) ; 88,6 (d, $J_{1-\text{F}} = 22$ Hz, C-1 α) ; 91,4 (d, $J_{1-\text{F}} = 25$ Hz, C-1 β) ; 118,0 (C-7) ; 134,2 (C-8) ; 169,1 (CO) ; 169,2 (CO) ; 169,7 (CO) ; 169,7 (CO) ; 170,3 (CO) ; 170,5 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) dérivé β : -200,8 ; dérivé α : -202,2.

HRMS (ESI $^+$) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FO}_8\text{Na}$: 371,1113 ; trouvé : 371,1122.

1,3,4-Tri-O-acétyl-2-désoxy-6-O-(2-hydroxyéthyl)-2-fluoro-D-glucopyranose **78**

Le sucre **77** (477 mg ; 1,43 mmoles) est dissous dans un mélange éthanol/tétrahydrofurane (3 ml/12 ml) anhydrides, le mélange est refroidi à -80°C , puis il est placé sous atmosphère d'ozone pendant 20 minutes. L'excès d'ozone est ensuite éliminé à l'aide d'un flux d'argon, puis du NaBH_4 (163 mg ; 4,31 mmoles) est additionné à -30°C . Après 10 minutes, le mélange réactionnel est dilué avec 300 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 2 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1M) puis à l'eau jusqu'à neutralité de la phase aqueuse (3 x 5 ml), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Les produits **78** (155 mg ; 32 %) et **79** (70 mg ; 15 %) sont isolés par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant Hexane/AcOEt (1/1), puis avec de l'AcOEt pur.



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FO}_9$

M = 352,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f = 0,47 (AcOEt)

IR (film) : 3527 (OH), 1756 (CO)

α/β : 40/60

gomme incolore

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,08 ; 2,09 ; 2,11 ; 2,19 ; 2,22 (5s, 9H, CH_3) ; 2,41 (s large, 1H, OH) ; 3,45-3,76 (m, 6H, H-6, H-6', H-7, H-7', H-8 et H-8') ; 3,80 (ddd, 0,6H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 2,0$, $J_{5-6'} = 3,0$ Hz, H-5 β) ; 4,02 (ddd, 0,4H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = J_{5-6'} = 2,5$ Hz, H-5 α) ; 4,46 (ddd, 0,6H, $J_{1-2} = 9,5$, $J_{2-\text{F}} = 51,0$ Hz, H-2 β) ; 4,66 (ddd, 0,4H, $J_{1-2} = 4,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-\text{F}} = 49,0$ Hz, H-2 α) ; 5,26 (dd, 0,6H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4 β) ; 5,29 (dd, 0,4H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-

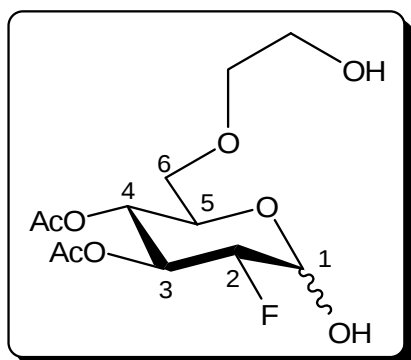
4 α) ; 5,41 (ddd, 0,6H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3 β) ; 5,59 (ddd, 0,42H, $J_{3-F} = 13,0$ Hz, H-3 α) ; 5,77 (dd, 0,6H, $J_{1-F} = 3,0$ Hz, H-1 β) ; 6,44 (d, 0,4H, H-1 α).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 (2 $\times$ CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 61,7 (C-8) ; 67, 8 (d, $J_{4-F} = 8$ Hz, C-4 α) ; 68,0 (d, $J_{4-F} = 7$ Hz, C-4 β) ; 68,7 (C-6) ; 70,7 (d, $J_{3-F} = 18$ Hz, C-3 α) ; 70,9 (C-5 α) ; 72,9 (d, $J_{3-F} = 20$ Hz, C-3 β) ; 73,3 (C-5 β) ; 74,0 (C-7) ; 86,5 (d, $J_{2-F} = 195$ Hz, C-2 α) ; 88,4 (d, $J_{2-F} = 192$ Hz, C-2 β) ; 88,6 (d, $J_{1-F} = 23$ Hz, C-1 α) ; 91,5 (d, $J_{1-F} = 24$ Hz, C-1 β) ; 169,0 (CO) ; 169,2 (CO) ; 170,1 (CO) ; 170,2 (CO) ; 170,3 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) dérivé β : -200,8 ; dérivé α : -202,1

HRMS (ESI $^+$) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FO}_9\text{Na}$: 375,1062 ; trouvé : 375,1066.

3,4-di-*O*-acétyl-2-désoxy-6-*O*-(2-hydroxyéthyl)-2-fluoro-D-glucopyranose 79



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{FO}_8$

M = 310,27 g.mol $^{-1}$

R_f = 0,2 (AcOEt)

IR (film) : 3448 (OH), 1752 (CO)

α/β : 70/30

gomme incolore

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,07 ; 2,08 ; 2,09 ; 2,10 (4s, 6H, CH_3) ; 3,03 (s large, 1H, OH) ; 3,50-3,80 (m, 6H, H-6, H-6', H-7, H-7', H-8 et H-8') ; 4,27 (m, 1H, H-5) ; 4,31 (ddd, 0,3H, $J_{2-3} = 7,5$, $J_{1-2} = 9,5$, $J_{2-F} = 51,0$ Hz, H-2 β) ; 4,52 (ddd, 0,7H, $J_{1-2} = 4,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-F} = 49,0$ Hz, H-2 α) ; 4,70 (s large, 1H, OH) ; 4,92 (dd, 0,3H, $J_{1-F} = 3,0$ Hz, H-1 β) ; 5,06 (ddd 0,7H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4 α) ; 5,09 (ddd, 0,3H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4 β) ; 5,36 (ddd, 0,31H, $J_{3-F} = 14,5$ Hz, H-3 β) ; 5,50 (d, 0,7H, H-1 α) ; 5,63 (ddd, 0,7H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3 α).

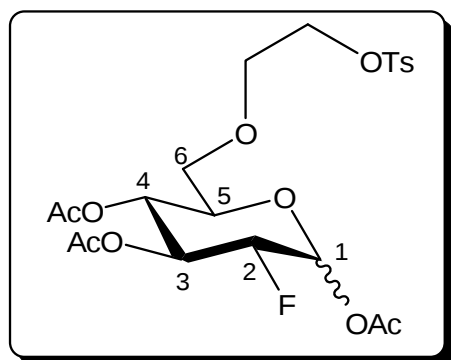
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 (CH_3) ; 21,0 (CH_3) ; 21,3 (CH_3) ; 61,7 (C-8 α) ; 63,0 (C-8 β) ; 68, 3 (C-5) ; 68,8 (d, $J_{4-F} = 7$ Hz, C-4 α) ; 69,5 (d, $J_{4-F} = 11$ Hz, C-4 β) ; 69,6 (C-6) ; 70,5 (d, $J_{3-F} = 19$ Hz, C-3 α) ; 72,9 (d, $J_{3-F} = 20$ Hz, C-3 β) ; 73,3 (C-7) ; 88,0 (d, $J_{2-F} = 193$ Hz, C-2 β) ; 90,2 (d, $J_{1-F} = 22$ Hz, C-1 α) ; 90,8 (d, $J_{2-F} = 190$ Hz, C-2 α) ; 95,7 (d, $J_{1-F} = 24$ Hz, C-1 β) ; 170,2 (CO) ; 170,4 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) dérivé β : -199,2 ; dérivé α : -199,9.

HRMS (ESI⁺) m/z : $[M+Na]^+$ calculée pour $C_{12}H_{19}FO_8Na$: 333,0956 ; trouvée : 333,0960.

1,3,4-Tri-O-acétyl-2-désoxy-6-O-(2-[[4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]éthyl)-2-fluoro-D-glucopyranose **80**

Le produit **78** (155 mg ; 0,46 mmoles) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (4 ml), puis de la pyridine (4 ml) et de la DMAP (92 mg ; 0,34 mmoles) sont ajoutés. Après refroidissement à 0°C, du chlorure de tosyloxy (190 mg ; 1 mmoles) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 14 heures. Après dilution avec 300 ml de dichlorométhane, la phase organique est successivement lavée avec une solution molaire d'HCl (6 ml), une solution saturée en $NaHCO_3$ (6 ml) et à l'eau (2 x 5 ml), puis elle est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. 152 mg (65 %) du composé **80** sont obtenus après chromatographie avec un mélange éluant Hexane/AcOEt (8/2).



Formule brute : $C_{21}H_{27}FO_{11}S$

M = 506,5 g.mol⁻¹

R_f = 0,23 (hexane/AcOEt : 8/2)

IR (film) : 1757 (CO)

α/β : 40/60

poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,06 ; 2,07 ; 2,11 ; 2,19 ; 2,22 (5s, 9H, CH₃) ; 2,48 (s, 3H, CH₃) ; 3,50-3,69 (m, 4H, H-6, H-6', H-8 et H-8') ; 3,70-3,76 (m, 0,54H, H-5 β) ; 3,96-4,02 (m, 0,46H, H-5 α) ; 4,13 (dd, 2H, H-7) ; 4,42 (ddd, 0,6H, J_{1-2} = 8,0, J_{2-3} = 10,0, J_{2-F} = 54,0 Hz, H-2 β) ; 4,61 (ddd, 0,4H, J_{1-2} = 4,0, J_{2-3} = 10,0, J_{2-F} = 49,0 Hz, H-2 α) ; 5,07 (dd, 0,6H, J_{3-4} = 10,0 Hz, H-4 β) ; 5,11 (dd, 0,4H, J_{3-4} = 10,0 Hz, H-4 α) ; 5,36 (ddd, 0,6H, J_{3-F} = 14,0 Hz, H-3 β) ; 5,56 (ddd, 0,4H, J_{3-F} = 12,0 Hz, H-3 α) ; 5,74 (dd, 0,6H, J_{1-F} = 3,0 Hz, H-1 β) ; 6,40 (d, 0,4H, H-1 α) ; 7,38 (d, 2H, J = 8,0 Hz, H-Ar) ; 7,82 (d, 2H, J = 8,0 Hz, H-Ar).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,0 (2 x CH₃) ; 21,1 (CH₃) ; 21,2 (CH₃) ; 21,3 (CH₃) ; 22,1 (CH₃) ; 68,3 (d, J_{4-F} = 7 Hz, C-4 β) ; 6,85 (d, J_{4-F} = 7 Hz, C-4 α) ; 69,5, 69,6, 69,7, 69,8 et 69,9 (C-8, C-6 et C-7) ; 71,0 (d, J_{3-F} = 20 Hz, C-3 α) ; 71,3 (C-5 β) ; 73,2 (d, J_{3-F} = 19 Hz, C-3 α) ; 74,4 (C-5 α) ; 86,6 (d, J_{2-F} = 194 Hz, C-2 α) ; 88,6 (d, J_{2-F} = 191 Hz, C-2 β) ; 88,8

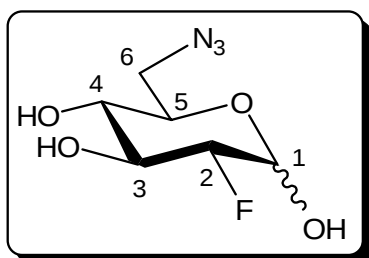
(d, $J_{1-F} = 23$ Hz, C-1 α) ; 91,6 (d, $J_{1-F} = 24$ Hz, C-1 β) ; 128,4 et 130,3 (C_{Ar}) ; 145,3 ($C_{IVaire Ar}$) ; 169,2 (CO) ; 169,3 (CO) ; 169 (CO) ; 170,0 (CO) ; 170,4 (CO) ; 170,6(CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) dérivé β : -200,9 ; dérivé α : -202,2.

HRMS (ESI^+) m/z : $[M+Na]^+$ calculé pour $C_{21}H_{27}FO_{11}SNa$: 529,1150 ; trouvé : 529,1147.

6-azido-2,6-didésoxy-2-fluoro- α -D-glucopyranose **81a**

Le composé **23a** (57 mg ; 0,17 mmol) est dissous dans 10 ml de méthanol anhydre et un petit morceau de sodium est ajouté. Après 25 minutes de réaction à la température, le milieu est neutralisé avec de la résine H^+ (ambertite IRA 120 H^+). La résine est filtrée et le filtrat est concentré sous pression réduite pour fournir 37 mg (rendement quantitatif) du composé **81a**.



Formule brute : $C_6H_{10}FN_3O_4$

M = 207,16 g.mol $^{-1}$

R_f = 0,49 (AcOEt)

IR (film) : 3369 (OH), 2108 (N_3)

α/β : 40/60

poudre blanche

RMN 1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 3,48 (dd, 0,4H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4 α) ; 3,49 (dd, 0,6H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 3,53 (dd, 0,6H, $J_{5-6'} = 6,0$, $J_{5-6'} = 11,5$ Hz, H-6' β) ; 3,56 (dd, 0,4H, $J_{5-6'} = 6,0$, $J_{5-6'} = 11,5$ Hz, H-6' α) ; 3,51-3,3,62 (m, 1,6H, H-5 β et H-6) ; 3,79 (ddd, 0,6H, $J_{3-F} = 15,0$ Hz, H-3 β) ; 3,94 (ddd, 0,4H, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{3-F} = 13,0$ Hz, H-3 α) ; 4,11 (ddd, 0,6H, $J_{1-2} = 8,0$, $J_{2-F} = 52,0$ Hz, H-2 β) ; 4,41 (ddd, 0,4H, $J_{1-2} = 4,0$, $J_{2-F} = 49,0$ Hz, H-2 α) ; 4,91 (dd, 0,54H, $J_{1-F} = 3,0$ Hz, H-1 β) ; 5,43 (d, 0,46H, H-1 α).

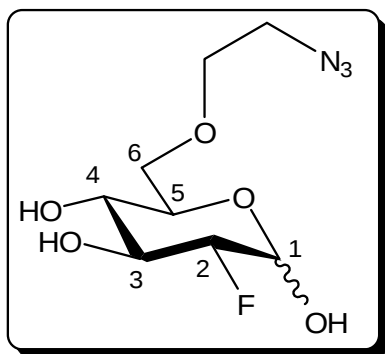
RMN ^{13}C (100,6 MHz, D_2O) : δ (ppm) 51,0 (C-6) ; 70,2 (d, $J_{4-F} = 7,0$ Hz, C-4 α) ; 70,3 (d, $J_{4-F} = 7,0$ Hz, C-4 β) ; 70,3 (C-5) ; 71,2 (d, $J_{3-F} = 17,0$ Hz, C-3 α) ; 74,13 (d, $J_{3-F} = 17,0$ Hz, C-3 β), 74,9 (C-5 β) ; 90,1 ($J_{1-F} = 22,0$ Hz, C-1 α) ; 90,5 ($J_{2-F} = 185,0$ Hz, C-2 α) ; 93,1 ($J_{2-F} = 184,0$ Hz, C-2 β) ; 94,0 ($J_{1-F} = 23,0$ Hz, C-1 β).

RMN ^{19}F (235 MHz, D_2O) : δ (ppm) dérivé β : -197,6 ; dérivé α : -197,5.

HRMS (ESI^+) m/z : $[M+Na]^+$ calculé pour $C_6H_{10}FN_3O_4Na$: 230,0548 ; trouvé : 230,0551.

6-O-(2-azidoéthyl)-2-désoxy-2-fluoro-D-glucopyranose **81b**

Le composé **23b** (33 mg ; 0,09 mmoles) est dissous dans 5 ml de méthanol anhydre et un petit morceau de sodium est ajouté. Après 10 minutes de réaction à la température, le milieu est neutralisé avec de la résine H^+ (ambertite IRA 120 H^+). La résine est filtrée et le filtrat est concentré sous pression réduite pour fournir 24 mg (rendement quantitatif) du composé **81b**.



Formule brute : $C_8H_{14}FN_3O_5$

M = 251,22 g.mol⁻¹

R_f = 0,26 (AcOEt)

IR (film) : 3401 (OH), 2107 (N₃)

α/β : 50/50

poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 3,40 -3,57 (m, 2H, H-8 et H-8') 3,62 (m, 0,5H, H-5 β) ; 3,68-4,00 (m, 6,5H, H-3, H-4, H-5 α , H-6, H-6', H-7 et H-7') ; 4,10 (ddd, 0,5H, J_{1-2} = 8,0, J_{2-3} = 9,0, J_{2-F} = 52,0 Hz, H-2 β) ; 4,40 (ddd, 0,5H, J_{1-2} = 4,0 Hz, J_{2-3} = 9,0, J_{2-F} = 50,0 Hz, H-2 α) ; 4,90 (dd, 0,5H, J_{1-F} = 2,0 Hz, H-1 β) ; 5,43 (d, 0,5H, H-1 α).

RMN ¹³C (100,6 MHz, D₂O) : δ (ppm) 50,5 (C-8) ; 69,5-70,6 (C-4, C-5 α , C-6 et C-7) ; 71,4 (d, J_{3-F} = 17,0 Hz, C-3 α) ; 74,3 (d, J_{3-F} = 17,0 Hz, C-3 β) ; 75,1 (C-5 β) ; 89,9 (d, J_{1-F} = 21,0 Hz, C-1 α) ; 90,5 (d, J_{2-F} = 186,0 Hz, C- α) ; 93,1 (d, J_{2-F} = 183,0 Hz, C-2 β) ; 93,9 (d, J_{1-F} = 23,0 Hz, C-1 β).

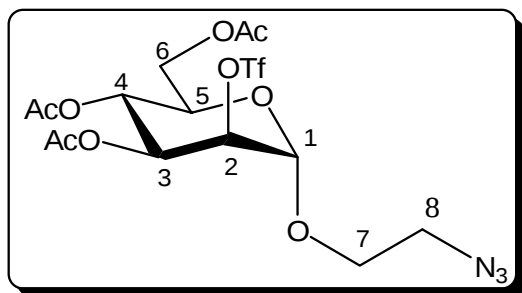
RMN ¹⁹F (235 MHz, D₂O) : δ (ppm) dérivé β : -197,3 et dérivé α : -197,5.

HRMS (ESI⁺) m/z : $[M+Na]^+$ calculé pour $C_8H_{14}FN_3O_5Na$: 284,0810 ; trouvé : 274,0806.

2-Azidoéthyl 3,4,6-tri-O-acétyl-2-(trifluorométhanesulfonyl)- α -D-mannopyranoside **82a**

Le composé **84** (57 mg ; 0,15 mmoles) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (2 ml) sous atmosphère d'azote et la pyridine (30 μ l) est ajoutée. Le mélange est refroidit à -20°C et 30 μ l d'anhydride triflique sont additionnés. Le mélange est laissé remonter à la température ambiante pendant 45 minutes puis il est dilué avec 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec 2 ml d'une solution saturée en $NaHCO_3$ et avec 3 x

2 ml d'eau, puis séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/AcOEt (6/4) conduit à 50 mg de **82a** soit un rendement de 66 %.



Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$

M = 507,39 g.mol⁻¹

R_f = 0,56 (Hexane/AcOEt : 6/4)

IR (film) : 2102 (N_3), 1750 (CO)

[α]_D = 13,6 (c = 1,0 ; CHCl_3)

Huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,12 (s, 3H, CH_3) ; 2,13 (s, 3H, CH_3) ; 3,50 (ddd, 1H, $J_{7'-8} = 3,0$, $J_{7-8} = 6,0$, $J_{8-8'} = 13,5$ Hz, H-8) ; 3,55 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 3,0$, $J_{7'-8'} = 7,0$ Hz, H-8) ; 3,76 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 10,5$ Hz, H-7) ; 3,94 (ddd, 1H, H-7') ; 4,09 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 4,21 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,26 (dd, 1H, H-6') ; 5,07 (d, 1H, $J_{1-2} = 1,0$ Hz, H-1) ; 5,10 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 5,33 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,43 (dd, 1H, H-3).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 (CH_3) ; 21,0 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 50,7 (C-8) ; 62,4 (C-6) ; 65,5 (C-4) ; 67,8 (C-7) ; 68,1 (C-3) ; 69,5 (C-5) ; 81,7 (C-2) ; 97,3 (C-1) ; 118,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 320,0$ Hz, CF_3) ; 169,7 (CO) ; 170,1 (CO) ; 171,0 (CO).

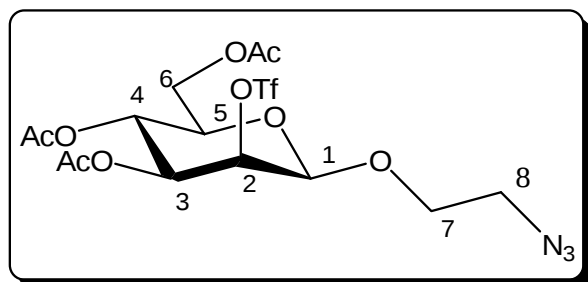
RMN ¹⁹F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -75,5.

HRMS (ESI⁺) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{SNa}$: 530,0663 ; trouvé : 530,0659.

2-Azidoéthyl 3,4,6-tri-O-acétyl-2-O-trifluorométhanesulfonyl)- β -D-mannopyranose **82b**

Le composé **105** (100 mg ; 0,27 mmoles) est dissous dans 1 ml de pyridine sous atmosphère d'azote, puis la température est diminuée à -20 °C puis de l'anhydride triflique (0,35 ml ; 2,08 mmoles) est ajouté. Après 5h15 d'agitation à -20 °C, le mélange est réchauffé à 0°C puis il est dilué avec 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée avec 1 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , 2 x 3 ml d'eau, puis séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographe sur gel de silice dans un

mélange d'élution hexane/AcOEt (1/1) fournit 81 mg du composé **82b** soit un rendement de 60 %.



Formule brute : $C_{15}H_{20}F_3N_3O_{11}S$

M = 507,39 g.mol⁻¹

R_f = 0,32 (Hexane/ AcOEt : 6/4)

IR (film) : 2108 (N₃), 1752 (CO)

[α]_D = -34,9 (c = 1,0 ; CHCl₃)

P_f = 86-88°C

Poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,13 (s, 3H, CH₃) ; 3,43 (ddd, 1H, $J_{7'-8} = J_{7-8} = 4,0$, $J_{8-8'} = 14,0$ Hz, H-8) ; 3,56 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 4,0$, $J_{7'-8'} = 8,0$ Hz, H-8') ; 3,73 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 3,75 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 10,5$ Hz, H-7) ; 4,08 (ddd, 1H, H-7') ; 4,23-4,27 (m, 2H, H-6 et H-6') ; 4,82 (s, 1H, H-1) ; 5,14 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,16 (d, 1H, H-2) ; 5,29 (dd, 1H, H-4).

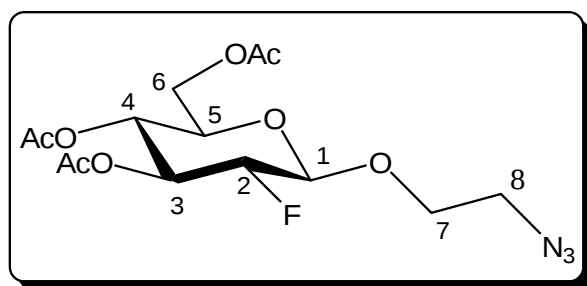
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,7 (CH₃) ; 20,8 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 50,7 (C-8) ; 62,2 (C-6) ; 65,3 (C-4) ; 68,7 (C-7) ; 69,9 (C-3) ; 72,9 (C-5) ; 81,5 (C-2) ; 97,3 (C-1) ; 118,9 (q, $J_{C-F} = 320,0$ Hz, CF₃) ; 169,4 (CO) ; 170,2 (CO) ; 170,9 (CO).

RMN ¹⁹F (235 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -75,0.

HRMS (ESI⁺) m/z : [M+Na]⁺ calculé pour C₁₅H₂₀F₃N₃O₁₁SNa : 530,0663 ; trouvé : 530,0659.

2-Azidoéthyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-fluoro-β-D-glucopyranose **83b**

Le composé **105** (120 mg ; 0,32 mmoles) est dissous dans 4 ml de diglyme puis du DAST (0,12 ml ; 0,96 mmoles) est ajouté. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 20 minutes, puis refroidit à 0°C et 2 ml de méthanol anhydre sont additionnés. Le mélange réactionnel est dilué avec 100 ml de dichlorométhane et la phase organique obtenue est successivement lavée avec 5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, 2 x 5 ml d'eau, puis elle est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographe sur gel de silice dans un mélange d'élution hexane/AcOEt (7/3) fournit 82 mg de **83b** soit un rendement de 68 %.



Formule brute : $C_{14}H_{20}FN_3O_8$

M = 377,32 g.mol⁻¹

R_f = 0,54 (Hexane/ AcOEt : 6/4)

IR (film) : 2104 (N₃), 1756 (CO)

[α]_D = 23,5 (c = 0,6 ; CHCl₃)

P_f = 53-54°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,07 (s, 3H, CH₃) ; 2,10 (s, 6H, CH₃) ; 3,43 (ddd, 1H, $J_{7-8} = 6,0$, $J_{7'-8} = 4,0$, $J_{8-8'} = 13,0$ Hz, H-8) ; 3,52 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 4,0$, $J_{7'-8'} = 7,0$ Hz, H-8') ; 3,75 (ddd, 1H, $J_{5-4} = 10,0$, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 3,82 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 11,0$ Hz, H-7) ; 4,07 (ddd, 1H, H-7') ; 4,17 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,0$ Hz, H-6) ; 4,27 (dd, 1H, H-6') ; 4,35 (ddd, 1H, $J_{1-2} = 8,0$, $J_{2-3} = 9,0$, $J_{2-F} = 51,0$ Hz, H-2) ; 4,66 (dd, 1H, $J_{1-F} = 2,5$ Hz, H-1) ; 5,06 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,35 (ddd, 1H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,8 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 21,1 (CH₃) ; 50,8 (C-8) ; 61,9 (C-6) ; 68,2 (d, $J_{C-F} = 8$ Hz, C-4) ; 69,2 (C-7) ; 72,1 (C-5) ; 72,9 (d, $J_{C-F} = 20$ Hz, C-3) ; 89,6 (d, $J_{2-F} = 192$ Hz, C-2) ; 100,8 (d, $J_{C-F} = 24$ Hz, C-1) ; 169,7 (CO) ; 170,3 (CO), 170,8 (CO).

RMN ¹⁹F (235 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) - 200,2.

HRMS (ESI⁺) m/z : [M+Na]⁺ calculé pour C₁₄H₂₀FN₃O₈Na : 400,1127 ; trouvé : 400,1102.

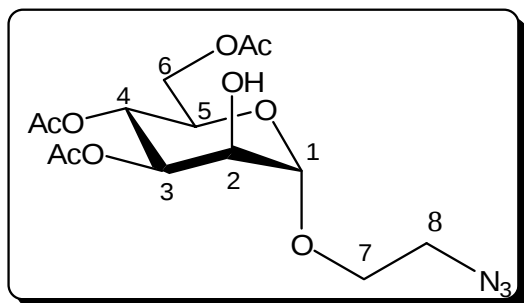
2-Azidoéthyl 3,4,6-tri-O-acétyl-α-D-mannopyranoside **84**

Méthode 1 : Le composé **85** (333 mg ; 1 mmole) est dissous dans 15 ml de méthanol anhydre sous atmosphère d'argon et de l'oxyde de dibutylétain (Bu₂SnO) (299 mg ; 1,2 mmoles) est additionné. Le mélange réactionnel est chauffé à 75-80°C pendant 3h15, Après retour à température ambiante, et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est mis en solution dans 10 ml de diméthylformamide, puis 0,33 ml d'anhydride acétique sont ajoutés. Après 2 jours de réaction, le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'élution hexane/AcOEt (1/1). Trois produits sont isolés : le composé **84** (57,5 mg ; 15 %), le composé **93** (57 mg ; 15 %) et le composé **85** (166 mg ; 50 %).

Méthode 2 : Le composé **85** (333 mg ; 1 mmole) est dissous dans 5 ml de dichlorométhane et 0,18 ml de pyridine (2 mmoles) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidit à -27 °C et

l'anhydride acétique (95 μ l ; 1 mmole) est additionné. Après une nuit à -27 °C, le mélange est laissé revenir à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant 8 heures. Les solvants sont concentrés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'élution hexane/AcOEt. Quatre produits sont isolés : le composé **89** (20 mg ; 5 %), le composé **93** (57 mg ; 13 %), le composé **84** (59 mg ; 12 %) et le composé **85** (152 mg ; 46 %).

Méthode 3 : Le composé **85** (1,09 g ; 3,27 mmoles) est dissous dans 15 ml de dichlorométhane sous atmosphère d'azote, puis 0,59 ml de pyridine (2 mmoles) sont additionnés. Le mélange est refroidi à -20 °C et 0,23 ml de chlorure d'acétyle (1 mmole) préalablement dilué dans 3 ml de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte. Après 50 minutes de réaction, le mélange est dilué avec 5 ml d'eau, puis la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, puis lavées successivement avec une solution saturée en NaHCO₃ (5 ml) et une solution saturée en NaCl (2 x 5 ml). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'élution hexane/AcOEt (1/1) permet d'obtenir deux produits : le composé **89** (133 mg ; 10 %) et le composé **84** (953 mg ; 68 %).



Formule brute : C₁₄H₂₁N₃O₉

M = 375,33 g.mol⁻¹

R_f = 0,40 (Hexane/ AcOEt : 6/4)

IR (film) : 3475 (OH), 2106 (N₃), 1747 (CO)

[α]_D = 49,0 (c = 1,3 ; CHCl₃)

Huile incolore

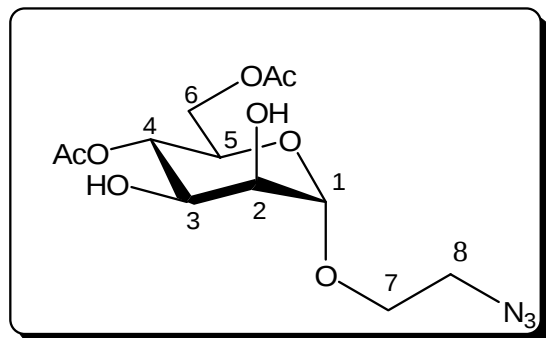
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 2,06 (s, 3H, CH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,34 (d, 1H, J_{2-OH} = 3,5 Hz, OH) ; 3,48 (t, 2H, J = 5,0 Hz, H-8 et H-8') ; 3,70 (ddd, 1H, J₇₋₈ = J_{7-8'} = 5,0, J_{7-7'} = 10,5 Hz, H-7) ; 3,92 (ddd, 1H, H-7') ; 4,05 (ddd, 1H, J₅₋₆ = 2, J_{5-6'} = 5,0, J₄₋₅ = 10,0 Hz, H-5) ; 4,10-4,18 (m, 2H, H-2 et H-6) ; 4,31 (dd, 1H, J_{6-6'} = 12,5 Hz, H-6') ; 4,95 (d, 1H, J₁₋₂ = 1,5 Hz, H-1) ; 5,31 (dd, 1H, J₂₋₃ = 3,0, J₃₋₄ = 10,0 Hz, H-3) ; 5,47 (dd, 1H, H-4).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : 21,1 (CH₃) ; 21,2 (CH₃) ; 21,3 (CH₃) ; 50,8 (C-8) ; 62,8 (C-6) ; 66,5 (C-4) ; 67,0 (C-7) ; 69,1 (C-5) ; 69,6 (C-2) ; 71,9 (C-3) ; 100,0 (C-1) ; 170,2 (CO) ; 170,3 (CO) ; 171,2 (CO).

HRMS (ESI⁺) m/z : [M+Na]⁺ calculé pour C₁₄H₂₁N₃O₉Na : 398,1170 ; trouvé : 398,1166.

2-Azidoéthyl 4,6-Di-O-acétyl- α -D-mannopyranoside **85**

Le composé **92** (114 mg ; 0,31 mmoles) est ajouté à 0,1 ml d'eau, puis le mélange est refroidi à 0°C et le TFA (0,9 ml) est additionné. Après 10 minutes de réaction, le mélange réactionnel est concentré à sec et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'élution hexane/AcOEt (8/2). Le composé **85** (92 mg) est obtenu avec un rendement de 90 %.



Formule brute : $C_{12}H_{19}N_3O_8$

M = 333,29 g.mol⁻¹

R_f = 0,47 (Hexane/ AcOEt : 2/8)

IR (film) : 3449 (OH), 2105 (N₃)

[α]_D = 31,9 (c = 1,0 ; CHCl₃)

Huile incolore

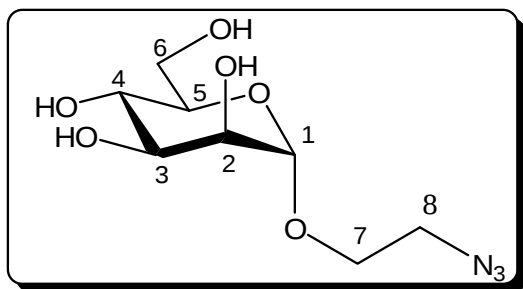
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,15 (s, 3H, CH₃) ; 3,07 (s large, 1H, OH) ; 3,25 (s large, 1H, OH) ; 3,39-3,51 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,68 (ddd, 1H, $J = 4,0$, $J = 6,0$, $J = 10,5$ Hz, H-7) ; 3,91 (ddd, 1H, H-7') ; 3,95-3,99 (m, 1H, H-5) ; 3,97 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 4,03 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,5$ Hz, H-2) ; 4,15 (dd, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,33 (dd, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-6') ; 4,96 (d, 1H, H-1) ; 5,06 (dd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,0 (CH₃) ; 21,2 (CH₃) ; 50,6 (C-8) ; 62,8 (C-6) ; 67,1 (C-7) ; 68,4 (C-5) ; 69,9 (C-4) ; 70,2 (C-3) ; 70,6 (C-2) ; 99,9 (C-1) ; 171,1 (CO) ; 172,1 (CO).

HRMS (ESI⁺) m/z : [M+Na]⁺ calculé pour $C_{12}H_{19}N_3O_8Na$: 356,1064 ; trouvé : 356,1070.

2-Azidoéthyl α -D-mannopyranoside **86**

Le composé **89** (19,32 g ; 46,29 mmoles) est dissous dans du méthanol anhydre (240 ml) sous atmosphère d'azote, puis un morceau de sodium est ajouté. Après 15 minutes de réaction, le mélange est neutralisé avec de la résine (Ambertite IRA 120 H⁺). La résine est filtrée et le filtrat est concentré sous pression réduite pour fournir 13,70 g de dérivé **86** avec 94 % de rendement.

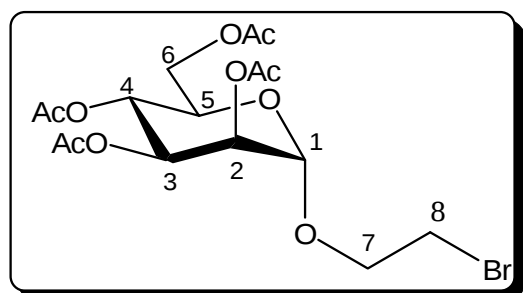
**Formule brute :** $C_8H_{15}N_3O_6$ **M** = 249,22 g.mol⁻¹**[α]_D** = 52,2 (c = 0,9 ; MeOH)(Litt.¹¹³ **[α]_D** = 54,0 (c = 0,9 ; MeOH))**Pf** = 109 °C

Poudre blanche

RMN ¹H (250 MHz, CD₃OD) : δ (ppm) 3,40-3,50 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz, H-8 et H-8') ; 3,55-3,66 (m, 3H, H-5, H-7 et H-7') ; 3,71 (dd, 1H, *J*₅₋₆ = 2,5, *J*_{6-6'} = 12,5 Hz, H-6) ; 3,74 (dd, 1H, *J*_{5,6'} = 6,0 Hz, H-6') ; 3,86 (dd, 1H, *J*₁₋₂ = 1,5, *J*₂₋₃ = 3,0 Hz, H-2) ; 3,91 (dd, 1H, *J*₃₋₄ = *J*₄₋₅ = 10,0 Hz, H-4) ; 3,96 (dd, 1H, H-3) ; 4,84 (d, 1H, H-1).

2-Bromoéthyl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-α-D-mannopyranoside **88**

Le composé **87**⁸⁰ (13,26 g ; 33,97 mmoles) est dissous dans du dichlorométhane anhydride (125 ml) et du 2-bromoéthanol (2,7 ml ; 38,03 mmoles) est ajouté. Le mélange est refroidi à 0°C sous atmosphère d'azote. 20 ml de BF₃.OEt₂ (157,82 mmoles) sont additionnés lentement pendant 1 heure, puis le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante et agité pendant 22 heures dans l'obscurité. Après dilution avec 200 ml de CH₂Cl₂, la phase organique est lavée successivement avec d'une solution molaire de Na₂HCO₃ (150 ml) et à l'eau (2 x 100 ml). Elle est ensuite séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/AcOEt (7/3) pour donner le produit **88** (27,79 g) avec un rendement de 71 %.

**Formule brute :** $C_{16}H_{23}BrO_{10}$ **M** = 455,25 g.mol⁻¹**R_f** = 0,47 (hexane/AcOEt : 4/6)**[α]_D** = 41,5 (c = 0,5 ; CHCl₃)(Litt.¹¹⁴) **[α]_D** = 42,1 (c = 0,53 ; CHCl₃)**Pf** = 112 - 113°C (Litt.¹¹⁴ 115,1 - 117,2°C)

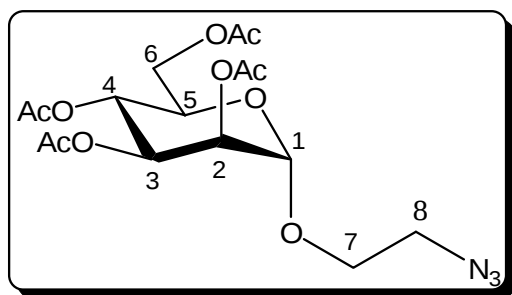
Poudre blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)⁷⁹ : δ (ppm) 2,00 (s, 3H, CH₃) ; 2,05 (s, 3H, CH₃) ; 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ; 3,52 (dd, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-8 et H-8') ; 3,94 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 4,09-4,18 (m, 2H, H-5 et H-6) ; 4,28 (dd, 1H, *J*_{5-6'} = 6,0, *J*_{6-6'} = 12,5 Hz, H-6') ; 4,88 (d, 1H,

$J_{1-2} = 1,0$ Hz, H-1) ; 5,27 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 5,29 (dd, 1H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,36 (dd, 1H, H-3).

2-Azidoéthyl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside **89**

Le composé **88** (5,66 g ; 12,43 mmoles) est dissous dans du diméthylformamide anhydre (500 ml) puis on ajoute de l'azoture de sodium (2,46 g ; 37,84 g). Le mélange réactionnel est chauffé à 70-80 °C pendant 30 minutes, puis refroidit. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dilué avec 400 ml d'eau puis extrait avec 3 x 300 ml de dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange hexane/AcOEt (6/4) pour conduire au produit **89** (4,81 g) avec un rendement de 92 %.



Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}$

M = 417,37 g.mol⁻¹

R_f = 0,34 (hexane/AcOEt : 6/4)

[α]_D = 38,2 (c = 0,6 ; CHCl_3)

(Litt.¹¹⁴) **[α]_D** = 37,4 (c = 0,6 ; CHCl_3)

P_f = 72-73 °C

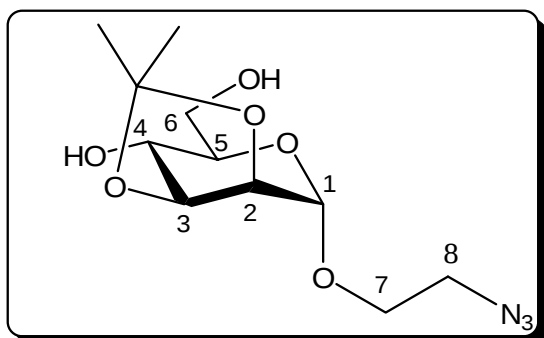
Poudre blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl_3)¹¹⁴: δ (ppm) 2,00 (s, 3H, CH_3) ; 2,06 (s, 3H, CH_3) ; 2,12 (s, 3H, CH_3) ; 2,17 (s, 3H, CH_3) ; 3,48 (m, 1H, H-8 et H-8') ; 3,68 (m, 1H, H-7) ; 3,88 (m, 1H, H-7') ; 4,05 (m, 1H, H-5) ; 4,13 (dd, 1H, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,30 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 6,0$ Hz, H-6') ; 4,87 (d, 1H, $J_{1-2} = 1,5$ Hz, H-1) ; 5,28 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 5,30 (dd, 1H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,38 (dd, 1H, H-3).

2-Azidoéthyl 2,3-O-(1-méthyléthylidène)- α -D-mannopyranoside **90**

Le glycoside **86** (6,71 g ; 26,93 mmoles) est dissous dans 52 ml d'acétone anhydre sous atmosphère d'argon et à température ambiante, puis sont ajoutés successivement du 2,2-diméthoxypropane (52 ml ; 423,4 mmoles) et de l'acide paratoluensulfonique (1,05 g ; 5,52 mmoles). Après 14h de réaction à température ambiante, 100 ml d'eau sont additionnés. Après 7h30, l'évaporation à sec du mélange réactionnel permet d'obtenir un résidu qui est solubilisé dans 150 ml d'eau, puis la solution est ajustée jusqu'à un pH de 8 à l'aide d'une

solution 1M de NaHCO_3 . Une première extraction est effectuée avec 3 x 300 ml d'hexane, puis d'une seconde avec 3 x 300 ml de dichlorométhane. Les deux phases organiques sont séchées indépendamment l'une de l'autre avec Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. La seconde phase permet d'obtenir 5,96 g (76 %) du composé **90**.



Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$

M = 289,29 g.mol^{-1}

R_f = 0,27 (AcOEt)

IR (film) : 3445 (OH), 2105 (N_3)

[α]_D = 15,5 ($c = 1,2$; CHCl_3)

Huile incolore

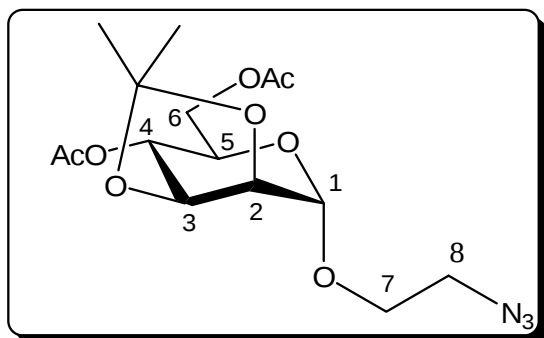
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,39 (s, 3H, CH_3) ; 1,55 (s, 3H, CH_3) ; 3,40-3,50 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,62-3,69 (m, 2H, H-6 et H-5) ; 3,76 (dd, 1H, $J_{3-4} = 6,0$, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 3,83-3,91 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 3,93 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 5,0$, $J_{4-5} = 12,0$ Hz, H-6') ; 4,19 (dd, 1H, $J_{2-3} = 6,0$ Hz, H-3) ; 4,20 (s, 1H, H-2) ; 5,10 (s, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 26,3 ; 28,1 (CH_3) ; 50,6 (C-8) ; 62,4 (C-7) ; 66,6 (C-6) ; 69,6 (C-4) ; 67,0 (C-5) ; 75,5 (C-2) ; 78,4 (C-3) ; 97,7 (C-1) ; 109,9 (C_{IVaire}).

HRMS (ESI⁺) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$: 312,1166 ; trouvé : 312,1167.

2-Azidoéthyl 4,6-Di-O-acétyl-2,3-O-(1-méthyléthylidène)- α -D-mannopyranoside **92**

Le composé **90** (5,96 g ; 20,59 mmoles) est mis en solution dans 66 ml de pyridine (816 mmoles) sous atmosphère d'azote à température ambiante et de l'anhydride acétique (66 ml ; 698 mmoles) est ajouté. Après 22 heures d'agitation, le mélange réactionnel est coévaporé au toluène. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'élution hexane/AcOEt (7/3) pour fournir 6,86 g du produit **92** soit 89 % de rendement.

**Formule brute :** $C_{15}H_{23}N_3O_8$ **M** = 373,36 g.mol⁻¹**R_f** = 0,55 (Hexane/ AcOEt : 7/3)**IR (film)** : 2103 (N₃), 1742 (CO)**[α]_D** = -14,3 (c = 1,0 ; CHCl₃)

Huile incolore

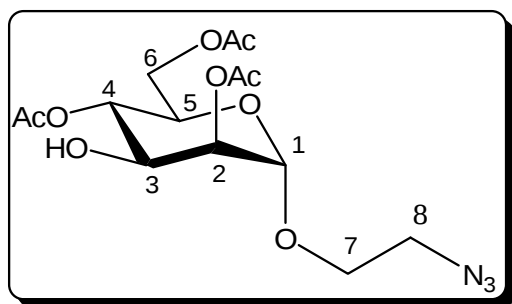
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,38 (s, 3H, CH₃) ; 1,59 (s, 3H, CH₃) ; 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 3,40-3,51 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,69 (ddd, 1H, *J* = 4,0, *J* = 6,0, *J* = 11,0 Hz, H-7) ; 3,90 (ddd, 1H, *J*₄₋₅ = 10,0, *J*₅₋₆ = 2,5, *J*_{5-6'} = 5,0 Hz, H-5) ; 3,93 (ddd, 1H, H-7') ; 4,11 (dd, 1H, *J*_{6-6'} = 12,0 Hz, H-6) ; 4,20-4,31 (m, 3H, H-2, H-3 et H-6') ; 5,08 (dd, 1H, *J* = 8,0 Hz, H-4) ; 5,14 (s, 1H, H-1).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,9 (CH₃) ; 21,1 (CH₃) ; 26,5 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 50,6 (C-8) ; 62,6 (C-6) ; 66,8 (C-7 et C5) ; 69,4 (C-4) ; 75,7 (C-2) ; 75,9 (C-3) ; 97,5 (C-1) ; 110,3 (C_{IV}) ; 170,0 (CO) ; 170,9 (CO).

HRMS (ESI⁺) *m/z* : [M+Na]⁺ calculé pour C₁₅H₂₃N₃O₈Na : 396,1377 ; trouvé : 396,1371.

2-Azidoéthyl 2,4,6-Tri-O-acétyl-α-D-mannopyranoside **93**

Méthode par hydrolyse de l'orthoester : Le composé **97** (300 mg ; 0,74 mmoles) est dissous dans l'acétone (2 ml) et 0,16 ml d'une solution molaire d'acide chlorhydrique sont ajoutés. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec 100 ml de dichlorométhane et la phase organique est lavée avec 4 x 5 ml d'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/AcOEt (6/4) fournit 225 mg (81 %) du composé **93**.

**Formule brute :** $C_{14}H_{21}N_3O_9$ **M** = 375,33 g.mol⁻¹**R_f** = 0,49 (Hexane/AcOEt : 6/4)**IR (film)** : 3474 (OH), 2106 (N₃), 1733 (CO)**[α]_D** = 1,4 (c = 1,3 ; CHCl₃)

Huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ; 2,20 (s, 3H, CH₃) ; 2,24 (d, 1H, *J*_{3-OH} = 7,0 Hz, OH) ; 3,42 (ddd, 1H, *J*_{7'-8} = 3,0, *J*₇₋₈ = 5,0, *J*_{8-8'} = 11,5 Hz,

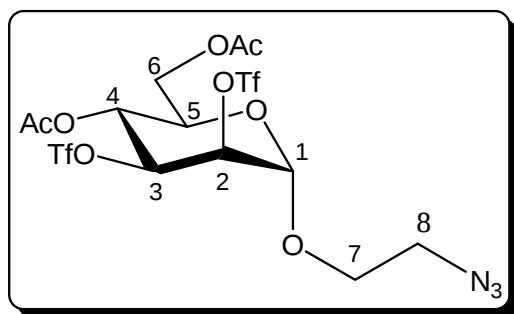
H-8) ; 3,51 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 3,0$, $J_{7'-8'} = 6,0$ Hz, H-8) ; 3,69 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 9,0$ Hz, H-7) ; 3,89 (ddd, 1H, H-7') ; 4,01 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 9,5$, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 4,12 (ddd, 1H, $J_{2-3} = 3,5$, $J_{3-4} = 9,5$ Hz, H-3) ; 4,17 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,0$ Hz, H-6) ; 4,33 (dd, 1H, H-6') ; 4,95 (d, 1H, $J_{1-2} = 1,5$ Hz, H-1) ; 5,11 (dd, 1H, H-4) ; 5,12 (dd, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,2 (CH_3) ; 21,3 (CH_3) ; 21,4 (CH_3) ; 50,9 (C-8) ; 62,9 (C-6) ; 67,5 (C-7) ; 68,8 (C-3) ; 68,9 (C-5) ; 69,6 (C-4) ; 72,6 (C-2) ; 97,9 (C-1) ; 170,9 (CO) ; 171,1 (CO) ; 171,7 (CO).

HRMS (ESI $^+$) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}$: 398,1170 ; trouvé : 398,1156.

2-Azidoéthyl 4,6-Di-O-acétyl-2,3-di-O-trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranoside **94**

Le glycoside **85** (75 mg ; 0,23 mmoles) est dissous dans 1 ml de dichlorométhane anhydre et 40 μl de pyridine (0,49 mmoles) sont ajoutés sous atmosphère d'azote. Le mélange est refroidi à -25°C et 40 μl d'anhydride triflique (0,23 mmoles) sont additionnés lentement. Le mélange est laissé remonter à température ambiante pendant 30 minutes et 1 ml d'eau est ajouté. Après évaporation du solvant organique la phase aqueuse est extraite avec 2 x 50 ml de dichlorométhane, Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. La purification sur gel de silice avec un mélange d'élution Hexane/ AcOEt (7/3) permet d'isoler 100 mg du produit **94** avec 73 % de rendement.



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_2$

M = 597,42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f = 0,46 (Hexane/ AcOEt : 7/3)

IR (film) : 2111(N_3), 1746 (CO)

$[\alpha]_{\text{D}}$ = 10,1 ($c = 1,0$; CHCl_3)

Pf = 79-81 $^\circ\text{C}$

Poudre blanche

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,13 (s, 3H, CH_3) ; 2,16 (s, 3H, CH_3) ; 3,49 (ddd, 1H, $J_{7-8} = 3,0$, $J_{7-8} = 6,0$, $J_{8-8'} = 13,0$ Hz, H-8) ; 3,57 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 3,0$, $J_{7'-8'} = 7,5$ Hz, H-8) ; 3,79 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 10,5$ Hz, H-7) ; 3,95 (ddd, 1H, H-7') ; 4,07 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 3,0$, $J_{5-6'} = 4,0$ Hz, H-5) ; 4,22 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,27 (dd, 1H, H-6') ; 5,20 (m, 2H, H-1 et H-2) ; 5,32 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2,5$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,46 (dd, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,7 (CH_3) ; 21,0 (CH_3) ; 50,6 (C-8) ; 61,9 (C-6) ; 65,0 (C-4) ; 68,3 (C-7) ; 69,8 (C-5) ; 79,8 (C-3) ; 80,8 (C-2) ; 97,3 (C-1) ; 169,3 (CO) ; 170,9 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -74,9 et -74,6.

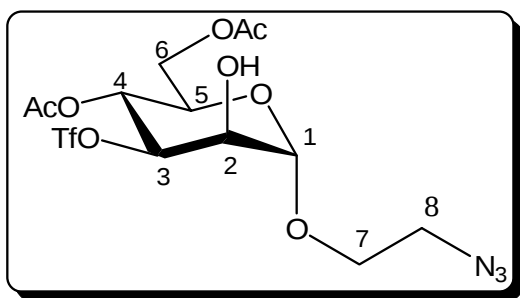
MS (ES+) m/z = 620 [(M+Na) $^+$, 100 %].

Analyse élémentaire : calculée : C : 28,15 H : 2,87 S : 10,73 N : 7,03

trouvée : C : 28,14 H : 2,90 S : 10,76 N : 7,12

2-Azidoéthyl 4,6-di-O-acétyl-3-O-trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranoside **95**

Le composé **85** (333 mg ; 1 mmole) est dissous dans 5 ml de dichlorométhane anhydre sous atmosphère d'azote puis de la pyridine (0,1 ml ; 2 mmoles) est additionnée. Le mélange réactionnel est refroidi à -27°C puis de l'anhydride triflique (0,18 ml ; 1 mmole) est ajouté. Après 1 heure de réaction, 1 ml d'eau est ajouté et le solvant organique est évaporé. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 100 ml de dichlorométhane, puis la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/AcOEt (1/1) fournit 111 mg (24 %) du composé **95** et 103 mg (40%) du composé **85**.



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$

M = 465,36 g.mol^{-1}

R_f = 0,39 (Hexane/AcOEt : 1/1)

IR (film) : 3473 (OH), 2106 (N_3), 1748 (CO)

$[\alpha]_D$ = 23,9 ($c = 1,2$; CHCl_3)

Huile incolore

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,13 (s, 3H, CH_3) ; 2,14 (s, 3H, CH_3) ; 2,37 (s large, 1H, OH) ; 3,40-3,55 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,72 (ddd, 1H, $J_{7-8} = 3,0$, $J_{7-8} = 6,0$, $J_{8-8'} = 10,0$ Hz, H-7) ; 3,92 (ddd, 1H, $J_{7'-8} = 3,5$, $J_{7'-8'} = 7,5$ Hz, H-7') ; 4,02 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz) ; 4,15 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,31 (dd, 1H, H-6') ; 4,32 (dd, 1H, $J_{1-2} = 1,5$, $J_{2-3} = 3,0$ Hz, H-2) ; 5,00 (d, 1H, H-1) ; 5,18 (dd, 1H, H-3) ; 5,55 (dd, 1H, H-4).

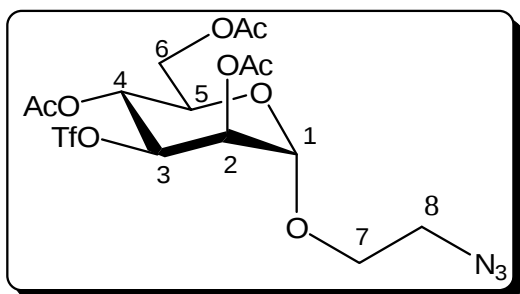
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 50,7 (C-8) ; 62,5 (C-6) ; 65,3 (C-4) ; 67,7 (C-7) ; 69,5 (C-5) ; 70,0 (C-2) ; 85,7 (C-3) ; 100,1 (C-1) ; 169,8 (CO) ; 171,2 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -75,3.

HRMS (ESI^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SNa}$: 488,0557 ; trouvé : 488,0556.

2-Azidoéthyl 2,4,6-tri-*O*-acétyl-3-*O*-trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranoside **96**

Le composé **95** (60 mg ; 0,13 mmoles) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (1 ml) puis 0,5 ml de pyridine et 0,5 ml d'anhydride acétique sont ajoutés sous atmosphère d'azote et à température ambiante. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est co-évacué à sec avec du toluène. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange hexane/AcOEt (6/4) pour fournir 50 mg (77 %) du composé **96**.



Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$

M = 507,39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f = 0,37 (Hexane/ AcOEt : 6/4)

IR (film) : 2106 (N_3), 1758 (CO)

$[\alpha]_D$ = 17,1 ($c = 0,5$; CHCl_3)

Gomme incolore

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,13 (s, 3H, CH_3) ; 2,19 (s, 3H, CH_3) ; 3,42 (ddd, 1H, $J_{7'-8} = 3,0$, $J_{7-8} = 6,0$, $J_{8-8'} = 13,0$ Hz, H-8) ; 3,52 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 3,5$, $J_{7'-8'} = 7,5$ Hz, H-8) ; 3,70 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 11,0$ Hz, H-7) ; 3,87 (ddd, 1H, H-7') ; 4,03 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,0$ Hz, H-5) ; 4,15 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,29 (dd, 1H, H-6') ; 4,95 (d, 1H, $J_{1-2} = 1,5$ Hz, H-1) ; 5,24 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,0$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,39 (dd, 1H, H-2) ; 5,45 (dd, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 20,9 (CH_3) ; 21,0 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 50,6 (C-8) ; 62,4 (C-6) ; 65,7 (C-4) ; 67,9 (C-7) ; 69,4 (C-5) ; 69,9 (C-2) ; 82,0 (C-3) ; 97,8 (C-1) ; 169,7 (CO) ; 169,9 (CO) ; 170,9 (CO).

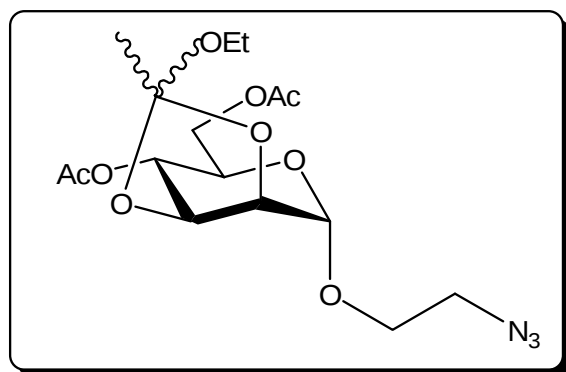
RMN ^{19}F (135 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -74,9.

HRMS (ESI⁺) *m/z* : [M+Na]⁺ calculé pour C₁₅H₂₀F₃N₃O₁₁SNa : 530,0663 ; trouvé : 530,0660.

2-Azidoéthyl 4,6-di-O-acétyl-3,4-O-(1-éthoxyéthylidène)-β-D-mannopyranoside

97

Le composé **85** (333 mg ; 1,0 mmole) est dissous dans du toluène (10 ml), puis du triéthylorthoacétate (1,82 ml ; 10,0 mmoles) et une pointe de spatule d'acide para toluenesulfonique sont additionnés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 10 minutes, puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 100 ml de dichlorométhane et la phase organique est lavée avec 2 x 10 ml d'eau, puis séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/AcOEt (6/4) conduit à 328 mg du composé **97** (81 %).



Formule brute : C₁₆H₂₅N₃O₉

M = 403,38 g.mol⁻¹

R_f = 0,5 (Hexane/AcOEt : 6/4)

IR (film) : 2104 (N₃), 1747 (CO),

[α]_D = 1,6 (c = 0,5 ; CHCl₃)

a/b : 0,4/0,6

Huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,20 (t, 1,8H, *J* = 6,0 Hz, CH₃CH₂O b) ; 1,28 (t, 1,2H, *J* = 6,0 Hz, CH₃CH₂O a) ; 1,57 (s, 1,2H, Me b) ; 1,70 (s, 1,8H, Me a) ; 2,09, 2,10 et 2,12 (3s, 6H, CH₃) ; 3,40-3,51 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,56-3,62 (m, 1,2H, CH₃CH₂O b) ; 3,65-3,78 (m, 1,8H, CH₃CH₂O a H-7 a et H-7 b) ; 3,87-3,95 (m, 2H, H-5, H-5, H-7'et H-7') ; 4,11 (dd, 0,4H, *J*₅₋₆ = 2,5, *J*_{6-6'} = 12,5 Hz, H-6 a) ; 4,14 (dd, 0,6H, *J*₅₋₆ = 2,5, *J*_{6-6'} = 12,5 Hz, 0,4H, H-6 b) ; 4,21-4,36 (m, 1,4H, H-3 a, H-6'a et H-6' b) ; 4,38-4,44 (m, 1,6H, H-3 a, H-2 a et H-2 b) ; 5,03 (dd, 0,6H, *J*₃₋₄ = 6,5 Hz, H-4 b) ; 5,13 (s, 0,6H, H-1 b) ; 5,15 (s, 0,4H, H-1 a) ; 5,42 (dd, 0,4H, *J*₃₋₄ = 6,5 Hz, H-4 a) ;

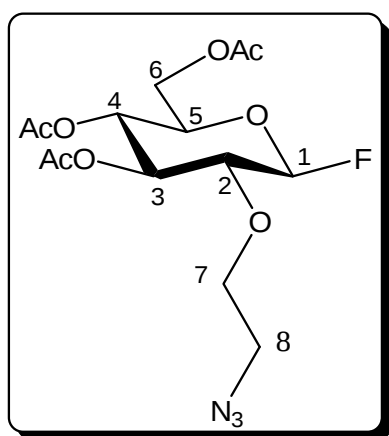
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 15,4 (CH₃CH₂O a) ; 21,2 ; 21,3 ; 21,3 (3 x CH₃) ; 23,3 (CH₃ a) ; 23,5 (CH₃ b) ; 59,0 (C-8 b) ; 59,2 (C-8 a) ; 62,8 (CH₃CH₂O b) ; 63,0 (CH₃CH₂O a) ; 66,6 (C-5 b) ; 66,6 (C-5 a) ; 67,0 (C-7) ; 69,2 (C-4 a) ; 69,3 (C-4 b) ; 76,0 (C-

3) ; 76,5 (C-2a) ; 76,9 (C-2b) ; 97,6 (C-1b) ; 97,8 (C-1a) ; 122,0 (C_{IVaire}b) ; 123,0 (C_{IVaire}a) ; 170,1 (CO) ; 170,1 (CO) ; 171,0 (CO).

HRMS (ESI⁺): m/z : $[M+Na]^+$ calculé pour C₁₆H₂₅N₃O₉Na : 426,1483 ; trouvé : 426,1498.

Fluorure de 2-O-(2-azidoéthyl)-3,4,6-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyle β**98**

Le composé **84** (57 mg ; 0,15 mmoles) est mis en solution dans du diglyme (2 ml) sous atmosphère d'azote, puis du DAST (0,56 ml ; 0,46 mmoles) est ajouté. Le mélange réactionnel est chauffé à 100-110°C pendant 15 minutes, puis il est laissé revenir à température ambiante. Du méthanol (1 ml) est additionné et le mélange est dilué avec 50 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (3 ml) puis avec de l'eau (3 ml), puis séchée sur Na₂SO₄ et évaporé. La purification par chromatographie sur gel de silice dans un mélange d'élution hexane/AcOEt conduit à 15 mg de β**98** (27 %), 6 mg de α**98** (11 %) et 24 mg de **84** (40 %).



Formule brute : C₁₄H₂₀FN₃O₈

M = 377,32 g.mol⁻¹

R_f = 0,76 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

IR (film) : 2106 (N₃), 1752 (CO)

Huile incolore

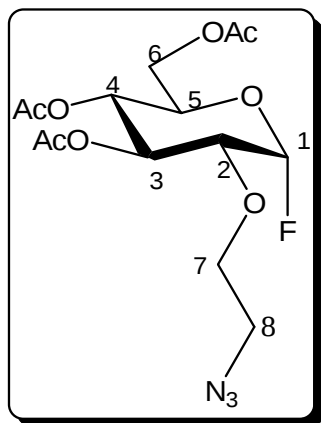
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,06 (s, 3H, CH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 3,36 (ddd, 1H, $J_{7'-8} = 3,0$, $J_{7-8} = 6,0$, $J_{8-8'} = 13,5$ Hz, H-8) ; 3,42 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 3,0$, $J_{7'-8'} = 7,0$ Hz, H-8') ; 3,53 (ddd, 1H, $J_{1-2} = 7,0$, $J_{2-3} = 8,0$, $J_{2-F} = 12,0$ Hz, H-2) ; 3,78 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 10,0$ Hz, H-7') ; 3,87 (ddd, 1H, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 5,0$, $J_{4-5} = 9,0$ Hz, H-5) ; 3,98 (m, 1H, H-7') ; 4,19 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,30 (dd, 1H, H-6') ; 5,12 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9,0$ Hz, H-4) ; 5,19 (dd, 1H, H-3) ; 5,31 (dd, 1H, $J_{1-F} = 52,0$ Hz, H-1).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 20,8 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 50,9 (C-8) ; 61,8 (C-6) ; 67,9 (C-4) ; 71,5 (C-7) ; 71,9 (d, $J_{5-F} = 5$ Hz, C-5) ; 72,8 (d, $J_{3-F} = 12$ Hz, C-3) ; 79,7 (d, $J_{2-F} = 25$ Hz, C-2) ; 109,0 (d, $J_{1-F} = 218$ Hz, C-1) ; 169,8 (CO) ; 170,2 (CO) ; 170,8 (CO).

RMN ¹⁹F (235 MHz, CDCl₃): δ (ppm) - 138,5.

HRMS (ESI⁺) m/z : $[M+Na]^+$ calculé pour $C_{14}H_{20}FN_3O_8Na$: 400,1127 ; trouvé : 400,1167.

*** Fluorure de 2-O-(2-azidoéthyl)-3,4,6-tri-O-acétyl- α -D-glucopyranosyle **98****



Formule brute : $C_{14}H_{20}FN_3O_8$

M = 377,32 g.mol⁻¹

R_f = 0,70 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

IR (film) : 2107 (N₃), 1750 (CO)

Huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,06 (s, 3H, CH₃) ; 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 3,38 (ddd, 1H, $J_{7'-8} = 3,0$, $J_{7-8} = 6,0$, $J_{8-8'} = 13,5$ Hz, H-8) ; 3,43 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 3,0$, $J_{7'-8'} = 6,0$ Hz, H-8') ; 3,65 (ddd, 1H, $J_{1-2} = 3,0$, $J_{2-3} = 10,0$, $J_{2-F} = 24,0$ Hz, H-2) ; 3,76 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 10,0$ Hz, H-7') ; 4,15 (dd, 1H, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,20 (ddd, 1H, $J_{5-6'} = 5,0$, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 4,33 (dd, 1H, H-6') ; 5,10 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,47 (dd, 1H, H-3) ; 5,79 (ddd, 1H, $J_{1-F} = 52,5$ Hz, H-1).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,8 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 21,0 (CH₃) ; 51,1 (C-8) ; 61,5 (C-6) ; 67,7 (C-4) ; 68,4 (C-7) ; 71,9 (d, $J_{5-F} = 5$ Hz, C-5) ; 70,8 (d, $J_{3-F} = 43$ Hz, C-3) ; 104,5 (d, $J_{1-F} = 291$ Hz, C-1) ; 170,0 (CO) ; 170,2 (CO) ; 170,8 (CO).

RMN ¹⁹F (235 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) – 150,4.

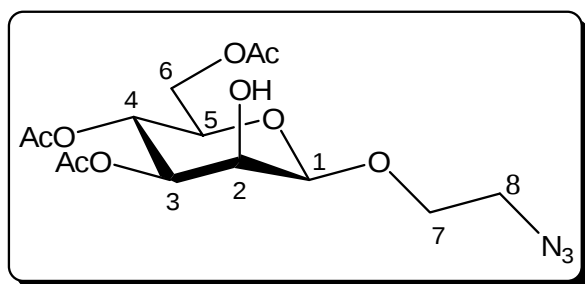
HRMS (ESI⁺) m/z : $[M+Na]^+$ calculé pour $C_{14}H_{20}FN_3O_8Na$: 400,1127 ; trouvé : 400,1114.

2-Azidoéthyl 2,4,6-tri-O-acétyl- β -D-galactopyranoside **105**

Méthode en un seul pot : Le composé **111** (300 mg ; 0,5 mmoles) est dissous dans l'acétonitrile (5 ml) puis la température est diminuée à 0°C et de l'acétate de tétrabutylammonium (300 mg ; 1 mmole) est additionné. Après 10 minutes de réaction du nitrite de tétrabutylammonium (433 mg ; 1,5 mmoles) est ajouté et le mélange est chauffé à 50°C pendant 4 heures. Le solvant est évaporé et le résidu dilué avec 150 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 3 x 10 ml d'une solution aqueuse saturée

en NaCl, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice dans un mélange d'élution hexane/AcOEt (1/1) fournit 31 mg (16,5 %) du dérivé **105**.

Méthode pas à pas : Le composé **112** (50 mg ; 0,09 mmoles) est dissous dans de l'acétonitrile (2 ml) et du nitrite de tétrabutylammonium est ajouté (130 mg ; 0,45 mmoles). Le mélange est chauffé à 50°C pendant 4 heures puis le solvant est évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de silice dans un mélange d'élution hexane/AcOEt (1/1). Le composé **105** (14 mg) est obtenu avec un rendement de 47 %.



Formule brute : C₁₄H₂₁N₃O₉

M = 375,33 g.mol⁻¹

R_f = 0,17 (Hexane/ AcOEt : 1/1)

IR (film) : 3474 (OH), 2103 (N₃), 1740 (CO)
huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,06 (s, 3H, CH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,13 (s, 3H, CH₃) ; 2,39 (d, 1H, *J*_{2-OH} = 2,0 Hz, OH) ; 3,40 (ddd, 1H, *J*₇₋₈ = 3,5, *J*_{7-8'} = 5,0, *J*_{8-8'} = 13,5 Hz, H-8) ; 3,56 (ddd, 1H, *J*_{7'-8'} = 3,5, *J*_{7-8'} = 8,0 Hz, H-8') ; 3,67 (dd, 1H, *J*₅₋₆ = 2,5, *J*_{5-6'} = 5,0, *J*₄₋₅ = 10,0 Hz, H-5) ; 3,80 (ddd, 1H, *J*_{7-7'} = 11,0 Hz, H-7') ; 4,13 (ddd, 1H, H-7') ; 4,19 (dd, 1H, *J*_{6-6'} = 12,5 Hz, H-6) ; 4,21 (m, 1H, H-2) ; 4,30 (dd, 1H, H-6') ; 4,69 (d, 1H, *J*₁₋₂ = 0,5 Hz, H-1) ; 5,01 (dd, 1H, *J*₂₋₃ = 3,0 Hz, H-3) ; 5,41 (dd, 1H, H-4).

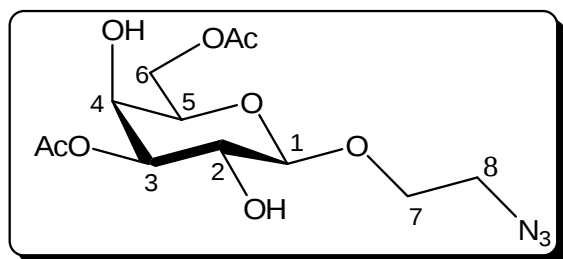
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (CH₃) ; 21,2 (CH₃) ; 21,3 (CH₃) ; 51,0 (C-8) ; 62,7 (C-6) ; 66,2 (C-4) ; 69,1 (C-7) ; 69,3 (C-2) ; 72,8 (C-5) ; 73,1 (C-3) ; 100,0 (C-1) ; 169,9 (CO) ; 170,8 (CO) ; 171,2 (CO).

HRMS (ESI⁺) *m/z* : [M+Na]⁺ calculé pour C₁₄H₂₁N₃O₉Na : 398,1170 ; trouvé : 398,1140.

2-Azidoéthyl 3,6-di-O-acétyl-β-D-galactopyranoside **106**

Le composé **107** (300 mg ; 1,2 mmoles) est dissous dans du méthanol anhydre (30 ml) sous atmosphère d'azote et de l'oxyde de dibutylétain (592 mg ; 2,38 mmoles) est additionné. Après 3 heures de réaction à reflux, le mélange est refroidi et le solvant évaporé. Le résidu est dilué dans avec 10 ml de diméthylformamide, la solution est refroidie à 0°C puis de l'anhydride acétique (0,22 ml ; 2,38 mmoles) préalablement dilué dans 1 ml de

diméthylformamide est ajouté. Le mélange est laissé remonter à température ambiante et agité pendant 20 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un éluant hexane/AcOEt fournit 257 mg (65 %) du diol **106**.



Formule brute : $C_{12}H_{19}N_3O_8$

M = 333,29 g.mol⁻¹

R_f = 0,55 (AcOEt pur)

IR (film) : 3461 (OH), 2106 (N₃), 1740 (CO)

[α]_D = 3,8 (c = 0,5 ; CHCl₃)

huile incolore

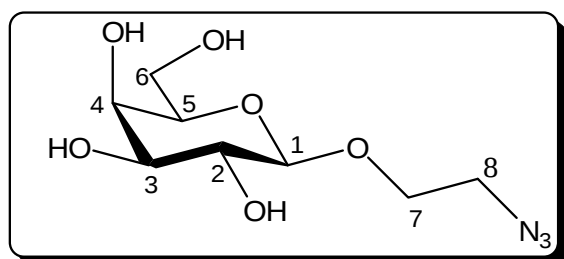
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,20 (s, 3H, CH₃) ; 2,36 (d, 1H, *J*_{4-OH} = 5 Hz, OH) ; 2,56 (d, 1H, *J*_{2-OH} = 2,5 Hz, OH) ; 3,39 (ddd, 1H, *J*₇₋₈ = 3,5, *J*_{7-8'} = 5,0, *J*_{8-8'} = 13,5 Hz, H-8) ; 3,59 (ddd, 1H, *J*_{7'-8'} = 3,5, *J*_{7-8'} = 8,0 Hz, H-8') ; 3,75-3,84 (m, 2H, H-5 et H-7) ; 3,90 (ddd, 1H, *J*₂₋₃ = 3,5, *J*₁₋₂ = 8,0 Hz, H-2) ; 4,05 (m, 1H, H-4) ; 4,13 (ddd, 1H, *J*_{7-7'} = 11,0 Hz, H-7') ; 4,30 (dd, 1H, *J*₅₋₆ = 7,0, *J*_{6-6'} = 12,5 Hz, H-6) ; 4,36 (dd, 1H, *J*_{5-6'} = 7,0 Hz, H-6') ; 4,41 (d, 1H, H-1) ; 4,89 (dd, 1H, *J*₃₋₄ = 10,5 Hz, H-3) ;

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,2 (CH₃) ; 21,5 (CH₃) ; 51,1 (C-8) ; 62,6 (C-6) ; 67,4 (C-4) ; 69,3 (C-7) ; 69,5 (C-2) ; 72,5 (C-5) ; 74,9 (C-3) ; 103,9 (C-1) ; 171,9 (CO) ; 171,3 (CO).

HRMS (ESI⁺) *m/z* : [M+Na]⁺ calculé pour C₁₂H₁₉N₃O₈Na : 356,1064 ; trouvé : 356,1072.

2-Azidoéthyl β-D-galactopyranose **107**

Le composé **110** (11,2 g ; 26,83 mmoles) est dissous dans du méthanol anhydre (200 ml) sous atmosphère d'azote, puis un morceau de sodium est ajouté. Après 15 minutes de réaction, le mélange est neutralisé avec de la résine DOWEX-H⁺. Après filtration de la résine le filtrat est concentré sous pression réduite pour fournir 6,48 g du tétraol **107** avec 97 % de rendement.



Formule brute : $C_8H_{15}N_3O_6$

M = 249,22 g.mol⁻¹

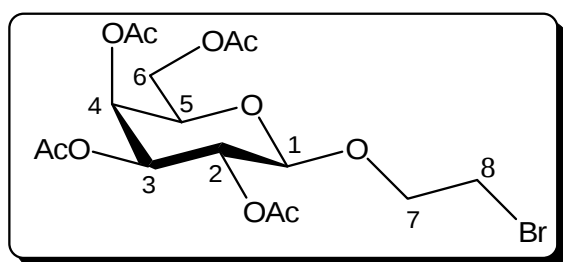
[α]_D = -5,4 (c = 1,1 ; MeOH)

huile incolore

RMN ^1H (250 MHz, D_2O) : δ (ppm) 3,48-3,89 (m, 8H) ; 3,92 (d, 1H, $J_{3-4} = 3,5$ Hz, H-4) ; 4,01-4,15 (m, 1H) ; 4,43 (d, 1H, $J_{1-2} = 8,0$ Hz, H-1).

2-Bromoéthyl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyranoside **109**

Le composé **108** (17 g ; 45,55 mmoles) est dissous dans du dichlorométhane anhydride (82 ml) et du 2-bromoéthanol (3,9 ml ; 54,92 mmoles) est ajouté. Le mélange est refroidi à 0°C sous atmosphère d'azote, puis l'étherate de trifluorure de bore (28,4 ml ; 224,11 mmoles) est additionné lentement pendant 1 h. Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante et agité pendant 24 heures à l'obscurité. Puis, il est versé dans le milieu réactionnel 100 ml d'eau glacée. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 200 ml CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , 50 ml d'eau, puis elle est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant hexane/AcOEt (7/3) pour fournir 26,18 g (66 %) du composé **109**.



Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrO}_{10}$

M = 455,25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f = 0,41 (Hexane/ AcOEt : 6/4)

[α]_D = -3,9 ($c = 0,8$; CHCl_3)

(Litt.⁹² [α]_D = -3,8 ($c = 0,8$; CHCl_3))

P_f = 110-111 $^\circ\text{C}$ (Litt.⁹² : 111 $^\circ\text{C}$)

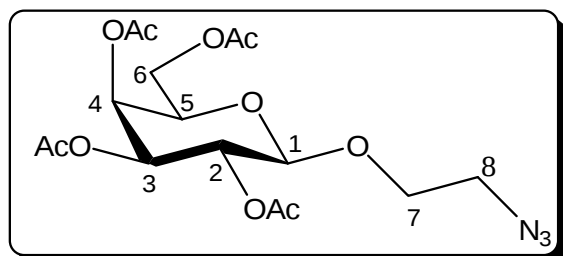
poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)⁹² : δ (ppm) 2,00 (s, 3H, CH_3) ; 2,06 (s, 3H, CH_3) ; 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,16 (s, 3H, CH_3) ; 3,44-3,51 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,76-3,96 (m, 2H, H-7 et H-7') ; 4,08-4,25 (m, 3H, H-5, H-6' et H-6) ; 4,54 (d, 1H, $J_{1-2} = 8,0$ Hz, H-1) ; 5,03 (dd, 1H, $J_{3-4} = 3,5$, $J_{2-3} = 11,0$ Hz, H-3) ; 5,24 (dd, 1H, H-2) ; 5,40 (d large, 1H, H-4).

2-Azidoéthyl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyranoside **110**

Le composé **109** (695 mg ; 1,53 mmoles) est dissous dans du diméthylformamide anhydre (10 ml) puis de l'azoture de sodium (303 mg ; 37,84 mmoles) est ajouté. Après chauffage à 65-75 $^\circ\text{C}$ pendant 30 minutes, le mélange réactionnel est refroidi puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dilué avec 5 ml d'eau puis extrait avec 4 x 50 ml de

dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange hexane/AcOEt (6/4) pour fournir le produit **110** (578 mg) avec un rendement de 90 %.



Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}$

M = 417,37 g.mol⁻¹

R_f = 0,48 (Hexane/ AcOEt : 6/4)

IR (film) : 2107 (N_3), 1751 (CO)

[α]_D = -31,3 (c = 1,0 ; CHCl_3)

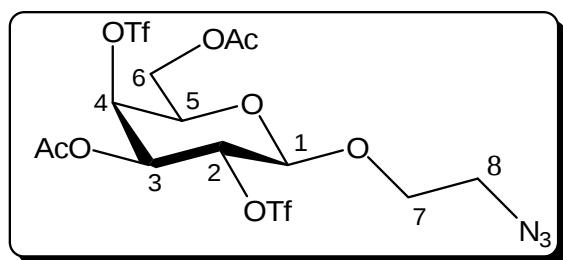
P_f = 72-74°C

poudre blanche

RMN ¹H (250 MHz, CDCl_3)⁹³ : δ (ppm) 2,00 (s, 3H, CH_3) ; 2,06 (s, 3H, CH_3) ; 2,08 (s, 3H, CH_3) ; 2,17 (s, 3H, CH_3) ; 3,31 (ddd, 1H, $J_{7-8} = J_{7-8'} = 3,5$, $J_{8-8'} = 13,5$ Hz, H-8) ; 3,52 (m, 1H, H-8') ; 3,70 (m, 1H, H-7) ; 3,94 (m, 1H, H-7') ; 4,01-4,26 (m, 3H, H-5, H-6' et H-6) ; 4,57 (d, 1H, $J_{1-2} = 8,0$ Hz, H-1) ; 5,03 (dd, 1H, $J_{3-4} = 3,5$, $J_{2-3} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,26 (dd, 1H, H-2) ; 5,41 (dd, 1H, $J_{4-5} = 1,0$ Hz, H-4).

2-Azidoéthyl 3,6-di-O-acétyl-2,4-di-O-(trifluorométhanesulfonyl)-β-D-galactopyranose **111**

Le composé **106** (1,9 g ; 5,70 mmoles) est dissous dans 60 ml de dichlorométhane puis de la pyridine (14,4 ml) est additionnée sous atmosphère d'argon. Le mélange est refroidit à -20 °C et de l'anhydride triflique (5,2 ml) est ajouté. Après 4h15 d'agitation à -20 °C, le mélange est réchauffé à 0°C, puis dilué avec 300 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec 15 ml d'une solution 1,5 M d'acide chlorhydrique, avec 2 x 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 et avec 2 x 20 ml d'eau, puis elle est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le produit brut **111** (3,43 g) est obtenu avec un rendement quantitatif. Un échantillon analytique a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'élution hexane/AcOEt (8/2).



Formule brute : $C_{14}H_{17}F_6N_3O_{12}S_2$

M = 597,42 g.mol⁻¹

R_f = 0,51 (Hexane/ AcOEt : 6/4)

IR (film) : 2109 (N₃), 1755 (CO)

[α]_D = 2,8 (c = 0,9 ; CHCl₃)

huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,20 (s, 3H, CH₃) ; 3,52 (ddd, 1H, $J_{7-8} = 4,5$, $J_{7-8'} = 7,0$, $J_{8-8'} = 13,0$ Hz, H-8) ; 3,58 (ddd, 1H, $J_{7'-8'} = 4,0$, $J_{7-8'} = 6,0$ Hz, H-8') ; 3,80 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 11,0$ Hz, H-7') ; 4,04 (ddd, 1H, H-7') ; 4,07-4,16 (m, 2H, H-6 et H-5) ; 4,37-4,46 (m, 1H, H-6) ; 4,76 (d, 1H, $J_{1-2} = 8,0$ Hz, H-1) ; 4,91 (dd, 1H, $J_{2-3} = 10,0$ Hz, H-2) ; 5,25 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,28 (d, 1H, H-4).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,6 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 51,0 (C-8) ; 60,6 (C-6) ; 69,2 (C3 et C-7) ; 70,8 (C-5) ; 79,8 (C-2) ; 80,7 (C-4) ; 100,4 (C-1) ; 118,9 (q, $J_{C-F} = 320,0$ Hz, CF₃) ; 170,0 (CO) ; 170,4 (CO).

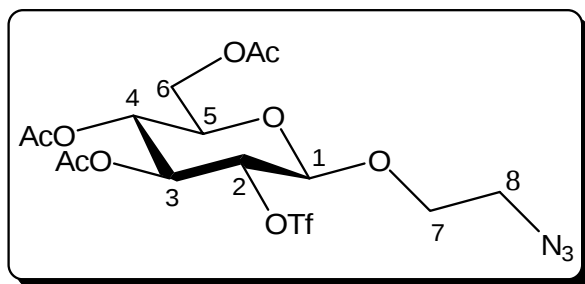
RMN ¹⁹F (235 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -74,3 et -73,9.

HRMS (ESI⁺) m/z : [M+Na]⁺ calculé pour $C_{14}H_{17}F_6N_3O_{12}S_2Na$: 620,0050 ; trouvé : 620,0055.

2-Azidoéthyl 3,4,6-tri-O-acétyl-2-O-trifluorométhanesulfonyl-β-D-glucopyranose **112**

Méthode 1 : Le composé **111** (300 mg ; 0,5 mmoles) est dissous dans 8 ml d'acétonitrile et du nitrite de tétrabutylammonium (498 mg ; 1,65 mmoles) est ajouté. Après 50 minutes d'agitation à la température ambiante, le solvant est évaporé puis le résidu est chromatographié sur gel de silice dans un mélange d'élution hexane/AcOEt (7/3). Le composé **112** (116 mg) est obtenu avec un rendement de 47 %.

Méthode 2 : Le composé **111a** (829 mg ; 1,73 mmoles) est dissous dans 2 ml de dichlorométhane, puis 6 ml de pyridine et 6 ml d'anhydride acétique sont ajoutés. Après 2 heures de réaction à température ambiante, le mélange est évaporé à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur de gel de silice dans un mélange d'élution hexane/AcOEt (7/3) pour conduire à 817 mg (93 %) de **112**.

**Formule brute** : $C_{15}H_{20}N_3F_3O_{11}S$ **M** = 507,39 g.mol⁻¹**R_f** = 0,45 (Hexane/AcOEt : 7/3)**IR (film)** : 3248 (OH) ; 2108 (N₃) ; 1752 (CO)**[α]_D** = 15,2 (c = 1,0 ; CHCl₃)**P_f** = 102-104°C

poudre blanche

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,06 (s, 3H, CH₃) ; 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 3,45-3,59 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 3,75-3,84 (m, 2H, H-7' et H-5) ; 4,03 (ddd, 1H, *J*_{7-7'} = 10,0, *J*_{7'-8} = 6,0 *J*_{7'-8'} = 4,0 Hz, H-7') ; 4,20 (dd, 1H, *J*₅₋₆ = 2,5, *J*_{6'-6'} = 12,5 Hz, H-6) ; 4,28 (dd, 1H, *J*₅₋₆ = 4,5 Hz, H-6') ; 4,68-4,76 (m, 2H, H-1 et H-2) ; 5,11 (dd, 1H, *J*₃₋₄ = *J*₄₋₅ = 10,0 Hz, H-4) ; 5,38 (dd, 1H, *J*₂₋₃ = 9,5 Hz, H-3).

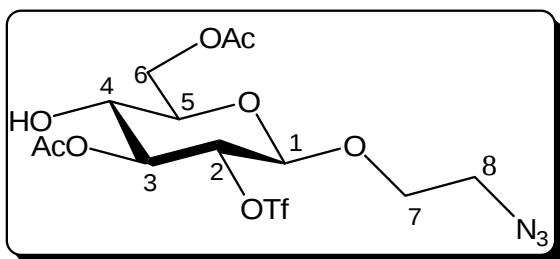
RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 20,5 (CH₃) ; 20,7 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 50,7 (C-8) ; 61,5 (C-6) ; 68,5 (C-4) ; 69,0 (C-7) ; 71,3 (C-3) ; 72,3 (C-5) ; 81,9 (C-2) ; 99,8 (C-1) ; 118,5 (q, *J*_{C-F} = 320,0 Hz, CF₃) ; 169,5 (CO) ; 169,9 (CO) ; 170,7 (CO).

¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -75,0.

HRMS (ESI⁺) *m/z* : [M+Na]⁺ calculé pour C₁₅H₂₀N₃F₃O₁₁SNa : 530,0663 ; trouvé : 530,0685.

2-Azidoéthyl 3,6-di-O-acétyl-2-O-trifluorométhanesulfonyl-β-D-glucopyranose **111a**

Le composé **111** (300 mg ; 0,5 mmoles) est dissous dans 8 ml d'acétonitrile, puis du nitrite de tétrabutylammonium (800 mg ; 2,77 mmoles) est additionné. Après 1h20 de réaction à la température ambiante, le solvant est évaporé. Le résidu chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange hexane/AcOEt (7/3). Le composé **111a** (156 mg) est obtenu avec un rendement de 65 %.

**Formule brute** : $C_{13}H_{18}F_3N_3O_{10}S$ **M** = 465,36 g.mol⁻¹**R_f** = 0,1 Hexane/AcOEt (7/3)**IR (film)** : 3435 (OH), 2108 (N₃) ; 1744 (CO)**[α]_D** = -22,5 (c = 0,2 ; CHCl₃)**P_f** = 76-78°C

poudre blanche

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2,16 (s, 3H, CH_3) ; 2,19 (s, 3H, CH_3) ; 3,19 (s large, 1H, OH) ; 3,48 (ddd, 1H, $J_{7-8} = 4,0$, $J_{7-8'} = 6,5$, $J_{8-8'} = 13,5$ Hz, H-8) ; 3,56 (ddd, 1H, $J_{7'-8'} = 4,0$, $J_{7-8'} = 6,5$ Hz, H-8') ; 3,58-3,6 (m, 2H, H-4 et H-5) ; 3,80 (ddd, 1H, $J_{7-7'} = 11,0$ Hz, H-7') ; 4,04 (ddd, 1H, H-7') ; 4,35 (dd, 1H, $J_{5-6} = 2,0$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,52 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 4$ Hz, H-6') ; 4,63-4,70 (m, 2H, H-1 et H-3) ; 5,23 (dd, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,0 (CH_3) ; 21,2 (CH_3) ; 51,0 (C-8) ; 62,6 (C-6) ; 69,2 (C-7) ; 69,6 (C-4) ; 73,9 (C-2) ; 74,9 (C-5) ; 82,4 (C-3) ; 100,1 (C-1) ; 118,7 (q, $J_{\text{C-F}} = 319,0$ Hz, CF_3) ; 171,4 (CO) ; 172,2 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -75,1.

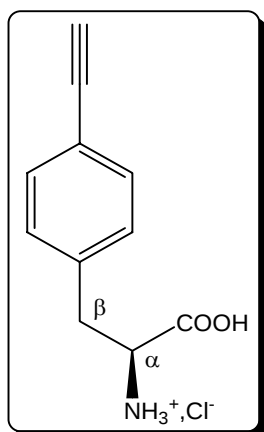
HRMS (ESI^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SNa}$: 488,0557 ; trouvé : 488,0573.

Chlorhydrate de la 4-éthynyl-L-phénylalanine (**pEpa**) **114**

Le composé **120** (485 mg ; 1,60 mmoles) est dissous dans un mélange de solvant THF/ H_2O (12 ml/4 ml) sous atmosphère d'azote, puis de la lithine (101 mg ; 2,4 mmoles) est additionnée. Après 20 minutes d'agitation à la température ambiante le pH du milieu réactionnel est ajusté à 3 par addition d'une solution aqueuse 0,5 M en NaHSO_4 (4 ml). La phase aqueuse est extraite avec 2 x 100 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique résultante est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. La mousse obtenue (500 mg) correspond au *N*-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-4-éthynyl-L-phénylalanine. Il est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1,42 (s, 9H, Boc) ; 3,00-3,28 (m, 3H, H- β , H- β' et H_{alcyne}) ; 4,58 (m, 1H, H- α) ; 4,03 (m, 1H, NH) ; 7,15 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar) ; 7,62 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar).

Le *N*-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-4-éthynyl-L-phénylalanine (480 mg ; 1,66 mmoles) est dilué dans une solution de 5 ml d' HCl à 2,5M dans l'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à la température ambiante, puis la solution est concentrée sous pression réduite jusqu'à 1/3 de son volume initial. Le composé **114** (353 mg, 94 %) est obtenu pur par précipitation au pentane.



Formule brute : $C_{11}H_{11}NO_2, HCl$

M = 225,67 g.mol⁻¹

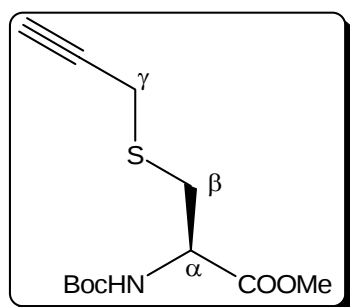
P_f = 244-246°C

Poudre jaune clair

RMN ¹H (250 MHz, D₂O)¹⁰¹: δ (ppm) 3,21 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta} = 7,0$, $J_{H\beta-H\beta'} = 14,5$ Hz, H-β) ; 3,36 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta'} = 6,5$ Hz, H-β) ; 3,54 (s, 1H, H_{alcyne}) ; 4,30 (dd, 1H, H-α) ; 7,33 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar) ; 7,50 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar).

Ester méthylique de la S-propargyl-N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-L-cystéine **115**

Le composé **122** (1,5 ml ; 7,29 mmoles) est dissous dans du diméthylformamide (15 ml) sous atmosphère d'azote à la température ambiante. Puis, du carbonate de césium (2,38 g ; 6,74 mmoles) et du bromure de propargyle (0,5 ml ; 6,66 mmoles) sont ajoutés. Après 4 heures de réaction, le mélange est dilué avec 30 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 80 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 x 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification est effectuée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éluant CH₂Cl₂/ MeOH (98/2) pour fournir 1,01 g (55 %) du composé **115**.



Formule brute : $C_{12}H_{19}NSO_4$

M = 273,35 g.mol⁻¹

R_f = 0,5 (CH₂Cl₂/ MeOH : 98/2)

[α]_D = 15,9 (c = 1,0 ; CHCl₃)

Poudre blanche

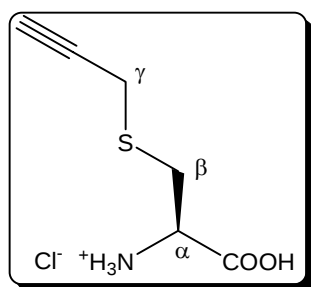
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)¹⁰⁵: δ (ppm) 1,45 (s, 9H, Boc) ; 2,27 (dd, 1H, $J_{H_{alcyne}-H\gamma} = J_{H_{alcyne}-H\gamma'} = 3,0$ Hz, H_{alcyne}) ; 3,07 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta} = 6,0$, $J_{H\beta-H\beta'} = 14,5$ Hz, H-β) ; 3,18 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta'} = 6,0$ Hz, H-β') ; 3,23 (dd, 1H, $J_{H\gamma-H\gamma'} = 16,5$ Hz, H-γ) ; 3,31 (dd, 1H, H-γ') ; 3,77 (s, 3H, CH₃) ; 4,57 (m, 1H, H-α) ; 5,35 (m, 1H, NH).

Chlorhydrate de la S-propargyl-L-cystéine **116**

Le composé **115** (546 mg ; 2,0 mmoles) est dissous dans un mélange de solvant THF/H₂O (15 ml/ 5 ml) sous atmosphère d'azote, puis de la lithine (126 mg ; 3,0 mmoles) est additionnée. Après 25 minutes d'agitation à la température ambiante le pH du milieu réactionnel est ajusté à 3 par addition d'une solution aqueuse 0,5 M en NaHSO₄ (4 ml)., La phase aqueuse est extraite avec 2 x 200 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique résultante est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. La mousse obtenue (537 mg) correspond à la S-propargyl-N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-L-cystéine. Il est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1,46 (s, 9H, Boc) ; 2,30 (dd, 1H, $J_{\text{H}_{\text{alcyne}}-\text{H}_\gamma} = J_{\text{H}_{\text{alcyne}}-\text{H}_{\gamma'}} = 3,0$ Hz, H_{alcyne}) ; 3,11 (dd, 1H, $J_{\text{H}_\alpha-\text{H}_\beta} = 6,5$, $J_{\text{H}_\beta-\text{H}_{\beta'}} = 14,5$ Hz, H- β) ; 3,25 (dd, 1H, $J_{\text{H}_\alpha-\text{H}_{\beta'}} = 5,0$ Hz, H- β') ; 3,27 (dd, 1H, $J_{\text{H}_\gamma-\text{H}_{\gamma'}} = 15,0$ Hz, H- γ) ; 3,35 (dd, 1H, H- γ') ; 4,60 (m, 1H, H- α) ; 5,40 (d, 1H, NH) ; 8,18 (s large, 1H, OH).

La S-propargyl-N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-L-cystéine (537 mg ; 2,0 mmoles) est ajoutée dans une solution de 6,25 ml d'HCl à 2,5 M dans l'acétate d'éthyle. Après 1 heure d'agitation à la température ambiante, les solvants sont concentrés sous pression réduite pour fournir 265 mg (68 %) du dérivé **116**.



Formule brute : C₆H₉NO₂, HCl

M = 195,67 g.mol⁻¹

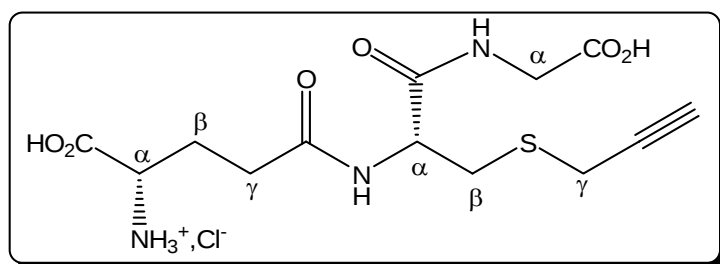
Poudre marron

RMN ¹H (250 MHz, D₂O)¹⁰³ : δ (ppm) 2,69 (t, 1H, $J_{\text{H}_{\text{alcyn}}-\text{H}_\gamma} = J_{\text{H}_{\text{alcyn}}-\text{H}_{\gamma'}} = 3,0$ Hz, H_{alcyne}) ; 3,21 (dd, 1H, $J_{\text{H}_\alpha-\text{H}_\beta} = 8,0$, $J_{\text{H}_\beta-\text{H}_{\beta'}} = 15,0$ Hz, H- β) ; 3,37 (dd, 1H, $J_{\text{H}_\alpha-\text{H}_{\beta'}} = 5,0$ Hz, H- β') ; 3,40 (d, 2H, H γ et H γ') ; 4,32 (dd, 1H, H- α).

RMN ¹³C (62,9 MHz, D₂O) : 18,9 (C- γ) ; 31,1 (C- β) ; 52,1 (C- α) ; 72,9 (CH_{alcyne}) ; 79,8 (C_{IV}) ; 170,7 (CO).

S-propargyl-L-glutathion **117**

Le L-glutathion **123** (500 mg ; 1,63 mmoles) est dissous dans un mélange de 10 ml d'hydroxyde de barium (0,2 M) et de 6 ml d'éthanol. Du bromure de propargyle (0,6 ml ; 6,73 mmoles) est ensuite additionné. Après 15 heures d'agitation à la température ambiante, 1 ml d'une solution molaire d'acide chlorhydrique est ajouté au mélange réactionnel et celui-ci est placé à 4°C pendant 24 heures puis le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le composé **117** (455 mg ; 81 %) est obtenu pur par précipitation dans un mélange éthanol/éther.



Formule brute : C₁₃H₁₉N₃O₆S

M = 345,37 g.mol⁻¹

Poudre

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,15 (dd, 2H, $J_{H\beta-H\gamma} = J_{H\beta-H\gamma'} = 7,5$, $J_{H\beta-H\beta'} = 15,0$ Hz, H- β et H- β' Glu) ; 2,55 (dd, 1H, $J_{H\gamma-H\gamma'} = 15,0$ Hz, H- γ Glu) ; 2,62 (dd, 1H, $J_{H\gamma-H\gamma'} = 15,0$ Hz, H- γ' Glu) ; 2,67 (dd, $J_{H\gamma-H\text{alcyne}} = J_{H\gamma'-H\text{alcyne}} = 2,5$ Hz, 1H, H- γ alcyne) ; 2,02 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta} = 9,0$, $J_{H\beta-H\beta'} = 14,5$ Hz, H- β Cys) ; 3,23 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta'} = 5,0$ Hz, H- β' Cys) ; 3,37 (m, 2H, H- γ et H- γ' Cys) ; 4,02 (m, 2H, H- α et H- α' Gly) ; 4,05 (dd, 1H, H- α Glu) ; 4,65 (dd, 1H, H- α Cys).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 18,9 (C- γ Cys) ; 26,2 (C- β Glu) ; 31,4 (C- γ Glu) ; 32,7 (C- β Cys) ; 43,4 (C- α Gly) ; 52,8 (C- α Cys) ; 54,1 (C- α Glu) ; 72,5 (CH_{alcyne}) ; 80,3 (C_{IValcyne}) ; 171,8 (CO) ; 173,9 (CO) ; 174,9 (CO) ; 176,2 (CO).

HRMS (ES⁻) m/z : [M-H]⁻ calculé pour C₁₃H₁₈N₃O₆S : 344,0922 ; trouvé : 344,0925.

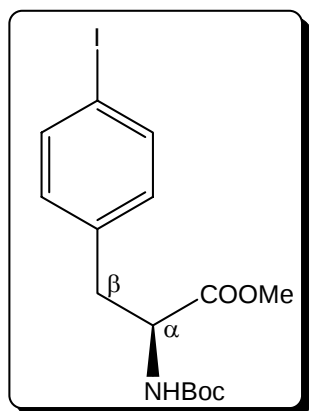
Ester méthylique de la N-tertiobutyloxy-4-iodo-L-phénylalanine **118**

Du chlorure de thionyle (1,25 ml ; 17,15 mmoles) est additionné lentement dans du méthanol anhydre (3 ml) et le mélange est refroidi à 0 °C. Au bout de 5 minutes, de la 4-iodo-L-phénylalanine **119** (1,0 g ; 3,43 mmoles) est ajouté et le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante puis chauffé à reflux pendant 1h40. Après refroidissement,

le solvant est évaporé et le résidu est dilué avec un minimum de méthanol. Le dérivé ester méthylique est obtenu par précipitation dans l'éther (994 mg ; 85 %).

RMN ^1H (250 MHz, CD_3OD)¹⁰² : δ (ppm) 3,16 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta} = 7,5$, $J_{\text{H}\beta\text{-H}\beta'} = 14,5$ Hz, H- β) ; 3,26 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta'} = 6,5$ Hz, H- β') ; 3,84 (s, 3H, CH_3) ; 4,35 (dd, 1H, H- α) ; 7,09 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar) ; 7,75 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar).

Le dérivé ester méthylique (984 mg ; 2,88 mmoles) est dissous dans du dichlorométhane sous atmosphère d'azote, puis de la *N*-méthylmorpholine (0,95 ml ; 8,64 mmoles) et du $(\text{Boc})_2\text{O}$ (816 mg ; 3,74 mmoles) sont additionnés. Après 15 heures de réaction, 2 ml d'eau sont ajoutés et le solvant organique est évaporé. La phase aqueuse est extraite avec 150 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , 2 x 5 ml d'acide citrique 50 mM et 5 ml d'eau. Puis elle est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans un minimum de dichlorométhane le composé **118** (838 mg ; 72 %) est obtenu pur par précipitation dans l'hexane.



Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{INO}_4$

M = $405,23 \text{ g.mol}^{-1}$

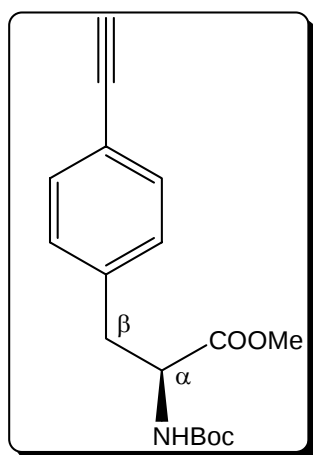
Poudre blanche

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)¹⁰² : δ (ppm) 1,42 (s, 9H, Boc) ; 2,96 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta} = 6,5$, $J_{\text{H}\beta\text{-H}\beta'} = 14,5$ Hz, H- β) ; 3,26 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta'} = 6,0$ Hz, H- β') ; 3,72 (s, 3H, CH_3) ; 4,57 (m, 1H, H- α) ; 4,97 (m, 1H, NH) ; 6,88 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar) ; 7,62 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-Ar).

Ester méthylique de la *N*-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-4-éthynyl-L-phénylalanine **120**

Le composé **118** (838 mg ; 2,0 mmoles) est dissous dans de la triéthylamine (20 ml) sous atmosphère d'azote et sont ajoutés successivement du $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg ; 0,02 mmoles), du CuI (17 mg ; 0,09 mmoles), du triméthylsilyl éthylène (TMSE) (0,35 ml ; 2,5 mmoles). Le mélange est agité à la température ambiante pendant 19 heures puis il est dilué avec 10 ml

d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 ml d'éther et la phase organique résultante est lavée avec 3 x 10 ml d'eau, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre et la solution est refroidie à -80°C . et du fluorure de tétrabutylammonium trihydrate (1,3 g ; 2,0 mmoles) est additionné. Après 3 heures d'agitation, le mélange est laissé remonter à la température ambiante puis il est dilué avec 20 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 ml d'éther et la phase organique est lavée avec 3 x 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'élution hexane/AcOEt (4/1) fournit 510 mg (84 %) du composé **120**.



Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

M = $303,35 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}$ = 62,7 ($c = 1,0$; CHCl_3)

(Litt.¹⁰¹ **$[\alpha]_{\text{D}}$** = 56,8 ($c = 1,0$; CHCl_3))

P_f = $108-110^\circ\text{C}$ (Litt.¹⁰¹ **P_f** = 106°C)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)¹⁰¹: δ (ppm) 1,41 (s, 9H, Boc) ; 2,96-3,19 (m, 3H, H- β , H- β' et H_{alcyne}) ; 3,71 (s, 3H, CH_3) ; 4,59 (m, 1H, H- α) ; 4,97 (m, 1H, NH) ; 7,09 (d, 2H, $J = 8,0 \text{ Hz}$, H-Ar) ; 7,42 (d, 2H, $J = 8,0 \text{ Hz}$, H-Ar).

Préparation des triazoles

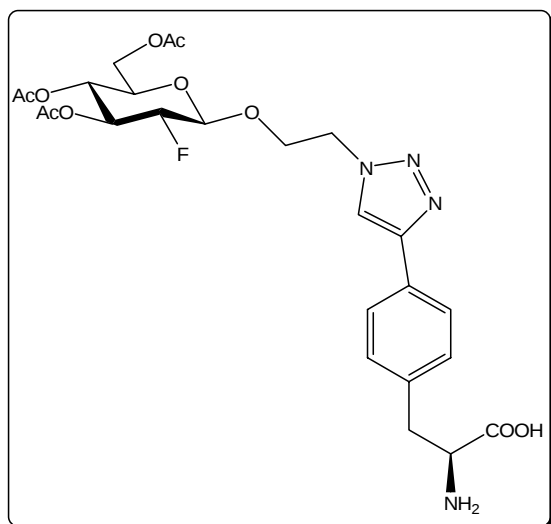
Protocole général : L'alcyne (1 mmole) et l'azide (1 mmole) sont mis en solution dans 20 ml d'un mélange *t*-butanol/eau/ (1/1), puis du Cu(OAc)₂.H₂O (0,1 mmole) et de l'ascorbate de sodium (0,2 mmole) sont successivement ajoutés et le mélange sous atmosphère d'azote est agité à la température ambiante pendant 16 heures.

Traitement 1 : Le mélange réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl (2 x 20 ml), séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification se fait par chromatographie sur gel de silice dans un mélange d'élution hexane/AcOEt.

Traitement 2 : En fin de réaction de la résine Chelex 100[®] (1 g) est additionné au le mélange réactionnel et agité pendant environ 3h-4h. La résine est filtrée et le filtrat est tout d'abord évaporé, puis lyophilisé.

4-phenyl-[1-[2-[(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-2-fluoro-β-D-glucopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-L-alanine **113a**

Le composé **83b** (30 mg ; 0,08 mmoles) et la pEpa **114** (18 mg ; 0,08 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 2 est appliqué. Le composé **113a** (29 mg ; 64 %) est obtenu après lyophilisation.



Formule brute : $C_{25}H_{31}FN_4O_{10}$

M = 566,53 g.mol⁻¹

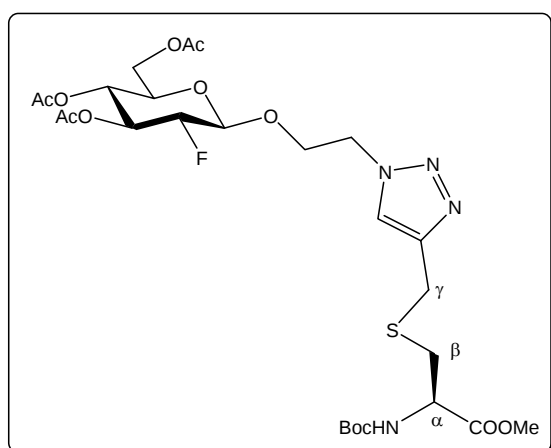
poudre

RMN ¹⁹F (235 MHz, D₂O): δ (ppm) -200.

HRMS (ES⁺) m/z : [M+H]⁺ calculé pour $C_{25}H_{32}FN_4O_{10}$: 567,2125 ; trouvé : 567,2097.

Ester méthylique de la S-[[1-[2-[(3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-fluoro-β-D-glucopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-L-cystéine **113b**

Le composé **83b** (20 mg ; 0,05 mmoles) et l'alcyne **115** (14 mg ; 0,05 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 1 est appliqué. Le composé **113b** (26 mg 80 %) est obtenu après chromatographie (hexane/AcOEt : 2/8).



Formule brute : $C_{26}H_{39}FN_4O_{12}S$

M = 650,67 g.mol⁻¹

R_f = 0,34 (Hexane/AcOEt : 2/8)

IR (film) : 3370 (NH), 1749 (CO),

[α]_D = 29,4 (c = 0,8 ; CHCl₃)

huile incolore

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,45 (s, 9H, Boc) ; 2,03 (s, 3H, CH₃) ; 2,08 (s, 6H, 2 x CH₃) ; 2,94 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta}$ = 6,5, $J_{H\beta-H\beta'}$ = 14,5 Hz, H-β) ; 3,02 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta'}$ = 5,0 Hz, H-β') ; 3,72 (ddd, 1H, J_{5-6} = 2,5, $J_{5-6'}$ = 5,0, J_{4-5} = 10,0 Hz, H-5) ; 3,78 (s, 3H, OCH₃) ; 3,82

(s, 2H, H γ et H γ') ; 4,00 (ddd, 1H, $J_{7-8} = 3,5$, $J_{7-8'} = 8,0$, $J_{7-7'} = 11,0$ Hz, H-7) ; 4,14 (dd, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,24 (dd, 1H, H-6') ; 4,28 (m, 1H, H-7') ; 4,33 (ddd, 1H, $J_{1-2} = 7,5$, $J_{2-3} = 9,5$, $J_{2-F} = 50,5$ Hz, H-2) ; 4,54 (dd, 1H, $J_{1-F} = 3,0$ Hz, H-1) ; 4,51-4,60 (m, 2H, H-8 et H- α) ; 4,64 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 5,0$, $J_{8-8'} = 15,5$ Hz, H-8') ; 5,02 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,28 (dd, 1H, $J_{3-F} = 15,0$ Hz, H-3) ; 5,41 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, NH) ; 7,63 (s, 1H, H-5 triazole).

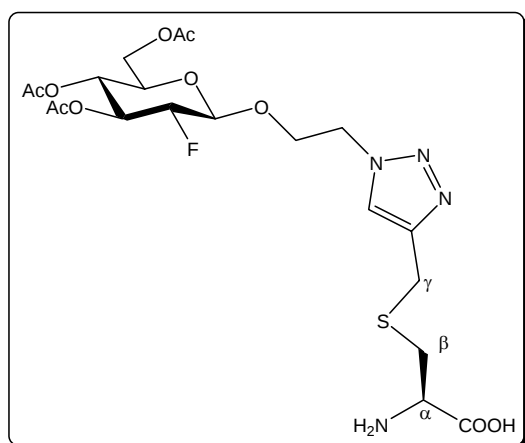
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 21,0 (3 x CH_3) ; 27,1 (C- γ) ; 28,7 (C-tBu) ; 34,4 (C- β) ; 50,5 (C-8) ; 53,0 (OCH_3) ; 53,7 (C- α) ; 62,0 (C-6) ; 68,3 (d, $J_{4-F} = 7$ Hz, C-4) ; 68,9 (C-7) ; 72,4 (C-5) ; 73,9 (d, $J_{3-F} = 20$ Hz, C-3) ; 80,6 (C_{IV}) ; 89,6 (d, $J_{2-F} = 191$ Hz, C-2) ; 100,9 (d, $J_{1-F} = 23$ Hz, C-1) ; 123,7 (C-5 triazole) ; 145,4 (C-4 triazole) 155,6 (CO Boc) ; 169,9 (CO) ; 170,4 (CO) ; 170,9 (CO) ; 171,9 (COOMe).

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -199,5.

HRMS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{FN}_4\text{O}_{12}\text{SNa}$: 673,2161 ; trouvé : 673,2165.

S-[[1-[2-[(3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-fluoro- β -D-glucopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-L-cystéine **113c**

Le fluoro-glycoside **83b** (30 mg ; 0,08 mmoles) et l'alcyne **116** (16 mg ; 0,08 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 2 est appliqué. Le composé **113c** (40 mg, 93%) est obtenu après lyophilisation.



Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_{10}\text{S}$

M = 536,53 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}$ = 3,0 ($c = 0,8$; H_2O)

poudre

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 2,07 (s, 3H, CH_3) ; 2,10 (s, 6H, CH_3) ; 2,96 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha-\text{H}\beta} = 7,5$, $J_{\text{H}\beta-\text{H}\beta'} = 15,0$ Hz, H- β) ; 3,06 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha-\text{H}\beta'} = 4,5$ Hz, H- β') ; 3,89 (m, 1H, H- α) ; 3,89 (s, 2H, H- γ et H- γ') ; 3,98 (m, 1H, H-5) ; 4,14 (dd, 1H, $J_{5-6} = 2,0$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,18 (m, 1H, H-7) ; 4,31 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 4,0$ Hz, H-6) ; 4,34 (m, 1H, H-7') ; 4,40 (ddd, 1H, J_{1-2}

$= J_{2-3} = 9,0$, $J_{2-F} = 50,5$ Hz, H-2) ; 4,68 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 4,83 (m, 1H, H-1) ; 5,01 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9,0$ Hz, H-4) ; 5,39 (ddd, 1H, $J_{3-F} = 14,0$ Hz, H-3) ; 8,01 (s, 1H, H-5 triazole).

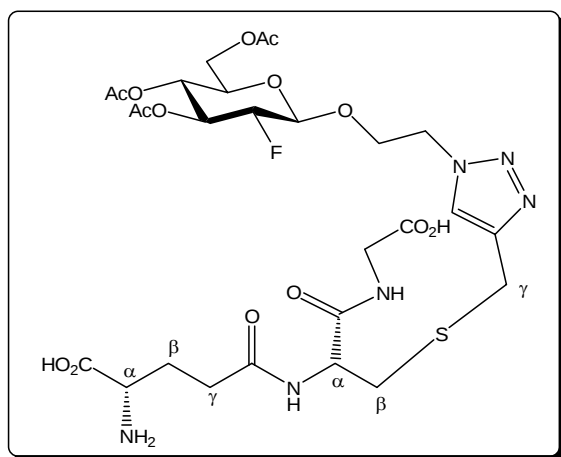
RMN ^{13}C (100,6 MHz, D_2O) : δ (ppm) 20,4 (CH_3) ; 20,5 (CH_3) ; 20,5 (CH_3) ; 25,3 (C- γ) ; 32,0 (C- β) ; 50,6 (C-8) ; 53,7 (C- α) ; 62,0 (C-7) ; 68,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, C-4) ; 68,8 (C-6) ; 71,4 (C-5) ; 73,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 20$ Hz, C-3) ; 89,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 185$ Hz, C-2) ; 100,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 23$ Hz, C-1) ; 125,3 (C-5 triazole) ; 144,7 (C-4 triazole) ; 173,0 (COOH) ; 173,11 (CO) ; 173,51 (CO) ; 174,02 (CO).

RMN ^{19}F (235 MHz, D_2O) : δ (ppm) -199,9.

HRMS (ESI^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 537,1661 ; trouvé : 537,1703.

S-[[1-[2-[(3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-2-fluoro- β -D-glucopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-L-glutathion **113d**.

Le fluoro-glycoside **83b** (30 mg ; 0,08 mmoles) et l'alcyne **117** (28 mg ; 0,08 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 2 est appliqué. Le composé **113d** (48 mg ; 82 %) est obtenu après lyophilisation.



Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{FN}_6\text{O}_{14}\text{S}$

M = 722,69 g.mol $^{-1}$

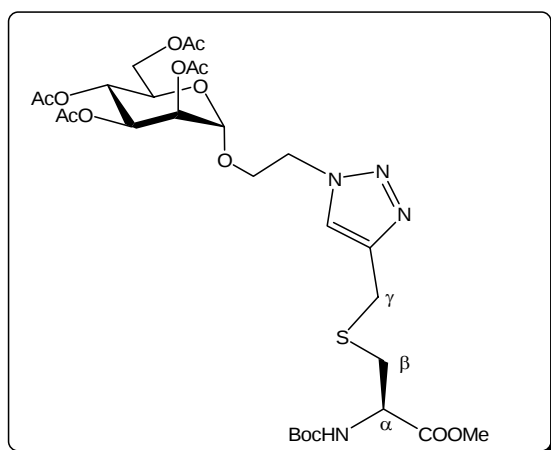
poudre

RMN ^{19}F (235 MHz, D_2O) : δ (ppm) -200 ppm.

HRMS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_{14}\text{S}$: 723,2302 ; trouvé : 723,2316.

Ester méthylique de la S-[[1-[2-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-L-cystéine **128a**

Le composé **89** (100 mg ; 0,24 mmoles) et l'alcyne **115** (66 mg ; 0,24 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 1 est appliqué. Le composé **128a** (150 mg 90 %) est obtenu pur après chromatographie (hexane/AcOEt : 2/8).



Formule brute : C₂₈H₄₂N₄O₁₄S

M = 690,72 g.mol⁻¹

R_f = 0,46 (Hexane/ AcOEt : 2/8)

IR (film) : 3370 (NH), 1748 (CO)

[α]_D = 19,0 (c = 1,0 ; CHCl₃)

huile incolore

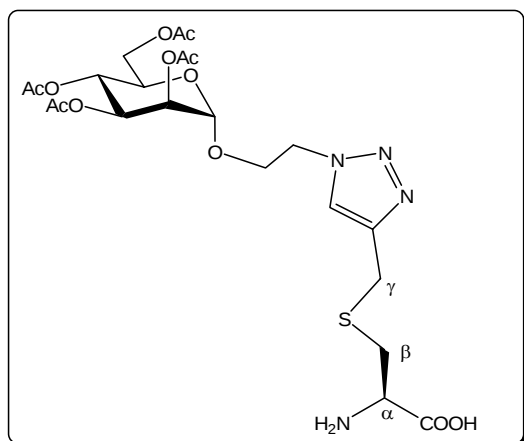
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,46 (s, 9H, Boc) ; 2,02 (s, 3H, CH₃) ; 2,06 (s, 3H, CH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ; 2,97 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta}$ = 7,5 Hz, $J_{H\beta-H\beta'}$ = 14,0 Hz, H- β) ; 3,03 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta'}$ = 6,5 Hz, H- β') ; 3,60 (ddd, 1H, J_{5-6} = 2,5, $J_{5-6'}$ = 5,0, J_{4-5} = 10,0 Hz H-5) ; 3,78 (s, 3H, OCH₃) ; 3,86 (s, 2H, H- γ et H- γ') ; 3,89 (m, 1H, H-7) ; 4,05 (dd, 1H, $J_{6-6'}$ = 12,5 Hz, H-6) ; 4,15 (m, 1H, H-7) ; 4,24 (dd, 1H, H-6') ; 4,53-4,65 (m, 3H, H-8, H-8' et H- α) ; 4,80 (dd, 1H, J_{1-2} = 1,0 Hz, H-1) ; 5,20 (dd, 1H, J_{2-3} = 3,0 Hz, H-2) ; 5,22 (dd, 1H, J_{3-4} = 10,0 Hz, H-3) ; 5,26 (dd, 1H, H-4) ; 5,53 (d, 1H, J = 8,0 Hz, NH) ; 7,65 (s, 1H, H-5 triazole).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1 (3 x CH₃) ; 21,2 (CH₃) ; 27,0 (C- γ) ; 28,7 (C-tBu) ; 34,4 (C- β) ; 50,1 (C-8) ; 53,0 (OCH₃) ; 53,8 (C- α) ; 62,6 (C-6) ; 66,1 (C-3 ou C-4) ; 66,6 (C-7) ; 69,2 (C-3 ou C-4) ; 69,5 (C-5) ; 69,6 (C-2) ; 80,5 (C_{IV}aire Boc) ; 97,9 (C-1) ; 123,6 (C-5 triazole) ; 145,7 (C-4 triazole) ; 155,6 (CO Boc) ; 170,0 (CO) ; 170,4 (CO) ; 170,4 (CO) ; 171,0 (CO) ; 172,0 (CO).

HRMS (ES⁺) m/z : [M+Na]⁺ calculé pour C₂₈H₄₂N₄O₁₄SNa : 713,2310 ; trouvé : 713,2314.

S-[[1-[2-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-L-cystéine **128b**

Le composé **89** (100 mg ; 0,24 mmoles) et l'alcyne **116** (47 mg ; 0,24 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 2 est appliqué. Le composé **128b** (104 mg, 75 %) est obtenu après lyophilisation.



Formule brute : $C_{22}H_{32}N_4O_{12}S$

M = 576,57 g.mol⁻¹

[α]_D = non mesurable

poudre

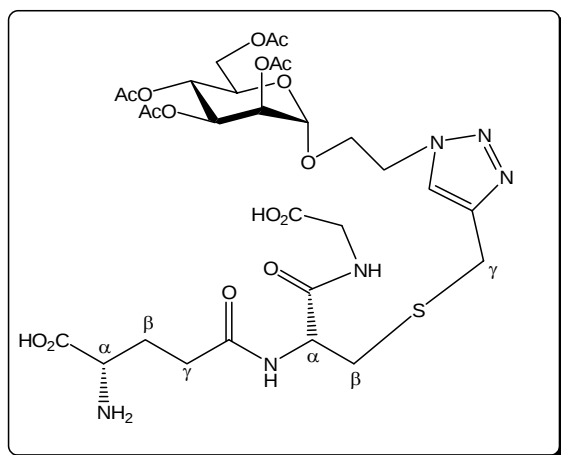
RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ (ppm) 2,04 (s, 3H, CH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,13 (s, 3H, CH₃) ; 2,19 (s, 3H, CH₃) ; 3,03 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta} = 7,5$, $J_{H\beta-H\beta'} = 15,0$ Hz, H- β) ; 3,13 (dd, 1H, $J_{H\alpha-H\beta'} = 4,0$ Hz, H- β') ; 3,20 (m, 1H, H-5) ; 3,95 (s, 2H, H- γ et H- γ') ; 3,96 (dd, 1H, H- α) ; 3,98-4,06 (m, 2H, H-6 et H-7) ; 4,11 (m, 1H, H-7') ; 4,27 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 4,0$, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6') ; 4,73 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 4,95 (d, 1H, $J_{1-2} = 1,5$ Hz, H-1) ; 5,11 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3,5$, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,21 (dd, 1H, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,26 (dd, 1H, H-2) ; 8,15 (s, 1H, H-5 triazole).

RMN ¹³C (100,6 MHz, D₂O) : δ (ppm) 20,4 (CH₃) ; 20,5 (CH₃) ; 20,6 (CH₃) ; 25,3 (C- γ) ; 32,4 (C- β) ; 50,3 (C-8) ; 53,7 (C- α) ; 62,1 (C-6) ; 65,7 (C-3 ou C4) ; 66,2 (C-7) ; 68,4 (C-5) ; 69,5 (C-2) ; 69,9 (C-3 ou C-4) ; 96,9 (C-1) ; 125,6 (C-5 triazole) ; 145,0 (C-4 triazole) ; 172,9 (COOH) ; 173,0 (CO) ; 173,1 (CO) ; 173,3 (CO) ; 173,9 (CO).

HRMS (ES⁺) m/z : [M+H]⁺ calculé pour $C_{22}H_{33}N_4O_{12}S$: 577,1810 ; trouvé : 577,1855.

S-[[1-[2-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-L-glutathion **128c**

Le composé **89** (50 mg ; 0,12 mmoles) et l'alcyne **117** (42 mg ; 0,12 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 2 est appliqué. Le composé **128c** (79 mg ; 85 %) est obtenu après lyophilisation.



Formule brute : $C_{29}H_{42}N_6O_{16}S$

M = 762,74 g.mol⁻¹

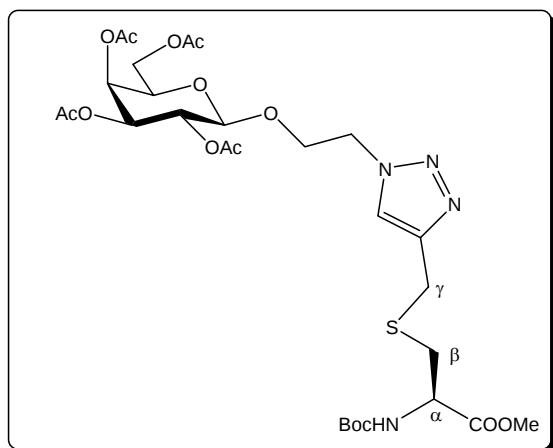
[α]_D = 10,5 (c = 0,9 ; H₂O)

poudre

HRMS (ES⁺) m/z : [M+H]⁺ calculé pour $C_{29}H_{43}N_6O_{16}S$: 763,2451 ; trouvé : 763,2474.

Ester méthylique de la S-[[1-[2-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-L-cystéine **129a**

Le glycoside **110** (100 mg ; 0,24 mmoles) et l'alcyne **116** (66 mg ; 0,24 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 1 est appliqué. Le composé **129a** (122 mg ; 73 %) est obtenu pur après chromatographie (hexane/AcOEt : 2/8).



Formule brute : $C_{28}H_{42}N_4O_{14}S$

M = 690,72 g.mol⁻¹

R_f = 0,43 (Hexane/AcOEt : 2/8)

IR (film) = 3374 (NH), 1752 et 1712 (CO)

[α]_D = -2,6 (c = 1,0 ; CHCl₃)

huile incolore

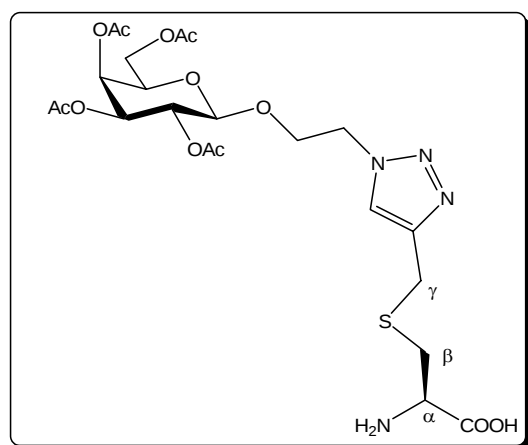
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,47 (s, 9H, Boc) ; 2,00 (s, 6H, 2 x CH_3) ; 2,07 (s, 3H, CH_3) ; 2,18 (s, 3H, CH_3) ; 2,99 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta} = 6,5$, $J_{\text{H}\beta\text{-H}\beta'} = 14,5$ Hz, H- β) ; 3,05 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta'} = 5,0$ Hz, H- β') ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; 3,85 (s, 2H, $\text{H}\gamma$ et $\text{H}\gamma'$) ; 3,90-3,99 (m, 2H, H-5 et H-7) ; 4,13 (dd, 1H, $J_{5-6} = 7,0$, $J_{6-6'} = 12,0$ Hz, H-6) ; 4,19 (dd, $J_{5-6'} = 7,0$ Hz, H-6') ; 4,26 (ddd, $J_{7'-8} = J_{7'-8} = 4,0$, $J_{7-7'} = 11,0$ Hz, H-7') ; 4,47 (d, 1H, $J_{1-2} = 8,0$ Hz, H-1) ; 4,49-4,58 (m, 2H, H- α et H-8') ; 4,62 (ddd, 1H, $J_{7-8'} = 4,0$, $J_{8-8'} = 15,0$ Hz, H-8) ; 5,01 (dd, 1H, $J_{2-3} = 2,5$, $J_{3-4} = 10,5$ Hz, H-3) ; 5,21 (dd, 1H, H-2) ; 5,41 (d large, 1H, H-4) ; 5,51 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, NH) ; 7,58 (s, 1H, H-5triazole).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 20,9 (CH_3) ; 21,1 (2 x CH_3) ; 21,2 (CH_3) ; 27,1 (C- γ) ; 28,7 (C-tBu) ; 34,6 (C- β) ; 50,5 (C-8) ; 53,0 (OCH_3) ; 53,8 (C- α) ; 61,6 (C-6) ; 67,3 (C-4) ; 67,9 (C-7) ; 68,9 (C-2) ; 71,0 (C-3) ; 71,3 (C-5) ; 80,5 (C_{IVaire} Boc) ; 101,4 (C-1) ; 123,7 (C-5 triazole) ; 145,3 (C-4 triazole) ; (155,6 CO Boc) ; 169,9 (CO) ; 170,4 (CO) ; 170,5 (CO) ; 170,8 (CO) ; 172,0 (CO).

HRMS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{SNa}$: 713,2310 ; trouvé : 713,2336.

S-[[1-[2-[(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-L-cystéine **129b**

Le glycoside **110** (100 mg ; 0,24 mmoles) et l'alcyne **116** (47 mg ; 0,24 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 2 est appliqué. Le composé **129b** (85 mg, 62 %) est obtenu après lyophilisation.



Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$

M = 576,57 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}$ = -5 ($c = 0,4$; H_2O)

poudre

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 1,96 (s, 3H, CH_3) ; 1,98 (s, 3H, CH_3) ; 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,20 (s, 3H, CH_3) ; 2,87-3,16 (m, 2H, H- β et H- β') ; 3,88 (m, 1H, H- α) ; 3,91 (s, 2H,

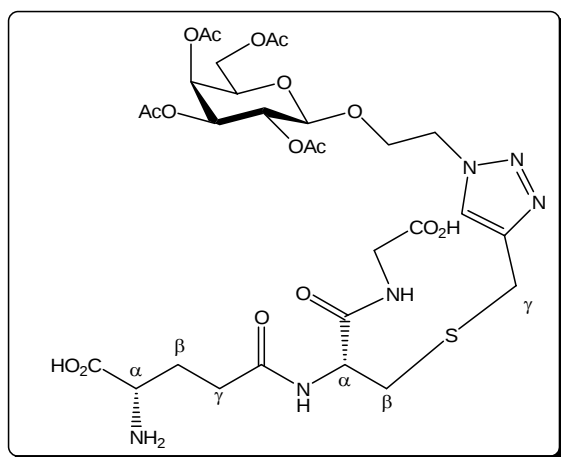
H- γ et H- γ') ; 4,12 (ddd, 1H, $J_{7-8} = 4,0$, $J_{7-8'} = 8,0$, $J_{7-7'} = 11,0$ Hz, H-7) ; 4,20 (s, 3H, H-5, H-6 et H-6') ; 4,30 (ddd, 1H, $J_{7'-8} = 4,0$, $J_{7'-8'} = 8,0$ Hz, H-7') ; 4,62 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 4,74 (d, 1H, H-1) ; 4,98 (dd, 1H, H-5) ; 5,16 (dd, 1H, H-3) ; 5,43 (d, 1H, H-4) ; 7,97 (s, 1H, H-5 triazole).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, D_2O) : δ (ppm) 20,3 (2 x CH_3) ; 20,5 (CH_3) ; 20,6 (CH_3) ; 25,4 (C- γ) ; 32,2 (C- β) ; 50,5 (C-8) ; 53,7 (C- α) ; 62,2 (C-6) ; 68,2 (C-7) ; 68,3 (C-4) ; 69,6 (C-2) ; 70,9 (C-5) ; 71,3 (C-3) ; 100,5 (C-1) ; 125,0 (C-5 triazole) ; 144,6 (C-4 triazole) ; 173,0 (CO) ; 173,0 (CO) ; 173,6 (CO) ; 173,9 (CO).

HRMS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 577,1810 ; trouvé : 577,1857.

S-[[1-[2-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-L-glutathion **129c**

Le glycoside **110** (100 mg ; 0,24 mmoles) et l'alcyne **117** (100 mg ; 0,24 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 2 est appliqué. Le composé **129c** (109 mg ; 60 %) est obtenu après lyophilisation.



Formule brute : $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{16}\text{S}$

M = 762,74 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

poudre

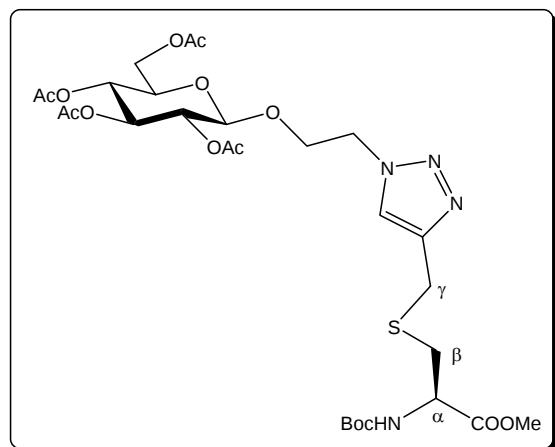
RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 1,97 (s, 3H, CH_3) ; 1,98 (s, 3H, CH_3) ; 2,08 (s, 3H, CH_3) ; 2,14-2,30 (m, 2H, H- β Glu et H- β' Glu) ; 2,19 (s, 3H, CH_3) ; 2,50-2,65 (m, 2H, H- γ Glu et H- γ' Glu) ; 2,88 (m, 1H, H- β Cys) ; 3,02 (m, 1H, H- β' Cys) ; 3,93 (s, 2H, H- γ Cys et H- γ' Cys) ; 4,01 (s, 2H, H- α Gly et H- α' Gly) ; 4,08 (m, 1H, H- α Glu) ; 4,13 (m, 1H, H-7) ; 4,19 (s, 3H, H-5, H-6 et H-6') ; 4,29 (m, 1H, H-7') ; 4,56 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 4,63 (m, 1H, H- α Cys) ; 4,73 (d, 1H, $J_{1-2} = 8,0$ z, H-1) ; 4,97 (dd, 1H, $J_{2-3} = 10,0$ Hz, H-2) ; 5,16 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-3) ; 5,42 (d, 1H, H-4) ; 7,99 (s, 1H, H-5 triazole).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, D_2O): δ (ppm) 20,3 (2 x CH_3) ; 20,5 (CH_3) ; 20,6 (CH_3) ; 25,8 (C- β Glu) ; 26,0 (C- γ Cys) ; 31,3 (C- γ Glu) ; 33,3 (C- β Cys) ; 41,5 (C- α Gly) ; 50,7 (C-8) ; 52,7 (C- α Glu) ; 53,0 (C- α Cys) ; 62,2 (C-6) ; 68,1 (C-1) ; 68,3 (C-4) ; 69,6 (C-2) ; 70,9 (C-5) ; 71,3 (C-3) ; 100,7 (C-1) ; 125,2 (C-5 triazole) ; 144,7 (C-4 triazole) ; 172,0 (CO) ; 172,9 (CO) ; 172,99 (CO) ; 73,18 (CO) ; 173,58 (CO) ; 173,87 (CO) ; 174,60 (CO).

HRMS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_{16}\text{S}$: 763,2451 trouvé : 763,2510.

Ester méthylique de la S-[[1-[2-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-L-cystéine **130a**

Le glycoside **129** (100 mg ; 0,24 mmoles) et l'alcyne **115** (66 mg ; 0,24 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 1 est appliqué. Le composé **130a** (122 mg, 73 %) est obtenu pur après chromatographie (hexane/ AcOEt : 2/8).



Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$

M = 690,72 g.mol $^{-1}$

R_f = 0,45 (Hexane/AcOEt : 2/8)

IR (film) : 3374 (NH), 1752, 1712 (CO)

$[\alpha]_{\text{D}}$ = 1,7 (c = 1,0 ; CHCl_3)

Huile incolore

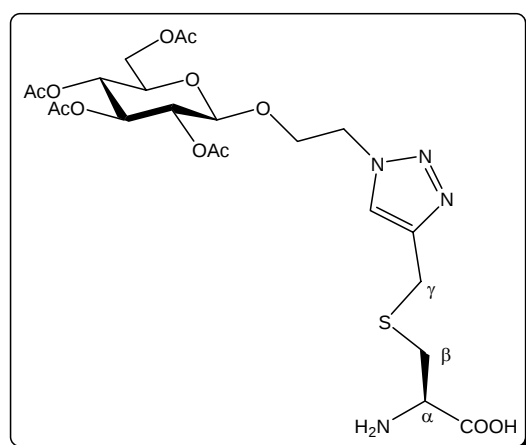
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,47 (s, 9H, Boc) ; 2,00 (s, 3H, CH_3) ; 2,02 (s, 3H, CH_3) ; 2,04 (s, 3H, CH_3) ; 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,97 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha-\text{H}\beta} = 6,5$, $J_{\text{H}\beta-\text{H}\beta'} = 14,0$ Hz, H- β) ; 3,04 (dd, 1H, $J_{\text{H}\alpha-\text{H}\beta'} = 6,0$ Hz, H- β') ; 3,71 (ddd, 1H, $J_{5-6} = 2,5$, $J_{5-6'} = 4,5$, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, H-5) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3) ; 3,85 (s, 2H, H_γ et $\text{H}_{\gamma'}$) ; 3,96 (ddd, 1H, $J_{7-8} = 3,5$, $J_{7-8'} = 8,0$, $J_{7-7'} = 11,0$ Hz, H-7') ; 4,16 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 12,5$ Hz, H-6) ; 4,24 (m, 1H, H-7') ; 4,27 (dd, 1H, H-6') ; 4,51 (d, 1H, $J_{1-2} = 8,0$ Hz, H-1) ; 4,52-4,58 (m, 2H, H- α et H-8) ; 4,60 (ddd, 1H, $J_{7'-8'} = 5,0$, $J_{8-8'} = 15,0$ Hz, H-8') ; 5,02 (dd, 1H, $J_{2-3} = 10,0$ Hz, H-2) ; 5,10 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, H-4) ; 5,20 (dd, 1H, H-3) ; 5,50 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, NH) ; 7,57 (s, 1H, H-5 triazole).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 21,0 (2 x CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 21,2 (CH_3) ; 27,1 (C_γ) ; 28,7 (C-tBu) ; 34,5 ($\text{C-}\beta$) ; 50,5 (C-8) ; 53,0 (OCH_3) ; 53,8 ($\text{C-}\alpha$) ; 62,1 (C-6) ; 68,1 (C-7) ; 68,6 (C-4) ; 71,3 (C-2) ; 72,4 (C-4) ; 72,4 (C-5) ; 72,9 (C-3) ; 80,5 ($\text{C}_{\text{IVaire Boc}}$) ; 101,0 (C-1) ; 123,7 (C-5 triazole) ; 145,3 (C-4 triazole) ; 155,63 (CO Boc) ; 169,7 (CO) ; 169,8 (CO) ; 170,5 (CO) ; 171,0 (CO) ; 172,0 (CO).

HRMS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{SNa}$: 713,2310 trouvé : 713,2351.

S-[[1-[2-[(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-L-cystéine **130b**

Le glycoside **128** (100 mg ; 0,24 mmoles) et l'alcyne **116** (47 mg ; 0,24 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 2 est appliqué. Le composé **130b** (96 mg ; 70 %) est obtenu après lyophilisation.



Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$

M = 576,57 g.mol⁻¹

$[\alpha]_{\text{D}}$ = -8 (c = 1,1 ; H_2O)

poudre

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) 1,97 (s, 3H, CH_3) ; 2,03 (s, 3H, CH_3) ; 2,07 (s, 3H, CH_3) ; 2,12 (s, 3H, CH_3) ; 2,99 (dd, 1H, $J_{\alpha-\beta} = 7,5$, $J_{\beta-\beta'} = 15,0$ Hz, H- β) ; 3,08 (dd, 1H, $J_{\alpha-\beta'} = 4,5$, $J_{\beta-\beta'} = 15,0$ Hz, H- β') ; 3,91 (s, 2H, H- γ et H- γ') ; 3,93 (m, 1H, H- α) ; 4,01 (m, 1H, H-5) ; 4,13 (dd, 1H, $J_{5-6} = 2,0$, $J_{6-6'} = 13,0$ Hz, H-6) ; 4,18 (m, 1H, H-7) ; 4,30 (m, 1H, H-7') ; 4,36 (dd, 1H, $J_{5-6'} = 4,0$ Hz, H-6') ; 4,62 (m, 2H, H- γ et H- γ') ; 4,77 (d, 1H, $J_{1-2} = 8,0$ Hz, H-1) ; 4,87 (dd, 1H, $J_{2-3} = 9,5$ Hz, H-2) ; 5,07 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9,5$, $J_{4-5} = 9,5$ Hz, H-4) ; 5,28 (dd, 1H, H-3) ; 7,98 (s, 1H, H-5 triazole).

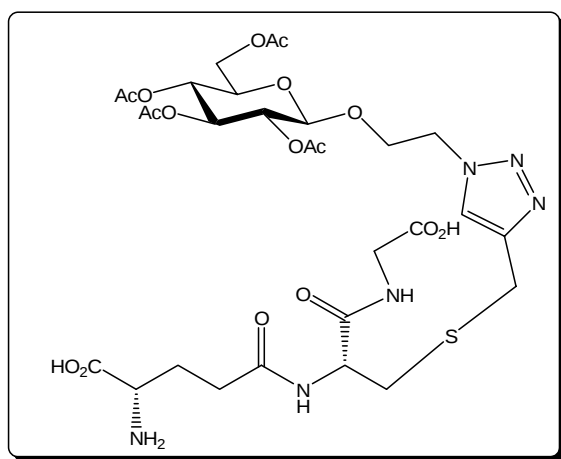
RMN ^{13}C (100,6 MHz, D_2O) : δ (ppm) 20,4 (CH_3) ; 20,4 (CH_3) ; 20,5 (2 x CH_3) ; 25,3 ($\text{C-}\gamma$) ; 32,2 ($\text{C-}\beta$) ; 50,5 (C-8) ; 53,7 ($\text{C-}\alpha$) ; 62,2 (C-6) ; 68,3 (C-7) ; 68,5 (C-4) ; 71,5 (C-5) ; 71,5

(C-2) ; 73,2 (C-3) ; 100,3 (C-1) ; 125,0 (C-5 triazole) ; 144,7 (C-4 triazole) ; 142,7 (CO) ; 173,0 (COOH) ; 173,1 (CO) ; 173,4 (CO) ; 174,1 (CO).

HRMS (ES⁺) m/z : $[M+H]^+$ calculé pour C₂₂H₃₃N₄O₁₂S : 577,1810 trouvé : 577,1847.

S-[[1-[2-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)oxy]éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-L-glutathion **130c**

Le glycoside **128** (50 mg ; 0,12 mmoles) et l'alcyne **117** (42 mg ; 0,12 mmoles) sont mis réaction selon le protocole général et le traitement 2 est appliqué. Le composé **130c** (76 mg, 83 %) est obtenu après lyophilisation.



Formule brute : C₂₉H₄₂N₆O₁₆S

M = 762,74 g.mol⁻¹

[α]_D = -11 (c = 1,1, H₂O)

poudre

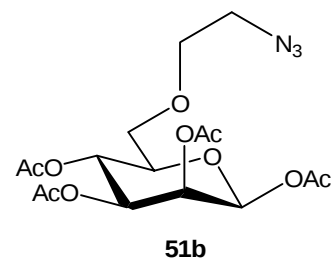
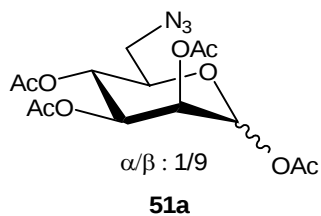
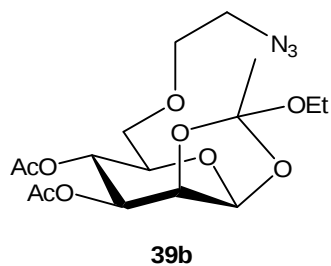
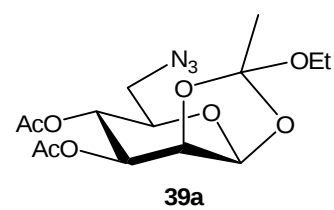
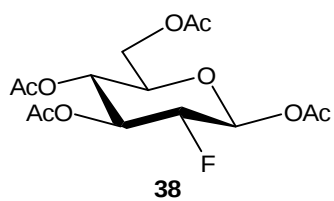
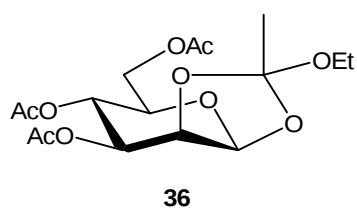
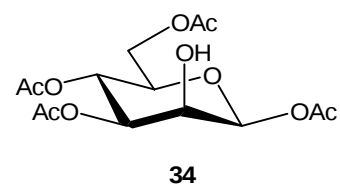
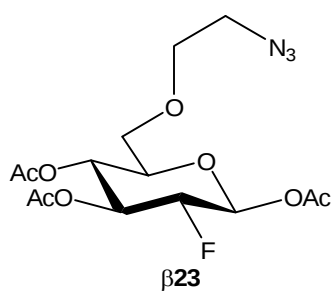
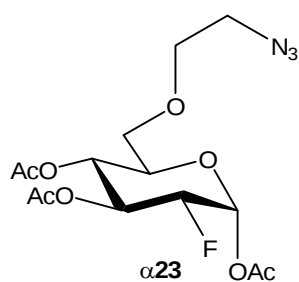
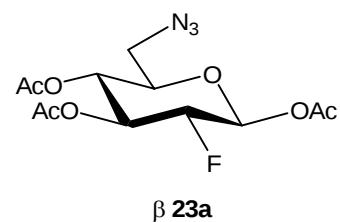
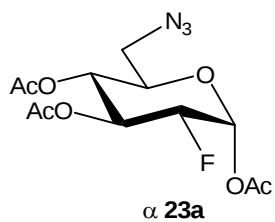
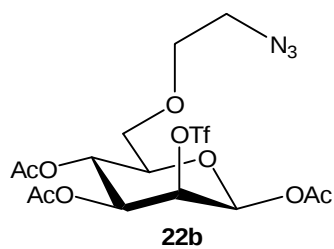
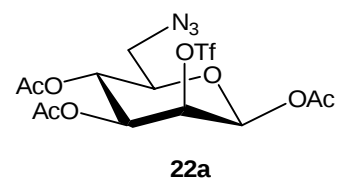
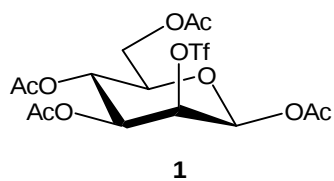
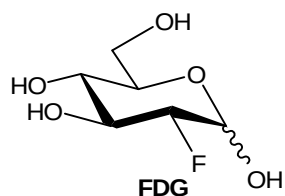
RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 1,97 (s, 3H, CH₃) ; 2,01-2,19 (m, 2H, H-β Glu et H-β' Glu) ; 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 2,71 (s, 3H, CH₃) ; 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,52 (m, 2H, H-γ Glu et H-γ' Glu) ; 2,85 (dd, 1H, $J_{\alpha-\beta}$ = 9,0, $J_{\beta-\beta'}$ = 14,0 Hz, H-β Cys) ; 3,04 (dd, 1H, $J_{\alpha-\beta'}$ = 5,0 Hz, H-β' Cys) ; 3,72 (d, 1H, $J_{\alpha-\alpha'}$ = 17,0 Hz H-α Gly) ; 3,76 (dd, 1H, $J_{\alpha-\beta}$ = $J_{\alpha-\beta'}$ = 6,0 Hz, H-α Glu) ; 3,80 (d, 1H, H-α' Gly) ; 3,89 (s, 2H, H-γ Cys et H-γ' Cys) ; 4,01 (ddd, 1H, J_{4-5} = 10,0, J_{5-6} = 2,0, $J_{5-6'}$ = 3,5 Hz, H-5) ; 4,12 (ddd, 1H, J_{7-8} = 4,5, $J_{7-8'}$ = 7,0, $J_{7-7'}$ = 11,5 Hz, H-7) ; 4,18 (dd, 1H, $J_{6-6'}$ = 12,5 Hz, H-6) ; 4,29 (m, 1H, H-7') ; 4,36 (dd, 1H, H-6') ; 4,55 (dd, 1H, H-α Cys) ; 4,63 (m, 2H, H-8 et H-8') ; 4,75 (d, 1H, $J_{1-2'}$ = 8,0 Hz, H-1) ; 4,89 (dd, 1H, $J_{2-3'}$ = 9,5 Hz, H-2) ; 5,07 (dd, 1H, J_{3-4} = 10,0 Hz, H-4) ; 5,28 (dd, 1H, H-3) ; 7,97 (s, 1H, H-5 triazole).

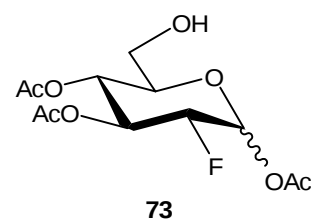
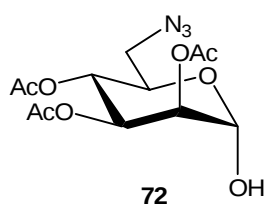
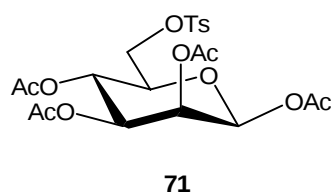
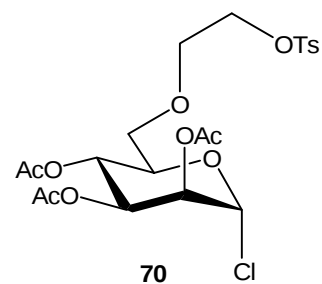
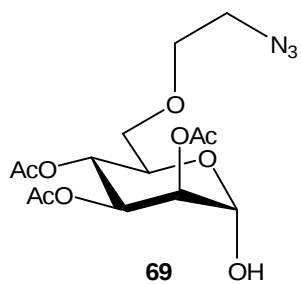
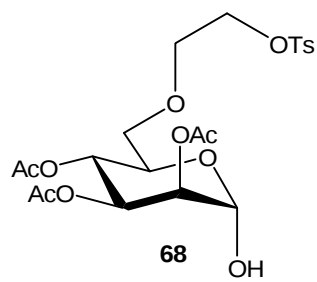
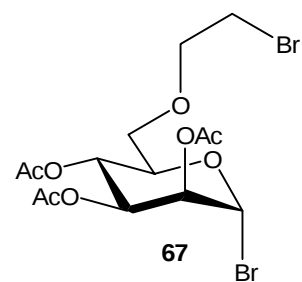
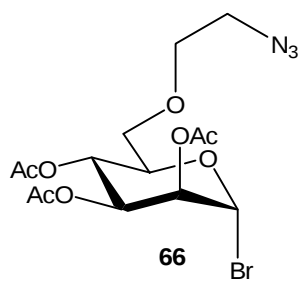
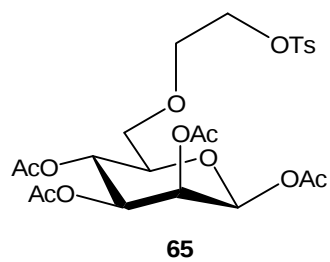
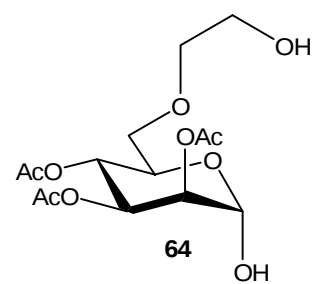
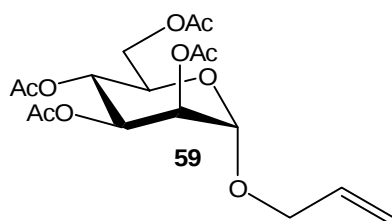
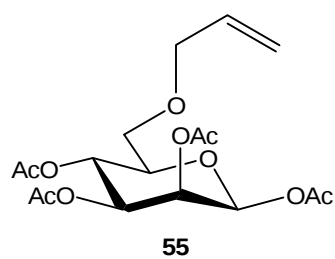
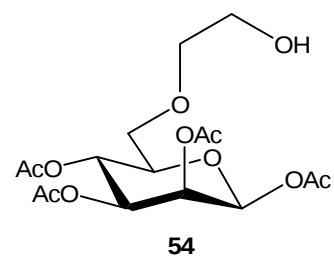
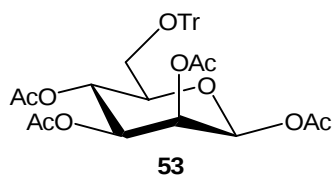
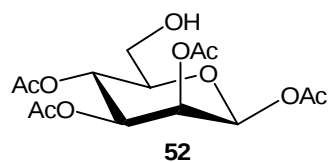
RMN ¹³C (100,6 MHz, D₂O): δ (ppm) 20,4 (CH₃) ; 20,4 (CH₃) ; 20,5 (CH₃) ; 20,5 (CH₃) ; 25,6 (C-γ Cys) ; 26,6 (C-β Glu) ; 31,8 (C-γ Glu) ; 33,1 (C-β Cys) ; 43,7 (C-α Gly) ; 50,4 (C-8) ; 53,1 (C-α Cys) ; 54,5 (C-α Glu) ; 62,1 (C-6) ; 68,4 (C-7) ; 68,5 (C-4) ; 71,4 (C-5) ; 71,6 (C-2) ; 73,2 (C-3) ; 100,3 (C-1) ; 124,7 (C-5 triazole) ; 145,0 (C-triazole) ; 172,1 (CONH Cys)

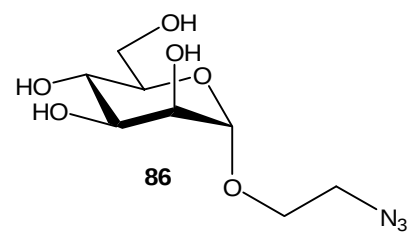
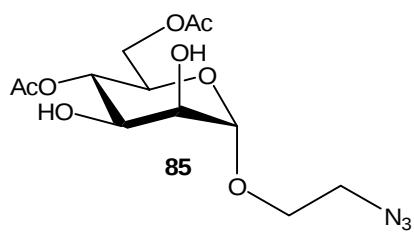
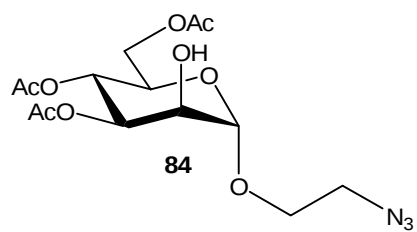
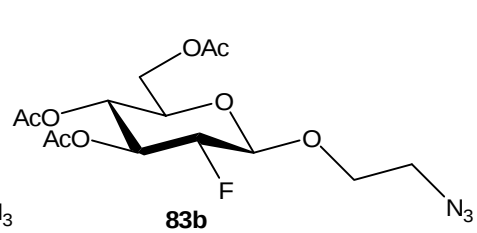
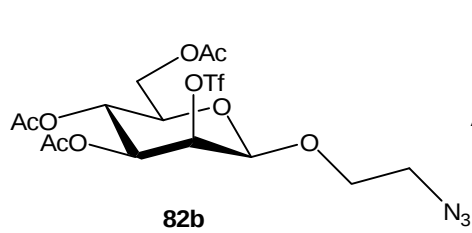
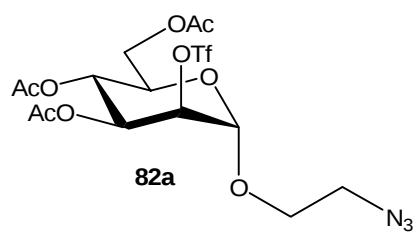
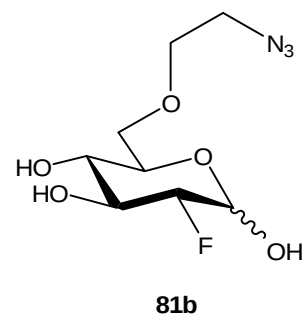
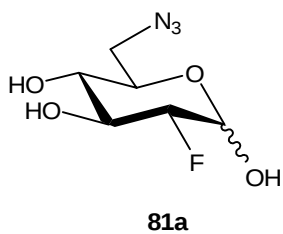
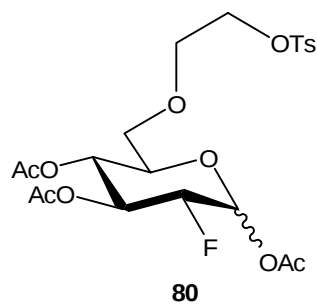
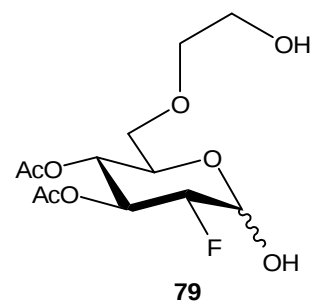
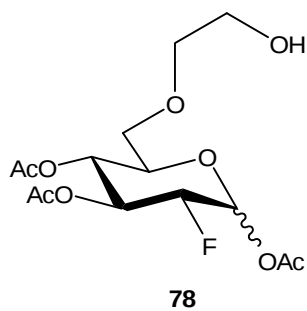
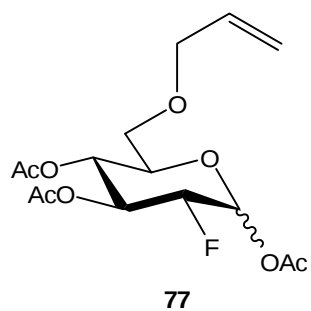
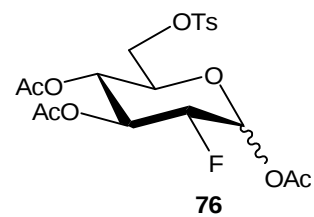
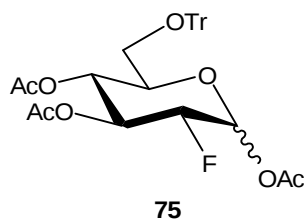
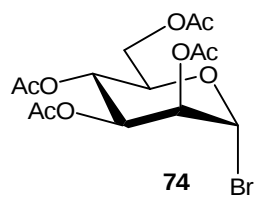
; 172,7 (CO) ; 173,1 (CO) ; 173,4 (CO) ; 174,1 (CO) ; 174,3 (COOH) ; 175,2 (CONH Glu) ; 176,53 (COOH).

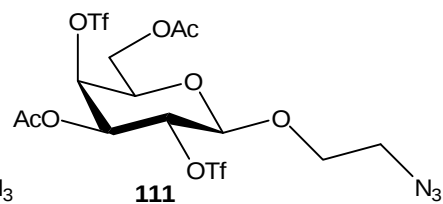
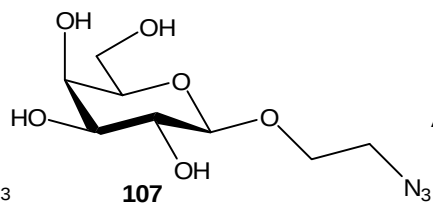
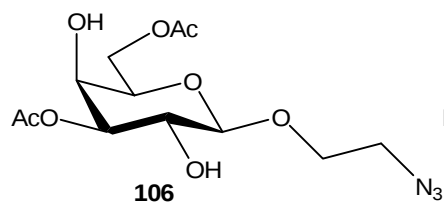
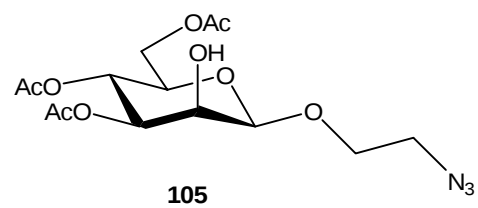
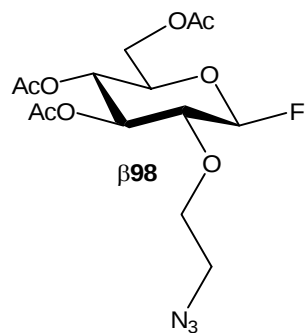
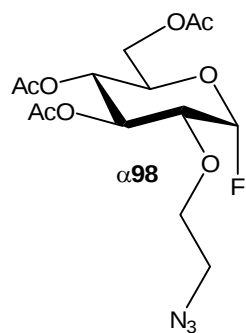
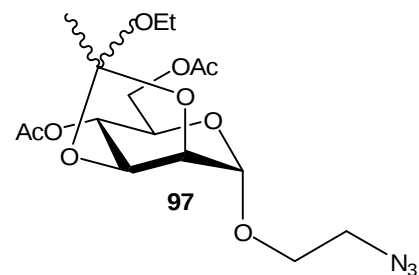
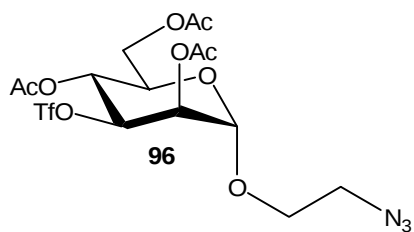
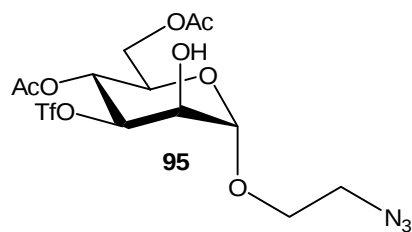
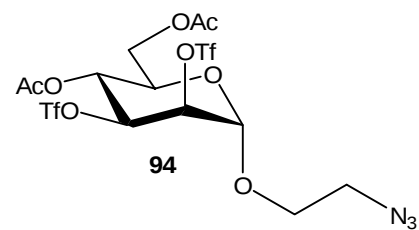
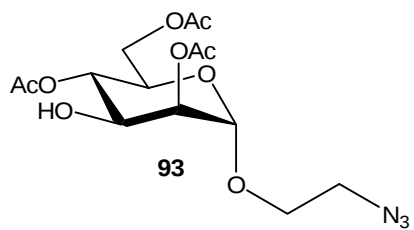
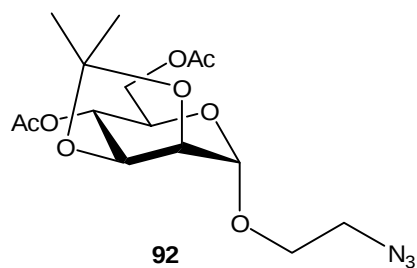
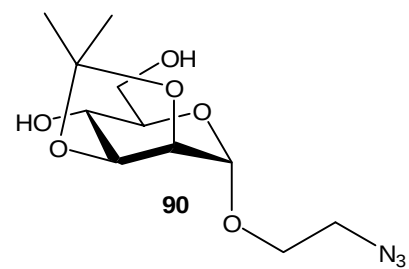
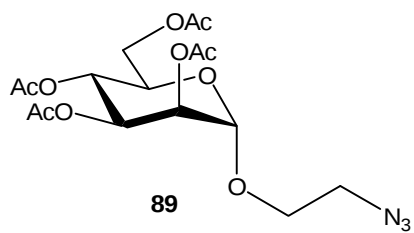
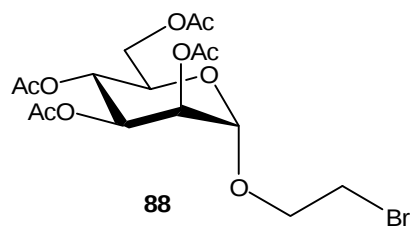
HRMS (ES⁺) *m/z* : [M+H]⁺ calculé pour C₂₉H₄₃N₆O₁₆S : 763,2451 trouvé : 763,2454.

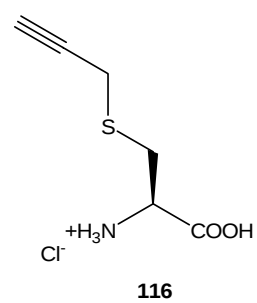
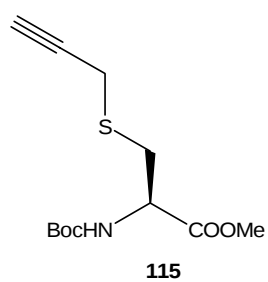
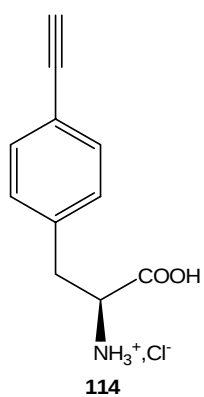
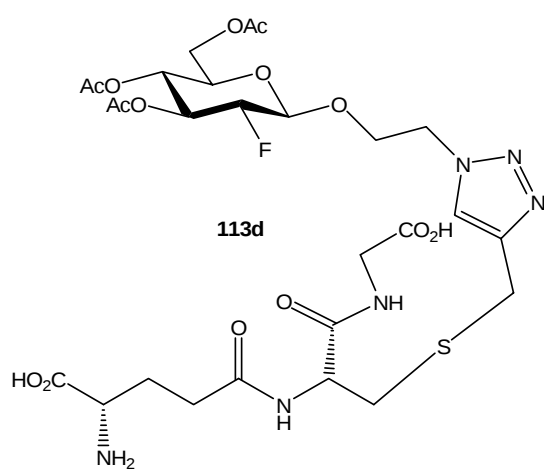
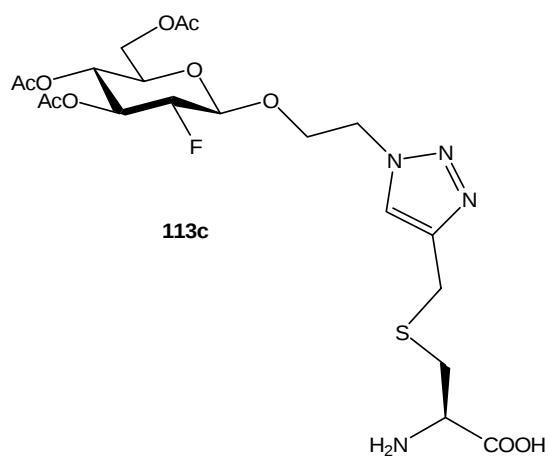
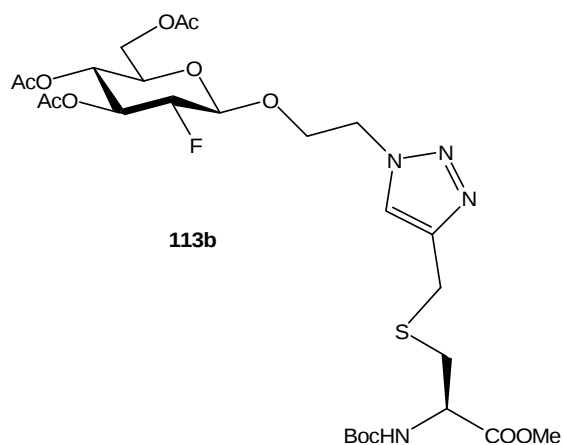
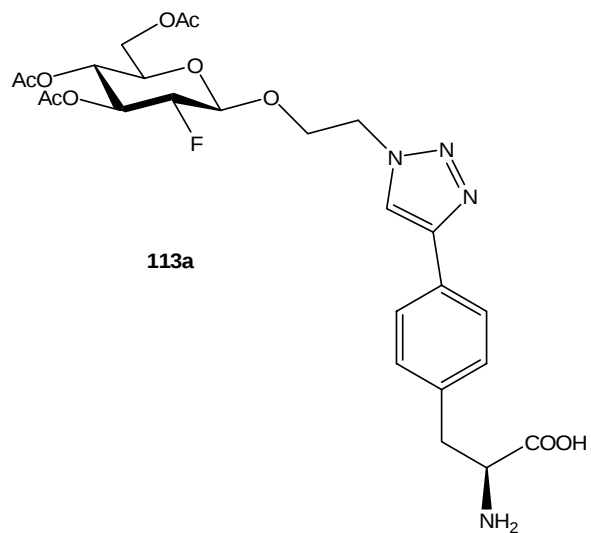
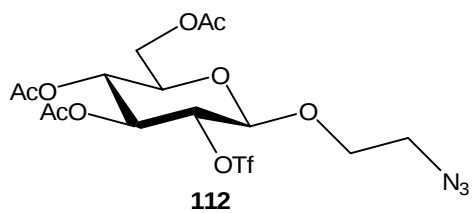
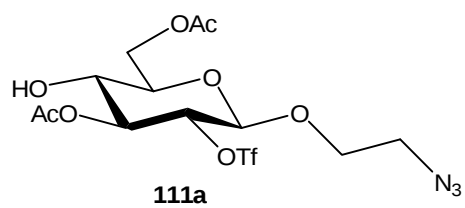
Liste des produits

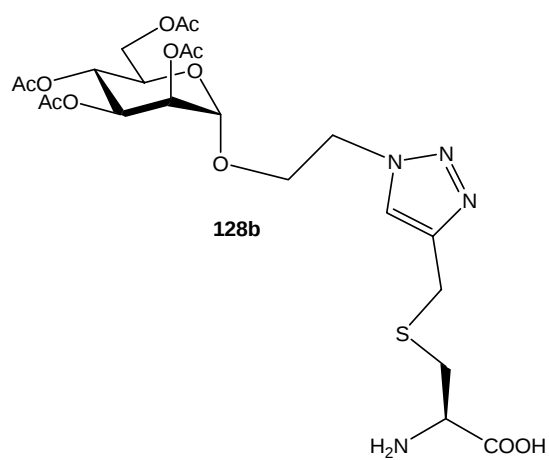
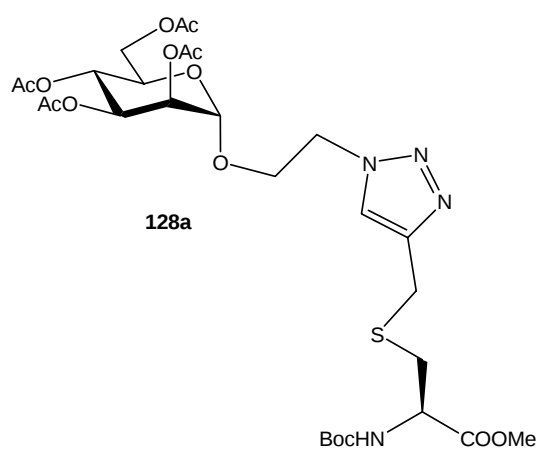
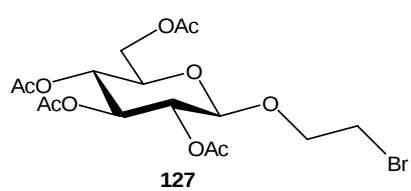
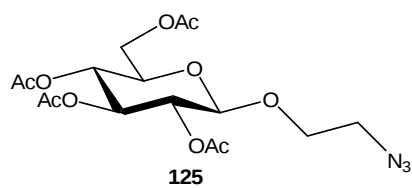
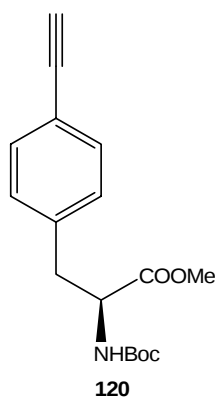
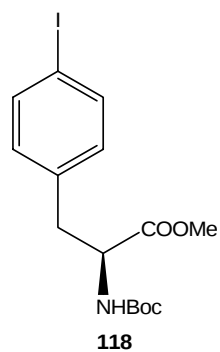
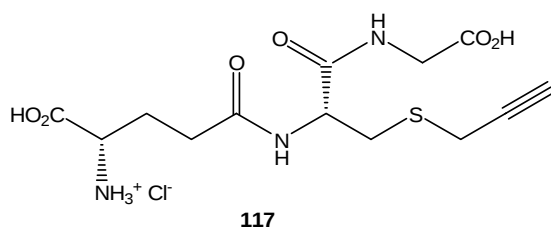


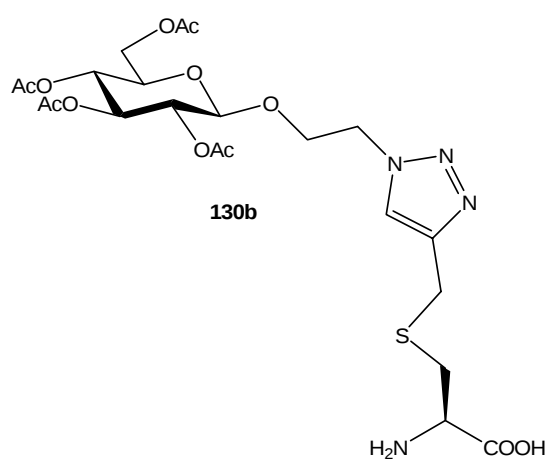
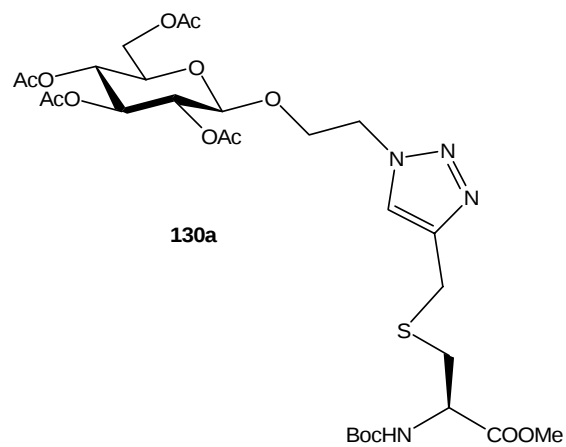
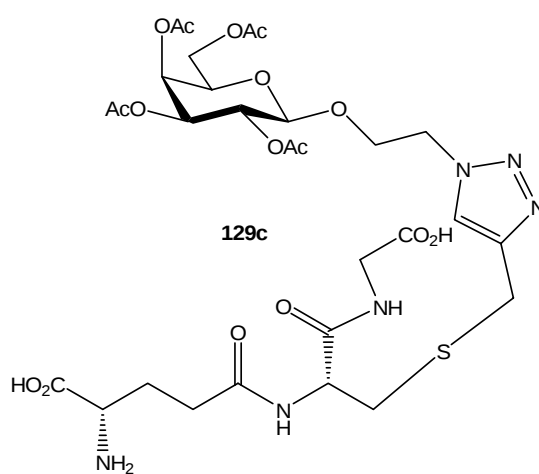
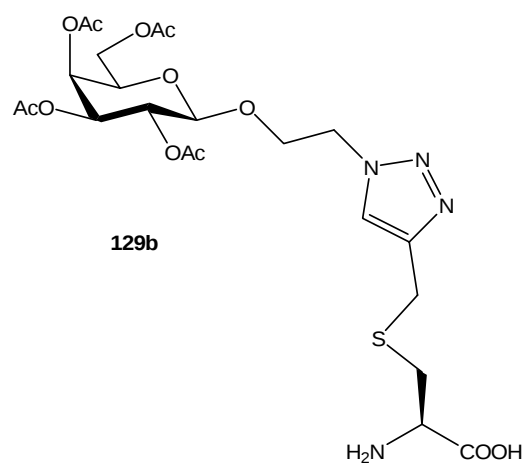
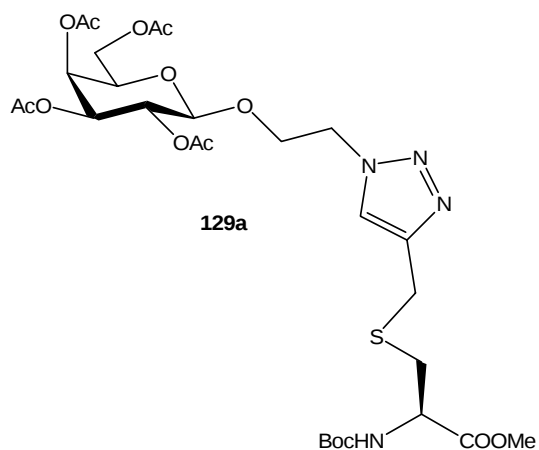
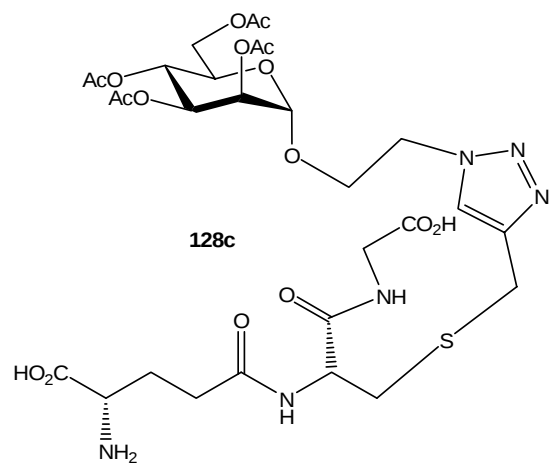


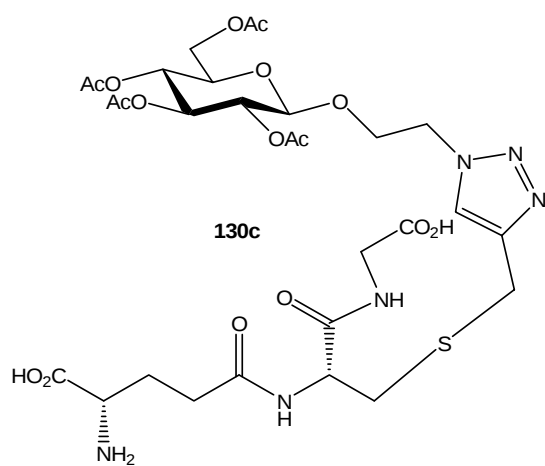












Résumé

L'utilisation de peptides ou de protéines radiomarquées au fluor-18, comme radiotraceurs pour l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) est en plein essor. C'est ainsi que l'objectif de notre travail a été de concevoir et de synthétiser de nouveaux groupements prosthétiques de nature glucidique, analogues du 2-Fluoro-2-[^{18}F]désoxy-D-glucose ([^{18}F]FDG). La particularité de ces derniers, est qu'ils sont porteurs de motifs azides afin de les lier de façon simple et efficace à des biomolécules fonctionnalisées par des groupements alcynes *via* la réaction de Huisgen ou réaction de « click chemistry ».

Le premier objectif de ce travail a été d'étudier la position idéale d'introduction du motif azide sur le FDG, soit sur la position C-1, soit sur la position C-6. Deux stratégies de synthèse différentes ont été développées pour aboutir à deux générations de précurseurs de marquage et à leurs références froides, permettant ainsi d'évaluer l'étape d'incorporation du fluor-18. Le second objectif a été d'introduire un groupement propargyle sur la phénylalanine, la cystéine et le glutathion afin de réaliser le couplage par click chemistry avec le meilleur groupement prosthétique obtenu.

Mots-clés : groupements prosthétiques glucidiques, fluor-18, click chemistry, peptides, TEP, glycochimie.

Abstract

The use of peptides or proteins labeled with fluorine-18, as agents for Positron Emission Tomography (PET) is a rapidly growing field. Thus, the objective of our work was to create and to synthesize new glycosyl prosthetic groups, which are analogs of 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose ([^{18}F]FDG). The particularity of these compounds is their azide moiety which enables a simple and efficient ligation with alkynylated amino acids *via* a Huisgen type reaction or “click Chemistry”.

The first goal was to study the ideal position for the introduction of the azide moiety on the sugar, either at the C-1 or C-6 position. In order to evaluate the incorporation of fluorine-18, two different strategies were developed to obtain two generations of labeled precursors and cold references. The second objective was to synthesize alkynylated phenylalanine, cysteine and glutathion derivatives to test the “click Chemistry” ligation method with the best prosthetic group.

Keywords : glycosyl prosthetic groups, fluorine-18, click chemistry, peptides, PET, glycochemistry.