

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE DE MANNOSIDES INHIBITEURS DE L'ADHÉSION
DES SOUCHES UROPATHOGÉNIQUES D'ESCHERICHIA COLI

MÉMOIRE PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
JONATHAN VAUCHER

SEPTEMBRE 2008

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.»

REMERCIEMENTS

Je tiens avant tout à remercier le docteur René Roy, directeur de la chaire de recherche du Canada en chimie thérapeutique et professeur enseignant à l'UQÀM, pour m'avoir donné la précieuse opportunité de perfectionner mes connaissances pratiques et théoriques en chimie organique au sein de sa dynamique équipe de chercheurs. Ensemble, nous travaillons non seulement à faire évoluer la chimie et pour découvrir de nouveaux remèdes, mais aussi pour l'avancement des sciences pharmaceutiques, de la médecine et pour le mieux-être de l'humanité.

Je voudrais remercier le docteur Mohamed Touaibia, pour l'aide et les précieux conseils qu'il m'a apportés au laboratoire, ainsi que le docteur Suzanne Sirois pour le savoir qu'elle m'a transmis dans le domaine de la chimie computationnelle. Je souhaite également remercier madame Hoa Lethanh qui a su m'insuffler un nombre impressionnant de connaissances subtiles en chimie organique, mais aussi dans le domaine de l'enseignement et de la résonance magnétique nucléaire.

Je remercie finalement Tze Chieh Shiao, et Marc-André Bonin pour leur collaboration dans l'avancement du présent projet, tous mes collègues pour lesquels j'ai beaucoup d'admiration et bien entendu, mes parents qui m'ont toujours supporté dans mes études.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES SCHÉMAS	x
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	xiii
RÉSUMÉ	xviii
CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
1.1 Les infections du tractus urinaire	1
1.2 Traitements actuels des infections causées par UPEC.....	3
1.3 Le problème de la résistance aux antibiotiques	3
1.4 Cycle de récurrence des souches d'UPEC	3
1.5 Rôle du pilus de type 1 dans l'adhésion des UPEC aux parois urinaires	5
1.5.1 Le pilus de type 1 comme organelle d'adhésion.....	5
1.5.2 Les parois du tractus urinaire	5
1.6 Structure du pilus fimbriae de type 1	7
1.6.1 Assemblage du pilus fimbriae de type 1	7
1.6.2 Structure cristalline de la FimH et types d'interactions avec le mannose	9
1.7 Affinités de différents sucres pour la lectine FimH	12
1.8 Inhibition de l'adhésion d'UPEC aux cellules uroépithéliales	14
1.9 Synthèse d'inhibiteurs mannosidiques compétitifs de la FimH.....	16
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE <i>O</i> -ARYL MANNOSIDES	18
2.1 Introduction.....	18
2.2 Synthèse du 4-iodophényl α -D-mannopyranoside	19
2.3 L'effet anomérique.....	20

2.4	L'effet anchimérique	23
2.5	Synthèse du 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside	25
2.6	Synthèse du 2-chloro-4-nitrophényl α -D-mannopyranoside	26

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE *O*-ALKYL ET *O*-ARYL MANNOSIDES POSSÉDANT UNE EXTRÉMITÉ TRIAZOLE ET SYNTHÈSE DE MINI- CLUSTERS TÉTRA VALENTS

3.1	Introduction	27
3.2	Synthèse de <i>O</i> -alkyl mannosides possédant une extrémité triazole	29
3.2.1	Glycosidation par des bromoalcools aliphatiques	29
3.2.2	Conversion des bromoalkyl mannosides en azidoalkyl mannosides.....	31
3.2.3	Formation d'extrémités [1,2,3]-triazoliques.....	32
3.3	Synthèse de <i>O</i> -arylalkyl mannosides possédant une extrémité triazole	40
3.3.1	Conversion d'une amine en azoture par réaction de diazotransfert	40
3.3.2	Glycosidation du mannose par le 4-(2-azidoéthyl)phénol.....	43
3.3.3	Formation de [1,2,3]-triazoles 1,4-disubstitués sur le composé 22	45
3.4	Synthèse de mini-clusters par Click-Chemistry	46

CHAPITRE IV : SYNTHÈSE DE *C*-GLYCOSIDES CHIRAUX

4.1	Introduction	49
4.2	Synthèse de l'aldéhyde précurseur	52
4.3	Synthèse de deux diastéréoisomères d'alcool homoallylique	56
4.3.1	Synthèse d'alcools homoallyliques par réaction de Grignard	56
4.3.2	Synthèse d'alcools homoallyliques par allylboration diastéréosélective de Roush et de Brown	60
4.4	Synthèse de dérivés acryloylés à partir d'alcools homoallyliques chiraux	69
4.5	Synthèse de dihydropyranones par métathèse croisée de Grubbs	70

CHAPITRE V : CONCLUSIONS GÉNÉRALES	73
CHAPITRE VI : MATÉRIEL ET MÉTHODES	75
6.1 Généralités.....	75
6.2 Procédure générale de la dé- <i>O</i> -acétylation de Zemplén.....	76
6.3 Modes opératoires et caractérisations.....	77
6.3.1 Synthèse de <i>O</i> -aryl α -D-mannopyranosides	77
6.3.2 Synthèse de dérivés <i>O</i> -alkyl et <i>O</i> -aryl α -D-mannopyranosides possédant une extrémité triazole	83
6.3.3 Synthèse de dérivés α - <i>C</i> -mannopyranosidiques possédant un nouveau stéréocentre.....	115
BIBLIOGRAPHIE	137
ANNEXE : TESTS BIOLOGIQUES.....	144

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
1.1	Cystite urinaire	1
1.2	Pyélonéphrite	2
1.3	Cycle de récurrence des souches UPEC	4
1.4	Adhérence bactérienne de <i>E. coli</i> à l'épithélium de la vessie d'une souris via les pili fimbriae de type 1	6
1.5	Assemblage du pilus fimbriae de type 1 via la protéine chaperonne et la protéine porteuse (<i>chaperone-ushe</i> r pathway).....	8
1.6	Structure cristalline du site de liaison (domaine adhésine) de la FimH en présence d' α -D-mannose	10
1.7	Structure cristalline du site de liaison de la FimH en présence de butyl α -D-mannopyranoside	11
1.8	Modélisation moléculaire du 4-méthylumbélliféryl α -D-mannopyranoside et du 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside dans le site de liaison de la FimH	13
1.9	Différentes cibles thérapeutiques pour inhiber l'adhésion d'UPEC.	15
2.1	L'effet anomérique : interactions dipôle-dipôle défavorables dans un glycopyranoside équatorial comparativement à un glycopyranoside axial.....	21
2.2	L'effet anomérique : interaction du doublet d'électrons non-liants axial de l'oxygène endocyclique avec l'orbitale anti-liante d'un composé substitué en axial.....	22

3.1	α -D-Mannopyranosides synthétisés par Click-Chemistry	28
3.2	Motifs multivalents d' α -D-mannopyranosides synthétisés par Click-Chemistry	29
3.3	Spectre RMN ^1H du dérivé triazole 14 dans le CDCl_3	39
4.1	Docking moléculaire d' α -C-mannosides possédant un nouveau stéréocentre dans le site de la FimH	50
4.2	Utilités synthétiques potentielles des alcools homoallyliques chiraux 41 et 42 , et des dihydropyranones chirales 51 et 52	51
4.3	Intégration en RMN ^1H des protons H-1' dans le mélange brut contenant les alcools homoallyliques chiraux 41 et 42	58
A.1	Constantes d'affinité et rendements des différents composés synthétisés.....	147
A.2	Constantes d'affinité et rendements des différents composés synthétisés (suite).....	148

LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
1.1	Constantes de dissociation et affinités relatives de différents ligands pour la FimH	12
3.1	Rendements des synthèses de <i>O</i> -alkyl mannosides possédant une extrémité triazole par Click-Chemistry	37
3.2	Rendements des synthèses d' <i>O</i> -arylalkyl mannosides possédant une extrémité triazole	45
3.3	Rendements des synthèses de mini-clusters tétravalents par Click-Chemistry	47
4.1	Ratios diastéréoisomériques et rendements des réactions d'allylation d'un dérivé C-mannopyranosylacétaldéhyde par différentes méthodes	57
A.1	Constantes de dissociation (K_d) et affinités relatives des différents composés synthétisés	149

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma		Page
2.1	Synthèse du 4-iodophényl α -D-mannopyranoside	19
2.2	Effet anchimérique	24
2.3	Synthèse du 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside	25
2.4	Synthèse du 2-chloro-4-nitrophényl α -D-mannopyranoside	26
3.1	Synthèse du 2-bromoéthyl ou du 3-bromoprop-1-yl α -D-mannopyranoside par glycosidation avec un acide de Lewis.....	30
3.2	Synthèse du 2-azidoéthyl ou du 3-azidoprop-1-yl α -D-mannopyranoside par déplacement nucléophile S_N2	31
3.3	Formation de deux régioisomères de [1,2,3]-triazole par cycloaddition 1,3-dipolaire classique de Huisgen entre un alcyne et un azoture	33
3.4	Mécanisme de cycloaddition catalysée par le cuivre (I) entre un alcyne terminal et un azoture : cycle catalytique de la Click-Chemistry	35
3.5	Mécanisme proposé de réduction <i>in situ</i> du sulfate de cuivre (II) en cuivre (I) par l'ascorbate de sodium en milieu protique dans la Click-Chemistry	36
3.6	Synthèse d' <i>O</i> -alkyl mannosides possédant une extrémité triazole par Click-Chemistry	37
3.7	Mécanisme du diazotransfert catalysé par le cuivre (II)	41

3.8	Conversion de la tyramine en 4-(2-azidoéthyl)phénol par réaction de diazotransfert	42
3.9	Glycosidation de Schmidt avec le 4-(2-azidoéthyl)phénol	43
3.10	Mécanisme de la glycosidation sur un trichloroacétimide de Schmidt	44
3.11	Synthèse d' <i>O</i> -arylalkyl mannosides possédant une extrémité triazole par Click-Chemistry	45
3.12	Synthèse d'un dimannoside par Click-Chemistry catalysée par le cuivre (I)	46
3.13	Synthèse de mini-clusters mannosidiques tétravalents	47
3.14	Synthèse d'un autre mini-cluster mannosidique tétravalent par Click-Chemistry	48
4.1	Benzylation du méthyl α -D-mannopyranoside	52
4.2	<i>C</i> -allylation du méthyl α -D-mannopyranoside tétrabenzylé par réaction de Sakurai	52
4.3	Mécanisme réactionnel de la <i>C</i> -allylation de Sakurai	53
4.4	États de transition suggérés dans l'allylation de Sakurai	54
4.5	Ozonolyse d'un <i>C</i> -allyl mannoside protégé en aldéhyde	55
4.6	Synthèse de deux alcools homoallyliques chiraux dérivés d'un <i>C</i> -mannosylacétaldéhyde dans différentes conditions	57
4.7	Acétylation des deux diastéréoisomères d'alcool homoallylique ...	59
4.8	Préparation des deux esters de tartrate allylboronate de Roush	61

4.9	Mécanisme de transfert d'un groupement allyle sur la face <i>Si</i> d'un aldéhyde impliquant un état de transition de Zimmermann-Traxler	62
4.10	États de transition Zimmermann-Traxler dans l'allylboration de Roush	64
4.11	Mécanisme d'hydrolyse basique d'un borate en alcool et en acide borique	65
4.12	États de transition Zimmermann-Traxler impliqués dans l'allylboration de Brown	68
4.13	Mécanisme général d'oxydation d'un borinate en borate	69
4.14	Acryloylation de deux diastéréoisomères d'alcool homoallylique ..	69
4.15	Métathèse de fermeture de cycle des dérivés acryloylés	70
4.16	Mécanisme de la métathèse croisée catalysée par le réactif de Grubbs	72

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AcOEt	Acétate d'éthyle
Ac ₂ O	Anhydride acétique
aglyc.	Aglyconique
AllylMgBr	Bromure d'allylmagnésium
anh.	Anhydre
APT	<i>Attached Proton Test</i>
aq.	Aqueux
ARNm	ARN messenger (type d'acide ribonucléique)
Asp	Aspartate
Asn	Asparagine
asym.	Asymétrique
$[\alpha]_D^{20}$	Mesure du pouvoir rotatoire (corrigé à 20° C)
BF ₃ :Et ₂ O	Trifluorure de bore complexé dans l'éther diéthylique
br	Pic d'apparence large (de l'anglais <i>broad</i>)
NaCl _(aq.) sat.	Solution aqueuse saturée en chlorure de sodium
c	Concentration (en g/dL)
CaH ₂	Hydruure de calcium
calc	Calculé
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	[² H]-Chloroforme
CD ₃ OD	[² H] ₄ -Méthanol
CHCl ₃	Chloroforme
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane ; chlorure de méthylène
CI	<i>Chemical Ionisation</i>
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i> (Spectroscopie de corrélation proton-proton)

CRD	<i>Carbohydrate Recognition Domain</i> (Domaine de reconnaissance aux sucres)
$\text{Cu}^{\text{II}}\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Sulfate de cuivre (II) pentahydraté
Cy	Cyclohexyle
° C	Degré Centigrade ; Celsius
d	Doublet
dd	Doublet dédoublé
dt	Doublet de triplet
ddd	Doublet de doublet dédoublé
ddt	Doublet de doublet triplé
dddd	Doublet de doublet de doublet dédoublé
DBU	1,8-Diazabicycloundéc-7-ène
d.e.	Excès diastéréoisomérique (de l'anglais <i>diastereoisomeric excess</i>)
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DIPT	Diisopropyltartrate
DMAP	<i>N,N</i> -Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO- d_6	$[\text{}^2\text{H}]_6$ -Diméthylsulfoxyde
D ₂ O	Oxyde de deutérium (eau lourde)
δ (<i>delta</i>)	Déformation (IR) ; déplacement chimique (RMN)
éch.	Échange
env.	Environ
équiv. ou éq.	Équivalent (molaire)
ESI	<i>Electrospray Ionisation</i>
Et ₃ N	Triéthylamine ; <i>N,N</i> -diéthyléthanamine
EtOH	Éthanol ; Alcool éthylique
Et ₂ O	Éther diéthylique ; éther éthylique

FAB	<i>Fast Atom Bombardment</i>
FimA, FimF, FimG	Protéines structurales du pilus ou Fimbriae de type 1.
FimC	Protéine chaperonne facilitant l'assemblage du pilus ou Fimbriae de type 1.
FimD	Protéine ou pore membranaire responsable de l'assemblage séquentiel correct et du maintien du pilus ou Fimbriae type 1.
FimH	Sous unité adhésine du pilus ou Fimbriae de type 1 de <i>E. coli</i> Cette sous-unité comporte deux domaines : un domaine adhésine (CRD) reconnaissant des résidus mannosides et un domaine piline servant à l'assemblage de la sous-unité composite distale FimH au reste du pilus.
FT-IR	<i>Fourrier Transform – Infrared Spectroscopy</i>
gem	Géminal
Galp	Galactopyranose ou galactopyranoside
GlcP	Glucopyranose ou glucopyranoside
Gln	Glutamine
h	Heure(s)
HCl	Acide chlorhydrique
H ₂ O	Eau distillée
Ile	Isoleucine
Ipc	Isopinocamphéyle
IR	Infrarouge (spectroscopie)
<i>J</i>	Constante de couplage en RMN ¹ H (en Hertz)
K _d	Constante de dissociation (exprimée en M)
KMnO ₄	Permanganate de potassium
L.A.	Acide de Lewis (de l'anglais <i>Lewis Acid</i>)
litt.	Littérature
m	Multiplet
MALDI-TOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation - Time of Flight</i>

Manp	Mannopyranose ou mannopyranoside
MEB	Micrographie électronique à balayage
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol ; alcool méthylique
min	Minute(s)
NaCl	Chlorure de sodium
NaH	Hydruure de sodium
NaHCO ₃	Bicarbonate de sodium
NaIO ₄	Periodate de sodium
NaN ₃	Azoture de sodium
NaOMe	Méthoxyde de sodium ; méthylate de sodium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium anhydre
NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
Nu	Nucléophile
ν (<i>nu</i>)	Élongation (IR)
OsO ₄	Tétraoxyde d'osmium
P.f.	Point de fusion
Phe	Phénylalanine
P ₂ O ₅	Pentoxyde de phosphore
ppm	Partie par million
psi	Livre par pouce carré (unité de pression : <i>pound per square inch</i>)
q	Quadruplet
quint	Quintuplet
RCM	Métathèse de fermeture de cycle (de l'anglais <i>Ring-Closing Metathesis</i>)
Rdt.	Rendement
R _f	Coefficient migratoire en CCM

RMN	Résonance magnétique nucléaire
sat.	Saturé
sext	Sextuplet
SM	Spectrométrie de masse (ex : ESI, FAB, MALDI-TOF)
sym.	Symétrique
t	Triplet
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium (Bu ₄ NI)
TfN ₃	Azoture de trifluorométhanesulfonyle
TfNH ₂	Trifluorométhanesulfonamide
THF	Tétrahydrofurane
Thr	Thréonine
TMSOTf	Trifluorométhansulfonate de triméthylsilyle
Tol.	Toluène
t.p.	Température de la pièce (env. 25° C)
Tyr	Tyrosine
UP	Uroplaquine
UPEC	<i>Escherichia coli</i> uropathogénique (de l'anglais <i>Uropathogenic Escherichia coli</i>)
UTI	Infections du tractus urinaire (de l'anglais <i>Urinary Tract Infections</i>)
UV	Ultraviolet
vic	Vicinal

RÉSUMÉ

Les souches uropathogéniques de *Escherichia coli* (UPEC) sont la cause de 80% des infections du tractus urinaire qui touchent une femme sur deux au moins une fois dans leur vie. Malgré l'utilisation d'antibiotiques, la récurrence du pathogène demeure un problème qui conduit à la cystite urinaire et la pyélonéphrite. La colonisation est favorisée par l'adhésion bactérienne à l'uroépithélium du tractus urinaire. Cette adhésion se fait par la reconnaissance moléculaire entre la partie glycosylée de l'uroplakine Ia et le domaine de reconnaissance aux carbohydrates (CRD) des pili bactériens (fimbriae de type I).

Récemment, la portion adhésine de 158 a.a. de la sous-unité FimH du pili de type I a été clonée (UPEC-J16) et cristallisée en présence d'un ligand de haute affinité : le butyl α -D-mannopyranoside. La structure du complexe protéine-carbohydate montre la proximité de quatre résidus d'acides aminés formant une couronne hydrophobe autour de l'aglycone (Ile13, Tyr48, Ile52, Tyr137) dont deux résidus aromatiques électrodonneurs qui permettraient potentiellement d'optimiser l'interaction entre la lectine et des mannosides synthétiques en tirant profit des interactions hydrophobes et du recouvrement π -aromatique.

Les dérivés *O*-aryl mannosides montrent des affinités de l'ordre du micromolaire pour la FimH. Nous avons donc réalisé la synthèse de dérivés α -D-mannosidiques possédant une extrémité aglyconique hydrophobe (espaceur aliphatique) munie de noyaux hétéro-aromatiques (triazole), en plus de quelques *O*-aryl mannosides. La synthèse de trois mini-clusters à terminaisons mannosidiques a aussi été effectuée par Click-Chemistry pour apprécier l'effet de multivalence en synergie avec les propriétés liantes de ces nouveaux analogues triazoliques. Les tests biologiques (voir en annexe) en résonance plasmonique de surface (SPR) ont révélé des K_d allant de 651 à 27.7 nM pour ces nouveaux analogue monomérique, tandis que l'affinité par mannoside est augmentée jusqu'à 5.9 à 7.4 fois par l'effet de multivalence pour les clusters synthétisés (K_d de 14 et 8 nM). Finalement, une méthodologie de synthèse asymétrique de nouveaux synthons *C*-mannosidiques d'importance en chimie des sucres a été réalisée par allylboration diastéréosélective. Le développement de cette méthodologie, combinée à la métathèse de fermeture de cycle constitue un premier pas vers la synthèse de pseudodisaccharides *C*-liés d'un genre nouveau.

Mots clés : Chimie thérapeutique, UTI, *E. coli*, lectine, FimH, D-mannosides, affinités, Click-Chemistry, triazole, multivalence, cluster, *C*-glycosides, allylboration asymétrique, disaccharides *C*-liés, métathèse de fermeture de cycle, Grubbs, azidotransfert, modélisation moléculaire.

CHAPITRE I : INTRODUCTION

1.1 Les infections du tractus urinaire

Les infections du tractus urinaire (UTI) touchent une grande proportion de la population mondiale et comptent parmi les maladies infectieuses les plus courantes¹. Une estimation révèle que presque une femme sur deux souffrira de cette pathologie au moins une fois dans sa vie². De plus, un bon nombre des individus touchés feront face à de multiples infections récurrentes³. Les UTI sont également responsables de sérieux problèmes de morbidité chez les personnes âgées et les jeunes enfants⁴. L'incidence des UTI a créé un fardeau économique considérable. Les Etats-Unis à eux seuls dépensent pratiquement deux milliards de dollars en frais médicaux chaque année pour le diagnostic et le traitement des UTI¹.

Au niveau clinique, les cas d'UTI sont départagés en deux catégories. Les UTI compliquées font référence aux infections diagnostiquées chez les patients ayant un tractus urinaire obstrué ou anormal. Cette catégorie inclut les patients où l'utilisation d'instruments médicaux (tels que des cathéters urétraux) est indiquée³. Les UTI non compliquées font référence aux cas où la morphologie des voies urinaires n'est pas affectée et où l'usage d'instruments médicaux n'est pas nécessaire³.



Figure 1.1 : Cystite urinaire. (A) Vessie adulte ; (B) Cystite aiguë. La vessie a été ouverte pour révéler l'hyperhémie (congestion) de la muqueuse⁵ ; (C) Cystite hémorragique aiguë⁶.

La cystite (inflammation aiguë ou chronique de la vessie ; voir figure 1.1) et la pyélonéphrite (inflammation du bassinet et du rein ; voir figure 1.2) sont les manifestations cliniques d'UTI les plus rencontrées dans les hôpitaux. Il existe toutefois une grande variété de syndromes cliniques autres tels que les bactériuries (présence d'une très grande quantité de bactéries dans l'urine coïncidant ou non avec un processus inflammatoire), les prostatites (inflammation de la prostate), les urétrites (inflammation de la muqueuse de l'urètre) et les bactériuries asymptomatiques⁷. Les symptômes associés à ces conditions incluent de fréquents, douloureux et urgents besoins d'uriner, des douleurs sus-pubiennes, des douleurs dans le bas du dos, des vomissements, des pyuries (émissions d'urine mélangée de pus) et des hématuries (émissions par l'urètre de sang mélangé à l'urine)⁷. Dans certains cas, les UTI peuvent causer la septicité (accident grave causé par les bactéries et les toxines qu'elles sécrètent) et même la mort⁴.

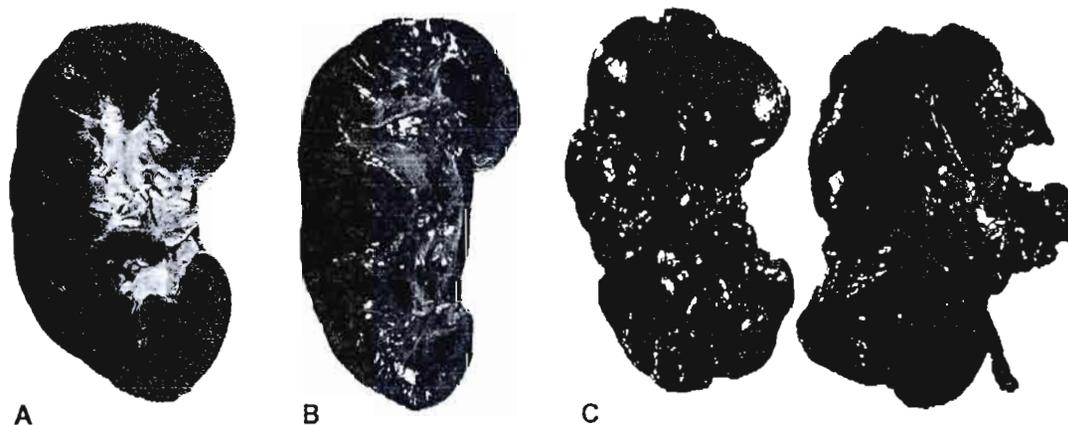


Figure 1.2 : Pyélonéphrite. (A) Coupe transversale d'un rein adulte normal⁸ ; (B) pyélonéphrite aiguë. La surface de coupe révèle des microabcès jaunes dans le cortex et la médulla⁹ ; (C) Pyélonéphrite chronique causant une atrophie du rein¹⁰.

Un fait inquiétant est le taux élevé de récurrence des symptômes suite aux traitements par des antibiotiques, même chez les patients souffrants d'UTI non compliquées. Environ 26 % des femmes souffrant d'UTI aiguë feront face à un problème de récurrence dans les six mois suivant l'infection initiale et certaines

d'entre elles souffriront de récurrences multiples¹. Les organismes infectieux les plus fréquemment diagnostiqués dans les cas d'UTI sont les souches uropathogéniques d'*Escherichia coli* (UPEC). L'infection est causée par les souches UPEC équipées de pili fimbriae de type 1 dans 80 % des cas¹¹.

1.2 Traitements actuels des infections causées par UPEC

Aujourd'hui encore, les UTI causées par les souches UPEC sont traitées par les antibiotiques. Les plus courants sont l'ampicilline, la céphalotine, les sulfonamides et le triméthoprim-sulfaméthoxazole¹².

1.3 Le problème de la résistance aux antibiotiques

Bien que les traitements actuels permettent la guérison dans bien des cas, nous assistons à l'émergence d'un problème de résistance bactérienne associée à l'utilisation abusive d'antibiotiques. Ce phénomène s'est particulièrement accentué au cours de la dernière décennie. À ce jour, presque 20 % des souches d'UPEC sont résistantes aux antibiotiques couramment utilisés pour ce type d'infection¹³.

1.4 Cycle de récurrence des souches d'UPEC

Le développement d'une UTI causée par UPEC est une cascade pathogénique en plusieurs étapes (*voir* figure 1.3) qui débute par l'adhésion (étape 1) et l'infection (étape 2) bactérienne des cellules épithéliales du tractus urinaire¹³. Cette invasion est caractérisée par l'engouffrement des bactéries adhérentes par la cellule épithéliale à la manière d'une fermeture éclair³. Une fois internalisées, les bactéries UPEC se reproduisent et forment de véritables colonies intracellulaires (étape 3), qui en retour, stimulent la réponse inflammatoire chez l'hôte ce qui aboutit à l'exfoliation des cellules uroépithéliales superficielles infectées (étape 4)¹³.

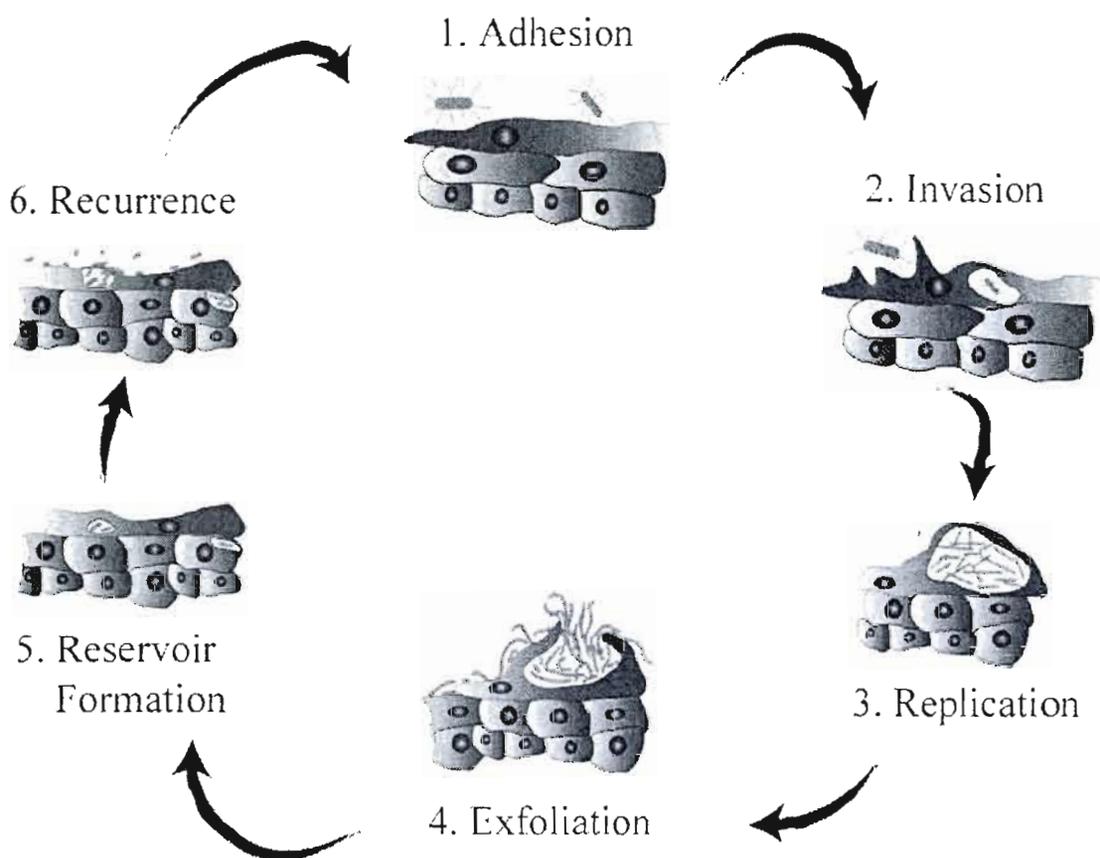


Figure 1.3 : Cycle de récurrence des souches UPEC.¹³

Les UPEC survivantes tirent ensuite profit du processus d'exfoliation pour infecter les tissus cellulaires sous-jacents où elles restent sous formes latentes, formant ainsi des réservoirs bactériens (étape 5). Ces bactéries, qui peuvent rester sous forme silencieuse pendant des semaines, voir des mois, échappent ainsi au système immunitaire et aux traitements antibiotiques avant d'éventuellement causer une infection récurrente (étape 6)^{14,15,16,17}.

1.5 Rôle du pilus de type 1 dans l'adhésion des UPEC aux parois urinaires

1.5.1 Le pilus de type 1 comme organelle d'adhésion

L'adhésion des souches d'UPEC aux cellules uroépithéliales se fait par les pili fimbriae de type 1 exprimés sur la membrane de ces bactéries^{3,11,17,18,19,20,21,22,23}. Des chercheurs se sont intéressés de plus près au mécanisme d'adhésion par ce pilus sur un modèle de souris. Le groupe de Hultgren *et al.* a réussi à obtenir des images en microscopie électronique démontrant le rôle du pilus dans l'internalisation bactérienne par les cellules hôtes qui rend possible la primo-infection et le phénomène de récurrence bactérienne (*voir figure 1.4*)²⁴.

1.5.2 Les parois du tractus urinaire

Afin de préserver l'intégrité de l'uroépithélium durant la contraction ou la dilatation de la vessie, celle-ci est munie d'un épithélium de transition spécial qui empêche les fuites ou la diffusion vers l'organisme des molécules toxiques présentes dans l'urine³. L'épithélium, séparé du tissu musculaire par la lamina propria, est divisé en trois couches : la couche basale, la couche intermédiaire et la couche superficielle³. Les cellules intermédiaires sont formées par extension des cellules basales vers la lumière. C'est la fusion des cellules intermédiaires qui aboutit à la formation des cellules superficielles. Ces dernières peuvent s'étaler sur la couche intermédiaire avec un diamètre pouvant atteindre 100 μm ou plus, ce qui leur a valu le nom de cellules en parapluie³. Les cellules superficielles en parapluie se différencient en exprimant sur leur face luminale des protéines appelées uroplaquines qui sont responsables de la préservation de l'intégrité membranaire. Les différentes uroplaquines (UPIa, UPIb, UPII et UPIII) s'assemblent pour former des structures cristallines hexamériques organisées en plaques visibles par microscopie électronique (*voir figure 1.4 C*)²⁴. Ces plaques assurent la solidité et l'imperméabilité de la paroi

de la vessie lorsqu'elle est soumise à des variations de force. De plus, les cellules superficielles contiennent des vésicules membranaires fusiformes enrobées d'uroplaquines qui permettent l'expansion rapide de la vessie en augmentant sa surface par exocytose tout en préservant son imperméabilité³.

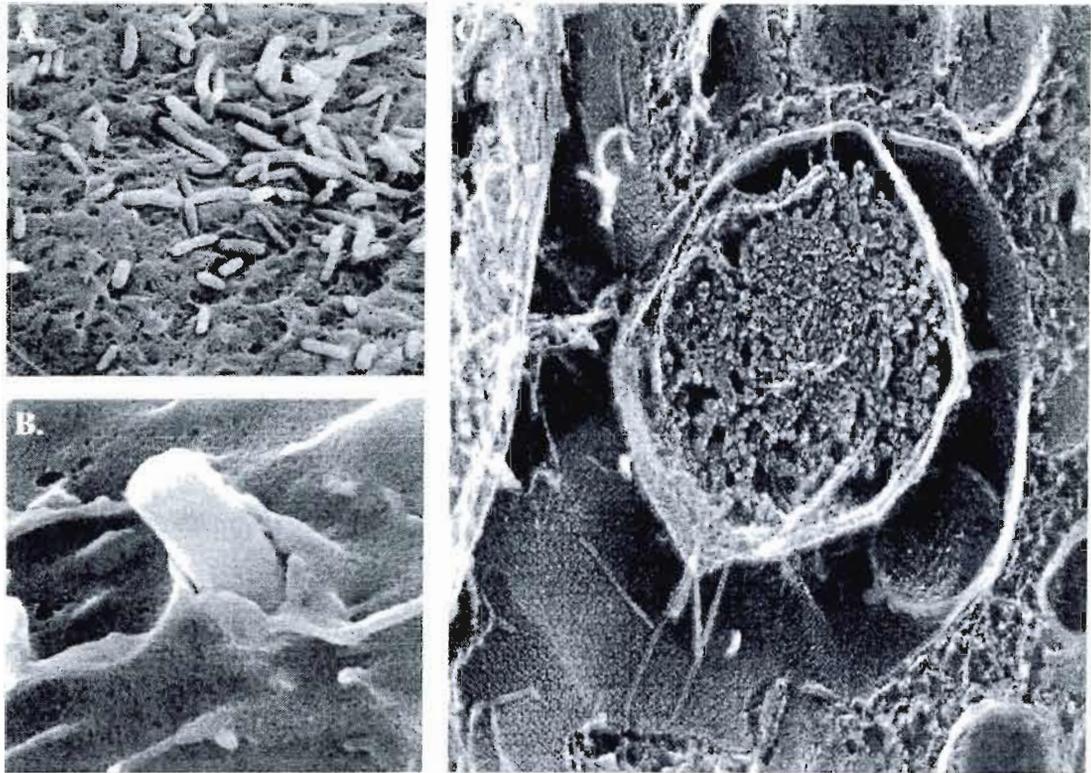


Figure 1.4 : Adhérence bactérienne de *E. coli* à l'épithélium de la vessie d'une souris via les pili fimbriae de type 1 (deux heures post-infection).²⁴ (A) Micrographie électronique à balayage (MEB) montrant les bactéries nichées dans les sillons formés par la membrane apicale des cellules uroépithéliales superficielles. (B) MEB de la bactérie se faisant envelopper (internalisation) par la membrane des cellules uroépithéliales. (C) Micrographie électronique haute résolution de l'uroépithélium cryofracturé, montrant la bactérie (au centre) en contact intime avec la face luminale de l'épithélium. Les pili de type 1 sont disposés de façon radiale autour de l'organisme et s'étendent entre sa membrane externe et la surface de la cellule hôte. L'adhésine FimH à l'extrémité de ces pili permet à la bactérie de s'ancrer aux plaques hexagonales d'uroplakine enchâssées dans l'uroépithélium superficiel.

En 2001, le groupe de Kong *et al.* a mis en évidence le rôle de l'uroplaqueine Ia dans l'adhésion de UPEC via les pili de type 1 chez la souris¹¹. Ce groupe rapporte que la sous-unité protéique du pilus de type 1, responsable de l'adhésion bactérienne (appelée sous-unité FimH), a la capacité de reconnaître et de se lier avec les résidus mannose rattachés à l'asparagine 169 de l'uroplaqueine Ia¹¹. Cette découverte montre que les bactéries UPEC tirent profit de la biologie des parois urinaires pour y adhérer et infecter son hôte.

1.6 Structure du pilus fimbriae de type 1

1.6.1 Assemblage du pilus fimbriae de type 1

La structure protéique du pilus fimbriae de type 1 est faite d'un assemblage de différentes sous-unités protéiques. Des études révèlent que les gènes du pilus sont organisés sous forme d'opéron possédant des régions codantes pour différentes sous-unités protéiques²⁵. L'assemblage du pilus se fait selon une séquence bien déterminée qui a été élucidée et qui requiert l'expression d'une protéine chaperonne^{19,21}.

Lors de l'assemblage du pilus (*voir* figure 1.5), l'ARNm de la FimH (la sous-unité responsable de la reconnaissance moléculaire des mannosyles de l'uroplaqueine Ia) est traduit en protéine néo-synthétisée qui est déversée dans le périplasma (liquide entre les deux membranes des bactéries Gram-négatives), tandis que son extrémité C-terminale demeure ancrée à la membrane interne (IM)¹⁹. La protéine chaperonne périplasmique (FimC) vient alors s'associer avec la FimH pour former un complexe FimH-FimC soluble en permettant le désarrimage membranaire de la FimH une fois sa synthèse complétée¹⁹. La formation du complexe stable FimH-FimC se fait par complémentarité du brin G1 de la FimC avec le sillon hydrophobe du domaine piline de la FimH (la FimH possède un domaine de reconnaissance des mannoses appelé domaine adhésine ou CRD et un domaine de liaison à d'autres sous-unités protéiques

appelé domaine piline)¹⁹. Le complexe soluble FimH-FimC est ensuite rapidement reconnu par une protéine porteuse transmembranaire appelée FimD. La formation du complexe FimH-FimC-FimD induit un changement de conformation du canal porteur (FimD) qui forme ainsi un pore de 2 à 3 nanomètres de diamètre interne. Ce pore est suffisamment large pour laisser passer les sous-unités composites du pilus¹⁹.

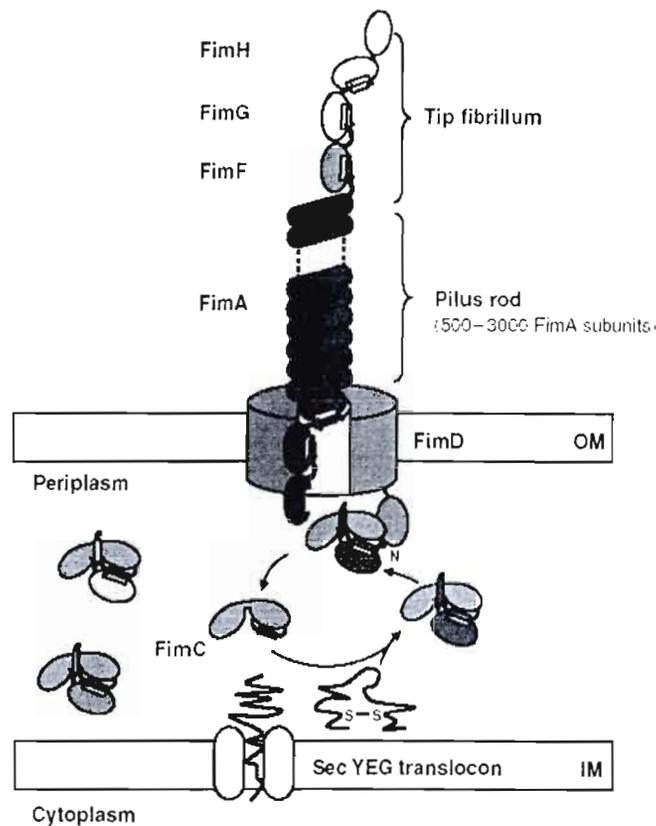


Figure 1.5 : Assemblage du pilus fimbriae de type 1 via la protéine chaperonne et la protéine porteuse (*chaperone-usher pathway*).²¹

Bien que la FimC s'associe également avec d'autres sous-unités composites du pilus de type 1, le complexe FimH-FimC se lie beaucoup plus rapidement à la FimD que les autres complexes formés dans le périplasme, ce qui initie l'assemblage du pilus dans l'ordre correct¹⁹. Au fur et à mesure que le pilus est assemblé, les portions N-terminales des sous-unités suivantes (la FimG, puis la FimF et finalement

les FimA) viennent remplacer le brin G1 des chaperonnes FimC dans un processus séquentiel connu sous le nom d'échange de brin donneur^{19,26,27,28}. Il semblerait que ce processus d'échange soit facilité par le canal porteur FimD¹⁹.

1.6.2 Structure cristalline de la FimH et types d'interactions avec le mannose

Le complexe FimH-FimC a d'abord été cristallisé en présence de cyclohexylbutanoyl-*N*-hydroxyéthyl-D-glucamide en 1999²⁷. C'est en 2002 que le groupe de Hultgren a réussi à cristalliser le complexe FimH-FimC en présence du α -D-mannose²³. Cette prouesse a permis d'élucider la structure du site de liaison de la FimH en présence d'un ligand mannosidique et ainsi de mieux comprendre la nature des interactions entre les résidus D-mannoses du ligand naturel et la lectine FimH (voir figure 1.6). L'étude de Hultgren suggère également que les acides aminés du site de liaison sont hautement conservés pour les différentes souches d'UPEC²³. La structure cristalline démontre que tous les groupements hydroxyles du D-mannose excepté O1 interagissent avec les résidus Phe1, Asn46, Asp47, Asp54, Gln133, Asn135, Asp140 et Phe142 de la FimH par des liaisons hydrogènes et des interactions hydrophobes²³. L'Asp54 accepte des liaisons hydrogènes coopératives avec O4 et O6, alors que O6 accepte l'hydrogène du NH peptidique de l'Asp46 et du NH₂-terminal de la FimH (ce dernier n'est pas cationique à moins que la conformation protéique native soit altérée). Le NH₂-terminal est aussi un donneur de ponts hydrogènes pour O2 et O5 du sucre. La Gln133 (donneur d'hydrogène) et l'Asp140 (accepteur d'hydrogène) interagissent tous deux avec O3. L'Asn135 fait une liaison hydrogène bifurquée avec O3 et O4 (accepteurs d'hydrogène). Finalement, la Phe142 forme une interaction hydrophobe avec la liaison C2-C3 du sucre, alors que la Phe1 stabilise la pochette du site de liaison au D-mannose en effectuant un recouvrement de son noyau aromatique avec les chaînes latérales de la Gln133 et de la Phe144. La structure cristalline révéla également la présence d'une molécule d'eau conservée qui interagit avec O2.

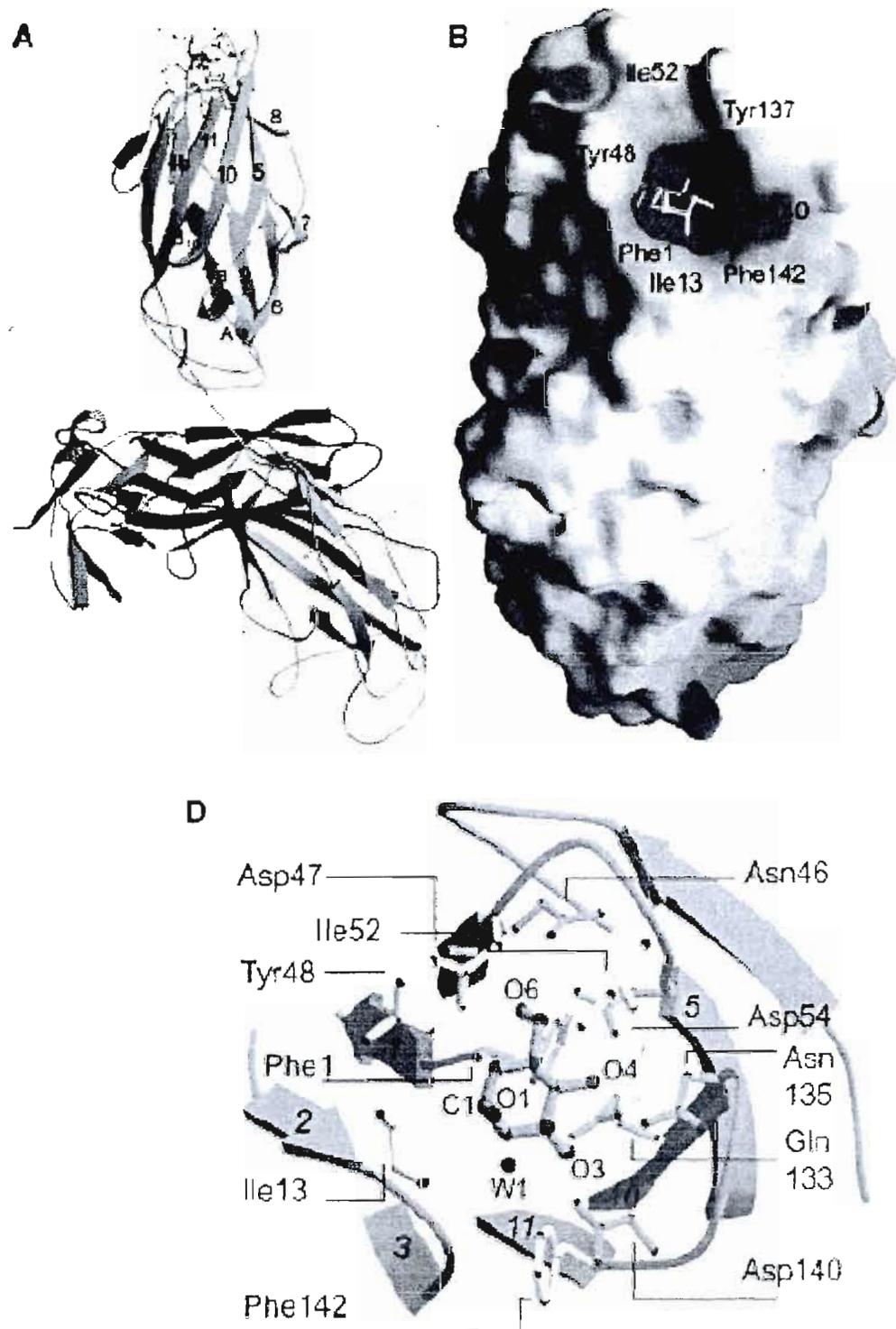


Figure 1.6 : Structure cristalline du site de liaison (domaine adhésine) de la FimH en présence d' α -D-mannose.²³

Bien que l'analyse cristalline du site de liaison du complexe FimH-FimC a révélé la présence intéressante d'une couronne hydrophobe comprenant l'Ile13, la Tyr48, l'Ile52 et la Phe142²³, ce n'est qu'en 2005 que l'importance de ces résidus fut mise en évidence par le groupe de De Greve via l'obtention de la structure cristalline du domaine adhésine cloné de la FimH, en présence du butyl α -D-mannopyranoside (voir figure 1.7)².

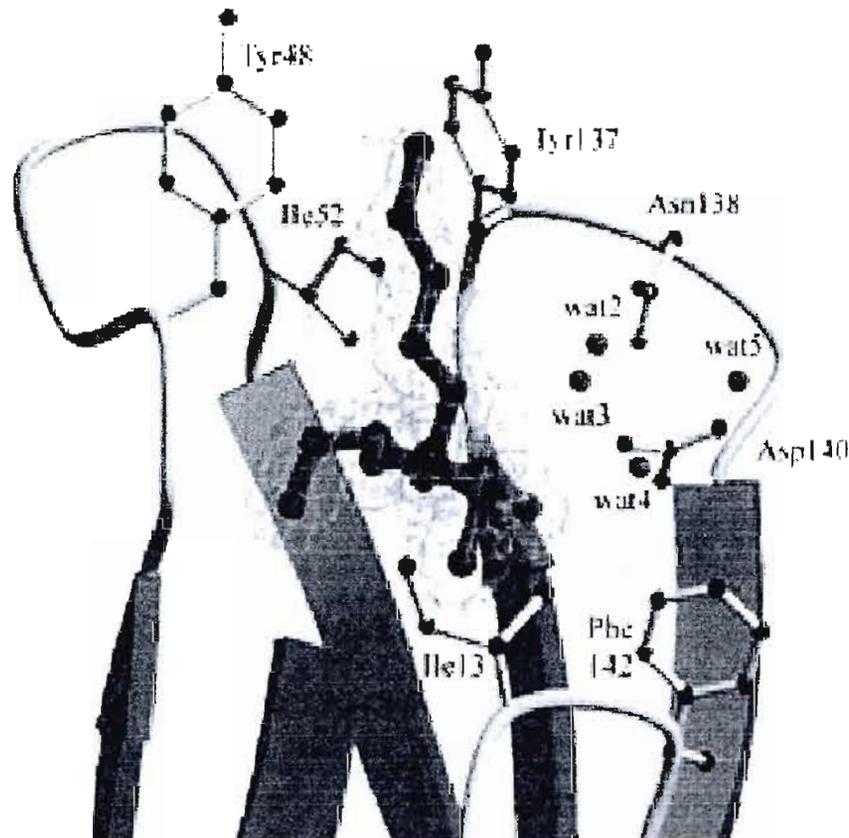


Figure 1.7 : Structure cristalline du site de liaison de la FimH en présence de butyl α -D-mannopyranoside.²

L'analyse révéla cette fois que les deux résidus tyrosine (Tyr48 et Tyr137), en plus des autres résidus formant la couronne hydrophobe, pouvaient facilement interagir avec un aglycone carboné par l'intermédiaire des forces de Van Der Waals impliquées². En constatant que le butyl α -D-mannopyranoside avait une affinité 15

fois plus élevée pour la lectine FimH que le D-mannose libre, le groupe de De Greve a décidé de déterminer les constantes de dissociation (K_d) de différents mannosides et d'autres sucres.

1.7 Affinités de différents sucres pour la lectine FimH

L'étude des constantes de dissociation de différents ligands a permis de constater que la présence d'un aglycone hydrophobe sur le D-mannose permettait d'augmenter son affinité vis-à-vis de la lectine (*voir* tableau 1.1)². Ainsi, plus la chaîne alkyle aglyconique de l' α -D-mannoside est longue, plus les interactions hydrophobes qu'elle crée avec la couronne hydrophobe du site de liaison de la FimH sont importantes et plus les affinités sont fortes entre le sucre et la lectine².

Tableau 1.1
Constantes de dissociation et affinités relatives de différents ligands pour la FimH²

Ligand	K_d (μ M)	Affinité relative
D-Glcp	9.24×10^3	2.5×10^{-4}
D-Galp	100×10^3	2.3×10^{-5}
D-Manp	2.3	1
Méthyl α -D-Manp	2.2	1.05
Éthyl α -D-Manp	1.2	1.9
Propyl α -D-Manp	0.300	7.7
Butyl α -D-Manp	0.151	15
Pentyl α -D-Manp	0.025	92
Hexyl α -D-Manp	0.010	230
Heptyl α -D-Manp	0.005	460
Octyl α -D-Manp	0.022	104
4-nitrophényl α -D-Manp	0.044	52
4-méthylumbelliféryl α -D-Manp	0.020	115
Uroplaqueine Ia ¹¹	~ 0.1	~ 23

L'affinité des α -D-mannosides augmente de façon croissante pour atteindre une affinité maximale 460 fois plus élevée pour l'heptyl α -D-mannopyranoside que pour le D-mannose libre². En revanche, à l'ajout d'un huitième carbone, on constate que l'affinité n'augmente plus, et même qu'elle commence à diminuer. Le groupe de De Greve explique qu'il est fort possible que ce huitième carbone dépasse du site de liaison de la FimH et que ce groupement hydrophobe crée des interactions défavorables avec l'eau de solvatation avoisinante².

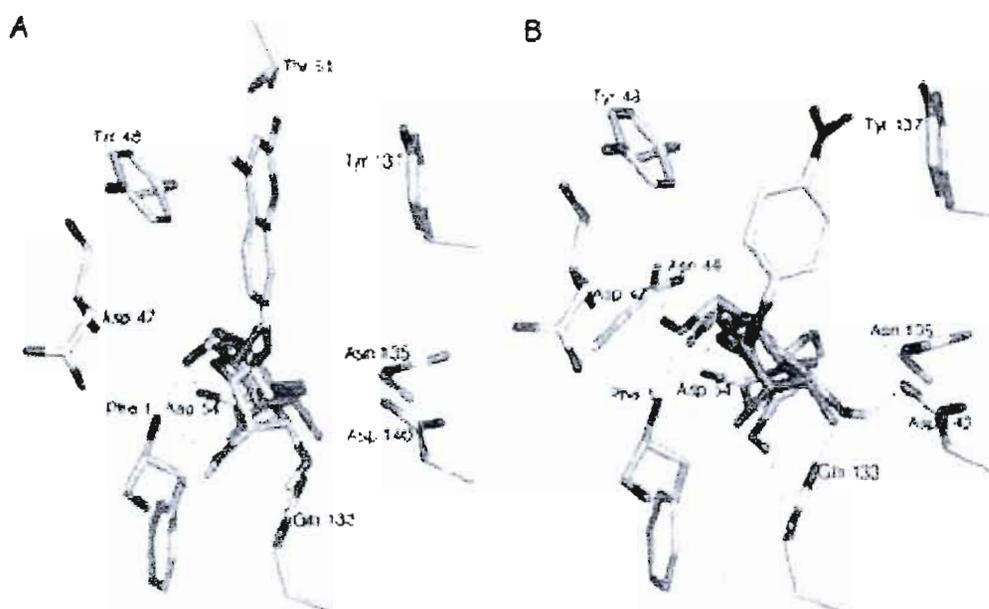


Figure 1.8 : Modélisation moléculaire du 4-méthylumbelliféryl α -D-mannopyranoside (A) et du 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside (B) dans le site de liaison de la FimH.²

Bien que l'heptyl α -D-mannopyranoside soit de loin le meilleur ligand pour la FimH, le 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside ainsi que le 4-méthylumbelliféryl α -D-mannopyranoside présentent tous les deux des affinités très intéressantes, ce qui concorde également avec les observations de chercheurs qui rapportent que les mannosides possédant un noyau aromatique sont des inhibiteurs particulièrement puissants de l'adhésion bactérienne via la FimH^{29,30}. L'obtention d'une structure

crystalline avec l'un ou l'autre des ces ligands aromatiques aurait peut-être permis de mieux comprendre la nature des interactions que ces analogues forment avec les deux résidus aromatiques Tyr48 et Tyr137 (ainsi qu'avec les autres résidus hydrophobes du site de liaison de la FimH), mais la cristallisation n'a malheureusement pas été possible dans ces deux cas. Le Groupe de De Greve a toutefois publié des expériences de docking moléculaire en superposant les structures de l'un ou l'autre des deux ligands aromatiques avec celle du α -D-mannopyranose (*voir* figure 1.8)².

D'après ces structures, l'affinité relativement élevée du 4-méthylumbelliféryl α -D-mannopyranoside (*voir* figure 1.8 A) et du 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside (*voir* figure 1.8 B) s'explique par l'interaction des aglycones aromatiques avec la couronne hydrophobe du site de liaison de la FimH². La littérature rapporte également que les valeurs d'énergie du docking concordent avec les valeurs d'affinité déterminées expérimentalement (les ΔG^0 ont été calculés à partir des K_d mesurés)². Le 4-méthylumbelliféryl effectue un recouvrement π avec les deux tyrosines du site en plus de la présence d'interactions hydrophobes². D'après les résultats du docking, il semblerait toutefois que le 4-nitrophényl ne puisse pas effectuer de recouvrement π efficace malgré l'obtention de valeurs intéressantes de K_d pour ce composé.

1.8 Inhibition de l'adhésion d'UPEC aux cellules uroépithéliales

En théorie, il existe quatre façons d'empêcher l'adhésion des UPEC aux cellules uroépithéliales constituant la paroi des voies urinaires (*voir* figure 1.9). Dans le premier cas, l'utilisation de mannosidases permettrait potentiellement de déglycosyler les uroplaquines de voies urinaires et ainsi d'empêcher les bactéries UPEC de se lier à son ligand¹⁷. Cette stratégie a toutefois de nombreuses limitations étant donné que les enzymes sont des protéines elles-mêmes susceptibles d'être protéolysées et que l'administration de médicaments peptidiques est difficile en pratique pour des fins thérapeutiques¹³. De plus, il faut mentionner que les

conséquences biologiques de la déglycosylation des uroplaquines n'ont pas été expérimentées *in vivo*. La déglycosylation *in vivo* n'est donc pas actuellement considérée comme une thérapie sécuritaire en plus d'être coûteuse¹³. Une seconde possibilité de traitement serait l'utilisation de molécules peptidomimétiques synthétiques pour monopoliser le sillon hydrophobe du domaine piline des sous-unités FimH (ou des autres sous-unités qui s'assemblent par le même processus) du fimbriae de type 1 et ainsi interférer avec le processus de complémentation par échange de brin donneur-G1 de la FimC³¹. Les efforts accomplis pour la synthèse de ces peptidomimétiques semblent prometteurs³¹, mais la production de tels médicaments pourrait s'avérer très coûteuse. Encore une fois, l'efficacité *in vivo* de ces peptides devra être démontrée face aux enzymes protéolytiques présentes en milieu physiologique.

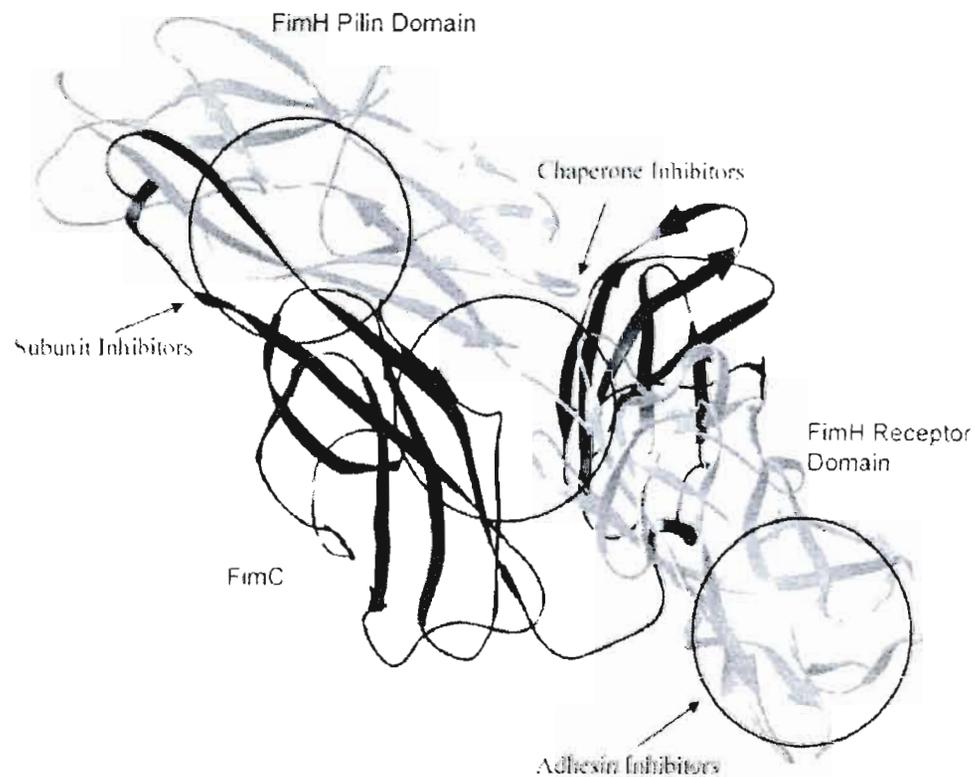


Figure 1.9 : Différentes cibles thérapeutiques pour inhiber l'adhésion d'UPEC.¹³

La littérature rapporte également la possibilité d'utiliser des inhibiteurs peptidiques de la protéine chaperonne (FimC) qui monopolisent le domaine de reconnaissance de cette dernière et empêchent donc l'assemblage du pilus. Bien que cette stratégie puisse également sembler prometteuse, ce type d'inhibiteur doit pouvoir traverser la membrane bactérienne pour interagir avec la protéine périplasmique FimC afin d'être efficace^{13,31}. Finalement, la possibilité d'empêcher l'adhésion de UPEC aux parois urinaires par des analogues de mannosides pourrait bien être la stratégie gagnante puisque la littérature rapporte déjà que certains mannosides aliphatiques ont des affinités élevées pour la FimH². En effet, l'heptyl α -D-mannopyranoside possède une affinité environ 20 fois plus élevée pour la FimH en comparaison avec son ligand naturel (l'uroplaqueine la)².

1.9 Synthèse d'inhibiteurs mannosidiques compétitifs de la FimH

La littérature rapporte que les α -D-mannosides possédant un aglycone hydrophobe pourraient représenter un espoir dans le traitement et la prévention des UTI causées par les souches d'UPEC². Nous voulons donc effectuer la synthèse de mannosides pourvus non seulement d'aglycones hydrophobes, mais également d'extrémités aromatiques susceptibles de permettre une interaction supplémentaire de recouvrement π avec les tyrosines 48 et 137 de la FimH. Comme la littérature rapporte que l'aglycone des phényl α -D-mannopyranosides est possiblement trop éloigné des noyaux aromatiques de tyrosines 48 et 137 pour permettre un bon recouvrement π ² et ce, malgré des constantes d'affinités intéressantes, nous tenterons de remédier au problème par la synthèse de dérivés mannosidiques possédant un aglycone pourvu d'un noyau aromatique rattaché à un bras espaceurs. Étant donné que la littérature rapporte que la faible force des interactions lectine-sucre est contrecarrée *in vivo* par l'effet de multivalence^{32,33}, nous procéderons également à la synthèse de motifs multivalents munis de terminaisons α -D-mannopyranosidiques. La

synthèse de C-glycosides, plus stable vis-à-vis de l'hydrolyse enzymatique sera également une possibilité que nous voulons explorer.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE *O*-ARYL MANNOSIDES

2.1 Introduction

L'équipe de recherche de De Greve a récemment découvert que la portion adhésine de la sous-unité FimH avait une affinité étonnamment élevée pour des mannosides présentant une extrémité aglyconique hydrophobe². En co-cristallisant le butyl α -D-mannopyranoside dans le site de liaison de la portion adhésine de la FimH clonée, et en déduisant la structure du site par cristallographie à diffraction aux rayons X, il a été possible de constater la proximité de quatre résidus d'acides aminés hydrophobes (Ile13, Tyr48, Ile52 et Tyr137). Ces acides aminés forment une couronne autour de l'aglycone^{2,23} et promeuvent ainsi une affinité plus élevée du mannoside pour la FimH via des interactions hydrophobes.

Deux de ces quatre acides aminés sont la Tyrosine 48 et la Tyrosine 137. La littérature rapporte des constante de dissociation (K_d) de 44 nM pour le 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside et de 20 nM pour le méthylumbelliféryl α -D-mannopyranoside². Ces deux analogues ont des affinités plus élevées que les α -D-mannosides simples tels que le méthyl α -D-mannopyranoside ($K_d = 2.2 \mu\text{M}$)², ce qui semble démontrer que la présence d'un aglycone aromatique permet d'augmenter l'avidité de la FimH pour le mannoside. Des expériences de modélisation moléculaire prédisent que l'affinité élevée de ces *O*-aryl mannosides est due à des interactions entre l'aglycone aromatique et les deux tyrosines du site de liaison². Nous croyons possible qu'un recouvrement des orbitales π entre l'aglycone aromatique et les deux tyrosines du site de liaison permettrait d'augmenter l'avidité de la FimH pour le ligand mannosidique en plus de bénéficier des interactions hydrophobes déjà documentées. Étant donné que les tyrosines sont des cycles aromatiques riches en électrons, il serait possible de tirer profit d'un transfert de charge π en appauvrissant la densité électronique de l'aglycone aromatique via un substituent électroattracteur. Ainsi, une partie de la

densité électronique des tyrosines serait aspirée par l'aglycone aromatique électrodéficient.

Nous avons décidé de synthétiser quelques analogues d'*O*-aryl mannosides afin de créer une banque de molécules supplémentaires à tester biologiquement. En obtenant ces molécules et en les testant, il est possible d'obtenir des constantes d'affinité (K_d). Ces valeurs donnent un indice sur la capacité de la FimH à accommoder divers aglycones aromatiques dans son site de liaison et sur l'importance de certaines fonctions pharmacophores. Il sera également possible d'émettre des hypothèses sur l'influence de l'encombrement stérique des substituants aromatiques.

2.2 Synthèse du 4-iodophényl α -D-mannopyranoside

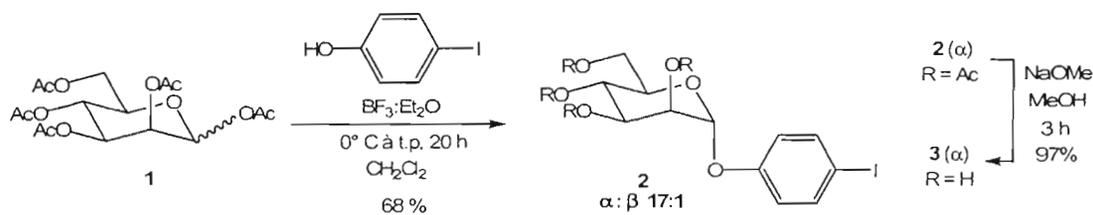


Schéma 2.1 : Synthèse du 4-iodophényl α -D-mannopyranoside.

La glycosidation du D-mannose peracétylé par le 4-iodophénol a été effectuée (voir schéma 2.1) en présence d'une quantité catalytique de BF₃·Et₂O (acide de Lewis) et en suivant un protocole déjà établi au sein de notre équipe de recherche³⁴. La RMN ¹H du produit brut (intégration des signaux de H-1) a permis de déterminer que la proportion d'anomères α et β du composé 2 était de 17 pour 1 respectivement avec un rendement de 68%. On peut expliquer l'obtention du produit majoritairement α par deux phénomènes de stabilisation : l'*effet anomérique* et l'*effet anchimérique* (voir section 2.3 et 2.4). Bien que l'iode ne soit pas un substituant qui appauvrit la

densité électronique de l'aglycone aromatique (ce qui favoriserait un transfert de charge via le complexe π avec les deux tyrosines de la couronne hydrophobe de la FimH), la taille importante de ce substituant permettrait de savoir s'il est possible de faire rentrer un *O*-phényl α -D-mannopyranoside possédant un substituant encombrant en position *para* dans le site de liaison de la FimH. Une faible constante d'affinité laisserait supposer une mauvaise complémentarité de ce ligand avec la lectine FimH. Nous avons donc synthétisé l'analogue **3** dans l'éventualité de mesurer l'effet de cet encombrement sur l'affinité ligand-récepteur. La déprotection du composé **2** en composé **3** a été effectuée dans les conditions de Zemplén : les groupements acétates sont transestérifiés en présence d'une quantité catalytique de méthoxyde de sodium dans le méthanol sec. Lorsqu'une molécule d'acétate de méthyle est libérée par la transestérification basique, l'alkoxyde résultant (le sucre) vient déprotoner une molécule de méthanol (le solvant) pour ainsi régénérer l'anion méthoxyde catalysant la réaction de désacétylation.

2.3 L'effet anomérique

Dans le cas classique d'un dérivé monosubstitué du cyclohexane (ex : méthyl cyclohexane), le composé dont le substituant est en position équatoriale est naturellement plus stable (de plus faible énergie) que celui où le substituant est en position axiale. Ainsi, le substituant encombrant évite les interactions stériques *syn* 1,3-diaxiales ce qui résulte en une énergie globale plus faible pour la molécule³⁵. Dans le cas d'un pyranoside (acétal cyclique à 6 membres), les deux principaux effets stéréo-électroniques (*voir* effet anomérique ; figure 2.1 et 2.2) ont bien souvent une influence plus déterminante sur la stabilité d'un anomère particulier que les interactions stériques à elles seules³⁵.

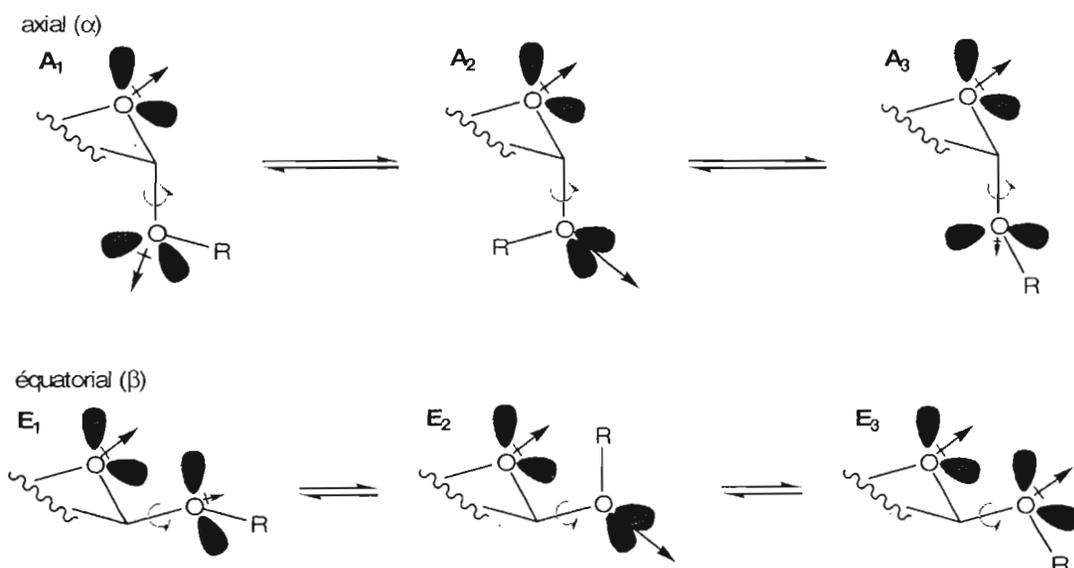


Figure 2.1 : L'effet anomérique : interactions dipôle-dipôle défavorables dans un glycopyranoside équatorial (E_1 , E_2 et E_3) comparativement à un glycopyranoside axial (A_1 , A_2 et A_3). Les orbitales éclipsées d'électrons non-liants (en rouge) causent une élévation d'énergie.³⁵

Pour les trois rotamères limites (A_1 , A_2 et A_3) du *glycopyranoside axial* (α -mannoside), le vecteur du moment dipolaire résultant de l'oxygène aglyconique est pratiquement opposé au vecteur du dipôle induit par l'oxygène endocyclique. Ainsi, l'anomère axial possède un faible moment dipolaire global³⁵. Notons également qu'aucune orbitale d'électrons non-liants n'est éclipsée pour le rotamère limite A_1 . La densité électronique est donc répartie de manière à minimiser le moment dipolaire global de la molécule et la répulsion mutuelle des électrons non-liants dans l'espace, ce qui augmente la stabilité relative du mannopyranoside α (un glycopyranoside axial)³⁵.

Pour les trois rotamères limites (E_1 , E_2 et E_3) du *glycopyranoside équatorial* (β -mannopyranoside), le vecteur du moment dipolaire résultant de l'oxygène aglyconique est orienté presque parallèlement au vecteur du dipôle induit par l'oxygène endocyclique. L'anomère équatorial possède donc un moment dipolaire

global élevé en comparaison avec l'anomère axial (ce qui augmente son énergie ; diminue sa stabilité relative)³⁵. De plus, dans tous ces rotamères limites, au moins deux orbitales d'électrons non-liants sont toujours éclipsées. Ces répulsions supplémentaires d'électrons non-liants sont également une cause de l'instabilité relative de l'anomère équatorial (β -mannopyranoside d'énergie plus élevée) comparativement à l'anomère axial (le α -mannopyranoside)³⁵.

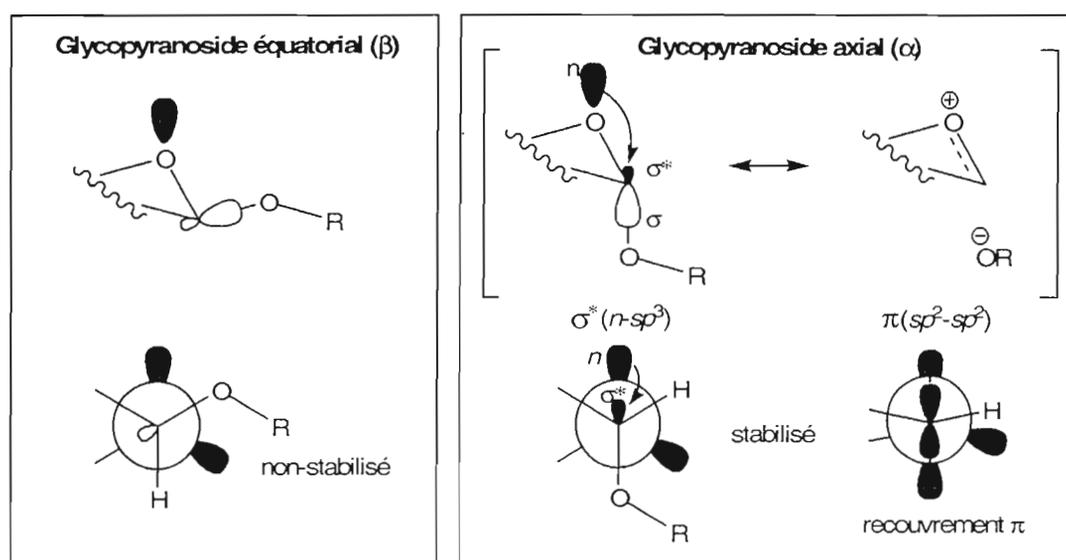


Figure 2.2 : L'effet anomérique : interaction du doublet d'électrons non-liants axial de l'oxygène endocyclique avec l'orbitale anti-liante d'un composé substitué en axial.³⁵

Dans le cas du *glycopyranoside axial*, une des orbitales non-liantes (n) des électrons de l'oxygène endocyclique (O5) est alignée de façon co-planaire avec l'orbitale anti-liante (σ^*) de la liaison C1-O1 (carbone anomérique - oxygène aglyconique) (voir la figure 2.2). Il en résulte un recouvrement orbitalaire supplémentaire seulement présent dans le cas de l'anomère axial. Ce phénomène abaisse l'énergie de l'anomère axial (le α -mannopyranoside) comparativement à celle de l'anomère équatorial (le β -mannopyranoside) par deux formes limites de résonance (pas de liaison C1-O1_{aglyc.} - vraie liaison C1-O1_{aglyc.}) existantes seulement

pour l'anomère axial³⁵. Dans le cas des *O*-glycosidations par des phénols présentés dans ce chapitre, la forme limite de résonance où la liaison C1-O1_{aglyc.} est brisée est encore plus contributive qu'elle ne le serait déjà pour des *O*-glycosidations par des alcools aliphatiques (*voir* chapitre 3) car la charge négative sur l'oxygène exocyclique bénéficie alors d'une stabilisation supplémentaire par délocalisation à travers le cycle benzénique (surtout si celui-ci possède des substituants électroattracteurs).

Ainsi, l'effet anomérique favorise l'obtention de pyranosides substitués en position axiale (ex : α -D-mannopyranoside) plutôt qu'en position équatoriale (ex : β -D-mannopyranoside) car l'anomère axial a une énergie plus basse que l'anomère équatorial. Cette différence d'énergie s'explique par un plus faible moment dipolaire global, des répulsions d'orbitales éclipsées contenant des électrons non-liants moins nombreuses et un recouvrement possible de l'orbitale axiale non-liante (n) de l'oxygène endocyclique (O5) et de l'orbitale anti-liante (σ^*) de la liaison C1-O1 (carbone anomérique - oxygène aglyconique) dans le cas de l'anomère axial³⁵.

2.4 L'effet anchimérique

Bien que l'effet anomérique favorise déjà le glycoside axial (ex : obtention majoritaire d'un α -mannopyranoside) de par son énergie plus faible comparativement à l'acétal équatorial, un autre effet peut influencer la stéréosélectivité de la réaction. Lorsque l'hydroxyle attaché au carbone 2 du sucre est protégé par une fonction acyle (ex : acétyle, benzoyle, etc.), ce groupe peut intervenir dans la réaction de glycosidation et influencer sa stéréosélectivité. Un groupe protecteur possédant ces propriétés est qualifié de groupe participant. L'influence du groupe participant sur la diastéréosélectivité de la glycosidation est appelée effet d'assistance anchimérique³⁶. Le schéma 2.2 illustre un mécanisme de *O*-glycosidation sur le D-mannose pentaacétylé. La formation du cation oxycarbénium est catalysée par l'ajout d'une quantité catalytique d'acide de Lewis (ex : BF₃:Et₂O, TMSOTf, etc.) qui facilite le

départ de l'acétate lié au carbone anomérique. Dans le cas du mannose, où l'hydroxyle acétylé en C-2 est en position axiale, l'attaque intramoléculaire du groupe participant sur l'oxycarbénium ne peut se faire que sur la face β du sucre (une attaque sur la face α du mannose oxycarbénium générerait une tension de cycle bien trop importante). Lorsque l'intermédiaire cationique acétoxonium du mannose est formé, la face β du cation est bloquée. Ainsi, l'alcool ou le phénol employé dans la glycosidation devra attaquer l'acétoxonium sur la face α (du côté opposé à la face bloquée par le groupe participant) et l'ouverture de l'acétoxonium cyclique se fera de façon 1,2-*trans* diaxiale³⁶.

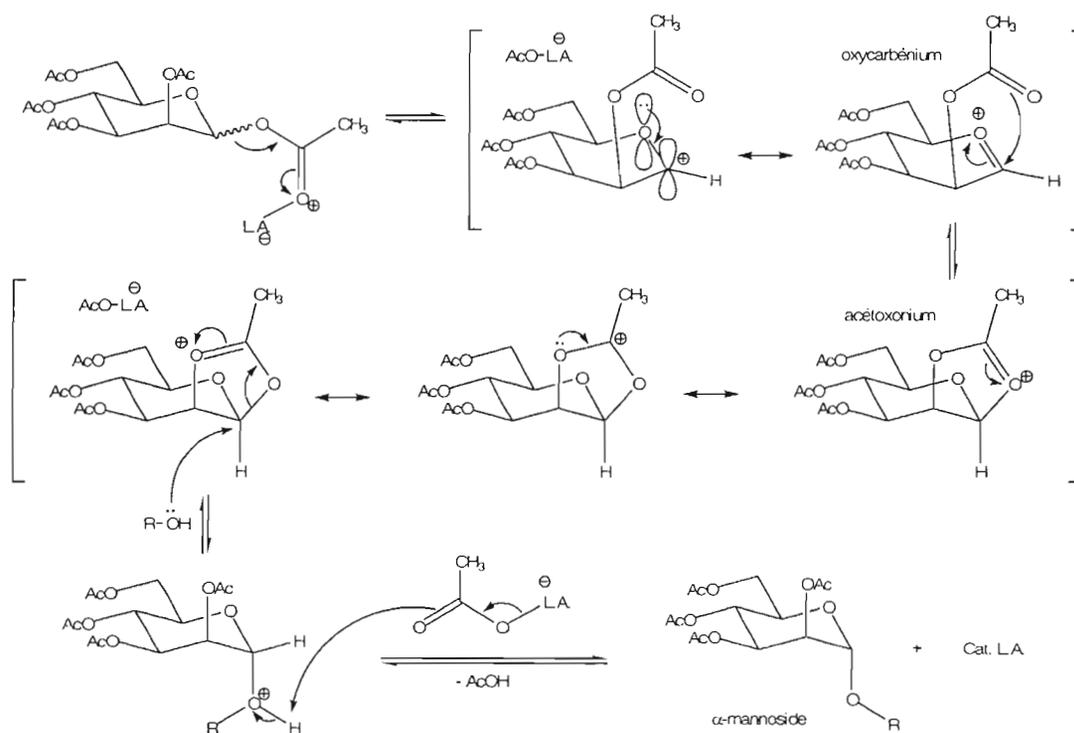


Schéma 2.2 : Effet anchimérique ; participation d'un groupement acyle (ici, l'acétyle en O2) permettant d'augmenter la diastéréosélectivité de la glycosidation. Elle passe par un intermédiaire acétoxonium qui bloque la face β du mannose cationique.³⁶

Il est important de mentionner que les formes limites de résonance illustrées au schéma 2.2 contribuent toutes partiellement à l'hybride de résonance correspondant à

la réalité lorsque le groupement participant est aligné de façon à rendre possible cette résonance intramoléculaire. La face β de l'hybride de résonance oxycarbénium-acétoxonium est non seulement plus encombrée stériquement, mais elle possède également une densité électronique plus grande comparativement à la face α du carbone anomérique électrophile. Conséquemment, l'attaque du nucléophile se fera très préférentiellement (mais non pas exclusivement) sur la face la plus électrophile et la moins encombrée stériquement (la face α) du carbone anomérique du mannose.

Dans le cas du D-mannose, l'effet anomérique tout comme l'effet anchimérique favorisent tous deux l'obtention préférentielle d' α -mannosides. Nous ne devons donc pas nous étonner d'observer seulement quelques traces de l'autre anomère lors de glycosidations simples et classiques de mannoses acylés en C-2. En revanche, les β -mannosides sont reconnus comme étant très difficiles à synthétiser. Dans le cadre de cette étude nous voulons synthétiser des α -mannosides puisque la lectine FimH se lie exclusivement aux dérivés α -mannosides².

2.5 Synthèse du 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside

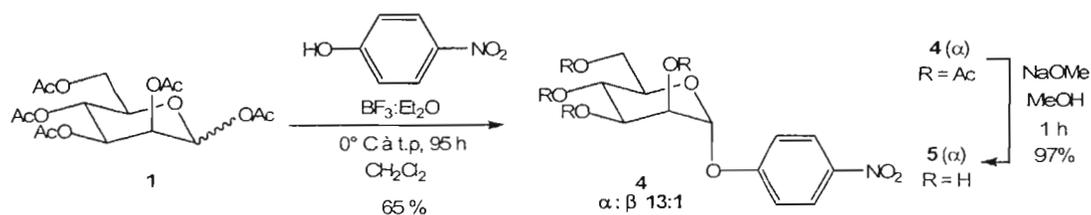


Schéma 2.3 : Synthèse du 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside.

Des chercheurs ont déjà démontré que le 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside avait une affinité étonnamment grande pour la lectine FimH^{2,37,38,39}. Dans le cas de cette molécule, le groupement nitro appauvrit la densité électronique du phényle. Ainsi, non seulement cet analogue possède un aglycone hydrophobe, mais il est

possible que le noyau aromatique forme un recouvrement π via transfert de charge avec les deux tyrosines du site de liaison de la FimH. Nous avons donc décidé d'en effectuer la synthèse en suivant la même méthode³⁴ que pour la synthèse du composé **2**. Ce composé pourra servir d'étalon pour comparer les affinités relatives des divers analogues synthétisés dans cette recherche avec d'autres analogues connus et testés de la littérature.

2.6 Synthèse du 2-chloro-4-nitrophényl α -D-mannopyranoside

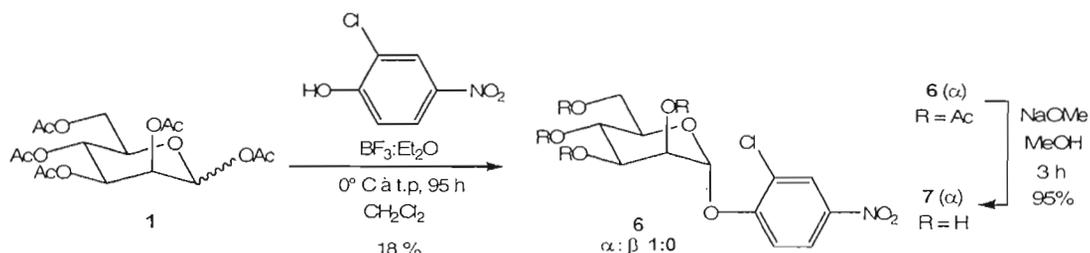


Schéma 2.4 : Synthèse du 2-chloro-4-nitrophényl α -D-mannopyranoside.

Toujours dans le but de synthétiser d'autres analogues de *O*-aryl α -D-mannopyranoside, nous avons effectué la glycosylation du D-mannopyranose **1** par le 2-chloro-4-nitrophénol. La glycosylation n'a donné qu'un rendement de 18 %, ce qui est probablement dû au fait que le substituant 2-chloro du cycle benzénique rend la glycosylation plus difficile d'un point de vue de l'encombrement stérique, et qu'étant donné qu'un temps de réaction élevé soit requis, le mannoside pentaacétylé finit par s'hydrolyser en milieu acide. Le substituant 2-chloro étant électroattracteur, il est également possible qu'il engendre une diminution de la nucléophilie du dérivé phénol. Néanmoins, si le substituant chloro permet de former des interactions supplémentaires avec le site de liaison de la FimH, le composé **7** pourrait avoir une meilleure affinité pour la FimH que son analogue non chloré (**5**). La déprotection de Zemplén du produit **6** a donné un rendement presque quantitatif en produit **7**.

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE *O*-ALKYL ET *O*-ARYL MANNOSIDES POSSÉDANT UNE EXTRÉMITÉ TRIAZOLE ET SYNTHÈSE DE MINI- CLUSTERS TÉTRAVALENTS

3.1 Introduction

L'étude de la structure cristalline de la FimH, la mesure des constantes de dissociation pour différents α -D-mannopyranosides, ainsi que les expériences de modélisations moléculaires effectuées par le groupe de De Greve révèlent que la nature hydrophobe de l'aglycone du mannoside lui confère des affinités élevées vis-à-vis de la lectine du pilus de type 1 et ce, par l'intermédiaire d'interactions hydrophobes avec la couronne formée des résidus Ile13, Tyr48, Ile52 et Tyr137². De plus, un noyau aromatique comme aglycone permettrait un recouvrement π avec les résidus tyrosine 48 et 137 du site de liaison si celui-ci est suffisamment bien aligné avec les deux noyaux aromatiques électrodonneurs². L'étude de docking de De Greve révèle que le noyau aromatique du 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside (qui est directement lié au sucre) est trop éloigné des deux tyrosines pour permettre un recouvrement π complet (*voir* figure 1.7 et 1.8)². L'affinité élevée de cet analogue s'expliquerait partiellement par la possibilité de formation d'une liaison hydrogène entre le groupement nitro et l'hydroxyle de la Thr51, en plus des interactions hydrophobes².

Nous avons donc décidé d'effectuer la synthèse d' α -D-mannopyranosides possédant un noyau aromatique rattaché à l'oxygène anomérique (O1) par le biais d'un bras espaceur qui permettra le bon positionnement du cycle entre les deux tyrosines (*voir* figure 3.1). Ainsi, nous avons opté pour la synthèses d'hétérocycles [1,2,3]-triazoles pour la portion aromatique étant donné que la Click-Chemistry entre un alcyne et un azoture est simple à réaliser et qu'elle est réputée pour donner de bons rendements^{40,41}. De plus, cette méthodologie nous a permis d'installer deux types de

substituants sur l'hétérocycle. D'un côté, le groupement hydroxyméthyle du triazole permettra potentiellement d'effectuer une liaison hydrogène avec des acides aminés du site adhésine de la lectine, comme c'est d'ailleurs le cas entre la Thr51 et le nitro du 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside (figure 1.8)². De l'autre côté, le groupement méthyl carboxylate pourra appauvrir la densité électronique du triazole et ainsi permettre un recouvrement π par transfert de charge plus efficace avec les Tyr48 et Tyr137 riches en densité électronique.

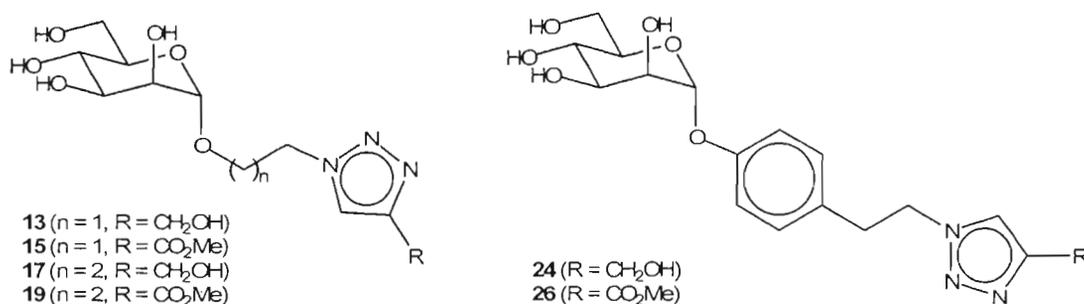


Figure 3.1 : α -D-Mannopyranosides synthétisés par Click-Chemistry.

Nous avons également profité de la simplicité de la méthode de Click-Chemistry pour effectuer la synthèse de mannosides multivalents (voir figure 3.2) comme le dimannoside **29** et les mini-clusters tétravalents **32**, **34** et **36**. La littérature rapporte que l'effet de multivalence permet d'améliorer l'affinité individuelle de chaque sucre par un effet de fermeture-éclair^{13,42,43}, ce qui nous a motivé à en effectuer la synthèse.

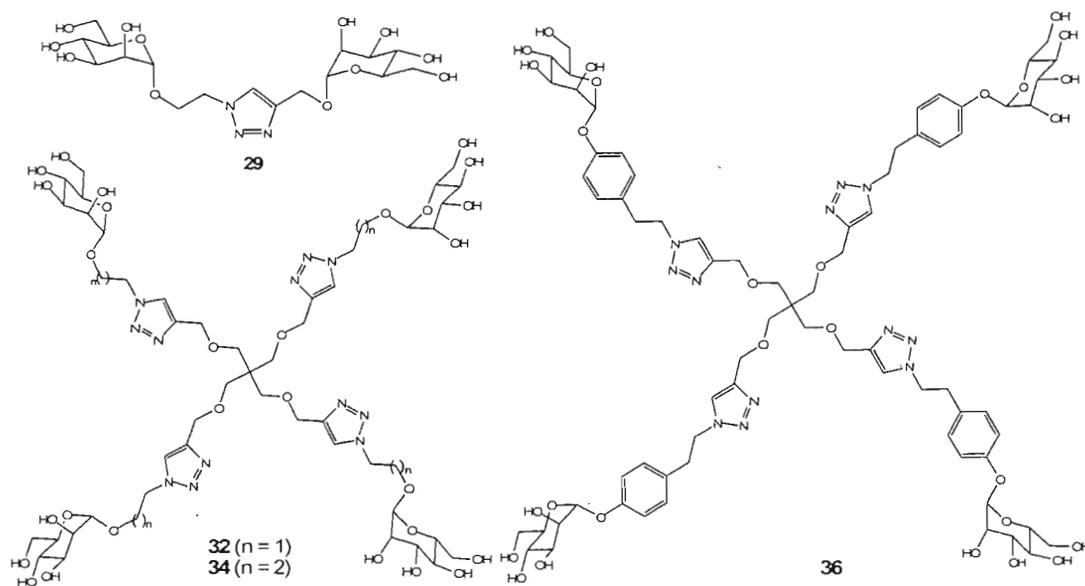


Figure 3.2 : Motifs multivalents d' α -D-mannopyranosides synthétisés par Click-Chemistry

3.2 Synthèse de *O*-alkyl mannosides possédant une extrémité triazole

3.2.1 Glycosidation par des bromoalcools aliphatiques

La synthèse de 2-bromoéthyl glycosides a été décrite en 1982 par le groupe de Dahmén et collaborateurs^{44,45}. Ces composés glycosidiques munis de bras espaceurs ont trouvé bon nombre d'utilités comme précurseurs dans la synthèse de néoglycolipides, de néoglycoconjugués, de glycosides bidantates, de glycoclusters ou pour coupler à des protéines^{37,45,46}. Les 2-bromoglycosides sont compatibles avec la plupart des réactions standards (incluant les débenzylations) utilisées en chimie des sucres⁴⁵. Le groupe de Hayes et collaborateurs a effectué la synthèse en une étape des deux homologues 2-bromoéthyl et 3-bromo-1-propyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside à partir du D-mannose pentaacétylé⁴⁷. Nous avons donc décidé de suivre cette procédure pour synthétiser ces deux homologues qui seront par la suite transformés en azotures. Pour ce faire, le penta-*O*-acétyl- α -D-mannopyranose a été

glycosidé en présence d'un acide de Lewis (le $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$) soit par le 2-azidoéthanol, soit par le 3-azidopropan-1-ol. Nous avons obtenu les deux glycosides **8** et **9** avec de modestes rendements (*voir* schéma 3.1). Le mannoside **8** a été obtenu avec un rendement de 62 % alors que la littérature rapporte un rendement similaire (58 % ; anomère α) en utilisant seulement 1.2 équivalent de 2-bromoéthanol, mais 5 équivalents de $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ ⁴⁵ ou un rendement de 41 % en utilisant 1 équivalent de 2-bromoéthanol et 3.4 équivalents de $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ ⁴⁷. Le groupe de Lindhorst *et al.* rapporte un rendement de 96 % (anomère α) pour cette réaction en utilisant le trichloroacétimide comme glycosyle donneur au lieu du mannose pentaacétylé³⁷. Bien que cette dernière publication décrit une méthode beaucoup plus efficace, nous avons jugé que la synthèse du trichloroacétimide était trop longue et fastidieuse, bien qu'élégante, pour justifier son utilisation dans le présent contexte. D'autre part, la préparation des mannosides **8** et **9** n'est que la première étape d'une synthèse effectuée avec des produits relativement peu coûteux. Finalement, si une bonne partie du rendement perdu peut s'expliquer par un phénomène d'hydrolyse de l'acétate anomérique du produit de départ **1**, nous pouvons facilement recycler ce produit par simple réacétylation du sucre réducteur.

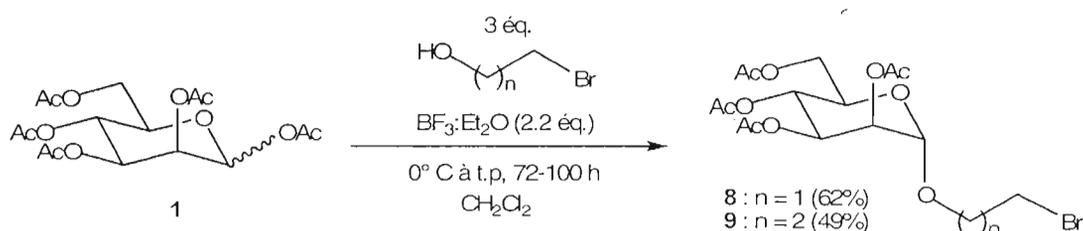


Schéma 3.1 : Synthèse du 2-bromoéthyl ou du 3-bromoprop-1-yl α -D-mannopyranoside par glycosidation avec un acide de Lewis.

3.2.2 Conversion des bromoalkyl mannosides en azidoalkyl mannosides

Dans un deuxième temps, les bromoalkyl mannosides **8** et **9** ont été convertis en leurs dérivés azotures respectifs (**10** et **11**) en vue des les utiliser comme précurseurs dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires (Click-Chemistry) avec des alcynes terminaux divers. Les dérivés azotures occupent une place de plus en plus importante en chimie organique. Ces fonctions servent fréquemment comme pseudo-groupements protecteurs pour des molécules qui seront ensuite transformées en dérivés aminés (réaction de Staudinger⁴⁸) pour des fins de couplages peptidiques, ou pour l'obtention d'amides ou de carbamates. Ainsi, tout comme les précurseurs bromoalkyl glycosides, les azidoalkyl glycosides servent à la synthèse de néoglycolipides, de néoglycoconjugués, de glycosides bidantates, de glycoclusters ou pour coupler à des protéines^{37,45,46}.

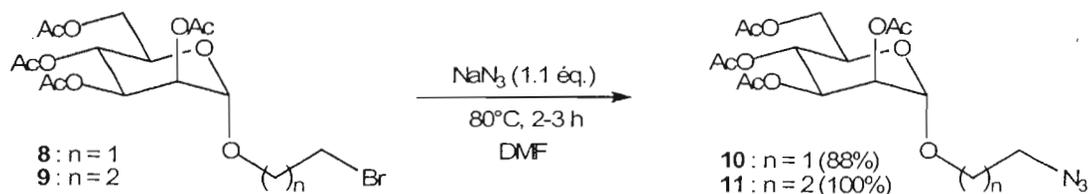


Schéma 3.2 : Synthèse du 2-azidoéthyl ou du 3-azidoprop-1-yl α -D-mannopyranoside par déplacement nucléophile $\text{S}_{\text{N}}2$.

Nous avons donc effectué le déplacement $\text{S}_{\text{N}}2$ du bromure par l'azoture de sodium dans un solvant polaire aprotique (DMF) à température élevée (80°C) pour obtenir les deux dérivés azotures **10** et **11** avec des rendements de 88 % à 100 % respectivement. La littérature cite la possibilité de faire la glycosidation directe du mannose pentaacétylé avec le 2-azidoéthanol en présence de $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ pour la synthèse de l'azoture **10**, mais ceci n'améliore pas les rendements de l'étape de glycosidation (42 %) ⁴⁶. La littérature rapporte également des rendements de 73 et 71 % pour la synthèse des azotures **10** et **11** respectivement en utilisant 6.1

équivalents d'azoture de sodium et en chauffant à 60° C pendant une heure à une heure et demie⁴⁷, alors que d'autres chercheurs ont obtenu un rendement très similaire au nôtre (98% pour la conversion du composé **8** en azoture **10**) en chauffant le composé 15 heures à 60° C en présence de 8 équivalents d'azoture de sodium³⁷.

3.2.3 Formation d'extrémités [1,2,3]-triazoliques

3.2.3.1 Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen^{49,50}

La synthèse de dérivés triazoles n'est pas récente en elle-même. Il existe plusieurs façons de synthétiser ce type d'hétérocycle aromatique, mais la méthode la plus courante utilisée dans le passé consistait à chauffer le milieu réactionnel contenant un dérivé azoture et un alcyne pendant de longues périodes pour observer la formation des nouveaux produits⁵¹. Lorsque l'azoture et l'alcyne acquièrent suffisamment d'énergie (par chauffage), il se produit une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (analogue à l'addition d'ozone sur une liaison carbone-carbone insaturée) qui conduit à deux régioisomères possibles (*voir* schéma 3.3 : le substituant R¹ de l'alcyne peut se retrouver en position 4 ou en position 5 du triazole ; on obtient donc un mélange de régioisomères 1,4- et 1,5-disubstitués si R² est un atome d'hydrogène ou si l'alcyne n'est pas symétrique)^{49,50}. Des chercheurs ont tenté d'influencer la régiosélectivité de ces réactions non-stéréospécifiques en jouant sur la taille des substituants de l'alcyne et de l'azoture et sur l'influence électronique des substituants de l'alcyne^{52,53}. Bien que cette façon de procéder donnait parfois des régiosélectivités intéressantes, elle se limitait à certaines classes de substrats et ne constituait donc pas une approche systématique pour l'obtention du régioisomère d'intérêt avec des rendements acceptables.

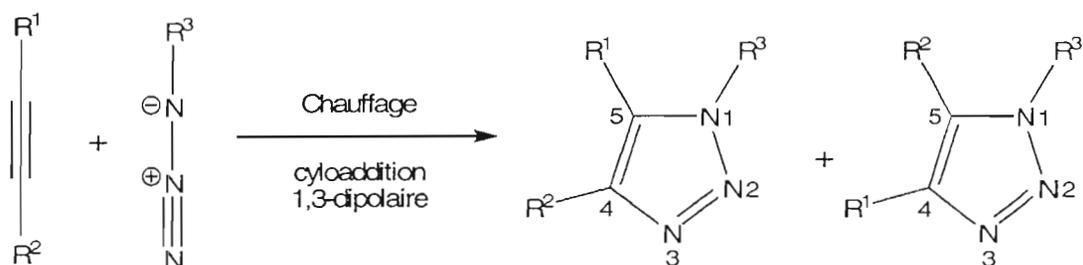


Schéma 3.3 : Formation de deux régioisomères de [1,2,3]-triazole par cycloaddition 1,3-dipolaire classique de Huisgen entre un alcyne et un azoture.

3.2.3.2 Formation régiosélective de [1,2,3]-triazoles 1,4-disubstitués

Plus récemment, les groupes de recherche de Sharpless⁵⁴ et de Meldal⁵⁵ (synthèse sur support solide) ont publié une méthode pour la formation régiosélective de [1,2,3]-triazoles 1,4-disubstitués. Cette méthode, appelée Click-Chemistry, permet d'effectuer la cyclisation d'un alcyne terminal avec un dérivé azoture par le biais d'un catalyseur de cuivre (I). La Click-Chemistry catalysée par le cuivre (I) conduit aux régioisomères 1,4-disubstitués avec des sélectivités quasiment parfaites et d'excellents rendements, et ce, de façon reproductible et dans des conditions très versatiles (possibilité d'utiliser une très grande variété de solvants et tolérance à une très grande variété de groupements fonctionnels)⁵⁴. La vitesse de la réaction catalysée est également 10⁷ fois plus rapide que la cycloaddition 1,3-dipolaire concertée de Huisgen, ce qui permet d'assurer la quasi parfaite régiosélectivité de la cyclisation au cuivre (I), et ce, même à des températures plus élevées que la température ambiante⁴¹. C'est en 2005 que le groupe de Sharpless a confirmé le mécanisme réactionnel de la Click-Chemistry catalysée par le cuivre (I) (précédemment considéré comme hypothétique) par une étude *in silico* qui a permis de déterminer l'énergie des états de transition des intermédiaires réactionnels impliqués⁴¹. Contrairement à la cycloaddition concertée de Huisgen, la réaction de Click-Chemistry catalysée par le cuivre (I) passe par plusieurs intermédiaires réactionnels au lieu d'être une réaction concertée. Dans un premier temps, un complexe π est formé entre le cuivre (I) et la

triple liaison de l'alcyne terminal (*voir* schéma 3.4)⁴¹. Cette coordination métallique a pour première conséquence l'augmentation drastique de l'acidité du proton acétylénique (une diminution de pK_a allant jusqu'à 9.8 unités)⁴¹. Le proton acétylénique, devenu relativement labile, est échangé par le cuivre (I) pour former un acétylure de cuivre (l'échange est facilité par l'ajout d'une base telle que la DIPEA ou même l'eau). Ce complexe métallique est ensuite attaqué par l'azoture. En examinant la structure de Lewis d'un azoture substitué, il est possible de dessiner trois formes limites de résonance dont deux qui respectent mieux le principe d'électronneutralité (elles ont deux charges formelles au lieu de quatre). L'hybride de résonance représenté par ces deux formes plus contributives montre que l'azote substitué (azote proximal au substituant R^2) possède en moyenne un plus grand caractère s que l'azote terminal. Ainsi, la sélectivité de l'attaque de l'azoture sur l'espèce organométallique naît du fait que le cuivre est un électrophile polarisable (un métal mou). Le cuivre est donc exclusivement attaqué par l'azote proximal plus mou (soit sp^3 ou sp^2) que l'azote terminal (soit sp ou sp^2). Le complexe acétylure de cuivre-azoture se cyclise ensuite lorsque l'azote terminal de l'azoture est attaqué par le carbone interne de l'alcyne résultant en la formation d'un inhabituel métallocycle de cuivre (III) à 6 membres⁴¹. Le métallocycle subit ensuite un réarrangement où l'azote proximal au substituant R^2 migre du cuivre au carbone interne qui constituait l'alcyne, résultant en la formation d'un cycle à 5 membres et le retour du cuivre (III) à l'état d'oxydation (I)⁴¹. Finalement, le catalyseur de cuivre (I) est régénéré par échange du cuivre contre un proton (ou un autre électrophile présent dans le milieu) ce qui aboutit à la formation du triazole 1,4-disubstitué⁴¹.

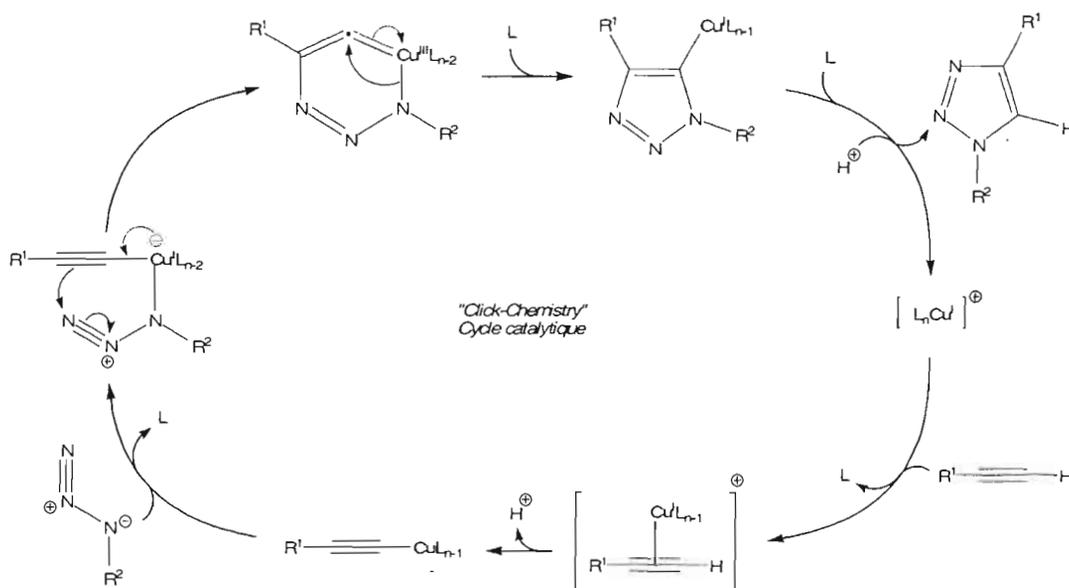


Schéma 3.4 : Mécanisme de cycloaddition catalysée par le cuivre (I) entre un alcyne terminal et un azoture : cycle catalytique de la Click-Chemistry.^{41,54}

Le groupe de Sharpless rapporte également l'avantageuse possibilité d'utiliser le cuivre (II), réduit *in situ* en cuivre (I) par l'incorporation d'acide ascorbique au milieu réactionnel, dans la réaction de Click-Chemistry⁵⁴. L'utilisation directe d'iodure de cuivre (I) est moins propre, plus coûteuse et peut engendrer la formation de produits secondaires (ex : couplage de Glaser entre deux acétylure de cuivre (I) en présence d'oxygène⁵⁶). L'autre avantage de cette méthode est que le cuivre (II) et l'acide ascorbique sont stables en milieu aqueux et que l'ajout d'une base n'est alors pas requise (l'eau fait office de base dans ce cas). L'acide ascorbique est déjà bien connu en tant que donneur d'électrons qui sert à la réduction des métaux comme le cuivre (II)⁵⁷. D'après la littérature, le cuivre (II) se complexé à l'ascorbate et accepte un électron de celui-ci par une réaction de dismutation radicalaire ce qui permet la génération de cuivre (I)⁵⁷. Cette rupture homolytique de la liaison cuivre-oxygène conduit à la formation d'un radical ascorbate très acide ($pK_a = -0.45$)⁵⁸ qui sera déprotoné en radical anion⁵⁷. Ce radical anion très réactif pourra ensuite complexer un deuxième équivalent de cuivre (II) et le réduire en cuivre (I) par une seconde

dismutation radicalaire aboutissant à la formation d'acide déhydroascorbique⁵⁷. Ainsi, chaque équivalent d'acide ascorbique a la capacité de réduire deux équivalents de cuivre (II) en cuivre (I) en milieu protique^{57,59}. À la lumière de ces faits, nous avons proposé le mécanisme réactionnel suivant (voir schéma 3.5) pour la réduction du sulfate de cuivre (II) en cuivre (I) par l'ascorbate de sodium dans le contexte de la Click-Chemistry catalysée par le cuivre (I).

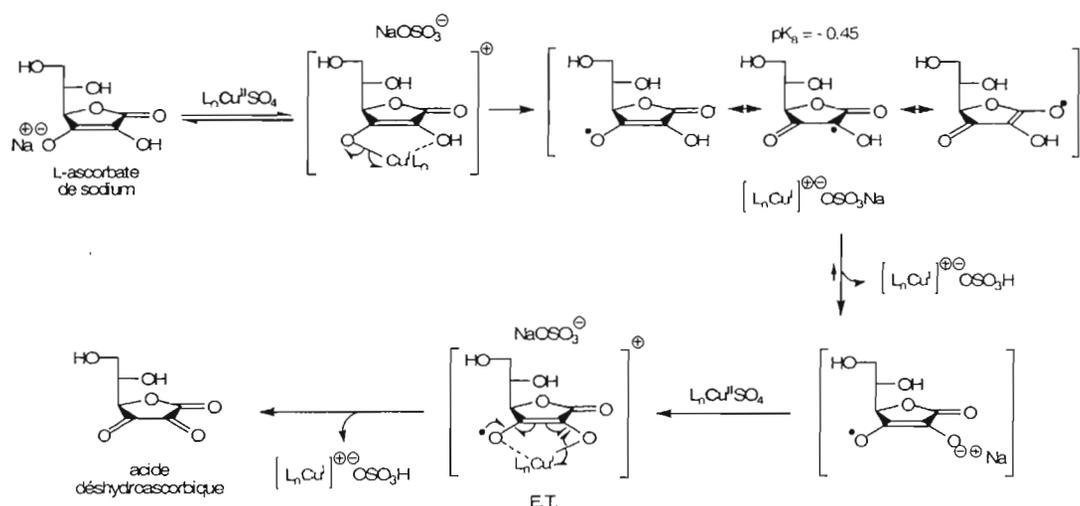


Schéma 3.5 : Mécanisme proposé de réduction *in situ* du sulfate de cuivre (II) en cuivre (I) par l'ascorbate de sodium en milieu dans la Click-Chemistry (L = sulfate ou H_2O).

Nous avons donc effectué les réactions de Click-Chemistry sur les deux azotures aliphatiques de longueurs différentes **10** et **11** ($n = 1$ ou 2 ; voir schéma 3.6) avec deux alcynes différents (l'alcool propargylique et le propiolate de méthyle) pour obtenir les analogues **12**, **14**, **16** et **18** avec des rendements allant de 80 % à 93 % (voir tableau 3.1). Ces dérivés monosaccharidiques ont ensuite été déprotégés dans les conditions de Zemplen avec des rendements allant de 81 à 99 % pour l'obtention des produits **13**, **15**, **17** et **19**.

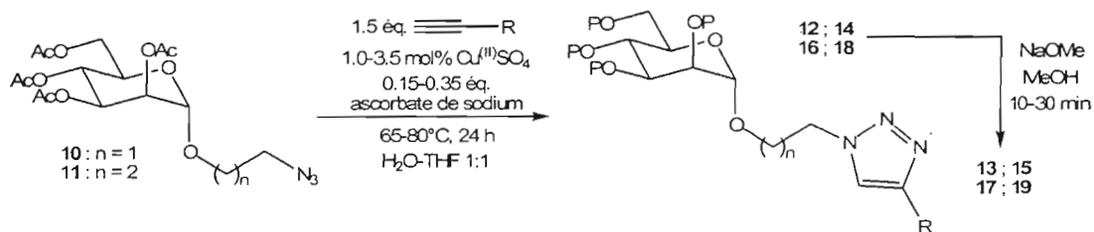


Schéma 3.6 : Synthèse d'*O*-alkyl mannosides possédant une extrémité triazole par Click-Chemistry.

Tableau 3.1
Rendements des synthèses de *O*-alkyl mannosides possédant une extrémité triazole par Click-Chemistry

Molécule	n =	R	P	Rendement
12	1		Ac	90 %
13	1		H	83 %
14	1		Ac	91 %
15	1		H	99 %
16	2		Ac	93 %
17	2		H	92 %
18	2		Ac	80 %
19	2		H	81 %

La formation du cycle triazole est confirmée par analyse RMN ^1H où un singulet apparaît dans une zone très déblindée ($\delta = 7.63$ à 8.24 ppm) (voir figure 3.3),

témoignant ainsi de l'aromaticité du noyau triazole (un seul proton). À titre de comparaison, le proton acétylénique de l'alcyne précurseur se situe à un déplacement chimique de 2.48 ppm pour l'alcool propargylique, et à 2.70 ppm avec le substituant électroattracteur ester du propiolate de méthyle. Finalement, il faut mentionner qu'aucune bande d'élongation d'azoture (à environ 2100 cm^{-1}) n'est visible en spectroscopie infrarouge suite à la Click-Chemistry ce qui démontre que l'azoture a bien été transformé en une autre fonction. La spectrométrie de masse démontre que les molécules correspondent aux poids moléculaires attendus.

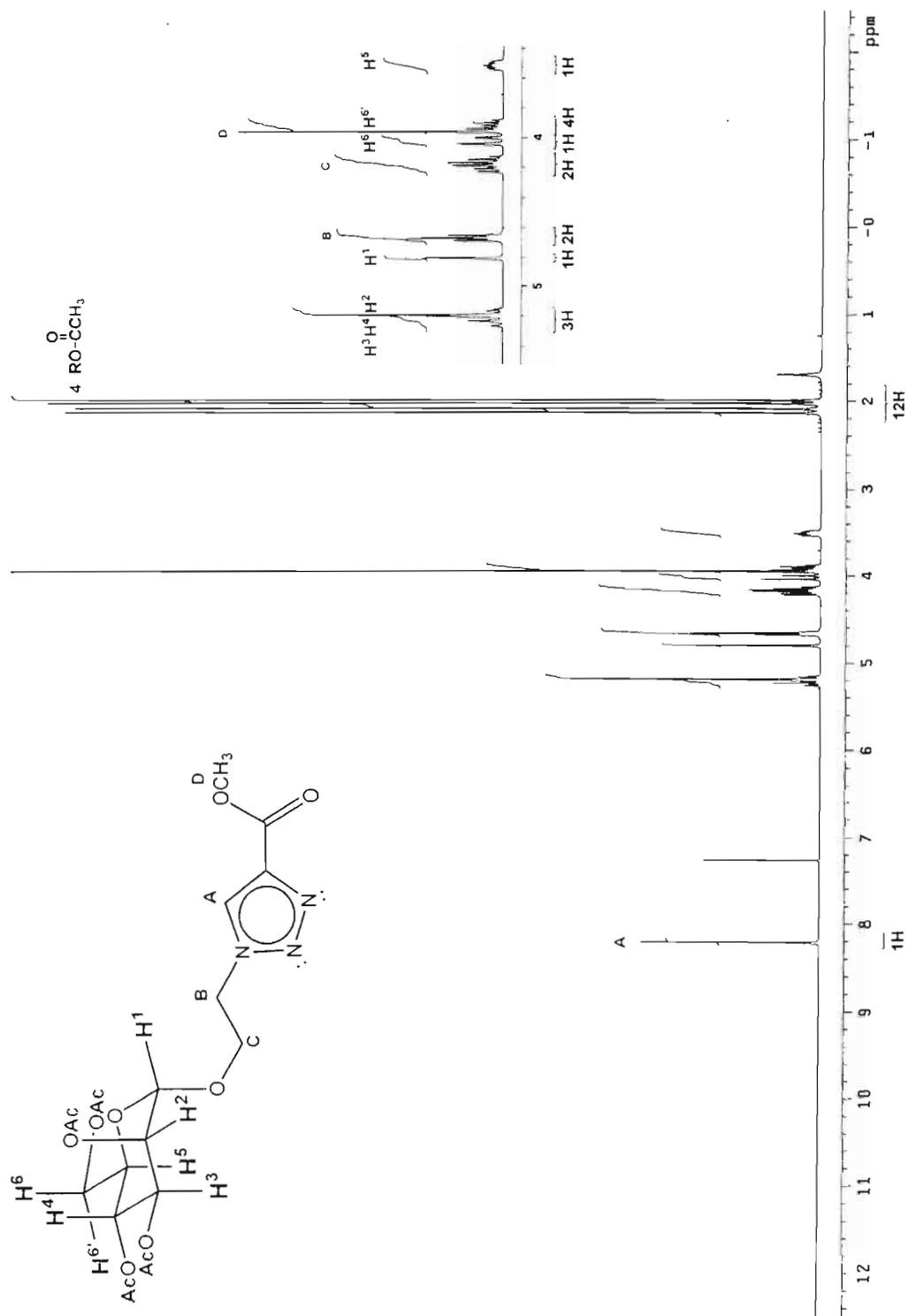


Figure 3.3 : Spectre RMN ^1H du dérivé triazole **14** dans le CDCl_3 .

3.3 Synthèse de *O*-arylkyl mannosides possédant une extrémité triazole

3.3.1 Conversion d'une amine en azoture par réaction de diazotransfert

Pour effectuer la glycosidation du mannose par le 4-(2-azidoéthyl)phénol, nous avons tout d'abord dû convertir la tyramine, un produit commercial, en azoture correspondant. Le diazotransfert est une réaction qui permet de convertir une fonction amine en azoture, et ce, avec rétention de configuration. Cette réaction a trouvé un bon nombre d'applications en synthèse, notamment pour la protection sélective de la fonction amine de glycosamines⁶⁰. Le TfN₃ a été introduit par Ruff⁶¹ en 1965 et son utilité pour la conversion d'amine en azoture dans des conditions douces est apparue un peu plus tard en 1976⁶². Cette méthodologie a été appliquée à la transformation d'amines aliphatiques⁶², d'acides aminés^{63,64} et de sucres aminés^{60,65,66,67} en azotures correspondants. C'est le groupe de Chi-Huey Wong qui a découvert que l'ajout d'EDTA freinait considérablement la réaction, alors que l'ajout de trace (1 mol %) de catalyseur de cuivre (II) permettait de compléter le diazotransfert en quelques minutes. La catalyse par le cuivre est donc une procédure très efficace en comparaison avec les anciennes méthodes qui donnaient des rendements parfois imprévisibles, même après de très longs temps de réaction^{60,65}. Les chercheurs ont découvert que le nickel (II) et le zinc (II), tout comme le cuivre (II), permettaient également d'accélérer la réaction et que ces trois métaux agissaient probablement comme un acide de Lewis pour activer le TfN₃⁶⁰. Récemment, le groupe de recherche de Chi-Huey Wong a proposé un mécanisme réactionnel pour le diazotransfert catalysé par les ions divalents tel que le Zn²⁺ (voir schéma 3.7)⁶⁸. Il y aurait deux mécanismes hypothétiques possibles. Dans le premier cas (illustré en bleu), l'amine se complexe au catalyseur de cuivre (II) et subit une déprotonation pour former le complexe amine-Cu(II) où l'atome d'azote peut ensuite attaquer l'azote terminal du TfN₃ (un puissant électrophile). Cet intermédiaire pourra alors se cycliser par l'attaque de l'azote proximal au triflyle sur le cuivre (II) et subir une deuxième déprotonation pour donner un tétrazène mixte

stabilisé par le cuivre (II)⁶⁸. Le tétrazène subit finalement une rétro-cycloaddition [3+2] pour libérer l'azoture nouvellement formé et un complexe cuivre-triflylimido qui pourra être reconverti à nouveau en complexe amine-Cu(II) par l'attaque d'un autre équivalent d'amine et le transfert d'un proton (noter que le triflylamido lié au cuivre qui en résulte est alors considéré comme un ligand échangeable du cuivre dans le schéma réactionnel)⁶⁸.

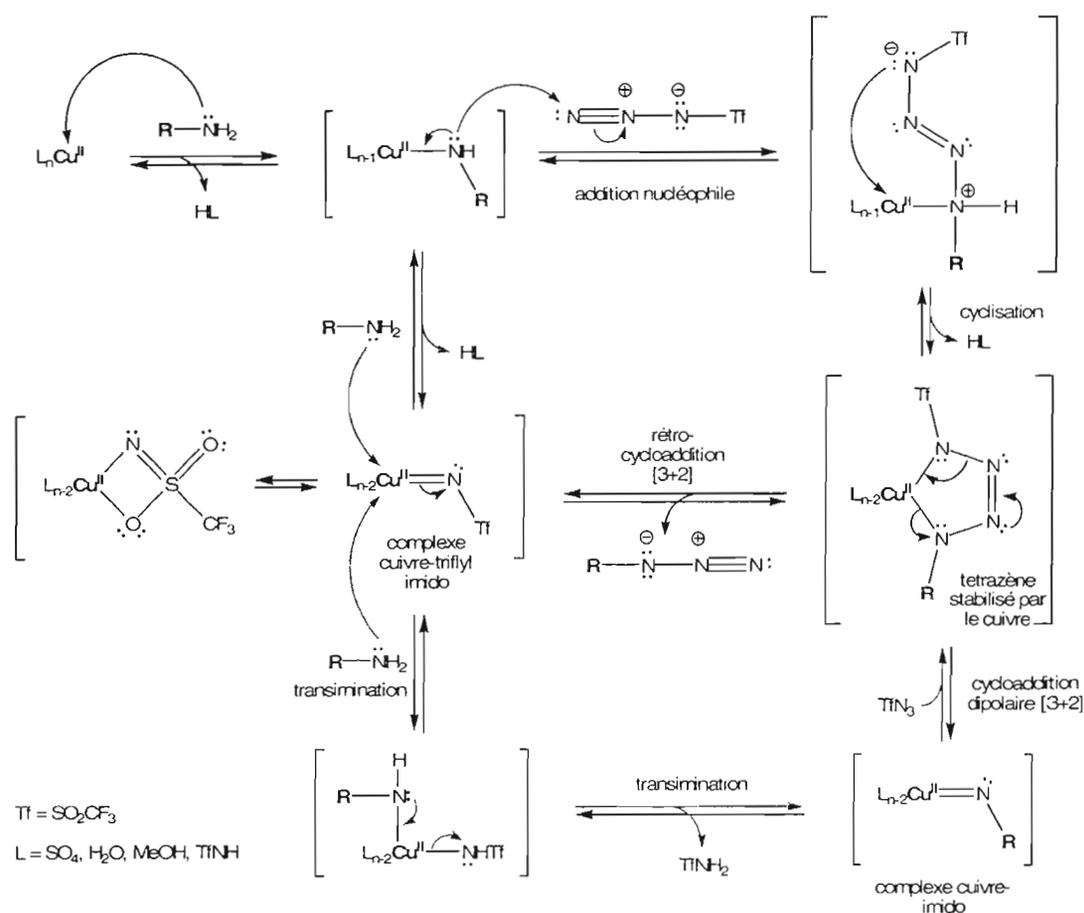


Schéma 3.7 : Mécanisme du diazotransfert catalysé par le cuivre (II).

Dans la deuxième hypothèse de mécanisme possible (illustré en rouge), le complexe amine-Cu(II) subit une élimination (déprotonation de l'azote et perte d'un des ligands du cuivre) au lieu d'attaquer directement le TfN_3 (première hypothèse

mécanistique)⁶⁸. Cette élimination conduit donc à la formation du complexe cuivre-triflylimido qui est transiminé par l'amine en complexe cuivre-imido⁶⁸. Dans cette deuxième hypothèse mécanistique, le complexe cuivre-imido subirait une cycloaddition 1,3-dipolaire [3+2] avec le TfN₃ pour conduire au tétrazène mixte stabilisé par le cuivre (II)⁶⁸. Encore un fois, le tétrazène subirait la rétro-cycloaddition [3+2] pour libérer l'azoture et régénérer le complexe cuivre-triflylimido⁶⁸.

Nous avons préparé une solution organique de TfN₃ dans le dichlorométhane (le TfN₃ est hautement explosif et ne devrait jamais être isolé ou conservé à l'état pur) et l'avons directement utilisée pour la conversion de la tyramine (**20**) disponible commercialement en 4-(2-azidoéthyl)phénol (**21**) en suivant la procédure décrite par Lundquist et Pelletier⁶⁴.

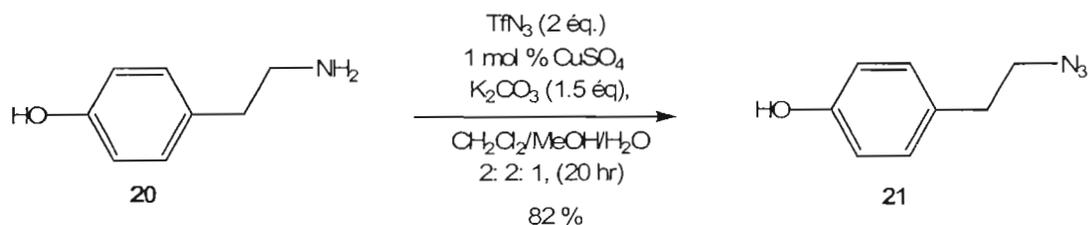


Schéma 3.8 : Conversion de la tyramine en 4-(2-azidoéthyl)phénol par réaction de diazotransfert.

La transformation de l'amine **20** en azoture **21** (voir schéma 3.8) s'est faite en totalité (sur CCM) mais, malgré bon nombre de purifications chromatographiques successives, un produit secondaire de la réaction co-éluit toujours avec le 4-(2-azidoéthyl)phénol. Le TfNH₂ est le produit secondaire formé de façon équimolaire (par rapport à l'amine de départ) au cours du diazotransfert. Il semblerait possible que, de par sa nature aromatique, le TfNH₂ forme des interactions de recouvrement π avec le 4-(2-azidoéthyl)phénol ce qui expliquerait la tendance des deux produits à co-éluer ensemble lors de la purification par chromatographie. Nous avons donc adapté la procédure de Lundquist et Pelletier⁶⁴ en y ajoutant une étape de lavage basique au

NaHCO_3 (aq.) saturé lors de l'extraction. Ceci a été fait pour forcer la déprotonation du TfNH_2 ($\text{pK}_a = 6.7$) et ainsi favoriser son élimination en l'ionisant pour le faire passer en phase aqueuse, ce qui a permis d'isoler le 4-(2-azidoéthyl)phénol ($\text{pK}_a \approx 10$) sous forme pure dans la phase organique. Après une dernière purification par chromatographie « flash », nous avons obtenu l'azoture **21** pur avec un rendement de 82 % (schéma 3.8).

3.3.2 Glycosidation du mannose par le 4-(2-azidoéthyl)phénol

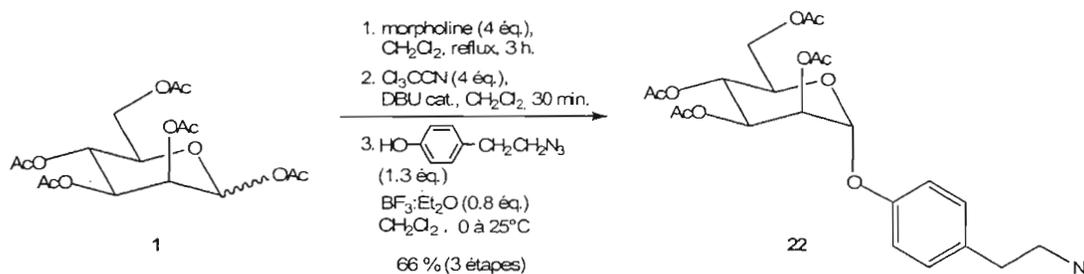


Schéma 3.9 : Glycosidation de Schmidt avec le 4-(2-azidoéthyl)phénol,

Nous avons tenté d'effectuer la glycosidation du penta-*O*-acétyl- α -D-mannopyranose (**1**) par le 4-(2-azidoéthyl)phénol (**21**) en présence de 2 à 5 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, soit dans des conditions similaires³⁴ à celles employées pour la synthèse des *O*-aryl glycosides présentés précédemment (voir chapitre 2). Malgré de nombreuses tentatives, la synthèse de l' α -mannoside (**22**) n'a donné que des rendements médiocres (3 à 10 %) ce qui peut potentiellement être expliqué par la faible nucléophilie du composé **21** (même en utilisant 2 ou 3 équivalents d'alcool) et la réactivité moyenne du glycosyle donneur faiblement activé (en plus de cela l'acide de Lewis peut être complexé par les 5 acétates du composé **1**). Nous avons également remplacé le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ par du TMSOTf, ce qui n'a permis d'atteindre qu'un très faible rendement de 18 %. Finalement, nous avons décidé d'effectuer la synthèse du composé **22** en procédant par la glycosidation de Schmidt (voir schéma 3.9)⁶⁹. Pour

ce faire, nous avons désacétylé sélectivement la position anomérique du mannoside **1** en utilisant une base faible (la morpholine) à reflux comme agent de déprotection (l'acétate anomérique est beaucoup plus électrophile que les quatre autres car l'ester est lié à un acétal au lieu d'un alcool). Cela a donc conduit à la formation du 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-mannopyranose libre brut qui a directement été utilisé pour la deuxième étape (*voir* schéma 3.9)⁶⁹. L'hémiacétal du mannopyranose a ensuite été activé par réaction avec le trichloroacétonitrile en présence de DBU pour former le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-mannopyranosyl trichloroacétimide, mieux connu sous le nom de trichloroacétimide de Schmidt⁶⁹. Ce dernier composé est instable à l'humidité (surtout en milieu acide) et a directement été utilisé sous forme brute dans la glycosidation avec le 4-(2-azidoéthyl)phénol **21** en présence de BF₃·Et₂O pour l'obtention du 4-(2-azidoéthyl)phényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside **22** avec un rendement de 66 % pour les trois étapes regroupées. Encore une fois, l'obtention du produit **22**, presque exclusivement α , s'explique par l'effet anomérique et l'effet anchimérique de l'acétate en O2 (*voir* schéma 3.10).

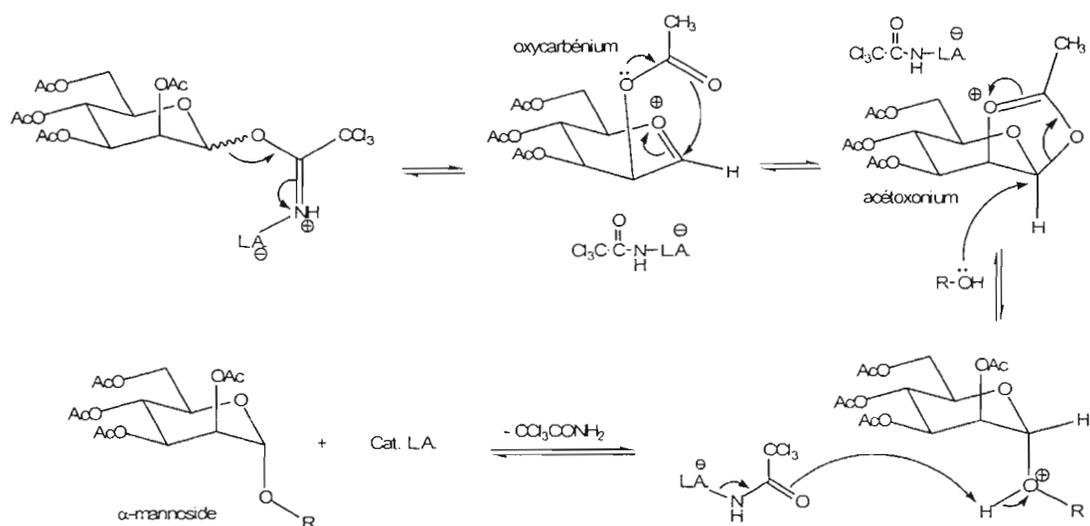


Schéma 3.10 : Mécanisme de la glycosidation sur un trichloroacétimide de Schmidt.

3.3.3 Formation de [1,2,3]-triazoles 1,4-disubstitués sur le composé 22

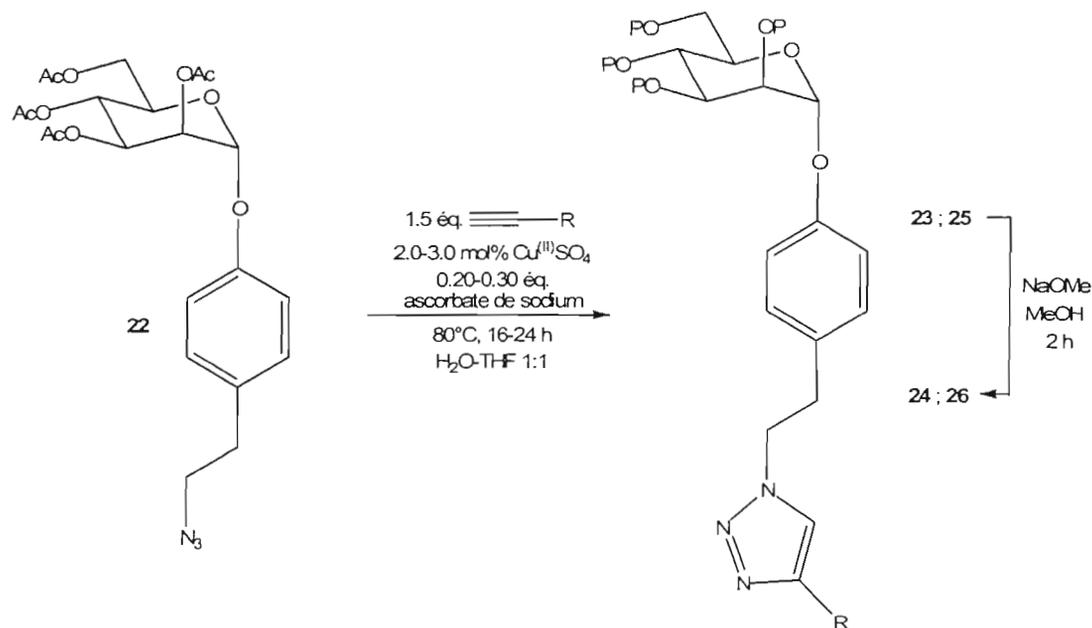


Schéma 3.11: Synthèse d'*O*-arylalkyl mannosides possédant une extrémité triazole par Click-Chemistry.

Tableau 3.2

Rendements des synthèses d'*O*-arylalkyl mannosides possédant une extrémité triazole

Molécule	R	P	Rendement
23		Ac	82 %
24		H	79 %
25		Ac	99 %
26		H	87 %

Pour faire suite à la synthèse de dérivés triazoles utilisant les précurseurs 1-(2-azidoéthyl) et 1-(3-azidopropyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (10 et

11), nous avons utilisé le 4-(2-azidoéthyl)phényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside **22** comme précurseur d'autres analogues dont l'aglycone est pourvu d'une extrémité triazole (voir schéma 3.11 et tableau 3.2). Nous avons donc obtenu les composés **23** et **25** avec des rendements de 82 et 99 % respectivement (voir tableau 3.2) par la réaction de Click-Chemistry du composé **22** avec l'alcool propargylique et le propiolate de méthyle. Ces composés ont été déprotégés dans les conditions de Zemplén pour donner les mannosides **24** et **26** avec des rendements de 79 et 87 % respectivement.

3.4 Synthèse de mini-clusters par Click-Chemistry

Pour créer des mini-clusters, nous avons d'abord effectué la synthèse d'un dimannoside simple en faisant réagir le propargyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside **27** (un précurseur facile à synthétiser⁷⁰ et très utilisé au sein de notre groupe de recherche) avec le 1-(2-azidoéthyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside **10** par réaction de Click-Chemistry catalysée par le cuivre (I) pour obtenir le dimannoside **28** avec un rendement de 79 % (voir schéma 3.12). Le dimannoside **28** est ensuite déprotégé dans les conditions de Zemplén pour l'obtention du dimannoside final **29** avec un rendement quantitatif.

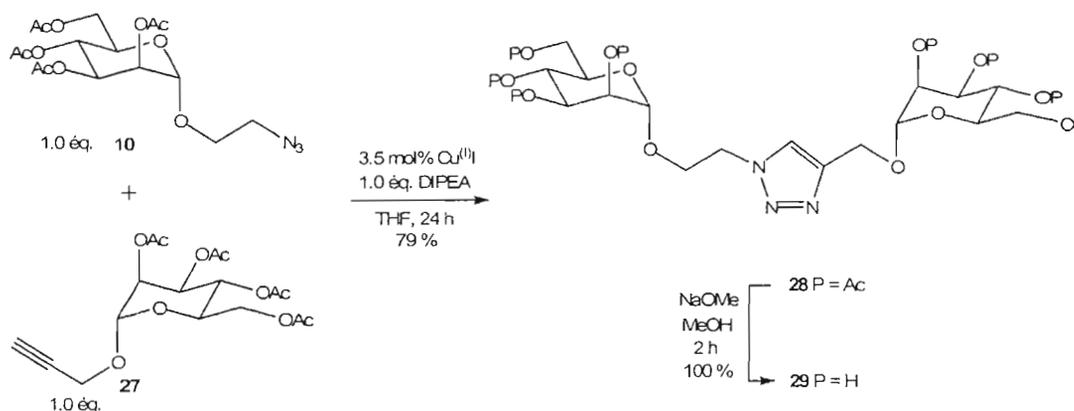


Schéma 3.12 : Synthèse d'un dimannoside par Click-Chemistry catalysée par le cuivre (I).

Nous avons également publié la synthèse de trois mini-clusters tétravalents en greffant le 1-(2-azidoéthyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside **10**, le 1-(3-azidopropyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside **11** (voir schéma 3.13 et tableau 3.3) et le 4-(2-azidoéthyl)phényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside **22** (voir schéma 3.14) à un cœur comportant quatre fonctions alcynes terminales : le tétrakis(2-propynyloxyméthyl)méthane **30** (précurseur synthétique déjà préparé par un des chercheurs de notre équipe)⁷¹.

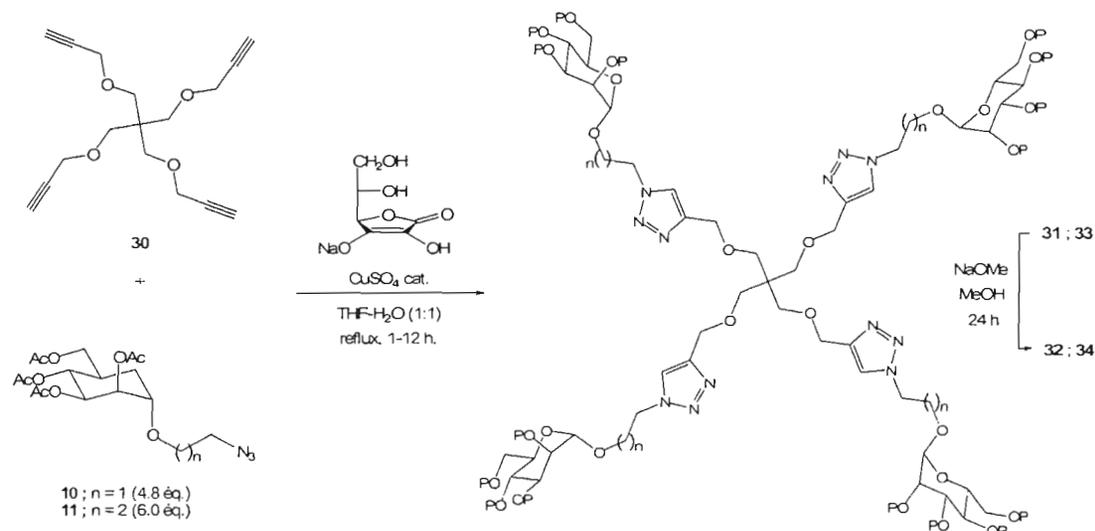


Schéma 3.13 : Synthèse de mini-clusters mannosidiques tétravalents.

Tableau 3.3

Rendements des synthèses de mini-clusters tétravalents par Click-Chemistry

Molécule	n =	P	Rendement
31	1	Ac	92 %
32	1	H	91 %
33	2	Ac	76 %
34	2	H	91 %

Des rendements de 92 % et de 76 % ont été obtenus pour la synthèse des clusters mannosidiques **31** et **33** respectivement (voir tableau 3.3) par la réaction de Click-Chemistry catalysée par le cuivre (I) généré *in situ* dans le milieu réactionnel, alors que la déprotection des groupements acétates par la méthode de Zemplén a donné des rendements de 91 % pour les deux clusters mannosidiques libres **32** et **34**.

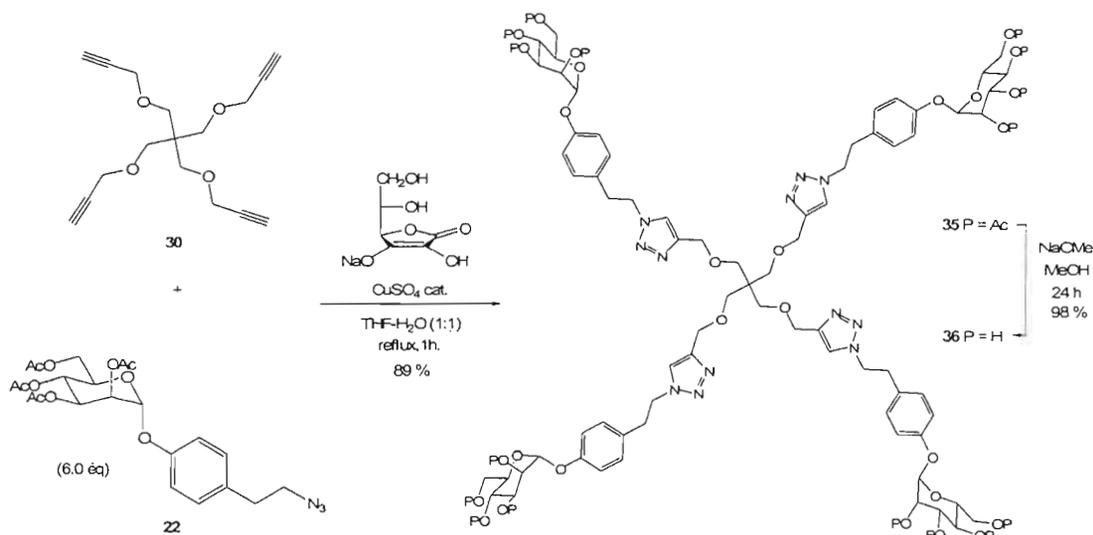


Schéma 3.14 : Synthèse d'un autre mini-cluster mannosidique tétravalent par Click-Chemistry.

Cette méthodologie a également été appliquée sur l'azoture précurseur **22** pour la formation du cluster **35** (voir schéma 3.14) par la réaction de Click-Chemistry donnant un rendement de 89 %. La déprotection de Zemplén a donné un rendement de 98 % pour le mini-cluster mannosidique tétravalent **36** libre. Ce dernier cluster a la particularité de posséder des noyaux aromatiques proximaux aux carbones anomériques des mannosides en plus des hétérocycles triazoles.

CHAPITRE IV : SYNTHÈSE DE C-GLYCOSIDES CHIRAUX

4.1 Introduction

Les C-glycosides sont réputés pour leur grande stabilité vis-à-vis de la glycolyse enzymatique en milieu physiologique comparativement aux O-glycosides^{72,73}. À l'heure actuelle, il existe plusieurs méthodes de synthèse d' α -C-mannosides. La méthode de Sakurai, qui permet l'obtention d' α -C-allyl mannosides, a l'avantage d'être très sélective pour la formation de l'anomère α ⁷⁴. Des dérivés aromatiques de glycosides munis de bras espaceurs O-allyl ont déjà été réalisés par réactions de métathèse croisée en utilisant le catalyseur de Grubbs⁷⁵ et des chercheurs de notre groupe se concentrent également sur le couplage de Heck entre l' α -C-allyl mannoside et des halogénures d'aryles pour obtenir les dérivés styréniques correspondants. L'oxydation de dérivés α -C-allyl glycosides en aldéhydes a également trouvé bon nombre d'utilités synthétiques^{74,76,77}. Il a été possible de modéliser divers mannosides dans le site cristallin de la FimH obtenu par De Greve en 2005² par superposition des mannosides d'intérêt au squelette glyconique du butyl α -D-mannopyranoside en utilisant le logiciel de modélisation moléculaire DS ViewerPro. Bien que l'usage de C-glycosides a des avantages certains, la littérature mentionne que l'oxygène O1 de l' α -D-mannopyranose est impliqué dans des liaisons hydrogènes avec les résidus Asn138 et Asp140 via une molécule d'eau conservée dans le site de la FimH². Nous avons donc envisagé la possibilité de remplacer cette interaction manquante dans le cas de C-mannosides en effectuant la synthèse d'alcools homoallyliques chiraux **41** et **42** (voir la figure 4.2). D'après les résultats de modélisation moléculaire, la Fim H pourrait bien avoir une affinité plus élevée pour un des deux diastéréoisomères d'alcool homoallylique chiral (voir figure 4.1). En effet, il est possible de constater la formation d'une liaison hydrogène de l'alcool *S* avec la fonction carboxylate de l'Asp140, ce qui n'est pas le cas de l'alcool de configuration *R*. La synthèse de ces deux molécules s'avère également très

intéressante pour effectuer des couplages de Heck avec des halogénures d'aryles, car il semblerait que le noyau aromatique se placerait juste au bon endroit pour effectuer un recouvrement π efficace avec les Tyr48 et Tyr137 (voir figure 4.1 C et D). Nous avons donc envisagé d'effectuer la synthèse des diastéréoisomères **41** et **42** comme synthons qui trouveront certainement une multitude d'applications en chimie des sucres.

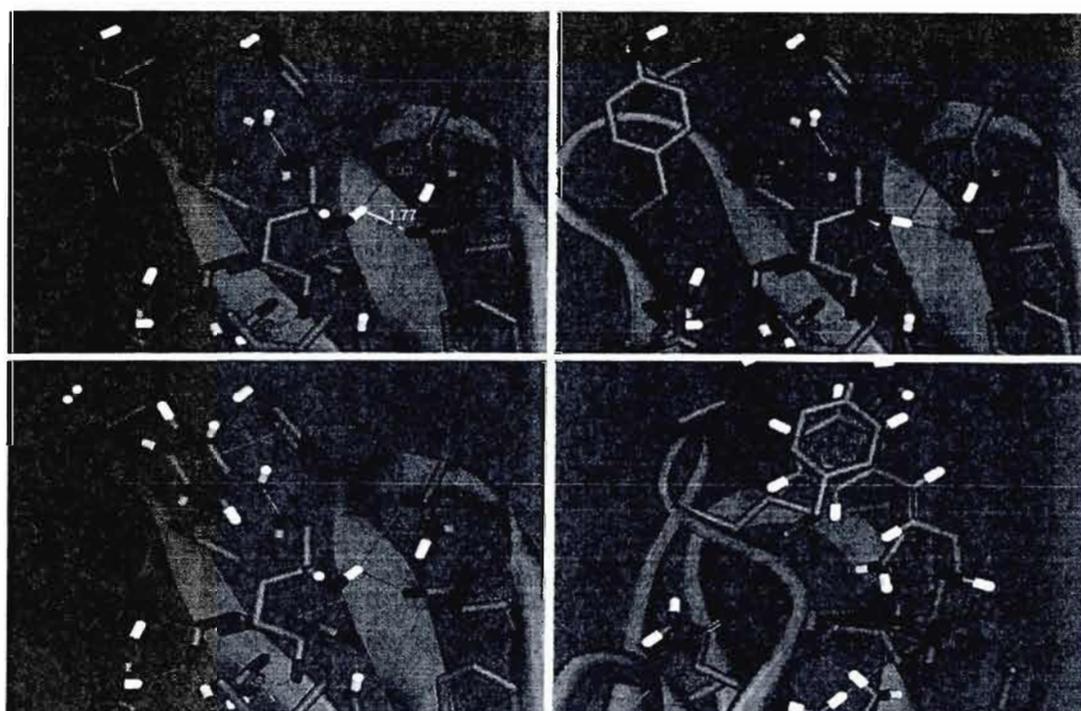


Figure 4.1 : Docking moléculaire d' α -C-mannosides possédant un nouveau stéréocentre dans le site de la FimH. (A) alcool homoallylique S ; (B) alcool homoallylique R ; (C) dérivé styrénique de l'alcool homoallylique S ; (D) vue de biais du dérivé styrénique l'alcool homoallylique S.

Nous nous concentrerons ici sur le développement d'une procédure pour la synthèse diastéréosélective des deux alcools homoallyliques **41** et **42** (voir figure 4.2). Pour ce faire, nous aurons recours aux réactifs d'allylboration de Roush et de Brown. Nous effectuerons également la synthèse des dihydropyranones chirales **51** et **52** (voir figure 4.2) qui sont un point de départ vers la synthèse d'un nouveau type de

pseudodisaccharides *C*-liés. Ces pseudodisaccharides auraient possiblement une conformation spatiale différente des disaccharides classiques liés de façon $\alpha(1\rightarrow6)$ étant donné qu'ils possèdent un carbone de moins (on note aussi l'absence d'effet exo-anomérique). Ici, le catalyseur de Grubbs sera utilisé pour la réalisation d'une métathèse de fermeture de cycle.

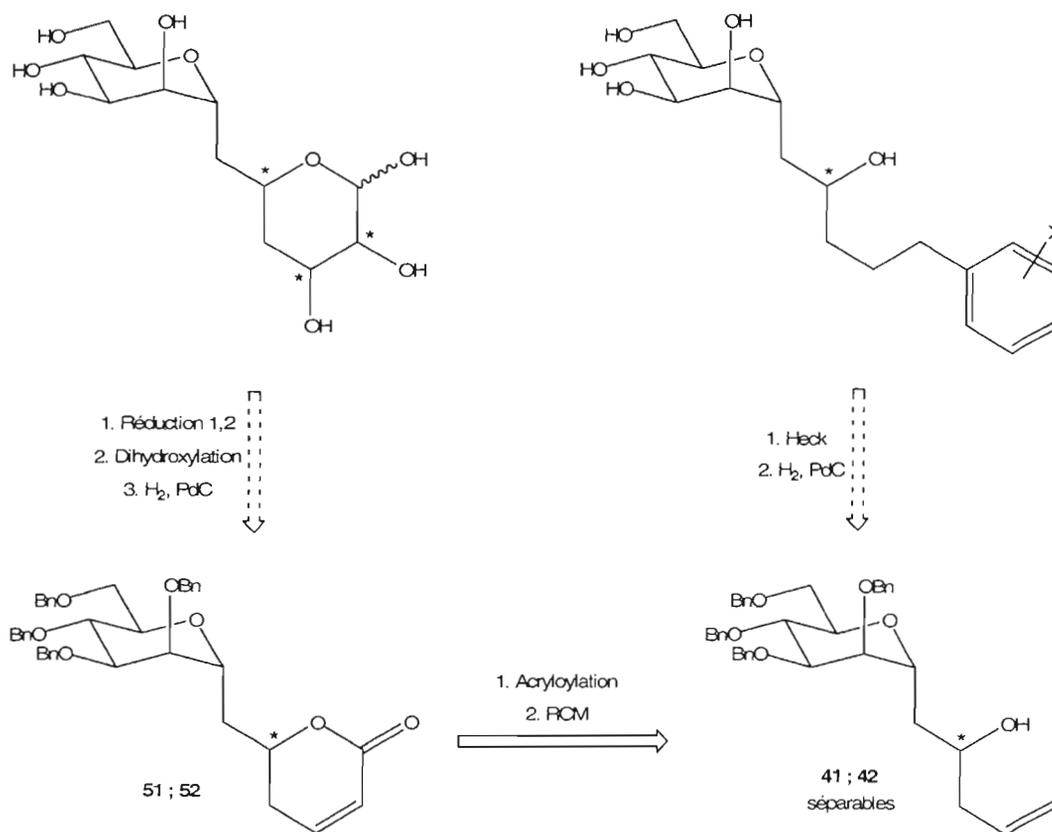


Figure 4.2 : Utilités synthétiques potentielles des alcools homoallyliques chiraux **41** et **42**, et des dihydropyranones chirales **51** et **52**

4.2 Synthèse de l'aldéhyde précurseur

Dans un premier temps, nous avons procédé à la protection du méthyl α -D-mannopyranoside commercial (37) par réaction de benzylation des fonctions hydroxyles libres (*voir* schéma 4.1). Pour ce faire, nous avons suivi la procédure de Girard⁷⁴ qui rapporte que l'utilisation de bromure de tétrabutylammonium (TBAI) en quantité catalytique permet d'améliorer les rendements de benzylation. Cette réaction a conduit au méthyl 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl α -D-mannopyranoside (38) avec un rendement de 89 %.

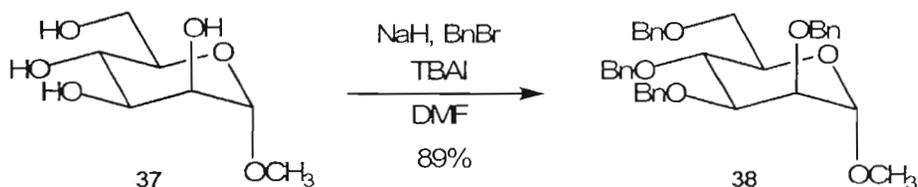


Schéma 4.1 : Benzilation du méthyl α -D-mannopyranoside.

La synthèse du α -*C*-allyl mannoside 39 a ensuite été effectuée par réaction d'allylation de type Sakurai (*voir* schéma 4.2). Cette réaction a déjà trouvé un très grand nombre d'applications synthétiques pour la synthèse de α -*C*-mannosides à partir du méthyl D-mannopyranoside protégé^{78,79,80,81,82}. Nous avons donc suivi une procédure déjà connue de la littérature⁷⁴ pour faire réagir le méthyl mannoside 38 avec l'allyltriméthylsilane en présence d'un acide de Lewis fort : le TMSOTf.

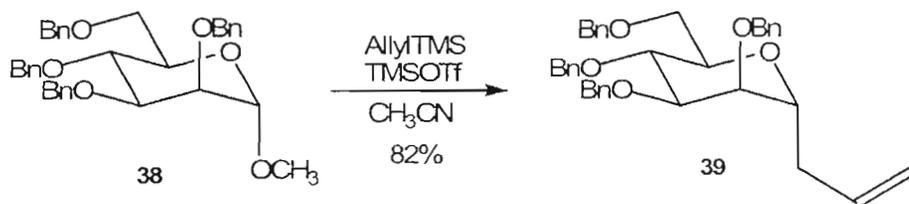


Schéma 4.2 : *C*-allylation du méthyl α -D-mannopyranoside tétrabenzylé par réaction de Sakurai.

En effectuant la réaction à 0° C, nous obtenons la formation quasi-exclusive du α -C-allyl mannoside **39** avec un rendement de 82 % en produit α (la présence du produit β est à peine décelable dans le spectre RMN ^1H du produit brut). Dans le cas de la formation du C-glycoside **39**, la diastéréosélectivité de la réaction ne peut être expliquée ni par l'effet anomérique (le produit formé n'est pas un acétal), ni par l'effet anchimérique (le groupement benzyle en O2 n'est pas un groupement participant).

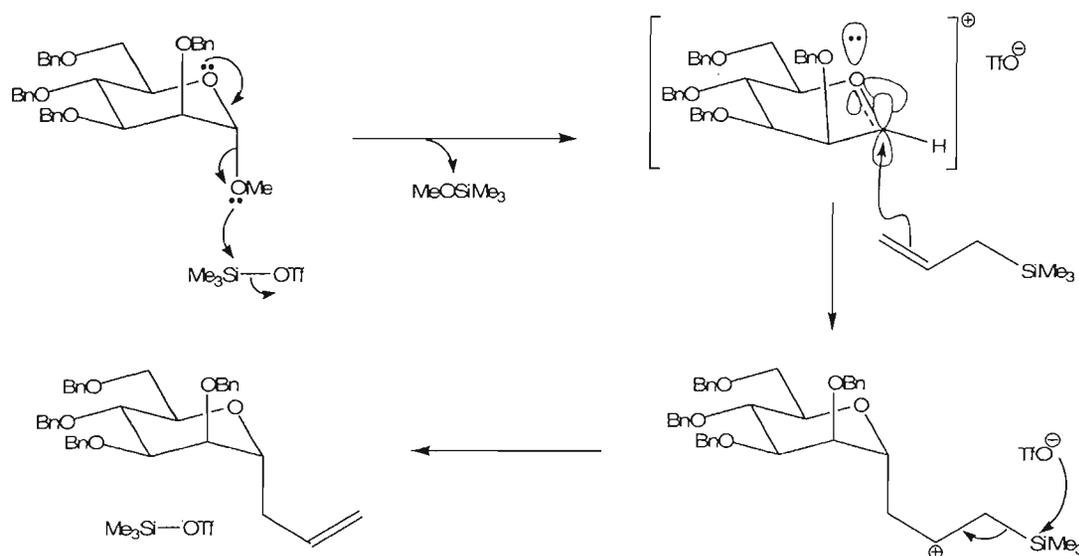


Schéma 4.3 : Mécanisme réactionnel de la C-allylation de Sakurai

L'étude du mécanisme réactionnel de la réaction de Sakurai (voir schéma 4.3 et 4.4) permet de mieux expliquer cette stéréosélectivité. Dans un premier temps, l'oxygène exocyclique de l'aglycone (O1) se complexe avec l'acide de Lewis (le TMSOTf est un acide de Lewis très fort car le triflate est un très bon groupe partant). Cette complexation facilite le départ de l'aglycone pour conduire à la formation de l'oxycarbénium et de méthoxyde de triméthylsilane. Le groupement allyle de l'allyltriméthylsilane attaque ensuite la face α de l'oxycarbénium. Finalement, l'anion triflate attaque le silicium pour permettre l'élimination du carbocation secondaire en

groupement allyle et la régénération de l'acide de Lewis. Le bris d'une liaison instable carbone-silicium (allyltriméthylsilane) contre la formation d'une liaison solide oxygène-silicium (méthoxyde de triméthylsilane) constitue une force motrice dans cette réaction. Pour expliquer la sélectivité faciale de l'attaque du nucléophile d'allyltriméthylsilane sur l'oxycarbénium, il faut souligner que cette addition se fait préférentiellement de manière axiale, soit de façon antipériplanaire par rapport au doublet d'électrons non-liants de l'oxygène endocyclique (O5). Bien que les pyranosides soient en équilibre constant entre les conformères limites 4C_1 et 1C_4 ³⁵, le mannose, de par la configuration de ses stéréocentres, existe préférentiellement, voir exclusivement, sous sa forme 4C_1 . Ceci est dû au fait que le conformère 1C_4 est défavorisé d'un point de vue énergétique car la majorité de ses substituants se placeraient de façon axiale, causant ainsi des interactions stériques *syn* 1,3-diaxiales considérables.

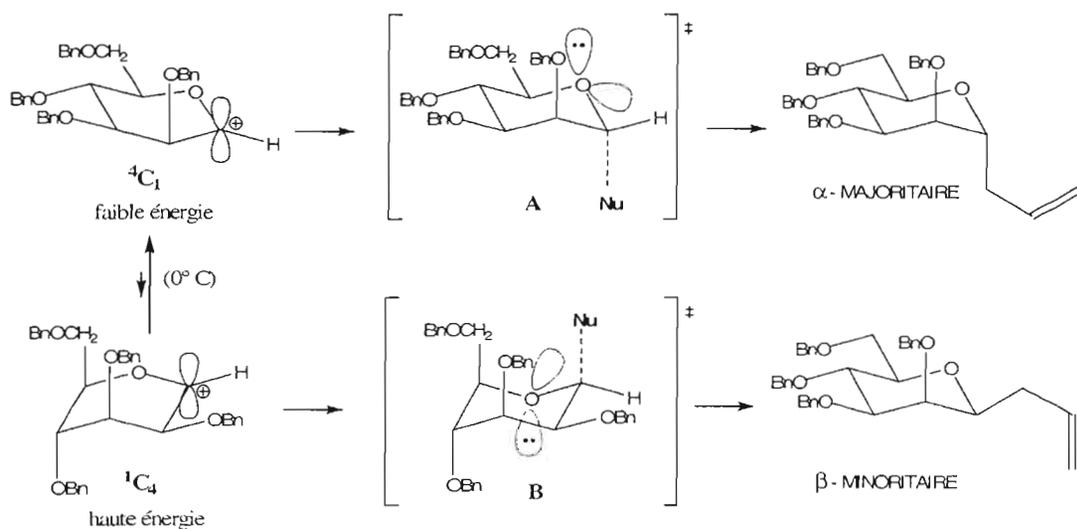


Schéma 4.4 : États de transition suggérés dans l'allylation de Sakurai.

Nous pensons que l'oxycarbénium de mannose formé et que l'état de transition dans la réaction de Sakurai correspondent eux aussi au conformère 4C_1 plus stable et plus représentatif de la réalité dans les conditions réactionnelles. Ainsi, à basse

température (0° C), l'oxycarbénium 1C_4 et l'état de transition B sont peu susceptibles d'exister (*voir* schéma 4.4). L'attaque axiale du nucléophile sur la face β serait donc peu probable. À l'inverse, l'oxycarbénium 4C_1 et l'état de transition A seraient plus stables et l'attaque nucléophile axiale et antipériplanaire par rapport au doublet d'électrons non-liants de l'oxygène endocyclique aboutirait donc au produit α majoritairement observé.

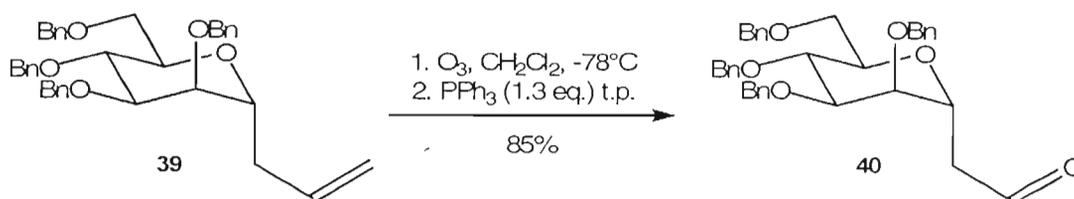


Schéma 4.5 : Ozonolyse d'un C-allyl mannoside protégé en aldéhyde.

Nous avons ensuite effectué l'ozonolyse de l'alcène **39** pour obtenir l'aldéhyde **40**. La littérature documente différentes procédures d'oxydation pour obtenir l'aldéhyde **40**. Le groupe de Girard a transformé l'alcène 3-C(6-O-acétyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)prop-1-ène en aldéhyde en procédant par une première étape de dihydroxylation (rendement de 44%) utilisant le tétraoxyde d'osmium (OsO₄) catalytique en présence de *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde (NMO), puis au clivage du diol vicinal (rendement 98 %) par le periodate de sodium (NaIO₄) avec un rendement global calculé de 43 % pour ces deux étapes⁷⁴. Le groupe de Girard a toutefois réussi à optimiser le rendement global (60-70 %) pour ces deux réactions combinées en utilisant la procédure d'oxydation développée par Lemieux et Johnson^{83,84} (OsO₄ catalytique en présence d'un large excès de NaIO₄) qui permet de convertir l'alcène en aldéhyde en une seule étape (le NaIO₄ sert à régénérer le OsO₄ catalytique permettant la dihydroxylation, et à cliver directement le diol formé *in situ* en aldéhyde)⁷⁴. D'autres chercheurs ont effectué l'ozonolyse de l'alcène **39** à -78° C et ont réduit l'ozonide secondaire *in situ* en aldéhyde **40** en utilisant soit le zinc métallique dans l'acide acétique (rendement de 61%)⁷⁶ ou le sulfure de diméthyle

pendant deux jours (bon rendements)⁷⁷. Au sein de notre laboratoire de recherche, l'ozonolyse de l'alcène **39** a été effectuée à -78° C et la réduction de l'ozonide secondaire a été faite par l'ajout de 1.3 équivalent de triphénylphosphine pour conduire à l'aldéhyde **40** avec un rendement de 85 %. Mentionnons que la triphénylphosphine s'est avérée très efficace pour la réduction de l'ozonide secondaire (deux heures sont suffisantes pour une conversion complète) en comparaison avec l'utilisation d'un excès de sulfure de diméthyle.

4.3 Synthèse de deux diastéréoisomères d'alcool homoallylique

4.3.1 Synthèse d'alcools homoallyliques par réaction de Grignard

Nous avons effectué la synthèse des deux diastéréoisomères (2*R*) et (2*S*) du 1-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)pent-5-én-2-ol **41** et **42** avec un rendement global de 75 % (voir schéma 4.6 et tableau 4.1). Dans un premier temps, nous avons fait réagir l'aldéhyde **40** à -78° C dans les conditions de Grignard en suivant une procédure similaire connue de la littérature⁷⁷. L'analyse RMN ¹H du produit brut (contenant **41** et **42**) révèle que la réaction n'est pas diastéréosélective puisque l'intégration des protons diastéréotopiques H-1' (à 4.19 et 4.32 ppm pour **41** et **42** respectivement ; voir la figure 4.3) du carbone pseudo-anomérique indique un ratio de 50:50 pour **41** et **42** (l'intégration des protons diastéréotopiques H-2 du pseudo-aglycone *C*-lié de **41** et de **42** s'est avérée impossible étant donné le recouvrement partiel avec d'autres signaux en RMN ¹H). Ce premier résultat est conforme avec la littérature rapportant que l'addition de bromure d'allylmagnésium à -78° C sur le 2-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl)éthanal n'est pas non plus diastéréosélective⁷⁷.

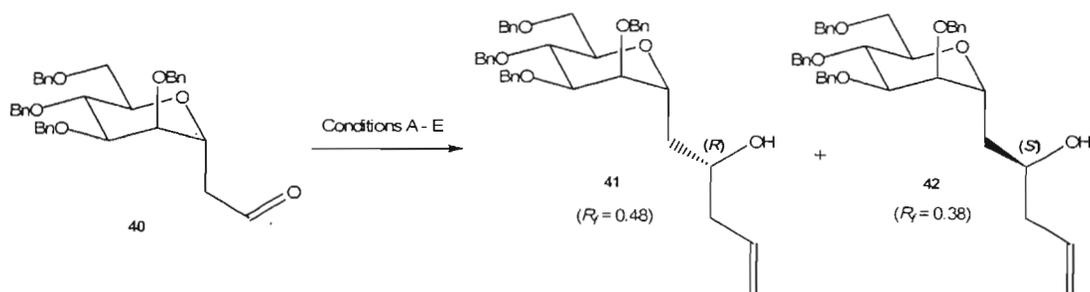


Schéma 4.6 : Synthèse de deux alcools homoallyliques chiraux dérivés d'un C-mannosylacétaldéhyde dans différentes conditions (voir tableau 4.1).

Tableau 4.1

Ratios diastéréoisomériques et rendements des réactions d'allylation d'un dérivé C-mannopyranosylacétaldéhyde par différentes méthodes (à -78°C)

Conditions	Réactif	Rdt.	Ratio (R)/(S)	d. e.
A	3.0 éq. AllylMgBr ; THF	75 %	50 : 50	0 %
B	1.3 éq. (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl ; Tol.	90 %	56 : 44	12 %
C	1.2 éq. (-)-(R,R)-DIPT-Ballyl ; Tol.	95 %	22 : 78	56 %
D	1.7 éq. (+)-Ipc ₂ Ballyl ; Et ₂ O	83 %	79 : 21	58 %
E	1.2 éq. (-)-Ipc ₂ Ballyl ; Et ₂ O	89 %	9 : 91	82 %

La purification chromatographique du mélange diastéréoisomérique de **41** et **42** s'est avérée très ardue en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes comme éluant. Nous avons été agréablement surpris de découvrir qu'un mélange de 10 % d'éther éthylique dans le toluène nous permettait de séparer les deux diastéréoisomères, et ce, même sur des quantités de 2 grammes en utilisant une quantité suffisante de silice. Nous croyons que le toluène forme des recouvrements π avec les benzyles des sucres, et permet ainsi à la silice de mieux différencier les diastéréoisomères.

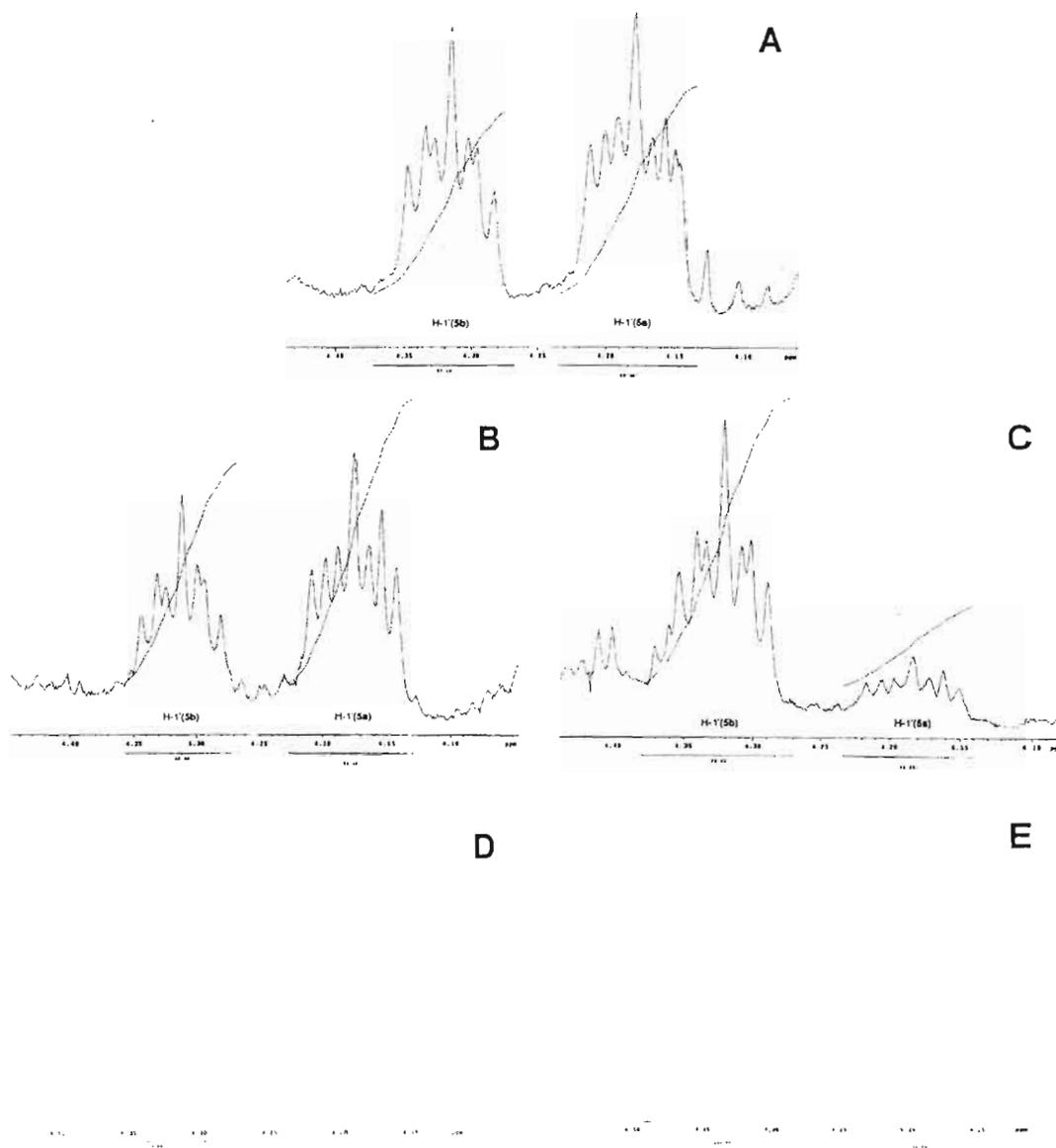


Figure 4.3 : Intégration en RMN ^1H des protons H-1' dans le mélange brut contenant les alcools homoallyliques chiraux **41** et **42** (obtenus dans les conditions A à E énoncées dans le tableau 4.1).

Bien qu'il soit possible de déterminer les ratios diastéréoisomériques de **41** et **42** par intégration des signaux en RMN ^1H , les signaux de H-1' (du carbone pseudo-anomérique) se présentent sous forme de doublets de doublet dédoublé relativement étalés (ce qui diminue la sensibilité de l'analyse à cause du bruit de fond). Nous

avons donc jugé que l'acétylation du produit brut permettrait une analyse quantitative plus précise, car les protons méthyliques de l'acétate des composés (**43** et **44**; voir schéma 4.7) se présentent sous forme de singulets de forte intensité. Nous avons donc d'abord acétylé et caractérisé les deux alcools **41** et **42** séparément pour obtenir dans les deux cas des rendements de 100 % (schéma 4.7).

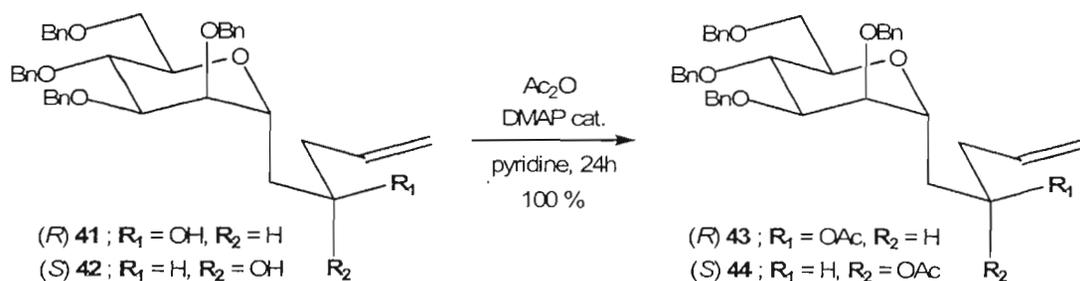


Schéma 4.7 : Acétylation des deux diastéréoisomères d'alcool homoallylique.

Lors de l'analyse RMN ¹H des deux composés **41** et **42**, nous avons constaté que les signaux des protons méthyliques des acétates étaient bel et bien à des déplacements chimiques différents (1.99 ppm pour **43** et 2.01 ppm pour **44**), mais lors de l'acétylation du produit brut (obtenus dans les conditions A à E énoncées dans le tableau 4.1), les deux signaux entraînent en coalescence ce qui rendait leur intégration impossible. Nous nous sommes donc contenté de calculer les ratios diastéréoisomériques à partir de l'intégration des signaux de H-1' (voir figure 4.3). Pour déterminer la configuration des stéréocentres nouvellement générés des deux diastéréoisomères, nous avons réussi à cristalliser le composé **42** dans un mélange d'éther de pétrole et d'Et₂O. Malheureusement, nous n'avons pas encore réussi à obtenir la structure cristalline par diffraction aux rayons X du composé **42**, car bien qu'il cristallisait sous forme d'aiguilles, les cristaux refondaient rapidement dès qu'ils étaient exposés à l'air ambiante (lors de la filtration des cristaux). Nous avons donc temporairement assigné la configuration absolue des diastéréoisomères **41** et **42** sur la base des stéréosélectivités observées lors des réactions d'allylboration

stéréosélectives de Roush et de Brown dont nous discuterons. Selon le réactif utilisé, il est possible de prédire la configuration absolue du diastéréoisomère qui devrait être obtenu majoritairement par l'étude des états de transition de Zimmermann-Traxler qui sont impliqués. Mentionnons que si notre équipe de recherche n'arrive pas à trouver le moyen d'isoler les cristaux du composé **42**, nous tenterons alors d'assigner la configuration des deux diastéréoisomères en formant les esters de Mosher respectifs et en procédant à leur analyse RMN⁸⁵.

4.3.2 Synthèse d'alcools homoallyliques par allylboration diastéréosélective de Roush et de Brown

Il existe bon nombre de réactifs qui permettent l'addition diastéréosélective d'un groupement allyle sur un aldéhyde. Afin d'obtenir préférentiellement l'alcool homoallylique **41** ou **42** avec de bonnes diastéréosélectivités, nous avons utilisé les réactifs de Roush et de Brown. Les esters de tartrate allylboronate développés par Roush ont l'avantage d'être faciles à préparer contrairement à la méthode de Brown qui requiert des manipulations délicates^{86, 87, 88}. En revanche, de meilleures diastéréosélectivités sont documentées en utilisant les diisopinocamphéylallylboranes de Brown^{89,90,91}.

4.3.2.1 Allylboration diastéréosélective de Roush

4.3.2.1.1 Préparation des allylboronates de Roush

Nous avons préparé les deux esters de tartrate allylboronate **47** et **48** (schéma 4.8) par une procédure améliorée de la littérature⁸⁸. La première étape de la synthèse consiste à faire réagir le triisopropylborate **45** avec le bromure d'allylmagnésien à -78° C dans l'éther pendant 30 minutes. Par la suite, le milieu réactionnel est ramené à température de la pièce pour maximiser la conversion de **45** en un complexe ate

chargé négativement. L'élimination d'un équivalent d'isopropanol est faite par traitement acide au HCl pour conduire à l'obtention du diisopropylallylboronate **46**. Nous avons ensuite transestérifié le produit **46** brut soit par le D-(-)-(S,S)-diisopropyl tartrate ou par le L-(+)-(R,R)-diisopropyl tartrate pour obtenir le (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl (**47**) et le (-)-(R,R)-DIPT-Ballyl (**48**) respectivement. Tel que prescrit par la procédure, nous avons utilisé ces réactifs bruts solubilisés dans des volumes connus de toluène distillé⁸⁸. Une fois en solutions (conservées au congélateur et sous atmosphère d'azote), les réactifs **47** et **48** ont été titrés en les faisant réagir avec un excès connu de cyclohexanecarboxaldéhyde⁸⁸. L'aldéhyde résiduel a été neutralisé par addition de NaBH₄ tel que mentionné dans la procédure⁸⁸. En déterminant les proportions relatives de cyclohexylméthanol et de 1-cyclohexylbut-3-én-1-ol (RMN ¹H publiée⁸⁸) formés via l'intégration des signaux en RMN ¹H, nous avons été en mesure de déterminer la molarité des solutions de DIPT-Ballyl **47** et **48** (toutes deux à 0.25 M).

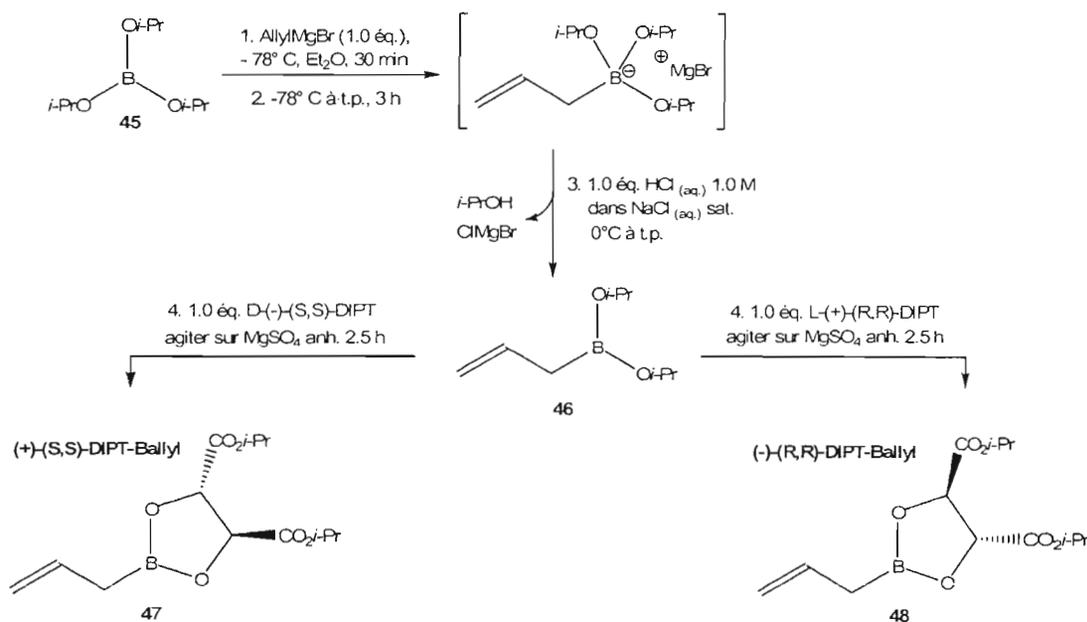


Schéma 4.8 : Préparation des deux esters de tartrate allylboronate de Roush.

4.3.2.1.2 Explication des diastéréosélectivités par étude des états de transition

En faisant réagir l'aldéhyde **40** avec 1.3 équivalent de (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl **47** dans le toluène à -78°C (voir schéma 4.6), nous avons obtenu les composés **41** et **42** dans un ratio diastéréoisomérique de 56:44 (voir figure 4.3) et avec un rendement global de 90% (voir tableau 4.1). À l'opposé, la réaction de l'aldéhyde **40** avec 1.2 équivalent de (-)-(R,R)-DIPT-Ballyl a conduit à l'obtention de **41** et **42** avec un ratio de 22:78 et avec un rendement global de 95 %. Ces résultats sont plus facilement expliqués par l'examen des mécanismes réactionnels et des états de transition impliqués. À -78°C , l'aldéhyde et l'allylboronate forment un état de transition de Zimmermann-Traxler⁸⁶ tel qu'illustré au schéma 4.9. Dans cet état de transition, les deux réactifs forment un cycle à 6 membres où le substituant de l'aldéhyde se place en position pseudo-équatoriale (afin de minimiser les interactions *syn* 1,3-diaxiales) et où l'hydrogène aldéhydique (le petit substituant) est en position pseudo-axiale⁸⁶. L'addition du réactif de Roush, dont la sélectivité faciale est dictée par la nature des ligands chiraux (L^*) rattachés au bore, conduit à la formation préférentielle d'un des deux borates homoallyliques de configuration absolue différente. Le mélange diastéréoisomérique de borates est ensuite soumis à une hydrolyse en milieu basique pour conduire à la formation d'un mélange des deux alcools dans des proportions différentes⁸⁸.

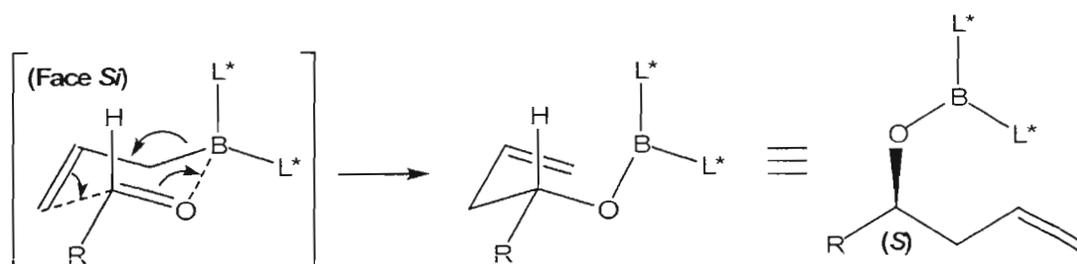


Schéma 4.9 : Mécanisme de transfert d'un groupement allyle sur la face *Si* d'un aldéhyde impliquant un état de transition de Zimmermann-Traxler.

La schéma 4.10 montre les états de transition de Zimmermann-Traxler possibles selon que le (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl **47** ou le (-)-(R,R)-DIPT-Ballyl **48** est utilisé^{86,88,92}. Dans le cas des esters de tartrate allylboronate de Roush, l'origine de l'induction asymétrique ne peut pas être expliquée sur la seule base de considérations stériques (effet Felkin-Anh ou Cram-Chélate) étant donné que le substituant R de l'aldéhyde se retrouve très loin des fonctions esters du tartrate chiral, ce qui affecterait peu la stéréosélectivité de la réaction⁸⁶. Si nous prenons l'exemple du (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl, il est possible de dessiner deux états de transition chaise Zimmermann-Traxler (voir schéma 4.10). Dans le cas où l'attaque se fait sur la face *Si* de l'aldéhyde, une des orbitales n contenant des électrons non-liants de l'oxygène du carbonyle du tartrate se trouve à proximité de l'orbitale pseudo-axiale contenant des électrons n de l'aldéhyde. De là naît une interaction électronique répulsive défavorable à l'état de transition où l'attaque se fait par la face *Si*⁸⁶. En revanche, lorsque le (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl se place de manière à attaquer la face *Re* de l'aldéhyde, cette répulsion des orbitales n/n contenant des électrons non-liants des carbonyles est absente ce qui favorise la formation préférentielle de cet état de transition à -78° C (*Re* plutôt que *Si*). En assumant que le substituant de l'aldéhyde est de priorité supérieure par rapport au groupement allyle dans la détermination de la configuration absolue selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog (ce qui est souvent le cas), l'addition de (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl **47** devrait conduire à la formation majoritaire du produit R, alors que l'utilisation du (-)-(R,R)-DIPT-Ballyl **48** devrait conduire à la formation du produit S. Étant donné les ratios de diastéréoisomères obtenus (voir schéma 4.6 et tableau 4.1) par l'utilisation de ces deux réactifs avec l'aldéhyde **40**, nous avons temporairement attribué la configuration absolue R et S aux produits **41** et **42** respectivement, à défaut de ne pas avoir été en mesure de prouver hors de tout doutes ces configurations absolues par cristallographie à diffraction aux rayons X de la molécule **42**.

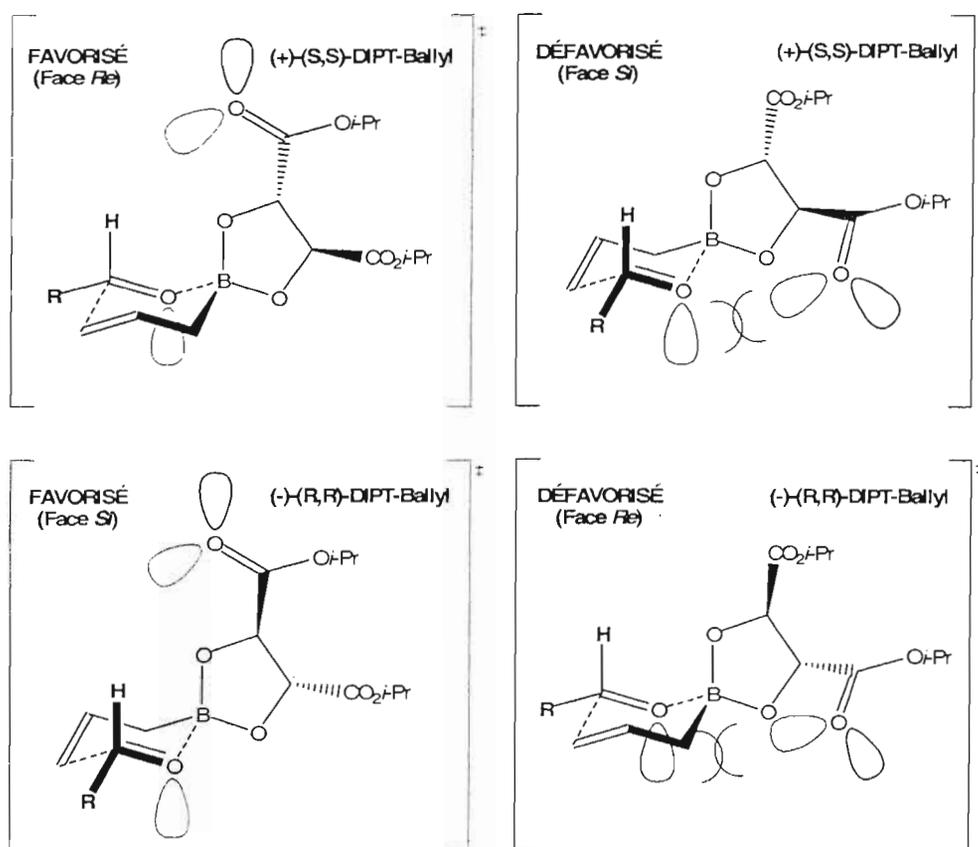


Schéma 4.10 : États de transition Zimmerman-Traxler dans l'allylboration de Roush.

Il est intéressant de noter que l'induction asymétrique ne s'est pas manifestée de manière aussi marquée avec le (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl (d.e. = 12 % ; 90 %) qu'avec le (-)-(R,R)-DIPT-Ballyl (d.e. = 56 % ; 95 %), ce qui laisse présager la possibilité d'un mismatch de l'aldéhyde **40** avec le (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl. Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'aldéhyde semble moins réactif vis-à-vis du (+)-(S,S)-DIPT-Ballyl (rendement moins élevé) malgré l'utilisation de 1.7 équivalent du réactif comparativement à 1.2 équivalent pour le (-)-(R,R)-DIPT-Ballyl. Étrangement, nous n'avons constaté aucune sélectivité faciale lors de l'addition du réactif de Grignard à l'aldéhyde **40** (voir tableau 4.1). Nous ne devons donc pas écarter la possibilité que le réactif d'ester tartrique ayant donné le plus faible excès diastéréoisomérique a peut-être été partiellement hydrolysé en acide allylboronique

non-diastéréosélectif lors de sa préparation malgré l'excellente reproductivité du résultat. À la suite de l'addition du réactif de Roush, l'hydrolyse du borate formé se fait en présence de NaOH aqueux pour libérer l'alcool formé. Le mécanisme général d'hydrolyse d'un borate peut être illustré comme présenté au schéma 4.11.

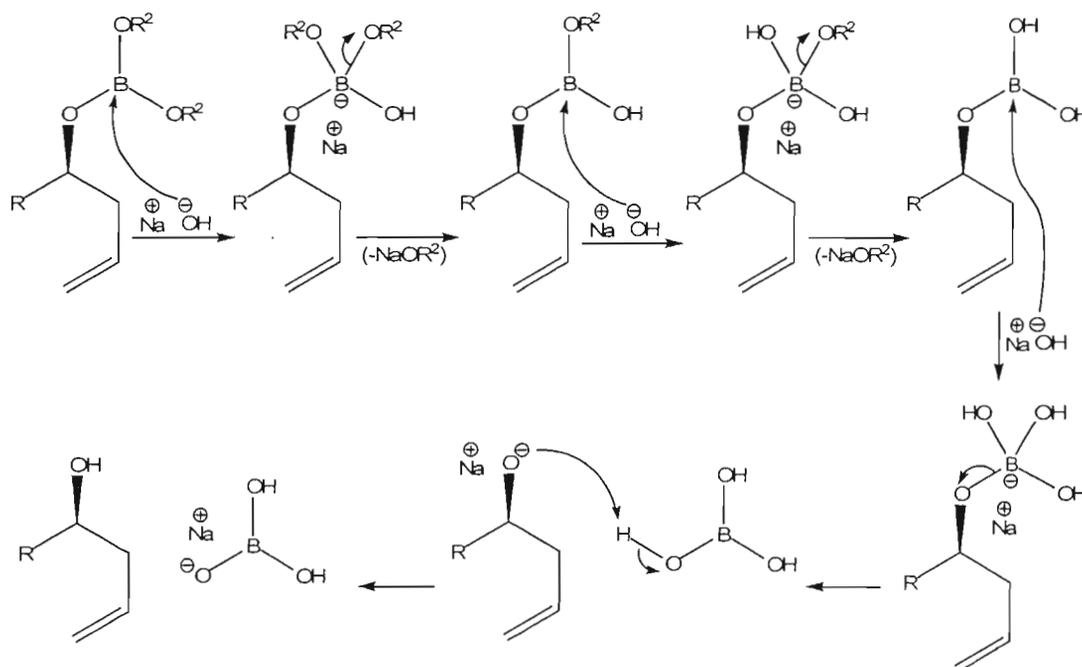


Schéma 4.11 : Mécanisme d'hydrolyse basique d'un borate en alcool et en acide borique.

4.3.2.2 Allylboration diastéréosélective de Brown

En 1982, le groupe de Brown a réalisé la préparation du diisopinocamphéyl borane (Ipc_2BH)⁹³. Au départ, ce réactif a servi à la synthèse énantiosélective d'alcools chiraux à partir d'alcènes par réaction d'hydroboration-oxydation qui donnait de très bons excès énantiomériques⁹³. Avec le temps, il a été possible d'optimiser la procédure de préparation de ce diborane de façon à obtenir le Ipc_2BH avec une pureté optique plus élevée que pour l' α -pinène de départ^{94,95}. C'est en 1983 que le groupe de Brown a préparé pour la première fois le diisopinocamphéyleborane

(Ipc₂Ballyl) servant à l'allylboration énantiosélective d'aldéhydes achiraux⁹⁶. Dans cette étude préliminaire, des excès énantiomériques de 83 à 96 % ont été rapportés avec de bons rendements⁹⁶. Le groupe de Brown a décrit deux méthodes de préparation du Ipc₂Ballyl, soit une méthode qui utilisait le Ipc₂BH comme réactif de départ, et une autre méthode qui débutait par la synthèse du Ipc₂BCl en utilisant l' α -pinène et le monochloroborane⁹⁶, l'hydroboration des alcènes par le monochloroborane ayant déjà été documentée de la littérature à cette époque⁹⁷. C'est un peu plus tard que la méthodologie de Brown a été étendue à la synthèse du réactif de 3,3-diméthallyldiisopinocamphéyle borane, de 2-méthallyldiisopinocamphéyle borane et de (Z) ou de (E) crotyldiisopinocamphéyle borane et à leur addition sur des aldéhydes achiraux^{89,90,98,99,100} et chiraux^{101,102,103,104}. L'allylboration a également été utilisée sur des cétones achirales asymétriques⁸⁹. D'autres études ont suivi sur la préparation d'allyldiboranes chiraux similaires à l'Ipc₂Ballyl et ses homologues (crotyles, etc.) qui conduisaient à des stéréosélectivités encore plus impressionnantes^{89,90,105,106}. Le groupe de Brown a également démontré que des stéréosélectivités encore plus grandes peuvent être obtenues en effectuant la réaction à -100° C plutôt qu'à -78° C¹⁰⁶.

Bien que nous ayons précédemment effectué la préparation des réactifs de Brown en adaptant la procédure documentée⁹³, ceux-ci sont très instables à l'air et requièrent l'utilisation d'équipement coûteux^{89,90,91}. L'utilisation des réactifs de Brown préparés par des méthodes non spécialisées dans notre laboratoire n'a pas donné les diastéréosélectivités escomptées. Heureusement, il est a été possible de se procurer ces réactifs déjà préparés et disponibles commercialement dans des solutions de pentane ou d'Et₂O. La réaction de l'aldéhyde **40** avec le (+)-Ipc₂Ballyl a conduit à l'obtention des alcools homoallyliques **41** et **42** avec un ratio diastéréoisomérique de 22:78 (figure 4.3) et un rendement global de 83 % (voir tableau 4.1 et schéma 4.6). À l'opposé, l'utilisation du (-)-Ipc₂Ballyl a conduit à l'obtention de **41** et **42** avec un ratio diastéréoisomérique de 9:91 et un rendement global de 89 %. Ces résultats

montrent que des meilleures diastéréosélectivités ont été obtenues avec les diisopinocamphéylallylboranes de Brown comparativement aux diisopropyl tartrate allylboronates de Roush.

Le mécanisme d'addition de l'allylborane de Brown est lui aussi caractérisé par le passage via un état de transition de Zimmermann-Traxler (*voir* schéma 4.9). Dans cet état de transition, l'aldéhyde complexé au bore se place de manière à ce que son substituant encombrant (R) soit en position pseudo-équatoriale (*voir* schéma 4.12) alors que l'hydrogène aldéhydique se place de manière pseudo-axiale de manière à minimiser les interactions stériques *syn* 1,3-diaxiales avec le camphéyle axial (*voir* schéma 4.12). Le plus petit groupement du camphéyle axial (l'hydrogène en β du bore) se place au-dessus du pseudo-cycle à 6 membres, alors que l'hydrogène du camphéyle équatorial se place de manière à s'imbriquer entre le groupement de moyenne taille (le CH₂ en β du bore) et le groupement le plus volumineux (le carbone tertiaire en β du bore) du camphéyle axiale, de façon à minimiser les interactions stériques. L'attaque du groupement allyle peut se faire soit sur la face *Si* ou sur la face *Re* de l'aldéhyde selon l'état de transition considéré. Dans le cas du (+)-Ipc₂Ballyl, l'état de transition (*voir* schéma 4.12) qui conduit à l'attaque de la face *Si* est défavorisé car il impose une contrainte stérique entre les hydrogènes du carbone allylique (CH₂ en rouge) et ceux du méthyle (CH₃ en rouge) du camphéyle équatorial. Par contre lors de l'attaque de ce même réactif sur la face *Re*, cette contrainte stérique est absente. Mentionnons qu'en plus, la liaison covalente carbone-bore est beaucoup plus courte que la liaison de coordination oxygène-bore, ce qui renforce l'influence de cette contrainte stérique en augmentant la proximité du carbone allylique vis-à-vis du méthyle du camphéyle équatorial comparativement à l'oxygène aldéhydique qui se place à une plus grande distance.

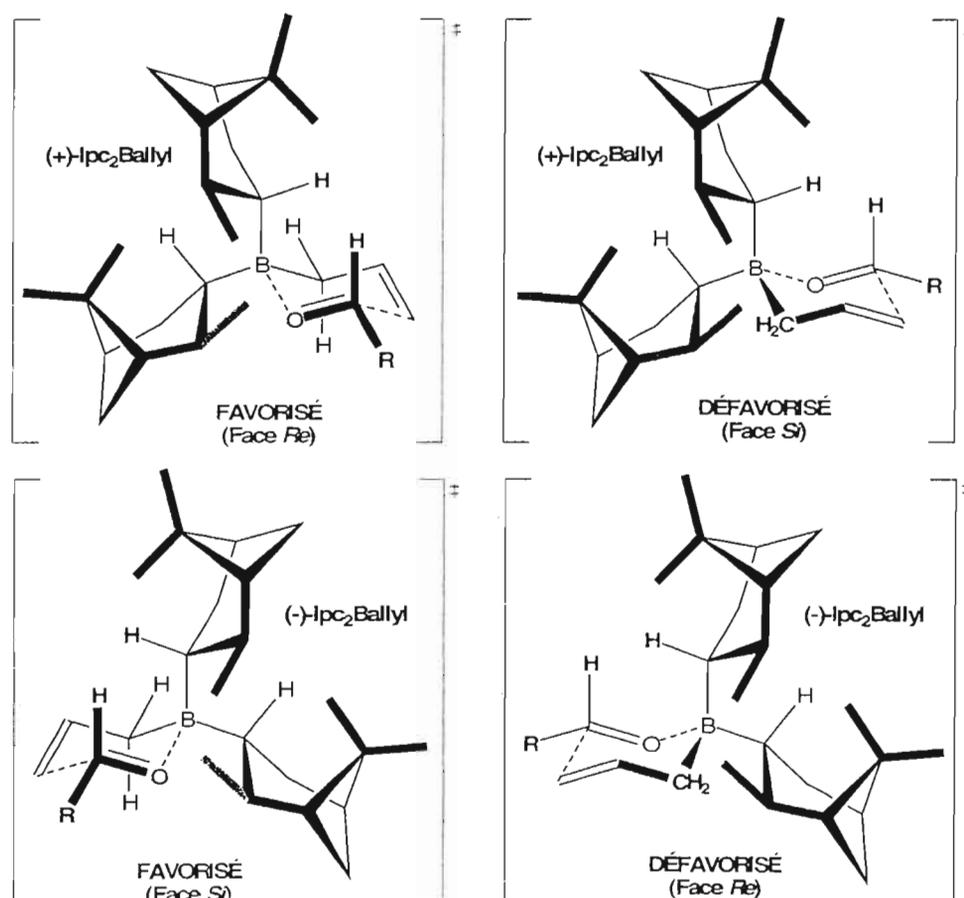


Schéma 4.12 : États de transition Zimmerman-Traxler impliqués dans l'allylboration de Brown.⁹⁰

La réaction de l'aldéhyde **40** avec le (+)-Ipc₂Ballyl (attaquant préférentiellement la face *Re*) a conduit à l'obtention très majoritaire du produit **41** (d.e. = 58 %) alors que le (-)-Ipc₂Ballyl (attaquant préférentiellement la face *Si*) a conduit à l'obtention du produit **42** avec une diastéréosélectivité encore plus intéressante (d.e. = 82 %). Ces résultats renforcent donc solidement notre déduction qui supporte que le produit **41** correspondrait à l'alcool R alors que le produit **42** correspondrait à l'alcool S, bien que cela reste à démontrer de façon absolue. Suite à l'étape d'addition du réactif de Brown, le produit formé est un mélange de deux diastéréoisomères de borinates. Afin de libérer les diastéréoisomères d'alcool homoallylique, les borinates doivent être oxydés en borates (schéma 4.13)^{93,96,98,99,101}.

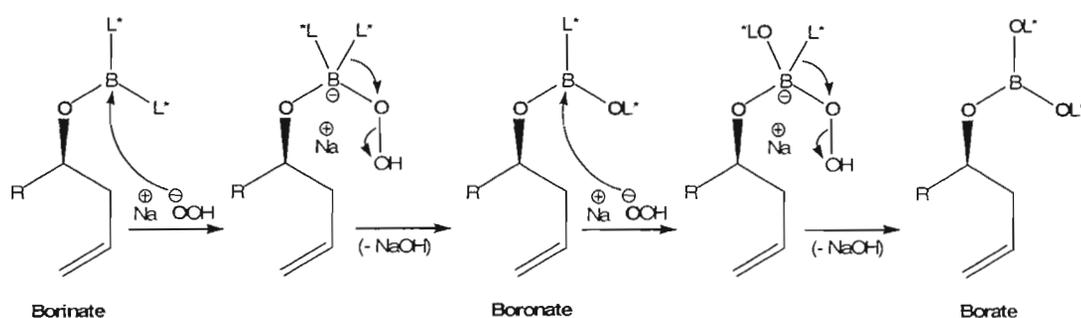


Schéma 4.13 : Mécanisme général d'oxydation d'un borinate en borate.

Une fois les borinates convertis en borates, ces derniers se verront hydrolysés en présence d'hydroxyde de sodium aqueux de manière analogue aux conditions de la réaction de Roush (voir schéma 4.11).

4.4 Synthèse de dérivés acryloylés à partir d'alcools homoallyliques chiraux

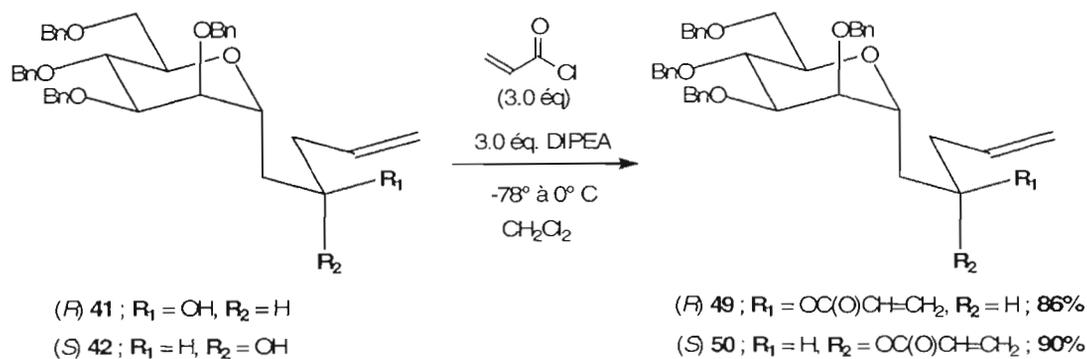


Schéma 4.14 : Acryloylation de deux diastéréoisomères d'alcool homoallylique.

Nous avons effectué la *O*-acryloylation des composés **41** et **42** (voir schéma 4.14) en faisant l'addition lente et simultanée de 3 équivalents de chlorure d'acryloyle et de DIPEA au sucre solubilisé dans un minimum de dichlorométhane à -78 ° C en s'inspirant d'une méthode publiée dans la littérature¹⁰⁷. Notre technique d'addition des réactifs a permis de minimiser le phénomène de polymérisation du chlorure d'acryloyle et ainsi d'améliorer les rendements qui étaient de l'ordre de 30 à 50 %

lors des premières tentatives. Mentionnons que la forte concentration en sucre **41** ou **42** solubilisé favorise sa réaction rapide avec le chlorure d'acryloyle en quantité limitante (ajouté goutte à goutte). Dans ces conditions, il a été possible d'obtenir des rendements d'acryloylation de 86 et 90 % pour les produits **49** et **50** respectivement.

4.5 Synthèse de dihydropyranones par métathèse croisée de Grubbs

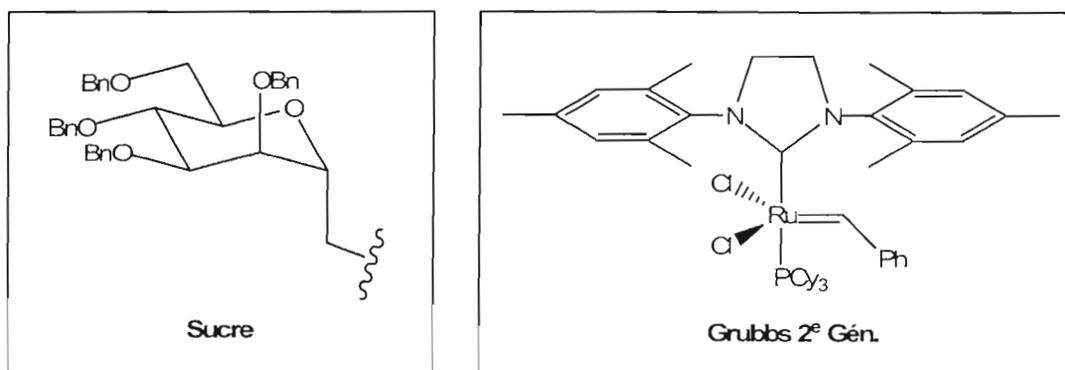
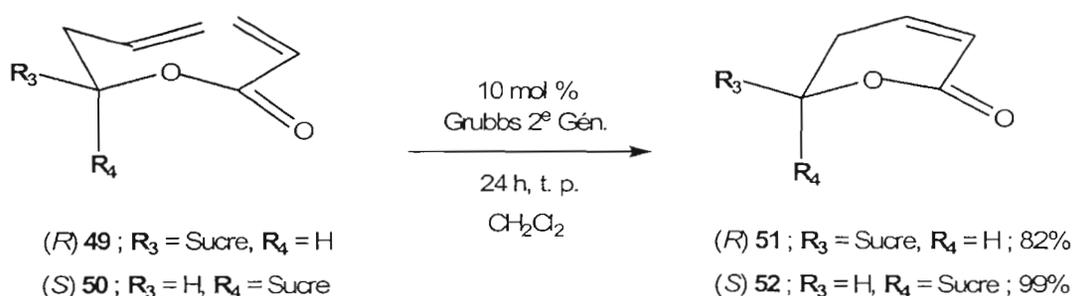


Schéma 4.15 : Métathèse de fermeture de cycle des dérivés acryloylés.

Afin de synthétiser les dihydropyranones chirales **51** et **52**, nous avons procédé à la métathèse de fermeture de cycle (RCM) des oléfines **41** et **42** (schéma 4.15). Ce type de métathèse fait partie de l'ensemble des réactions de métathèse qui utilisent des catalyseurs de métallocarbènes comme le, 6-diisopropylphénylimidoneophylidène molybdène (VI) bis(hexafluoro-*t*-butoxyde) (Schrock) ou le benzylidène-bis(tricyclohexylphosphine) dichlororuthénium (IV)

(Grubbs 1^{ère} génération)¹⁰⁸,¹⁰⁹. Nous avons toutefois utilisé le tricyclohexylphosphine[1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolyl-2-ylidène][benzylidène]dichlororuthénium (IV) (Grubbs 2^e génération) comme catalyseur dans cette réaction car celui-ci est connu pour être plus réactif et donner de bons rendements¹¹⁰.

Nous avons donc obtenu les produits de métathèse cyclique **51** et **52** avec des rendements de 82 et 99 % respectivement. Le mécanisme de la métathèse par le catalyseur de Grubbs est présenté au schéma 4.16¹¹¹. Celui-ci est conforme au mécanisme général de métathèse catalysée par des métallocarbènes proposé par Chauvin¹¹². L'alcène s'additionne au métallocarbène par cycloaddition [2+2] pour former un métallo-cyclobutane monosubstitué (étape A) qui subit ensuite une rétro-cycloaddition [2+2] conduisant à la libération d'éthylène (étape B). Notons que lors du premier cycle catalytique, c'est le styrène qui est libéré de l'espèce pré-catalytique au lieu de l'éthylène. Le métallocarbène ainsi formé possède un substituant et pourra une fois de plus subir la cycloaddition [2+2] (étape C) avec le deuxième alcène (dans le cas d'une RCM le deuxième alcène est lié de façon intramoléculaire au métallocarbène) pour former un métallo-cyclobutane disubstitué. Lorsque l'addition s'effectue de façon à obtenir le métallo-cyclobutane 1,2-disubstitué, sa rétro-cycloaddition [2+2] conduit alors à la formation de l'alcène 1,2-disubstitué (étape E). Les étapes réactionnelles de la métathèse sont en équilibre les unes par rapport aux autres. Ainsi, la formation de l'alcène thermodynamiquement le plus stable est favorisée (l'alcène *E*). Dans le cas d'une RCM conduisant à la formation d'un cycle à 6 membres, le produit thermodynamique est l'alcène *Z*, car la formation de la dihydropyranone *E* générerait une tension de cycle considérable.

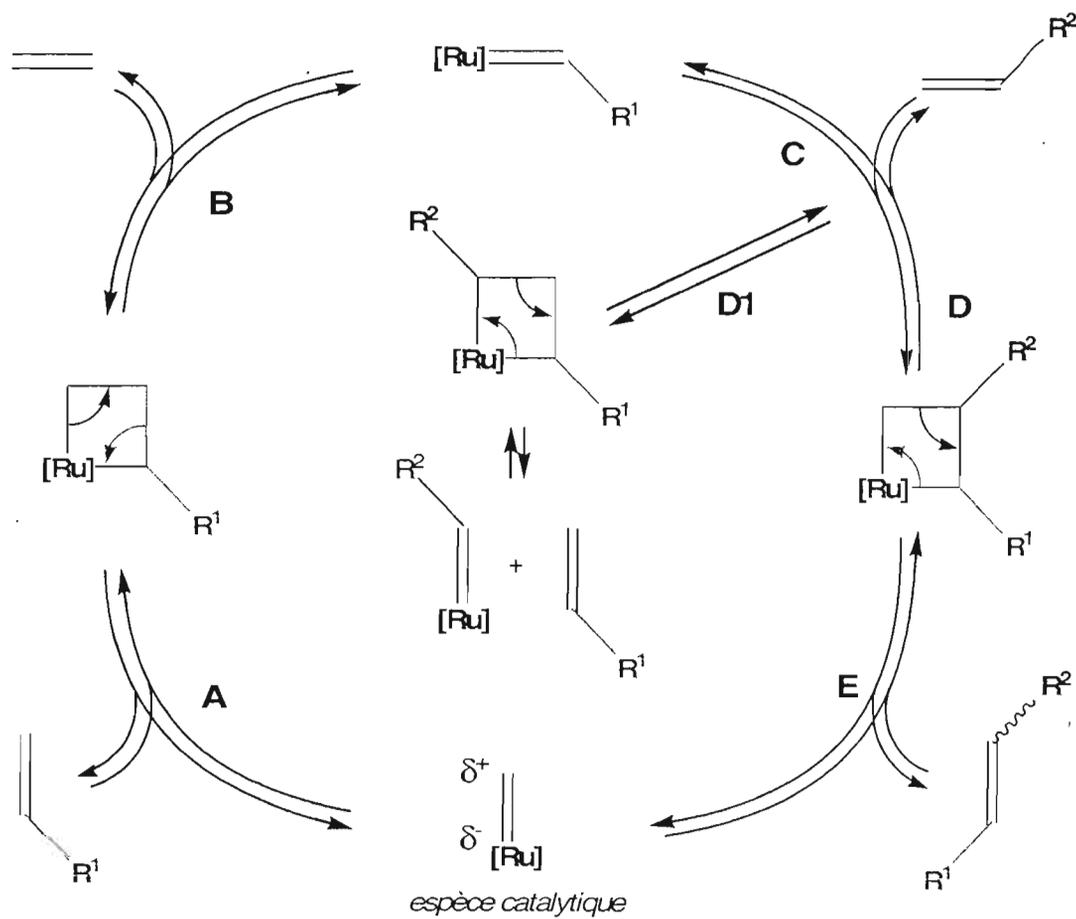


Schéma 4.16: Mécanisme de la métathèse croisée catalysée par le réactif de Grubbs.¹¹¹

CHAPITRE V : CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La découverte d'un médicament débute par l'identification d'une cible thérapeutique. Pour le traitement des infections du tractus urinaires (UTI) causées par les souches uropathogéniques d'*Escherichia coli* (UPEC), trois cibles thérapeutiques intéressantes ont été identifiées. Pour palier aux problèmes de résistance aux antibiotiques de certaines souches et pour minimiser le problème de récurrence inhérent aux UPEC, l'inhibition de la formation du complexe FimH-FimC par des inhibiteurs peptidomimétiques (qui ont pour cible soit la FimC, soit le sillon hydrophobe de la FimH) pourrait interférer avec le processus d'assemblage des pili fimbriae de type I et ainsi inhiber l'adhésion bactérienne. Ces alternatives thérapeutiques semblent prometteuses, bien que potentiellement coûteuses, surtout considérant le taux de récurrence fréquent des symptômes associés à ce type de pathologies. La découverte de la structure cristalline de la FimH par les groupes de Knight²⁷, Hultgren²³ et de De Greve² a permis l'identification d'une cible thérapeutique de choix pour le traitement des UTI causées par UPEC, de par le coût relativement faible engendré par la production de principes actifs réalisés à base d'hydrates de carbone. Grâce à l'obtention de la structure cristalline du site de liaison de la FimH ainsi qu'à l'établissement d'une méthode de mesure des constantes de dissociation (BiacoreTM) de divers mannosides pour la lectine FimH, il est maintenant possible de synthétiser des inhibiteurs potentiels de la FimH en suivant une démarche de design rationnel de médicaments.

Nous avons initialement effectué la synthèse de trois dérivés *O*-aryl mannosides par réactions de glycosidation. Ces composés (**3**, **5** et **7**) ont donné des constantes de dissociation situées entre 45 et 54.7 nM (voir l'annexe : tests biologiques), ce qui en font des candidats dignes de mention comme inhibiteurs d'adhésion potentiels.

L'utilisation de la Click-chemistry a abouti à la réalisation de six nouveaux mannosides monomériques et de quatre motifs multivalents avec de bons rendements. D'après les valeurs d'affinité de ces composés (voir l'annexe : tests biologiques), nous avons remarqué que l'augmentation de longueur du bras espaceur entre le noyau aromatique triazole et le carbone anomérique renforce l'interaction sucre-lectine. Toutefois, ces composés ne semblent pas effectuer de recouvrement π optimal avec les Tyr48 et Tyr 137 et la présence d'un groupe électroattracteur méthyl carboxylate sur le triazole ne renforce pas, mais diminue plutôt la force de l'interaction avec la FimH. Par l'observation de ces résultats, nous pouvons affirmer que l'analogie gagne à avoir un phényl proximement sur l'aglycone et une chaîne aliphatique plus distalement. D'autre part, les clusters tétravalents à noyau pentaérythritol ont montré des valeurs de K_d impressionnantes (14 et 8 nM). L'effet de multivalence a permis de multiplier par 5.9 à 7.4 fois l'affinité relative par mannoside.

Finalement, la réalisation de C-mannosides plus stables à l'hydrolyse enzymatique a été effectuée. Nous avons transposé la méthodologie de synthèse asymétrique de Roush et de Brown en chimie des sucres à ces fins. Ainsi, la synthèse diastéréosélective de deux nouveaux synthons C-mannosidiques possédant des fonctions alcools homoallyliques a été possible avec des excès diastéréoisomériques plus élevés en utilisant les réactifs de Brown que ceux de Roush. D'après nos investigations en modélisation moléculaire, la chiralité des molécules potentiellement actives synthétisées à partir de ces précurseurs pourra influencer la force des interactions qu'elles engageront avec la FimH. Nous avons également effectué la synthèse stéréocontrôlée de deux nouveaux précurseurs à partir des deux alcools homoallyliques qui serviront à l'élaboration de pseudodisaccharides C-liés jusqu'alors inconnus.

CHAPITRE VI : MATÉRIEL ET MÉTHODES

6.1 Généralités

Tous les réactifs et les solvants chromatographiques ont été achetés et conservés sans purification (sauf si mention contraire). Le *N,N*-diméthylformamide (DMF) et l'acétonitrile (MeCN) ont été séchés et distillés sur CaH₂ et conservés sur tamis moléculaires 4Å et sous atmosphère d'azote. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂) a été distillé sur P₂O₅, tandis que l'éther éthylique (Et₂O), le tétrahydrofurane (THF) et le toluène (tol.) ont été fraîchement distillés sur sodium métallique et benzophénone avant utilisation. Les purifications par chromatographie « flash » ont été effectuées sur gel de silice Silicylce 60 Å C.C 40–63- μ m. Les chromatographies sur couche mince (CCM) furent développées sur des plaques d'aluminium Merck Silica Gel 60 F₂₅₄ et révélées soit aux UV ($\lambda = 254$ nm), soit par vaporisation de révélateur acide au molybdate (H₂SO₄ (aq.) 1.8 M, contenant 22.3 mM de (NH₄)₆Mo₇O₂₄ et 18.4 mM de Ce(SO₄)₂), soit par vaporisation d'une solution de KMnO₄ (10% dans EtOH) et par chauffage si nécessaire. Les mesures de pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$) ont été enregistrées (valeurs corrigées à 20° C) dans le CHCl₃, CH₂Cl₂ ou le MeOH de grade HPLC, avec un polarimètre JASCO P-1010 ($\lambda = 589$ nm) muni d'une lampe halogène. L'acquisition des spectres infrarouges (FT-IR) a été effectuée sur un spectrophotomètre à rayonnement unique BOMEN Hartmann & Braun MB-Series MICHELSON, en tant que film sur NaCl et les absorptions furent mesurées en cm⁻¹. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre Varian Gemini-300BB dans le CDCl₃, le D₂O, le DMSO-d₆ (avec et/ou sans échange au D₂O) ou le CD₃OD. Cette analyse fut renforcée par spectroscopie différentielle (APT) et corrélative (COSY) ainsi que par différenciation des déplacements chimiques et par comparaison des constantes de couplage caractéristiques des C-glycosides^{74,80,81}. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par millions (ppm) et les constantes de couplages (J) sont

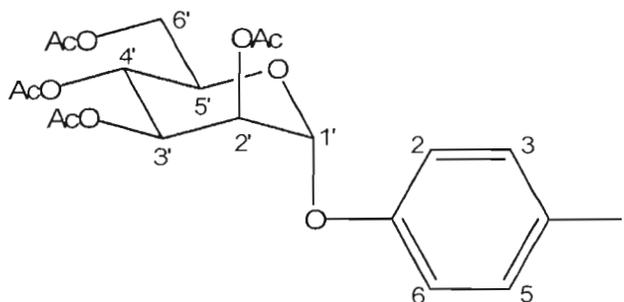
exprimées en Hertz. La calibration de l'appareil est effectuée sur la base des pics résiduels de solvants deutérés utilisés (CDCl_3 à 7.27, D_2O à 4.67, DMSO-d_6 à 2.45 et CD_3OD à 3.34 ppm en RMN ^1H ; CDCl_3 à 77.00, acétone comme standard de référence dans le D_2O à 30.89, DMSO-d_6 à 40.45 et CD_3OD à 49.86 ppm en RMN ^{13}C). Les analyses par spectrométrie de masse (Micromass Quattro LC ; voltage capillaire de 3.5-4.5 kV ; solvants : CHCl_3 , CH_2Cl_2 et MeOH) ont été effectuées par l'Université de Montréal. Les lyophilisations ont été effectuées sur un dispositif de marque Virtis (Freeze Mobile).

6.2 Procédure générale de la dé-*O*-acétylation de Zemplén

Le sucre acétylé est dissous dans une quantité minimale de méthanol sec. Quelques gouttes (2 à 6 gouttes) de méthoxyde de sodium (NaOMe 1.0 M dans le MeOH) sont ajoutées sous agitation magnétique jusqu'à atteindre un pH de 9 à 10. Suite à la dé-*O*-acétylation complète, la mixture est neutralisée par l'ajout de quelques billes de résine Amberlyst- H^+ IR 120, préalablement lavée au méthanol (laver jusqu'à obtenir un pH de 7). La phase alcoolique est ensuite filtrée sur coton et les billes sont rincées avec un peu de méthanol, puis un peu d' H_2O distillée. Le filtrat semi-alcoolique, semi-aqueux est concentré à l'évaporateur rotatif puis lyophilisé durant la nuit pour l'obtention du sucre déprotégé.

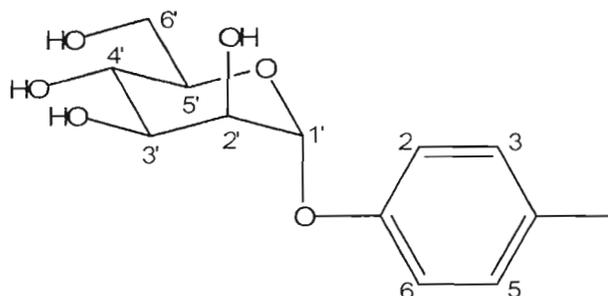
6.3 Modes opératoires et caractérisations

6.3.1 Synthèse de *O*-aryl α -D-mannopyranosides



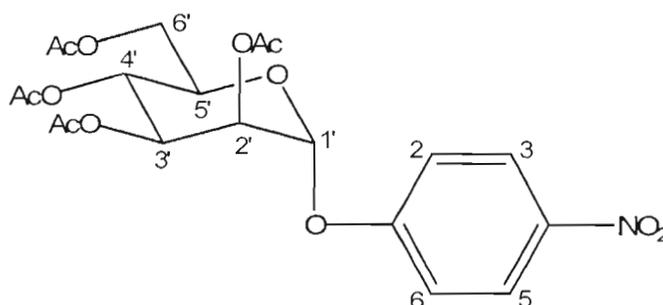
4-Iodophényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (2): À une solution de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- α/β -D-mannopyranose (1) (0.5274 g, 1.3511 mmol) (R_f 0.39, 1:1 AcOEt-hexanes) et de 4-iodophénol (0.5351 g, 2.432 mmol, 1.8 équiv.) dans le CH_2Cl_2 (10 mL) sec, est ajouté (goutte à goutte) 0.530 mL (0.2544 g, 3.752 mmol, 2.8 équiv.) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à 0° C. Le milieu est ensuite ramené à t.p. (env. 1h). Après 20 h au total, le milieu réactionnel est dilué avec 40 mL de CH_2Cl_2 et transféré dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée avec 2 x 25 mL de NaHCO_3 (aq.) sat., 2 x 25 mL de NaOH (aq.) 0.5 M, 2 x 25 mL d' H_2O , 2 x 25 mL de HCl (aq.) 5% et 2 x 25 mL d' H_2O . La phase organique est ensuite séchée au Na_2SO_4 anh., concentrée à l'évaporateur rotatif et purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 10% \rightarrow 20% \rightarrow 25% \rightarrow 27.5% \rightarrow 30% d'AcOEt dans l'hexane comme éluant. Le 4-iodophényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (2) est obtenu sous forme de solide blanc (0.4942 g, 0.8723 mmol, 65 %). Le point de fusion, la valeur du pouvoir rotatoire ainsi que les signaux des spectres IR, RMN ^{13}C et SM présentés ci-dessous sont tirés de la publication scientifique du groupe de Roy³⁴. P.f. 127-129° C, $[\alpha]_D^{20} + 65$ (c 1, CHCl_3), R_f 0.58 (1:1 AcOEt-hexanes); IR (film, NaCl): 1751 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester), 1386 ($\delta_{\text{CH-alkyle}}$) et 1224 ($\nu_{\text{C-O}}$ ester) cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (sext, 2 H, J_{ortho} 9.1 Hz, H-3 Ar, H-5 Ar), 6.88 (sext, 2 H, J_{ortho} 9.1 Hz, H-2 Ar, H-6 Ar), 5.53 (dd, 1 H, $J_{2:3}$ 3.6, $J_{3:4}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.49 (d, 1 H, $J_{1:2}$ 1.9 Hz, H-1'),

5.43 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.9, $J_{2',3'}$ 3.6 Hz, H-2'), 5.36 (dd \approx t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 10.2 Hz, H-4'), 4.27 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.1 Hz, H-6'a), 4.07 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.1 Hz, H-6'b), 4.05 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.5, $J_{5',6'a}$ 5.5, $J_{4',5'}$ 9.9 Hz, H-5'), 2.21, 2.06 (2 s, 6 H, 2 COCH_3) et 2.04 (s, 6 H, 2 COCH_3) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.5, 170.0, 169.7 (4 COCH_3), 155.4 (C-1 Ar), 138.5 (C-3 Ar, C-5 Ar), 118.8 (C-2 Ar, C-6 Ar), 95.8 (C-1'), 85.8 (C-4 Ar), 69.4, 69.3, 68.8 (C-2', C-3', C-5'), 65.8 (C-4'), 62.1 (C-6'), 20.9 et 20.7 (4 COCH_3) ppm; SM-FAB ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{I}$): trouvé $[\text{M} + \text{H}]^+ = 551.2269$ (calc 551.0409).



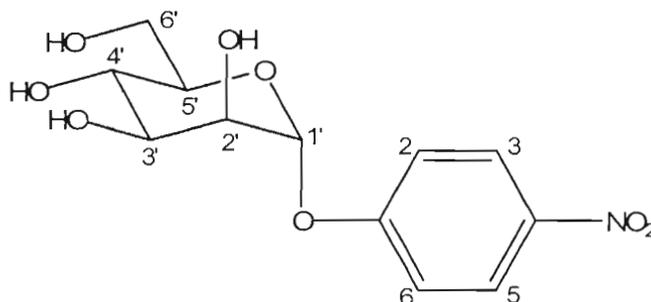
4-Iodophényl α -D-mannopyranoside (3): Le 4-iodophényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**2**) (140.6 mg, 0.2556 mmol) est dissous dans 2.0 mL de MeOH sec et 150 μL de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutés. Après 3 h sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le 4-iodophényl α -D-mannopyranoside (**3**) pur sous forme de poudre blanche (94.3 mg, 0.2468 mmol, 97 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 102.7$ (c 1.1, CHCl_3); R_f 0.34 (1:9 MeOH- CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , éch. D_2O): δ 7.64 (d, 2 H, J_{ortho} 9.1 Hz, H-3 Ar, H-5 Ar), 6.96 (d, 2 H, J_{ortho} 9.1 Hz, H-2 Ar, H-6 Ar), 5.39 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6 Hz, H-1'), 5.08, 4.89, 4.83 (3 d, 3 H, éch. D_2O , $J_{\text{CH-OH}}$ 3.8, 5.5 and 4.9 Hz, OH^2 , OH^3 , OH^4), 4.48 (dd \approx t, 1 H, éch. D_2O , $J_{\text{CH}_2\text{-OH}}$ 5.9 Hz, OH^6), 3.84 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6, $J_{2',3'}$ 3.0 Hz, H-2'), 3.70 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{3',4'}$ 9.3 Hz, H-3'), 3.59-3.46 (m, 3 H, H-4', H-6'a, H-6'b), et 3.38 (m, 1 H, H-5') ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6): δ 157.7 (C-1 Ar), 139.9 (C-3 Ar, C-5 Ar),

121.3 (C-2 Ar, C-6 Ar), 100.2 (C-1'), 86.8 (C-4 Ar), 76.1 (C-5'), 72.0 (C-3'), 71.5 (C-2'), 68.1 (C-4'), et 62.4 (C-6') ppm.

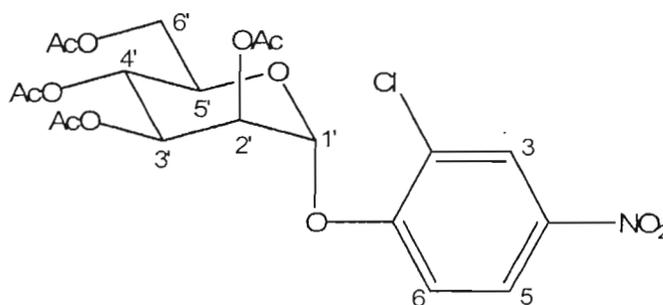


4-Nitrophényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (4): À une solution de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- α/β -D-mannopyranose (**1**) (0.391 g, 1.007 mmol) (R_f 0.39, 1:1 AcOEt-hexanes) et de 4-nitrophénol (0.280 g, 2.014 mmol, 2.0 équiv.) dans le CH_2Cl_2 (7.5 mL) sec, est ajouté (goutte à goutte) 0.199 mL (95.6 mg, 1.41 mmol, 1.4 équiv.) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à 0° C. Le milieu est ensuite ramené à t.p. (env. 1h). Après 95 h, le milieu réactionnel est dilué avec 30 mL de CH_2Cl_2 et est transféré dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée avec 2 x 20 mL de NaHCO_3 (aq.) sat., 2 x 20 mL de NaOH (aq.) 0.5 M, 2 x 20 mL d' H_2O , 2 x 20 mL de HCl (aq.) 5% et 2 x 20 mL d' H_2O . La phase organique est ensuite séchée au Na_2SO_4 anh., concentrée à l'évaporateur rotatif et purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 20% \rightarrow 25% \rightarrow 27.5% \rightarrow 30% \rightarrow **32.5%** \rightarrow 35% d'AcOEt dans l'hexane comme éluant. Le 4-nitrophényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**4**) est obtenu sous forme de solide blanc (0.277 g, 0.590 mmol, 59 %). $[\alpha]_D^{20} + 97.3$ (c 1.2, CHCl_3); R_f 0.54 (1:1 AcOEt-hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (sext, 2 H, J_{ortho} 9.3 Hz, H-3 Ar, H-5 Ar), 7.19 (sext, 2 H, J_{ortho} 9.3 Hz, H-2 Ar, H-6 Ar), 5.62 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6 Hz, H-1'), 5.51 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{3',4'}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.44 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6, $J_{2',3'}$ 3.3 Hz, H-2'), 5.36 (dd \approx t, 1 H, $J_{3',4'}$ / $J_{4',5'}$ 9.9 Hz, H-4'), 4.25 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.2, $J_{6'a,6'b}$ 12.1 Hz, H-6'a), 4.04 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.2, $J_{6'a,6'b}$ 12.1 Hz, H-6'b), 3.99 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.2, $J_{5',6'a}$ 5.2, $J_{4',5'}$ 9.9 Hz, H-5'), 2.19, 2.03, 2.02 et 2.00 (4s, 12 H, 4 COCH_3) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.3, 169.8, 169.5, 160.1 (4 COCH_3),

160.0 (C-1 Ar), 143.0 (C-4 Ar), 125.7 (C-3 Ar, C-4 Ar), 116.4 (C-2 Ar, C-6 Ar), 95.6 (C-1'), 69.7, 68.8, 68.4 (C-2', C-3', C-5'), 65.5 (C-4'), 61.8 (C-6'), 20.7 (1 COCH₃) et 20.5 (3 COCH₃) ppm.

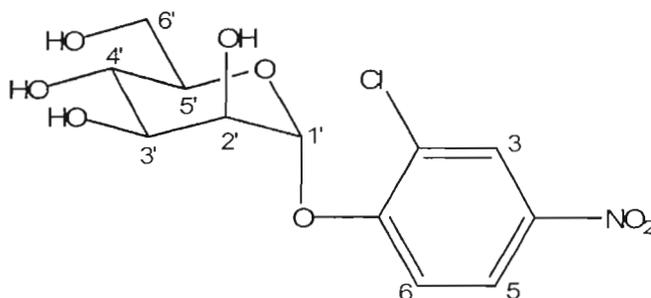


4-Nitrophényl α -D-mannopyranoside (5): Le 4-nitrophényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (4) (86.6 mg, 0.1845 mmol) est dissous dans 1.0 mL de MeOH sec et 250 μ L de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutés. Après 1 h sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le 4-nitrophényl α -D-mannopyranoside (5) pur sous forme de poudre blanche (54.1 mg, 0.1796 mmol, 97 %). $[\alpha]_D^{20} + 151.0$ (c 1.2, CHCl₃); R_f 0.70 (1:19 H₂O-MeCN); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, éch. D₂O): δ 8.24 (d, 2 H, J_{ortho} 9.3 Hz, H-3 Ar, H-5 Ar), 7.32 (d, 2 H, J_{ortho} 9.3 Hz, H-2 Ar, H-6 Ar), 5.62 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.4 Hz, H-1'), 5.21 (d \approx br s, 1 H, éch. D₂O, OH), 4.94 (2 br s \approx 2 br s, 2 H, éch. D₂O, 2 OH), 4.51 (dd \approx br s, 1 H, éch. D₂O, OH⁶), 3.91 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.9, $J_{2',3'}$ 2.7 Hz, H-2'), 3.74 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{3',4'}$ 9.3 Hz, H-3'), 3.58 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 2.2, $J_{6'a,6'b}$ 11.8 Hz, H-6'a), 3.54 (dd \approx t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.6 Hz, H-4'), 3.49 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 6.0, $J_{6'a,6'b}$ 11.8 Hz, H-6'b) et 3.35 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 2.2, $J_{5',6'b}$ 6.0, $J_{4',5'}$ 9.6 Hz, H-5') ppm; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 162.4 (C-1 Ar), 142.6 (C-4 Ar), 126.7 (C-3 Ar, C-5 Ar), 117.8 (C-2 Ar, C-6 Ar), 99.6 (C-1'), 76.5 (C-5'), 71.5 (C-3'), 70.6 (C-2'), 67.5 (C-4'), et 61.9 (C-6') ppm.



2-Chloro-4-nitrophényl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside (6): À une solution de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl- α/β -D-mannopyranose (**1**) (0.393 g, 1.007 mmol) (R_f 0.39, 1:1 AcOEt-hexanes) et de 2-chloro-4-nitrophénol (0.365 g (96%), 2.014 mmol, 2.0 équiv.) dans le CH_2Cl_2 (7.5 mL) sec, est ajouté (goutte à goutte) 0.199 mL (95.6 mg, 1.41 mmol, 1.4 équiv.) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à 0° C. Le milieu est ensuite ramené à t.p. (env. 1h). Après 95 h, le milieu réactionnel est dilué avec 30 mL de CH_2Cl_2 et transféré dans une ampoule à décantier. La phase organique est lavée avec 2 x 20 mL de NaHCO_3 (aq.) sat., 2 x 20 mL de NaOH (aq.) 0.5 M, 2 x 20 mL d' H_2O , 2 x 20 mL de HCl (aq.) 5% et 2 x 20 mL d' H_2O . La phase organique est ensuite séchée au Na_2SO_4 anh., concentrée à l'évaporateur rotatif et purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 25% \rightarrow 27.5% \rightarrow 30% \rightarrow **32.5%** \rightarrow 35% d'AcOEt dans l'hexane comme éluant. Le 2-chloro-4-nitrophényl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside (**6**) est obtenu sous forme de solide jaune (92.1 mg, 0.183 mmol, 18 %). $[\alpha]_{20}^D + 77.3$ (c 1.3, CHCl_3); R_f 0.56 (1:1 AcOEt-hexanes); IR (film, NaCl): 3112, 3091 ($\nu\text{CH-Ar}$), 2957, 2934, 2854 ($\nu\text{CH-alkyle}$), 1754, 1732 ($\nu\text{C=O ester}$), 1585 ($\nu\text{C=C Ar}$), 1522 ($\nu\text{NO nitro, asym.}$), 1479, 1376 ($\delta\text{CH-alkyle}$), 1348 ($\nu\text{NO-nitro, sym.}$), 1225 (C-O ester), 1133, 1087, 1049, 1025 ($\nu\text{C-O-C}$), 841, 794, 786, 746 et 729 ($\delta\text{CH-Ar}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (d, 1 H, $J_{\text{méta}}$ 2.7 Hz, H-3 Ar), 8.14 (dd, 1 H, $J_{\text{méta}}$ 2.7, J_{ortho} 9.1 Hz, H-5 Ar), 7.31 (d, 1 H, J_{ortho} 9.1 Hz, H-6 Ar), 5.69 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6 Hz, H-1'), 5.59 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.6, $J_{3',4'}$ 10.2 Hz, H-3'), 5.53 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.9, $J_{2',3'}$ 3.6 Hz, H-2'), 5.41 (t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 10.2 Hz, H-4'), 4.28 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz, H-6'a), 4.07 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.2, $J_{6'a,6'b}$ 12.1 Hz, H-6'b), 4.04 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.2, $J_{5',6'a}$ 5.5, $J_{4',5'}$ 10.2 Hz, H-5'), 2.22, 2.07, 2.05 et 2.03 (4s,

12 H, COCH₃) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.2, 169.8, 169.6, 169.5 (4 COCH₃), 155.9 (C-1 Ar), 142.9 (C-4 Ar), 126.2 (C-3 Ar), 124.7 (C-2 Ar), 123.5 (C-5 Ar), 115.2 (C-6 Ar), 96.2 (C-1'), 70.2 (C-2'), 68.8 (C-3'), 68.3 (C-5'), 65.3 (C-4'), 61.8 (C-6'), 20.7, 20.6 (2 COCH₃) et 20.5 (2 COCH₃) ppm; SM-ESI (C₂₀H₂₂NO₁₂Cl): trouvé [M + Na]⁺ = 526.3 (calc 526.1), [M + 2H + Na]⁺ = 528.1 (calc 528.3).

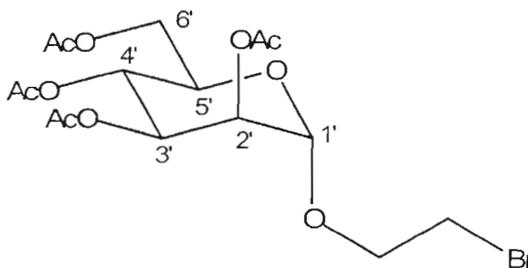


2-Chloro-4-nitrophényl α -D-mannopyranoside (7): Le 2-chloro-4-nitrophényl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside (6) (72.6 mg, 0.1512 mmol) est dissous dans 1.0 mL de MeOH sec et 50 μ L de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutés. Après 3 h sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-O-acétylation de Zemplén pour obtenir le 2-chloro-4-nitrophényl α -D-mannopyranoside (7) pur sous forme de poudre jaune (48.4 mg, 0.1442 mmol, 95 %). $[\alpha]_D^{20} + 103.7$ (c 1.0, CH₃OH); R_f 0.46 (1:19 H₂O-MeCN); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, éch. D₂O): δ 8.37 (d, 1 H, $J_{\text{méta}}$ 2.7 Hz, H-3 Ar), 8.24 (dd, 1 H, $J_{\text{méta}}$ 2.7, J_{ortho} 9.3 Hz, H-5 Ar), 7.60 (d, 1 H, J_{ortho} 9.3 Hz, H-6 Ar), 5.77 (br s, 1 H, H-1'), 5.29, 5.01, 4.96 (3 d, 3 H, éch. D₂O, $J_{\text{CH-OH}}$ 4.1, 5.5 et 5.2 Hz, OH², OH³, OH⁴), 4.50 (dd \approx t, 1 H, éch. D₂O, $J_{\text{CH}_2\text{-OH}}$ 5.6 Hz, OH⁶), 3.95 (m, 1 H, H-2'), 3.77 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{3',4'}$ 9.3 Hz, H-3'), 3.59 (m, 1 H, H-6'a), 3.54 (dd \approx t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.3 Hz, H-4'), 3.47 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 6.0 Hz, $J_{6'a,6'b}$ 12.1 Hz, H-6'b) et 3.29 (m, 1 H, H-5') ppm; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 157.6 (C-1 Ar), 142.4 (C-4 Ar), 126.4 (C-3 Ar), 125.2 (C-2 Ar), 123.6 (C-5 Ar), 117.2 (C-6 Ar), 100.1 (C-1'), 76.9 (C-5'), 71.4 (C-3'), 70.5 (C-2'), 67.2 (C-4'), et 61.8 (C-6') ppm; SM-ESI

(C₁₂H₁₄NO₈Cl): trouvé $[M + 2Na - H]^+ = 380.0$ (calc 380.0), $[M + 2Na + H]^+ = 382.0$ (calc 382.0).

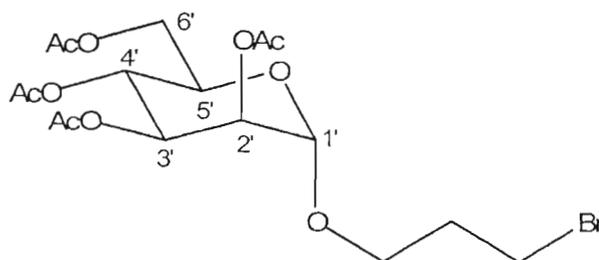
6.3.2 Synthèse de dérivés *O*-alkyl et *O*-aryl α -D-mannopyranosides possédant une extrémité triazole

6.3.2.1 Synthèse de *O*-alkyl α -D-mannopyranosides possédant une extrémité triazole



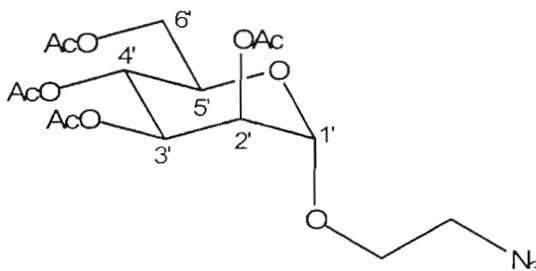
1-(2-Bromoéthyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (8): Le 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- α/β -D-mannopyranose (**1**) (0.998 g, 2.558 mmol) (R_f 0.39, 1:1 AcOEt-hexanes) est dissous dans 5.0 mL de CH₂Cl₂ distillé, sous atmosphère d'azote et agitation magnétique. Suite à l'addition de 0.573 mL (0.959 g, 7.67 mmol, 3.0 équiv.) de 2-bromoéthanol, le mélange réactionnel est refroidi à 0° C. La glycosidation est alors initiée par l'addition lente (goutte à goutte) de 0.707 mL (0.799 g, 5.67 mmol, 2.2 équiv.) de BF₃:Et₂O sur 5 min. Le milieu réactionnel est tranquillement ramené à température de la pièce (env. 1 h) et laissé sous agitation pour un total de 72 h. Suite à cette période, le mélange réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter contenant de l'eau glacée. La phase organique est récupérée et la solution aqueuse est ré-extraite avec 4 x 10 mL de CH₂Cl₂. Les fractions organiques sont combinées, lavées successivement avec H₂O, NaHCO₃ (aq.) sat., puis avec H₂O une seconde fois, séchées avec Na₂SO₄ anh., et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le produit résiduel est ensuite purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 3:7 AcOEt-

hexanes comme éluant pour obtenir le 1-(2-bromoéthyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**8**) pur sous forme de solide incolore (0.722 g, 1.586 mmol, 62 %). Le point de fusion, les valeurs du pouvoir rotatoire ainsi que les signaux des spectres IR et SM présentés ci-dessous sont tirés des publications scientifiques de Lindhorst³⁷ et Hayes⁴⁷. P.f. : 115.1-117.3; $[\alpha]_D^{20} + 37.3$ (c 0.75, CHCl₃), + 42.1 (c 0.53, CHCl₃); R_f 0.45 (1:1 AcOEt-hexanes); IR (film, NaCl): ν 1745, 1733 (ν C=O-ester), 1435, 1381, 1367, 1291 (δ CH-alkyle), 1230 (ν C-O-ester), 1137, 1086, 1051, 1006, 979 (ν C-O-C) et 683 (ν C-Br) cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5.36 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{3',4'}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.29 (t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.9 Hz, H-4'), 5.28 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.9, $J_{2',3'}$ 3.3 Hz, H-2'), 4.88 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6 Hz, H-1'), 4.28 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 6.0, $J_{6'a,6'b}$ 12.6 Hz, H-6'a), 4.14 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz, H-6'b) 4.14 (m, 1 H, H-5'), 3.99 (dt, 1 H, J_{vic} 6.3, J_{gem} 11.0 Hz, OCH₂CH₂Br), 3.89 (dt, 1 H, J_{vic} 5.8, J_{gem} 11.2 Hz, OCH₂CH₂Br), 3.53 (dd, 2 H, J_{vic} 5.8, J_{vic} 6.3 Hz, OCH₂CH₂Br), 2.17, 2.11, 2.06 et 2.00 (4s, 12 H, COCH₃) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 170.3, 170.1, 170.0 (4 C=O), 97.9 (C-1'), 69.6 (C-2'), 69.2 (C-3'), 69.1 (C-5'), 68.7 (OCH₂CH₂Br), 66.2 (C-4'), 62.6 (C-6'), 29.8 (OCH₂CH₂Br), 21.1, 21.0 (2 COCH₃), 20.9 (2 COCH₃) ppm; MALDI-TOF (C₁₆H₂₃O₁₀Br): trouvé $[M + H]^+ = 455.25$ (calc 455.06), $[M + Na]^+ = 477.23$ (calc 477.04), $[M + K]^+ = 493.18$ (calc 493.01).



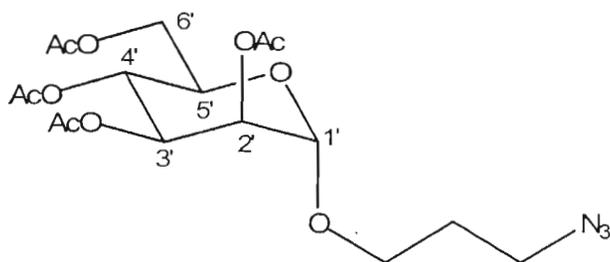
1-(3-Bromopropyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (9): Le 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- α/β -D-mannopyranose (**1**) (1.030 g, 2.6385 mmol) (R_f 0.44, 1:1 AcOEt-hexanes) est dissous dans 6.0 mL de CH₂Cl₂ distillé, sous atmosphère d'azote et agitation magnétique. Suite à l'addition de 0.716 mL (1.100 g, 7.92 mmol, 3.0

équiv.) de 3-bromopropan-1-ol, le mélange réactionnel est refroidi à 0° C. La glycosidation est alors initiée par l'addition lente (goutte à goutte) de 0.729 mL (0.824 g, 5.81 mmol, 2.2 équiv.) de BF₃:Et₂O sur 5 min. Le milieu réactionnel est tranquillement ramené à température de la pièce (env. 1 h) et laissé sous agitation pendant pour un total de 97 h. Suite à cette période, le mélange réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter contenant de l'eau glacée. La phase organique est récupérée et la solution aqueuse est ré-extraite avec 4 x 10 mL de CH₂Cl₂. Les fractions organiques sont combinées, lavées successivement avec H₂O, NaHCO₃ (aq.) sat., puis avec H₂O une seconde fois, séchées avec Na₂SO₄ anh., et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le produit résiduel est ensuite purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 1:4 AcOEt-hexanes comme éluant pour obtenir le 1-(3-bromopropyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**9**) pur sous forme d'huile incolore (0.610 g, 1.300 mmol, 49 %). La deuxième valeur du pouvoir rotatoire ainsi que les signaux du spectre IR présentés ci-dessous sont tirés de la publication scientifique de Hayes⁴⁷. $[\alpha]_D^{20} + 49.5$ (c 1.0, CHCl₃), $+ 39.1$ (c 1.95, CHCl₃); *R_f* 0.58 (1:1 AcOEt-hexanes); IR (film, NaCl): ν 1746 (ν C=O-ester), 1435, 1370 (δ CH-alkyle), 1224 (ν C-O-ester), 1137, 1088, 1050, 981 (ν C-O-C) et 688 (ν C-Br) cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5.32 (dd, 1 H, *J*_{2',3'} 3.3, *J*_{3',4'} 9.6 Hz, H-3'), 5.29 (t, 1 H, *J*_{3',4'} 9.8 Hz, H-4'), 5.25 (dd, 1 H, *J*_{1',2'} 1.6, *J*_{2',3'} 3.3 Hz, H-2'), 4.84 (d, 1 H, *J*_{1',2'} 1.6 Hz, H-1'), 4.30 (dd, 1 H, *J*_{5',6'a} 5.5, *J*_{6'a,6'b} 12.4 Hz, H-6'a), 4.14 (dd, 1 H, *J*_{5',6'b} 2.3, *J*_{6'a,6'b} 12.2 Hz, H-6'b), 4.02 (ddd, 1 H, *J*_{5',6'b} 2.4, *J*_{5',6'a} 5.4, *J*_{6'a,6'b} 9.9 Hz, H-5'), 3.01 (ddd, 1 H, *J*_{vic} 4.9, *J*_{vic} 7.1, *J*_{gem} 9.9 Hz, OCH₂CH₂CH₂Br), 3.66-3.48 (m, 3 H, OCH₂CH₂CH₂Br), 2.20-2.09 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₂Br), 2.17, 2.12, 2.06 et 2.00 (4s, 12 H, COCH₃) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 170.1, 169.9, 169.7 (4 COCH₃), 97.7 (C-1'), 69.5 (C-2'), 69.1 (C-3'), 68.7 (C-5'), 66.1 (C-4'), 65.5 (OCH₂CH₂CH₂Br), 62.4 (C-6'), 32.0 (OCH₂CH₂CH₂Br), 30.1 (OCH₂CH₂CH₂Br), 20.9, 20.8 (2 COCH₃), 20.7 (2 COCH₃) ppm; SM-ESI (C₁₇H₂₅BrO₁₀): trouvé [M - aglycone]⁺ = 331.10 (calc 331.10), [M(⁷⁹Br) + Na]⁺ = 491.05 (calc 491.05), [M(⁸¹Br) + Na]⁺ = 493.05 (calc 493.05).



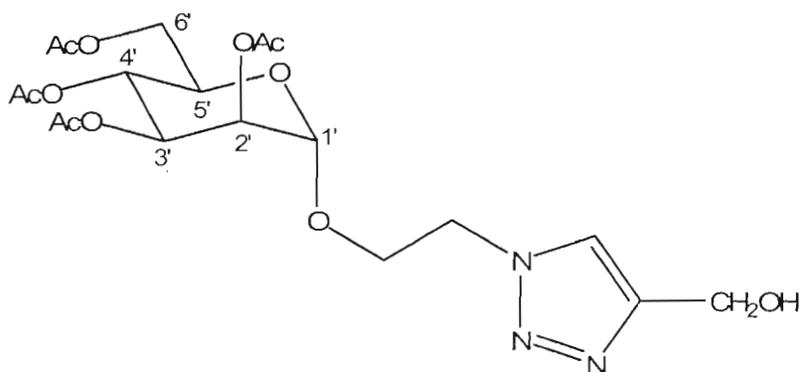
1-(2-Azidoéthyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (10): Le 1-(2-bromoéthyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**8**) (1.004 g, 2.2054 mmol) est dissous dans 7.2 mL de DMF en présence d'un léger excès de NaN₃ (0.1577 mg, 2.4259 mmol, 1.1 équiv.). Le mélange réactionnel est laissé à 80° C pendant 3 h sous agitation magnétique. Après conversion complète du produit de départ (*R_f* 0.69, 2:1 AcOEt-hexanes), le milieu est dilué avec 85 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 50 mL d'H₂O, puis avec 50 mL de NaCl_(aq.) sat., avant d'être séchée au Na₂SO₄ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit brut est alors purifié par chromatographie « flash » avec un mélange 3:7 AcOEt-Tol. comme éluant pour donner le 1-(2-azidoéthyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**10**) pur sous forme d'huile incolore (0.820 g, 1.951 mmol, 88 %). Les valeurs du pouvoir rotatoire ainsi que les signaux du SM présentés ci-dessous sont tirés des publications scientifiques de Lindhorst³⁷ et Hayes⁴⁷. [α]_D²⁰ + 50.2° (c 0.75, CHCl₃), + 37.4 (c 0.55, CHCl₃); *R_f* 0.60 (2:1 AcOEt-hexanes); IR (film, NaCl): ν 2993, 2954, 2939, 2893 (ν CH-alkyle), 2107 (ν CN=N=N azoture) 1750 (ν C=O-ester), 1496, 1437, 1370 (δ CH-alkyle), 1231 (ν C-O-ester), 1138, 1086, 1049 (ν C-O-C) cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5.36 (dd, 1 H, *J*_{2',3'} 3.3, *J*_{3',4'} 9.9 Hz, H-3'), 5.29 (t, 1 H, *J*_{3',4',4',5'} 9.8 Hz, H-4'), 5.27 (dd, 1 H, *J*_{1',2'} 1.6, *J*_{2',3'} 3.3 Hz, H-2'), 4.87 (d, 1 H, *J*_{1',2'} 1.6 Hz, H-1'), 4.29 (dd, 1 H, *J*_{5',6'a} 5.2, *J*_{6'a,6'b} 12.4 Hz, H-6'a), 4.12 (dd, 1 H, *J*_{5',6'b} 2.5, *J*_{6'a,6'b} 12.4 Hz, H-6'b) 4.04 (ddd, 1 H, *J*_{5',6'b} 2.5, *J*_{5',6'a} 5.2, *J*_{6'a,6'b} 9.6 Hz, H-5'), 3.87 (ddd, 1 H, *J*_{vic} 3.8, *J*_{vic} 6.6, *J*_{gem} 10.4 Hz, OCH₂HCH₂N₃), 3.67 (ddd, 1 H, *J*_{vic} 3.8, *J*_{vic} 6.0, *J*_{gem} 10.4 Hz, OCH₂HCH₂N₃), 3.47 (m, 2 H, OCH₂CH₂N₃), 2.16, 2.10, 2.05 et 1.99 (4s, 12 H, COCH₃) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 170.0, 169.8, 169.7 (4 COCH₃),

97.7 (C-1'), 69.3 (C-2'), 68.8 (C-3', C-5'), 67.0 (OCH₂CH₂N₃), 65.9 (C-4'), 62.4 (C-6'), 50.3 (OCH₂CH₂N₃), 20.8 (COCH₃), 20.7 (2 COCH₃) et 20.6 (COCH₃) ppm; MALDI-TOF (C₁₆H₂₃N₃O₁₀): trouvé [M + H]⁺ = 418.36 (calc 418.15), [M + Na]⁺ = 440.37 (calc 440.13), [M + K]⁺ = 456.31 (calc 456.10).



1-(3-Azidopropyl) 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside (11): Le 1-(3-bromopropyl) 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside (9) (0.294 g, 0.626 mmol) est dissous dans 2.0 mL de DMF en présence d'un léger excès de NaN₃ (42.2 mg, 0.648 mmol, 1.1 équiv.). Le mélange réactionnel est laissé à 80° C pendant 2h 30 min, sous agitation magnétique. Après conversion complète du produit de départ (*R_f* 0.55, 2:3 AcOEt-Tol.), le milieu est dilué avec 25 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 15 mL d'H₂O, puis avec 15 mL de NaCl_(aq) sat., avant d'être séchée au Na₂SO₄ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit brut est alors purifié par chromatographie « flash » avec un mélange 3:7 AcOEt-Tol. comme éluant pour donner le 1-(3-azidopropyl) 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside (11) pur sous forme de solide incolore (0.270 g, 0.626 mmol, 100 %). La deuxième valeur du pouvoir rotatoire présentée ci-dessous est tirée de la publication scientifique de Hayes⁴⁷. [α]_D²⁰ + 68.7 (c 1.0, CHCl₃), + 46.0 (c 1.08, CHCl₃); *R_f* 0.46 (2:3 AcOEt-Tol.); IR (film, NaCl): ν 2960, 2888 (ν CH-alkyl), 2101 (ν CN=N=N azoture) 1746 (ν C=O-ester), 1428, 1372 (δ CH-alkyle), 1218 (ν C-O-ester), 1137, 1083, 1052 (ν C-O-C) cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (dd, 1 H, *J*_{2',3'} 3.4, *J*_{3',4'} 9.5 Hz, H-3'), 5.26 (t, 1 H, *J*_{3',4':4',5'} 9.9 Hz, H-4'), 5.23 (dd, 1 H, *J*_{1',2'} 1.9, *J*_{2',3'} 3.0 Hz, H-2'), 4.81 (d, 1 H, *J*_{1',2'} 1.6 Hz, H-1'), 4.27 (dd, 1 H, *J*_{5',6'a} 5.5, *J*_{6'a,6'b} 12.4 Hz, H-6'a), 4.11 (dd,

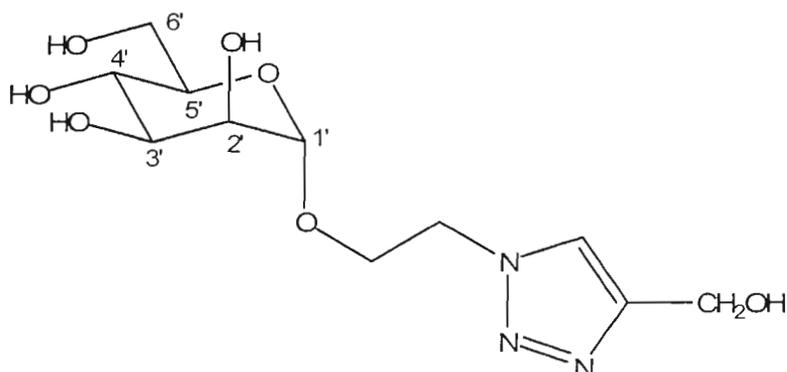
1 H, $J_{5',6'b}$ 2.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.1 Hz, H-6'b), 3.96 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.2, $J_{5',6'a}$ 5.4, $J_{4',5'}$ 9.2 Hz, H-5'), 3.81 (dt, 1 H, J_{vic} 6.1, J_{gem} 9.8 Hz, OCH \underline{H} CH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ N $\underline{3}$), 3.52 (dt, 1 H, J_{vic} 5.9, J_{gem} 9.9 Hz, OCH \underline{H} CH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ N $\underline{3}$), 3.43 (t, 2 H, J_{vic} 6.6 Hz, OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ N $\underline{3}$), 2.15, 2.10, 2.04, 1.99 (4s, 12 H, COCH $\underline{3}$) et 1.89 (m, 2 H, OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ N $\underline{3}$) ppm; RMN 13 C (75 MHz, CDCl $_3$): δ 170.6, 170.0, 169.9, 169.7 (4 C=O), 97.6 (C-1'), 69.4 (C-2'), 69.0 (C-3'), 68.6 (C-5'), 66.1 (C-4'), 64.8 (OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ N $\underline{3}$), 62.4 (C-6'), 48.0 (OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ N $\underline{3}$), 28.6 (OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ N $\underline{3}$), 20.8, 20.7 (2 COCH $\underline{3}$) et 20.6 (2 COCH $\underline{3}$) ppm; SM-ESI (C $_{17}$ H $_{25}$ N $_3$ O $_{10}$): trouvé [M - aglycone] $^+$ = 331.10 (calc 331.10), [M + Na] $^+$ = 454.14 (calc 454.14), [M + H + Na] $^+$ = 455.15 (calc 455.15).



(1-(2-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-

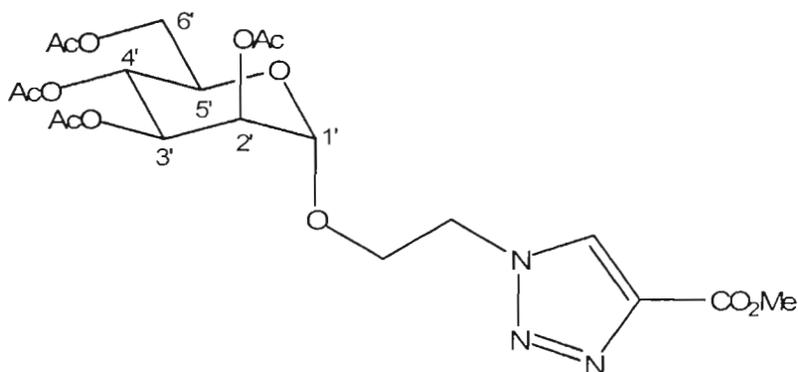
triazol-4-yl)méthanol (12) : Le 1-(2-azidoéthyl) 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside (**10**) (105.9 mg, 0.2537 mmol) est dissous dans 1.0 mL de THF. Du Cu II SO $_4$ ·5H $_2$ O (2.2 mg, 0.0088 mmol, 3.5 mol %) et de l'ascorbate de sodium (17.4 mg, 0.0878 mmol, 0.35 équiv.) sont ajoutés au ballon et sont solubilisés par l'ajout de 1.0 mL de H $_2$ O distillée. L'alcool propargylique (44.4 μ L, 42.6 mg, 0.7612 mmol, 3.0 équiv.) est ensuite ajouté à la mixture biphasique. La réaction est maintenue à reflux (75° C) pendant 24 h jusqu'à disparition complète du produit de départ (R_f 0.82; 1:19 MeOH-CH $_2$ Cl $_2$). Le milieu réactionnel est ensuite transféré dans une ampoule à décanter et dilué avec 25 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 15 mL de NH $_4$ Cl (aq.) sat., séchée au Na $_2$ SO $_4$ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif avant

d'être purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 1 → 2 → 3.5 → 4 % de MeOH dans le CH₂Cl₂ comme éluant. Le (1-(2-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1*H*-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (**12**) pur est obtenu sous forme de solide blanc (108.2 mg, 0.2295 mmol, 90%). $[\alpha]_D^{20} + 37.6$ (c 1.0, CHCl₃); *R_f* 0.21 (1:19 MeOH-CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (s, 1 H, CH=C), 5.20-5.17 (m, 2 H, H-3', 4'), 5.13 (br t, 1 H, *J*_{1',2'} 1.6 Hz, H-2'), 4.81 (s, 2 H, CH₂OH), 4.73 (d, 1 H, *J*_{1',2'} 1.6 Hz, H-1'), 4.61 (m, 2 H, OCH₂CH₂N), 4.13 (dd, 1 H, *J*_{5',6'a} 5.2, *J*_{6'a,6'b} 12.4 Hz, H-6'a), 4.14-4.08 (m, 1 H, OCH₂HCH₂N), 4.05 (dd, 1 H, *J*_{5',6'b} 2.5, *J*_{6'a,6'b} 12.4 Hz, H-6'b), 3.86 (dt, 1 H, *J*_{vic} 5.2, *J*_{gem} 10.7 Hz, OCH₂HCH₂N), 3.39 (ddd, 1 H, *J*_{5',6'b} 2.5, *J*_{5',6'a} 5.2, *J*_{4',5'} 9.6 Hz, H-5'), 3.17 (s, 1 H, OH), 2.13, 2.09, 2.04 et 2.00 (4s, 12 H, COCH₃) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 170.2, 170.1, 169.7 (4 COCH₃), 148.3 (CH=C), 123.3 (CH=C) 97.1 (C-1'), 69.2 (C-2'), 69.1 (C-3'), 68.7 (C-5'), 66.0 (C-4'), 65.7 (OCH₂CH₂N), 62.2 (C-6'), 56.5 (CH₂OH), 49.8 (OCH₂CH₂N), 20.8, 20.7 (2 COCH₃) et 20.6 (2 COCH₃) ppm; SM-ESI (C₁₉H₂₇N₃O₁₁): trouvé [M - aglycone]⁺ = 331.3 (calc 331.1), [M + H]⁺ = 474.4 (calc 474.2), [M + Na]⁺ = 496.4 (calc 496.2), [M + H + Na]⁺ = 497.4 (calc 497.2), [2M + H]⁺ = 947.4 (calc 947.3), [2M + Na]⁺ = 969.3 (calc 969.3), [2M + H + Na]⁺ = 970.3 (calc 970.3).



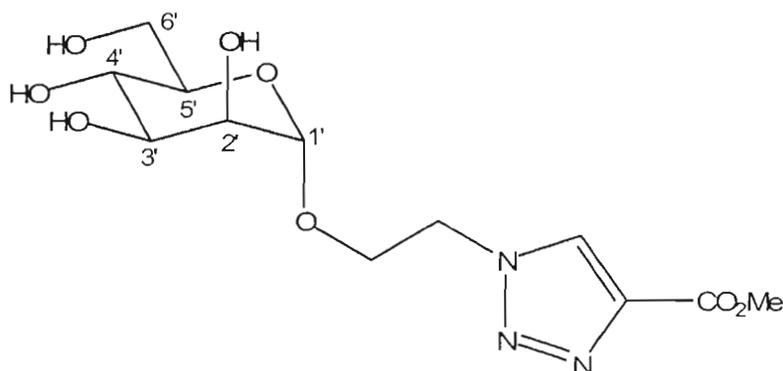
(1-(2-(α -D-Mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (13) :

Le (1-(2-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (12) (83.0 mg, 0.1753 mmol) est dissous dans 0.80 mL de MeOH sec et 6 gouttes de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutées. Après 10 min sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén menant à l'obtention du (1-(2-(α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (13) pur sous forme de poudre blanche (44.3 mg, 0.1451 mmol, 83 %). $[\alpha]_D^{20} + 45.2$ (c 1.0, CH₃OH); R_f 0.09 (2:23 H₂O-MeCN); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, éch. D₂O): δ 7.96 (s, 1 H, CH=C), 5.24 (t, 1 H, éch. D₂O, $J_{\text{CH}_2\text{-OH}}$ 5.5 Hz, CH=CCH₂OH), 4.81 (m, 2 H, éch. D₂O, 2 OH), 4.65 (br s, 1 H, H-1'), 4.64-4.55 (m, 2 H, éch. D₂O, 2 OH), 4.54 (m, 4 H, CH=CCH₂OH, OCH₂CH₂N), 3.97 (ddd, 1 H, J_{vic} 4.4, J_{vic} 5.8, J_{gem} 11.3 Hz, OCH₂CH₂N), 3.81 (ddd, 1 H, J_{vic} 4.4, J_{vic} 6.0, J_{gem} 11.3 Hz, OCH₂CH₂N), 3.60-3.32 (m, 5 H, H-2', H-3', H-4', H-6'a, H-6'b) et 3.16 (m, 1 H, H-5') ppm; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 148.9 (CH=C), 124.1 (CH=C), 100.9 (C-1'), 75.1 (C-5'), 71.8 (C-3'), 71.1 (C-2'), 67.8 (C-4') 66.0 (OCH₂CH₂N), 62.2 (C-6'), 56.1 (CH=CCH₂OH) et 50.3 (OCH₂CH₂N) ppm; SM-ESI (C₁₁H₁₉N₃O₇): trouvé $[M + H]^+ = 306.1$ (calc 306.1), $[M + Na]^+ = 328.2$ (calc 328.1), $[M + H + Na]^+ = 329.2$ (calc 329.1), $[2M + H]^+ = 611.0$ (calc 611.3), $[2M + Na]^+ = 633.0$ (calc 633.2), $[2M + H + Na]^+ = 634.1$ (calc 634.2).



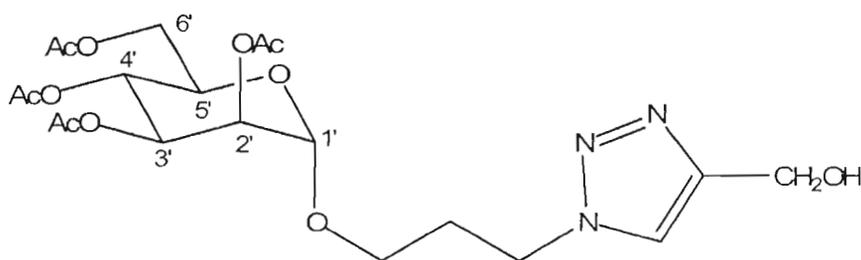
1-(2-(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (14) : Le 1-(2-azidoéthyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**10**) (102.1 mg, 0.2446 mmol) est dissous dans 1.0 mL de THF. Du $\text{Cu}^{\text{II}}\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.6 mg, 0.0024 mmol, 1.0 mol%) et de l'ascorbate de sodium (6.7 mg, 0.0338 mmol, 0.14 équiv.) sont ajoutés au ballon et solubilisés par l'ajout de 1.0 mL de H_2O distillée. Du propiolate de méthyle (30.7 μL , 30.8 mg, 0.3669 mmol, 1.5 équiv.) est ensuite ajouté à la mixture biphasique. La réaction est maintenue à reflux (65° C) pendant 24 h jusqu'à disparition complète du produit de départ (R_f 0.82; 1:19 MeOH- CH_2Cl_2). Suite à cette période, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter et dilué avec 25 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 15 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ sat., séchée au Na_2SO_4 anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif avant d'être purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 0.8 \rightarrow 1.0 \rightarrow 1.1 \rightarrow 1.2 \rightarrow 1.3 \rightarrow 1.4 % de MeOH dans le CH_2Cl_2 comme éluant. Le 1-(2-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (**14**) pur est obtenu sous forme de solide blanc (111.5 mg, 0.2224 mmol, 91%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 33.7$ (c 1.0, CHCl_3); R_f 0.49 (1:19 MeOH- CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.27-5.15 (m, 3 H, H-3', H-4', H-2'), 4.81 (br s, 1 H, H-1'), 4.67 (br t, 2 H, J_{vic} 5.2 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.20 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz, H-6'a), 4.17 (dt, 1 H, J_{vic} 5.5, J_{gem} 10.9 Hz, OCHHCH_2N), 4.02 (dd, 1H, $J_{5',6'b}$ 2.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz, H-6'b), 3.96 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.92 (dt, 1 H, J_{vic} 5.2, J_{gem} 10.7 Hz, OCHHCH_2N), 3.51 (ddd, 1H, $J_{5',6'b}$ 2.5, $J_{5',6'a}$ 5.2, $J_{4',5'}$ 8.8 Hz,

H-5'), 2.14, 2.10, 2.03 et 2.00 (4s, 12 H, COCH₃) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 169.9, 169.8, 169.6 (4 COCH₃), 160.9 (CO₂CH₃), 140.2 (CH=C), 128.5 (CH=C), 97.4 (C-1'), 69.1 (C-2'), 69.0 (C-3'), 68.7 (C-5'), 65.8 (C-4'), 65.6 (OCH₂CH₂N), 62.2 (C-6'), 52.2 (CO₂CH₃), 50.0 (OCH₂CH₂N), 20.8, 20.7 (2 COCH₃) et 20.6 (2 COCH₃) ppm; SM-ESI (C₂₀H₂₇N₃O₁₂): trouvé [M - aglycone]⁺ = 331.4 (calc 331.1), [M + H]⁺ = 502.4 (calc 502.2), [M + Na]⁺ = 524.4 (calc 524.1), [M + H + Na]⁺ = 525.4 (calc 525.2), [2M + H]⁺ = 1003.4 (calc 1003.3), [2M + Na]⁺ = 1025.4 (calc 1025.3), [2M + H + Na]⁺ = 1026.3 (calc 1026.3).



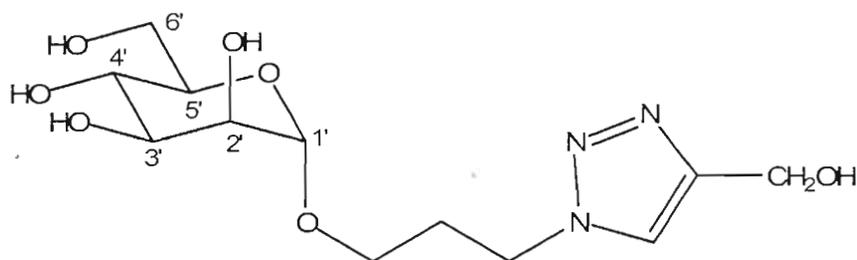
1-(2-(α -D-Mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (15): Le 1-(2-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (14) (53.0 mg, 0.1057 mmol) est dissous dans 0.50 mL de MeOH sec et 3 gouttes de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutées. Après 30 min sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le 1-(2-(α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (15) pur sous forme de poudre blanche (36.6 mg, 0.1038 mmol, 99 %). $[\alpha]_D^{20} + 39.8$ (c 0.9, CH₃OH); R_f 0.04 (1:19 MeOH-CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 8.48 (s, 1 H, CH=C), 4.66 (br s, 1 H, H-1'), 4.60 (dd, 2 H, J_{vic} 4.1, J_{vic} 6.9 Hz, OCH₂CH₂N), 3.99 (ddd, 1 H, J_{vic} 4.1, J_{vic} 6.9, J_{gem} 10.7 Hz, OCH₂CH₂N), 3.84-3.77 (m, 4 H, OCH₂CH₂N, CO₂CH₃), 3.72 (dd, 1 H, $J_{1'2'}$ 1.6, $J_{2'3'}$ 3.0 Hz, H-2'), 3.60 (dd, 1 H,

$J_{5',6'a}$ 2.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.1 Hz, H-6'a), 3.53-3.40 (m, 2 H, H-3', H-6'b), 3.43 (t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.9 Hz, H-4') et 2.92 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 2.5, $J_{5',6'b}$ 5.8, $J_{4',5'}$ 9.3 Hz, H-5') ppm; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , éch. D $_2$ O): δ 8.78 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.80 (m, 2 H, éch. D $_2$ O, 2 OH), 4.75-4.66 (m, 3 H, OH, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$; m, 1 H, éch. D $_2$ O, OH), 4.64 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.4 Hz, H-1'), 4.51 (t, 1 H, éch. D $_2$ O, $J_{\text{CH}_2\text{-OH}}$ 5.8 Hz, OH^6), 4.02 (ddd, 1 H, J_{vic} 4.4, J_{vic} 6.3, J_{gem} 11.0 Hz, OCHHCH_2N), 3.87 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.86 (m, 1 H, OCHHCH_2N), 3.58 (dd \approx br d, 1 H, $J_{6'a,6'b}$ 11.5 Hz, H-6'a), 3.54 (dd \approx br s, 1 H, H-2'), 3.45 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 5.2, $J_{6'a,6'b}$ 11.5 Hz, H-6'b), 3.39-3.33 (m, 2 H, H-3', H-4') et 3.04 (ddd \approx m, 1 H, H-5') ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, D $_2$ O): δ 162.0 (CO_2CH_3), 138.7 ($\text{CH}=\text{C}$), 129.3 ($\text{CH}=\text{C}$), 99.2 (C-1'), 72.4 (C-5'), 70.0 (C-3'), 69.4 (C-2'), 65.9 (C-4') 64.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.2 (C-6'), 52.2 (CO_2CH_3) et 50.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 161.7 (CO_2CH_3), 139.5 ($\text{CH}=\text{C}$), 130.3 ($\text{CH}=\text{C}$), 100.8 (C-1'), 75.1 (C-5'), 71.8 (C-3'), 71.0 (C-2'), 67.6 (C-4') 65.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 62.1 (C-6'), 52.7 (CO_2CH_3) et 50.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ppm; SM-ESI (C $_{12}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_8$): trouvé $[\text{M} + \text{H}]^+ = 334.4$ (calc 334.1), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 356.4$ (calc 356.1), $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 357.4$ (calc 357.1), $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 689.4$ (calc 689.2), $[2\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 690.4$ (calc 690.2).



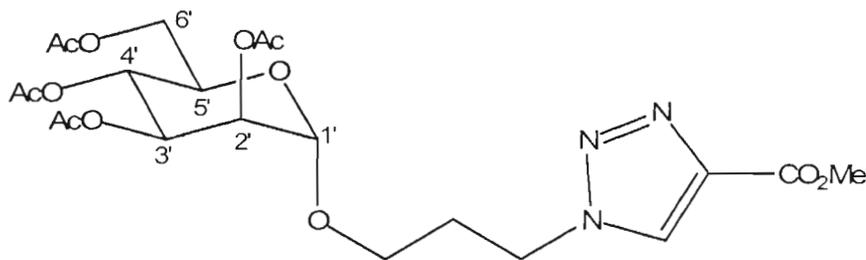
(1-(3-(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (16): Le 1-(3-azidopropyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**11**) (110.0 mg, 0.2550 mmol) est dissous dans 1.0 mL de THF. Du Cu^{II}SO $_4$ ·5H $_2$ O (2.2 mg, 0.0088 mmol, 3.5 mol %) et de l'ascorbate de sodium (19.0 mg, 0.0878 mmol, 0.38 équiv.) sont ajoutés au ballon et solubilisés par l'ajout de 1.0 mL d'H $_2$ O distillée. L'alcool propargylique (44.6 μ L, 42.8 mg, 0.7650 mmol, 3.0

équiv.) est ajouté à la mixture biphasique. La réaction est maintenue à reflux (75° C) pendant 24 h jusqu'à disparition complète du sucre de départ (R_f 0.82; 1:19 MeOH-CH₂Cl₂). Passé ce délai, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter et dilué avec 25 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 15 mL de NH₄Cl (aq.) sat., séchée au Na₂SO₄ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif avant d'être purifiée par chromatographie « flash » en utilisant 2 → 2.5 → 3.0 → 3.5 → 4 % de MeOH dans le CH₂Cl₂ comme éluant. Le (1-(3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1*H*-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (**16**) pur est obtenu sous forme de solide blanc (116.0 mg, 0.2380 mmol, 93%). $[\alpha]_D^{20} + 35.3$ (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.30 (1:19 MeOH-CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (s, 1 H, $\underline{CH=C}$), 5.26 (t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.9 Hz, H-4'), 5.21 (dd, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{3',4'}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.15 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6, $J_{2',3'}$ 3.0 Hz, H-2'), 4.79 (s, 2 H, $\underline{CH_2OH}$), 4.74 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6 Hz, H-1'), 4.50 (m, 2 H, OCH₂CH₂ $\underline{CH_2N}$), 4.26 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz, H-6'a), 4.08 (dd, 1H, $J_{5',6'b}$ 2.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz, H-6'b), 3.91 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.6, $J_{5',6'a}$ 5.5, $J_{4',5'}$ 9.9 Hz, H-5'), 3.75 (ddd, 1 H, J_{vic} 4.7, J_{vic} 6.6, J_{gem} 10.4 Hz, OCH \underline{H} CH₂CH₂N), 3.43 (ddd, 1 H, J_{vic} 4.7, J_{vic} 6.6, J_{gem} 10.4 Hz, OCH \underline{H} CH₂CH₂N), 3.38 (s, 1 H, \underline{OH}), 2.25 (m, 2 H, OCH₂ $\underline{CH_2}$ CH₂N), 2.15, 2.08, 2.05 et 2.00 (4s, 12 H, CO $\underline{CH_3}$) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 170.2, 170.1, 169.7 (4 $\underline{COCH_3}$), 148.0 ($\underline{CH=C}$), 122.1 ($\underline{CH=C}$) 97.7 (C-1'), 69.3 (C-2'), 69.0 (C-3'), 68.6 (C-5'), 65.9 (C-4'), 64.9 (OCH₂ $\underline{CH_2}$ CH₂N), 62.4 (C-6'), 56.4 ($\underline{CH_2OH}$), 47.4 (OCH₂CH₂ $\underline{CH_2N}$), 29.5 (OCH₂ $\underline{CH_2}$ CH₂N), 20.8 (CO $\underline{CH_3}$) et 20.7 (3 $\underline{COCH_3}$) ppm; SM-ESI (C₂₀H₂₉N₃O₁₁): trouvé $[M - aglycone]^+ = 331.4$ (calc 331.1), $[M + H]^+ = 488.4$ (calc 488.2), $[M + Na]^+ = 510.4$ (calc 510.2), $[M + H + Na]^+ = 511.4$ (calc 511.2), $[2M + Na]^+ = 997.4$ (calc 997.3).



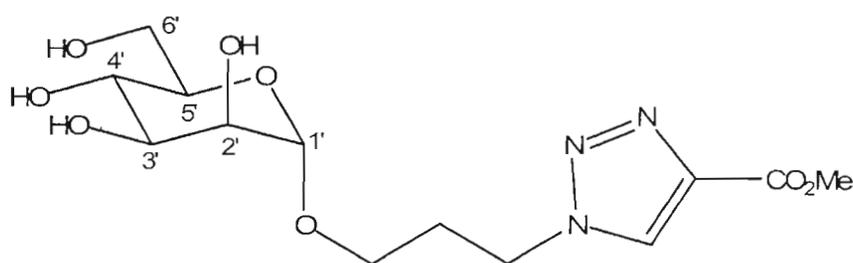
(1-(3-(α -D-Mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (17) :

Le (1-(3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (16) (68.3 mg, 0.1401 mmol) est dissous dans 0.70 mL de MeOH sec et 5 gouttes de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutées. Après 30 min sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le 1-(3-(α -D-mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (17) pur sous forme de poudre blanche (41.0 mg, 0.1284 mmol, 92 %). $[\alpha]_D^{20} + 54.3$ (c 0.9, CH₃OH); R_f 0.10 (2:23 H₂O-MeCN); RMN ¹H (75 MHz, DMSO-*d*₆, éch. D₂O); δ 7.97 (s, 1 H, CH=C), 5.16 (t, 1 H, éch. D₂O, $J_{\text{CH}_2\text{-OH}}$ 5.6 Hz, CH=CCH₂OH), 4.73 (m, 2 H, éch. D₂O, 2 OH), 4.59 (m, 1 H, éch. D₂O, OH), 4.57 (br s, 1 H, H-1'), 4.49 (s, 2 H, CH=CCH₂OH), 4.45 (t, 1 H, éch. D₂O, $J_{\text{CH}_2\text{-OH}}$ 6.0 Hz, OH⁶), 4.38 (t, 1 H, J_{vic} 7.0 Hz, OCH₂CH₂CHHN), 4.37 (t, 1 H, J_{vic} 6.9 Hz, OCH₂CH₂CHHN), 3.65-3.28 (m, 8 H, OCH₂CH₂CH₂N, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b) et 2.05 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₂N) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 148.0 (CH=C), 122.8 (CH=C) 100.0 (C-1'), 74.1 (C-5'), 71.0 (C-3'), 70.3 (C-2'), 67.0 (C-4'), 63.3 (OCH₂CH₂CH₂N), 61.2 (C-6'), 55.1 (CH₂OH), 46.7 (OCH₂CH₂CH₂N) et 29.9 (OCH₂CH₂CH₂N) ppm; SM-ESI (C₁₂H₂₁N₃O₇): trouvé $[M + H]^+ = 320.1$ (calc 320.1), $[M + Na]^+ = 342.2$ (calc 342.1), $[M + H + Na]^+ = 343.2$ (calc 343.1), $[2M + H]^+ = 639.0$ (calc 639.3), $[2M + Na]^+ = 661.0$ (calc 661.3), $[2M + H + Na]^+ = 662.0$ (calc 662.3).



1-(3-(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (18): Le 1-(3-azidopropyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**11**) (98.2 mg, 0.2276 mmol) est dissous dans 1.0 mL de THF. Du $\text{Cu}^{\text{II}}\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.6 mg, 0.0024 mmol, 1.0 mol %) et de l'ascorbate de sodium (4.5 mg, 0.0228 mmol, 0.10 équiv.) sont ajoutés au ballon et solubilisés par l'ajout de 1.0 mL d' H_2O distillée. Le propiolate de méthyle (28.5 μL , 28.7 mg, 0.3414 mmol, 1.5 équiv.) est ajouté à la mixture biphasique. La réaction est maintenue à reflux (70° C) pendant 24 h jusqu'à disparition du sucre de départ (R_f 0.82; 1:19 MeOH- CH_2Cl_2). Passé ce délai, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter et dilué avec 25 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 15 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ sat., séchée au Na_2SO_4 anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif avant d'être purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 0.5 \rightarrow 0.6 \rightarrow 0.7 \rightarrow **0.8** \rightarrow 0.9 \rightarrow 1.0 \rightarrow 1.4 % de MeOH dans le CH_2Cl_2 comme éluant. Le 1-(3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1*H*-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (**18**) pur est obtenu sous forme d'huile incolore (94.3 mg, 0.1829 mmol, 80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 38.1$ (c 1.0, CHCl_3); R_f 0.51 (1:19 MeOH- CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.32-5.24 (m, 3 H, H-3', H-4', H-2'), 4.80 (d, 1 H, $J_{1',2'} 1.4$ Hz, H-1'), 4.56 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.28 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} 5.5$, $J_{6'a,6'b} 12.4$ Hz, H-6'a), 4.08 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} 2.5$, $J_{6'a,6'b} 12.4$ Hz, H-6'b), 3.95 (m, 4 H, H-5' et CO_2CH_3), 3.75 (ddd, 1 H, $J_{\text{vic}} 4.7$, $J_{\text{vic}} 6.6$, $J_{\text{gem}} 10.4$ Hz, $\text{OCHHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 (ddd, 1 H, $J_{\text{vic}} 4.7$, $J_{\text{vic}} 6.6$, $J_{\text{gem}} 10.2$ Hz, $\text{OCHHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.28 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.15, 2.08, 2.05 et 2.00 (4s, 12 H, COCH_3) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 170.0, 169.9, 169.7 (4 COCH_3), 161.0 (CO_2CH_3), 140.1 ($\text{CH}=\text{C}$), 127.7 ($\text{CH}=\text{C}$) 97.7

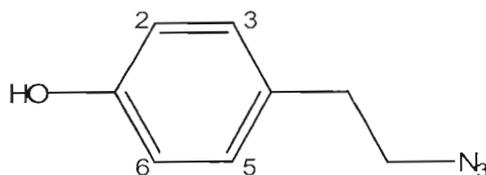
(C-1'), 69.3 (C-2'), 68.9 (C-3'), 68.8 (C-5'), 65.9 (C-4'), 64.3 (OCH₂CH₂CH₂N), 62.4 (C-6'), 47.4 (OCH₂CH₂CH₂N), 29.8 (OCH₂CH₂CH₂N), 20.8 (COCH₃) et 20.7 (3 COCH₃) ppm; SM-ESI (C₂₁H₂₉N₃O₁₂): trouvé [M - aglycone]⁺ = 331.4 (calc 331.1), [M + H]⁺ = 516.4 (calc 516.2), [M + Na]⁺ = 538.4 (calc 538.2), [M + H + Na]⁺ = 539.4 (calc 539.2), [2M + Na]⁺ = 1053.4 (calc 1053.3), [2M + H + Na]⁺ = 1054.4 (calc 1054.3).



1-(3-(α -D-Mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (19): Le 1-(3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (18) (73.9 mg, 0.1434 mmol) est dissous dans 0.70 mL de MeOH sec et 5 gouttes de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutées. Après 30 min sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le 1-(3-(α -D-mannopyranosyloxy)prop-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (19) pur sous forme de poudre blanche (40.2 mg, 0.1157 mmol, 81 %). $[\alpha]_D^{20} + 51.9$ (c 1.2, CH₃OH); R_f 0.21 (2:13 H₂O-MeCN); RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 8.45 (s, 1 H, CH=C), 4.61 (br s, 1 H, H-1'), 4.48 (br t, 2 H, J_{vic} 6.4 Hz, OCH₂CH₂CH₂N), 3.81 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.71-3.35 (m, 8 H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b, OCH₂CH₂CH₂N) et 2.13 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₂N) ppm; RMN ¹H (75 MHz, DMSO-d₆, éch. D₂O): δ 8.81 (s, 1 H, CH=C), 4.71 (d, 1 H, éch. D₂O, J_{CH-OH} 3.8 Hz, OH), 4.70 (d, 1 H, éch. D₂O, J_{CH-OH} 4.9 Hz, OH), 4.57 (br s, 1 H, H-1'), 4.55 (br s, 1 H, éch. D₂O, OH), 4.48 (t, 1 H, J_{vic} 7.1 Hz, OCH₂CH₂CH₂N), 4.47 (t, 1 H, J_{vic} 6.9 Hz, OCH₂CH₂CH₂N), (t, 1 H, éch. D₂O, J_{CH_2-OH} 6.0 Hz, OH^b), 3.82 (s, 3 H, CO₂CH₃),

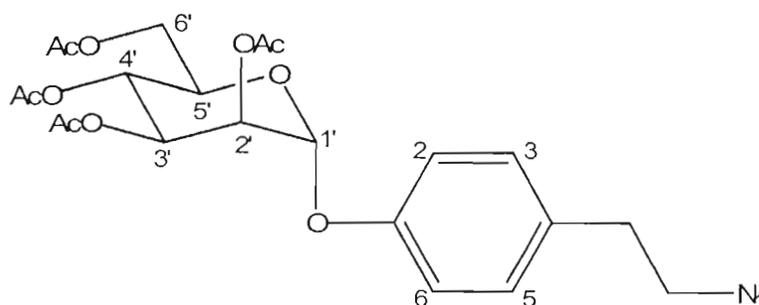
3.64-3.24 (m, 8 H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b, OCH₂CH₂CH₂N) et 2.10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₂N) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): 162.9 (C=O), 140.7 (CH=C), 130.0 (CH=C), 100.5 (C-1'), 73.4 (C-5'), 71.2 (C-3'), 70.6 (C-2'), 67.4 (C-4'), 65.2 (OCH₂CH₂CH₂N), 61.5 (C-6'), 53.3 (CO₂CH₃), 49.0 (OCH₂CH₂CH₂N) et 29.7 (OCH₂CH₂CH₂N) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 160.8 (C=O), 138.6 (CH=C), 129.1 (CH=C), 100.0 (C-1'), 74.1 (C-5'), 71.0 (C-3'), 70.2 (C-2'), 67.0 (C-4'), 63.2 (OCH₂CH₂CH₂N), 61.2 (C-6'), 51.7 (CO₂CH₃), 47.3 (OCH₂CH₂CH₂N) et 29.5 (OCH₂CH₂CH₂N) ppm; SM-ESI (C₁₃H₂₁N₃O₈): trouvé [M + 2H + Na]²⁺ = 186.2 (calc 186.1), [M + H]⁺ = 348.2 (calc 348.1), [M + Na]⁺ = 370.3 (calc 370.1), [M + H + Na]⁺ = 371.3 (calc 371.1), [2M + Na]⁺ = 717.0 (calc 717.3), [2M + H + Na]⁺ = 718.0 (calc 718.3).

6.3.2.2 Synthèse de *O*-arylalkyl α-D-mannopyranosides possédant une extrémité triazole



4-(2-Azidoéthyl)phénol (21): La tyramine (20), un produit disponible commercialement, est convertie en 4-(2-azidoéthyl)phénol (21) par la réaction de diazotransfert dans les conditions suivantes : Dans un premier temps, une solution fraîche de TfN₃ 0.37 M dans le CH₂Cl₂ est préparée en suivant la procédure de Lundquist et Pelletier⁶⁴. La tyramine (1.500 g, 10.93 mmol) est combinée avec du K₂CO₃ (2.267 g, 16.40 mmol, 1.5 équiv.) et du Cu^{II}SO₄·5H₂O (27.3 mg, 0.109 mmol, 10 mol %) dans un mélange de 35.3 mL d'H₂O distillée et de 70.6 mL de MeOH. La solution organique de TfN₃ (59.0 mL, 0.37 M dans le CH₂Cl₂, 21.8 mmol, 2.0 équiv.) est ajoutée au milieu réactionnel et laissée sous agitation magnétique à t.p. durant toute la nuit. Passé ce délai, les solvants organiques sont retirés à l'évaporateur rotatif

puis à la pompe, sous pression réduite. Le résidu aqueux est transféré dans une ampoule à décanter, extrait 4 fois à l'AcOEt et la fraction organique combinée est lavée au $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ 1.0M, au $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq.})}$ sat. (pour éliminer le sous-produit TfNH_2), séchée au Na_2SO_4 anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'huile brute obtenue est ensuite purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 1:7 Et₂O-hexanes comme éluant pour obtenir le 4-(2-azidoéthyl)phénol **21** pur sous forme d'huile incolore (1.462 g, 8.959 mmol, 82 % ; d 1.4 g/mL). R_f 0.32 (1:4 AcOEt-hexanes); IR (film, NaCl): 3595 (νOH , libre), 3383 (νOH , liaison-H), 3023 (νCH -aryle), 2931, 2871 (νCH -alkyle), 2104 ($\nu\text{CN}=\text{N}=\text{N}$ azoture), 1616, 1516 ($\nu\text{C}=\text{C}$ Ar), 1440, 1337 (δCH -alkyle), 1256, 1216 ($\nu\text{C}-\text{O}$), 756 et 732 (δCH -aryle) cm^{-1} ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (sext, 2 H, J_{ortho} 8.5 Hz, H-3Ar, H-5Ar), 6.80 (sext, 2 H, J_{ortho} 8.5 Hz, H-2Ar, H-6Ar), 5.44 (br s, 1 H ArOH), 3.47 (t, 2 H, J_{vic} 7.1 Hz, CH_2N_3) et 2.84 (t, 2 H, J_{vic} 7.3 Hz, Ar CH_2) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 154.0 (C-1 Ph), 130.0 (C-4Ph), 129.8 (C-3Ph, C-5Ph), 115.4 (C-2Ph, C-6Ph), 52.4 (CCH_2N_3) et 34.1 (Ar CH_2) ppm; SM-ESI ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$): trouvé $[\text{M} - \text{H}]^+ = 162.07$ (calc 162.07), $[\text{M} - 2 \text{H}]^+ = 161.07$ (calc 161.06).



4-(2-Azidoéthyl)phényl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside (**22**):

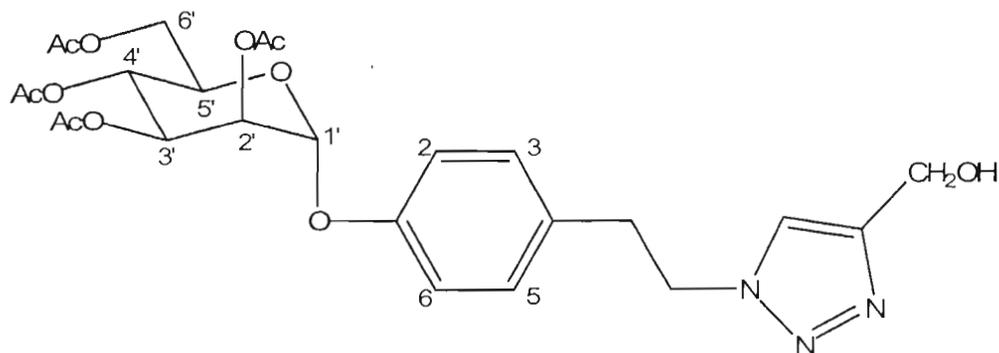
1) Le 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl- α/β -D-mannopyranoside (**1**) (1.715 g, 4.394 mmol) est dissous dans 17 mL de CH_2Cl_2 sous atmosphère d'azote et agitation magnétique. De la morpholine (1.54 mL, 1.531 g, 17.57 mmol, 4.0 équiv.) est ajoutée et la mixture qui est ensuite chauffée à 65° C pendant 2 h. Suite à la disparition complète du sucre de départ, le milieu réactionnel est refroidi à t.p. et est ensuite transféré dans une

ampoule à décanter. Cette phase organique est lavée avec du $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ 1.0 M (2 x 24 mL), puis avec H_2O distillée (3 x 12 mL). Après séchage au Na_2SO_4 anh. et concentration à l'évaporateur rotatif, le produit est laissé sous la pompe à pression réduite durant toute la nuit pour l'obtention du 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α/β -D-mannopyranose (R_f 0.25 in 2:3 AcOEt-tol. + 1% Et_3N) brut sous forme d'huile légèrement jaunâtre qui sera directement utilisée pour l'étape suivante.

2) Le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α/β -D-mannopyranose brut et sec est dissous dans 9.2 mL de CH_2Cl_2 distillé, sous atmosphère d'azote et agitation magnétique. Du trichloroacétonitrile (1.82 mL, 2.616 g, 18.11 mmol, 4.12 équiv.) est ajouté au milieu, suivi de l'addition d'une quantité catalytique (3 gouttes) de DBU. Passé 30 min, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, et le DBU résiduel est co-évaporé avec du toluène distillé. L'huile résiduelle est laissée sous pompe (avec agitation magnétique) pour donner le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α/β -D-mannopyranosyl trichloroacetimidate (R_f 0.56 in 2:3 AcOEt-tol. + 1% Et_3N) brut (ce produit est très sensible à l'humidité de l'air) qui est utilisé sans délai pour l'étape finale de glycosidation.

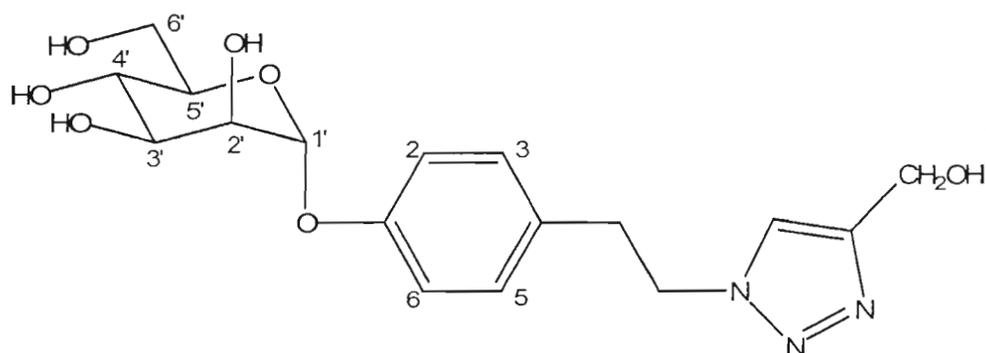
3) L'imidate brut est gardé sous atmosphère d'azote et dissous dans 4.63 mL de CH_2Cl_2 distillé. Le 4-(2-azidoéthyl)phénol (**21**) (0.676 mL, 0.946 g, 5.797 mmol, 1.3 équiv.) est ajouté à la mixture qui est ensuite refroidie à 0° C. La glycosidation de Schmidt⁶⁹ est initiée par l'addition (goutte à goutte) de 455 μL de $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ (0.524 mg, 3.623 mmol, 0.8 équiv.). Une heure plus tard, la conversion complète de l'imidate est confirmée par CCM. Le milieu réactionnel est dilué avec 20 mL de CH_2Cl_2 , transféré dans une ampoule à décanter, et lavé successivement avec 2 x 25 mL de $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq.})}$ sat., puis avec 25 mL de H_2O . La phase organique est séchée au Na_2SO_4 anh., concentrée à l'évaporateur rotatif et le produit brut est purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 1:3 AcOEt-hexanes comme éluant pour obtenir le 4-(2-azidoéthyl)phényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**22**) pur sous forme de solide blanc (1.433 g, 2.904 mmol, 66 % pour 3 étapes). $[\alpha]_D^{20} + 66.6$ (c 1.0, CHCl_3); R_f 0.60 (2:3 AcOEt-tol. + 1% Et_3N); IR (film, NaCl): 3027

(ν CH-aryle), 2960, 2931, 2872 (ν CH-alkyle), 2100 (ν CN=N=N azoture), 1752 (ν C=O ester), 1653, 1558, 1509 (ν C=C Ar), 1371 (δ CH-alkyle), 1222 (ν C-O) et 756 (δ CH-aryle) cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.15 (sext, 2 H, J_{ortho} 8.8 Hz, H-3Ar, H-5Ar), 7.04 (sext, 2 H, J_{ortho} 8.8 Hz, H-2Ar, H-6Ar), 5.54 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.6, $J_{3',4'}$ 10.2 Hz, H-3'), 5.50 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.9 Hz, H-1'), 5.42 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.9, $J_{2',3'}$ 3.6 Hz, H-2'), 5.37 (t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 10.2 Hz, H-4'), 4.29 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.1, $J_{6'a,6'b}$ 12.2 Hz, H-6'a), 4.13-4.04 (m, 2 H, H-6'b et H-5'), 3.47 (t, 2 H, J_{vic} 7.1 Hz, CH_2N_3), 2.84 (t, 2 H, J_{vic} 7.1 Hz, ArCH_2), 2.20, 2.05, 2.04 et 2.03 (4s, 12 H, COCH_3) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.5 (COCH_3), 169.9 (2 COCH_3), 169.7 (COCH_3), 154.5 (C-1Ph), 132.6 (C-4Ph), 129.9 (C-3Ph, C-5Ph), 116.6 (C-3Ph, C-6Ph), 95.8 (C-1'), 69.4 (C-2'), 69.1 (C-3'), 68.8 (C-5'), 65.9 (C-4'), 62.1 (C-6'), 52.5 (CH_2N_3), 34.5 (ArCH_2), 20.8 (COCH_3), 20.7 (2 COCH_3) et 20.6 (COCH_3) ppm; SM-ESI ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{10}$): trouvé [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 516.16 (calc 516.16).

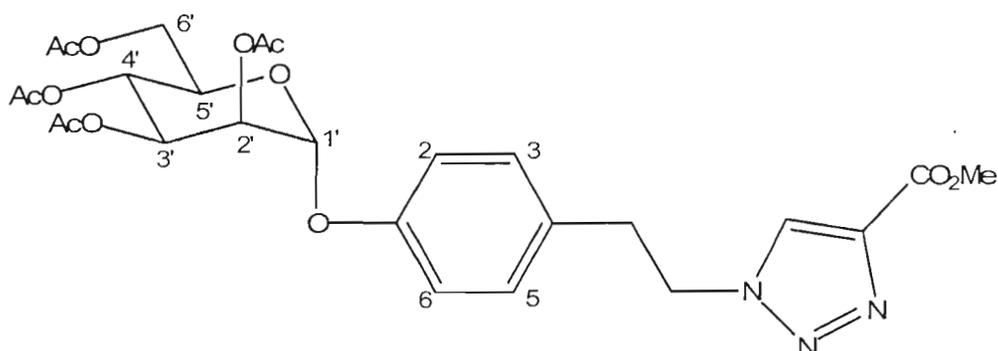


(1-(2-(4-(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1*H*-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (23): Le 4-(2-azidoéthyl)phényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**22**) (122.8 mg, 0.2488 mmol) est dissous dans 1.0 mL de THF. Du $\text{Cu}^{\text{II}}\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1.9 mg, 7.45 μmol , 3.0 mol %) et de l'ascorbate de sodium (4.9 mg, 0.0247 mmol, 0.10 équiv.) sont ajoutés au ballon et solubilisés par l'ajout de 1.0 mL d' H_2O distillée. L'alcool propargylique (21.8 μL , 20.9 mg, 0.3733 mmol, 1.5 équiv.) est ajouté à la mixture biphasique. La réaction est maintenue à reflux (80° C) pendant 16 h, jusqu'à disparition complète de l'azoture de départ (R_f 0.82; 1:19

MeOH-CH₂Cl₂). Passé ce délai, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter et dilué avec 25 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 15 mL de NH₄Cl (aq.) sat., séchée au Na₂SO₄ anh. et concentrée avant d'être purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 1 → 2.5 → 3.0 → 3.5 % de MeOH dans le CH₂Cl₂ comme éluant. Le (1-(2-(4-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1*H*-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (**23**) est obtenu pur sous forme de solide blanc (112.2 mg, 0.2042 mmol, 82 %). $[\alpha]_{20}^D + 48.7$ (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.34 (1:19 MeOH-CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (s, 1 H, $\underline{CH=CCH_2O}$), 7.02 (m, 4 H, H-Ar), 5.54 (dd, $J_{2',3'}$ 3.6, $J_{3',4'}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.48 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6 Hz, H-1'), 5.42 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6, $J_{2',3'}$ 3.6 Hz, H-2'), 5.37 (t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 10.0 Hz, H-4'), 4.75 (s, 2 H, $\underline{CH_2OH}$), 4.55 (t, 2 H, J_{vic} 7.1 Hz, ArCH₂ $\underline{CH_2N}$), 4.27 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.6 Hz, H-6'a), 4.11-4.04 (m, 2 H, H-5', H-6'b), 3.25 (br s, 1 H, $\underline{CH_2OH}$), 3.17 (t, 2 H, J_{vic} 7.1 Hz, ArCH₂ $\underline{CH_2N}$), 2.19, 2.05, 2.034 et 2.031 (4s, 12 H, CO $\underline{CH_3}$) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 170.0, 169.9, 169.7 (4 $\underline{COCH_3}$), 154.7 (C-1Ph), 147.4 (CH= $\underline{CCH_2O}$), 131.4 (C-4Ph), 129.8 (C-3 Ph, C-5Ph), 122.1 ($\underline{CH=CCH_2O}$), 116.8 (C-2Ph, C-6Ph), 95.9 (C-1'), 69.3 (C-2'), 69.0 (C-3'), 68.8 (C-5'), 65.9 (C-4'), 62.1 (C-6'), 56.2 ($\underline{CH_2OH}$), 51.7 (ArCH₂ $\underline{CH_2N}$), 35.8 (Ar $\underline{CH_2CH_2N}$), 20.8 (CO $\underline{CH_3}$) et 20.6 (3 CO $\underline{CH_3}$) ppm; SM-ESI (C₂₅H₃₁N₃O₁₁): trouvé $[M - \text{aglycone}]^+ = 331.4$ (calc 331.1), $[M + H]^+ = 550.4$ (calc 550.2), $[M + Na]^+ = 572.4$ (calc 572.2), $[M + H + Na]^+ = 573.4$ (calc 573.2), $[2M + H]^+ = 1099.4$ (calc 1099.4), $[2M + Na]^+ = 1021.4$ (calc 1021.4), $[2M + H + Na]^+ = 1022.4$ (calc 1022.4).

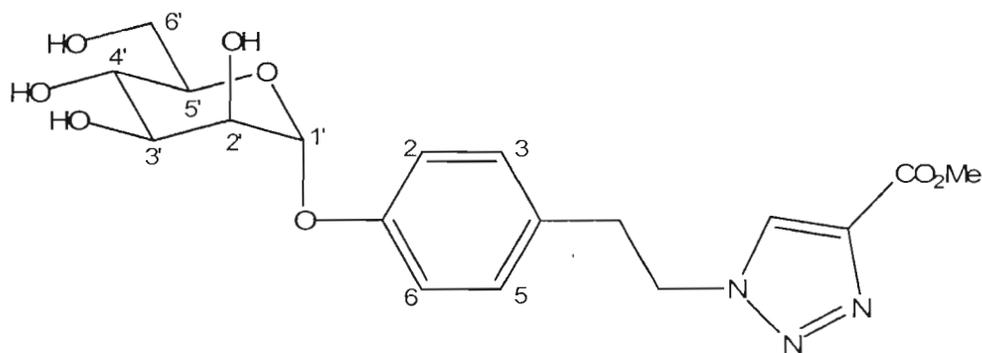


(1-(2-(4-(α -D-Mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (24): Le (1-(2-(4-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (23) (87.7 mg, 0.1596 mmol) est dissous dans 0.90 mL de MeOH sec et 8 gouttes de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutées. Après 2 h sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le (1-(2-(4-(α -D-mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)méthanol (24) pur sous forme de poudre blanche (48.2 mg, 0.1264 mmol, 79 %). $[\alpha]_D^{20} + 92.2$ (c 1.2, CH₃OH); R_f 0.22 (2:23 H₂O-MeCN); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, éch. D₂O): δ 7.94 (s, 1 H, $\underline{CH=CCH_2O}$), 7.16 (d, 2 H, J_{ortho} 8.2 Hz, H-3 Ar, H-5 Ar), 7.02 (d, 2 H, J_{ortho} 8.2 Hz, H-2 Ar, H-6 Ar), 5.36 (d \approx br d, 1 H, H-1'), 5.23 (t, 1 H, éch. D₂O, J_{CH_2-OH} 5.6 Hz, $\underline{CH=CH_2OH}$), 5.08 (d, 1 H, éch. D₂O, J_{CH-OH} 4.4 Hz, \underline{OH}), 4.90 (d, 1 H, éch. D₂O, J_{CH-OH} 5.5 Hz, \underline{OH}), 4.81 (d, 1 H, éch. D₂O, J_{CH-OH} 5.8 Hz, \underline{OH}), 4.58 (t, 2 H, J_{vic} 7.4 Hz, $\underline{ArCH_2CH_2N}$), 4.53 (s, 2 H, $\underline{CH=CH_2OH}$), 4.52 (m, 1 H, éch. D₂O, \underline{OH}^b), 3.85 (dd \approx br s, 1 H, H-2'), 3.72 (dd, 1 H, $J_{2',3'} 3.3$, $J_{3',4'} 9.1$ Hz, H-3'), 3.60-3.44 (m, 3 H, H-4', H-6'a, H-6'b), 3.42 (ddd \approx m, 1 H, H-5') et 3.12 (t, 2 H, J_{vic} 7.4 Hz, $\underline{ArCH_2CH_2N}$) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 156.2 (C-1Ph), 148.8 ($\underline{CH=CCH_2O}$), 132.1 (C-4Ph), 130.7 (C-3 Ph, C-5Ph), 123.7 ($\underline{CH=CCH_2O}$), 117.9 (C-2Ph, C-6Ph), 100.1 (C-1'), 75.9 (C-5'), 71.7 (C-3'), 71.2 (C-2'), 67.8 (C-4'), 62.1 (C-6'), 56.1 ($\underline{CH_2OH}$), 51.4 ($\underline{ArCH_2CH_2N}$) et 36.0 ($\underline{ArCH_2CH_2N}$) ppm; SM-ESI (C₁₇H₂₃N₃O₇): trouvé $[M + H]^+ = 383.3$ (calc 382.2), $[M + 2H]^+ = 383.3$ (calc 383.2).



1-(2-(4-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (25**):** Le 4-(2-azidoéthyl)phényl 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranoside (**22**) (149.2 mg, 0.3023 mmol) est dissous dans 1.0 mL de THF. Du $\text{Cu}^{\text{II}}\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mg, 60.0 μmol , 2.0 mol %) et de l'ascorbate de sodium (12.0 mg, 0.0606 mmol, 0.20 équiv.) sont ajoutés au ballon et solubilisés en ajoutant 1.0 mL d' H_2O distillée. Le propiolate de méthyle (75.8 μL , 76.2 mg, 0.9070 mmol, 3.0 équiv.) est ajouté à la mixture biphasique. La réaction est maintenue à reflux (80° C) pendant 24 h, jusqu'à disparition de l'azoture de départ (R_f 0.82; 1:19 MeOH- CH_2Cl_2). Passé ce délai, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter et dilué avec 25 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 15 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ sat, séchée au Na_2SO_4 anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif avant d'être purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 0.25 \rightarrow 0.5 \rightarrow 0.75 \rightarrow 1.0 \rightarrow 1.25 % de MeOH dans le CH_2Cl_2 comme éluant. Le 1-(2-(4-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (**25**) est obtenu pur sous forme de solide blanc (172.1 mg, 0.2980 mmol, 99%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 46.4$ (c 1.0, CHCl_3); R_f 0.50 (1:19 MeOH- CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{CCO}_2\text{Me}$), 7.01 (br s, 4 H, H-Ar), 5.54 (dd, $J_{2',3'}$ 3.6, $J_{3',4'}$ 10.2 Hz, H-3'), 5.48 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.9 Hz, H-1'), 5.42 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.9, $J_{2',3'}$ 3.6 Hz, H-2'), 5.37 (t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 10.2 Hz, H-4'), 4.61 (t, 2 H, J_{vic} 7.1 Hz, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.28 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.2, $J_{6'a,6'b}$ 12.6 Hz, H-6'a), 4.11-4.03 (m, 2 H, H-5', H-6'b), 3.93 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.20 (t, 2 H, J_{vic} 7.1 Hz, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.19, 2.04, 2.035 et 2.028 (4s, 12 H, COCH_3) ppm; RMN ^{13}C (75

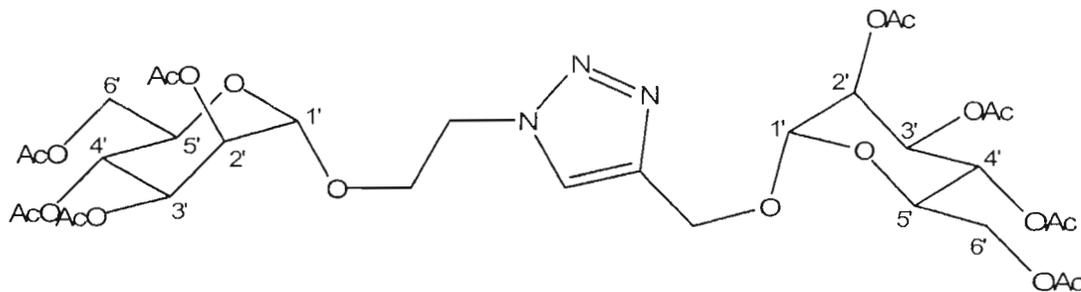
MHz, CDCl₃): δ 170.5 ($\underline{\text{COCH}_3}$), 169.9 (2 $\underline{\text{COCH}_3}$), 169.7 ($\underline{\text{COCH}_3}$), 161.0 ($\underline{\text{CO}_2\text{CH}_3}$), 154.9 (C-1Ph), 139.7 ($\text{CH}=\underline{\text{CCO}_2\text{CH}_3}$), 130.9 (C-4Ph), 129.8 (C-3Ph, C-5Ph), 127.7 ($\underline{\text{CH}}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$), 116.9 (C-2Ph, C-6Ph), 95.9 (C-1'), 69.3 (C-2'), 69.1 (C-3'), 68.8 (C-5'), 65.8 (C-4'), 62.0 (C-6'), 52.2 ($\text{CO}_2\underline{\text{CH}_3}$), 52.0 ($\text{ArCH}_2\underline{\text{CH}_2\text{N}}$), 35.6 ($\text{ArCH}_2\underline{\text{CH}_2\text{N}}$), 20.8 (COCH_3) et 20.6 (3 COCH_3) ppm; SM-ESI (C₂₆H₃₁N₃O₁₂): trouvé $[\text{M} - \text{aglycone}]^+ = 331.4$ (calc 331.1), $[\text{M} + \text{H}]^+ = 578.4$ (calc 578.2), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 600.3$ (calc 600.2), $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 601.3$ (calc 601.2), $[2\text{M} + \text{H}]^+ = 1155.3$ (calc 1155.4), $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 1177.3$ (calc 1177.4), $[2\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 1178.3$ (calc 1178.4).



1-(2-(4-(α -D-Mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (26) : Le 1-(2-(4-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (25) (81.5 mg, 0.1411 mmol) est dissous dans 0.80 mL de MeOH sec et 6 gouttes de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutées. Après 2 h sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-O-acétylation de Zemplén pour obtenir le 1-(2-(4-(α -D-mannopyranosyloxy)phén-1-yl)éth-1-yl)-1H-[1,2,3]-triazole-4-carboxylate de méthyle (26) pur sous forme de poudre blanche (50.3 mg, 0.1229 mmol, 87 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 97.0$ (c 1.0, CH₃OH); R_f 0.45 (2:23 H₂O-MeCN); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, éch. D₂O): δ 8.75 (s, 1 H, $\underline{\text{CH}}=\text{CCH}_2\text{O}$), 7.13 (d, 2 H, J_{ortho} 8.5 Hz, H-3 Ar, H-5 Ar), 7.02 (d, 2 H, J_{ortho} 8.5 Hz, H-2 Ar, H-6 Ar), 5.35 (d \approx br d, 1 H, H-1'), 5.06 (d \approx br s, 1 H, éch. D₂O, $\underline{\text{OH}}$), 4.88

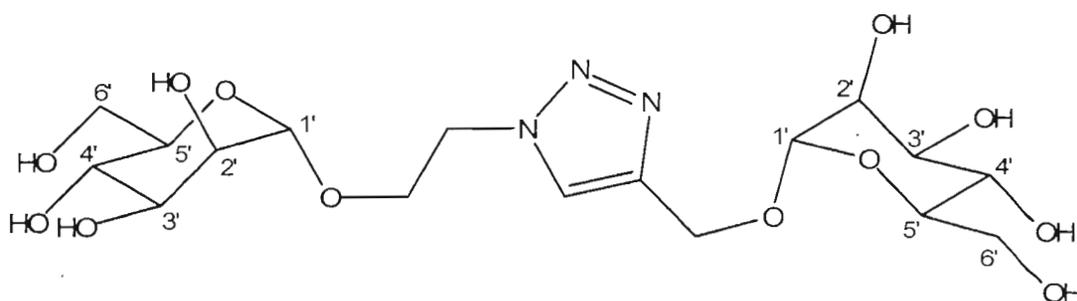
(d \approx br s, 1 H, éch. D₂O, OH), 4.82 (d \approx br s, 1 H, éch. D₂O, OH), 4.68 (t, 2 H, J_{vic} 7.1 Hz, ArCH₂CH₂N), 4.50 (dd \approx t, 1 H, J_{CH_2-OH} 5.5 Hz, OH⁶), 3.85 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.84 (dd \approx br s, 1 H, H-2'), 3.71 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{3',4'}$ 9.1 Hz, H-3'), 3.59-3.49 (m, 3 H, H-4', H-6'a, H-6'b), 3.41 (ddd \approx m, 1 H, H-5') et 3.17 (t, 2 H, J_{vic} 7.1 Hz, ArCH₂CH₂N) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 161.8 (CO₂CH₃), 156.2 (C-1Ph), 139.4 (CH=CCO₂CH₃), 131.6 (C-4Ph), 130.7 (C-3Ph, C-5Ph), 130.0 (CH=CCO₂CH₃), 117.8 (C-2Ph, C-6Ph), 100.0 (C-1'), 75.8 (C-5'), 71.7 (C-3'), 71.1 (C-2'), 67.7 (C-4'), 62.0 (C-6'), 52.7 (CO₂CH₃), 51.9 (ArCH₂CH₂N) et 35.6 (ArCH₂CH₂N) ppm; SM-ESI (C₁₈H₂₃N₃O₈): trouvé [M + H]⁺ = 410.2 (calc 410.2), [M + Na]⁺ = 432.2 (calc 432.1), [M + H + Na]⁺ = 433.2 (calc 433.1), [2M + Na]⁺ = 840.9 (calc 841.3), [2M + H + Na]⁺ = 842.0 (calc 842.3).

6.3.2.3 Synthèse de motifs multivalents d' α -D-mannopyranosides par Click-Chemistry



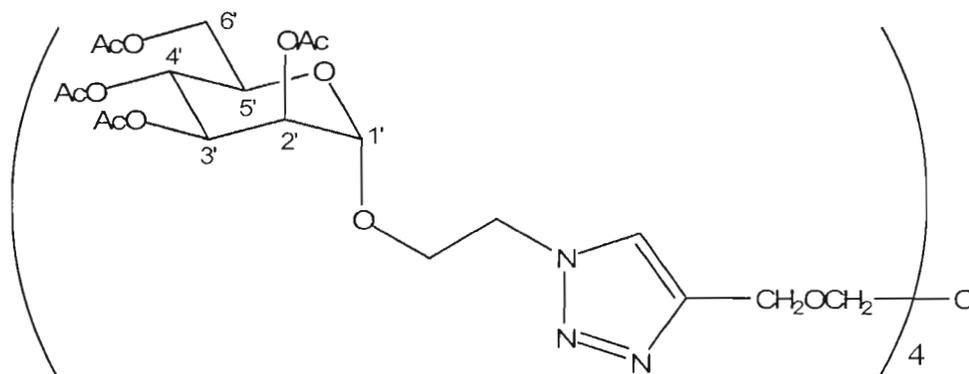
1-(2-(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-4-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxyméthyl)-1*H*-[1,2,3]-triazole (28) : Le 1-(2-azidoéthyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**10**) (115.9 mg, 0.2777 mmol, 1.0 équiv.) est dissous dans 1.0 mL de THF. Du Cu^I (1.3 mg, 0.0088 mmol, 3.5 mol %), de la DIPEA (48.4 μ L, 35.9 mg, 0.2777 mmol, 1.0 équiv.) et du 1-(2-propynyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**27**) (107.3 mg, 0.2777 mmol, 1.0 équiv.) sont ajoutés au mélange réactionnel. La réaction est maintenue sous agitation magnétique à t.p. pendant 24 h jusqu'à la disparition complète de l'azoture

(R_f 0.52; 3:2 AcOEt-hexanes) et de l'alcyne (R_f 0.62; 3:2 AcOEt-hexanes) de départ. Passé ce délai, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter et dilué avec 25 mL d'AcOEt. La phase organique est ensuite lavée avec 15 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ sat., séchée au Na_2SO_4 anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif avant d'être purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 20 → 60 → 70 → 80 → 90 → 100 % d'AcOEt dans l'hexane comme éluant. Le dimannoside (**28**) pur est obtenu sous forme de solide blanc (176.2 mg, 0.2192 mmol, 79%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 42.0$ (c 1.05, CHCl_3); R_f 0.07 (3:2 AcOEt-hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.36-5.17 (m, 6 H, 2 H-3', 2 H-4', 2 H-2'), 4.99 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6 Hz, 1 H-1') 4.87 (d, 1 H, J_{gem} 12.4 Hz, $\text{CH}=\text{CCHHO}$), 4.80 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.6 Hz, 1 H-1'), 4.69 (d, 1 H, J_{gem} 12.4 Hz, $\text{CH}=\text{CCHHO}$), 4.62 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.31 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.2, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz, 1 H-6'a), 4.21 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 5.2, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz, 1 H-6'a) 4.17-4.07 (m, 3 H, 1 H-5', 1 H-6'b, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.05 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz, 1 H-6'b), 3.89 (dt, 1 H, J_{vic} 5.2, J_{gem} 10.7 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.39 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 2.5, $J_{5',6'a}$ 5.2, $J_{4',5'}$ 9.9 Hz, 1 H-5'), 2.15, 2.13, 2.12, 2.10, 2.04, 2.03, 1.99 et 1.97 (8s, 24 H, COCH_3) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.5, 170.3 (2 COCH_3), 169.7 (3 COCH_3), 169.6, 169.5, 169.4 (3 COCH_3), 143.5 ($\text{CH}=\text{C}$), 124.2 ($\text{CH}=\text{C}$) 97.2, 96.8 (2 C-1'), 69.2 (1 C-2') 69.0 (1 C-3'), 68.8 (1 C-2', 1 C-3'), 68.5, 68.4 (2 C-5'), 65.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 65.8, 65.5 (2 C-4'), 62.1, 62.0 (2 C-6'), 60.7 ($\text{CH}=\text{CCH}_2\text{O}$), 49.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 20.6 (3 COCH_3), 20.5 (2 COCH_3) et 20.4 (3 COCH_3) ppm; SM-ESI ($\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{20}$): trouvé $[\text{M} - \text{aglycone}]^+ = 331.0$ (calc 331.1), $[\text{M}]^+ = 803.3$ (calc 803.3), $[\text{M} + \text{H}]^+ = 804.3$ (calc 804.3), $[\text{M} + 2\text{H}]^+ = 805.3$ (calc 805.3), $[\text{M} + 3\text{H}]^+ = 806.2$ (calc 806.3), $[\text{M} + 4\text{H}]^+ = 807.2$ (calc 807.3), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 826.3$ (calc 826.2), $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 827.3$ (calc 827.3), $[\text{M} + 2\text{H} + \text{Na}]^+ = 828.3$ (calc 828.3), $[\text{M} + 3\text{H} + \text{Na}]^+ = 829.3$ (calc 829.3), $[2\text{M}]^+ = 1606.5$ (calc 1606.5).



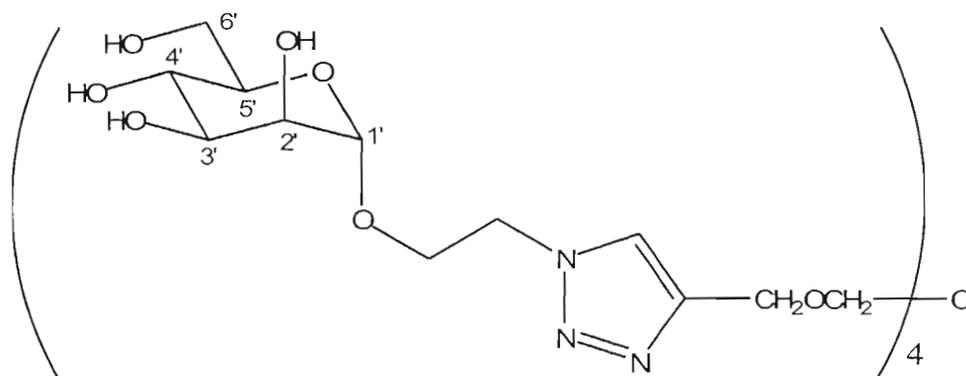
1-(2-(α -D-Mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-4-(α -D-mannopyranosyloxyméthyl)-1H-[1,2,3]-triazole (29): Le 1-(2-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-4-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyloxyméthyl)-1H-[1,2,3]-triazole (28) (89.0 mg, 0.1110 mmol) est dissous dans 0.72 mL de MeOH sec et 50 μ L de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutés. Après 2 h sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le 1-(2-(α -D-mannopyranosyloxy)éth-1-yl)-4-(α -D-mannopyranosyloxyméthyl)-1H-[1,2,3]-triazole (29) pur sous forme de poudre blanche (51.6 mg, 0.1109 mmol, 100 %). $[\alpha]_D^{20} + 66.9$ (c 1.1, CH₃OH); R_f 0.16 (1:4 H₂O-MeCN); RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 8.11 (s, 1 H, CH=C), 4.82 (br s, 1 H, H-1'), 4.70 (d, 1 H, J_{gem} 12.4 Hz, CH=CCHHO), 4.66 (br s, 1 H, H-1'), 4.57 (d, 1 H, J_{gem} 12.4 Hz, CH=CCHHO), 4.55 (m, 2 H, OCH₂CH₂N), 3.97 (ddd, 1 H, J_{vic} 4.7, J_{vic} 6.0, J_{gem} 11.0 Hz, OCH₂CH₂N), 3.83-3.41 (m, 12 H, OCH₂CH₂N, 2 H-2', 2 H-3', 2 H-4', 1 H-5', 2 H-6'a, 2 H-6'b) et 2.88 (ddd \approx m, 1 H, 1 H-5') ppm; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, éch. D₂O): δ 8.11 (s, 1 H, CH=C), 4.83-4.51 (m, 8 H, éch. D₂O, 8 OH), 4.75 (br s, 1 H, H-1'), 4.69 (d, 1 H, J_{gem} 12.1 Hz, CH=CCHHO), 4.65 (br s, 1 H, H-1'), 4.59-4.47 (m, 2 H, OCH₂CH₂N), 4.54 (d, 1 H, J_{gem} 12.4 Hz, CH=CCHHO), 3.98 (ddd, 1 H, J_{vic} 4.4, J_{vic} 6.3, J_{gem} 11.5 Hz, OCH₂CH₂N), 3.83 (ddd, 1 H, J_{vic} 4.7, J_{vic} 6.3, J_{gem} 11.3 Hz, OCH₂CH₂N), 3.75-3.35 (m, 11 H, 2 H-2', 2 H-3', 2 H-4', 1 H-5', 2 H-6'a, 2 H-6'b) et 3.17 (ddd \approx m, 1 H, 1 H-5') ppm; RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 144.3 (CH=C), 126.4 (CH=C), 100.2, 100.0 (2 C-1'), 73.7, 73.5 (2 C-5'), 71.1 (2 C-3'), 70.7, 70.6 (2 C-2'), 67.4, 67.0 (2 C-4') 66.1 (OCH₂CH₂N), 61.6, 61.3 (2 C-6'), 60.2 (CH=CCH₂O) et 50.7 (OCH₂CH₂N) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ

144.5 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}$), 125.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$), 100.9, 100.0 (2 C-1'), 75.2 (2 C-5'), 71.9, 71.8 (2 C-3'), 71.2, 71.1 (2 C-2'), 68.0, 67.8 (2 C-4'), 65.9 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}$), 62.3, 62.2 (2 C-6'), 60.1 ($\text{CH}=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$) et 50.3 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$) ppm; SM-ESI ($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{12}$): trouvé $[\text{M}]^+$ = 467.4 (calc 467.2), $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 468.2 (calc 468.2), $[\text{M} + 2\text{H}]^+$ = 469.2 (calc 469.2), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ = 490.3 (calc 490.2), $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+$ = 491.3 (calc 491.2), $[2\text{M}]^+$ = 934.3 (calc 934.4), $[2\text{M} + \text{H}]^+$ = 935.1 (calc 935.4), $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ = 957.1 (calc 957.3), $[2\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+$ = 958.1 (calc 958.3), $[2\text{M} + 2\text{H} + \text{Na}]^+$ = 959.1 (calc 959.4), $[3\text{M} + \text{Na}]^+$ = 1424.1 (calc 1424.5).



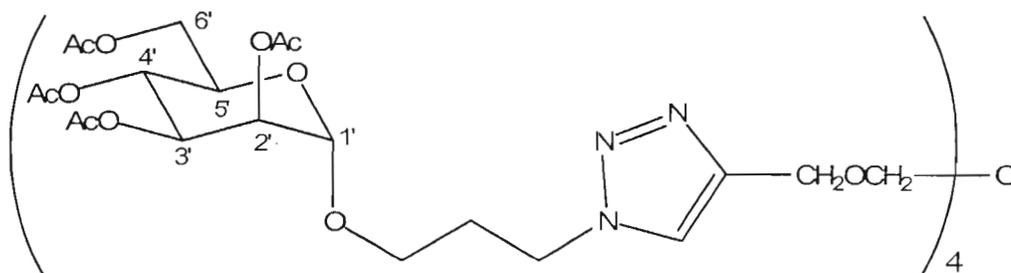
Cluster tétravalent acétylé 31 : Le tétrakis(2-propynyloxyméthyl)méthane (**30**) (20.0 mg , 69.4 μmol) et le 1-(2-azidoéthyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**10**) (138 mg, 331 μmol , 4.8 équiv.) sont dissous dans 5.0 mL d'un mélange THF:H₂O (1:1) en présence de Cu^{II}SO₄·5H₂O (3.4 mg, 13.6 μmol , 20 mol %, 5 mol % par équiv. d'alcyne terminal) et d'ascorbate de sodium (2.7 mg, 13.6 μmol , 0.2 équiv.). La mixture hétérogène est maintenue sous agitation magnétique à t.p. pendant 12 h et le cours de la réaction est suivi par CCM (éluant : 1:19 MeOH-CH₂Cl₂). Une fois la disparition complète du tétraalcyne limitant complétée (révélation de la CCM par vaporisation d'une solution de KMnO₄), le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif et le produit résiduel est lyophilisé. Ce produit brut asséché est ensuite suspendu dans un minimum de CHCl₃ et purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 1:39 MeOH-CH₂Cl₂ comme

éluant. Le cluster tétravalent acétylé **31** est obtenu sous forme de solide amorphe blanc (125 mg, 63.8 μmol , 92 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 45.6$ (c 1.0, CHCl_3); R_f 0.16 (1:19 MeOH- CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (s, 4 H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.29-5.19 (m, 12 H, H-2', 3', 4'), 4.81 (d, 4 H, $J_{1',2'}$ 1.4 Hz, H-1'), 4.61 (br s, 8 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.56 (s, 8 H, $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{O}$), 4.20 (dd, 4 H, $J_{5',6'a}$ 4.9, $J_{6'a,6'b}$ 12.3 Hz, H-6'a), 4.14-4.09 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.02 (dd, 4 H, $J_{5',6'b}$ 2.4, $J_{6'a,6'b}$ 12.3 Hz, H-6'b), 3.92-3.89 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.61 (m, 4 H, H-5'), 3.47 (s, 8 H, $\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_4$); 2.12, 2.08, 2.02 et 1.97 (4 s, 48 H, COCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.5, 169.9, 169.8, 169.6 (16 COCH_3), 145.5 (4 $\text{CH}=\text{C}$), 123.7 (4 $\text{CH}=\text{C}$), 97.5 (4 C-1'), 69.1 (4 C-2'), 68.8 (C-3'), (OCH_2) $_4\text{C}$, 68.4 (4 C-5'), 66.3 (4 C-4'), 65.6 (4 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 64.7 ($\text{CH}=\text{CCH}_2\text{O}$), 62.1 (4 C-6'), 49.5 (4 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 45.2 (1 (OCH_2) $_4\text{C}$), 20.8, 20.7 (8 COCH_3) et 20.6 (8 COCH_3) ppm.



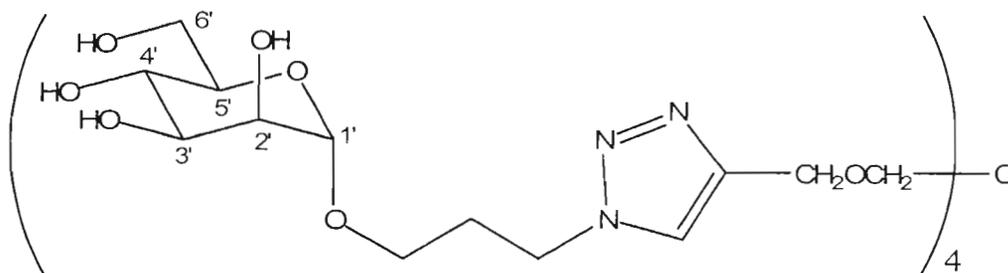
Cluster tétravalent 32: Le cluster tétravalent acétylé **31** (110.0 mg, 56.2 μmol) est dissous dans 3.0 mL de MeOH sec et 30 μL de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutés. Après 24 h sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le cluster tétravalent **32** pur sous forme de poudre blanche (66.0 g, 51.4 μmol , 91 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 39.3$ (c 1.0, CH_3OH); R_f 0.18 (3:7 H_2O -MeCN); RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.88 (s 4 H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.60 (br s, 4 H, H-1'), 4.52-4.50 (m, 8 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.38 (s, 8 H $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{O}$), 3.97-3.94 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.79-3.75 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$),

3.72-3.71 (m, 4 H, H-2'), 3.63-3.42 (m, 16 H, H-3', H-4', H-6'a, H-6'b), 3.26 (s, 8 H, (OCH₂)₄C) et 2.95-2.91 (m, 4 H, H-5') ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ 143.8 (4 CH=C), 124.9 (4 CH=C), 99.1 (4 C-1'), 72.3 (4 C-5'), 70.0 (4 C-3'), 69.5 (4 C-2'), 67.6 (4 CH=CCH₂O), 65.9 (4 C-4'), 65.0 (4 OCH₂CH₂N), 63.0 ((OCH₂)₄C), 60.2 (4 C-6'), 49.6 (4 OCH₂CH₂N) et 44.2 ((OCH₂)₄C) ppm.



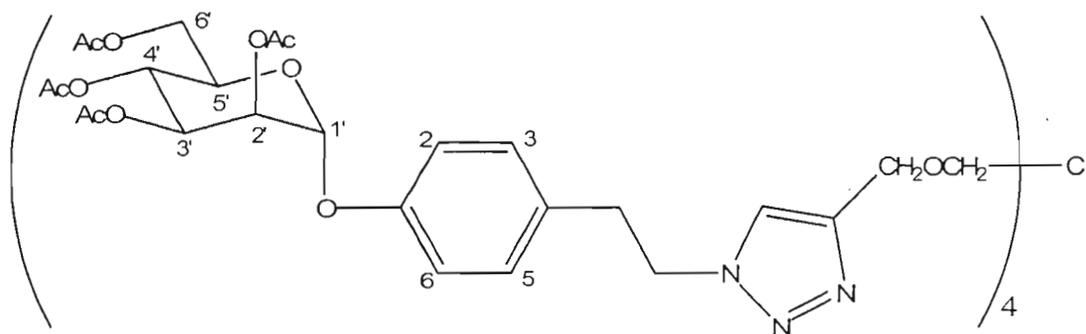
Cluster tétravalent acétylé 33: Le tétrakis(2-propynyloxyméthyl)méthane (**30**) (16.7 mg, 57.9 μmol) et le 1-(3-azidopropyl) 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**11**) (150 mg, 347 μmol, 6.0 équiv.) sont dissous dans 2.0 mL d'un mélange THF:H₂O (1:1) en présence de Cu^{II}SO₄·5H₂O (1.5 mg, 6.0 μmol, 10.4 mol %, 2.6 mol% par équiv. d'alcyne terminal) et d'ascorbate de sodium (1.3 mg, 6.6 μmol, 0.11 équiv.). La mixture hétérogène est chauffée à 75° C pendant 1 h et le cours de la réaction est suivi par CCM (éluant : 1:19 MeOH-CH₂Cl₂). Une fois la disparition complète du tétraalcyne limitant complétée (révélation de la CCM par vaporisation d'une solution de KMnO₄), le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif et le produit résiduel est lyophilisé. Ce produit brut asséché est ensuite suspendu dans un minimum de CHCl₃ et purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 3:97 MeOH-CH₂Cl₂ comme éluant. Le cluster tétravalent acétylé **33** est obtenu sous forme de solide amorphe blanc (89 mg, 44.1 μmol, 76 %). $[\alpha]_D^{20} + 45.7$ (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.25 (1:19 MeOH-CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (s, 4 H, CH=C), 5.32 (dd, 4 H, $J_{2',3'}$ 3.0, $J_{3',4'}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.28 (t, 4 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.9 Hz, H-4'), 5.24 (dd, 4 H, $J_{1',2'}$ 1.5, $J_{2',3'}$ 3.2 Hz, H-2'), 4.81 (d, 4 H, $J_{1',2'}$ 1.4 Hz, H-1'), 4.57 (s, 8 H, CH=CCH₂O), 4.50 (t, 4 H, J_{vic} 6.9 Hz, OCH₂CH₂CHHN), 4.49 (t, 4 H,

J_{vic} 6.6 Hz, OCH_2CH_2CHHN), 4.30 (dd, 4 H, $J_{5',6'a}$ 5.1, $J_{6'a,6'b}$ 12.2 Hz, H-6'a), 4.09 (dd, 4 H, $J_{5',6'b}$ 2.3, $J_{6'a,6'b}$ 12.2 Hz, H-6'b), 4.01 (ddd, 4 H, $J_{5',6'b}$ 2.3, $J_{5',6'a}$ 4.9, $J_{4',5'}$ 9.5 Hz, H-5'), 3.77 (dt, 4 H, J_{vic} 5.9, J_{gem} 10.2 Hz, $OCHHCH_2CH_2N$), 3.51-3.43 (m, 12 H, $OCHHCH_2CH_2N$ et $C(CH_2O)_4$), 2.24 (m, 8 H, $NCH_2CH_2CH_2O$), 2.15, 2.09, 2.05 et 2.00 (4s, 48 H, $COCH_3$) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5, 169.9, 169.8, 169.6 (16 $C=O$), 145.3 (4 $CH=C$), 122.6 (4 $CH=C$), 97.6 (4 C-1'), 69.3 (4 C-2'), 69.0 (OCH_2C), 68.9 (4 C-3'), 68.5 (4 C-5'), 65.9 (4 C-4'), 64.8 (4 $CH=CCH_2O$), 64.7 (4 $OCH_2CH_2CH_2N$), 62.3 (4 C-6'), 46.9 (4 $OCH_2CH_2CH_2N$), 45.1 (OCH_2C), 29.9 (4 $OCH_2CH_2CH_2N$), 20.7 (4 $COCH_3$) et 20.6 (12 $COCH_3$) ppm; SM-ESI ($C_{85}H_{120}O_{44}N_{12}$): trouvé $[M + 2H]^{2+} = 1007.39$ (calc 1007.38), $[M + H + K]^{2+} = 1026.36$ (calc 1026.36), $[M + H]^+ = 2013.76$ (calc 2013.76), $[M + Na]^+ = 2035.75$ (calc 2035.74).



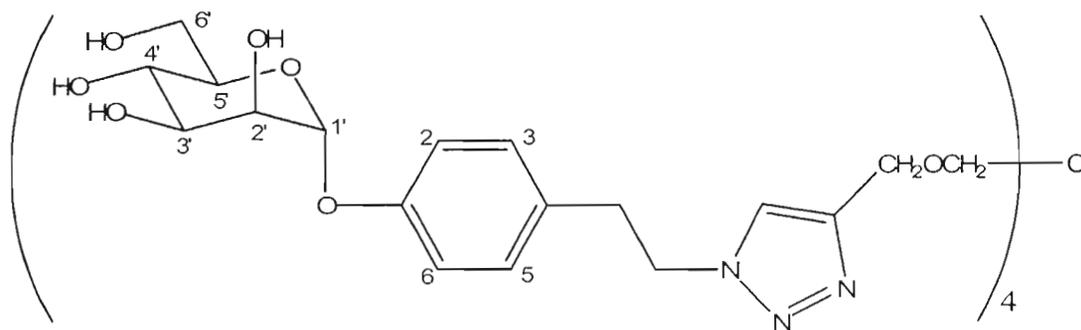
Cluster tétravalent 34: Le cluster tétravalent acétylé **33** (35.8 mg, 17.8 μ mol) (R_f 0.85, 1:3 H_2O -MeCN) est dissous dans 0.80 mL de MeOH sec et 4 gouttes de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutées. Après 24 h sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le cluster tétravalent **34** pur sous forme de poudre blanche (21.6 mg, 16.1 μ mol, 91 %). $[\alpha]_D^{20} + 45.3$ (c 1.0, CH_3OH); R_f 0.05 (1:3 H_2O -MeCN); RMN 1H (300 MHz, D_2O): δ 7.81 (s, 4 H, $CH=C$), 4.60 (br s, 4 H, H-1'), 4.41-4.31 (m, 16 H, $OCH_2CH_2CH_2N$, $CH=CCH_2O$), 3.71-3.14 (m, 28 H, H-2', H-3', H-5', H-6'a, H-6'b, $OCH_2CH_2CH_2N$), 3.47 (t, 4 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.3 Hz, H-4'), 3.23 (s, 8 H, (OCH_2) $_4C$) et 2.04 (br quint, $OCH_2CH_2CH_2N$) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz,

D₂O): δ 143.7 (4 CH=C), 124.4 (4 CH=C), 99.4 (4 C-1'), 72.3 (4 C-5'), 70.1 (4 C-3'), 69.6 (4 C-2'), 67.6 ((OCH₂)₄C), 66.3 (4 C-4'), 63.9 (4 OCH₂CH₂CH₂N), 63.1 (4 CH=CCH₂O) 60.4 (4 C-6'), 47.3 (4 OCH₂CH₂CH₂N), 44.2 ((OCH₂)₄C) et 28.8 (4 OCH₂CH₂CH₂N) ppm; SM-ESI (C₅₃H₈₈N₁₂O₂₈): trouvé [M + 2H]²⁺ = 671.30 (calc 671.30), [M + H + Na]²⁺ = 682.29 (calc 682.29), [M + H + K]²⁺ = 690.27 (calc 690.28), [M + H]⁺ = 1341.59 (calc 1341.59), [M + Na]⁺ = 1363.57 (calc 1363.57).



Cluster tétravalent acétylé 35: Le tétrakis(2-propynyloxyméthyl)méthane (**30**) (14.8 mg, 51.3 μ mol) et le 4-(2-azidoéthyl)phényl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranoside (**22**) (152.2 mg, 0.3083 mmol, 6.0 équiv.) sont dissous dans 2.0 mL d'un mélange THF:H₂O (1:1) en présence de Cu^{II}SO₄·5H₂O (1.3 mg, 5.14 μ mol, 1.0 mol %, 0.25 mol% par équiv. d'alcyne terminal) et d'ascorbate de sodium (1.0 mg, 5.14 μ mol, 0.10 équiv.). La mixture hétérogène est chauffée à 75° C pendant 1 h et le cours de la réaction est suivi par CCM (éluant : 1:19 MeOH-CH₂Cl₂). Une fois la disparition complète du tétraalcyne limitant complétée (révélation de la CCM par vaporisation d'une solution de KMnO₄), le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif et le produit résiduel est lyophilisé. Ce produit brut asséché est ensuite suspendu dans un minimum de CHCl₃ et purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 1:39 MeOH-CH₂Cl₂ comme éluant. Le cluster tétravalent acétylé **35** est obtenu sous forme de solide amorphe blanc (103.3 mg, 45.7 μ mol, 89 %). $[\alpha]_D^{20} + 48.8$ (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.29 (1:19 MeOH-CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (br s, 4 H, CH=CCH₂O), 7.11 (d, 8 H, J_{ortho} 8.2 Hz, H-3Ar,

H-5Ar), 7.01 (d, 8 H, J_{ortho} 8.2 Hz, H-2Ar, H-6Ar), 5.54 (dd, 4 H, $J_{2',3'}$ 3.4, $J_{3',4'}$ 10.0 Hz, H-3'), 5.49 (d, 4 H, $J_{1',2'}$ 1.4 Hz, H-1'), 5.42 (dd, 4 H, $J_{1',2'}$ 1.4, $J_{2',3'}$ 3.3 Hz, H-2'), 5.37 (t, 4 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 10.0 Hz, H-4'), 4.65 (t, 8 H, J_{vic} 7.3 Hz, $ArCH_2CH_2N$), 4.60 (s, 8 H, $CH=CCH_2O$), 4.28 (dd, 4 H, $J_{5',6'a}$ 5.1, $J_{6'a,6'b}$ 12.2 Hz, H-6'a), 4.11 (dd, 4 H, $J_{5',6'b}$ 4.4, $J_{6'a,6'b}$ 11.5 Hz, H-6'b), 4.12-4.02 (m, 4 H, H-5'), 3.41 (s, 8 H, $(OCH_2)_4C$), 3.19 (t, 8 H, J_{vic} 7.3 Hz, $ArCH_2CH_2N$), 2.19, 2.05, 2.04 et 2.03 (4s, 48 H, $COCH_3$) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5, 170.0, 169.9, 169.7 (16 $COCH_3$), 154.7 (4 C-1Ph), 144.6 (4 $CH=CCH_2O$), 131.4 (4 C-4Ph), 129.9 (4 C-3Ph, 4 C-5Ph), 123.4 (4 $CH=CCH_2O$), 116.8 (4 C-2Ph, 4 C-6Ph), 95.9 (4 C-1'), 69.3 (4 C-2'), 69.1 (4 C-3'), 69.0 ($(OCH_2)_4C$), 68.8 (4 C-5'), 65.8 (4 C-4'), 64.5 (4 $CH=CCH_2O$), 62.0 (4 C-6'), 51.8 (4 $ArCH_2CH_2N$), 45.1 ($(OCH_2)_4C$), 35.8 ($ArCH_2CH_2N$), 20.8 (4 $COCH_3$) et 20.7 (12 $COCH_3$) ppm; SM-ESI ($C_{105}H_{128}N_{12}O_{44}$): trouvé $[M + 3H]^{2+} = 1131.92$ (calc 1131.92), $[M + 2H]^+ = 2262.83$ (calc 2262.83), $[M + H + Na]^+ = 2284.81$ (calc 2284.81).

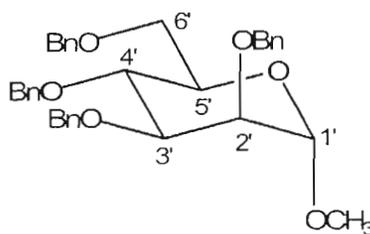


Cluster tétravalent 36: Le cluster tétravalent acétylé **35** (35.8 mg, 15.8 μ mol) (R_f 0.29, 1:19 MeOH- CH_2Cl_2) est dissous dans 1.60 mL de MeOH sec et 6 gouttes de NaOMe (1.0 M dans le MeOH) sont ajoutées. Après 24 h sous agitation magnétique, la mixture est neutralisée tel que décrit dans la procédure générale de dé-*O*-acétylation de Zemplén pour obtenir le cluster tétravalent **36** pur sous forme de poudre blanche (24.5 mg, 15.4 μ mol, 98 %). $[\alpha]_D^{20} + 69.9$ (c 1.0, CH_3OH); R_f 0.18 (1:4 H_2O -MeCN); RMN 1H (300 MHz, D_2O): δ 7.46 (s br, 4 H, $CH=CCH_2O$), 6.71 (s

br, 16 H, H Ph), 5.25 (d, 4 H, $J_{1',2'}$ 1.6 Hz, H-1'), 4.35 (t, 8 H, J_{vic} 6.3 Hz, ArCH₂CH₂N), 4.28 (s, 8 H, CH=CCH₂O), 3.88 (dd, 4 H, $J_{1',2'}$ 1.8, $J_{2',3'}$ 3.4 Hz, H-2'), 3.81 (dd, 4 H, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{3',4'}$ 9.4 Hz, H-3'), 3.60 (t, 4 H, $J_{3',4'}/4',5'}$ 9.6 Hz, H-4'), 3.60-3.49 (m, 8 H, H-6'a, H-6'b), 3.44 (dt, 4 H, $J_{5',6'a}/5',6'b}$ 3.6, $J_{4',5'}$ 9.8 Hz, H-5'), 3.11 (s, 8 H, (OCH₂)₄C) et 2.85 (br t, 8 H, ArCH₂CH₂N) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 153.9 (4 C-1Ph), 143.7 (4 CH=CCH₂O), 131.2 (4 C-4Ph), 129.4 (4 C-3Ph, 4 C-5Ph), 124.3 (4 CH=CCH₂O), 116.6 (4 C-2Ph, 4 C-6 Ph), 97.8 (4 C-1'), 72.9 (4 C-5'), 70.1 (4 C-3'), 69.5 (4 C-2'), 67.8 ((OCH₂)₄C), 66.0 (4 C-4'), 63.1 (4 CH=CCH₂O), 60.1 (4 C-6'), 51.1 (4 ArCH₂CH₂N), 44.0 ((OCH₂)₄C) et 34.5 (4 ArCH₂CH₂N) ppm; SM-ESI (C₁₀₅H₁₂₈N₁₂O₄₄): trouvé $[M + 2H]^{2+} = 795.33$ (calc 795.33), $[M + H]^+ = 1589.65$ (calc 1589.65), $[M + H + Na]^+ = 1612.63$ (calc 1612.64).

6.3.3 Synthèse de dérivés α-C-mannopyranosidiques possédant un nouveau stéréocentre

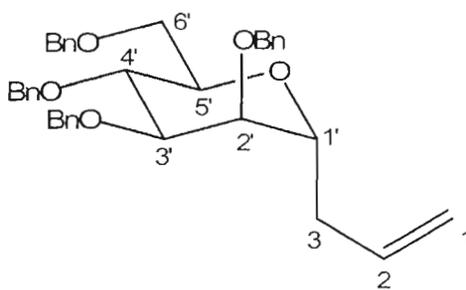
6.3.3.1 Synthèse de précurseurs α-C-mannopyranosidiques



Méthyl 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-α-D-mannopyranoside (38) : Dans un ballon de 1 L sous agitation magnétique est ajouté 20.6 g de NaH 60 % (dans l'huile minérale) (12.4 g NaH, 515 mmol, 10 équiv.). Le ballon est équipé d'un septum et est purgé avec de l'azote sec. Le NaH est suspendu dans l'hexane et laissé sous agitation. Après quelques minutes, le liquide organique est drainé (le solide est laissé à décanter quelques minutes, puis le liquide est expulsé du ballon en utilisant une aiguille à double pointe et une pression positive d'azote) et l'hydrure est lavé deux autres fois à

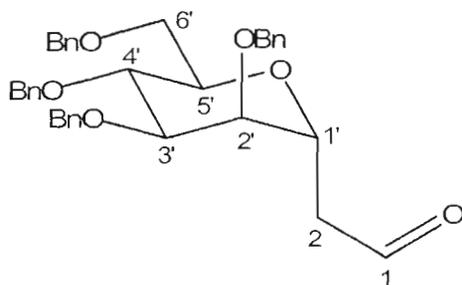
l'hexane. Du DMF (375 mL) est ajouté au contenu du ballon. Le milieu réactionnel est amené à 0° C et 10.0 g (51.5 mmol, 1 équiv.) de méthyl α -D-mannopyranoside commercial (**37**) sont ajoutés par portion sur 30 min (attention : dégagement d'H₂ !). Le milieu réactionnel est ramené à t.p. et laissé sous agitation pendant 2 h. Passé ce délai, du TBAI (1.9 g, 5.15 mmol, 10 mol %) est ajouté au mélange qui est à nouveau refroidi à 0° C avant l'ajout de 27.5 mL de bromure de benzyle (39.7 g, 232 mmol, 4.5 équiv.) sur 45 min (attention : exothermique !). La mixture épaisse est gardée sous agitation pendant 18 h à t.p. alors que le ballon est connecté à une trappe (remplie d'huile minérale) laissant échapper le H₂ gazeux formé durant la réaction. Passé ce délai, l'excès d'hydrure est neutralisé par la lente addition de MeOH (attention : exothermique ; dégagement de H₂) jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de gaz. Le mélange de solvants est ensuite évaporé à l'évaporateur rotatif (1 h, 20 mmHg, 50° C, puis 6 h, 20 mmHg, 80° C). L'élimination du DMF résiduel est faite en laissant le ballon sous la pompe à vide durant toute la nuit (1 mm Hg, 25 °C). La croûte résiduelle est triturée avec 250 mL d'Et₂O et le solide restant est ensuite dissous par l'ajout de 300 mL d'H₂O et l'utilisation d'un bain à ultrasons et d'une plaque d'agitation magnétique. La mixture biphasique est ensuite transférée dans une ampoule à décanter et la phase organique est récupérée. La phase aqueuse est ré-extraite avec 2 x 250 mL d'Et₂O. La phase organique combinée est lavée avec de l'H₂O puis du NaCl_(aq.) sat., avant d'être séchée au Na₂SO₄ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'huile brute résiduelle est ensuite purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 10 → 15 → 17 % d'AcOEt dans l'hexane comme éluant pour l'obtention du méthyl 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranoside (**38**) sous forme d'huile incolore (25.3 g, 89%). Les valeurs de pouvoir rotatoire, les signaux des spectres IR, RMN ¹³C et SM, ainsi que les résultats de l'analyse élémentaire présentés ci-dessous sont tirés de la publication scientifique du groupe de Girard⁷⁴. $[\alpha]_D^{20} + 23.4$ (c 1, CH₂Cl₂), $+ 28.0$ ° (c 1, CHCl₃); R_f 0.41 (1:4 AcOEt-hexanes); IR (film, NaCl): ν 3068, 3032 (ν CH-Ar), 2909 (ν CH-alkyle), 1603, 1600 (ν C=C Ar), 1496, 1455, 1358 (δ CH-alkyle) et 1086 (ν C-O-C) cm⁻¹; RMN ¹H (300

MHz, CDCl₃): δ 7.29 (m, 20 H, H-Ar), 4.93 (d, 1 H, J_{gem} 10.8 Hz $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 4.83 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.5 Hz, H-1'), 4.68 (m, 6 H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 4.55 (d, 1 H, J_{gem} 10.8 Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 4.03 (pt, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.0 Hz, H-4'), 3.93 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.0, $J_{3',4'}$ 9.0 Hz, H-3'), 3.84 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 1.9, $J_{2',3'}$ 2.8 Hz, H-2'), 3.79 (m, 3 H, H-5', H-6'a, H-6'b) et 3.37 (s, 3 H, $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138.6 (C^{IV}-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 99.1 (C-1'), 80.3 (C-3'), 75.1 (C-4', $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 74.8 (C-2'), 73.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 72.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 72.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 71.8 (C-5'), 69.5 (C-6') et 54.8 ($\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$) ppm; SM-Cl (C₃₅H₃₈O₆): trouvé [M + NH₄]⁺ = 572 (calc 572). Analyse élémentaire : calc pour C₃₅H₃₈O₆: C, 75.79; H, 6.91. trouvé: C, 75.77; H 7.14.



3-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)prop-1-ène (39): À une solution de méthyl 2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranoside (**38**) (7.240 g, 13.05 mmol) dans l'acétonitrile (26.1 mL) à 0° C et sous azote est ajouté 5.60 mL d'allyltriméthylsilane (4.018 g, 35.24 mmol, 2.7 équiv.) suivi, 15 min plus tard, de l'addition de 2.86 mL de TMSOTf (3.522 g, 15.66 mmol, 1.2 équiv.) sur 30 min. La réaction est gardée sous agitation à 0° C pendant 8 h et est ensuite poursuivie au réfrigérateur (4° C) pendant les 16 h suivantes. La mixture orange résultante est diluée avec 150 mL de CH₂Cl₂ et agitée vigoureusement avec 220 mL de NaHCO₃ (aq.) sat. pendant 1 h (attention : dégagement de CO₂ !). Les phases sont ensuite séparées dans une ampoule à décanter et la fraction organique est lavée avec 75 mL d'H₂O, 75 mL de NaCl (aq.) sat., avant d'être séchée aux Na₂SO₄ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'huile rouge-brune résiduelle est purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 1 → 2 % d'Et₂O dans le toluène de façon à

séparer le produit α majoritaire (R_f 0.27; 1:19 Et₂O-tol.) des traces de son analogue β (R_f 0.35; 1:19 Et₂O-tol.). Le 3-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)prop-1-ène pur (**39**) est obtenu sous forme d'huile incolore (6.061 g, 10.73 mmol, 82%). Les valeurs de pouvoir rotatoire, les signaux des spectres IR, RMN ¹³C et SM, ainsi que les résultats de l'analyse élémentaire présentés ci-dessous sont tirés de la publication scientifique du groupe de Girard⁷⁴. $[\alpha]_D^{20} + 5.2$ (c 1, CH₂Cl₂), $- 3.0$ (c 7, CHCl₃); R_f 0.27 (1:19 Et₂O-tol.); IR (film, NaCl): ν 3063, 3029 (ν CH-Ar), 2907 (ν CH-alkyle), 1641 (ν C=C alcène), 1604, 1586 (ν C=C Ar), 1496, 1454, 1362 (δ CH-alkyle) et 1095 (ν C-O-C) cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (m, 20 H, H-Ar), 5.78 (m, 1 H, H-2), 5.04 (m, 2 H, H-1_{cis}, H-1_{trans}), 4.74 (d, 1 H, J_{gem} 11.4 Hz, \underline{CH}_2 Ph), 4.58 (m, 7 H, \underline{CH}_2 Ph), 4.08 (m, 1 H, H-1'), 3.82 (m, 4 H, H-3', H-4', H-5', H-6'a), 3.74 (dd, 1 H, $J_{5':6'b}$ 3.1, $J_{6'a,6'b}$ 10.1 Hz, H-6'b), 3.65 (dd, 1 H, $J_{1':2'}$ 3.1, $J_{2':3'}$ 4.6 Hz, H-2') et 2.36 (m, 2 H, H-3) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138.5 (C^{IV}-Ar), 134.5 (C-2), 128.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 117.3 (C-1), 77.0 (C-3'), 75.3 (C-2'), 75.1 (C-4'), 73.9 (C-5', \underline{CH}_2 Ph), 73.4 (\underline{CH}_2 Ph), 72.4 (C-1'), 72.2 (\underline{CH}_2 Ph), 71.7 (\underline{CH}_2 Ph), 69.3 (C-6') et 34.8 (C-3) ppm; SM-Cl (C₃₇H₄₀O₅): trouvé $[M + NH_4]^+$ = 582 (calc 582). Analyse élémentaire : calc pour C₃₇H₄₀O₅: C, 78.69; H, 7.14. trouvé: C, 78.43; H 7.58.



2-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)éthanal (40): Une solution de 3-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)prop-1-ène (**39**) (4.729 g, 8.374 mmol) dissous dans 25 mL de CH₂Cl₂ sec. est dégazée à l'O₂ pendant 10 min à -78° C. La température du milieu est maintenue à -78° C et de l'ozone (O₃; 2.0 psi)

est bullé dans le milieu durant 15 min, ou jusqu'à disparition de l'alcène de départ (R_f 0.65 ; 1:3 AcOEt-hexanes) visible en CCM. L'excédant d'ozone dissous est ensuite rapidement évacué en faisant buller de l'azote sec dans le milieu pendant 20 min. De la triphénylphosphine (2.855 g, 10.89 mmol, 1.3 équiv.) est ajoutée pour réduire l'ozonide (R_f 0.45 ; 1:3 AcOEt-hexanes). Le milieu réactionnel est ensuite ramené à t.p. et laissé sous agitation pour un total de 6 h. Par la suite, le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif et directement purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 15 → 20% d'AcOEt dans l'hexanes comme éluant. Le 2-C-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)éthanal (**40**) pur est obtenu sous forme d'huile incolore (4.019 g, 7.093 mmol, 85 %) et peut être conservé sous azote au congélateur (- 20° C) pendant 2 semaines avant de devoir être purifié de nouveau. Les signaux du spectre IR présenté ci-dessous sont tirés de la publication scientifique du groupe de Bednarski⁷⁶ alors que ceux de la SM proviennent du groupe de Zou⁷⁷. R_f 0.26 (1:3 AcOEt-hexanes); IR (film, NaCl): ν 3087, 3063, 3029 (ν CH-Ar), 2923, 2867 (ν CH-alkyle), 2730 (ν CH-aldéhyde), 1954, 1877, 1810 (δ CH-Ar), 1726 (ν C=O), 1605, 1585 (ν C=C Ar), 1496, 1454, 1365 (δ CH-alkyle), 1207, 1102, 1028 (ν C-O-C), 738 et 697 (δ CH-Ar) cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9.73 (t, 1 H, $J_{1,2a/1,2b}$ 2.2 Hz, H-1), 7.38-7.20 (m, 20 H, H-Ar), 4.58-4.44 (m, 7 H, CH_2Ph), 4.44 (d, 1 H, J_{gem} 11.8 Hz, CH_2Ph), 4.00 (br t, $J_{1',2a'/1',2b}$ 5.2 Hz, 1 H, H-1'), 3.85, (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 6.6, $J_{6'a,6'b}$ 10.2 Hz, H-6'a), 3.90-3.66 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5'), 3.73 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 5.5, $J_{6'a,6'b}$ 10.2 Hz, H-6'b), 3.61 (dd, 1 H, $J_{1',2'}$ 2.1, $J_{2',3'}$ 8.0 Hz, H-2'), 2.70 (ddd, 1 H, $J_{1,2a}$ 1.9, $J_{1',2a}$ 5.2, $J_{2a,2b}$ 16.5 Hz, H-2a) et 2.60 (ddd, 1 H, $J_{1,2b}$ 2.5, $J_{1',2b}$ 8.0, $J_{2a,2b}$ 16.5 Hz, H-2b) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 200.5 (C-1; carbonyle), 138.1, 137.8, 137.7, 137.5 (4 C^{IV} -Ar), 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (20 C-Ar), 75.5 (C-2'), 74.3 (C-5'), 74.0 (C-3'), 73.9 (C-4'), 73.1, 72.4, 72.3, 71.2 (4 CH_2Ph), 68.0 (C-6'), 66.0 (C-1') et 45.4 (C-2) ppm; SM-FAB ($\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6$): trouvé $[\text{M} + \text{H}]^+ = 567.2898$ (calc 567.2741).

6.3.3.2 Synthèse d'alcools homoallylique α -C-mannopyranosidiques chiraux

6.3.3.2.1 Procédure d'allylation par le réactif de Grignard

L'aldéhyde **40** (2.013 g, 3.553 mmol) est dissous dans 14.2 mL de THF fraîchement distillé, sous agitation magnétique et atmosphère d'azote. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C avec un bain de glace sèche et d'acétone. Du bromure d'allylmagnésium (10.7 mL, solution 1.0 M dans le THF, 10.7 mmol, 3.0 équiv.) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel sur 20 min. Après 60 min, le milieu réactionnel est ramené à t.p. pendant 30 min et 20 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ sat. sont ajoutés pour neutraliser la réaction. Le mélange biphasique est transféré dans une ampoule à décanter de 500 mL et dilué avec 100 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 160 mL d' H_2O et la phase aqueuse est ré-extraite avec 3 x 75 mL d'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec 100 mL de $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$ saturé. Cette dernière phase aqueuse saline est ré-extraite avec 2 x 40 mL d'AcOEt. Les fractions organiques sont combinées et ce liquide est ensuite séché au Na_2SO_4 anh. et concentré à l'évaporateur rotatif. L'intégration des signaux RMN ^1H (H-1'(**41**) à 4.19 ppm versus H-1'(**42**) à 4.32 ppm) du produit brut démontre un ratio 50:50 des deux diastéréoisomères **41** et **42**. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 8% \rightarrow 10% \rightarrow 12% \rightarrow 15% d' Et_2O dans le toluène et une grande colonne de silice pour obtenir le diastéréoisomère **41** (0.8839 g, 1.452 mmol) sous forme d'huile incolore et le diastéréoisomère **42** (0.7208 g, 1.184 mmol) sous forme de solide blanc avec un rendement global de 75 %.

6.3.3.2.2 Allylboration stéréosélective par le réactif de Roush

Procédure générale de l'allylboration de Roush

Un équiv. d'aldéhyde **40** est dissous dans du toluène distillé à une concentration finale de 0.05 à 0.06 M, en présence de tamis moléculaire 4Å en poudre, sous agitation magnétique et atmosphère d'azote. Le tamis moléculaire est laissé sous agitation pendant 30 min pour capter les molécules d'eau résiduelles avant d'amener le milieu réactionnel à -78° C. Le réactif de Roush a préalablement été préparé et titré selon une procédure bien documentée⁸⁸. Soit 1.3 équiv. de (+)-(S,S)-diisopropyltartrate-B-allyl, soit 1.2 équiv. de (-)-(R,R)-diisopropyltartrate-B-allyl (0.25 M dans le toluène) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel, en le faisant couler le long de la paroi refroidie du col du ballon. La réaction est laissée sous agitation pendant 2 heures à -78° C avant d'être neutralisée par l'ajout de 110 équiv. de NaOH_(aq.) 1.0 M et diluée avec de l'Et₂O. Le mélange biphasique est ramené à t.p. (env. 30 min), avant d'être transféré dans une ampoule à décanter où la phase organique est récupérée. La phase aqueuse est ré-extraite 3 fois avec de l'Et₂O, et la fraction organique combinée est séchée au Na₂SO₄ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'intégration des signaux de H-1' en RMN ¹H a permis de déterminer les ratios diastéréoisomériques avant de procéder à la séparation des diastéréoisomères par chromatographie « flash ».

(+)-(S,S)-diisopropyltartrate-B-allyl :

L'aldéhyde **40** (108.7 mg, 0.1918 mmol) est dissous dans 3.0 mL de toluène distillé avec 50 mg de tamis moléculaire 4Å et sous atmosphère d'azote. Du (+)-(S,S)-diisopropyltartrate-B-allyl (1.0 mL, solution 0.25 M dans le toluène, 0.25 mmol, 1.3 équiv.) est ajouté à -78° C comme décrit plus haut et la réaction est laissée sous agitation pendant 2 h. Passé ce délai, la réaction est neutralisée avec 20 mL de

NaOH_(aq.) 1.0 M (20 mmol, 104 équiv.) et diluée avec 20 mL d'Et₂O. Le mélange biphasique est ramené à t.p. (env. 30 min) et est transféré dans une ampoule à décanter où les phases sont récupérées. La phase aqueuse est ré-extraire avec 3 x 20 mL d'Et₂O. La fraction organique combinée est séchée au Na₂SO₄ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'analyse du produit brut en RMN ¹H révèle un ratio de 56:44 pour **41** et **42** respectivement. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 8 → 10 → 15% d'Et₂O dans le toluène comme éluant pour obtenir le produit **41** pur sous forme d'huile incolore (59.1 mg, 0.0971 mmol) et le produit **42** pur sous forme de solide blanc (46.1 mg, 0.0757 mmol) avec un rendement global de 90%.

(-)-(R,R)-diisopropyltartrate-B-allyl :

L'aldéhyde **40** (88.6 mg, 0.1563 mmol) est dissous dans 3.0 mL de toluène distillé avec 50 mg de tamis moléculaire 4Å et sous atmosphère d'azote. Du (-)-(R,R)-diisopropyltartrate-B-allyl (0.75 mL, solution 0.25 M dans le toluène, 0.19 mmol, 1.2 équiv.) est ajouté à -78° C comme décrit plus haut et la réaction est laissée sous agitation pendant 2 h. Passé ce délai, la réaction est neutralisée avec 20 mL de NaOH_(aq.) 1.0 M (20 mmol, 128 équiv.) et diluée avec 20 mL d'Et₂O. Le mélange biphasique est ramené à t.p. (env. 30 min) et est transféré dans une ampoule à décanter où les phases sont récupérées. La phase aqueuse est ré-extraire avec 3 x 20 mL d'Et₂O. La fraction organique combinée est séchée au Na₂SO₄ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'analyse du produit brut en RMN ¹H révèle un ratio de 22:78 pour **41** et **42** respectivement. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 8 → 10 → 15% d'Et₂O dans le toluène comme éluant pour obtenir le produit **41** pur sous forme d'huile incolore (19.9 mg, 0.0326 mmol) et le produit **42** pur sous forme de solide blanc (70.4 mg, 0.1157 mmol) avec un rendement global de 95%.

6.3.3.2.3 Allylboration stéréosélective par le réactif de Brown

Procédure générale de l'allylboration de Brown

Un équivalent d'aldéhyde **40** est dissous dans de l'Et₂O distillé à une concentration finale de 0.25 M dans un ballon à long col, sous agitation magnétique et atmosphère d'azote. Le milieu réactionnel est refroidi à -78° C pendant 10 min. Soit 1.7 équiv. de (+)-Ipc₂Ballyl ou 1.2 équiv. de (-)-Ipc₂Ballyl (solutions 1.0 M dans le pentane provenant de chez Aldrich) est ajouté goutte à goutte le long du de la paroi du col froid du ballon. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 3 h à -78° C. La réaction est arrêtée avec 33 équiv. de NaOH_(aq.) 3.0 M, 196 équiv. de H₂O_{2(aq.)} 30% et elle est ramenée à t.p. (env. 1 h). Passé ce délai, le mélange est mis à reflux (75° C) pendant 1 h pour accélérer l'oxydation du borinate et l'hydrolyse du borate résultant en l'alcool désiré. Le milieu est ensuite ramené à t.p., la phase organique est séparée dans une ampoule à décanter, lavée avec de l'H₂O et du NaCl_(aq.) sat., puis séchée au Na₂SO₄ anh. avant d'être concentrée à l'évaporateur rotatif. L'intégration des signaux de H-1' en RMN ¹H a permis de déterminer les ratios diastéréoisomériques avant de procéder à la séparation des diastéréoisomères par chromatographie « flash ».

(+)-Ipc₂Ballyl :

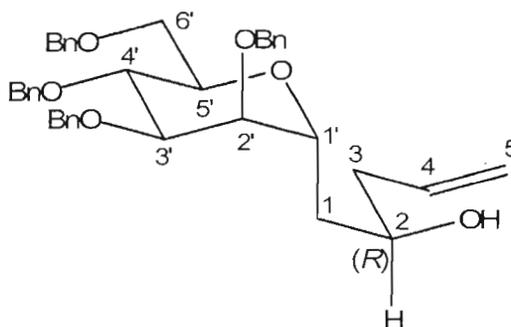
L'aldéhyde **40** (102.6 mg, 0.18105 mmol) est dissous dans 0.724 mL d'Et₂O distillé dans un ballon de 10 mL à long col et sous atmosphère d'azote. Du (+)-Ipc₂Ballyl commercial (0.308 mmol, 308 µL, solution de 1.0 M dans le pentane, 1.7 équiv.) est ajouté en suivant les conditions et les instructions générales de l'allylation de Brown énoncées précédemment. Après complétion de la réaction, du NaOH_(aq.) 3.0 M (2.0 mL, 6.0 mmol, 33 équiv.) et du H₂O_{2 (aq)} 30 % (4.0 mL, 35.3 mmol, 195 équiv.) sont ajoutés au mélange. La mixture biphasique est ensuite portée à reflux

avant de procéder à l'extraction décrite dans la procédure générale de l'allylation de Brown. L'analyse du produit brut en RMN ^1H révèle un ratio de 79:21 pour **41** et **42** respectivement. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 8 \rightarrow 10 % d' Et_2O dans le toluène comme éluant et une grande colonne de silice pour obtenir le produit **41** pur sous forme d'huile incolore (77.3 mg, 0.1270 mmol) et le produit **42** pur sous forme de solide blanc (14.2 mg, 0.0233 mmol) avec un rendement global de 83 %.

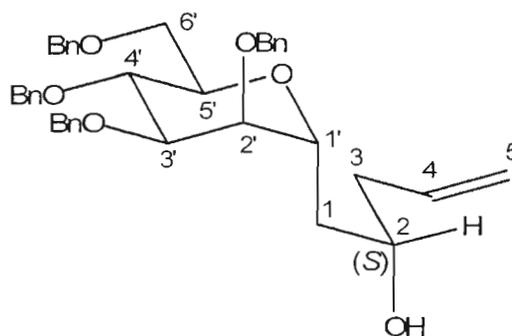
(-)-Ipc₂Ballyl :

L'aldéhyde **40** (102.0 mg, 0.1800 mmol) est dissous dans 0.724 mL d' Et_2O distillé dans un ballon de 10 mL à long col et sous atmosphère d'azote. Du (-)-Ipc₂Ballyl commercial (0.216 mmol, 216 μL , solution de 1.0 M dans le pentane, 1.2 équiv.) est ajouté en suivant les conditions et les instructions générales de l'allylation de Brown énoncées précédemment. Après complétion de la réaction, du $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 3.0 M (2.0 mL, 6.0 mmol, 33 équiv.) et du $\text{H}_2\text{O}_2_{(\text{aq})}$ 30 % (4.0 mL, 35.3 mmol, 196 équiv.) sont ajoutés au mélange. La mixture est ensuite portée à reflux avant de procéder à l'extraction décrite dans la procédure générale de l'allylation de Brown. L'analyse du produit brut en RMN ^1H révèle un ratio de 9:91 pour **41** et **42** respectivement. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange de 10 % d' Et_2O dans le toluène comme éluant et une grande colonne de silice pour obtenir le produit **41** pur sous forme d'huile incolore (7.8 mg, 0.0128 mmol) et le produit **42** pur sous forme de solide blanc (89.7 mg, 0.1473 mmol) avec un rendement global de 89 %.

6.3.3.2.4 Caractérisations



(2R) 1-C-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)pent-4-én-2-ol (41): $[\alpha]_D^{20} + 17.7$ (c 2.1, CHCl_3), $+ 11.5$ (c 1.6, CH_2Cl_2); R_f 0.48 (1:3 Et_2O -tol.); IR (film, NaCl): ν 3512 ($\nu\text{O-H}$), 3063, 3030 ($\nu\text{CH-Ar}$), 2918, 2864 ($\nu\text{CH-alkyle}$), 1637 ($\nu\text{C=C alcène}$), 1604, 1585 ($\nu\text{C=C Ar}$), 1496, 1453, 1363 ($\delta\text{CH-alkyle}$), 1094, 1073, 1027 ($\nu\text{C-O-C}$), 736 et 697 ($\delta\text{CH-Ar}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.20 (m, 20 H, H-Ar), 5.86 (dddd \approx ddt, 1 H, $J_{3a,4/3b,4}$ 7.1, $J_{4,5\text{-cis}}$ 10.7, $J_{4,5\text{-trans}}$ 16.8 Hz, H-4), 5.11 (br d, 1 H, $J_{4,5\text{-trans}}$ 16.8 Hz, H-5_{trans}), 5.10 (br d, 1 H, $J_{4,5\text{-cis}}$ 10.7 Hz, H-5_{cis}), 4.61 (d, 1 H, J_{gem} 11.5 Hz, CH_2Ph), 4.59-4.50 (m, 6H, CH_2Ph), 4.52 (d, 1 H, J_{gem} 11.5 Hz, CH_2Ph), 4.19 (ddd, 1 H, $J_{1',1a}$ 3.3, $J_{1',2'}$ 6.3, $J_{1',1b}$ 10.2 Hz, H-1'), 4.02 (ddd \approx dt, 1 H, $J_{5',6'a/5',6'b}$ 4.4, $J_{4',5'}$ 7.4 Hz, H-5'), 3.89 (m, 1 H, H-2), 3.81-3.71 (m, 3 H, H-3', H-4', H-6'a), 3.64 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 4.4, $J_{6'a,6'b}$ 10.2 Hz, H-6'b), 3.58 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{1',2'}$ 6.3 Hz, H-2'), 3.56 (br s, 1 H, OH), 2.21 (m, 2 H, H-3a, H-3b), 1.76 (ddd \approx dt, 1 H, $J_{1',1a/1a,2}$ 3.3 $J_{1a,1b}$ 14.6 Hz, H-1a) et 1.74-1.62 (m, 1 H, H-1b) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 138.0 (4 $\text{C}^{\text{IV-Ar}}$), 135.0 (C-4), 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6 (20 C-Ar), 117.1 (C-5), 76.3 (C-3'), 75.6 (C-2'), 74.6 (C-4'), 73.5 (C-5'), 73.3 ($\text{C-CH}_2\text{Ph}$), 73.1 ($\text{C-CH}_2\text{Ph}$), 72.9 (C-1'), 72.4 ($\text{C-CH}_2\text{Ph}$), 71.7 ($\text{C-CH}_2\text{Ph}$), 71.4 (C-2), 68.4 (C-6'), 41.9 (C-3) et 35.8 (C-1) ppm; SM-ESI ($\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_6$): trouvé $[\text{M} + \text{H}]^+ = 609.32$ (calc 609.32), $[\text{M} + 2\text{H}]^+ = 610.32$ (calc 610.33), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 631.30$ (calc 631.30), $[\text{M} + \text{Na} + \text{H}]^+ = 632.31$ (calc 632.31), $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 1239.62$ (calc 1239.62).

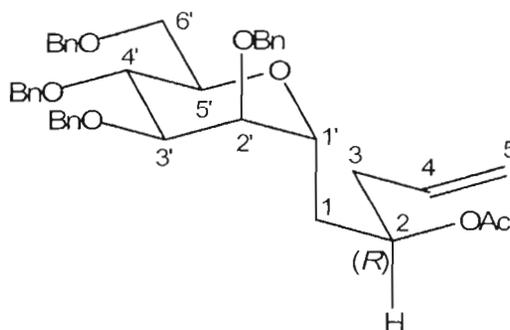


(2S) 1-C-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)pent-4-én-2-ol (42): P.f. 39.5-50.5° C; $[\alpha]_D^{20} + 16.1^\circ$ (c 1.3, CHCl₃), + 13.0° (c 1.4, CH₂Cl₂); R_f 0.38 (1:3 Et₂O-tol.); IR (film, NaCl): ν 3459 (ν O-H), 3062, 3028 (ν CH-Ar), 2920, 2866 (ν CH-alkyle), 1637 (ν C=C alcène), 1495, 1456, 1363 (δ CH-alkyle), 1092, 1073, 1027 (ν C-O-C), 735 et 692 (δ CH-Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.21 (m, 20 H, H-Ar), 5.82 (dddd \approx ddt, 1 H, $J_{3a,4/3b,4}$ 6.9, $J_{4,5-cis}$ 10.9, $J_{4,5-trans}$ 16.4 Hz, H-4), 5.12 (br d, 1 H, $J_{4,5-trans}$ 16.2 Hz, H-5_{trans}), 5.11 (br d, 1 H, $J_{4,5-cis}$ 11.0 Hz, H-5_{cis}), 4.64 (d, 1 H, J_{gem} 11.8 Hz, \underline{CH}_2 Ph) 4.60-4.57 (m, 5 H, \underline{CH}_2 Ph) 4.52 (d, 1 H, J_{gem} 11.5 Hz, \underline{CH}_2 Ph), 4.51 (d, 1 H, J_{gem} 11.8 Hz, \underline{CH}_2 Ph), 4.32 (ddd, 1 H, $J_{1',1b}$ 3.7, $J_{1',2'}$ 5.7, $J_{1',1a}$ 9.5 Hz, H-1'), 3.95-3.62 (m, 5 H, H-2, H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b), 3.66 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 2.7, $J_{1',2'}$ 5.8 Hz, H-2'), 2.65 (br s, 1 H, \underline{OH}), 2.26 (m, 2 H, H-3a, H-3b), 1.82 (ddd, 1 H, $J_{1a,2}$ 2.8, $J_{1',1a}$ 9.7, $J_{1a,1b}$ 14.6 Hz, H-1a), et 1.62 (ddd, 1 H, $J_{1',1b}$ 3.7, $J_{1b,2}$ 9.1, $J_{1a,1b}$ 14.6 Hz, H-1b) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138.1, 138.0 (4 C^{IV}-Ar), 134.9 (C-4), 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6 (20 C-Ar), 117.5 (C-5), 76.2 (C-2'), 76.1 (C-3'), 74.8 (C-4'), 73.7 (C-5'), 73.3, 73.2, 72.3, 71.4 (4 \underline{CH}_2 Ph), 69.0 (C-1'), 68.4 (C-6'), 67.6 (C-2), 41.8 (C-3) et 36.1 (C-1) ppm; SM-ESI (C₃₉H₄₄O₆): trouvé $[M + H]^+ = 609.32$ (calc 609.32), $[M + 2H]^+ = 610.32$ (calc 610.33), $[M + Na]^+ = 631.30$ (calc 631.30), $[2M + Na]^+ = 1239.62$ (calc 1239.62).

6.3.3.3 *O*-Acétylation des alcools homoallyliques α -*C*-mannopyranosidiques chiraux

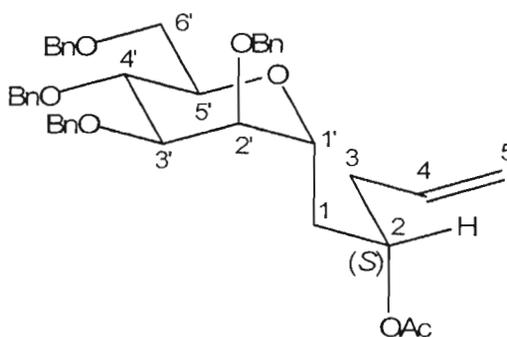
Procédure générale pour la *O*-acétylation d'alcools homoallyliques

L'alcool homoallylique **41** ou **42** est dissous dans un mélange 1:1 (v/v) de pyridine et d'Ac₂O à une concentration finale de 0.03-0.04 M. Une quantité catalytique de DMAP est ajoutée au mélange qui est gardé sous agitation pendant 24 h sous atmosphère d'azote. Passé ce délai, le milieu réactionnel est dilué avec de l'AcOEt, l'excès d'Ac₂O est détruit par ajout de NaHCO_{3(aq.)} 1.0 M et ce mélange est mis sous agitation magnétique pendant 30 min (dégagement de CO₂). La phase organique est récupérée, lavée avec du HCl_(aq.) 1.0 M, séchée sur Na₂SO₄ anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif avant d'être purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 1:19 Et₂O-toluène comme éluant.



(2*R*) 2-*O*-Acétyl-1-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -*D*-mannopyranosyl)pent-4-én-2-ol (43) : L'alcool homoallylique **41** (33.5 mg, 55.0 μ mol) est dissous dans de la pyridine (1.0 mL, 0.982 g, 12.5 mmol, 226 équiv.) et de l'Ac₂O (1.0 mL, 1.082 g, 10.6 mmol, 193 équiv.) avec une quantité catalytique de DMAP (~5 mg). Après 24 h, la mixture est diluée avec 3.0 mL d'AcOEt, et mise sous agitation avec 4.0 mL NaHCO_{3(aq.)} 1.0 M pendant 30 min. La mixture biphasique est transférée dans une ampoule à décanter de 125 mL, diluée a nouveau en ajoutant 50 mL d'AcOEt, et la phase organique est

lavée avec 50 mL d' HCl_(aq.) 1.0 M. L'extrait organique est ensuite traité tel que décrit dans la procédure générale pour l'acétylation d'alcools homoallyliques pour donner le produit **43** pur sous forme d'huile incolore avec un rendement quantitatif (35.8 mg, 55.0 μ mol). $[\alpha]_D^{20} + 2.8$ (c 0.6, CHCl₃), -1.3 (c 1.1, CH₂Cl₂); R_f 0.68 (1:3 Et₂O-tol.); IR (film, NaCl): ν 3087, 3064, 3031 (ν CH-Ar), 2924, 2866 (ν CH-alkyle), 1733 (ν C=O ester), 1644 (ν C=C alcène), 1496, 1453, 1369 (δ CH-alkyle), 1240 (ν C-O ester), 1092, 1026 (ν C-O-C), 737 et 698 (δ CH-Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.19 (m, 20 H, H-Ar), 5.71 (dddd \approx ddt, 1 H, $J_{3a,4/3b,4}$ 7.4, $J_{4,5-cis}$ 9.6, $J_{4,5-trans}$ 17.6 Hz, H-4), 5.09-4.97 (m, 3 H, H-5_{trans}, H-5_{cis}, H-2), 4.73 (d, 1 H, J_{gem} 11.0 Hz, $\underline{CH_2}$ Ph), 4.66-4.52 (m, 7H, $\underline{CH_2}$ Ph); 4.12 (ddd \approx dt, 1 H, $J_{1',2'/1',1b}$ 4.1, $J_{1',1a}$ 9.1 Hz, H-1'), 3.93 (ddd \approx dt, 1 H, $J_{5',6'a/5',6'b}$ 3.6, $J_{4',5'}$ 7.1 Hz, H-5'), 3.89-3.70 (m, 4 H, H-3', H-4', H-6'a, H-6'b), 3.59 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.0, $J_{1',2'}$ 4.1 Hz, H-2'), 2.34 (m, 2 H, H-3a, H-3b), 1.99 (s, 3 H, $\underline{OCOCH_3}$), 1.91 (ddd, 1 H, $J_{1a,2}$ 6.6, $J_{1',1a}$ 8.8, $J_{1a,1b}$ 14.6 Hz, H-1a) et 1.74 (m, 1 H, H-1b) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.4 ($\underline{COCH_3}$), 138.2, 138.1 (4 C^{IV}-Ar), 133.4 (C-4), 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5 (20 C-Ar), 118.0 (C-5), 77.2 (C-3'), 75.8 (C-2'), 74.7 (C-4'), 74.0 ($\underline{CH_2}$ Ph), 73.4 (C-5'), 73.3 ($\underline{CH_2}$ Ph), 72.0 ($\underline{CH_2}$ Ph), 71.5 ($\underline{CH_2}$ Ph) 70.8, 70.2 (C-1', C-2), 69.1 (C-6'), 38.0 (C-3), 33.3 (C-1) et 21.2 ($\underline{COCH_3}$) ppm; SM-ESI (C₄₁H₄₆O₇) trouvé $[M + H]^+ = 651.33$ (calc 651.33), $[M + 2H]^+ = 652.33$ (calc 652.34), $[M + Na]^+ = 673.31$ (calc 673.31), $[M + K]^+ = 689.29$ (calc 689.29).



(2S) 2-O-Acétyle-1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)pent-4-én-2-ol (**44**) : L'alcool homoallylique **42** (53.2 mg, 87.3 μ mol) est dissous dans de la pyridine (1.0 mL, 0.982 g, 12.5 mmol, 142 équiv.) et de l' Ac_2O (1.0 mL, 1.082 g, 10.6 mmol, 121 équiv.) avec une quantité catalytique de DMAP (~10 mg). Après 24 h, la mixture est diluée avec 3.0 mL d'AcOEt, et mise sous agitation avec 4.0 mL NaHCO_3 (aq.) 1.0 M pendant 30 min. La mixture biphasique est transférée dans une ampoule à décanter de 125 mL, diluée a nouveau en ajoutant 50 mL d'AcOEt et la phase organique est lavée avec 50 mL d' HCl (aq.) 1.0 M. l'extrait organique est ensuite traité tel que décrit dans la procédure générale pour l'acétylation d'alcool homoallylique pour donner le produit **44** pur sous forme d'huile incolore avec un rendement quantitatif (56.9 mg, 87.3 μ mol). $[\alpha]_D^{20} + 22.1$ (c 1.0, CHCl_3), + 17.9 (c 0.8, CH_2Cl_2); R_f 0.75 (1:3 Et_2O -tol.); IR (film, NaCl): ν 3087, 3063, 3030, 3006 ($\nu\text{CH-Ar}$), 2922, 2865 ($\nu\text{CH-alkyle}$), 1734 ($\nu\text{C=O ester}$), 1642 ($\nu\text{C=C alcène}$), 1606, 1586 ($\nu\text{C=C Ar}$), 1496, 1454, 1371 ($\delta\text{CH-alkyle}$), 1208 ($\nu\text{C-O ester}$), 1091, 1074, 1028 ($\nu\text{C-O-C}$), 737 et 698 ($\delta\text{CH-Ar}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.19 (m, 20 H, H-Ar), 5.74 (dddd \approx ddt, 1 H, $J_{3a,4/3b,4}$ 7.1, $J_{4,5\text{-cis}}$ 9.6, $J_{4,5\text{-trans}}$ 17.6 Hz, H-4), 5.14-5.04 (m, 3 H, H-5_{trans}, H-5_{cis}, H-2), 4.67 (d, 1 H, J_{gem} 11.5 Hz, CH_2Ph), 4.61-4.52 (m, 6 H, CH_2Ph), 4.54 (d, 1 H, J_{gem} 11.5 Hz, CH_2Ph), 4.08 (ddd \approx dt, 1 H, $J_{1',2'/1',1b}$ 5.5, $J_{1',1a}$ 8.0 Hz, H-1'), 3.95 (br dd, 1 H, $J_{5',6'a/5',6'b}$ 5.5, $J_{4',5'}$ 6.3 Hz, H-5'), 3.85-3.71 (m, 4 H, H-3', H-4', H-6'a, H-6'b), 3.59 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.0, $J_{1',2'}$ 5.5 Hz, H-2'), 2.35 (m, 2 H, H-3a, H-3b), 2.01 (s, 3 H, OCOCH_3) et 1.86-1.71 (m, 2 H, H-1a, H-1b) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.3 (C=O), 138.3 ($\text{C}^{\text{IV-Ar}}$), 138.1 (3 $\text{C}^{\text{IV-Ar}}$), 133.4 (C-4), 128.3, 128.2, 128.0,

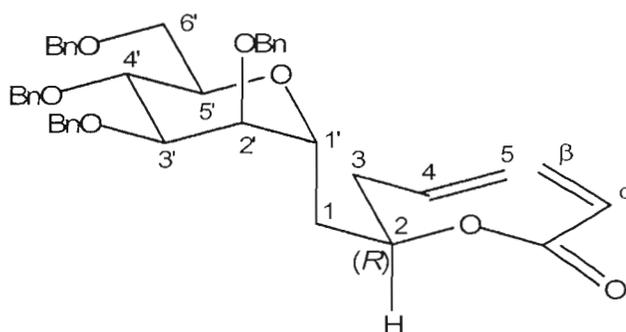
127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4 (20 C-Ar), 117.9 (C-5), 76.4 (C-2'), 76.1 (C-3'), 74.4 (C-4'), 73.3, 72.0, 71.5 (4 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 70.1 (C-5', C-2), 68.9 (C-1'), 68.8 (C-6'), 39.0 (C-3), 33.9 (C-1) et 21.1 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm; MALDI-TOF ($\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{O}_7$) trouvé $[\text{M} + \text{H}]^+ = 651.33439$ (calc 651.33163), $[\text{M} + 2\text{H}]^+ = 652.33727$ (calc 652.33946), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 673.31664$ (calc 673.31357), $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 674.31918$ (calc 674.32195), $[\text{M} + 2\text{H} + \text{Na}]^+ = 675.32223$ (calc 675.32977), $[\text{M} + \text{K}]^+ = 689.29016$ (calc 689.28751), $[\text{M} + \text{H} + \text{K}]^+ = 690.29270$ (calc 690.29534).

6.3.3.4 Synthèse de dihydropyranones α -C-mannopyranosidiques chirales

6.3.3.4.1 *O*-Acryloylation des alcools homoallyliques α -C-mannopyranosidiques chiraux

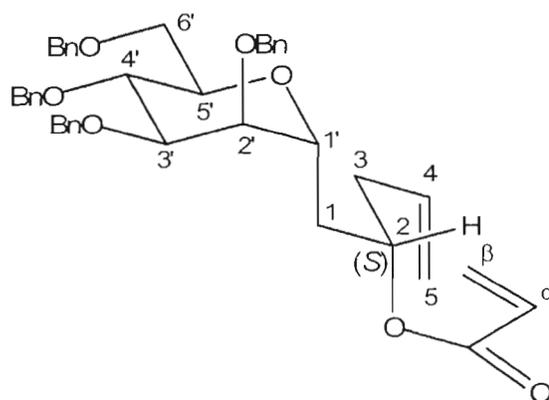
Procédure générale pour la *O*-acryloylation d'alcools homoallyliques

L'alcool homoallylique **41** ou **42** est dissous dans du CH_2Cl_2 distillé à une concentration finale de 0.44 M dans un microballon de 1.0 mL sous agitation magnétique et atmosphère d'azote. Le microballon est refroidi à -78°C avant de procéder à l'addition des réactifs. Du chlorure d'acryloyle (~ 3 équiv.) et de la DIPEA (~ 3 équiv.) sont simultanément ajoutés goutte à goutte sur une période de 10 à 15 min. À la fin de la réaction, le milieu est ramené à 0°C sur 1 h, puis dilué avec du CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée avec H_2O , séchée au Na_2SO_4 anh., puis concentrée à l'évaporateur rotatif avant d'être purifiée par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 1:19 Et_2O -toluène comme éluant.



(2R) 2-O-Acryloyl-1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)pent-4-én-2-ol (49): L'alcool homoallylique **41** (75.9 mg, 0.1247 mmol) est dissous dans 280 μ L de CH_2Cl_2 distillé sous atmosphère d'azote et dans les conditions énoncées dans la procédure générale pour la *O*-acryloylation d'alcools homoallyliques. Du chlorure d'acryloyle (28.5 mL, 96%, 31.7 mg, 0.3365 mmol, 2.7 équiv.) et de la DIPEA (48.2 μ L, 35.8 mg, 0.2742 mmol, 2.2 équiv.) sont ajoutés à -78°C et la réaction est laissée sous agitation 3 h avant d'être ramenée à 0°C (sur env. 1h) et diluée avec 20 mL de CH_2Cl_2 . La fraction organique est lavée avec 15 mL d' H_2O , et la phase aqueuse est ré-extraite avec 2 x 10 mL de CH_2Cl_2 . La phase organique combinée est séchée sur Na_2SO_4 anh. et concentrée à l'évaporateur rotatif avant d'être purifiée par chromatographie pour l'obtention du produit acryloylé **49** pur sous forme d'huile incolore (70.9 mg, 0,1070 mmol, 86%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 4.2$ (c 0.9, CHCl_3), + 1.1 (c 1.4, CH_2Cl_2); R_f 0.73 (1:3 Et_2O -tol.); IR (film, NaCl): ν 3062, 3029 ($\nu\text{CH-Ar}$), 2918, 2852 ($\nu\text{CH-alkyle}$), 1717 ($\nu\text{C=O ester}$), 1684, 1652, 1635 ($\nu\text{C=C alcène}$, alcène lié à un groupement électroattracteur), 1558 ($\nu\text{C=C Ar}$), 1496, 1454, 1404, 1362 ($\delta\text{CH-alkyle}$), 1194 ($\nu\text{C-O ester}$), 1090, 1026 ($\nu\text{C-O-C}$), 735 et 696 ($\delta\text{CH-Ar}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.19 (m, 20 H, H-Ar), 6.38 (dd, 1 H, $J_{\beta\text{-cis},\beta\text{-trans}}$ 1.6, $J_{\alpha,\beta\text{-trans}}$ 17.3 Hz, $\text{H}_{\beta\text{-trans}}$), 6.08 (dd, 1 H, $J_{\alpha,\beta\text{-cis}}$ 10.4, $J_{\alpha,\beta\text{-trans}}$ 17.3 Hz, H_{α}), 5.80 (dd, 1 H, $J_{\beta\text{-cis},\beta\text{-trans}}$ 1.4, $J_{\alpha,\beta\text{-cis}}$ 10.4, $\text{H}_{\beta\text{-cis}}$), 5.73 (dddd \approx ddt, 1 H, $J_{3a,4/3b,4}$ 6.9, $J_{4,5\text{-cis}}$ 9.6, $J_{4,5\text{-trans}}$ 17.6 Hz, H-4), 5.14-5.05 (m, 2 H, $\text{H-5}_{\text{trans}}$, H-5_{cis} , H-2), 4.75 (d, 1 H, J_{gem} 11.0 Hz, CH_2Ph), 4.67 (d, 1 H, J_{gem} 12.4 Hz, CH_2Ph), 4.66-4.50 (m, 6H, CH_2Ph), 4.16 (ddd \approx dt, 1 H, $J_{1',1b/1',2'}$ 4.9, $J_{1',1a}$ 9.1 Hz, H-1'), 3.96 (ddd \approx br t, 1 H, $J_{4',5'}$ 7.1 Hz, H-5'), 3.91-3.67

(m, 3 H, H-3', H-4', H-6'a, H-6'b), 3.60 (dd \approx t, 1 H, $J_{1',2'/2',3'}$ 3.8, H-2'), 2.39 (m, 2 H, H-3a, H-3b), 1.97 (ddd, 1 H, $J_{1a,2}$ 6.9 $J_{1',1a}$ 8.8, $J_{1a,1b}$ 14.6 Hz, H-1a) et 1.76 (ddd \approx dt, 1 H, $J_{1b,2/1',1b}$ 5.8, $J_{1a,1b}$ 14.6 Hz, H-1b) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 165.5 ($\text{COC}_\alpha\text{H}=\text{C}_\beta\text{H}_2$), 138.3 (2 $\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 138.2, 138.1 (2 $\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 133.3 (C-4), 130.6 ($\text{COC}_\alpha\text{H}=\text{C}_\beta\text{H}_2$) 128.6 ($\text{COC}_\alpha\text{H}=\text{C}_\beta\text{H}_2$), 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4 (20 C-Ar), 118.1 (C-5), 77.4 (C-3'), 75.7 (C-2'), 74.7 (C-4'), 74.1 (CH_2Ph), 73.4 (C-5'), 73.3 (CH_2Ph), 72.0 (CH_2Ph), 71.5 (CH_2Ph), 71.0, 70.2 (C-1', C-2), 69.0 (C-6'), 37.9 (C-3) et 33.2 (C-1) ppm; SM-ESI ($\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{O}_7$) trouvé $[\text{M} + \text{H}]^+ = 663.4$ (calc 663.3), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 685.5$ (calc 685.3), $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 686.5$ (calc 686.3).



(2S) 2-O-Acryloyl-1-C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)pent-4-én-2-ol (50): L'alcool homoallylique **42** (79.8 mg, 0,1311 mmol) est dissous dans 300 μL de CH_2Cl_2 distillé sous atmosphère d'azote et dans les conditions énoncées dans la procédure générale pour la *O*-acryloylation d'alcools homoallyliques. Du chlorure d'acryloyle (36.6 mL, 96%, 40.8 mg, 0.4326 mmol, 3.3 équiv.) et de la DIPEA (71.6 μL , 53.0 mg, 0.4064 mmol, 3.1 équiv.) sont ajoutés à -78°C et la réaction est laissée sous agitation 3 h avant d'être ramenée à 0°C (sur env. 1h) et diluée avec 20 mL de CH_2Cl_2 . La fraction organique est lavée avec 15 mL d' H_2O , et la phase aqueuse est ré-extraite avec 2 x 10 mL de CH_2Cl_2 . La phase organique combinée est séchée sur Na_2SO_4 anh., et concentrée à l'évaporateur rotatif avant d'être purifiée par

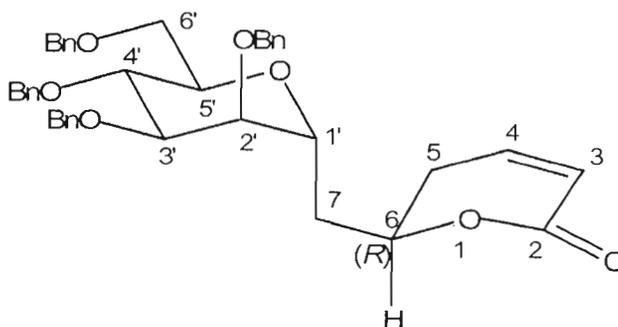
chromatographie pour l'obtention du produit acryloylé **50** pur sous forme d'huile incolore (77.8 mg, 0,1174 mmol, 90%). $[\alpha]_D^{20} + 20.7$ (c 0.9, CHCl₃), + 13.4 (c 1.4, CH₂Cl₂); *R_f* 0.78 (1:3 Et₂O-tol.); IR (film, NaCl): ν 3062, 3029 (ν CH-Ar), 2918, 2862 (ν CH-alkyle), 1718 (ν C=O ester), 1684, 1652, 1635 (ν C=C alcène, alcène lié à un groupement électroattracteur), 1558 (ν C=C Ar), 1495, 1453, 1403, 1361 (δ CH-alkyle), 1192 (ν C-O ester), 1089, 1073, 1044, 1028 (ν C-O-C), 732 et 696 (δ CH-Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.20 (m, 20 H, H-Ar), 6.39 (dd, 1 H, $J_{\beta\text{-cis},\beta\text{-trans}}$ 1.6, $J_{\alpha,\beta\text{-trans}}$ 17.3 Hz, H _{β -trans}), 6.10 (dd, 1 H, $J_{\alpha,\beta\text{-cis}}$ 10.4, $J_{\alpha,\beta\text{-trans}}$ 17.3 Hz, H _{α}), 5.80 (dd, 1 H, $J_{\beta\text{-cis},\beta\text{-trans}}$ 1.6, $J_{\alpha,\beta\text{-cis}}$ 10.4, H _{β -cis}), 5.74 (dddd \approx ddt, 1 H, $J_{3a,4/3b,4}$ 7.1, $J_{4,5\text{-cis}}$ 9.6, $J_{4,5\text{-trans}}$ 17.6 Hz, H-4), 5.18 (m, 1 H, H-2), 5.10-5.05 (m, 2 H, H-5_{trans}, H-5_{cis}), 4.65 (d, 1 H, J_{gem} 11.3 Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 4.66-4.51 (m, 7 H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 4.09 (ddd, 1 H, $J_{1',1b}$ 4.4, $J_{1',2'}$ 5.2, $J_{1',1a}$ 9.3 Hz, H-1'), 3.95 (ddd \approx br dd, 1 H, $J_{5',6'a/5',6'b}$ 5.8, $J_{4',5'}$ 6.3 Hz, H-5'), 3.85-3.69 (m, 4 H, H-3', H-4', H-6'a, H-6'b), 3.59 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.0, $J_{1',2'}$ 5.5 Hz, H-2'), 2.39 (m, 2 H, H-3a, H-3b) et 1.92-1.74 (m, 2 H, H-1a, H-1b) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 165.5 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_\alpha\text{H}=\underline{\text{C}}_\beta\text{H}_2$), 138.3 (C^{IV}-Ar), 138.1 (3 C^{IV}-Ar), 133.2 (C-4), 130.5 ($\text{COC}_\alpha\text{H}=\underline{\text{C}}_\beta\text{H}_2$), 128.7 ($\text{COC}_\alpha\text{H}=\underline{\text{C}}_\beta\text{H}_2$), 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4 (20 C-Ar), 118.0 (C-5), 76.3 (C-2'), 76.1 (C-3'), 74.3 (C-4'), 73.6, 73.5 (2 $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 73.3 (C-5'), 72.0, 71.5 (2 $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 70.3 (C-2), 68.8 (C-1'), 68.7 (C-6'), 39.0 (C-3) et 33.9 (C-1) ppm; SM-ESI (C₄₁H₄₆O₇) trouvé $[\text{M} + \text{H}]^+ = 663.4$ (calc 663.3), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 685.4$ (calc 685.3), $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 686.4$ (calc 686.3), $[\text{M} + 2\text{H} + \text{Na}]^+ = 687.4$ (calc 687.3).

6.3.3.4.2 Cyclisation par métathèse de Grubbs

Procédure générale de métathèse de fermeture de cycle (RCM)

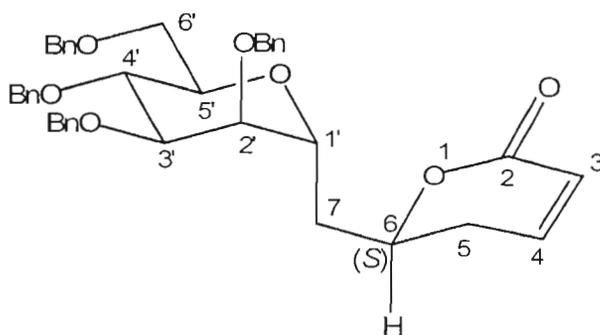
Le composé acryloylé **49** ou **50** est dissous dans du CH₂Cl₂ distillé à une concentration finale de 12 mM avec 10 mol% de catalyseur de Grubbs (2^{ième} génération) sous agitation magnétique et atmosphère d'azote. Le ballon est purgé

avec un léger flux d'azote à chaque heure durant les 5 premières heures pour assurer le turnover catalytique. Après 24 h à t.p., la milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif et purifié par chromatographie « flash » en utilisant un mélange 1:3 Et₂O-toluène comme éluant.



(6R) **6-(7-C-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)méthyl)-5,6-dihydropyran-2-one (51)** : Le composé acryloylé **49** (67.6 mg, 0.1020 mmol) est dissous dans 8.5 mL de CH₂Cl₂ distillé avec du catalyseur de Grubbs de deuxième génération (8.4 mg, 9.9 μ mol, 9.7 mol%) en suivant la procédure générale de métathèse de fermeture de cycle (RCM) pour obtenir le composé **51** pur sous forme d'huile incolore (53.2 mg, 0.0838 mmol, 82%). $[\alpha]_D^{20} + 51.7$ (c 0.9, CHCl₃), + 43.6 (c 0.9, CH₂Cl₂); R_f 0.27 (1:3 Et₂O-tol.); IR (film, NaCl): ν 3088, 3062, 3031, 3009 (ν CH-Ar), 2925, 2868 (ν CH-alkyle), 1717 (ν C=O lactone conjuguée), 1685, 1652 (ν C=C alcène lié à un groupement électroattracteur), 1558 (ν C=C Ar), 1454, 1389, 1374, 1362 (δ CH-alkyle), 1250 (ν C-O lactone), 1091, 1072, 1039, 1027 (ν C-O-C), 738 et 697 (δ CH-Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.21 (m, 20 H, H-Ar), 6.71 (ddd, 1 H, $J_{4,5a}$ 3.0, $J_{4,5b}$ 5.5, $J_{3,4}$ 9.9 Hz, H-4), 5.97 (ddd \approx dt, 1 H, $J_{3,5a/3,5b}$ 1.7, $J_{3,4}$ 9.9 Hz, H-3), 4.68-4.46 (m, 9 H, CH₂Ph, H-6) 4.11 (ddd, 1 H, $J_{1',7b}$ 3.8, $J_{1',2'}$ 6.9, $J_{1',7a}$ 9.9 Hz, H-1'), 3.97 (dd \approx br dd, 1 H, $J_{5',6'a/5',6'b}$ 4.1, $J_{4',5'}$ 7.7 Hz, H-5'), 3.91 (dd \approx t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.6 Hz, H-4'), 3.81-3.70 (m, 2 H, H-6'a, H-6'b), 3.62 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.0, $J_{1',2'}$ 6.9, H-2'), 3.59 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.3, $J_{3',4'}$ 9.6 Hz, H-3'), 2.46-2.29 (m, 2 H, H-5a, H-5b), 2.14 (ddd, 1 H, $J_{6,7a}$ 4.9, $J_{1',7a}$ 9.9, $J_{7a,7b}$ 14.0 Hz, H-7a) et 1.99 (ddd, 1 H,

$J_{1',7b}$ 3.8, $J_{6,7b}$ 8.5, $J_{7a,7b}$ 14.0 Hz, H-7b) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 164.5 (C-2), 145.4 (C-4), 138.1 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 137.9 (2 $\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 137.8 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6 (20 C-Ar), 121.0 (C-3), 76.2 (C-2'), 75.2 (C-3'), 74.8 (C-4'), 74.5 (C-6), 73.8 (C-5'), 73.1, 72.8, 72.5, 71.7 (4 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 68.2 (C-6'), 66.9 (C-1'), 35.1 (C-5) et 28.3 (C-7) ppm; SM-ESI ($\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_7$) trouvé $[\text{M} + \text{H}]^+ = 635.4$ (calc 635.3), $[\text{M} + 2\text{H}]^+ = 636.4$ (calc 636.3), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 657.5$ (calc 657.3), $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 658.5$ (calc 658.3), $[\text{M} + 2\text{H} + \text{Na}]^+ = 659.5$ (calc 659.3), $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 1291.1$ (calc 1291.6), $[2\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 1292.1$ (calc 1292.6), $[2\text{M} + 2\text{H} + \text{Na}]^+ = 1293.1$ (calc 1293.6), $[2\text{M} + 3\text{H} + \text{Na}]^+ = 1294.1$ (calcd 1294.6).



(6S) 6-(7-C-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)méthyl)-5,6-dihydropyran-2-one (52) : Le composé acryloylé **50** (77.8 mg, 0.1174 mmol) est dissous dans 10.0 mL de CH_2Cl_2 distillé avec du catalyseur de Grubbs de deuxième génération (9.0 mg, 10.6 μmol , 9.0 mol%) en suivant la procédure générale de métathèse de fermeture de cycle (RCM) pour obtenir le composé **52** pur sous forme d'huile incolore (73.4 mg, 0.1156 mmol, 99%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 18.0^\circ$ (c 0.9, CHCl_3), $- 18.0$ (c 0.9, CH_2Cl_2); R_f 0.26 (1:3 $\text{Et}_2\text{O-tol}$.); IR (film, NaCl): ν 3088, 3063, 3031 ($\nu\text{CH-Ar}$), 2928, 2868 ($\nu\text{CH-alkyle}$), 1715 ($\nu\text{C=O}$ lactone conjuguée), 1684, 1671, 1652, 1636 ($\nu\text{C=C}$ alcène lié à un groupement électroattracteur), 1559 ($\nu\text{C=C Ar}$), 1496, 1454, 1387, 1364 ($\delta\text{CH-alkyle}$), 1248 ($\nu\text{C-O}$ lactone), 1091, 1027 ($\nu\text{C-O-C}$), 742 et 699 ($\delta\text{CH-Ar}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.21 (m, 20 H, H-Ar), 6.76 (ddd, 1 H, $J_{4,5b}$ 2.5, $J_{4,5a}$ 6.0, $J_{3,4}$ 9.6 Hz, H-4), 5.99 (ddd, 1 H, $J_{3,5a}$ 0.8, $J_{3,5b}$ 1.6, $J_{3,4}$ 9.9 Hz,

H-3), 4.65-4.49 (m, 9 H, H-6, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 4.26 (ddd, 1 H, $J_{1',7b}$ 2.7, $J_{1',2'}$ 6.3, $J_{1',7b}$ 10.4 Hz, H-1'), 3.92-3.71 (m, 3 H, H-5', H-6'a, H-6'b), 3.88 (dd \approx t, 1 H, $J_{3',4'/4',5'}$ 9.1 Hz, H-4'), 3.70 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3.0, $J_{3',4'}$ 9.0 Hz, H-3'), 3.59 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 2.5, $J_{1',2'}$ 6.3 Hz, H-2'), 2.45 (dddd, 1 H, $J_{3,5a}$ 0.8, $J_{5a,6}$ 4.1, $J_{4,5a}$ 5.8, $J_{5a,5b}$ 18.4 Hz, H-5a, équatorial), 2.30 (dddd \approx ddt, 1 H, $J_{3,5b/4,5b}$ 2.5, $J_{5b,6}$ 11.8, $J_{5a,5b}$ 18.4 Hz, H-5b, axial), 2.13 (ddd, 1 H, $J_{1',7a}$ 2.7, $J_{6,7a}$ 7.7, $J_{7a,7b}$ 14.3 Hz, H-7a) et 1.81 (ddd, 1 H, $J_{6,7b}$ 4.9, $J_{1',7b}$ 10.4, $J_{7a,7b}$ 14.3 Hz, H-7b) ppm; RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 164.2 (C-2), 145.3 (C-4), 138.2 ($\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 138.0 (3 $\text{C}^{\text{IV}}\text{-Ar}$), 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (20 C-Ar), 121.2 (C-3), 76.2 (C-2'), 75.4 (C-3'), 74.7 (C-4'), 75.2 (C-5'), 74.2 (C-6), 73.3, 73.1, 72.3, 71.4 (4 $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 68.8 (C-6'), 67.8 (C-1'), 35.7 (C-5) et 30.0 (C-7) ppm; SM-ESI ($\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_7$) trouvé $[\text{M} + \text{H}]^+ = 635.4$ (calc 635.3), $[\text{M} + 2\text{H}]^+ = 636.5$ (calc 636.3), $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 657.5$ (calc 657.3), $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 658.5$ (calc 658.3), $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 1291.1$ (calc 1291.6), $[2\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+ = 1292.2$ (calc 1292.6), $[2\text{M} + 2\text{H} + \text{Na}]^+ = 1293.1$ (calc 1293.6), $[2\text{M} + 3\text{H} + \text{Na}]^+ = 1294.1$ (calc 1294.6), $[2\text{M} + 4\text{H} + \text{Na}]^+ = 1295.1$ (calc 1295.6).

BIBLIOGRAPHIE

1. Foxman, B.; *Am. J. Med.* **2002**, *113* (Suppl. 1A), 5S-13S.
2. Bouckaert, J.; Berglund, J.; Schembri, M.; De Genst, E.; Cools, L.; Wuhrer, M.; Hung, C.-S.; Pinkner, J.; Slättegård, R.; Zavalov, A.; Choudhury, D.; Langermann, S.; Hultgren, S. J. ; Wyns, L.; Klemm, P.; Oscarson, S.; Knight, S. D.; De Greve, H. *Mol. Microbiol.* **2005**, *55*, 441-455.
3. Anderson, G. G.; Martin, S. M.; Hultgren, S. J.; *Microbes Infect.* **2004**, *6*, 1094-1101.
4. Shortliffe, L. M.; McCue, J. D.; *Am. J. Med.* **2002**, *113* (Suppl. 1A), 55S-66S.
5. *GlobalRPh : The Clinician's Ultimate Reference*, (page consultée le 14 janvier 2004), [En ligne], URL : <http://www.globalrph.com/antibiotic/uti.htm>
6. *Virginia Commonwealth University*, (page consultée le 14 janvier 2004), [En ligne], URL : <http://www.pathology.vcu.edu/education/renal/images/dc-15.jpg>
7. Hooton, T. M.; Stamm, W. E.; *Infect. Dis. Clin. North Am.* **1997**, *11*, 551-581.
8. *University of Utah*, (page consultée le 14 janvier 2004), [En ligne], URL : <http://library.med.utah.edu/WebPath/RENAHTML/RENAL116.html>
9. *University of Utah*, (page consultée le 14 janvier 2004), [En ligne], URL : <http://library.med.utah.edu/WebPath/RENAHTML/RENAL016.html>
10. Friedlander, E.; *The Pathology Guy*, (page consultée le 14 janvier 2004), [En ligne], URL : http://www.pathguy.com/lectures/chronic_pyelonephritis.jpg
11. Zhou, G.; Mo, W.-J.; Sebbel, P.; Min, G.; Neubert, T. A.; Glockshuber, R.; Wu, X.-R.; Sun, T.-T.; Kong, X.-P.; *J. Cell Sci.* **2001**, *114*, 4095-4103.
12. Stamm, W. E. *Am. J. Med.* **2002**, *113*, 1-4.
13. Larsson, A. (2004) - Antiadhesive Agents Targeting Uropathogenic *Escherichia Coli*: Multivariate Studies of Protein-Protein and Protein-Carbohydrate Interactions, Umea University, VMC-KBC, Sweden ISBN: 91-7305-731-2.
14. Justice, S. S.; Hung, C.; Theriot, J. A.; Fletcher, D. A.; Anderson, G. G.; Footer, M. J.; Hultgren, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 1333-1338.

-
15. Mulvey, M. A.; *Cell. Microbiol.* **2002**, *4*, 257-271.
 16. Anderson, G. G.; Palermo, J. J.; Schilling, J. D.; Roth, R.; Heuser, J.; Hultgren, S. J. *Science* **2003**, *301*, 105-107.
 17. Mulvey, M. A.; Schilling, J. D.; Martinez, J. J.; Hultgren, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 8829-8835.
 18. Nishiyama, M.; Horst, R.; Eidam, O.; Herrmann, T.; Ignatov, O.; Vetsch, M.; Bettendorff, P.; Jelesarov, I.; Grütter, M. G.; Wüthrich, K.; Glockshuber, R.; Capitani, G. *Eur. Molec. Biol. Org. J.* **2005**, *24*, 2075-2086.
 19. Schilling, J. D.; Mulvey, M. A.; Hultgren, S. J. *J. Infect. Dis.* **2001**, *183* (Suppl. 1), S36-S40.
 20. Kau, A. L.; Hunstad, D. A.; Hultgren, S. J. *Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, *8*, 54-59.
 21. Vetsch, M.; Puorger, C.; Spirig, T.; Grauschopf, U.; Weber-Ban, E. U.; Glockshuber, R. *Nature* **2004**, *431*, 329-332.
 22. Bouckaert, J.; Berglund, J.; Schembri, M.; De Genst, E.; Cools, L.; Wuhler, M.; Hung, C.-S.; Pinkner, J.; Slättegård, R.; Zavialov, A.; Choudhury, D.; Langermann, S.; Hultgren, S. J.; Wyns, L.; Klemm, P.; Oscarson, S.; Knight, S. D.; De Greve, H. *Mol. Microbiol.* **2005**, *55*, 441-455.
 23. Hung, C. S.; Bouckaert, J.; Hung, D. L.; Pinkner, J.; Winberg, C.; Defusco, A.; Gale Auguste, C.; Strouse, R.; Langermann, S.; Waksman, G.; Hultgren, S. J. *Mol. Microbiol.* **2002**, *44*, 903-915.
 24. Soto, G. E.; Hultgren J. C. *J. Bacteriol.* **1999**, *181*, 1059-1071.
 25. Saulino, E. T.; Bullit, E.; Hultgren, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 9240-9245.
 26. Barnhart, M. M.; Pinkner, J. S.; Soto, G. E.; Sauer, F. G.; Langermann, S.; Waksman, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 7709-7714.
 27. Choudhury, D.; Thompson, A.; Stojanoff, V.; Langermann, S.; Pinkner, J.; Hultgren, S. J.; Knight, S. D. *Science* **1999**, *285*, 1061-1066.

-
28. Sauer, F. G.; Flutterer, K.; Pinkner, J. S.; Dodson, K. W.; Hultgren, S. J.; Waksman, G. *Science* **1999**, *285*, 1058-1061.
29. Firion, N.; Ashkenazis, S.; Mirelman, D.; Ofek, I.; Sharon, N. *Infect. Immun.* **1987**, *55*, 472-476.
30. Nagahori, N.; Lee, R. T.; Nishimura, S.; Pagé, D.; Roy, R.; Lee, Y. C. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 836-844.
31. Larsson, A.; Johansson, S. M. C.; Pinkner, J. S.; Hultgren, S. J.; Almqvist, F.; Kihlberg, J.; Lisusson, S. M. C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 935-945.
32. Kiessling, L. L.; Pohl, N. L. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 71-77.
33. Bundle, D. R.; Young, N. M. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, *2*, 666-673.
34. Das, S. K.; Trono, M. C.; Roy, R.; *Methods in Enzymology* **2003**, *362*, 3-18.
35. Boons, G.-J. **1998**. « Mono- and oligosaccharide: structure, configuration and conformation ». In *Carbohydrate Chemistry*, sous la dir. de Geert-Jan Boons, p. 1-20. London (UK): Blackie Academic & Professional.
36. Veeneman, G. H. **1998**. « Chemical synthesis of O-glycosides ». In *Carbohydrate Chemistry*, sous la dir. de Geert-Jan Boons, p. 98-177. London (UK): Blackie Academic & Professional.
37. Lindhorst, T. K.; Kötter, S.; Krallmann-Wenzel, U.; Ehlers, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, *1*, 823-831.
38. Lindhorst, T. K.; Kieburg, C.; Krallmann-Wenzel, U. *Glycoconjugate J.* **1998**, *15*, 605-613.
39. Sharon, N. *FEBS Lett.* **1987**, *217*, 145-157.
40. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
41. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
42. Touaibia, M.; Shiao, T. C.; Papadopoulos, A.; Vaucher, J.; Wang, Q.; Benhamioud, K.; Roy, R. *Chem. Commun.* **2007**, 380-382.

-
43. Lundquist, J. J.; Toone, E. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 555-578.
44. Dahmén, J.; Frejd, T.; Magnusson, G.; Noori, G. *Carbohydr. Res.* **1982**, *111*, C1-C4.
45. Dahmén, J.; Frejd, T.; Gonberg, G.; Lave, T.; Magnusson, G.; Noori, G. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 303-307.
46. Chernyak, A. Y.; Sharma, G. V. M.; Kononov, L. O.; Radha Krishna, P.; Levinsky, A. B.; Kochetkov, N. K.; Ramas Rao, A.V. *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 303-309.
47. Hayes, W.; Osborn, H. M. I.; Osborne, S. D.; Rastall, R. A.; Romagnoli, B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7983-7996.
48. Staudinger, H.; Meyer, J. *Hel. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.
49. Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613-628.
50. Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, **1984**, *1*, 1-176.
51. Katritzky, A. R.; Zhang, Y. M.; Singh, S.K. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1225-1239.
52. Padwa, A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 4, p 1069-1109.
53. Fan, W.-Q.; Katritzky, A. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 4, p 101-126.
54. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
55. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
56. Fomina, L.; Vazquez, B.; Tkatchouk, E.; Fomine, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6741-6747.
57. Davies, M. B. *Polyhedron* **1992**, *11*, 285-321
58. Laroff, G. P.; Fessenden, R. W.; Schuler, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9062-9073.

-
59. Creutz, C. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 4452-4453.
60. Alper, P. B.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6029-6032.
61. Ruff, J. K. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 567-570.
62. Caveander, C. J.; Shriner, V. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3567-3569.
63. Zaloom, J; Roberts, D.C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5173-5176.
64. Lundquist, J. T.; Pelletier, J. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 781-783.
65. Vasella, A.; Witzig, C.; Chiara, J.-L.; Martin-Lomas, M. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2073-2077.
66. Buscas, T.; Garegg, P. J.; Konradsson, P.; Maloisel, J.-L. *Tetrahedron Asymm.* **1994**, *5*, 2187-2194.
67. Ludin, C.; Schwesinger, B.; Schwesinger, R.; Meier, W.; Seitz, B.; Weller, T.; Hoenke, C.; Haitz, S.; Erbeck, S.; Prinzbach, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1994**, *1*, 2685-2701.
68. Nyffeler, P. T.; Liang, C.-H.; Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10773-10778.
69. Penverne, C.; Ferrières, V. *J. Chem. Ed.* **2002**, *79*, 1353-1354.
70. Mereyala, H. B. ; Gurralla, S. R. *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 351-354.
71. Touaibia, M.; Shiao, T.C.; Papadopoulos, A.; Vaucher, J.; Wang, Q.; Benhamioud, K.; Roy, R. *Chem. Commun.* **2007**, 380-382.
72. Du, Y.; Linhardt, R.; Vlahou, I. R; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959.
73. Dominique, R.; Liu, B.; Das, S. K. ; Roy, R. *Synthesis*, **2000**, *6*, 862-868.
74. Girard, C.; Miramon, M. L.; de Solminihac, T. ; Herscovici, J. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1769-1774.
75. Roy, R.; Das, S. K.; Dominique, R.; Trono, M. C.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-González, F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 565-571.
76. Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4326-4329.
77. Wang, Z.; Shao, H.; Lacroix, E.; Wu, S.-H.; Jennings, H. J.; Zou, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8097-8105.

-
78. Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Carbohydr. Res.* **1987**, *175*, 223-232.
79. Lewis, M. D.; Kun Cha, J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4978.
80. Sparks, M. A.; Paneck, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 407-410.
81. Paneck, J. S.; Sparks, M. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2034-2039.
82. Bertozzi, C.; Bednardski, M. *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 243-253.
83. Lemieux, R. U.; von Rudloff, E. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1701-1709.
84. Pappo, R.; Allen, D. S.; Lemieux R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479.
85. Dale, J. A., Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
86. Roush, R. R.; Walts, A. E.; Hoong, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190.
87. Roush, W. R.; Halterman, R. L. *Ibid.* **1986**, *108*, 294.
88. Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Oalmer M. A. J.; Park J. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4109-4117.
89. Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.
90. Bhat, K. S.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923.
91. Brown, H. C.; Bhat K. S.; Randad R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 320-322.
92. Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, A. J.; Straub, J. A.; Palkowitz, A. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4117-4126.
93. Brown, H. C.; Desai, M. C.; Jadhav, P. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065-5069.
94. Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945-947.
95. Brown, H. C.; Yoon, N. M., *Isr. J. Chem.*, **1976/77**, *15*, 12-16.
96. Brown, H. C.; Jadhav P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093.
97. Brown, H. C.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *94*, 2112-2113.
98. Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1215-1218.
99. Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5111-5114.

-
100. Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Bhat K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2564-2565.
101. Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293-294.
102. Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 319-320.
103. Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3702-3704.
104. Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535-1538.
105. Brown, H. C.; Randad, R. S.; Bhat, K. S.; Zaidlewicz, M.; Recherla, U. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2389-2392.
106. Brown, H. C.; Racherla, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.
107. Shin, J.-T., S.-C.; Shin, S.; Chó, C.-G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3339-3341.
108. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; O'Reagan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
109. Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
110. Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40*, 2247.
111. Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 93-105.
112. Herisson J. L., Chauvin Y., *Makromol. Chem.*, **141**, 161-176, 1971.

ANNEXE : TESTS BIOLOGIQUES

La capacité de liaison de chacun des analogues de *O*-mannosides synthétisés a été évaluée par résonance plasmonique de surface (SPR) sur un appareil robot-informatisé Biacore3000TM par l'équipe de Henri DeGreve². Les mesures de constante d'affinité du domaine adhésine (CRD) de la lectine FimH de *E. coli* ont été faites par inhibition compétitive entre les anticorps anti-FimH (IC10) immobilisés en surface d'une puce biosenseur CM5 et chaque analogue mannosidique en solution.

Mesures de résonance plasmonique de surface sur Biacore3000TM

Expression de la FimH et purification

La protéine tronquée FimH_{tr1} (fragment N-terminal de 158 acides aminés muni du CRD) a été cloné à partir du gène FimH de la souche UPEC-J16 et surproduite par transformation et culture dans *E. coli* C43 (DE3). La culture bactérienne a été faite dans un milieu minimum, supplémenté de 40 mg/L des 20 acides aminés essentiels, 2 mg/L de thiamine, 2 mg/L de biotine, 2 mM de MgCl₂ et 25 µg/mL de kanamycine à 37 °C. À une densité optique (DO_{600nm}) de 0.6, 1 mM d'IPTG a été ajouté à la culture pour induire l'expression protéique par les cellules C43 (DE3). Après incubation tout la nuit à 37 °C, les cellules sont récupérées et leur contenu périplasmique est extrait. Le domaine lectine de la FimH est dialysé pendant 4 h à 4 °C avec du formate de sodium 20 mM à pH 4, et déposé sur une colonne Mono S (Pharmacia). La protéine est éluée avec du formate de sodium 20 mM, pH 4, contenant 1 mM de NaCl. Les fractions contenant la lectine sont combinées et dialysés à 4 °C dans un tampon Hepes 20 mM à pH 8 contenant 150mM de NaCl.

Immobilisation des fragments Fab des anticorps monoclonaux IC10

Les mesures d'affinités par SPR (Biacore3000™) ont été effectuées par Bouckaert *et al.* (2005), telles que décrites dans la section matériel et méthode de leur publication². L'anticorps monoclonal IC10, dirigé contre le CRD de la lectine FimH, a été produit chez Medimmune par une lignée cellulaire d'hybridome de souris sensibilisées à l'antigène, et les fragments Fab de l'anticorps ont été préparés et purifiés. Nous avons utilisé ces fragments Fab pour déterminer l'affinité de la lectine pour nos mannosides. Les surfaces des cellules microfluidiques Fc1 et Fc2 ont été activées par injection de 35 µL de tampon EDC/NHS [mélange de EDC (200mM) et de NHS (50mM)]. Dans la cellule microfluidique Fc2, les fragments Fab de l'anticorps IC10 (dissout à 100 µg/mL dans du tampon acétate de sodium 10 mM à pH 5) ont été immobilisés de façon covalente sur la puce biosenseur CM5 (*BIAapplications Handbook*, Biacore AB, Uppsala, Sweden) par couplage d'amine libre jusqu'à 530 RU (Unités de Résonance, où 1 RU = 1 pg de ligand/mm²). L'excès d'ester succinimide à la surface de la puce a ensuite été neutralisé par l'injection de 35 µL d'éthanolamine 1 M à pH 8.5. La cellule microfluidique Fc1, qui sert de surface de référence, a été activée et désactivée de la même façon que Fc2, mais l'étape d'immobilisation des fragments Fab a été omise.

Détermination de l'affinité de la FimH pour les fragments Fab immobilisés

Les constantes cinétiques de liaison du CRD de la FimH à l'anticorps fixé ont été mesurés par injection séquentielle d'une série de dilutions un dans deux, allant de 2000 nM à 1.95 nM de FimH dans du tampon [Hepes 20 mM à pH 7.4 contenant 150 mM de NaCl, 0.005% de surfactant P20 et 3 mM d'EDTA], circulant simultanément sur chacune des cellules microfluidique Fc1 et Fc2 à 298K. L'évolution du signal optique de Fc2 moins Fc1, mesuré en RU, a été suivi dans le temps. Le débit était de

20 μ L/min et le temps de la phase d'association était de 4.5 minutes. La phase de dissociation a duré 25 minutes, par injection de tampon circulant, pour dissocier complètement la FimH des anticorps IC10 avant le début d'un nouveau cycle de liaison. Les analyses ont été faites avec le logiciel *BIAeval* version 4.1. Un isotherme de liaison de Langmuir avec stoechiométrie 1:1 a été lissé simultanément, à la fois avec les données de la phase d'association, qu'avec celles de la phase de dissociation. Les constantes cinétiques, k_a et k_d , et la liaison maximale R_{max} , ont ainsi été obtenus et la constante de dissociation K_d a été calculée.

Mesure d'affinité et lissage

L'affinité du domaine lectine de la FimH pour différents analogues mannosidiques a été obtenue par compétition entre les anticorps et le sucre pour le domaine lectine. Chaque analogue mannosidique a été dilué au moins 11 fois de suite, par des dilutions un dans deux en séries. Pour chaque concentration de sucre incluant zéro, une concentration en lectine FimH proche de sa constante de dissociation à l'équilibre (K_d) dans l'interaction FimH-anticorps (calculé précédemment) a été ajoutée. Les analyses pour chaque cycle de liaison ont encore une fois été faites par le logiciel *BIAeval*. Les concentrations de lectine FimH libre de sucre, donc capable d'interaction avec les anticorps IC10 immobilisés, ont été obtenues par lissage des données obtenues dans un isotherme de liaison de Langmuir avec une stoechimétrie 1:1, en utilisant les paramètres globaux k_a , k_d , et R_{max} de l'expérience précédente. Ces concentrations de FimH ont été tracées en fonction des concentrations de mannosides. Le lissage s'est fait selon le modèle d'intégration décrit par l'équation $(B-A-K_d)/2+(0.25*(A+B+K_d)^2-A*B)^{0.5}$, où A est la concentration en sucre et B est la concentration initiale fixe de la lectine FimH ajouté au sucre. La constante K_d a été isolée de cette équation pour chaque sucre testé.

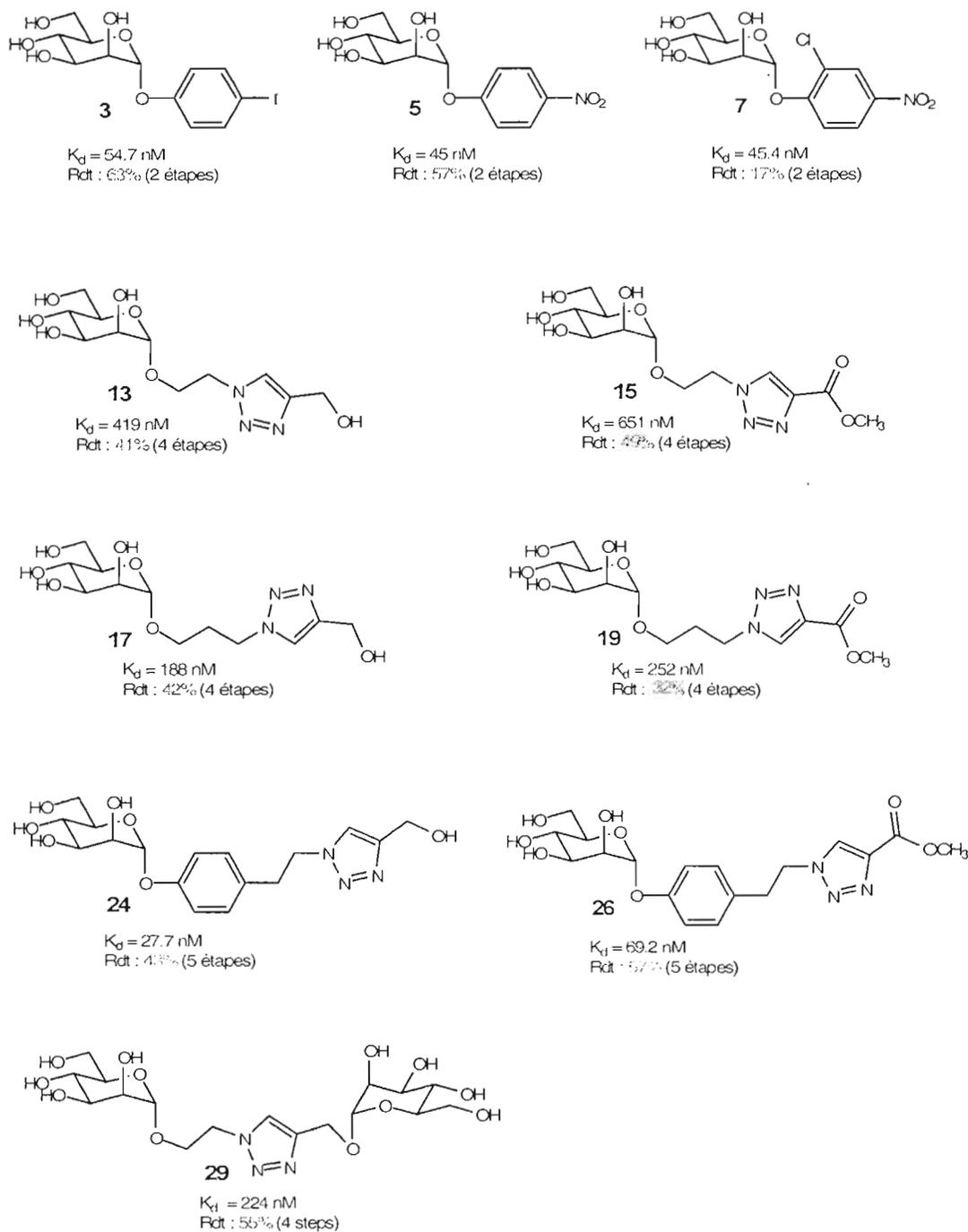


Figure A.1 : Constantes d'affinité et rendements des différents composés synthétisés.

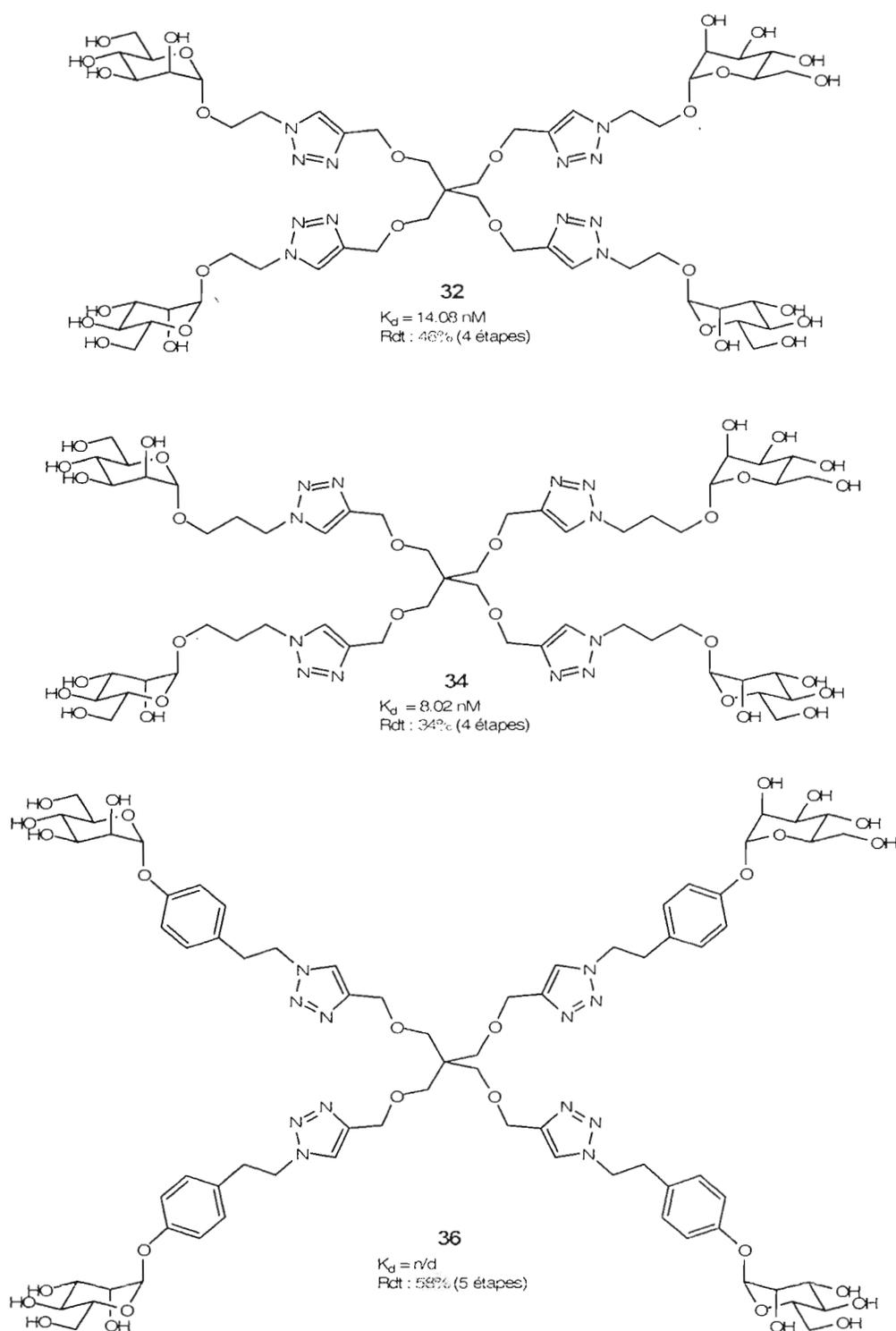


Figure A.2 : Constante de dissociation (K_d) et rendements des différents composés synthétisés (suite) ; n/d = non déterminée.

Tableau A.1 : Constantes de dissociation (K_d) et affinités relatives des différents composés synthétisés.

Analogue	K_d (nM)	Affinité relative (par mannoside)
D-Mannose	2300	1
3	54.7	42
5	45	51
7	45.4	51
13	419	5.5
15	651	3.5
17	188	12
19	252	9
24	27.7	83
26	69.2	33
29	224	5
32	14.08	41
34	8.02	72
36	n/d	n/d

Les constantes de dissociation (K_d) pour les différents analogues synthétisés nous fournissent les indices suivants :

A : Les mannosides **3**, **5** et **7**, tous munis d'un aglycone *O*-aryl, ont des affinités 42 à 51 fois plus élevée pour la lectine FimH relativement au D-mannose. Le composé **5** a une constante de dissociation (K_d) de 45 nM ce qui concorde avec la valeur précédemment établie par Bouckaert *et al.* (2005)². L'affinité comparable du composé **7** (K_d à 45.4 nM) montre que l'ajout d'un substituant chloro sur le noyau nitrophényl de l'aglycone ne diminue pas la capacité de liaison de ce dérivé, ce qui suggère qu'il y a suffisamment de place dans le CRD de la FimH pour l'accueillir. Le composé **3**, où le nitro est remplacé par un iodo, affiche aussi une affinité relative du même ordre, mais légèrement plus faible (K_d à 54.7 nM). Ceci suggère que c'est le noyau aromatique benzénique qui est principalement responsable de l'affinité élevée

des composés **3,5** et **7**, alors que la faible différence de K_d entre **3** et **5** serait attribuable à la perte de la liaison hydrogène entre la fonction nitro de l'aglycone et l'hydroxyl de la Tyr 137. Cette liaison hydrogène a d'ailleurs été démontrée *in silico* par Broukaert *et al.* (2005)². L'encombrement stérique dû à la taille imposante de l'iode est également un facteur à considérer pour expliquer l'affinité relativement plus faible du composé **3**. Nous croyons que le noyau aromatique des composés **3, 5** et **7** n'est pas suffisamment éloigné de la position anomérique pour permettre un recouvrement π à transfert de charge optimal entre les Tyr48 et Tyr 137 de la FimH (riches en densité électronique). Ce mal positionnement pourrait aussi expliquer l'absence d'élévation marquée de l'affinité des composés **5** et **7** comparativement à **3**, malgré une avidité électronique nettement plus importante du phényle désactivé par le groupement nitro. Même si le recouvrement π à transfert de charge n'est probablement pas significatif, la lipophilie des aglycones aromatiques permet au moins à elle seule d'expliquer ces affinités intéressantes. Par ailleurs, des études ont déjà démontré l'existence de la couronne hydrophobe de la FimH (Ile13, Tyr48, Ile52, Phe142) qui est à l'origine des interactions augmentant l'affinité relative des mannosides à aglycone lipophile^{2,23}.

B : Pour les composés **13, 15, 17** et **19**, nous avons voulu positionner un noyau triazole entre les tyrosines 48 et 137 du CRD au moyen d'un bras espaceur aliphatique. Malgré des affinités supérieures à celle du D-mannose (de 3.5 à 12 fois plus), nous constatons que ces quatre composés ont des affinités plus faibles (4 à 15 fois moindre) que le *O*-aryl mannoside **5**. Il est possible que la moindre lipophilie de ce type de noyau hétéro-aromatique (triazole) soit à l'origine de ces affinités moins intéressantes, malgré un positionnement qui devrait être plus adapté pour le recouvrement π grâce au bras espaceur. Il est également possible que la plus faible taille du triazole (cycle à 5 membres) ne permette pas un recouvrement optimal avec les noyaux phénol (cycle à 6 membres) des Tyr48 et Tyr137.

C : On note que la fonction méthyl carboxylate du noyau triazole diminue l'affinité des composés **15** et **19** de 36 et 25 % par rapport à leurs homologues hydroxyméthylés respectifs **13** et **17**. Cette diminution d'affinité, malgré la fonction méthyl carboxylate désactivante (qui devrait donc augmenter l'avidité électronique du triazole pour le recouvrement π à transfert de charge), tend à démontrer que le recouvrement π n'est pas possible entre le triazole et les Tyr48 et Tyr137. Par contre, l'augmentation de lipophilie par la présence d'une fonction hydroxyméthyl expliquerait l'affinité plus élevée des composés **13** et **17**.

D : Pour les composés, **17** et **19**, on remarque que l'ajout d'un carbone de plus à la longueur du bras espaceur aliphatique augmente l'affinité à plus du double en comparaison à celles des composés **13** et **15** plus court. Cette augmentation est liée à l'augmentation de la lipophilicité, et possiblement aussi à cause d'un meilleur recouvrement π à transfert de charge du noyau triazole.

E : Pour les composés **24** et **26**, nous constatons également que la fonction méthyl carboxylate du noyau triazole diminue l'affinité de 60% de **26** comparativement au composé **24** hydroxyméthylé. L'augmentation de lipophilie par la présence de l'hydroxyméthyl expliquerait l'affinité plus élevée. Nous notons toutefois que ces deux composés ont une affinité comparable et même supérieure au composé **5**, ce que nous expliquons par la présence d'une chaîne espaceur liposoluble en plus du noyau benzénique en position anomérique.

F : Pour le composé à deux mannosides **29**, l'affinité relative est pratiquement le double de celle du composé **13**, mais l'affinité par unité de mannoside de **29** et de **13** est comparable et il n'y a donc que peu ou pas de synergie par multivalence avec la molécule **29**.

G : Pour les clusters synthétisés nous avons obtenue les affinités les plus élevées. Les K_d sont de 14 et 8 nM pour **32** et **34** respectivement. Le Biacore3000TM n'a pas été en mesure faire une courbe de lissage pour le composé **36**, possiblement à cause d'un problème d'insolubilité de ce composé dans l'eau. Nous constatons que le cluster **32** à une affinité 30 fois plus élevée que son homologue monosaccharidique **13**. L'affinité par mannose est donc 7.4 fois plus élevée pour le composé **32** que pour le composé **13**. Cette différence marquée s'explique par deux effets : l'effet de multivalence qui augmente l'affinité apparente de chacun des sucres par un mécanisme de fermeture-éclair, et l'effet du cœur du cluster qui augmente l'indice de liposolubilité moyen par mannoside. Le même raisonnement s'applique en comparant le cluster **34** au monomère **17**, cette fois ci avec une affinité par mannose 5.9 fois plus élevée. Même s'il n'a pas été possible d'obtenir le K_d du cluster **36**, son affinité est probablement elle aussi démultipliée comparativement au monomère **24**.