

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE DE C-OLIGOSACCHARIDES ET DE
C-AZAOLIGOSACCHARIDES

MÉMOIRE PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
PHILIPPE CLOUTIER

OCTOBRE 2010

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

*La connaissance s'acquiert par l'expérience,
tout le reste n'est que de l'information.*

-Albert Einstein

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mes travaux de maîtrise. Tout d'abord, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, le Pr René Roy, pour m'avoir permis de réaliser ma maîtrise dans son groupe ainsi que pour l'aide et les conseils qu'il m'a apportés tout au long de ma maîtrise.

Ensuite, j'aimerais remercier tous mes collègues de laboratoire pour leur support et leur présence, il a été un plaisir de travailler à vos côtés. Plus particulièrement, je voudrais remercier M. Marc-André Bonin pour m'avoir transmis sa passion de la chimie organique et pour m'avoir appris à travailler dans un laboratoire. Un grand merci à M. Denis Giguère qui a travaillé avec moi sur ce projet pour son aide immesurable, ses nombreux conseils et son travail acharné. Je voudrais aussi remercier M. Yoann Chabre pour sa patience et pour l'aide qu'il m'a apportée tout au long de ma maîtrise, même quand il était débordé de travail.

Un gros merci au département de chimie de l'UQAM, plus particulièrement à Mme Hoa Nguyen-Lethanh et M. Alexandre Arnold pour leur expertise RMN et à Mme Isabelle Rheault pour la spectroscopie de masse.

Finalement, j'aimerais remercier ma famille pour leur soutien et leurs encouragements pendant toutes ces années, sans quoi rien n'aurait été possible.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES SCHÉMAS	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xiii
RÉSUMÉ	xix
CHAPITRE I	1
INTRODUCTION	1
1.1 Mise en contexte	1
1.2 Les oligosaccharides	1
1.3 Les azasaccharides	2
1.4 Les C-oligosaccharides	3
1.5 Méthodes de synthèse de C-oligosaccharides	4
1.5.1 Approches anioniques	4
1.5.2 Approches cationiques	13
1.5.3 Méthodologies de cyclisation	14
1.5.4 Approches radicalaires	19
1.5.5 Samarium comme agent réducteur	20
1.6 But de la recherche	21
1.6.1 Objectif général	21
1.6.2 Objectifs spécifiques	22
CHAPITRE II	24
SYNTHÈSE DE C-DISACCHARIDES	24
2.1 Introduction	24
2.2 Synthèse de 4-désoxy-C-disaccharides de mannose liés de façon (1 → 1)	24
2.2.1 Synthèse de l'aldéhyde de départ	25
2.2.2 Alkylation stéréosélective par chélation d'acides de Lewis	28
2.2.3 Alkylation stéréosélective de Roush et de Brown	31
2.2.4 Alkylation stéréosélective de Keck	35

2.2.5 Détermination de la configuration des alcools 2.8 et 2.9 par la méthode empirique des esters de Mosher	38
2.2.6 Synthèse de lactone.....	44
2.2.7 Synthèse du 4-désoxy- <i>C</i> -disaccharide 2.22	46
2.3 Synthèse de 4-désoxy- <i>C</i> -disaccharides de mannose liés de façon (1→6).....	47
2.3.1 Synthèse de l'aldéhyde de départ.....	47
2.3.2 Alkylation de Keck	48
2.3.3 Détermination de la configuration des alcools 2.25 et 2.26 par la méthode empirique des esters de Mosher	51
2.3.4 Synthèse des lactones.....	54
2.4 Aldolisation d'Evans	55
2.5 Conclusion	59
CHAPITRE III	61
SYNTHÈSE DE AZA-<i>C</i>-DISACCHARIDES	61
3.1 Introduction	61
3.2 Synthèse de aza- <i>C</i> -disaccharides de mannose liés de façon (1→1)	61
3.3 Synthèse de aza- <i>C</i> -disaccharides de mannose liés de façon (1→6)	63
3.4 Conclusion	64
CHAPITRE IV.....	65
VERS LA SYNTHÈSE DE <i>C</i>-TRISACCHARIDES	65
4.1 Introduction	65
4.2 Synthèse de <i>C</i> -trisaccharides	65
4.3 Futur du projet pour la synthèse de <i>C</i> -oligosaccharides	68
4.4 Conclusion	71
CHAPITRE V	72
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	72
CHAPITRE VI.....	74
MATÉRIEL ET MÉTHODES	74
6.1 Généralités	74
6.2 Protocoles généraux.....	76

6.2.1 Désacétylation par le méthanolate de sodium.....	76
6.3 Modes opératoires et caractérisations.....	76

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 : Stratégie de synthèse pour la préparation de 4-désoxy-C-disaccharides.	25
Figure 2.2 : Effet anomérique.....	27
Figure 2.3 : Conformères possibles pour la réaction de Sakurai.	28
Figure 2.4 : État de transition de l'allylation de Roush avec le (-)-(S,S)-DIPT-allylborane.	31
Figure 2.5 : État de transition de l'allylation de Brown avec le (+)-Ipc ₂ Ballyl.....	33
Figure 2.6 : Représentation 3D du complexe bis-Binol titanoate avec le 3-méthoxybutanal.	36
Figure 2.7 : Conformères des dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α - phénylacétiques.....	40
Figure 2.8 : Effet de blindage et de déblindage pour les trois conformères le plus représentatifs des dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α - phénylacétiques.....	41
Figure 2.9 : Assignation des protons pour l'analyse des esters de Mosher.	43
Figure 2.10 : Détermination du ratio des produits 2.28 : 2.27 pour l'allylation de Keck avec le (S)-Binol sur l'aldéhyde 2.24 par RMN ¹ H.....	50
Figure 2.11 : Détermination du ratio des produits 2.28 : 2.27 pour l'allylation de Keck avec le (R)-Binol sur l'aldéhyde 2.24 par RMN ¹ H.	50
Figure 2.12 : Assignation des protons pour l'analyse des esters de Mosher.	53
Figure 2.13 : Mécanisme d'aldolisation d'Evans.	56
Figure 4.1 : Quelques exemples de C-trisaccharides avec saccharides D et L en alternance.	69

Figure 4.2 : Quelques exemples de <i>C</i> -trisaccharides avec saccharides et azasaccharides en alternance.	69
Figure 4.3 : Quelques exemples de <i>C</i> -trisaccharides liés de différentes façons.	70
Figure 4.4 : Quelques exemples de <i>C</i> -trisaccharides qu'il serait possible de synthétiser après conclusion du projet.	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Rendements et ratios des produits 2.8 et 2.9 pour l'allylation avec différents acides de Lewis.....	30
Tableau 2.2 : Rendements et ratios des produits 2.8 et 2.9 pour les allylations stéréosélectives de Roush et de Brown.....	34
Tableau 2.3 : Optimisation de l'allylation de Keck sur l'aldéhyde 2.4	38
Tableau 2.4 : Étude des déplacements chimiques des protons des RMN ¹ H des esters de Mosher 2.12 et 2.13 pour la détermination de la stéréochimie de l'alcool 2.9 . 43	
Tableau 2.5 : Étude des déplacements chimiques des protons des RMN ¹ H des esters de Mosher 2.14 et 2.15 pour la détermination de la stéréochimie de l'alcool 2.8 . 44	
Tableau 2.6 : Condition de réaction, rendements et ratios pour l'allylation de Keck sur l'aldéhyde 2.24	51
Tableau 2.7 : Étude des déplacements chimiques des protons des RMN ¹ H des esters de Mosher 2.29 et 2.30 pour la détermination de la stéréochimie de l'alcool 2.25	53
Tableau 2.8 : Étude des déplacements chimiques des protons des RMN ¹ H des esters de Mosher 2.31 et 2.32 pour la détermination de la stéréochimie de l'alcool 2.26	54
Tableau 2.9 : Rendements des synthèse des différents imides chiraux d'Evans.	57
Tableau 2.10 : Optimisation de la synthèse des dérivés d'aldolisation d'Evans.	58

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.1 : Synthèse de (1→6)-β-disaccharide par le groupe de Sinay.	6
Schéma 1.2 : Synthèse de (1→6)-β-tétrasaccharide par le groupe de Sinay.	7
Schéma 1.3 : Synthèse de (1→6)-β-disaccharide par le groupe de Martin.	9
Schéma 1.4 : Synthèse de (1→1)-β-disaccharide par le groupe de Martin.	9
Schéma 1.5 : Synthèse de (1→1)-β-disaccharide par le groupe de Taylor.....	11
Schéma 1.6 : Synthèse de (1→1)-β-disaccharide par le groupe de Taylor.....	11
Schéma 1.7 : Synthèse de (1→6)-β-tétrasaccharide par le groupe de Dondoni.	13
Schéma 1.8 : Synthèse de (1→6)-α-disaccharide par le groupe d'Armstrong.	15
Schéma 1.9 : Synthèse de (1→1)-β-disaccharide par le groupe de Kishi.....	17
Schéma 1.10 : Synthèse de (1→6)-β-disaccharide par le groupe de Postema.....	18
Schéma 1.11 : Synthèse de l'acide <i>N</i> -acétylneuraminique <i>C</i> -disaccharide par le groupe de Lindhardt.....	21
Schéma 2.1 : Synthèse du <i>C</i> -aldéhyde 2.4 à partir du α-D-mannopyrannoside de méthyle....	26
Schéma 2.2 : Alkylation par chélation d'acide de Lewis sur l'aldéhyde 2.5	29
Schéma 2.3 : Mécanisme de l'alkylation par chélation d'acide de Lewis.....	29
Schéma 2.4 : Alkylation stéréospécifique avec acide de Lewis.	30
Schéma 2.5 : Alkylation de Roush sur l'aldéhyde 2.4	32
Schéma 2.6 : Alkylation de Brown sur l'aldéhyde 2.4	34

Schéma 2.7 : État de transition du complexe de bis-Binol titanoate sur le <i>C</i> -aldéhyde mannoside 2.4	36
Schéma 2.8 : Synthèse des alcools 2.8 et 2.9 par allylation de Keck sur l'aldéhyde 2.4	37
Schéma 2.9 : Synthèse des dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétiques 2.10 à 2.13 pour l'analyse des esters de Mosher.....	42
Schéma 2.10 : Synthèse des lactones (<i>S</i>)- 2.18 et (<i>R</i>)- 2.19 à partir des alcools (<i>S</i>)- 2.8 et (<i>R</i>)- 2.9	45
Schéma 2.11 : Mécanisme de la métathèse de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs.....	45
Schéma 2.12 : Synthèse du 4-désoxy- <i>C</i> -disaccharide 2.22	46
Schéma 2.13 : Synthèse de l'aldéhyde 2.24 à partir du α - <i>C</i> -allylmannoside 2.3	48
Schéma 2.14 : Synthèse des alcools 2.25 et 2.26 à partir de l'aldéhyde 2.24 par allylation de Keck.....	48
Schéma 2.15 : Synthèse des dérivés esters d'acide mandélique pour la détermination des ratios des alcools des réactions d'allylation de Keck sur l'aldéhyde 2.24	49
Schéma 2.16 : Synthèse des dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétiques 2.29 à 2.32 pour l'analyse des esters de Mosher.....	52
Schéma 2.17 : Synthèse des lactones (<i>S</i>)- 2.37 et (<i>R</i>)- 2.38 à partir des alcools (<i>S</i>)- 2.25 et (<i>R</i>)- 2.26	55
Schéma 2.18 : Synthèse des imides chiraux d'Evans.....	56
Schéma 2.19 : Synthèse des dérivés d'aldolisation d'Evans.....	57
Schéma 2.20 : Synthèse de l'intermédiaire pour la formation de <i>C</i> -disaccharide ayant un substituant en position 4.....	59

Schéma 2.21 : Synthèse d'un <i>C</i> -allyle en position C-4 du D-glucose par le groupe de Postema.....	60
Schéma 3.1 : Synthèse des dérivés lactames à partir des alcools (<i>R</i>)- 2.9 et (<i>S</i>)- 2.8	62
Schéma 3.2 : Mécanisme de la réaction de Mitsunobu.....	63
Schéma 3.3 : Synthèse des dérivés lactames à partir des alcools (<i>R</i>)- 2.26 et (<i>S</i>)- 2.25	64
Schéma 4.1 : Préparation du <i>C</i> -disaccharide aldéhyde 4.5	66
Schéma 4.2 : Allylation de Keck sur le <i>C</i> -disaccharide aldéhyde 4.5	67
Schéma 4.3 : Préparation de l'allyl <i>C</i> -disaccharide 4.9	68

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å	Angstrom
Ac	Acétyle
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
Ac ₂ O	Anhydride acétique
ACN	Acétonitrile
Ag ₂ O	Oxyde d'argent
AIBN	Azobisisobutyronitrile
AlCl ₃	Chlorure d'aluminium
Allyl-TMS	Allyltriméthysilane
α	Alpha
β	Béta
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
BF ₃ •Et ₂ O	Trifluorure de bore complexé à l'éther diéthylique
BH ₃	Hydruure de bore
Binol	1,1-Binaphthol
BINOL ₂ Ti	bis-binol titanoate
Bn	Benzyle
BnBr	Bromure de benzyle
Br	Brome
Bu ₂ BOTf	Triflate de dibutylbore
Bu ₂ SnO	Oxyde de dibutylétain
Bu ₃ SnH	Tributylétain
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butoxyde de potassium

<i>c</i>	Concentration (g/100 mL)
C	Carbone
CaCO ₃	Carbonate de calcium
CBr ₄	Tétrabromométhane
CCM	Chromatographie sur couche mince
CHCl ₃	Chloroforme
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CH ₃ CN	Acétonitrile
(COCl) ₂	Chlorure d'oxalyle
cm	Centimètre
CrCl ₂	Chlorure de chrome (II)
CsF	Fluorure de césium
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
décomp.	Décomposition
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DIPT-Ballyl	Diisopropyltartate allylboronate
DMAP	<i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPA	Azoture de diphenylphosphoryle
Et ₂ O	Éther diéthylique
EtOH	Éthanol
éq.	Équivalent
Et ₃ N	Triéthylamine

H	Hydrogène
H ₂	Dihydrogène
h	Heure
HCl	Acide chlorhydrique
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
HMPA	Hexamethylphosphoramide
HOBt	Hydroxybenzotriazole
Hz	Hertz
Ip _c ₂ Ballyl	<i>B</i> -allyldiisopinocamphéylborane
IR	Infrarouge
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
KF	Fluorure de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
Li	Lithium
LiAlH ₄	Tétrahydroaluminat de lithium
LiBH ₄	Borohydrure de lithium
LiOH	Hydroxyde de lithium
litt.	Littérature
M	Concentration (mol/L)
mCPBA	Acide méta-chloroperbenzoïque
min.	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimolaire
MMtr	4-monométhoxytrityle
Me	Méthyle

MeI	Iodure de méthyle
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
Ms	Mésylate
MsCl	Chlorure de mésylate
MTPA	Acide α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique
<i>m/z</i>	Rapport masse/charge
NaBH ₄	Borohydrure de sodium
NaCl	Chlorure de sodium
NaH	Hydruure de sodium
NaHCO ₃	Bicarbonate de sodium
NaN ₃	Azoture de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
NaOMe	Méthanolate de sodium
Na ₂ CO ₃	Carbonate de sodium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
NiCl ₂	Chlorure de Nickel(II)
nm	Nanomètre
nM	Nanomolaire
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
Nu	Nucléophile
OsO ₄	Tétraoxyde d'osmium
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Pd/C	Palladium sur charbon activé
Pd(OH) ₂ /C	Hydroxyde de palladium sur charbon activé

p.f.	Point de fusion
Ph	Phényle
PMB-Cl	Chlorure de <i>para</i> -méthoxybenzyle
PPh ₃	Triphénylphosphine
PtO ₂	Oxyde de platine
<i>p</i> TSA	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Pyr.	Pyridine
Quant.	Quantitatif
rend.	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM (ESI)	Spectrométrie de masse (électrospray)
SmI ₂	Iodure de samarium(II)
SMHR	Spectrométrie de masse à haute résolution
SnCl ₄	Tétrachlorure d'étain
Tamis mol.	Tamis moléculaire
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TfOH	Acide trifluorométhanesulfonique
THF	Tétrahydrofurane
TiCl ₄	Tétrachlorure de titane
Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	Tétraisopropoxyde de titane
TMEDA	Tétra-méthyl-éthylènediamine
TMSOTf	Triméthylsilyltrifluorométhane sulfonate
Tol.	Toluène
t.p.	Température pièce
TsCl	Chlorure de <i>p</i> -toluènesulfonyle

μL

Microlitre

μM

Micromolaire

RÉSUMÉ

Plusieurs virus et bactéries se servent des récepteurs des parois cellulaires pour adhérer aux cellules et ainsi causer des inflammations ou la formation de métastases et de tumeurs. La synthèse de médicaments à base d'hydrates de carbones se liant préférentiellement aux récepteurs de la paroi des bactéries et virus est essentielle pour empêcher ceux-ci de proliférer dans l'organisme. Les oligosaccharides sont malheureusement hydrolysés en monosaccharides en milieu acide et sous l'effet des enzymes glycosidases. C'est pourquoi les *C*-oligosaccharides, des mimétiques stables en milieu biologique des oligosaccharides, ont attiré l'attention des chercheurs pour la synthèse de nouveaux vaccins et médicaments. Bien que les méthodes actuelles soient assez spécifiques pour la synthèse de certains *C*-oligosaccharides en particulier, une méthode générale serait bien utile pour leur formation. Une méthode pour la synthèse de 4-désoxy-*C*-disaccharide α -D-mannosides et 4-désoxy-aza-*C*-disaccharide α -D-mannosides a été trouvée. La synthèse passe par une réaction de Sakurai pour la formation du *C*- α -D-mannoside. Puis, des saccharides ou azasaccharides ont été bâtis en position α du mannoside de départ par une suite de réactions stéréocontrôlées avec des excès énantiomériques excellents. Entre autre, des allylations stéréosélectives d'aldéhydes avec un acide de Lewis chiral (allylation de Keck), des métathèses de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs, des hydroxylations et des réductions stéréosélectives ont été utilisées. Bien que la méthode de synthèse ne fonctionne pas pour la formation de *C*-trisaccharides, une méthode alternative utilisant l'aldolisation d'Evans a été envisagée. De plus, l'utilisation de cette voie permettrait la formation de saccharides avec des substituants en position 4. L'avancement de la recherche est très prometteur pour l'obtention d'une méthode générale pouvant être appliquée à la synthèse de différents types de *C*-oligosaccharides.

Mots-Clés : oligosaccharide, *C*-disaccharide, aza-*C*-disaccharide, *C*-trisaccharide, allylation de Keck, Esters de Mosher, D-mannose, glycomimétiques.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte

Ce chapitre sera divisé en trois parties. La première traitera brièvement des oligosaccharides, des C-oligosaccharides et de l'importance de ceux-ci. La deuxième fera un bref survol des synthèses de C-oligosaccharides développées jusqu'à maintenant et présentera quelques synthèses intéressantes. La dernière traitera de la problématique et des buts du présent projet.

1.2 Les oligosaccharides

Les oligosaccharides sont une série de monosaccharides (2 à 10) liés par des liaisons glycosidiques. En d'autres mots, ils sont des glycosides dont « l'aglycone » est un sucre au lieu d'un alcool ou d'une autre substance non-glycosidique.¹

Il est bien connu que les hydrates de carbones sont impliqués dans plusieurs évènements clés de la reconnaissance moléculaire, ils sont des composants essentiels de certains récepteurs des parois cellulaires. Ces interactions sont indispensables pour le fonctionnement normal des cellules. Cependant, les bactéries et virus s'en servent pour les infections et pour l'adhésion aux cellules, causant entre autre des inflammations, métastase et tumeurs. Pour empêcher ces bactéries et virus de se lier aux cellules, la synthèse de

¹ Yuan, X.; Linhardt, R. J. *Curr. Topics Med. Chem.* **2005**, 5, 1393.

médicaments à base d'hydrates de carbone se liant préférentiellement à ceux-ci est essentielle.

Malgré leur utilité incontestable dans plusieurs processus biologiques et comme médicaments, les oligosaccharides ont un point faible pouvant grandement nuire à leur utilité comme médicaments : ils s'hydrolysent en monosaccharides en solution acide et en milieu biologique par les enzymes glycosidases. C'est pourquoi le présent travail sera basé sur les C-oligosaccharides, des mimétiques stables d'oligosaccharides.¹

1.3 Les azasaccharides

Les azasaccharides sont des mimétiques de saccharides dont l'oxygène endocyclique a été remplacé par un azote. Ils sont très intéressants du point de vue biologique puisqu'ils inhibent les glycosidases et les glycosyltransférases.² Les azasaccharides ont comme caractéristique de mimer l'état de transition de l'ion oxonium des saccharides normaux puisque, à pH physiologique, l'atome d'azote est protoné.² En tant qu'inhibiteur des glycosidases, les aza-saccharides pourraient avoir des propriétés antivirales³, anticancéreuses⁴ et antidiabétiques⁵.

² Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171; Liu, P. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4717.

³ Karpas, A.; Fleet, G. W. J.; Dwek, R. A.; Petrusson, S.; Namgoog, S. K.; Ramsden, N. G.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 9229; Gruters, R. A.; Neefjes, J. J.; Tersmette, M.; de Goede, R. E.; Tulp, A.; Huisman, H. G.; Miedema, F.; Ploegh, H. L. *Nature* **1987**, *330*, 74; Walker, B. D.; Kowalski, M.; Goh, W. C.; Kozarsky, K.; Krieger, M.; Rosen, C.; Rohrschneider, L.; Haseltine, W. A.; Sodroski, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1987**, *84*, 8120.

⁴ Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215; Spearman, M. A.; Jamieson, J. C.; Wright, J. A. *Exp. Cell. Res.* **1987**, *168*, 116.

⁵ Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. D.; Wingender, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 744; Horii, S.; Fukase, H.; Matsuo, T.; Kameda, Y.; Asano, N.; Matsui, K. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1038.

1.4 Les C-oligosaccharides

Les C-oligosaccharides sont des analogues non naturels des oligosaccharides dont l'oxygène du lien glycosidique a été changé par un groupement méthylène.⁶ Les différents sucres sont séparés par un carbone pour les liens de type (1→1), (1→2), (1→3) et (1→4), et sont séparés par deux carbones pour les liens de type (1→6).⁷

Contrairement aux oligosaccharides, les C-oligosaccharides sont stables en solution acide aqueuse et ne peuvent être hydrolysés par les enzymes en milieu biologique, c'est pourquoi ils sont beaucoup plus intéressants pour la synthèse de nouveaux agents pharmaceutiques. Par exemple, cette modification structurale élimine l'effet *exo*-anomérique, ce qui peut avoir comme effet d'augmenter ou de diminuer l'activité biologique des C-oligosaccharides.⁸ Plusieurs études ont été faites pour voir si les C-oligosaccharides avaient une configuration assez semblable aux O-oligosaccharides pour pouvoir être utilisés comme mimétiques de ces derniers.⁹ Kishi a déterminé que les conformations des O- et C-lactosides étaient pratiquement identiques pour sa liaison avec la lectine d'arachide.⁹ De plus, le groupe de Glaudemans a aussi conclu que les analogues C du β-(1→6)-D-galactan se comportait de la même façon que le glycoside parent pour sa liaison avec des anticorps monoclonaux.¹⁰ Cependant, le groupe de Sinaÿ a démontré que le remplacement de l'oxygène glycosidique par un groupement méthylène élimine la participation de cet oxygène à un important pont hydrogène nécessaire pour une bonne adhérence avec les anticorps monoclonaux.⁸ Dans plusieurs cas, les C-oligosaccharides se lient de façon assez semblable aux O-oligosaccharides, sauf lors de la présence d'effets stériques ou électroniques peu communs. Malgré qu'ils ne peuvent remplacer le O-oligosaccharides dans tous les cas, les C-

⁶ Martin, O. R.; Lai, W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 176

⁷ Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Liu, L.; Shen, J.; Faust, M.; Andreana, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4748.

⁸ Xin, Y.-C.; Zhang, Y.-M.; Mallet, J.-M.; Glaudemans, C. P. J.; Sinaÿ, P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 471.

⁹ Ravishankar, R.; Surolia, A.; Vijayan, M.; Sungtaek, Lim. ; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11299.

¹⁰ Wang, J. ; Kovác, P. ; Sinaÿ, P. ; Glaudemans, C. P. J. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 191.

oligosaccharides ont quand même un grand potentiel comme mimétiques stables de *O*-oligosaccharides dans la fabrication de futurs vaccins et médicaments.

1.5 Méthodes de synthèse de *C*-oligosaccharides

À cause de la grande importance des *C*-oligosaccharides, plusieurs méthodes ont été développées pour leur synthèse. Cette section sera divisée en 5 parties selon les méthodes utilisées pour former les *C*-oligosaccharides, soit utilisant une approche anionique, une approche cationique, une méthodologie de cyclisation, une approche radicalaire ou une approche utilisant le samarium comme agent réducteur. Chaque partie résumera les différentes méthodes utilisées pour la synthèse de *C*-oligosaccharides et quelques synthèses intéressantes seront décrites plus en profondeur.

1.5.1 Approches anioniques

Plusieurs approches anioniques ont été utilisées pour la synthèse de *C*-oligosaccharides. Plus spécifiquement, les méthodes utilisant des anions énolates, des anions vinyliques, des anions acétylures et des anions stabilisés par un groupement nitro, sulfure ou phosphore seront résumées.

Pour ce qui est des méthodes utilisant les anions énolates, le couplage de différents monosaccharides par réactions aldoliques est grandement utilisé. Fraser-Reid et Jarosz ont couplé deux unités monosaccharides par une aldolisation directe entre un aldéhyde et un énolate.¹¹ Le groupe de Vogel a synthétisé plusieurs *C*-disaccharides par aldolisation. Tout d'abord, il assembla un aza-*C*-disaccharide par couplage entre un énolate et un aldéhyde

¹¹ Jarosz, S.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2359.

dérivé d'un azamonosaccharide.¹² Puis, ce groupe a utilisé une réaction d'aldol croisé entre un énolate de lithium et un aldéhyde dérivé d'un sucre pour former un dérivé semblable à un C-disaccharide.¹³ Il a aussi utilisé une aldolisation entre un énolate d'aluminium dérivé de la levoglucosenone et un aldéhyde dérivé d'un sucre pour former un (1→3)-C-disaccharide.¹⁴

Le groupe de Schmidt a utilisé des anions vinyliques en C-1 pour former des C-disaccharides. Comme étape clé il a utilisé une addition d'un aldéhyde dérivé d'un sucre à un mannosaccharide ayant un groupement vinyle C-1-organolithium stabilisé par un sulfoxyde.¹⁵ Il a employé cette même méthodologie pour la formation très efficace d'un analogue du C-tréhalose.¹⁶

Le groupe de Sinaÿ a été le premier à préparer un C-disaccharide, il a d'ailleurs utilisé un anion acétylure pour y arriver. Sa méthode consistait à coupler un alcyne en position 6 d'un sucre avec un monosaccharide ayant une lactone en position anomérique et ensuite de réduire l'hémiacétal formé.¹⁷ Il a aussi utilisé une méthodologie d'addition itérative de lactone entre un acétylure de lithium obtenu à partir d'un sucre et une lactone pour former un C-trisaccharide et un C-tétrasaccharide.⁸ Puis, le groupe de Schmidt a formé un C-disaccharide par la condensation entre un acétylure de lithium provenant d'un monosaccharide et une cétone suivi d'une cyclisation de la partie cétone après formation d'un complexe dicobalt sur acétylène.¹⁸ Ensuite, le groupe de Van Boom a produit un (1→6)- α -C-disaccharide par couplage entre un acétylure de lithium en position 6 d'un α -D-glucose et un époxyde en position anomérique.¹⁹ Finalement, le groupe de Wightman a synthétisé un analogue C-disaccharide du motif α -D-arabinofuranosyl-(1→5)- α -D-arabinofuranosyl de la

¹² Baudat, A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6252.

¹³ Turner, D.; Vogel, P. *Synlett* **1998**, 304.

¹⁴ Zhu, Y.-H.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 31.

¹⁵ Schmidt, R. R.; Preuss, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3409.

¹⁶ Dietrich, H.; Schmidt, R. R. *Liebigs. Ann. Chem.* **1994**, 975.

¹⁷ Rouzaud, D.; Sinaÿ, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1353.

¹⁸ Streicher, H.; Geyer, A.; Schmidt, R. R. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 502.

¹⁹ Leeuwenburgh, M. A.; Timmers, C. M.; Vander Marel, G. A.; Van Boom, J. H.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6251.

paroi cellulaire des mycobactéries par couplage d'un acétylure de lithium dérivé d'un sucre avec une lactone comme étape clé.²⁰

La première synthèse de *C*-disaccharide, qui a été réalisée en 1983 par le groupe de Sinaÿ, est présentée au **Schéma 1.1**. L'aldéhyde connu **1.1** est d'abord transformé en dibromoalcène **1.2**, qui, par traitement avec du *n*-BuLi, a formé l'intermédiaire acétylure **1.3**. L'acétylure **1.3** a ensuite subi une addition nucléophile sur la lactone **1.4**, donnant un mélange du lactol **1.5** au niveau du carbone anomérique. La réduction stéréosélective du lactol **1.5**, suivie d'une hydrogénation des benzyles et de l'alcyne a permis de former le (1→6)- β -disaccharide **1.6**.¹⁷

La méthode du groupe de Sinaÿ réalisée en 1999 pour synthétiser des homologues *C*-oligosaccharides est présentée au **Schéma 1.2**. La méthode consiste à hydrolyser le glycosyde de méthyle **1.11**, obtenue à partir de **1.7** par leur voie de synthèse effectué en 1983, en lactole puis d'oxyder ce lactol en la lactone **1.12**. En répétant la séquence, le *C*-trisaccharide **1.13** et le *C*-tétrasaccharide **1.14** ont été obtenus.⁸

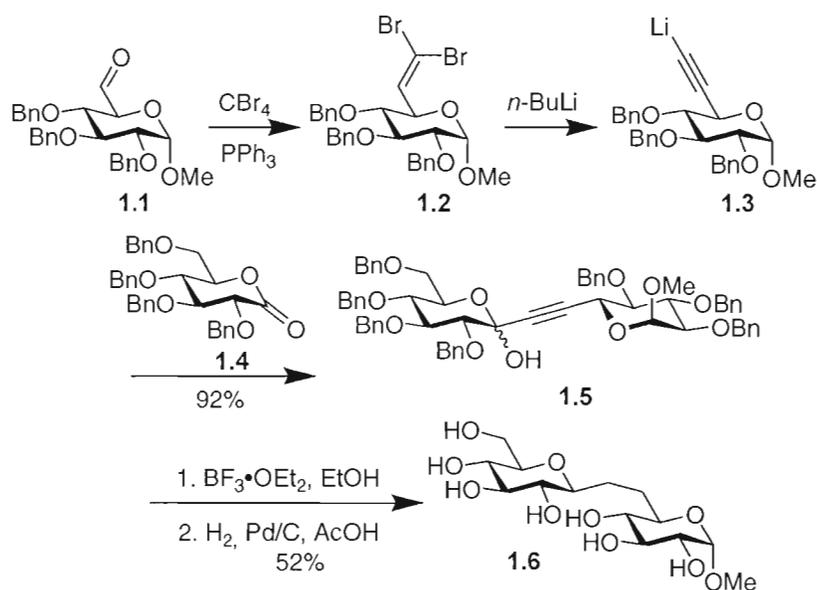


Schéma 1.1 : Synthèse de (1→6)- β -disaccharide par le groupe de Sinaÿ.

²⁰ Aslam, T.; Fuchs, M. G. G.; Le Formal, A.; Wightman, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3249.

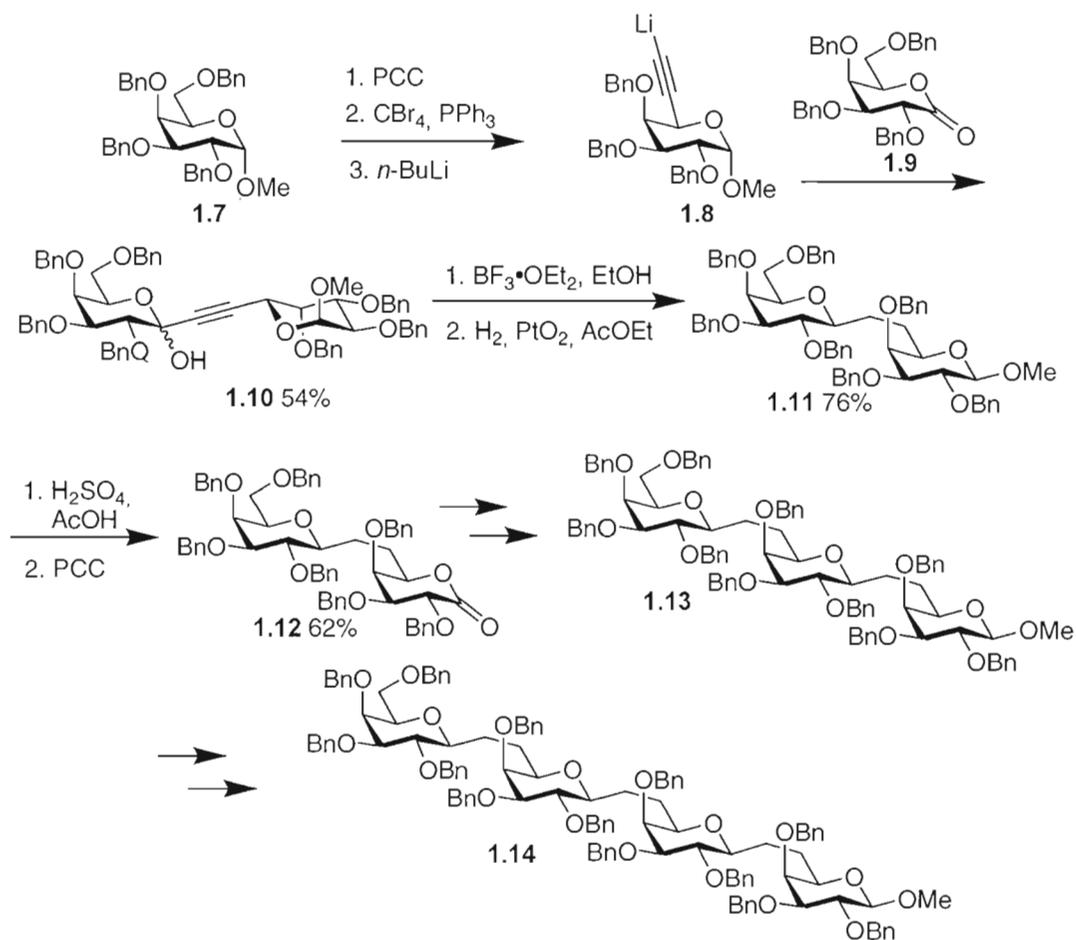


Schéma 1.2 : Synthèse de (1→6)-β-tétrasaccharide par le groupe de Sinay.

Les anions stabilisés par un groupement nitro sont aussi très populaires. Vasella a utilisé un couplage entre deux unités monosaccharides, une ayant un groupement nitro en position anomérique et l'autre un aldéhyde.²¹ Martin a formé des *C*-disaccharides par réaction de nitro-aldol sur des sucres dont un possédait un groupement nitro et l'autre un aldéhyde.^{6,22}

²¹ Baumberger, F; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, *66*, 2210.

²² Spak, S. J.; Martin, R. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 217.

Le groupe de Kobertz a repris la méthode de Martin pour synthétiser le *C*-allolactose.²³ Le groupe de Gurjar a été le premier à synthétiser le α -*C*-D-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 5)- α -D-arabinofuranoside, un segment *C*-disaccharidique du motif *C* de *Mycobacterium tuberculosis* par utilisation de la condensation de type nitro-aldol.²⁴ Witczak a utilisé une réaction d'addition de Michael entre un sucre disposant d'un groupement nitro et une levoglucosenone, cette addition étant dirigée par la stéréochimie de la levoglucosenone.²⁵

Voici deux synthèses utilisant les anions stabilisés par un groupement nitro réalisées par le groupe de Martin en 1993. Le groupe de Martin a publié une méthode basée sur la réaction d'Henry, aussi appelée nitro-aldol, pour former les *C*-disaccharides liés de façons (1 \rightarrow 6) et (1 \rightarrow 1). Le **Schéma 1.3** montre la synthèse du *C*-(1 \rightarrow 6)-disaccharide. Par la réaction d'Henry, l'aldéhyde **1.16** subit une condensation aldolique avec le nitro-sucre **1.15** pour donner **1.17**. Ce dernier subit une déshydratation suivie d'une réduction conjuguée et d'une élimination du groupement nitro par réduction radicalaire pour donner le *C*-disaccharide protégé **1.18**. La déprotection en milieu basique de **1.18** donne le *C*-(1 \rightarrow 6)-disaccharide **1.19**. La synthèse du *C*-disaccharide lié de façon (1 \rightarrow 1) par Martin montrée au **Schéma 1.4** commenc par une condensation aldolique de l'aldéhyde **1.20** avec le nitro-sucre **1.15** pour donner le mélange de nitroalditols **1.21**. La déhydratation de **1.21** fournit le mélange de nitroalcène **1.22**. Le clivage des isopropylidènes suivi d'une cyclisation par addition de Michael interne, d'une élimination du groupement nitro par réduction radicalaire et de déprotections fournit le *C*-(1 \rightarrow 1)-disaccharide **1.23**.⁶

²³ Kobertz, W. R.; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1894.

²⁴ Gurjar, M. K.; Nagaprasad, R. and Ramana, C.V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *43*, 7577.

²⁵ Witczak, Z. J. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2189.

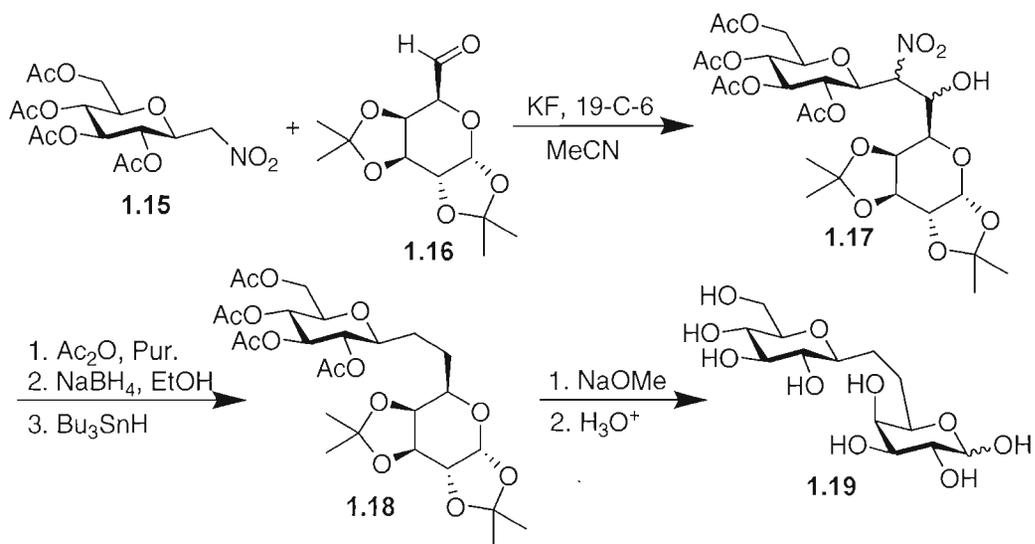


Schéma 1.3 : Synthèse de (1→6)-β-disaccharide par le groupe de Martin.

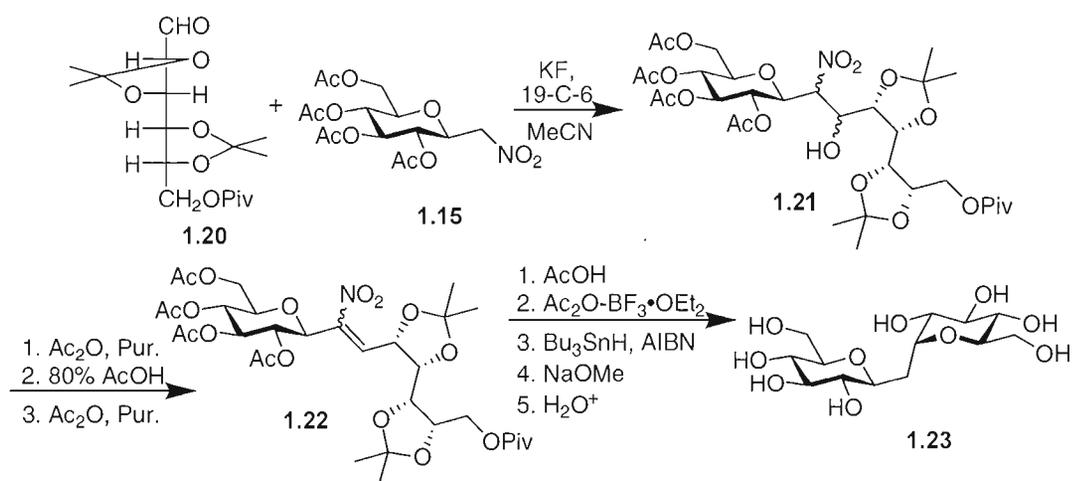


Schéma 1.4 : Synthèse de (1→1)-β-disaccharide par le groupe de Martin.

Deux groupes ont réalisé des synthèses en ayant recours à des anions stabilisés par un groupement sulfure. Tout d'abord, le groupe de Taylor a utilisé la variante de Meyers de la réaction de Ramberg-Bäcklund comme étape clé.^{26,27} Ce même groupe a aussi utilisé une réaction de *C*-glycosidation impliquant une réaction tandem de Horner-Emmons-Wadsworth/addition conjuguée et une réaction tandem de halogénéation/Ramberg-Bäcklund, utilisant la variante de Meyers.²⁸ Puis, le groupe de Norris a couplé une lactone avec un sucre ayant deux groupements phénylthio sur le même carbone pour former un *C*-disaccharide.²⁹

La synthèse *C*-(1→1)-disaccharide du groupe de Taylor réalisée en 1999 utilisant la variante de Meyers de la réaction de Ramberg-Bäcklund est présentée au **Schéma 1.5**. La synthèse commence par le couplage du thiol **1.24** avec l'iodure **1.25**, suivi d'une oxydation à l'aide de mCPBA pour former le sulfone **1.26**. Un mélange des isomères **1.27** est obtenu par la variante de Meyers de la réaction de Ramberg-Bäcklund sur la sulfone **1.26**. Une hydrogénation permet de réduire la liaison double et d'enlever le groupement benzyle, puis une acétylation permet d'obtenir le *C*-(1→1)-disaccharide acétylé **1.28**.²⁶ Cette méthode a été modifiée en 2002 pour permettre la synthèse de *C*-(1→1)-disaccharides ayant un pont de deux carbones entre les sucres (**Schéma 1.6**). Le lactol **1.29** subit tout d'abord une *C*-glycosylation de type Moffat, l'ester formé est réduit en alcool puis transformé en mésylate pour former le sulfonate **1.30**. Ce dernier est couplé au thiol **1.31** puis oxydé pour former la sulfone **1.32**. La variante de Meyers du réarrangement de Ramberg-Bäcklund sur la sulfone **1.32** suivie d'une hydrogénation et d'une acétylation permet d'obtenir le *C*-(1→1)-disaccharide acétylé **1.33** ayant un éthylène au lieu d'un méthylène entre les sucres.²⁷

²⁶ Griffin, F. K.; Paterson, D.; Taylor, R. J. K. *Angew Chem. Int. Engl.* **1999**, *38*, 2939.

²⁷ Paterson, B. E.; Griffin, F. K.; Alcaraz, M.-L.; and Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1323.

²⁸ McAllister, G. D.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1387.

²⁹ McCartney, J. L.; Christopher, T. M.; Cicchillo, R. M.; Bernardina, M. D.; Wagner, T. R.; Norris, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10152.

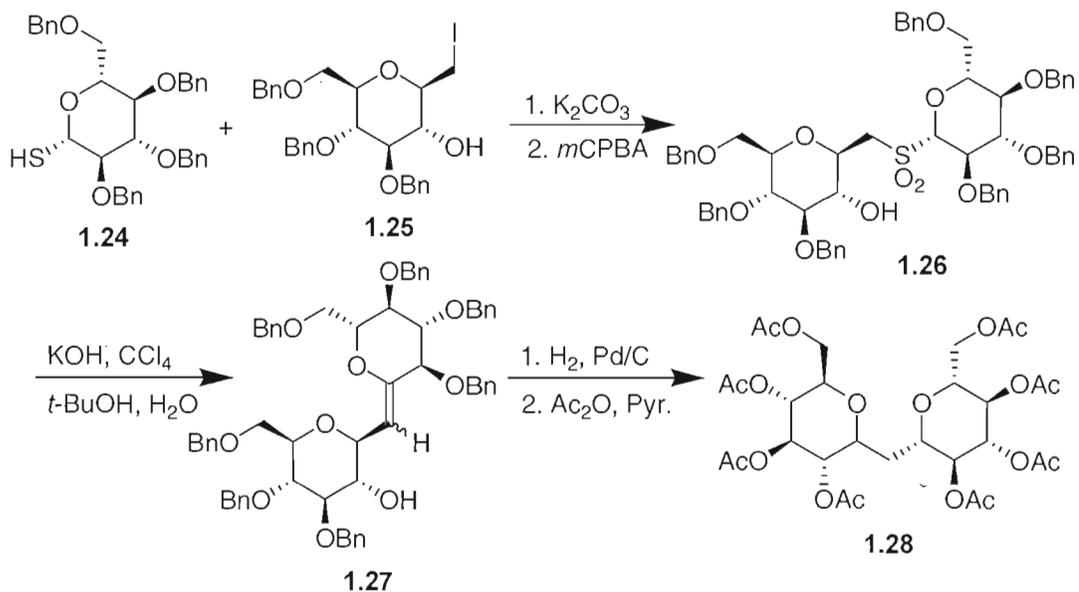


Schéma 1.5 : Synthèse de (1→1)-β-disaccharide par le groupe de Taylor.

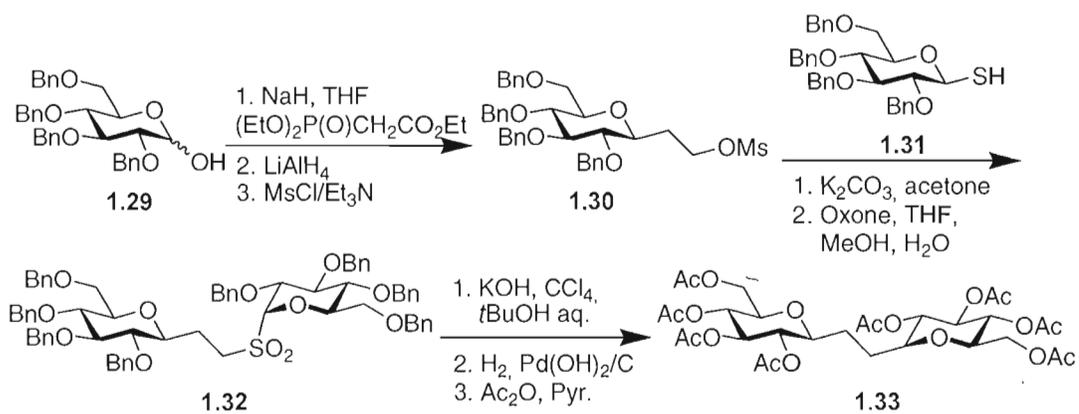


Schéma 1.6 : Synthèse de (1→1)-β-disaccharide par le groupe de Taylor.

Quant aux réactions utilisant un anion stabilisé par un groupement phosphore, la réaction venant automatiquement à l'esprit est la réaction de Wittig. Le groupe de Dondoni a synthétisé plusieurs β -D-(1 \rightarrow 6)-C-disaccharides et α -D-(1 \rightarrow 6)-C-disaccharides par réaction de Wittig entre un aldéhyde dérivé d'une sucre et un ylure provenant d'un iodure de phosphonium sur un monosaccharide suivie d'une réduction de l'alcène formé.³⁰ Utilisant la même méthodologie, il a aussi synthétisé des C-trisaccharides et des C-tétrasaccharides.³¹ Cette méthode a ensuite été modifiée en 2003 pour permettre la synthèse de C- α -(1 \rightarrow 5)-D-oligoarabinofuranosides.³² Le groupe de Colinas a aussi publié une méthode utilisant la réaction de Wittig comme étape clé pour la formation de C-disaccharides et a aussi glycosylé davantage ceux-ci pour obtenir des C,O-trisaccharides.³³

La méthode de Dondoni pour la synthèse de C-trisaccharides et C-tétrasaccharides réalisé en 1998 est présentée au **Schéma 1.7**. La synthèse commence par une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **1.34** et l'iodure de phosphonium **1.35** pour donner l'alcène **1.36**. La déprotection du TBDPS suivie de la réduction de l'alcool formé donne l'aldéhyde **1.37**. Par répétition des étapes précédentes, il obtient les dérivés alcènes du C-trisaccharide et C-tétrasaccharide, qui par hydrogénation, déprotection et acétylation donnèrent des C-saccharides comme le C-tétrasaccharide **1.39**.³¹

³⁰ Dondoni, A.; Zuurmond, H. M.; Bascarate, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8114.

³¹ Dondoni, A.; Kleban, M.; Zuurmond, H.; Marra, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7991.

³² Dondoni, A.; Marra, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4067.

³³ Colinas, P. A.; Ponzinibbio, A.; Lieberknecht, A.; and Bravo, R. O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7985.

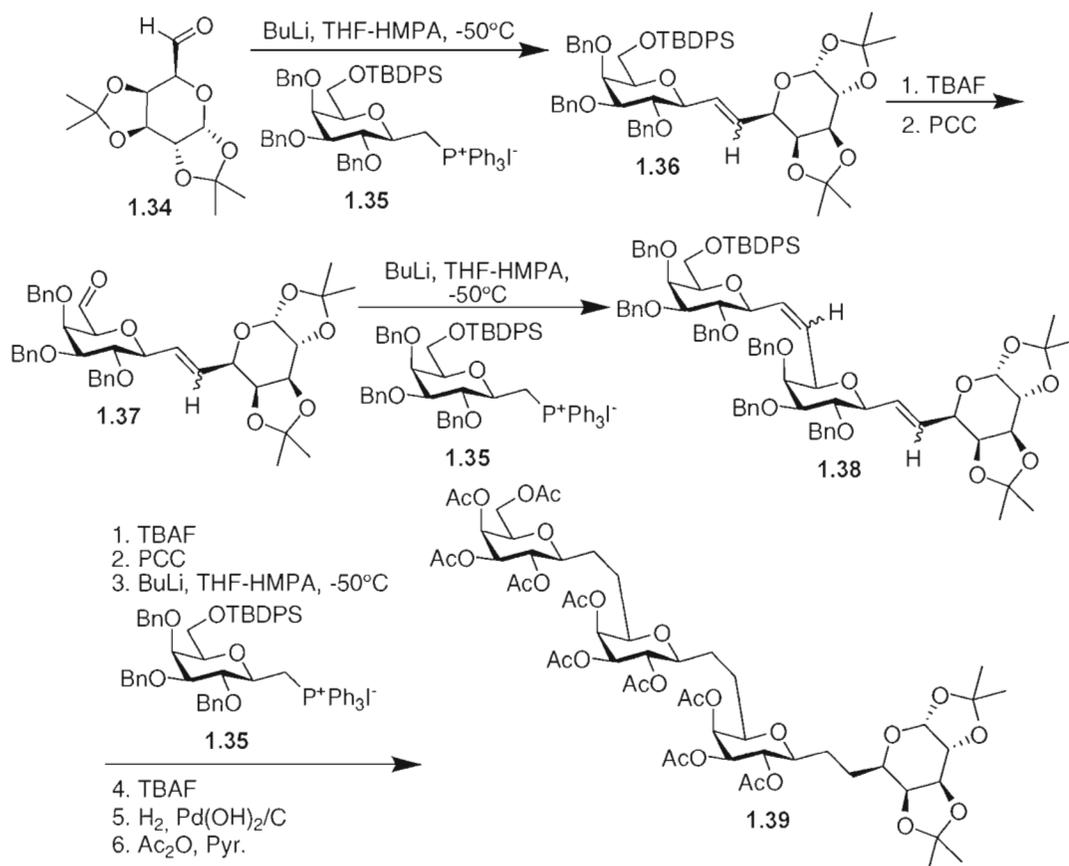


Schéma 1.7 : Synthèse de (1→6)-β-tétrasaccharide par le groupe de Dondoni.

1.5.2 Approches cationiques

Certains ont utilisé des méthodes impliquant la formation de cations anomériques suivi par la capture avec un nucléophile dérivé d'un sucre. Le groupe de Nicotra a traité un *exo*-glycal avec du BF₃•OEt₂ pour former partiellement un ion oxonium qui est ensuite attaqué par l'éther d'énol pour former un α-C-disaccharide.³⁴ Le groupe d'Isobe a utilisé une réaction de alkylation comme étape clé. Il a synthétisé un composé semblable à un C-

³⁴ Lay, L.; Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G.; Caneva, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1304.

disaccharide par double C-glycosylation entre du bis-silylacétylène et un glycal.³⁵ Il a aussi synthétisé un α -acétylène glycoside par couplage d'un silylpropargyle dérivé d'un sucre avec un D-glucal.³⁶

1.5.3 Méthodologies de cyclisation

Une autre voie pour synthétiser des C-disaccharides est de coupler un monosaccharide avec une chaîne de carbone, puis de cycliser cette chaîne. Cette section sera divisée en quatre sous-sections, soit Wittig-cyclisation, addition anionique-cyclisation, estérification-cyclisation et extension de cycle-cyclisation.

Le groupe de Kishi a utilisé la réaction de Wittig pour ajouter une chaîne de carbone hydroxylée protégée à un monosaccharide pour ensuite faire la cyclisation pour obtenir un C-disaccharide.³⁷ Ce même groupe a couplé un diène ester à un monosaccharide par réaction de Wittig, a ensuite formé les hydroxydes par osmylation et réduction puis a cyclisé pour obtenir un mélange de plusieurs C-disaccharides.³⁸

La méthode de Wittig-osmylation réalisée par le groupe d'Armstrong en 1994 pour synthétiser une petite librairie de C-(1 \rightarrow 6)-disaccharides est présentée au **Schéma 1.8**. La synthèse commence à partir du C-glucoside allylé **1.40**, auquel il fait subir une hydroboration suivie d'une oxydation de Swern. L'aldéhyde obtenu subit une réaction de Wittig avec l'ester **1.41** puis ce dernier est traité à l'iode pour obtenir l'aldéhyde **1.42**. Une osmylation suivie d'une réduction au DIBAL-H donne un mélange des lactols **1.43** à **1.46** séparable par colonne. Après déprotection des lactols, les différents C-(1 \rightarrow 6)-disaccharides **1.47** à **1.50** sont obtenus.⁴³

³⁵ Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, S.; Nishikawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2665.

³⁶ Saeeng, R.; Sirion, U.; Sahakitpichan, P.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6211.

³⁷ Babirad, S. A.; Wang, Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1370; Wang, Y.; Babirad, S. A.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 468.

³⁸ Armstrong, R. W.; Sutherlin, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7743.

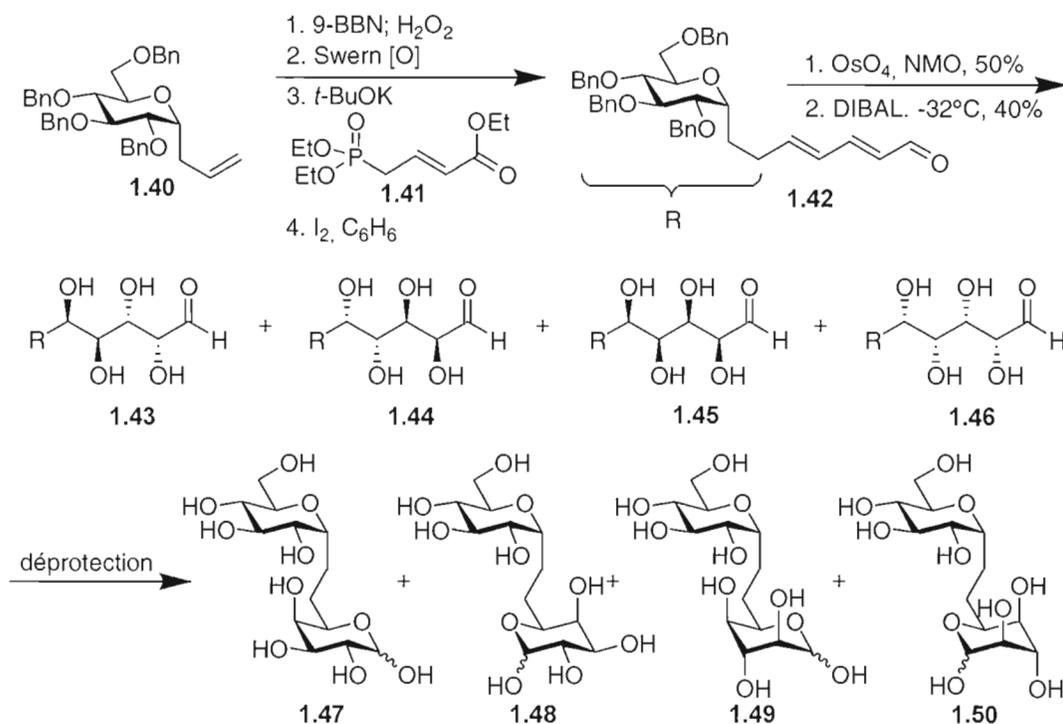


Schéma 1.8 : Synthèse de (1→6)- α -disaccharide par le groupe d'Armstrong.

Plusieurs groupes ont utilisé une approche d'addition anionique-cyclisation pour synthétiser des *C*-oligosaccharides. Tout d'abord, le groupe de Kishi a fait une addition nucléophile par réaction de Kishi-Nozaki d'un monosaccharide et d'un aldéhyde pour ensuite cycliser la chaîne ajoutée après quelques modifications.³⁹ Ce groupe a aussi synthétisé un trisaccharide utilisant la réaction d'aldolisation pour coupler l'aldéhyde puis une deuxième aldolisation pour coupler un troisième monosaccharide.⁴⁰ Puis, le groupe d'Armstrong synthétisa une petite librairie de *C*-trisaccharides en utilisant une approche combinatoire de type déconvolution récursive.⁴¹ La déconvolution récursive est une méthode qui consiste à ne pas mettre en réaction une partie des produits qui sera entreposée, après chaque étape de

³⁹ Wei, A.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 88.

⁴⁰ Haneda, T.; Goekjian, P. G.; Kim, S. H.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 490.

⁴¹ Armstrong, R. W.; Sutherlin, D. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5267.

partage et par souci de gain de temps, et sera utilisée au moment de la re-synthèse. Ensuite, le groupe de Schmidt a synthétisé le *C*-disaccharide Neu5Ac- α -(2,3)-Gal, soit un *C*-analogue d'un motif important dans les glycosphingolipides. Il a utilisé une addition d'un organolithien dérivé d'un sucre à une chaîne aldéhyde et, après quelques modifications, il a fait une cyclisation électrophile de manière stéréosélective pour obtenir le *C*-disaccharide voulu après quelques étapes supplémentaires.⁴²

Le **Schéma 1.9** présente la synthèse de *C*-disaccharides réalisée par le groupe de Kishi en 1994 en utilisant la réaction de Kishi-Nozaki, soit une addition nucléophile d'un iodoalcyne sur un aldéhyde. La synthèse commence avec le couplage de l'iodoalcyne **1.51** avec l'aldéhyde **1.52** pour donner **1.53**. La liaison triple est ensuite réduite en alcène, cet alcène est dihydroxylé avec du tétraoxyde d'osmium, puis les alcools sont protégés sélectivement pour donner **1.54**. L'acétonide **1.54** est changé en l'époxyde **1.55** par des méthodes standards suivies d'une déprotection du groupement PMB. Une cyclisation catalysée par l'acide *p*-toluènesulfonique sur l'époxyde **1.55** suivie d'une protection sélective de l'alcool primaire formé donne le disaccharide **1.56**. Une inversion de configuration de l'alcool en position C-2 et une déprotection générale donne le *C*-(1 \rightarrow 1)-disaccharide **1.57**.⁴³

Le groupe de Postema a utilisé une méthode d'estérification-cyclisation pour former différents *C*-oligosaccharides liés de façon variée. La méthode pour former un (1 \rightarrow 6)- β -disaccharide est présentée au **Schéma 1.10**. L'acide **1.63** est formé par une extension de chaîne du dérivé monosaccharide déprotégé en C-6 **1.60** en 4 étapes. Le composé **1.60** est oxydé en l'aldéhyde **1.61** par oxydation de Swern. l'aldéhyde **1.61** subit une réaction de Wittig suivie d'une réduction de l'alcène pour former l'ester **1.62** qui est finalement saponifié en l'acide **1.63**. L'acide **1.63** est ensuite estérifié avec l'alcool **1.59**, formé par réaction de Wittig sur le lactol **1.58**, pour donner l'ester **1.64**. La méthylation de l'ester **1.64** par méthode standard fournit **1.65** qui est traité avec le catalyseur de Schrock pour produire le *C*-disaccharide glycal **1.66** par métathèse de fermeture de cycle. Le *C*-disaccharide glycal **1.66** subit ensuite un hydroboration suivi d'une déprotection des groupements benzyles puis d'une

⁴² Notz, W.; Hartel, C.; Waldscheck, B.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4250.

protection par des groupements acétyles pour former le *C*-disaccharide protégé **1.67**.⁴³ Utilisant cette même méthode ou une méthode semblable, ce groupe a synthétisé plusieurs autres *C*-oligosaccharides, comme des (1→4)-β-*C*-disaccharides⁷, des (1→1)-β-*C*-disaccharides, des (1→2)-β-*C*-disaccharides, des (1→3)-β-*C*-disaccharides⁴⁴ et des (1→6)-β-(1→4)-β-(1→1)-β-*C*-tétrasaccharides⁴⁵.

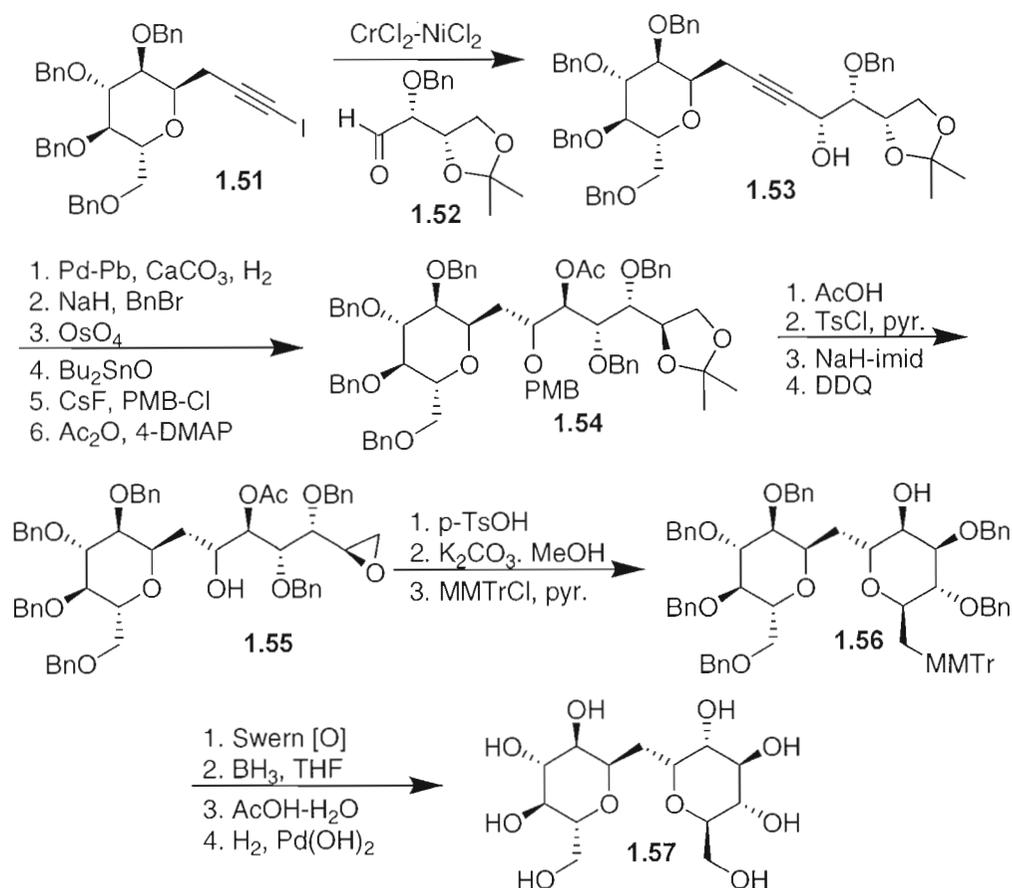


Schéma 1.9 : Synthèse de (1→1)-β-disaccharide par le groupe de Kishi.

⁴³ Postema, M. H. D.; Calimente, D.; Liu, L.; Behrmann, T. L.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6061.

⁴⁴ Postema, M. H.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8602.

⁴⁵ Postema, M. H.; Piper, J. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7395.

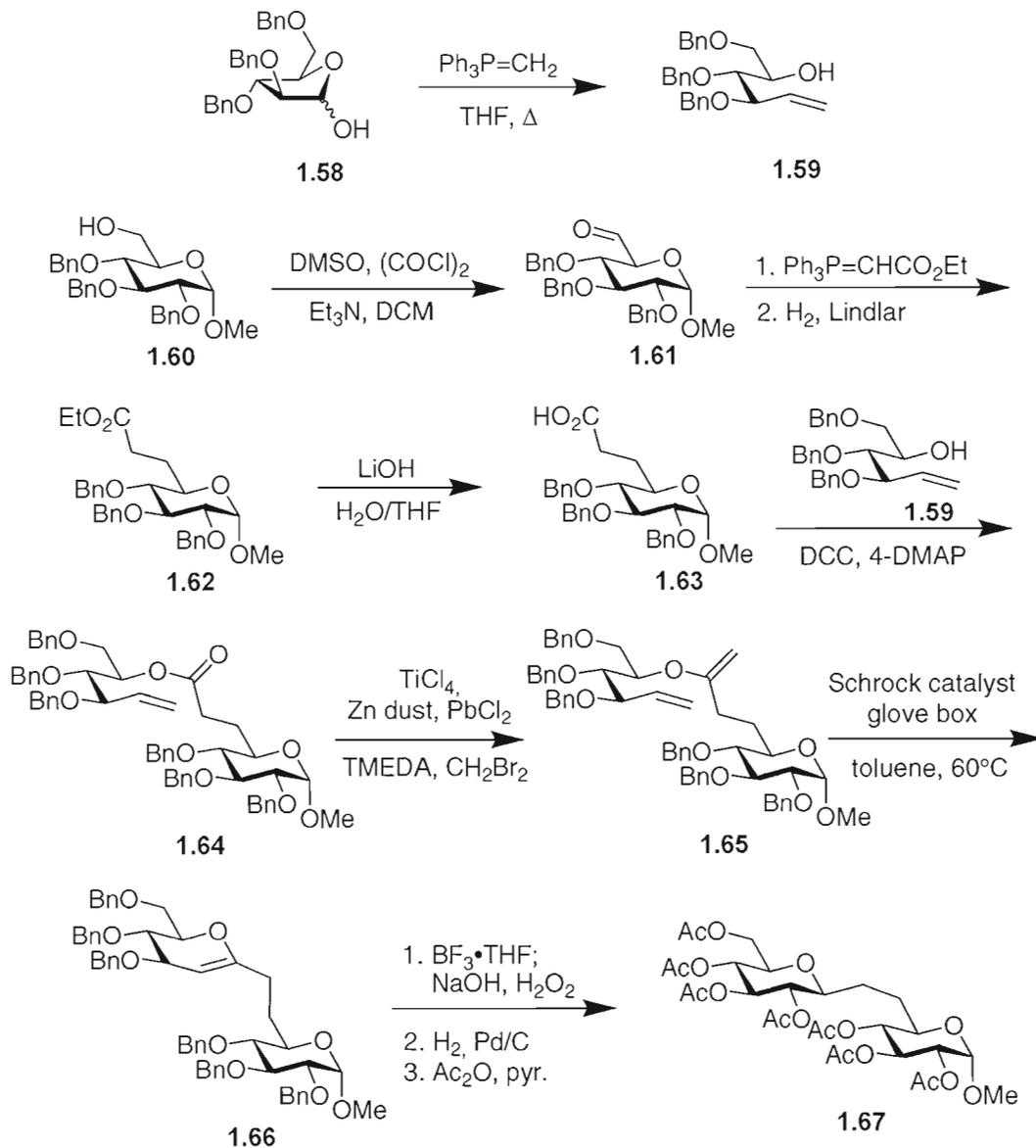


Schéma 1.10 : Synthèse de (1→6)-β-disaccharide par le groupe de Postema.

Le groupe de Nelson a développé une stratégie d'extension de cycle-cyclisation pour former des C-disaccharides. Il a transformé le 1,4-di(furan-2-yl)butane-1,4-diol en un dérivé

di(dihydropyrane) pour ensuite le fonctionnaliser de manière stéréosélective pour former plusieurs C-disaccharides.⁴⁶

1.5.4 Approches radicalaires

La voie des réactions de type radicalaires sera divisée en deux parties, soit intermoléculaire et intramoléculaire.

Le groupe de Giese a été le premier à utiliser une approche radicalaire intermoléculaire pour la synthèse de C-disaccharides. Il a utilisé une addition de Michael entre un radical anomérique et une énone comme étape clé de la formation du C-disaccharide.⁴⁷ Le groupe de Witczak a additionné un radical dérivé d'un monosaccharide à la levoglucosenone pour former un 3-désoxy-(1→4)-β-C-disaccharide.⁴⁸ Le groupe de Vogel a formé un α-C-(1→3)-mannopyranoside de la N-acétylgalactosamine par addition d'un radical dérivé d'un sucre sur une énone comme étape clé.⁴⁹ Ce groupe a aussi synthétisé un α-C-(1→2)-L-fucopyranoside du D-galactopyranoside en quelques étapes suivant une fucosidation de Giese d'une énone racémique sur le α-L-bromoacetofucose.⁵⁰

Le groupe de Sinay a utilisé une approche radicalaire intermoléculaire pour synthétiser un α et un β-C-disaccharide. Il a développé une méthode utilisant une liaison entre deux dérivés de sucre par un diisopropylsilyle puis formation de la liaison C-C entre les

⁴⁶ Nelson, A. *New J. Chem.* **2004**, 28, 771.

⁴⁷ Giese, B.; Witzel, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 450.

⁴⁸ Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chojnacki, J. *Carb. Res.* **1997**, 301, 167.

⁴⁹ Vogel, P. *Current Org. Chem.* **2000**, 4, 455.

⁵⁰ Viodé, C.; Vogel, P. *J. Carb. Chem.* **2001**, 20, 733.

monosaccharides par traitement avec Bu_3SnH et AIBN.⁵¹ Il a aussi synthétisé des β -C-disaccharide par cette méthode en utilisant une liaison faite par un pont diméthylsilyle.⁵²

1.5.5 Samarium comme agent réducteur

Le premier à utiliser l'iodure de samarium pour la formation de C-glycoside est le groupe de Beau. Il a traité un dérivé sulfone d'un monosaccharide avec du SmI_2 pour obtenir un intermédiaire nucléophile qu'il a fait réagir avec une cétone pour obtenir des α -C-mannopyranosidiques.⁵³ Ce groupe a utilisé une réaction de samarium-Reformasky entre un aldéhyde dérivé d'un sucre et un dérivé sulfure de 2-pyridyle de l'acide *N*-acétylneuraminique pour produire un mimétique C-disaccharide de l'antigène SialylTn.⁵⁴ Quant à lui, le groupe de Linhardt a synthétisé le α -D-Neu5Ac-(2→6)- α -D-GalNAc-(1→O)-Ser, un C-analogue de l'antigène SialylTn, par couplage avec du SmI_2 d'un aldéhyde et d'une sulfone neuraminique acide tous les deux dérivés de monosaccharides.⁵⁵ Ce groupe a aussi formé un précurseur acide *N*-acétylneuraminique C-disaccharide de l'analogue C-glycoside des gangliosides GM4 et GM3 par couplage avec de l'iodure de Samarium(II) entre la sulfone d'acide *N*-acétylneuraminique avec le dérivé 3-formyl galactopyranoside.⁵⁶

Le **Schéma 1.11** présente la synthèse de l'acide *N*-acétylneuraminique C-disaccharide réalisée par le groupe de Linhardt en 1997.⁵⁷ Il a couplé la sulfone de pyridyle **1.68** avec l'aldéhyde **1.69** en présence de SmI_2 pour former l'acide *N*-acétylneuraminique C-disaccharide **1.70** comme seul isomère avec un rendement excellent.

⁵¹ Xin, Y. C.; Mallet, J. M.; Sinaÿ, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 864; Petitou, M.; Herault, P.; Lormeau, J.-C.; Helmboldt, A.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P.; Herbert, J.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1509; Sinaÿ, P. *Pure. Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1495; Sinaÿ, P. *Pure. Appl. Chem.* **1998**, *70*, 407.

⁵² Sinaÿ, P. *Pure. Appl. Chem.* **1998**, *69*, 459.

⁵³ Mazéas, D.; Skrydstrup, T.; Doumeix, O.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1383.

⁵⁴ Abdallah, Z.; Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5209.

⁵⁵ Kuberan, B.; Sikkander, S. A.; Tomiyama, H.; Linhardt, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2073.

⁵⁶ Bazin, H. G.; Du, Y.; Polat, T.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7254.

⁵⁷ Vlahov, I. R.; Vlahova, P. I.; Linhardt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1480.

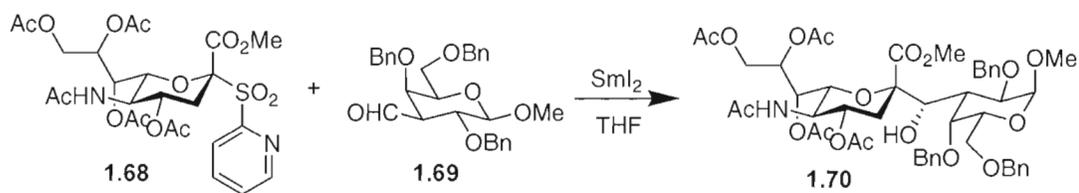


Schéma 1.11 : Synthèse de l'acide *N*-acétylneuraminique *C*-disaccharide par le groupe de Lindhardt.

1.6 But de la recherche

Malgré l'existence de plusieurs méthodes pour synthétiser des *C*-oligosaccharides, les méthodes connues sont plutôt spécifiques à une situation particulière, très peu d'entre elles peuvent être considérées comme une méthode générale pouvant être appliquée à la formation de divers *C*-oligosaccharides. Il serait donc très intéressant d'avoir une méthode générale pouvant être appliquée à la synthèse de n'importe quel *C*-oligosaccharide.

1.6.1 Objectif général

Le but du présent travail est donc de synthétiser des *C*-oligosaccharides de façon stéréocontrôlée en bâtissant des sucres sur le monosaccharide de départ afin d'avoir une méthode plus générale permettant plus de liberté dans la formation des *C*-oligosaccharides que les méthodes connues jusqu'à présent. De plus, la méthode trouvée doit aussi être légèrement modifiée et testée pour voir si elle peut aussi servir pour la formation d'analogues aza-*C*-oligosaccharides.

La voie de synthèse trouvée permettra la construction de *C*-oligosaccharides de façon stéréocontrôlée avec une grande liberté dans la création de tous les centres chiraux des

saccharides formés. De plus, elle permettra la formation d'oligosaccharides composés de saccharides D ou L et d'azasaccharides D ou L, liés à n'importe quelle position et à partir de n'importe quel sucre de départ.

1.6.2 Objectifs spécifiques

Le premier volet consiste à la synthèse de 4-désoxy-*C*-disaccharides de mannose à partir du α -D-mannopyranoside de méthyle disponible commercialement. Tout d'abord, la synthèse de 4-désoxy-*C*-disaccharides liés de façon (1 \rightarrow 1) sera faite. La méthode commence par la formation d'un aldéhyde en position anomérique du mannose par une réaction de Sakurai suivie d'une ozonolyse. Plusieurs réactions d'allylation seront ensuite testées (Brown, Roush, Keck) afin d'obtenir la meilleure sélectivité pour cette réaction. La configuration de ces alcools sera déterminée par la méthode empirique des esters de Mosher. Puis, une acryloylation, une métathèse de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs et une dihydroxylation de Upjohn sera faite. Finalement, une protection des alcools puis une réduction de la lactone mènera aux 4-désoxy-*C*-disaccharides voulus. La même méthode sera utilisée pour la formation de 4-désoxy-*C*-disaccharides liés de façon (1 \rightarrow 6) à partir d'un aldéhyde allongé d'un carbone. Ce nouvel aldéhyde sera formé par une réaction de Sakurai sur le α -D-mannopyranoside de méthyle, suivie d'une hydroboration et d'une oxydation de Swern. Cette modification montrera la liberté avec laquelle cette méthode peut être utilisée par rapport au positionnement de la liaison entre les deux unités saccharides. Finalement, la réaction d'aldolisation d'Evans sera utilisée comme remplacement de l'allylation pour permettre la formation *C*-disaccharides ayant un substituant en position 4.

Le second volet consiste à la formation d'analogues aza-*C*-oligosaccharides. Les alcools allyliques synthétisés lors de la formation des 4-désoxy-*C*-disaccharides de mannose subiront tout d'abord une substitution de l'alcool par un azoture, suivie d'une réduction de cet azoture, pour ensuite continuer avec la même suite de réaction que pour la formation des 4-

désoxy-*C*-disaccharides. Cela permettra de voir si le fait de changer le futur oxygène endocyclique par un azote a une quelconque influence sur la suite de la méthode et ainsi déterminer si la méthode est viable pour la formation de différents aza-*C*-oligosaccharides.

Le dernier volet consiste à la synthèse de *C*-trisaccharides. La méthode sera utilisée une seconde fois sur les 4-désoxy-*C*-disaccharides de mannose pour former des *C*-trisaccharides dont deux des unités saccharides ont complètement été synthétisées de façon stéréosélective. Cela permettra de voir si la méthode peut aussi servir à la formation d'homologues plus longs que des *C*-disaccharides.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE DE C-DISACCHARIDES

2.1 Introduction

La synthèse de C-saccharides a fait l'objet de nombreuses recherches dû au grand nombre d'applications de ceux-ci dans la création de nouveaux vaccins et médicaments stables en milieu biologique. Ce chapitre traitera de la synthèse de 4-désoxy- α -C-disaccharides de mannose, tout d'abord par la synthèse de α -C-disaccharides liés de façon (1 \rightarrow 1), puis liés de façon (1 \rightarrow 6), pour terminer avec une façon de former ces C-disaccharides avec un substituant en position 4.

2.2 Synthèse de 4-désoxy-C-disaccharides de mannose liés de façon (1 \rightarrow 1)

Cette section traitera de la synthèse de 4-désoxy- α -C-disaccharides de mannose liés de façon (1 \rightarrow 1). La stratégie de synthèse considérée est présentée à la **Figure 2.1**. Elle consiste à bâtir le second sucre du disaccharide avec une allylation de façon diastéréocontrôlée sur l' α -C-aldéhyde du mannose afin de former la chiralité D ou L voulue du second sucre, ensuite d'acryloyler l'alcool, puis de former le cycle avec une métathèse de fermeture de cycle pour finalement hydroxyler l'alcène de façon stéréocontrôlée pour former lactone voulue, cette lactone étant un précurseur direct du 4-désoxy- α -C-disaccharide de mannose.

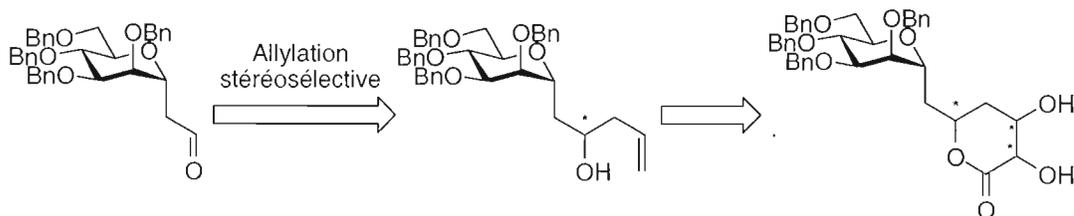


Figure 2.1 : Stratégie de synthèse pour la préparation de 4-désoxy-C-disaccharides.

2.2.1 Synthèse de l'aldéhyde de départ

La synthèse de l'aldéhyde de départ **2.4** (**Schéma 2.1**) a commencé par la benzylation⁵⁸ du α -D-mannopyranoside de méthyle **2.1** disponible commercialement en utilisant le bromure de benzyle en présence d'hydrure de sodium dans le *N,N*-diméthylformamide avec une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium. Le *tétra-O*-benzyl- α -D-mannopyranoside de méthyle **2.2** obtenu a subi ensuite une réaction de Sakurai⁵⁹ avec l'allyltriméthylsilane en présence de triflate de triméthylsilyle dans l'acétonitrile à 0°C pour donner le 3-*C*-(6-*O*-acétyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-1-propène **2.3** avec un rendement de 68% en l'isomère α . Le 3-*C*-(6-*O*-acétyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-1-propène **2.3** a subi finalement une ozonolyse afin d'obtenir le *C*-aldéhyde **2.4** avec un rendement de 95%.

⁵⁸ Iversen, T.; Bundle, K. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 1240.

⁵⁹ Girard, C.; Miramon, M.-L.; de Solminibac, T; Herscovici, J. *Carbohydr. Res.*, **2002**, 337, 1769.

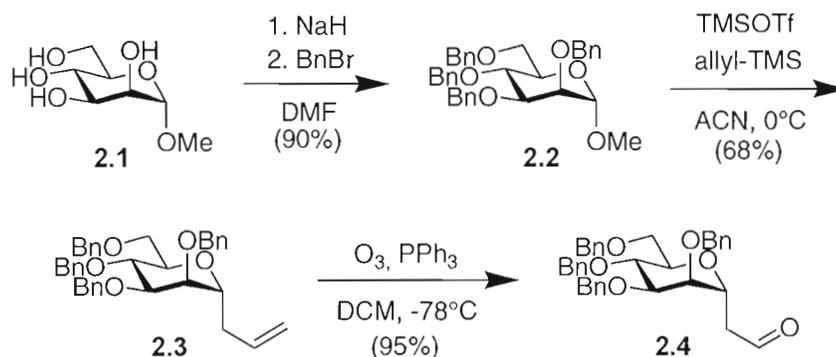


Schéma 2.1 : Synthèse du C-aldéhyde **2.4** à partir du α -D-mannopyrannoside de méthyle.

La stéréosélectivité de la réaction de Sakurai est contrôlée par l'effet anomérique. L'effet anomérique est présenté à la **Figure 2.2**, avec la forme α numéroté de **A1** à **A3**, la forme β numéroté de **B1** à **B3**, l'effet endo-anomérique en gris et l'effet exo-anomérique en noir. L'effet anomérique est la stabilisation encourue par la délocalisation d'un des doublets libres de l'oxygène endocyclique vers l'orbitale σ^* antiliante du lien C-O anomérique pour l'effet endo-anomérique et de l'oxygène anomérique vers l'orbitale σ^* antiliante du lien C-O endocyclique pour l'effet exo-anomérique. Pour les *O*-oligosaccharides, les structures **B1** et **B2** sont stabilisées par l'effet *exo*-anomérique. **B3** n'est pas stabilisée par un effet anomérique et est déstabilisée par la répulsion des dipôles entre l'oxygène anomérique et endocyclique. **A1** et **A2** sont stabilisées par les effets *endo* et *exo*-anomériques mais **A2** subit un encombrement stérique. **A3** est stabilisée par l'effet *endo*-anomérique. Pour les *C*-oligosaccharides, l'effet *exo*-anomérique est inexistant donc seul l'effet *endo*-anomérique peut être considéré, il n'y a pas non plus d'effet de répulsion des dipôles entre l'oxygène endocyclique et l'oxygène anomérique défavorisant la forme β . Donc, par l'effet *endo*-anomérique, la forme la plus stable est la forme α , expliquant la stéréosélectivité de la réaction.

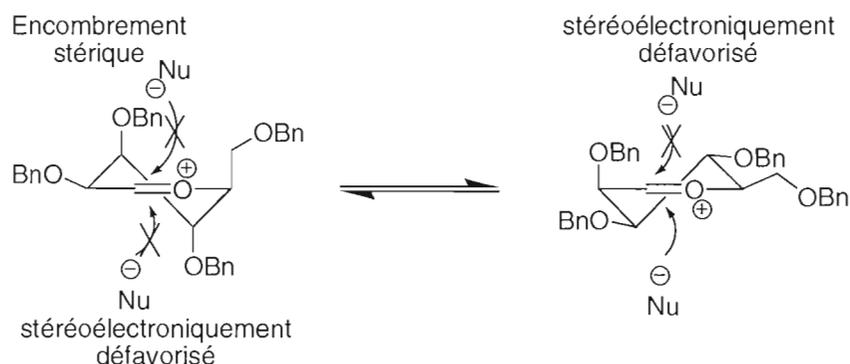


Figure 2.3 : Conformères possibles pour la réaction de Sakurai.

Avec le *C*-aldéhyde **2.4** en main, la prochaine étape clé de la synthèse était l'allylation de cet aldéhyde afin de pouvoir créer un sucre de stéréochimie *D* ou *L* avec une très bonne stéréosélectivité.

2.2.2 Allylation stéréosélective par chélation d'acides de Lewis

La première voie testée pour avoir une allylation stéréocontrôlée a été la chélation d'acide de Lewis sur des β -alkoxyaldéhydes. Selon Reetz, les β -alkoxyaldéhydes chiraux réagissent avec différents *C*-nucléophiles en présence d'un acide de Lewis pour former le produit contrôlé par chélation. Le mécanisme de cette réaction est montré au **Schéma 2.3**. Selon ce mécanisme, le produit d'allylation obtenu par chélation sur l'aldéhyde **2.5** devrait être l'alcool **2.6** de configuration *S* (**Schéma 2.2**).⁶² En appliquant le même mécanisme sur l'aldéhyde **2.4**, il serait possible d'obtenir l'alcool **2.8** de configuration *S* avec une bonne stéréosélectivité.

⁶² Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A.; *Tet. Lett.* **1984**, 25, 729.

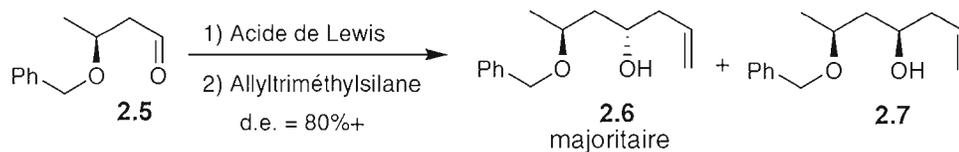


Schéma 2.2 : Allylation par chélation d'acide de Lewis sur l'aldéhyde **2.5**.

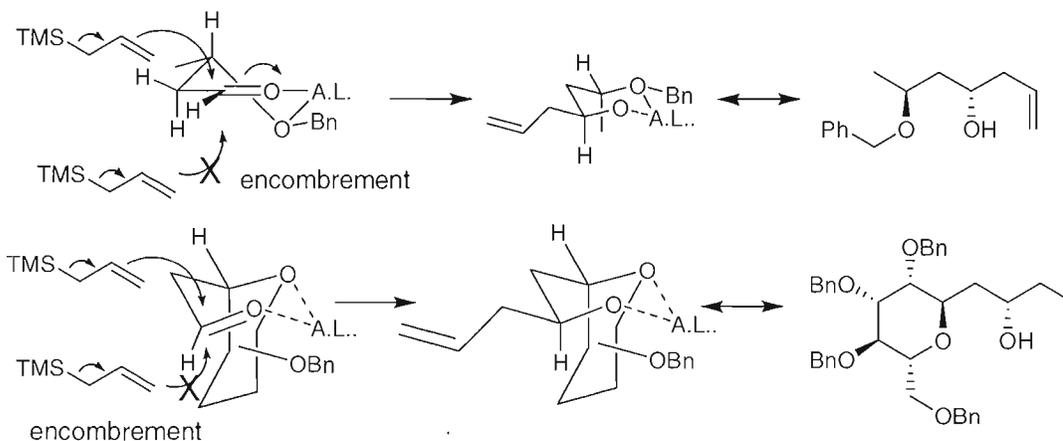


Schéma 2.3 : Mécanisme de l'allylation par chélation d'acide de Lewis.

La réaction d'allylation par chélation d'acide de Lewis sur un β -alkoxyaldéhyde est montrée au **Schéma 2.4**. L'aldéhyde **2.4** est mis en présence d'un acide de Lewis à -78°C pour permettre la chélation de celui-ci, puis l'allyltriméthylsilane est ajouté pour permettre l'allylation. Les différents acides de Lewis utilisés sont présentés au **Tableau 2.1** avec leurs rendements et ratios. L'alcool obtenu majoritairement est bien celui de configuration *S* (la méthode de détermination de la configuration sera expliqué à la **section 2.2.5**) comme prévu mais les ratios sont très mauvais et les rendements varient grandement d'un acide de Lewis à l'autre.

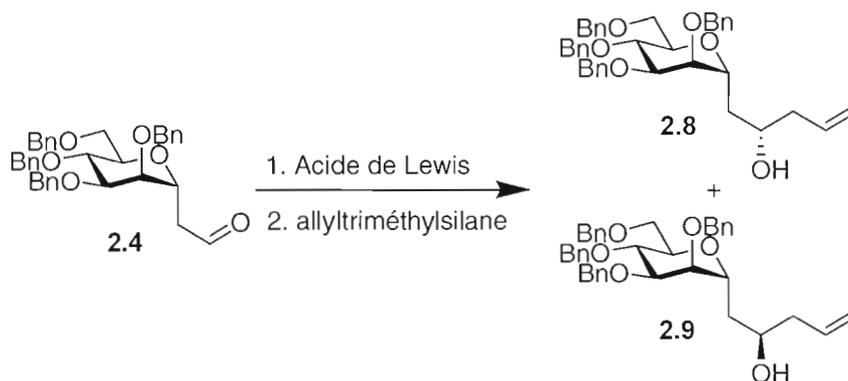


Schéma 2.4 : Alkylation stéréospécifique avec acide de Lewis.

Tableau 2.1 : Rendements et ratios des produits **2.8** et **2.9** pour l'allylation avec différents acides de Lewis

#	Acide de Lewis	Rendement (%)	Ratio 2.8 : 2.9
1	BF ₃ •Et ₂ O	81%	3 : 2
2	AlCl ₃	52%	1 : 1
3	SnCl ₄	83%	5 : 4
4	TiCl ₄	25% (dégradation)	5 : 2
5	Autres*	0% (traces)	-

*Bu₂BOTf, MgBr₂•Et₂O, SnCl₂, AlMe₃, ZnCl₂, CeCl₃, MgCl₂, InCl₃, Ti(O-*i*-Pr)₄

À cause du manque de sélectivité dans l'addition de l'allyltriméthylsilane et aussi du fait que théoriquement un seul des diastéréoisomères pouvait être obtenu de façon sélective, cette voie de synthèse a été abandonnée. Donc, pour permettre une meilleur diastéréosélectivité de l'allylation, la voie des auxiliaires chiraux a été testée.

2.2.3 Allylation stéréosélective de Roush et de Brown

Les auxiliaires chiraux sont des outils très puissants pour former les produits de réaction avec une excellente sélectivité. Pour les allylations, deux auxiliaires chiraux sont très connus pour permettre des allylations stéréospécifiques, les allylboronates de Roush et les allyldiisopinocamphéylboranes de Brown.

Les allylboronates peuvent être formés en trois étapes avec un rendement de 77% et ils sont assez stables pour être purifiés par distillation. L'allylation de Roush passe par un état de transition de forme chaise de façon à minimiser les interactions défavorables entre les doublets d'électrons de valence non liants. Les états de transition pour le (-)-(S,S)-DIPT-allylborane sont présentée à la **Figure 2.4**.⁶³

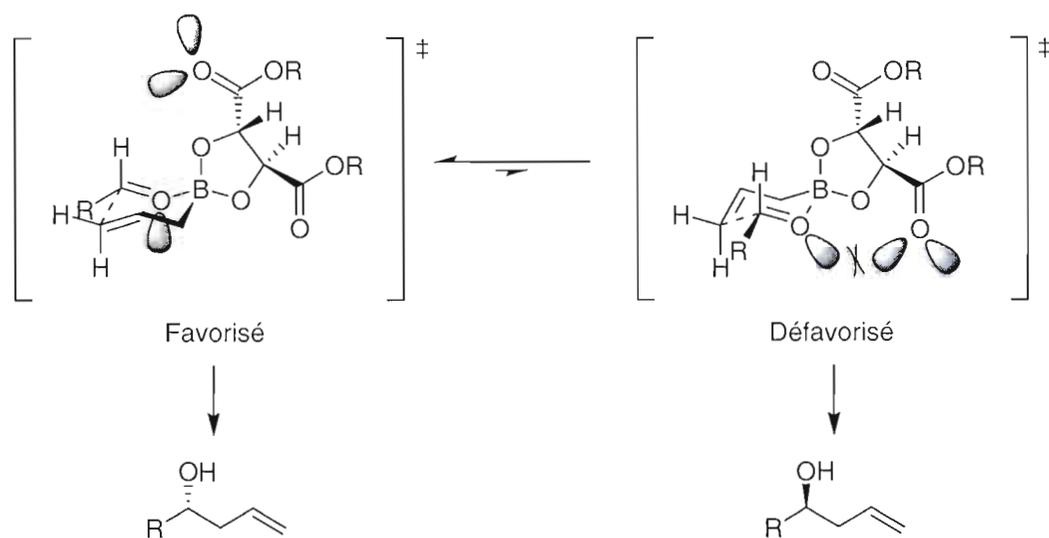


Figure 2.4 : État de transition de l'allylation de Roush avec le (-)-(S,S)-DIPT-allylborane.

⁶³ Roush, W. R. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds., Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 2, pp. 1-53; Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348; Roush, W. R.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 294; Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186.

La réaction d'allylation de Roush avec les allylboronates faite par notre collègue Jonathan Vaucher⁶⁴ est présentée au **Schéma 2.5**. Les alcools **2.8** et **2.9** sont formés en faisant réagir l'aldéhyde **2.4** avec un allylboronate dans le toluène à -78°C en présence de tamis moléculaire 4\AA . Un résumé des résultats obtenus est présenté au **Tableau 2.2**. Les rendements sont très bons mais les ratios sont peu satisfaisants. L'allylation de Roush avec des allylboronates est connue pour avoir une énantiosélectivité variable selon les cas. Donc les résultats obtenus n'étaient pas surprenants. Pour avoir une meilleure stéréosélectivité, l'allylboration de Brown est connue pour être très puissante, donc cette voie a été testée.

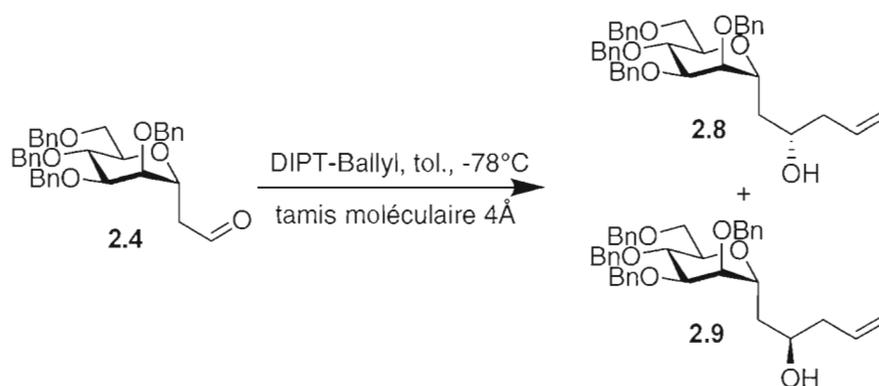


Schéma 2.5 : Allylation de Roush sur l'aldéhyde **2.4**.

Les allyldiisopinocamphéylboranes peuvent être synthétisés en trois réactions en trois jours à partir du peu coûteux α -pinène. Après synthèse, ils peuvent être utilisés in situ après filtration des sels de magnésium formés.⁶⁵ L'allylation des aldéhydes par la méthode d'allylboration de Brown passe par un état de transition de forme chaise dont le substituant de l'aldéhyde est positionné de façon pseudo-équatoriale. La sélectivité de l'allylation provient

⁶⁴ J. Vaucher, Mémoire de M. Sc., UQÀM, 2010.

⁶⁵ Brown, H. C.; Desai, M. C.; Jadhav, P. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065; Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945; Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432.

de la minimisation des effets stériques entre les substituants isopinocamphéyles et le groupement allyle. L'état de transition pour le (+)-Ipc₂Ballyl est présenté à la **Figure 2.5**.⁶⁶

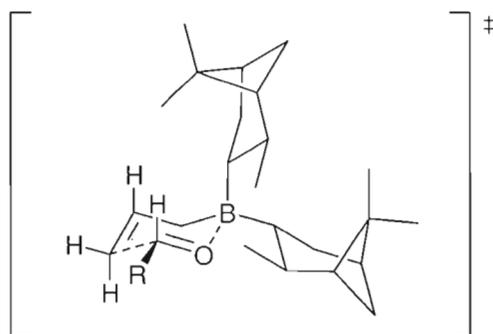


Figure 2.5 : État de transition de l'allylation de Brown avec le (+)-Ipc₂Ballyl.

La réaction d'allylboration de Brown avec B-allyldiisopinocamphéylboranes faite par notre collègue Jonathan Vaucher⁵⁴ est présentée au **Schéma 2.6**. Les alcools **2.8** et **2.9** sont formés en faisant réagir l'aldéhyde **2.4** avec un allyldiisopinocamphéylborane dans l'éther à –78°C suivi d'une hydrolyse oxydante à l'aide d'hydroxyde de sodium et de peroxyde d'hydrogène. Un résumé des résultats obtenus est présenté au **Tableau 2.2**. Les rendements sont moins bons que pour l'allylation de Roush mais les ratios sont meilleurs, quoique pas encore satisfaisants.

⁶⁶ Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092; Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919; Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.

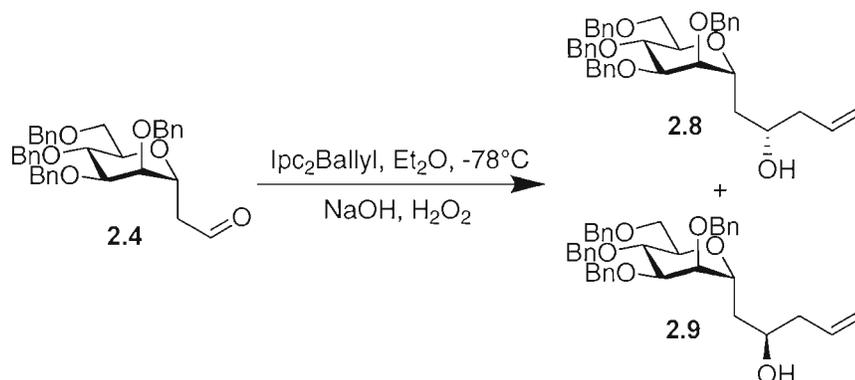


Schéma 2.6 : Alkylation de Brown sur l'aldéhyde **2.4**.

Tableau 2.2 : Rendements et ratios des produits **2.8** et **2.9** pour les allylations stéréosélectives de Roush et de Brown

#	Méthode	Rendement (%)	Ratio 2.8 : 2.9
1	(+)-(S,S)-DIPT-Ballyl	90%	56 : 44
2	(-)-(R,R)-DIPT-Ballyl	95%	22 : 78
3	(+)-Ipc ₂ Ballyl	83%	79 : 21
4	(-)-Ipc ₂ Ballyl	89%	9 : 91

Puisque ni l'allylation de Roush, ni l'allylboration de Brown n'ont fourni l'alcool **2.8** ou **2.9** avec une pureté diastéréomérique satisfaisante, une autre voie a dû être trouvée. Dans cette recherche de différentes méthodes pour faire une allylation stéréospécifique, l'allylation de Keck avec comme catalyseur un acide de Lewis chiral a semblé être assez prometteuse pour être testée.

2.2.4 Alkylation stéréosélective de Keck

Le groupe de Keck a décrit des alkylation catalysées par un complexe chiral de titane(IV) formé avec un équivalent de tétraisopropoxyde de titane et deux équivalents de (*R*)-1,1-binaphthol ((*R*)-Binol) ou de (*S*)-1,1-binaphthol ((*S*)-Binol), dépendant de la stéréochimie de l'alcool voulu.⁶⁷ Selon le groupe de Corey, le complexe catalytique est probablement le bis-Binol titanoate (BINOL₂Ti). L'allyltributylétain alkylerait le complexe bis-Binol titanoate tandis que le groupe tributylétain se lierait à un des oxygènes du BINOL et causerait la dissociation de celui-ci du titane. L'état de transition de l'aldéhyde avec le complexe forme une structure bipyramidale trigonale de façon à minimiser les répulsions stériques, de permettre la formation d'un lien hydrogène favorable aux points de vue stéréoélectronique et entropique entre le groupe formyle et un oxygène du ligand bidentate BINOL et de placer les groupements de manière idéale pour la réaction d'alkylation, soit ayant l'allyle en position basale et le formyle en position apicale (**Schéma 2.7**).⁶⁸ Une représentation 3D de l'état de transition de cette réaction d'alkylation avec comme aldéhyde le 3-méthoxybutanal est présenté à la **Figure 2.6**.

⁶⁷ Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467.

⁶⁸ Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699.

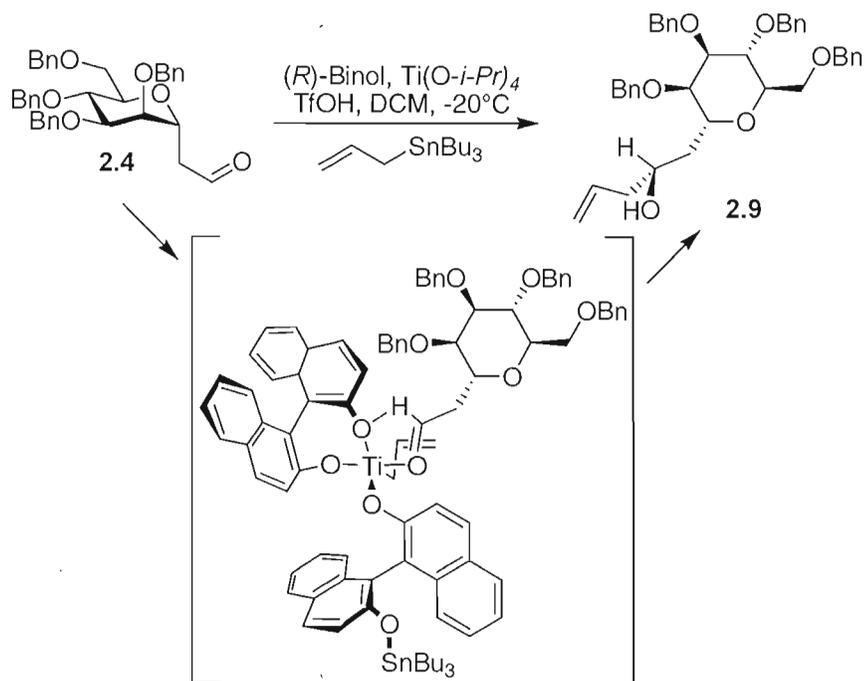


Schéma 2.7 : État de transition du complexe de bis-Binol titanate sur le C-aldéhyde mannoside **2.4**.

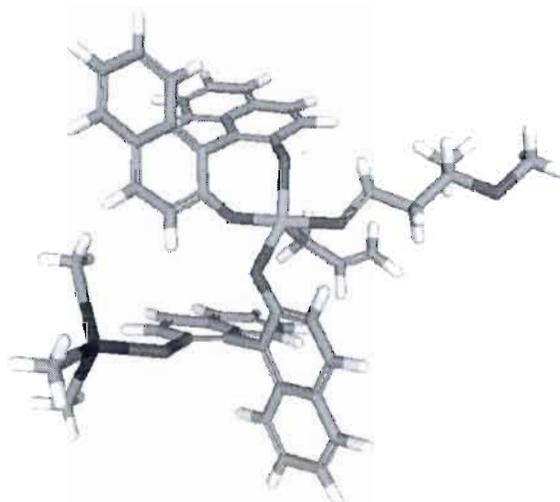


Figure 2.6 : Représentation 3D du complexe bis-Binol titanate avec le 3-méthoxybutanal.

Donc, l'allylation de Keck a été testée pour voir si la stéréosélectivité y était meilleure que pour les allylations de Roush et de Brown. Les conditions et l'optimisation de la réaction sont présentées au **Schéma 2.8** et au **Tableau 2.3**. Tout d'abord, le complexe BINOL₂Ti est formé en chauffant à reflux 0,1 équivalents de Ti(O-*i*-Pr)₄, 0,2 équivalents de BINOL, 0,1 équivalents d'acide trifluorométhanesulfonique dans le dichlorométhane en présence de tamis moléculaire 4Å pendant une heure. Après avoir refroidi la solution de complexe BINOL₂Ti à la température de la pièce, un équivalent d'aldéhyde y est ajouté dans du dichlorométhane et agité pendant 30 minutes. Le mélange est ensuite refroidi à -78°C, trois équivalents d'allyltributylétain sont ajoutés goutte-à-goutte et le mélange est agité pendant 10 minutes. Pour un ratio optimal en l'alcool voulu, agiter la solution pendant 72 heures à -10°C a été trouvé comme étant correct pour avoir un bon rendement et un ratio supérieur à la limite de détection du RMN, soit de 95 pour 5 en l'alcool voulu. Une température plus haute donne des rendements supérieurs mais au prix d'une grande diminution de ratio. Un temps plus court réduit grandement le rendement tandis qu'un temps plus long n'augmente que légèrement le rendement. Le ratio supérieur à 95 pour 5 et des rendements entre 71% et 84% étaient satisfaisants. La synthèse d'oligosaccharides a pu être continuée.

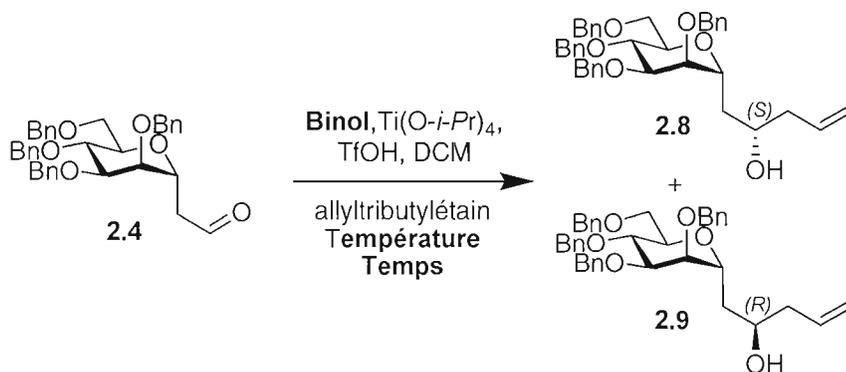


Schéma 2.8 : Synthèse des alcools **2.8** et **2.9** par allylation de Keck sur l'aldéhyde **2.4**.

Tableau 2.3 : Optimisation de l'allylation de Keck sur l'aldéhyde 2.4

#	Binol	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	Ratio 2.8 : 2.9
1	S	-10	72	71%	>95 : 5
2	S	25	72	92%	65 : 35
3	S	5	72	76%	75 : 25
4	S	-5	72	75%	87 : 13
5	S	-10	24	44%	>95 : 5
6	S	-10	48	53%	>95 : 5
7	S	-10	90	74%	>95 : 5
8	R	-10	72	84%	5 : >95

2.2.5 Détermination de la configuration des alcools 2.8 et 2.9 par la méthode empirique des esters de Mosher

Étant donné qu'il a été impossible d'obtenir des cristaux assez gros pour faire une diffraction rayon X, il a été nécessaire d'utiliser une autre méthode pour prouver la stéréochimie des alcools suite à l'allylation de Keck. La méthode empirique des esters de Mosher⁶⁹ a donc été testée pour voir si elle pouvait aider à prouver la stéréochimie absolue des alcools obtenus.

⁶⁹ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732; Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543 ; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512 ; Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143.

Le groupe de Riguera a révisé le modèle du mode d'action des dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétiques. L'assignation de la configuration absolue des esters de Mosher par RMN¹H dépend de la détection par RMN de la position relative des substituants de chaque côté de l'ester par rapport au groupement phényle de l'ester.

D'après le groupe de Riguera, il y aurait six conformères possibles (**Figure 2.7**). Il y aurait les conformères *sp* dont le CF₃ est disposé de façon *syn*-périplanaire au carbonyle et les conformères *ap* dont le CF₃ est disposé de façon *anti*-périplanaire au carbonyle. Chacun de ces conformères sont divisés en trois dépendant de l'orientation du groupement phényle, qui peut être coplanaire soit au carbonyle, au groupement CF₃ ou bien au groupement méthoxy. En considérant leurs énergies relatives, seulement trois de ces formes sont vraiment représentatives, soit *ap*₁, *sp*₁ et *sp*₂. La plus stable serait *ap*₁ et la moins stable *sp*₂, mais puisque leur différence d'énergie est très petite elles seraient toutes trois présentes et donc non négligeables.

Les effets de blindage et de déblindage pour les trois conformères les plus représentatifs sont montrés à la **Figure 2.8**. Pour la forme *ap*₁ et *sp*₂, le groupement phényle aurait un effet de déblindage sur le substituant de l'alcool tandis que pour la forme *sp*₁, le groupement phényle aurait un effet de blindage sur le substituant de l'alcool. Donc, pour le dérivé du (*R*)-MTPA, le substituant L₁ est déblindé dans le conformère *ap*₁, tandis que le substituant L₂ est blindé dans le conformère *sp*₁ et déblindé dans le conformère *sp*₂. L'effet total pour le groupement L₂ peut être de peu blindé ou déblindé jusqu'à l'élimination complète des effets. Pour le dérivé du (*S*)-MTPA c'est l'inverse, le substituant L₂ est déblindé tandis que l'effet global sur le substituant L₁ peut être de peu blindé ou déblindé jusqu'à l'élimination complète de l'effet. Donc, cette théorie montre que les différences de déplacements chimiques des protons entre les dérivés du (*S*)-MTPA et du (*R*)-MTPA du substituant L₁ devraient être positives et devraient être négatives pour le substituant L₂.⁷⁰

⁷⁰ Riguera, R. *et al.*, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 17.

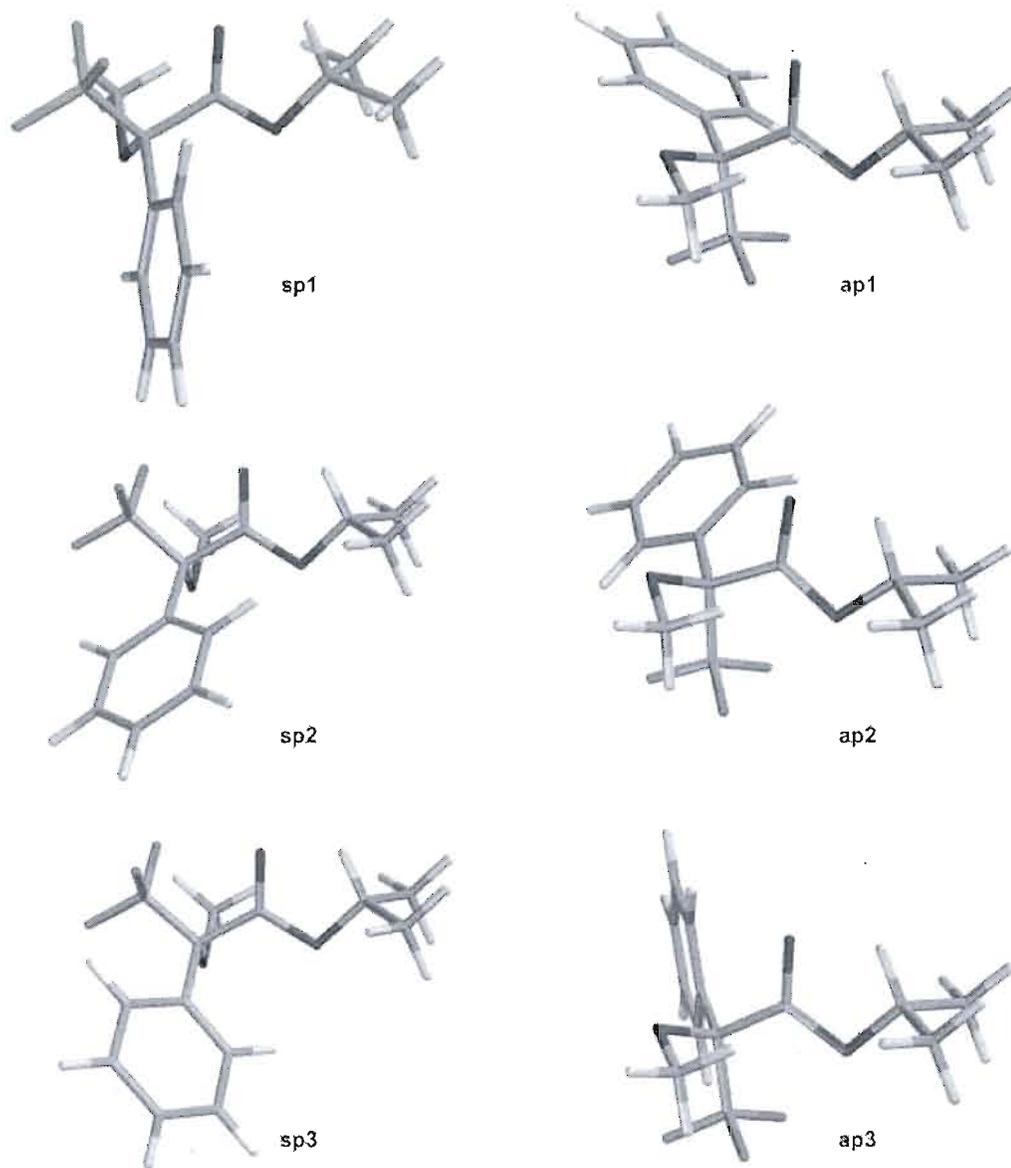


Figure 2.7 : Conformères des dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétiques

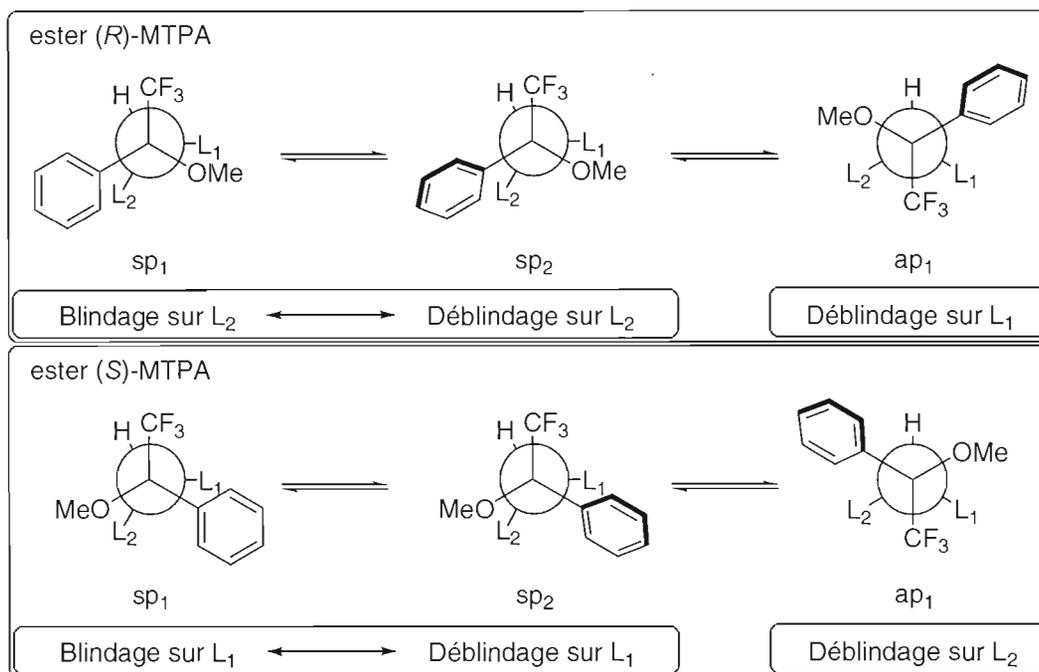


Figure 2.8 : Effet de blindage et de déblindage pour les trois conformères le plus représentatifs des dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétiques.

Pour obtenir les dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétiques **2.10** à **2.13** nécessaires pour l'analyse (**Schéma 2.9**), les alcools **2.8** et **2.9** ont été mis en présence d'acide (-)-(*S*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique ou d'acide (+)-(*R*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique, de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, de *N,N*-diméthylaminopyridine et d'hydroxybenzotriazole dans le dichlorométhane à reflux. Les esters **2.10** et **2.11** ont été obtenus avec des rendements de 89% et 91% respectivement, les esters **2.12** et **2.13** ont été obtenus avec de rendements de 85% et 87% respectivement.

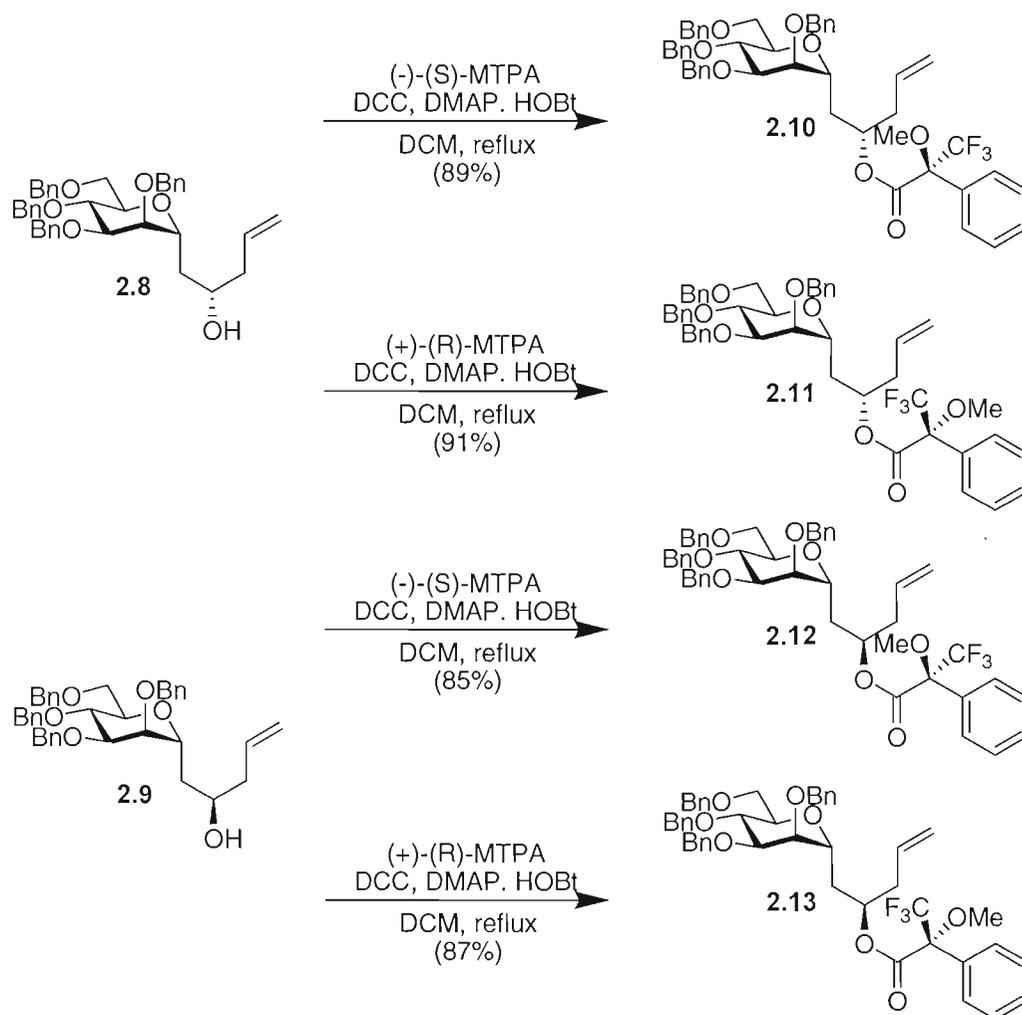


Schéma 2.9 : Synthèse des dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétiques **2.10** à **2.13** pour l'analyse des esters de Mosher.

Selon le mécanisme de l'allylation de Keck, la stéréochimie de l'alcool **2.9** obtenu avec le (R) -Binol devrait être R aussi. Donc, selon la théorie des esters de Mosher, la différence de déplacements chimiques du proton H_1 (assignation selon la **Figure 2.9**) entre les dérivés **2.12** et **2.13** provenant de l'alcool **2.9** devrait être positive tandis que ces différences pour les protons H_3 à H_5 devraient être négatives. Les valeurs obtenues expérimentalement, présentées au **Tableau 2.4**, sont bien de signe prévu par la théorie, mais

on ne peut dire si la théorie est vraiment valide sans montrer qu'elle s'applique aussi à l'alcool de stéréochimie inverse.

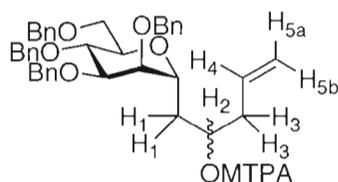


Figure 2.9 : Assignation des protons pour l'analyse des esters de Mosher.

Tableau 2.4 : Étude des déplacements chimiques des protons des RMN¹H des esters de Mosher **2.12** et **2.13** pour la détermination de la stéréochimie de l'alcool **2.9**.

Protons	Ester 2.12 δ (ppm)	Ester 2.13 δ (ppm)	$\Delta\delta$ 2.12-2.13
H _{5a}	4.991	5.090	-0.099
H _{5b}	4.968	5.067	-0.099
H ₄	5.591	5.712	-0.121
H ₃	2.365	2.450	-0.085
H ₁	1.823	1.752	0.071

Selon le mécanisme de l'allylation de Keck, la stéréochimie de l'alcool **2.8** obtenu avec le (*S*)-Binol devrait être *S* aussi. Donc, selon la théorie des esters de Mosher, la différence de déplacements chimiques du proton H₁ entre les dérivés **2.10** et **2.11** provenant de l'alcool **2.8** devrait être négative tandis que ces différences pour les protons H₃ à H₅ devraient être positives. Les valeurs obtenues expérimentalement, présentées au **Tableau 2.5**, sont bien de signe prévu par la théorie. Donc, puisque la théorie des esters de Mosher est valide pour les deux alcools de stéréochimie inverse, on peut vraiment dire que l'alcool **2.9** est bien de configuration *R* et que l'alcool **2.8** est bien de configuration *S*.

Tableau 2.5 : Étude des déplacements chimiques des protons des RMN¹H des esters de Mosher **2.14** et **2.15** pour la détermination de la stéréochimie de l'alcool **2.8**.

Protons	Ester 2.14 δ (ppm)	Ester 2.15 δ (ppm)	$\Delta\delta$ 2.14-2.15
H _{5a}	5.052	4.944	0.108
H _{5b}	5.009	4.904	0.105
H ₄	5.668	5.527	0.141
H ₃	2.419	2.360	0.059
H ₁	1.716	1.860	-0.144

2.2.6 Synthèse de lactone

La synthèse des lactones à partir des alcools (*S*)-**2.8** et (*R*)-**2.9** se fait en trois étapes qui sont présentés au **Schéma 2.10**. La synthèse de la lactone (*S*)-**2.18** commence par l'acryloylation de l'alcool (*S*)-**2.8** par réaction avec le chlorure d'acryloyle et la diisopropyléthylamine dans le dichlorométhane pour obtenir l'ester (*S*)-**2.14** avec un rendement de 96%. Ensuite l'ester (*S*)-**2.14** a subi une métathèse de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération dans le dichlorométhane, dont le mécanisme est montré au **Schéma 2.11**, pour former la lactone α,β -insaturée (*S*)-**2.16** avec un rendement de 99%. Une dihydroxylation d'Upjohn s'effectuant sur la face la moins encombrée du sucre en faisant réagir une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium et de la *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine sur la lactone α,β -insaturée (*S*)-**2.16** a fourni la lactone (*S*)-**2.18** comme seul produit avec un rendement de 73%. La lactone (*R*)-**2.19** a été obtenue avec la même voie synthétique à partir de l'alcool (*R*)-**2.9**.

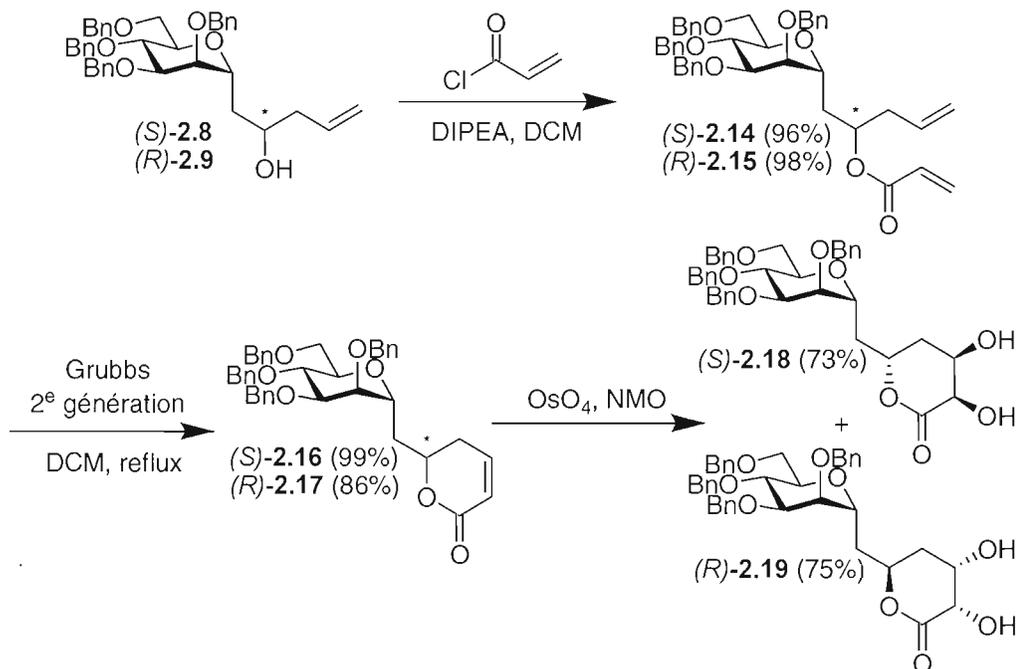


Schéma 2.10 : Synthèse des lactones (S)-2.18 et (R)-2.19 à partir des alcools (S)-2.8 et (R)-2.9.

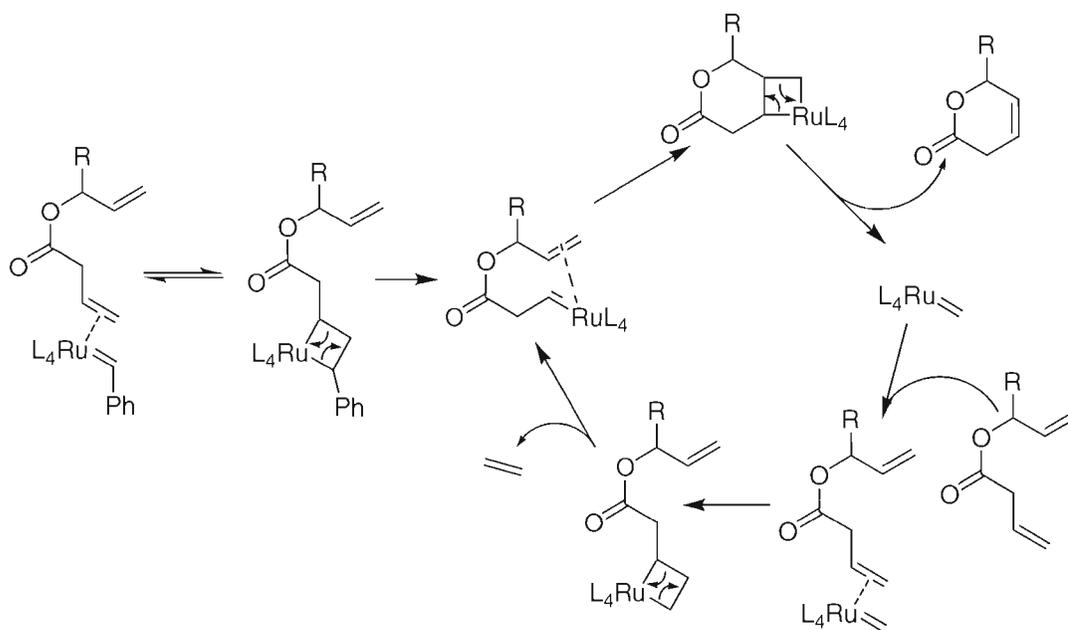


Schéma 2.11 : Mécanisme de la métathèse de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs.

2.2.7 Synthèse du 4-désoxy-C-disaccharide 2.22

La synthèse du 4-désoxy-C-disaccharide **2.22** est montrée au **Schéma 2.12**. Tout d'abord, le diol (*S*)-**2.18** a été protégé en acétonide en le mettant en présence de 2,2-diméthoxypropane et de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'acétone pour obtenir l'acétonide (*S*)-**2.20** avec un rendement de 97%. Ensuite, la lactone est réduite avec du DIBAL-H dans le toluène à -78°C afin d'obtenir l'alcool en position équatoriale. Cet alcool a ensuite été méthylé en présence d'iodométhane et d'oxyde d'argent dans le dichlorométhane pour obtenir le C-disaccharide benzylé (*S*)-**2.21** avec un rendement de 41% sur deux étapes. Les groupements benzyles sont enlevés par hydrogénolyse puis les alcools sont protégés avec des groupements acétyles de façon quantitative pour obtenir le C-disaccharide peracétylé (*S*)-**2.22**.

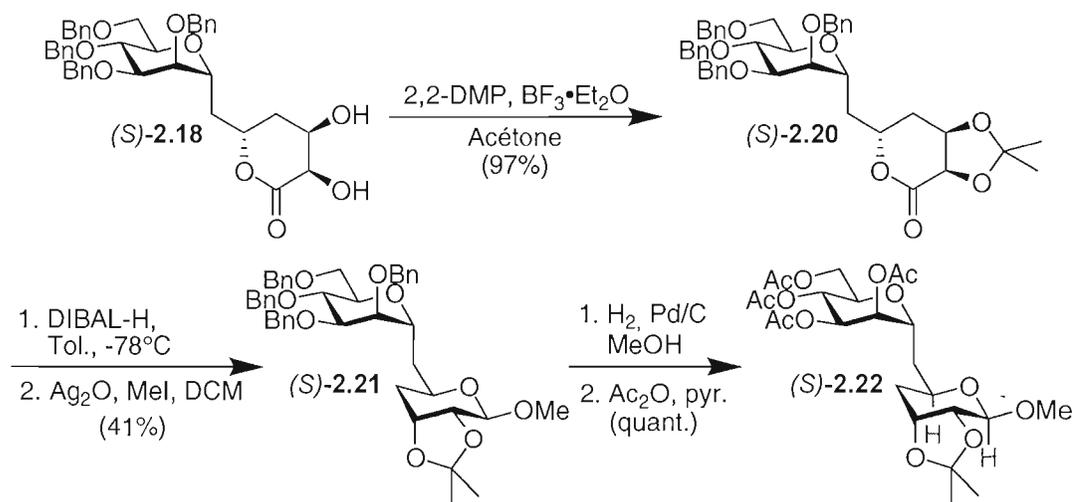


Schéma 2.12 : Synthèse du 4-désoxy-C-disaccharide **2.22**.

La configuration β de la position anomérique a été déterminée via l'analyse des constantes de couplage en RMN. En raison de la superposition des signaux concernés dans le spectre RMN^1H , la constante de couplage entre la nouvelle position anomérique formée et la position voisine $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ n'a pu être déterminée. Cependant, la constante de couplage directe entre le proton et le carbone (103.2 ppm) de cette nouvelle position anomérique ($^1J_{\text{C}-\text{H}}$) a pu

être mesurée et utilisée pour confirmer la configuration β . Une constante de couplage de 161.7 Hz a été mesurée, ce qui confirme que le groupement OMe est bien de la configuration β puisqu'une constante $^1J_{C-H}$ d'environ 160 Hz correspond généralement à une configuration β et d'environ 170 Hz pour une configuration α .⁷¹ De plus, une étude NOESY du 4-désoxy-*C*-disaccharide **2.22** a décelé une corrélation entre les protons H-1 et H-5 du nouveau cycle pyranne (protons indiqués sur le composé (*S*)-**2.22**, **Schéma 2.12**), ce qui donne une preuve supplémentaire de la configuration β de la nouvelle position anomérique.

2.3 Synthèse de 4-désoxy-*C*-disaccharides de mannose liés de façon (1→6)

Après la synthèse des lactones étant les précurseurs directs des 4-désoxy- α -*C*-disaccharides liés de façon (1→1), il a été décidé d'essayer la même voie synthétique pour la formation des lactones étant les précurseurs directs des 4-désoxy- α -*C*-disaccharides liés de façon (1→6). Pour se faire, un aldéhyde de départ ayant un carbone de plus entre le mannose et la fonction aldéhyde était nécessaire.

2.3.1 Synthèse de l'aldéhyde de départ

La synthèse de l'aldéhyde **2.24** en deux réactions à partir du α -*C*-allyl-tétra-*O*-benzyl-*D*-mannopyrannoside **2.3** est montrée au **Schéma 2.13**. Tout d'abord, une hydroboration est effectuée sur le *C*-allyle **2.3** avec le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane dans le THF pour donner l'alcool terminal **2.23** avec un rendement de 80%. L'alcool **2.23** subit ensuite une oxydation de type Swern, soit en présence de chlorure d'oxalyle, de diméthylsulfoxyde et de triéthylamine, pour obtenir l'aldéhyde **2.24** avec un rendement de 90%.

⁷¹ Bock, K.; Pedersen, C. *A J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 3, 293.

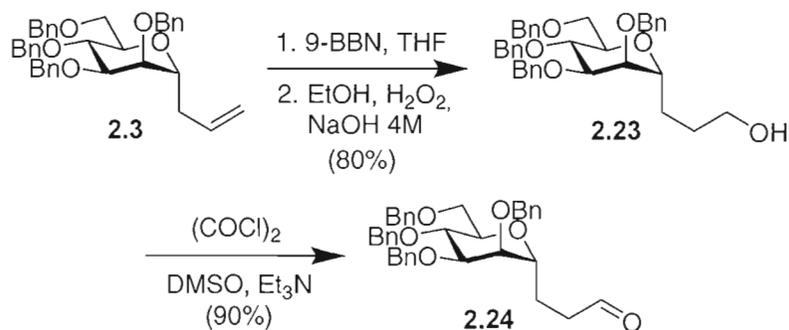


Schéma 2.13 : Synthèse de l'aldéhyde **2.24** à partir du α -C-allylmannoside **2.3**.

2.3.2 Alkylation de Keck

L'aldéhyde **2.24** a ensuite subi une alkylation de Keck avec le catalyseur bis-BINOL titanate et l'allyltributylétain dans les conditions optimisées précédemment (**Schéma 2.14**). Les deux énantiomères du catalyseur bis-BINOL titanate ont permis d'obtenir les alcools **2.25** et **2.26** avec des rendements comparables à ceux obtenus précédemment, mais le ratio était impossible à déterminer puisque les deux alcools épimères sont inséparables par chromatographie et impossibles à distinguer par RMN¹H.

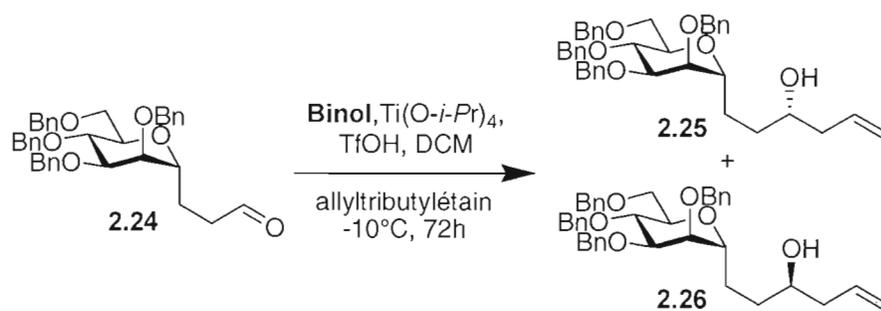


Schéma 2.14 : Synthèse des alcools **2.25** et **2.26** à partir de l'aldéhyde **2.24** par alkylation de Keck.

Pour déterminer les ratios, les esters d'acides mandéliques **2.27** et **2.28** ont été synthétisés avec des rendements quantitatifs en faisant réagir les mélanges d'alcools **2.25** et **2.26** obtenus par l'allylation de Keck avec le chlorure d'acide mandélique et de la pyridine dans le dichlorométhane (**Schéma 2.15**). Les ratios des alcools **2.25** et **2.26** pour les allylations de Keck avec chacun des énantiomères du catalyseur bis-BINOL titanoate ont pu être déterminés par intégration de pics caractéristiques à chacun des alcools en RMN¹H (**Figures 2.10** et **2.11**) et sont aussi comparables à ceux obtenus précédemment. Un résumé de ces résultats est présenté au **Tableau 2.6**.

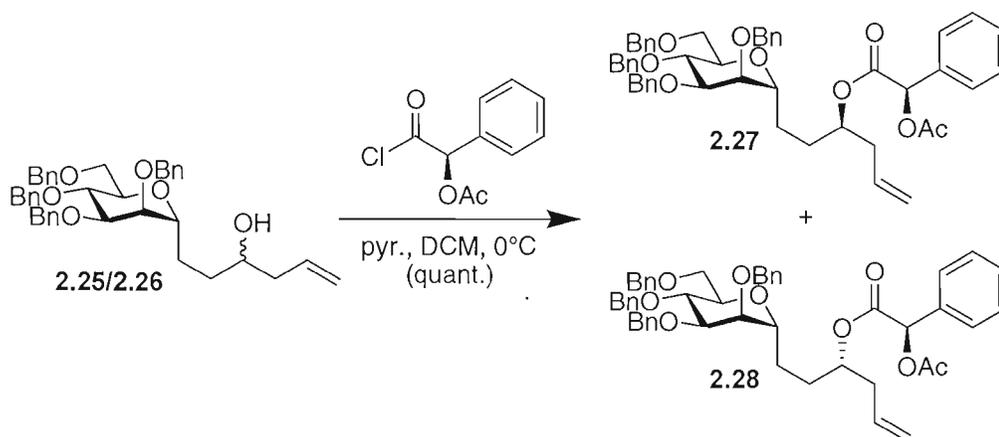


Schéma 2.15 : Synthèse des dérivés esters d'acide mandélique pour la détermination des ratios des alcools des réactions d'allylation de Keck sur l'aldéhyde **2.24**.

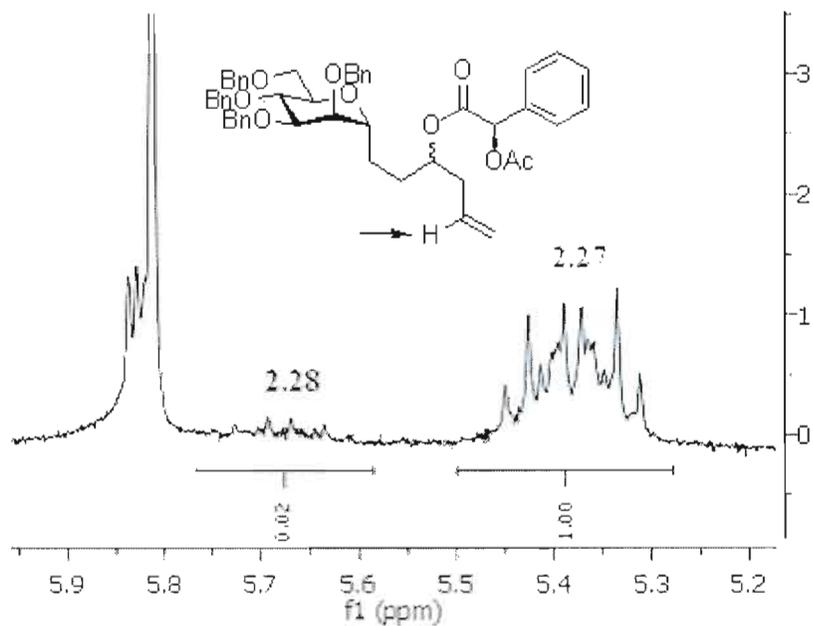


Figure 2.10 : Détermination du ratio des produits **2.28** : **2.27** pour l'allylation de Keck avec le (*S*)-Binol sur l'aldéhyde **2.24** par RMN ^1H .

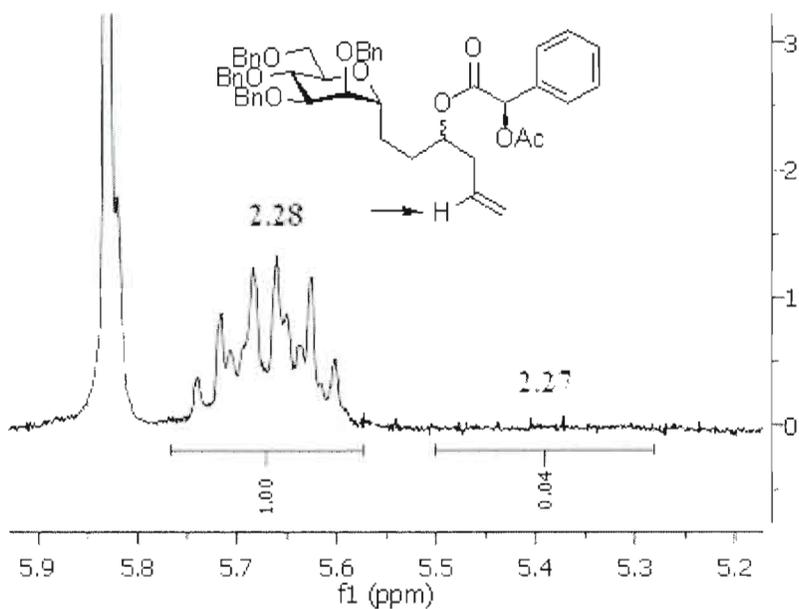


Figure 2.11 : Détermination du ratio des produits **2.28** : **2.27** pour l'allylation de Keck avec le (*R*)-Binol sur l'aldéhyde **2.24** par RMN ^1H .

Tableau 2.6 : Condition de réaction, rendements et ratios pour l'allylation de Keck sur l'aldéhyde **2.24**.

#	Binol	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	Ratio 2.28 : 2.27
1	S	-10	72	79%	>5 : 95
2	R	-10	72	76%	>95 : 5

2.3.3 Détermination de la configuration des alcools **2.25** et **2.26** par la méthode empirique des esters de Mosher

Les dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétiques **2.29** à **2.32** nécessaires pour l'analyse (**Schéma 2.16**) ont été obtenu par estérification. Les alcools **2.25** et **2.26** ont été mis en présence d'acide (-)-(*S*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique ou d'acide (+)-(*R*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique, de *N,N'*-dicyclohexyl-carbodiimide, de *N,N*-diméthylaminopyridine et d'hydroxybenzotriazole dans le dichlorométhane à reflux. Les esters **2.29** et **2.30** ont été obtenus avec des rendements de 69% et quantitatif respectivement, les esters **2.31** et **2.32** ont été obtenus avec des rendements de 99% et 97% respectivement.

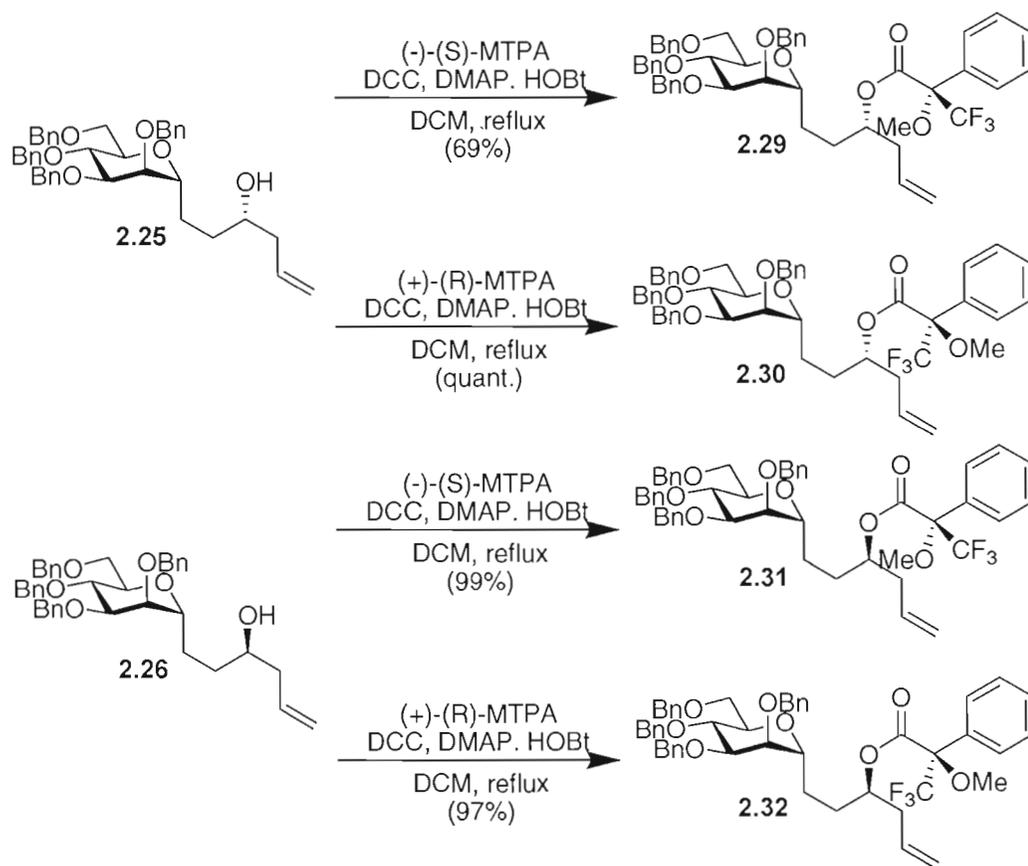


Schéma 2.16 : Synthèse des dérivés esters des acides α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétiques **2.29** à **2.32** pour l'analyse des esters de Mosher.

Selon le mécanisme de l'allylation de Keck, la stéréochimie de l'alcool **2.25** obtenu avec le (*R*)-Binol devrait être *S*. Donc, selon la théorie des esters de Mosher, les différences de déplacements chimiques des protons H_1 et H_2 (assignation selon la **Figure 2.12**) entre les dérivés **2.29** et **2.30** provenant de l'alcool **2.25** devrait être négatives tandis que ces différences pour les protons H_4 à H_6 devraient être positives. Les valeurs obtenues expérimentalement, présentées au **Tableau 2.7**, sont bien de signes prévus par la théorie, mais encore ici on ne peut dire si la théorie est vraiment valide sans montrer qu'elle s'applique aussi à l'alcool de stéréochimie inverse.

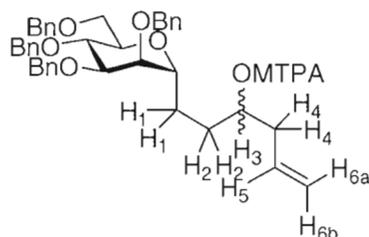


Figure 2.12 : Assignation des protons pour l'analyse des esters de Mosher.

Tableau 2.7 : Étude des déplacements chimiques des protons des RMN¹H des esters de Mosher **2.29** et **2.30** pour la détermination de la stéréochimie de l'alcool **2.25**.

Protons	Ester 2.29 δ (ppm)	Ester 2.30 δ (ppm)	$\Delta\delta$ 2.29-2.30
H ₅	5.706	5.578	0.128
H _{6a}	5.054	4.952	0.102
H _{6b}	5.099	4.994	0.105
H ₄	2.384	2.303	0.081
H ₂	1.789	1.828	-0.039
H ₁	1.387	1.545	-0.158

Selon le mécanisme de l'allylation de Keck, la stéréochimie de l'alcool **2.26** obtenu avec le (*S*)-Binol devrait être *R*. Donc, selon la théorie des esters de Mosher, les différences de déplacements chimiques des protons H₁ et H₂ entre les dérivés **2.31** et **2.32** provenant de l'alcool **2.26** devraient être positives tandis que ces différences pour les protons H₄ à H₆ devraient être négatives. Les valeurs obtenues expérimentalement, présenté au **Tableau 2.8**, sont bien de signe prévu par la théorie. Donc, puisque la théorie des esters de Mosher est valide pour les deux alcools de stéréochimie inverse, on peut vraiment dire que l'alcool **2.25** est bien de configuration *S* et que l'alcool **2.26** est bien de configuration *R*.

Tableau 2.8 : Étude des déplacements chimiques des protons des RMN¹H des esters de Mosher **2.31** et **2.32** pour la détermination de la stéréochimie de l'alcool **2.26**.

Carbone	Ester 2.31 δ (ppm)	Ester 2.32 δ (ppm)	$\Delta\delta$ 2.31-2.32
5	5.601	5.707	-0.106
6a	4.972	5.051	-0.079
6b	5.017	5.098	-0.081
4	2.319	2.376	-0.057
2	1.626	1.565	0.061
1	1.806	1.737	0.069

2.3.4 Synthèse des lactones

La synthèse des lactones à partir des alcools (*S*)-**2.25** et (*R*)-**2.26** se fait en trois étapes qui sont présentées au **Schéma 2.17**. La même procédure a été utilisée pour les deux alcools donnant respectivement les lactones (*S*)-**2.37** et (*R*)-**2.38**. La synthèse de la lactone (*S*)-**2.37** commence par l'acryloylation de l'alcool (*S*)-**2.25** par réaction avec le chlorure d'acryloyle et la diisopropyléthylamine dans le dichlorométhane pour obtenir l'ester (*S*)-**2.33** avec un rendement quantitatif. Ensuite l'ester (*S*)-**2.33** a subi une métathèse de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs de première génération et du Ti(O-*i*-Pr)₄ dans le dichlorométhane à reflux pour former la lactone α,β -insaturée (*S*)-**2.35** avec un rendement de 96%. Une dihydroxylation d'Upjohn en faisant réagir une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium et de la *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine sur la lactone α,β -insaturée (*S*)-**2.35** a fourni la lactone (*S*)-**2.37** comme seul produit avec un rendement de 79%.

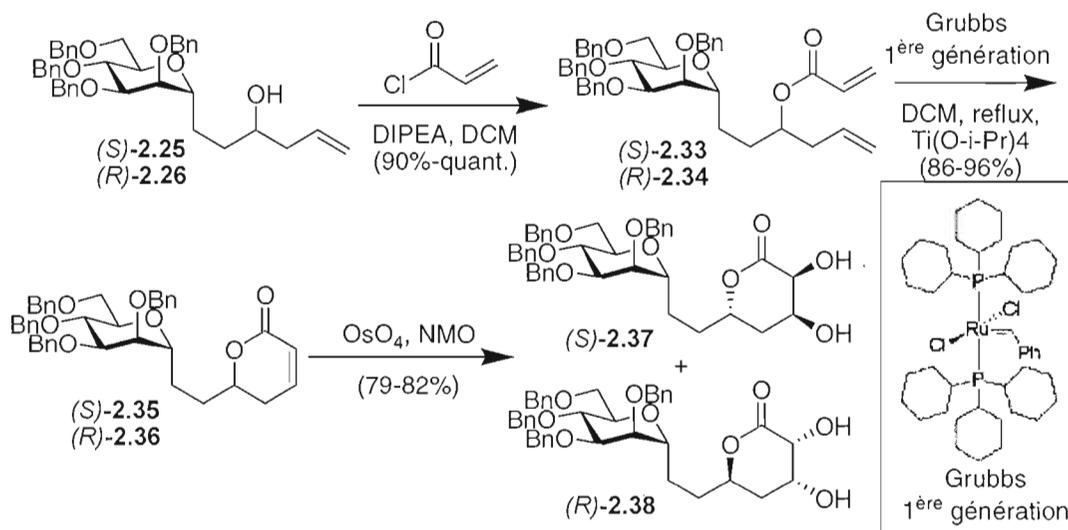


Schéma 2.17 : Synthèse des lactones (*S*)-2.37 et (*R*)-2.38 à partir des alcools (*S*)-2.25 et (*R*)-2.26.

2.4 Aldolisation d'Evans

Pour l'instant, seul des 4-déoxysaccharides ont été synthétisés. Afin d'avoir un substituant en position 4, l'aldolisation d'Evans paraissait excellente puisque cette réaction permet l'obtention facile d'un substituant de configuration contrôlée à la futur position 4 du saccharide. La prochaine section parlera donc des résultats par rapport à l'aldolisation d'Evans sur l'aldéhyde de départ **2.4** afin d'éventuellement former des disaccharides avec substituant en position 4.

L'aldolisation d'Evans est très puissante puisqu'elle permet de créer deux centres chiraux en même temps. Tout d'abord, il y a formation de l'énolate de configuration *Z* (**Figure 2.13**). Ensuite, l'énolate passe par un état de transition de forme chaise de façon à minimiser les effets stériques pour finalement former l'aldol *syn*.

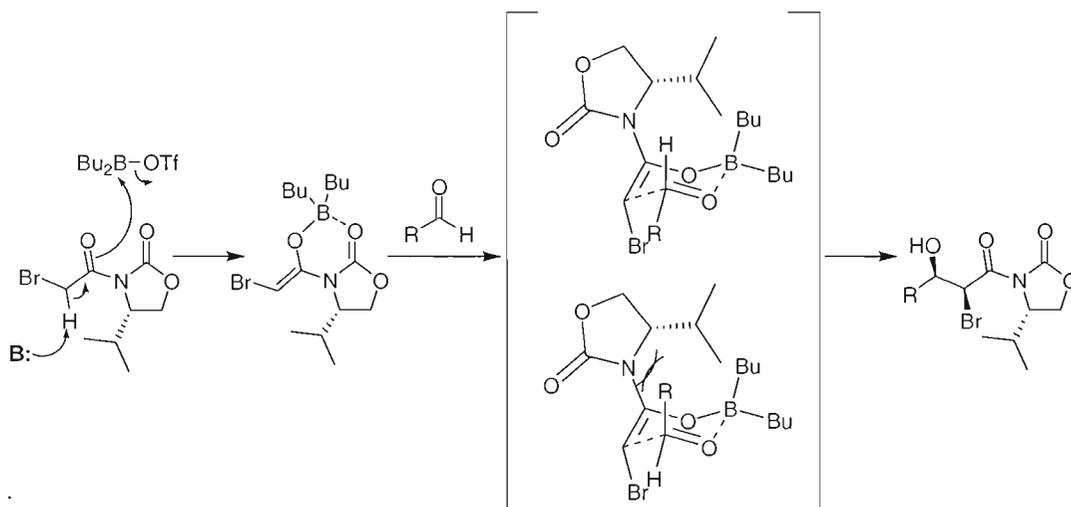


Figure 2.13 : Mécanisme d'aldolisation d'Evans.

La synthèse de l'imide chirale d'Evans est montrée au **Schéma 2.18**. L'oxazolidinone **2.39** est déprotonée avec du *n*-butyllithium puis l'amidure formé est additionné à un chlorure d'acide pour former l'imide chirale **2.40**. Les imides chiraux formés et les rendements des réactions ont présentés au **Tableau 2.9**.

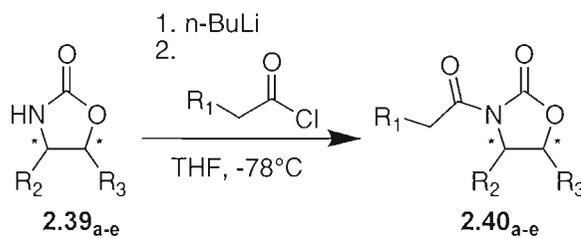


Schéma 2.18 : Synthèse des imides chiraux d'Evans.

Tableau 2.9 : Rendements des synthèses des différents imides chiraux d'Evans.

#	R ₁	R ₂	R ₃	Rendement (%)
2.40 _a	Br	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	H	68
2.40 _b	H	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	H	62
2.40 _c	H	(<i>R</i>)- <i>i</i> -Pr	H	80
2.40 _d	H	(<i>S</i>)-Me	(<i>R</i>)-Ph	86
2.40 _e	H	(<i>R</i>)-Me	(<i>S</i>)-Ph	96

La synthèse de l'aldol **2.41** est présentée au **Schéma 2.19**. Tout d'abord, l'énolate de l'imide chiral est formé en le traitant avec du Bu₂BOTf. Ensuite, l'aldéhyde est ajouté suivi d'une base. Après traitement aqueux, l'aldol **2.41** est obtenu. Les différentes conditions utilisées, les rendements et les ratios *syn* : *anti* sont présentés au **Tableau 2.10**. Les ratios obtenus sont assez mauvais, de meilleures conditions de réactions doivent être trouvées avant de continuer. De bons ratios ont été obtenus par un collègue du groupe sur un autre aldéhyde avec un auxiliaire ayant un benzyle comme groupement R₂ et un hydrogène comme groupement R₃, donc cet auxiliaire chiral serait à essayer.

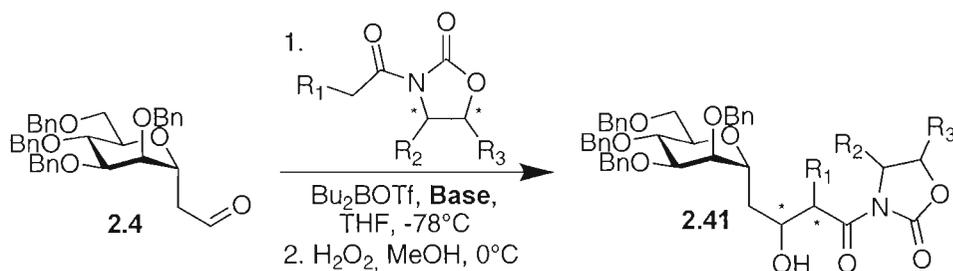
**Schéma 2.19** : Synthèse des dérivés d'aldolisation d'Evans.

Tableau 2.10 : Optimisation de la synthèse des dérivés d'aldolisation d'Evans.

#	Base	Auxiliaire	Temps	Rendement (%)	Ratio <i>Syn</i> : <i>Anti</i>
1	Et ₃ N	2.40_a	16h	13	n.d.
2	Et ₃ N	2.40_b	16h	63	3 : 2
3	DIPEA	2.40_b	16h	83	3 : 2
4	DIPEA	2.40_b	2h	93	2 : 1
5	DIPEA	2.40_c	2h	66	1 : 1
6	DIPEA	2.40_e	2h	60	1 : 1

En utilisant un imide ayant un bromure comme groupement R₁, il serait possible d'obtenir l'aldol **2.42**. (**Schéma 2.20**) Par protection de l'alcool et substitution nucléophile du bromure, il serait possible d'obtenir l'aldol **2.43**. Traiter cet aldol **2.43** avec du LiBH₄ dans le tétrahydrofurane permettrait de former l'alcool **2.44**. Une oxydation de Swern sur l'alcool primaire suivie d'une réaction de Tebbe puis d'une déprotection de l'alcool protégé précédemment permettrait d'obtenir l'alcool **2.45**. La suite de réaction utilisée pour former les C-4-désoxydisaccharides pourrait être utilisée ici pour former les C-disaccharides substitués en position 4.

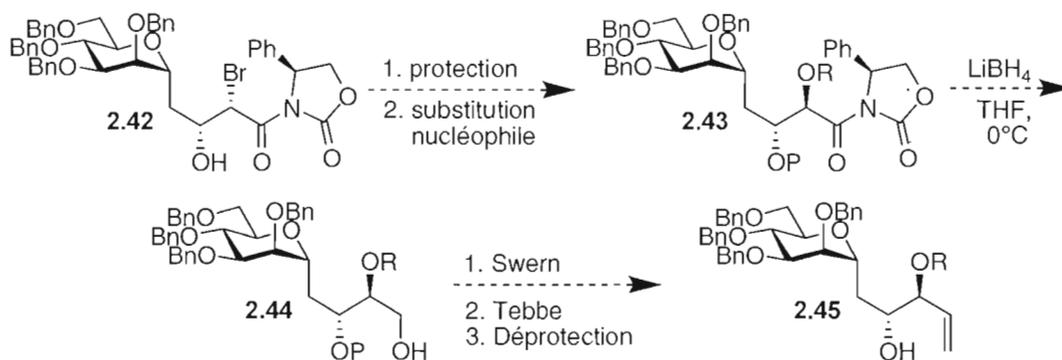


Schéma 2.20 : Synthèse de l'intermédiaire pour la formation de C-disaccharide ayant un substituant en position 4.

2.5 Conclusion

La réaction d'allylation de Keck sur les dérivés mannosides avec un aldéhyde en position α anomérique a permis d'obtenir les dérivés alcools allyliques de mannosides avec un ratio diastéréoisomérique excellent. Ensuite, la formation des lactones, précurseurs directs de saccharides, a été faite en trois réactions simples et ce pour permettre la formation de C-disaccharides liés de façon (1 \rightarrow 1) et (1 \rightarrow 6). Parce que l'oxygène endocyclique a été formé par la réaction d'allylation de Keck, la voie synthétique utilisée n'a permis de construire que des 4-déoxysaccharides sur notre mannoside de départ. De plus, différentes dihydroxylations devraient être testées pour permettre la formation de différents saccharides, comme la dihydroxylation de Sharpless avec le AD-mix- α et le AD-mix- β , la réaction de Prévost, la réaction de Woodward, etc.

La synthèse de C-allyles en position C-2, C-3, C-4 et C-6 d'un sucre est possible, le groupe de Postema a formé ces C-allyles par différents moyens, une voie réactionnelle qu'il a employée est présentée au **Schéma 2.21**.⁴⁸ Bâtir des C-disaccharides avec la méthode utilisée dans ce chapitre devrait aussi bien fonctionner sur ces C-allyles quoiqu'elle devra être testée.

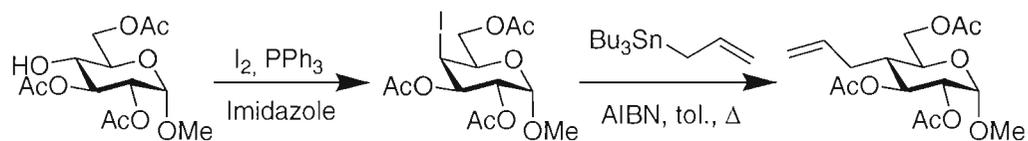


Schéma 2.21 : Synthèse d'un C-allyle en position C-4 du D-glucose par le groupe de Postema.

La réaction de Keck a été effectuée par notre collègue Jacques Rodrigue⁷² sur des dérivés galactosides et glucosides avec un aldéhyde en position anomérique. Quoique la réaction soit moins efficace que dans le cas des dérivés mannosides, elle est quand même possible, ce qui montre que la méthode utilisée est assez générale pour la formation d'une grande diversité de C-disaccharides.

Pour permettre la construction des saccharides avec un substituant en position 4, la réaction d'aldolisation d'Evans a été jugée excellente. Malgré que les résultats obtenus jusqu'à maintenant soient assez décevants pour ce qui est de la stéréosélectivité, l'utilisation d'un différent imide chiral et l'optimisation de la réaction pourraient permettre la synthèse stéréosélective de saccharides avec un substituant en position 4.

⁷² J. Rodrigue, Mémoire de M. Sc., UQÀM, (en rédaction)

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DE AZA-C-DISACCHARIDES

3.1 Introduction

Les azasaccharides sont des mimétiques de saccharides dont l'oxygène endocyclique a été remplacé par un azote. Ils ont aussi un grand potentiel dans la création de nouveaux vaccins et médicaments stables en milieu biologique.^{2,3,4,5} Par exemple, aucune étude biologique n'a été faite sur les aza-*C*-disaccharides pour lesquels l'unité imino-sucre se retrouve en position non-réductrice du disaccharide. Leur utilité restera donc à définir par des tests biologiques. Il est quand même intéressant de savoir si la méthode utilisée précédemment pour la synthèse stéréosélective de *C*-disaccharides pouvait être légèrement modifiée pour pouvoir s'appliquer à celle d'aza- α -*C*-disaccharides. Ce chapitre traitera donc de la synthèse d'aza- α -*C*-disaccharides de mannose, tout d'abord par la synthèse d'aza- α -*C*-disaccharides liés de façon (1 \rightarrow 1), puis liés de façon (1 \rightarrow 6).

3.2 Synthèse de aza-*C*-disaccharides de mannose liés de façon (1 \rightarrow 1)

La synthèse des aza-*C*-disaccharides liés de façon (1 \rightarrow 1) est présentée au **Schéma 3.1**. La formation du aza-*C*-disaccharide (*S*)-**3.7** commence par une réaction de Mitsunobu sur l'alcool (*R*)-**2.9** mis en présence de azodicarboxylate de diisopropyle, d'azidodiphénylphosphoryl et de triphénylphosphine. La réaction de Mitsunobu produit l'azoture (*S*)-**3.1** de stéréochimie inverse à celle de l'alcool utilisé. Le mécanisme détaillé de la réaction de Mitsunobu est détaillé au **Schéma 3.2**. L'azoture (*S*)-**3.1** est réduit avec du tétrahydroaluminate de lithium dans le tétrahydrofurane et l'amine obtenue est ensuite

acryloylée avec du chlorure d'acryloyle en présence de diisopropyléthylamine dans le dichlorométhane pour former l'amide (*S*)-**3.3** avec un rendement de 64%. L'amide a ensuite été traité avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération dans le dichlorométhane pour faire une métathèse de fermeture de cycle pour obtenir la lactame α,β -insaturée (*S*)-**3.5** avec un rendement quantitatif. Une dihydroxylation d'Upjohn sur la lactame α,β -insaturée (*S*)-**3.5** consistant à la faire réagir avec une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium et du *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine dans un mélange eau:acétone (1:5) a permis d'obtenir l'aza-*C*-disaccharide (*S*)-**3.7** avec un rendement de 61%. L'aza-*C*-disaccharide (*R*)-**3.8** a été obtenue par la même voie synthétique à partir de l'alcool (*S*)-**2.8** avec un rendement de 79%.

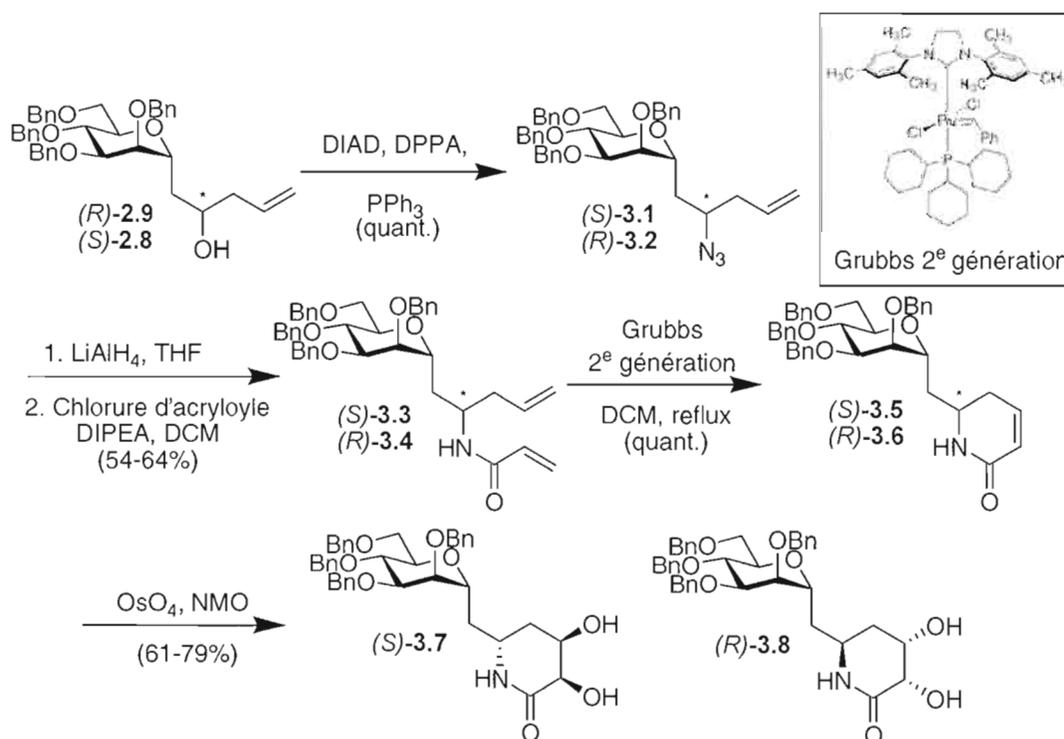


Schéma 3.1 : Synthèse des dérivés lactames à partir des alcools (*R*)-**2.9** et (*S*)-**2.8**.

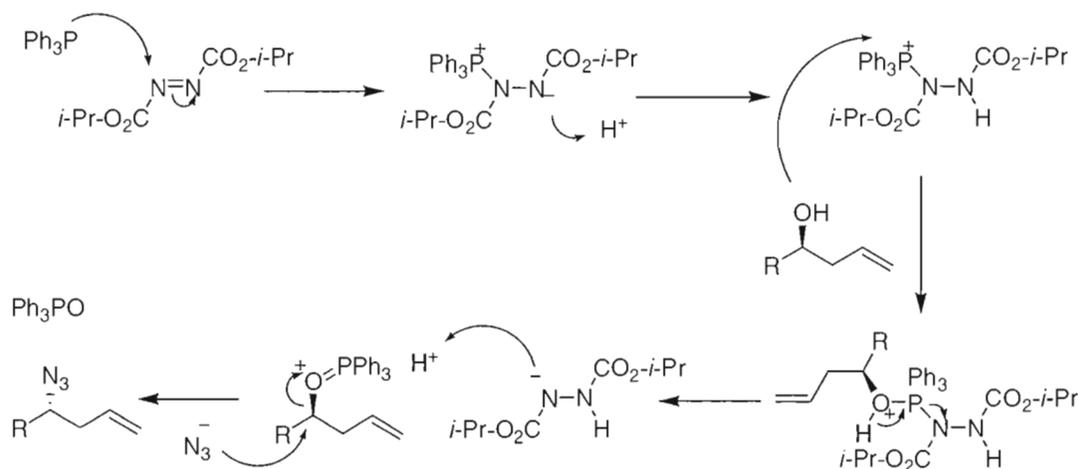


Schéma 3.2 : Mécanisme de la réaction de Mitsunobu.

3.3 Synthèse de aza-*C*-disaccharides de mannose liés de façon (1→6)

La synthèse de l'aza-*C*-disaccharide (*S*)-**3.15** lié de façon (1→6) présentée au Schéma 3.3 commence avec la tosylation de l'alcool (*R*)-**2.26** avec du chlorure de tosyloxy en présence de diméthylaminopyridine et de triéthylamine dans le dichlorométhane, suivi d'une substitution nucléophile avec de l'azoture de sodium dans le DMF pour former l'azoture avec inversement de configuration (*S*)-**3.9** avec un rendement de 59% sur deux étapes. L'azoture est ensuite réduit en amine avec du LiAlH₄ dans le THF puis l'amine formée est acryloylée avec du chlorure d'acryloyle en présence de DIPEA dans le dichlorométhane pour obtenir l'amide (*S*)-**3.11** avec un rendement de 27% sur deux étapes. L'amide (*S*)-**3.11** a ensuite subi une métathèse de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération dans le dichlorométhane pour fournir la lactame α,β-insaturée (*S*)-**3.13** avec un rendement de 75%. Cette lactame α,β-insaturée (*S*)-**3.13** a été dyhydroxylée avec une quantité catalytique de OsO₄ et de la NMO pour donner l'aza-*C*-disaccharide (*S*)-**3.15** avec un rendement de 73%. L'aza-*C*-disaccharide (*R*)-**3.16** a été obtenu par la même voie synthétique à partir de l'alcool (*S*)-**2.25** avec un rendement de 69%.

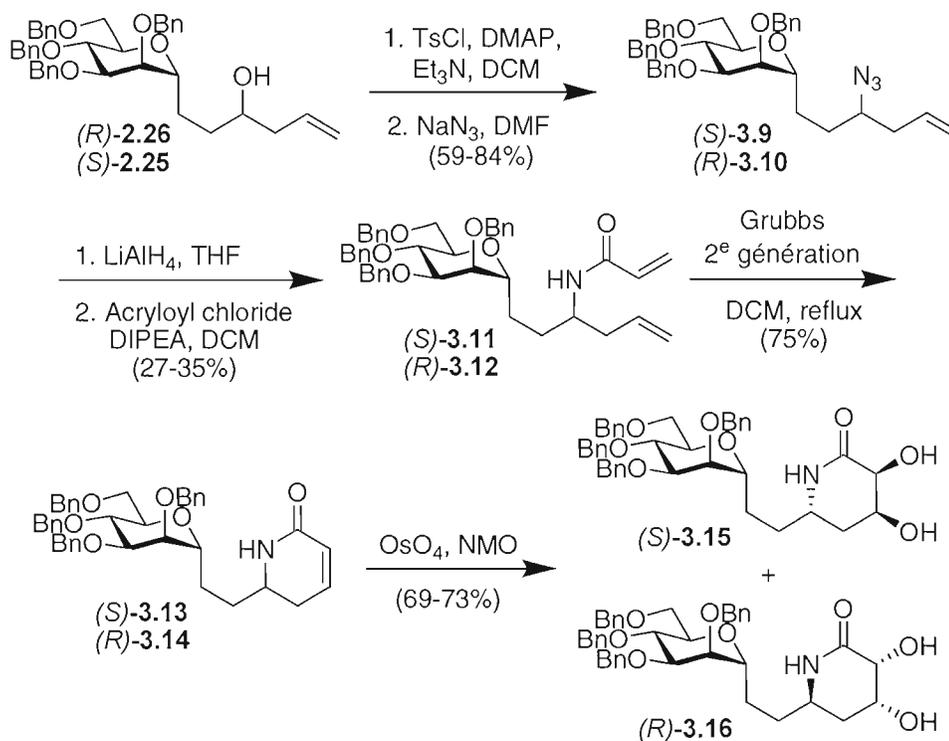


Schéma 3.3 : Synthèse des dérivés lactames à partir des alcools (*R*)-2.26 et (*S*)-2.25.

3.4 Conclusion

En modifiant légèrement la voie de synthèse, il a été possible de construire de façon stéréosélective des lactames, précurseurs directs d'aza-4-désoxy-saccharides. La transformation des dérivés alcools allyliques de mannosides en azoture par Mitsunobu ou substitution nucléophile suivie d'une réduction en amine incorporé dans notre suite de réaction a permis de bâtir les aza-*C*-disaccharides liés de façon (1→1) et (1→6). Ici aussi, l'essai de différentes réactions de dihydroxylation pour permettre la formation de différents saccharides serait à faire. De plus, la même suite réactionnelle par la voie des aldolisations pour obtenir les aza-saccharides avec un substituant en position 4 serait à faire.

CHAPITRE IV

VERS LA SYNTHÈSE DE C-TRISACCHARIDES

4.1 Introduction

Après la réussite dans la formation de C-disaccharides et de aza-C-disaccharides, il était important de savoir si la voie réactionnelle utilisée pouvait aussi s'appliquer à la synthèse d'homologues plus longs. Pour obtenir le nouveau cycle de C-trisaccharide, il faut d'abord former un nouveau C-aldéhyde sur les C-disaccharides synthétisés au chapitre II puis tester si la voie réactionnelle utilisée fonctionne pour la construction d'un autre sucre.

4.2 Synthèse de C-trisaccharides

Pour la synthèse de C-trisaccharides, il a été décidé de commencer avec la lactone **2.18** et de former le C-aldéhyde en position du carbonyle de la lactone. La synthèse de cet aldéhyde est présentée au **Schéma 4.1**. La lactone **2.18** a été réduite avec de l'hydrure de diisobutylaluminium dans le THF à -78°C pour obtenir le triol **4.1**. Le triol **4.1** a été protégé avec des groupements acétyles par traitement avec de l'anhydride acétique et de la pyridine en présence de DMAP pour obtenir le produit acétylé **4.2**. Ce dernier a subi une réaction de Sakurai à -14°C avec du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et de l'allyltriméthylsilane dans l'acétonitrile⁷³ pour former le α -C-allyle acétylé **4.3** comme produit majoritaire. Le α -C-allyle **4.3** acétylé a ensuite été déprotégé par la méthode Zemplén⁷⁴ et a ensuite été benzylé à 0°C avec de

⁷³ Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tet. Lett.*, **1985**, 26, 1479.

⁷⁴ Giguère, D.; Bnin, M-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 7811.

l'hydrure de sodium et du bromure de benzyle en présence de TBAI pour obtenir le α -C-allyle benzylé **4.4**. L'aldéhyde **4.5** a été obtenu par simple ozonolyse du α -C-allyle benzylé **4.4** et traitement à la triphénylphosphine.

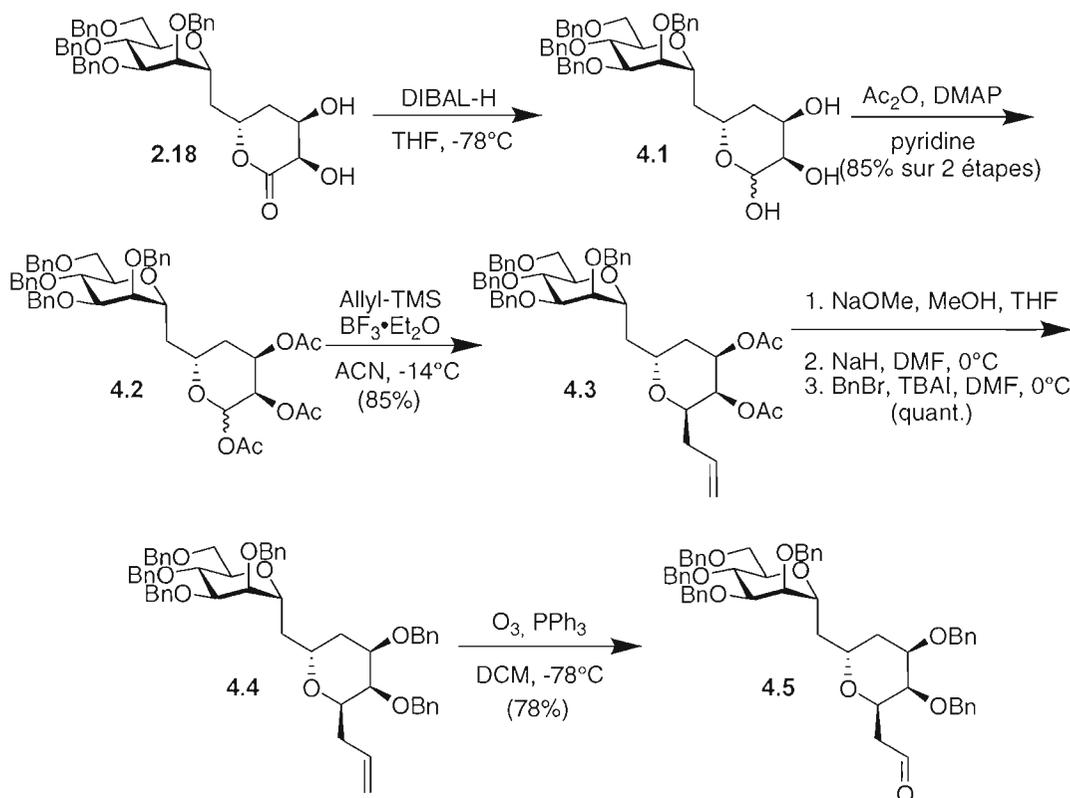


Schéma 4.1 : Préparation du C-disaccharide aldéhyde **4.5**.

Avec l'aldéhyde **4.5** en main, la voie réactionnelle utilisée pour bâtir les C-disaccharides a été testée pour la formation de C-trisaccharides. L'allylation de Keck sur l'aldéhyde **4.5**, présenté au Schéma 4.2, avec les conditions expérimentales optimisées précédemment a été faite et ce avec les deux énantiomères du BINOL. Dans les deux cas, la réaction n'a pas progressé du tout, probablement dû à l'encombrement de l'aldéhyde avec l'acide de Lewis qui empêche l'addition de l'allyltributylétain.

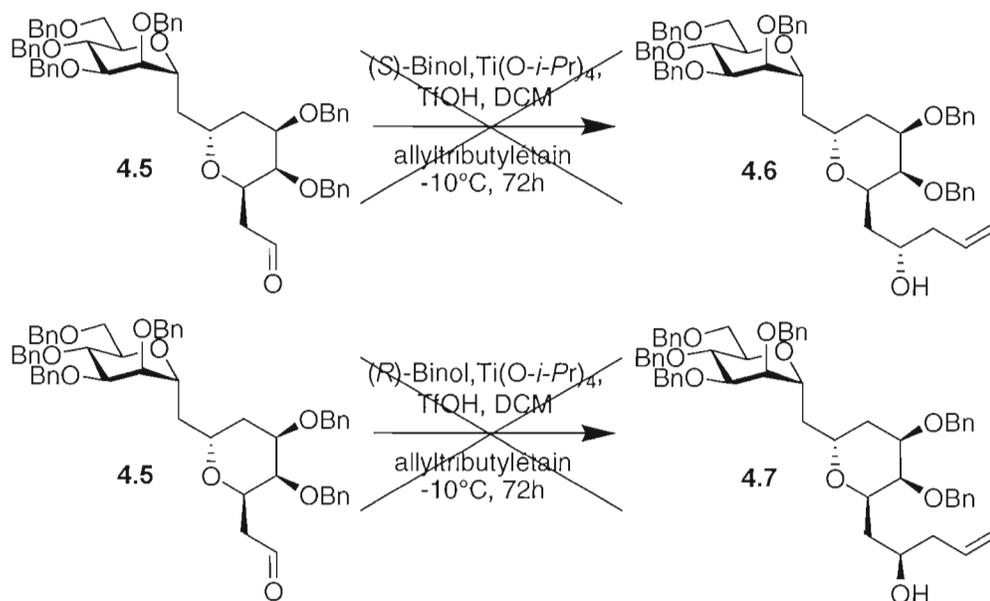


Schéma 4.2 : Allylation de Keck sur le *C*-disaccharide aldéhyde **4.5**.

La synthèse d'un *C*-allyl *C*-disaccharide intermédiaire dans la synthèse d'un *C*-trisaccharide à partir du *C*-disaccharide **2.37** lié de façon 1→6 est présentée au **Schéma 4.3**. La lactone **2.37** a été réduite avec de l'hydrure de diisobutylaluminium dans le THF à -78°C pour obtenir un triol. Ce triol a été protégé avec des groupements acétyles par traitement avec de l'anhydride acétique et de la pyridine en présence de DMAP pour obtenir le produit triacétylé. Ce dernier a subi une réaction de Sakurai à -14°C avec du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et de l'allyltriméthylsilane dans l'acétonitrile pour former le α -*C*-allyle acétylé **4.8** comme produit majoritaire. Le α -*C*-allyle **4.8** acétylé a ensuite été déprotégé par la méthode Zemplén pour obtenir le α -*C*-allyle **4.9**. À partir de ce dernier, une benzylation suivie de la formation d'aldéhyde comme présenté dans la section 2 permettrait la formation d'un nouveau lien 1→1 ou 1→6 entre les deux sucres bâtis. À cause de l'échec de l'allylation de Keck sur le *C*-

aldéhyde formé sur le *C*-disaccharide lié de façon 1→1, cette voie de synthèse a été abandonnée.

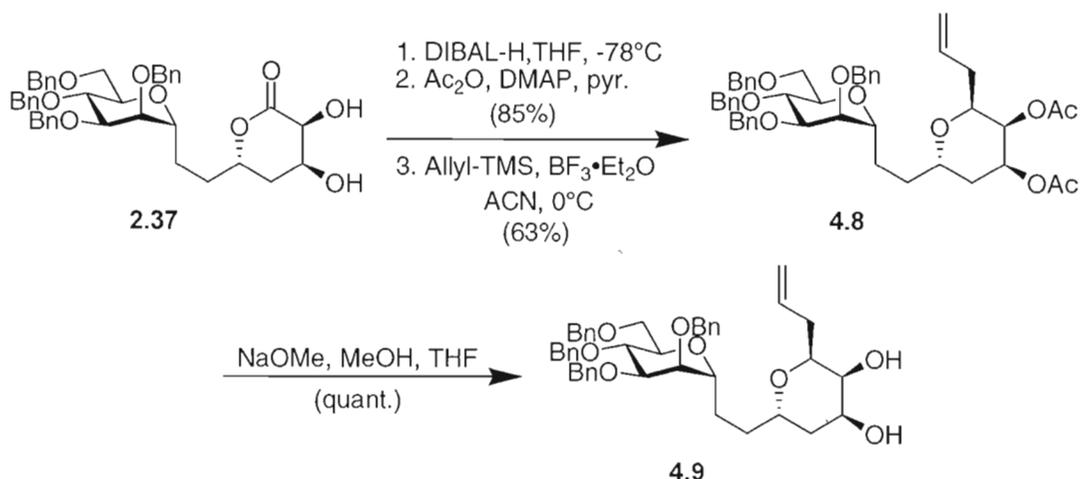


Schéma 4.3 : Préparation de l'allyl *C*-disaccharide 4.9.

4.3 Futur du projet pour la synthèse de *C*-oligosaccharides

Puisque l'allylation de Keck ne fonctionne pas pour la synthèse de *C*-trisaccharides, le développement de cette méthode avec l'aldolisation d'Evans semble très intéressant. Par l'utilisation de l'aldolisation d'Evans, il serait possible de construire des 4-déoxysaccharides comme avec l'allylation de Keck, en contournant l'encombrement de l'acide de Lewis chiral empêchant l'allylation. De plus, il serait aussi possible de synthétiser des saccharides possédant un substituant en position 4. Cette méthode permettrait pour la première fois de bâtir aisément des oligosaccharides avec des sucres de forme D et L en alternance. Quelques exemples sont illustrés à la **Figure 4.1**.

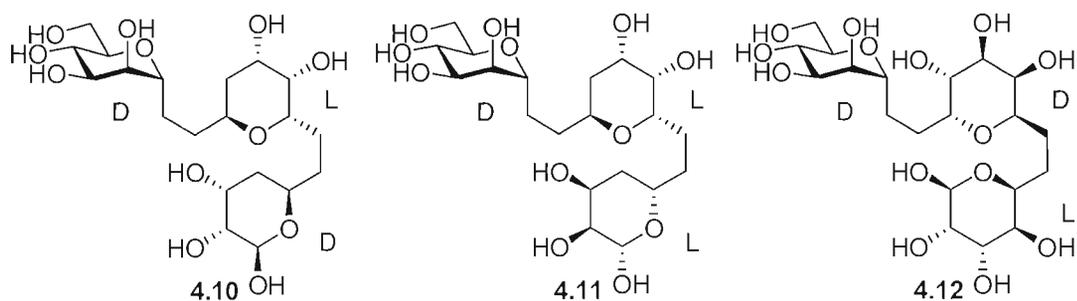


Figure 4.1 : Quelques exemples de *C*-trisaccharides avec saccharides D et L en alternance.

De plus, la méthode permet de former facilement des azasaccharides, ce qui permet d'incorporer des azasaccharides de forme D ou L dans les *C*-trisaccharides synthétisés. Quelques *C*-trisaccharides avec azasaccharides incorporés sont illustrés à la **Figure 4.2**.

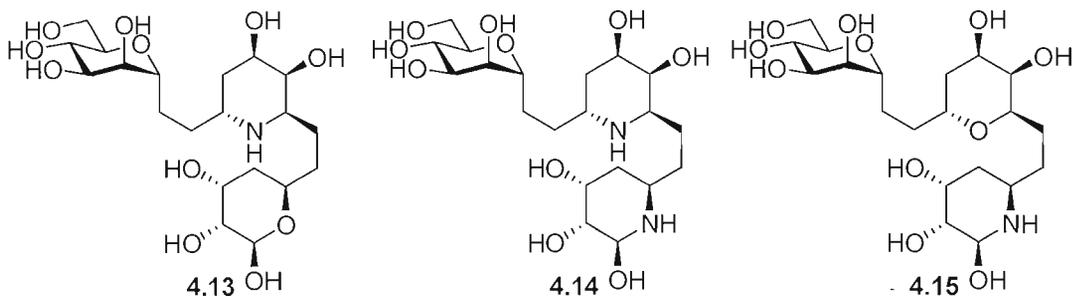


Figure 4.2 : Quelques exemples de *C*-trisaccharides avec saccharides et azasaccharides en alternance.

Par la formation de *C*-aldéhyde à différentes positions sur le sucre de départ, il serait possible de synthétiser une grande variété de *C*-trisaccharides liés de façon très variée. Quelques *C*-trisaccharides avec des sucres liés à différentes positions du sucre de départ sont illustrés à la **Figure 4.3**.

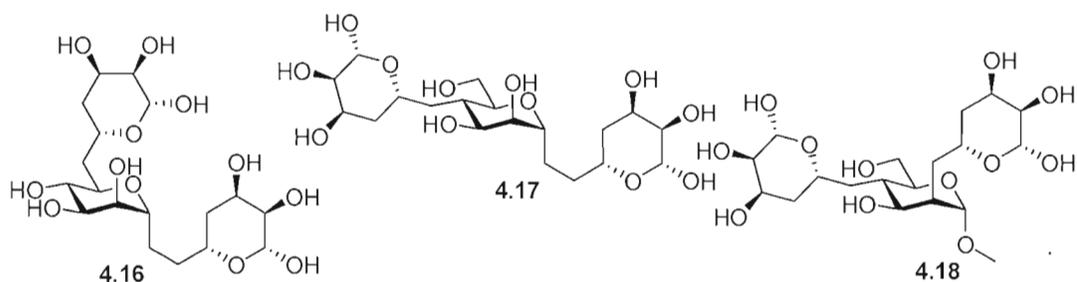


Figure 4.3 : Quelques exemples de C-trisaccharides liés de différentes façons.

Par combinaison de tout ce qui a été présenté, les possibilités de synthèse sont quasi infinies. La synthèse de presque n'importe quel oligosaccharide serait possible, à partir de n'importe quel sucre de départ. Quelques exemples de C-oligosaccharides combinant différentes possibilités discutées sont illustrés à la figure 4.4.

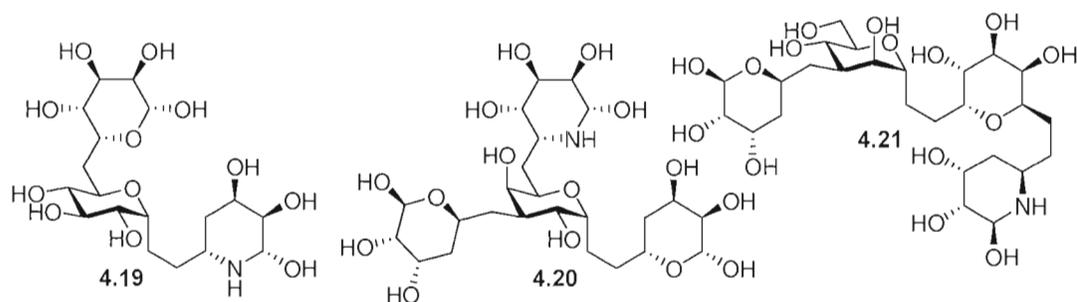


Figure 4.4 : Quelques exemples de C-trisaccharides qu'il serait possible de synthétiser après conclusion du projet.

4.4 Conclusion

La synthèse du *C*-aldéhyde nécessaire à la construction du deuxième saccharide sur le disaccharide de mannose a été faite. Malheureusement, tous les essais d'allylation de Keck ont échoué, le grand encombrement de l'acide de Lewis chiral et de l'aldéhyde en sont probablement la cause. Il faudra donc essayer d'autres types d'allylation pour pouvoir former l'alcool homoallylique. La formation d'aza-*C*-trisaccharides reste aussi à faire. Mais, cette voie réactionnelle donne des 4-déoxysaccharides, il faudrait aussi essayer avec la voie des aldolisations après son développement pour la formation de *C*-disaccharides.

CHAPITRE V

CONCLUSION GÉNÉRALE

Par la présente recherche, il a été possible de créer une méthode générale pour la formation de 4-désoxy-*C*-disaccharides de mannose et d'aza-4-désoxy-*C*-disaccharides de mannose liés de façon (1→1) et de façon (1→6) avec un excellent stéréocontrôle. L'allylation de Keck a aussi été faite sur le D-galactose et le D-glucose par notre collègue Jacques Rodrigue, ce qui montre que cette méthode est assez générale pour s'appliquer à une grande variété de sucre. Par contre, beaucoup de travail reste encore à faire, comme la synthèse de ces *C*-disaccharides liés de façon (1→2), (1→3) et (1→4). De plus, d'autres réactions doivent être testées pour la formation du diol pour avoir une bonne liberté dans la formation du sucre, et aussi pour la formation de simples alcools pour obtenir des 2-désoxy ou 3-désoxy saccharides. La voie de synthèse utilisant les aldolisations reste à approfondir et à optimiser pour permettre la formation de saccharides avec un substituant en position 4.

Pour l'instant, la formation de *C*-trisaccharide par la voie réactionnelle utilisant les allylations de Keck semble impossible à cause du grand encombrement de l'acide de Lewis chiral et du *C*-disaccharide aldéhyde qui empêche l'allylation. Pour pouvoir faire cette allylation de manière stéréocontrôlée, d'autres méthodes devront être testées. Après que la voie de synthèse utilisant les aldolisations sera optimisée pour la formation de *C*-disaccharides, elle devra être testée pour la formation de *C*-trisaccharides. L'utilisation de l'aldolisation d'Evans au lieu de l'allylation de Keck aurait comme avantage direct de pouvoir ajouter éventuellement un substituant en position 4.

La voie de synthèse utilisée semble très prometteuse pour la construction de *C*-oligosaccharides de façon stéréocontrôlée avec une grande liberté dans la création de tous les centres chiraux des saccharides formés. La méthode permettra aussi la synthèse d'oligosaccharides composés de saccharides D ou L, d'azasaccharides D ou L à volonté et ce,

liés à n'importe quelle position, à partir de n'importe quel sucre de départ. À la fin de ce projet, la méthode développée risque de permettre la synthèse de n'importe quel oligosaccharide, ce qui serait très avantageux pour la synthèse des futurs vaccins et médicaments contenant des oligosaccharides.

CHAPITRE VI

MATÉRIEL ET MÉTHODES

6.1 Généralités

L'avancement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque de gel de silice (Merk 60 F254) en utilisant des systèmes d'éluants appropriés. La révélation des plaques a été effectuée par irradiation sous lumière UV ($\lambda = 254$ nm) et par trempage dans des révélateurs appropriés: une solution oxydante de molybdate (préparée à partir de 25 g de molybdate d'ammonium et de 10 g de sulfate cérique dissout dans 900 ml d'eau et 100 mL d'acide sulfurique concentré) ou un révélateur au *p*-anisaldéhyde (préparé à partir de 4,5g d'anisaldéhyde, de 5mL de d'acide acétique glaciale et de 5mL d'acide sulfurique concentré dissous dans 85,5mL d'éthanol 95%), puis par chauffage à 300°C.

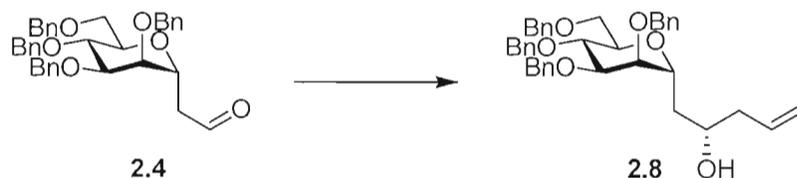
Les produits bruts ont été purifiés et séparés par chromatographie rapide sous pression d'air sur colonne de gel de silice (Silice-P Flash Silica Gel, Silicycle) avec l'éluant indiqué. Les solvants employés pour la chromatographie étaient de qualité ACS ou HPLC et n'ont pas été distillés avant leur utilisation. Les solvants ont été évaporés à l'aide d'un évaporateur rotatif Büchi utilisé sous pression réduite (produite par une trompe d'eau). Les solvants utilisés lors des réactions ont été distillés comme indiqués ci-dessous puis conservés sur tamis moléculaire, sur hydroxyde de potassium ou sur hydrure de calcium. Le dichlorométhane a été distillé sur anhydride phosphorique (P_2O_5), le THF sur sodium/benzophénone et le DMF sur ninhydrine. Les réactions se sont déroulées dans des ballons secs sous atmosphère d'azote. Tous les réactifs chimiques et solvants employés lors des expériences ont été de grade HPLC.

6.2 Protocoles généraux

6.2.1 Désacétylation par le méthanolate de sodium

Le composé a été dissous dans le MeOH ou dans un mélange MeOH/THF dans le cas où la dissolution ne serait pas totale pour en obtenir une concentration de 0,1 M. Une quantité catalytique de méthanolate de sodium a été ajoutée et le mélange a été agité à température ambiante. Lorsque la déprotection est terminée, la solution a été neutralisée par une résine H⁺ (Amberlite IR-120), filtrée et concentrée. Si nécessaire, le produit a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

6.3 Modes opératoires et caractérisations

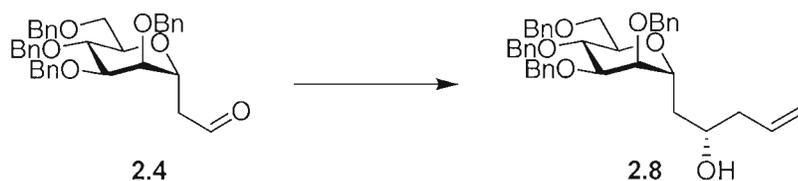


Procédure générale d'allylation par chelation d'acide de Lewis exemplifié pour la préparation du (2*S*) 1-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-ol (2.8). À une solution de l'aldéhyde 2.4^{75,76} (50 mg, 0,088 mmol) dans le DCM (1,2 mL) refroidie à -78°C a été ajouté du BF₃•Et₂O (11,1 μ L, 0,088 mmol). Le mélange a été agité 10 min à -78°C, puis de l'allyltriméthylsilane (16,8 μ L, 0,106 mmol) y a été ajoutée. Le mélange a été agité 2h à -78°C, puis réchauffé à la température de la pièce. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5 mL) et de DCM (5 mL) y ont été ajoutés et la phase organique a été

⁷⁵ Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2383.

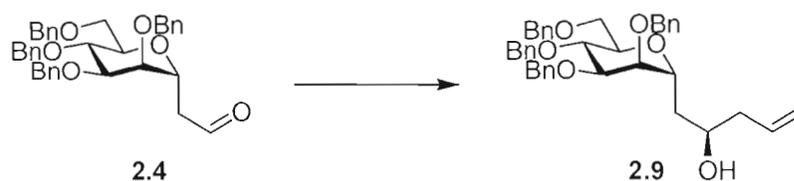
⁷⁶ Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 223.

lavée avec de la saumure (2 x 5 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) pour donner le composé **2.8** (27,4 mg, 62%), isolé sous forme d'un solide blanc: *R_f* 0.38 (Et₂O:toluène 1:3); pf 49.5-50.5° C (hexanes/AcOEt); [α]_D +16.1 (c 1.3, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.62 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.65 (br s, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 3H), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.51-4.64 (m, 8H), 5.11 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.12 (br d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.1, 138.0, 134.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 117.5, 76.2, 76.1, 74.8, 73.7, 73.3, 73.2, 72.3, 71.4, 69.0, 68.4, 67.6, 41.8, 36.1; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3459, 2920, 2866, 1456, 1092, 697; SMHR *m/z* calculée pour C₃₉H₄₄O₆ [M+Na]⁺ 631.3030, trouvée 631.3022.

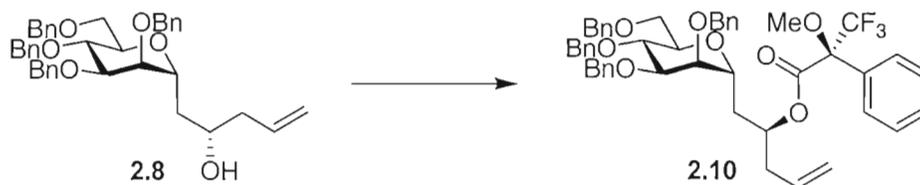


Procédure générale d'allylation avec un complexe titane/BINOL exemplifié pour la préparation du (2*S*) 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-ol (2.8). À un mélange de tamis moléculaire 4Å (100 mg) et de (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naphtol (20 mg, 0,071 mmol) dans le DCM (0.5 mL), ont été ajoutés successivement du Ti(O-*i*Pr)₄ (10 μL, 0,036 mmol) et du CF₃SO₃H (31 μL, 0,036 mmol). Le mélange a été chauffé à reflux pendant 1 h. La solution a ensuite été refroidie à la température de la pièce et l'aldéhyde **2.4**^{75,76} (201 mg, 0,355 mmol), dans le DCM (0.5 mL), a été ajouté. Le mélange a été agité 30 min à la température de la pièce puis refroidie à -78°C. L'allyltributylstannane (327 μL, 1,065 mmol) a été ajouté, le mélange a été agité 15 min à -78°C puis 70h à -10°C. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5 mL) et de DCM (5 mL) ont été ajoutés et la phase organique a été lavée avec de la saumure (2 x 5 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La RMN¹H du mélange brut a permis de déterminer le ratio diastéréomérique de la réaction d'allylation. Le résidu a été purifié par chromatographie

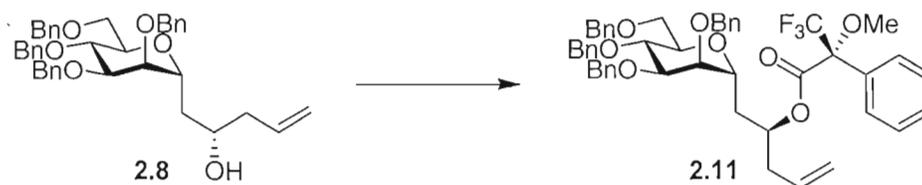
éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) pour donner le composé **2.8** (149 mg, 69%), isolé sous forme d'un solide blanc: *R_f* 0.38 (Et₂O:toluène 1:3); pf 49.5-50.5° C (hexanes/AcOEt); [α]_D +16.1 (*c* 1.3, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.62 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.65 (br s, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 3H), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.51-4.64 (m, 8H), 5.11 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.12 (br d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.1, 138.0, 134.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 117.5, 76.2, 76.1, 74.8, 73.7, 73.3, 73.2, 72.3, 71.4, 69.0, 68.4, 67.6, 41.8, 36.1; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3459, 2920, 2866, 1456, 1092, 697; SMHR *m/z* calculée pour C₃₉H₄₄O₆ [M+Na]⁺ 631.3030, trouvée 631.3022.



(2R) 1-C-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl-α-D-mannopyranosyl)-pent-4-ène-2-ol (2.9). Réalisé selon la procédure générale d'allylation avec un complexe titane/BINOL en utilisant le (*R*)-Binol. Le composé **2.9** a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (84%): *R_f* 0.48 (Et₂O:toluène 1:3); [α]_D +17.7 (*c* 2.1, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.62-1.80 (m, 2H), 2.17-2.38 (m, 2H), 3.56 (br s, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 3H), 3.85-3.93 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.52-4.61 (m, 8H), 5.10 (br s, 1H), 5.11 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.0, 135.0, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 117.1, 76.3, 75.6, 74.6, 73.5, 73.3, 73.1, 72.9, 72.4, 71.7, 71.4, 68.4, 41.9, 35.8; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3052, 2913, 2866, 1496, 1453, 1094, 1072, 748; SMHR *m/z* calculée pour C₃₉H₄₄O₆ [M+Na]⁺ 631.3030, trouvée 631.3028.

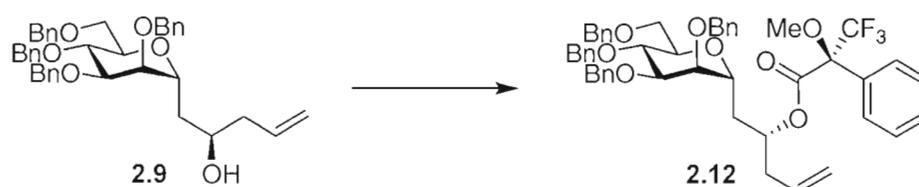


Procédure générale pour la préparation des dérivés de Mosher exemplifié pour la préparation du ($\alpha,S,2S$) α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-yle (**2.10**). À une solution du composé **2.8** (59 mg, 0,0867 mmol) dans le DCM (0,9 mL, 0,1 M) ont été ajoutés l'acide (*S*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyle- α -phénylacétique (31 mg, 0,1301 mmol), le DCC (36 mg, 0,1734 mmol), la DMAP (22 mg, 0,1734 mmol) et l'HOBt (1 mg, 0,0087 mmol). Le mélange a été chauffé à reflux pendant 16 h et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) pour donner le composé **2.10** (64 mg, 89%), isolé sous forme d'huile jaune: RMN¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.82 (dt $J = 12.6, 68.2$ Hz, 2H), 2.32-2.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.52 (dd, $J = 2.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 2.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 5.3, 10.5$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 4.49-4.52 (m, 6H), 4.58 (dd, $J = 11.5, 40.3$ Hz, 2H), 4.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.34-5.38 (m, 1H), 5.56-5.63 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 23H), 7.55-7.56 (m, 2H); RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 166.0, 138.1, 132.5, 129.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.4, 118.6, 76.0, 74.6, 73.9, 73.3, 73.2, 72.3, 71.2, 38.9, 38.1, 55.5, 38.7, 34.0.

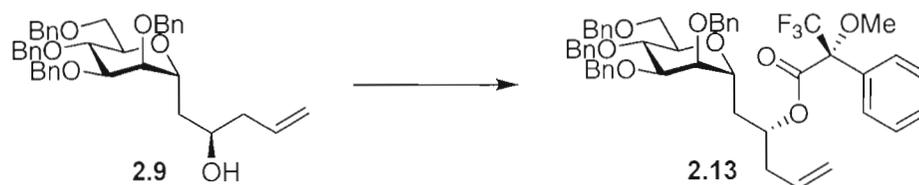


($\alpha,R,2S$) α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-yle (**2.11**). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher en utilisant l'acide (*R*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyle- α -phénylacétique. Le composé **2.11** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt

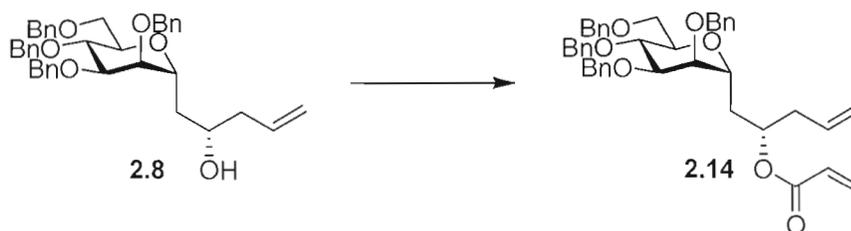
7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (91%): RMN¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.71-1.74 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 2H), 3.46 (dd, *J* = 3.1, 4.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 3.74-3.77 (m, 3H), 3.90-3.95 (m, 2H), 4.42 (dd, *J* = 12.3, 39.2 Hz, 2H), 4.48-4.58 (m, 5H), 4.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.32-5.36 (m, 1H), 5.68-5.75 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 23H), 7.54-7.55 (m, 2H); RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.9, 138.1, 132.7, 129.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 118.8, 75.9, 74.8, 73.8, 73.4, 73.4, 72.0, 71.0, 69.1, 68.5, 55.8, 38.9, 33.6.



(*αS,2R*) *α*-méthoxy-*α*-trifluorométhyl-*α*-phénylacétate de 1-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-*α*-*D*-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-yle (**2.12**). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher en utilisant l'acide (*S*)-*α*-méthoxy-*α*-trifluorométhyle-*α*-phénylacétique. Le composé **2.12** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (85%): $[\alpha]_D$ -5.6 (*c* 1.0 CHCl₃); RMN¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.68-1.61 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.35-2.51 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.62-3.77 (m, 3H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.43-4.54 (m, 7H), 4.60 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.26-5.31 (m, 1H), 5.61-5.74 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 23H), 7.47-7.50 (m, 2H); RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.9, 138.2, 138.1, 138.1, 138.0, 133.2, 129.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 118.6, 76.4, 76.3, 74.6, 74.2, 74.2, 73.5, 73.5, 73.2, 72.3, 71.5, 68.7, 68.7, 55.5, 37.1, 33.1; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3069, 3035, 2929, 2864, 1734, 1264, 1099; SMHR *m/z* calculée pour C₄₉H₅₁F₃O₈ [M+Na]⁺ 847.3428, trouvée 847.3419.

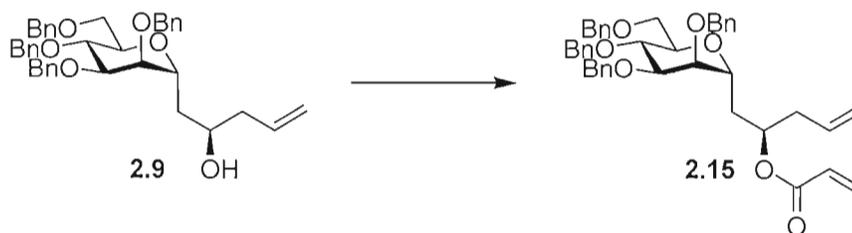


($\alpha R, 2R$) α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-yle (**2.13**). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher en utilisant l'acide (*R*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyle- α -phénylacétique. Le composé **2.13** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (87%): $[\alpha]_D +23.7$ (*c* 1.0 CHCl₃); RMN¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.86-1.92 (m, 2H), 2.29-2.44 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 2.9, 5.8 Hz, 1H), 3.66-3.79 (m, 3H), 3.81-3.88 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 7H), 4.59 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 5.47-5.61 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 23H), 7.49-7.51 (m, 2H); RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.8, 138.0, 132.7, 129.4, 128.3, 128.3, 127.9, 127.7, 118.5, 76.2, 75.7, 74.4, 74.1, 73.6, 73.3, 73.3, 73.2, 72.3, 71.5, 71.4, 68.6, 55.5, 37.2, 33.6; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3069, 3035, 2924, 2864, 1744, 1497, 1456, 1271, 1099; SMHR *m/z* calculée pour C₄₉H₅₁F₃O₈ [M+Na]⁺ 847.3428, trouvée 847.3413.



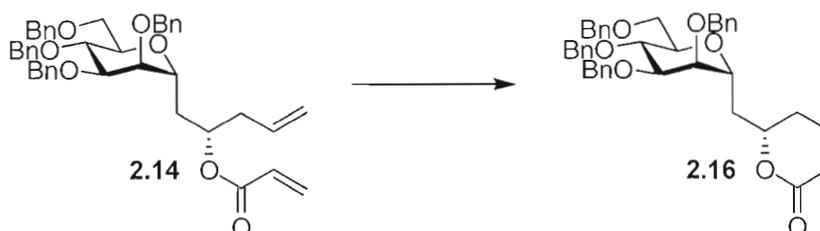
(*2S*) Prop-2-énoate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-yle (**2.14**). À une solution du composé **2.8** (224 mg, 0,368 mmol) dans le DCM (3,6 mL, 0,1 M), ont été ajoutés la DIPEA (128 μ L, 0,735 mmol) et le chlorure d'acryloyle (44 μ L, 0,515 mmol) goutte-à-goutte à 0 °C. La solution a été réchauffée à 24 °C et agitée pendant 16 h à cette température. De l'eau (5 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait avec du DCM (3 x

5 mL). La solution organique a été lavée avec de la saumure (3 x 5 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 8:1:1) pour donner le composé **2.14** (235 mg, 96%), isolé sous forme d'huile incolore: *R_f* 0.78 (Et₂O:toluène 1:3); [α]_D +20.7 (*c* 0.9, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.77-1.85 (m, 2H), 2.35-2.40 (m, 2H), 3.59 (dd, *J* = 3.0, 5.5 Hz, 1H), 3.69-3.85 (m, 4H), 3.95 (t, *J* = 5.8, 6.3 Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 7H), 4.65 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 2H), 5.11-5.20 (m, 1H), 5.66-5.75 (m, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 10.4, 17.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 1.6, 17.3 Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 20); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.5, 138.3, 138.1, 133.2, 130.5, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 118.0, 76.3, 76.1, 74.3, 73.6, 73.5, 73.3, 72.0, 71.5, 70.3, 68.8, 68.7, 39.0, 33.9; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2918, 2862, 1718, 1192, 1089, 696; SMHR *m/z* calculée pour C₄₂H₄₆O₇ [M+Na]⁺ 685.3136, trouvée 685.3129.

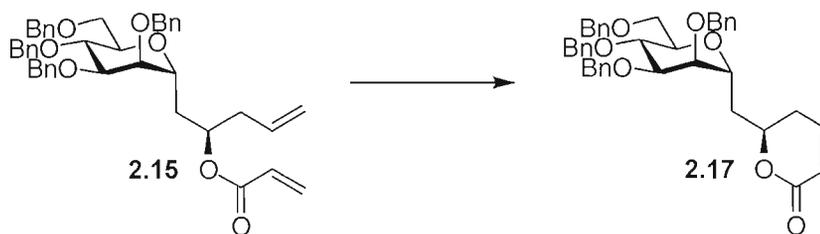


(*2R*) Prop-2-énoate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)pent-4-ène-2-yle (**2.15**). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.14**. Le composé **2.15** a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 8:1:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (98 %): *R_f* 0.73 (Et₂O:toluène 1:3); [α]_D +4.2 (*c* 0.9, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.76 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 3H), 3.92-3.97 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.50-4.67 (m, 7H), 4.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.05-5.14 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.4, 10.4, 1H), 6.08 (dd, *J* = 10.4, 17.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 1.6, 17.3 Hz, 1H), 7.19-7.39 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.5, 138.3, 138.2, 138.1, 133.3, 130.6, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 118.1, 77.4, 75.7, 74.7, 74.1, 73.4, 73.3, 72.0,

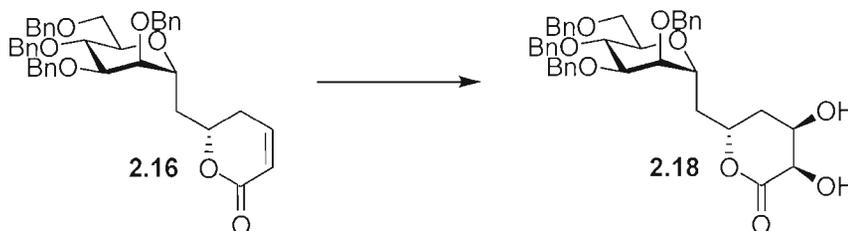
71.5, 71.0, 70.2, 69.0, 37.9, 33.2; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2918, 285, 1717, 1194, 1090, 696; SMHR m/z calculée pour C₄₂H₄₆O₇ [M+Na]⁺ 685.3136, trouvée 685.3139.



(6S) **5,6-Dihydro-6-[C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-2H-pyrann-2-one (2.16).** Utilisant le catalyseur de Grubbs de première génération: À une solution du composé **2.14** (203 mg, 0,306 mmol) dans le DCM (15 mL, 0,02 M), a été ajouté du Ti(O-*i*Pr)₄ (27 μ L, 0,092 mmol) et le mélange a été chauffé à reflux pendant 1 h. Le catalyseur de Grubbs de première génération (25 mg, 0,031 mmol) a été ajouté et le mélange a été chauffé à reflux pendant 16 h. Le mélange a été concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 2:1) pour donner le composé **2.16** (179 mg, 92%), isolé sous forme d'huile incolore. Utilisant le catalyseur de Grubbs de deuxième génération: À une solution du composé **2.14** (78 mg, 0,117 mmol) dans le DCM (11,7 mL, 10 mM), a été ajouté le catalyseur de Grubbs de deuxième génération (10 mg, 0,012 mmol). Le mélange a été agité pendant 16 h à 24 °C et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 2:1) pour donner le composé **2.16** (73 mg, 99%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.26 (Et₂O:toluène 1:3); $[\alpha]_D$ -18.0 (c 0.9, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.78-1.91 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.42-2.53 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 2.5, 6.3 Hz, 1H), 3.71-3.92 (m, 5H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.51-4.67 (m, 9H), 6.00-6.04 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 164.2, 145.3, 138.2, 138.0, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 121.2, 76.2, 75.4, 74.7, 75.2, 74.2, 73.3, 73.1, 72.3, 71.4, 68.8, 67.8, 35.7, 30.0; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3031, 2928, 1715, 1091, 741; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₂O₇ [M+Na]⁺ 657.2823, trouvée 657.2824.

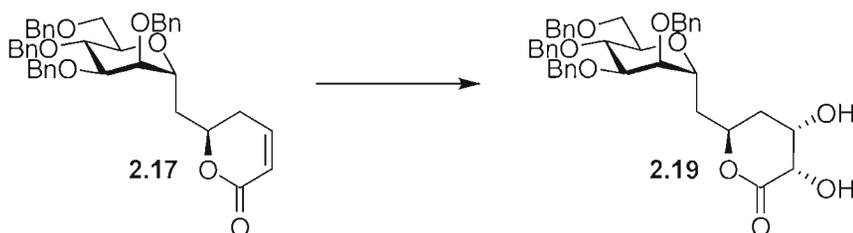


(6R) 5,6-Dihydro-6-[C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-2H-pyrann-2-one (2.17). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 2.16. Le composé 2.17 a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 2:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (86%): R_f 0.27 (Et₂O:toluène 1:3); $[\alpha]_D +51.7$ (c 0.9, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.99 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.29-2.46 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.46-4.68 (m, 9H) 5.95-5.99 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 164.5, 145.4, 138.1, 137.9, 137.8, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 121.0, 76.2, 75.2, 74.8, 74.5, 73.8, 73.1, 72.8, 72.5, 71.7, 68.2, 66.9, 35.1, 28.3; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3031, 2868, 1717, 1091, 1072, 697; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₂O₇ [M+Na]⁺ 657.2823, trouvée 657.2816.

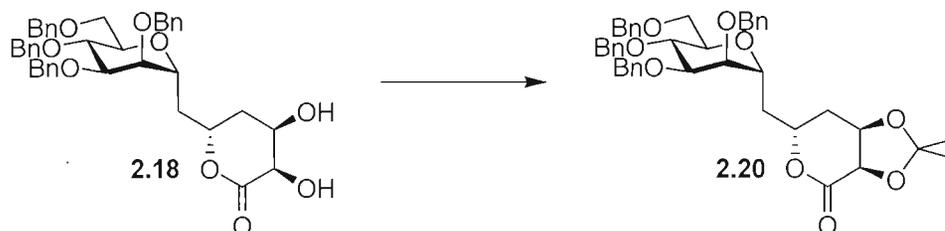


(3R,4R,6S) 3,4-Dihydroxy-6-[C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-tétrahydropyrann-2-one (2.18). À une solution du composé 2.16 (151 mg, 0,237 mmol), dans un mélange acétone/eau (4:1, 2,4 mL, 0.1 M), ont été ajoutés du NMO (69 mg, 0,594 mmol) et du OsO₄ (4% dans l'eau, 90 μ L, 0.014 mmol). La solution résultante a été agitée à 24°C pendant 16 h, puis du NaHSO₃ 10 % aqueux (5 mL) a été ajouté au milieu réactionnel, agité pendant 5 min et dilué par l'addition d'AcOEt (10 mL). La phase organique a été

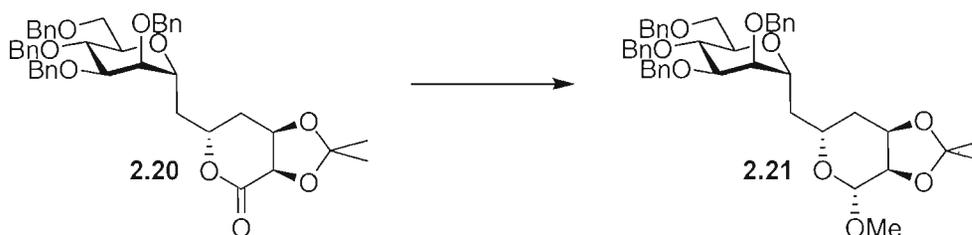
séparée et la phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (5 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 1:2) pour donner le composé **2.18** (116 mg, 73%), isolé sous forme d'un solide blanc: *R_f* 0.15 (AcOEt:hexanes 2:1); pf 146-147°C (AcOEt/hexanes); [α]_D +26.6 (*c* 1.0, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.69-1.82 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 3.00 (br s, 1H), 3.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.67-3.89 (m, 6H), 4.02 (s, 1H), 4.22-4.25 (m, 2H), 4.46-4.61 (m, 8H), 4.93-5.00 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 173.7, 138.3, 138.0, 128.3, 128.2, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 76.1, 75.4, 75.2, 74.5, 74.1, 73.3, 73.0, 72.2, 71.3, 70.4, 68.8, 67.6, 66.0, 36.5, 34.4; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3462, 3019, 1734, 1217, 1099, 772; SMHR *m/z* calculée pour C₄₀H₄₄O₉ [M+H]⁺ 669.3058, trouvée 669.3061.



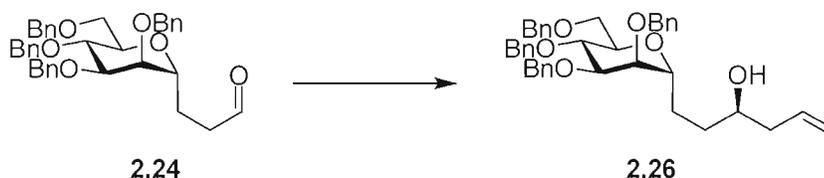
(3*S*,4*S*,6*R*) 3,4-Dihydroxy-6-[C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)méthyl]-tétrahydropyrann-2-one (**2.19**). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.18**. Le composé **2.19** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 1:2) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (75%): *R_f* 0.28 (AcOEt:hexanes 2:1); pf 103-105°C (AcOEt/hexanes); [α]_D +3.7 (*c* 1.0, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.86-2.20 (m, 4H), 2.93 (br s, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 2H), 4.45-4.62 (m, 8H), 4.91-5.00 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 174.1, 138.0, 137.9, 137.8, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 76.0, 75.6, 75.3, 74.5, 73.6, 73.1, 72.3, 71.4, 70.4, 68.5, 67.3, 66.0, 34.9, 32.8; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3421, 2867, 1734, 1454, 1101, 750; SMHR *m/z* calculée pour C₄₀H₄₄O₉ [M+H]⁺ 669.3058, trouvée 669.3070.



(3*R*,4*R*,6*R*) 3,4-(2,2-propylènedioxy)-6-[*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -*D*-mannopyrannosyl)méthyl]-pyrann-4-one (**2.20**). À une solution du composé **2.18** (272 mg, 0,407 mmol) dans l'acétone (2.54 mL, 16 M), ont été ajoutées du 2,2-DMP (0,78 mL, 0,52 M) et du BF₃.OEt₂ (0,1 mL). La solution jaunâtre a été agitée à 24°C pendant 2h. De la Et₃N (0,2 mL) a été ajouté et le mélange a été concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) pour donner le composé **2.20** (213 mg, 74%), isolé sous forme d'un solide blanc: *R_f* 0.50 (AcOEt:hexanes 1:1); pf 153-154°C (AcOEt/hexanes); [α]_D +23.3 (*c* 0.5, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.32 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.64-3.81 (m, 4H), 3.84-3.88 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.43-4.60 (m, 10H), 4.80-4.88 (m, 1H), 7.16-7.31 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 168.1, 138.3, 138.0, 138.0, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 127.4, 110.7, 76.1, 75.2, 74.7, 74.3, 73.3, 73.2, 72.9, 72.4, 72.2, 71.8, 71.3, 68.8, 67.6, 35.7, 34.6, 25.9, 24.0; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 2932, 2867, 1736, 1088, 907, 733; SMHR *m/z* calculée pour C₄₃H₄₈O₉ [M+Na]⁺ 731.3191, trouvée 731.3190.

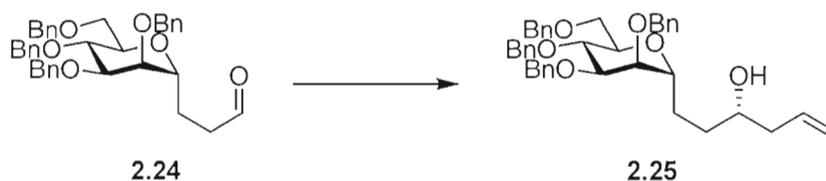


(2R,3R,4R,6R) 2-méthoxy-3,4-(2,2-propylènedioxy)-6-[C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-pyrann-4-one (2.21). À une solution du composé 2.20 (213 mg, 0,301 mmol) dans le toluène (3,5 mL, 85 mM), à -78°C a été ajouté du DIBAL (0,512 mL, 0,512 mmol, 1M dans le THF). Le mélange a été agité pendant 1,5 h à -78°C et du MeOH (1,3 mL) a été ajouté. Le mélange a été réchauffé à 24°C et une solution saturée de tartrate de sodium/potassium (1,3 mL) a été ajoutée, suivie par l'AcOEt (5 mL). Le mélange a été extrait avec de l'AcOEt (3 x 5 mL) et les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. À une solution du produit brut dans le DCM (2,62 mL, 0,12 M) ont été ajoutés de l'Ag₂O (418 mg, 1,806 mmol) et du MeI (0,374 mL, 6,02 mmol). Le mélange a été agité à 24°C pendant 3.5h dans le noir, filtré sur celite et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 4:1) pour donner le composé 2.21 (161 mg, 74%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.62 (AcOEt:hexanes 1:1); $[\alpha]_D$ -12.2 (c 1.3, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.32 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.60-1.71 (m, 3H), 1.96-2.02 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 5H), 3.83-3.89 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 3H), 4.47-4.72 (m, 8H), 7.15-7.38 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.3, 138.2, 129.0, 128.9, 128.9, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 127.9, 127.7, 127.7, 127.5, 127.5, 109.1, 103.2, 76.3, 75.1, 74.9, 74.0, 73.4, 73.3, 72.6, 72.0, 71.4, 69.7, 69.2, 66.9, 56.7, 35.5, 33.2, 27.9, 25.8; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2922, 2868, 1455, 1096, 738; SMHR m/z calculée pour C₄₄H₅₂O₉ [M+Na]⁺ 747.3504, trouvée 747.3489.



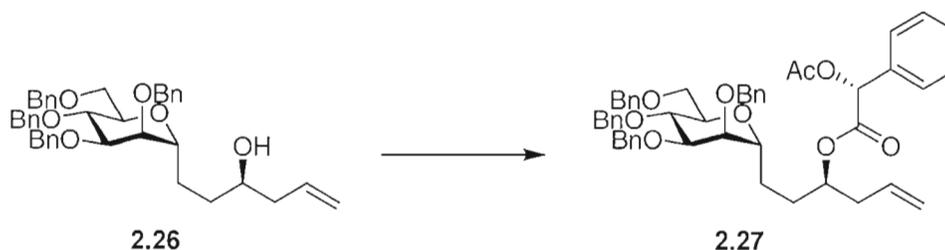
(3R) 1-C-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-ol (2.26). Réalisé selon la procédure générale d'allylation avec un complexe titane/BINOL en utilisant le (S)-BINOL. Le composé 2.26 a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'un solide jaunâtre (79%): R_f 0.22 (toluène:Et₂O:CHCl₃

7:2:1); pf 78-80°C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D +15.7$ (c 1.0, CHCl_3); RMN^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.48-1.78 (m, 4H), 2.07-2.25 (m, 2H), 3.56-3.84 (m, 7H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.49-4.69 (m, 8H), 5.06 (s, 1H), 5.15 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.72-5.86 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 20H); RMN^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 138.6, 138.5, 138.46, 138.42, 135.20, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 118.0, 77.2, 76.4, 75.1, 73.9, 73.6, 73.5, 72.9, 72.4, 71.8, 70.6, 69.3, 42.3, 33.4, 26.3; IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3450, 3063, 2920, 2864, 1558, 1207, 1095, 737; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 623.3367, trouvée 623.3365.

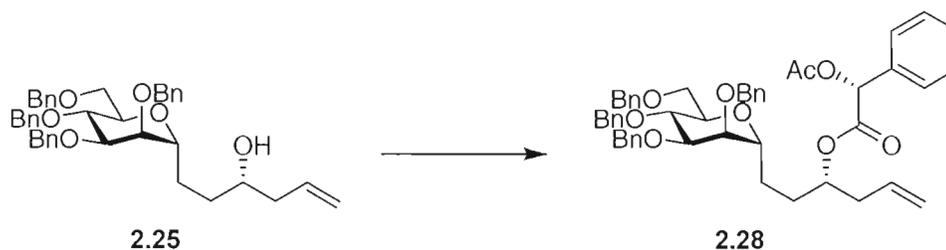


(3S) 1-C-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-ol (2.25).

Réalisé selon la procédure générale d'allylation avec un complexe titane/BINOL en utilisant le (*R*)-BINOL. Le composé **2.25** a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore jaunâtre (77%): R_f 0.22 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D -6.6$ (c 1.0, CHCl_3); RMN^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.36-1.73 (m, 4H), 2.07-2.20 (m, 2H), 3.48-3.82 (m, 7H), 3.95-3.98 (m, 1H), 4.44-4.70 (m, 8H), 5.03 (s, 1H), 5.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.68-5.82 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 20H); RMN^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 138.4, 135.3, 128.8, 128.6, 128.2, 128.0, 127.9, 126.8, 117.8, 77.5, 76.5, 75.3, 74.0, 73.7, 73.5, 73.5, 72.4, 71.8, 70.2, 69.5, 42.4, 33.8; IR (NaCl, ν (cm^{-1})): 3454, 3063, 2916, 2870, 1559, 1092, 740; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 623.3367, trouvée 623.3360.

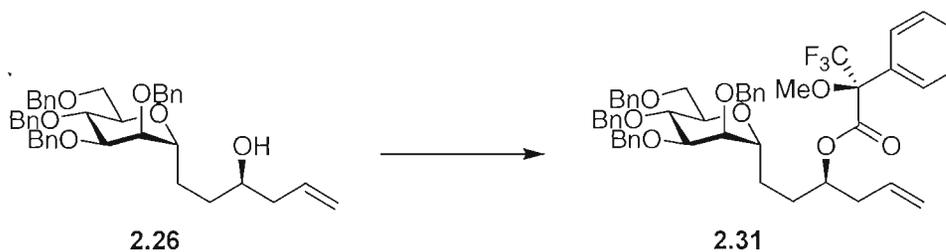


($\alpha R,3R$) α -acétyloxy- α -phénylacétate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yle (**2.27**). À une solution du chlorure d'oxalyle (40 μ L, 0,4727 mmol) dans le DCM (1,5 mL) et le DMF (50 μ L) à 0°C a été ajoutée une solution de l'acide (*R*)-(-)-*O*-acétyl-mandélique (83 mg, 0,4274 mmol) dans le DCM (1,5 mL). Le mélange a été agité pendant 15 min et concentré sous pression réduite et dissout dans le DCM (1,5 mL). Cette solution a été ajoutée à une solution du brut réactionnel (provenant de la réaction d'allylation stéréosélective, 0,085 mmol) dans la pyridine (1,5 mL) à 0°C. Le mélange a été agité 16h à 24°C. De l'H₂O (5 mL) a été ajouté et le mélange a été agité 30min. Le mélange a été extrait au DCM (3 x 10 mL) et les solutions organiques combinées ont été lavées avec une solution de HCl 1M (3 x 10 mL) et de la saumure (3 x 10 mL). La solution organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La RMN¹H du brut a permis de déterminer le ratio diastéréomérique de la réaction d'allylation. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) pour donner le composé **2.27** (54 mg, 79% pour 2 étapes), isolé sous forme d'huile incolore: *R_f* 0.67 (Et₂O:toluène 3:7); [α]_D -29.4 (*c* 1.0, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.36-1.71 (m, 4H), 2.10-2.14 (m, 5H), 3.43-4.02 (m, 7H), 4.46-4.74 (m, 10H), 4.97-4.99 (m, 1H), 5.30-5.41 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.16-7.42 (m, 25H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.4, 168.9, 138.7, 138.6, 133.6, 132.9, 129.4, 128.9, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 118.1, 78.2, 76.3, 75.2, 75.0, 74.3, 73.5, 73.3, 72.6, 72.2, 71.7, 69.6, 38.8, 29.9, 24.8, 20.9; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3063, 3031, 2920, 2870, 1742, 1496, 1454, 1370, 1234, 1092, 918, 737, 698; SMHR *m/z* calculée pour C₅₀H₅₄O₉ [M+Na]⁺ 821.3666, trouvée 821.3662.

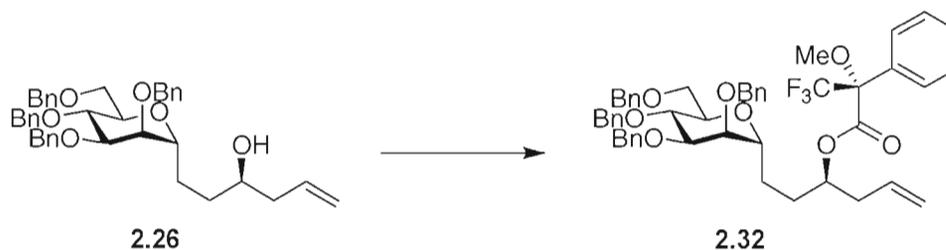


($\alpha R,3S$) α -acétyloxy- α -phénylacétate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yle (**2.28**). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.27**. La RMN¹H du brut a permis de déterminer le ratio

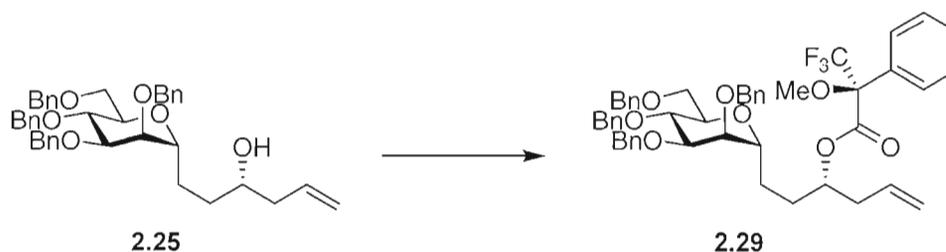
diastéréomérique de la réaction d'allylation. Le composé **2.28** a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (quant.): *R_f* 0.64 (Et₂O:toluène 3:7); [α]_D -25.4 (*c* 1.0 CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.20-1.33 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.25-2.28 (dd, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.29-3.80 (m, 7H), 4.43-4.70 (m, 8H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.59-5.73 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 25H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.5, 168.69, 138.6, 138.4, 134.2, 133.0, 129.4, 128.9, 128.5, 128.1, 127.8, 118.5, 78.1, 75.7, 75.1, 74.8, 74.2, 73.5, 73.4, 73.2, 72.3, 71.6, 69.4, 38.8, 30.2, 25.2, 20.9; IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3067, 3034, 2928, 2870, 1745, 1455, 1370, 1231, 1212, 1092, 1061, 914, 737, 698; SMHR *m/z* calculée pour C₅₀H₅₄O₉ [M+Na]⁺ 821.3666, trouvée 821.3658.



(*αS,3R*) α-méthoxy-α-trifluorométhyl-α-phénylacétate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-*α*-D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yle (**2.31**). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher en utilisant le (-)-(*S*)-MTPA. Le composé **2.31** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (99%): RMN¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.54-1.65 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 5H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 7H), 4.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.12-5.17 (m, 1H), 5.51-5.65 (m, 1H), 7.20-7.33 (m, 23H), 7.49-7.51 (m, 2H); RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 166.2, 138.3, 138.2, 138.1, 132.7, 129.5, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 118.4, 76.5, 75.9, 75.8, 74.7, 73.4, 73.2, 72.1, 71.3, 68.9, 55.4, 38.1, 29.3, 25.3.

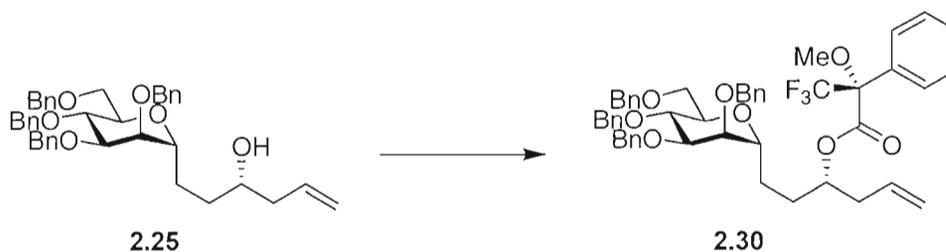


($\alpha R,3R$) α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-hex-5-ène-3-yle (**2.32**). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher en utilisant le (+)-(*R*)-MTPA. Le composé **2.32** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (97%): RMN¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.44-1.59 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 4.45-4.53 (m, 7H), 4.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.13-5.18 (m, 1H), 5.61-5.75 (m, 1H), 7.16-7.28 (m, 23H), 7.47-7.49 (m, 2H); RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 166.2, 138.3, 138.3, 138.1, 133.0, 129.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 118.5, 75.8, 74.4, 73.7, 73.18, 72.1, 71.7, 71.3, 69.0, 55.5, 38.3, 29.3, 24.7.

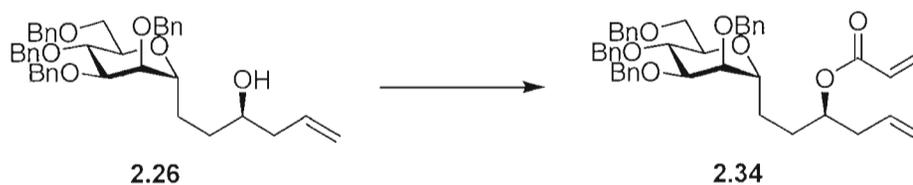


($\alpha S,3S$) α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-hex-5-ène-3-yle (**2.29**). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher en utilisant le (-)-(*S*)-MPTA. Le composé **2.29** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (69%): RMN¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.32-1.54 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 2.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.69-3.73 (m,

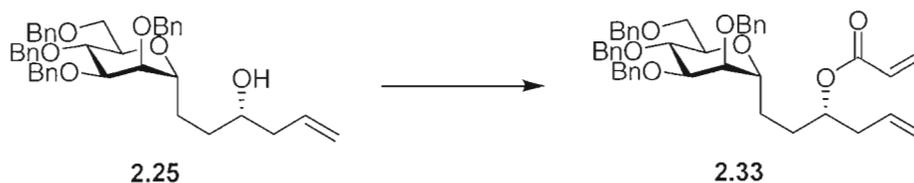
2H), 3.75-3.80 (m, 2H), 4.46-4.51 (m, 7H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.06 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.62-5.75 (m, 1H), 7.16-7.31 (m, 23H), 7.48-7.51 (m, 2H); RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 166.2, 138.3, 138.2, 138.1, 132.3, 129.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 118.5, 75.9, 74.8, 73.6, 73.4, 73.3, 72.3, 72.2, 71.5, 69.0, 55.6, 38.5, 29.8, 25.7.



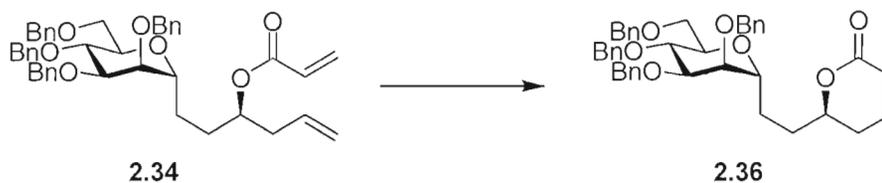
($\alpha R,3S$) α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yle (**2.30**). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher en utilisant le (+)-(*R*)-MTPA. Le composé **2.30** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile incolore (quant.): RMN¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.49-1.63 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 3H), 3.79-3.86 (m, 3H), 4.46-4.56 (m, 7H), 4.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.07-5.10 (m, 1H), 5.51-5.65 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 23H), 7.50-7.52 (m, 2H); RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 166.1, 138.3, 138.1, 138.0, 132.5, 129.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 118.4, 76.2, 76.0, 74.6, 73.5, 73.3, 73.2, 72.3, 71.8, 71.4, 68.9, 55.4, 38.1, 29.7, 26.2.



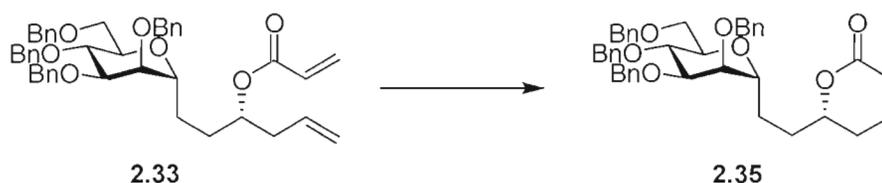
(3R) Prop-2-énoate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yle (2.34). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.14**. Le composé **2.34** a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (90%): *R_f* 0.69 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); [α]_D +11.0 (*c* 1.0, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.47-1.82 (m, 4H), 2.32-2.37 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.73-3.90 (m, 6H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 7H), 4.70-4.74 (m, 1H), 5.05-5.11 (m, 2H), 5.69-5.82 (m, 2H), 6.04-6.17 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.7, 138.2, 138.0, 138.0, 138.0, 133.3, 130.4, 128.6, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 117.7, 76.9, 75.6, 74.7, 73.6, 73.2, 73.1, 72.7, 71.9, 71.8, 71.2, 68.9, 38.6, 30.0, 25.2; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3019, 2872, 1717, 1216, 909, 759; SMHR *m/z* calculée pour C₄₃H₄₈O₇ [M+Na]⁺ 699.3292, trouvée 699.3279.



(3S) Prop-2-énoate de 1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yle (2.33). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.14**. Le composé **2.33** a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (quant.): *R_f* 0.69 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); [α]_D +10.3 (*c* 0.7, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.55-1.61 (m, 3H), 1.79-1.85 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.70-3.91 (m, 7H), 4.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.94-5.08 (m, 3H), 5.65-5.76 (m, 1H), 5.79 (dd, *J* = 1.4, 10.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 10.4, 17.3 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 1.5, 17.3 Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.7, 138.3, 138.1, 138.0, 133.3, 130.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 117.8, 76.7, 76.0, 74.7, 73.5, 73.4, 73.2, 72.3, 72.1, 71.5, 68.9, 38.6, 30.0, 26.0; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3017, 2867, 1717, 1216, 1078, 757; SMHR *m/z* calculée pour C₄₃H₄₈O₇ [M+Na]⁺ 699.3292, trouvée 699.3294.

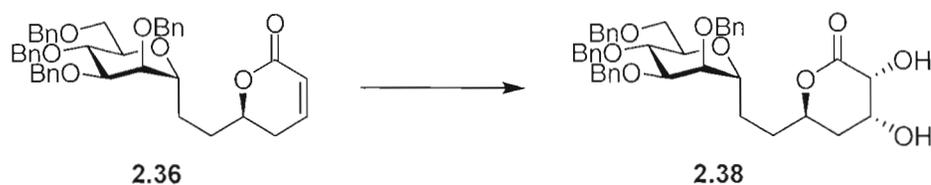


(3R) 5,6-Dihydro-6-[C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-2H-pyrann-2-one (2.36). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.16**. Le composé **2.36** a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1) et a été isolé sous forme d'huile jaunâtre (86%): R_f 0.24 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D -11.7$ (c 0.6, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.60-1.93 (m, 4H), 2.19-2.23 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.76-3.81 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 7H), 4.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 164.3, 145.1, 138.2, 138.1, 138.1, 138.0, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 127.4, 121.1, 77.5, 76.8, 76.0, 74.8, 73.5, 73.3, 73.1, 72.1, 71.6, 68.9, 30.5, 29.1, 24.5; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3031, 2867, 1718, 1095, 1029, 739, 699; SMHR m/z calculée pour C₄₁H₄₄O₇ [M+H]⁺ 649.3160, trouvée 649.3157.

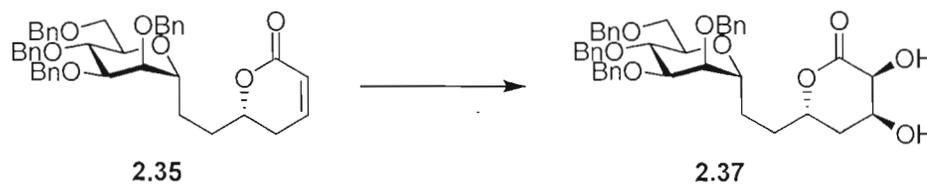


(3S) 5,6-Dihydro-6-[C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-2H-pyrann-2-one (2.35). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.16**. Le composé **2.35** a été purifié par chromatographie éclair (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (96%): R_f 0.24 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D +30.3$ (c 0.8, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.63-1.83 (m, 4H), 2.20-2.24 (m, 2H), 3.58 (dd, $J = 2.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.67-3.85 (m, 5H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H),

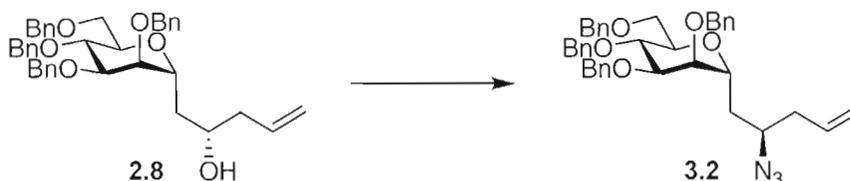
4.48-4.58 (m, 7H), 4.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 164.2, 144.9, 138.2, 138.0, 138.0, 138.0, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.2, 127.9, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 121.1, 77.8, 77.0, 75.9, 74.7, 73.6, 73.3, 73.1, 72.7, 72.0, 71.5, 69.0, 31.4, 29.4, 25.2; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3030, 2869, 1718, 1455, 1252, 1095, 741; SMHR m/z calculée pour C₄₁H₄₄O₇ [M+H]⁺ 649.3160, trouvée 649.3156.



(3*S*,4*S*,6*R*) **3,4-Dihydroxy-6-[C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)éthyl]-tétrahydropyran-2-one (2.38)**. Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.18**. Le composé **2.38** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 2:1) et a été isolé sous forme d'un semi-solide visqueux (82%): R_f 0.36 (AcOEt:hexanes 2:1); $[\alpha]_D +20.8$ (c 2.0, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.53-1.85 (m, 5H), 2.09 (dt, $J = 4.1, 14.7$ Hz, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.56 (dd, $J = 2.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 1.9, 9.6$ Hz, 1H), 3.73-3.79 (m, 5H), 3.92-3.98 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 4.48-4.56 (m, 7H), 4.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 7.18-7.32 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 174.2, 138.4, 138.3, 138.2, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 77.6, 76.2, 74.9, 73.7, 73.5, 73.3, 72.4, 71.9, 71.8, 70.6, 69.1, 66.2, 34.1, 31.6, 25.1; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3446, 2920, 2869, 1735, 1455, 1103, 752; SMHR m/z calculée pour C₄₁H₄₆O₉ [M+H]⁺ 683.3215, trouvée 683.3208.

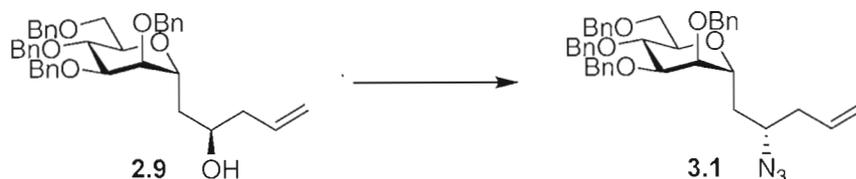


(3*S*,4*S*,6*S*) 3,4-Dihydroxy-6-[C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-tétrahydropyrann-2-one (2.37). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 2.18. Le composé 2.37 a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 2:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (79%): R_f 0.36 (AcOEt:hexanes 2:1); $[\alpha]_D$ -2.9 (c 1.6, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.59-1.77 (m, 5H), 2.10 (dt J = 3.5 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.56 (dd, J = 2.4, 4.4 Hz, 1H), 3.67-3.83 (m, 6H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.48-4.57 (m, 7H), 4.66-4.70 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 78.2, 76.9, 75.8, 74.7, 73.6, 73.2, 72.4, 72.1, 71.5, 70.4, 69.0, 66.0, 34.0, 32.0, 25.4; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3439, 2930, 2869, 1734, 1103, 740; SMHR m/z calculée pour C₄₁H₄₆O₉ [M+H]⁺ 683.3215, trouvée 683.3204.



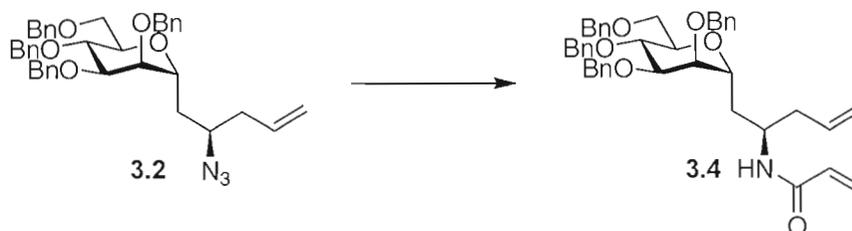
(2*R*) 2-Azido-1-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-yle (3.2). À une solution du composé 2.8 (288 mg, 0,473 mmol), dans le THF (15 mL, 0,03 M), ont été ajoutés le DIAD (130 μ L, 0,662 mmol) et la triphénylphosphine (177 mg, 0,662 mmol) à 0°C. Après une addition goutte-à-goutte de l'azoture de diphénylphosphoryle (142 μ L, 0,662 mmol) à cette température, la réaction a été réchauffée à 24°C puis chauffée à 50°C pendant 16h. Après ce temps, la solution a été concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 9:1) pour donner le composé 3.2 (299 mg, quant.), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.75 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D$ +17.2 (c 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.67-1.84 (m, 2H), 2.17-2.38 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.64-3.90 (m, 4H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.44-4.64 (m, 9H), 5.08 (br s, 1H), 5.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.67-5.82 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 149.7, 137.9, 133.6, 130.0, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.5, 126.0, 120.1, 118.3, 75.9, 75.8, 74.5, 73.4, 73.3, 73.2, 72.3, 71.4, 68.8, 68.6, 58.9, 37.7, 34.2; IR

(NaCl, ν (cm^{-1})) 2922, 2856, 2103, 1496, 1454, 1099; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 656.3095, trouvée 656.3093.



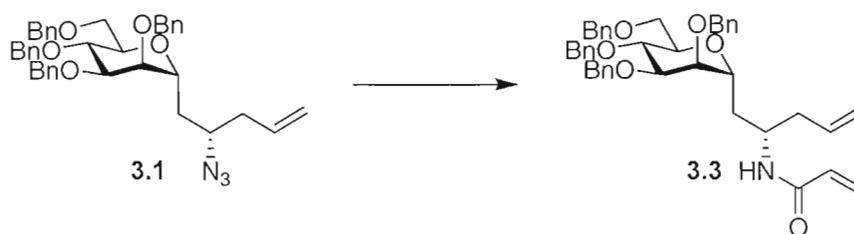
(2S) 2-Azido-1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-yle (3.1).

Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 3.2. Le composé 3.1 a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 9:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (quant.): R_f 0.76 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D +23.9$ (c 1.3, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.54-1.74 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 2H), 3.57 (dd, $J = 2.8$, 5.6 Hz, 1H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 4H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.50-4.67 (m, 8H), 5.12 (br s, 1H), 5.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.72-5.86 (m, 1H), 7.21-7.42 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.2, 138.0, 133.6, 129.9, 128.3, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 126.0, 126.0, 120.1, 120.1, 120.1, 118.3, 76.0, 75.9, 74.5, 74.0, 73.3, 73.2, 72.1, 71.3, 68.8, 68.6, 58.5, 39.3, 34.8; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2866, 2170, 2103, 1489, 965; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 656.3095, trouvée 656.3090.

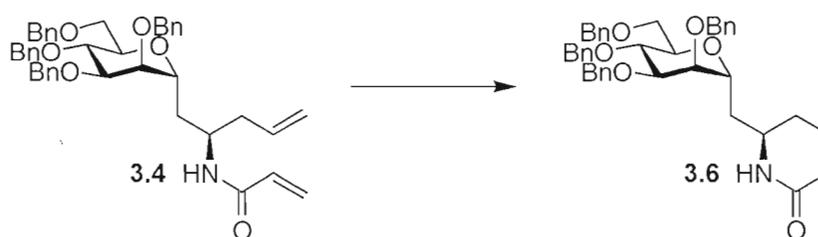


(2R) 2-N-Propénamide-1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-yle (3.4). Utilisant la triphénylphosphine: À une solution du composé 3.2 (167 mg, 0,263 mmol) dans le THF (0,53 mL, 0,5 M), a été ajoutée la triphénylphosphine (119 mg, 0,448

mmol). Le mélange a été agité pendant 3h à la température de la pièce. De l'eau (0,52 mL, 0,5 M) a été ajouté et le mélange a été agité pendant 3 jours à 55°C. Le mélange a été concentré sous pression réduite et dissout dans le DCM (2,6 mL, 0,1 M). À cette solution a été ajouté la DIPEA (90 µL, 0,526 mL) et le chlorure d'acryloyle (0,33 mL, 3,949 mmol) goutte-à-goutte à 0°C et le mélange a été agité à 24°C pendant 16h. La solution a été lavée avec de l'eau (3 x 2 mL), lavée avec une solution saturée aqueuse de NaHCO₃ (3 x 2 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) pour donner le composé **3.4** (108 mg, 62%), isolé sous forme d'un solide blanc. Utilisant le LiAlH₄: À une solution du composé **3.2** (126 mg, 0,199 mmol) dans le THF (1,9 mL, 0,1 M), a été ajouté du LiAlH₄ (16 mg, 0,397 mmol). Le mélange a été agité à la température de la pièce pendant 16h, puis filtré sur célite et concentré sous pression réduite. À une solution du produit brut, dans le DCM (1,9 mL, 0,1 M), ont été ajoutés la DIPEA (69 µL, 0,397 mL) et le chlorure d'acryloyle (23 µL, 0,278 mmol) goutte-à-goutte à 0°C. Le mélange a été agité à 24°C pendant 16 h et lavé avec de l'eau (3 x 2 mL), lavé avec une solution saturée aqueuse de NaHCO₃ (3 x 2 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) pour donner le composé **3.4** (84 mg, 64%), isolé sous forme d'un solide blanc: *R_f* 0.35 (AcOEt:hexanes 2:3); pf 111-112°C (AcOEt/hexanes); [α]_D +5.0 (*c* 0.6, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.57-1.83 (m, 2H), 2.22-2.43 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 1.0, 4.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 3.6, 10.2 Hz, 1H), 3.64-3.71 (m, 3H), 3.83-3.87 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 2H), 4.43-4.62 (m, 8H), 4.99 (d, *J* = 5.7, 1H), 5.04 (br s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 1.2, 10.2 Hz, 1H), 5.61-5.75 (m, 1H), 5.92 (dd, *J* = 10.4, 17.0 Hz, 1H), 6.13-6.22 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 20 H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.4, 138.2, 134.4, 131.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 125.5, 117.7, 76.5, 76.0, 75.1, 73.9, 73.4, 73.3, 72.4, 71.7, 70.9, 69.1, 48.5, 39.2, 33.2; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3316, 1653, 1099; SMHR *m/z* calculée pour C₄₂H₄₇NO₆ [M+H]⁺ 662.3476, trouvée 662.3462.

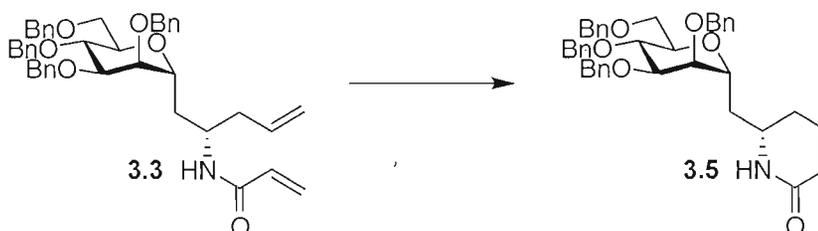


(2*S*) 2-*N*-propénamide-1-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-ène-2-yl (3.3). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.4**. Le composé **3.3** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme sous forme d'huile jaunâtre (67%): R_f 0.30 (AcOEt:hexanes 2:3); $[\alpha]_D$ -1.8 (c 1.7, CHCl_3); RMN^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.66-1.85 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 4H), 3.73-3.88 (m, 1H), 4.25-4.27 (m, 2H), 4.43-4.65 (m, 8H), 5.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 5.35 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.64-5.72 (m, 1H), 5.86 (dd, $J = 10.4, 17.2$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 16.6$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 20H); RMN^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 164.9, 138.0, 137.9, 137.6, 134.9, 131.2, 128.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 125.5, 117.3, 76.4, 76.3, 75.1, 73.5, 72.4, 71.9, 69.4, 46.5, 37.5, 31.6; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3017, 1663, 1521, 1217, 1098; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 662.3476, trouvée 662.3477.

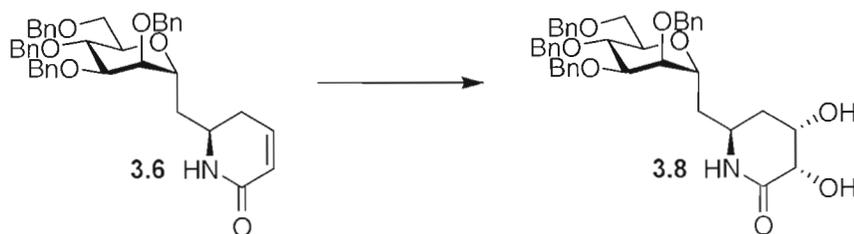


(6*R*) 5,6-Dihydro-6-[*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-pyridin-2*H*-one (3.6). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.16**. Le composé **3.6** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 1:2) et a été isolé sous forme d'huile jaunâtre (quant.): R_f 0.21 (AcOEt:hexanes 2:1); $[\alpha]_D$ +34.3 (c 1.6, CHCl_3); RMN^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.61-1.72 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 1H), 2.11-2.19 (m,

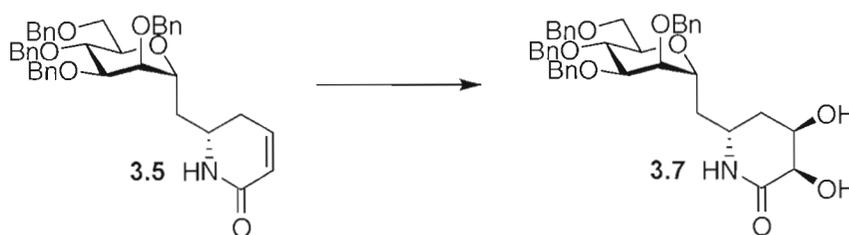
2H), 3.51-3.60 (m, 3H), 3.67-3.80 (m, 2H), 3.82-4.06 (m, 3H), 4.38-4.52 (m, 8H), 5.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.9, 139.8, 138.0, 137.8, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 124.7, 76.3, 74.1, 73.9, 73.7, 73.0, 72.5, 72.2, 71.5, 70.2, 67.6, 51.0, 35.8, 30.4; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3365, 2865, 1677, 1454, 1099, 752; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₃NO₆ [M+H]⁺ 634.3163, trouvée 634.3164.



(6S) **5,6-Dihydro-6-[C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-pyridin-2H-one (3.5)**. Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.16**. Le composé **3.5** a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 2:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (quant.): R_f 0.21 (AcOEt:hexanes 2:1); pf 156-157°C (AcOEt/cyclohexane); $[\alpha]_D +33.7$ (c 0.6, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.56-1.63 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.89-4.07 (m, 3H), 4.35-4.62 (m, 8H), 5.84 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.13 (br s, 1H), 6.44-6.49 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.7, 140.0, 138.1, 137.9, 128.4, 128.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 124.6, 75.8, 74.4, 74.2, 73.9, 73.1, 72.6, 72.4, 71.3, 67.6, 66.9, 47.5, 35.7, 30.0; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3208, 3031, 2869, 1678, 1609, 1091, 809, 737, 697; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₃NO₆ [M+H]⁺ 634.3163, trouvée 634.3164.

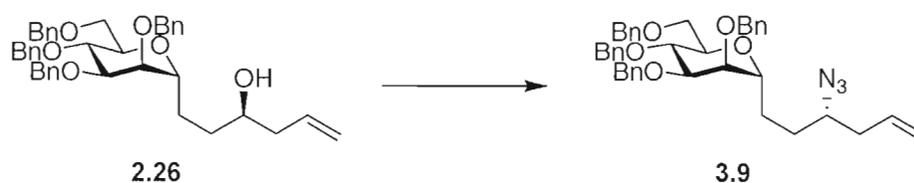


(3*S*,4*S*,6*R*) 3,4-Dihydroxy-6-[C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-piperidin-2-one (3.8). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.18**. Le composé **3.8** a été purifié par chromatographie éclair (MeOH:DCM 1:25) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (79%): R_f 0.19 (AcOEt:hexanes 4:1); pf 127-128°C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{25} +2.3$ (c 0.8, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.54-1.62 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 2.78-2.80 (br s, 1H), 3.18-3.22 (br s, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 2H), 3.60-3.61 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 1H), 3.80-3.93 (m, 3H), 4.00-4.02 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 8H), 7.12-7.28 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 172.2, 138.0, 137.9, 137.8, 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 127.6, 76.5, 74.5, 74.3, 73.8, 73.1, 72.7, 72.3, 71.6, 71.3, 69.5, 67.5, 65.9, 49.6, 36.6, 33.9; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3405, 3317, 2908, 2861, 1663, 1455, 1116, 750; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₅NO₈ [M+H]⁺ 668.3218, trouvée 668.3211.



(3*R*,4*R*,6*S*) 3,4-Dihydroxy-6-[C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-piperidin-2-one (3.7). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.18**. Le composé **3.7** a été purifié par chromatographie éclair (MeOH:DCM 1:25) et a été isolé sous forme d'huile incolore (61%): R_f 0.19 (AcOEt:hexanes 4:1); $[\alpha]_D^{25} +22.1$ (c 2.4, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.51-1.60 (m, 1H), 1.70-1.74 (m, 2H), 2.02-

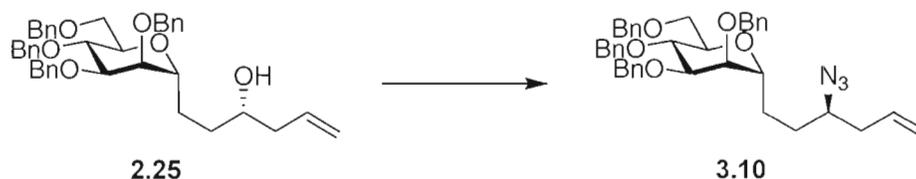
2.18 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 4.9, 10.1$ Hz, 1H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.89-4.07 (m, 5H), 4.20-4.22 (m, 1H), 4.36-4.63 (m, 8H), 6.67-6.69 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 172.7, 138.0, 137.8, 128.4, 128.4, 128.3, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 75.6, 74.0, 73.7, 72.9, 72.6, 72.2, 71.3, 69.7, 66.9, 66.6, 66.1, 45.9, 37.3, 33.6; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3370, 2869, 1667, 1454, 1097, 910, 736; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₅NO₈ [M+H]⁺: 668.3218, trouvée 668.3218.



(2S) 2-Azido-1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yl2 (3.9).

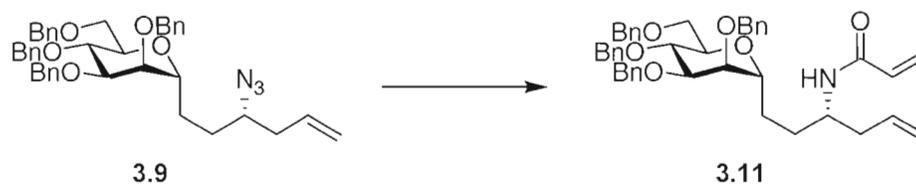
À une solution du composé **2.26** (235mg, 0,377mmol) dans le DCM (2,35 mL, 0,1M) ont été ajoutés le chlorure de tosylo (216mg, 1,132 mmol), la triéthylamine (263 μ L, 1,887 mmol) et le DMAP (5mg, 0,038mmol). Le mélange a été agité pendant une nuit à la température de la pièce, lavé avec une solution de HCl 1M, séché avec du Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (éther :chloroforme :toluène 4:5:41) (200 mg, 68%). Le résidu a été dissous dans du DMF (2mL, 0,1M) et du NaN₃ (34 mg, 0,515 mmol) a été ajouté. Le mélange a été agité à 50°C pendant 3 h, dissous dans l'acétate d'éthyle, lavé avec de l'eau séché avec du Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (éther :chloroforme :toluène 1:1:8) pour donner le composé **3.9** (144.5 mg, 87 %), isolé sous forme d'huile jaune. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.51-1.74 (m, 4H), 2.24-2.29 (dd, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 1H), 3.66-3.86 (m, 5H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.49-4.70 (m, 8H), 5.08-5.10 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.11-5.15 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.71-5.84 (m, 1H), 7.18-7.36 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.5, 138.3, 133.9, 128.9, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 118.3, 77.1, 76.1, 74.9, 73.8, 73.5, 73.4, 72.3, 72.0, 71.7, 69.1, 61.8, 38.9, 30.0, 26.2; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3063, 3030, 2922, 2864, 2100,

1455, 1093, 734, 698; SMHR m/z calculée pour $C_{40}H_{45}N_3O_5$ $[M+Na]^+$: 670.3251, trouvée 670.3251.



(2R) 2-Azido-1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-α-D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yle (3.10).

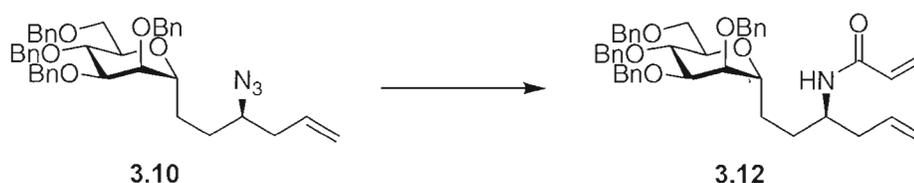
Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.9**. Le composé **3.10** a été purifié par chromatographie éclair (éther :chloroforme :toluène 1:1:8) et a été isolé sous forme d'huile jaune (84%): RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.38-1.79 (m, 4H), 2.26-2.30 (dd, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.71-3.86 (m, 5H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.46-4.72 (m, 8H), 5.10-5.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.13-5.17 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.72-5.86 (m, 1H), 7.16-7.36 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.4, 138.2, 133.9, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 118.3, 76.9, 76.1, 74.9, 73.8, 73.6, 73.4, 72.6, 72.3, 71.7, 69.1, 62.4, 39.0, 30.7, 26.7; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3063, 3030, 2924, 2866, 2100, 1454, 1095, 736, 698; SMHR m/z calculée pour $C_{40}H_{45}N_3O_5$ $[M+Na]^+$: 670.3251, trouvée 670.3247.



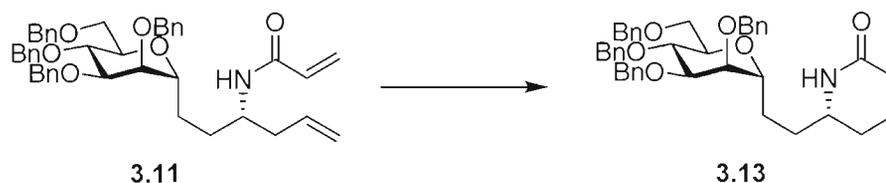
(2S) 2-N-Propénamide-1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-α-D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yle (3.11).

Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.4**. Le composé **3.11** a été purifié par chromatographie éclair (Acétate d'éthyle : Hexanes 3:7) et a été isolé sous forme d'huile jaune (27%): RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.45-1.65 (m, 4h), 2.15-2.19 (dd, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 5H), 3.90-3.96 (m, 1H),

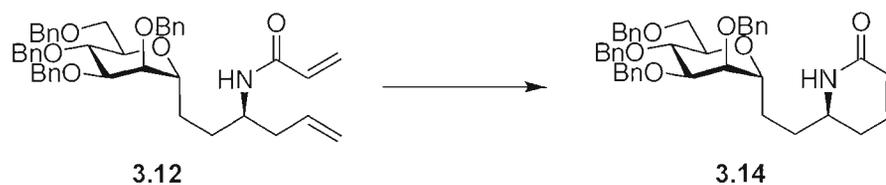
3.98-4.05 (m, 1H), 4.43-4.66 (m, 8H), 4.97-4.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.43-5.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.55-5.58 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.62-5.76 (m, 1H), 5.94-6.03 (dd, $J = 10.2, 16.9$ Hz, 1H), 6.19-6.25 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.4, 138.4, 138.3, 134.4, 131.2, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 126.4, 118.0, 77.1, 76.1, 75.1, 73.7, 73.6, 73.5, 72.3, 71.7, 69.4, 48.7, 39.9, 30.4, 26.2; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3290, 3065, 3030, 2924, 2866, 1654, 1541, 1455, 1094, 739, 698; SMHR m/z calculée pour C₄₃H₄₉NO₆ [M+Na]⁺: 698.3452, trouvée 698.3442.



(2R) 2-*N*-Propénamide-1-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-ène-3-yle (3.12). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.4**. Le composé **3.12** a été purifié par chromatographie éclair (Acétate d'éthyle : Hexanes 3:7) et a été isolé sous forme d'huile jaune (35%): RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.44-1.66 (m, 4H), 2.19-2.23 (dd, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.51-3.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.66-3.79 (m, 5H), 3.89-3.91 (m, 2H), 4.47-4.69 (m, 8H), 4.99 (s, 1H), 5.02-5.04 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.54-5.57 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.62-5.75 (m, 1H), 5.75-5.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.95-6.04 (dd, $J = 10.2, 16.9$ Hz, 1H), 6.19-6.25 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.2, 138.2, 134.5, 131.2, 128.9, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 126.2, 117.8, 77.1, 76.3, 75.1, 73.8, 73.5, 73.4, 72.9, 72.3, 71.7, 69.3, 49.2, 39.1, 30.5, 26.3; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3308, 3064, 3032, 2912, 2864, 1653, 1540, 1456, 1094, 735, 697; SMHR m/z calculée pour C₄₃H₄₉NO₆ [M+Na]⁺: 698.3452, trouvée 668.3040.

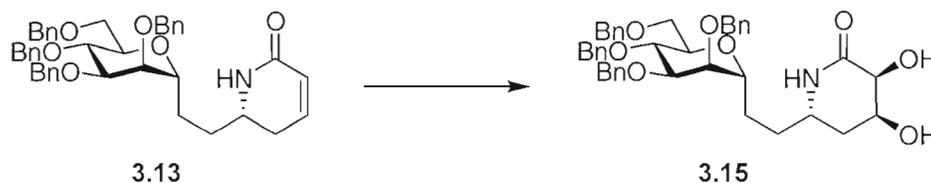


(6*S*) 5,6-Dihydro-6-[*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-pyridin-2*H*-one (3.13). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 2.16. Le composé 3.13 a été purifié par chromatographie éclair (Acétate d'éthyle : Hexanes 3:7) et a été isolé sous forme d'huile jaune (75%): RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)); 1.44-1.69 (m, 4H), 1.99-2.31 (m, 2H), 3.44-3.91 (m, 7H), 4.41-4.58 (m, 8H), 5.83-6.04 (m, 2H), 6.49-6.59 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 20H) RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 166.7, 141.7, 138.4, 138.2, 138.1, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 124.4, 76.1, 75.5, 74.6, 73.9, 73.4, 73.2, 72.5, 71.7, 71.1, 68.7, 50.9, 31.4 29.9, 26.2; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3219, 3061, 3030, 2920, 2866, 1675, 1456, 1095, 735, 689; SMHR *m/z* calculée pour C₄₁H₄₅NO₆ [M+Na]⁺: 670.3139, trouvée 670.3125.

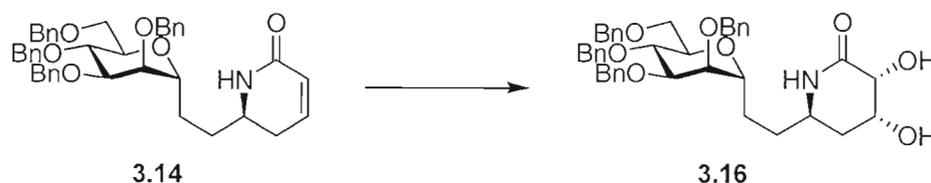


(6*R*) 5,6-Dihydro-6-[*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-pyridin-2*H*-one (3.14). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 2.16. Le composé 3.14 a été purifié par chromatographie éclair (Acétate d'éthyle : Hexanes 3:7) et a été isolé sous forme d'huile jaune (75%): RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.46-1.63 (m, 4H), 1.95-2.33 (m, 2H), 3.46-3.90 (m, 7H), 4.41-4.59 (m, 8H), 5.84-5.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.46-6.56 (m, 1H), 7.14-7.34 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 166.3, 140.8, 138.3, 138.1, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 124.3, 76.2, 75.6, 74.8, 73.8, 73.3, 73.1, 72.5, 71.7, 71.6, 68.8, 67.4, 50.6, 31.7, 29.9, 26.1; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3222, 3061-

3030, 2924, 2862, 1674, 1456, 1095, 735, 698; SMHR m/z calculée pour $C_{41}H_{45}NO_6$ $[M+Na]^+$: 670.3139, trouvée 670.3133.

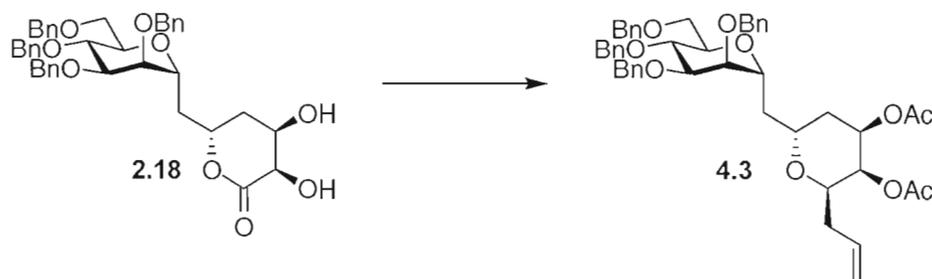


(3*S*,4*S*,6*S*) 3,4-Dihydroxy-6-[C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)éthyl]-piperidin-2-one (3.15) Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.18**. Le composé **3.15** a été purifié par chromatographie éclair (MeOH:DCM 1:25) et a été isolé sous forme d'huile jaune (73%): RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.31-1.54 (m, 4H), 1.93-2.23 (m, 2H), 3.46 (br s, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.61-3.73 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 2H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.38-4.55 (m, 8H), 7.09-7.32 (m, 20H), 7.86-7.99 (m, 1H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 173.3, 138.3, 138.1, 138.0, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 76.0, 75.7, 74.7, 73.8, 73.4, 73.3, 72.5, 71.7, 71.4, 70.0, 68.8, 66.3, 49.1, 32.8, 29.8, 25.9; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3336, 3063, 3030, 2924, 2866, 1653, 1559, 1456, 1096.



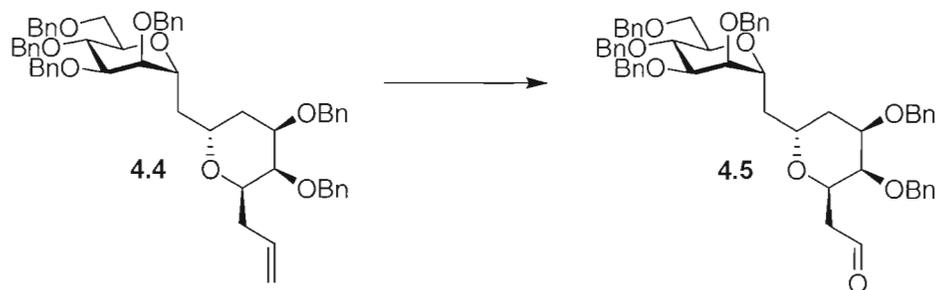
(3*R*,4*R*,6*R*) 3,4-Dihydroxy-6-[C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)éthyl]-piperidin-2-one (3.16) Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.18**. Le composé **3.16** a été purifié par chromatographie éclair (MeOH:DCM 1:25) et a été isolé sous forme d'huile jaune (69%): RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.42-1.72 (m, 4H), 2.11-2.33 (m, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.62-3.64 (m, 1H), 3.72-3.94 (m, 6H), 4.15-4.33 (m, 3H), 4.41-4.57 (m, 8H), 7.17-7.52 (m, 20H), 7.93-8.05 (m, 1H); RMN¹³C (75.5 MHz,

CDCl₃, δ (ppm)) 173.2, 138.4, 138.1, 131.1, 130.0, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 76.2, 75.3, 74.6, 73.9, 73.4, 73.2, 72.6, 71.7, 71.2, 68.6, 68.3, 66.1, 49.6, 38.9, 29.8, 22.8; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3315, 3063, 3030, 2953, 2925, 2864, 1653, 1559, 1456, 1097.

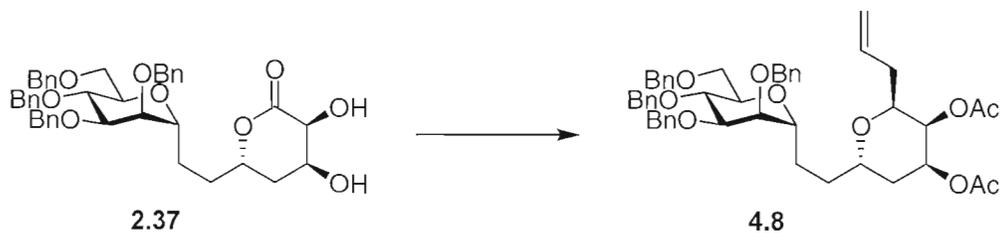


(2R,3S,4R,6R) **Tétrahydro-2-(2-propén-1-yl)-3,4-di-O-acétoxy-6-[C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-2H-pyranne (4.3)**. À une solution du composé **2.18** (702 mg, 1,050 mmol) dans le THF (10,5 mL, 0,1M) à -78°C a été ajoutée une solution de DIBAL-H 1M dans le THF (10,5 mL, 0,1M). Le mélange a été agité 1,5h à -78°C , de l'acide acétique a ensuite été ajouté puis le mélange a été réchauffé à la température de la pièce. Le mélange a été dissous dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de NaHCO₃, séché avec du Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le produit brut a ensuite été dissous dans la pyridine (5,25 mL, 0,2M), puis de l'anhydride acétique (5,25mL, 0,2M) et du DMAP (cat.) y ont été ajoutés, Le mélange a été agité une nuit, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclair (Acétate d'éthyle : hexanes 3:7) pour donner un mélange α/β (708 mg, 85%). Le mélange α/β a été dissous (308 mg, 0,387 mmol) dans l'acétonitrile (1 mL, 0,75M) à -13°C , puis du tamis moléculaire (200 mg), de l'allyl-TMS (185 μL , 1,161) et du BF₃•EtO₂ (243 μL , 1,935) y ont été ajoutés. Le mélange a été agité 2h à -13°C , lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ 1M, séché avec du Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (Acétate d'éthyle : hexanes 1: 4) pour donner le composé **4.3** (257 mg, 85%). RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.14-1.58 (m, 2H), 1.93-2.37 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.51-3.54 (dd, J= 2.9, 6.2 Hz, 1H), 3.62-3.84 (m, 6H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.45-4.61 (m, 8H) 4.90-5.11 (m, 3H), 5.65-5.78 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 20h); RMN¹³C (75.5 MHz,

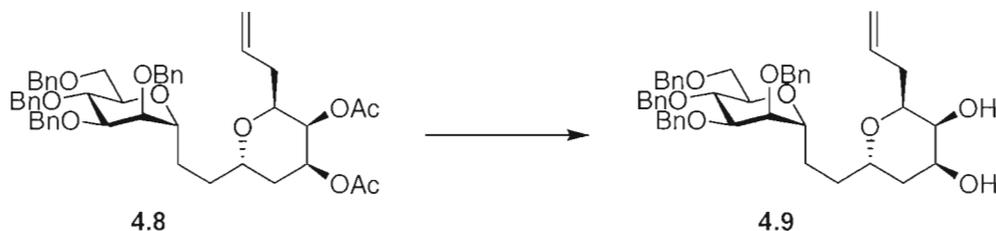
CDCl₃, δ (ppm)) 170.6, 170.3, 138.5, 138.2, 134.1, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 117.7, 76.2, 76.1, 74.7, 74.1, 73.4, 73.3, 72.4, 71.5, 69.9, 69.2, 68.9, 68.6, 68.4, 67.4, 35.6, 31.5, 29.8, 21.1, 21.0.



(2R,3S,4R,6R) **Tétrahydro-2-(2-propène-1-yl)-3,4-di-O-benzyl-6-[C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-α-D-mannopyrannosyl)méthyl]-2H-pyranne (4.5)**. À une solution du composé **4.4** (231mg, 0,263mmol) dans le DCM (5,2 mL, 0,05M) à -78°C , de l'ozone à été barboté jusqu'à l'obtention d'une couleur bleu, puis de l'oxygène à été barboté jusqu'à perte de cette couleur bleu. De la triphénylphosphine a été ajouté à la solution. Le mélange a été agité une nuit et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (Acétate d'éthyle : hexanes 1: 4) pour donner le composé **4.5** (181 mg, 78%). RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.45-2.12 (m, 4H), 2.83-2.99 (m, 2H), 3.59-3.62 (dt, $J = 3.1, 7.0$ Hz, 2H), 3.71-3.89 (m, 6H), 4.09-4.17 (m, 2H), 4.35-4.41 (q, $J = 5.6, 6.7, 12.3$ Hz, 1H), 4.48-4.73 (m, 12H), 7.19-7.37 (m, 30H), 9.67 (s, 1H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 201.7, 138.6, 138.4, 138.2, 138.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 76.8, 75.7, 75.2, 74.7, 73.8, 73.6, 73.2, 72.1, 71.9, 71.5, 71.4, 69.6, 69.1, 64.8, 43.8, 33.7, 32.3.



(2*S*,3*R*,4*S*,6*S*) **Tétrahydro-2-(2-propène-1-yl)-3,4-di-*O*-acétoxy-6-[*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -*D*-mannopyrannosyl)éthyl]-2*H*-pyranne (4.8).** À une solution du composé **2.37** (66 mg, 0,097 mmol) dans le toluène (0,9 mL, 0,1 M), à -78°C a été ajouté du DIBAL (2,92 mL, 2,92 mmol, 1M dans le THF). Le mélange a été agité à -78°C pendant 1,5h puis du MeOH (10 mL) a été ajouté doucement à cette température. Le mélange a été réchauffé à la température de la pièce et extrait avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 5 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans la pyridine (3 mL) et l'Ac₂O a été ajouté (1,5 mL). La réaction a été agitée pendant 2h à 24°C. Du CHCl₃ (10 mL) a été ajouté à la réaction et le mélange a été lavé avec du HCl 1M (3 x 5 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 5 mL). La solution organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 3:2) pour donner 67 mg (85%) de l'intermédiaire tri-*O*-acétyle (*R_f* 0.46 (hexanes:AcOEt 3:2)) sous forme d'huile jaunâtre. Cet intermédiaire (67 mg, 0.0829 mmol) été dissout dans l'acétonitrile (0,8 mL, 0,1 M) et l'allylTMS (40 μ L, 0,248 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte suivie de BF₃·OEt₂ (51 μ L, 0,414 mmol) à 0°C. Le mélange a été agité 2h à 0°C et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10 mL) a été ajoutée. Le mélange a été extrait avec de l'AcOEt (3 x 5 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (hexanes:AcOEt 4:1) pour donner le composé **4.8** (41 mg, 63%), isolé sous forme d'un solide blanc: *R_f* 0.32 (hexanes:AcOEt 4:1); pf 89-90 °C (AcOEt/hexanes); [α]_D -15.6 (*c* 0.5, CHCl₃); RMN¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.50-1.58 (m, 4H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.68-1.73 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08-2.14 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 3.1, 4.8 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.72-3.77 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.98 (br s, 1H), 4.52-4.57 (m, 7H), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.67-5.74 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 20H); RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.4, 170.1, 138.4, 138.2, 138.1, 128.4, 128.3, 128.3, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 117.6, 76.0, 74.8, 73.5, 73.3, 72.1, 71.9, 71.5, 69.6, 69.0, 68.7, 67.3, 35.4, 29.5, 27.3, 27.0, 20.9, 20.8; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 2927, 1743, 1248, 1097; SMHR *m/z* calculée pour C₄₈H₅₆O₁₀ [M+Na]⁺ 815.3766, trouvée 815.3749.



(2*S*,3*S*,4*S*,6*S*) **Tétrahydro-2-(2-propène-1-yl)-6-[C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-2*H*-pyranne-3,4-diol (4.9).** À une solution du composé **4.8** (59 mg, 0,074 mmol) dans un mélange THF/MeOH (1,48 mL, 1:2, 50 mM), a été ajoutée une solution de NaOMe 1M dans le MeOH jusqu'à l'obtention d'un pH de 9. Le mélange a été agité pendant 2h à 24°C, puis une résine acide (IR-120) a été ajoutée. Lorsque le pH a été ajusté à 7, le mélange a été filtré et concentré sous pression réduite. Le composé **4.9** (52 mg, quant.) a été isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.29 (AcOEt:hexanes 2:1); pf 132-133°C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D$ -1.6 (c 0.5, CHCl₃); RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.75-1.87 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 4H), 2.37-2.44 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 7H), 3.86-3.90 (m, 2H), 4.50-4.58 (m, 8H), 4.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.69-5.83 (m, 1H), 7.20-7.41 (m, 20H); RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.3, 138.1, 138.1, 138.1, 134.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.3, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 117.3, 76.8, 76.1, 74.8, 73.6, 73.4, 73.2, 72.4, 72.2, 72.2, 71.5, 70.6, 69.7, 69.2, 35.5, 32.2, 27.2, 26.8; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3292, 2921, 1094; SMHR m/z calculée pour C₄₄H₅₂O₈ [M+Na]⁺ 731.3554, trouvée 731.3546.