



HAL
open science

Synthèse de nouveaux glycoimidazoles, inhibiteurs potentiels de glycosidases : préparation et utilisation en synthèse de glutaconaldéhydes oxydés en position 2 et de N-acylaminopentadiénals

Cécile Ouairy

► **To cite this version:**

Cécile Ouairy. Synthèse de nouveaux glycoimidazoles, inhibiteurs potentiels de glycosidases : préparation et utilisation en synthèse de glutaconaldéhydes oxydés en position 2 et de N-acylaminopentadiénals. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112243 . tel-00750565

HAL Id: tel-00750565

<https://theses.hal.science/tel-00750565>

Submitted on 11 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



ORSAY
N°d'ordre

**UNIVERSITE PARIS-SUD
UFR SCIENTIFIQUE D'ORSAY**

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI ORSAY

par

Cécile OUAIRY

SUJET

**SYNTHÈSE DE NOUVEAUX GLYCOIMIDAZOLES, INHIBITEURS POTENTIELS DE
GLYCOSIDASES**

**PRÉPARATION ET UTILISATION EN SYNTHÈSE DE GLUTACONALDÉHYDES
OXYDÉS EN POSITION 2 ET DE *N*-ACYLAMINOPENTADIÈNALS**

Soutenue le 10 Novembre 2011 devant la commission d'examen

Mr le Professeur	David BONNAFFÉ	Président
Mr le Docteur	Jean-Maurice MALLET	Rapporteur
Mr le Docteur	Aloysius SIRIWARDENA	Rapporteur
Mr le Professeur	Yves BLERIOT	Examineur
Mr le Docteur	Bernard DELPECH	Examineur
Mr le Professeur	David CRICH	Examineur



ORSAY
N°d'ordre

**UNIVERSITE PARIS-SUD
UFR SCIENTIFIQUE D'ORSAY**

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI ORSAY

par

Cécile OUAIRY

SUJET

**SYNTHÈSE DE NOUVEAUX GLYCOIMIDAZOLES, INHIBITEURS POTENTIELS DE
GLYCOSIDASES**

**PRÉPARATION ET UTILISATION EN SYNTHÈSE DE GLUTACONALDÉHYDES
OXYDÉS EN POSITION 2 ET DE N-ACYLAMINOPENTADIÈNALS**

Soutenue le 10 Novembre 2011 devant la commission d'examen

Mr le Professeur	David BONNAFFÉ	Président
Mr le Docteur	Jean-Maurice MALLET	Rapporteur
Mr le Docteur	Aloysius SIRIWARDENA	Rapporteur
Mr le Professeur	Yves BLERIOT	Examineur
Mr le Docteur	Bernard DELPECH	Examineur
Mr le Professeur	David CRICH	Examineur

"Le destin mêle les cartes et nous jouons"

[Arthur Schopenhauer]

Abstract

The first part of this manuscript is dedicated to glycosidase inhibition. Because enzyme-catalyzed carbohydrate hydrolysis is a biologically widespread process, glycosidase inhibitors have many potential applications as therapeutic agents. Glycosidase inhibitors are extremely useful probes to understand vital functions of glycosidases in living systems. They are also interesting tools to study mechanisms involved in the hydrolysis by different glycosidase families and to understand conformational pathways more particularly close to the transition state of the reaction.

In parallel with the importance of the orientation of C2-O2 and C3-O3 bonds for the stereoselectivity of 4,6-*O*-benzylidene-directed β -mannopyranosylation, the role of interactions with C3-O3 bond during enzymatic hydrolysis for β -mannosidases prompted us to develop new glycoimidazoles, potential glycosidases inhibitors. Nowadays, glycoimidazoles are considered as the best transition state mimics; that is why we were interested in these molecules. Enzyme inhibition through mimicry of the transition state is indeed a major area for the design of new therapeutic agents.

The enzymatic catalysis for β -mannosidases appears to use an unusual B_{2,5} conformational pathway for a better accommodation of the double bond character and the positive charge on the pyranose ring close to the transition state. There is now strong support for a similar pathway for α -mannosidases. Golgi α -mannosidases are involved in cancer metastasis and this strengthens the interest of developing new glycosidases inhibitors.

Our strategy leaned on Vasella's work with the construction of a tetrahydroimidazopyridine bicyclic skeleton, via an intramolecular oxoethylamidine cyclization. It allowed us to prepare new glycoimidazoles in about fifteen steps. These compounds are modified in position 3 compared to those reported in the literature. They are expected to adopt a B_{2,5} conformation which would allow us to get better transition state mimics than those actually known for β -mannosidases.

In the second part, we discuss the preparation and use of oxidized glutaconaldehydes and *N*-acylaminopentadienals in organic synthesis. After reminding of the importance of glutaconaldehydes and aminopentadienals in the biosynthetic scenario of manzamine alkaloids, we will see that these species are possible intermediates in the synthesis of pyrrole-2-aminoimidazoles (P-2-AI), a marine alkaloids family. A practical method to access glutaconaldehydes allowed us to prepare these species oxidized in position 2 and to begin a study of the reactivity of 2-alkoxy-*N*-acylaminopentadienals. Finally, in the last chapter, a new access to *N*-acyl-5-aminopenta-2,4-dienals through base-induced ring-opening of *N*-acylated furfurylamines is reported.

Keywords: glycosidases, glycosidic bond, conformational pathway, transition-state mimics, oxocarbenium ion, B_{2,5} conformation, glycoimidazoles, tetrahydroimidazopyridines, marine alkaloids, manzamines, P-2-AI, oxidized glutaconaldehydes salts, aminopentadienals, *N*-acylaminopentadienals

Abréviations

Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile
AlIOH	Alcool allylique
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
BAIB	Bis(acétoxy)iodobenzène
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
BSP	1-Benzènesulfinylpipéridine
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cl ₅₀	Concentration provoquant 50% d'inhibition
DAST	Diéthylaminotrifluorure de soufre
DE ₅₀	Dose efficace pour 50% de la population ou du système biologique exposé
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIAD	Azodicarboxylate d'isopropyle
DIPA	Diisopropylamine
DL ₅₀	Dose létale pour 50% de la population animale concernée
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMB	2,3-Diméthoxybenzyle
DMF	Diméthylformamide
DMP	3,5-Diméthylpyrazole
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DNP	2,4-Dinitrophényle
E ⁺	Électrophile

éq	Équivalent
ESI	Ionisation par électrospray
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
IBS	Acide 2-iodoxybenzènesulfonique
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IR	Infrarouge
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LG	Groupe partant ("leaving group")
MOM	Méthoxyméthyle
MS	Spectroscopie de masse
MTBE	Éther de <i>tert</i> -butyle et de méthyle
Nap	2-Naphthylméthyle
NMO	<i>N</i> -Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Nu ⁻	Nucléophile
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDC	Dichromate de pyridinium
PG	Groupe protecteur ("protecting group")
Ph	Phényle
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
Pyr	Pyridine
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SEM	2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyle
ta	Température ambiante
TEMPO	1-Oxyl-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle

TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
TsOH	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
TTBP	2,4,6-Tri- <i>tert</i> -butylpyrimidine

Sommaire

Abstract	7
Abréviations	9
Sommaire	13
Introduction générale	19
<u>PARTIE 1</u> L'inhibition des glycosidases : un axe de recherche en perpétuelle évolution	21
Chapitre I. De l'hydrolyse enzymatique de la liaison carbone-oxygène des saccharides selon Koshland à la conception de nouveaux inhibiteurs de glycosidases	25
I.1 Les glycosidases : des enzymes indispensables dans le monde vivant	25
I.1.1 Un peu d'Histoire... ..	25
I.1.2 Classification des glycosides hydrolases	26
I.2 Mécanisme d'action des glycosidases	27
I.2.1 Mécanisme de Koshland...un peu révisé au fil du temps.....	27
I.2.2 Modification de l'hypothèse d'une protonation perpendiculaire au plan moyen du cycle pour une protonation dans le plan	29
I.2.3 L'état de transition lors de l'hydrolyse glycosidique	31
I.3 Les inhibiteurs de glycosidases	33
I.3.1 Classement des inhibiteurs de glycosidases	33
I.3.2 Les inhibiteurs de glycosidases : quelles applications pratiques ?.....	38
I.3.2.1 Activité antidiabétique	38
I.3.2.2 Activité antivirale.....	39
I.3.2.3 Cas des maladies lysosomales	39
I.3.2.4 Cas de la mucoviscidose	40
I.3.3 Conclusion.....	41
I.4 Itinéraire conformationnel lors de l'hydrolyse : un point essentiel de la recherche sur les glycosidases	42
I.4.1 La diffraction par rayons X : un outil très puissant pour la détermination des itinéraires conformationnels impliquant des glycosidases	42
I.4.2 Cas des β -mannosidases et β -mannanases	43
I.4.3 Une question récurrente : comment savoir si les inhibiteurs de glycosidases synthétisés sont de "véritables" mimes de l'état de transition ?	45
I.4.3.1 Rappel de cinétique enzymatique	45
I.4.3.2 Etudes LFER	47
I.4.3.3 Autres études	48
I.4.4 Conclusion.....	52
I.5 Des inhibiteurs particuliers : les glycoimidazoles	52
I.5.1 Découverte de la nagstatine	52

I.5.2 Méthode d'accès au squelette 5,6,7,8 tétrahydroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine	55
I.5.2.1 Approche de Tatsuta pour la construction du squelette 5,6,7,8 tétrahydroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine - Application à la synthèse de la nagstatine et de ses analogues	56
I.5.2.2 Approche de Vasella : construction du squelette 5,6,7,8 tétrahydroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine par cyclisation d'amidines intermédiaires	59
I.5.3 Activité biologique et relations structure-activité	62
I.5.3.1 Activité biologique	62
I.5.3.2 Relations structure-activité.	64
I.5.4 Conformation des glycoimidazoles complexés aux enzymes	65
I.6 Conclusion	66
Chapitre II. Synthèse de nouveaux glycoimidazoles, inhibiteurs potentiels de glycosidases	71
II.1 La création des liaisons glycosidiques en chimie : un véritable défi synthétique.....	71
II.1.1 Introduction	71
II.1.2 Schéma général aujourd'hui adopté pour la réaction de glycosylation.....	71
II.1.3 Apport des travaux de Crich dans la compréhension du mécanisme de la réaction chimique de glycosylation	73
II.1.3.1 La réaction de β -mannosylation	74
II.1.3.2 Un groupement protecteur important : l'acétal 4,6- <i>O</i> -benzylidène	78
II.1.3.3 Paradoxe glucose/mannose et influence des liaisons C2-O2 et C3-O3 dans la réaction de glycosylation	79
II.1.3.3.1 Le paradoxe glucose/mannose	79
II.1.3.3.2 Influence de la nature des substituants en positions 2 et 3 sur la sélectivité de la réaction de glycosylation.....	81
II.1.3.4 Conclusion	82
II.2 Cadre de l'étude	82
II.2.1 Parallèle avec la Nature	82
II.2.2 Choix des cibles à synthétiser	85
II.2.3 Stratégie de synthèse.....	86
II.3 Synthèse de 3-désoxy- et 3-désoxy-3-fluoro- gluco- et manno-imidazoles.....	87
II.3.1 Accès aux dérivés glycoimidazoles déprotégés en position 3.....	87
II.3.1.1 Préparation du 2,4,6-tri- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -(2-naphthylméthyl)- α , β -D-gluco-pyranoside 151.....	88
II.3.1.2 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-4-(naphthalèn-2-ylméthoxy)pipéridin-2- one 156.....	91
II.3.1.3 Préparation du (5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-6,8-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8- tétrahydroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-7-ol 146 et du (5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-6,8-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)- 5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-7-ol 147	95
II.3.2 Accès aux composés 3-désoxy en série glucose et mannose	101
II.3.3 Cas de l'oxydation en position 3 en série mannose et glucose.....	104
II.3.4 Accès aux dérivés glucose et mannose fluorés en position 3	113

II.3.4.1 Inversion de la configuration de la fonction hydroxyle en position 3 sur les substrats glycoimidazoles	114
II.3.4.2 Fluoruration en position 3 des nouveaux glycoimidazoles	119
II.3.4.3 Autre voie envisagée pour accéder aux composés 3-désoxy-3-fluoro en série glucose et mannose	122
II.3.5 Conclusion.....	126
II.4 Influence de la modification de la position 3 des 3-désoxy-gluco-, 3-désoxy-mannoimidazoles et du 3-désoxy-3-fluoro-glucoimidazole	127
II.5 Conclusion et Perspectives	129
<u>PARTIE 2</u> Préparation et utilisation en synthèse de glutaconaldéhydes oxydés en position 2 et de N-acylaminopentadiénals	131
Chapitre I. Les aminopentadiénals dans les hypothèses de biogenèse des alcaloïdes d'origine marine de la famille des manzamines.....	
I.1 Les alcaloïdes de la famille des manzamines	135
I.1.1 Généralités.....	135
I.1.2 La manzamine A.....	137
I.1.3 Les halicyclamines, haliclonyclamines et arénosclérines	137
I.1.4 Les saraines	138
I.2 Hypothèses de biogenèse	139
I.2.1 Le modèle de Baldwin et Whitehead.....	140
I.2.2 L'hypothèse de Marazano.....	143
I.3 Conclusion.....	145
Chapitre II. Les glutaconaldéhydes et aminopentadiénals oxydés en position 2 comme intermédiaires de synthèse possibles vers les alcaloïdes marins de type pyrrole-imidazole	
.....	149
II.1 Les alcaloïdes de la famille des pyrrole-2-aminoimidazoles (P-2-AI)	149
II.1.1 Généralités.....	149
II.1.2 Hypothèse de biogenèse selon Potier et Al Mourabit	152
II.1.3 Quelques représentants de la famille des P-2-AI.....	153
II.1.3.1 L'oroïdine et ses analogues la clathrodine, l'hyménidine et la kéramadine.....	154
II.1.3.2 Les agésamides A et B.....	157
II.1.3.3 La dibromoagélaspongine	158
II.1.3.4 La dibromophakelline	159
II.2 Voies de synthèse possibles en partant de N-acylaminopentadiénals oxydés en position 2	161
II.2.1 Cadre du sujet	161
II.2.2 Proposition de synthèse de quelques représentants monomères de la famille des P-2-AI	162
II.3 Préparation du 2-méthoxyglutaconaldéhyde 341 et accès à l' aminopentadiénal oxydé en position 2 342	166

II.3.1 La réaction de Zincke et l'hydrolyse des aminopentadièniminiums	166
II.3.2 Synthèse de sels de glutaconaldéhydes et d'aminopentadiénals	169
II.3.2.1 Méthode générale	169
II.3.2.2 Préparation du sel de potassium du (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-5-hydroxy-2-méthoxypenta-2,4-diène 341	173
II.3.2.3 Préparation du (2 <i>Z</i> ,4 <i>E</i>)-2-méthoxy-5-(4-méthoxybenzylamino)penta-2,4-diène 342	174
II.3.3 Conclusion	175
II.4 Formation et réactivité de 2-méthoxy-<i>N</i>-acylaminopentadiène	176
II.4.1 Préparation du trichloroacétylpyrrole protégé 395	176
II.4.2 Préparation du 2-méthoxy- <i>N</i> -acylaminopentadiène 399	177
II.4.3 Réactivité du 2-méthoxy- <i>N</i> -acylaminopentadiène 399	179
II.4.3.1 Réduction et oxydation de la fonction aldéhyde	179
II.4.3.2 Réduction sélective de la fonction énamide	181
II.4.3.3 Hydrolyse de l'éther d'énol	182
II.4.3.4 Conclusion	184
II.5 Conclusion et Perspectives	184
Chapitre III. Synthèse de <i>N</i>-acyl-5-aminopenta-2,4-diènes via une ouverture de	
furfurylamines <i>N</i>-acylées	189
III.1 Cadre de l'étude	189
III.2 Préparation des <i>N</i>-acylfurfurylamines	191
III.3 Accès aux <i>N</i>-acyl-5-aminopenta-2,4-diènes	194
III.3.1 Ouverture des furfurylamines <i>N</i> -acylées en milieu basique	194
III.3.2 Mécanisme de la réaction	196
III.3.3 Portée et limites de la réaction	197
III.4 Conclusion	198
Conclusion générale	203
Partie expérimentale	209
Références bibliographiques	321

Introduction générale

Introduction générale

"Va toujours par le chemin le plus court et le plus court est le chemin tracé par la Nature."
Cette citation de Marc-Aurèle, illustre parfaitement ce à quoi aspire L'Homme depuis tant d'années.

En effet, malgré la diversité des organismes vivants, les chemins métaboliques se ressemblent en ce qui concerne le métabolisme primaire qui permet la modification, la synthèse et la dégradation des glucides, des protéines, des acides gras et des acides nucléiques. De même, les précurseurs des métabolites secondaires, qui dérivent des métabolites primaires ne sont pas très nombreux. La machinerie enzymatique permet ensuite, de manière extrêmement efficace et rapide, de biosynthétiser des édifices aussi variées que complexes. C'est ce qui fascine l'Homme depuis des milliers d'années.

Pour l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN), la Nature a toujours été une véritable source d'inspiration, comme en témoigne le développement de deux analogues de molécules naturelles utilisés en chimiothérapie : le Taxotère® et la Navelbine® et, à travers ce manuscrit, nous allons aussi voir que nous nous efforçons toujours d'en comprendre les rouages et de l'imiter.

La première partie du manuscrit sera consacrée à l'inhibition des glycosidases qui constitue un axe de recherche en perpétuelle évolution pour la compréhension de l'hydrolyse enzymatique de la liaison glycosidique et le développement de nouveaux médicaments. Nous verrons, en particulier, que l'idée est, aujourd'hui, de développer des inhibiteurs qui soient des mimes de l'état de transition de l'hydrolyse de la liaison carbone-oxygène. Nous reviendrons ensuite sur la synthèse de nouvelles molécules, potentiellement inhibitrices de glycosidases.

Dans la seconde partie nous aborderons la préparation et l'utilisation en synthèse de sels de glutaconaldéhydes oxydés en position 2 et de *N*-acylaminopentadiénals. Après avoir rappelé l'importance des glutaconaldéhydes et des aminopentadiénals dans les hypothèses de biogenèse des alcaloïdes marins de la famille des manzamines, nous verrons que les espèces précédemment citées peuvent être considérées comme des intermédiaires possibles pour la synthèse d'alcaloïdes marins de la famille des pyrrole-2-aminoimidazoles (P-2-AI). Dans un dernier chapitre, nous développerons la synthèse de *N*-acyl-5-aminopenta-2,4-diénals via l'ouverture de furfurylamines *N*-acylées.

**PARTIE 1 L'inhibition des glycosidases : un axe de recherche
en perpétuelle évolution**

Chapitre I

Chapitre I. De l'hydrolyse enzymatique de la liaison carbone-oxygène des saccharides selon Koshland à la conception de nouveaux inhibiteurs de glycosidases

I.1 Les glycosidases : des enzymes indispensables dans le monde vivant

I.1.1 Un peu d'Histoire...

Les glycosidases (glycoside hydrolases) catalysent la dégradation hydrolytique des polysaccharides en oligosaccharides et en hydrates de carbone monomères (Schéma 1). De toutes les enzymes présentes dans la Nature, ce sont les plus abondantes : elles convertissent le plus fort tonnage de biomasse. Ces enzymes sont très évoluées et comptent parmi les plus efficaces. Elles peuvent d'ailleurs augmenter jusqu'à 10^{17} fois la vitesse de la réaction de coupure de la très stable liaison C-O (347 kJ.mol^{-1}).¹ Les glycosidases sont, avec les glycosyltransférases, les deux classes majeures d'enzymes impliquées dans la synthèse et la rupture des liaisons osidiques. A elles deux, elles représentent entre 1 et 3 % du génome de la plupart des organismes.²

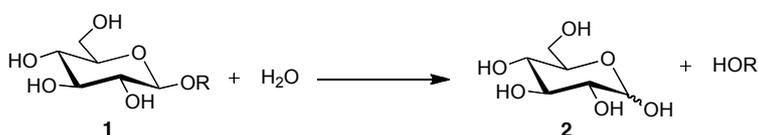


Schéma 1 - Hydrolyse simplifiée de la liaison glycosidique

Les glycosidases apparaissent dès le 19^{ème} siècle comme des enzymes très intéressantes et importantes. En effet, dès 1837, les investigations sur ces hydrolases commencent, avec les travaux de Liebig et de Wöhler, sur une glycosidase de l'émulsine des amandes douces. Ces travaux marquent véritablement le début des études enzymatiques. Entre 1894 et 1895, c'est également l'étude de deux glycosidases qui conduit le lauréat du Prix Nobel de Chimie de 1902, Emil Fischer, à proposer le modèle "clé-serrure".³ Une glycosidase permet à Bourquelot, en 1913, de démontrer la transglycosylation et par la même occasion la réversibilité des réactions enzymatiques. Enfin, c'est

¹ Wolfenden, R.; Lu, X.; Young, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6814.

² Davies, G. J.; Gloster, T. M.; Henrissat, B. *Curr. Opin. Struct. Bio.* **2005**, *15*, 637.

³ a) Fischer, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985 ; b) Frahkowski, A.; Streith, J. *C. R. Acad. Sci. Série IIc, Chimie* **1998**, *1*, 681.

entre 1966 et 1967 que les études mécanistiques sur les enzymes atteignent leur apogée avec la première structure aux rayons X d'un complexe enzyme-substrat.

Ces enzymes sont ubiquitaires et impliquées dans divers processus biologiques. Elles jouent par exemple un rôle dans la dégradation des glucides complexes (ex : cellulose), les défenses anti-bactériennes (ex : le lysosome), la pathogénicité (ex : les neuraminidases virales) ou le métabolisme cellulaire. A titre d'exemple, chez les procaryotes, il existe des glycosides hydrolases intracellulaires et extracellulaires impliquées dans les processus d'assimilation des nutriments. Chez les organismes supérieurs, ces enzymes sont retrouvées dans le réticulum endoplasmique (RE) ou dans l'appareil de Golgi où elles interviennent dans les processus de maturation des protéines. Le lysosome est un organe cellulaire spécialisé dans la dégradation des macromolécules biologiques. Il contient également des glycosidases actives en milieu acide. Plusieurs maladies rares sont reliées à des déficiences de ces enzymes. Les glycosidases présentes dans l'intestin ou encore la salive permettent, quant à elles, la dégradation des glucides complexes dont l'amidon qui pourra alors être assimilé.

1.1.2 Classification des glycosides hydrolases

Il existe plusieurs façons de classer les glycosidases et quelques exemples sont présentés ici.

L'hydrolyse peut tout d'abord se faire avec rétention ou avec inversion de configuration au niveau du carbone anomérique. De plus, les enzymes viennent spécifiquement rompre la liaison glycosidique soit sur des substrats possédant une liaison glycosidique de type α soit sur des substrats possédant une liaison glycosidique de type β . Ainsi, un premier classement consiste à considérer quatre grandes familles de glycosidases : les α - et β -glycosidases avec hydrolyse de la liaison glycosidique soit avec rétention soit avec inversion de configuration.

Les enzymes peuvent aussi être classées en 6 grands groupes, en fonction de la réaction chimique qu'elles catalysent. Il y a ensuite répartition en sous-groupes, sous-sous-groupes et un numéro EC ("Enzyme Commission number") est alors attribué aux enzymes.⁴ Les glycosidases appartiennent à la famille EC 3 des hydrolases et plus spécifiquement au groupe EC 3.2.1.x correspondant aux enzymes responsables de la rupture des liaisons O- ou S-glycosidiques.

⁴ <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme>

Parfois elles sont classées selon la nature de la liaison osidique coupée. Si la coupure a lieu au niveau des sucres terminaux on parle d'exoglycosidases. Dans le cas où les liaisons osidiques coupées se trouvent au sein d'une chaîne et qu'il y a libération d'oligosaccharides on parle d'endoglycosidases.

Une méthode de classification des glycosidases, très répandue, est celle basée sur la séquence d'acides aminés de ces enzymes. A l'heure actuelle, plus de 20 000 séquences sont connues et il existe plus de 100 familles de glycosidases. La base de données CAZy⁵ (Carbohydrate Active enZymes : enzymes actives sur les sucres) regroupe toutes ces familles. Cette méthode de classement est un outil très important en biologie puisqu'en fonction de la similarité des séquences primaires, des hypothèses peuvent être émises sur le mécanisme d'hydrolyse de la liaison glycosidique (inversion/rétention), sur les résidus du site actif ainsi que sur les substrats reconnus pour des enzymes dont on ignore la structure aux rayons X. Enfin, ces enzymes peuvent aussi être classées en fonction de leur structure tridimensionnelle : elles sont alors regroupées en clans.

I.2 Mécanisme d'action des glycosidases

1.2.1 Mécanisme de Koshland...un peu révisé au fil du temps

L'hydrolyse de la liaison glycosidique peut se faire soit avec inversion de configuration soit avec rétention de configuration. Les mécanismes « classiques » ont été décrits pour la première fois en 1953 par Koshland⁶ et sont encore valables de nos jours malgré quelques modifications amenées au fil des années (Schéma 2). L'hydrolyse met en jeu deux résidus carboxylate clés.^{1,7} Quand il y a inversion de configuration, le processus se fait en une étape : le substrat et la molécule d'eau se placent entre le résidu acide et le résidu basique séparés de 10,5 Å pour conduire à un état de transition impliquant un ion oxocarbenium. Lorsqu'il y a rétention de configuration, les résidus sont moins éloignés (5,5 Å) et l'hydrolyse a lieu en deux étapes. Dans un premier temps, un des deux résidus carboxyle agit comme un catalyseur acide général et protone l'oxygène glycosidique provoquant le départ du groupe partant résultant. L'autre résidu carboxyle agit alors comme un nucléophile et réagit sur le carbone anomérique pour donner un intermédiaire glycosyl-enzyme covalent. Ensuite, l'eau entre en jeu : celle-ci est déprotonée par le résidu libre et vient attaquer de manière nucléophile le carbone anomérique pour finir l'hydrolyse. Les deux étapes se faisant avec inversion de configuration, l'hydrolyse globale a lieu avec rétention de configuration. Là encore les

⁵ <http://www.cazy.org>

⁶ Koshland, D. E. Jr. *Biol. Rev.* **1953**, *28*, 416.

⁷ a) Gloster, T. M.; Davies, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 305 ; b) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11.

états de transition font intervenir des molécules ayant un caractère d'ion oxocarbénium. Il est à noter que ce mécanisme est assez général mais qu'il existe d'autres mécanismes plus particuliers de certaines familles de glycosidases^{7a} qui ne sont pas détaillés ici.

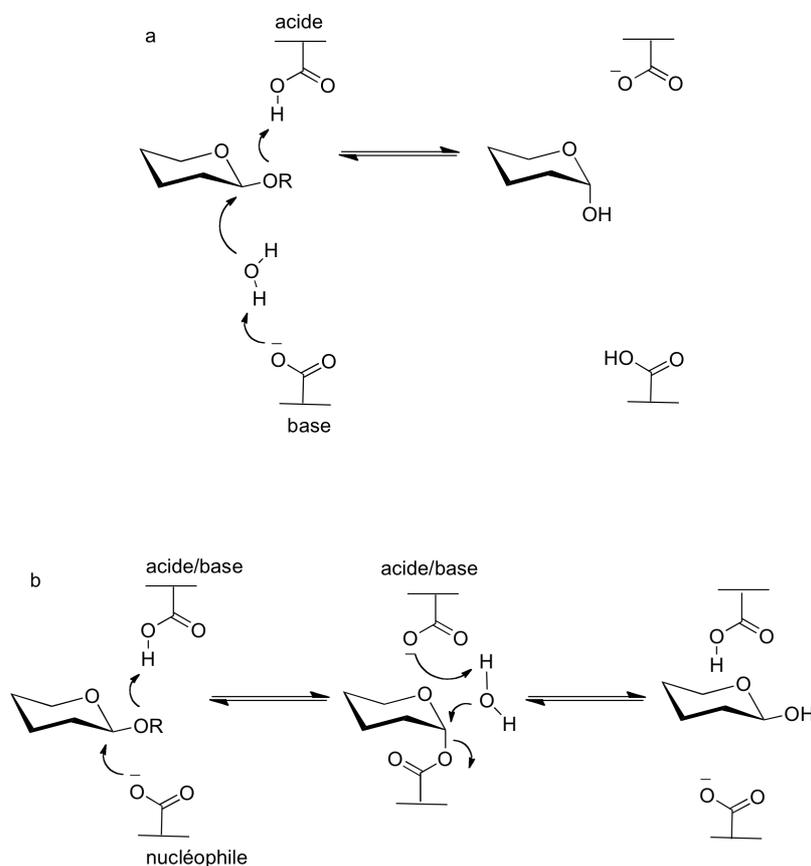


Schéma 2- Mécanismes classiques de l'hydrolyse par les glycosidases
(a : inversion de configuration ; b : rétention de configuration)

Remarque : Phillips avait, en 1967,⁸ émis l'hypothèse que, pour les β -glycosidases qui hydrolysent la liaison glycosidique avec rétention de configuration, il y avait d'une part déformation du pyranose et d'autre part, formation d'une paire d'ions intermédiaire à longue durée de vie. Cette hypothèse a définitivement été écartée en 2001 lorsque Withers⁹ a publié des travaux sur le lysozyme d'un blanc d'œuf de poule. Il a, notamment, prouvé le passage par un intermédiaire covalent en ayant combiné tout un ensemble de données (effet cinétique isotopique, études cinétiques et spectrométrie de masse) qui ont montré l'accumulation d'un intermédiaire glycosyl-enzyme covalent. Cet intermédiaire a d'ailleurs été cristallisé en utilisant un mutant acide/base du lysozyme.

⁸ Phillips, D. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, 57, 484.

⁹ Vocadlo, D. J.; Davies, G. J.; Laine, R.; Withers, S. G. *Nature* **2001**, 412, 835.

1.2.2 Modification de l'hypothèse d'une protonation perpendiculaire au plan moyen du cycle pour une protonation dans le plan

Dans le mécanisme d'hydrolyse de la liaison glycosidique, le transfert de proton du résidu catalytique vers le substrat est perpendiculaire au plan moyen du cycle.^{6,8,10} Ceci avait été conclu de l'analyse aux rayons X du lysozyme du blanc d'œuf de poule. En 1999,¹¹ Vasella et Heightman ont proposé l'idée d'une protonation "latérale", c'est-à-dire dans le plan du pyranose (Schéma 3). Cette hypothèse, fruit de plusieurs années de travail, est basée sur tout un ensemble de données (synthèse d'inhibiteurs de glycosidases, données cinétiques, clichés RX des enzymes parfois complexées aux ligands), comme nous allons le voir maintenant.

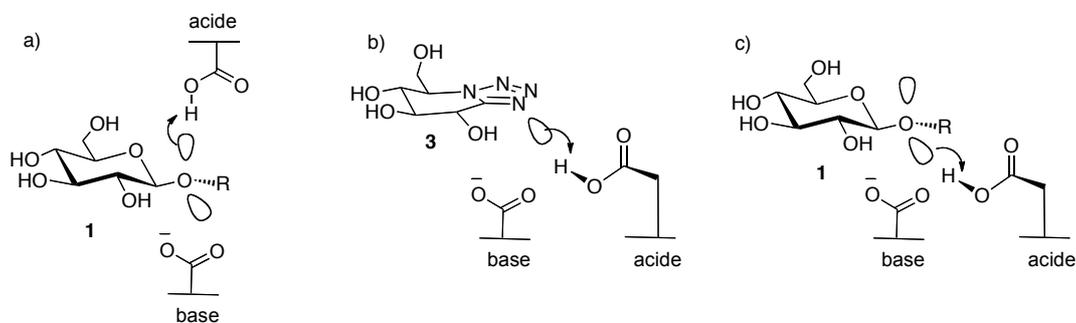


Schéma 3 - Possibilités de protonation a) d'un glycoside perpendiculaire au plan du cycle ; b) et c) du glucotétrazole 3 et d'un glycoside dans le plan du cycle

Tout d'abord, un certain nombre d'inhibiteurs potentiels de glycosidases ont été synthétisés et quelques structures sont représentées ci-après (Figure 1).

¹⁰ a) Vernon, C. A. *Proc. R. Soc. London* **1967**, 167, 389 ; b) Phillips, A. J. *Sci. Am.* **1966**, 215, 78.

¹¹ Heightman, T. D.; Vasella, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 750.

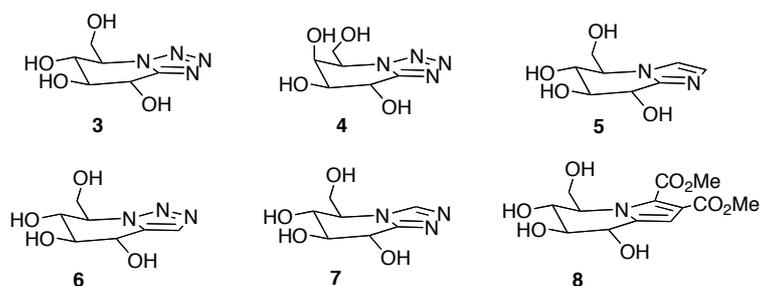


Figure 1 - Inhibiteurs potentiels de glycosidases

Il a ainsi été constaté que les glycotétrazoles et les glycoimidazoles étaient de bons inhibiteurs de glycosidases alors que les glyco [1,2,3]triazoles ne l'étaient pas. Ceci suggérait que l'hétéroatome porté par le carbone "anomérique" interagissait fortement avec le résidu catalytique acide. La paire d'électrons libres de cet atome se situant dans le plan du cycle, ceci laissait aussi penser qu'elle était aussi mise en jeu lorsque l'oxygène glycosidique était situé dans le plan moyen du cycle. Des analogues où l'hétérocycle fusionné est un pyrrole, ont aussi été synthétisés et sont venus conforter cette idée. En effet, ces composés se sont révélés être de beaucoup moins bons inhibiteurs que les glycotétrazoles ou glycoimidazoles. A titre de comparaison la constante d'inhibition mesurée pour le glucopyrrole **8** est de 25 000 μM (β -glucosidases d'amandes douces) alors qu'elle est de 0,1 μM pour le glycoimidazole **5**.

De plus en plus de structures de glycosidases sont déterminées grâce aux rayons X ce qui permet, lorsque les ligands ne sont pas co-cristallisés avec l'enzyme, de faire de la modélisation moléculaire pour visualiser les interactions enzyme-substrat. C'est ce qui a été fait pour le glycotétrazole **3** et le galactotétrazole **4** avec trois *exo* β -glycosidases pour lesquelles l'hydrolyse se fait avec rétention de configuration. D'après ces trois expériences, le donneur de proton (résidu catalytique acide) se situait dans le même plan que le cycle.

Toujours grâce aux données structurales, cette protonation dans le plan semble généralisable aux β -glycosidases.¹¹ Ces analyses ont aussi montré que la protonation se faisait soit en *anti* par rapport à la liaison (C5)O-C1, soit en *syn* toujours par rapport à cette même liaison (Schéma 4). L'interaction avec le résidu catalytique nucléophile est liée à la protonation du substrat. Il peut s'agir d'une interaction charge-charge ou d'une interaction dipôle-charge. Il semblerait, enfin, que la liaison C-O passerait en position pseudo-axiale en s'allongeant avant de se rompre.

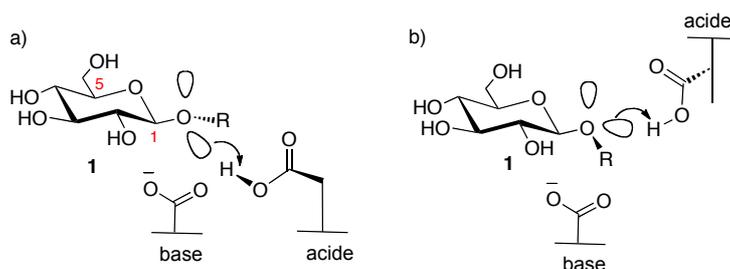


Schéma 4 - a) protonation *anti* ; b) protonation *syn* pour une β -glycosidase

Enfin, pour revenir au lysozyme du blanc d'œuf, des analyses de structure ultérieures ont révélé que la protonation est dans le plan et *syn*.¹² Il est à noter qu'aucun exemple de donneur de proton, intervenant dans un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle, n'a été observé à ce jour.

1.2.3 L'état de transition lors de l'hydrolyse glycosidique

Comme on le verra dans la suite du manuscrit, les chercheurs se sont très vite attachés à mimer l'état de transition de l'hydrolyse glycosidique de manière à obtenir des inhibiteurs toujours plus puissants, notamment à des fins thérapeutiques.

Pauling postula en premier, en 1940,¹³ que les inhibiteurs ayant le plus d'affinité avec les enzymes étaient ceux qui imitaient la structure d'un « complexe contraint activé » (c'est-à-dire la structure de l'état de transition). La constante de dissociation entre l'enzyme et son substrat pour les glycosidases est estimée à 10^{-22} mol.L⁻¹ et témoigne de l'extraordinaire affinité de l'état de transition avec l'enzyme.¹⁴

Dans l'état de transition (Figure 2), les liaisons entre le nucléophile et l'oxygène glycosidique du groupement partant (ou l'eau dans l'étape de déglycosylation) sont partiellement formées et rompues. Pendant cette période très courte, la molécule possède donc un caractère d'ion oxocarbénium. Ceci implique une hybridation sp^2 du carbone anomérique et donc un caractère de double liaison entre celui-ci et l'oxygène endocyclique. Il apparaît également une charge délocalisée le long de cette liaison. Tout ceci conduit le pyranose à se distordre de manière à accommoder au mieux le développement du caractère double liaison de la liaison entre le carbone anomérique et l'oxygène endocyclique et la charge positive lorsque le système est près de l'état de transition.

¹² a) Strynadka, N. C. J.; James, M. N. G. *J. Mol. Biol.* **1991**, 220, 40 ; b) Weaver, L. H.; Grütter, M. G.; Matthews, B. W. *J. Mol. Biol.* **1995**, 245, 54.

¹³ a) Pauling, L. *Chem. Eng. News* **1946**, 24, 1375 ; b) Pauling, L. *Nature*. **1948**, 161, 707.

¹⁴ Wolfenden, R.; Snider, M.; Ridgway, C.; Miller, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 39, 9746.

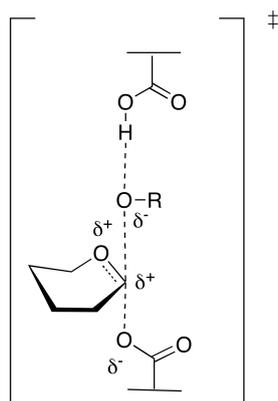


Figure 2 - Etat de transition lors de l'hydrolyse glycosidique

Aujourd'hui, une des quatre conformations suivantes est envisageable pour l'état de transition: soit une des deux demi-chaises 4H_3 et 3H_4 (avec/ou les deux enveloppes 4E et 3E), soit un des 2 bateaux : $B_{2,5}$ et ${}^{2,5}B$ (Schéma 5). Pour ces conformations seulement, les atomes C-5, O-5, C-1 et C-2 se situent dans le même plan. Dans le cas des β -glycosidases, il était initialement prétendu que la conformation, au niveau de l'état de transition, ou près de celui-ci, devait être 4H_3 (demi-chaise). Sinnott,¹⁵ en 1990, avait pour la première fois envisagé les autres conformations demi-chaise et bateau précédemment citées mais ce n'est qu'à partir des années 2000, notamment grâce aux travaux de Davies et Zechel,¹⁶ que ceci a véritablement été reconnu. Désormais, dans le but d'obtenir des inhibiteurs toujours plus puissants, un des enjeux est de connaître, pour les différentes classes d'enzymes, et en particulier pour les glycosidases, les différentes conformations adoptées par les molécules au cours de la catalyse enzymatique et en particulier d'essayer de comprendre les structures adoptées au niveau de l'état de transition ou du moins près de celui-ci et qui dépendent de la nature de chaque enzyme. Nous reviendrons plus tard dans le manuscrit sur l'importance de la connaissance de l'itinéraire conformationnel lors de l'hydrolyse glycosidique.

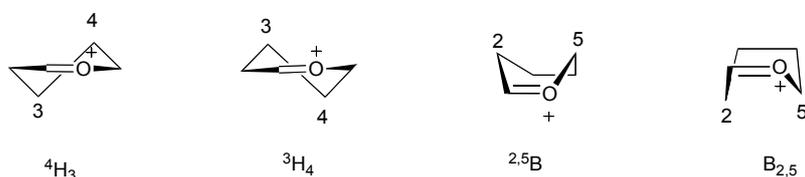


Schéma 5 - Conformations plausibles de l'ion oxocarbenium lors de l'hydrolyse glycosidique (demi-chaise (4H_3 , 3H_4) ou bateau (${}^{2,5}B$, $B_{2,5}$))

¹⁵ Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171.

¹⁶ Davies, G. J.; Ducros, V. M.-A.; Varrot, A.; Zechel, D. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 523.

1.3 Les inhibiteurs de glycosidases

1.3.1 Classement des inhibiteurs de glycosidases

Etant donné le rôle essentiel des glycosidases dans le monde vivant, les inhibiteurs de glycosidases ont très vite suscité l'intérêt des chercheurs. Depuis le début des années 60, leur nombre ne cesse d'augmenter et, dans la littérature, il existe pléthore de revues concernant ces molécules,^{7a,17} qui peuvent être classées de multiples façons. Quelques inhibiteurs de glycosidases représentatifs de différentes familles sont présentés ici. Cette description, non exhaustive, permet de constater la diversité de structures des molécules (Figure 3) et permettra aussi, par la suite, une discussion sur les critères qui, aujourd'hui, définissent un mime de l'état de transition de la réaction d'hydrolyse de la liaison glycosidique.

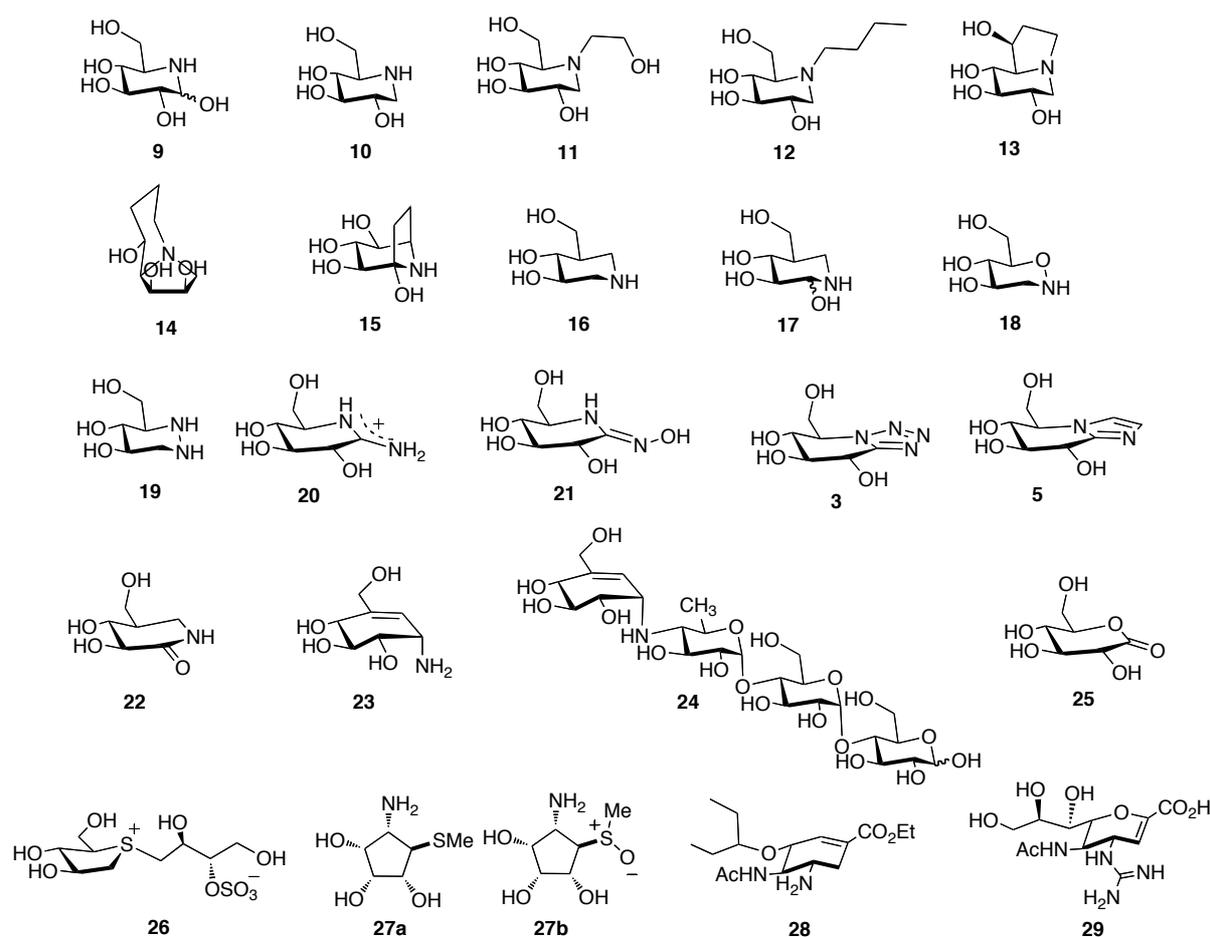


Figure 3 - Quelques exemples d'inhibiteurs de glycosidases

¹⁷ Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515 et références citées.

Une façon d'obtenir des mimes de saccharides est de remplacer l'atome d'oxygène endocyclique par un atome d'azote, ce qui a été fait par la Nature bien avant l'Homme, comme en témoigne la nojirimycine **9** qui fut le premier mime de saccharide à avoir été isolé, en 1966,¹⁸ par l'équipe d'Inouye. Cet azasucré naturel, isolé d'une souche bactérienne *Streptomyces*, en plus d'avoir des propriétés antibiotiques, inhibe les α - et β -glycosidases. La fonction hydroxyle en C1 de cet iminosucré confère à la molécule une certaine instabilité.¹⁹ En 1967,²⁰ l'équipe de Paulsen a donc proposé la synthèse de la désoxynojirimycine **10**. Cette molécule se révélera plus tard être aussi un produit naturel.²¹ Grâce à la désoxynojirimycine **10**, deux médicaments ont fait leur entrée sur le marché en tant qu'inhibiteurs de glycosidases : le Miglitol® **11**²² et le Zavesca®/Miglustat® **12**.²³ Le Miglitol® **11**, qui possède une chaîne hydroxyéthyle sur l'atome d'azote, est prescrit pour le traitement du diabète de type II. Quant au Zavesca®/Miglustat® **12**, analogue du Miglitol® **11** mais possédant une chaîne butyle, il permet de combattre la maladie de Gaucher en inhibant la glycosyltransférase. Cet enzyme permet la biosynthèse du glucosylcéramide qui s'accumule pendant la maladie.

La découverte puis la synthèse d'indolizidines a permis également de développer des inhibiteurs de glycosidases. La swainsonine **14** et la castanospermine **13** sont deux exemples de molécules possédant un cycle à six chaînons et un cycle à cinq chaînons fusionnés. La swainsonine **14**, isolée de *Swainsona canescens* en 1979²⁴ et synthétisée en 1984,²⁵ est un bon inhibiteur d' α -mannosidase. La castanospermine **13**, isolée de *Castanospermum australe* en 1981²⁶ et synthétisée plus tard,²⁷ est un inhibiteur d' α - et β -glucosidases. D'après des travaux publiés en 2005,²⁸ la castanospermine **13** pourrait se révéler très intéressante contre la dengue. En effet, en inhibant une α -glucosidase de réticulum endoplasmique, elle empêcherait la propagation du virus.

Le début des années 90 a marqué le début de la synthèse d'inhibiteurs de glycosidases possédant un atome d'azote en position anomérique. Ainsi, la famille des composés calystégines

¹⁸ Inouye, S.; Tsuroka, T.; Nida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288.

¹⁹ Inouye, S.; Tsuroka, T.; Ito, T.; Nida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125.

²⁰ Paulsen, H.; Sangster, I.; Heyns, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 802.

²¹ Schmidt, D. D.; Frommer, W.; Müller, L.; Truscheit, E. *Naturwissenschaften* **1979**, 571.

²² Katsilambros, N.; Philippides, P.; Toskas, T.; Protopapas, J.; Frangaki, D.; Marangos, M.; Siskoudis, P.; Anastasopoulou, K.; Xeferi, H.; Hillebrand, I. *Arzneimittelforschung* **1986**, *36*, 1136.

²³ Platt, F. M.; Neises, G. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 8362.

²⁴ Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.

²⁵ Fleet, G.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1853.

²⁶ Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811.

²⁷ Reymond, J.-L.; Pinkerton, A. A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2128.

²⁸ Whitby, K.; Pierson, T. C.; Geiss, B.; Lane, K.; Engle, E.; Zhou, Y.; Doms, R. W.; Diamond, M. S. *J. Virol.* **2005**, *79*, 8698.

comportant un système nortropane a fait son apparition (composé **15**). Ces composés naturels sont extraits des racines de *Calystegia sepium*²⁹ et ont fait l'objet de nombreuses synthèses.³⁰

C'est également à partir de cette époque que la famille des isofagomines s'est développée grâce aux travaux initiés par Bols³¹ puis Ichikawa.³² L'isofagomine **16** est considérée comme le chef de file de ces azasucres. Grâce à l'introduction d'une fonction hydroxyle en position C2, qui vient interagir avec le résidu carboxylate nucléophile, un encore meilleur inhibiteur pour cette famille a pu être synthétisé : il s'agit de la noeuromycine **17**.^{31c,33,34} D'autres composés, comportant un second hétéroatome, comme c'est le cas pour la tétrahydrooxazine **18**³⁵ et l'azafagomine **19**,³⁶ ont également été synthétisés. La tétrahydrooxazine **18** se révèle être moins inhibiteur que l'isofagomine **16**, ce qui peut s'expliquer par le fait que le composé soit moins basique : l'atome d'azote ne peut pas être protoné par le résidu catalytique acide. Dans le cas de l'azafagomine **19**, la protonation possible des deux atomes d'azote fait de la molécule un bon représentant de la distribution de charge dans l'état de transition de la réaction d'hydrolyse glycosidique.

Jusqu'à présent, les molécules présentaient une amine secondaire protonable : elles mimaient donc, en quelque sorte, la distribution de charge de l'état de transition. D'autres composés comme les composés soufrés avec le salacinol **26**³⁷ et ses analogues³⁸ ont également été testés en tant qu'inhibiteurs de glycosidases, l'ion sulfonium endocyclique mimant la charge.

Une autre approche pour la conception d'inhibiteurs de glycosidases consiste à mimer la géométrie de l'état de transition.

²⁹ Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Dénarié, J.; Roosenberg, C. *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153.

³⁰ Dräger, B. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211 ; b) Lallemand, J.-Y.; Boyer, F.-D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10444.

³¹ a) Jespersen, T. M.; Bols, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13449 ; b) Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1778 ; c) Andersch, J.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3744.

³² a) Ichikawa, Y.; Igarashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4585 ; b) Ichikawa, Y.; Igarashi, Y.; Ichikawa, M.; Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007 ; c) Kim, Y. J.; Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2599.

³³ Liu, H. Z.; Liang, X. F.; Sohoel, H.; Bülow, A.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5116.

³⁴ Namchuk, M. N.; McCarter, J. D.; Becalski, A.; Andrews, T.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1270.

³⁵ Bach, P.; Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3461.

³⁶ a) Bols, M.; Hazell, R. G.; Thomsen, I. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 940 ; b) Liang, X.; Bols, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8485 ; c) Ernolt, B. V.; Thomsen, I. B.; Lohse, A.; Plesner, I. W.; Jensen, K. B.; Hazell, R. G.; Liang, X.; Jakobsen, A.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 278.

³⁷ a) Yuasa, H.; Takada, J.; Hashimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6615 ; b) Ghavani, A.; Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2312.

³⁸ Mohan, S.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1551.

Les enzymes impliquant des itinéraires conformationnels différents, plusieurs conformations pour les états de transitions sont envisageables et certains éléments peuvent être incorporés pour être spécifiques d'une enzyme.¹⁵ Le groupe de Ganem, dans les années 90,³⁹ a synthétisé des amidines et des amidiniums comme le dérivé **20** ainsi que des amidoximes comme le composé **21**, inhibiteur à la fois d' α - et de β -glycosidases. La conjugaison de la double liaison exocyclique avec l'atome d'azote endocyclique cause la distorsion du cycle en demi-chaise.⁴⁰ Ces molécules, qui possèdent un hétéroatome dans le plan du cycle pouvant interagir avec le résidu catalytique acide des glycosidases, sont de bons inhibiteurs de glycosidases. Elles ont, parmi d'autres molécules, permis à Vasella d'appuyer l'idée de la protonation latérale pour les β -glycosidases avec rétention de configuration.¹¹

Vasella va d'ailleurs, à partir des années 90, créer une nouvelle famille d'inhibiteurs de glycosidases. Il va tout d'abord synthétiser le glucotétrazole **3**.⁴¹ Le tétrazole fusionné avec le cycle pseudo-glycosidique entraîne une distorsion de la molécule qui opte pour une conformation demi-chaise. Il va ensuite synthétiser de nombreux glycoimidazoles⁴² comme le composé **5** en introduisant des groupements censés mimer la partie aglycone. Ces molécules vont se révéler être de très bons inhibiteurs de glycosidases et, comme il a été vu précédemment (§ 1.2.2), elles ont largement contribué à modifier, quelque peu, le mécanisme d'hydrolyse de la liaison glycosidique avec l'idée de la protonation latérale pour les β -glycosidases qui hydrolysent la liaison glycosidique avec rétention de configuration.

Incorporer une double liaison dans le cycle pseudo-glycosidique est un autre moyen de mimer la géométrie de l'état de transition. Il avait été envisagé que le dérivé lactame **22** de l'isofagomine puisse être un inhibiteur de glycosidase. En effet, Williams *et al.* pensaient que la molécule pouvait partiellement exister sous sa forme tautomère iminol avec la double liaison à l'intérieur du cycle.⁴³ Malheureusement, les études cristallographiques ont montré que seule la forme tautomère amide rendait compte de la structure.⁴⁴ Ce composé ne s'est donc pas révélé être un bon inhibiteur de β -glycosidases. Par contre, un certain nombre de dérivés ont par la suite été

³⁹ Tong, M. K.; Papandreou, G.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6137 ; b) Papandreou, G.; Tong, M. K.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11682.

⁴⁰ Hoos, R.; Naughton, A. B.; Thiel, W.; Vasella, A.; Weber, M.; Rupitz, K.; Withers, S. G. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2666.

⁴¹ Ermert, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2043.

⁴² a) Granier, T.; Panday, N.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 979 ; b) Pabba, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2006 ; c) Panday, N.; Granier, T.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 475 ; d) Panday, N.; Vasella, A. *Synthesis* **1999**, 1459 ; e) Panday, N.; Meyyappan, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 513 ; f) Shanmugasundaram, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2593 ; g) Terinek, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3035 ; h) Terinek, M.; Vasella, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 449 ; i) Terinek, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3482 ; j) Panday, N.; Canac, Y.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 58.

⁴³ Williams, S. J.; Notenboom, V.; Wicki, J.; Rose, D. R.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4229.

⁴⁴ Gloster, T. M.; Williams, S. J.; Tarling, C. A.; Roberts, S.; Dupont, C.; Jodoin, P.; Shareck, F.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *Chem. Commun.* **2003**, 944.

synthétisés et se sont avérés être de bons inhibiteurs de β -glycosidases. La valiénamine **23** et ses analogues sont aussi considérés comme de bons inhibiteurs de glycosidases (α -glycosidases). La valiénamine **23** est un produit naturel issu de l'hydrolyse de la validoxylamine A (pseudo-disaccharide) par *Pseudomonas denitrificans*.⁴⁵ Le motif valiénamine est aussi rencontré dans l'Acarbose® **24**. Ce médicament est administré dans le traitement du diabète de type 2 et cible les α -glucosidases.

Enfin, nous pouvons citer l'exemple des manostatines A et B⁴⁶ (composés **27a** et **27b**) qui ont été isolées d'un microorganisme *Streptoverticillium verticillus* var. *quintum* par l'équipe d'Aoyagi en 1989.⁴⁷ Ces composés possèdent un squelette aminocyclopentitol censé mimer la géométrie du cation mannosyle. Les manostatines A (**27a**) et B (**27b**) ainsi que leurs analogues sont considérés comme de bons inhibiteurs d' α - et de β -mannosidases et notamment de l' α -mannosidase HGMII.^{46,48}

Réussir à mimer à la fois la charge et la géométrie de l'état de transition semble le meilleur moyen d'obtenir des analogues de l'état de transition de l'hydrolyse de la liaison glycosidique. Les glyconolactones, comme la gluconolactone **25**, présentent a priori ces deux caractères et adoptent une conformation demi-chaise lorsqu'elles sont complexées à une enzyme.⁴⁹ De plus, il a aussi été postulé⁵⁰ que la distribution de charge de ces composés pouvait mimer la charge partielle positive dans l'état de transition. Malheureusement les glyconolactones sont instables et notamment sujettes à l'ouverture du cycle.

Dans l'état de transition de la réaction d'hydrolyse de la liaison glycosidique, le pyranose adopte une conformation particulière et il y a également apparition d'une charge positive. Les molécules présentées ci-dessus miment soit la charge, soit la forme et dans certains cas, les deux caractéristiques de l'ion oxocarbenium. Une question reste alors en suspens : quelles sont les molécules qui peuvent, aujourd'hui, être considérées comme des mimes de l'état de transition lors de l'hydrolyse glycosidique ? Ce point va être abordé dans la suite du manuscrit mais voyons tout d'abord quelques activités biologiques des inhibiteurs de glycosidases.

⁴⁵ Kameda, Y.; Horii, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 746.

⁴⁶ Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 779.

⁴⁷ Aoyagi, T.; Yamamoto, K.; Kojiri, H.; Morishima, M.; Nagai, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, K. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 883.

⁴⁸ Li, B.; Kawatkar, S. P.; George, S.; Strachan, H.; Woods, R. J.; Siriwardena, A.; Moremen, K. W.; Boons, G.-J. *Chem. Bio. Chem.* **2004**, 5, 1220.

⁴⁹ a) Burmeister, W. P.; Cottaz, S.; Rollin, P.; Vasella, A.; Henrissat, B. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 39385 ; b) Juers, D. H.; Heightman, T. D.; Vasella, A.; McCarter, J. D.; Mackenzie, L.; Withers, S. G.; Matthews, B. W. *Biochemistry* **2001**, 40, 14781.

⁵⁰ Reese, E. T.; Parrish, F. W.; Ettliger, M. *Carbohydr. Res.* **1971**, 18, 381.

I.3.2 Les inhibiteurs de glycosidases : quelles applications pratiques ?

Développer des inhibiteurs de glycosidases présente un intérêt double : tout d'abord, il est intéressant de les synthétiser d'un point de vue mécanistique pour comprendre toujours plus la réaction enzymatique d'hydrolyse de la liaison glycosidique. Ensuite, étant donné le rôle très important des glycosidases hydrolases dans une multitude de processus biologiques, la synthèse d'inhibiteurs de glycosidases peut avoir des applications en agrochimie avec le développement de fongicides et d'insecticides⁵¹ (inhibiteurs de tréhalase, glycoside hydrolase qui catalyse la transformation du tréhalose en glucose, notamment chez les animaux). Enfin, les applications sont bien sûr thérapeutiques en raison du spectre très large de maladies impliquant ce type d'enzymes⁴⁶ (maladies infectieuses : VIH, grippe, désordre lysosomal, diabète) et celles-ci sont détaillées ci-après.

I.3.2.1 Activité antidiabétique

Les inhibiteurs de glycosidases ont trouvé des applications en tant qu'agents antidiabétiques. Ils ciblent les disaccharidases des intestins et l' α -amylase pancréatique et permettent ainsi de réguler l'absorption de glucose. A titre d'exemple, l'Acarbose® **24** a été découvert par des chercheurs de Bayer en 1977 et a fait son entrée sur le marché en 1990, en Allemagne, en Europe puis en Amérique latine et enfin en 1996 aux Etats-Unis. Le voglibose **30** (Figure 4) est un autre antidiabétique commercialisé au Japon depuis 1994.

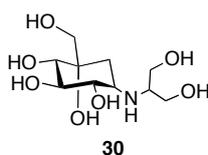


Figure 4 - Voglibose **30**

Enfin, on peut citer le Miglitol® **11** qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché, par la FDA, en 1996. Ce dérivé de la nojirimycine, qui présente de meilleures propriétés d'absorption que l'Acarbose® **24**, provoque moins d'effets secondaires chez les patients. Il est considéré comme le meilleur inhibiteur d' α -glucosidase de seconde génération contre le diabète de type II.

⁵¹ Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R.

I.3.2.2 Activité antivirale

Les inhibiteurs de glycosidases peuvent aussi faire figure d'antiviraux. On peut, par exemple, citer les inhibiteurs de sialidases. Ces enzymes ont un rôle important dans le cycle de vie du virus de la grippe et en particulier dans la propagation de ce virus.

La neuraminidase, en lysant les acides sialiques de la surface cellulaire, permet aux virions de quitter la cellule infectée pour aller en infecter de nouvelles. Il existe deux médicaments qui inhibent la neuraminidase : le Relenza® **29**⁵² et le Tamiflu® **28**.⁵³ Ce dernier a été développé pour permettre une prise orale du médicament (remplacement de la chaîne glycérol par une chaîne hydrophobe). Ces deux médicaments sont apparus à la fin des années 90.

Les inhibiteurs d' α -glycosidases comme les dérivés de la désoxynojirimycine **10** ou la castanospermine **13** interfèrent également dans les processus de glycosylation des glycoprotéines virales et sont notamment capables d'inhiber la réplication du VIH (virus de l'immunodéficience humaine). On peut par exemple citer la *N*-butyl-désoxynojirimycine (NB-DNJ) **12** qui inhibe en particulier le repliement d'une glycoprotéine de l'enveloppe du virus VIH bloquant ainsi le cycle du virus.⁵⁴ Une thérapie utilisant cette molécule a été évaluée chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise : elle est bien tolérée et n'est pas cytotoxique sur des tissus en culture, même à forte concentration (2 mM). Cependant, malgré des résultats prometteurs, il n'existe sur le marché, à l'heure actuelle, aucun agent anti-VIH qui soit un inhibiteur de glycosidases.

I.3.2.3 Cas des maladies lysosomales

Les maladies lysosomales sont des maladies génétiques qui se caractérisent par l'accumulation de déchets produits par les cellules. Il en existe à l'heure actuelle une cinquantaine. En raison d'une déficience génétique, le lysosome, qui est le lieu où sont situées les hydrolases censées assimiler les métabolites, ne fonctionne pas correctement. Dans le cas particulier de la maladie de Gaucher, l'enzyme lysosomale déficiente est la β -glucocérébrosidase qui entraîne une accumulation de son substrat : le glucocérébroside. Durant les essais cliniques conduits sur la NB-DNJ **12** en tant qu'agent anti-VIH, il a été constaté que la molécule avait aussi un effet inhibiteur de glucosyltransférases. En 2002, la NB-DNJ **12** est commercialisée sous le nom de Zavesca® et est

⁵² von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, J. N.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Nature* **1993**, *363*, 418.

⁵³ Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H. Z.; Zhang, F.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681.

⁵⁴ Platt, F. M.; Jeyakumar, M.; Andersson, D. A.; Priestman, D. A.; Dwek, R. A. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2001**, *24*, 275.

prescrite pour combattre la maladie de Gaucher. La NB-DNJ **12**, en inhibant la glucosyltransférase impliquée dans la biosynthèse des glucocérébrosides, empêche leur synthèse et par conséquent leur accumulation dans l'organisme.

I.3.2.4 Cas de la mucoviscidose

Il existe aussi des applications potentielles contre les exoglycosidases que l'on retrouve dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi et qui interviennent pour les modifications post-translationnelles des protéines.⁵⁵ A l'intérieur de ces organites vont se dérouler deux réactions de glycosylation : une première permet d'obtenir des *O*-glycanes par attachement d'oligosaccharides aux résidus sérine, et une seconde permet d'obtenir des *N*-glycanes par attachement d'oligosaccharides aux résidus asparagine. Les exoglycosidases interviennent dans le second cas et permettent d'ôter des monomères glucose ou mannose de manière à obtenir la glycoprotéine désirée. Ces enzymes sont relativement distinctes de celles que l'on peut retrouver dans le lysosome (responsable du catabolisme des glycoprotéines) ou encore de celles que l'on retrouve à la surface des cellules épithéliales des intestins, ce qui en fait des cibles intéressantes. Ainsi, en 2009, un brevet européen⁵⁶ a été déposé concernant l'utilisation de structures dérivées de la désoxynojirimycine **10**, en particulier la NB-DNJ **12**, en tant qu'inhibiteurs de glycosidases destinés à combattre la mucoviscidose. Ce dernier exemple va être détaillé ici.

La mucoviscidose ou fibrose kystique (CF : *Cystic Fibrosis*) est la maladie génétique autosomique (n'impliquant pas les chromosomes sexuels) récessive (il faut être porteur des deux allèles pour que la maladie s'exprime) la plus répandue dans les populations européennes et nord-américaines. Elle est due à la mutation du gène CF qui code pour la protéine transmembranaire CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). La glycoprotéine CFTR est un canal chlorure qui, chez un individu sain, permet l'hydratation des voies aériennes pulmonaires. Un individu atteint de mucoviscidose ne présente pas de protéine CFTR à la surface de ses cellules pulmonaires. Ceci entraîne une augmentation de la viscosité du mucus et conduit à des infections ou des insuffisances respiratoires. L'insuffisance respiratoire est d'ailleurs la principale cause de mortalité des patients souffrant de cette maladie. Il en résulte un taux anormal d'eau et d'électrolytes à travers les membranes cellulaires de divers organes comme les poumons, l'intestin ou encore le pancréas. La mutation la plus fréquente (70 % des patients) est la délétion d'un acide aminé (la phénylalanine) qui perturbe le repliement d'un des domaines de la protéine lors de sa maturation. Il en résulte un mauvais adressage de la protéine qui reste bloquée dans le réticulum endoplasmique (RE) avant d'être dégradée. Le mécanisme d'adressage de la protéine CFTR s'effectue de la manière suivante.

⁵⁵ Jacob, G. S. *Curr. Opin. Struct. Bio.* **1995**, 5, 605.

⁵⁶ Becq, F.; Norez C. Brevet N° : WO 2005/046672 Application : PCT/FR2004/002858, 05/11/2004.

Après sa néosynthèse, la protéine CFTR se retrouve dans la lumière du RE où elle subit diverses glycosylations grâce à des glycosyl transférases. La protéine se retrouve avec entre autres 3 glucoses et 1 mannose N-liés. Deux des glucoses sont ôtés par les glucosidases I et II. La calnexine ou la calréticuline, chaperonnes calcium dépendantes, reconnaissent la protéine monoglucosylée et se fixent sur celle-ci via le glucose N-lié. Ces chaperonnes évitent aux différentes protéines CFTR présentes dans le RE de s'agréger entre elles et permettent la fixation d'autres chaperonnes. Le complexe ainsi formé permet le repliement du CFTR. Puis, la glucosidase II enlève le glucose restant, libérant ainsi le CFTR des chaperonnes. Si le repliement est incorrect, une glycosyl-transférase ajoute un glucose au CFTR qui pourra à nouveau subir un ou plusieurs cycles jusqu'à ce qu'il soit bien replié. Si le repliement est toujours incorrect, une mannosidase ôte le mannose N-lié, la protéine va alors être transportée dans le cytosol, où elle pourra être dégradée. Si le repliement du CFTR est considéré comme correct par la machinerie de contrôle du réticulum, la protéine pourra atteindre l'appareil de Golgi. Elle sera prise en charge par une protéine qui se lie au CFTR via le mannose. Il semble que si la protéine est mal repliée, elle est sensible à l'endoglycosidase H de l'appareil de Golgi et sera alors ramenée dans le réticulum où elle sera dégradée. Même si elle est mutée, la glycoprotéine peut assurer sa fonction de canal ionique. Jouer sur l'adressage de la protéine qui est en fait l'ensemble des mécanismes qui permettent à une protéine d'être dirigée vers la bonne position, est une des clés pour le traitement de la maladie. Le mécanisme d'adressage implique des réactions de glycosylation grâce à des glycosyltransférases et des glucosidases et des mannosidases qui ôtent les unités monomères glucose et mannose. Utiliser les inhibiteurs de glycosidases serait une possibilité pour le ré-adressage de la protéine mutée du réticulum endoplasmique vers des cellules pulmonaires.

1.3.3 Conclusion

Les glycosidases sont essentielles pour le monde du vivant et beaucoup de travaux sont réalisés dans l'optique de développer de nouveaux inhibiteurs mais, curieusement, il n'existe pas énormément d'inhibiteurs de glycosidases sur le marché, notamment en tant que médicaments. On peut alors se demander pourquoi et apporter quelques réponses. Ces enzymes, extrêmement communes, acceptent toute une diversité et un nombre important de substrats, ce qui peut poser des problèmes de spécificité. Ceci implique des effets secondaires pour une molécule synthétisée à des fins thérapeutiques. En outre, la chimie des sucres n'est pas très répandue dans l'industrie et les produits naturels sont, quant à eux, parfois obtenus en trop petites quantités. Enfin certains mécanismes d'action impliqués dans des maladies particulières restent encore inconnus à ce jour.

I.4 Itinéraire conformationnel lors de l'hydrolyse : un point essentiel de la recherche sur les glycosidases

I.4.1 La diffraction par rayons X : un outil très puissant pour la détermination des itinéraires conformationnels impliquant des glycosidases

De nos jours, un des enjeux pour la recherche sur les glycosidases est de connaître, pour les différentes classes d'enzymes, les différentes conformations adoptées par les molécules au cours de la catalyse enzymatique et en particulier d'essayer de comprendre les structures adoptées au niveau de l'état de transition ou du moins près de celui-ci. La diffraction par rayons X fait alors figure de technique idéale pour voir les interactions que vont développer l'enzyme et son substrat au cours de la réaction enzymatique ainsi que les distorsions des deux entités pour que ces interactions soient optimales.⁵⁷ C'est cet outil qui a permis de définir les quatre conformations 4H_3 , 3H_4 , $B_{2,5}$ et $^{2,5}B$ pour l'état de transition de l'hydrolyse glycosidique. Les itinéraires conformationnels pour les pyranosides lors de l'hydrolyse glycosidique sont indiqués ci-dessous (Schéma 6). Pour émettre une hypothèse sur la conformation lors de l'état de transition l'idée est de réussir à obtenir des clichés aux rayons X du complexe de Michaelis (complexe résultant de la fixation, non covalente, de l'enzyme et du substrat) et du complexe covalent enzyme-substrat.

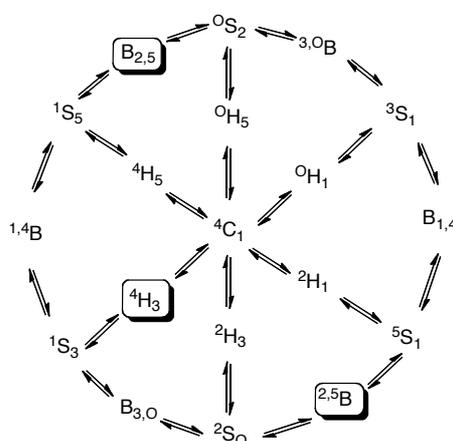


Schéma 6 - Itinéraires conformationnels pour les pyranosides lors de l'hydrolyse glycosidique

⁵⁷ Davies, G. J.; Ducros, V. M.-A.; Varrot, A.; Zechel, D. L. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 523.

1.4.2 Cas des β -mannosidases et β -mannanases

Malgré les travaux de Sinnott,¹⁵ il a longtemps été considéré, à tort, que l'état de transition pour toutes les glycosidases était de type 4H_3 (demi-chaîse). Ceci fut admis comme étant général jusqu'en 2002, année où Davies⁵⁸ va proposer un état de transition de type $B_{2,5}$ pour les β -mannanases. Revenons un peu sur les études qui ont permis d'appuyer cette idée. Elles ont été conduites sur la mannanase 26A (Man26A) de *Pseudomonas cellulosa*. Pour obtenir une structure aux rayons X du complexe de Michaelis, l'*endo*- β -(1,4)-mannanase a été mutée au niveau de son résidu impliqué dans la catalyse acide/base générale et le 2,4-dinitrophényl 2-désoxy-2-fluoro- β -mannotrioside **31** a été utilisé comme substrat (Figure 5). Ce complexe présente une conformation bateau croisé 1S_5 et a été identifié par spectrométrie de masse (ESI). L'intermédiaire covalent enzyme-substrat a également été observé. Il existe sous une forme bateau croisé de type 0S_2 , ce qui a permis de déduire le passage par un état de transition de type $B_{2,5}$. Cette conformation place le groupement 2-hydroxyle du pyranoside en position pseudo-équatoriale, ce qui permet d'éviter l'interaction 1,2 *syn*-diaxiale entre ce groupement et le groupement partant qui passe d'une position équatoriale à une position pseudo-axiale. Cette interaction défavorable a lieu si l'on considère un état de transition de type 4H_3 . Il est à noter que le groupement 3-hydroxyle passe lui d'une position équatoriale à une position pseudo-axiale lors de la distorsion du substrat.

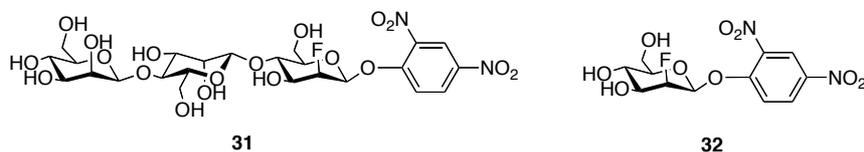


Figure 5 - 2,4-dinitrophényl 2-désoxy-2-fluoro- β -mannotrioside **31** et 2,4-dinitrophényl 2-désoxy-2-fluoro- β -D-mannoside **32**

Davies va ensuite conduire des travaux sur la β -mannosidase BtMan2A de *Bacteroides thetaiotaomicron*⁵⁹ qui tendent aussi à suggérer que l'hydrolyse avec rétention de configuration des β -mannosides passerait par un état de transition de type $B_{2,5}$. Un complexe de Michaelis a été obtenu par mutation du site catalytique nucléophile et en utilisant un substrat lentement hydrolysable, le 2,4-dinitrophényl 2-désoxy-2-fluoro- β -D-mannoside **32** (Figure 5). La conformation observée pour ce complexe est, comme dans l'exemple précédent, de type bateau croisé 1S_5 . Lors de travaux

⁵⁸ Ducros, V. M.-A.; Zechel, D. L.; Murshudov, G. N.; Gilbert, H. J.; Szabo, L.; Stoll, D.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2824.

⁵⁹ Offen, W. A.; Zechel, D. L.; Withers, S. G.; Gilbert, H. J.; Davies, G. J. *Chem. Commun.* **2009**, 2484.

précédents,⁶⁰ il avait été mis en évidence un complexe enzyme-mannoimidazole covalent de conformation 0S_2 . Tout ceci conduit là encore à penser que l'hydrolyse se fait par passage par un état de transition $B_{2,5}$ (Schéma 7). Enfin, l'équipe de Withers et Rose⁶¹ a observé un intermédiaire enzyme-substrat covalent 1S_5 en travaillant sur une α -mannosidase. Elle en a conclu que cette hydrolyse doit suivre un itinéraire analogue mais en sens inverse.

Au final, il apparaîtrait général que l'hydrolyse avec rétention de configuration par les α - et β -mannosidases passe par un état de transition de type bateau $B_{2,5}$.

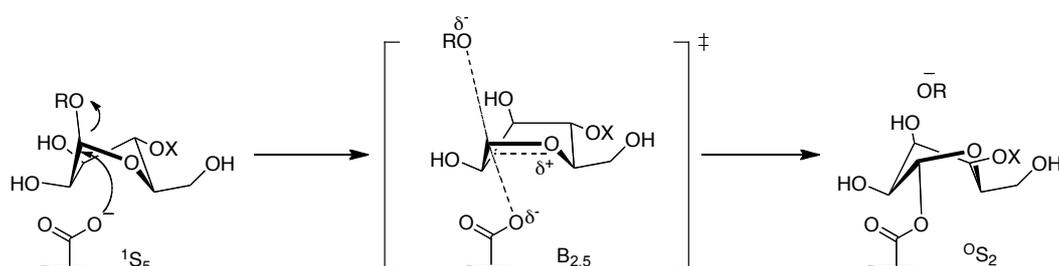


Schéma 7 - Itinéraire conformationnel lors de l'étape de glycosylation dans l'hydrolyse de la liaison glycosidique pour les β -mannanases

Connaître les différentes conformations adoptées par le pyranose au cours de l'hydrolyse glycosidique et notamment la conformation de l'état de transition permet de synthétiser de meilleurs inhibiteurs de glycosidases potentiellement mimes de l'état de transition. La même question que précédemment reste cependant en suspens : comment savoir si un inhibiteur peut vraiment être considéré comme un mime de l'état de transition ? Cette question a fait couler beaucoup d'encre et fait l'objet de nombreux travaux encore maintenant. Les études cristallographiques ne suffisent pas à répondre à cette question. En effet, il faut aussi prendre en compte les aspects thermodynamique et cinétique pour connaître les forces qui gouvernent l'interaction de l'inhibiteur et de l'enzyme et celles qui gouvernent la réaction catalytique d'hydrolyse.

⁶⁰ Tailford, L. E.; Offen, W. A.; Smith, N. L.; Dumon, C.; Morland, C.; Gratien, J.; Heck, M.-P.; Stick, R. V.; Y., B.; Vasella, A.; Gilbert, H. J.; Davies, G. J. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 306.

⁶¹ Numao, S.; Kuntz, D. A.; Withers, S. G.; Rose, D. R. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 48074.

1.4.3 Une question récurrente : comment savoir si les inhibiteurs de glycosidases synthétisés sont de "véritables" mimes de l'état de transition ?

Affirmer qu'une molécule est un mime de l'état de transition n'est pas une chose facile. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe sur le classement des inhibiteurs (§ 1.3.1), les molécules synthétisées intègrent généralement une caractéristique de l'état de transition (géométrie ou charge) mais rarement les deux. Elles sont pourtant considérées comme des analogues de l'état de transition de manière intuitive. Au fil des années, il a été défini plusieurs critères pour essayer de rationaliser les données. En particulier, les études LFERs (Linear (Gibbs) Free Energy Relationships) apparaissent aujourd'hui comme la méthode la plus quantitative permettant de qualifier un inhibiteur d'analogue de l'état de transition. Avant de revenir plus en détail sur ces études, il est nécessaire de faire quelques rappels de cinétique enzymatique.

1.4.3.1 Rappel de cinétique enzymatique

Les réactions enzymatiques détiennent leur sélectivité et leur capacité à augmenter la vitesse de réaction de la formation d'un complexe enzyme-substrat. Il se crée des interactions très fortes, qui donnent lieu à un état de transition, pour la réaction, ayant une barrière énergétique d'activation abaissée, par rapport à une réaction non catalysée (Figure 6). L'enzyme fixe mieux l'état de transition du substrat, que le substrat dans son état fondamental.

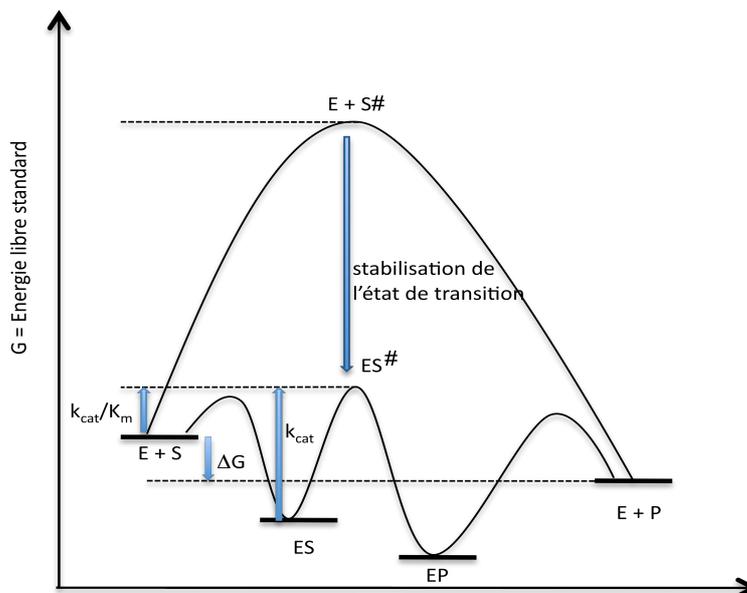


Figure 6 - Stabilisation de l'état de transition en catalyse enzymatique

Quelques équations et constantes de cinétique enzymatique importantes pour la suite sont ici rapportées (Schéma 8, Figure 7).

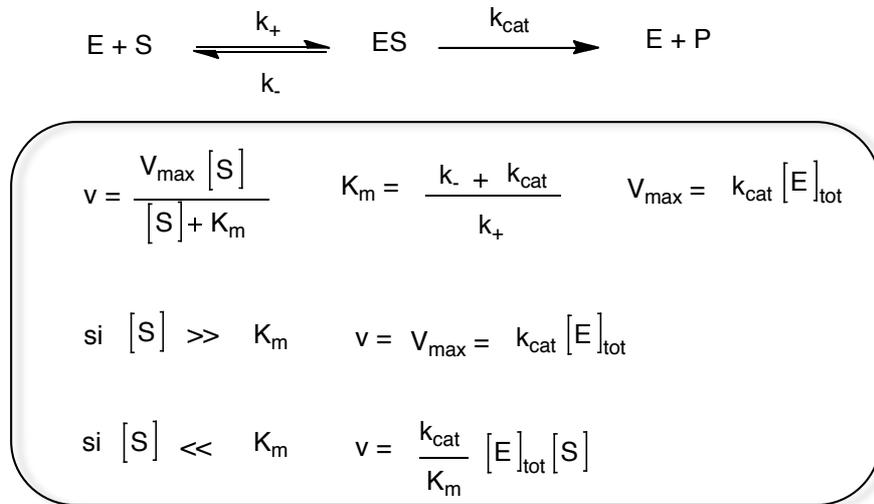


Schéma 8 - Equations importantes en cinétique enzymatique

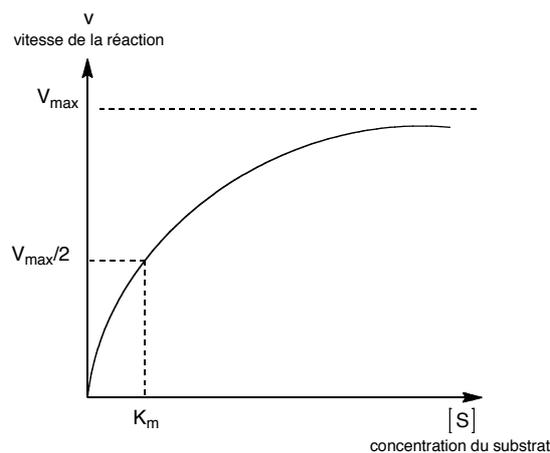


Figure 7 - Relation entre la vitesse initiale et la concentration initiale en substrat

K_m est la constante de Michaelis. Elle représente la capacité de l'enzyme à accepter le substrat et correspond à la concentration en substrat pour laquelle la moitié des sites enzymatiques sont occupés. Plus K_m est petit plus il y a une bonne fixation de l'enzyme pour son substrat (K_m = K_s (constante de dissociation) quand k_{cat} << k₋).

k_{cat} représente la constante de vitesse de la réaction de transformation du substrat en produit. Plus la constante est élevée plus la réaction est rapide (faible barrière d'activation)

C'est le rapport k_{cat}/K_m qui définit l'efficacité d'une enzyme : il faut une fixation rapide du substrat et un acte catalytique élevé. Dans le cas où $[S] \ll K_m$, k_{cat}/K_m représente la constante de vitesse apparente de la réaction.

Lorsque l'on a un inhibiteur, la constante d'inhibition K_i représente la concentration en inhibiteur pour laquelle la moitié des sites enzymatiques sont occupés. Ainsi, l'affinité d'un inhibiteur est d'autant plus grande que K_i est petit.

I.4.3.2 Etudes LFER

En 1983,⁶² Bartlett va pour la première fois proposer une méthode permettant de qualifier ses phosphonamidates, inhibiteurs de la thermolysine, de mimes de l'état de transition. Sa méthode est basée sur le fait qu'un inhibiteur potentiellement analogue de l'état de transition possède, de par sa structure, les éléments qui permettent au substrat de développer avec l'enzyme de très fortes interactions dans l'état de transition. Il en résulte que tout changement dans la structure du substrat, de l'inhibiteur ou de l'environnement de l'enzyme doit avoir un effet similaire sur l'augmentation de la vitesse de réaction (K_m/k_{cat}) et sur l'affinité de l'inhibiteur par rapport au substrat (K_i).⁶³ Ceci se traduit par l'équation de la droite suivante dont la pente vaut 1 (Schéma 9):

$$K_i = dK_m \frac{k_{un}}{k_{cat}}$$
$$\log K_i = \log \frac{K_m}{k_{cat}} + \log dk_{un}$$

- k_{un} : constante de vitesse pour la réaction non catalysée
- d représente la proportionnalité dans cette équation

Schéma 9

L'équation $\Delta G = -RT \ln K$ permet de relier K_i et K_m/k_{cat} aux énergies libres. Ainsi, l'énergie libre de fixation de l'inhibiteur est représentée par la constante d'inhibition K_i et l'énergie libre de la stabilisation de l'état de transition est représentée par le rapport K_m/k_{cat} . Tout changement structural produit les mêmes effets sur l'énergie de fixation de l'inhibiteur par l'enzyme et sur l'énergie de fixation du substrat par l'enzyme ce qui correspond à la définition d'un analogue de l'état de transition.

⁶² Bartlett, P. A.; Marlowe, C. K. *Biochemistry* **1983**, *22*, 4618.

⁶³ Mader, M. M.; Bartlett, P. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1281.

La première étude LFER complète a été conduite en 1993⁶⁴ par Ermert *et al.* sur une glycosidase avec des inhibiteurs *gluco-* et *manno-*tétrazoles et depuis elle est régulièrement utilisée. Concrètement, il s'agit de représenter $\log(K_i) = f(\log(K_m/k_{cat}))$ pour un inhibiteur donné et une enzyme donnée et de voir si les valeurs expérimentales se rapprochent d'une droite de pente égale à 1. Plus les valeurs se rapprochent de la droite de pente égale à 1, plus l'inhibiteur peut être considéré comme un bon mime de l'état de transition (Figure 8). Un exemple détaillé sera présenté dans quelques pages.

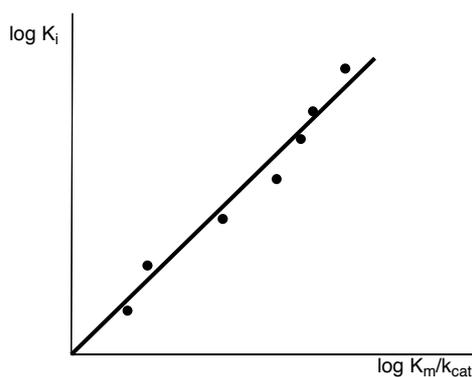


Figure 8 - Exemple de relation linéaire entre $\log K_i$ et $\log K_m/k_{cat}$ pour le mannoimidazole **33** (substitué en 2 par la chaîne phénéthyle, figure 11) en travaillant avec une β -mannosidase

Remarque : Si l'inhibiteur est un mime du substrat, alors c'est la relation entre $\log(K_m)$ et $\log(K_i)$ qui est linéaire avec une droite de pente égale à 1.

I.4.3.3 Autres études

Selon Schramm⁶⁵ l'inhibition "à évolution lente" est un autre critère qui permet de savoir si un inhibiteur est un analogue de l'état de transition. Ce phénomène se caractérise par une vitesse de réaction grande puis faible lorsque l'enzyme et l'inhibiteur sont en présence. L'enzyme possède à l'état initial une conformation qui lui permet de fixer rapidement le substrat dans son état fondamental. Si un inhibiteur est un mime de l'état de transition alors il faut que l'enzyme subisse des changements conformationnels d'où le profil des courbes observées (Figure 9). Ce phénomène

⁶⁴ Ermert, P.; Vasella, A.; Weber, M.; Rupitz, K.; Withers, S. G. *Carbohydr. Res.* **1993**, 250, 113.

⁶⁵ a) Schramm, V. L. *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, 433, 13 ; b) Schramm, V. L. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, 67, 693.

pourrait, cependant, être observé pour tous les inhibiteurs ;⁶³ il faut donc le mettre en relation avec d'autres données avant de conclure sur l'inhibiteur.

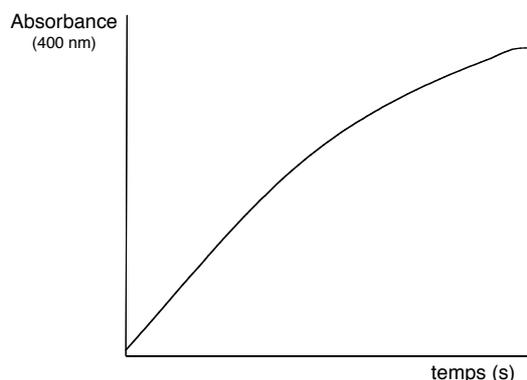


Figure 9 - Illustration de l'inhibition à évolution lente lors de l'hydrolyse du 2,4-dinitrophényl β -D-glucopyranoside par une β -glucosidase (l'absorbance représente la production de 2,4-dinitrophénate)

La comparaison des profils de dépendance de l'inhibition et de la catalyse avec le pH serait un autre critère de définition d'un mime de l'état de transition. Si un inhibiteur est un mime de l'état de transition, alors les deux profils doivent se superposer (Figure 10). En effet, une différence de dépendance au pH de l'inhibiteur par rapport à un substrat pour une enzyme donnée conduirait, par exemple, à dire qu'un inhibiteur est plus efficace dans une zone de pH où l'enzyme est inactive. Dans ce cas, il ne peut pas être un bon mime de l'état de transition. Des travaux ont été conduits sur 18 mimes potentiels de l'état de transition de la réaction d'hydrolyse impliquant la β -glucosidase TmGH1 de *Thermotoga maritima*.⁶⁶ Dans très peu de cas, il y a superposition des deux courbes. En fait, il semblerait qu'il faille tenir compte du pK_a de l'inhibiteur par rapport à ceux des résidus de l'enzyme, ce qui est sujet à controverse.

⁶⁶ Gloster, T. M.; Meloncelli, P.; Stick, R. V.; Zechel, D.; Vasella, A.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2345.

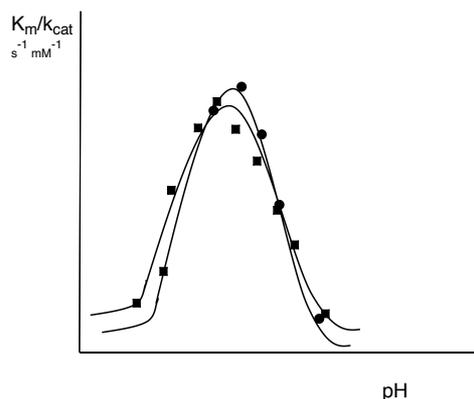


Figure 10 - pH dépendance de k_{cat}/K_m pour une β -glycosidase et de $1/K_i$ pour l'amidoxime **21** (Figure 3)

Enfin, il y a aussi possibilité de réaliser des mesures calorimétriques. Celles-ci sont parfois contre-intuitives comme dans le cas d'une étude sur la β -glucosidase TmGH1 de *Thermotoga maritima*.⁶⁶ Comme pour les études de dépendance avec le pH, il ne faut pas se cantonner à cette méthode de signature thermodynamique pour conclure quant à l'analogie d'un inhibiteur avec un état de transition.

Ainsi, ayant à disposition plusieurs méthodes, l'idée est désormais, pour chaque type d'enzyme, de faire une étude systématique complète pour savoir si des inhibiteurs de glycosidases peuvent être considérés comme des mimes de l'état de transition. C'est ce qui a été fait en 2008⁶⁰ pour la β -mannosidase BtMan2A de *Bacteroides thetaiotaomicron* avec 25 composés inhibiteurs de cette enzyme. Tout d'abord, des mesures des constantes d'inhibition (pH optimum de 5,6 en utilisant le 2,4-dinitrophényl β -D-mannopyranoside comme substrat) ont été enregistrées. Ces valeurs s'étalent de 57 nM pour le phénéthylimidazole à plus de 400 mM. Dans le panel d'inhibiteurs potentiels, les molécules ayant le plus d'affinité avec l'enzyme ont ensuite été sélectionnées afin de réaliser des études cristallographiques. Pour toutes ces molécules une conformation proche de $B_{2,5}$ est observée sur les clichés de diffraction des rayons X (§ 1.4.2). Il convenait enfin de prouver que les molécules étaient bien des mimes de l'état de transition pour appuyer le fait que l'on ait un état de transition $B_{2,5}$. Pour cela des études LFER ont été réalisées sur les substrats dont on possédait la structure cristallographique en présence de l'enzyme. Les mannoimidazoles substitués se sont alors révélés être les meilleurs mimes de l'état de transition avec une relation entre la constante d'inhibition K_i et le rapport K_m/k_{cat} qui est pratiquement linéaire, comme on peut le voir dans l'exemple suivant avec le mannoimidazole **33** (Figure 11). A l'inverse, pour le mannoamidinium **34**

(Figure 11), il n'y a pas de relation linéaire entre K_i et le rapport K_m/k_{cat} ce qui montre que c'est un moins bon mime de l'état de transition.

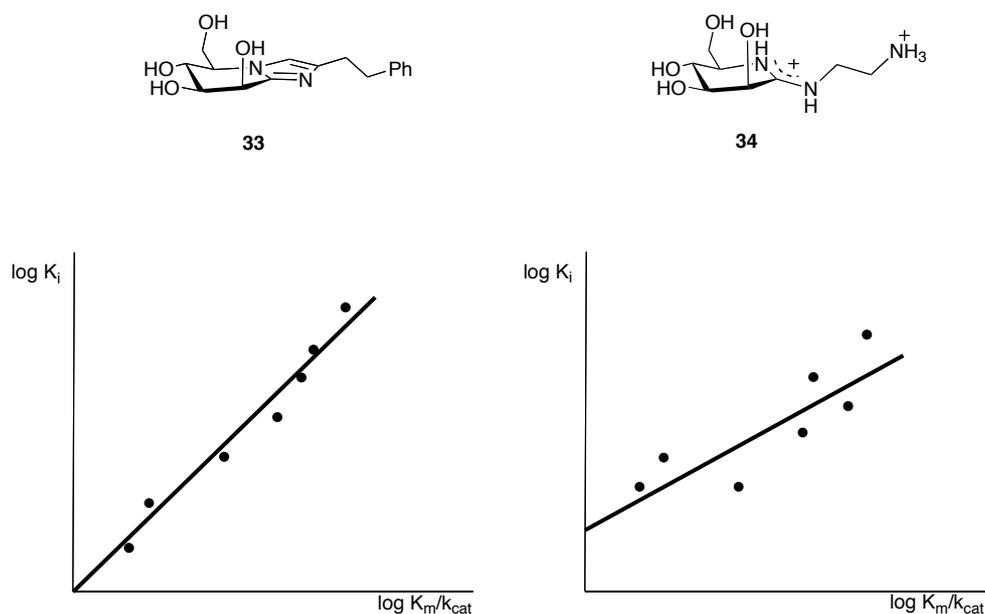


Figure 11 - Relation entre K_i et K_m/k_{cat} pour le mannoimidazole **33** et pour le mannoamidinium **34**

Composés	Corrélation (r^2) ($\log (K_m/k_{cat})$)	Pente ($\log K_m/k_{cat}$)	Corrélation (r^2) ($\log K_m$)
Mannoimidazole 33	0,94	$1,09 \pm 0,12$	0,58
Mannoamidinium 34	0,61	$0,91 \pm 0,32$	0,52

Tableau 1 - Comparaison du mannoimidazole **33** et du mannoamidinium **34**

La corrélation r^2 (Tableau 1) est une donnée mathématique qui permet de voir si les résultats expérimentaux sont proches du modèle. Plus la valeur de r^2 se rapproche de 1, plus les résultats collent au modèle. Pour le mannoimidazole **33**, r^2 est plus proche de 1 que pour le mannoamidinium **34** : c'est un meilleur mime de l'état de transition.

I.4.4 Conclusion

L'itinéraire conformationnel est propre à chaque enzyme, même s'il existe, évidemment, quelques ressemblances. Connaître les différentes conformations adoptées par les molécules au cours de la catalyse enzymatique, et en particulier essayer de comprendre les structures adoptées au niveau de l'état de transition ou du moins près de celui-ci, présente un intérêt du point de vue mécanistique. Ainsi, dans la recherche sur les glycosidases, quatre conformations sont privilégiées pour l'état de transition lors de la réaction d'hydrolyse de la liaison glycosidique : 4H_3 , 3H_4 , $B_{2,5}$ et ${}^{2,5}B$. Wolfenden démontra en 1999 que la capacité de fixation de l'état de transition était approximativement de 10^{-22} mol.L $^{-1}$.¹⁴ Pour cette raison, il est intéressant de concevoir des inhibiteurs qui intègrent les propriétés de l'état de transition. Ils sont, en effet, considérés comme les plus efficaces ; en témoigne, par exemple, les travaux de Schramm concernant la conception d'inhibiteurs pico- et femtomolaires. Une fois les inhibiteurs synthétisés, il faut s'assurer qu'ils puissent être considérés comme de "véritables mimes" de l'état de transition. Pour cela, il a été défini un certain nombre de critères parmi lesquels les études LFERs qui apparaissent aujourd'hui comme les plus quantitatives. Les bons mimes de l'état de transition peuvent alors devenir de véritables sondes pour les études mécanistiques portant sur les glycosidases.

I.5 Des inhibiteurs particuliers : les glycoimidazoles

I.5.1 Découverte de la nagstatine

La nagstatine **35** (Figure 12) a été découverte par l'équipe de Aoyagi,⁶⁷ en 1992, par fermentation d'une souche bactérienne *Streptomyces amakusaensis*. La nouvelle structure bicyclique de cette molécule était, à l'époque, tout à fait originale.

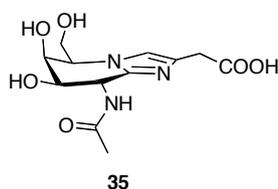


Figure 12 - La nagstatine **35**

⁶⁷ Aoyagi, T.; Suda, H.; Uotani, K.; Kojima, F.; Aoyama, T.; Horiguchi, K.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 1404.

La nagstatine **35** a tout d'abord été testée en tant qu'inhibiteur de la *N*-acétyl- β -D-glucosaminidase (NAG-ase) et s'est révélée être un très bon inhibiteur de cette hexosaminidase (CI_{50} 0,0012 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). La NAG-ase est une exoglycosidase que l'on retrouve dans le lysosome et qui a pour rôle de libérer la *N*-acétylglucosamine (NAG) des glycoprotéines et glycolipides. Son activité augmente dans le sérum notamment en cas de diabète,⁶⁸ de leucémie⁶⁹ ou encore de cancer.⁷⁰ Afin de comprendre les mécanismes impliqués dans ces maladies, et parce qu'elle représentait un challenge synthétique, Tatsuta⁷¹ a proposé, en 1995, la première synthèse totale énantiospécifique de la nagstatine. Il a synthétisé également un certain nombre d'analogues⁷² (Figure 13) qui furent testés en tant qu'inhibiteurs de glycosidases sur différents types d'enzymes. La synthèse de ces composés sera abordée un peu plus loin.

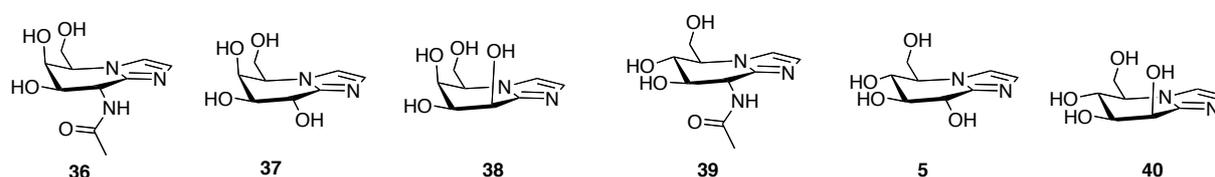


Figure 13 - Analogues de la nagstatine **35**

En ce qui concerne, l'activité inhibitrice de ses analogues, elle a été testée sur plusieurs glycosidases d'origines différentes (levure, amandes douces, fèves, escargots, *Escherichia coli*, reins de bœuf et foie de volaille). Il s'avère que les molécules **36** et **39** présentent une forte activité inhibitrice de la *N*-acétyl- β -D-glucosaminidase et une faible activité en ce qui concerne la β -D-glucosidase. Quant aux analogues **37**, **5** et **40**, ils présentent une meilleure activité respectivement vis-à-vis des β -D-galactosidase, β -D-glucosidase et β -D-mannosidase que des α -D-glycosidases (Tableau 2).

⁶⁸ Alhadeff, J. A.; Holzinger, R. T. *Biochem. Med.* **1982**, 27, 214.

⁶⁹ Drexler, H. G.; Gaedicke, G.; Minowada, J. *Leukemia Res.* **1983**, 7, 611.

⁷⁰ Pluncinski, C.; Propok, J. J.; Alhadeff, M. D.; Alhadeff, J. A. *Cancer* **1986**, 58, 1484.

⁷¹ a) Tatsuta, K.; Miura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6721 ; b) Tatsuta, K.; Miura, S.; Gunji, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 427.

⁷² a) Tatsuta, K.; Miura, S.; Ohta, S.; Gunji, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1085 ; b) Tatsuta, K.; Miura, S.; Ohta, S.; Gunji, H. *J. Antibiotics* **1995**, 48, 286.

Enzyme (source)	37	5	40
α -glucosidase (levure de boulanger)	> 500	105	> 500
β -glucosidase (amandes)	5	0,7	17
β -mannosidase (escargot)	370	300	0,1
β -galactosidase (<i>E. coli</i>)	0,008	> 500	> 500

Tableau 2 - Activité inhibitrice CI_{50} (μ M) d'analogues de la nagstatine **35**

Pendant que Tatsuta travaillait sur la nagstatine **35** et ses analogues, Vasella a porté son attention sur des structures comportant des tétrazoles et a synthétisé en 1991,⁴¹ et 1993,⁷³ les glycotétrazoles **3**, **41** et **4** (Figure 14). Ces composés s'avèrent également être de bons inhibiteurs de β -glycosidases : K_i respectivement de 150 μ M (pH = 6,8, β -D-glucosidases), de 160 μ M (pH = 6,8, β -D-mannosidases) et de 1,0 μ M (pH = 6,8, β -D-galactosidases).

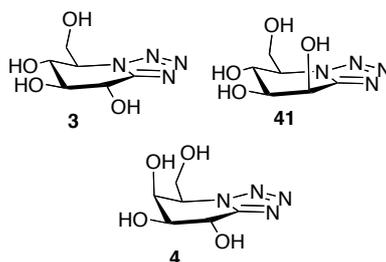


Figure 14 - Premiers glycotétrahydropyridozoles de Vasella

Dans les années 90, il va alors s'inspirer de la nagstatine **35** et des travaux de Tasuta⁷⁴ pour ouvrir la porte à toute une famille de nouveaux inhibiteurs de glycosidases : la famille des glycoimidazoles. Les données expérimentales vont révéler que ces molécules sont les meilleurs inhibiteurs de glycosidases parmi les glycotétrahydropyridozoles (Figure 15). Il va alors y avoir un véritable engouement pour ces bicycles fusionnés qui sont apparus comme des cibles de choix en synthèse.

⁷³ Ermert, P.; Vasella, A. *Carbohydr. Res.* **1993**, 250, 113.

⁷⁴ Tatsuta, K.; Niwata, Y.; Umezawa, K.; Toshima, K.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1171.

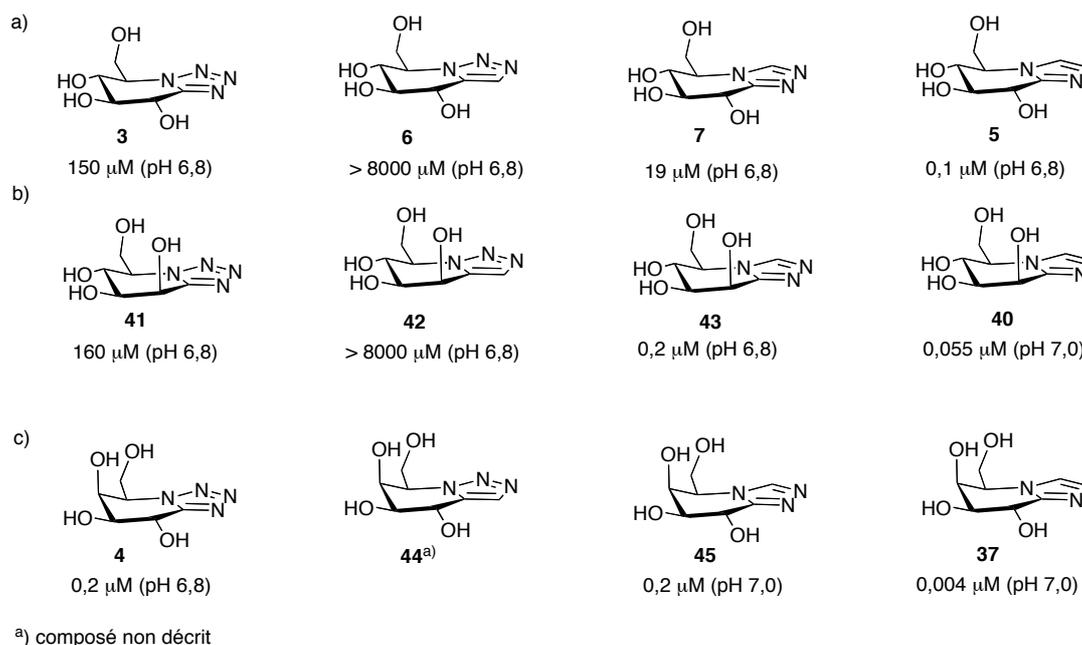


Figure 15 - Valeurs des constantes d'inhibition K_i des dérivés tétrahydropyridozoles glucose, mannose et galactose vis-à-vis de a) β -glucosidases d'amandes, b) β -mannosidases d'escargots et c) β -galactosidase d'*E. coli*

Remarque : il est intéressant de noter que les mesures des constantes d'inhibition vont être reliées aux valeurs de pK_a de l'acide conjugué. Ainsi, il a été constaté que plus la molécule était basique, plus elle était un bon inhibiteur. C'est une des raisons qui permet d'expliquer pourquoi les glycotétrazoles (exemples : composé **3**, $pK_a = -4,0$, composé **41**, $pK_a = -4,4$) et les glycotriazoles (exemples : composé **7**, $pK_a = 2,4$, composé **43**, $pK_a = 2,0$) sont moins bons que les glycoimidazoles (exemples : composé **5**, $pK_a = 6,1$, composé **40**, $pK_a = 5,7$). En effet, plus un composé est basique plus l'interaction avec le résidu catalytique acide est importante ce qui provoque, par la suite, une interaction plus forte aussi avec le résidu catalytique nucléophile.

1.5.2 Méthode d'accès au squelette 5,6,7,8 tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridine

Les glycoimidazoles sont des molécules possédant toutes un squelette dérivé de sucre (azasucre) fusionné avec un hétérocycle (imidazole). L'approche de Tatsuta et celle de Vasella vont être présentées ci-après. Dans le premier cas, l'imidazole est directement intégré dans la structure alors que dans le second cas, la partie imidazole est construite lors de la synthèse.

1.5.2.1 Approche de Tatsuta pour la construction du squelette 5,6,7,8 tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine - Application à la synthèse de la nagstatine et de ses analogues

L'approche de Tatsuta et *al.*⁷¹ repose sur une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire et commence avec le L-ribofuranoside **46**⁷⁵ et l'imidazole lithié **47** (Schéma 10, Schéma 11).

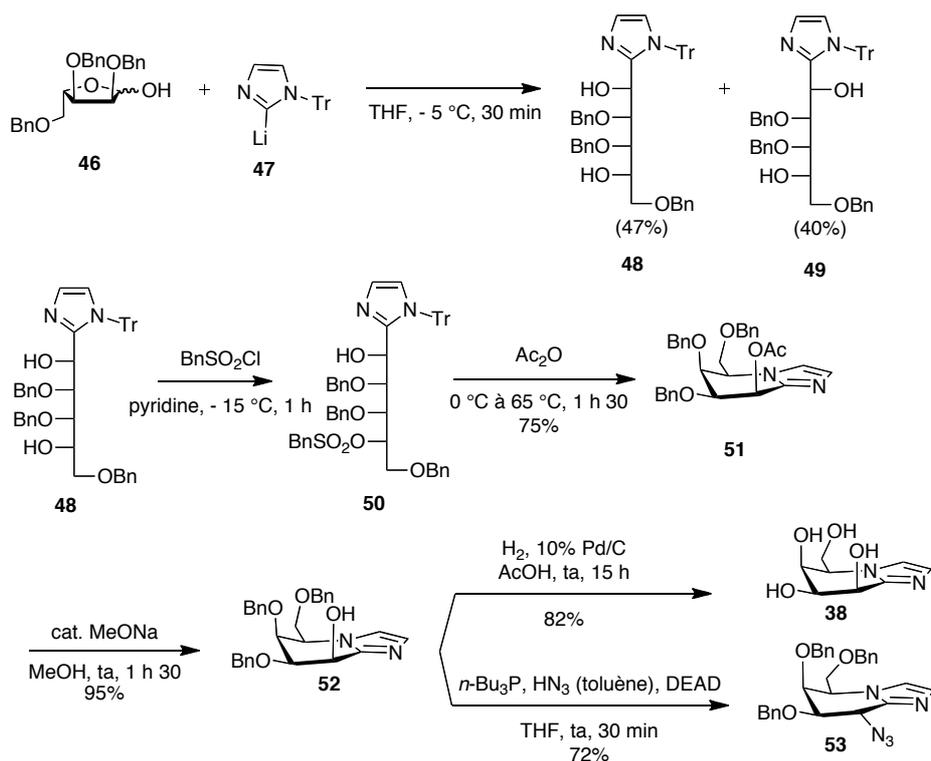


Schéma 10

⁷⁵ Kawana, M.; Kuzuhara, K.; Emoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1492.

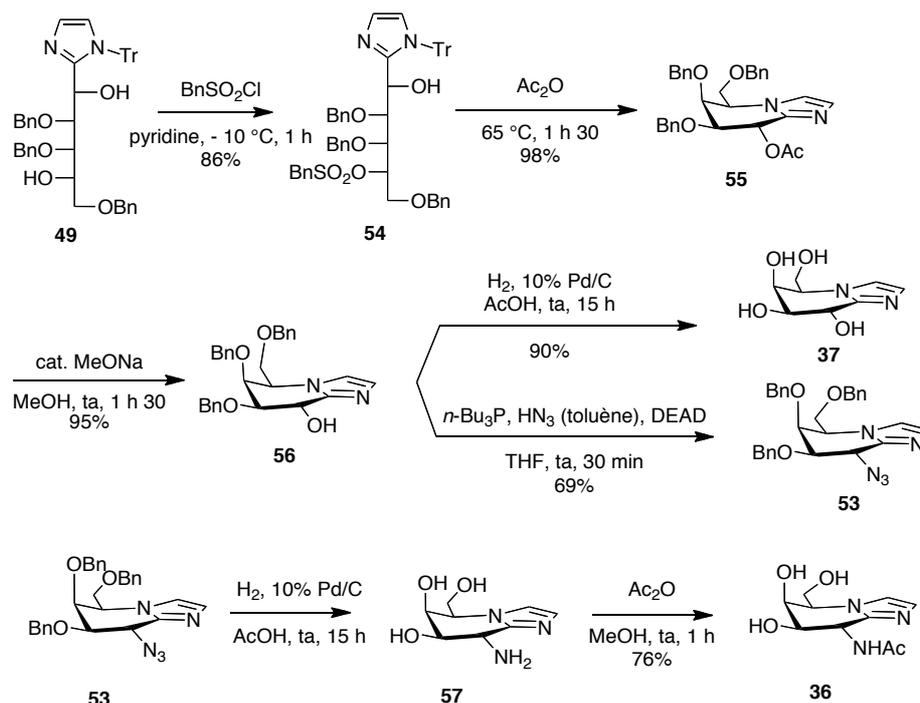


Schéma 11

Une première réaction d'addition permet d'obtenir le L-allose **48** et le L-altrose **49** avec des rendements respectifs de 47% et 40%. Après sulfonation, détritylation et réaction de substitution nucléophile intramoléculaire conduisant aux composés **51** et **55**, une réaction de désacétylation permet d'obtenir les isomères **52** et **56** avec des rendements respectifs de 71% et 80% à partir des molécules **48** et **49**. Ces composés **52** et **56** servent d'intermédiaires clés dans la synthèse et vont permettre d'accéder, tout d'abord, au dérivé **36** de la nagstatine sans sa partie carboxyméthyle ainsi qu'aux analogues hydroxylés en position 3 **37** et **38**.

Pour finir la synthèse de la nagstatine, il faut introduire de manière régiosélective en position C(2) de l'imidazole une chaîne latérale. Cette position étant la moins réactive,⁷⁶ un composé dibromé doit tout d'abord être préparé et après débromation en C(3), une chaîne allyle est introduite, qui, après quelques aménagements fonctionnels, donne le groupement -CH₂COOH de la nagstatine (Schéma 12).

⁷⁶ Iddon, B. *Heterocycles* **1985**, *23*, 417.

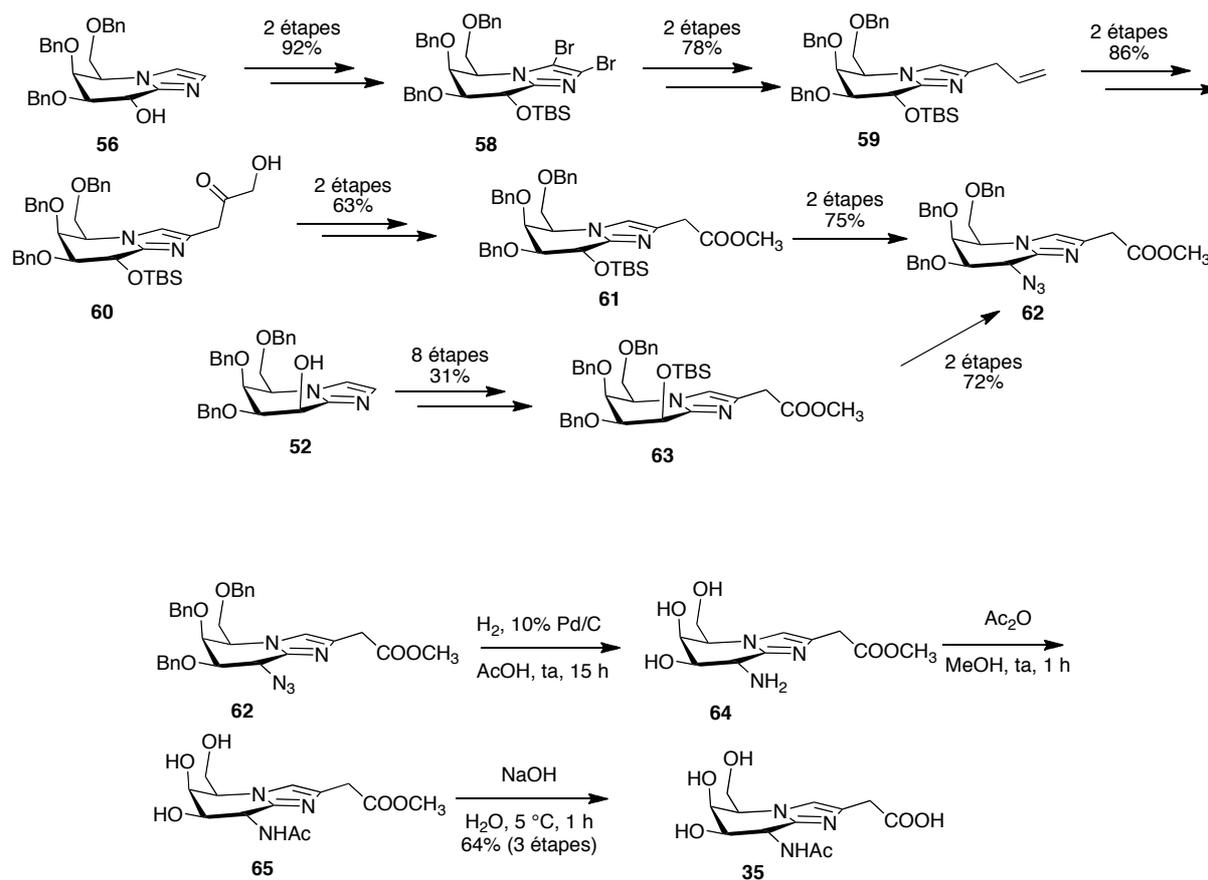


Schéma 12 - Quelques intermédiaires clés pour la synthèse de la nagstatine **35**

Pour conduire à l'intermédiaire **62**, les isomères **52** ou **56** sont utilisés. A partir de cet azide **62**, une réaction d'hydrogénation suivie d'une acétylation et d'une saponification conduit à la nagstatine avec un rendement de 64% sur 3 étapes. Les analyses effectuées sur la molécule synthétique concordent avec celles de la molécule naturelle et cette synthèse a permis de déterminer la stéréochimie absolue de la nagstatine.

L'analogue *N*-acétylé **39** ainsi que les isomères glucose **5** et mannose **40** sont préparés à partir du méthyl *L*-xylofuranoside en suivant un schéma réactionnel similaire à celui présenté auparavant (Schéma 13).⁷²

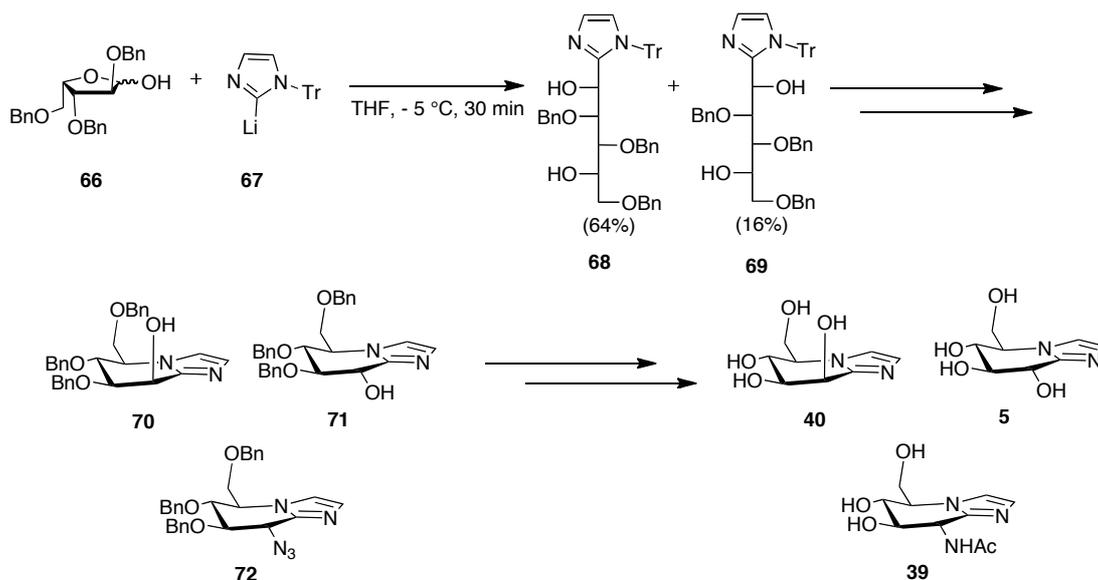


Schéma 13

I.5.2.2 Approche de Vasella : construction du squelette 5,6,7,8 tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine par cyclisation d'amidines intermédiaires

En 1997,^{42a} Vasella propose une approche originale permettant de construire le squelette bicyclique des tétrahydro-imidazo[1,2-*a*]pyridines après avoir publié, en 1992,⁷⁷ une méthode pratique permettant d'accéder au 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactame **78**. On se propose ici de détailler la voie d'accès au 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactame **78** ainsi qu'aux glycoimidazoles **5** et **40** afin de pouvoir par la suite comparer les résultats obtenus avec ces travaux (Schéma 14). En effet, c'est cette stratégie qui a été utilisée pour la synthèse des nouveaux glycoimidazoles présentée dans la suite du manuscrit.

⁷⁷ Hoos, R.; Naughton, A. B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1802.

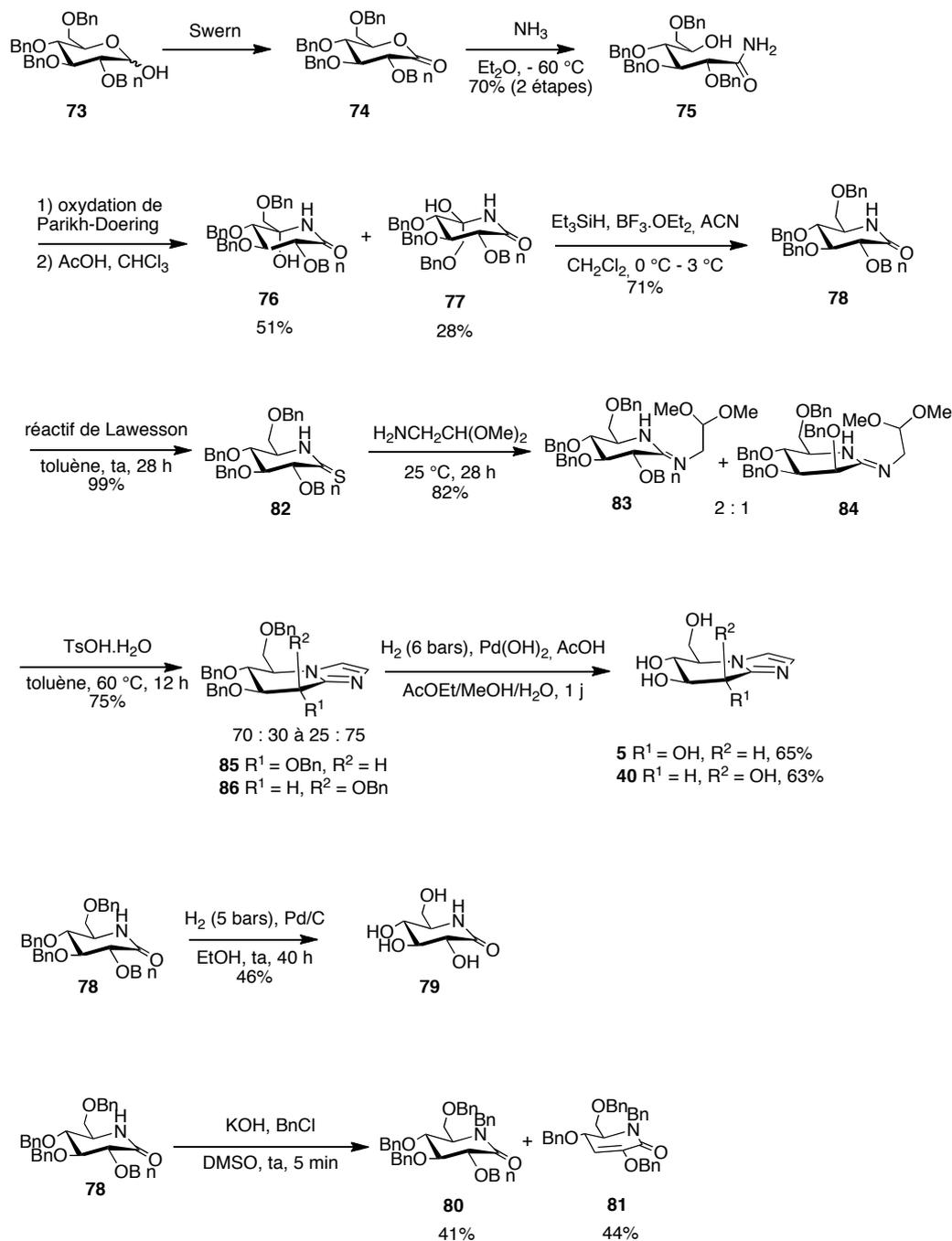


Schéma 14

Pour la préparation du nojirilactame *O*-benzylé **78** à partir de l'hexose **73**, Vasella va s'inspirer d'un brevet japonais⁷⁸ ainsi que des travaux de Pandit.⁷⁹ Une réaction d'oxydation de Swern permet

⁷⁸ *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 80,105,666 to Nippon Shinyaku Co.

⁷⁹ Overkleeft, H., S.; Van Wiltenburg, J.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2527.

d'obtenir la lactone **74**, à partir de l'hexose **73**,⁸⁰ qui est directement mise en présence d'ammoniac pour conduire à l'amide alcool **75**. Après oxydation dans les conditions de Parikh-Doering et cyclisation en présence d'acide acétique, les deux isomères **76** et **77** sont obtenus dans des proportions variant de 66 : 34 à 75 : 25. La réduction diastéréosélective de ces derniers composés permet alors d'obtenir le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactame **78**. Le très bon contrôle de la stéréosélectivité^{77,81} sera détaillé plus tard dans le manuscrit. Une dernière étape d'hydrogénolyse conduit alors au D-nojirilactame **79**. Il est intéressant de noter que lors de la *N*-benzylation du lactame **78**, le produit d'élimination **81** est obtenu en plus du produit *N*-benzylé **80**. Ce sous-produit est obtenu en quantité non négligeable (44%). Ces espèces sont particulièrement sujettes à l'élimination et ce problème a été rencontré lors de la synthèse des nouveaux glycoimidazoles. A partir du lactame **78**, l'utilisation du réactif de Lawesson permet d'accéder au thiolactame **82** qui, mis en présence du diméthylacétal de l'aminoacétaldéhyde, conduit à un mélange des deux amidines isomères glucose **83** et mannose **84**. En présence d'acide *para*-toluènesulfonique hydraté, il y a cyclisation en glycoimidazoles. En fonction des conditions réactionnelles, la proportion en isomère glucose par rapport au mannose varie de 60 : 40 à 25 : 75. Une dernière étape d'hydrogénolyse permet d'obtenir les deux isomères **5** et **40** désirés.

Ainsi, avec cette stratégie, le glucoimidazole **5** et le mannoimidazole **40** sont préparés en 11 étapes à partir du méthyl α -D-glucopyranoside avec des rendements globaux respectifs de 22% et 11%.

Les tétrahydropyridoimidazoles étant les meilleurs inhibiteurs de glycosidases parmi les tétrahydropyridoazoles, il a été envisagé de mimer la partie aglycone en substituant l'imidazole. Il est à noter que le terme aglycone désigne en réalité la partie non-glucidique d'un hétéroside comme par exemple un macrocycle ou un stéroïde. Il désigne, ici, le groupement qui substitue l'imidazole. Selon Panday et Vasella,^{42d} la substitution de l'imidazole devait avoir une influence sur le pK_a des molécules et donc sur les constantes d'inhibition, comme il avait été constaté auparavant avec les glycotétrazoles et glycoimidazoles non substitués (cf § I.5.1). Pour ce faire, les composés 2- et 3-acétamido D-gluco et D-manno-imidazotétrahydropyridines **87**, **88**, **89** et **90** ont tout d'abord été synthétisés (Figure 16). En effet, il convenait de savoir laquelle des positions C(2) ou C(3) était la plus favorable pour mimer la partie aglycone. Des corrélations pK_{HA}/K_i ont alors montré que la substitution en C(3) de l'imidazole était défavorable pour l'inhibition alors que la substitution en C(2) ne posait pas de problème. Ces résultats étant en accord avec la modélisation moléculaire, un certain nombre de tétrahydropyridoimidazoles C(2) substitués en version glucose et mannose ont été synthétisés.

⁸⁰ a) Tate, M. E.; Bishop, C. T. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1801 ; b) Kazuhara, H.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531 ; c) Pravdic, N.; Danilov, B.; Fletcher, H. G. *Carbohydr. Res.* **1974**, *36*, 167.

⁸¹ a) Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press ed., **1983** ; b) Petrzilka, P.; Felix, D.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2950.

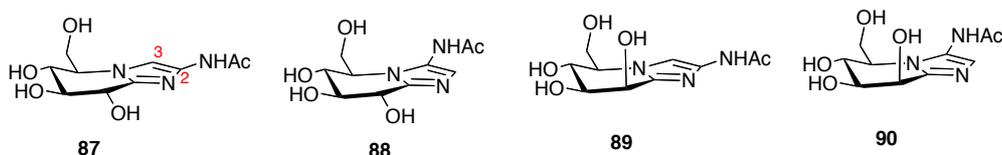


Figure 16 - 2- et 3-acétamido D-gluco et D-manno-imidazopyridines **87**, **88**, **89** et **90**

La synthèse des analogues⁴² en version glucose^{42j} ou en version mannose⁴²ⁱ passe par la formation de composés iodés obtenus selon la procédure décrite auparavant par Tatsuta.⁷¹ La position C(2) étant moins réactive que la position C(3),⁷⁶ les composés **91** et **92** sont obtenus en deux étapes. Après diiodation (traitement au NIS en excès, par exemple), une réaction de mono-déiodation (EtMgBr puis H₂O) permet d'obtenir les composés souhaités **91** et **92**. A partir de là, des réactions de couplage au palladium (Heck, Sonogashira, etc..) permettent d'introduire différents substituants alkyles ou aryles, hydrophiles ou hydrophobes et plus ou moins flexibles et d'obtenir toute une librairie d'analogues. Les intermédiaires **93**, **94**, **95** et **96** ont également pu être synthétisés (réaction de formylation utilisant le DMF et réaction avec TsCN à partir d'organomagnésiens) pour conduire à d'autres analogues après quelques réactions "classiques" (réduction, substitution nucléophile, amination réductrice, etc...) (Figure 17).

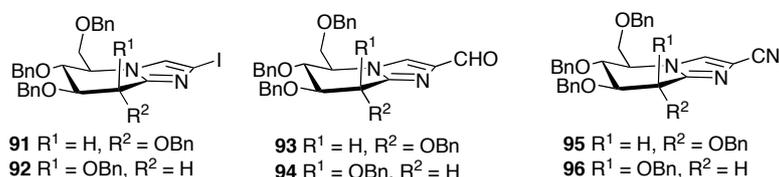


Figure 17 - Intermédiaires dans la synthèse d'analogues de glycoimidazoles substitués en C(2)

1.5.3 Activité biologique et relations structure-activité⁴¹

1.5.3.1 Activité biologique

Les études ont porté sur les β -glycosidases catalysant l'hydrolyse avec rétention de configuration. En terme d'inhibition, il ressort de ces études en version glucose un inhibiteur extrêmement puissant **97** ($K_i = 1,2$ nM (β -glucosidases d'amandes, pH = 6,8, 37 °C) et 0,11 nM (β -glucosidases de *Caldocellum saccharolyticum*, pH = 6,8, 55 °C)). Cet inhibiteur est resté le plus

puissant des inhibiteurs de β -glucosidases jusqu'à récemment. En effet, l'équipe de Wang a publié cette année⁸² la synthèse de deux analogues **98** et **99**. Ces composés sont obtenus selon le même type de procédé que celui développé par Vasella et présentent des valeurs de constantes d'inhibition de 0,64 nM pour l'analogue **98** et de 0,58 nM pour l'analogue **99** (β -glucosidases d'amandes douces) (Figure 18).

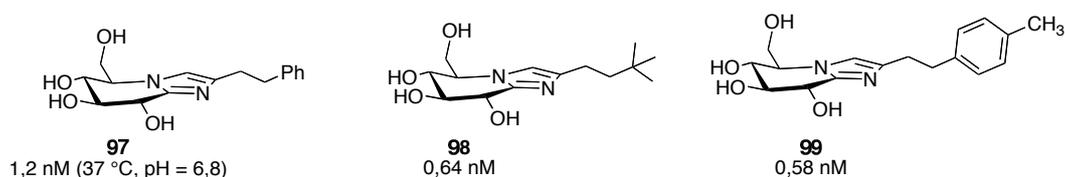


Figure 18 - Inhibiteurs de β -glucosidases les plus puissants et valeurs des constantes d'inhibition (K_i)

En version mannose, l'analogue de la 2-phényléthylimidazotétrahydropyridine **33** est un bon inhibiteur de β -mannosidase ($K_i = 20$ nM, β -mannosidases d'escargots, pH = 4,5, 25 °C), mais ce n'est pas le meilleur. En effet, ce sont les composés **100** et **101** qui présentent les meilleures constantes d'inhibition (respectivement, $K_i = 8$ nM et 6 nM, β -mannosidases d'escargots, pH = 4,5, 25 °C). Il est à noter qu'il n'existait pas de version glucose de ces molécules. Lorsque celles-ci ont été synthétisées,^{42f} elles ne se sont pas avérées aussi puissantes que le composé **97**, montrant ainsi que, malgré quelques ressemblances, les β -glucosidases et les β -mannosidases ont des modes d'action différents (Figure 19).

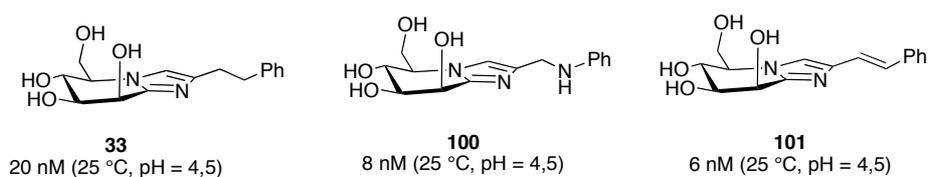


Figure 19 - Inhibiteurs de β -mannosidases les plus puissants et valeurs des constantes d'inhibition (K_i)

⁸² Li, T.; Guo, L.; Zhang, Y.; Wang, J.; Zhang, Z.; Li, J.; Zhang, W.; Lin, J.; Zhao, W.; Wang, P. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2136.

I.5.3.2 Relations structure-activité.

Revenons maintenant sur les informations qui peuvent être déduites des relations structure-activité. En version glucose, il est tout d'abord intéressant de constater que l'on retrouve l'idée que la substitution joue sur le pK_a des composés. Plus le composé possède un pK_a faible, moins l'interaction avec le site catalytique acide est favorisée. Il en résulte un moins bon inhibiteur. La formation de liaison hydrogène, via le substituant en C(2), peut venir compenser le pK_a relativement faible des molécules et en faire tout de même de bons inhibiteurs. Ensuite, il semble que l'interaction avec la poche de l'enzyme destinée à la partie aglycone soit hydrophobe. A titre d'exemple, l'inhibiteur **97**, qui possède la chaîne $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, s'avère 5 à 227 fois plus actif que les composés comportant les chaînes $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ et $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. Le substituant doit également être relativement flexible mais la chaîne ne doit pas devenir trop longue ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $K_i = 10,7$ nM, alors que $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $K_i = 9,7$ nM et $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $K_i = 1,2$ nM). Le groupement phényle peut également être substitué : un faible groupement électrodonneur ($-\text{CH}_3$ du composé **99**) améliore les valeurs d'inhibition (Figure 18). Au contraire, des groupements trop électroattracteurs ($-\text{CF}_3$) ou électrodonneurs ($-\text{OCH}_3$) sont néfastes (Figure 20, composés **102** et **103**). Enfin, il est aussi important de noter que le choix de la substitution en C(2) doit être fait de manière judicieuse et surtout en ayant connaissance de l'enzyme sur laquelle on travaille. A titre d'exemple, il a été montré que le groupement phényle du glucoimidazole **97** interagit avec le résidu tryptophane du site actif de la β -D-glucane glucohydrolase appartenant à la famille 3.⁸³ Le résidu phényle du mannoimidazole **33** interagit aussi avec le résidu tryptophane du site actif de la β -mannosidase appartenant à la famille 2.⁵⁹ Par contre, cette interaction n'a pas lieu pour deux familles de β -glucosidases appartenant à la famille 1⁵ en présence du glucoimidazole **97**.⁸⁴ En outre, augmenter le pouvoir inhibiteur ne veut pas forcément dire augmenter la sélectivité α/β et le type d'inhibition peut aussi varier en fonction du substituant.

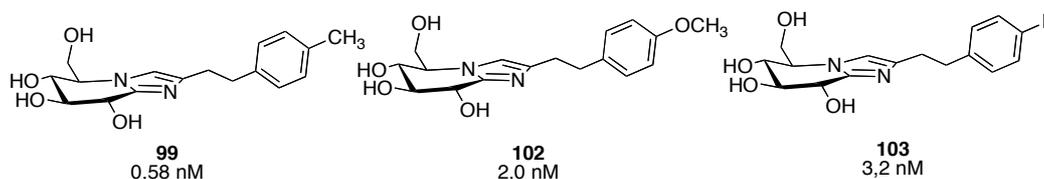


Figure 20 - Influence de la substitution de l'aromatique sur les constantes d'inhibition K_i

⁸³ Hrmova, M.; de Gori, R.; Smith, B. J.; Vasella, A.; Vargese, J. N.; Fincher, G. B. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 4970.

⁸⁴ Gloster, T. M.; Roberts, S.; Perugino, G.; Rossi, M. M., M.; Panday, N.; Terinek, M.; Vasella, A.; Davies, G. J. *Biochemistry* **2006**, *45*, 11879.

Les mêmes conclusions peuvent être globalement tirées en version mannose. Si l'on compare les constantes d'inhibitions pour des isomères *gluco* et *manno* portant la même chaîne latérale, les molécules peuvent cependant apparaître comme étant de moins bons inhibiteurs de β -mannosidases que ne le sont leurs analogues en version glucose pour les β -glucosidases (Tableau 3). Ceci s'explique en partie par le fait que le pH optimum des glycosidases est différent (6,8 pour les β -glucosidases d'amandes douces contre 4,5 pour les β -mannosidases d'escargots). En outre, cela montre, là encore, l'importance du substituant porté par l'imidazole, censé mimer la partie aglycone et la différence dans les interactions substrat-enzyme en fonction de la nature de l'enzyme. Il est à noter qu'aucune corrélation entre la substitution C(2) et la sélectivité α/β ne peut, là encore, être établie.

R	Inhibition de β -mannosidases d'escargots (25 °C, pH = 4,5)		Inhibition de β -glucosidases d'amandes douces (37 °C, pH = 6,8)	
	<i>manno</i> -imidazoles	K_i (nM)	<i>gluco</i> -imidazoles	K_i (nM)
PhCH=CH	101	6	104	7,6
PhC≡C	105	7	106	2,4
PhCH ₂ NH	100	8	107	5,4
3-NO ₂ C ₆ H ₄ OCH ₂	108	12	109	6,6
CH ₃ CH ₂ CH ₂	110	12	111	9,7
PhCH ₂ CH ₂	33	20	97	1,2

Tableau 3 - Quelques valeurs de constantes d'inhibition K_i de glycoimidazoles

1.5.4 Conformation des glycoimidazoles complexés aux enzymes

Comme nous l'avons vu auparavant, grâce à la diffraction par rayons X, un certain nombre d'études structurales ont été réalisées sur des inhibiteurs de glycosidases complexés à leurs enzymes. Même s'il est difficile de tirer des conclusions générales et que les résultats sont parfois contre-intuitifs, il semblerait que les glycoimidazoles adopteraient une conformation enveloppe ^{4E}

quand ils sont complexés aux glucosidases.⁶⁶ Quant aux mannoimidazoles, la conformation adoptée serait de type bateau B_{2,5}.⁶⁰ Il est à noter que la substitution des glycoimidazoles pour mimer la partie aglycone joue un rôle important dans les interactions entre les enzymes et leurs inhibiteurs. De plus, ces interactions dépendent aussi de la nature de chaque enzyme.

Lorsque la structure des glycosidases est inconnue, des études de modélisation moléculaire peuvent être menées. Ainsi, les études menées sur le composé **97** ont permis de voir les interactions de la molécule avec les β -glucosidases d'amandes douces et la conformation adoptée par le pyranose complexé. La structure de ces enzymes n'étant pas encore connue, l'enzyme *Thermotogo maritima* a été choisie pour effectuer la modélisation. Elle appartient à la même famille 1 des β -glucosidases ; il est donc supposé que les sites actifs sont similaires.^{66,85} Grâce à cette modélisation, le pyranose est observée sous la forme enveloppe ⁴E et l'azote N1 de l'imidazole vient interagir avec le résidu catalytique acide.

I.6 Conclusion

Comme nous l'avons vu dans ce chapitre, les glycosidases sont des enzymes impliquées dans de nombreuses maladies comme les désordres lysosomaux, les maladies infectieuses, le cancer ou encore le diabète, et leur inhibition constitue un axe majeur de recherche. Pourtant, réussir à obtenir des inhibiteurs puissants n'est pas chose aisée : en témoigne le peu de gain en efficacité des molécules inhibitrices de glycosidases obtenues ces cinquante dernières années. Un moyen d'obtenir de très bons inhibiteurs des glycosides hydrolases est de s'intéresser à l'état de transition de la réaction enzymatique de coupure de la liaison glycosidique et de créer des analogues de ces états de transition. Par définition, l'état de transition possédant un caractère ion oxocarbenium a une durée de vie très courte, ce qui explique qu'il soit difficile d'obtenir des mimes de cet état. D'ailleurs, la nature exacte de l'état de transition reste encore inconnue et diffère selon le type d'enzymes. Néanmoins, la recherche avance et des molécules tendent à se rapprocher de cet état de transition en intégrant dans leur structure une ou plusieurs de ses caractéristiques. La conception de molécules mimes de l'état de transition de l'hydrolyse glycosidique était auparavant assez intuitive. De nos jours, il est essentiel d'avoir une approche transversale pour élaborer de nouveaux inhibiteurs, et la chimie de synthèse, la biologie structurale, la modélisation moléculaire sont autant de disciplines qu'il faut mettre en interaction. En outre, il existe, aujourd'hui, pour des inhibiteurs de glycosidases potentiellement mimes de l'état de transition, des critères (études LFERs, étude thermodynamique, pH dépendance de l'inhibition etc...) qui permettent de dire si une molécule peut être considérée comme un mime de l'état de transition d'une manière plus rationnelle. Actuellement, les glycoimidazoles sont les inhibiteurs considérés comme les meilleurs mimes de l'état de transition de

⁸⁵ He, S. M.; Withers, S. G. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 24864.

l'hydrolyse de la liaison glycosidique par les glycosidases. Il semblerait que ce soit les glycoimidazoles substitués qui soient les plus efficaces : mimer la partie aglycone semble donc important pour avoir un bon mime de l'état de transition. Plus précisément, en ce qui concerne les α - et β -mannosidases qui hydrolysent la liaison glycosidique avec rétention de configuration, les mannoimidazoles aryl-substitués apparaissent comme les meilleurs inhibiteurs en étant des mimes de l'état de transition de type bateau B_{2,5}.

Chapitre II

Chapitre II. Synthèse de nouveaux glycoimidazoles, inhibiteurs potentiels de glycosidases

II.1 La création des liaisons glycosidiques en chimie : un véritable défi synthétique

II.1.1 Introduction

La Nature est dotée de tout un arsenal d'enzymes, ce qui lui permet de réaliser des réactions toutes plus extraordinaires les unes que les autres, parmi lesquelles figure la réaction de glycosylation. Cette réaction consiste à lier deux unités monosaccharides et est exactement l'inverse de la réaction d'hydrolyse de la liaison glycosidique présentée lors du premier chapitre. La Nature réalise très bien cette réaction fondamentale qui aboutit aux nombreux édifices complexes que sont les poly- et oligosaccharides. Pour ne pas déroger à la règle, L'Homme a voulu, à son tour, créer cette liaison : il a alors été confronté à un problème. En effet, la formation de liaisons glycosidiques n'est pas du tout triviale et représente, encore aujourd'hui, un véritable défi synthétique même si de très grandes avancées ont été réalisées dans le domaine. Il existe, de nos jours, de nombreuses techniques de glycosylation efficaces⁸⁶ mais la recherche continue pour comprendre toute la subtilité du mécanisme de la réaction et contrôler sa stéréosélectivité.

II.1.2 Schéma général aujourd'hui adopté pour la réaction de glycosylation

La création de la liaison glycosidique par l'Homme est une histoire vieille de plus de 130 ans qui a débuté en 1879. En effet, c'est à cette date qu'Arthur Michael a proposé la première glycosylation "chimique".⁸⁷ Depuis cette époque, les choses ont bien évolué. Avant de revenir sur le schéma général de la réaction de glycosylation,⁸⁸ il convient de définir les deux partenaires de la réaction de glycosylation qui sont le donneur et l'accepteur de glycosyle. Le donneur de glycosyle est la molécule qui va être activée. L'accepteur de glycosyle est le nucléophile, c'est-à-dire l'alcool qui vient attaquer le carbone anomérique du donneur de glycosyle.

⁸⁶ A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation : Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

⁸⁷ Michael, A. *Am. Chem. J.* **1879**, *1*, 305.

⁸⁸ Mydock, L. K.; Demchenko, A.V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497.

Le schéma général, aujourd'hui adopté pour la réaction de glycosylation, est présenté ci-dessous (Schéma 15). Il comporte 4 étapes : (1) la formation du complexe donneur-promoteur qui peut être réversible ou irréversible ; (2) l'ionisation du donneur qui est l'étape limitante de la réaction (RDS = Rate Determining Step) ; (3) l'attaque nucléophile de l'accepteur qui détermine la stéréosélectivité de la réaction ; (4) le transfert de proton qui donne le glycoside final neutre.

Dans la compréhension du mécanisme du glycosylation, il y a l'idée que le donneur de glycosyle covalent est en équilibre avec des paires d'ions plus ou moins intimes.⁸⁹ Deux cas sont à prendre en compte selon qu'il y a, ou non, participation du groupement en position 2.

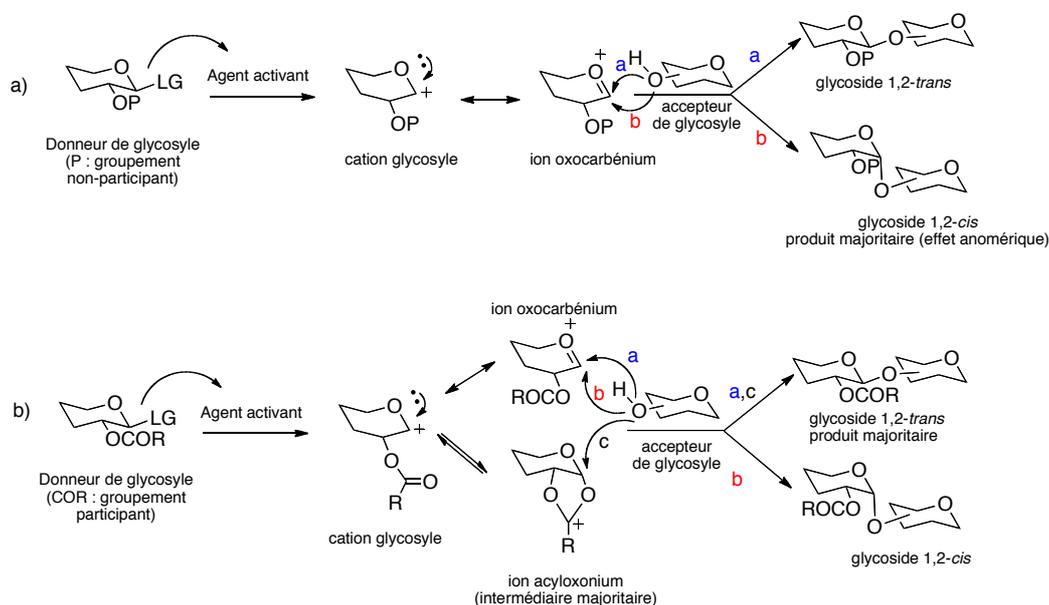


Schéma 15 - Mécanismes généraux des réactions de glycosylation

Dans la première étape, le groupement partant est nucléophile (X, SR, OR) et l'ajout d'un promoteur électrophile permet de créer le complexe donneur-promoteur. Il existe plusieurs méthodes d'activation.^{86,90} Nous reviendrons un peu plus tard sur les travaux développés par Crich et qui concernent l'activation de donneurs de glycosyle sulfoxydes et thioglycosides.

⁸⁹ Winstein, S.; Clippinger, E.; Fainberg, A. H.; Heck, R.; Robinson, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 328.

⁹⁰ a) Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Marcel Dekker ed. New York, **1997** ; Chapters 12-22 ; b) Boons, G.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095 ; c) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380 ; d) Schmidt, R. R.; Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21 ; e) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503 ; f) Sinaÿ, P. *Pure. Appl. Chem.* **1991**, *63*, 519 ; g) Crich, D.; Lim, L. B. L. *Org. React.* **2004**, *64*, 115.

La seconde étape est l'étape limitante qui conduit à l'ion oxocarbénium. En raison de la flexibilité du pyranose et selon la nature de chaque donneur de glycosyle, plusieurs conformations de basses énergies sont envisageables. Plusieurs études ont été menées pour avoir une idée de la conformation des ions oxocarbénium mannopyranosyle et glucopyranosyle.⁹¹ En ce qui concerne les ions oxocarbénium qui possèdent le groupement 4,6-*O*-benzylidène, plusieurs conformations sont envisagées, parmi lesquelles la conformation demi-chaise ⁴H₃ et les deux conformations bateau B_{2,5} et enveloppe ⁴E privilégiées par les calculs théoriques de Nukuda et Whitfield (Figure 21).⁹²

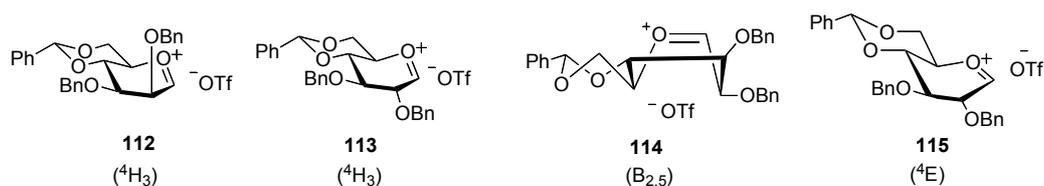


Figure 21 - Conformations envisagées pour l'ion oxocarbénium dans le cas des systèmes 4,6-*O*-benzylidène

La troisième étape est l'attaque de l'accepteur nucléophile sur l'ion oxocarbénium conduisant soit à la formation d'une liaison α -(1,2-*cis*) soit à la formation d'une liaison β -(1,2-*trans*). Selon Whitfield *et al.*,⁹² c'est la conformation de l'ion oxocarbénium qui va guider la stéréosélectivité de la réaction. En effet, pour une conformation de l'ion oxocarbénium donnée, l'attaque de l'accepteur de glycosyle, peut se faire au-dessus ou en-dessous du plan de la molécule mais conduit à deux états de transition d'énergies différentes. Le produit de glycosylation sera alors celui qui est issu de l'état de transition de plus basse énergie. La dernière étape de transfert de proton permet d'obtenir le glycoside désiré.

II.1.3 Apport des travaux de Crich dans la compréhension du mécanisme de la réaction chimique de glycosylation⁹³

Une réaction de glycosylation particulière est la réaction de β -mannosylation. Le groupe de Crich s'est particulièrement intéressé à cette réaction et a contribué à la compréhension des mécanismes complexes de glycosylation.

⁹¹ a) Lucero, C. G.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2641 ; b) Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1195.

⁹² Nukada, T.; Berces, A.; Whitfield, D. M. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 765.

⁹³ Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.

II.1.3.1 La réaction de β -mannosylation

La liaison β -O-mannopyranosidique est une liaison que l'on retrouve dans de nombreux pentasaccharides comme les *N*-glycoprotéines,⁹⁴ les mannanes,⁹⁵ les glycosphingolipides⁹⁶ ou encore les lipopolysaccharides, et a longtemps été considérée comme l'une des plus difficiles à créer.^{90e,97}

De nos jours, il existe une méthode, développée par Crich à la fin des années 90,⁹⁸ qui permet d'obtenir des β -mannosides avec de bons rendements et une bonne sélectivité, sous réserve de respecter un certain nombre de critères, établis au fil des années. L'accès "simple" aux β -mannosides est le fruit de plusieurs années de travail qui ont conduit à comprendre le déroulement de cette réaction tout à fait subtile. L'influence de nombreux paramètres a été étudiée, comme, par exemple, la nature des groupements protecteurs du donneur de glycosyle, la nature de l'accepteur de glycosyle, le rôle de la température, l'ordre d'addition des réactifs, ou encore la nature du solvant.^{86,90g,99}

Dans cette réaction, le donneur de glycosyle est un sulfoxyde de mannosyle protégé en position 4 et 6 par un système *O*-benzylidène. Il possède des groupements éther en position 2 et 3 pour protéger les fonctions hydroxyle. La méthode consiste à activer préalablement ce donneur de glycosyle, à -78 °C, dans le dichlorométhane, en présence d'anhydride trifluorure (Tf₂O) pour conduire à un triflate covalent intermédiaire. Puis l'alcool est additionné pour fournir le β -mannoside avec un bon rendement et une bonne stéréosélectivité. Si l'accepteur de glycosyle est présent en même temps que le sulfoxyde, la sélectivité de la réaction est plutôt en faveur de l' α -pyranose (Schéma 16).

⁹⁴ a) Lis, H.; Sharon, N. *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 3468 ; b) Leonard, H. C.; Spellman, M. W.; Riddle, L.; Harris, R. J.; Thomas, J. N.; Gregory, T. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 10373 et références citées.

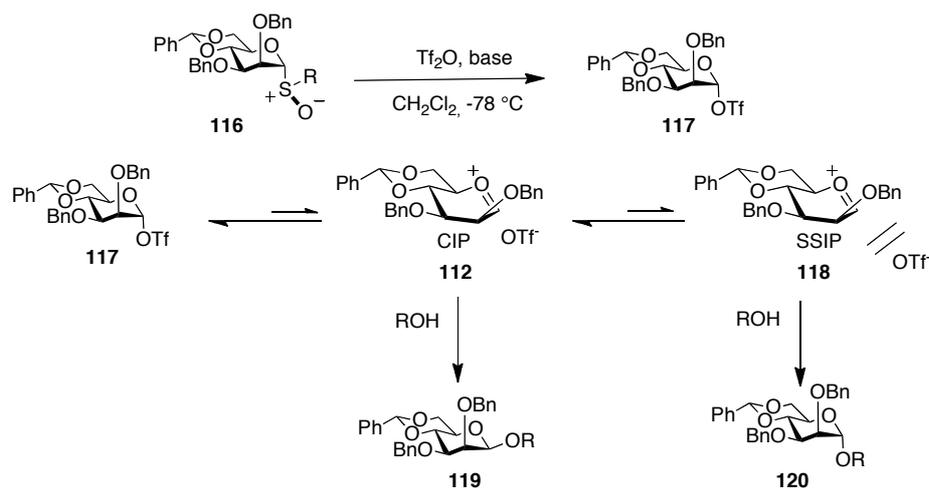
⁹⁵ a) Hori, T.; Sugita, M.; Ando, S.; Kuwahara, M.; Kumauchi, K.; Sugie, E.; Itasaka, O. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 10979; b) Shibata, N.; Fukusawa, S.; Kobayashi, H.; Tojo, M.; Ambo, A.; Ohkubo, Y.; Suzuki, S. *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 239.

⁹⁶ a) Colson, P.; King, R. R. *Carbohydr. Res.* **1976**, *47*, 1 ; b) Perry, M. B.; Richards, J. C. *Carbohydr. Res.* **1990**, *205*, 371.

⁹⁷ Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 823.

⁹⁸ a) Crich, D.; Sun, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4506 ; b) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217 ; c) Crich, D.; Sun, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1198 ; d) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 435.

⁹⁹ Crich, D.; Sun, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8321.



CIP = Contact Ion Pair (paire d'ions intimes)
 SSIP = Solvent Separated Ion Pair (paire d'ions séparées)

Schéma 16 - Mécanisme de la β -mannopyranosylation

Dans les réactions de β -mannosylation de Crich, le système 4,6-*O*-benzylidène est un groupement clé qui permet, entre autre, d'expliquer la très bonne sélectivité β de la réaction. On reviendra sur son rôle, particulièrement important, de même que sur le mécanisme de la réaction, dans la suite du manuscrit.

Chronologiquement, les sulfoxydes ont été les premiers à avoir été utilisés en tant que donneurs dans la réaction de β -mannosylation. Les premiers travaux dans le domaine reposent sur des modifications du protocole de glycosylation de Kahne proposé en 1989.¹⁰⁰ Les sulfoxydes ne sont, cependant, pas les seuls à pouvoir faire figure de donneurs de glycosyle. En effet, les thioglycosides peuvent tout à fait être utilisés. Ils permettent d'ailleurs de s'affranchir du contrôle de l'oxydation des thioglycosides en sulfoxydes qui peut poser problème.¹⁰¹

Les thioglycosides sont des molécules relativement peu abondantes dans la nature mais extrêmement intéressantes pour les réactions de glycosylation de par leur facilité de préparation et de manipulation.¹⁰² Etant donné leur grande stabilité, il faut les activer avant de les faire réagir avec les accepteurs de glycosyle. Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes d'activation.¹⁰³ La

¹⁰⁰ a) Khane, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Engen, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881 ; b) Liang, R.; Yan, L.; Loebach, J.; Ge, M.; Uozumi, Y.; Sekanina, K.; Horan, N.; Gildersleeve, J.; Thompson, C.; Smith, A.; Biswas, K.; Still, W. C.; Kahne, D. *Science* **1996**, *61*, 4506.

¹⁰¹ a) Yan, L.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9239 ; b) Kakarla, R.; Dulina, R. G.; Hatzenbuehler, N. T.; Hui, Y. W.; Sofia, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8347.

¹⁰² a) Oscarson, S. In *Carbohydrates in Chemistry and Biology*; Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaÿ P.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; Vol 1, pp 93-116 b) Garegg, P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, *52*, 179.

¹⁰³ a) Fugedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9 ; b) Dasgupta, F.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1988**, *177*, C13 ; c) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1061 ; d) Veenenman, G. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275 ; e) Konradsson, P.; Udokong, U. E.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313.

méthode d'activation proposée par l'équipe de Crich en 2001,¹⁰⁴ et utilisant l'anhydride triflique et la 1-benzènesulfonylpipéridine (Tf₂O/BSP), apparaît, aujourd'hui, comme étant la plus efficace, la plus douce et la plus pratique à mettre en œuvre.

Dans un premier temps, l'activation du donneur de glycosyle se fait à basse température (-60 °C). Le sulfinamide réagit avec l'anhydride triflique pour conduire à un aminosulfonyloxysulfonium **121** extrêmement thiophile qui vient réagir avec le thioglycoside pour former le triflate **117** (Schéma 17). Dans un second temps, l'accepteur de glycosyle est introduit dans le milieu réactionnel pour permettre la création de la nouvelle liaison carbone-oxygène.

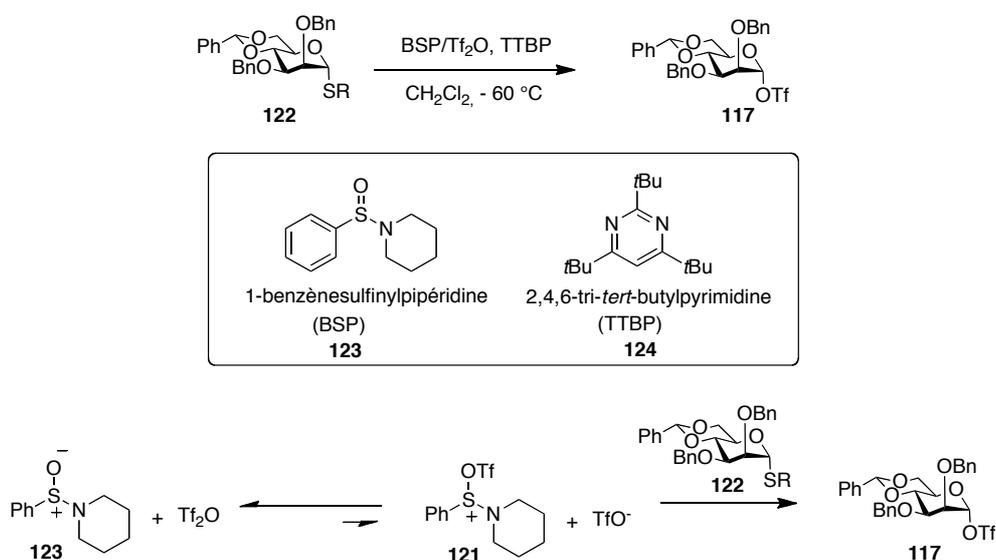


Schéma 17 - Activation de thioglycosides par le système BSP/ Tf₂O en présence de TTBP

Revenons maintenant sur le mécanisme de la réaction de β-mannosylation.

Tout d'abord, quels que soient la méthode d'activation ou le donneur de glycosyle utilisé, il y a passage par un triflate d'α-mannosyle intermédiaire. Ceci a été corroboré par des expériences de RMN menées à basses températures dans CD₂Cl₂ et qui ont permis d'identifier cette espèce.^{98b} Un triflate α n'est pas seulement observé dans le cas de la β-mannosylation, il l'est également dans le cas de l'α-glucosylation¹⁰⁵ lorsqu'un donneur de glycosyle de type glucopyranosyle 4,6-O-protégé est utilisé.

¹⁰⁴ Crich, D.; Smith, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015.

¹⁰⁵ Crich, D.; Cai, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4926.

Ensuite, des études cinétiques isotopiques¹⁰⁶ menées sur le substrat **117** (deuté à 50% en position anomérique et au niveau de l'hydrogène acétalique du benzylidène) ont permis de montrer que la formation de β -mannosides, dans ce système particulier, ne passait pas par une substitution nucléophile d'ordre 2 et que le mécanisme suivant pouvait être proposé pour la β -mannosylation influencée par le groupement 4,6-*O*-benzylidène (Schéma 18).¹⁰⁷

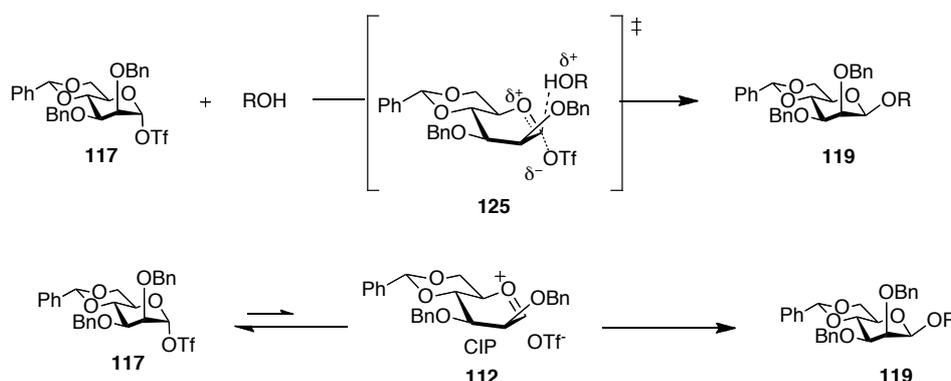


Schéma 18 - Mécanisme de la β -mannopyranosylation suggéré par des mesures d'effets isotopiques cinétiques

Suite à l'introduction de l'accepteur dans le milieu, il y aurait établissement d'un équilibre entre le triflate donneur de glycosyle et une paire d'ions formée par un ion oxocarbenium et un ion triflate (TfO⁻). En fonction du donneur utilisé et des conditions opératoires, les ions peuvent être soit au contact (CIP = Contact Ion Pair = paire d'ions intime), soit séparés par le solvant (SSIP = Solvent Separated Ion Pair = paire d'ions séparés). La sélectivité β de la réaction de glycosylation s'explique alors par l'attaque de l'accepteur sur la CIP selon un mécanisme de type S_N1, la face β étant celle favorisée car non occupée par l'anion. La sélectivité α est le résultat de l'attaque de l'accepteur sur la SSIP : c'est la face α privilégiée par l'effet anomérique. L'origine de la stéréosélectivité de la réaction de glycosylation est véritablement une question d'équilibre : plus l'intermédiaire triflate est stable plus l'équilibre est déplacé vers celui-ci et plus la sélectivité β est améliorée. Au contraire si l'ion oxocarbenium est stabilisé, c'est la sélectivité α qui est favorisée.

¹⁰⁶ Singleton, D. A.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9357.

¹⁰⁷ Crich, D.; Chandrasekera, N. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5386.

II.1.3.2 Un groupement protecteur important : l'acétal 4,6-*O*-benzylidène

Comme nous avons pu le constater, le système 4,6-*O*-benzylidène a été beaucoup utilisé et il s'avère qu'il est très largement impliqué dans la sélectivité élevée des β -mannopyranosylations. Il illustre la notion d'équilibre définie précédemment. En effet, le rôle du benzylidène est de déplacer l'équilibre vers l'intermédiaire triflate covalent de manière à minimiser la population de SSIP et d'avoir, au moins pour la série mannose, une sélectivité β . Plusieurs explications ont été avancées pour comprendre pourquoi l'ion oxocarbénium n'est pas du tout favorisé dans ce cas. Fraser-Reid¹⁰⁸ évoque les facteurs de torsions (concept de "torsional disarmament") et explique qu'à cause des cycles fusionnés, le système est moins flexible et la formation de l'ion oxocarbénium nécessite une plus grande énergie d'activation par rapport aux systèmes où les groupements protecteurs pour les positions 4 et 6 sont des groupements benzyle (E_a relative 25.5 kJ.mol⁻¹ contre 0 kJ.mol⁻¹). De ce fait, il n'a pas tendance à se former. En 2004, Bols¹⁰⁹ évoque, quant à lui, l'idée que le groupement *O*-benzylidène maintient la liaison C5-C6 dans le conformère *trans gauche* (*tg*, Figure 22) le plus électro attracteur. Dans ce cas, la liaison C6-O6 se comporte comme un dipôle et, la partie négative du dipôle se trouvant éloignée de la charge positive de l'ion oxocarbénium, celui-ci n'est pas très stable et n'a donc pas tendance à se former.

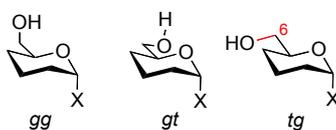
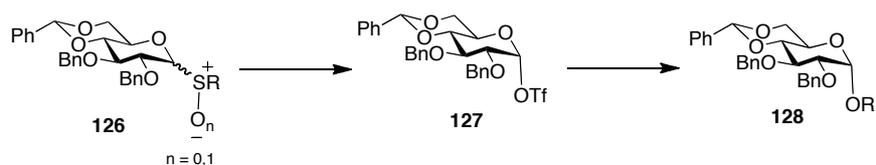


Figure 22

Fort de ces résultats et dans l'optique de pouvoir les généraliser, le groupe de Crich s'est alors intéressé à la glucopyranosylation dirigée par le groupement 4,6-*O*-benzylidène. La sélectivité est cette fois-ci de type α (Schéma 19) : les explications évoquées plus haut n'étaient, dès lors, plus valables. Tout l'intérêt a été de découvrir pourquoi cette population de SSIP était plus importante dans la série glucose.

¹⁰⁸ Fraser-Reid, B.; Wu, Z. C.; Andrews, C. W.; Skowronski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1434. b) Andrews, C. W.; Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5280.

¹⁰⁹ Jensen, H. H.; Nordstrom, M.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205.

Schéma 19 - Réaction de glucopyranosylation α -sélective

II.1.3.3 Paradoxe glucose/mannose et influence des liaisons C2-O2 et C3-O3 dans la réaction de glycosylation

II.1.3.3.1 Le paradoxe glucose/mannose

Pour expliquer la sélectivité α de la réaction de glucopyranosylation, le groupe de Crich a poursuivi ses investigations en synthétisant, dans un premier temps, des composés 2-désoxy et 3-désoxy.¹¹⁰ En série mannose, il a constaté une perte de la sélectivité β , et en série glucose, une perte de la sélectivité α , montrant ainsi que les liaisons C2-O2 et C3-O3 étaient impliquées dans la stéréosélectivité des réactions de β -mannopyranosylation et d' α -glucopyranosylation dirigées par le groupement 4,6-*O*-benzylidène. Afin de s'affranchir du caractère plus "armé" des composés désoxy, des analogues désoxy-fluoro¹¹¹ ont aussi été préparés (Figure 23) et, là encore, une perte de sélectivité a été constatée, quelle que soit la série étudiée. Il est alors clairement apparu que les groupements *O*-benzyle en position 2 et 3 n'avaient pas seulement un effet électroattracteur et que l'interaction de torsion O2-C2-C3-O3¹¹² jouait un rôle important dans les stéréosélectivités observées.

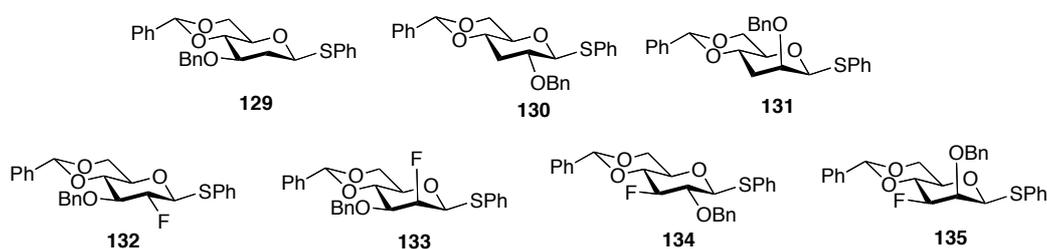


Figure 23 - Donneurs désoxy et désoxy-fluoro présentant de moins bonnes sélectivités dans les réactions de glycosylation

¹¹⁰ Crich, D.; Vinogradova, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8473.

¹¹¹ Crich, D.; Li, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1681.

¹¹² Bérces, A.; Whitfield, D. M.; Nukuda, T. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 477.

Pour les systèmes 4,6-*O*-benzylidène de la série mannose, le passage du triflate de mannosyle à l'ion oxocarbénium s'accompagne d'une diminution de l'angle dièdre O2-C2-C3-O3 si celui-ci adopte la conformation 4H_3 . L'angle dièdre reste inchangé si l'ion oxocarbénium opte pour une conformation $B_{2,5}$ (Schéma 20). La compression se traduit par une augmentation de l'énergie totale de la molécule qui défavorise la formation des paires d'ions par rapport l'intermédiaire triflate covalent et explique la sélectivité β de la réaction de glycosylation (Figure 24).

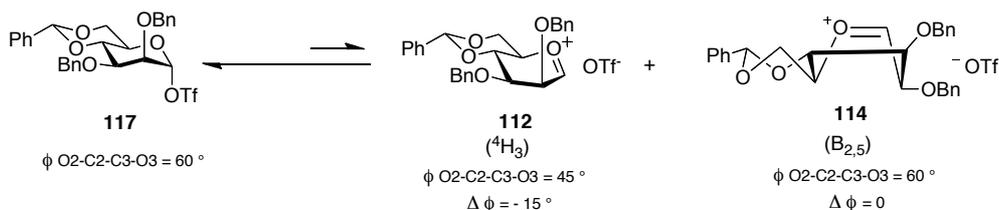


Schéma 20 - Passage du triflate covalent à l'ion oxocarbénium en série mannose

A l'inverse, en série glucose, le passage du triflate de glucosyle à l'ion oxocarbénium s'accompagne d'une augmentation de l'angle dièdre O2-C2-C3-O3, que celui-ci adopte la conformation demi-chaîse (4H_3) ou enveloppe (4E) (Schéma 21). Grâce à cette décompression, l'augmentation de l'énergie totale de la molécule est moindre et la formation des paires d'ions est par voie de conséquence moins défavorisée : une sélectivité α est alors observée (Figure 24).

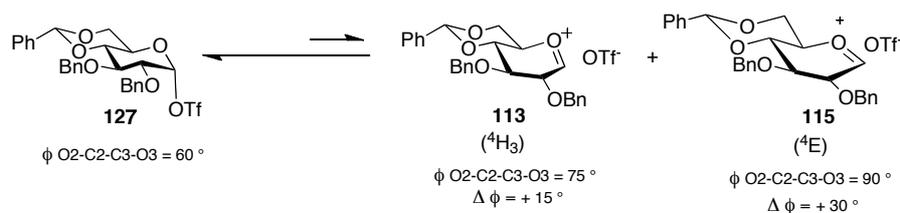


Schéma 21 - Passage du triflate covalent à l'ion oxocarbénium en série glucose

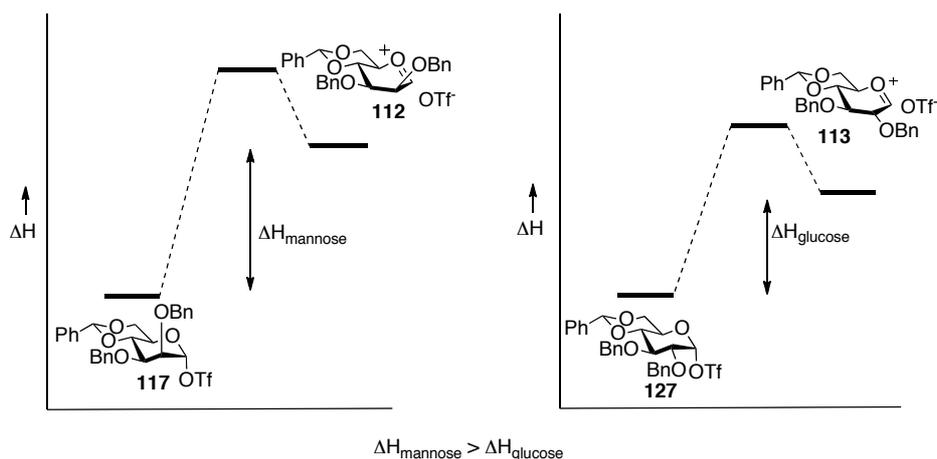


Figure 24 - Diagramme d'énergie pour la formation des ions oxocarbenium, dans le cas des systèmes 4,6-*O*-benzylidène, en série mannose et glucose

II.1.3.3.2 Influence de la nature des substituants en positions 2 et 3 sur la sélectivité de la réaction de glycosylation

La différence de sélectivité des réactions de mannopyranosylation et de glucopyranosylation a mis en évidence que les liaisons C2-O2 et C3-O3 étaient impliquées dans ces réactions *via* l'angle dièdre O2-C2-C3-O3. En fonction de la nature de la réaction de glycosylation, l'interaction de torsion favorise plus ou moins le déplacement des équilibres vers la formation de l'ion oxocarbenium.

La nature du substituant en position 2, et surtout en 3, a aussi une influence sur l'interaction O2-C2-C3-O3 et, par voie de conséquence, sur la sélectivité pour un type de glycosylation donné. Dans le cas de la β -mannopyranosylation, dirigée par le groupement 4,6-*O*-benzylidène, la sélectivité a été observée sur des composés où les fonctions hydroxyle en 2 et en 3 étaient protégées par des groupements benzyle. Avec le temps, il s'est avéré parfois nécessaire d'utiliser d'autres groupements protecteurs. Ceci a alors parfois conduit à des chutes de sélectivité comme dans le cas où des groupements silylés sont utilisés comme groupements protecteurs.¹¹³ La taille des groupements en 2 et en 3 vient directement jouer sur l'interaction de torsion O2-C2-C3-O3.¹¹⁴ Pour cette raison, il a été développé des groupements protecteurs sélectifs et orthogonaux, mais dont la taille était comparable à celle des éthers benzylques qui donnaient les meilleurs résultats en terme de sélectivité.¹¹⁵

¹¹³ Crich, D.; Dudkin, V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5643.

¹¹⁴ a) Crich, D.; Jayalath, P.; Hutton, T. K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3064 ; b) Crich, D.; Xu, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5183.

¹¹⁵ a) Crich, D.; Wu, B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4879 ; b) Crich, D.; Karatholuvhu, M. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5173.

II.1.3.4 Conclusion

Les travaux menés par l'équipe de Crich durant ces dix dernières années ont tout d'abord permis d'obtenir des β -mannosides avec des rendements élevés et de très bonnes sélectivités, ce qui était difficile auparavant. Ensuite, ils ont également permis d'apporter des pièces au puzzle de la compréhension des mécanismes de glycosylation. Ils illustrent tout à fait la subtilité de ces réactions et permettent de se rendre compte du fait que les réactions de glycosylation sont dépendantes de bon nombre de paramètres (interaction de torsion, nature des substituants, caractère électrodonneur ou attracteur, etc...). Chaque réaction est à traiter comme un cas particulier mais une généralisation semble possible à partir du moment où l'on raisonne en terme d'équilibre. Il suffit alors de se demander pour chaque situation précise, quelles sont les espèces favorisées ou défavorisées et dans quel sens sont déplacés les équilibres pour expliquer, entre autre, la stéréosélectivité.

II.2 Cadre de l'étude

II.2.1 Parallèle avec la Nature

Comme il a été vu auparavant, les études menées notamment par l'équipe de Crich ont permis de mettre en lumière le rôle et l'importance des interactions entre les substituants portés par les atomes d'oxygène O2 et O3 et de l'angle de torsion dans les stratégies de formation de liaisons glycosidiques au laboratoire. On peut alors se demander s'il n'en est pas de même dans le monde vivant. En d'autres termes, les liaisons O2-C2 et O3-C3 sont-elles, elles aussi, directement impliquées dans l'hydrolyse enzymatique de la liaison glycosidique ? Existe-t-il un parallèle entre la Nature et la réaction de glycosylation effectuée sur des composés protégés ?

Pour essayer de répondre à cette question, on peut tout d'abord revenir sur les travaux menés par Davies, en 2002, sur la mannanase 26A (Man26A) de *Pseudomonas cellulosa*.⁵⁸ Ceux-ci ont été présentés au premier chapitre et ont permis de proposer un état de transition de type B_{2,5} pour les β -mannanases. Le schéma ci-dessous (Schéma 22) rappelle les différentes conformations lors de l'étape de glycosylation pour les β -mannosidases qui hydrolysent la liaison glycosidique avec rétention de configuration. Le substrat se déforme pour conduire, tout d'abord, à un complexe de Michaelis ¹S₅ avant de passer par un état de transition B_{2,5} pour donner l'intermédiaire covalent ⁰S₂.

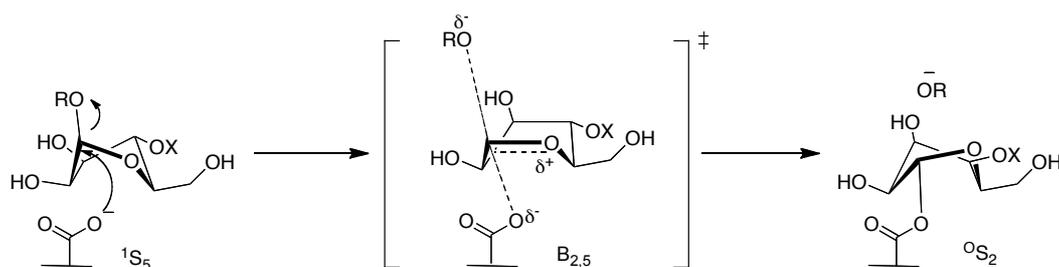


Schéma 22 - Conformations adoptées par le mannopyranose lors du passage du complexe de Michaelis à l'intermédiaire covalent pour la mannosidase Man26A E212A

Ces résultats ont été mis en parallèle avec des études menées sur des cellulases.¹¹⁶ Pour ces glycosidases, il avait été envisagé le chemin conformationnel ci-dessous (Schéma 23), où le complexe de Michaelis 1S_3 conduit à un état de transition 4H_3 puis à un intermédiaire covalent 4C_1 .

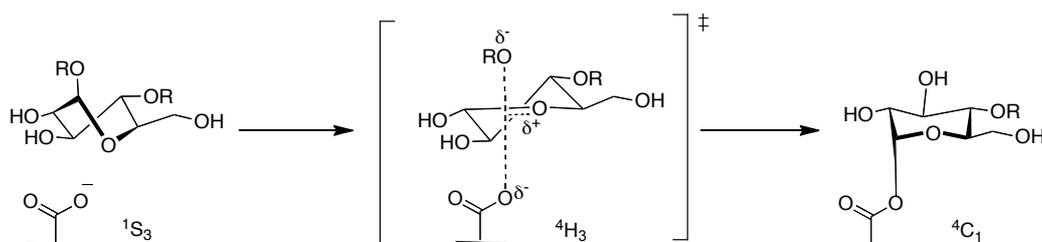


Schéma 23 - Conformations adoptées par le glucopyranose lors du passage du complexe de Michaelis à l'intermédiaire covalent pour des cellulases des familles 5 et 7

Il a alors été intéressant de constater que le groupement 2-hydroxyle du mannose 1S_5 et du glucose 1S_3 est en position pseudo-équatoriale, ce qui indique qu'il interagit avec des résidus placés en position équivalente sur les enzymes. Au contraire, pour le mannose 1S_5 , le groupement 3-hydroxyle est en position pseudo-axiale alors qu'il est en position pseudo-équatoriale pour le glucose 1S_3 . Cette fois-ci, les résidus histidine ne sont donc pas placés dans des positions équivalentes.

Il en a été conclu que, lorsque les substrats se déforment pour atteindre l'état de transition, la distinction entre les isomères mannose et glucose, qui à la base se fait en fonction du positionnement du groupement 2-hydroxyle, est maintenant fonction de la position du groupement 3-hydroxyle (axiale ou équatoriale).

Les liaisons O2-C2 et O3-C3 jouent donc aussi, un rôle important dans l'hydrolyse enzymatique de la liaison glycosidique. Cette idée va être appuyée par des travaux publiés, en 2010,

¹¹⁶ Guo, J.; Asong, J.; Boons, G.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5345.

toujours par Davies, concernant une famille d' α -mannosidases calcium-dépendante (GH92).¹¹⁷ Pour ces enzymes, il a été montré que l'ion calcium Ca^{2+} joue un rôle central dans la réaction d'hydrolyse en venant se coordonner aux fonctions hydroxyle en position 2 et 3, ce qui aide le substrat à se distordre pour passer de son état fondamental (conformation chaise ${}^4\text{C}_1$) à l'état de transition (Schéma 24).

La coordination au métal divalent permet le passage d'un angle dièdre O2-C2-C3-O3 d'environ 60° à un angle compris entre 0 et 15° et facilite ainsi le passage à l'ion oxocarbénium, ce qui peut directement être mis en relation avec l'influence de l'angle dièdre O2-C2-C3-O3 sur la stéréosélectivité des réactions de glycosylation décrites précédemment.

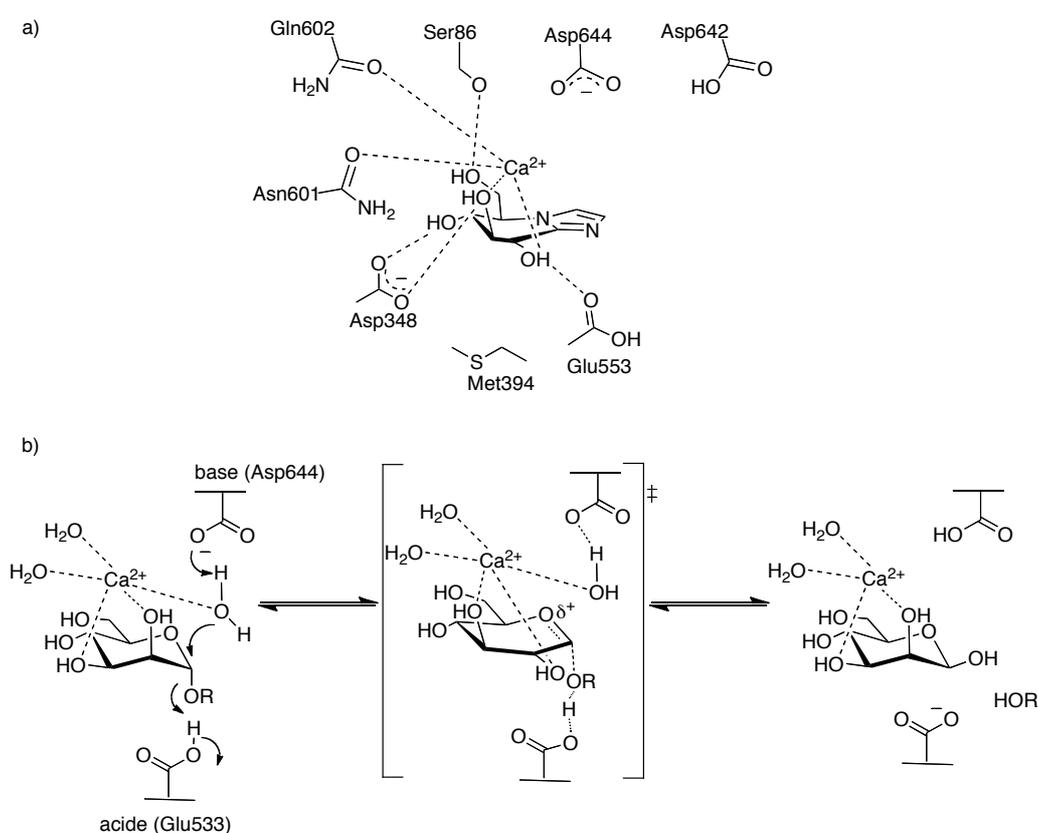


Schéma 24 - a) Interaction d'un mannoimidazole avec une α -mannosidase et l'ion Ca^{2+} ; b) Mécanisme supposé pour une α -mannosidase de la famille GH92, qui hydrolyse la liaison glycosidique avec inversion de configuration

¹¹⁷ Zhu, Y.; Suits, M. D. L.; Thompson, A. J.; Chavan, S.; Dinev, Z.; Dumon, C.; Smith, N.; Moremen, K. W.; Xiang, Y.; Siriwardena, A.; Williams, S. J.; Gilbert, H. J.; Davies, G. J. *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 125.

II.2.2 Choix des cibles à synthétiser

Le sujet est véritablement né des ressemblances qui existaient entre les réactions développées au laboratoire et les réactions enzymatiques. En particulier, la mise en parallèle de l'importance de l'orientation des liaisons C2-O2 et C3-O3 dans la stéréosélectivité des réactions de β -mannopyranosylation dirigées par le groupement 4,6-*O*-benzylidène, avec le rôle des interactions avec la liaison C3-O3 dans la catalyse enzymatique pour les β -mannosidases, a permis d'envisager la synthèse de nouveaux glycoimidazoles, potentiellement inhibiteurs de glycosidases, pour lesquels la position 3 est modifiée par rapport aux composés déjà connus dans la littérature. Le raisonnement est le suivant : la catalyse par les β -mannosidases passerait par un état de transition de type $B_{2,5}$; ce chemin conformationnel semble inhabituel mais conviendrait le mieux au développement du caractère de double liaison de la liaison entre le carbone anomérique et l'oxygène endocyclique et à la charge positive lorsque le système est proche de l'état de transition. Parmi tous les inhibiteurs, les glycoimidazoles apparaissent comme les meilleurs mimes de l'ion oxocarbénium. Jouer sur la position 3 pourrait renforcer ce caractère et par conséquent conduire à des inhibiteurs plus puissants.

L'itinéraire conformationnel proposé pour les β -mannosidases (§ I.4.2 : passage par un état de transition de type bateau $B_{2,5}$) serait également vrai pour les α -mannosidases qui hydrolysent la liaison glycosidique avec rétention de configuration.¹¹⁸

Ainsi, à long terme, l'idée sous-jacente serait de réussir à développer de nouveaux anticancéreux, de par les propriétés potentiellement inhibitrices de l' α -mannosidase HGMII (Human Golgi α -mannosidase II) des nouveaux glycoimidazoles. En effet, l'activité de l' α -mannosidase HGMII, présente dans l'appareil de Golgi, est un prérequis à l'activité d'une autre enzyme, la β -1,6-*N*-acétylglucosaminyltransférase V (MGAT5) directement impliquée dans la progression des tumeurs.¹¹⁹

Dans le cadre du projet, les molécules ciblées sont les suivantes (Figure 25):

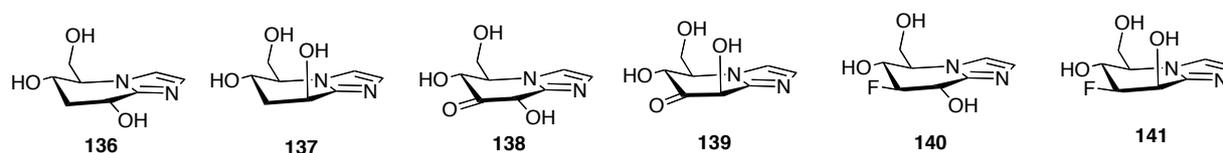


Figure 25 - Nouveaux glycoimidazoles visés

¹¹⁸ Numao, S.; Kuntz, D. A.; Withers, S. G.; Rose, D. R. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 48074.

¹¹⁹ a) Gioss, P. E.; Baker, M. A.; Carver, J. P.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1995**, *1*, 935 ; b) Granovsky, M. *et al. Nat. Med.* **2000**, *6*, 306.

II.2.3 Stratégie de synthèse

La synthèse envisagée pour les composés **136-141** s'appuie sur les travaux de Vasella,^{42a,77} qui a préparé, dans les années 90, le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-*D*-gluconolactame **78** puis le triazole **7** et les imidazoles **5** et **40** via une réaction de cyclisation intramoléculaire d'amidines intermédiaires portant une fonction oxoéthyle protégée (Figure 26).

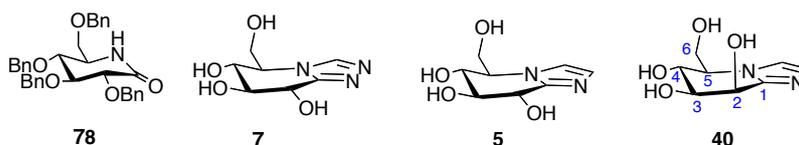


Figure 26 - Rappels de quelques composés synthétisés par Vasella

La stratégie suivante est proposée (Schéma 25): elle repose sur la construction du squelette bicyclique des tétrahydroimidazopyridines via une réaction de cyclisation intramoléculaire d'amidines intermédiaires et permettrait d'obtenir, en une quinzaine d'étapes, les glycoimidazoles escomptés.

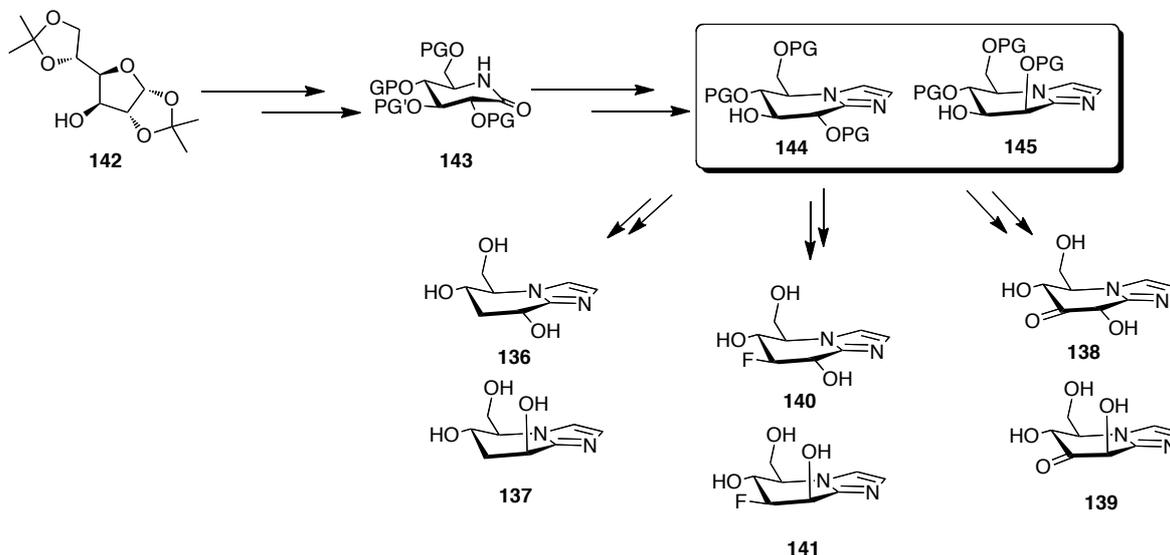


Schéma 25 - Stratégie pour obtenir les glycoimidazoles à partir de glucose protégé

Remarque : la numérotation qui va être adoptée dans la suite du manuscrit est signalée sur la figure 26 (composé **40**). Elle ne correspond pas à la numérotation officielle des tétrahydroimidazopyridines.

Le diacétone-D-glucose **142** commercial est utilisé comme produit de départ. Sous cette forme protégée du glucose, la fonction hydroxyle est libre en position 3 ce qui permet d'installer un groupement protecteur orthogonal à ceux qui vont concerner les autres positions hydroxylées du sucre. Nous reviendrons, dans le paragraphe suivant, sur le choix de ce groupement protecteur. En suivant la synthèse du gluconolactame tétrabenzylé **78** de Vasella, un lactame du type **143** est préparé. La transformation de ce composé en thiolactame puis en amidines substituées permet d'obtenir les bicycles fusionnés épimères en position 2, grâce à la réaction clé de cyclisation intramolécule en milieu acide. La déprotection de la fonction hydroxyle en position 3 permet alors d'accéder aux deux glycoimidazoles isomères (glucose et mannose) du type **144** et **145**. Ces deux dérivés sont les composés clés dans les synthèses de nouveaux inhibiteurs potentiels de glycosidases. Ils peuvent conduire aux composés 3-désoxy **136** et **137**, aux composés oxydés en position 3 **138** et **139** ou aux composés 3-désoxy-3-fluoro **140** et **141**.

II.3 Synthèse de 3-désoxy- et 3-désoxy-3-fluoro- gluco- et manno-imidazoles

II.3.1 Accès aux dérivés glycoimidazoles déprotégés en position 3

L'originalité des nouveaux glycoimidazoles réside dans la modification de la position 3 qui n'a jamais été étudiée sur ce type de composés. Dans cette partie, nous allons voir la préparation des glycotétrahydropyridoazoles **146** et **147** (Figure 27), intermédiaires communs dans la synthèse des molécules cibles présentées auparavant et qui présentent la fonction hydroxyle en position 3 libre.

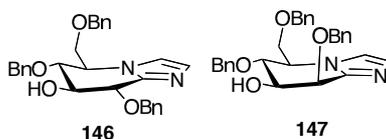


Figure 27

II.3.1.1 Préparation du 2,4,6-tri-O-benzyl-3-O-(2-naphthylméthyl)- α,β -D-glucopyranoside 151

La synthèse débute avec la protection de la fonction hydroxyle libre en position 3 du diacétone-D-glucose **142** commercial. Avant d'aborder un peu plus en détails la synthèse, revenons sur le choix du groupement protecteur de la fonction hydroxyle en position 3. Celui-ci s'est porté sur le groupement 2-naphthylméthyle (Nap) (Figure 28).

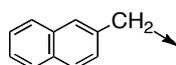


Figure 28 - Groupement 2-naphthylméthyle (Nap)

L'utilisation de ce groupement a, pour la première fois, été décrite par Esko¹²⁰ et Spencer,¹²¹ à la fin des années 90, dans le cadre des stratégies de protection orthogonale des composés polyhydroxylés, et présente plusieurs avantages. Tout d'abord, de par sa plus grande affinité avec le palladium que le groupement benzyle dans les conditions d'hydrogénolyse, si un substrat hydroxylé est protégé par des groupements benzyle et 2-naphthylméthyle (Nap), ce dernier peut être enlevé sélectivement.¹²⁰ D'ailleurs, l'hydrogénolyse des groupements benzyle est même inhibée par la présence du groupement Nap. Ensuite, une fonction hydroxyle protégée par le groupement Nap peut aussi être déprotégée dans des conditions douces par clivage oxydatif au DDQ¹²² ou au CAN.¹²³ Ces mêmes conditions permettent d'enlever le groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB). Il est intéressant de noter qu'il est possible d'enlever séquentiellement le groupement PMB puis le groupement Nap en utilisant dans un premier temps le CAN et ensuite le DDQ, car le CAN est plus sélectif que le DDQ pour enlever un groupement PMB.¹²² Le groupement Nap présente enfin l'avantage, par rapport au PMB, de résister aux conditions acides. Ainsi, il est, entre autre, d'une grande utilité dans la synthèse d'oligosaccharides.¹²⁴

Dans notre cas, il va nous permettre de déprotéger de manière orthogonale la position 3 par rapport aux autres positions du pyranose qui vont être protégées par des groupements benzyle. De plus, ce groupement protecteur résistera aux conditions acides fortes qui sont utilisées dans l'étape

¹²⁰ Sarkar, A. K.; Rostand, K. S.; Jain, R. K.; Matta, K. L.; Esko, J. D. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 25608.

¹²¹ Gaunt, M. J.; Yu, J.; Spencer, J. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4172.

¹²² Xia, J.; Abbas, S. A.; Locke, R. D.; Piskorz, C. F.; Alderfer, J. L.; Matta, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 169.

¹²³ Wright, J. A.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4033.

¹²⁴ Xia, J.; Alderfer, J. L.; Piskorz, C. F.; Matta, K. L. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 356.

clé de formation des glycoimidazoles. L'équipe d'Overkleeft a publié en 2007¹²⁵ des travaux concernant la synthèse d'analogues de la 1-désoxynojirimycine. Dans son approche, elle a utilisé le groupement 2-naphthylméthyle et a été amenée à synthétiser le 2,4,6-tri-*O*-benzyl-3-*O*-(2-naphthylméthyl)- α,β -D-glucopyranoside **151**. Nous avons suivi cette séquence réactionnelle (Schéma 26) pour obtenir ce pyranoside.

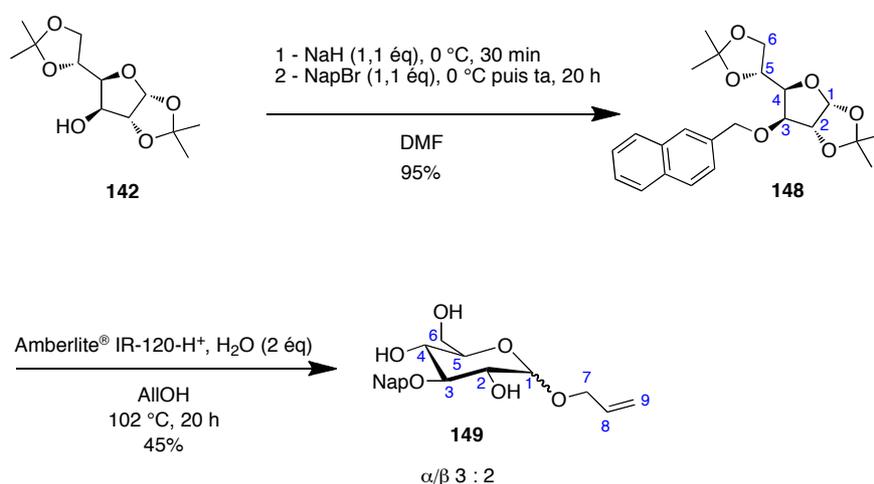


Schéma 26

La fonction hydroxyle du diacétone-D-glucose **142** est protégée en utilisant le 2-bromométhyl-naphthalène dans le DMF. Après une nuit à température ambiante, le glucofuranose **148** est obtenu, après purification, avec un rendement de 95%. Une réaction d'ouverture du cycle en présence d'Amberlite® et d'eau dans l'alcool allylique à 102 °C pendant une nuit permet d'obtenir, après purification, le glucopyranose **149**, sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 45%. Il est à noter que cette étape permet également de protéger la fonction hydroxyle portée par le carbone anomérique avec le groupement allyle.

La proportion en anomères α/β est de 3 : 2. Cette proportion a été déterminée à l'aide des données spectrales en RMN et notamment suite à l'intégration des signaux des protons H7. On retrouve sur le spectre RMN ¹³C avec une intensité relative qui correspond à la proportion des deux formes en équilibre dans le milieu réactionnel.¹²⁶ La forme pyranose du composé **149**, par rapport au furanose **148**, a pu être déduite de la comparaison des constantes de couplage $J(1,2)$. Dans le

¹²⁵ Wennekes, Y.; Van den Berg, R. J. B. H. N.; Donker, W.; Van der Marel, G. A.; Strijland, A.; Aerts, M. F. G.; Overkleeft, H., *S. J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1088.

¹²⁶ Stothers, J. B. *Organic Chemistry - Carbon-13 NMR Spectroscopy*; Academic Press ed., **1972**; Vol. 24.

furanose **148**, cette constante vaut 3,7 Hz ce qui est caractéristique des systèmes tétrahydrofuraniques qui adoptent une conformation enveloppe de manière à éviter aux substituant en *cis* sur des atomes adjacents d'être éclipsés. Pour le composé **149 β** , le signal du H1 se présente sous la forme d'un doublet avec une valeur de constante de couplage $J(1_{\alpha},2) = 7,3$ Hz : la conformation ici adoptée est une conformation chaise caractéristique des cycles tétrahydropyraniques. Il est intéressant aussi de constater la différence des déplacements chimiques des protons et carbones anomériques, qui passent de 5,95 ppm (H1) et 105,4 ppm (C1), dans le cas du furanose **148**, à 4,37 ppm et 102,1 ppm, pour l'anomère β , et 4,91 ppm et 97,9 ppm, pour l'anomère α , dans le cas du pyranose **149**. On constate une différence de déplacement chimique encore plus prononcée pour le carbone C4 qui passe de 81,4 ppm pour le composé **148** à 71,3 ppm et 70,4 ppm respectivement pour les carbones C4 $_{\alpha}$ et C4 $_{\beta}$ des épimères du composé **149**. Ce déplacement vers les champs forts est caractéristique du passage du cycle à cinq carbones, où le carbone C4 est alkylé, au cycle à six carbones.

L'étape suivante est la protection des trois fonctions hydroxyle libres par le bromure de benzyle en présence de NaH dans le DMF à 0 °C puis à température ambiante. Après une nuit, le composé **150** est obtenu, avec un rendement de 79% (Schéma 27). La déprotection orthogonale de la fonction hydroxyle portée par le carbone anomérique s'effectue ensuite en deux étapes. Il y a tout d'abord isomérisation de la double liaison en présence de *t*BuOK, dans le DMSO, à 100 °C pendant 1 h. L'éther d'énol résultant est ensuite clivé à l'iode dans un mélange THF/eau à température ambiante (Schéma 27). Après 12 h d'agitation, l'hémiacétal **151** est obtenu avec un rendement de 91% (rendement en produit brut). Le brut réactionnel est directement engagé dans la suite de la synthèse.

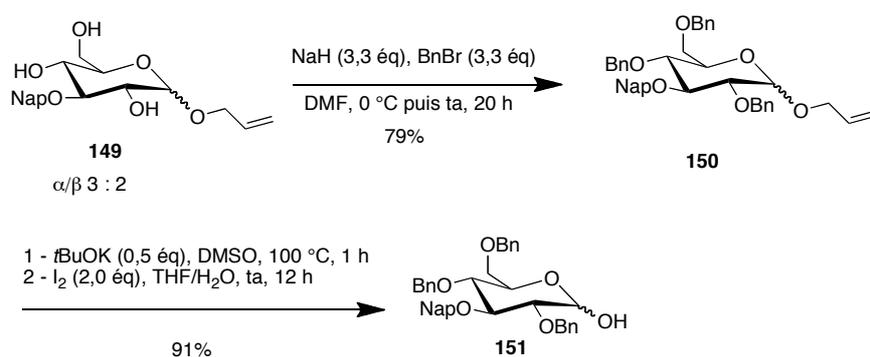
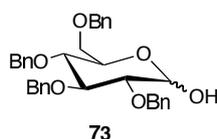


Schéma 27

Remarque : Dans sa synthèse du D-nojirilactame,⁷⁷ Vasella synthétise l'analogue **73** du pyranose **151** (Figure 29) en utilisant une méthode décrite par Tate et Bishop en 1963.⁸⁰ Le composé est obtenu en deux étapes. La première étape permet, à partir du benzyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucoside, d'obtenir le glucose totalement benzylé. Celui-ci est alors hydrolysé en milieu acide fort et conduit au 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucose.

Figure 29 - 2,3,4,6-Tétra-*O*-benzyl-D-glucose

II.3.1.2 (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-4-(naphthalèn-2-ylméthoxy)pipéridin-2-one **156**

La synthèse se poursuit par l'oxydation du 2,4,6-tri-*O*-benzyl-3-*O*-(2-naphthylméthyl)- α,β -D-glucopyranoside **151**, en s'appuyant sur les travaux de Vasella⁷⁷ présentés au chapitre 1 (Schéma 28). Il existe plusieurs méthodes pour oxyder la position anomérique sur ce type de substrats, comme, par exemple, l'utilisation d'un mélange DMSO/Ac₂O¹²⁷ ou encore l'utilisation de carbonate d'argent sur Célite®.¹²⁸ C'est finalement l'oxydation de Swern qui est retenue et qui permet d'obtenir la lactone **152** avec un rendement de 93% (rendement en produit brut). Un traitement du brut réactionnel par une solution méthanolique d'ammoniac permet, à température ambiante, d'ouvrir la lactone et d'obtenir après 12 h l'hydroxyamide **153**, avec un rendement de 99% (brut). La fonction alcool est ensuite oxydée au periodinane de Dess-Martin dans le dichlorométhane à température ambiante et en présence d'eau.¹²⁹ L'acide libéré durant la réaction d'oxydation permet directement la cyclisation en carbinolamides **154** et **155** en proportions pouvant varier de 3 : 2 à 1 : 1. L'épimère **154** peut être légèrement favorisé du fait des interactions stériques (substituant le plus encombrant en position équatoriale).

¹²⁷ Kazuhara, H.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531.

¹²⁸ Pravidic, N.; Danilov, B.; Fletcher, H. G. *Carbohydr. Res.* **1974**, *36*, 167.

¹²⁹ a) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549 ; b) Hubbs, J. L.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12836.

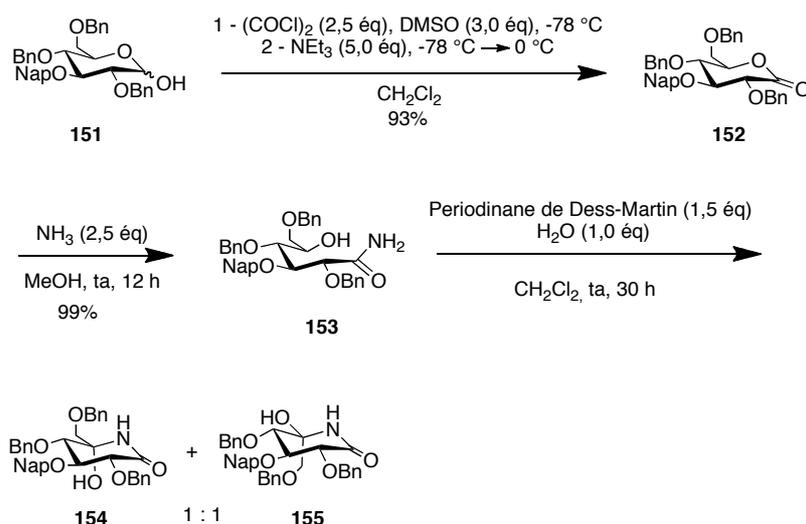


Schéma 28

Pour déterminer les proportions en ces deux composés, ils ont, dans un premier temps été isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice (le carbinolamide **154** est moins polaire que **155**) et les données spectrales ont été comparées aux données de la littérature sur des composés analogues⁷⁷. Connaissant les signaux correspondants à chacun des épimères, nous avons ensuite pu déterminer les proportions sur les bruts réactionnels.

Dans sa synthèse du 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactame **78**, Vasella⁷⁷ (Schéma 14) utilise les conditions de Parikh-Doering¹³⁰ (DMSO, NEt₃ et complexe pyridine•SO₃) pour conduire, dans un premier temps, à un oxoamide intermédiaire qui cyclise, dans un second temps, en présence d'acide acétique dans le chloroforme. Cette méthode s'avère, dans son cas, plus efficace que les essais qu'il avait conduits dans un mélange DMSO/Ac₂O en s'inspirant des travaux de Pandit.⁷⁹ Il obtient alors deux épimères en 5 dans des proportions variant de 66 : 34 à 75 : 25 aussi en faveur de l'épimère pour lequel le groupement -CH₂OBn est en position équatoriale. Lorsque chacun des épimères est placé seul en milieu acide, à l'équilibre, c'est toujours ce même épimère qui est privilégié.

¹³⁰ Parikh, J. R.; Doering, W. V. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.

Remarque : Il est à noter que, dans notre cas, la méthode d'oxydation de Parikh-Doering qui avait été envisagée avant l'utilisation du periodinane de Dess-Martin s'est révélée infructueuse, de même que d'autres essais d'oxydation de type Swern. Dans ce dernier cas, en plus de l'oxydation de la fonction hydroxyle de l'amide alcool **153**, l'amide s'est déshydraté en nitrile.¹³¹

Les données spectroscopiques pour les deux carbinolamides sont relativement différentes, notamment en ce qui concerne les valeurs des constantes de couplage entre les protons H2, H3 et H4. Dans le cas où le groupement CH₂OBn est en position équatoriale (composé **154**), les valeurs comprises entre 8 et 9 Hz sont tout à fait comparables à celles obtenues par la suite pour le composé **156** réduit. Une corrélation NOE est observée entre le proton H2 et les protons H6. Dans le cas du carbinolamide **155**, les valeurs des constantes de couplage sont plus petites $J(2,3) = 6,8$ Hz et $J(4,5) = 4,5$ Hz. Il semblerait que, pour cet épimère, on s'éloigne de la conformation chaise.

Pour cette réaction, les deux épimères en C5 sont obtenus mais ce n'est pas gênant puisque la réduction au triéthylsilane qui suit est diastéréosélective.⁷⁷ Les deux composés ont donc été une fois séparés pour les caractériser mais, dans la suite de la synthèse, le brut réactionnel a directement été mis en présence de triéthylsilane et de BF₃•OEt₂ dans le dichlorométhane de -10 à 0 °C pendant une heure (Schéma 29). Cette réduction permet d'obtenir le lactame **156**, après purification, sous la forme d'un solide blanc et avec un rendement sur deux étapes de 49%.

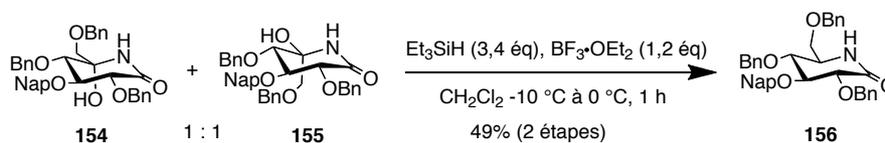


Schéma 29

Revenons un instant sur l'étape diastéréosélective de réduction au triéthylsilane en présence de BF₃•Et₂O des carbinolamides **154** et **155** en lactame **156** (Schéma 30). L'activation par BF₃•Et₂O conduit pour les deux épimères en 5 au même *N*-acyliminium **159**. Pour l'épimère **154**, où le groupement hydroxyle est en position axiale, la formation du *N*-acyliminium se fait plus facilement car le doublet de l'azote et la liaison C-O⁺ sont antipériplanaires. Ensuite, il y a attaque du triéthylsilane par dessus ou par dessous le plan du système insaturé. Si l'attaque se fait par dessus, le système passe par un état de transition croisé et il y a interaction de torsion, ce qui n'est pas

¹³¹ Nakajima, N.; Ubukata, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2099.

favorable (Schéma 30b). L'attaque se fait alors par dessous (Schéma 30a) et passe par un état de transition préchaîné pour conduire au lactame **156** pour lequel le groupement $-\text{CH}_2\text{OBn}$ est en position équatoriale.

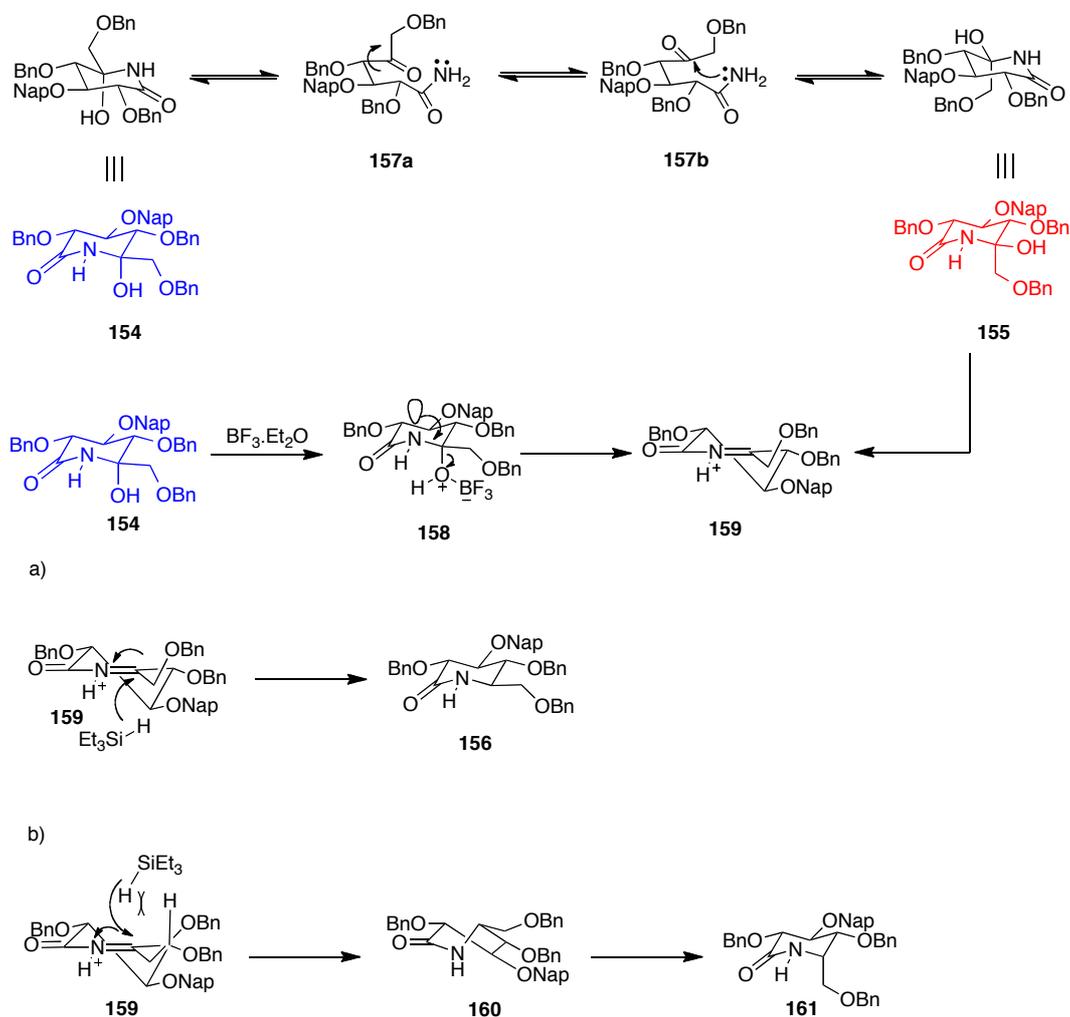


Schéma 30 - Mécanisme de la réduction diastéréosélective au triéthylsilane en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

II.3.1.3 Préparation du (5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-6,8-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-7-ol **146** et du (5*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-6,8-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-7-ol **147**

La séquence réactionnelle permettant d'obtenir les glycoimidazoles déprotégés en position 3 **146** et **147** est la suivante (Schéma 31):

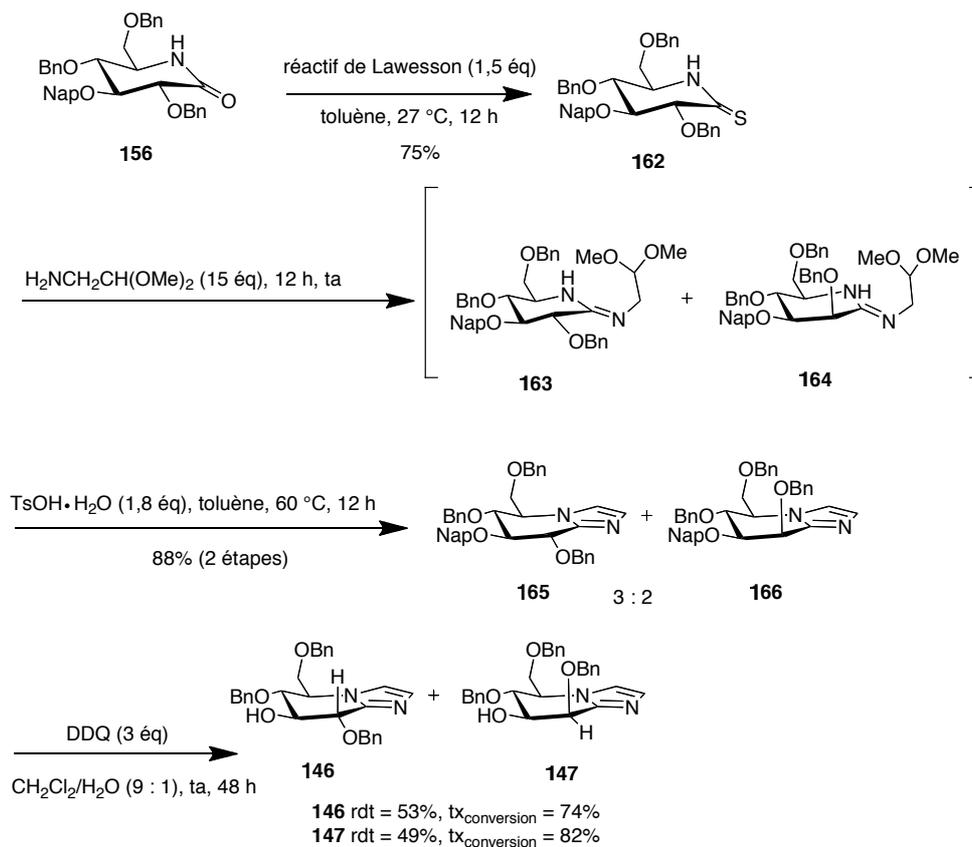


Schéma 31

Avant d'arriver à l'étape clé permettant d'accéder au squelette bicyclique fusionné des glycoimidazoles, la transformation du lactame **156** en thiolactame **162**, plus réactif, est nécessaire. Le pentasulfure de phosphore (P_4S_{10}) et le réactif de Lawesson (Figure 30) sont les deux réactifs les plus employés pour la transformation de fonction carbonyle en fonction thiocarbonyle.¹³² Le réactif de

¹³² a) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210 ; b) Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis* **2003**, 1929.

Lawesson est apparu à partir de 1978¹³³ et a remplacé le pentasulfure de phosphore du fait de ses nombreuses applications en chimie organique et de sa facilité d'utilisation.

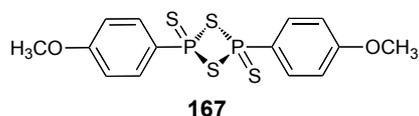


Figure 30 - Réactif de Lawesson

Dans notre cas, en présence du réactif de Lawesson dans le toluène à température ambiante, le lactame **156** est transformé en thiolactame **162** avec un rendement de 75%. Le caractère de double liaison de la liaison C-N de la fonction thioamide est plus prononcé que pour la fonction amide. L'énergie d'activation E_a pour la rotation autour de la liaison C-NR₂ d'une molécule R-CX-NR₂ augmente en passant de X = O à X = S (E_a (kcal/mole) = 7,5 pour X = O et 15,4 pour X = S).¹³⁴ De ce fait, on constate, si l'on compare les spectres de RMN ¹H, une diminution dans les valeurs des constantes de couplage pour les protons du cycle lorsque l'on passe du lactame **156** au thiolactame **162**. Elles sont comprises entre 4 Hz et 5 Hz dans le cas du thiolactame **162** alors que, dans le cas du lactame **156**, ces valeurs sont comprises entre 8 Hz et 9 Hz.

Vient ensuite la réaction de formation de l'imidazole. Celle-ci s'effectue en deux étapes : il y a tout d'abord formation des amidines **163** et **164** par réaction du thiolactame **162** avec le diméthylacétal de l'acétylaldéhyde (Schéma 31).

L'utilisation d'un acide de Lewis¹³⁵ ou du sel de Meerwein¹³⁶ est une méthode décrite dans la littérature pour condenser des lactames avec le diméthylacétal de l'acétylaldéhyde et obtenir des imidazoles (Schéma 32).

¹³³ a) Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229 ; b) Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilson, N. H.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223 ; c) Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 299 ; d) Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilson, N. H.; Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 293.

¹³⁴ Patai, P. *The Chemistry of Amides*; Jacob Zabicky ed.; Wiley, **1970**.

¹³⁵ Hua, D. H.; Zhang, F.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5084.

¹³⁶ Langlois, M.; Guillonau, C.; VoVan, T.; Meignan, J.-P.; Maillard, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 193.

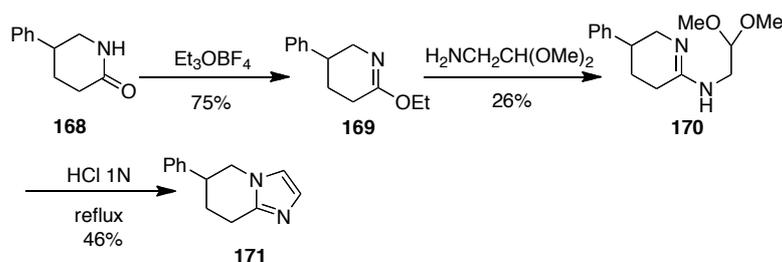


Schéma 32

Vasella avait dans un premier temps essayé, lui aussi, d'activer directement le lactame **78**, avec le sel de Meerwein. Cependant, ceci n'a pas été fructueux sur son substrat dérivé de sucre. Il a donc eu recours au réactif de Lawesson et, dans ce cas, lorsque l'on met en présence le thiolactame avec le diméthylacétal de l'aminocétaldéhyde, nucléophile, celui-ci attaque le thiolactame **82** pour conduire aux amidines **83** et **84** (Schéma 33). Nous avons donc préféré passer par le thiolactame **162** plutôt que d'essayer d'activer le lactame **156**.

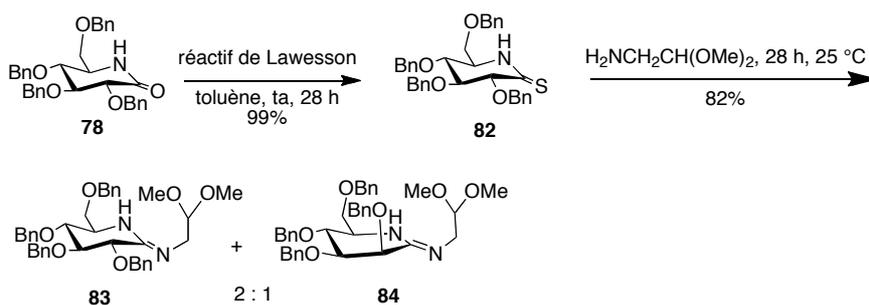


Schéma 33

Il n'y a, a priori, pas besoin d'activation du thiolactame. Notons, tout de même, que lorsque l'acétate de mercure $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ est utilisé, il n'y a pas d'épimérisation au cours de la formation des amidines.⁴² De plus, l'ion mercurique Hg^{2+} , en plus d'augmenter l'électrophilie du dérivé thiocarbonylé piège le sulfure d'hydrogène qui est formé durant la réaction. Dans notre cas, nous avons préféré éviter l'utilisation d'acétate de mercure $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (toxique et dangereux pour l'environnement) et utiliser le diméthylacétal de l'aminocétaldéhyde en tant que solvant pour la réaction. En outre, le fait d'éviter l'épimérisation au niveau de la formation des amidines n'est pas vraiment important puisqu'il y a, à nouveau, épimérisation lors de la cyclisation en glycoimidazoles. Le système étant peu réactif, la réaction est donc relativement lente. Elle se fait sur 12 h, à température ambiante, sans solvant, et en utilisant 15 équivalents de réactif (Schéma 31).

Les amidines intermédiaires **163** et **164** ne sont pas isolées et sont directement placées dans le toluène à 60 °C pendant 12 h en présence d'acide *para*-toluènesulfonique hydraté pour conduire aux glycoimidazoles **165** et **166** avec un rendement global de 88%. Le mécanisme suivant est proposé (Schéma 34) : la double protonation des amidines intermédiaires **163** et **164** provoque le départ d'une première molécule de méthanol et permet la cyclisation à cinq chaînons. Après prototropie, élimination d'une seconde molécule de méthanol et d'un proton, les glycoimidazoles **165** et **166** sont obtenus.

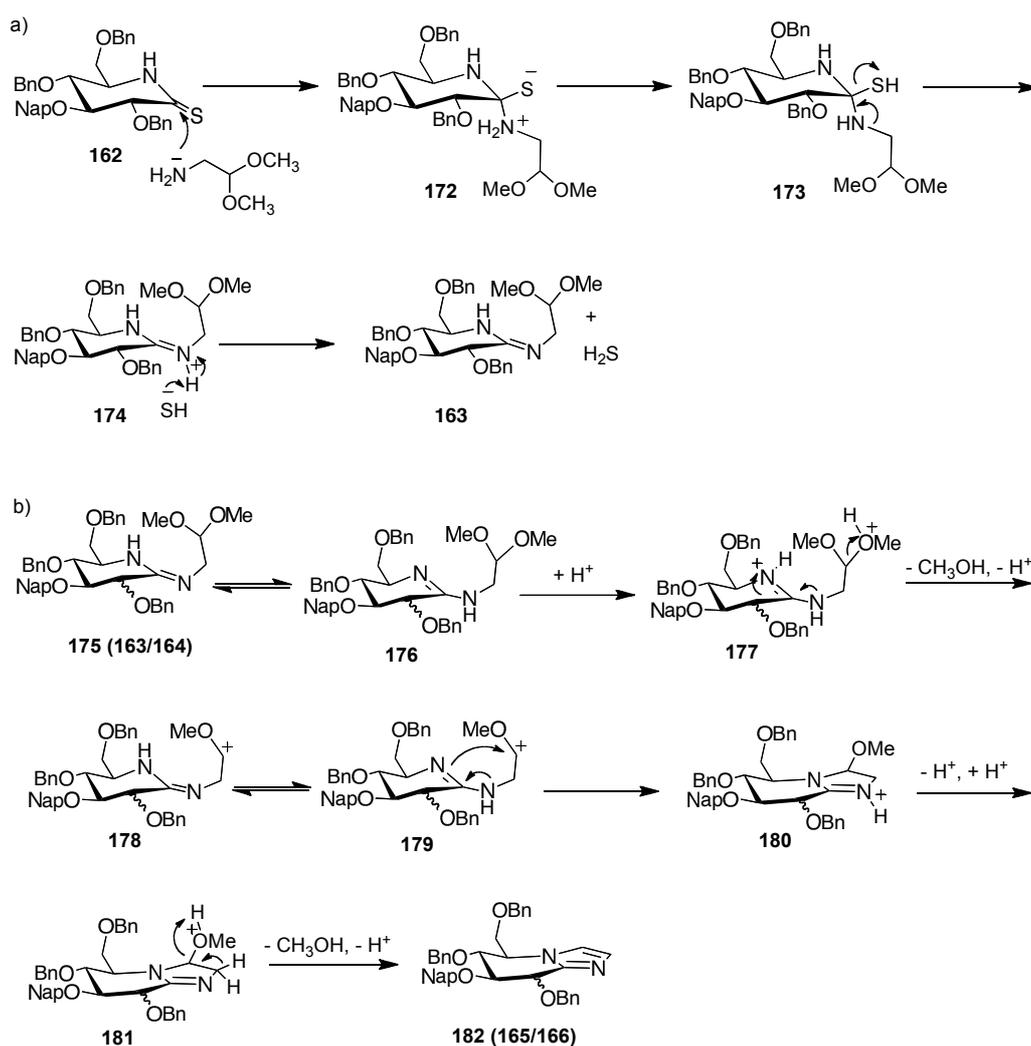


Schéma 34 - Mécanisme probable de cyclisation en glycoimidazoles

Dans les conditions de la réaction ($c \approx 0,04 \text{ mol.L}^{-1}$), la proportion des deux épimères est de 3 : 2 en faveur du glucoimidazole **165** (Schéma 31). Vasella a constaté que le ratio entre le gluco- et le mannoimidazole dépendait fortement des conditions opératoires. A titre d'exemple, si de l'eau est ajoutée, la proportion en mannose chute. Cet épimère est, par contre, favorisé lorsque le milieu est

plus concentré.⁴² Dans notre cas, les deux épimères nous sont nécessaires pour la synthèse des nouveaux glycoimidazoles ; on utilise donc les conditions présentées dans le schéma réactionnel (Schéma 31). Le glucoimidazole **165** et le mannoimidazole **166** sont séparés par chromatographie à ce niveau de la synthèse, le glucoimidazole **165** étant le moins polaire. La distinction entre les deux isomères se fait notamment à l'aide des constantes de couplage $J(2,3)$ avec une valeur plus grande pour l'isomère glucose par rapport à l'isomère mannose du fait de la position axiale des protons H2 et H3. Ainsi, dans le cas du composé **165**, $J(2,3) = 5,8$ Hz alors que pour l'épimère **166**, $J(2,3) = 3,1$ Hz. Le carbone C2 ($\delta = 74,6$ ppm) du glucoimidazole **165** est également plus déblindé que le carbone C2 du mannoimidazole **166** ($\delta = 68,3$ ppm). De plus, l'effet γ entraîne un déplacement vers les champs plus forts pour l'atome de carbone C4 de l'épimère **166** ($\delta = 74,4$ ppm) par rapport à l'épimère **165** ($\delta = 76,2$ ppm).¹²⁶

La dernière étape pour accéder aux deux composés clés **146** et **147** consiste à déprotéger orthogonalement la fonction hydroxyle en position 3. Nous avons envisagé le clivage oxydatif au DDQ qui a lieu dans des conditions similaires à celles utilisées pour enlever le groupement PMB.¹³⁷ Le mécanisme suivant est proposé (Schéma 35) pour la déprotection de la fonction hydroxyle en position 3 des glycoimidazoles **165** et **166**. Il y a dans un premier temps formation d'un complexe de transfert de charge entre le substrat à déprotéger et le DDQ qui conduit, après transfert monoélectronique puis d'un atome d'hydrogène, au dérivé **187** très fortement stabilisé par résonance (Schéma 36). L'eau permet la formation de l'hémiacétal **191** qui conduit alors au naphthaldéhyde **193** et libère ainsi l'alcool désiré.

¹³⁷ Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *83*, 885.

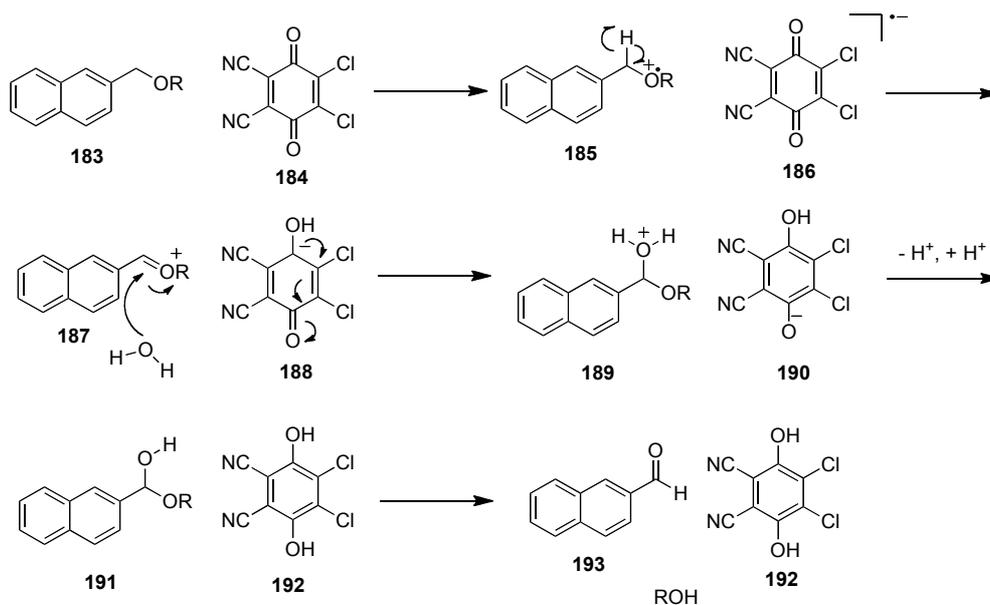


Schéma 35 - Mécanisme de déprotection au DDQ de la fonction hydroxyle protégée par le groupement 2-naphthylméthyle

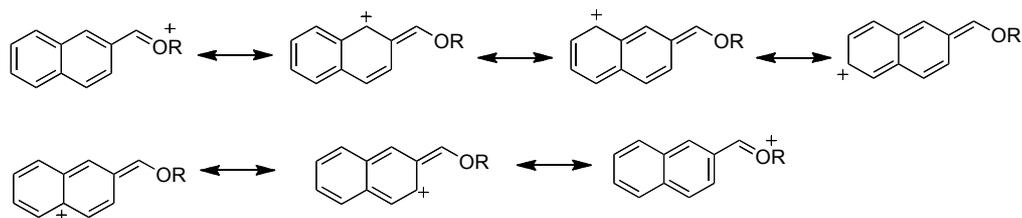


Schéma 36 - Stabilisation par mésomérie de l'intermédiaire **187**

En ce qui concerne les conditions réactionnelles, plusieurs ont été testées sur nos substrats. Dans un premier temps nous avons essayé d'effectuer la déprotection dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (4 : 1) mais les systèmes n'évoluant pas en série glucose comme en série mannose, nous avons finalement opté pour un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$ (9 : 1) et sommes passés de 1,5 équivalents à 3 équivalents de DDQ, ce qui est censé augmenter la vitesse de réaction. Ces dernières conditions donnent les meilleurs résultats et conduisent aux deux glycoimidazoles déprotégés en position 3 **146** et **147** avec des rendements respectifs de 53% et 49%. Les rendements restent modestes et s'expliquent par la présence de l'imidazole sur la molécule qui désactive le système (possibilité de formation d'un complexe de transfert de charge). Ainsi la réaction est lente et n'est pas totale: le taux de conversion de la réaction est compris entre 70% et 80% pour les deux épimères (ce problème de la présence de l'imidazole sur les molécules va être, à plusieurs reprises, retrouvé dans la suite du manuscrit).

Ainsi, le glucoimidazole **146** et le mannoimidazole **147** sont obtenus en 12 étapes avec des rendements respectifs de 11% et 10%. Nous allons maintenant nous intéresser à la modification de la position 3 dans le but d'obtenir les nouveaux glycoimidazoles présentés auparavant (§ II.2.3).

II.3.2 Accès aux composés 3-désoxy en série glucose et mannose

Dans cette partie, nous allons aborder la synthèse des nouveaux glycoimidazoles **136** et **137**.

La synthèse de ces composés passe par une étape de désoxygénation d'un alcool secondaire. Il y a toujours possibilité de transformer l'alcool en groupement partant puis de le substituer avec un hydrure mais nous avons opté pour la désoxygénation de Barton-McCombie. Cette méthode, proposée en 1975, fut initialement développée afin de pouvoir désoxygéner les positions encombrées des sucres en conditions neutres¹³⁸ et a, par la suite, trouvé de très nombreuses applications.¹³⁹ Dans un premier temps, il y a formation de thiocarbonate ou de dithionocarbonate (xanthate), qui est, dans un second temps, engagé dans un processus radicalaire en chaîne employant l'hydrure de tributylétain (généralement entre 1,5 et 3 équivalents). Le mécanisme de la réaction est détaillé sur le schéma suivant (Schéma 37).

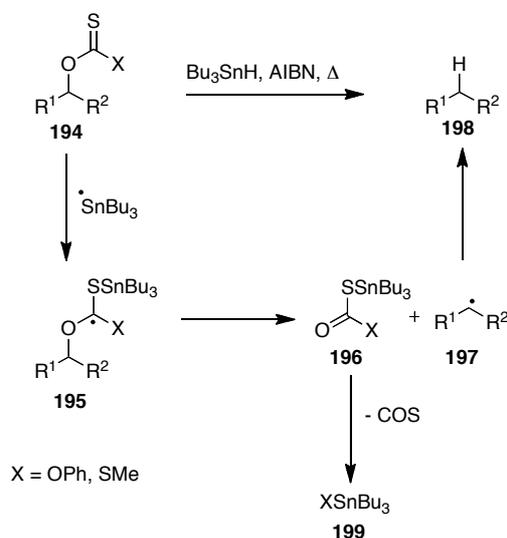


Schéma 37 - Mécanisme de la réaction de désoxygénation de Barton-McCombie

¹³⁸ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.

¹³⁹ a) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609 ; b) McCombie, S. W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon, New York ed., **1991**; Vol. 8, Chapitre 4.2 ; c) Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413 ; d) Pereyre, M.; Quintard, J.-P.; Rahm, A. *Tin in Organic Synthesis*; Butterworths, Boston ed., **1987** ; Chapitre 5.

La réaction entre le thiocarbonate ou le xanthate **194** et le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ fournit un premier intermédiaire radicalaire **195**, qui subit alors une fragmentation homolytique pour conduire au radical de l'alcane désiré **197**, à la libération d'oxysulfure de carbone ainsi qu'à un sous-produit de type XSnBu_3 .

Pour accéder aux composés 3-désoxy **201** et **203**, nous avons choisi dans un premier temps de suivre un protocole récent, décrit dans la littérature,¹⁴⁰ qui a permis d'obtenir rapidement les xanthates **200** et **202** puis les composés 3-désoxy **201** et **203**. Nous avons quelque peu modifié les conditions de désoxygénation impliquant, entre autre, 15 équivalents d'hydruure de tributylétain (Bu_3SnH), composé toxique. Ainsi, pour la réaction de désoxygénation, 3 équivalents de Bu_3SnH sont utilisés et la réaction est complète au bout de 40 minutes (Schéma 38 et Schéma 39). Les composés **201** et **203** désoxygénés en position 3 sont obtenus avec des rendements respectifs de 66% et 56%. Sur les spectres RMN ^1H , pour les deux composés, les signaux caractéristiques des protons diastéréoisotopiques en position 3 se situent entre 2 ppm et 3 ppm avec une constante J_{gem} d'environ 14 Hz. De même, en RMN ^{13}C , les signaux correspondant au C3 sont beaucoup moins déblindés que dans les structures précédentes avec des déplacements autour de 30 ppm au lieu de valeurs comprises entre 70 et 80 ppm.

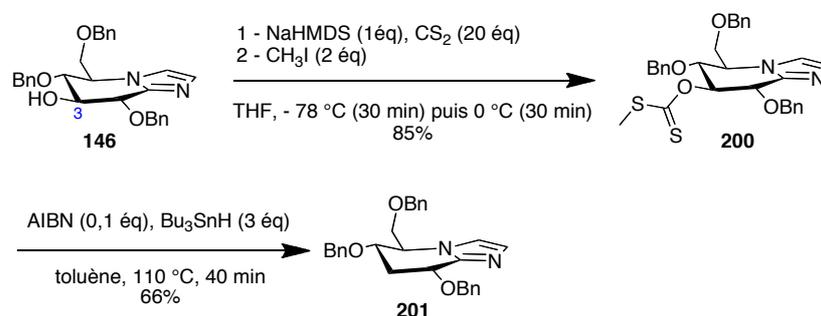


Schéma 38 - Désoxygénation en série glucose

¹⁴⁰ Martin, R.; Entchev, E. V.; Däbritz, F.; Kurzchalia, T. V.; Knölker, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3703.

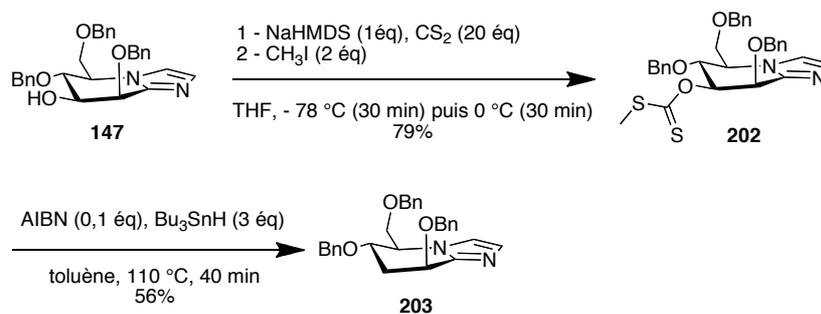


Schéma 39 - Désoxygénation en série mannose

Remarque : Il est vrai qu'il est toujours difficile d'éliminer l'excès de Bu₃SnH et de ses dérivés. Avant le traitement aqueux des bruts réactionnels pour les composés désoxygénés **201** et **203**, nous avons choisi de faire une partition pentane/acétonitrile¹⁴¹ ce qui a permis d'éliminer la plus grande partie des résidus lipophiles du Bu₃SnH. Les composés sont ensuite purifiés sur silice. Une première élution au toluène permet d'éliminer le reste des résidus peu polaires du Bu₃SnH.

La dernière étape est la déprotection des fonctions hydroxyle protégées par des groupements benzyle. C'est le protocole de Vasella,^{42a} quelque peu modifié, qui a été suivi. L'hydrogénolyse se fait en présence de Pd(OH)₂/C et d'acide acétique dans un mélange AcOEt/MeOH/H₂O/AcOH (3 : 1 : 1 : 1) sous hydrogène à pression atmosphérique et pendant 3 jours. Les deux épimères **136'** et **137'** sont alors obtenus, après purification, avec des rendements respectifs de 31% et 16% (Schéma 40).

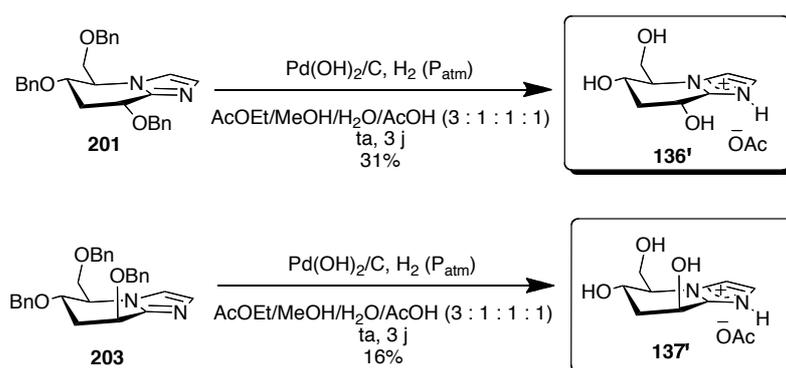


Schéma 40

¹⁴¹ Berge, J.; Roberts, S. M. *Synthesis* **1979**, 471.

Les rendements sont ici modestes. Ils ne sont pas dus à la méthode de déprotection employée mais à la difficulté de purification des composés finaux. En effet, les composés sont extrêmement polaires. Des essais de purification en phase normale et en phase inverse ne se sont, tout d'abord, pas révélés concluants. C'est finalement en phase normale et avec le système d'éluant : AcOEt / MeOH / H₂O (5 : 3 : 1) que les composés ont pu être obtenus purs sous la forme de sels avec l'acide acétique.

II.3.3 Cas de l'oxydation en position 3 en série mannose et glucose

Après avoir obtenu les 3-désoxy-glycoimidazoles en série glucose et en série mannose, nous sommes intéressés à l'oxydation de la position 3 des composés **146** et **147** (Schéma 41).

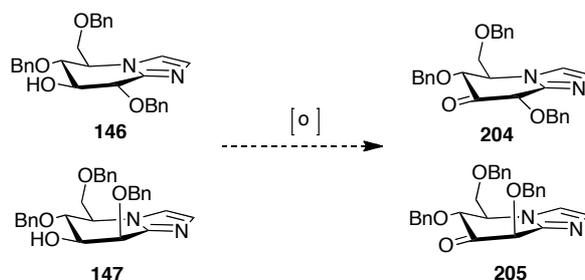


Schéma 41

Dans la littérature, bien qu'il n'existe pas d'exemple d'oxydation en position 3 de glycoimidazoles, il existe plusieurs cas d'oxydation de cette position sur des pyranoses ou des structures dérivées de sucre. Nous avons commencé nos investigations en nous intéressant aux réactions utilisant le DMSO activé et plus particulièrement à la méthode de Swern,¹⁴² puis en essayant d'oxyder nos substrats dans les conditions d'oxydation d'Omura-Sharma-Swern.¹⁴³ Ces deux méthodes, décrites dans la littérature pour des oxydations similaires à la nôtre, avaient donné de bons résultats (Schéma 42).¹⁴⁴

¹⁴² Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.

¹⁴³ a) Sharma, A. K.; Ku, T.; Dawson, A. D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2758 ; b) Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957 ; c) Huang, S. L.; Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329 ; d) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. *Synthesis* **1978**, 297.

¹⁴⁴ a) Ishihara, A.; Ishida, H.; Ikami, T.; Tomiya, N.; Ando, H.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *7 & 8*, 513 ; b) Bartolozzi, A.; Pacciani, S.; Benvenuti, C.; Cacciarini, M.; Liguori, F.; Menichetti, S.; Nativi, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8529 ; c) Bartolozzi, A.; Capozzi, G.; Menichetti, S.; Nativi, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 251.

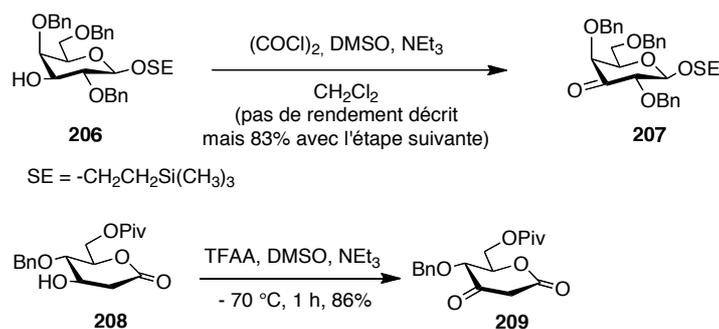


Schéma 42

Dans les conditions standard de Swern (1,5 équivalents de chlorure d'oxalyle et 2,5 équivalents de DMSO), aucune évolution du système n'est constatée : on retrouve le produit initial. On pourrait imaginer que l'espèce "DMSO-activé" vienne réagir avec la partie imidazole des composés **146** et **147** pour redonner, après traitement, le produit initial.

On pouvait donc raisonnablement penser qu'en ajoutant un équivalent supplémentaire de réactif de Swern ($\text{Me}_2\text{S}^+\text{Cl}_2$), l'oxydation aurait été possible. Nous avons réitéré l'oxydation en utilisant 2,5 équivalents de chlorure d'oxalyle et 3,5 équivalents de DMSO. Malheureusement, c'est le produit initial qui a de nouveau été récupéré.

De la même façon, dans les conditions d'Omura-Sharma-Swern, l'oxydation n'a pas eu lieu et le produit **210** obtenu est le produit d'addition des glycoimidazoles sur le produit issu du "DMSO-activé" (Figure 31).

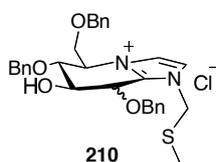


Figure 31

Dans les conditions de Parikh-Doering¹³⁰ ($\text{SO}_3 \cdot \text{Pyr}$), le produit initial est récupéré mais dans les conditions d'Albright-Goldman¹⁴⁵ ($\text{DMSO}/\text{Ac}_2\text{O}$), nous avons eu un résultat encourageant. En effet, le dérivé **211** a pu être isolé avec un rendement de 51% (Schéma 43).

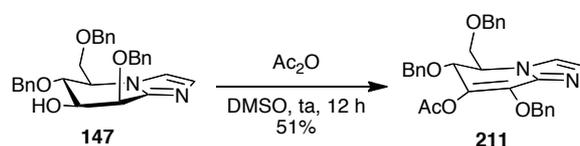


Schéma 43

Il est le résultat de l'acétylation du mannoimidazole oxydé **205** ce qui nous laisse déjà penser que si l'oxydation a lieu, le composé se trouve plutôt sous sa forme énol qui permet la conjugaison avec la partie imidazole. Les données spectroscopiques viennent corroborer cette idée avec, par exemple, les déplacements chimiques des protons de l'imidazole à 6,74 ppm et 7,15 ppm et des valeurs de déplacements chimiques pour les atomes de carbone C4 et C5 qui restent dans les mêmes zones que pour les composés obtenus précédemment (respectivement 73 ppm et 59 ppm). Le mécanisme suivant (Schéma 44) est proposé pour expliquer la formation de ce composé oxydé **211**. La valeur du déplacement chimique de l'atome de carbone C1 ($\delta = 138,8$ ppm) est également en faveur d'une double liaison conjuguée avec l'imidazole.

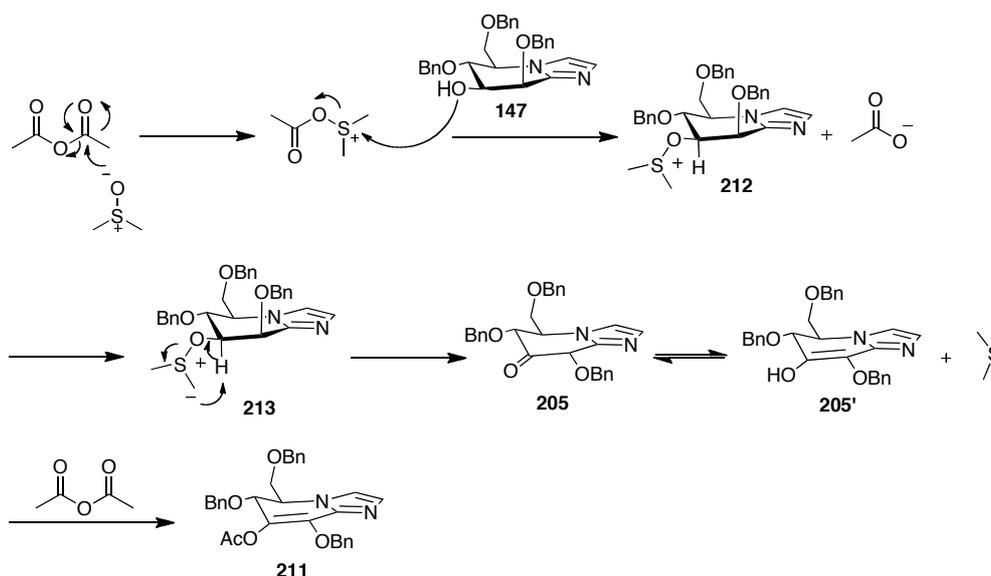


Schéma 44

¹⁴⁵ a) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214 ; Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416.

L'étape suivante a donc été le clivage de l'acétate. Nous avons eu recours à l'utilisation de carbonate de potassium dans le méthanol (Schéma 45), mais malheureusement, ces conditions ne nous ont pas fourni le composé oxydé souhaité mais ont conduit à des produits de dégradation. Un produit d'ouverture de cycle a notamment été isolé avec un rendement de 15%. L'analyse LC-MS révèle une masse $[M+H]^+ = 439,1869$ et l'étude du spectre RMN ^1H nous a amenés à proposer la structure ci-dessous pour le composé **214** (Schéma 45).

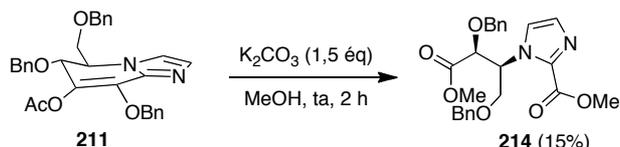


Schéma 45

Un mécanisme possible de formation de ce composé est proposé ci-dessous (Schéma 46). Après désacétylation au carbonate de potassium, il y aurait oxydation par le dioxygène de l'air qui provoquerait l'ouverture du cycle pour donner le composé **218**. Après transestérification, le diester méthylique **214** serait finalement obtenu. Ceci peut être mis en parallèle avec l'oxydation facile des dérivés de l'acide ascorbique possédant un système ènediol.¹⁴⁶

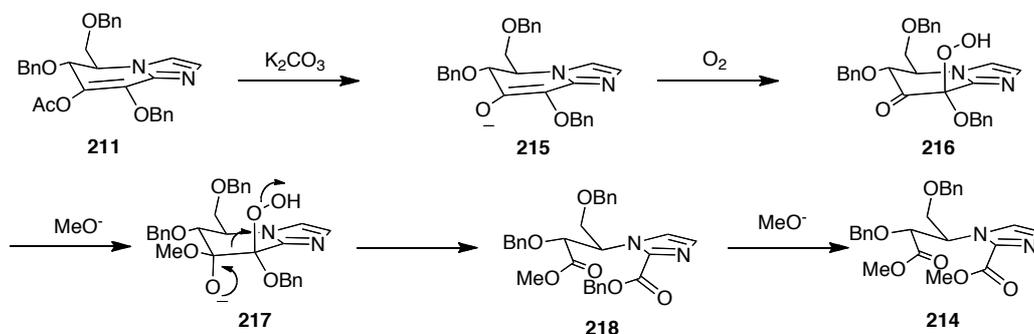


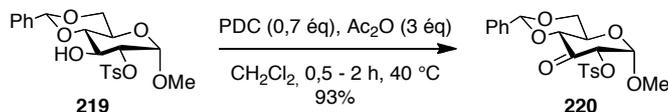
Schéma 46

La désacétylation du composé **211** est loin d'être triviale. L'utilisation de méthyllithium¹⁴⁷ à la place du carbonate de potassium aurait peut-être permis de désacétyler ce composé mais en parallèle, nous testions d'autres conditions d'oxydation. Pour cette raison, nous n'avons donc pas

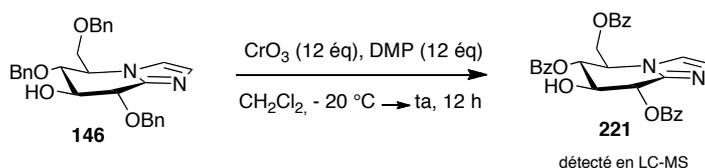
¹⁴⁶ a) Kwon, B.-M.; Foote, C. S.; Khan, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1854 ; b) Wallace, T. J.; Pobiner, H.; Schriesheim J. *Org. Chem.* **1965**, *30*, 3768.

¹⁴⁷ House, H. O.; Trost, B. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2502.

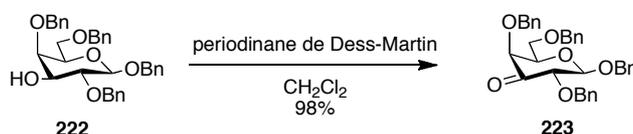
poursuivi nos essais sur les oxydations au "DMSO-activé" et nous nous sommes plutôt tournés vers les oxydations à base de chrome. L'exemple suivant est tiré de la littérature¹⁴⁸ (Schéma 47).



Dans ces conditions, de même que lors de l'utilisation de PCC¹⁴⁹ ou du réactif de Jones,¹⁵⁰ seuls les substrats initiaux sont récupérés dans les bruts réactionnels. Le dernier essai avec les oxydants à base de chrome VI a été conduit en utilisant le couple CrO₃-DMP (3,5-diméthylpyrazole) connu pour oxyder facilement les positions benzyliques et allyliques.¹⁵¹ Nous avons alors envisagé la possibilité que l'oxydation des benzyle en benzoyle sur nos structures modifierait la réactivité de la position 3 mais seul le composé avec les groupements benzyle oxydés a été observé en LC-MS (Schéma 48).



Nous avons alors poursuivi nos recherches avec les oxydants à base d'iode hypervalent, en nous appuyant, là encore, sur un exemple de la littérature (Schéma 49).¹⁵²



¹⁴⁸ Andersson, F.; Samuelsson, B. *Carbohydr. Res.* **1984**, *129*, C1.

¹⁴⁹ a) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647 ; b) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis* **1982**, 245.

¹⁵⁰ Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.

¹⁵¹ a) Corey, E. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4459 ; b) Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057.

¹⁵² Notz, W.; Hartel, C.; Waldsheck, B.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4250.

Lorsque le substrat est mis en présence de 1,5 équivalents de periodinane de Dess-Martin,¹⁵³ le système n'évolue pas et, avec 3 équivalents, il y a dégradation du substrat. Nous nous sommes alors penchés sur l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX)¹⁵⁴ et avons conduit plusieurs essais sur le glucoimidazole **146**, lesquels sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 4):

Entrée	Condition d'oxydation	Résultats
1	IBX (1,2 éq), DMSO	P.I. ^a
2	IBX (1,2 éq), DMSO, TFA (1,2 éq)	P.I.
3	IBX (1,2 éq), THF (reflux)	traces du produit d'oxydation
4	IBX (3 éq), THF (reflux)	dégradation

^a P.I. = produit initial

Tableau 4

Ce n'est qu'en utilisant 1,2 équivalents d'IBX, au reflux dans le THF, que nous avons pu détecter, en LC-MS, la présence du produit d'oxydation, mais la quantité était négligeable par rapport à celle du produit initial. Nous avons alors décidé d'avoir recours à l'acide 2-iodoxybenzènesulfonique (IBS), développé par l'équipe de Zhdankin¹⁵⁵ à partir de 2006. Cet oxydant, considéré comme plus puissant ne nous a cependant pas permis d'améliorer nos résultats.

Nous avons testé quelques autres conditions comme l'oxydation au TPAP/ NMO,¹⁵⁶ la méthode de Piantacelli et Margarita¹⁵⁷ (TEMPO, BAIB) ou encore une méthode d'oxydation employant l'acétate de palladium et le dioxygène en présence de pyridine¹⁵⁸ qui se sont toutes révélées infructueuses. L'approche de Curran,¹⁵⁹ avec le concept du groupement protecteur auto-oxydant ("self-oxidizing protecting group") a été la dernière méthode employée. Cette chimie a été

¹⁵³ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.

¹⁵⁴ a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272 ; b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

¹⁵⁵ a) Kuposov, A. Y.; Litvinov, D. N.; Zhdankin, V. V.; Ferguson, M. J.; McDonald, R.; Tykwinski, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4791 ; b) Uyanik, M.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251; c) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086.

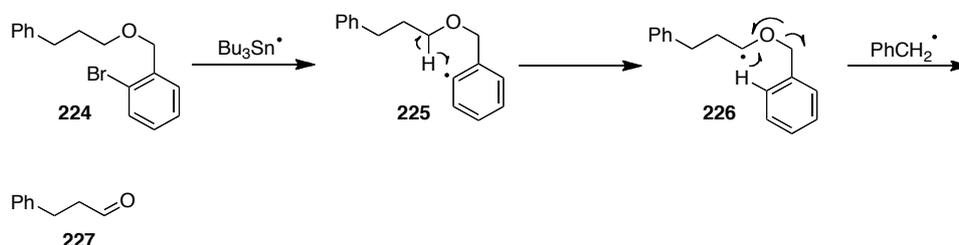
¹⁵⁶ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.

¹⁵⁷ a) de Mico, A.; Margarita, A.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *62*, 6974 ; b) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, 1153.

¹⁵⁸ a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5789 ; b) Stahl, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400.

¹⁵⁹ Curran, P. D.; Yu, H. *Synthesis* **1992**, 123.

développée dans les années 90. Elle consiste, tout d'abord, en la protection de l'alcool à oxyder par un groupement *o*-bromobenzyle qui est ensuite placé dans des conditions classiques de réaction radicalaire. Il y a alors transfert [1,5] d'hydrogène puis β -fragmentation qui doit conduire au dérivé oxydé (Schéma 50).

Schéma 50 - Exemple de transfert [1,5] d'hydrogène puis de β -fragmentation

Nous avons, à partir des deux glycoimidazoles **146** et **147**, obtenu les éthers d'*o*-iodobenzyle **228** et **229** avec des rendements respectifs de 40% et 44% (Schéma 51).

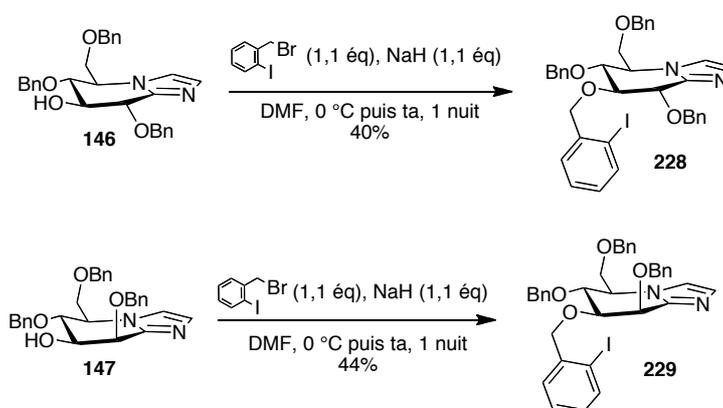


Schéma 51

Malheureusement, lorsque ces composés ont été traités par Bu_3SnH (1 équivalent) en présence d'AIBN (10 mol%) dans le benzène ($c \approx 0,01 \text{ mol.L}^{-1}$), un mélange de plusieurs composés a été obtenu, parmi lesquels les glycoimidazoles **230** et **231** tétrabenzylés (Figure 32) déjà connus.^{42a} Ce genre de sous-produit est généralement observé dans ce type de réaction et il est même obtenu en conditions relativement diluées.¹⁶⁰ Dans le cas de la réaction avec l'isomère **229** nous avons aussi

¹⁶⁰ Nicolaou, K. C.; Y., H.; Fong, K. C.; Yoon, W. H.; Choi, H.-S.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 63.

détecté par spectrométrie de masse un composé **232** de masse égale à celle du composé **147** (Schéma 51) et qui semblerait, d'après l'analyse ^1H RMN, être un isomère de ce dernier. La comparaison des données spectrales avec celles des isomères de **147** décrits dans la littérature^{42,71,72} nous laisse penser que la structure serait celle présentée sur la figure 32.

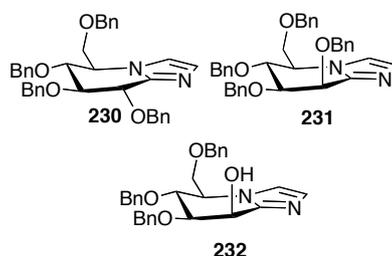


Figure 32

Pour expliquer la formation de ce produit, le mécanisme suivant est proposé (Schéma 52). Après formation du radical **233**, il y aurait transfert [1,6] d'hydrogène bien que moins favorable (état de transition à sept atomes) pour donner le radical **234** stabilisé par la conjugaison avec l'imidazole. La β -fragmentation aurait alors lieu avec le groupement benzyle en position 2 ce qui conduit à l'isomère **232** après réduction de l'intermédiaire **235** par l'hydruire de tributylétain.^{139d}

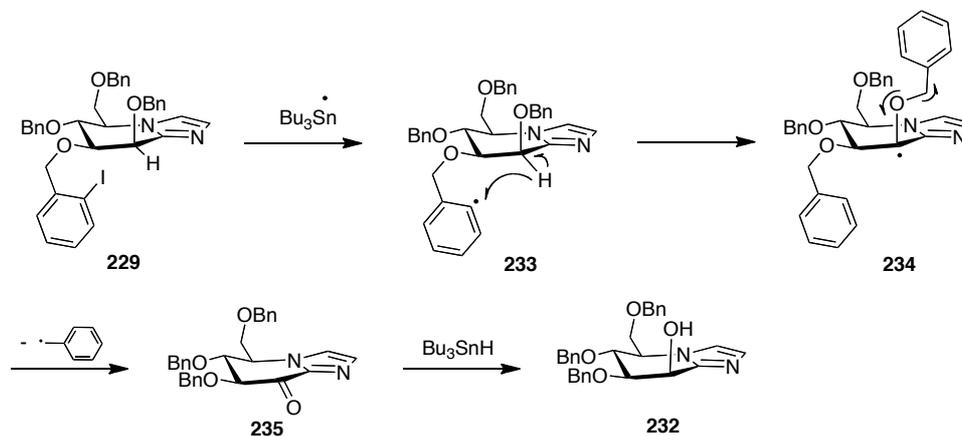


Schéma 52

Malgré tous nos efforts, force est de constater que la position 3 n'est pas facile à oxyder, que ce soit pour l'épimère glucose **146** ou pour l'épimère mannose **147**. Nous avons cherché, dans la littérature, des explications à cette difficulté, a priori surprenante, d'oxyder la position 3 de nos tétrahydropyridozoles et nous nous sommes aperçus que l'oxydation de composés β -

hydroxylactones ou encore de β -hydroxylactames était loin d'être triviale et avait, dans plusieurs cas, posé bien des problèmes avant que les conditions permettant l'oxydation de la fonction hydroxyle soient établies. Quelques exemples tirés de la littérature sont mentionnés ci-dessous.

Dans l'exemple ci-après (Schéma 53),¹⁶¹ seules les oxydations au chrome fournissent les produits désirés mais les rendements restent modestes.

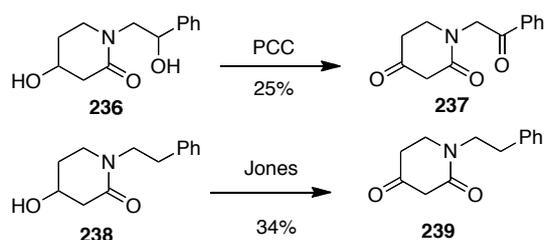


Schéma 53

Dans l'exemple présenté figure 33,¹⁶² les oxydations au PDC, TPAP/NMO, Jones, Collins et Swern ne donnent aucun résultat. Seules des traces de produit oxydé sont observées avec le periodinane de Dess-Martin en présence d'un équivalent d'eau.

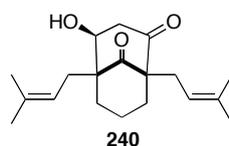


Figure 33

Dans le dernier cas présenté ci-dessous (Schéma 54),¹⁶³ c'est le periodinane de Dess-Martin qui permet d'oxyder la lactone β -hydroxylée, alors que sur des substrats similaires ces conditions ne permettent pas de transformer de manière satisfaisante les β -hydroxylactones en β -cétolactones.¹⁶⁴

¹⁶¹ a) Chang, D.; Feiten, H.-J.; Withlot, B.; Li, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2141 ; b) Möhrle, H.; Ottersbach, D. *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 109.

¹⁶² Pouplin, T.; Tolon, B.; Nuhant, P.; Delpéch, B.; Marazano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5117.

¹⁶³ Castonguay, R.; He, W.; Chen, A. Y.; Koshla, C.; Cane, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13758.

¹⁶⁴ a) Beck, B. J.; Aldrich, C. C.; Fecik, R. A.; Reynolds, K. A.; Sherman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12551 ; b) Sakai, N.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 998.

On peut aussi remarquer l'équilibre cétoénolique fréquemment observé pour ce type de structures.¹⁶⁵

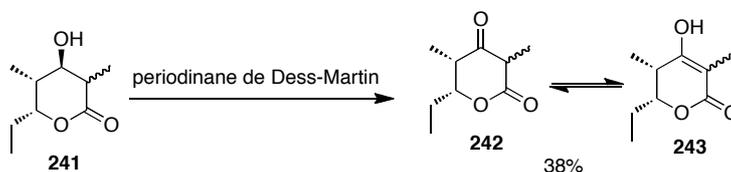


Schéma 54

De par ces exemples, il semblerait donc que ce soit la présence d'insaturations en β de l'hydroxyle (dans notre cas la présence de l'imidazole) qui gêne l'oxydation des composés. Le dernier exemple venant appuyer cette idée est le cas du dérivé de glycopyranose **244** (Schéma 55) qui n'a pas pu être oxydé malgré bon nombre de conditions testées.¹⁶⁶

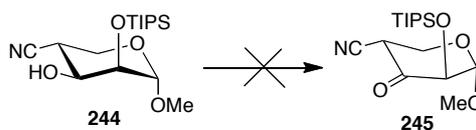


Schéma 55

La formation de l'éther d'énol acétylé **211** laisse tout de même penser que, même si elle est difficile à réaliser, l'oxydation en position 3 des glycoimidazoles est potentiellement envisageable. Les glycoimidazoles oxydés seraient probablement sous leur forme énol. Les composés oxydés **204** et **205** auraient pu servir de précurseurs aux dérivés fluorés **140** et **141**.

II.3.4 Accès aux dérivés glucose et mannose fluorés en position 3

Dans ce paragraphe, nous allons aborder l'approche de la synthèse des nouveaux glycoimidazoles fluorés **140** et **141** à partir des glycoimidazoles clés **146** et **147**.

¹⁶⁵ a) Barbier, P.; Schneider, F. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1218 ; b) Oh, H.-S.; Yun, J.-S.; Nah, K.-H.; H Kang, H.-Y.; Sherman, D. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3369 ; c) Luo, G.; Pieper, R.; Rosa, A.; Khosla, C.; Cane, D. E. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 995.

¹⁶⁶ Mohal, N.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 100.

II.3.4.1 Inversion de la configuration de la fonction hydroxyle en position 3 sur les substrats glycoimidazoles

Nous avons souhaité synthétiser des glycoimidazoles pour lesquels l'atome de fluor était en position équatoriale. A ce titre, il convenait dans un premier temps d'inverser la configuration de la fonction alcool en position 3 des substrats **146** et **147**. Pour ce faire, nous avons pensé à la réaction de Mitsunobu mais quel que soit l'isomère glucose ou mannose utilisé, la réaction n'a pas lieu¹⁶⁶ et seuls les produits de départ sont récupérés dans les bruts réactionnels. Nous avons alors envisagé de passer par des triflates intermédiaires qui, après réaction de substitution nucléophile, conduisent à des esters. Ceux-ci sont alors saponifiés pour donner les glycoimidazoles **246** et **247** (Schéma 56).

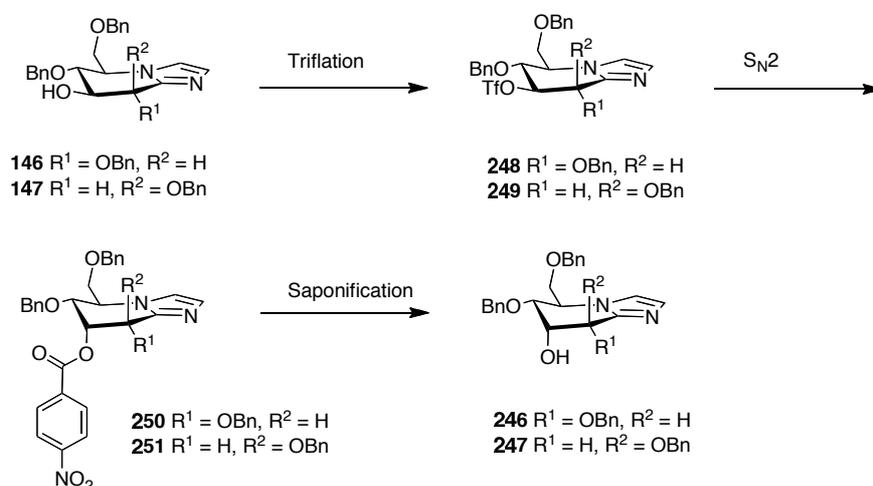
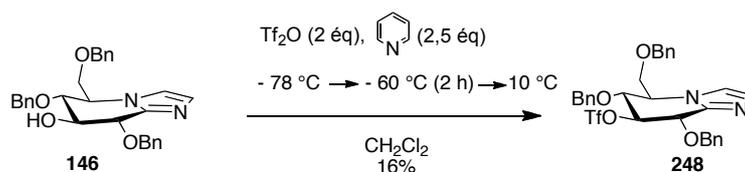


Schéma 56

Il existe plusieurs méthodes de triflation. Nous avons eu recours, en premier lieu, à l'anhydride triflique (Tf_2O) en présence de pyridine dans le dichlorométhane et les premiers tests ont été conduits sur l'épimère glucose (Schéma 57).

La réaction de formation de triflates, et en particulier la température à laquelle elle a lieu, est très substrat-dépendante. Dans notre cas, il a été constaté que la formation du triflate **248**, à partir de l'alcool **146**, n'avait pas lieu si la réaction était conduite entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et $-60\text{ }^\circ\text{C}$. En effet, la réaction peut commencer à basse température mais il faut ensuite que celle-ci augmente peu à peu pour que la formation du triflate se poursuive. La réaction a alors été réalisée en présence de 2 équivalents d'anhydride triflique et de 2,5 équivalents de pyridine et a été traitée à $10\text{ }^\circ\text{C}$. Dans ce cas, le triflate **248** a été isolé avec un rendement de 16%.



Au vu du rendement faible de la réaction, nous avons essayé d'optimiser cette réaction en modifiant notamment le nombre d'équivalents des réactifs de départ. En effet, nous avons envisagé la possibilité qu'une partie de l'anhydride triflique puisse venir réagir avec la partie imidazole ce qui nous a amenés à augmenter le nombre d'équivalents d'anhydride triflique. Soit dit en passant, on aurait pu penser que la réaction puisse avoir lieu sans pyridine, l'imidazole jouant le rôle d'activateur de l'anhydride triflique, mais il n'en est rien. Ensuite, le pH initial du milieu réactionnel étant de 6-7, nous pensions également qu'il fallait être en milieu plus basique pour former le triflate ce qui nous a amenés à augmenter le nombre d'équivalents de pyridine. Au final, malgré ces tentatives d'optimisation de la réaction, le rendement n'a pas été amélioré. Il est à noter que nous avons également vérifié que ce n'était pas l'activation de l'anhydride triflique par la pyridine qui posait problème puisqu'il y a bien précipitation du sel résultant de la réaction entre les deux entités (ou de Tf₂O avec l'imidazole), à basse température. L'alcool **146** ne semble donc pas assez nucléophile pour venir réagir avec l'ion trifluorométhanesulfonylpyridinium.

L'utilisation du réactif de Comins (*N*-(5-chloro-2-pyridyl)triflimide)¹⁶⁷ est un autre moyen de former les triflates. Cet agent de triflation est apparu pour la première fois en 1992 comme alternative au *N*-phényltriflimide qui présentait quelques désavantages, notamment dans la préparation de triflates de vinyle (temps de réaction long, formation de sous-produits). Dans notre cas, c'est la méthode qui va s'avérer la plus efficace pour obtenir les triflates **248** et **249** avec des rendements satisfaisants (Schéma 58). Dans les conditions optimisées, soit avec 1,2 équivalents de réactif de Comins et 1,2 équivalents de NaHMDS dans le THF ($c \approx 0,3 \text{ mol.L}^{-1}$), le glucoimidazole **248** et le mannoimidazole **249** sont obtenus respectivement avec des rendements de 75% et de 76%. Ces rendements sont donnés pour les produits purifiés car ces triflates sont tout à fait stables sur silice. Réussir, cette fois-ci, à générer les triflates avec des rendements satisfaisants pourrait s'expliquer par le fait que la partie imidazole ne serait pas modifiée en présence du réactif de Comins, en plus du fait que la nucléophilie de l'alcoolate est bien supérieure à celle de l'alcool.

¹⁶⁷ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299.

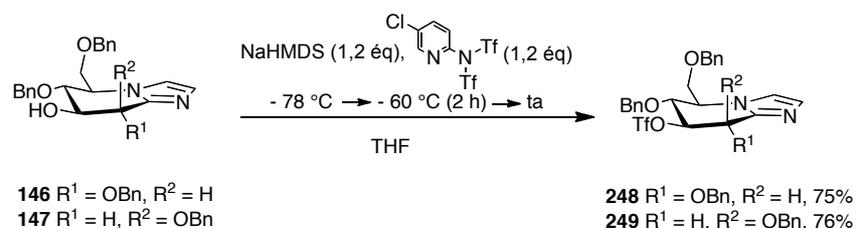


Schéma 58

Ayant préparé les triflates, la réaction de substitution a été envisagée pour conduire aux composés **250** et **251** (Schéma 59). Pour ce faire, l'ion *p*-nitrobenzoate, en léger excès, est formé *in situ* à partir de l'acide *p*-nitrobenzoïque et de carbonate de césium, dans le milieu contenant, soit le triflate **248**, soit le triflate **249**. Malheureusement, dans ces conditions, c'est le produit d'élimination **252** qui est principalement formé (44%). Nous avons alors modifié le protocole initial, en générant, dans un premier temps, l'ion *p*-nitrobenzoate puis en ajoutant le triflate en solution dans le DMF, goutte à goutte, au milieu réactionnel. Là encore, le produit d'élimination **252** est largement majoritaire.

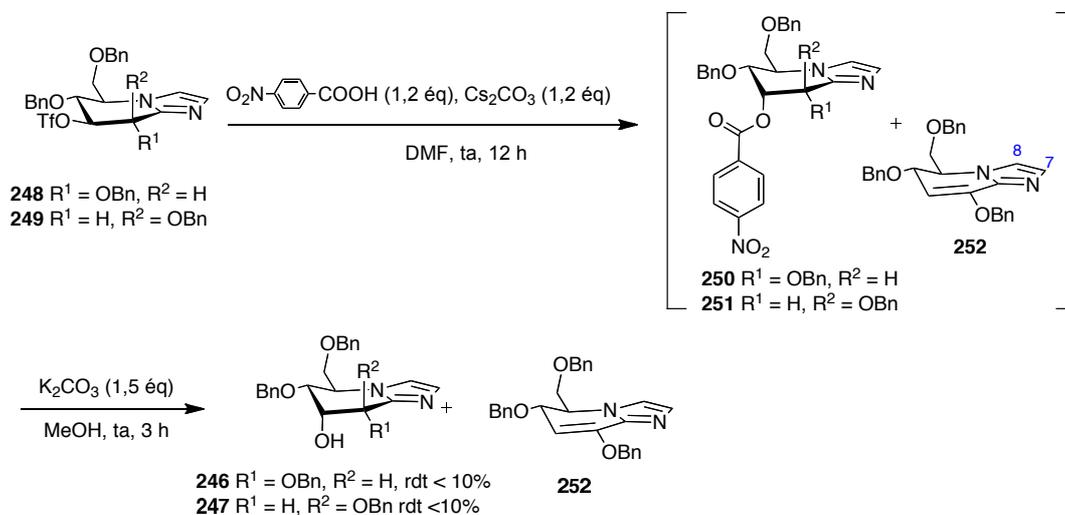


Schéma 59

La structure du composé d'élimination **252** est présentée sur le schéma 59. Comme il a été proposé précédemment avec le composé **211** (Schéma 43) nous pensons, là encore, que la double liaison est située entre les carbones C2 et C3. Nous nous sommes basés sur les données spectrales en comparant notamment les valeurs des déplacements chimiques notamment des carbones C3 ($\delta = 93,4$ ppm), C5 ($\delta = 58,9$ ppm) de la structure **252** à celles des composés précédemment isolés. Il y a également une corrélation NOE entre le proton H4 et les protons H6. La conjugaison de la double

liaison avec la double liaison C=N de l'imidazole influence aussi les valeurs des déplacements chimiques des protons de l'imidazole. Les valeurs pour H7 et H8 sont ici de 6,97 ppm et 7,12 ppm. Les signaux sont plus déblindés que si le système n'était pas conjugué. La valeur de δ pour C1 (139,0 ppm) va aussi dans ce sens. Enfin, nous avons comparé nos résultats avec ceux obtenus par Vasella qui avait lui aussi observé des produits d'élimination avec l'exemple du composé **253** (Figure 34), où la double liaison est cette fois-ci conjugué avec la fonction carbonyle du lactame.^{42a}

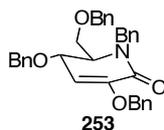


Figure 34

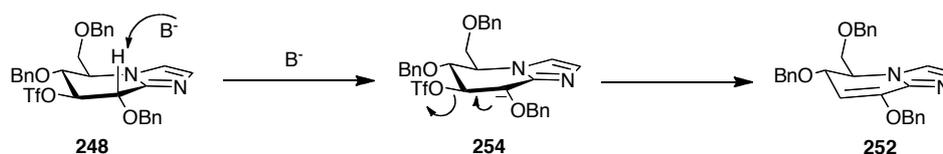
Nous avons décidé de changer de nucléophile. Ainsi, l'ion *p*-méthoxybenzoate plus nucléophile a été utilisé mais il n'a pas conduit à de meilleurs résultats ; de même l'utilisation d'acétate de césium,¹⁶⁸ n'a pas été satisfaisante. Nous avons ensuite eu recours au nitrite de potassium dont l'utilisation pour inverser des alcools secondaires en chimie des sucres a été décrite pour la première fois en 1983 par Dax.¹⁶⁹ Il est connu que des groupements voisins de type esters sont essentiels pour avoir une bonne réaction d'inversion, alors qu'avec des groupements benzyle ou benzylidène, un mélange de composés est la plupart du temps obtenu.¹⁷⁰ Nous voulions simplement voir si la réaction d'élimination pouvait être minimisée dans ces conditions mais, une fois de plus, cela n'a pas été le cas.

La réaction d'élimination est plus rapide que la substitution, sur ce type de substrat, quelles que soient les conditions essayées, et il nous a semblé que, malgré toutes les tentatives, les glycoimidazoles **246** et **247** ne pouvaient pas être préparés avec des rendements supérieurs à 10%. Nous avons alors repris les conditions avec l'acide *p*-nitrobenzoïque et cherché des explications à la réaction d'élimination observée. Le milieu étant relativement basique, une déprotonation en bêta du triflate puis une élimination de ce dernier (mécanisme E1cB) pourrait conduire au composé **252** comme l'indique le schéma ci-dessous (Schéma 60).

¹⁶⁸ a) Kruizinga, W. H.; Strijtveen, B.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4321 ; b) Huffman, J. W.; Desai, R. C. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 553 ; c) Hawrtluk, N.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8379.

¹⁶⁹ Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stütz, A. E. *Carbohydr. Res.* **1983**, *118*, C5.

¹⁷⁰ Dong, H.; Pei, Z.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3306.

Schéma 60 - Élimination du triflate pour l'isomère glucose **248**

Nous avons alors voulu utiliser une base plus faible que le carbonate de césium, à savoir le bicarbonate de césium, mais, là encore, le test n'a pas été très probant. Le dernier essai mené a consisté à travailler en excès d'acide *p*-nitrobenzoïque. Ainsi, nous avons alors pu constater qu'en présence de 2,5 équivalents de cet acide et de 1,2 équivalents de carbonate de césium, il n'y avait pas élimination en série glucose, ce qui a permis d'améliorer le rendement. A partir du triflate **248**, la réaction de substitution suivie de l'hydrolyse au carbonate de potassium dans le méthanol permet d'obtenir le glucoimidazole **246** avec un rendement de 23%. Passant d'une relation *trans* où les protons H2 et H3 sont tous deux en position axiale à une relation *cis* où seul le proton H3, est en position équatoriale, on constate une diminution de la constante de couplage $J(2,3)$ qui passe de 7,4 Hz à 4,1 Hz. De plus, pour le glucoimidazole **246**, du fait de la position axiale de la fonction hydroxyle le carbone C3 est moins déblindé par rapport au glucoimidazole **146** (66,4 contre 74,8 ppm) et l'on a un effet γ sur l'atome de carbone C5 (55,7 contre 58,4 ppm).¹²⁶

En série mannose, même dans les conditions décrites précédemment, nous observons encore un peu de produit d'élimination **252** et augmenter la quantité d'acide n'est pas bénéfique (protonation de la partie imidazole notamment). Au final, le mannoimidazole **247** est préparé avec un rendement de 22% (Schéma 61). Les données spectroscopiques pour le composé **247** nous indiquent qu'il y a bien eu inversion de configuration. La constante de couplage $J(2,3)$ passe de 2,8 Hz pour le mannoimidazole **147** à 4,1 Hz pour le mannoimidazole **247** ce qui témoigne du passage d'une relation *cis* à une relation *trans* pour les protons qui se trouvent alors tous les deux en position équatoriale. En ce qui concerne les valeurs des déplacements chimiques, comme dans le cas du glucoimidazole **246**, la fonction hydroxyle en position axiale fait que le signal du carbone C3 sort à des champs plus forts que lorsque le substituant est en position équatoriale (67,8 ppm contre 75,3 ppm) et l'on constate une fois de plus l'effet γ sur l'atome de carbone C5 (55,9 contre 59,2 ppm).

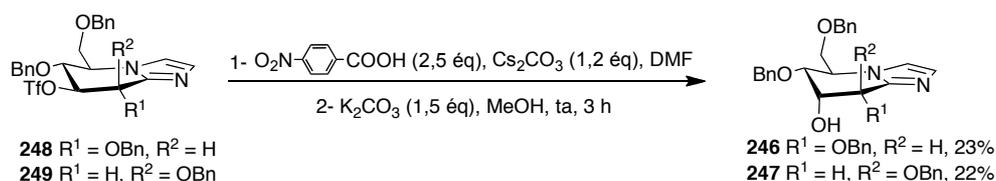


Schéma 61

Remarque : l'élimination des triflates est un problème récurrent en chimie des sucres et de ses dérivés qu'ils soient en position équatoriale^{42a} ou en position axiale.¹⁷¹ Ces espèces, relativement sensibles, peuvent d'ailleurs s'éliminer aussi bien dans des conditions basiques que neutres.¹⁷¹

Ayant préparé les glycoimidazoles **246** et **247** avec la fonction hydroxyle inversée en position 3, l'étape suivante est la fluoration de ces molécules, détaillée dans le prochain paragraphe.

II.3.4.2 Fluoration en position 3 des nouveaux glycoimidazoles

L'introduction d'un atome de fluor sur un composé organique modifie fortement ses propriétés physiques, chimiques et biologiques.¹⁷² Les composés organofluorés et notamment les composés osidiques fluorés intéressent fortement l'industrie et la médecine¹⁷³ et, à ce titre, plusieurs agents de fluoration ainsi que des méthodologies ont vu le jour au fil des années.¹⁷⁴ En chimie des sucres, le DAST (diéthylaminotrifluorure de soufre)¹⁷⁵ est très vite apparu comme un agent de fluoration très pratique¹⁷⁶ et est encore utilisé à l'heure actuelle. En particulier, il existe dans la littérature de nombreux exemples de fluoration de glycosides en position 3,¹¹¹ ce qui peut porter à croire que la réaction de fluoration des glycoimidazoles **246** et **247** (Schéma 62) devrait être relativement aisée.

Effectivement en série glucose, la réaction a lieu pratiquement sans encombre et fournit le 3-désoxy-3-fluoro-glucoimidazole **255** avec un rendement de 46%, qui reste cependant modeste (Schéma 62). Par contre, dans le cas du mannoimidazole **247**, nous avons simplement réussi à détecter des traces de produit de fluoration en LC-MS (Schéma 62). Le composé **256** n'a jamais été isolé en quantité raisonnable pour pouvoir l'engager dans la dernière étape d'hydrogénolyse. La réaction est beaucoup plus complexe et, dans le brut réactionnel, l'alcool initial est toujours retrouvé en mélange avec d'autres composés.

¹⁷¹ a) McAuliffe, J. C.; Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 203 ; b) McAuliffe, J. C.; Stick, R. V.; Matthew, D.; Tilbrook, G.; Watts, A. G. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 91 ; c) Stick, R. V.; Matthew, D.; Tilbrook, G.; Williams, S. J. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 895 ; d) Kim, S.-H.; Augeri, D.; Yang, D.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1766.

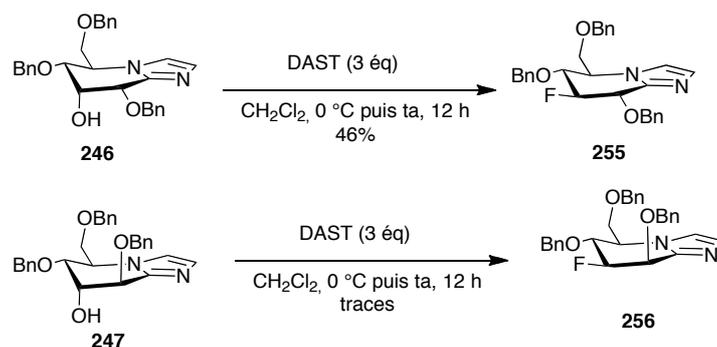
¹⁷² a) Filler, R.; Kobayashi, Y. *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*; Elsevier ed. Amsterdam, **1982** ; b) Smart, B. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1555 ; c) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Biorganic Chemistry*; Wiley ed. New York, **1991**.

¹⁷³ Hiyama, T.; Kanie, K.; Kusumoto, T.; Morizawa, Y.; Shimizu, M. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*; Springer ed. Berlin, **2000**.

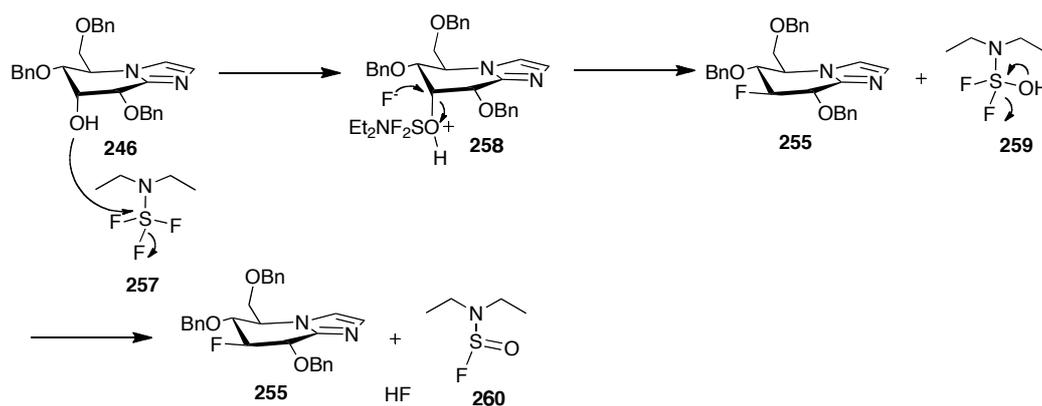
¹⁷⁴ a) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, 2561 et références citées.

¹⁷⁵ Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.

¹⁷⁶ a) Mietchen, R.; Defaye, J. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 1 ; b) Hudlicky, M. *Org. React.* **1988**, *35*, 513 ; c) Dax, K.; Albert, M.; Ortner, J.; Paul, B. *J. Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 47.



Le mécanisme de la réaction est proposé sur le schéma 63. L'attaque de la fonction hydroxyle du glucoimidazole **246** sur le DAST conduit à l'intermédiaire **258** et libère un ion fluorure qui vient attaquer l'intermédiaire **258** pour conduire au 3-désoxy-3-fluoro-glucoimidazole **255** et à l'espèce **259** qui se décompose en diéthylaminoflurosulfoxyde **260** en libérant de l'acide fluorhydrique.



L'atome de fluor se trouve donc en position équatoriale. Sur les spectres RMN, plusieurs signaux caractéristiques de l'incorporation de l'atome de fluor en cette position sont identifiables. Ainsi, le signal du proton H3 se présente sous forme de triplet dédoublé avec des constantes de couplage $J = 50,7$ Hz et $8,3$ Hz et celui du proton H4 est observable sous forme de quadruplet avec une constantes de couplage $J = 8,3$ Hz, ce qui est conforme aux valeurs de la littérature lorsque l'atome de fluor est en position équatoriale,¹⁷⁷ et l'on retrouve les constantes d'environ 8 Hz caractéristiques des protons en position axiale sur le cycle à six chaînons. On note aussi la constante

¹⁷⁷ Jackman; Sternhell *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in organic chemistry*; Pergamon Press ed., 1969.

de couplage $J = 183$ Hz entre l'atome de fluor et le carbone C3 dont le déplacement chimique est plus fort que celui observé pour la molécule non fluorée (96,1 ppm pour la molécule fluorée **255** contre 67,8 ppm pour le composé **246**). Les valeurs de constantes de couplage $J = 18,8$ Hz et 8,3 Hz obtenues pour le proton H2 diffèrent un peu plus par rapport à ce qui est décrit dans la littérature pour des sucres plus classiques. Ceci est probablement due à la distorsion de la molécule en raison de la fusion avec l'imidazole et va être rencontré à nouveau dans la suite du manuscrit.

La différence de réactivité entre les séries glucose et mannose pourraient être due à des interactions de torsion et électrostatiques avec le groupement OBn axial, dans le cas du mannoimidazole **247**, lors de l'attaque du nucléophile.

Il n'est pas rare que les réactions de fluoration posent problème en chimie des sucres. En effet, dans la littérature, il existe des cas où la fluoration au DAST n'a pas pu avoir lieu et pour lesquelles il est invoqué, ou non, des raisons qui permettent d'expliquer les résultats expérimentaux.¹⁷⁸ En outre, il n'est pas rare d'avoir des réactions de réarrangements.^{178c,179} Il est à noter que nous avons aussi observé des traces de produits d'élimination.¹⁸⁰ En conclusion, ce serait donc des réactions de dégradation et de réarrangements qui pourraient rendre compte des résultats obtenus avec le mannoimidazole **247** et l'isomère glucose **246**.

Pour terminer la synthèse du glucoimidazole **140'**, nous avons engagé le 3-désoxy-3-fluoro glucoimidazole **255** dans une réaction d'hydrogénolyse (Schéma 64) qui a fourni le 3-désoxy-3-fluoro glucoimidazole déprotégé **140'** sous forme de sel avec l'acide acétique et avec un rendement de 85%.

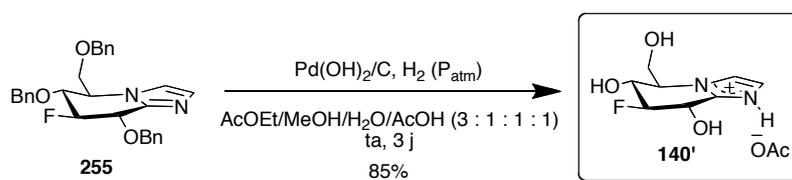


Schéma 64

¹⁷⁸ a) Hultin, P. G.; Buffie, R. M. *Carbohydr. Res.* **1999**, 322, 14 ; b) Tsuchiya, T. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 91 ; c) Yang, S. S.; Beattie, T. Y.; Shen, T. Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5517.

¹⁷⁹ a) Vera-Ayoso, Y.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Carmona, A. T.; Gomez-Guillen, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, 15, 429 ; b) Castillon, S.; Dessinges, A.; Faghih, R.; Luckacs, G.; Olesker, A.; Thang, T. T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4913 ; c) Nicolaou, K. C.; Ladduwahetty, T.; Randal, J. L.; Chucholowsky, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2466.

¹⁸⁰ Subotkowski, W.; Friedrich, D.; Weiberth, F. *Carbohydr. Res.* **2011**. DOI: 10.1016/j.carres.2011.07.019.

II.3.4.3 Autre voie envisagée pour accéder aux composés 3-désoxy-3-fluoro en série glucose et mannose

La réaction d'inversion de l'alcool en position 3 ne donnant pas de résultats très satisfaisants lorsqu'elle est réalisée avec les substrats glycoimidazoles, nous avons étudié, en parallèle, une deuxième voie (Schéma 65) qui devait, aussi, nous permettre d'obtenir les produits désirés. Il y avait toujours la possibilité de reprendre la synthèse avec l'épimère en 3 du diacétone D-glucose mais celui-ci est beaucoup plus onéreux que le diacétone D-glucose (5 g, 230,40 euros contre 25 g, 44 euros, Sigma-Aldrich®). Nous avons donc juste préféré faire la réaction d'inversion de la fonction hydroxyle en position 3 plus en amont dans la synthèse (Schéma 65).

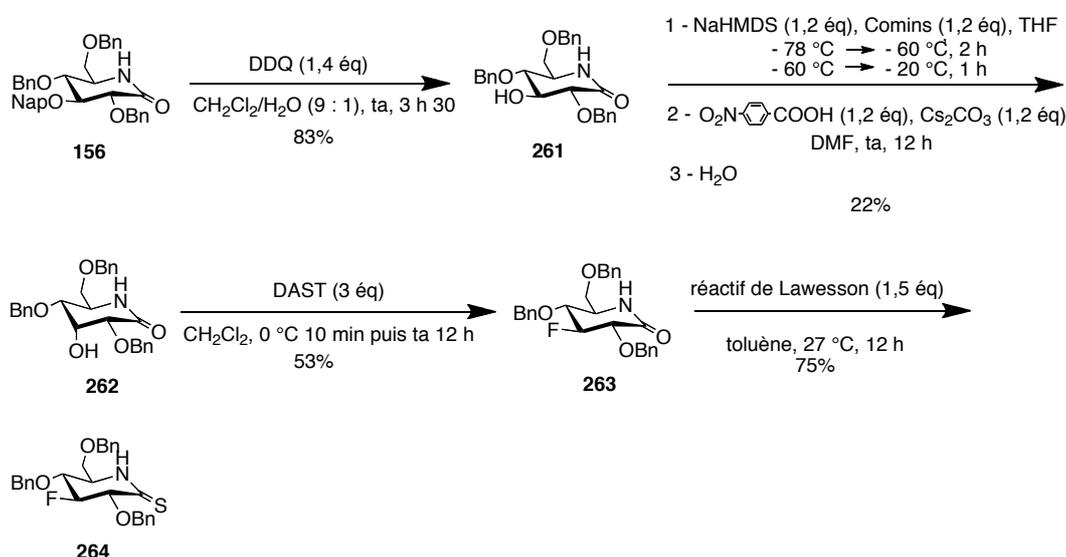


Schéma 65

Ainsi, nous avons repris la synthèse jusqu'au lactame **156** puis déprotégé la fonction hydroxyle en position 3 par clivage oxydatif au DDQ pour obtenir **261** avec un rendement de 83%. Cette fois-ci, 1,5 équivalents de DDQ au lieu de 3 équivalents suffisent pour la déprotection qui ne pose pas de problème. La conversion est totale ce qui nous conforte dans l'idée que le problème de déprotection (faibles taux de conversion et faibles rendements) vient bien de la partie imidazole des glycoimidazoles. En effet, des phénomènes de π -stacking entre l'hétérocycle azoté et le DDQ doivent empêcher la réaction d'avoir lieu correctement. L'étape suivante est la réaction d'inversion de l'alcool. La réaction de Mitsunobu (au DEAD et au DIAD) n'ayant pas donné de résultats satisfaisants (produit initial retrouvé), nous avons eu recours à la méthode de triflation au réactif de Comins qui avait fait ses preuves avec les glycoimidazoles **146** et **147**. Le triflate intermédiaire n'a, cette fois-ci, pas été isolé et, après traitement aqueux de la réaction d'inversion à l'acide *p*-nitrobenzoïque, nous

accédons directement au β -hydroxylactame **262** avec un rendement de 22% sur 3 étapes. La constante de couplage $J(2,3) = 3,1$ Hz par rapport à une valeur de 9,0 Hz quand la fonction hydroxyle est en position équatoriale, de même que le signal moins déblindé du carbone C3 de la molécule **262** sont bien caractéristiques d'une inversion de configuration en position 3. On note également l'effet γ en C5 (52,3 ppm pour le composé **262** contre 54,3 ppm pour la molécule **261**)

L'étape de fluoration au DAST fournit le dérivé fluoré **263** avec un rendement de 53% (Schéma 65). Il est à noter que la réaction doit avoir lieu dans des conditions relativement diluées pour être satisfaisante ($c \approx 0,06$ mol.L⁻¹). Comme précédemment (§II.3.4.2), le signal du proton H3 est sous forme de triplet dédoublé avec des constantes de couplage $J = 50,7$ Hz et 8,3 Hz et la constante de couplage $J = 187$ Hz entre l'atome de fluor et le carbone C3 avec un déplacement chimique à champ plus faible par rapport à la molécule non fluorée (95,4 ppm pour la molécule fluorée **263** contre 67,4 ppm pour le composé **262**).

La réaction de thionation se fait également dans les mêmes conditions que précédemment et conduit au β -fluorothiolactame **264** avec un rendement de 75% (Schéma 65). L'étape suivante est la réaction avec le diméthylacétal de l'aminoacétaldéhyde suivie de la cyclisation intramoléculaire des amidines intermédiaires en milieu acide qui doit conduire aux glycoimidazoles épimères en 2. En utilisant les mêmes conditions que précédemment (§ II.3.1.3), nous n'avons cependant pas obtenu les composés escomptés et, en CCM, une multitude de spots sont visibles. Parmi les composés formés, l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **265** a pu être isolée avec un rendement de 16% (Schéma 66). Une telle structure est proposée de par l'interprétation des données spectroscopiques et leur comparaison avec celles de la littérature pour ce type de squelette hétérocyclique. Nous reviendrons dans la suite du manuscrit sur le mécanisme de formation de cette espèce.

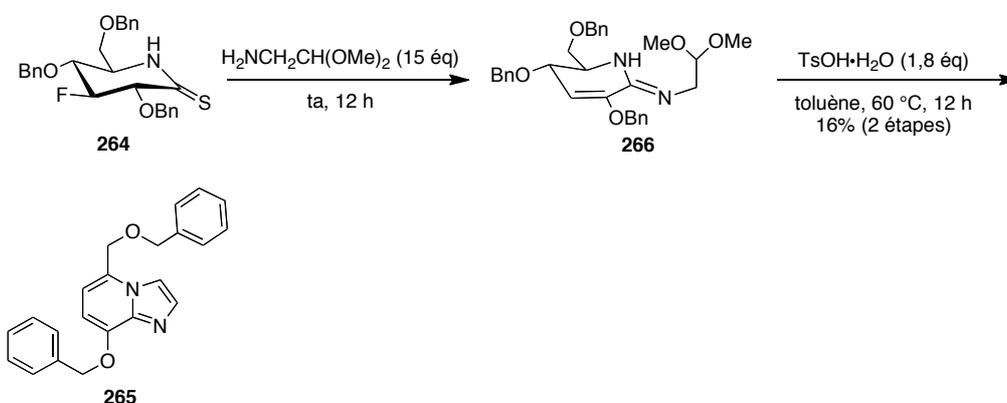


Schéma 66

Nous avons alors repris la réaction et analysé le brut réactionnel issu de la première étape d'addition du diméthylacétal de l'acétaldéhyde sur le β -fluorothiollactame **264** pour savoir si cette étape posait déjà problème. Nous nous sommes alors aperçu que le produit qui se formait à ce niveau était en fait le dérivé **266** (Schéma 66) qui résultait non seulement de la réaction d'addition souhaitée mais également de l'élimination de l'atome de fluor. L'élimination fait intervenir le proton H2 car celui-ci étant en alpha de la double liaison C=N de la fonction amidine, il est plus labile que le proton H4. Ceci est par exemple corroboré par la multiplicité de ce dernier proton qui est un doublet dédoublé ($J = 5,8 ; 2,2$ Hz). Si la double liaison avait été entre les atomes de carbone C3 et C4 la multiplicité pour le proton H2 aurait simplement été différente (doublet).

Le mécanisme suivant est proposé pour la formation du bicyclic **265** (Schéma 67). La protonation de l'espèce **266** entraîne la cyclisation en imidazole et conduit à l'éther d'énol **268** qui, après élimination d'alcool benzylique, fournit la molécule **265**. Celle-ci semble également le plus en accord avec les valeurs des données spectrales. On peut, par exemple, comparer les valeurs obtenues pour les δ des protons H3 et H4 avec celles obtenues pour le composé **269** décrit dans la littérature (Figure 35).¹⁸¹ Le groupement alkoxy sur l'aromatique a un effet sur le déplacement chimique du proton H3 en ortho (blindage) et peu d'effet sur le proton H4. Dans le cas du régioisomère possible (élimination du groupement OBn en position 2), le déplacement chimique du proton H2 aurait été de l'ordre de 7,5 ppm ce qui n'est pas observé dans notre cas.

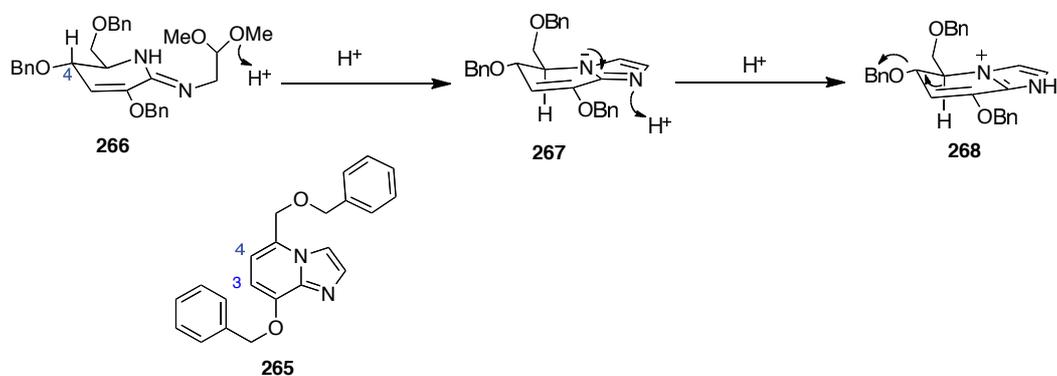


Schéma 67

¹⁸¹ a) Tomoda, H.; Hirano, T.; Saito, S.; Mutai, T.; Araki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1327 ; b) Ikemoto, T.; Wakimasu, M. *Heterocycles* **2001**, *55*, 99.

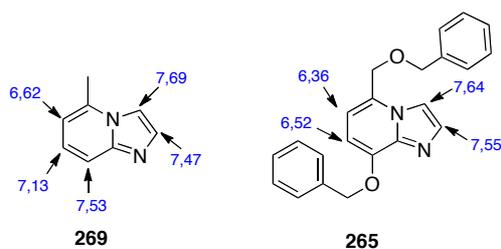


Figure 35

Comment expliquer la formation du composé **266** ? La réaction ayant lieu avec le diméthylacétal de l' aminoacétaldéhyde comme solvant, on peut alors supposer que les amidines intermédiaires **270** et **271** se forment puis que le milieu soit suffisamment basique pour qu'il y ait déprotonation en α de l'amidine et élimination du fluor *via* un mécanisme E1cB. Il faut noter que l'ion fluorure est un très bon groupement partant dans les conditions d'un mécanisme E1cB.¹⁸² Les amidines intermédiaires peuvent aussi être sous leurs formes tautomères où la double liaison est endocyclique. Dans ce cas, on peut écrire des formes demi-chaises et envisager la possibilité d'élimination d'une molécule de HF (Schéma 68). De telles éliminations ont parfois été décrites dans la littérature.^{178,179}

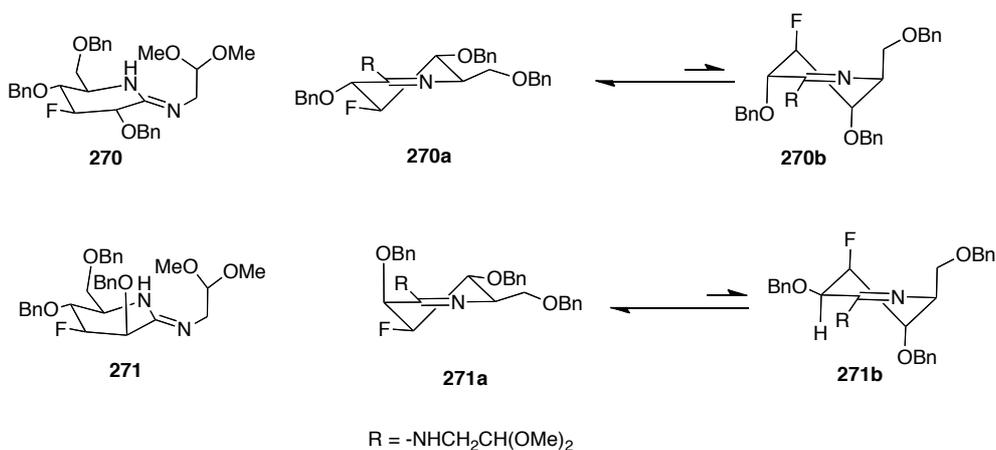
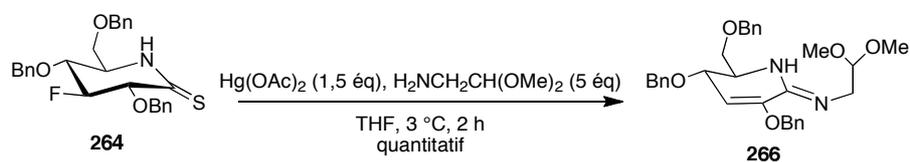


Schéma 68

Le β -fluorothiolactame **264** n'est pas très réactif. Pour cette raison, 15 équivalents de diméthylacétal de l' aminoacétaldéhyde ont été utilisés, ce qui a pu être néfaste. Afin de revenir à des conditions plus "standard", c'est-à-dire de diminuer la quantité de l'amine, il était, entre autres, possible soit de passer par le dérivé séléncarbonylé plus réactif, soit d'activer le thiolactame.^{42a}

¹⁸² Saunders, W. H. J.; Cockerill, A. F. *Mechanism of Elimination Reactions*; Wiley-Interscience, 1973.

Nous avons préféré tout d'abord testé cette deuxième option et la réaction a été menée dans le THF, à 3 °C, en utilisant l'acétate de mercure pour activer le β -fluorothiolactame **264** (Schéma 69). Malheureusement, même dans ces conditions, il y a formation du composé **266**.



La différence de réactivité entre le thiolactame **162** (portant le ONap en position 3) et le β -fluorothiolactame **264** est telle qu'envisager la cyclisation en glycoimidazole à partir du composé fluoré ne s'est, en fait, pas révélée fructueuse. A ce niveau, nous aurions pu utiliser l'alcool inversé **262** (Schéma 65) et le reprotéger par le groupement Nap jusqu'à l'étape de cyclisation en glycoimidazole qui pose problème lorsque les thiolactames sont fluorés. Après la cyclisation en glycoimidazoles, nous aurions enlevé le groupement Nap et utilisé le DAST pour essayer d'obtenir les produits désirés. Cette stratégie ne nous semblait pas très élégante, d'autant plus qu'il aurait fallu protéger la fonction lactame du dérivé **262**. Nous n'avons donc pas poursuivi nos recherches dans ce sens.

II.3.5 Conclusion

Dans cette partie, nous avons pu constater la réactivité tout à fait singulière de la position 3 des glycoimidazoles. Elle est énormément modifiée par l'hétérocycle, et ceci ne nous a, d'ailleurs, pas permis d'avoir accès à tous les composés initialement prévus, notamment les composés **204** et **205** oxydés en position 3, bien que l'éther d'énol acétylé **211** soit très intéressant. Oxyder les glycoimidazoles **246** et **247** (Schéma 56) aurait peut-être pu être une solution car, possédant la fonction hydroxyle en position axiale, la réactivité de ces molécules était peut-être différente. Nous avons, cependant, réussi à synthétiser les glycoimidazoles **140'**, **136'** et **137'** (Figure 36) avec des rendements respectifs de 1%, 2%, 1%, en 17 étapes pour le composé 3-désoxy-3-fluoro et en 15 étapes pour les composés 3-désoxy. Les rendements faibles témoignent bien de la difficulté de les préparer.

II.4 Influence de la modification de la position 3 des 3-déoxy-gluco-, 3-déoxy-mannoimidazoles et du 3-déoxy-3-fluoro-glucoimidazole

Ayant synthétisé les composés **136'**, **137'** et **140'**, le tableau 5 récapitule les valeurs des déplacements chimiques en RMN ^1H et ^{13}C .

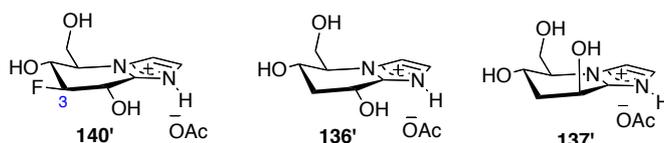
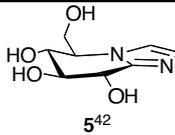
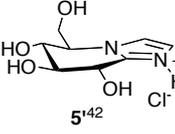
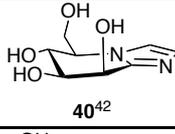
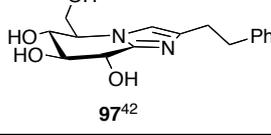
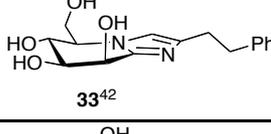
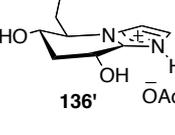
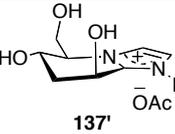
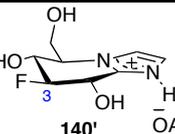


Figure 36

	<i>H-C(2)</i>	<i>H-C(3)</i>	<i>H-C(4)</i>	<i>H-C(5)</i>	<i>H-C(6)</i>
	4,79	2,45 ; 2,05	4,03	4,18	3,99 ; 3,85
	63,3	37,8	64,8	65,8	62,6
	4,91	2,20	4,36	3,87	4,06 ; 3,87
	62,2	38,0	64,5	64,7	63,3
	4,79	4,56	4,13	3,94	4,21 ; 3,99
	68,1	97,3	67,5	61,5	60,7

Tableau 5 - Récapitulatif des valeurs de déplacements chimiques des protons et carbones du cycle à six chaînons pour les composés **136'**, **137'** et **140'**

On pouvait se demander si la modification de la position 3 des glycoimidazoles avait eu une influence sur la conformation des molécules. Il est très intéressant alors de regarder les constantes de couplage J_{vicinal} des composés **140'**, **136'** et **137'** car ceci renseigne sur les conformations adoptées par les molécules. Le tableau 6 permet de comparer les nouvelles molécules synthétisées aux glycoimidazoles **5**, **5'** et **40** ainsi qu'aux composés substitués sur l'imidazole **97** et **33** qui comptent aujourd'hui parmi les inhibiteurs de glycosidases les plus puissants. Il convient cependant d'être prudent sur les conclusions car les constantes de couplage vicinales dépendent en particulier de l'électronégativité des substituants.¹⁷⁷

	$J(2,3'_{ax})^a$	$J(2,3'_{eq})$	$J(3'_{ax},4)$	$J(3'_{eq},4)$	$J(4,5)$	$J(5,6)$	$J(5,6')$
	8,7	/^b	9,7	/^b	9,0	2,5	2,5
	9,0	/^b	10	/^b	8,7	3,0	1,5
	3,7	/^b	8,4	/^b	6,1	4,2	3,1
	7,8	/^b	8,1	/^b	8,7	/^c	1,9
	3,7	/^b	9,3	/^b	7,8	5,3	2,5
	7,2	5,7	7,2	3,1	8,7	5,4	4,3
	5,4	5,4	5,4	4,5	7,4	/^d	/^d
	8,2	/^b	8,2	/^b	9,4	/^c	3,8

^a les constantes de couplage sont exprimées en Hz ; ^b n'existe pas ; ^c non déterminé ; ^d multiplet pour H5

Tableau 6 - Tableau récapitulatif des valeurs de constantes de couplages entre les protons pour les composés **136'**, **137'** et **140'**

En version glucose, on peut tout d'abord dire que, pour les glucoimidazoles **136'** et **140'**, les constantes de couplage J sont plus petites que pour les composés **5** ou **5'** non substitués. La modification de la position 3 a donc une incidence sur la conformation des glycoimidazoles qui sont donc plus aplatis par rapport à la conformation demi-chaise du glucoimidazole **5**. De plus, ces valeurs se rapprochent des valeurs du glucoimidazole **97** avec la chaîne phénéthyle, ce qui est encourageant pour leur potentiel inhibiteur de glycosidases. Il est aussi intéressant de noter que les constantes J obtenues pour les composés 3-désoxy **136'** et 3-désoxy-3-fluoro **140'** sont comparables, ce qui signifie

qu'à l'état liquide les deux composés doivent adopter des conformations similaires. Ceci peut alors tout à fait être mis en relation avec des travaux publiés en 2010 par l'équipe de Serianni¹⁸³ qui a pu constater, cette fois-ci à l'état solide, que la désoxygénation et la fluoration en position 3 entraînaient des distorsions de cycle similaires sur les substrats **272** et **273** (Figure 37) vers la conformation B_{1,4}.

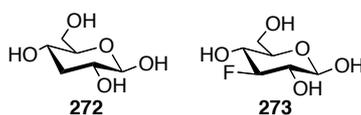


Figure 37

En version mannose, on peut également affirmer que la désoxygénation en 3 pour le composé **137'** a affecté la conformation du cycle et que celui-ci s'est modifié. Il est intéressant de constater que la constante $J(2,3'_{ax})$ pour le couplage entre les protons H2 et H3'_{ax} de 5,4 Hz est plus grande que pour les mannoimidazoles **40** et **33** pour lesquels elle vaut 3,7 Hz. A l'inverse, la constante $J(3'_{ax},4)$ de 5,4 Hz est plus petite pour le nouveau mannoimidazole **137'** que pour les deux autres composés **40** et **33** ($J(3'_{ax},4)$ respectivement de 8,4 et 9,3 Hz).

II.5 Conclusion et Perspectives

La préparation de glycoimidazoles possédant en position 3 un autre groupement fonctionnel que la fonction hydroxyle n'était jusqu'alors pas décrite dans la littérature. Travailler sur cette position, lorsque l'imidazole est en place, n'est pas une chose facile, car la réactivité est grandement modifiée de par la fusion avec l'hétérocycle azoté. Nous avons pu aussi constater, avec le β-fluorothiolactame **264** (Schéma 65), qu'introduire les nouvelles fonctions plus en amont dans les synthèses n'était pas forcément la meilleure solution. Malgré ces difficultés synthétiques, il a été intéressant de constater que la modification de la position 3 a bien eu une influence sur la géométrie des molécules. N'ayant pas obtenu de composés cristallins, nous n'avons pas de structures aux rayons X pour donner une conformation à l'état solide aux molécules synthétisés mais des tests sont actuellement effectués, à l'université de York par l'équipe du Professeur Gideon Davies pour poursuivre les investigations et notamment déterminer l'activité biologique des composés.

¹⁸³ Zhang, W.; Oliver, A. G.; Serianni, A. S. *Acta Crystallogr.* **2010**, C66, 557.

Enfin, il pourrait être intéressant d'introduire une partie "aglycone" sur ces substrats (Figure 38) et notamment la chaîne phénéthyle *via* un couplage de Sonogashira sur des glycoimidazoles iodés pour augmenter l'affinité de ces substrats pour les glycosidases.

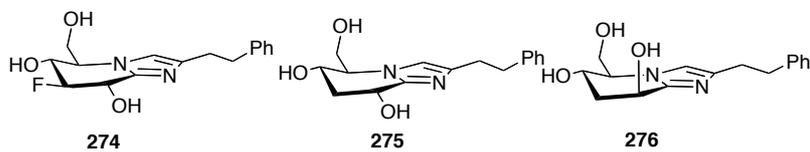


Figure 38

**PARTIE 2 Préparation et utilisation en synthèse de
glutaconaldéhydes oxydés en position 2 et de *N*-
acylaminopentadiénals**

Chapitre I

Chapitre I. Les aminopentadiénals dans les hypothèses de biogenèse des alcaloïdes d'origine marine de la famille des manzamines

I.1 Les alcaloïdes de la famille des manzamines

I.1.1 Généralités

Les organismes marins¹⁸⁴ et les éponges¹⁸⁵ sont une source considérable de métabolites secondaires aux structures plus ou moins complexes et remarquables. Les éponges de l'ordre des *Haploscleridae*, qui nous intéresse ici plus particulièrement, illustrent cette idée et renferment, parmi les nombreux dérivés des 3-alkylpyridines ou 3-alkylpipéridines, les composés de la famille des manzamines.

C'est en 1986 que l'équipe de Higa extrait pour la première fois la manzamine A d'une éponge marine du genre *Haliclona* près d'Okinawa au Japon.¹⁸⁶ Cet alcaloïde marin est le plus connu et le plus étudié de cette série.¹⁸⁷ Il est d'ailleurs devenu le chef de file de la famille qui porte désormais son nom et qui n'a cessé dès lors de s'agrandir.¹⁸⁸

Quelques représentants de la famille des manzamines illustrent ici (Figure 39) l'extraordinaire diversité structurale de ces composés qui possèderaient une origine commune.

¹⁸⁴ Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.-P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 196 et revues annuelles précédentes.

¹⁸⁵ Baker, B. J. *Alkaloids : chemical and biological perspectives*; Pergamon Press, Elsevier Science ed.; Pelletier, S. W.: Oxford, U.K, **1996**, 358.

¹⁸⁶ Sakai, R.; Higa T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404.

¹⁸⁷ Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6201. (revue sur les différentes stratégies de synthèse)

¹⁸⁸ a) Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M.; *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 3 ; b) Tsuda, M.; Kobayashi, J.; *Heterocycles* **1997**, *46*, 765 ; c) Andersen, R. J.; Van Soest, R. W. M.; Kong, F. *Alkaloids : chemical and biological perspectives*; Pergamon Press, Elsevier Science ed.; Pelletier, S. W.: Oxford, U. K, **1996**, 301 ; d) Crews, P.; Cheng, X.-C.; Adamczeski, M.; Rodriguez, J.; Jaspars, M.; Schmitz, F. J.; Traeger, S. C.; Pordesimo, E. O.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13567 ; e) Rodriguez, J. *Studies in Natural Products Chemistry (Bioactive Natural Products) Part E*; Elsevier ed.; Atta-ur-Rahman, **2000**; Vol. 24, 573.

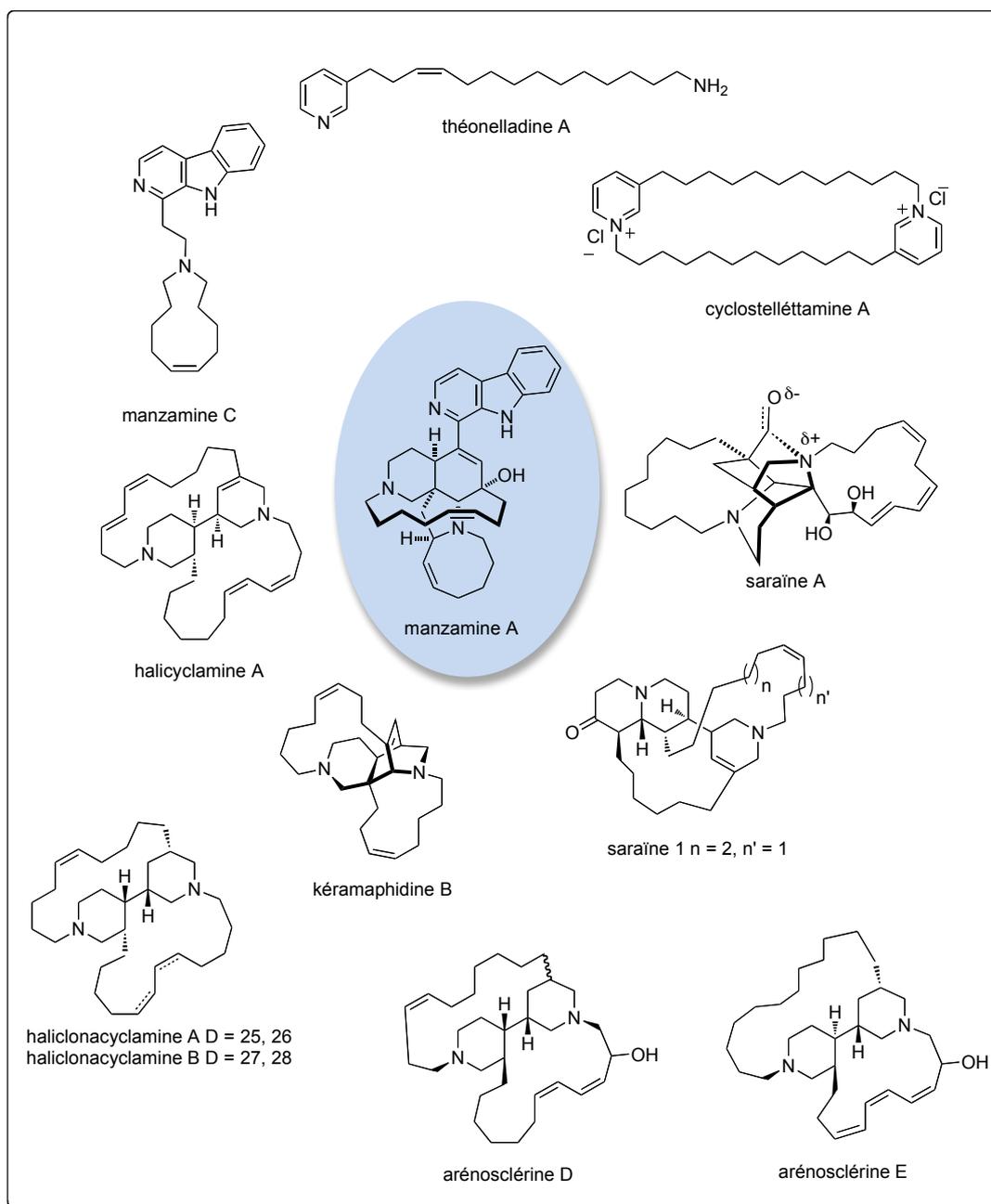


Figure 39

Revenons quelques instants sur certains composés de la famille des manzamines (manzamine A, halicyclamines et saraïnes), avant de détailler les hypothèses de biogenèse proposées à ce jour, à savoir celle de Baldwin et Whitehead ainsi que celle de Marazano.

I.1.2 La manzamine A

Comme évoqué précédemment, la manzamine A (Figure 39) a été isolée en 1986 par Higa. Sa structure a été confirmée par diffraction des rayons X de son chlorhydrate. Selon un brevet paru en 2004¹⁸⁹ cette molécule très élaborée serait produite par des actinomycètes qui vivent en symbiose avec les éponges. Parmi ses activités biologiques, il est à noter qu'elle possède une forte activité antitumorale (tests *in vitro* : $CI_{50} = 0,07 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ sur les cellules P388 de souris leucémiques). On lui confère également une activité inhibitrice *in vivo* de *Plasmodium berghei* chez la souris¹⁹⁰ et l'équipe d'Hamann a reporté l'inhibition *in vitro* de *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁹¹ Enfin, elle présente aussi une activité anti-inflammatoire et, jusqu'à ce jour, une faible toxicité pour l'homme.¹⁹²

Outre ses activités biologiques, la manzamine A a suscité l'intérêt de nombreuses équipes de recherche de par sa complexité structurale. Plusieurs approches de synthèse de la manzamine A sont décrites dans la littérature,^{188,190,193} mais il n'existe, à l'heure actuelle, que trois synthèses totales de la molécule par les équipes respectives de Winckler,¹⁹⁴ de Martin¹⁹⁵ et de Fukuyama.¹⁹⁶

I.1.3 Les halicyclamines, haliclonacyclamines et arénosclérines

Ces alcaloïdes sont des macrocycles possédant un noyau pipéridine lié à un noyau tétrahydropyridine (halicyclamines) ou à un second noyau pipéridine (haliclonacyclamines et arénosclérines). Plusieurs composés sont représentés sur la figure 39. De longues chaînes carbonées saturées ou insaturées et de différentes tailles permettent de former les macrocycles. Ils présentent différents degrés d'oxydations au niveau des chaînes ou des hétérocycles ainsi que des stéréochimies différentes.

¹⁸⁹ Hill, R. T.; Hamann, M. T.; Peraud, O.; Kasanah, N. Brevet N° : WO 2004/013297 A2 Application PCT/US2003/024238, 12/02/2004.

¹⁹⁰ Ang, K. K.; Holmes, M. J.; Hamann, M. T.; Kara, U. A. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 1645.

¹⁹¹ Youssaf, M.; El Sayed, K. A.; Rao, K. V.; Lim, C. W.; Hu, J.-F.; Kelly, M.; Franzblau, S. G.; Zhang, F.; Peraud, O.; Hill, R. T.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7397.

¹⁹² Gunasekera, S.; Mayer, A.; Pomponi, S.; Sennett, S. Brevet N° : WO 005/6304 Application : PCT/US00/07974, 28/09/2000.

¹⁹³ Hu, J. F.; Hamann, M. T.; Hill, R.; Kelly, M. *The Alkaloids*; Elsevier ed.; Cordell, G. A., **2003**; Vol. 60, 207.

¹⁹⁴ Winkler, J. D.; Axten, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425.

¹⁹⁵ a) Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hilier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866 ; b) Humphrey, J. M.; Liao, Y.; Ali, A.; Rein, T.; Wong, Y.-L.; Chen, H.-J.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584.

¹⁹⁶ Toma, T.; Kita, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10233.

L'halicyclamine A a été isolée en 1994 d'une éponge indonésienne du genre *Haliclona* par l'équipe de Crews.¹⁹⁷ Elle montre une activité inhibitrice d'une enzyme surexprimée dans de nombreux cancers : l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) ($CI_{50} = 1 \mu\text{g.mL}^{-1}$).¹⁹⁸ Cette molécule est également inhibitrice de croissance de plusieurs mycobactéries pathogènes et possède des propriétés antituberculeuses. A ce jour, aucune synthèse totale n'a été reportée pour l'halicyclamine A.

Plusieurs haliclona-cyclamines ont été extraites d'une éponge australienne du genre *Haliclona* par l'équipe de Charan et celle de Clark.^{199,200} A titre d'exemple, les haliclona-cyclamines A et B (Figure 39) possèdent une forte activité antibactérienne et antifongique (respectivement : $CI_{50} = 0,8 \mu\text{g.mL}^{-1}$ et $0,6 \mu\text{g.mL}^{-1}$ sur des cellules P388 de souris leucémiques). Les arénosclérines D et E (Figure 39) sont les derniers alcaloïdes de ce groupe à avoir été isolés d'une éponge marine *Pachychalina alcaloidifera*.²⁰¹

I.1.4 Les saraïnes

En 1986, un nouveau groupe fait son apparition dans la famille des manzamines, celui des saraïnes dont quelques composés sont représentés sur la figure 39. Ces métabolites ont été isolés d'une éponge méditerranéenne du genre *Reniera sarai* par l'équipe de Cimino.²⁰² Dans ce groupe d'alcaloïdes, on distingue les édifices complexes constitués d'hexahydroquinolizines liées directement à une tétrahydropyridine et via deux chaînes hydrocarbonées de longueurs différentes, comme les saraïnes 1 ou 2, d'un autre sous-groupe dont la saraïne A est caractéristique. Elle a été isolée en 1989, toujours de la même éponge. L'analyse par diffraction des rayons X de son dérivé diacétylé a permis de connaître sa structure et de déduire celle d'autres saraïnes.²⁰³ Comme plusieurs membres de la famille des manzamines, ces alcaloïdes possèdent un cœur azoté tricyclique

¹⁹⁷ a) Jaspars, M.; Pasupathy, V.; Crews, P. *J.Org.Chem*, **1994**, *59*, 3253; b) Harrison, B.; Talapatra, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9151.

¹⁹⁸ Arai, M.; Sobou, M.; Vilcheze, C.; Baughn, A.; Hashizume, H.; Pruksakorn, P.; Ishida, S.; Matsumoto, M.; Jacobs, W. R.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6732.

¹⁹⁹ a) Charan, R. D.; Garson, M. J.; Brereton, I. M.; Willis, A. C.; Hooper, J. N. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9111; b) Mudianta, I. W.; Garson, M. J.; Bernhardt, P. V. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 667.

²⁰⁰ Clark, R. J.; Field, K. L.; Charan, R. D.; Garson, M. J.; Brereton, I. M.; Willis, A. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8811.

²⁰¹ De Oliveira, J.; Nascimento, A. M.; Kossuga, M. H.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Hajdu, E.; Pinheiro, U. S.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 538.

²⁰² Cimino, G.; De Stphano, S.; Scognamiglio, G.; Sodano, G.; Trivellone, E. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 783.

²⁰³ a) Cimino, G.; Mattia, C. A.; Mazarella, L.; Puliti, R.; Scognamiglio, G.; Spinella, A.; Trivellone, E. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3863; b) Cimino, G.; Scognamiglio, G.; Spinella, A.; Trivellone, E. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1519.

et de longues chaînes carbonées donnant deux macrocycles. La complexité structurale de ces molécules est caractérisée en particulier par la proximité spatiale entre l'atome d'azote N-1 et l'atome de carbone C-2 de la fonction aldéhyde qui confère à la molécule un caractère zwitterionique. Ces molécules sont plus intéressantes de par leur structures inhabituelles que pour leur activités biologiques qui s'avèrent modérées.²⁰⁴ En 2006, l'équipe d'Overman publie, pour la première fois, la synthèse totale de la saraine A. Il est à noter qu'il s'agit d'ailleurs de la seule synthèse totale reportée à ce jour.²⁰⁵

I.2 Hypothèses de biogenèse

En chimie biomimétique, l'établissement de schémas rétrosynthétiques est un exercice parfois particulièrement difficile car les études biochimiques, destinées à connaître les précurseurs des édifices complexes peuvent être extrêmement difficiles à mettre en œuvre.²⁰⁶

L'origine biogénétique des alcaloïdes de la famille des manzamines a particulièrement intéressé Baldwin et Whitehead ainsi que Marazano. En effet, ils voyaient, malgré leur apparente diversité structurale, une origine commune aux molécules de cette famille. Ils ont alors établi des scénarios biogénétiques qui, au fil des années, ont pu être appuyés par des résultats expérimentaux.

²⁰⁴ Caprioli, V.; Cimino, G.; De Guilio, A.; Madaio, A.; Scognamiglio, G.; Trivellone, E. *Comp. Biochem. Physiol.* **1992**, *103B*, 293.

²⁰⁵ a) Garg, N. K.; Hiebert, S.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2912 ; b) Becker, M. H.; Chua, P.; Downham, R.; Douglas, C. J.; Garg, N. K.; Heibert, S.; Jaroch, S.; Matsuoka, R. T.; Middleton, J. A.; Ng, F. W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11987.

²⁰⁶ Garson, M. J. *J. Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 143.

1.2.1 Le modèle de Baldwin et Whitehead

C'est en 1992, que Baldwin a proposé, pour la première fois et grâce à l'analyse de la manzamine C,²⁰⁷ une hypothèse de biogenèse pour les alcaloïdes de la famille des manzamines (Schéma 70).²⁰⁸

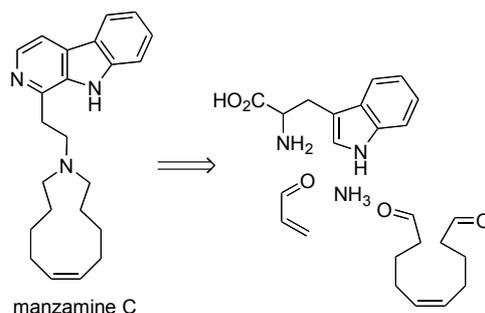


Schéma 70 - Hypothèse de biogenèse de la manzamine C

Selon Baldwin, la manzamine C proviendrait de la condensation d'une molécule d'ammoniac avec trois entités carbonées : la tryptamine (dérivé du tryptophane), l'acroléine et un dialdéhyde insaturé à longue chaîne. Il est à noter qu'il a postulé l'intervention de ces unités sans preuve expérimentale et qu'il a fait de même pour la manzamine A qu'il considérait issu de deux dialdéhydes insaturés à longue chaîne, de deux unités d'acroléine et d'ammoniac. L'analyse biosynthétique de Baldwin est proposée ci-dessous (Schéma 71).

²⁰⁷ Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059.

²⁰⁸ Sakai, R. K.; Kohmoto, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493.

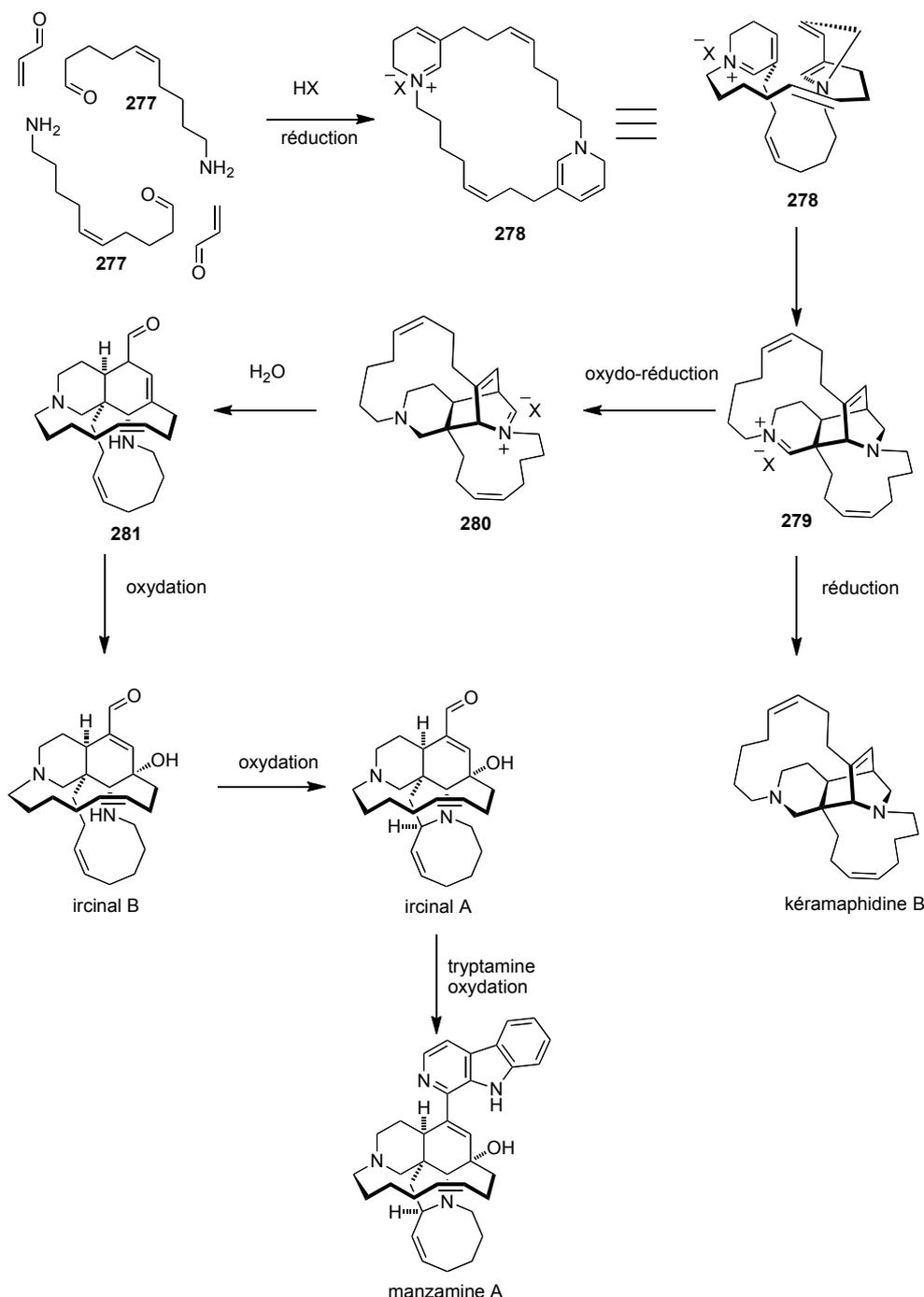


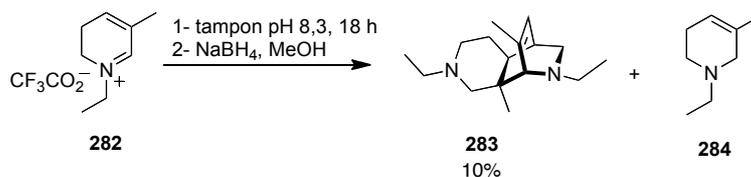
Schéma 71 - Hypothèse de biogenèse de la manzamine A (Baldwin et Whitehead)

Le macrocycle **278** serait obtenu par la condensation de deux aminoaldéhydes insaturés à longue chaîne **277** issu de deux molécules d'ammoniac et de deux dialdéhydes insaturés. Une réaction de cycloaddition intramoléculaire transannulaire [4+2] de la molécule **278** possédant une partie 1,2-dihydropyridine (diène) et une partie sel de 2,3-dihydropyridinium (diénophile) permettrait alors d'obtenir l'iminium polycyclique **279**. Une réaction d'oxydation intramoléculaire de cet iminium polycyclique **279** fournirait l'iminium **280**. L'hydrolyse de ce dernier conduirait à

l'aldéhyde **281** qui, après une série de réactions d'oxydation, mènerait à l'ircinal B puis à l'ircinal A. Finalement après réaction avec la tryptamine et oxydation, la manzamine serait obtenue.

Dans les années 90, l'ircinal B²⁰⁹ et la kéramaphidine B²¹⁰ vont être isolées et venir conforter les hypothèses émises. De plus, en se basant sur ce modèle, l'équipe de Marazano²¹¹ et l'équipe de Crews²¹² vont proposer une approche pour l'halicyclamine. Le modèle de Baldwin semblait donc pouvoir expliquer la formation de nombreuses molécules de la famille des manzamines.

Cependant, quand des modèles ont été réalisés pour tester les hypothèses, et notamment la réaction de cyclisation intermoléculaire,²¹³ il s'est s'avéré que les molécules escomptées ne se formaient qu'avec de faibles rendements. Ainsi, lorsque que le sel de dihydropyridinium **282** a été mis en réaction pour étudier la réaction de cyclisation intermoléculaire entre celui-ci et la dihydropyridine correspondante, c'est une réaction parasite de dismutation qui a très majoritairement eu lieu (Schéma 72).



La réaction de dismutation est un problème qui a aussi été rencontré, à plusieurs reprises, dans l'équipe de Marazano.²¹⁴ Dans ces recherches sur la manzamine A, l'équipe n'a également pas

²⁰⁹ Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikushi, Y.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480.

²¹⁰ a) Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Kawasaki, N.; Matsumoto, M.; Adachi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4383 ; b) Kong, F. M.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2895.

²¹¹ Gil, L.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 707.

²¹² a) Jaspars, M.; Pasupathy, V.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3253 ; b) Harrison, B.; Talapatra, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9151.

²¹³ Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Heupel, F. A.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7829.

²¹⁴ a) Marazano, C., thèse de doctorat, Paris XI, 1981 ; b) Marazano, C.; Fourrey, J.-L.; Das, B. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 389 ; c) Gil, L.; Baucherel, X.; Martin, M.-T.; Marazano, C.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6231 ; d) Gil, L.; Gateau-Olesker, A.; Wong, Y. S.; Chernatova, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2059.

constaté la formation d'un aminoaldéhyde après hydrolyse d'un iminium bicyclique modèle de l'iminium **280**.²¹⁵

Ainsi, bien que Baldwin ait publié en 1998 la première synthèse totale de la kéramaphidine B,²¹⁶ ce qui lui a permis de valider son hypothèse, l'équipe de Marazano a fait, après plusieurs modifications de celle-ci, une nouvelle proposition. Celle-ci permettait d'expliquer à la fois la formation de la manzamine A et celle de nombreuses autres molécules de la même famille.²¹⁷

1.2.2 L'hypothèse de Marazano

L'hypothèse de Marazano repose sur la formation d'espèces de degrés d'oxydation supérieurs à ceux des intermédiaires postulés dans l'hypothèse de Baldwin. Aussi, les deux unités à trois carbones d'acroléine sont remplacées par deux unités de malondialdéhyde (malonaldéhyde). Ce composé, produit de dégradation des acides gras,²¹⁸ permettrait alors la formation des nouveaux intermédiaires clés : les aminopentadiénals **285** ou **286**. Ceci permet notamment de contourner le problème de l'hydrolyse de l'iminium en aminoaldéhyde.

Les aminopentadiénals seraient issus de la condensation d'une amine primaire et du malonaldéhyde avec un aldéhyde aliphatique (Schéma 73). De par leur caractère, à la fois, électrophile et nucléophile, ils offrent une réactivité toute particulière. Ces molécules sont aussi connues pour cycliser en sel de pyridinium en milieu légèrement acide.²¹⁹

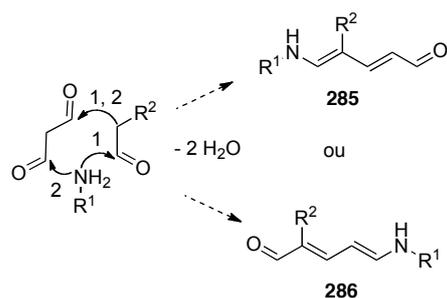
²¹⁵ Gomez, J. M.; Ferroud, C.; Gateau-Olesker, A.; Martin, M.-T.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4898.

²¹⁶ a) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C.; Boughtflower, R. J.; Mutton, I. M.; Upton, R. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2661 ; b) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154.

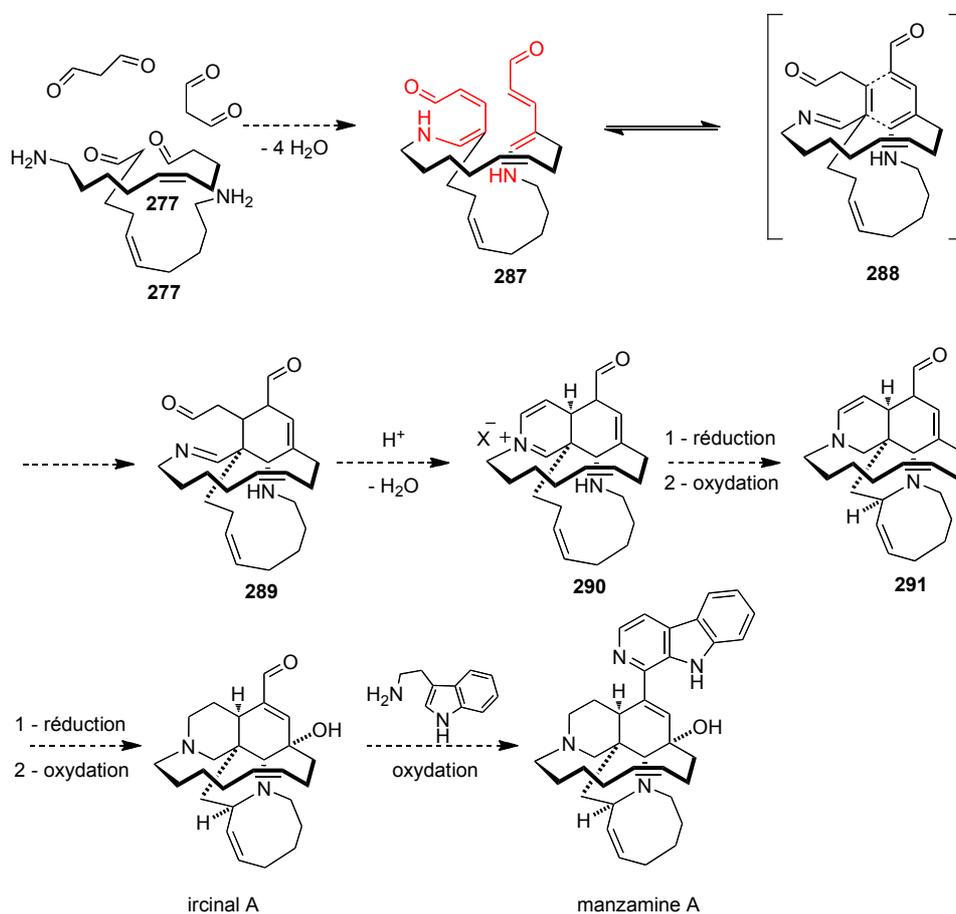
²¹⁷ a) Kaiser, A.; Billot, X.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8026 ; b) Sanchez-Salvatori, M. D. R.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8883.

²¹⁸ Esterbauer, H. *Aldehydic Products of Lipid Oxidation*; Academic Press ed. New York, **1982**.

²¹⁹ a) Becher, J. *Synthesis* **1980**, 580 ; b) Jakubowicz, K.; Ben Abdeljelil, K.; Herdemann, M.; Martin, M.-T.; Gateau-Olesker, A.; Al Mourabit, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7381 ; c) Herdemann, M.; Al Mourabit, A.; M.-T., M.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1890.



Une nouvelle voie biogénétique a alors été proposée pour la manzamine A (Schéma 74).



Une série de condensations successives entre deux malonaldéhydes et deux aminoaldéhydes à longue chaîne **277** conduirait, après perte de quatre molécules d'eau, à un macrocycle **287** comportant deux unités aminopentadiénals. Une réaction de cycloaddition fournirait alors le

composé **289** qui après réaction intramoléculaire d'une de ses fonctions aldéhydes sur sa fonction imine conduirait, après perte d'une molécule d'eau, à l'iminium **290**. Après des étapes de réduction puis d'oxydation successives, le composé **291** puis l'ircinal A seraient obtenus. Enfin, une réaction de Pictet-Spengler avec la tryptamine suivie d'une oxydation finale, donnerait la manzamine A.

I.3 Conclusion

Grâce aux espèces aminopentadiénals, la formation de très nombreux alcaloïdes de la famille des manzamines comme les halicyclamines, les madangamines,²²⁰ les manadomanzamines²²¹ ou encore les saraines pourrait être expliquée. En outre, les travaux effectués, dans un premier temps, sur des modèles, sont venus, au fil des années, apporter des preuves expérimentales aux hypothèses formulées.²²² Il s'avère cependant que la condensation de dérivés de type aminopentadiénal est difficile à réaliser d'une manière générale au laboratoire. Il a donc été établi un modèle hybride entre celui de Baldwin et celui de Marazano. Dans ce cas, il y aurait condensation d'un noyau de type 2,3-dihydropyridinium avec un dérivé de type aminopentadiénal (Schéma 75).

²²⁰ a) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6007 ; b) Kong, F.; Graziani, E. I.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 267.

²²¹ Peng, J.; Hu, J.-F.; Kazi, A. B.; Li, Z.; Avery, M.; Peaud, O.; Hill, R. T.; Franzbleau, S. G.; Zhang, F.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Kelly, M.; Wahyuono, S.; Hamann, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13382.

²²² Wypych, J.-C.; Nguyen, T. M.; Nuhant, P.; Bénéchie, M.; Marazano, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5418 ; b) Nuhant, P.; Raikar, S. B.; Wypych, J.-C.; Delpech, B.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9413.

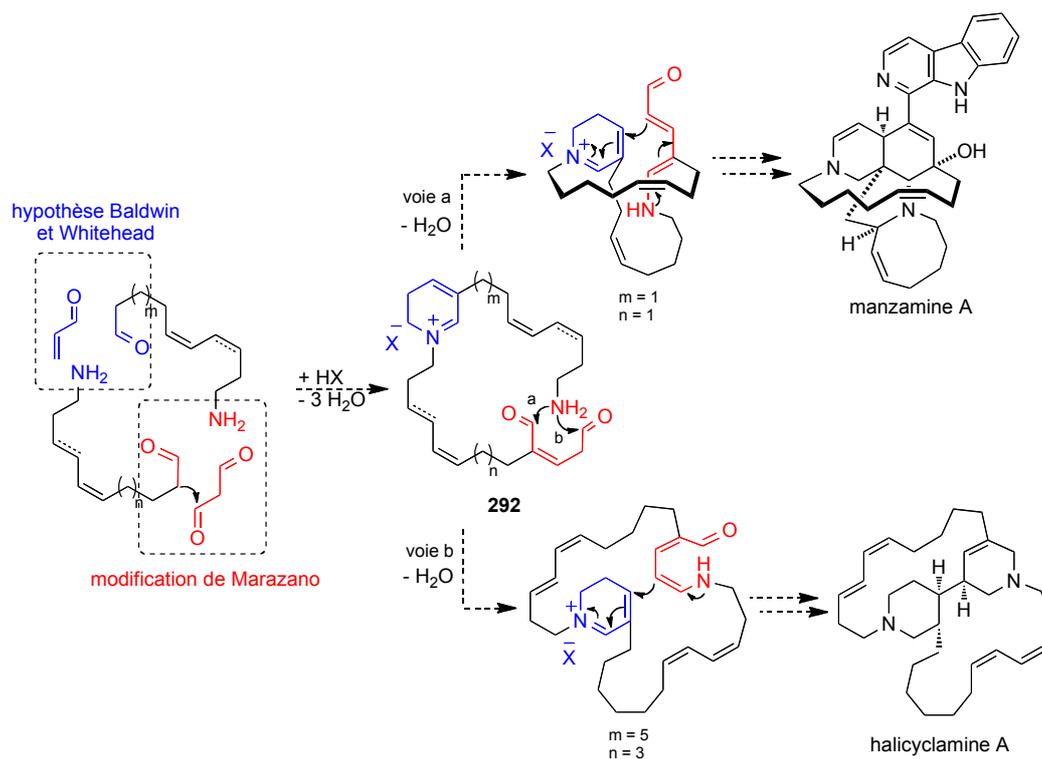


Schéma 75

Les travaux effectués ces dernières années,²²³ ont donc été plus orientés vers cette dernière approche basée sur une hypothèse unifiée.

²²³ a) Sinigaglia, I., thèse de doctorat, Paris XI, 2010 ; b) Peixoto, S., thèse de doctorat, Paris XI, 2010 ; c) Sinigaglia, I.; Nguyen, T. M.; Wypych, J.-C.; Delpech, B.; Marazano, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3594 ; d) Peixoto, S.; Martin, M.-T.; Crich, D.; Delpech, B.; Marazano, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9907.

Chapitre II

Chapitre II. Les glutaconaldéhydes et aminopentadiénals oxydés en position 2 comme intermédiaires de synthèse possibles vers les alcaloïdes marins de type pyrrole-imidazole

II.1 Les alcaloïdes de la famille des pyrrole-2-aminoimidazoles (P-2-AI)

II.1.1 Généralités

Depuis la fin des années 1990, une autre famille de composés d'origine marine suscite aussi l'intérêt des chercheurs : les pyrrole-2-aminoimidazoles (P-2-AI). Tout comme les composés de la famille des manzamines, les P-2-AI sont des métabolites secondaires marins.²²⁴ Ces alcaloïdes sont extraits d'éponges principalement de la famille des *Agelasidae*, *Hymeniacidonidae* *Halicondridae*²²⁵ et *Axinellidae*.²²⁶ Cette famille d'alcaloïdes, qui compte aujourd'hui plus de 150 représentants, ne cesse de s'agrandir avec la découverte de molécules aux architectures toujours plus complexes.¹⁸⁴

Quelques alcaloïdes de la famille des P-2-AI sont ici représentés (Figure 40):

²²⁴ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1 et les revues précédentes.

²²⁵ Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Princep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 26 et les revues précédentes.

²²⁶ a) Braeckman, J.-C.; Daloz, D.; Stoller, C.; Van Soest, R. W. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **1992**, *20*, 417 ; b) Erpenbeck, D.; Van Soest, R. W. M. *Mar. Biotechnol.* **2007**, *9*, 2.

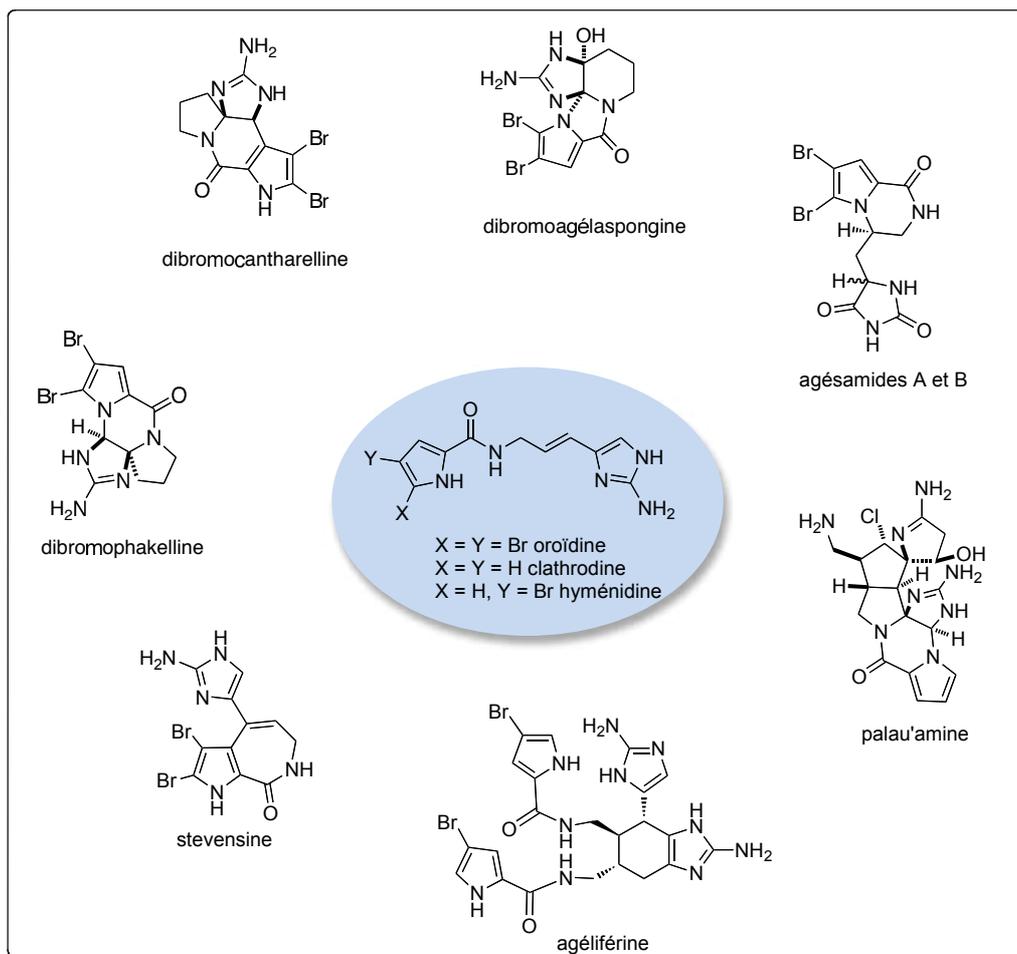


Figure 40 - La famille des pyrrole 2-aminoimidazoles (P-2-AI)

Ces métabolites secondaires permettent aux éponges de se défendre contre les poissons,²²⁷ les bactéries ou encore le corail.²²⁸ Ils ont rapidement attiré l'attention de la communauté scientifique qui s'accorde d'ailleurs à penser que ces alcaloïdes, tout comme ceux de la famille des manzamines, seraient biosynthétisés par des microorganismes qui vivent en symbiose avec les éponges d'où ils sont extraits.²²⁹

Outre leurs propriétés biologiques tout à fait variées et intéressantes, ces molécules représentent de véritables défis synthétiques. Il est à noter que la recherche, dans ce domaine, est

²²⁷ a) Chanas, B.; Pawlik, J. R.; Lindel, T.; Fenical, W. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1997**, *208*, 185; b) Lindel, T.; Hoffmann, H.; Hochgürtel, M.; Pawlik, J. R. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 1477.

²²⁸ Richelle-Maurer, E.; De Kluijver, M. J.; Feio, S.; Gaudêncio, S.; Gaspar, R.; Gomez R.; Tavares, R.; Van der Vyver, G.; Van Soest, R. W. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 1073.

²²⁹ Fenical, W.; Jensen, P. R. *Nat. Chem. Bio.* **2006**, *2*, 666.

très prolifique.²³⁰ De très nombreuses synthèses en série racémique et énantiosélective ont vu le jour ces dix dernières années, même si nous n'allons pas entrer ici dans les détails de celles-ci.

Les chercheurs se sont également intéressés à l'origine biogénétique de ces composés. A première vue et, malgré la diversité des structures, la constance des motifs aminoimidazole et pyrrole suggère un lien entre toutes ces molécules. Cependant aucune biosynthèse n'est connue à ce jour car les études biosynthétiques et la culture de cellules d'éponges s'avèrent particulièrement difficile. D'une manière générale, les chercheurs s'accordent à penser que l'oroïdine et son analogue non bromé, la clathrodine, (Figure 40) sont des intermédiaires clés dans les scénarios de biogénèse.²³¹ Les hypothèses divergent ensuite en ce qui concerne l'origine de ces espèces.

En fonction des différentes molécules isolées, plusieurs précurseurs sont possibles pour l'oroïdine (Schéma 76). En 1999, Kerr²³² a montré que l'histidine et la proline étaient les précurseurs biogénétiques de la stevensine (dérivé cyclique de l'oroïdine) en travaillant sur l'éponge *Teichaxinella morchella* (Axinellidae). L'équipe d'Al-Mourabit a isolé le verpacamide C et a postulé que la proline et l'arginine pourraient être à l'origine de la biosynthèse de l'oroïdine.²³³ Kitawaga²³⁴ et plus tard Braekman²³⁵ considèrent, quant à eux, que la proline, l'ornithine et la guanidine pourraient être des précurseurs à l'oroïdine. La découverte des latonduines est venue appuyer leur idée.²³⁶ Enfin, Köck et Lindel proposent la lysine comme précurseur de l'oroïdine.²³⁷ Ils ont notamment isolé le composé **293**.

²³⁰ a) Hoffmann, H.; Lindel, T. *Synthesis* **2003**, 1753 ; b) Weinreb, S. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 931 ; c) Arndt, H.-D.; Riedrich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4785.

²³¹ Al Mourabit, A.; Manuel, A.; Zancanella, S. T.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1229.

²³² Andrade, P.; Willoughby, Pomponi, S. A.; Kerr, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4775.

²³³ a) Travert, N.; Al-Mourabit, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10252 ; b) Vergne, C.; Bouray-Asnault, N.; Perez, T.; Martin, M.-T.; Huu Dau, E. T.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2421.

²³⁴ Kitagawa, I.; Kobayashi, M.; Kitanaka, K.; Kido, M.; Kyogoku, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2321.

²³⁵ Braekman, J. C.; Daloz, D.; Stoller, C.; van Soest, R. W. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **1992**, 20, 417.

²³⁶ Lington, R. G.; Williams, D. E.; Tahir, A.; van Soest, R. W. M.; Andersen, R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2735.

²³⁷ Lindel, T.; Hochgürtel, M.; Assmann, A.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1566.

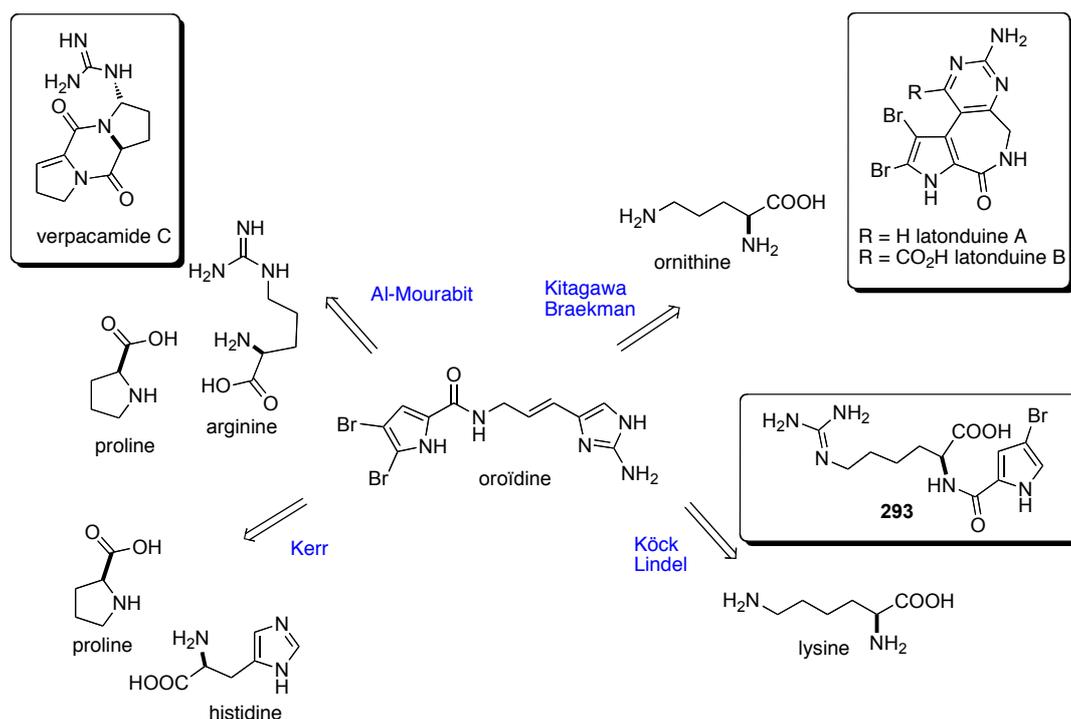


Schéma 76

II.1.2 Hypothèse de biogenèse selon Potier et Al Mourabit

Plusieurs scénarios biogénétiques ont aussi été postulés pour expliquer la formation des édifices plus complexes. Ainsi, à titre d'exemple, Büchi va émettre des hypothèses sur l'origine biogénétique de la dibromophakelline,²³⁸ Maximov sur la dibromoagélaspongine,²³⁹ et Scheuer sur la palau'amine.²⁴⁰ C'est en 2001, que Potier et Al Mourabit²⁴¹ vont proposer, pour la première fois, une hypothèse de biogenèse générale permettant d'expliquer la formation des métabolites marins pyrroloimidazoliques répartis en cinq catégories : les monomères linéaires (oroïdine, hyménidine), les monomères polycycliques (dibromophakelline, dibromoagélaspongine), les dimères polycycliques (palau'amine, styloguanidine), le groupe de l'agélastatine et la groupe de la girolline.

Sans entrer dans les détails des hypothèses de biogenèse, la diversité des structures observées serait notamment due à l'ambivalence de la réactivité des positions 4 et 5 du noyau 2-aminoimidazole (Schéma 77). Ainsi, l'oroïdine (ou la clathrodine) pourrait exister, au sein des enzymes sous différentes formes tautomères (Schéma 78) qui permettraient des réactions de

²³⁸ Foley, L. H.; Büchi, G. J. *Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1776.

²³⁹ Fedoreyev, S. A.; Iliyina, S. G.; Utkina, N. K.; Maximov, O. B.; Reshetnyak, M. V. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3487.

²⁴⁰ Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376.

²⁴¹ Al Mourabit, A.; Potier, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237.

cyclisation ou de dimérisation. Ensuite, la machinerie enzymatique augmenterait une fois de plus le nombre de molécules de cette famille d'alcaloïdes.

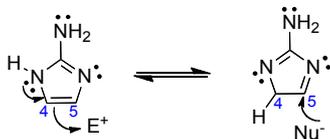


Schéma 77 - Formes tautomères du 2-aminoimidazole

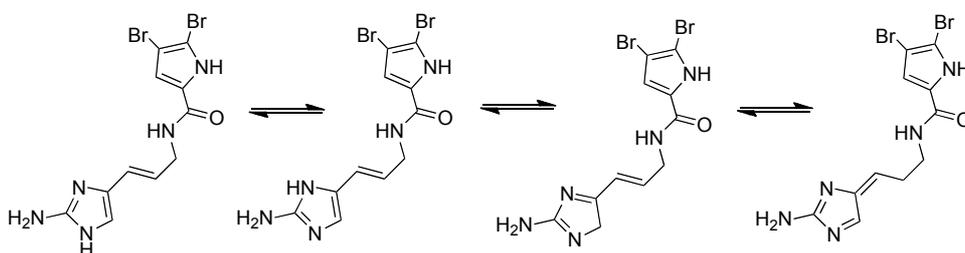


Schéma 78 - Formes tautomères de l'oroïdine

Au fil des années, la découverte d'intermédiaires postulés et de nouvelles molécules pouvant s'intégrer ou non aux scénarios biogénétiques postulés vient appuyer ou au contraire affaiblir les hypothèses formulées.

II.1.3 Quelques représentants de la famille des P-2-AI

Dans ce paragraphe, nous allons revenir sur quelques alcaloïdes qui vont nous intéresser dans la suite du manuscrit lorsque nous aborderons les voies de synthèse possibles au départ de *N*-acylaminopentadiénals oxydés en position 2.

II.1.3.1 L'oroïdine et ses analogues la clathrodine, l'hyménidine et la kéramadine

L'oroïdine (Figure 40) est le premier alcaloïde de la famille des P-2-AI à avoir été isolé en 1971 d'une éponge *Agelas oroides* par l'équipe de Forenza.²⁴² Parmi ses activités biologiques, on lui confère des propriétés antibactériennes²⁴³ et cette molécule inhibe aussi la métamorphose de la larve de *Balanus amphitrite* ($DE_{50} = 15 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ et $19 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$).²⁴⁴ Comme vu précédemment, cette molécule linéaire est un intermédiaire clé dans les hypothèses de biogenèse émises pour la famille des P-2-AI. Elle a fait l'objet de plusieurs synthèses dont quelques unes sont proposées ici.

C'est en 1986 que l'oroïdine a été synthétisée pour la première fois.²⁴⁵ La réaction clé dans cette synthèse et dans d'autres qui suivront²⁴⁶ est une réaction de Wittig-Schweizer qui utilise le 1-tritylimidazol-4-carbaldéhyde **294** et un ylure de phosphonium préparé in situ par l'attaque nucléophile du phthalimide **295** ou du trichloroacétamide **296** sur le bromure de tributylvinylphosphonium **297** (Schéma 79).

²⁴² a) Forenza, S.; Minale, L.; Riccio, R.; Fattorusso, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1129 ; b) Garcia, E. E.; Benjamin, L. E.; Fryer, R. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 78.

²⁴³ a) Huigens, R. W.; Reyes, S.; Reed, C. S.; Bunders, C.; Rogers, S. A.; Steinhauer, A. T.; Melander, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 663 ; b) Rogers, S. A.; Huigens, R. W.; Melander, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9868 ; c) Huigens, R. W.; Richards, J. J.; Parise, G.; Ballard, T. E.; Zeg, W.; Deora, R.; Melander, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6966.

²⁴⁴ Tuskamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 501.

²⁴⁵ De Nanteuil, G.; Ahond, A.; Poupat, C.; Thoison, O.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 813.

²⁴⁶ a) Daninos, S.; Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Bedoya-Zurita, M.; Poupat, C.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131 ; b) Daninos-Zeghal, S.; Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7605.

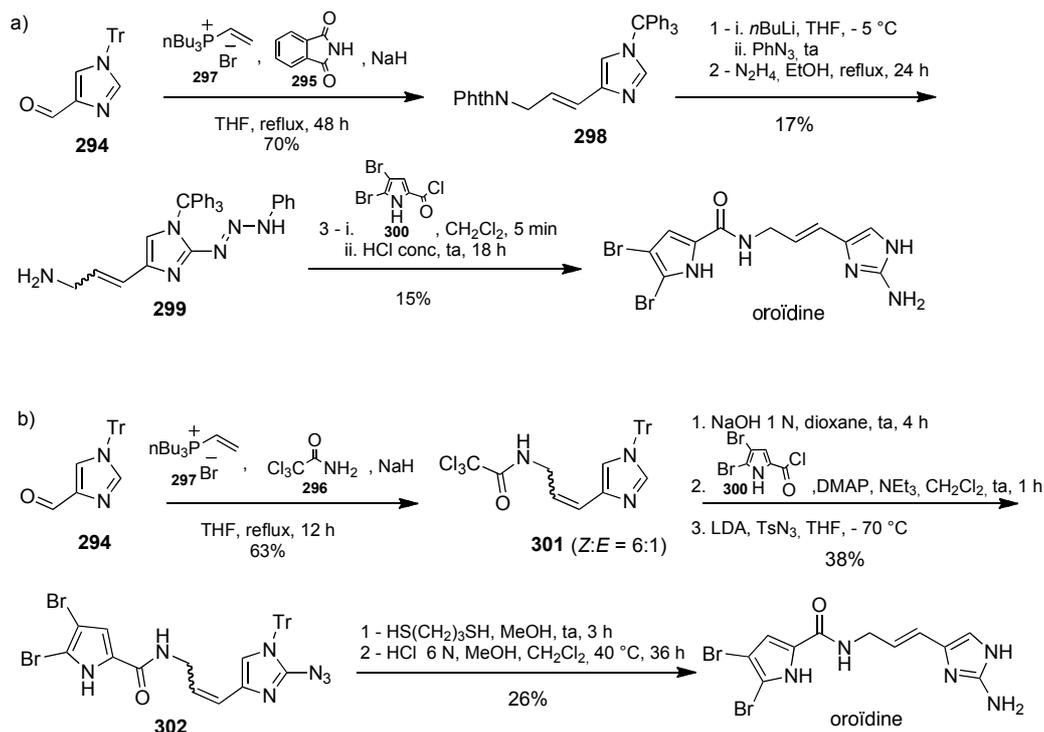


Schéma 79 - Synthèse de l'oroidine selon Ahond

La réaction du 1-tritylimidazol-4-carbaldéhyde **294** avec le phthalimide donne l'aminopropényl-imidazole **298** sous la forme de l'isomère *E* (Schéma 79a). Si le trichloroacétamide est utilisé, c'est l'isomère *Z* qui est obtenu préférentiellement (Schéma 79b). La réaction entre l'intermédiaire **298** et le phénylazide donne le triazène **299** qui, après couplage avec le trichloroacétylpyrrole dibromé **300** et hydrolyse acide, fournit l'oroidine en 5 étapes et avec un rendement global de 1,8%.

Lorsque le tosylazide est utilisé avec l'intermédiaire **301**, l'azide **302** est obtenu. La réduction de cette fonction avec le propane-1,3-dithiol, puis la déprotection de la fonction trityle en milieu acide fournit l'oroidine avec un total de 6 étapes et un rendement global de 6%.

En 1997, le groupe de Potier a proposé une synthèse de l'oroidine en suivant le schéma réactionnel utilisé pour la clathrodine, analogue non bromé de l'oroidine.²⁴⁶ L'approche est semblable à celle décrite auparavant et a permis de synthétiser, pour la première, fois deux autres métabolites secondaires pyrroloimidazoliques linéaires : l'hyménidine et la kéramadine (Schéma 80).

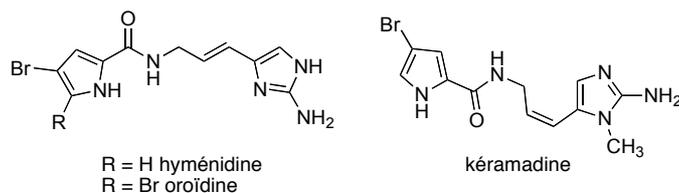


Schéma 80

D'autres synthèses peuvent rapidement être citées parmi lesquelles celle d'Al Mourabit.²⁴⁷ Cette équipe propose la formation des trois métabolites secondaires précédents, à partir de *N*-acyl-1,2-dihydropyridines (Schéma 81).

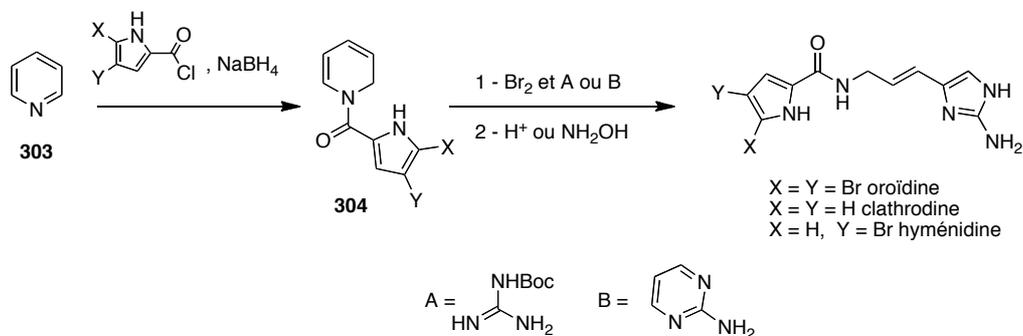


Schéma 81

Enfin, il est intéressant de noter qu'en 2006, l'équipe de Lindel a publié pour la première fois la réaction de l'oroïdine sur elle-même et de façon intramoléculaire pour donner la cyclooroïdine racémique (Figure 41).²⁴⁸

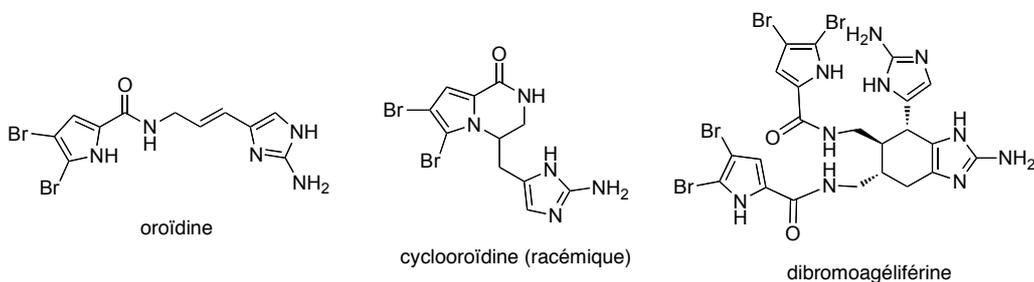


Figure 41

²⁴⁷ Schroif-Grégoire, C.; Travert, N.; Zaparucha, A.; Al Mourabit, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2961.

²⁴⁸ Pöverlein, C.; Breckle, G.; Lindel, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 819.

L'équipe a montré, tout d'abord sur un modèle, puis sur l'oroïdine, qu'en présence de diénophile comme les maléimides la réaction de Diels-Alder avait lieu. Elle a ensuite montré qu'en l'absence de diénophiles externes et en chauffant, l'oroïdine cyclisait pour donner la cyclooroïdine racémique (Schéma 82) au lieu d'être impliquée dans une cyclodimérisation [4+2] qui conduirait, par exemple, à la dibromoagéliférine (Figure 41). Les calculs effectués par la suite, sont venus appuyer les résultats obtenus expérimentalement. Il semblerait que la cyclooroïdine racémique soit le composé entropiquement favorisé par rapport à tout autre produit (les cycloadduits par exemple). De plus, il semblerait que, dans la nature, la formation de la cyclooroïdine soit assistée par une enzyme puisqu'elle est optiquement active.²⁴⁹

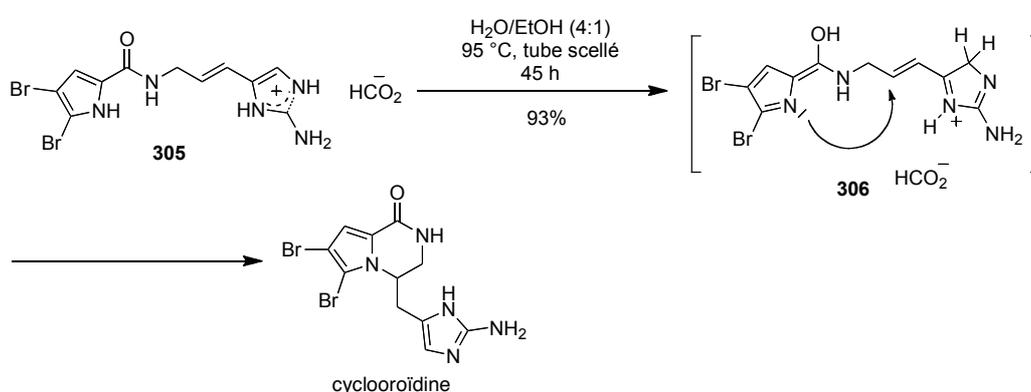


Schéma 82

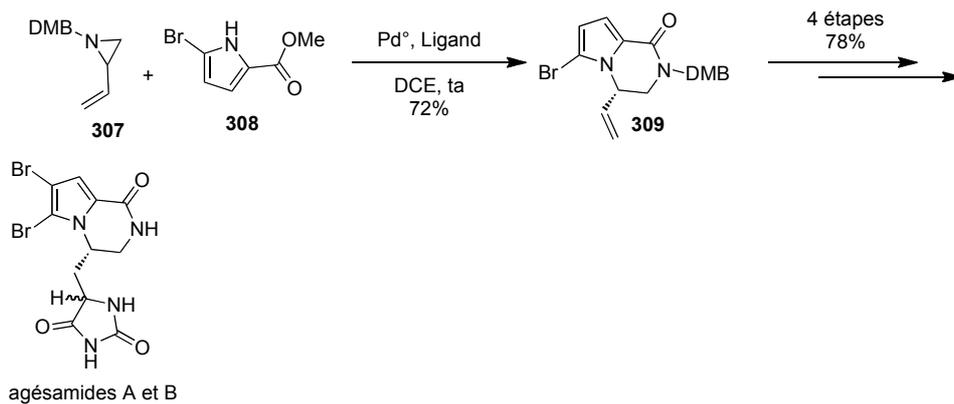
II.1.3.2 Les agésamides A et B

Les agésamides A et B (Figure 40) ont été isolés pour la première fois en 2006 à partir d'une éponge marine *Agelas species* de la baie d'Okinawa par l'équipe de Kobayashi.²⁵⁰ Les propriétés biologiques de ces molécules n'ont pas été testées à ce jour. La première synthèse pour ces composés a été proposée par Trost en 2007.²⁵¹ Elle a fait appel à une réaction d'alkylation allylique asymétrique pallado-catalysée (Pd-AAA) entre une aziridine vinylique et un bromopyrrole nucléophile, ce qui lui a permis d'obtenir les agésamides A et B en 5 étapes avec un rendement de 56% (Schéma 83).

²⁴⁹ Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9917.

²⁵⁰ Tsuda, M.; Yasuda, T.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Sekiguchi, M.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4235.

²⁵¹ a) Trost, B. M.; Dong, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2357 ; b) Trost, B. M.; Osipov, M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15800.



DMB = 2,4-diméthoxybenzyle

Schéma 83 – Synthèse des agésamides A et B selon Trost

II.1.3.3 La dibromoagélaspongine

La dibromoagélaspongine (Figure 40) est un monomère tétracyclique de la famille de P-2-AI possédant deux carbones asymétriques adjacents et une jonction de cycle cis. Elle a été isolée d'une éponge *Agelas species* en 1989.²⁵² La première synthèse totale de cet alcaloïde a été publiée en 2008 par l'équipe de Feldman.²⁵³ Un exemple de scénario biogénétique mettant en jeu l'oroïdine a également été postulé pour cette molécule (Schéma 84).²⁵⁴

²⁵² Fedoreyev, S. A.; Ilyin, S. G.; Utkina, N. K.; Maximov, O. B.; Reshetnyak, M. V.; Antipin, M. Y.; Stuchkov, Y. T. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3787.

²⁵³ a) Feldman, K. S.; Fodor, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14964 ; b) Feldman, K. S.; Fodor, M. D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3449.

²⁵⁴ Picon, S.; Tran Huu Dau, E.; Martin, M. T.; Retailleau, P.; Zaparucha, A.; Al Mourabit, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2523.

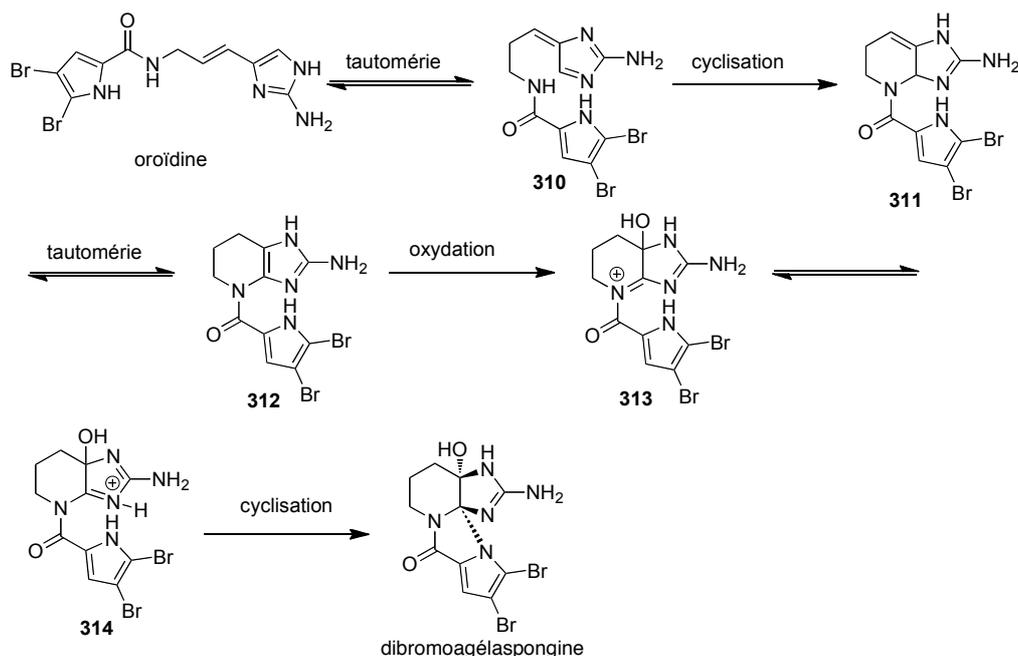


Schéma 84

Après isomérisation et cyclisation intramoléculaire, l'intermédiaire **311** serait obtenu. Il donnerait, par tautomérie, la pipéridine 2-aminoimidazole **312**. L'oxydation de ce substrat fournirait alors l'acyliminium **313** qui cycliserait spontanément de manière intramoléculaire pour donner la dibromoagélaspongine.

II.1.3.4 La dibromophakelline

La famille des phakellines est un petit groupe de monomères tétracycliques de la famille des P-2-AI, possédant soit un motif guanidine soit un motif urée. Parmi ces molécules, la (-)-dibromophakelline (Figure 40) a été isolée d'une éponge : *Phakellia flabellata* en 1969 par Burkholder et Sharma.²⁵⁵ Les activités biologiques de ces molécules sont modestes.²⁵⁶ Plusieurs synthèses de ce groupe d'alcaloïdes de la famille des P-2-AI ont été proposées.^{238,257} Parmi toutes celles-ci, la

²⁵⁵ a) Burkholder, P. M.; Sharma, G. M, *Lloydia* **1969**, *32*, 466; b) Sharma, G. M.; Burkholder, P. M, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 151; c) Sharma, G.; Magdoff-Fairchild, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4118.

²⁵⁶ Pettit, G. R.; McNulty, J.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Chapuis, J.-C.; Schmidt, J. M.; Tackett, L. P.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 180.

²⁵⁷ a) Wiese, K. J.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5135 ; b) Chung, R.; Yu, E.; Incarvito, C. D.; Austin, D. *J. Org. Lett.* **2004**, *6*, 3881 ; c) Jacquot, D. E. N.; Zollinger, M.; Lindel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2295 ; d) Feldman, K. S.; Skoumbourdis, A. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 929 ; e) Travert, N.; Martin, M.; Bourguet-Kondracki, M.-L.; Al Mourabit, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 249 ; f) Lu, J.; Tan, X.; Chen, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768 ; g) Hewlett, N. M.; Tepe, J. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4550.

synthèse racémique de la dibromophakelline de Foley et Büchi²³⁸ peut être citée car il s'agit de la première synthèse biomimétique d'un alcaloïde marin cyclique de la famille des P-2-AI. Elle repose sur la cyclisation oxydante de la dihydrooroïdine **315** (Schéma 85). Celle-ci est tout d'abord bromée pour donner l'intermédiaire **316** sous forme de précipité qui réagit alors avec le *tert*-butoxyde de potassium dans le *t*-butanol pour conduire à la dibromophakelline racémique.

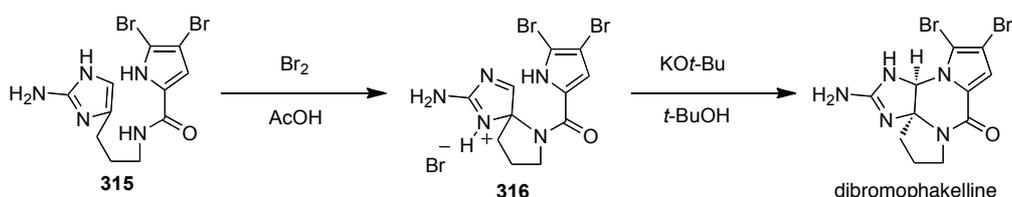


Schéma 85

D'après l'hypothèse de biogenèse proposée par Potier et Al Mourabit en 2001,²⁴¹ la dibromophakelline serait issue de l'intermédiaire linéaire central, à savoir l'oroïdine (Schéma 86). Celle-ci se mettrait sous sa forme tautomère **310**. L'atome d'azote du pyrrole attaquerait alors la fonction imine pour donner l'intermédiaire cyclique **317** à neuf chaînons qui, toujours via les équilibres tautomères, donnerait l'isomère **318**. L'atome d'azote de la fonction amide pourrait alors attaquer la fonction imine et donner la dibromophakelline.

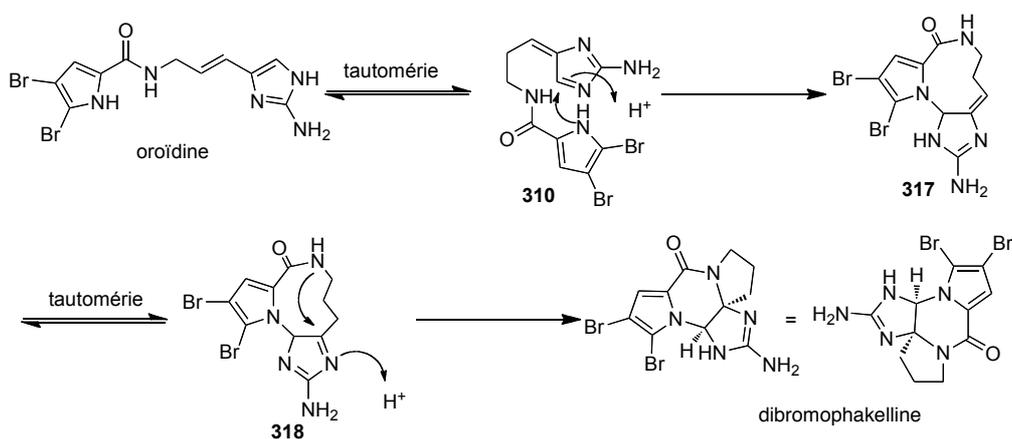


Schéma 86

II.2 Voies de synthèse possibles en partant de *N*-acylaminopentadiénals oxydés en position 2

II.2.1 Cadre du sujet

De manière à élargir le champ d'application des glutaconaldéhydes et des aminopentadiénals, il a été envisagé de préparer ces espèces oxydées en position 2 pour accéder à des composés hétérocycliques (Schéma 87). L'oxydation devrait modifier considérablement la réactivité de ces espèces puisqu'un groupement donneur en 2 perturbe le système push-pull et il serait intéressant de l'étudier.

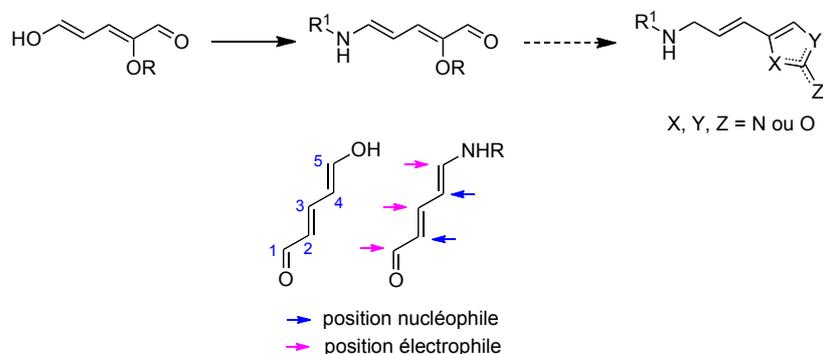


Schéma 87 -Utilisation possible d'aminopentadiénals oxydés en position 2

A partir de là, nous avons donc envisagé la possibilité d'utiliser les glutaconaldéhydes et les aminopentadiénals oxydés comme des outils en synthèse organique et nous nous sommes intéressés à la famille des P-2-AI (§ II.1). En particulier, nous avons envisagé la possibilité d'accéder à quelques monomères de cette famille (Schéma 88) via la synthèse d'un intermédiaire commun à toutes ces espèces : un *N*-acylaminopentadiénal de type **319**.

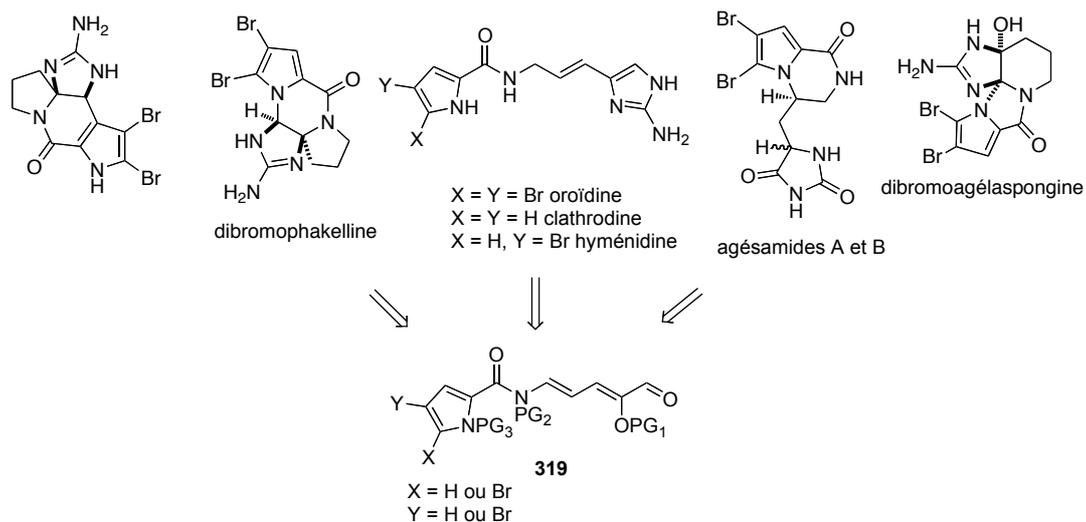


Schéma 88 - Différents monomères de la famille des P-2-AI

II.2.2 Proposition de synthèse de quelques représentants monomères de la famille des P-2-AI

Quelques approches de synthèse de certains monomères de la famille des P-2-AI sont proposées au départ du composé du type **319**. Commençons par celle de l'oroïdine (Schéma 89).

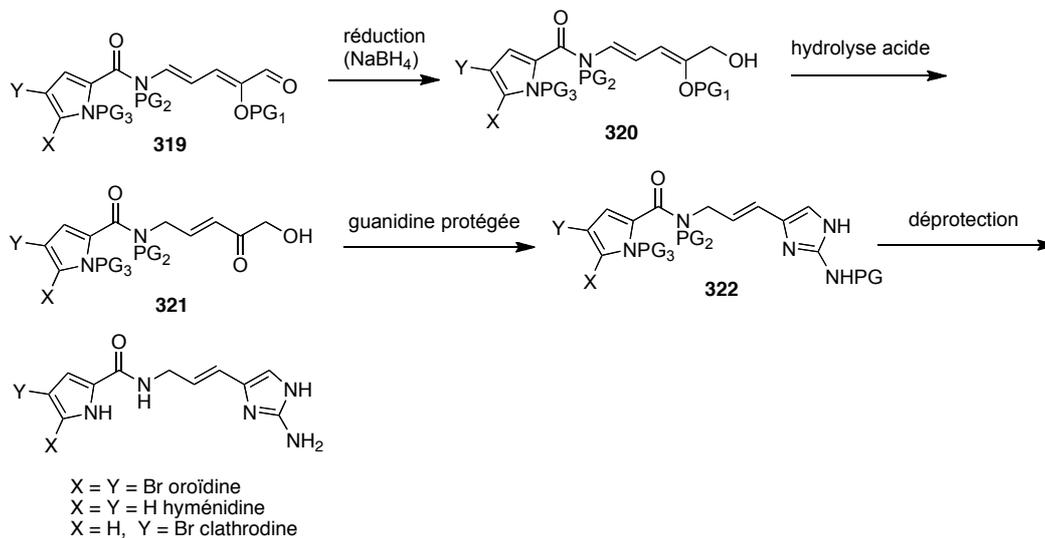


Schéma 89 - Synthèse possible pour l'oroïdine et ses analogues

A partir de l'intermédiaire **319**, une réduction de la fonction aldéhyde au borohydure de sodium permettrait d'obtenir l'alcool **320** qui, suite à une hydrolyse acide, donnerait le dérivé cétonique α,β -insaturé **321**. La condensation d'une guanidine protégée, suivie de la déprotection de l'intermédiaire **322** obtenu, donnerait au choix, l'oroïdine, l'hyménidine ou encore la clathrodine en fonction du pyrrole utilisé (bromé ou non en positions 4 et 5).

Pour les agésamides A et B (Schéma 90), à partir de l'intermédiaire commun dibromé, les mêmes étapes de réduction et d'hydrolyse acide permettraient d'obtenir l'intermédiaire **324**. La déprotection du pyrrole, suivie par une addition 1,4 intramoléculaire fournirait, le composé **325** qui, par condensation avec l'urée et oxydation conduirait aux agésamides A et B.

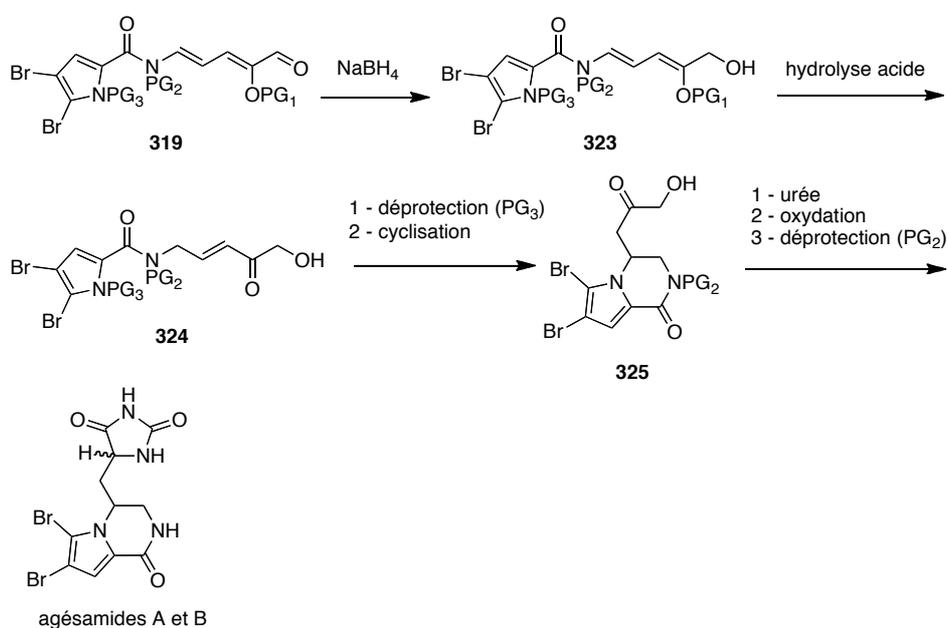


Schéma 90 - Synthèse possible pour les agésamides A et B

En ce qui concerne la dibromoagésaspongine (Schéma 91), en partant de l'intermédiaire commun dibromé **319**, une oxydation de Corey,²⁵⁸ suivie d'une réduction sélective de la fonction énamide²⁵⁹ du composé **326**, fournirait l'ester **327**. Après déprotection de la fonction amide, une cyclisation donnerait alors l'intermédiaire **328** qui, après déprotection du pyrrole, conduirait au

²⁵⁸ Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616.

²⁵⁹ a) Gribble, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 395 ; b) Periasamy, M.; Thirumalaikumar, M. *J. Organometal. Chem.* **2000**, *609*, 137.

composé tricyclique **329**. La régénération de la fonction cétone de ce dernier composé, suivie de la condensation avec la guanidine,^{50a} fournirait alors la dibromoagélaspongine.

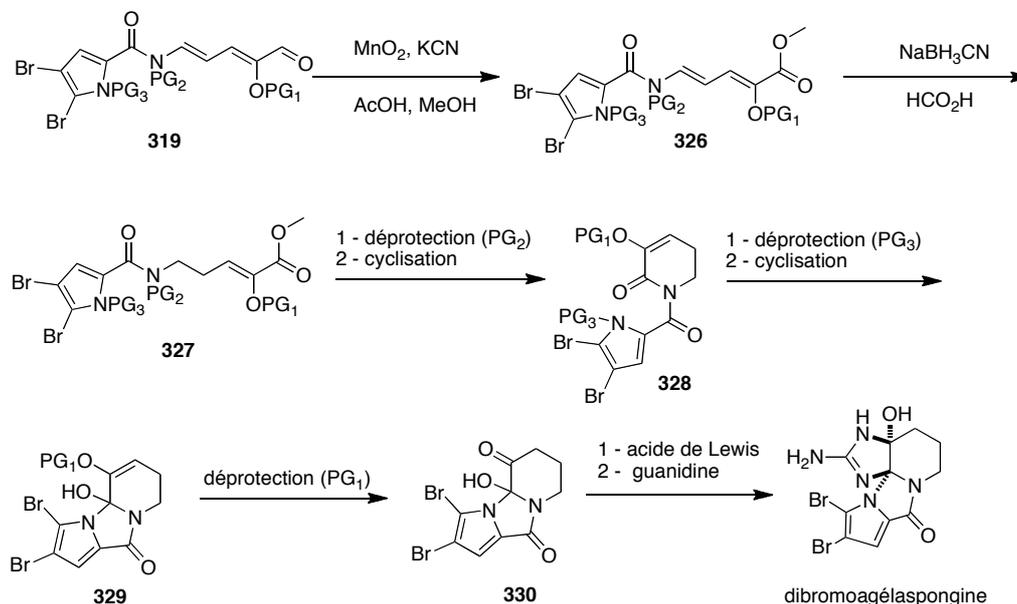


Schéma 91 - Synthèse possible pour la dibromoagélaspongine (racémique)

Enfin, pour la dibromophakelline et la dibromocantharelline (Schéma 92), la réduction au cyanoborohydrure de sodium dans l'acide formique²⁵⁹ de l'intermédiaire commun dibromé **319** donnerait l'alcool **331**. La déprotection de la fonction amide permettrait alors une cyclisation à 5 chaînons sur la fonction carbonyle et permettrait d'obtenir la pyrrolidine **333** comportant une fonction diol vicinal. Cette molécule après oxydation et addition de guanidine²⁶⁰ conduirait, soit à la dibromophakelline, soit à la cantharelline, selon l'attaque nucléophile du pyrrole par l'azote ou en énamine.

²⁶⁰ a) Ando, N.; Terashima, S. *Synlett* **2006**, 17, 2836 ; b) Abou-Jneid, R.; Ghoulami, S.; Martin, M.-T.; Tran Huu Dau, E.; Traver, N.; Al Mourabit, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3933.

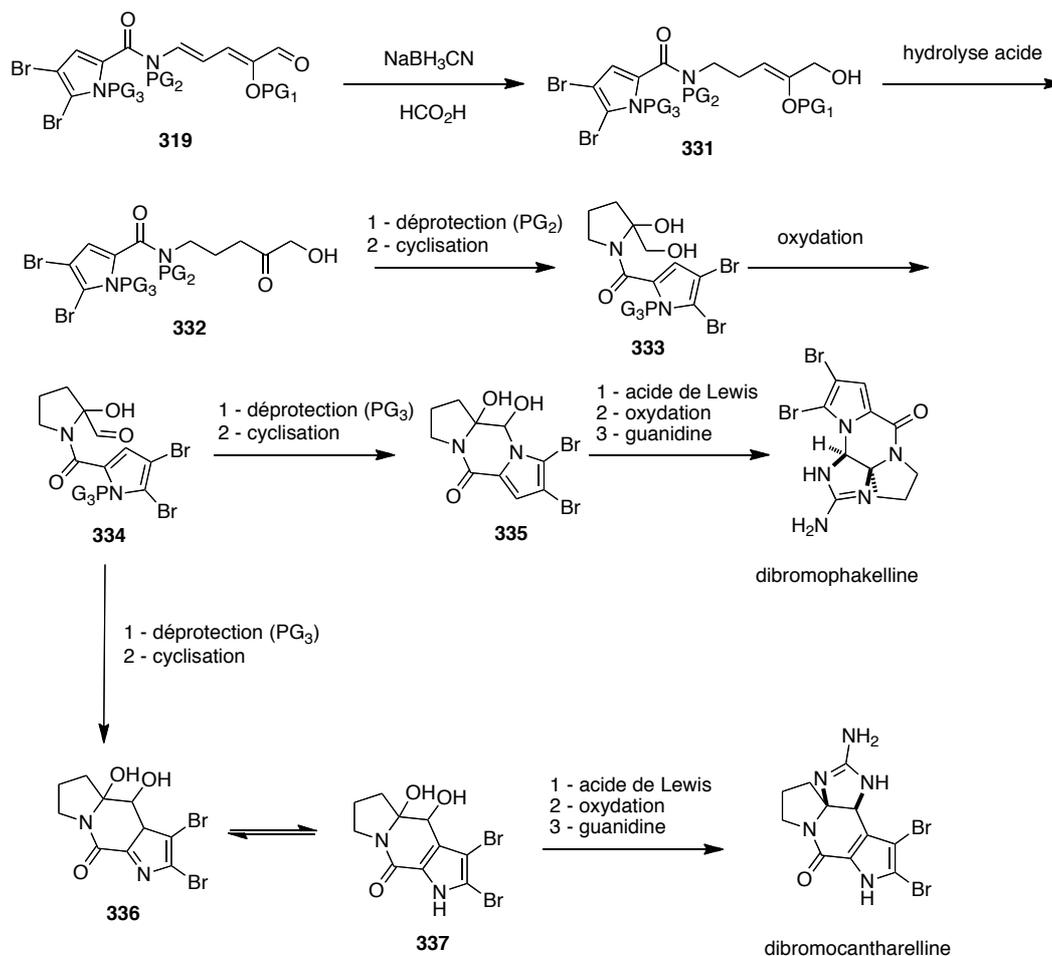


Schéma 92 - Synthèse possible pour la dibromophakelline et la dibromocantharelline

Nous avons envisagé d'obtenir l'aminopentadiénaux *N*-acylé **319** par réaction d'un sel de glutaconaldéhyde oxydé en 2 de type **338**, d'une amine primaire protégée de type **339**, et d'un trichloroacétylpyrrole de type **340** (Schéma 93). L'intermédiaire **319** étant hautement fonctionnalisé, il faut protéger toutes les fonctions pour éviter les réactions parasites. Nous allons, dans la suite du manuscrit, aborder, successivement, la synthèse du sel de glutaconaldéhyde du type **338** puis celle du trichloroacétylpyrrole protégé du type **340**. Nous reviendrons également sur le choix des groupements protecteurs avant de discuter de la réactivité de l'intermédiaire de type **319**.

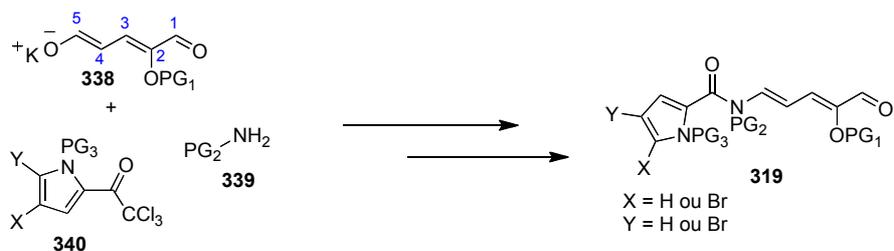


Schéma 93 - Accès à l'intermédiaire clé **319** à partir d'un glutaconaldéhyde avec un hydroxyle protégé en 2

II.3 Préparation du 2-méthoxyglutaconaldéhyde **341** et accès à l'aminopentadiénal oxydé en position 2 **342**

Les aminopentadiénals sont les intermédiaires extrêmement importants dans les hypothèses de biogenèse du laboratoire Marazano. Au fil des années les méthodes de préparation de ces composés se sont améliorées, ce que nous allons voir dans cette partie. Aujourd'hui, la méthode de préparation de ces espèces est rapide, simple et efficace et nous a permis d'accéder au 2-méthoxyglutaconaldéhyde **341** et à l'aminopentadiénal **342** oxydé en position 2 (Figure 42).

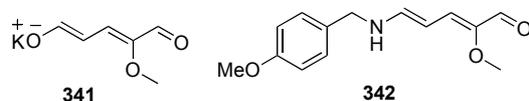
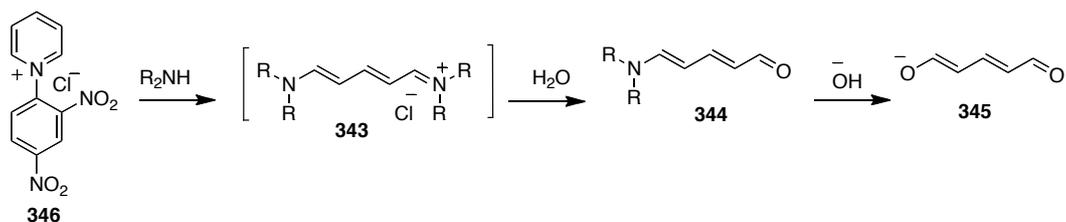


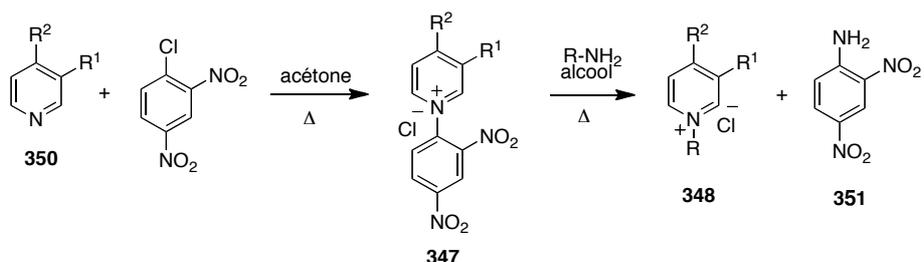
Figure 42

II.3.1 La réaction de Zincke et l'hydrolyse des aminopentadiéniminiums

D'un point de vue pratique, si l'on fait réagir du malonalaldéhyde avec un aldéhyde aliphatique, ce n'est pas un glutaconaldéhyde qui sera obtenu, mais le produit de la réaction de Knoevenagel. Pour cette raison, il a été envisagé, les années passées, d'avoir recours à la réaction de Zincke pour conduire à des sels d'aminopentadiéniminiums **343** qui, après hydrolyse basique, donnent des aminopentadiénals **344** et des glutaconaldéhydes sous forme d'énolates **345** (Schéma 94).



La réaction de Zincke est une réaction datant du début du 20^{ème} siècle.²⁶¹ Initialement, c'était une méthode alternative à la préparation de sels de pyridinium via l'alkylation d'une pyridine par un halogénure d'alkyle. La réaction passe tout d'abord par la formation d'un sel de Zincke **347** qui peut, par la suite, réagir avec une amine primaire pour donner un nouveau sel de pyridinium **348**²⁶² (Schéma 95) ou des aminopentadiéniminiums **349** (Schéma 96).



Le mécanisme de la réaction est détaillé ci-après (Schéma 96).

²⁶¹ a) Zincke, T. *Liebigs. Ann. Chem.* **1903**, 330, 361 ; b) Zincke, T. *Liebigs. Ann. Chem.* **1904**, 333, 296 ; c) Zincke, T.; Wurker, W. *Liebigs. Ann. Chem.* **1905**, 338, 107.

²⁶² Génisson, Y.; Marazano, C.; Mehmandoust, M.; Gnecco, D.; Das, B. C. *Synthesis* **1992**, 431.

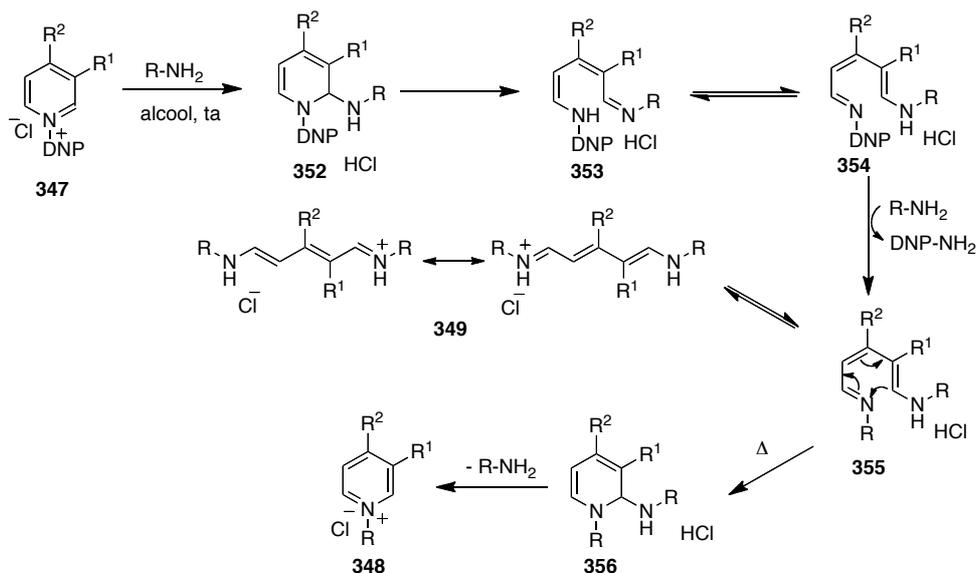


Schéma 96 - Mécanisme de la réaction de Zincke

L'attaque nucléophile du premier équivalent de l'amine primaire en position 2 ou 6 du sel de pyridinium **347** permet d'obtenir le sel d'aminopentadiéniminium **353**. Le second équivalent d'amine primaire permet de libérer la 2,4-dinitroaniline jaune dans le milieu et d'obtenir le sel d'aminopentadiéniminium **355**, en équilibre avec le sel d'aminopentadiéniminium **349**. Si le milieu est chauffé dans un alcool, une réaction d'électrocyclisation et d'élimination d'ammine (étape lente et difficile) à partir du composé **355** donne le sel de pyridinium **348**.

Ayant en main les sels d'aminopentadiéniminiums, l'hydrolyse basique de ces espèces conduit aux aminopentadiénals et aux sels de glutaconaldéhyde. Cette réaction, initialement décrite par Whiting²⁶³ (Schéma 97) a été par la suite reprise dans l'équipe Marazano.

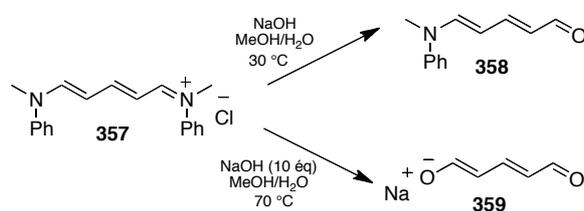


Schéma 97 - Formation de sel de glutaconaldéhyde **359**

²⁶³ Malhotra, S. S.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3812.

Cette première méthode de préparation des aminopentadiénals s'avère tout à fait efficace mais il convient d'utiliser deux équivalents d'amine pour former l'iminium intermédiaire ce qui n'est pas très économique, en particulier lorsque l'on doit utiliser des amines hautement fonctionnalisées. En outre, lorsque la réaction est effectuée avec des amines primaires, les sels d'aminopentadièniminiums ont tendance à cycliser pour donner les sels de pyridiniums.²¹⁹ Par contre, lorsque la réaction de Zincke a lieu avec des amines secondaires, les aminopentadièniminiums sont plus stables et ne peuvent pas cycliser en pyridinium.

Pour cette raison, il a été envisagé de préparer des sels de glutaconaldéhydes en utilisant des amines secondaires bon marché (diméthylamine, diéthylamine) puis de les faire réagir avec des amines plus difficiles à préparer pour obtenir les aminopentadiénals souhaités. Ceci va faire l'objet du point suivant.

II.3.2 Synthèse de sels de glutaconaldéhydes et d'aminopentadiénals

II.3.2.1 Méthode générale

Les sels de glutaconaldéhyde ont été décrits, pour la première fois, par Baumgarten en 1924.²⁶⁴ En 1979, Becher^{219a} a reporté la méthode de préparation du sel de sodium du glutaconaldéhyde (Schéma 98). Cependant, par la suite, très peu de sels de glutaconaldéhydes substitués sont référencés dans la littérature, principalement du fait qu'ils sont instables sous leur forme libre et qu'il est difficile d'enlever l'eau des sels pour obtenir ces espèces complètement anhydres.^{219a,265} Il en résulte qu'ils ont été peu utilisés, jusqu'à présent, pour des applications synthétiques. On note cependant quelques exemples dans des réactions de Diels-Alder²⁶⁶ (après O-acétylation) ou encore dans la synthèse de composés polyéniques.²⁶⁷

²⁶⁴ Baumgarten, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 57, 1622.

²⁶⁵ Wypych, J.-C.; Nguyen, T. M.; Bénéchie, M.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1169.

²⁶⁶ a) Jorgensen, T.; Nielsen, H.C.; Malhotra, N.; Becher, J.; Begtrup, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1841 ; b) Berthon, L.; Tahri, A.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3937.

²⁶⁷ a) Soullez, D.; Plé, G.; Duhamel, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1639 ; b) Vicart, N.; Castet-Caillabet, D.; Ramondene, Y.; Plé, G.; Duhamel, L. *Synlett* **1998**, 411 ; c) Lipshutz, B. H.; Ullman, B.; Lindsley, C.; Pecchi, S.; Buzard, D. J.; Dickson, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6092.

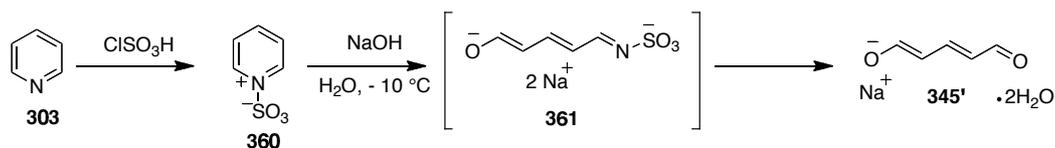


Schéma 98

La méthode optimale pour préparer les sels de glutaconaldéhydes substitués en position 2 **362** avec une grande pureté, sans molécule d'eau et avec de bons rendements est décrite ci-dessous (Schéma 99).²⁶⁸

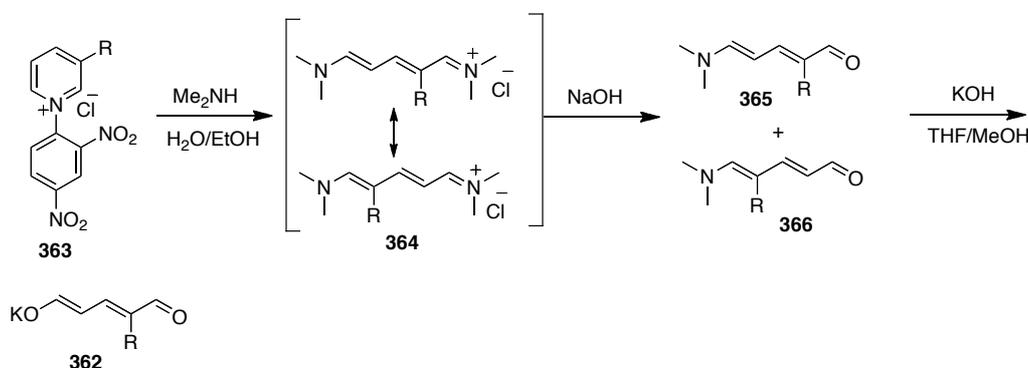


Schéma 99

La réaction commence avec l'ouverture du chlorure de 2,4-dinitrophénylpyridinium (sel de Zincke) **363** par la diméthylamine. La dinitroaniline insoluble dans l'eau est éliminée par simple filtration et l'hydrolyse du sel d'iminium intermédiaire **364** permet d'obtenir les deux aminopentadiénals isomères **365** et **366**, en proportions variables selon le substituant en position 2. Il est à noter que l'aminopentadiénal substitué en position 4 est l'isomère minoritaire. Il s'avère, en outre, instable pouvant conduire à l'isomère le plus stable dans les conditions de chromatographie ou en solution.^{219b}

L'hydrolyse des aminopentadiénals **365** et **366** se fait à l'hydroxyde de potassium dans un mélange THF/MeOH. Ce mélange de solvant permet de solubiliser l'hydroxyde de potassium et les réactifs initiaux. Par contre, le sel de glutaconaldéhyde n'est pas soluble dans ce milieu et précipite, ce qui facilite son traitement. Après filtration du milieu réactionnel, le sel est repris dans EtOH ou

²⁶⁸ Nguyen, T. M.; Peixoto, S.; Ouairy, C.; Nguyen, T. D.; Bénéchie, M.; Marazano, C.; Michel, P. *Synthesis* **2010**, 103.

MeOH à froid (- 20 °C) puis la solution est filtrée sur Célite® pour éliminer les impuretés (sels minéraux) restantes qui diminuent la réactivité de l'espèce formée.

Plusieurs sels de glutaconaldéhydes ont pu être obtenus via cette méthode et notamment le sel de 2-méthoxyglutaconaldéhyde **341** dont nous reparlons plus tard dans le manuscrit. Les rendements obtenus par cette méthode sont indiqués dans le tableau suivant (Tableau 7).

Entrée	Sel de Zincke	R	Ratio 365/366	Rdt (%)	Sel de glutaconate	Rdt (%)
1	367	H	- (365 = 366)	83	368	93
2	369	Me	1 : 0	84	370	80
3	371	(CH ₂) ₂ OH	1 : 0	51	372	83
4	373^a	(CH ₂) ₁₀ OH	5 : 1	-	374	71 ^b
5	375	OMe	2 : 1	91	341	65
6	- ^c	Br	- ^c	82 ^c	376	69 ^b

^a le précurseur du sel de Zincke **373** a été obtenu en trois étapes à partir de la 3-picoline ; ^b rendement sur deux étapes ; ^c **376** a été obtenu directement par bromation de l'aminopentadiénal **365** (R = H)

Tableau 7

Enfin, pour obtenir les 5-amino-2,4-pentadiénals substitués en position 2, il suffit de faire réagir les sels de glutaconaldéhydes avec les amines désirées, soit sous forme de trifluoroacétate d'ammonium, soit en ajoutant un équivalent d'acide trifluoroacétique dans le milieu réactionnel (Schéma 100).

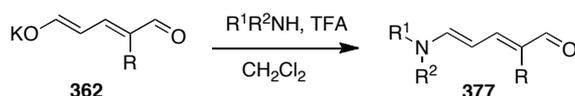


Schéma 100

De plus, il a été constaté que l'ajout d'un peu d'eau dans ce milieu permet d'augmenter la vitesse de réaction. Une simple extraction donne ensuite les aminopentadiénals escomptés qui peuvent être engagés dans des synthèses ultérieures sans purification. En effet, s'il reste du produit

initial, il passe dans la phase aqueuse lors du traitement et s'il se forme des sels de pyridinium, ils passent également en phase aqueuse. La purification sur colonne de silice augmente les risques de cyclisation de l'aminopentadiénal sur lui-même et de dégradation des composés.

Grâce à cette méthode, différents aminopentadiénals substitués en position 2 ont été préparés (Tableau 8).

Entrée	Produit	R	R ¹ R ² NH	Rdt (%)
1	378	H	BnNH ₂	98
2	379	H	Bn ₂ NH	97
3	380	Me	BnNH ₂	79
4	381	Me	BuNH ₂	82
5	382	Me	PMBNH ₂	82
6	383	(CH ₂) ₂ OH	BnNH ₂	70 ^a
7	384	(CH ₂) ₁₀ OH	PMBNH ₂	88
8	342	OMe	PMBNH ₂	92
9	385	Br	BnNH ₂	63 ^a
10	386	Br	PMBNH ₂	53 ^a

^a rendement après purification

Tableau 8

Cette méthode s'avère être plus pratique et économique que l'ouverture directe du sel de Zincke puisqu'ayant le sel de glutaconaldéhyde celui-ci peut réagir avec n'importe quelle amine primaire ou secondaire sous forme de sel pour donner l'aminopentadiénal souhaité.

II.3.2.2 Préparation du sel de potassium du (2*E*,4*E*)-5-hydroxy-2-méthoxypenta-2,4-dièneal **341**

La méthode de préparation des sels de glutaconaldéhyde et de leurs dérivés substitués en position 2 présentée au paragraphe précédent (§ II.3.2.1) a, tout d'abord, été appliquée à la préparation du sel de potassium du (2*E*,4*E*)-5-hydroxy-2-méthoxypenta-2,4-dièneal. Le groupement méthoxy fait ici office de fonction hydroxyle protégée. Il faut noter que dans les schémas de synthèse envisagés vers les P-2-AIs (§ II.2.2), il a été prévu une hydrolyse d'un éther d'énol en cétone et donc qu'un méthoxy peut très bien convenir. (Schéma 101).

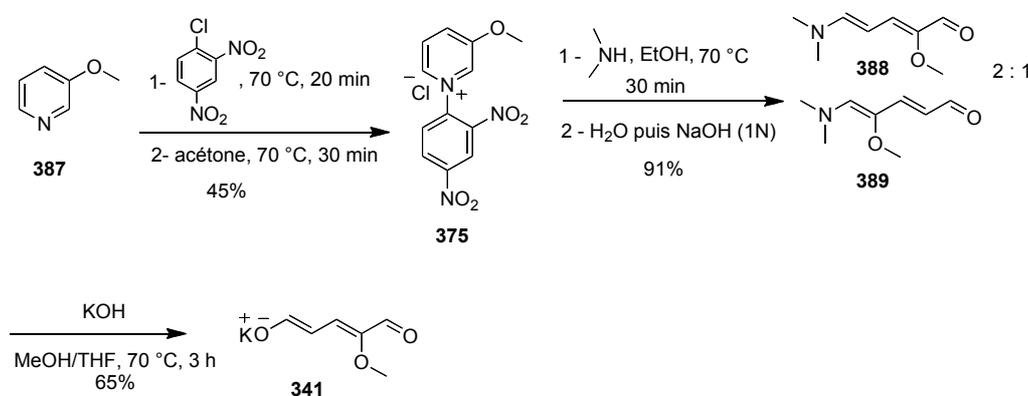


Schéma 101 - Préparation du sel de potassium du (2*E*,4*E*)-5-hydroxy-2-méthoxypenta-2,4-dièneal **341**

La réaction entre la 3-méthoxypyridine **387** et le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène dans l'acétone conduit au sel de pyridinium **375** avec un rendement de 45%. Après ouverture par la diméthylamine et hydrolyse, les aminopentadiénals **388** et **389** sont obtenus en proportions 2 pour 1 (en faveur de l'isomère **388**) avec un rendement de 91%. La seconde hydrolyse à la potasse conduit au sel de 2-méthoxy glutaconaldéhyde **341** désiré avec un rendement de 65%.

Le même travail a ensuite été réalisé en partant de la 3-hydroxypyridine pour pouvoir obtenir le sel de potassium du (2*E*,4*E*)-5-hydroxy-2-allyloxy-penta-2,4-dièneal (Schéma 102).

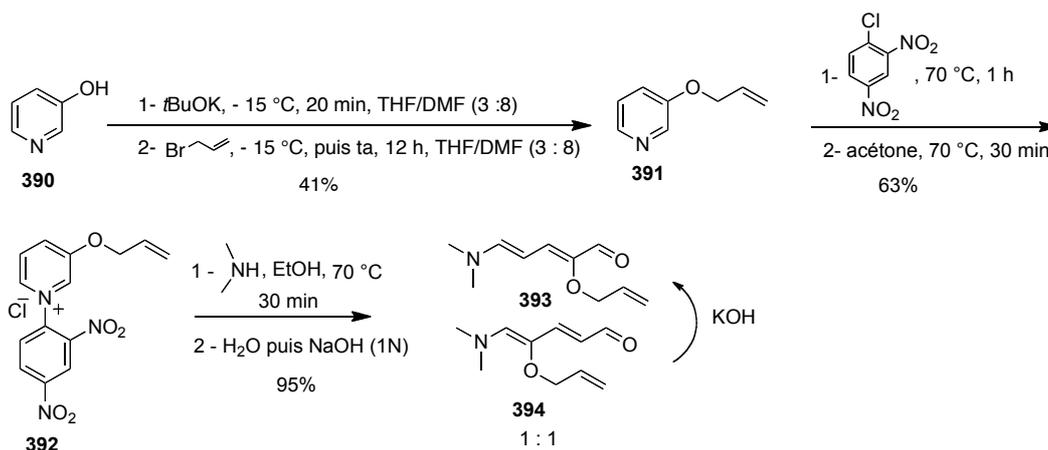


Schéma 102

La réaction de substitution nucléophile entre la 3-hydroxypyridine **390** et le bromure d'allyle donne la 3-allyloxyypyridine **391** avec un rendement de 41%. La formation du sel de Zincke **392** et l'ouverture de ce sel par la diméthylamine n'a pas posé de problème et permet d'obtenir les deux isomères **393** et **394** en proportions 1 pour 1 et avec un rendement de 63%. Par contre, il n'a pas été possible de former le glutaconate correspondant. En effet, les conditions d'hydrolyse appliquées aux deux aminopentadiénals **393** et **394** ont seulement conduit à l'isomérisation de l'aminopentadiénal **394** en **393**. Si les conditions sont poussées plus loin et en particulier si le milieu est trop chauffé, le composé se dégrade et il y a formation de polymères.

Nous avons envisagé d'autres groupements protecteurs pour le glutaconaldéhyde oxydé mais le choix s'avère au final restreint quand on veut utiliser la méthode de préparation décrite auparavant. En particulier, l'utilisation de groupements silylés ou d'esters n'est pas une bonne idée car ils ne résistent pas aux conditions basiques des hydrolyses. Nous avons donc choisi de poursuivre avec le sel de glutaconaldéhyde *O*-méthylé facilement accessible à partir de la 3-méthoxyypyridine.

II.3.2.3 Préparation du (2Z,4E)-2-méthoxy-5-(4-méthoxybenzylamino)penta-2,4-diène **342**

L'aminopentadiénal **342** est obtenu par réaction du sel de glutaconaldéhyde *O*-méthylé **341** avec une amine primaire protégée et sous forme de sel de TFA avec un rendement de 92% (Schéma 103). L'amine choisie est la *para*-méthoxybenzylamine. Plusieurs groupements protecteurs de l'amine sont possibles ; il faut simplement garder la nucléophilie de l'azote pour l'acyler avec le

trichloroacétylpyrrole de type **340** (Schéma 93). La protection est nécessaire pour éviter la cyclisation en pyridine.

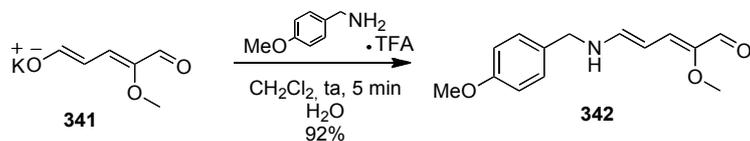


Schéma 103 - Préparation de l'aminopentadiénal **342**

Si l'on compare les valeurs des déplacements chimiques pour les atomes de carbones des composés **342** et **382** (Figure 43), on s'aperçoit qu'effectivement l'oxydation en position 2 est venu perturber le système push-pull ce qui laisse présager de différences en ce qui concerne la réactivité de ces espèces oxydés.

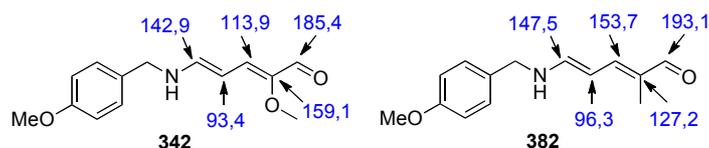


Figure 43 - Valeurs de δ en RMN du ^{13}C dans CDCl_3

II.3.3 Conclusion

Dans cette partie nous avons vu comment accéder simplement et efficacement aux sels de glutaconaldéhydes et à leurs dérivés aminopentadiénals. Nous avons notamment appliqué la méthode de préparation développée au laboratoire au glutamate oxydé en position 2 **341** puis obtenu l'aminopentadiénal **342** (Schéma 101, Schéma 103) en 4 étapes avec un rendement de 25% à partir de la 3-méthoxypyridine **387**. En outre, cette méthode pratique d'accès aux sels de glutaconaldéhydes ainsi qu'à leurs dérivés aminopentadiénals, permettra peut-être d'augmenter le potentiel et les applications de ces molécules.²⁶⁹

²⁶⁹ Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3472.

II.4 Formation et réactivité de 2-méthoxy-*N*-acylaminopentadiénal

II.4.1 Préparation du trichloroacétylpyrrole protégé **395**

La préparation du trichloroacétylpyrrole protégé **395** n'a pas posé de problème particulier. Plusieurs groupements protecteurs étaient possibles pour le pyrrole (SEM, MOM, TIPS, SO_2NMe_2) ;²⁷⁰ il fallait seulement en trouver un qui permette une déprotection orthogonale par rapport à ceux du 2-alkoxy-*N*-acylaminopentadiénal de type **319** (Schéma 93). Finalement, c'est le groupement 2-(triméthylsilyl)-éthoxyméthyle (SEM) qui a été choisi. La séquence réactionnelle est présentée au schéma 104.

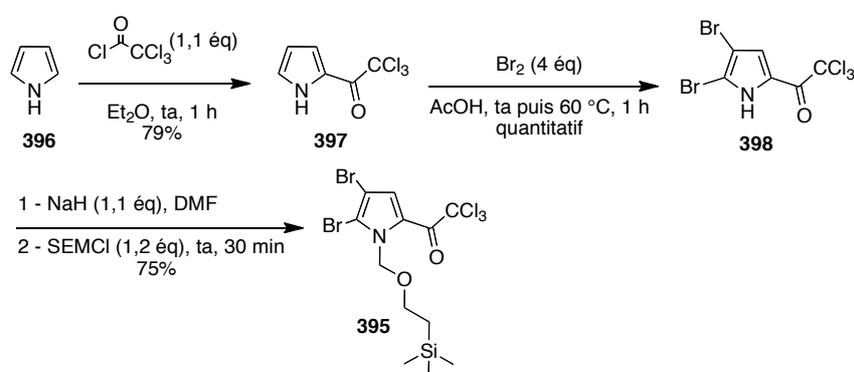


Schéma 104

L'addition du chlorure de trichloroacétyle sur le pyrrole **396** permet de substituer celui-ci en position 2 et d'obtenir le trichloroacétylpyrrole **397** avec un rendement de 79%.²⁷¹ La bromation de ce dernier dans l'acide acétique donne alors le 4,5-dibromo-2-trichloroacétylpyrrole **398** avec un rendement quantitatif.²³⁶ Enfin l'addition du SEMCl sur ce dernier composé **398** déprotoné fournit l'intermédiaire protégé **395** souhaité avec un rendement de 75%.

²⁷⁰ Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531.

²⁷¹ Schmuck, C.; Bickert, V.; Merschky, M.; Geiger, L.; Rupprecht, D.; Dudaczek, J.; Wich, P.; Rehm, T.; Machon, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 324.

II.4.2 Préparation du 2-méthoxy-N-acylaminopentadiénal 399

Avant de mettre en réaction le trichloroacétylpyrrole protégé **395** avec l'aminopentadiénal **342**, la réaction entre celui-ci et le chloroformiate de méthyle a tout d'abord été testée pour voir si l'acylation de l'anion obtenu par traitement avec l'hydruide de sodium avait bien lieu et si aucun produit d'O-acylation n'était obtenu (Schéma 105).

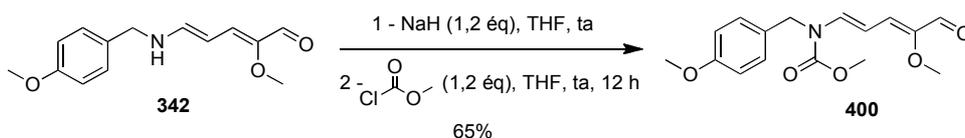


Schéma 105

La réaction a été réalisée dans le THF et a permis d'obtenir le carbamate **400** avec un rendement de 65% tout à fait satisfaisant. Aucun produit d'O-acylation n'ayant été isolé, la réaction a donc été effectuée avec le trichloroacétylpyrrole protégé **395** (Schéma 106).

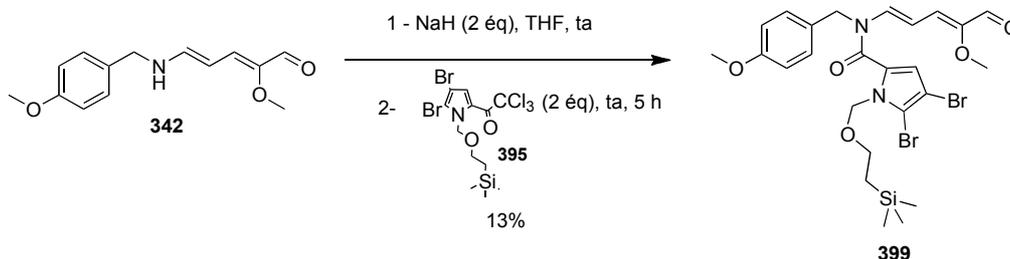


Schéma 106

A température ambiante, sous argon et dans la THF, la réaction d'acylation de l'anion de l'aminopentadiénal **342** par le trichloroacétylpyrrole protégé **395** a permis d'obtenir le composé **399**. Cependant le rendement très modeste de 13% nous a poussés à essayer d'optimiser les conditions. Tout d'abord, nous avons essayé de réaliser la réaction dans le DMF pour voir si un milieu polaire aprotique favorisait la réaction. Il n'en est rien et le produit N-acylé est obtenu avec un rendement similaire. Le changement de base, et en particulier l'utilisation de LDA, n'améliore pas non plus de beaucoup le rendement qui passe de 13% à 20%. Le manque de réactivité du trichloroacétylpyrrole a alors été mis en cause et la réactivité du chlorure de l'acide pyrrolique a été testée.

L'aminopentadiénal méthylé **382** a été utilisé pour ne pas gaspiller du dérivé *O*-méthylé (Schéma 107).

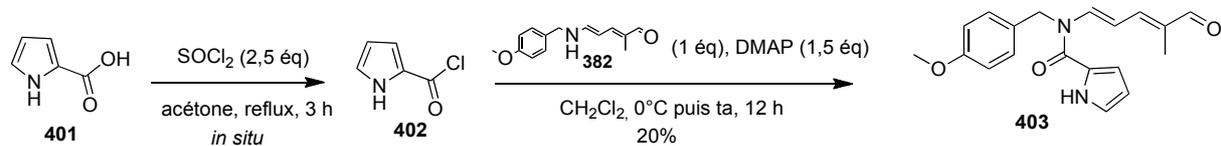


Schéma 107

L'essai n'a pas été concluant en terme de rendement puisque l'aminopentadiénal *N*-acylé **403** a été obtenu avec un rendement de 20% tout à fait comparable à celui obtenu avec le trichloroacétylpyrrole. Le problème n'est donc pas dû à la réactivité de ce dernier. Cet essai nous a également permis d'isoler le composé **404** avec un rendement de 13% (Figure 44).



Figure 44

Nous supposons ici une réaction d'*O*-acylation en plus de la *N*-acylation pour conduire au produit **405** qui, après hydrolyse lors du traitement, donnerait l'amine acylée **404** (Schéma 108).

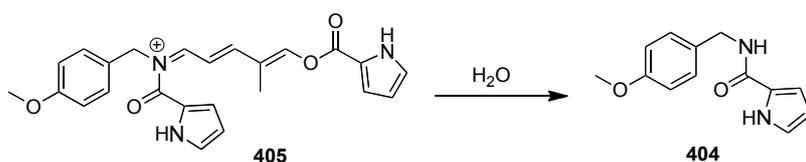


Schéma 108

Ceci a également pu se produire lors de la réaction donnant le 2-alkoxy-*N*-acylaminopentadiénal **399**, faisant chuter considérablement le rendement.

Pour cette raison, nous avons donc développé en parallèle une méthode d'accès plus rapide et efficace aux aminopentadiénals *N*-acylés. Ceci fera l'objet du chapitre 3 de cette deuxième partie mais passons maintenant à la réactivité de cette espèce 2-méthoxy-*N*-acylaminopentadiénal **399**.

II.4.3 Réactivité du 2-méthoxy-*N*-acylaminopentadiénal **399**

Dans le cadre du projet sur les P-2-AI, il convenait, dans un premier temps, d'étudier la réactivité de l'imide bis-vinylogue **399** et notamment la réduction et l'oxydation de la fonction l'aldéhyde, l'hydrolyse de l'éther d'énol et la réduction de la double liaison de la fonction énamide.

II.4.3.1 Réduction et oxydation de la fonction aldéhyde

Dans notre approche de la synthèse de certains monomères de la famille des P-2-AI, nous avons voulu tester la réduction de la fonction aldéhyde de l'intermédiaire **399** par le borohydrure de sodium dans l'acide acétique²⁵⁹ ou le méthanol. Dans les deux cas, l'alcool **406** est obtenu mais il est à noter que la réaction dans l'acide acétique est plus rapide que dans le méthanol (20 min contre 3 h) et donne l'alcool avec un meilleur rendement (58% contre 31%) (Schéma 109). Sur le spectre RMN ¹H du composé réduit **406**, le signal du proton aldéhydique à 9,12 ppm a été remplacé par un signal à 4,13 ppm intégrant cette fois-ci pour deux protons.

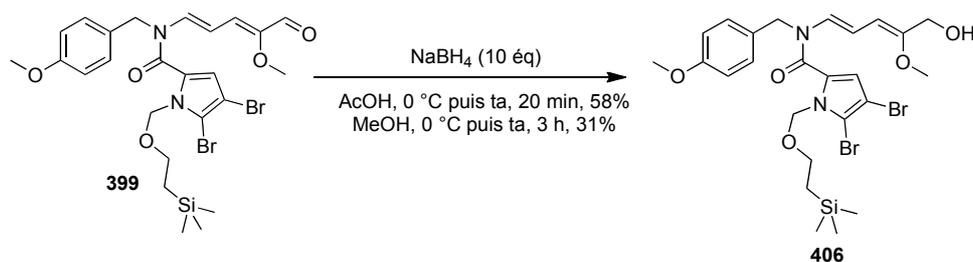


Schéma 109

Nous nous sommes ensuite intéressé à l'oxydation de l'intermédiaire commun **399**. Pour cela nous avons eu recours à une méthode décrite par Corey²⁵⁸ en 1968 permettant de transformer un aldéhyde α,β -insaturé en ester méthylique (Schéma 110). En présence d'oxyde de manganèse, de cyanure de potassium et d'acide acétique dans le méthanol, l'espèce **399** s'oxyde et donne l'ester méthylique **407** avec un rendement non optimisé de 29%.

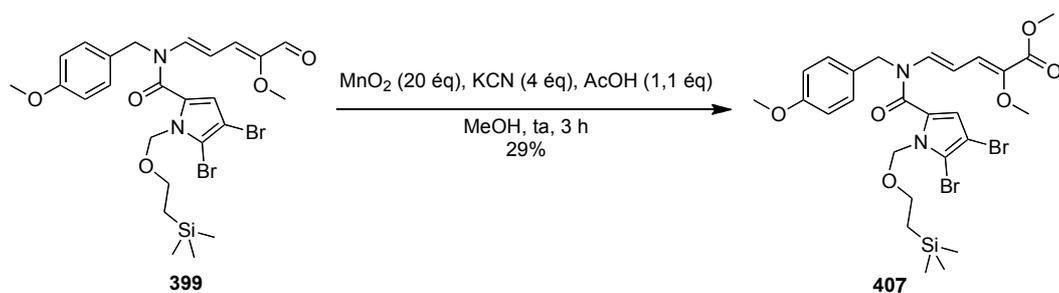


Schéma 110

Le mécanisme de cette réaction est proposé sur le schéma 111 ci-après :

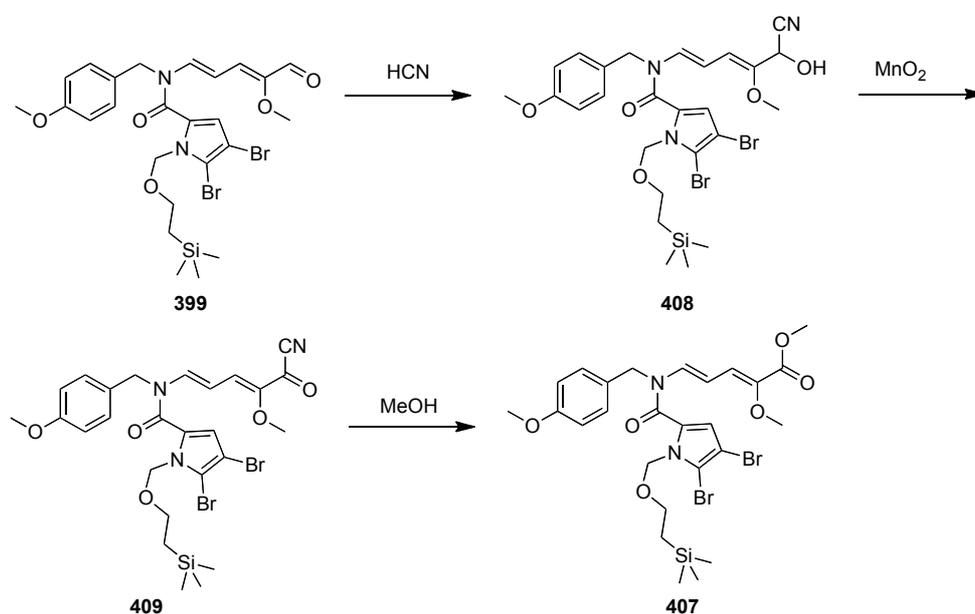


Schéma 111

En présence d'acide acétique, le cyanure de potassium donne de l'acide cyanhydrique qui réagit avec la fonction aldéhyde du composé **399** pour donner la cyanhydrine **408** qui est oxydée par MnO_2 pour donner le cyanure d'acyle **409**. Ce dernier réagit enfin avec le méthanol pour conduire à l'ester **407**.

II.4.3.2 Réduction sélective de la fonction énamide

Précédemment, nous avons vu qu'il était possible de réduire et d'oxyder sélectivement la fonction aldéhyde de l'aminopentadiénal oxydé **399**. Pour accéder à la dibromoagélaspongine, à la dibromophakelline et à la dibromocantharelline, nous nous sommes aussi intéressés à la réduction sélective de la fonction énamide ce composé ainsi que de l'alcool **406**.

Nous avons testé un certain nombre de méthodes. Tout d'abord, nous avons repris les conditions qui nous ont permis de réduire la fonction aldéhyde du composé **399** et nous avons laissé le composé en milieu réducteur (NaBH_4), acide, pendant 48 h au lieu de 3 h (Schéma 112). L'analyse RMN ^1H nous a alors indiqué qu'en plus de la réduction de la fonction aldéhyde, l'éther d'énol méthylique n'était plus présent et que les deux protons portés par le carbone C6 du groupement *para*-méthoxybenzyle étaient désormais diastéréotopiques ce qui nous a amenés à envisager qu'il y ait eu réduction de la fonction carbonyle en 12. Ceci est corroboré par la présence d'un doublet à 4,49 ppm ($J = 7,8$ Hz) devenant singulet après échange des hydrogènes mobiles avec D_2O , correspondant probablement à H12. En outre, les protons H3, H4 et H5 ont toujours des δ voisins de ceux observés pour **406** et la même multiplicité. Il n'a pas été possible de déterminer la structure du composé **410**, isolé avec un rendement d'environ 30%, mais on peut écrire celle indiquée ci-dessous avec X restant à préciser. Il est à noter qu'il n'y a donc pas eu réduction de la double liaison de l'énamide.

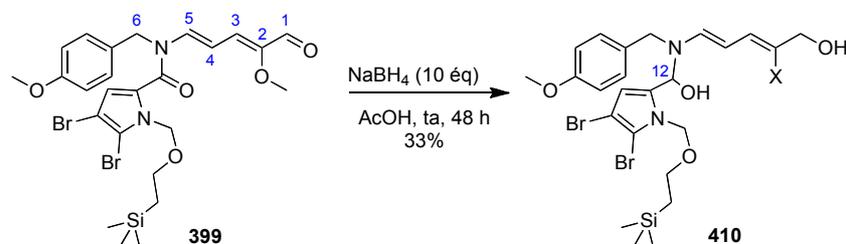


Schéma 112

Pour essayer de réduire sélectivement la fonction énamide, nous avons ensuite essayé le cyanoborohydrure de sodium en présence d'acide formique²⁷² où encore le triéthylsilane en présence de TFA²⁷³ ou de TFAA. Ces méthodes étaient décrites dans la littérature comme permettant la réduction sélective de la fonction qui nous intéressait. Malheureusement, tous nos essais se sont

²⁷² Ainscow, R. B.; Brettell, R.; Shibib, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1781.

²⁷³ a) Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292. ; b) Masuno, M. N.; Molinski, T. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8262.

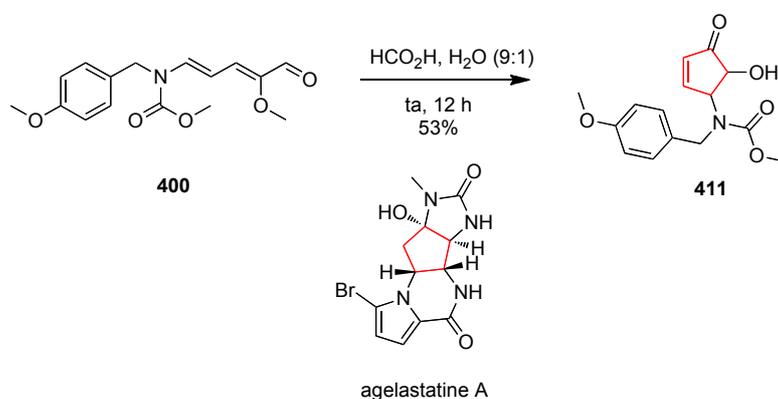
soldés par un échec et ont conduit à la dégradation des substrats initiaux. Nous n'avons donc pas poursuivi les investigations sur la réduction sélective de la fonction énamide sur nos composés très fonctionnalisés.

II.4.3.3 Hydrolyse de l'éther d'énol

Ayant en main, l'alcool **406**, il nous fallait aussi hydrolyser l'éther d'énol de manière à pouvoir ultérieurement étudier les possibilités de cyclisation intramoléculaire après déprotection de l'amide ou du pyrrole.

Comme nous l'avons vu précédemment (§ II.4.3.2), il y a eu perte du groupement méthoxy lorsque le 2-méthoxy-*N*-acylaminopentadiénal **399** est laissé plus longtemps dans un milieu réducteur acide que pour la simple réduction de la fonction aldéhyde. Cependant, dans ce milieu réactionnel d'autres réactions ont lieu, ce qui n'en fait pas une méthode appropriée pour l'hydrolyse de la fonction éther d'énol.

Nous avons alors essayé d'hydrolyser l'éther d'énol dans l'acide formique en présence d'eau. En effet, un premier essai avec le carbamate **400** nous avait permis d'obtenir une cyclopenténone **411** ayant le degré d'oxydation satisfaisant pour aller vers des composés comme l'agélastatine^{230b, 274} (Schéma 113).



D'après le mécanisme supposé ci-dessous (Schéma 114), l'hydrolyse de la fonction éther d'énol du composé **400** aurait tout d'abord lieu et fournirait le composé α,β -dicarboxylé **412**. Par les équilibres céto-énoliques, le composé **413**, totalement conjugué (le plus stable

²⁷⁴ a) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; C., D.; Ribes, O.; Pusset, J.; Leroy, S.; Pietra, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1305 ; b) Hong, T. W.; Jimenez, D. R.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 158.

thermodynamiquement) serait obtenu. La cyclisation intramoléculaire en milieu acide de ce dernier composé donnerait alors la cyclopenténone **411**.

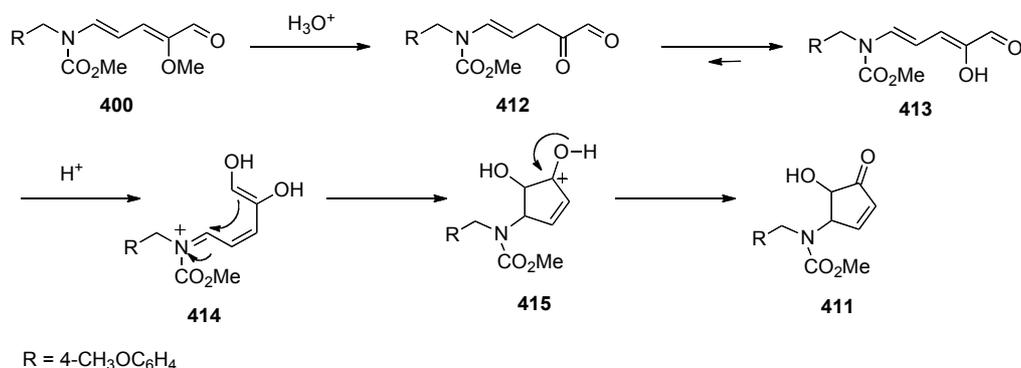


Schéma 114

Remarque : la même réaction a lieu lorsqu'on hydrolyse à l'acide chlorhydrique (HCl 4 N).

Lorsque cette hydrolyse a été testée sur notre intermédiaire réduit **406**, seul l'amide **416** a été récupéré (Schéma 115).

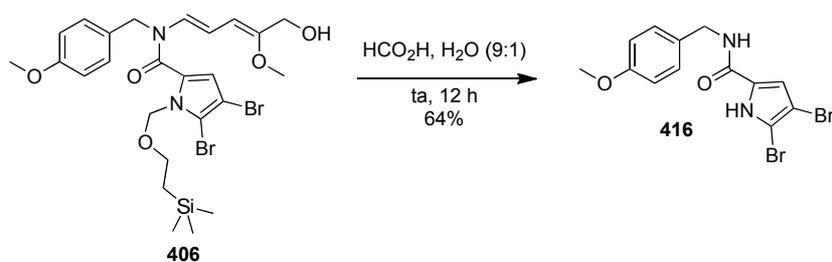


Schéma 115

L'hydrolyse de l'éther d'énol aurait bien lieu en même temps que la déprotection du pyrrole et donnerait le composé **417** (forme cétone favorisée). Puis l'iminium **418** s'hydrolyserait ce qui expliquerait pourquoi seul l'amide **416** est récupéré : le composé **420** resterait en phase aqueuse lors du traitement (Schéma 116).

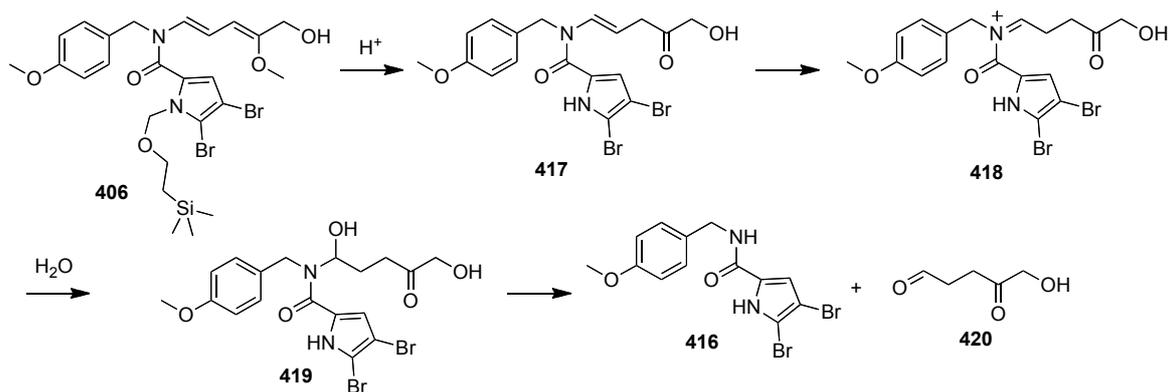


Schéma 116

II.4.3.4 Conclusion

Dans ce paragraphe nous avons pu étudier la réactivité du 2-méthoxy-*N*-acylaminopentadiénal **399**. Cette espèce, hautement fonctionnalisée, est délicate à manipuler. Nous avons réussi à réduire la fonction aldéhyde en alcool et à l'oxyder en ester méthylique mais il n'a pas été possible de réduire sélectivement l'énamide. Nous avons également envisagé l'hydrolyse acide pour déprotéger l'éther d'énol en position 2. Il semble que sur ce genre de substrats ce ne soit pas vraiment adapté car il y a à chaque fois hydrolyse de l'iminium formé pour libérer un amide de type **416** d'un côté et un composé dicarboxylé **420** de l'autre, qui reste en phase aqueuse (Schéma 116).

II.5 Conclusion et Perspectives

Les aminopentadiénals sont des espèces clés dans les hypothèses de biogenèse formulées par Christian Marazano en 1998 pour les alcaloïdes de la famille des manzamines. Une des dernières idées qu'il ait envisagées a été d'oxyder ces espèces en position 2. Elles devenaient alors des intermédiaires de synthèse possibles vers les alcaloïdes marins de la famille des P-2-AI. La méthodologie développée récemment²⁶⁸ a permis d'accéder au 2-méthoxyglutaconaldéhyde **341** (énolate de potassium) puis à l'aminopentadiénal **342**. Nous avons alors pu préparer le 2-méthoxy-*N*-acylaminopentadiénal **399** et commencer à étudier la réactivité de ces espèces oxydés en position 2.

Les circonstances ont fait que nous avons arrêté le projet à ce stade. Même si les 2-alkoxyglutaconaldéhydes et les 2-alkoxy-*N*-acylaminopentadiénals semblent être des espèces délicates à manipuler, il n'en demeure pas moins qu'elles ont un très fort potentiel d'application et

méritent que l'on s'y intéresse car une approche de synthèse des alcaloïdes de la famille des P-2-AI via ces espèces serait tout à fait originale.

La dimérisation de deux unités glutaconaldéhyde ou aminopentadiénal oxydées serait également très intéressante à étudier. Elle permettrait de créer une liaison extrêmement importante qui donnerait accès au cœur de la palau'amine. En effet, en écrivant les glutaconaldéhydes ou les aminopentadiénals sous deux formes différentes, une attaque en 1,4 de l'éther d'énol ou de l'énamine sur les cétoaldéhydes conjugués serait possible (Schéma 117).

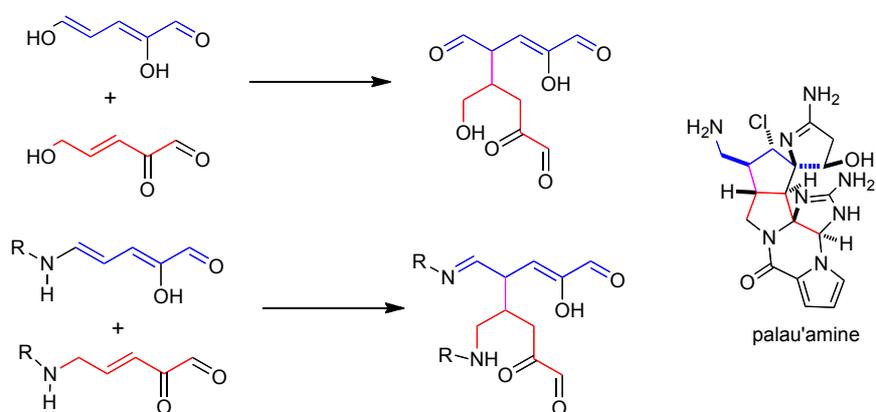


Schéma 117 - Dimérisation de deux unités glutaconaldéhyde ou aminopentadiénal

Les entités formées pourraient ensuite réagir de manière intramoléculaire pour donner les cyclopentènes suivants que l'on reconnaît dans la palau'amine (Schéma 117 et Schéma 18).

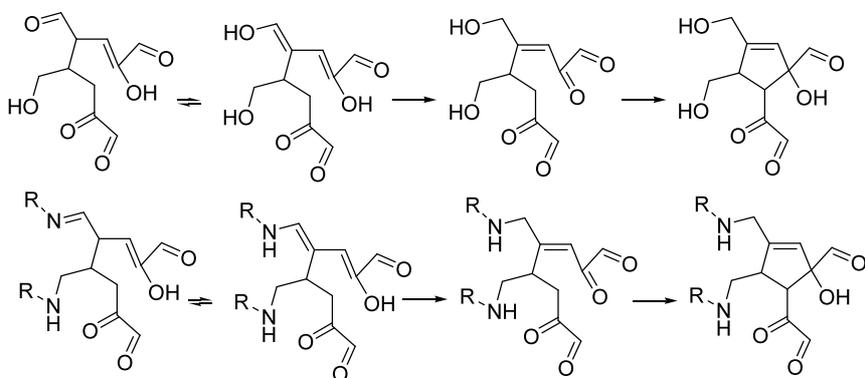


Schéma 118 - Construction du cœur de la palau'amine à partir de la dimérisation de deux unités glutaconaldéhyde ou aminopentadiénal

La palau'amine est l'une des molécules les plus complexes de la famille des pyrrole 2-aminoimidazoles. Elle a été isolée d'une éponge *Stylotella aurantium*, en 1993, par l'équipe de Scheuer.^{240,275} La détermination de la structure relative de cet alcaloïde n'a pas été chose facile et a nécessité une dizaine d'année de travail.^{276,277} L'équipe de Baran²⁷⁸ a proposé, en 2010, sa première synthèse totale. D'un point de vue biologique, la palau'amine est tout aussi intéressante.²⁷⁹ Elle possède des propriétés cytotoxiques contre plusieurs lignées de cellules cancéreuses ($CI_{50} = 0,1 \mu\text{g.mL}^{-1}$ sur P-388 et $CI_{50} = 0,2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ sur A-549), une activité immunosuppressive ($CI_{50} < 18 \text{ ng.mL}^{-1}$ sur les lymphocytes) et antibiotique contre *Penicillium notatum*. En outre, sa toxicité est relativement faible (chez la souris : $DL_{50} = 13 \text{ mg.kg}^{-1}$).

²⁷⁵ Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Swali, R.; Skoropowski, G.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281.

²⁷⁶ a) Grube, A.; Köck, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2320 ; b) Bultman, M. S.; Ma, J.; Gin, D. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1 ; c) Grube, A.; Immel, S.; Baran, P. S.; Köck, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6721 ; d) Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Addepalli, R.; Avery, V. M.; A., H. J. N.; Quinn, R. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2309 ; e) Kobayashi, H.; Kitamura, K.; Nagai, K.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2127.

²⁷⁷ a) Northrop, B. H.; O'Malley, D. P.; Zografos, A. L.; Baran, P. S.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4126 ; b) Köck, M.; Grube, A.; Seiple I. B.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6586.

²⁷⁸ Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Lewis, C. A.; Yamaguchi, J.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095.

²⁷⁹ Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J.; Gravalos, D. G.; Faicloth, G. T. Brevet Européen N° 94302770.6, 11/30/1994.

Chapitre III

Chapitre III. Synthèse de *N*-acyl-5-aminopenta-2,4-diènals via une ouverture de furfurylamines *N*-acylées²⁸⁰

III.1 Cadre de l'étude

Dans le chapitre précédent, l'idée était d'étendre le potentiel d'application des 5-aminopentadiènals, développé dans le cadre des alcaloïdes de la famille des manzamines, à ceux de la famille des pyrrole-2-aminoimidazoles. En particulier, les *N*-(pyrrole-2-carbonyl)-5-aminopenta-2,4-diènals sont apparus comme des synthons intéressants. Pour accéder à ces composés, nous avons vu qu'il était possible d'avoir recours aux sels de glutaconaldéhydes via les sels de Zincke. Dans ce cas, il faut alors préparer, dans un premier temps, un aminopentadiènal puis l'acyler. Il est à noter que l'amine primaire utilisée pour transformer le sel de glutaconaldéhyde en aminopentadiènal doit être choisie de telle manière que l'atome d'azote puisse être déprotégé après l'acylation (Schéma 119). De plus, il a des risques de *O*-acylation en plus de la *N*-acylation.^{219a,222b}

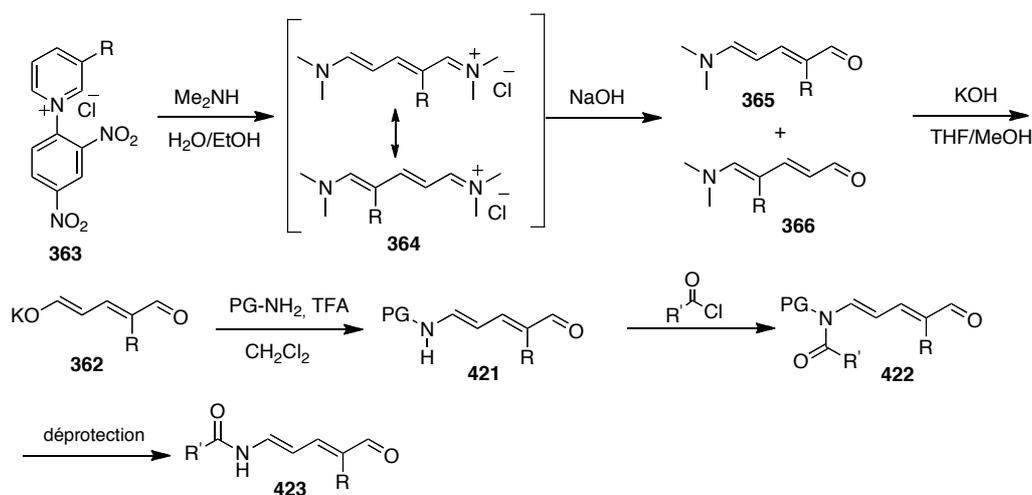
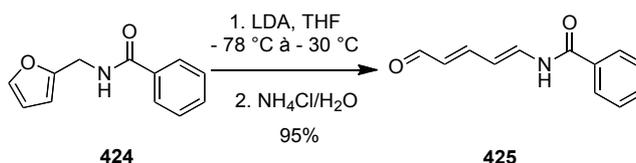


Schéma 119

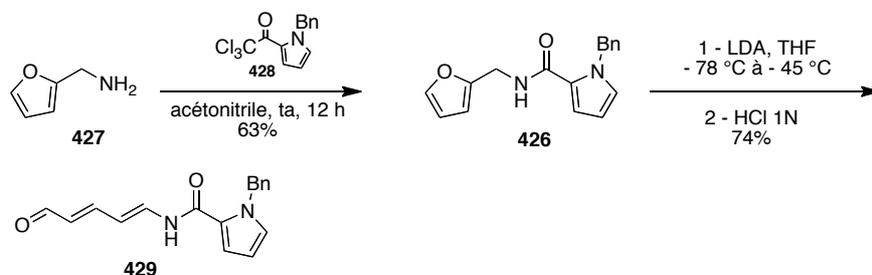
Cette voie d'accès est relativement longue et fastidieuse, ce qui nous a donc conduits à chercher, en parallèle, une voie d'accès plus rapide aux aminopentadiènals *N*-acylés. Les *N*-acylpyridiniums sont plutôt connus comme étant des agents acylants, et l'ouverture de ces sels de pyridinium, à l'hydroxyde de sodium, ne nous a pas semblé être une bonne méthode pour accéder

²⁸⁰ Ouairy, C.; Michel, P.; Delpech, B.; Crich, D.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4311.

aux composés désirés, bien qu'il existe quelques exemples dans la littérature.^{281,282} En poursuivant nos investigations, une réaction a, alors, particulièrement retenu notre attention. Elle a été décrite en 1981 par Ohno et Machida et découverte de manière fortuite en voulant alkyler la *N*-benzoylfurfurylamine.²⁸³ Il s'agit de la préparation du *N*-benzoylaminopentadiène **425** suite au traitement du *N*-furfurylbenzamide **424** avec le LDA (2,5 - 3 équivalents) dans le THF et entre - 78 °C et - 30 °C (Schéma 120).

Schéma 120 - Ouverture de *N*-furfurylbenzamide **424** par traitement au LDA

Nous avons alors testé cette réaction avec l'amide **426**. Celui-ci a été préparé via l'acylation de la furfurylamine **427** par le *N*-benzyl-2-trichloroacétylpyrrole **428**. Ce composé, obtenu avec un rendement de 63% a ensuite été mis en présence de 2,9 éq de LDA, dans le THF, à - 78 °C. Le milieu réactionnel, a été doucement ramené de - 78 °C à - 45 °C et, après traitement à l'acide chlorhydrique (1 N), l'aminopentadiène (*E,E*) **429** a été obtenu avec un rendement de 74% (Schéma 121).

Schéma 121 - Préparation et ouverture du *N*-furfurylpyrrole-2-carboxamide **426**

A partir de là, nous avons étudié d'un peu plus près la portée et les limites de cette réaction d'ouverture de furfurylamines *N*-acylées par double déprotonation en milieu basique (Schéma 122).

²⁸¹ a) Johnson, S. L.; Rumon, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1721 ; b) Johnson, S. L.; Rumon, K. A. *Biochemistry* **1970**, 9, 847.

²⁸² a) Colabroy, K. L.; Begley, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 840 ; b) Uno, T.; Olumura, K.; Kuroda, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3175.

²⁸³ Ohno, K.; Machida, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4487.

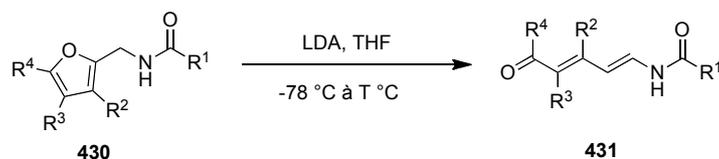


Schéma 122

Avant de voir les effets du substituant R¹ sur le groupement carbonyle ainsi que l'effet de la substitution de l'hétérocycle, revenons tout d'abord sur la préparation des furfurylamines *N*-acylées.

III.2 Préparation des *N*-acylfurfurylamines

D'une façon générale, les *N*-acylfurfurylamines sont préparées par acylation de la furfurylamine appropriée (Schéma 123). Les différentes molécules qui ont pu être synthétisées sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau 9). Il est à noter que les *N*-acylfurfurylamines **434**, **435** et **436** sont, elles, directement obtenues respectivement par réaction avec l'anhydride acétique, l'anhydride trifluoroacétique et le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O).

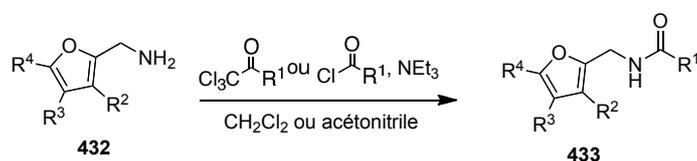


Schéma 123

Entrée	Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdts
1	434	CH ₃	H	H	H	66%
2	437	C(CH ₃) ₃	H	H	H	97%
3	438	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	H	91%
4	439	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	H	79%
5	440	pyrrole-2-yl	H	H	H	94%
6	441	<i>N</i> -méthylpyrrole-2-yl	H	H	H	70%
7	426	<i>N</i> -benzylpyrrole-2-yl	H	H	H	63%
8	435	CF ₃	H	H	H	70%
9	436	OC(CH ₃) ₃	H	H	H	56%
10	442	N(CH ₃) ₂	H	H	H	79%
11	443	Ph	CH ₃	H	H	51%
12	444	Ph	H	4-ClC ₆ H ₄	H	8%
13	445	Ph	H	H	CH ₃	93%
14	446	Ph	H	Br	H	3%

Tableau 9

On peut revenir quelques instants sur la préparation des composés **443**, **444** et **446** car leurs précurseurs **447** et **448** et **449** ne sont pas commerciaux.

La *N*-acylfurfurylamine **443** est obtenue en 3 étapes à partir du 3-méthylfuroate de méthyle selon un protocole inspiré de la littérature (Schéma 124).²⁸⁴ Une première réaction dans le formamide, en présence de méthylate de sodium, permet de former l'amide **451**. Celui-ci est alors directement engagé dans une réaction de réduction au LiAlH₄ pour donner la furfurylamine **447**. Une dernière étape d'acylation au chlorure de benzoyle dans CH₂Cl₂ permet alors d'obtenir la *N*-acylfurfurylamine **443** avec un rendement de 51% (3 étapes).

²⁸⁴ Coombs, T. C.; Lee, M. D.; Wong, H.; Armstrong, M.; Cheng, B.; Chen, W.; Moretto, A. F.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 882.

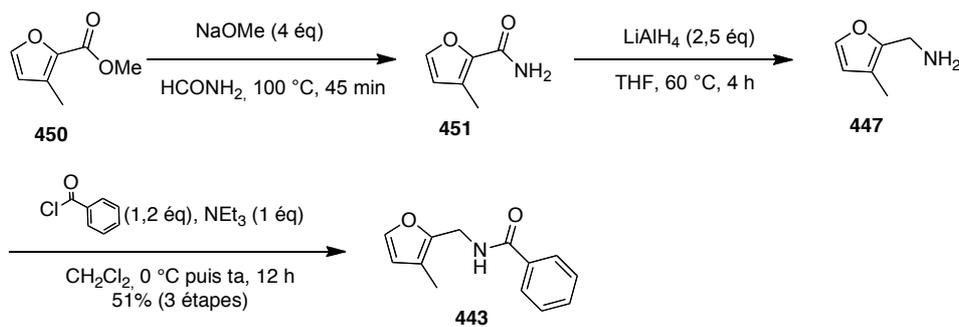


Schéma 124

La *N*-acylfurfurylamine **444** est, quant à elle, obtenue en 6 étapes à partir de l'acide 4,5-dibromofuroïque (Schéma 125).²⁸⁵ Une première étape de monodé bromation au zinc fournit le dérivé furanique **453** de manière quantitative. Cette espèce est alors engagée dans une réaction de couplage de Suzuki avec l'acide 4-chlorophénylboronique pour donner le furane 2,4-disubstitué **454** qui est alors mis en réaction avec le triméthylsilyldiazométhane pour conduire à l'ester **448** avec un rendement de 27% pour les 2 étapes. A partir de là, la même séquence réactionnelle que pour le composé **443** donne accès au *N*-acylfurfurylamide **444** avec un rendement de 31% pour les 3 dernières étapes.

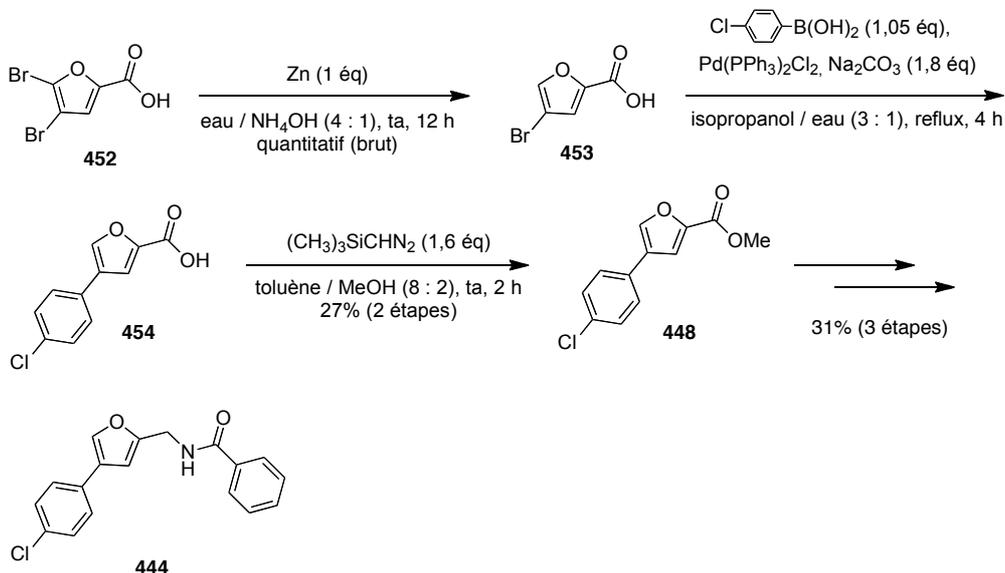


Schéma 125

²⁸⁵ a) Divald, S.; Chun, M. C.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2835.; b) Kort, M. E. *et al*, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 407.

Enfin le *N*-acylfurfurylamide **446** a été préparée en 2 étapes (Schéma 126). Une première réaction de réduction du 4-bromo-2-furaldéhyde **455** et utilisant le borane complexé au diméthylsulfure a permis de former l'alcool **449** de manière quantitative.²⁸⁶ Celui-ci a alors été engagé dans une réaction de Ritter²⁸⁷ pour donner le *N*-acylfurfurylamide **446** escompté avec un rendement de 3%. Ce rendement, très faible, n'a pas été optimisé. Il semble que la réaction de Ritter ne soit pas très appropriée à la formation de notre substrat.

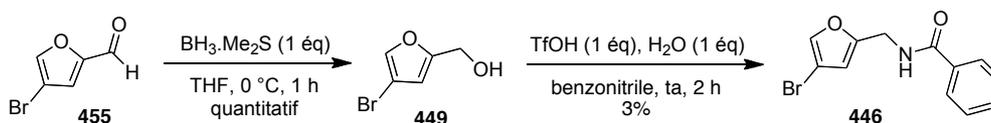


Schéma 126

III.3 Accès aux *N*-acyl-5-aminopenta-2,4-diènes

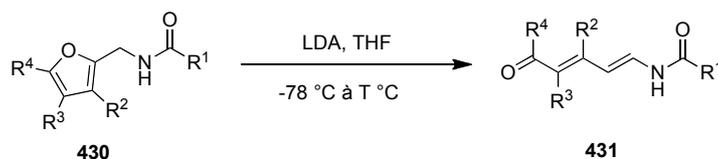
III.3.1 Ouverture des furfurylamines *N*-acylées en milieu basique

Pour la réaction d'ouverture, les composés préparés précédemment sont placés, à - 78 °C, dans le THF contenant 2,9 équivalents de LDA. La température du milieu réactionnel remonte alors, jusqu'à ce que le suivi par CCM indique que la réaction est terminée. Il est à noter que l'on constate une évolution de la coloration du milieu réactionnel pendant la réaction. Le milieu est ensuite neutralisé à l'acide chlorhydrique (1 N) ou avec une solution avec une solution saturée de chlorure d'ammonium.

La réaction est rappelée ci-dessous (Schéma 127) et les résultats de l'étude sont reportés dans le tableau qui suit (Tableau 10):

²⁸⁶ Divald, S.; Chun, M. C.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2835.

²⁸⁷ Cottier, L.; Descotes, G.; Eymard, L.; Rapp, K. *Synthesis* **1995**, 303.



Entrée	Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	T (°C) ^a	Rdts
1	456	CH ₃	H	H	H	0	6% ^b
2	457	C(CH ₃) ₃	H	H	H	-50	47%
3	458	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	H	-55	66%
4	459	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	H	0	- ^b
5	460	pyrrole-2-yl	H	H	H	0	- ^b
6	461	<i>N</i> -méthylpyrrole-2-yl	H	H	H	-45	43%
7	429	<i>N</i> -benzylpyrrole-2-yl	H	H	H	-45	74%
8	462	CF ₃	H	H	H	0	- ^b
9	463	OC(CH ₃) ₃	H	H	H	0	- ^b
10	464	N(CH ₃) ₂	H	H	H	0	44%
11	465	Ph	CH ₃	H	H	-45	75% ^c
12	466	Ph	H	4-ClC ₆ H ₄	H	0	- ^b
13	467	Ph	H	H	CH ₃	-55	69%
14	468	Ph	H	Br	H	0	- ^b

^a voir schéma 127 ; ^b produit initial ; ^c mélange d'isomères (*E*)/(*Z*) = 2/1

Tableau 10 - Rendements des *N*-acylaminopentadiènes à partir des furanes correspondants

D'une manière générale, le résultat est binaire : soit l'ouverture a lieu et l'aminopentadiène *N*-acylé est obtenu, soit le produit de départ est retrouvé. Les composés sont obtenus sous la forme (*E,E*) sauf dans le cas du composé avec la double liaison trisubstituée où, là, les deux isomères sont

obtenus sous la forme (*E,E*) et (*E,Z*) dans les proportions (2/1). Après avoir vu le mécanisme de la réaction, nous reviendrons sur les détails de la réaction.

III.3.2 Mécanisme de la réaction

Le mécanisme de la réaction est proposé ci-dessous (Schéma 128):

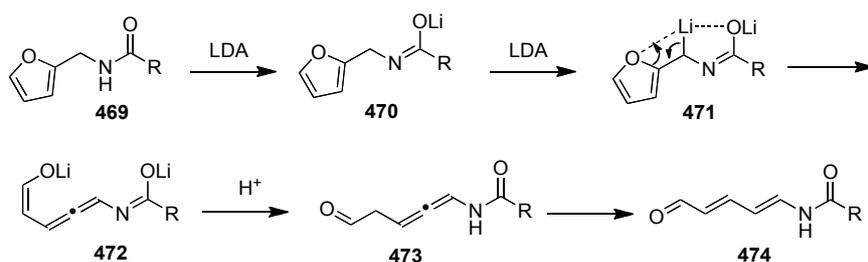


Schéma 128

Après une première déprotonation au LDA qui permettrait d'obtenir une espèce lithiée **470**, celle-ci subirait une seconde déprotonation pour conduire à une espèce dilithiée **471** qui s'ouvrirait pour donner le penta-1,3,4-trièn-1-olate lithié *N*-substitué **472**. Malgré le fait que l'on perde l'énergie de résonance du furane, la formation de l'énolate lithié **472** semblerait favorisée thermodynamiquement par rapport au carbanion lithié **471**. Il n'en demeure pas moins que la réaction peut être réversible (cyclisation 5-*exo*-dig).²⁸⁸ Ce mécanisme serait analogue à celui proposé pour l'ouverture de carbanions furfuryles stabilisés par un dithiane,²⁸⁹ un phényle ou encore un groupement triméthylsilyle²⁹⁰ pour laquelle la forme allénique a été isolée. Après hydrolyse, la prototropie et l'isomérisation devrait conduire au *N*-acylaminopentadiène **474**, sous sa forme isomérique (*E,E*) le plus stable.

Pour la formation de cet aminopentadiène **474**, on peut aussi envisager une migration [1,5] d'hydrogène, à partir de l'énol, correspondant à l'énolate lithié **472**, suivi d'une isomérisation *Z* - *E*.²⁹¹

²⁸⁸ a) Marshall, J. A.; Dubay, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3435 ; b) Sherry, B. D.; Maus, L.; Laforteza, B. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8132 ; c) Mageswaran, S.; Ollis, W. D.; Southam, D. A.; Sutherland, I. O.; Thebtaranonth, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1969 ; d) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1679 et références citées.

²⁸⁹ Tashner, M. J.; Kraus, G. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4235.

²⁹⁰ a) Atsumi, K.; Kuwajima, I. *Chem. Lett.* **1978**, 387 ; b) Atsumi, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2208.

²⁹¹ Maynard, D. F.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1763.

III.3.3 Portée et limites de la réaction

D'après les résultats expérimentaux (Tableau 10) et le mécanisme de la réaction (Schéma 128), il apparaît tout d'abord que la réaction est vraiment substrat dépendante : l'ouverture a lieu lorsque le substituant sur le carbonyle est un groupement phényle ou un groupement électrodonneur. Par contre, lorsque le groupement sur le carbonyle devient trop électrodonneur, la lithiation latérale devient difficile car l'espèce monolithiée est trop riche en électrons. C'est ce qui explique que le produit d'ouverture **464** (R = NMe₂) soit obtenu à une température plus élevée (0 °C) que dans les autres cas (- 55 à - 45 °C).

Si l'espèce dilithiée est trop stabilisée, l'ouverture ne se fait pas. Ceci a également été mis en évidence avec le sulfonamide **475** et l'imine **476** qui ont été préparés (Figure 45). Les groupements attracteurs sur le carbonyle et pouvant stabiliser les charges négatives, empêchent la réaction. Ces composés ne sont pas sans rappeler le composé **477** (Figure 45) obtenu par Schöllkopf en déprotonant l'isocyanure correspondant par le *t*BuOK et qui s'avère stable jusqu'à - 10°C dans le THF.²⁹²

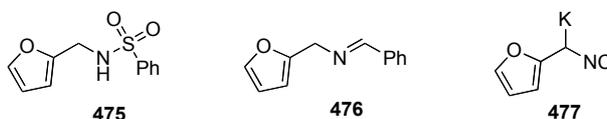


Figure 45

Avec l'acétamide **434**, le rendement extrêmement faible peut s'expliquer à la fois par la déprotonation compétitive du groupement méthyle et par la solubilité du composé en phase aqueuse puisqu'avec le pivalamide **437**, le rendement est de 47%. Bien sûr lorsque les dérivés du pyrrole sont utilisés, il faut protéger l'azote de celui-ci (Tableau 10, entrées 5, 6 et 7).

Les résultats pour le dérivé **436**, portant le groupement Boc (*tert*-butoxycarbonyle), sont, pour le moins, surprenants. Malgré le fait que le groupement soit électrodonneur, l'ouverture n'a pas lieu *via* la déprotonation au LDA. La *N*-silylation de ce composé **436** étant décrite dans la littérature,²⁹³ il semble que ce soit la seconde déprotonation, en alpha de l'atome d'azote, qui n'ait

²⁹² Schöllkopf, U.; Friebe, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1722.

²⁹³ Liu, G.; Sieburth, S. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 665.

pas lieu pour des raisons stériques. A titre d'exemple, il a été reporté dans la littérature que la double déprotonation du benzylcarbamate de *tert*-butyle nécessite l'utilisation de 2 équivalents de *s*-BuLi en présence de 2,1 équivalents de TMEDA.²⁹⁴

En ce qui concerne la substitution sur l'hétérocycle, lorsque les positions 3 et 5 du furane sont substituées, l'ouverture a lieu mais pas quand la position 4 l'est. Dans le premier cas, comme on l'a fait remarquer précédemment, un mélange des isomères (*E,E*) et (*Z,E*) est obtenu, en proportions 2/1. Dans le deuxième cas, on peut voir que la réaction permet aussi d'obtenir des *N*-acylaminopentadiénones. Lors de l'ouverture de l'hétérocycle, il y a augmentation des angles internes du furane. Ceci provoque des interactions de torsion 1,2, plus ou moins importantes, entre les substituants. Ainsi, quand le furane est substitué en position 3 ou 5 il n'y a qu'une seule interaction C-C, C-H, l'ouverture a lieu. Dans le cas de la substitution en 4, il y a 2 interactions C-C, C-H, il en résulte que l'ouverture n'a pas lieu.

Enfin, il avait été envisagé de pouvoir accéder par cette méthode aux *N*-acyl-5-aminopenta-2,4-diènes bromés en position 2 (Tableau 10, entrée 14), c'est-à-dire à aux aminopentadiènes oxydés en position 2 dont il a été question au chapitre précédent. Malheureusement, la réaction d'ouverture n'a pas été concluante : nous avons simplement retrouvé le produit initial, ce qui illustre, une fois de plus, les explications présentées auparavant.

III.4 Conclusion

Cette réaction d'ouverture de furanes permet donc d'obtenir facilement des *N*-acylaminopentadiènes, composés difficilement accessibles par d'autres méthodes, et la préparation de *N*-acylaminopentadiénones est aussi possible. Plusieurs applications sont envisageables pour ces composés. Ils pourraient, par exemple, être utilisés dans des réactions de Diels-Alder,²⁹⁵ ou encore dans des réactions de cycloaddition intramoléculaire après réduction en alcools et réaction avec un diéophile.²⁹⁶ De plus, les positions 2 et 4 des aminopentadiènes sont connues pour être nucléophiles.^{219a} La bromation des espèces *N*-acyl-5-aminopenta-2,4-diènes

²⁹⁴ Kanazawa, A. M.; Correa, A.; Denis, J.-N.; Luche, M.-J.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 255.

²⁹⁵ a) Gauvry, N.; Huet, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 583 ; b) Ait Youcef, R.; C, B.; Guillarme, S.; Legoupy, S.; Dubreuil, D.; Huet, F. *Synthesis* **2006**, 633.

²⁹⁶ a) Petrzilka, P.; Grayson, J. I. *Synthesis* **1981**, 753 ; b) Campbell, A. L.; Lenz, G. R. *Synthesis* **1987**, 421 ; c) Ingedoh, A.; Becher, J.; Clausen, H.; Nielsen, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1249 ; d) Becher, J.; Nielsen, H. C.; Jacobsen, J. P.; Simonsen, O.; Clausen, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1862 ; e) Jorgensen, T.; Nielsen, H. C.; Malhotra, N.; Becher, J.; Begtrup, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1841 ; f) Berthon, L.; Tahri, A.; Ugen, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3937.

pourrait être envisagée pour accéder à des *N*-acylaminopentadiènals oxydés en position 2 dont il a été question au chapitre précédent.^{219a,297}

²⁹⁷ Stämpfli, U.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1427.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans la première partie de ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à l'inhibition des glycosidases. Ces enzymes sont impliquées dans de nombreuses maladies. Un des enjeux, à l'heure actuelle, est de poursuivre la compréhension des mécanismes de l'hydrolyse enzymatique de la liaison glycosidique et de comprendre les chemins conformationnels empruntés au cours de cette réaction avec les différentes enzymes, en particulier au niveau de l'état de transition, afin de développer des inhibiteurs toujours plus puissants. Pour ce faire, des mimes de l'état de transition de l'hydrolyse glycosidique sont conçus. Ils intègrent une ou plusieurs caractéristiques de l'ion oxocarbenium.

Savoir si une molécule peut, ou non, être considérée comme un mime de l'état de transition n'est pas une chose facile et est très longtemps resté assez intuitif. Il existe, maintenant, des critères quantitatifs comme les études LFERs pour qualifier une molécule de mime de l'état de transition de la réaction de coupure de la liaison glycosidique.

Nous avons, en particulier, travaillé à la conception des nouveaux glycoimidazoles **136'**, **137'** et **140'** modifiés en position 3 par rapport aux composés déjà connus dans la littérature (Figure 46). Ces composés ont été synthétisés dans l'optique de développer des mimes de l'état de transition type B_{2,5} lors la réaction d'hydrolyse de la liaison glycosidique pour les β-mannosidases. Ce chemin conformationnel semble inhabituel mais conviendrait le mieux au développement du caractère de double liaison entre le carbone anomérique et l'oxygène endocyclique et au développement de la charge positive lorsque le système est proche de l'état de transition. De plus, il semblerait que la conformation B_{2,5} soit aussi privilégiée pour les α-mannosidases, ce qui renforce l'intérêt thérapeutique de synthétiser de nouveaux inhibiteurs de glycosidases.

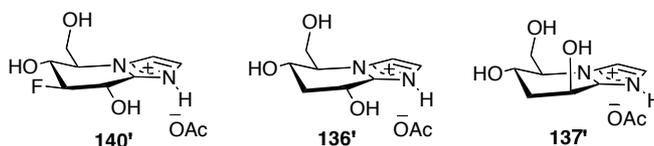


Figure 46

En ce qui concerne la stratégie de synthèse, nous sommes passés par une réaction clé de cyclisation intramoléculaire d'amidines intermédiaires portant une fonction oxoéthyle protégée (Schéma 129), ce qui nous a permis de construire le squelette 5,6,7,8-[1,2- α]tétrahydroimidazopyridine de nos molécules. Nous avons pu constater que la présence de l'imidazole, fusionné à la partie dérivé du glucose, désactivait la position 3 des glycoimidazoles, qui était dès lors relativement difficile à modifier. Les tests biologiques sont en cours pour les composés **136'**, **137'** et **140'** et les analyses spectrales ont montré que la modification de la position 3 avait causé une certaine distorsion des molécules.

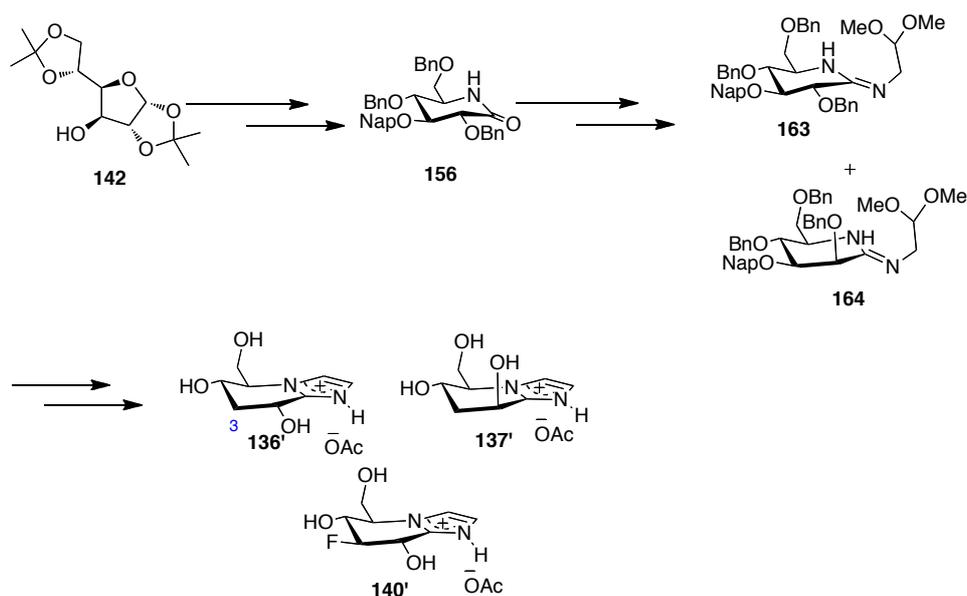


Schéma 129

La seconde partie du manuscrit était liée aux espèces clés des hypothèses de biogenèse des alcaloïdes de la famille des manzamines, à savoir les aminopentadiénals. Nous avons vu que ces espèces étaient désormais accessibles de manière simple et efficace grâce à une nouvelle méthode de préparation qui fait appel à des espèces connues depuis longtemps : les sels de glutaconaldéhydes. Nous avons également vu que l'oxydation en position 2 de ces espèces ouvrait la porte à toute une autre famille d'alcaloïdes marins, les P-2-AI. Pour cette raison, nous avons synthétisé le 2-méthoxyglutaconaldéhyde **341** (énolate de potassium) et le 2-méthoxy-*N*-acylaminopentadiénal **399** (Schéma 130) et nous avons pu commencé à en étudier la réactivité.

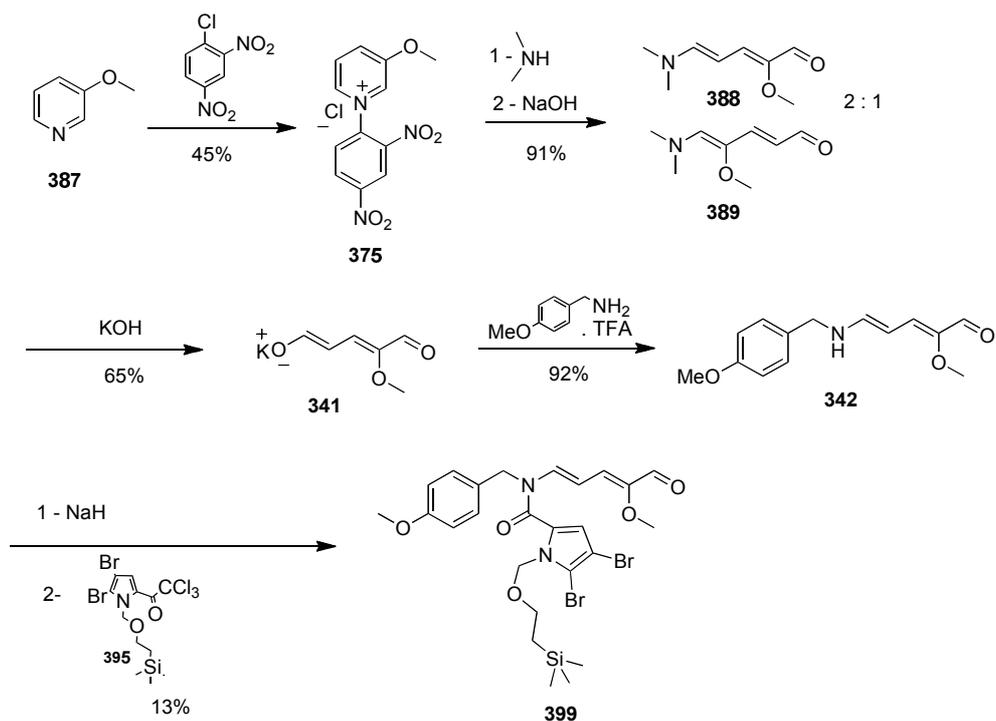


Schéma 130

Il est à noter que ce type de molécules reste aujourd'hui très peu exploité malgré leur potentiel d'applications considérable.

Enfin, en parallèle avec les travaux concernant l'utilisation des glutaconaldéhydes oxydés en position 2 en tant qu'outils en synthèse organique, nous avons développé une voie d'accès simple et rapide aux *N*-acylaminopentadiénals. Il s'agit d'une réaction d'ouverture de furfurylamine *N*-acylée par double déprotonation en milieu basique (Schéma 131).

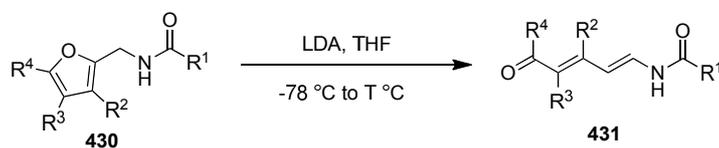


Schéma 131

Partie Expérimentale

Partie expérimentale

Les **réactions** sensibles à l'air et/ou à l'eau ont été réalisées sous argon et suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant les plaques de silice 60 F254 (SDS) de 0,25 mm d'épaisseur. Les produits ont été visualisés sous lumière UV (254 et 366 nm) ou révélés à l'aide différents réactifs tels l'acide phosphomolybdique, le permanganate de potassium ou encore l'iode.

Les **solvants** de réactions utilisés étaient soit anhydres à plus de 99 % sous septum et azote ou ont été purifiés par distillation.

Le tétrahydrofurane a été distillé sur sodium en présence de benzophénone sous argon.

Le dichlorométhane a été distillé sur P₂O₅.

La triéthylamine et la diisopropylamine ont été distillées sur hydrure de calcium.

Les autres de solvants commerciaux, de qualité "purex" ou "HPLC", ont été utilisés tels quels

Les **réactifs**, achetés chez Sigma-Aldrich, VWR, Fisher et TCI, ont été utilisés sans purification préalable sauf indications contraires.

Les **chromatographies sur colonne** ont été effectuées sur colonne de gel de silice Si 60 de granulométrie 40-63 µm (Merck) et sous pression positive d'air. Les solvants d'élution sont indiqués en rapport de volume et utilisés sans purification.

Les **spectres de RMN** ont été réalisés à l'aide de spectromètres Avance Bruker 300 MHz et 500 MHz. et à l'aide du programme d'acquisition Topspin 2.1. Pour chaque composé, le solvant et le champ sont précisés. Les données ont été traitées avec le logiciel *nmr*Notebook. Des expériences à une dimension (¹H, ¹³C, ³¹P) comme à deux dimensions ont pu être réalisées (corrélation homonucléaire ¹H - ¹H COSY et hétéronucléaire ¹H - ¹³C HMQC et HMBC).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm (partie par millions) relativement au solvant utilisé comme référence interne :

- chloroforme-*d* : 7,26 ppm pour la RMN ¹H, 77,16 ppm pour la RMN ¹³C.

- méthanol- d_4 : 3,31 ppm pour la RMN ^1H , 49,00 ppm pour la RMN ^{13}C .
- DMSO- d_6 : 2,50 ppm pour la RMN ^1H , 39,52 ppm pour la RMN ^{13}C .

Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est désignée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet) et sl (singulet élargi).

Les **spectres de masse** ont été enregistrés à l'aide de plusieurs appareils :

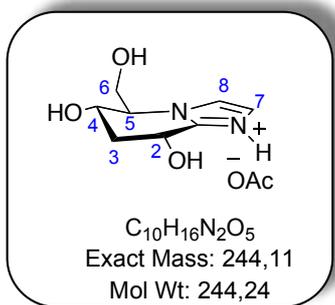
- 1 LCT (Waters), spectromètre de type ESI-TOF.
- 1 LCT Premier XE (Waters), spectromètre de type ESI-TOF avec source multimode ESI/ESCI.
- un appareil LC/UV/MS a également pu être utilisé : pour la LC/MS, le spectromètre de masse est un LCT Premier XE (Waters), spectromètre de type ESI-TOF. La chaîne UPLC est quant à elle une Acquity (Waters) avec un détecteur UV PDA.

Les **spectres d'absorption infrarouge** ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier Perkin-Elmer Spectrum 100 équipé de l'accessoire ATR Diamant qui permet d'utiliser tout type de produit solide ou liquide sans dilution Les nombres d'onde des bandes d'absorption sont exprimés en cm^{-1} .

Les **pouvoirs rotatoires** ont été mesurés, à température ambiante, à l'aide du polarimètre Jasco P-1010, dans des cellules de 1 mL sauf indications contraires. La concentration (c) et le solvant sont précisés pour chaque mesure.

Les **points de fusion** ont été pris sur un appareil à point de fusion digital Büchi B-540 au moyen de tubes capillaires.

La **nomenclature** est cohérente avec les règles IUPAC pour la majorité des composés décrits. La **numérotation** est, quant à elle, arbitraire et n'a pas de rapport avec la nomenclature officielle.

136'**(5*R*,6*S*,8*R*)-5-(Hydroxyméthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-6,8-diol****huile visqueuse incolore**

A une solution de glucose désoxygéné **201** (25 mg, 0,055 mmol) dans 1 mL d'un mélange AcOEt/MeOH/H₂O (3 : 1 : 1) sont ajoutés de l'acide acétique (200 µL) et Pd(OH)₂/C (20%) (25 mg). Le milieu est alors placé sous atmosphère d'hydrogène à pression normale pendant 3 jours à température ambiante. Il est ensuite filtré sur Célite®. Après évaporation du filtrat, une chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH/H₂O, (5 : 3 : 3)) fournit le sel d'acide acétique du glucoimidazole désoxygéné en position 3 **136'** sous forme d'huile visqueuse incolore (4,2 mg, rdt = 31%).

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ (ppm) : 7,28 - 7,27 (m, 1 H, H₈), 7,10 - 7,05 (m, 1 H, H₇), 4,79 (dd, *J* = 7,2 ; 5,7 Hz, 1 H, H₂), 4,18 (td, *J* = 8,7 ; 4,3 Hz, 1 H, H₅), 4,03 (m, 1 H, H₄), 3,99 (dd, *J* = 12,0 ; 4,3 Hz, 1 H, H₆), 3,85 (dd, *J* = 12,0 ; 5,4 Hz, 1 H, H_{6'}), 2,45 (ddd, *J* = 12,5 ; 5,7 ; 3,1 Hz, 1 H, H_{3'éq}), 2,05 (td, *J* = 12,5 ; 7,2 Hz, 1 H, H_{3'ax}), 1,91 (s, 3 H, CH₃, Ac)

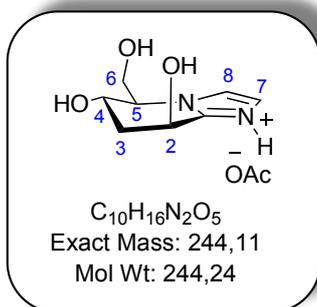
¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz) δ (ppm) : 180,5 (C_q, CO), 148,3 (C_q, imidazole), 128,8 (C₇), 119,1 (C₈), 65,8 (C₅), 64,8 (C₄), 63,3 (C₂), 62,6 (C₆), 37,8 (C₃), 24,2 (CH₃)

MS (ESI⁺) : *m/z* [M - AcO]⁺ 185,1

HRMS (ESI⁺) : [M - AcO]⁺ 185,0926 (calculé), 185,0931 (trouvé) C₈H₁₃N₂O₃

FTIR ν (cm⁻¹) : 3702 - 2143, 1660, 1559, 1408, 1175, 1049, 879, 753, 659

[α]_D : - 25,2 (*c* = 0,4, MeOH, T = 24 °C) (10 mm)

137'**(5*R*,6*S*,8*S*)-5-(hydroxyméthyl)-5,6,7,8-Tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-6,8-diol****huile visqueuse incolore**

A une solution de mannose désoxygéné **203** (65 mg, 0,14 mmol) en solution dans 2 mL d'un mélange AcOEt/MeOH/H₂O (3 : 1 : 1) sont ajoutés de l'acide acétique (400 µL) et Pd(OH)₂/C (20%) (65 mg). Le milieu est alors placé sous atmosphère d'hydrogène à pression normale pendant 3 jours à température ambiante. Il est ensuite filtré sur Célite®. Après évaporation du filtrat, une chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH/H₂O, (5 : 3 : 3)) fournit le sel d'acide acétique du mannoimidazole désoxygéné en position 3 **137'** sous forme d'huile visqueuse incolore (5,5 mg, rdt = 16%).

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ (ppm) : 7,27 (d, *J* = 1,4 Hz, H₈), 7,01 (d, *J* = 1,4 Hz, H₇), 4,91 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H, H₂), 4,36 (ddd, *J* = 7,4 ; 5,4 ; 4,5 Hz, 1 H, H₄), 4,06 (m, 1 H, H₆), 3,87 (m, 2 H, H_{6'}, H₅), 2,20 (m, 2 H, H₃, H_{3'}), 1,92 (s, 3 H, CH₃, Ac)

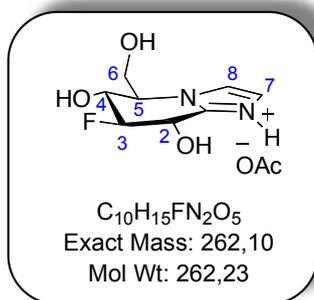
¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz) δ (ppm) : 178,3 (C_q, CO), 147,6 (C_q, imidazole), 128,5 (CH, C₈), 119,5 (CH, C₇), 64,7 (C₅), 64,5 (C₄), 63,3 (C₆), 62,2 (C₂), 38,0 (C₃), 23,3 (CH₃)

MS (ESI⁺) : *m/z* [M - AcO]⁺ 185,1

HRMS (ESI⁺) : [M - AcO]⁺ 185,0926 (calculé), 185,0936 (trouvé) C₈H₁₃N₂O₃

FTIR ν (cm⁻¹) : 3675 - 2424, 1566, 1412, 1071, 930, 746

[α]_D : - 1,9 (*c* = 1,1, MeOH, T = 24 °C) (10 mm)

140'**(5R,6R,7S,8S)-7-Fluoro-5-(hydroxyméthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-6,8-diol****huile visqueuse incolore**

A une solution de glucoimidazole fluoré **255** (12,6 mg, 0,0267 mmol) dans 1 mL d'un mélange AcOEt/MeOH/H₂O (3 : 1 : 1) sont ajoutés de l'acide acétique (200 µL) et Pd(OH)₂/C (20%) (12,6 mg). Le milieu est alors placé sous atmosphère d'hydrogène à pression normale pendant 3 jours à température ambiante et est ensuite filtré sur Celite®. Après évaporation du filtrat, une chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH/H₂O, (5 : 3 : 3)) fournit le sel d'acide acétique du glucoimidazole déprotégé et fluoré en position 3 **140'** sous forme d'huile visqueuse incolore (6 mg, rdt = 85%).

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ (ppm) : 7,33 (s, 1 H, H₈), 7,07 (s, 1 H, H₇), 4,79 (dd, *J* = 16,6 ; 8,2 Hz, 1 H, H₂), 4,56 (dt, *J* = 52,0 ; 8,2 Hz, 1 H, H₃), 4,21 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H, H₆), 4,13 (q, *J* = 9,4 Hz, H₄), 3,99 (dd, *J* = 11,5 ; 3,8 Hz, 1 H, H₆), 3,94 (m, 1 H, H₅), 1,96 (s, 3 H, CH₃), 3,32 (3 OH + H sur N de l'imidazole avec le pic résiduel du solvant)

¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz) δ (ppm) : 179,4 (C_q, C=O), 129,7 (C₇), 125,2 (C_q, imidazole), 118,8 (CH, C₈), 97,3 (d, *J* = 179,0 Hz, C₃), 68,1 (d, *J* = 23,7 Hz, C₂), 67,5 (d, *J* = 19,1 Hz, C₄), 61,3 (C₅, d, *J* = 7,7 Hz), 60,7 (C₆), 22,7 (CH₃)

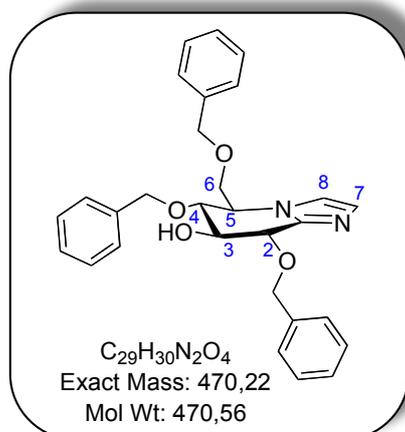
MS (ESI⁺) : *m/z* 185,1 [M - AcOH, - OH]⁺, 203,1 [M - AcO]⁺, 225,1 [M - AcOH + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M - AcO]⁺ 203,0832 (calculé), 203,0838 (trouvé) C₈H₁₂FN₂O₃

FTIR ν (cm⁻¹) : 3702-2325, 1567, 1415, 1109, 1021, 752

[α]_D : - 5,6 (*c* = 0,5, MeOH, T = 24 °C)

146

(5R,6R,7S,8S)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2- α]pyridin-7-ol**huile visqueuse incolore**

A une solution de glucoimidazole **165** (736 mg, 1,21 mmol) dans 12 mL d'un mélange CH₂Cl₂/H₂O (9 : 1) est ajouté du DDQ (98%) (820 mg, 3,54 mmol, 2,93 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 48 h à température ambiante puis 30 mL de CH₂Cl₂ et 30 mL de NaHCO_{3sat} sont ajoutés. Les phases aqueuse et organique sont séparées. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées avec NaCl_{sat} (50 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt, (20 : 80 puis AcOEt pur)) et le glucoimidazole déprotégé **146** (299 mg, rdt = 53%, t_{conversion} = 74%) est obtenu sous forme d'huile visqueuse incolore.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,47 - 7,25 (m, 15 H, Ph), 7,09 (s, 1 H, H₇), 7,00 (s, 1 H, H₈), 5,27 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 4,92 (t, J = 11,5 Hz, 2 H, 2 × CH₂), 4,60 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 4,56 (d, J = 7,4 Hz, 1 H, H₂), 4,47 (d, J = 12,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,44 (d, J = 12,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,17 (t, J = 8,1 Hz, 1 H, H₃), 4,08 (m, 1 H, H₅), 3,86 (dd, J = 10,7 ; 2,6 Hz, 1 H, H₆), 3,80 (dd, J = 8,1 ; 7,4 Hz, 1 H, H₄), 3,74 (dd, J = 10,7 ; 4,6 Hz, 1 H, H_{6'})

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 144,3 (C_q, imidazole), 138,3 (C_q), 137,8 (C_q), 137,2 (C_q), 129,6 (CH, C₇), 128,6 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,3 (CH, Ph), 128,14 (CH, Ph), 128,10 (CH, Ph), 127,8 (CH, Ph), 117,0 (CH, C₈), 76,7 (C₄), 75,6 (C₂), 74,8 (C₃), 74,6 (CH₂), 73,3 (CH₂), 73,2 (CH₂), 68,3 (C₆), 58,4 (C₅)

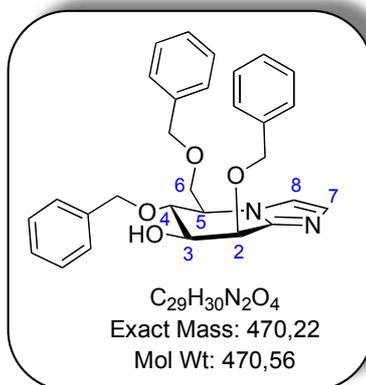
MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 471,2, [M + Na]⁺ 493,2

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 471,2284 (calculé), 471,2296 (trouvé) C₂₉H₃₁N₂O₄

FTIR ν (cm⁻¹) : 3590, 3028, 2868, 1495, 1453, 1086, 732, 695

[α]_D : + 63,8 (c = 2,0, CHCl₃, T = 24 °C)

147

(5R,6R,7S,8R)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2- α]pyridin-7-ol**huile visqueuse incolore**

A une solution de mannoimidazole **166** (313 mg, 0,51 mmol) dans 10 mL d'un mélange CH_2Cl_2/H_2O (9 : 1) est ajouté du DDQ (98%) (349 mg, 1,51 mmol, 2,96 éq). Le milieu réactionnel est agité 48 h à température ambiante puis 30 mL de CH_2Cl_2 et 30 mL de $NaHCO_{3sat}$ sont ajoutés. Les phases aqueuse et organique sont séparées. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2 \times 30 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées avec $NaCl_{sat}$ (50 mL). Après séchage au $MgSO_4$ et évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/ $AcOEt$, (20 : 80) puis $AcOEt$ pur) et le mannoimidazole déprotégé **147** (116 mg, rdt = 49%, $t_{conversion}$ = 82%) est obtenu sous forme d'huile visqueuse incolore.

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) : 7,35 - 7,27 (m, 15 H, Ph), 7,19 (s, 1 H, H_8), 7,11 (s, 1 H, H_7), 4,96 (d, J = 11,6 Hz, 1 H, CH_2), 4,92 (d, J = 11,3 Hz, 1 H, CH_2), 4,77 (d, J = 2,8 Hz, 1 H, H_2), 4,72 (d, J = 11,6 Hz, 1 H, CH_2), 4,61 (d, J = 11,3 Hz, 1 H, CH_2), 4,49 (2 \times d, J = 11,3 Hz, 2 H, 2 \times CH_2), 4,08 (m, 3 H, H_3 , H_4 , H_5), 3,86 (dd, J = 10,5 ; 2,0 Hz, 1 H, H_6), 3,71 (dd, J = 10,5 ; 5,8 Hz, 1 H, H_6')

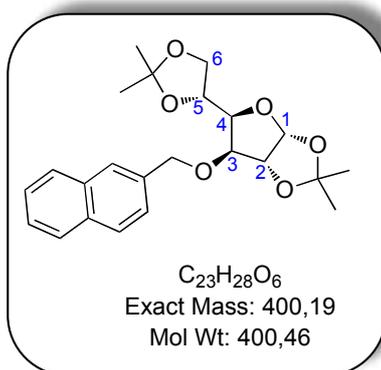
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm) : 142,5 (C_q , imidazole), 138,0 (C_q), 137,9 (C_q), 137,6 (C_q), 129,7 (C_7), 128,64 (CH, Ph), 128,61 (CH, Ph), 128,3 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,04 (CH, Ph), 127,95 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 119,0 (C_8), 75,5 (C_3), 74,8 (CH_2), 73,4 (CH_2), 72,5 (C_4), 71,4 (CH_2 , C_2), 70,4 (C_6), 59,2 (C_5)

MS (ESI $^+$) : m/z [M] $^+$ 470,9, [$M + H$] $^+$ 471,2

HRMS (ESI $^+$) : [$M + H$] $^+$ 471,2284 (calculé), 471,2289 (trouvé) $C_{29}H_{31}N_2O_4$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3325, 3029, 2862, 1495, 1453, 1207, 1073, 818, 732, 696

$[\alpha]_D$: - 5,98 (c = 2,0, $CHCl_3$, T = 24 $^\circ C$)

**huile visqueuse incolore**

A une solution de 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose (98%) (10,82 g, 40,74 mmol) dans 75 mL de DMF, à 0 °C et sous argon, est ajouté NaH (1,80 g, 45,0 mmol, 1,10 éq) (dispersion dans l'huile à 60%). Le milieu est agité pendant 30 min à 0 °C puis du 2-bromométhyl-naphtalène (10,32 g, 44,81 mmol, 1,10 éq) (96%) est ajouté. Le milieu est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 20 h. De l'eau (5 mL) est ajoutée et le milieu est agité pendant quelques minutes. Ensuite du MTBE (250 mL) et de d'eau (250 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au MTBE (2 x 250 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées au NaCl_{sat} (500 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (heptane/AcOEt, (90 : 10) puis (80 : 20) puis (70 : 30)) ce qui permet d'obtenir 15,53 g (rdt = 95%) de furanose protégé en position 3 **148** sous forme d'huile visqueuse incolore.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,85 - 7,83 (m, 4 H, Ar), 7,51 - 7,47 (m, 3 H, Ar), 5,95 (d, J = 3,7 Hz, 1 H, H₁), 4,83 (d, J = 12,4 Hz, 1 H, H₇), 4,80 (d, J = 12,4 Hz, 1 H, H_{7'}), 4,65 (d, J = 3,7 Hz, 1 H, H₂), 4,45 (m, 1 H, H₅), 4,20 (dd, J = 6,5 ; 3,2 Hz, 1 H, H₄), 4,17 (dd, J = 8,6 ; 6,1 Hz, 1 H, H₆), 4,11, (d, J = 3,2 Hz, 1 H, H₃), 4,05 (dd, J = 8,6 ; 5,8 Hz, 1 H, H_{6'}), 1,51 (s, 3 H, CH₃, isopropylidène), 1,46 (s, 3 H, CH₃, isopropylidène), 1,42 (s, 3 H, CH₃, isopropylidène), 1,33 (s, 3 H, CH₃, isopropylidène)

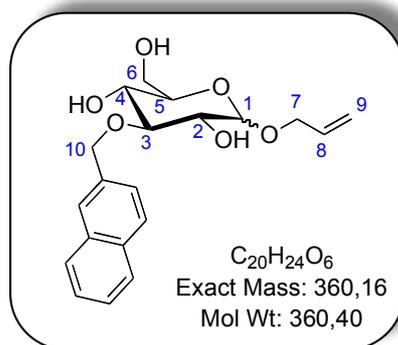
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 135,2 (C_q, Ar), 133,3 (C_q, Ar), 133,1 (C_q, Ar), 128,3 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 126,5 (CH, Ar), 126,3 (CH, Ar), 126,1 (CH, Ar), 125,7 (CH, Ar), 111,9 (C_q, isopropylidène), 109,1 (C_q, isopropylidène), 105,4 (C₁), 82,8 (C₂), 81,7 (C₃), 81,4 (C₄), 72,6 (C₅), 72,5 (C₇), 67,5 (C₆), 26,93 (CH₃, isopropylidène), 26,90 (CH₃, isopropylidène), 26,3 (CH₃, isopropylidène), 25,6 (CH₃, isopropylidène)

MS (ESI⁺) : m/z 423,2 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 423,1784 (calculé), 423,1798 (trouvé) C₂₃H₂₈NaO₆

FTIR ν (cm⁻¹) : 1373, 1215, 1072, 1018, 908, 850, 728

$[\alpha]_D: -31,0$ ($c = 4,0$, CHCl_3 , $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$)

**huile visqueuse incolore**

A une solution de furanose protégé en position 3 **148** (7,59 g, 18,95 mmol) dans 190 mL d'alcool allylique, à température ambiante et sous argon, est ajoutée de l'eau (685 μ L, 38,06 mmol, 2,01 éq) et 3,2 g d'Amberlite® IR-120 H⁺. Le milieu est chauffé pendant 20 h à 102 °C. Après filtration et lavage au MeOH, le milieu réactionnel est évaporé puis purifié sur colonne de gel de silice (heptane/AcOEt, (50 : 50) puis (20 : 80) puis 100% AcOEt) pour donner 3,05 g (rdt = 45%) de pyranose protégé en positions 1 et 3 **149** sous forme d'huile visqueuse incolore. (α/β 3 : 2)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,85 - 7,82 (m, 4 H, Ar), 7,51 - 7,47 (m, 3 H, Ar), 5,97 - 5,89 (m, 1 H, H_{8 $\alpha\beta$}), 5,33 - 5,20 (m, 2 H, H_{9 $\alpha\beta$}), 5,19 (d, J = 11,7 Hz, 0,6 H, H_{10 α}), 5,16 (d, J = 11,7 Hz, 0,4 H, H_{10 β}), 4,92 (d, J = 11,7 Hz, 0,4 H, H_{10' β}), 4,91 (s, 0,6 H, H_{1 α}), 4,90 (d, J = 11,7 Hz, 0,6 H, H_{10' α}), 4,37 (d, J = 7,3 Hz, 0,4 H, H_{1 β}), 4,40 - 4,34 (m, 0,4 H, H_{7 β}), 4,24 (dd, J = 12,8 ; 5,0 Hz, 0,6 H, H_{7 α}), 4,15 (dd, J = 12,8 ; 6,0 Hz, 0,4 H, H_{7 β}), 4,05 (dd, J = 12,8 ; 6,0 Hz, 0,6 H, H_{7 α}), 3,89 - 3,55 (m, 4,80, H, H_{6 $\alpha+\beta$} , H_{2 α} , H_{3 α} , H_{4 α} , H_{5 α} , H_{4 β}), 3,51 (dd, J = 8,9 ; 7,3 Hz, 0,4 H, H_{2 β}), 3,46 (t, J = 8,9 Hz, 0,4 H, H_{3 β}), 3,37 (ddd, J = 9,5 ; 5,0 ; 3,5 Hz, 0,4 H, H_{5 β}), 2,21 - 2,00 (m, 3 H, OH)

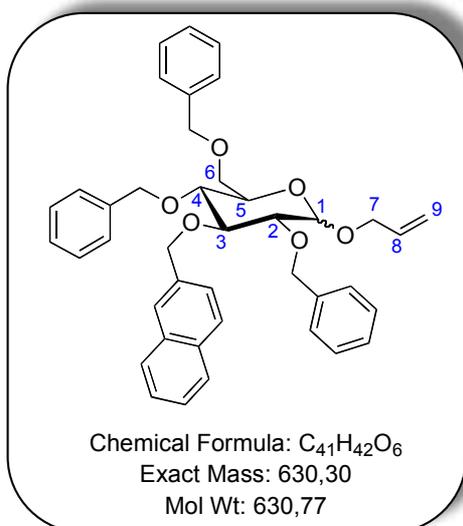
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 136,1 (C_q, Ar), 133,8 (C_q, Ar), 133,6 (C_{8 $\alpha\beta$}), 133,5 (C_{8 $\alpha\beta$}), 133,2 (C_q, Ar), 128,7 (CH, Ar), 128,6, 128,1 (CH, Ar), 127,9 (CH, Ar), 127,0 (CH, Ar), 126,8 (CH, Ar), 126,4 (CH, Ar), 126,2 (CH, Ar), 126,0 (CH, Ar), 118,4 (C_{9 $\alpha\beta$}), 102,1 (C_{1 β}), 97,9 (C_{1 α}), 83,7 (C_{3 β}), 83,0 (C_{3 α}), 75,4 (C_{2 β}), 75,2 (C_{10 α}), 74,9 (C_{5 β}), 74,7 (C_{10 β}), 73,1 (C_{2 α}), 71,3 (C_{4 α}), 70,7 (C_{7 β}), 70,4 (C_{5 α} , C_{4 β}), 68,8 (C_{7 α}), 62,7 (C_{6 β}), 62,6 (C_{6 α})

MS (ESI⁺) : m/z 383,2 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 383,1471 (calculé), 383,1470 (trouvé) C₂₀H₂₄NaO₆

FTIR ν (cm⁻¹) : 3288, 1032, 922, 853, 819

[α]_D : + 26,7 (c = 1,2, CHCl₃, T = 24 °C) (10 mm)

**huile visqueuse incolore**

A une solution de pyranose protégé en positions 1 et 3 **149** (3,1 g, 8,60 mmol) dans 86 mL de DMF, sous argon et à 0 °C, est ajouté du bromure de benzyle (3,40 mL, 28,43 mmol, 3,31 éq). Puis du NaH (1,13 g, 28,25 mmol, 3,28 éq) (dispersion dans l'huile à 60%) est ajouté et le milieu est maintenu pendant quelques minutes à 0 °C avant d'être ramené à température ambiante et agité pendant 20 h. 200 mL d'eau sont alors ajoutés et le milieu est ensuite extrait au MTBE (3 × 200 mL). Après lavage à l'eau (300 mL) puis au NaCl_{sat} (500 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et évaporées. Une purification sur colonne de gel de silice (heptane/AcOEt, (90 : 10) puis (80 : 20)) permet d'obtenir 4,31 g (rdt = 79%) de pyranose protégé sur toutes les positions **150** sous forme d'huile visqueuse incolore. Les deux épimères ont été séparés une fois pour les caractériser (proportions α/β 7 : 3 en composés isolés).

150 α ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,79 - 7,70 (m, 4 H, Ar), 7,45 - 7,06 (m, 18 H, Ar), 5,98 - 5,85 (m, 1 H₈), 5,29 (dd, J = 17,3 ; 1,6 Hz, 1 H, H₉), 5,18 (dd, J = 10,1 ; 1,4 Hz, 1 H, H₉), 5,11 (d, J = 11,3 Hz, 1 H, H₁₀), 4,94 (d, J = 11,3 Hz, 1 H, H₁₀'), 4,82 (d, J = 10,7 Hz, 1 H, CH₂), 4,83 (s, 1 H, H₁), 4,75 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,65 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,58 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,46 (d, J = 10,7 Hz, 1 H, CH₂), 4,44 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,17 - 4,12 (m, 1 H, H₇), 4,00 - 3,96 (m, 1 H, H₇), 3,82 - 3,77 (m, 1 H, H₆), 3,73 - 3,56 (m, 5 H, H₆, H₅, H₄, H₃, H₂)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 138,4 (C_q, Ar), 138,3 (C_q, Ar), 138,1 (C_q, Ar), 136,5 (C_q, Ar), 133,9 (C₈), 133,5 (C_q, Ar), 133,0 (C_q, Ar), 128,5 (CH, Ar), 128,4 (CH, Ar), 128,2 (CH, Ar), 128,1 (CH, Ar), 128,03 (CH, Ar), 128,01 (CH, Ar), 127,9 (CH, Ar), 127,77 (CH, Ar), 127,76 (CH, Ar), 127,7 (CH, Ar), 126,6 (CH, Ar), 126,2 (CH, Ar), 126,1 (CH, Ar), 125,8 (CH, Ar), 118,3 (C₉), 95,8 (C₁), 82,3 (C₃), 80,0 (C₂), 77,9 (C₄), 75,8 (CH₂), 75,2 (C₁₀), 73,6 (CH₂), 73,3 (CH₂), 70,4 (C₅), 68,6 (C₇), 68,3 (C₆)

MS (ESI⁺) : m/z 653,3 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 653,2879 (calculé), 653,2865 (trouvé) C₄₁H₄₂NaO₆

FTIR ν (cm⁻¹) : 1453, 1363, 1069, 816, 734, 696

[α]_D : + 6,5 (*c* = 2, CHCl₃, T = 24 °C) (10 mm)

150 β ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,72 - 7,67 (m, 4 H, Ar), 7,14 - 7,08 (m, 18 H, Ar), 6,00 - 5,87 (m, 1 H₈), 5,31 (dd, *J* = 17,3 ; 1,9 Hz, 1 H, H₉), 5,18 (dd, *J* = 10,2 ; 1,9 Hz, 1 H, H₉), 5,08 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H, H₁₀), 4,95 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H, H₁₀'), 4,90 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,80 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,71 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,58 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,51 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,50 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H, H₁), 4,45 - 4,37 (m, 1 H, H₇), 4,15 - 4,08 (m, 1 H, H₇), 3,74 - 3,47 (m, 6 H, H₆, H₅, H₄, H₃, H₂)

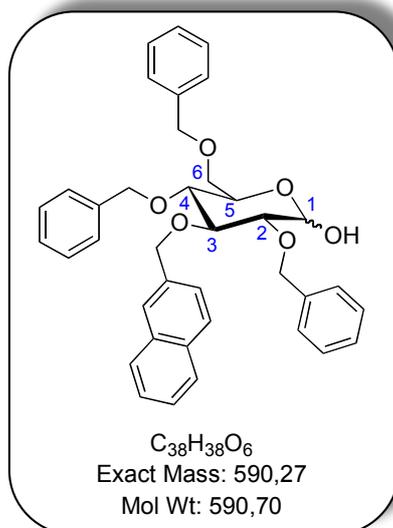
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 138,6 (C_q, Ar), 138,3 (C_q, Ar), 138,2 (C_q, Ar), 136,2 (C_q, Ar), 134,2 (C₈), 133,4 (C_q, Ar), 133,0 (C_q, Ar), 128,5 (CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 128,1 (CH, Ar), 128,02 (CH, Ar), 127,99 (CH, Ar), 127,9 (CH, Ar), 127,80 (CH, Ar), 127,76 (CH, Ar), 127,70 (CH, Ar), 117,3 (C₉), 102,9 (C₁), 84,8 (C₃), 82,4 (C₂), 78,0 (C₅), 75,8 (CH₂), 75,1 (C₁₀), 75,0 (C₄), 74,9 (CH₂), 73,6 (CH₂), 70,4 (C₇), 69,0 (C₆)

MS (ESI⁺) : *m/z* 653,3 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 653,2879 (calculé), 653,2854 (trouvé) C₄₁H₄₂NaO₆

FTIR ν (cm⁻¹) : 1454, 1362, 1070, 816, 733, 696

[α]_D : + 4,5 (*c* = 2, CHCl₃, T = 24 °C) (10 mm)

**huile visqueuse incolore**

A une solution de pyranose protégé sur toutes les positions **150** (8,11 g, 12,86 mmol) dans 25 mL de DMSO est ajouté du *t*BuOK (723 mg, 6,44 mmol, 0,50 éq) et le milieu est agité pendant 1 h à 100 °C. Le milieu est ensuite ramené à température ambiante puis versé dans 13 mL d'eau et agité pendant quelques minutes avant que 200 mL d'eau soit ajouté. L'extraction se fait ensuite au MTBE (3 × 150 mL). Après lavage au NaCl_{sat} (300 mL), séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est mis en solution dans 60 mL d'un mélange THF (50,4 mL)/H₂O (9,6 mL). Puis de l'iode (6,50 g, 25,61 mmol, 1,99 éq) est ajouté et le milieu est agité pendant 12 h à température ambiante. Une solution de Na₂SO₃ 1 M (160 mL) est alors ajoutée et le milieu est à nouveau agité pendant 15 min. Il est ensuite versé dans 400 mL d'un mélange Na₂SO₃/NaCl_{sat} (1 : 1). L'extraction se fait ensuite à l'acétate d'éthyle (3 × 200 mL). Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant le glucopyranose déprotégé en position anomérique **151** (6,92 g, rdt = 91%) est obtenu sous forme d'huile visqueuse incolore. Le brut réactionnel est directement engagé dans la suite de la synthèse.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,73 - 7,60 (m, 4 H, Ar), 7,38 - 6,99 (m, 18 H, Ar), 5,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 0,3 H, H_{1 α}), 4,99 (d, *J* = 11,1 Hz, 0,3 H, CH₂), 4,97 (d, *J* = 11,1 Hz, 0,3 H, CH₂), 4,88 (d, *J* = 11,1 Hz, 0,7 H, CH₂), 4,74 (d, *J* = 11,1 Hz, 0,3 H, CH₂), 4,72 (d, *J* = 11,1 Hz, 0,3 H, CH₂), 4,67 (d, *J* = 11,1 Hz, 0,7 H, CH₂), 4,64 (d, *J* = 7,4 Hz, 0,7 H, H_{1 β}), 4,60 (d, *J* = 11,1 Hz, 0,7 H, CH₂), 4,58 (d, *J* = 11,1 Hz, 0,3 H, CH₂), 4,49 (d, *J* = 12,0 Hz, 0,7 H, CH₂), 4,45 (m, 2,3 H, CH₂), 4,42 (d, *J* = 12,0 Hz, 0,7 H, CH₂), 4,38 (d, *J* = 12,0 Hz, 0,7 H, CH₂), 4,04 - 3,90 (m, 2 H, H₂, H₅), 3,63 - 3,30 (m, 4 H, H₆, H₄, H₃)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 138,5 (C_q, Ar), 138,4 (C_q, Ar), 138,1 (C_q, Ar), 138,0 (C_q, Ar), 137,9 (C_q, Ar), 136,3 (C_q, Ar), 136,1 (C_q, Ar), 133,5 (C_q, Ar), 133,1 (C_q, Ar), 128,50 (CH, Ar), 128,48 (CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 128,19 (CH, Ar), 128,16 (CH, Ar), 128,10 (CH, Ar), 128,05 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,9 (CH, Ar), 127,84 (CH, Ar), 127,78 (CH, Ar), 126,6 (CH, Ar), 126,2 (CH, Ar), 126,12 (CH, Ar), 126,08 (CH,

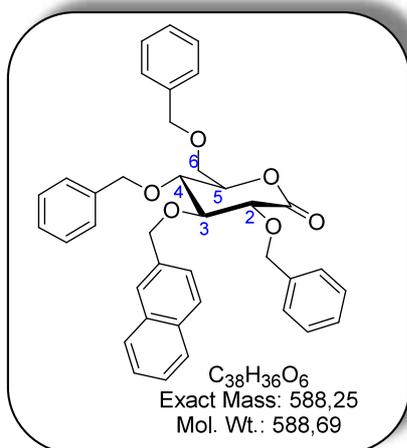
Ar), 125,9 (CH, Ar), 97,7 (C_{1β}), 91,4 (C_{1α}), 84,7 (C_{3β}), 83,3 (C_{2β}), 81,9 (C_{3α}), 80,2 (C_{2α}), 78,0 (C_{5β}), 77,9 (C_{4α}), 75,9 (CH₂), 75,8 (CH₂), 75,1 (CH₂), 74,9 (CH₂), 73,7 (CH₂), 73,6 (CH₂), 73,3 (CH₂), 70,4 (C_{5α}), 69,1 (C_{6β}), 68,8 (C_{6α})

MS (ESI⁺) : m/z 613,2

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 613,2566 (calculé), 613,2538 (trouvé) C₃₈H₃₈NaO₆

FTIR ν (cm⁻¹) : 3424, 1452, 1146, 1072, 1040, 852, 818, 745, 694

[α]_D : + 4,7 ($c = 1,5$, CHCl₃, T = 24 °C) (10 mm)

**huile visqueuse jaune**

A une solution de DMSO (565 μ L, 7,95 mmol, 3,01 eq) dans 18 mL de CH_2Cl_2 à -78°C et sous argon est ajouté, goutte à goutte, du chlorure d'oxalyle (575 μ L, 6,59 mmol, 2,50 eq). Le milieu est agité pendant 30 min à -78°C puis une solution de glucopyranose **151** (1,56 g, 2,64 mmol) dans 6 mL de CH_2Cl_2 est ajoutée goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 45 min à -78°C puis NEt_3 (1,85 mL, 13,27 mmol, 5,03 eq) est introduit. Le milieu est alors agité pendant 30 min supplémentaires à -78°C . Il est ensuite ramené à 0°C et 80 mL d'eau sont ajoutés. Le milieu est ensuite dilué dans 100 mL de CH_2Cl_2 puis lavé à l'eau (80 mL) et avec NaCl_{sat} (80 mL). Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant, la lactone **152** (1,45 g, rdt = 93%) est récupérée sous forme d'huile visqueuse jaune.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,89 - 7,74 (m, 4 H, Ar), 7,56 - 7,18 (m, 18 H, Ar), 5,07 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H, CH_2), 4,95 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H, CH_2), 4,81 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH_2), 4,77 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH_2), 4,71 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH_2), 4,62 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H, CH_2), 4,59 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH_2), 4,55 - 4,50 (m, 2 H, $\text{H}_5 + \text{CH}_2$), 4,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H, H_2), 4,07 - 4,00 (m, 2 H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 3,80 (dd, $J = 11,1 ; 2,5$ Hz, 1 H, H_6), 3,73 (dd, $J = 11,1 ; 3,1$ Hz, 1 H, H_6')

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 169,5 (C=O), 137,7 (C_q), 137,6 (C_q), 137,1 (C_q), 135,1 (C_q), 133,3 (C_q), 133,2 (C_q), 128,63 (CH, Ar), 128,59 (CH, Ar), 128,56 (CH, Ar), 128,4 (CH, Ar), 128,2 (CH, Ar), 128,1 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 127,0 (CH, Ar), 126,3 (CH, Ar), 126,2 (CH, Ar), 126,1 (CH, Ar), 81,1 (C_3), 78,3 (C_5), 77,6 (C_2), 76,2 (C_4), 74,1 (CH_2), 74,0 (CH_2), 73,9 (CH_2), 73,7 (CH_2), 68,4 (C_6)

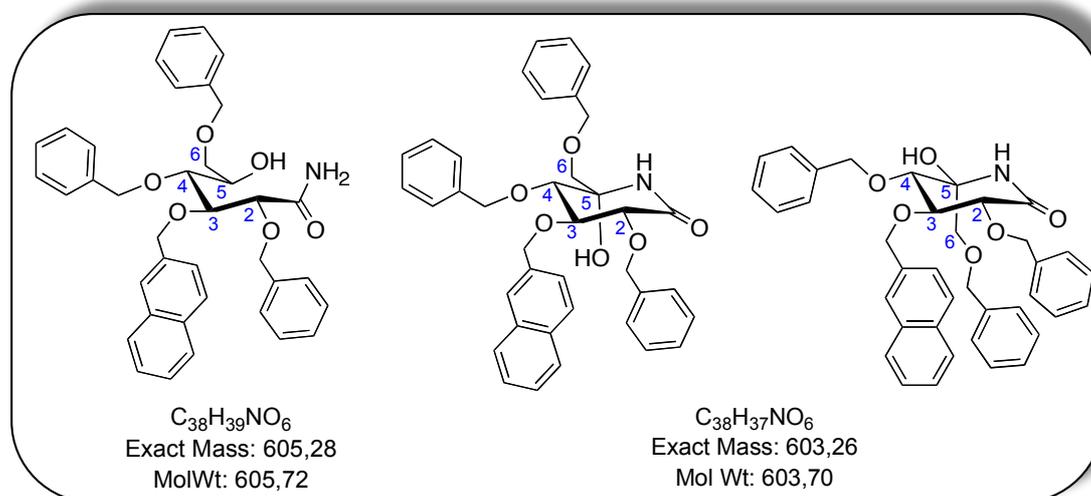
MS (ESI^+) : m/z 611,3 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 643,3 [$\text{M} + \text{Na} + \text{MeOH}$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 611,2410 (calculé), 611,2426 (trouvé) $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$

FTIR ν (cm^{-1}) : 1732, 1736, 1453, 1365, 1341, 1226, 1093, 1024, 827, 732, 695

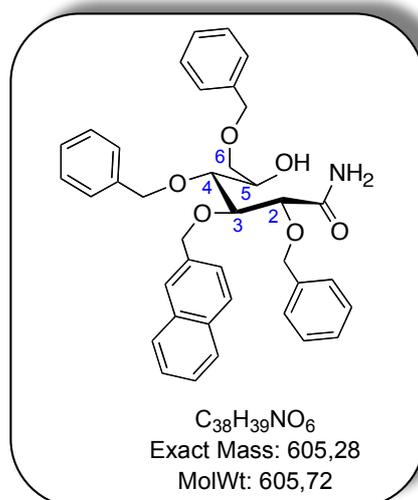
$[\alpha]_D$: + 63,7 ($c = 2,0$, CHCl_3 , $T = 24^\circ\text{C}$)

153, 154 et 155 2,4,6-Tri-O-benzyl-3-O-(2-naphthylmethyl)-D-gluconamide, (3R,4S,5S,6S)-3,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-6-hydroxy-4-(naphthalèn-2-ylméthoxy)pipéridin-2-one et (3R,4S,5S,6R)-3,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-6-hydroxy-4-(naphthalèn-2-ylméthoxy)pipéridin-2-one



A une solution de lactone **152** (1,52 g, 2,58 mmol) dans 3 mL de MeOH, est ajoutée une solution de NH_3 2,0 M dans MeOH (3,20 mL, 6,40 mmol, 2,48 éq). Après 12 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec et l'amide alcool **153**, obtenu sous forme de mousse blanchâtre (1,55 g, rdt = 99%), est directement engagé dans la réaction d'oxydation au periodinane de Dess-Martin.

L'amide alcool intermédiaire (898 mg, 1,48 mmol) est placé dans 2 mL de CH_2Cl_2 puis une solution de periodinane de Dess-Martin ($c = 0,43$ M dans le CH_2Cl_2) (5,20 mL (2,24 mmol, 1,51 éq) est ajoutée ainsi que 25 μ L (1,39 mmol, 0,94 éq) d'eau. Après 30 h d'agitation à température ambiante, le milieu, initialement limpide, devenu laiteux, est alors traité. Pour cela, 80 mL d'un mélange $Na_2S_2O_3$ (1 N) et $NaHCO_{3sat}$ (1 : 1) ainsi que 80 mL de MTBE sont introduits. Après quelques minutes d'agitation, les phases aqueuse et organique sont séparées et la phase aqueuse est extraite au MTBE (2 \times 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (80 mL) puis avec $NaCl_{sat}$ (80 mL). Après séchage et évaporation à sec, les carbinolamides **154** et **155**, épimères en 5, sont obtenus en proportions 1 : 1. Les deux composés ont été une première fois séparés et obtenus sous forme de mousse blanche pour le composé **154** et d'huile visqueuse incolore pour le composé **155**. Par la suite, le brut réactionnel (883 mg) n'est pas purifié mais directement engagé dans l'étape de réduction au triéthylsilane.

**mousse blanchâtre**

1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,81 - 7,67 (m, 4 H, Ar), 7,46 - 7,21 (m, 18 H, Ar), 6,65 (s, 1H, NH₂), 5,72 (sl, 1H, NH₂), 4,85 (d, J = 11,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,75 (d, J = 11,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,74 (d, J = 11,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,65 (d, J = 11,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,60 (d, J = 11,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,56 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,53 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,50 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,29 (d, J = 3,0 Hz, 1 H, H₂), 4,15 (dd, J = 7,2 ; 3,6 Hz, 1 H, H₃), 3,94 (m, 1 H, H₅), 3,89 (t, J = 7,2 Hz, 1 H, H₄), 3,68 (dd, J = 9,7 ; 3,0 Hz, 1 H, H₆), 3,62 (dd, J = 9,7 ; 5,5 Hz, 1 H, H_{6'}), 2,89 (sl, 1H, OH)

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 174,1 (C=O), 138,2 (C_q), 138,1 (C_q), 136,8 (C_q), 135,3 (C_q), 133,4 (C_q), 133,1 (C_q), 128,7 (CH, Ar), 128,44 (CH, Ar), 128,38 (CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 128,1 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,9 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 127,7 (CH, Ar), 127,1 (CH, Ar), 126,3 (CH, Ar), 126,1 (CH, Ar), 126,0 (CH, Ar), 80,8 (C₃), 79,8 (C₂), 77,6 (C₄), 75,5 (CH₂), 74,2 (CH₂), 73,8 (CH₂), 73,4 (CH₂), 71,4 (C₅), 71,1 (C₆)

MS (ESI⁺) : m/z [M + Na]⁺ 628,3

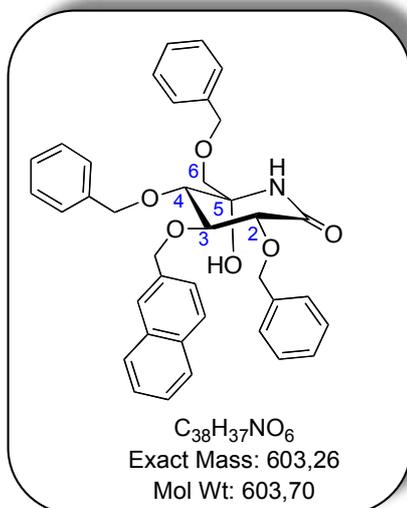
HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 628,2675 (calculé), 626,2685 (trouvé) C₃₈H₃₉NNaO₆

FTIR ν (cm⁻¹) : 3549, 3385, 3175, 1659, 1498, 1483, 1411, 1358, 1283, 1212, 1179, 857, 819, 732, 699

$[\alpha]_D$: + 10,8 (c = 1,0, CHCl₃, T = 24 °C)

154

(3R,4S,5S,6S)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-6-hydroxy-4-(naphthalèn-2-ylméthoxy)pipéridin-2-one ou (2R,3S,4R,5S)-5-Amino-2,4,6-tri-O-benzyl-5-hydroxy-3-O-(2-naphthylméthyl)-D-glucono-1,5-lactame



mousse blanche

1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,83 - 7,70 (m, 4 H, Ar), 7,48 - 7,17 (m, 18 H, Ar), 6,24 (s, 1H, NH), 5,20 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH₂), 5,04 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H, CH₂), 4,94 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH₂), 4,92 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH₂), 4,81 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H, CH₂), 4,57 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH₂), 4,50 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H, CH₂), 4,44 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H, CH₂), 4,29 (dd, $J = 9,2 ; 8,6$ Hz, 1 H, H₃), 4,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, H₂), 3,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H, H₄), 3,36 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H, H₆), 3,32 (s, 1H, OH), 3,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H, H_{6'})

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 171,3 (C=O), 137,9 (C_q), 137,0 (C_q), 135,7 (C_q), 135,3 (C_q), 133,4 (C_q), 133,1 (C_q), 128,7 (CH, Ar), 128,6 (CH, Ar), 128,5 (CH, Ar), 128,33 (CH, Ar), 128,32 (CH, Ar), 128,2 (CH, Ar), 128,1 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 126,8 (CH, Ar), 126,2 (CH, Ar), 126,14 (CH, Ar), 126,06 (CH, Ar), 82,0 (C₅), 79,5 (C₃ et C₄), 77,5 (C₂), 75,5 (CH₂), 75,4 (CH₂), 74,9 (CH₂), 73,8 (CH₂), 72,8 (C₆)

MS (ESI⁺) : m/z [M + Na]⁺ 626,3

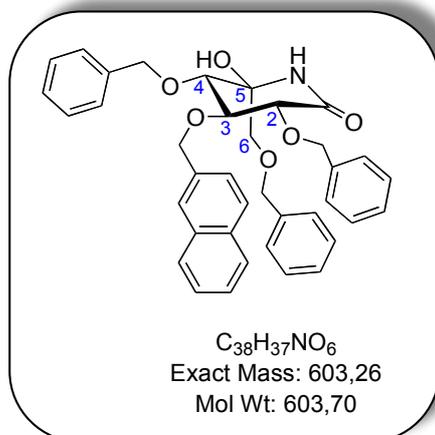
HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 626,2519 (calculé), 626,2533 (trouvé) C₃₈H₃₇NNaO₆

FTIR ν (cm⁻¹) : 3405 - 3200, 1676, 1452, 1346, 1064, 732, 694

$[\alpha]_D$: + 49,6 ($c = 2,0$, CHCl₃, T = 24 °C)

155

(3R,4S,5S,6R)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-6-hydroxy-4-(naphthalèn-2-ylméthoxy)pipéridin-2-one ou (2R,3S,4R,5R)-5-amino-2,4,6-tri-O-benzyl-5-hydroxy-3-O-(2-naphthylméthyl)-D-glucono-1,5-lactame



huile visqueuse incolore

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) : 7,74 - 7,59 (m, 4 H, Ar), 7,39 - 6,96 (m, 18 H, Ar), 6,31 (s, 1H, NH), 5,04 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H, CH_2), 4,79 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H, CH_2), 4,68 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H, CH_2), 4,64 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H, CH_2), 4,45 (s, 2 H, CH_2), 4,42 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H, CH_2), 4,29 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H, CH_2), 4,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H, H_2), 3,86 (dd, $J = 6,8 ; 4,5$ Hz, 1 H, H_3), 3,68 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H, H_4), 3,63 (s, 1 H, OH), 3,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H_6), 3,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H_6')

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm) : 170,5 (C=O), 138,0 (C_q), 137,2 (C_q), 136,9 (C_q), 135,1 (C_q), 133,2 (C_q), 133,1 (C_q), 128,6 (CH, Ar), 128,40 (CH, Ar), 128,38 (CH, Ar), 128,2 (CH, Ar), 128,00 (CH, Ar), 127,96 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,7 (CH, Ar), 127,1 (CH, Ar), 126,2 (CH, Ar), 126,1 (CH, Ar), 83,5 (C_5), 79,8 (C_4), 79,7 (C_3), 78,4 (C_2), 74,4 (CH_2), 73,9 (CH_2), 73,7 (CH_2), 73,0 (CH_2), 72,8 (C_6)

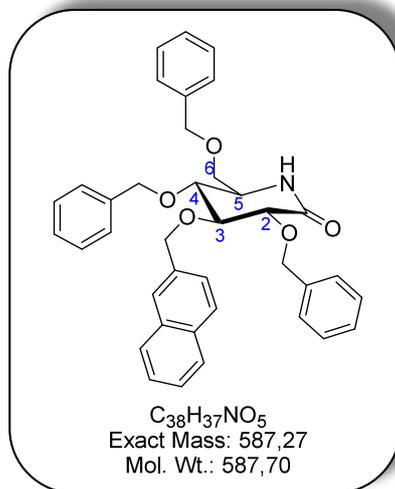
MS (ESI^+) : m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 626,3

HRMS (ESI^+) : [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 626,2519 (calculé), 626,2526 (trouvé) $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{NNaO}_6$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3413-3151, 1674, 1447, 1453, 1342,1209, 1070, 1028, 911, 855, 816, 733, 695

$[\alpha]_D$: + 18,0 ($c = 1,8$, CHCl_3 , $T = 24$ °C)

156

(3R,4S,5R,6R)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-4-(naphthalèn-2-ylméthoxy)pipéridin-2-one**ou (2R,3S,4R,5R)-5-Amino-2,4,6-tri-O-benzyl-5-désoxy-3-O-(2-naphthylméthyl)-D-glucono-1,5-lactame****solide blanc**

A une solution des carbinolamides **154** et **155** (883 mg, 1,46 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂ à - 10 °C est ajouté du triéthylsilane (795 µL, 4,98 mmol, 3,41 éq). Le milieu est agité 5 min à - 10 °C puis du BF₃•OEt₂ (220 µL, 1,74 mmol, 1,19 éq) est ajouté. Le milieu est agité pendant 30 min supplémentaires à - 10 °C puis est ramené à 0 °C avant d'être dilué dans 30 mL de CH₂Cl₂. Il est ensuite lavé à l'eau (2 × 30 mL) et avec NaCl_{sat} (30 mL). Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/AcOEt (90 : 10)) et le lactame **156** (429 mg, rdt = 49% sur 2 étapes) est obtenu sous forme de solide blanc.

¹H NMR (C₆D₆, 500 MHz) δ (ppm) : 7,70 - 7,40 (m, 7 H, Ar), 7,28 - 7,09 (m, 15 H, Ar), 6,18 (s, 1H, NH), 5,42 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,98 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,93 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,78 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,77 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,35 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,12 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,09 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H, H₂), 3,90 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H, H₃), 3,46 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H, H₄), 3,32 (m, 1 H, H₅), 3,26 (dd, *J* = 10,0 ; 2,4 Hz, 1 H, H₆), 3,06 (dd, *J* = 10,0 ; 7,1 Hz, 1 H, H_{6'})

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 170,6 (C=O), 138,0 (C_q), 137,7 (C_q), 137,4 (C_q), 135,6 (C_q), 133,4 (C_q), 133,2 (C_q), 128,7 (CH, Ar), 128,6 (CH, Ar), 128,5 (CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 128,20 (CH, Ar), 128,17 (CH, Ar), 128,12 (CH, Ar), 128,07 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,9 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 126,9 (CH, Ar), 126,23 (CH, Ar), 126,16 (CH, Ar), 126,1 (CH, Ar), 82,4 (C₂), 79,0 (C₃), 77,3 (C₄), 74,9 (CH₂), 74,79 (CH₂), 74,78 (CH₂), 73,5 (CH₂), 70,2 (C₆), 54,0 (C₅)

MS (ESI⁺) : *m/z* [M + Na]⁺ 610,3 [M + K]⁺ 626,3

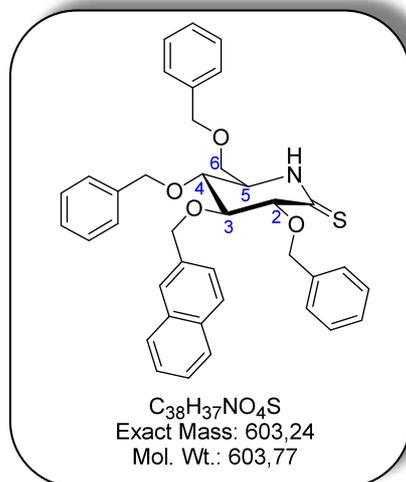
HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 610,2569 (calculé), 610,2597 (trouvé) C₃₈H₃₇NNaO₅

FTIR ν (cm⁻¹) : 3192, 2904, 2864, 1677, 1496, 1453, 1348, 1323, 1174, 1123, 1090, 1065, 1018, 858, 824, 750, 735, 700

PF (°C) : 134,8 – 135,7

[α]_D : + 51,9 (*c* = 1,0, CHCl₃, T = 24 °C)

162

(3R,4S,5R,6R)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-4-(naphthalèn-2-ylmethoxy)pipéridine-2-thione**ou (2R,3S,4R,5R)-5-Amino-2,4,6-tri-O-benzyl-5-déoxy-3-O-(2-naphthylméthyl)-D-gluconothio-1,5-lactame****huile visqueuse jaune**

A une solution du lactame **156** (344 mg, 0,59 mmol) dans 7 mL de toluène ($c \approx 0,08$ M) est ajouté le réactif de Lawesson (355 mg, 0,88 mmol, 1,49 éq). Le milieu est chauffé à 27 °C pendant 12 h puis le solvant est évaporé à sec. Le brut réactionnel est alors purifié sur gel de silice (CH₂Cl₂ pur) et permet d'obtenir 267 mg (rdt = 75%) de thiolactame **162** sous forme d'huile visqueuse jaune.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 8,10 (s, 1 H, NH), 7,84 - 7,69 (m, 4 H, Ar), 7,50 - 7,09 (m, 18 H, Ar), 5,04 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H, CH₂), 4,84 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H, CH₂), 4,76 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H, CH₂), 4,62 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H, CH₂), 4,59 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H, CH₂), 4,52 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H, H₂), 4,49 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H, CH₂), 4,46 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H, CH₂), 4,38 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H, CH₂), 3,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 1 H, H₃), 3,91 (td, $J = 7,5 ; 4,5$ Hz, 1 H, H₅), 3,66 (dd, $J = 9,5 ; 3,1$ Hz, 1 H, H₆), 3,61 (dd, $J = 9,5 ; 4,5$ Hz, 1 H, H₄), 3,41 (dd, $J = 9,5 ; 7,5$ Hz, 1 H, H_{6'})

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 200,6 (C=S), 137,6 (C_q), 137,5 (C_q), 137,2 (C_q), 134,9 (C_q), 133,3 (C_q), 133,2 (C_q), 128,7 (CH, Ar), 128,5 (CH, Ar), 128,45 (CH, Ar), 128,44 (CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 128,16 (CH, Ar), 128,15 (CH, Ar), 128,1 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 126,3 (CH, Ar), 126,22 (CH, Ar), 126,19 (CH, Ar), 82,7 (C₂), 81,4 (C₃), 78,6 (C₄), 73,6 (CH₂), 73,0 (CH₂), 72,80 (CH₂), 72,78 (CH₂), 68,5 (C₆), 56,1 (C₅)

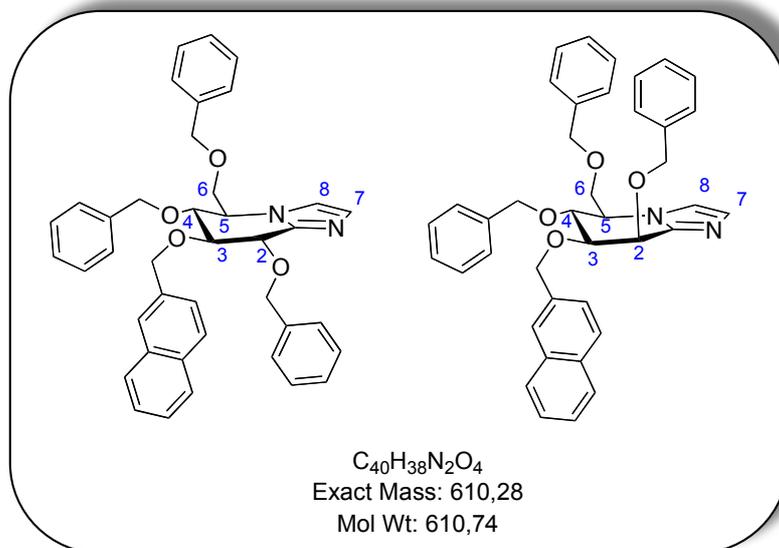
MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 604,3, [M + Na]⁺ 626,3

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 626,2341 (calculé), 626,2341 (trouvé) C₃₈H₃₇NNaO₄S

FTIR ν (cm⁻¹) : 3167, 1508, 1495, 1453, 1362, 1306, 1070, 1027, 855, 816, 734, 695

[α]_D : + 80,0 ($c = 1,0$, CHCl₃, T = 24 °C)

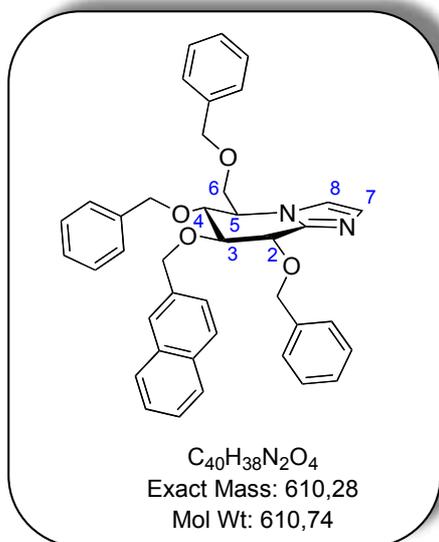
165 et 166

(5R,6R,7S,8S) et (5R,6R,7S,8R)-7-(Méthilynaphthyl)-6,8-bis(benzyloxy)-5-[(benzyloxy)méthyl]-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridine

Au thiolactame **162** (930 mg, 1,54 mmol) est ajouté de l'acétaldéhyde diméthylacétale (2,50 mL, 22,95 mmol, 14,90 éq) et le milieu réactionnel est agité pendant 12 h à température ambiante. Du MTBE (30 mL) et de l'eau (30 mL) sont alors ajoutés et les phases aqueuse et organique sont séparées. La phase aqueuse est extraite au MTBE (2 × 30 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées à l'eau (2 × 30 mL) puis avec $NaCl_{sat}$ (60 mL). Après séchage au $MgSO_4$ et évaporation du solvant, les amidines intermédiaires (980 mg, 1,45 mmol) sont obtenues. Le brut est alors placé dans 35 mL de toluène ($c \approx 0,04$ M) et du $TsOH \cdot H_2O$ (500 mg, 2,63 mmol, 1,81 éq) est ajouté. Le milieu est placé sous agitation magnétique et chauffé pendant 12 h à 60 °C. Il est ensuite traité : pour cela, 80 mL de CH_2Cl_2 et 80 mL de $NaHCO_{3sat}$ sont ajoutés. Les phases aqueuse et organique sont séparées. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (80 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées avec $NaCl_{sat}$ (100 mL). Après séchage au $MgSO_4$ et évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt (50 : 50)). Les deux épimères glucose **165** (515 mg) et mannose **166** (313 mg) sont séparés à ce stade de la synthèse et obtenus tous les deux sous forme d'huile visqueuse incolore ($rdt_{global} = 88\%$). Il est à noter que la proportion des deux épimères varie lors des différentes réactions.

165

(5R,6R,7S,8S)-7-(Méthyl-naphthyl)-6,8-bis(benzyloxy)-5-[(benzyloxy)méthyl]-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2- α]pyridine



huile visqueuse incolore

1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,85 - 7,71 (m, 4 H, Ar), 7,50 - 7,09 (m, 18 H, Ar), 7,14 (s, 1 H, H₇), 7,07 (s, 1 H, H₈), 5,22 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 5,00 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 4,92 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 4,88 (d, J = 11,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,86 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 4,80 (d, J = 5,8 Hz, 1 H, H₂), 4,53 (d, J = 11,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,49 (d, J = 12,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,46 (d, J = 12,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,20 (m, 1 H, H₅), 4,16 (dd, J = 7,5 ; 5,8 Hz, 1 H, H₃), 3,90 (t, J = 7,5 Hz, H₄), 3,88 (dd, J = 10,3 ; 2,9 Hz, 1 H, H₆), 3,79 (dd, J = 10,3 ; 5,0 Hz, 1 H, H_{6'})

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 144,2 (C_q, imidazole), 138,4 (C_q), 137,8 (C_q), 137,5 (C_q), 135,5 (C_q), 133,4 (C_q), 133,2 (C_q), 129,5 (C₇), 128,64 (CH, Ar), 128,56 (CH, Ar), 128,5 (CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 128,14 (CH, Ar), 128,11 (CH, Ar), 128,07 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 127,7 (CH, Ar), 126,9 (CH, Ar), 126,2 (CH, Ar), 126,1 (CH, Ar), 117,4 (C₈), 82,2 (C₃), 76,2 (C₄), 74,6 (C₂), 74,4 (CH₂), 74,3 (CH₂), 73,4 (CH₂), 72,9 (CH₂), 68,5 (C₆), 58,3 (C₅)

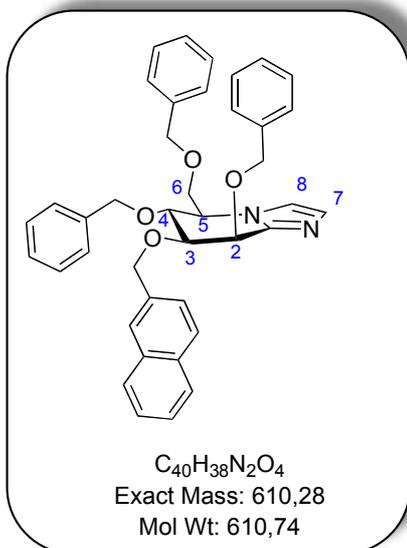
MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 611,3, [M + Na]⁺ 633,3

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 611,2910 (calculé), 611,2910 (trouvé) C₄₀H₃₉N₂O₄

FTIR ν (cm⁻¹) : 3028, 2919, 2862, 1495, 1453, 1361, 1279, 1089, 817, 734, 697

[α]_D : + 52,3 (c = 1,0, CHCl₃, T = 24 °C)

166

(5*R*, 6*R*, 7*S*, 8*R*)-7-(Méthyl-naphthyl)-6,8-bis(benzyloxy)-5-[(benzyloxy)méthyl]-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine**huile visqueuse incolore**

1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,83 - 7,72 (m, 4 H, Ar), 7,48 - 7,07 (m, 18 H, Ar), 7,18 (s, 1 H, H₈), 7,08 (s, 1 H, H₇), 5,06 (d, J = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,87 (d, J = 3,1 Hz, 1 H, H₂), 4,84 (d, J = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,78 (d, J = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,74 (d, J = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,71 (d, J = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,66 (d, J = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,49 (d, J = 12,7 Hz, 1H, CH₂), 4,47 (d, J = 12,7 Hz, 1H, CH₂), 4,35 (dd, J = 9,5 ; 7,3 Hz, 1 H, H₄), 4,17 (td, J = 7,3 ; 3,4 Hz, H₅), 3,94 (dd, J = 9,5 ; 3,1 Hz, 1 H, H₃), 3,80 (dd, J = 10,1 ; 3,4 Hz, 1 H, H₆), 3,67 (dd, J = 10,1 ; 7,3 Hz, 1 H, H_{6'})

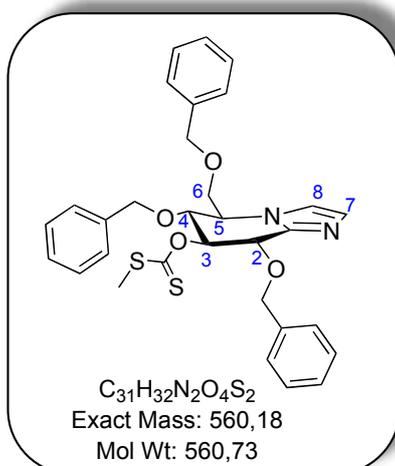
^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 143,0 (C_q, imidazole), 138,3 (C_q), 138,2 (C_q), 137,7 (C_q), 135,4 (C_q), 133,4 (C_q), 133,2 (C_q), 129,4 (C₇), 128,62 (CH, Ar), 128,57 (CH, Ar), 128,42 (CH, Ar), 128,37 (CH, Ar), 128,30 (CH, Ar), 128,20 (CH, Ar), 128,03 (CH, Ar), 127,98 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 127,7 (CH, Ar), 126,8 (CH, Ar), 126,2 (CH, Ar), 126,1 (CH, Ar), 125,9 (CH, Ar), 119,5 (C₈), 80,2 (C₃), 75,0 (CH₂), 74,4 (C₄), 73,4 (CH₂), 71,8 (CH₂), 71,2 (C₆), 70,6 (CH₂), 68,3 (C₂), 60,0 (C₅)

MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 611,3, [M + Na]⁺ 633,3

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 611,2910 (calculé), 611,2909 (trouvé) C₄₀H₃₉N₂O₄

FTIR ν (cm⁻¹) : 3030, 2909, 2860, 1734, 1495, 1453, 1074, 817, 733, 697

$[\alpha]_D$: - 19,7 (c = 1,0, CHCl₃, T = 24 °C)

**huile visqueuse blanchâtre**

A une solution de l'alcool **146** (87,5 mg, 0,19 mmol) dans 500 μ L de THF à - 78 °C, est ajoutée une solution de NaHMDS ($c = 1,0$ M dans THF) (190 μ L, 0,19 mmol, 1,00 éq) et CS_2 (225 μ L, 3,72 mmol, 19,6 éq). Le milieu est agité pendant 30 min à - 78 °C puis est ramené à 0 °C et de l'iodométhane (25 μ L, 0,40 mmol, 2,1 éq) est alors introduit. Le milieu est agité pendant 30 min supplémentaires à cette température. De l'eau (20 mL) est ensuite ajouté et le milieu est extrait avec Et_2O (3 \times 15 mL). Après séchage au $MgSO_4$ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice (heptane/AcOEt (20 : 80)). Le xanthate **200** est alors récupéré sous forme d'huile visqueuse blanchâtre avec un rendement de 85% (90,3 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) : 7,41 – 7,22 (m, 15 H, Ph), 7,13 (s, 1 H, H_7), 7,04 (s, 1 H, H_8), 6,53 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H, H_3), 4,97 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H, CH_2), 4,86 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H, CH_2), 4,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H, H_2), 4,78 (d, $J = 12,7$ Hz, 1 H, CH_2), 4,49 (m, 3 H, CH_2), 4,34 (m, 1 H, H_5), 4,11 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H, H_4), 3,84 (dd, $J = 10,5 ; 3,4$ Hz, 1 H, H_6), 3,77 (dd, $J = 10,5 ; 5,0$ Hz, 1 H, H_6'), 2,52 (s, 3 H, CH_3)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm) : 214,8 (C=S), 142,8 (C_q , imidazole), 137,8 (C_q), 137,2 (C_q), 137,1 (C_q), 129,5 (CH, C_7), 128,6 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,4 (CH, Ph), 128,3 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,7 (CH, Ph), 117,8 (C_8), 81,8 (C_2), 74,6 (C_4), 73,4 (CH_2), 73,2 (CH_2), 72,0 (CH_2), 71,9 (C_3), 68,0 (C_6), 57,9 (C_5), 19,4 (CH_3)

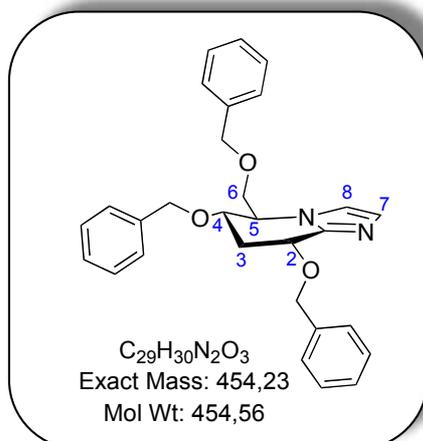
MS (ESI^+) : m/z $[M + H]^+$ 561,2

HRMS (ESI^+) : $[M + H]^+$ 561,1882 (calculé), 561,1890 (trouvé) $C_{31}H_{33}N_2O_4S_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3028, 2864, 1732, 1453, 1199, 1061, 908, 732, 697

$[\alpha]_D: + 63,4$ ($c = 2,0$, CHCl_3 , $T = 24 \text{ }^\circ\text{C}$)

201

(5*R*,6*S*,8*R*)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine**huile visqueuse incolore**

A une solution du xanthate **200** (90,3 mg, 0,16 mmol) dans 4 mL de toluène, est ajouté de l'AIBN (2,6 mg, 1,58.10⁻² mmol, 0,10 éq) et le milieu est placé dans un bain préalablement chauffé à 110 °C. Puis Bu₃SnH (130 µL, 0,48 mmol, 3,00 éq) est ajouté, goutte à goutte, à la solution chaude. Au bout de 40 min, la réaction est finie (CCM) et le milieu est traité après être revenu à température ambiante. Après une partition pentane/acétonitrile, NaHCO_{3sat} (50 mL) est ajouté et le milieu est extrait à l'éther (3 × 50 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées, lavées avec NaCl_{sat} (50 mL) et séchées au MgSO₄. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice (toluène puis heptane/AcOEt (20 : 80)). Le glucoimidazole désoxygéné en position 3 **201** est alors récupéré sous forme d'huile visqueuse incolore avec un rendement de 66% (48 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,45 - 7,22 (m, 15 H, Ph), 7,11 (d, *J* = 1,4 Hz 1 H, H₇), 7,03 (d, *J* = 1,4 Hz 1 H, H₈), 5,12 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,87 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H, CH₂), 4,74 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 4,66 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H, H₂), 4,46 (s, 2 H, CH₂), 4,45 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H, CH₂), 4,28 (q, *J* = 5,7 Hz, 1 H, H₄), 3,90 (m, 1 H, H₅), 3,77 (dd, *J* = 10,1 ; 4,0 Hz, 1 H, H₆), 3,69 (dd, *J* = 10,1 ; 4,9 Hz, 1 H, H_{6'}), 2,46 (ddd, *J* = 13,6 ; 5,7 ; 3,3 Hz, 1 H, H_{3eq}), 2,29 (ddd, *J* = 13,6 ; 8,0 ; 5,9 Hz, 1 H, H_{3'ax})

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 144,7 (C_q, imidazole), 138,7 (C_q), 137,7 (C_q), 137,4 (C_q), 129,0 (C₇), 128,6 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,4 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 127,5 (CH, Ph), 117,8 (C₈), 73,4 (CH₂), 71,8 (CH₂), 71,6 (C₅), 71,1 (CH₂), 69,6 (C₆), 68,2 (C₂), 59,9 (C₄), 31,6 (C₃)

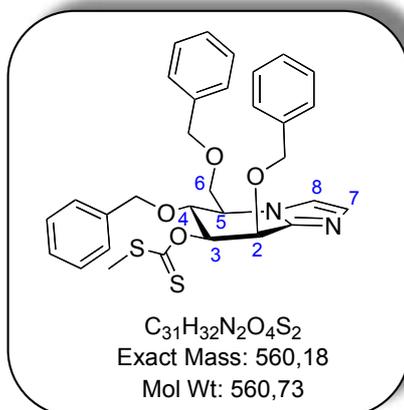
MS (ESI⁺) : *m/z* [M + H]⁺ 455,2

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 455,2335 (calculé), 455,2316 (trouvé) C₂₉H₃₁N₂O₃

FTIR ν (cm⁻¹) : 3030, 2926, 2859, 1721, 1452, 1272, 1072, 734, 696

$[\alpha]_D: + 50,9$ ($c = 1,0$, CHCl_3 , $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$)

O-((5R,6R,7S,8R)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl) S-méthyl carbonodithioate



huile visqueuse blanchâtre

A une solution de l'alcool **147** (131 mg, 0,28 mmol) dans 1 mL de THF à - 78 °C, est ajoutée une solution de NaHMDS ($c = 1,0$ M dans THF) (280 μ L, 0,28 mmol, 1,00 éq) et CS₂ (340 μ L, 5,63 mmol, 20,11 éq). Le milieu est agité pendant 30 min à - 78 °C puis est ramené à 0 °C et de l'iodométhane (35 μ L, 0,56 mmol, 2,00 éq) est alors introduit. Le milieu est agité 30 min supplémentaires à cette température. De l'eau (20 mL) est ensuite ajouté et le milieu est extrait avec Et₂O (3 \times 15 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice (heptane/AcOEt, (70 : 30) puis (50 : 50)). Le xanthate **202** est alors récupéré sous forme d'huile visqueuse blanchâtre avec un rendement de 79% (126 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,35 - 7,23 (m, 15 H, Ph), 7,18 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H, H₈), 7,11 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H, H₇), 6,08 (dd, $J = 9,8 ; 3,4$ Hz, 1 H, H₃), 5,09 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H, H₂), 4,86 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH₂), 4,74 (d, $J = 11,9$ Hz, 1 H, CH₂), 4,66 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H, CH₂), 4,60 (dd, $J = 9,8 ; 7,5$ Hz, 1 H, H₄), 4,55 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH₂), 4,47 (s, 2 H, CH₂), 4,21 (td, $J = 6,4 ; 3,0$ Hz, 1 H, H₅), 3,80 (dd, $J = 10,2 ; 3,1$ Hz, 1 H, H₆), 3,69 (dd, $J = 10,2 ; 6,4$ Hz, 1 H, H_{6'}), 2,59 (s, 3 H, CH₃)

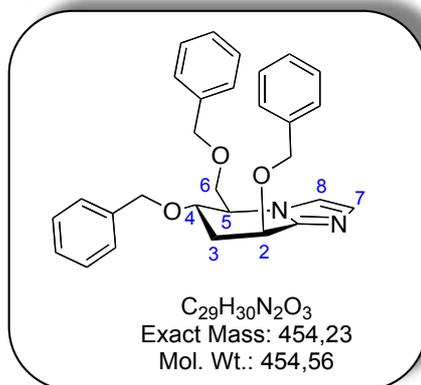
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 215,2 (C=S), 142,2 (C_q, imidazole), 138,1 (C_q), 137,52 (C_q), 137,50 (C_q), 130,0 (C₇), 128,7 (CH, Ph), 128,6 (CH, Ph), 128,4 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 127,7 (CH, Ph), 119,2 (C₈), 82,3 (C₃), 75,1 (CH₂), 73,4 (CH₂), 72,6 (C₄), 71,2 (CH₂), 70,2 (C₆), 68,8 (C₂), 59,7 (C₅), 19,5 (CH₃)

MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 561,2, 583,2 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 561,1882 (calculé), 561,1887 (trouvé) C₃₁H₃₃N₂O₄S₂

FTIR ν (cm⁻¹) : 3029, 2917, 2868, 1724, 1494, 1453, 1204, 1062, 733, 696

$[\alpha]_D: -42,9$ ($c = 2,0$, CHCl_3 , $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$)

203**(5R,6S,8S)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2- α]pyridine****huile visqueuse incolore**

A une solution du xanthate **202** (140 mg, 0,25 mmol) dans 6 mL de toluène, est ajouté de l'AIBN (4 mg, 2,44.10⁻² mmol, 0,10 éq) et le milieu est placé dans un bain préalablement chauffé à 110 °C. Puis Bu₃SnH (200 μ L, 0,74 mmol, 2,96 éq) est ajouté, goutte à goutte, à la solution chaude. Au bout de 40 min, la réaction est finie (CCM) et le milieu est traité après être revenu à température ambiante. Après une partition pentane/acétonitrile, NaHCO_{3sat} (50 mL) est ajouté et le milieu est extrait à l'éther (3 \times 50 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées, lavées avec NaCl_{sat} (50 mL) et séchées au MgSO₄. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice (toluène puis heptane/AcOEt (20 : 80)). Le mannoimidazole désoxygéné en position 3 **203** est alors récupéré sous forme d'huile visqueuse incolore avec un rendement de 56% (65 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,39 - 7,27 (m, 15 H, Ph), 7,22 (s, 1 H, H₈), 7,10 (s, 1 H, H₇), 4,86 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 4,77 (t, J = 4,1 Hz, 1 H, H₂), 4,72 (d, J = 12,0 Hz, 1 H, CH₂), 4,67 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 4,53 (s, 2 H, CH₂), 4,47 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, CH₂), 4,22 (m, 1 H, H₄), 4,13 (m, 1 H, H₅), 3,91 (dd, J = 10,2 ; 3,0 Hz, 1 H, H₆), 3,71 (dd, J = 10,2 ; 3,0 Hz, 1 H, H_{6'}), 2,60 (dt, J = 13,5 ; 4,1 Hz, 1 H, H_{3'éq}), 2,02 (ddd, J = 13,5 ; 10,2 ; 4,1 Hz, 1 H, H_{3'ax})

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 143,8 (C_q imidazole), 138,7 (C_q), 137,8 (C_q), 137,7 (C_q), 129,1 (C₇), 128,6 (CH, Ph), 128,4 (CH, Ph), 128,08 (CH, Ph), 128,06 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,83 (CH, Ph), 127,78 (CH, Ph), 127,5 (CH, Ph), 118,7 (C₈), 73,4 (CH₂), 71,6 (CH₂), 70,94 (C₂), 70,88 (CH₂), 70,6 (C₆), 68,0 (C₄), 60,1 (C₅), 32,8 (C₃)

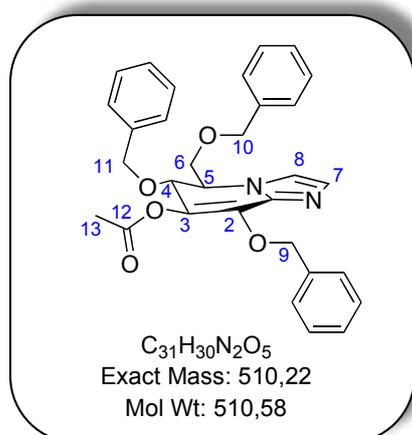
MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 455,2

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 455,2335 (calculé), 455,2301 (trouvé) C₂₉H₃₁N₂O₃

FTIR ν (cm⁻¹) : 3030, 2930, 2864, 1723, 1453, 1271, 1073, 732, 695

$[\alpha]_D: -8,2$ ($c = 2,0$, CHCl_3 , $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$)

211 Acétate de (5*R*,6*R*)-6,8-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2- α]pyridin-7-yle



huile visqueuse incolore

A une solution de mannoimidazole déprotégée en position 3 **147** (34 mg, 0,072 mmol) dans 1 mL de DMSO, sous argon et à température ambiante, est ajouté de l'anhydride acétique (340 μ L, 3,60 mmol, 50 éq). Le milieu est agité pendant 12 h à température ambiante. $NaHCO_{3sat}$ (10 mL) et du MTBE (10 mL) sont alors ajoutés. La phase aqueuse est ensuite extraite au MTBE (2 \times 15 mL). Après lavage à l'eau (30 mL) puis avec $NaCl_{sat}$ (30 mL) des phases organiques, celles-ci sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées. Une purification sur colonne de gel de silice (heptane/ $AcOEt$, (70 : 30)) permet d'obtenir 19 mg (rdt = 51%) d'éther d'énol acétylé **211** sous forme d'huile visqueuse incolore.

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) : 7,35 - 7,21 (m, 15 H, Ph), 7,15 (s, 1 H, H_8), 6,74 (s, 1 H, H_7), 5,41 (d, J = 11,6 Hz, 1 H, H_9), 5,32 (d, J = 11,6 Hz, 1 H, H_9), 4,40 (s, 2 H, H_{10}), 4,40 (d, J = 12,0 Hz, 1 H, H_{11}), 4,35 (m, 1 H, H_5), 4,28 (d, J = 12,0 Hz, 1 H, H_{11}), 4,20 (s, 1 H, H_4), 3,53 (dd, J = 9,3 ; 8,0 Hz 1 H, H_6), 3,45 (dd, J = 9,3 ; 7,1 Hz 1 H, H_6), 1,96 (s, 3 H, H_{13})

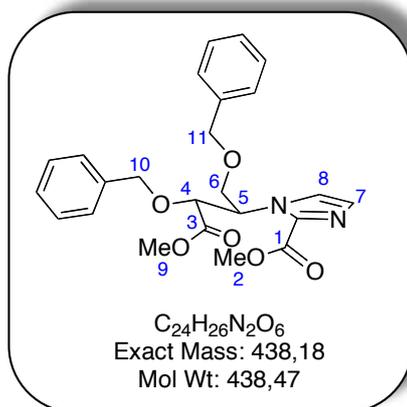
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm) : 169,0 (C_{12}), 138,8 (C_q imidazole), 138,0 (C_q), 137,7 (C_q), 137,6 (C_q), 132,0 (C_2), 131,0 (C_3), 129,5 (CH, C_8), 128,60 (CH, Ph), 128,56 (CH, Ph), 128,53 (CH, Ph), 128,46 (CH, Ph), 128,3 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,8 (CH, Ph), 120,6 (CH, C_7), 74,2 (C_9), 73,6 (C_{11}), 73,2 (C_4), 70,3 (C_6), 69,8 (C_{10}), 59,5 (C_5), 20,7 (C_{13})

MS (ESI $^+$) : m/z [M + H] $^+$ 511,2

HRMS (ESI $^+$) : [M + H] $^+$ 511,2233 (calculé), 511,2227 (trouvé) $C_{30}H_{31}N_2O_5$

FTIR ν (cm^{-1}) : 1724, 1633, 1452, 1268, 1117, 1074, 741, 701

$[\alpha]_D$: - 1,1 (c = 1, $CHCl_3$, T = 24 $^\circ C$) (10 mm)

**huile visqueuse incolore**

A une solution d'éther d'énol acétylé **211** (18,8 mg, 0,04 mmol) dans 130 μ L de MeOH, sous argon et à température ambiante, est ajouté K_2CO_3 (8 mg, 0,06 mmol, 1,5 éq). Le milieu est agité 2 h à température ambiante. De l'eau (10 mL) est alors ajoutée et le milieu est neutralisé au HCl (4 N). Il est ensuite extrait à AcOEt (3 \times 10 mL). Après lavage à l'eau (20 mL) puis avec $NaCl_{sat}$ (20 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées. Une purification sur colonne de gel de silice (100 % AcOEt) permet d'obtenir le produit d'ouverture **214** (2,5 mg, rdt = 15%) sous forme d'huile visqueuse incolore. En RMN, on constate un mélange d'épimères en 5 en proportions 3 : 2.

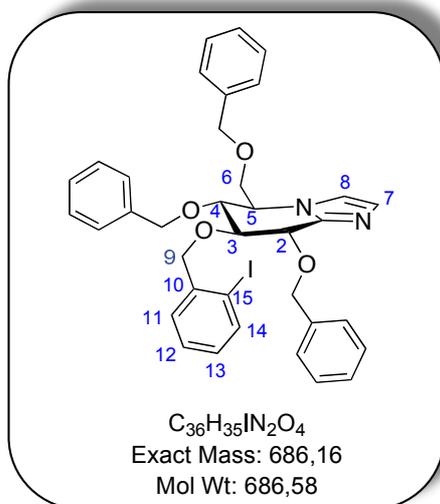
1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) : 7,47 (s, 0,6 H, H_{8a}), 7,34 - 7,11 (m, 10,8 H, Ph, H_{8b} , H_{7b}), 7,10 (s, 0,6 H, H_{7a}), 6,20 (q, J = 5,7 Hz, 0,4 H, H_{5b}), 6,08 (q, J = 5,7, 0,6 H, H_{5a}), 4,80 (d, J = 11,2 Hz, 0,4 H, H_{4b}), 4,75 (d, J = 11,2 Hz, 0,6 H, H_{4a}), 4,53 - 4,31 (m, 4 H, H_{10a} , H_{10b} , H_{11a} , H_{11b}), 3,92 (s, 3 H, H_{2a} , H_{2b}), 3,88 - 3,85 (m, 1,2 H, H_{6a}), 3,84 (dd, J = 9,5 ; 7,7 Hz, 0,4 H, H_{6b}), 3,73 (dd, J = 9,5 ; 7,7 Hz, 0,4 H, $H_{6b'}$), 3,66 (s, 1,8 H, H_{9a}), 3,61 (s, 1,2 H, H_{9b})

MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 439,2

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 439,1869 (calculé), 439,1872 (trouvé) $C_{24}H_{27}N_2O_6$

FTIR ν (cm^{-1}) : 1749, 1710, 1440, 1399, 1225, 1097, 916, 739, 699

228

(5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-7-((2-iodobenzyl)oxy)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine**huile visqueuse incolore**

A une solution de glucoimidazole déprotégé en position 3 **146** (28,3 mg, 0,060 mmol) dans 2 mL de DMF, sous argon et à 0 °C, est ajouté NaH (2,7 mg, 0,068 mmol, 1,13 éq) (suspension dans l'huile à 60%). Le milieu est maintenu pendant 30 minutes à 0 °C puis du bromure de 2-iodobenzyle (97%) (20,6 mg 0,067 mmol, 1,12 éq) est introduit dans le milieu réactionnel qui est, par la suite, agité pendant 12 h à température ambiante. De l'eau (10 mL) est alors ajoutée et le milieu est ensuite extrait au MTBE (3 × 15 mL). Après lavage à l'eau (30 mL) puis avec NaCl_{sat} (30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et évaporées. Une purification sur colonne de gel de silice (heptane/AcOEt, (40 : 60)) permet d'obtenir le composé **228** (16,5 mg, rdt = 40%) sous forme d'huile visqueuse incolore.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H, H₁₄), 7,32 - 7,06 (m, 18 H, Ar), 7,01 (s, 1 H, H₈), 6,94 (s, 1 H, H₇), 6,88 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H, H₁₂), 5,07 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H, CH₂), 4,77 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H, CH₂), 4,74 - 4,60 (m, 4 H, CH₂, H₂), 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H, CH₂), 4,36 (s, 2 H, CH₂), 4,12 - 3,99 (m, 2 H, H₃, H₅), 3,84 - 3,74 (m, 1 H, H₆), 3,67 (dd, *J* = 10,2 ; 5,1 Hz 1 H, H_{6'})

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 143,9 (C_q imidazole), 140,5 (C₁₀), 139,2 (C₁₄), 138,2 (C_q), 137,6 (C_q), 137,4 (C_q), 129,4 (CH, C₈), 129,3 (CH, Ar), 129,0 (CH, Ar), 128,7 (CH, Ar), 128,6 (CH, Ar), 128,4 (CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 128,13 (CH, Ar), 128,06 (CH, Ar), 128,04 (CH, Ar), 127,7 (CH, Ar), 117,5 (CH, C₇), 97,6 (C₁₅), 82,5 (C₃), 77,6 (C₉), 76,2 (C₄), 74,4 (CH₂), 74,0 (C₂), 73,4 (CH₂), 72,7 (CH₂), 68,5 (C₆), 58,2 (C₅)

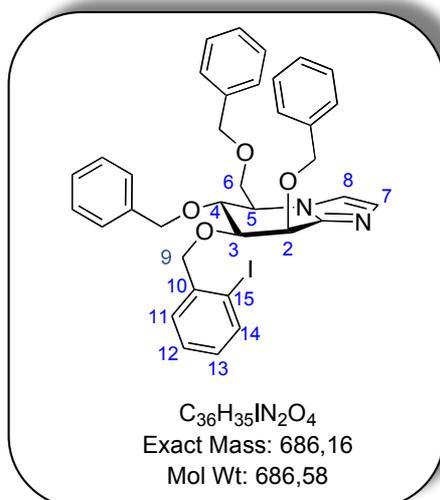
MS (ESI⁺) : *m/z* [M + H]⁺ 687,1

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 709,1539 (calculé), 709,1559 (trouvé) C₃₅H₃₅IN₂NaO₄

FTIR ν (cm^{-1}): 1724, 1456, 1360, 1278, 1207, 1092, 749, 702

$[\alpha]_{\text{D}}$: + 18,1 ($c = 1$, CHCl_3 , $T = 24$ °C) (10 mm)

229

(5*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-7-((2-iodobenzyl)oxy)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine**huile visqueuse incolore**

A une solution de mannoimidazole déprotégé en position 3 **147** (90,5 mg, 0,19 mmol) dans 2 mL de DMF, sous argon et à 0 °C, est ajouté NaH (8,5 mg, 0,21 mmol, 1,11 équ) (suspension dans l'huile à 60%). Le milieu est maintenu 30 minutes à 0 °C puis du bromure de 2-iodobenzyle (97%) (63 mg, 0,21 mmol, 1,11 équ) est introduit dans le milieu réactionnel qui est, par la suite, agité 12 h à température ambiante. De l'eau (10 mL) est alors ajoutée et le milieu est ensuite extrait au MTBE (3 × 15 mL). Après lavage à l'eau (30 mL) puis avec NaCl_{sat} (30 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et évaporées. Une purification sur colonne de gel de silice (heptane/AcOEt, (40 : 60)) permet d'obtenir le composé **229** (58 mg, rdt = 44%) sous forme d'huile visqueuse incolore.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H, H₁₄), 7,40 (dd, *J* = 7,5 ; 1,2 Hz, 1 H, H₁₁), 7,30 - 7,16 (m, 16 H, Ar), 7,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H, H₈), 6,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H, H₇), 6,89 (td, *J* = 6,7 ; 1,5 Hz, 1 H, H₁₃), 4,90 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H, CH₂), 4,82 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H, H₂), 4,67 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H, CH₂), 4,59 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H, CH₂), 4,58 - 4,47 (m, 3 H, CH₂), 4,36 (s, 2 H, CH₂), 4,27 (dd, *J* = 9,0 ; 6,9 Hz, 1 H, H₄), 4,05 (td, *J* = 6,9 ; 2,8 Hz, 1 H, H₅), 3,83 (dd, *J* = 9,0 ; 3,5 Hz, 1 H, H₃), 3,67 (dd, *J* = 9,7 ; 2,8 Hz, 1 H, H₆), 3,54 (dd, *J* = 9,7 ; 6,9 Hz, 1 H, H₆),

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 143,0 (C_q imidazole), 140,3 (C₁₀), 139,3 (C₁₄), 138,2 (C_q), 138,1 (C_q), 137,7 (C_q), 129,5 (CH, C₈), 129,4 (CH, Ar), 128,9 (CH, Ar), 128,61 (CH, Ar), 128,56 (CH, Ar), 128,4 (CH, Ar), 128,33 (CH, Ar), 128,30 (CH, Ar), 128,0 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 127,7 (CH, Ar), 119,5 (CH, C₇), 97,7 (C₁₅), 80,8 (C₃), 75,7 (C₉), 75,0 (C₄), 74,5 (CH₂), 73,4 (C₂), 71,2 (CH₂), 70,8 (CH₂), 68,5 (C₆), 60,0 (C₅)

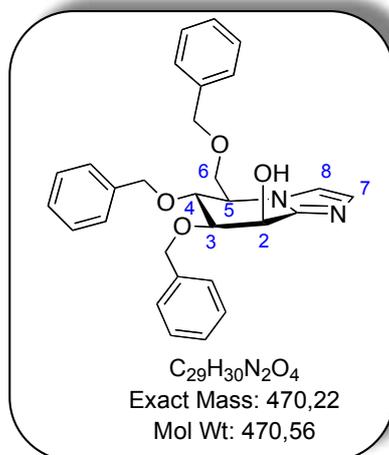
MS (ESI⁺) : *m/z* [M + H]⁺ 687,2

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 687,7120 (calculé), 687,1734 (trouvé) C₃₅H₃₆IN₂O₄

FTIR ν (cm⁻¹) : 1726, 1496, 1454, 1363, 1272, 1101, 741, 698

[α]_D : - 2,2 (c = 1, CHCl₃, T = 24 °C) (10 mm)

232

(5*R*,6*R*,8*R*)-6,7-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-*α*]pyridin-8-ol**huile visqueuse incolore**

A une solution de mannoimidazole **229** (48,1 mg, 0,07 mmol) dans 7 mL de toluène, est ajouté de l'AIBN (1,2 mg, 0,007 mmol, 0,10 éq) puis Bu_3SnH (20 μ L, 0,07 mmol, 1,00 éq). Le milieu est alors chauffé à 80 °C pendant 5 h 30. Après une partition pentane/acétonitrile, $NaHCO_{3sat}$ (10 mL) est ajouté et le milieu est extrait à l'éther (3 \times 10 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées, lavées avec $NaCl_{sat}$ (50 mL) et séchées au $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice (toluène puis heptane/AcOEt (40 : 60)). Le mannoimidazole **232** est alors récupéré sous forme d'huile visqueuse incolore avec un rendement de 23% (7,3 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,41 - 7,17 (m, 16 H, Ph, H_7), 7,09 (d, $J = 0,9$ Hz, 1 H, H_8), 4,83 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H, H_2), 4,73 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H, CH_2), 4,68 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H, CH_2), 4,64 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H, CH_2), 4,59 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H, CH_2), 4,56 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H, CH_2), 4,43 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H, CH_2), 4,43 (dd, $J = 8,5 ; 3,4$ Hz, 1 H, H_3), 4,05 (m, 2 H, H_4, H_5), 3,79 (dd, $J = 9,7 ; 6,9$ Hz, 1 H, H_6), 3,66 (dd, $J = 9,7 ; 3,4$ Hz, 1 H, H_6')

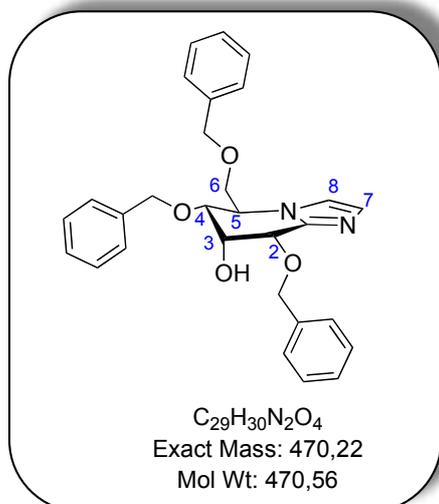
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm) : 129,3 (CH, C_8), 128,8 (CH, Ar), 128,7 (CH, Ar), 128,54 (CH, Ar), 128,48 (CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 128,2 (CH, Ar), 128,1 (CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 119,6 (CH, C_7), 78,8 (C_3), 73,6 (CH_2), 71,5 (CH_2), 71,3 (C_6), 71,2 (CH_2), 65,8 (C_4), 61,6 (C_2), 59,4 (C_5)
(C_q non visibles)

MS (ESI^+) : m/z [$M + H$] $^+$ 471,2

HRMS (ESI^+) : [$M + H$] $^+$ 471,2284 (calculé), 471,2284 (trouvé) $C_{29}H_{31}N_2O_4$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3649-2400, 1724, 1454, 1364, 1262, 1098, 910, 814, 735, 697

$[\alpha]_D$: - 15,3 ($c = 1$, CHCl_3 , $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$) (10 mm)

246**(5R,6R,7R,8S)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2- α]pyridin-7-ol****huile visqueuse incolore****1^{er} protocole** : Utilisation de l'anhydride triflique et de la pyridine

A une solution de glucoimidazole déprotégé **146** (187 mg, 0,40 mmol) dans 4 mL de CH₂Cl₂ à - 20 °C est ajouté Tf₂O (135 µL, 0,80 mmol, 2,00 éq) et de la pyridine (80 µL, 0,99 mmol, 2,48 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h, de - 20 °C à 10 °C, puis est traité avec 20 mL de NaHCO_{3sat} et 20 mL de CH₂Cl₂. Les phases organique et aqueuse sont séparées et la phase organique est lavée à l'eau (20 mL) puis à NaCl_{sat} (20 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant le brut réactionnel est placé dans 4 mL de DMF et de l'acide *para*-nitrobenzoïque (80 mg, 0,48 mmol, 1,20 éq) ainsi que Cs₂CO₃ (155 mg, 0,48 mmol, 1,20 éq) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 h à température ambiante avant d'être traité : 20 mL de MTBE et 20 mL d'eau sont ajoutés. Les phases organique et aqueuse sont séparées. La phase aqueuse est extraite au MTBE (2 × 20 mL). Les phases organiques sont ensuite lavées à l'eau (50 mL) puis avec NaCl_{sat} (50 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt, (40 : 60) puis AcOEt pur) et engagé dans la réaction d'hydrolyse. Pour cela l'ester récupéré (40 mg, 6,46.10⁻² mmol) est placé dans 500 µL de MeOH et K₂CO₃ (14 mg, 0,10.10⁻² mmol) est ajouté. Après 2 h 30 d'agitation à température ambiante, 10 mL d'AcOEt et 10 mL d'eau sont introduits. Les phases organique et aqueuse sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (2 × 20 mL). Les phases organiques sont ensuite lavées avec NaCl_{sat} (50 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt (20 : 80) puis AcOEt pur) et le glucoimidazole **246** (15,2 mg, rdt = 8% sur 3 étapes) est récupéré sous forme d'huile visqueuse incolore. Le produit d'élimination **252** est également isolé sous forme d'huile visqueuse (79 mg, rdt = 44%).

2nd protocole : Utilisation du réactif de Comins

A une solution de glucoimidazole déprotégé **146** (149 mg, 0,32 mmol) dans 1,1 mL de THF ($c \approx 0,3$ M), à -78 °C, sont ajoutés le réactif de Comins (95%) (169 mg, 0,41 mmol, 1,28 équ) et une solution de NaHMDS ($c = 1,0$ M dans THF) (380 μ L, 0,38 mmol, 1,19 équ). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h de -78 °C à -60 °C puis est ramené à température ambiante. Il est ensuite traité avec 30 mL de MTBE et 30 mL de d'eau. Les phases organique et aqueuse sont séparées. La phase aqueuse est extraite au MTBE (3 \times 30 mL). Les phases organiques sont lavées avec NaCl_{sat} (100 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt (50 : 50)) pour donner le glucoimidazole **248** (144 mg, 0,24 mmol, rdt = 75%) sous forme de liquide visqueux incolore.

Celui-ci est alors placé dans 1 mL de DMF et ajouté goutte à goutte à une solution contenant de l'acide *para*-nitrobenzoïque (100 mg, 0,60 mmol, 2,50 équ) et Cs₂CO₃ (94 mg, 0,29 mmol, 1,21 équ) dans 1,4 mL de DMF ($c_{\text{tot}} \approx 0,1$ M). Le milieu est alors agité pendant 12 h à température ambiante. Puis du MTBE (30 mL) et de d'eau (30 mL) sont ajoutés. Les phases organique et aqueuse sont séparées. La phase aqueuse est extraite au MTBE (3 \times 30 mL). Les phases organiques sont lavées avec NaCl_{sat} (100 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est placé dans 8 mL de MeOH ($c \approx 0,3$ M) et K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol, 1,50 équ) est introduit. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante puis 20 mL d'AcOEt et 20 mL d'eau sont ajoutés. Les phases organique et aqueuse sont séparées. La phase aqueuse est extraite à AcOEt (2 \times 20 mL). Les phases organiques sont lavées avec NaCl_{sat} (60 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt, (20 : 80)) et le glucoimidazole **246** (26 mg, rdt = 23% à partir du composé **248**) est récupéré sous forme d'huile visqueuse incolore.

Remarque : il y a aussi possibilité de chromatographier le *para*-nitrobenzoate.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,44 - 7,18 (m, 15 H, Ph), 7,11 (d, $J = 1,3$ Hz 1 H, H₇), 6,99 (d, $J = 1,3$ Hz 1 H, H₈), 5,23 (d, $J = 12,1$ Hz, 1 H, CH₂), 4,94 (d, $J = 12,1$ Hz, 1 H, CH₂), 4,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H, CH₂), 4,56 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H, H₂), 4,55 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H, CH₂), 4,41 (m, 4 H, H₃, H₅, CH₂), 3,85 (dd, $J = 7,1 ; 3,9$ Hz, 1 H, H₄), 3,80 (dd, $J = 10,4 ; 3,6$ Hz, 1 H, H₆), 3,72 (dd, $J = 10,4 ; 4,2$ Hz, 1 H, H₆)

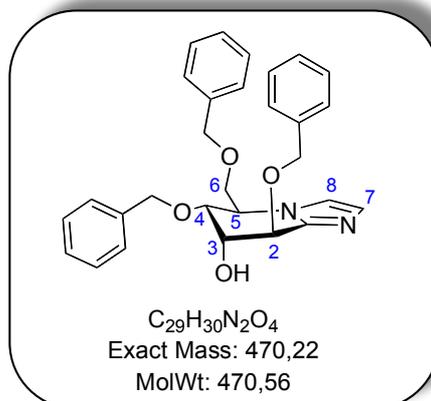
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 143,6 (C_q imidazole), 138,0 (C_q), 137,5 (C_q), 137,4 (C_q), 129,6 (C₇), 128,64 (CH, Ph), 128,61 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,11 (CH, Ph), 128,09 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 117,5 (C₈), 75,1 (C₄), 73,4 (CH₂), 72,7 (CH₂), 72,4 (CH₂), 71,2 (C₂), 68,7 (C₆), 66,4 (C₃), 55,7 (C₅)

MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 471,2

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 471,2284 (calculé), 471,2281 (trouvé) C₂₉H₃₁N₂O₄

FTIR ν (cm⁻¹) : 3300 - 3030, 2933 - 2897, 1710, 1496, 1454, 1362, 1282, 1207, 1072, 1027, 734, 696

$[\alpha]_D: + 87,7$ ($c = 1,0$, CHCl_3 , $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$)

**huile visqueuse incolore**

A une solution de mannoimidazole déprotégé **147** (175 mg, 0,37 mmol) dans 1,2 mL de THF ($c \approx 0,3$ M), à -78 °C, sont ajoutés le réactif de Comins (95%) (185 mg, 0,45 mmol, 1,22 équ) et une solution de NaHMDS ($c = 1,0$ M dans THF) (450 μ L, 0,45 mmol, 1,22 équ). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h, de -78 °C à -60 °C, puis est ramené à température ambiante. Il est ensuite traité avec 30 mL de MTBE et 30 mL de d'eau. Les phases organique et aqueuse sont séparées. La phase aqueuse est extraite au MTBE (3 \times 30 mL). Les phases organiques sont lavées avec NaCl_{sat} (100 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt (50 : 50)) et le triflate **249** (168 mg, 0,28 mmol, rdt = 76%) est récupéré sous forme de liquide visqueux incolore.

Celui-ci est alors placé dans 1 mL de DMF et la solution est ajoutée goutte à goutte à une solution contenant de l'acide *para*-nitrobenzoïque (120 mg, 0,72 mmol, 2,57 équ) et Cs₂CO₃ (110 mg, 0,34 mmol, 1,21 équ) dans 1,8 mL de DMF ($c_{\text{tot}} \approx 0,1$ M). Le milieu est alors agité pendant 12 h à température ambiante. Puis du MTBE (30 mL) et de d'eau (30 mL) sont ajoutés. Les phases organique et aqueuse sont séparées. La phase aqueuse est extraite au MTBE (3 \times 30 mL). Les phases organiques sont lavées avec NaCl_{sat} (100 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est placé dans 250 μ L de MeOH ($c \approx 0,3$ M) et K₂CO₃ (58 mg, 0,42 mmol, 1,50 équ) est introduit. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante puis 20 mL d'AcOEt et 20 mL d'eau sont ajoutés. Les phases organique et aqueuse sont séparées. La phase aqueuse est extraite à AcOEt (2 \times 20 mL). Les phases organiques sont lavées avec NaCl_{sat} (60 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt (20 : 80)) et l'alcool **247** (29 mg, rdt = 22%, à partir du composé **249**) est récupéré sous forme d'huile visqueuse incolore. Le produit d'élimination **252** est également isolé sous forme d'huile visqueuse (54 mg, rdt = 43%, à partir du composé **249**).

Remarque : il y a aussi possibilité de chromatographier le *para*-nitrobenzoate.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,36 - 7,19 (m, 15 H, Ph), 7,19 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H, H₈), 7,09 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H, H₇), 4,87 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,76 (d, *J* = 4,1 Hz, 1 H, H₂), 4,72 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,69 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,53 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H, CH₂), 4,50 (s, 2 H, CH₂, (OBn en C₆)), 4,45 (m, 1 H, H₃), 4,26 (m, 1 H, H₅), 4,20 (dd, *J* = 8,6 ; 2,1 Hz, 1 H, H₄), 3,90 (dd, *J* = 10,4 ; 2,5 Hz, 1 H, H₆), 3,72 (dd, *J* = 10,4 ; 5,7 Hz, 1 H, H₆)

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 142,5 (C_q, imidazole), 138,4 (C_q), 137,6 (C_q), 137,3 (C_q), 129,1 (C₇), 128,8 (CH, Ph), 128,6 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,37 (CH, Ph), 128,36 (CH, Ph), 128,03 (CH, Ph), 127,95 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 127,7 (CH, Ph), 118,6 (C₈), 73,7(C₄), 73,4 (CH₂), 72,3 (CH₂), 71,9 (C₂), 71,4 (CH₂), 69,7 (C₆), 67,8 (C₃), 55,9 (C₅)

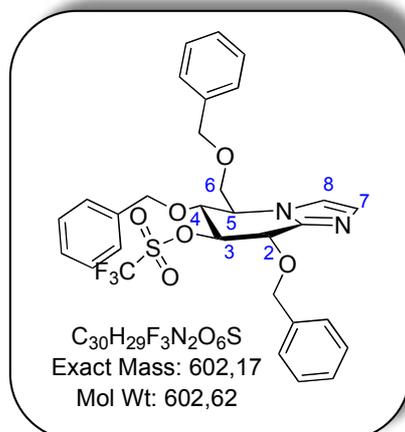
MS (ESI⁺) : *m/z* [M + H]⁺ 471,2

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 471,2284 (calculé), 471,2303 (trouvé) C₂₉H₃₁N₂O₄

FTIR ν (cm⁻¹) : 2925-2869, 1728, 1496, 1454, 1364, 1272, 1208, 1092, 913, 737, 698

[α]_D : - 5,2 (*c* = 0,6, CHCl₃, T = 24 °C)

(5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-7-yl trifluorométhanesulfonate



huile visqueuse incolore

protocole cf page 252

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,39 - 7,11 (m, 15 H, Ph), 7,06 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H, H_7), 6,87 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H, H_8), 5,21 (m, 2 H, CH_2 , H_3), 4,89 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H, CH_2), 4,81 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H, H_2), 4,77 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, CH_2), 4,37 (m, 3H, 2 CH_2 dont OBn en 6), 4,06 (m, 2 H, H_4 , H_5), 3,78 (m, 1 H, H_6), 3,72 (m, 1 H, H_6)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 142,3 (C_q , imidazole), 136,9 (C_q), 136,7 (C_q), 136,4 (C_q), 130,0 (C_7), 128,8 (CH, Ph), 128,7 (CH, Ph), 128,6 (CH, Ph), 128,52 (CH, Ph), 128,46 (CH, Ph), 128,4 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 116,3 (C_8), 87,6 (C_3), 76,0 (CH_2), 74,6 (C_4), 73,4 (CH_2), 72,8 (CH_2), 72,3 (CH_2), 72,3 (C_2), 66,4 (C_6), 58,0 (C_5)

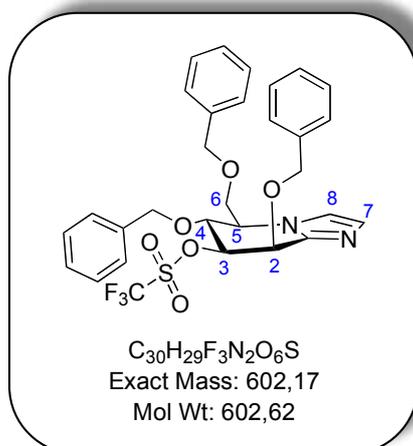
MS (ESI $^+$) : m/z $[M + H]^+$ 603,2

HRMS (ESI $^+$) : $[M + H]^+$ 603,1777 (calculé), 603,1775 (trouvé) $C_{30}H_{30}F_3N_2O_6S$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3504 - 3033, 1497, 1455, 1412, 1244, 1206, 1139, 1085, 1029, 947, 881, 843, 734, 697

$[\alpha]_D$: + 72,0 ($c = 1,0$, $CHCl_3$, $T = 24$ °C)

249

(5*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2- α]pyridin-7-yl trifluorométhanesulfonate**huile visqueuse incolore**

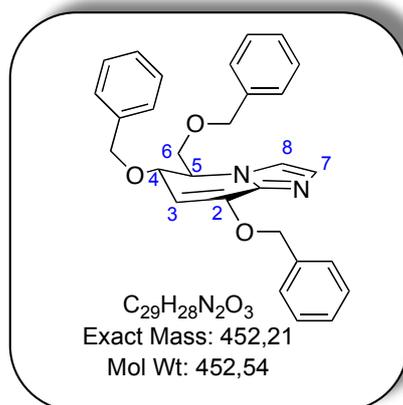
protocole cf page 254

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,37 - 7,20 (m, 16 H, Ph + H₈), 7,13 (d, J = 1,3 Hz, 1 H, H₇), 5,15 (dd, J = 9,2, 3,1 Hz, 1 H, H₃), 4,99 (d, J = 3,1 Hz, 1 H, H₂), 4,91 (d, J = 11,0 Hz, 1 H, CH₂), 4,75 (d, J = 11,6 Hz, 1 H, CH₂), 4,64 (d, J = 11,6 Hz, 1 H, CH₂), 4,56 (dd, J = 9,2 ; 7,3 Hz, 1 H, H₄), 4,49 (d, 1 H, CH₂), 4,40 (s, 2 H, CH₂ (OBn en 6)), 4,17 (m, 1 H, H₅), 3,70 (dd, J = 9,5 ; 3,2 Hz, 1 H, H₆), 3,60 (dd, J = 9,5 ; 3,2 Hz, 1 H, H_{6'})

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 140,8 (C_q, imidazole), 136,9 (C_q), 137,23 (C_q), 137,17 (C_q), 130,4 (C₇), 128,70 (CH, Ph), 128,69 (CH, Ph), 128,6 (CH, Ph), 128,54 (CH, Ph), 128,46 (CH, Ph), 128,3 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 119,4 (C₈), 86,6 (C₃), 75,6 (CH₂), 73,4 (CH₂), 72,3 (C₄), 71,0 (CH₂), 69,7 (C₂), 69,5 (C₆), 59,9 (C₅)

MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 603,2**HRMS (ESI⁺)** : [M + H]⁺ 603,1777 (calculé), 603,1797 (trouvé) C₃₀H₃₀F₃N₂O₆S**FTIR ν (cm⁻¹)** : 1497, 1455, 1415, 1246, 1211, 1145, 1096, 787, 700**[α]_D** : - 26,6 (c = 1,1, CHCl₃, T = 24 °C)

252

(5*R*,6*S*)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridine**huile visqueuse incolore**

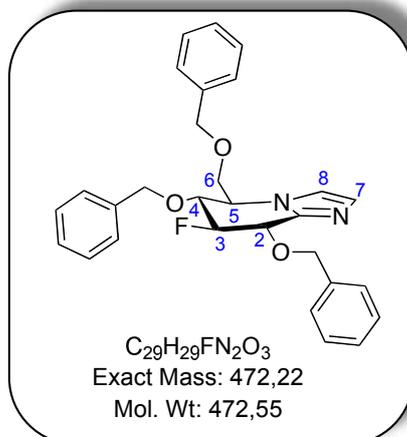
protocoles cf page 251 et 254

1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,46 - 7,20 (m, 15 H, Ph), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1 H, H₈), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1 H, H₇), 5,05 (m, 3 H, CH₂, H₃), 4,51 - 4,34 (m, 6 H, 2 \times CH₂, H₄, H₅), 3,46 (m, 2 H, H₆)

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 148,8 (C₂), 139,0 (C₁), 138,1 (C_q), 137,5 (C_q), 136,2 (C_q), 129,3 (CH, C₈), 128,7 (CH, Ph), 128,6 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,94 (CH, Ph), 127,86 (CH, Ph), 127,7 (CH, Ph) 127,5 (CH, Ph), 102,4 (CH, C₇), 93,4 (C₃), 73,5 (CH₂), 71,0 (C₄), 70,2 (C₆), 69,9 (CH₂), 69,2 (CH₂), 58,9 (C₅)

MS (ESI⁺) : m/z 453,2 [M + H]⁺**HRMS (ESI⁺)** : [M + H]⁺ 453,2178 (calculé), 453,2171 (trouvé), C₂₉H₂₉N₂O₃**FTIR ν (cm⁻¹)** : 2862, 1634, 1453, 1261, 1096, 1060, 734, 695 **$[\alpha]_D$** : + 161,1 (c = 2,0, CHCl₃, T = 24 °C)

255

(5R,6R,7S,8S)-6,8-Bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)méthyl)-7-fluoro-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridine**huile visqueuse incolore**

A une solution de glucoimidazole **246** (9,3 mg, $1,98 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans 500 μL de CH_2Cl_2 à 0 °C, est ajouté, goutte à goutte, du DAST (95%) (8 μL , $5,75 \cdot 10^{-2}$ mmol, 2,90 éq). Le milieu est agité pendant 10 min à 0 °C puis pendant 12 h à température ambiante. Puis CH_2Cl_2 (2 mL) et MeOH (2 mL) sont introduits dans le milieu réactionnel, qui est alors agité pendant 10 minutes supplémentaires. Par la suite, CH_2Cl_2 (10 mL) est ajouté et la phase organique est lavée à l'eau (10 mL), avec $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ (10 mL) puis avec NaCl_{sat} (20 mL). Après séchage au MgSO_4 et évaporation du solvant le brut réactionnel est purifié sur gel de silice (heptane/AcOEt (40 : 60)) et permet d'obtenir le glucoimidazole fluoré **255** (4,3 mg, rdt = 46%) sous forme d'huile visqueuse incolore.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) : 7,48 – 7,25 (m, 15 H, Ph), 7,13 (s, 1 H, H_7), 7,01 (s, 1 H, H_8), 5,13 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H, CH_2), 7,01 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H, CH_2), 5,13 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H, CH_2), 5,05 (dt, $J = 50,7, 8,3$ Hz, 1 H, H_3), 4,97 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H, CH_2), 4,91 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H, CH_2), 4,81 (dd, $J = 18,4 ; 8,3$ Hz, 1 H, H_2), 4,54 (d, $J = 11,8$, 1 H, CH_2), 4,47 (d, $J = 11,8$, 1 H, CH_2), 4,44 (d, $J = 11,8$, 1 H, CH_2), 4,09 (m, 1 H, H_5), 4,00 (q, $J = 8,3$ Hz, 1 H, H_4)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 143,1 (C_q , imidazole), 137,9 (C_q), 137,3 (C_q), 137,2 (C_q), 130,1 (C_7), 128,71 (CH, Ph), 128,69 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,34 (CH, Ph), 128,27 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 117,2 (C_8), 96,1 (d, $J = 183,0$ Hz, C_3), 74,8 (d, $J = 21,0$ Hz, C_4), 74,5 (CH_2), 73,5 (CH_2), 73,3 (d, $J = 24,6$ Hz, C_2), 72,9 (CH_2), 67,3 (C_6), 57,3 (d, $J = 7,6$ Hz, C_5)

MS (ESI⁺) : m/z [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 473,2

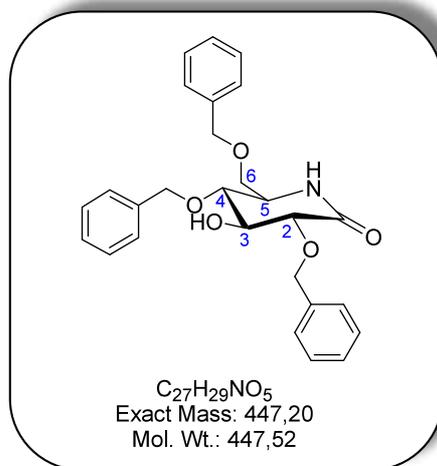
HRMS (ESI⁺) : [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 473,2240 (calculé), 473,2263 (trouvé) $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}_3$

FTIR ν (cm^{-1}) : 2926, 2858, 1724, 1455, 1276, 1071, 735, 697

$[\alpha]_D: + 54,5$ ($c = 0,9$, CHCl_3 , $T = 24 \text{ }^\circ\text{C}$)

261

(3R,4S,5R,6R)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-4-hydroxypipéridin-2-one
ou **(2R,3S,4R,5R)-5-Amino-2,4,6-tri-O-benzyl-5-déoxy-3-hydroxy-D-glucono-1,5-lactame**



huile visqueuse incolore

A une solution de lactame **156** (1,08 g, 1,84 mmol) dans 20 mL d'un mélange CH_2Cl_2/H_2O (9 : 1) est ajouté du DDQ (98%) (591 mg, 2,55 mmol, 1,39 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h 30 à température ambiante puis CH_2Cl_2 (70 mL) et $NaHCO_{3sat}$ (70 mL) sont ajoutés. Les phases aqueuse et organique sont séparées. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2 × 70 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées avec $NaCl_{sat}$ (150 mL). Après séchage au $MgSO_4$ et évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt (60 : 40) puis (50 : 50)) pour donner le lactame déprotégé **261** sous forme d'huile visqueuse incolore (680 mg, rdt = 83%).

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) : 7,45 - 7,25 (m, 15 H, Ph), 6,05 (sl, 1 H, NH), 5,22 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H, CH_2), 4,91 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H, CH_2), 4,76 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H, CH_2), 4,56 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H, CH_2), 4,47 (d, $J = 11,2$ Hz, 2 H, CH_2), 3,99 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H_3), 3,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H_2), 3,50 (m, 3 H, H_6 , H_4 , H_5), 3,27 (dd, $J = 9,0 ; 6,9$ Hz, 1 H, H_6'), 2,91 (sl, 1 H, OH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm) : 170,3 (C=O), 137,8 (C_q), 137,7 (C_q), 137,3 (C_q), 128,6 (CH, Ph), 128,50 (CH, Ph), 128,49 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 78,1 (C_2), 76,6 (C_4), 74,7 (CH_2), 74,6 (CH_2), 74,2 (C_3), 73,4 (CH_2), 70,2 (C_6), 54,3 (C_5)

MS (ESI⁺) : m/z 448,2 [M + H]⁺, 470,2 [M + Na]⁺

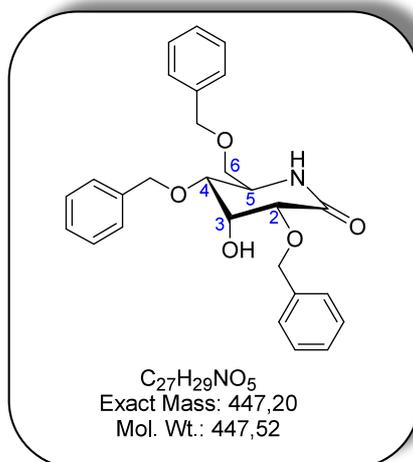
HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 470,1943 (calculé), 470,1940 (trouvé) $C_{27}H_{29}NNaO_5$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3316, 1674, 1497, 1454, 1318, 1092, 732, 696

$[\alpha]_D: +105,1$ ($c = 1,5$, CHCl_3 , $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$)

262

(3R,4R,5R,6R)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-4-hydroxypipéridin-2-one
 ou **(2R,3R,4R,5R)-5-Amino-2,4,6-tri-O-benzyl-5-déoxy-3-hydroxy-D-glucono-1,5-lactame**



mousse orangée

A une solution de lactame **261** (1,09 g, 2,44 mmol) dans 8,50 mL de THF, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sont ajoutés une solution de NaHMDS ($c = 1,0\text{ M}$ dans THF) (3 mL, 3,00 mmol, 1,23 éq) et le réactif de Comins (96%) (1,20 g, 2,93 mmol, 1,20 éq). Le milieu est agité pendant 2 h, de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis pendant 1 h de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Parallèlement, à une solution d'acide *para*-nitrobenzoïque (492 mg, 2,94 mmol, 1,20 éq) dans 8,50 mL de DMF est ajouté Cs_2CO_3 (955 mg, 2,93 mmol, 1,20 éq) et le milieu est agité pendant 3 h à température ambiante. Cette solution est ensuite ajoutée, goutte à goutte, à celle contenant le lactame **261**. Le milieu est agité pendant 12 h, à température ambiante, puis Et_2O (50 mL) et de l'eau (50 mL) sont ajoutés. Les phases aqueuse et organique sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther ($2 \times 50\text{ mL}$). Les phases organiques sont ensuite regroupées, lavées avec NaCl_{sat} (100 mL), séchées au MgSO_4 . Après évaporation du solvant le brut réactionnel est purifié sur gel de silice (heptane/AcOEt (40 : 60) puis (30 : 70) puis 100% AcOEt) et permet d'obtenir le lactame **262** (237 mg, rdt = 22%, 3 étapes) sous forme de mousse orangée.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) : 7,41 – 7,24 (m, 15 H, Ph), 6,05 (d, $J = 20,1\text{ Hz}$, 1 H, NH), 5,13 (d, $J = 11,9\text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 4,84 (d, $J = 11,9\text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 4,65 (d, $J = 11,9\text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 4,50 (d, $J = 12,5\text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 4,43 (d, $J = 12,5\text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 4,42 (d, $J = 12,5\text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 4,39 (m, 1 H, H_3), 3,89 (m, 1 H, H_5), 3,75 (d, $J = 3,1\text{ Hz}$, 1 H, H_2), 3,63 (dd, $J = 9,7 ; 2,5\text{ Hz}$, 1 H, H_6), 3,48 (dd, $J = 9,3 ; 2,5\text{ Hz}$, 1 H, H_4), 3,33 (dd, $J = 9,7 ; 8,0\text{ Hz}$, 1 H, H_6'), 3,10 (sl, 1 H, OH)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm) : 196,4 (C=O), 137,4 (C_q), 137,5 (C_q), 137,3 (C_q), 128,6 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,4 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 127,8 (CH, Ph), 74,2 (C_4), 74,0 (C_2), 73,8 (CH_2), 73,5 (CH_2), 71,7 (CH_2), 73,4 (CH_2), 70,4 (C_6), 67,4 (C_3), 52,5 (C_5)

MS (ESI^+) : m/z 448,2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 470,2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

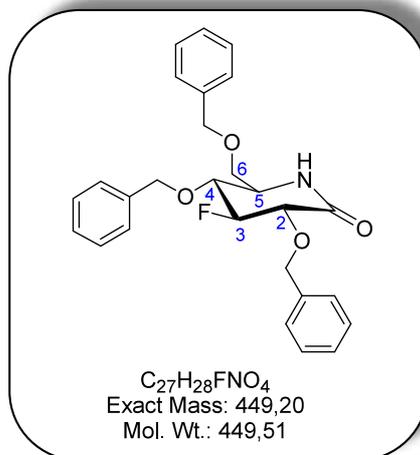
HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 470,1943 (calculé), 470,1937 (trouvé) C₂₇H₂₉NNaO₅

FTIR ν (cm⁻¹) : 3316, 2916, 2868, 1674, 1496, 1454, 1308, 1090, 1027, 734, 697

[α]_D : + 124,1 (c = 0,9, CHCl₃, T = 24 °C)

263

(3S,4S,5R,6R)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-4-fluoropipéridin-2-one
ou **(2R,3S,4R,5R)-5-Amino-2,4,6-tri-O-benzyl-5-déoxy-3-fluoro-D-glucono-1,5-lactame**



solide jaunâtre

A une solution de lactame **262** (203 mg, 0,45 mmol) dans 7,6 mL de CH₂Cl₂ (*c* ≈ 0,06 M), à 0 °C, est ajouté, goutte à goutte, du DAST (95%) (190 µL, 1,37 mmol, 3,04 éq). Le milieu est agité pendant 10 min à 0 °C puis pendant 8 h à température ambiante. Puis, CH₂Cl₂ (16 mL) et MeOH (16 mL) sont introduits dans le milieu réactionnel, qui est alors agité pendant 10 minutes supplémentaires. Par la suite, CH₂Cl₂ est ajouté (15 mL) et la phase organique est alors lavée à l'eau (15 mL), avec NaHCO_{3sat} (15 mL) puis avec NaCl_{sat} (20 mL). Après séchage au MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur gel de silice (heptane/AcOEt (60 : 40)) et le lactame **263** (109 mg, rdt = 53%) est obtenu sous forme de solide jaunâtre.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 7,45 - 7,24 (m, 15 H, Ph), 5,94 (s, 1 H, NH), 5,09 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,88 (dt et m, *J* = 50,0 ; 8,3 Hz, 3 H, 2 × CH₂, H₃), 4,53 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H, CH₂), 4,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 2 H, CH₂), 4,05 (dd, *J* = 16,7 ; 8,3 Hz, 1 H, H₂), 3,52 (dt, *J* = 8,2 ; 2,5 Hz, 1 H, H₅), 3,62 (m, 2 H, H₆, H₄), 3,29 (dd, *J* = 9,2 ; 8,2 Hz, 1 H, H_{6'})

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) : 169,1 (d, *J* = 11,3 Hz, C=O), 137,5 (C_q), 137,3 (C_q), 137,2 (C_q), 128,9 (CH, Ph), 128,7 (CH, Ph), 128,6 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,39 (CH, Ph), 128,35 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), 127,9 (CH, Ph), 95,4 (d, *J* = 186,7 Hz, C₃), 76,4 (d, *J* = 20,7 Hz, C₂), 75,2 (d, *J* = 20,7 Hz, C₄), 74,5 (CH₂), 74,4 (CH₂), 73,5 (CH₂), 69,6 (C₆), 52,8 (d, *J* = 9,4 Hz, C₅)

MS (ESI⁺) : *m/z* 450,2 [M + H]⁺, 472,7 [M + Na]⁺, 899,4 [2M + H]⁺, 921,4 [2M + Na]⁺

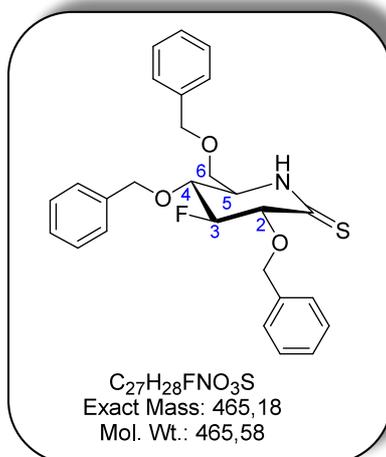
HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 450,2081 (calculé), 450,2092 (trouvé) C₂₇H₂₉FNO₄

FTIR ν (cm⁻¹) : 3226, 1685, 1326, 1103, 1070, 1000, 733, 694

$[\alpha]_D: + 110,9$ ($c = 1,1$, CHCl_3 , $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$)

264

(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-4-fluoropipéridine-2-thione
 ou **(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-Amino-2,4,6-tri-*O*-benzyl-5-déoxy-3-fluoro-D-gluconothio-1,5-lactame**



huile visqueuse jaune

A une solution du lactame **263** (107 mg, 0,24 mmol) dans 5 mL de toluène ($c \approx 0,05$ M) est ajouté du réactif de Lawesson (144 mg, 0,36 mmol, 1,50 éq). Le milieu est chauffé à 27 °C, pendant 24 h, puis le solvant est évaporé à sec. Le brut réactionnel est alors purifié sur gel de silice (CH_2Cl_2 pur) et permet d'obtenir le thiolactame **264** (83 mg, rdt = 75%) sous forme d'huile visqueuse jaune.

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) : 8,05 (s, 1 H, NH), 7,42 - 7,24 (m, 15 H, Ph), 5,01 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H, CH_2), 4,92 (dt, $J = 49,9$; 5,0 Hz, 1 H, H_3), 4,79 (d, $J = 11,1$ Hz, 2 H, $2 \times 1H$ de CH_2), 4,48 (m, 3 H, 1H de $CH_2 + CH_2$), 4,44 (dd, $J = 13,8$; 5,0 Hz, 1 H, H_2), 3,87 (m, 1 H, H_5), 3,72 (ddd, $J = 14,8$; 9,6 ; 5,0 Hz 1 H, H_4), 3,67 (dd, $J = 10,0$; 3,3 Hz, 1 H, H_6), 3,41 (dd, $J = 10,0$; 7,2 Hz, 1 H, H_6')

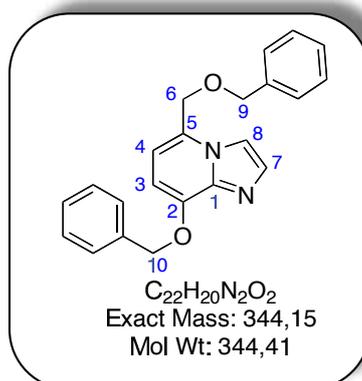
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm) : 198,8 (C=S), 137,1 (C_q), 137,0 (C_q), 136,9 (C_q), 128,7 (CH, Ph), 128,6 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,42 (CH, Ph), 128,4 (CH, Ph), 128,34 (CH, Ph), 128,31 (CH, Ph), 128,13 (CH, Ph), 128,11 (CH, Ph), 94,7 (d, $J = 182,3$ Hz, C_3), 76,8 (d, $J = 23,6$ Hz, C_2), 76,5 (d, $J = 23,6$ Hz, C_4), 73,6 (CH_2), 73,2 (CH_2), 73,1 (CH_2), 67,9 (C_6), 55,3 (d, $J = 13$ Hz, C_5)

MS (ESI⁺) : m/z 466,2 [$M + H$]⁺ 488,2 [$M + Na$]⁺

HRMS (ESI⁺) : [$M + Na$]⁺ 488,1672 (calculé), 488,1653 (trouvé) $C_{27}H_{28}FNNaO_3S$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3407 - 3190, 3030, 1595, 1499, 1454, 1262, 1118, 1075, 928, 809, 738, 698

$[\alpha]_D$: + 51,5 ($c = 0,44$, $CHCl_3$, $T = 24$ °C)

**huile visqueuse incolore**

Au thiolactame **264** (83 mg, 0,18 mmol) est ajouté de l'aminoacétaldéhyde diméthylacétale (290 μ L, 2,66 mmol, 14,80 éq) et le milieu réactionnel est agité pendant 12 h à température ambiante. Du MTBE (20 mL) et de l'eau (20 mL) sont alors ajoutés et les phases aqueuse et organique sont séparées. La phase aqueuse est extraite au MTBE (2 \times 15 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées à l'eau (2 \times 20 mL) puis avec NaCl_{sat} (40 mL). Après séchage au MgSO_4 et évaporation du solvant, le brut réactionnel (l'intermédiaire formé à ce niveau est l'amidine **266**) est placé dans 3,6 mL de toluène ($c \approx 0,04$ M) et du $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (52 mg, 0,27 mmol, 1,93 éq) est ajouté. Le milieu est placé sous agitation magnétique et chauffé pendant 12 h à 60 °C. Il est ensuite traité : pour cela, 20 mL de CH_2Cl_2 et 20 mL de $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ sont ajoutés. Les phases aqueuse et organique sont séparées. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (20 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées avec NaCl_{sat} (50 mL). Après séchage au MgSO_4 et évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt, (50 : 50)) et le bicyclic **265** est isolé sous forme d'huile visqueuse (9,5 mg, rdt = 16 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H, H_8), 7,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H, H_7), 7,42 – 7,16 (m, 10 H, Ph), 6,52 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H, H_3), 6,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H, H_4), 5,24 (s, 2 H, H_{10}), 4,61 (s, 2 H, H_9), 4,41 (s, 2 H, H_6)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 148,2 (C_q , imidazole), 140,3 (C_q , C_5), 137,3 (C_q , Ph), 136,3 (C_q , Ph), 133,0 (C_7), 128,74 (CH, Ph), 128,69 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 127,5 (CH, Ph), 113,1 (C_3), 112,1 (C_8), 102,3 (C_4), 70,9 (C_6), 70,0 (C_{10}), 68,3 (C_9)

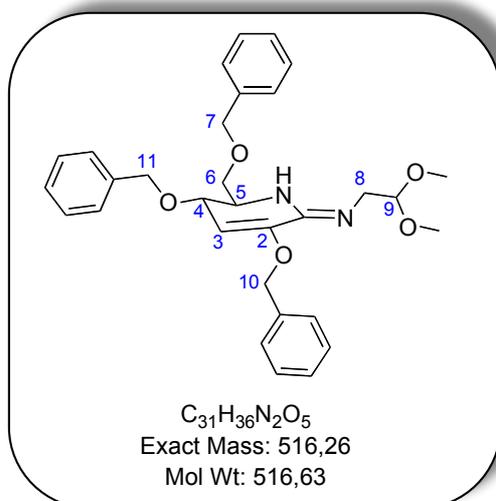
MS (ESI⁺) : m/z 345,2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

HRMS (ESI⁺) : [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 345,1603 (calculé), 345,1594 (trouvé), $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3063, 3031, 2859, 1549, 1454, 1279, 1179, 1088, 1069, 735, 695

266

(Z)-N-((5S,6R)-3,5-Bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)méthyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-ylidène)-2,2-diméthoxyéthanamine



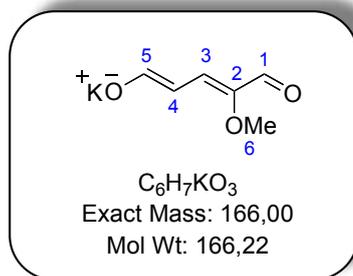
huile visqueuse incolore

protocole cf page 268

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,41 - 7,26 (m, 15 H, Ph), 5,37 (sl, 1 H, NH), 5,22 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H, H_3), 4,83 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H, H_{10}), 4,80 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H, $H_{10'}$), 4,57 (d, $J = 11,2$, 2 H, H_{11}), 4,51 (m, 3 H, H_7 , H_9), 4,42 (dd, $J = 5,8$; 2,2 Hz, 1 H, H_4), 4,22 (m, 1 H, H_5), 3,60 (dd, $J = 9,6$; 4,3 Hz, 1 H, H_6), 3,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H, H_8), 3,37 (s, 3 H, OCH_3), 3,36 (s, 3 H, OCH_3), 3,18 (dd, $J = 9,6$; 9,6 Hz, 1 H, $H_{6'}$)

MS (ESI⁺) : m/z [M + H]⁺ 517,3

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ 517,2702 (calculé), 517,2677 (trouvé) $C_{31}H_{37}N_2O_5$

341 Sel de potassium du (2E,4E)-5-hydroxy-2-méthoxypenta-2,4-diène**solide beige foncé**

A une solution d'hydroxyde de potassium à 85% (943 mg, 14,29 mmol), dans le méthanol (2,8 mL), à température ambiante, sous argon, est ajouté du THF (20 mL). Après quelques minutes d'agitation, le mélange d'aminopentadiénals **388** et **389** (2,22 g, 14,31 mmol, 1,00 éq) est introduit et le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 3 h : le glutaconate précipite peu à peu. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0 °C puis Et₂O (30 mL) est ajouté pour faire précipiter totalement le sel. Le milieu est alors laissé, pendant 30 min, sans agitation et à 0 °C. Après filtration et lavage au CH₂Cl₂, le glutaconate solide est repris dans l'éthanol à - 20 °C (environ 50 mL). Après filtration sur Célite®, lavage à l'éthanol, et évaporation à sec, le glutaconate **341** (1,54 g, rdt = 65%) est récupéré sous forme de solide beige foncé.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 8,58 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, H₅), 8,20 (s, 1 H, H₁), 6,94 (d, J = 11,9 Hz, 1 H, H₃), 5,69 (t, J = 11,9 Hz, 1 H, H₄), 3,59 (s, 3 H, H₆)

¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 186,3 (C₁), 178,8 (C₅), 154,1 (C₃), 143,0 (C₂), 105,9 (C₄), 59,3 (C₆)

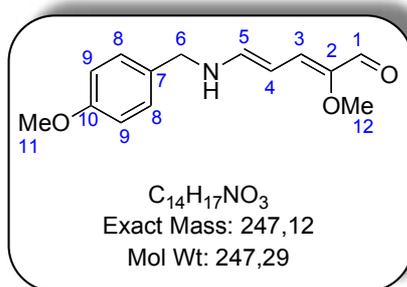
MS (ESI⁻) : m/z 127,0 [M - K]⁻

HRMS (ESI⁻) : [M - K]⁻ : 127,0395 (calculé), 127,0393 (trouvé) C₆H₇O₃

FTIR ν (cm⁻¹) : 2989 - 2755, 1491, 1256, 1126, 1029, 1000, 745

PF (°C) : 166 (après décomposition)

342

(2Z,4E)-2-Méthoxy-5-(4-méthoxybenzylamino)penta-2,4-diène**huile visqueuse rouge foncée**

A une solution de *para*-méthoxybenzylamine sous forme de sel de TFA (423 mg, 1,68 mmol, 1,12 éq) dans CH_2Cl_2 (9 mL), à température ambiante, sous argon, est ajouté le glutaconate **341** (249 mg, 1,50 mmol) ainsi qu'une goutte d'eau. Après 5 min d'agitation à température ambiante, la réaction est terminée (CCM). La solution, devenue limpide et rouge, est alors traitée avec $NaHCO_{3sat}$ (15 mL). Après extraction au CH_2Cl_2 (4 × 15 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées. L'aminopentadiène **342** (342 mg, rdt = 92%) est obtenu sous forme d'huile visqueuse rouge foncée.

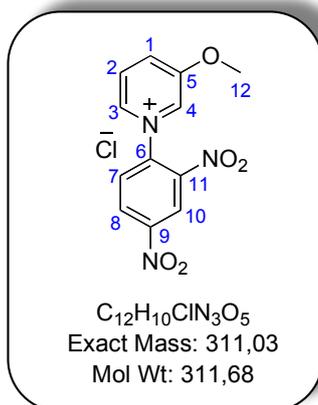
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 8,86 (s, 1 H, H_1), 7,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H, H_8), 6,92 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H, H_5), 6,86 (d, 2 H, $J = 7,7$ Hz, H_9), 6,44 (d, 1 H, $J = 12,4$ Hz, H_3), 5,40 (t, $J = 12,4$ Hz, 1 H, H_4), 5,80 (sl, 1 H, NH), 4,21 (s, 2 H, H_6), 3,77 (s, 3 H, H_{11}), 3,69 (s, 3 H, H_{12})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 185,4 (C_1), 159,1 (C_2), 147,6 (C_{10}), 142,9 (C_5), 129,3 (C_7), 128,9 (C_8), 114,1 (C_9), 113,9 (C_3), 93,4 (C_4), 59,3 (C_{11}), 55,4 (C_{12}), 47,9 (C_6)

MS (ESI⁺) : m/z 248,1 [M + H]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + H]⁺ : 248,1287 (calculé), 248,1278 (trouvé) $C_{14}H_{18}NO_3$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3285, 2932, 2834, 1555, 1509, 1440, 1243, 1142, 1029, 813, 748

375**Chlorure de 1-(2,4-dinitro-phényl)-3-méthoxypyridinium²⁹⁸****solide blanc**

A la 3-méthoxypyridine (6,13 g, 56,17 mmol) est ajouté du 1-chloro-2,4-dinitrobenzène (11,41 g, 56,33 mmol, 1,00 éq) et le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 15 min : un précipité brun apparaît. De l'acétone (50 mL) est alors additionnée et le milieu réactionnel est à nouveau chauffé à 70 °C, pendant 1 h, ce qui permet d'obtenir le sel de Zincke sous forme de poudre blanche. Après filtration et lavage à l'acétone, le sel de Zincke **375** (7,90 g ; rdt = 45%) est récupéré sous forme de solide blanc.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) : 9,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H, H₁₀), 9,21 (dd, *J* = 2,3 ; 1,3 Hz, 1 H, H₄), 8,95 (m, 1 H, H₁), 8,90 (m, 1 H, H₈), 8,56 (ddd, *J* = 8,9 ; 2,7 ; 0,7 Hz, 1 H, H₃), 8,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H, H₇), 8,32 (m, 1 H, H₂), 4,15 (s, 3 H, H₁₂)

¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 160,4 (C₅), 151,2 (C₉), 144,5 (C₁₁), 140,1 (C₆), 139,7 (C₃), 135,1 (C₈), 134,6 (C₇), 132,6 (C₂), 131,1 (C₄), 129,9 (C₁), 123,1 (C₁₀), 58,6 (C₁₂)

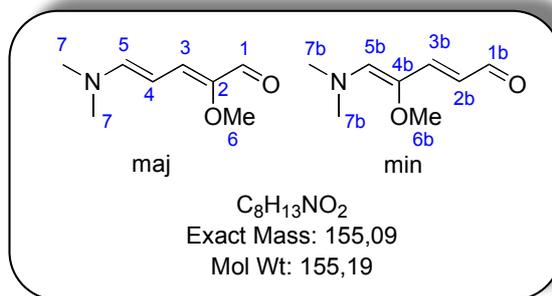
MS (ESI⁺) : *m/z* 276,1 [M - Cl]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M - Cl]⁺ : 276,0620 (calculé) [M - Cl]⁺ : 276,0614 (trouvé) C₁₂H₁₀N₃O₅

FTIR ν (cm⁻¹) : 2985 - 2803, 1604, 1535, 1534, 1494, 1346, 1262, 1002, 817, 743, 688

PF (°C) : 200-204

²⁹⁸ Eda, M.; Kurth, M. J.; Nantz, M. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5131.

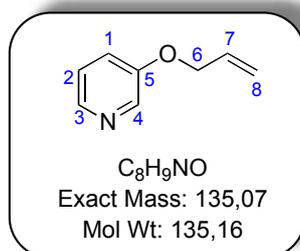
388 et 389**(2E,4E)-5-(Diméthylamino)-2-méthoxypentane-2,4-diène²⁹⁹ et (2E,4E)-5-(diméthylamino)-4-méthoxypentane-2,4-diène****huile visqueuse rouge foncée**

A une solution de sel de Zincke **375** (2,55 g, 8,18 mmol) dans l'éthanol (40 mL), à température ambiante, sous argon, est ajoutée une solution à 5,6 M de diméthylamine dans l'éthanol (4 mL, 22,4 mmol, 2,74 éq). La solution devient limpide et rouge foncée. Le mélange réactionnel est alors chauffé à 70 °C, pendant 30 min. Le milieu est ramené à température ambiante et le solvant est évaporé puis de l'eau (40 mL), à 0 °C, est ajoutée pour faire précipiter la 2,4-dinitroaniline. Après filtration sur Célite®, CH_2Cl_2 (40 mL) et NaOH 1 N (40 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, les 2 isomères de position (proportions 2 : 1) du diméthylaminopentadiène **388** et **389** (1,15 g, rdt = 91%) sont récupérés sous forme d'huile visqueuse rouge foncée et le brut réactionnel est directement utilisé pour la formation du sel de glutaconate **341**.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : pour l'isomère majoritaire (2-méthoxy) : 8,34 (s, 1 H, H₁), 6,74 (d, $J = 12,6$ Hz, 1 H, H₅), 6,40 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H, H₃), 5,35 (dd, $J = 12,6 ; 11,6$ Hz, 1 H, H₄), 3,70 (s, 3 H, H₆), 2,90 (s, 6 H, H₇) ; pour l'isomère minoritaire (4-méthoxy) : 9,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H_{1b}), 6,67 (d, $J = 14,0$ Hz, 1 H, H_{3b}), 5,98 (s, 1 H, H_{5b}), 5,86 (dd, $J = 14,0 ; 8,2$ Hz, 1 H, H_{2b}), 3,50 (s, 3 H, H_{6b}), 3,05 (s, 6 H, H_{7b})

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : pour l'isomère majoritaire (2-méthoxy) : 191,5 (C₁), 150,8 (C₅), 140,8 (C₃), 132,3 (C₂), 92,5 (C₄), 60,4 (C₆), 59,2 (C₇) ; pour l'isomère minoritaire (4-méthoxy) : 185,0 (C_{1b}), 151,5 (C_{3b}), 147,3 (C_{4b}), 142,3 (C_{2b}), 115,6 (C_{5b}), 77,2 (C_{6b}), 42,1 (C_{7b})

²⁹⁹ Maeding, P.; Steinbach, J.; Johannsen, B. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, *39*, 585.

391 3-Allyloxyypyridine³⁰⁰**liquide jaune pâle**

A une solution de 3-hydroxypyridine (15,07 g, 158 mmol) dans un mélange DMF / THF (8 : 3) (165 mL), entre - 15 °C et - 20 °C, sous argon, est ajouté du *t*BuOK (19,52 g, 174 mmol, 1,10 éq). Le milieu est maintenu dans cette gamme de température et sous agitation magnétique, pendant 20 min (jusqu'à dissolution totale du *t*BuOK). Puis, du bromure d'allyle (14,5 mL, 168 mmol, 1,06 éq) est introduit, goutte à goutte, sur 20 minutes. Après 1 h d'agitation, entre - 15 °C et - 20 °C, le milieu réactionnel est laissé, pendant 1 nuit, à température ambiante. Après évaporation du THF, Et₂O (200 mL) est ajouté et la phase organique est lavée avec NaCl_{sat} (2 × 200 mL) puis à l'eau (200 mL). Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé à sec et le liquide noir obtenu est distillé sous pression réduite (18 mbar). La 3-allyloxyypyridine **391** (8,65 g, rdt = 41%) est alors récupérée sous forme de liquide jaune pâle.

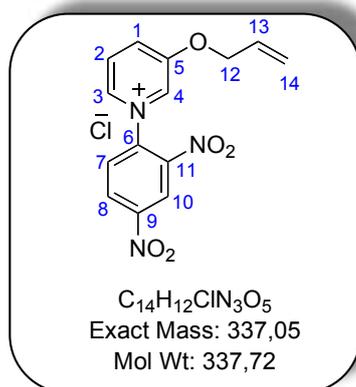
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 8,28 (s, 1 H, H₄), 8,16 (m, 1 H, H₃), 7,14 (m, 2 H, H₂, et H₁), 5,98 (m, 1 H, H₇), 5,37 (d, 1 H, *J* = 16,9 Hz, H₈), 5,26 (d, 1 H, *J* = 10,3 Hz, H_{8'}), 4,52 (d, 2 H, *J* = 5,2 Hz, H₆)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 154,4 (C₅), 142,3 (C₃), 138,3 (C₇), 132,6 (C₄), 123,8 (C₂), 121,5 (C₁), 118,4 (C₈), 69,1 (C₆)

FTIR ν (cm⁻¹) : 3086 – 2864, 1678, 1572, 1479, 1422, 1226, 992, 926, 796

MS (ESI⁺) : La masse n'est pas détectée en LC-MS

³⁰⁰ Moffet, R. B. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2885.

392 Chlorure de 1-(2,4-dinitro-phényl)-3-allyloxyypyridinium

solide blanc

A une solution de 3-allyloxyypyridine **391** (3,19 g, 23,60 mmol), à température ambiante, sous argon, est ajouté du 1-chloro-2,4-dinitrobenzène (4,83g, 23,85 mmol, 1,01 éq). Le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C, pendant 1 h, sans solvant : un précipité brun apparaît. De l'acétone (25 mL) est alors additionné et le milieu réactionnel est chauffé à nouveau à 70 °C, pendant 30 min, ce qui permet d'obtenir le sel de Zincke sous forme de poudre blanche. Après filtration et lavage à l'acétone, le sel de Zincke **392** (5,00 g, rdt = 63%) est récupéré sous forme de solide blanc.

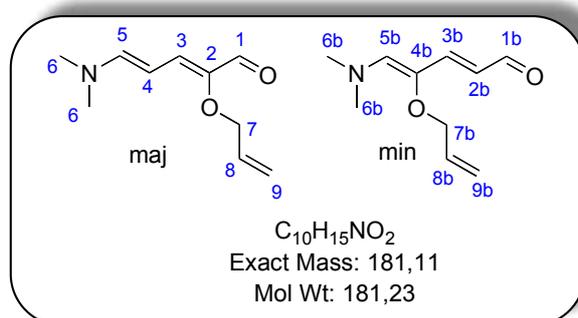
1H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ (ppm) : 9,26 (s, 1 H, H₁₀), 9,25 (m, 1 H, H₄), 8,91 (m, 2 H, H₁, et H₈), 8,54 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 2,1 Hz, H₃), 8,34 (d, 1 H, J = 8,6 Hz, H₇), 8,31 (dd, 1 H, J = 8,6 ; 6,0 Hz, H₂), 5,98 (m, 1 H, H₁₃), 5,37 (d, 1 H, J = 16,9 Hz, H₁₄), 5,26 (d, 1 H, J = 10,3 Hz, H_{14'}), 4,52 (d, 2 H, J = 5,2 Hz, H₁₂)

^{13}C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm) : 159,3 (C₅), 151,1 (C₉), 144,6 (C₁₁), 140,1 (C₆), 139,7 (C₃), 135,6 (C₈), 135,5 (C₇), 132,6 (C₁), 132,2 (C₂), 131,1 (C₄), 129,9 (C₁₃), 123,1 (C₁₀), 120,2 (C₁₄), 72,4 (C₁₂)

MS (ESI⁺) : m/z 302,0 [M - Cl]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M - Cl]⁺ 302,0777 (calculé), 302,0786 (trouvé) C₁₄H₁₂N₃O₅

FTIR ν (cm⁻¹) : 3115 – 2827, 1611, 1541, 1504, 1441, 1345, 1309, 1230, 986, 820, 735, 689

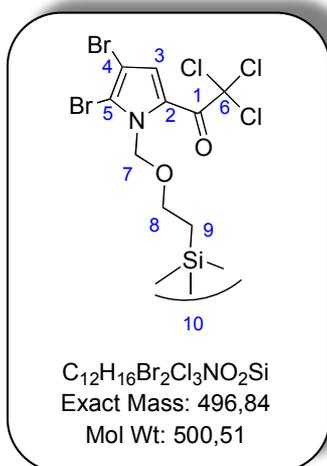
393 et 394**(2E,4E)-5-(Diméthylamino)-2-allyloxy-pentane-2,4-diène et (2E,4E)-5-(diméthylamino)-4-allyloxy-pentane-2,4-diène****huile visqueuse rouge foncée**

A une solution de sel de Zincke **392** (3,13 g, 9,28 mmol) dans EtOH (30 mL), à température ambiante, sous argon, est introduite une solution à 5,6 M de diméthylamine dans l'éthanol (4,6 mL, 25,76 mmol, 2,78 éq). La solution devient limpide et rouge foncée. Le mélange réactionnel est alors chauffé à 70 °C, pendant 30 min. Après être revenu à température ambiante, le solvant est évaporé puis de l'eau (30 ml), à 0 °C, est ajoutée pour faire précipiter la 2,4-dinitroaniline. Après filtration sur Célite®, CH_2Cl_2 (30 mL) et NaOH 1 N (30 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3 × 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, les 2 isomères de position (proportions 2 : 1) du diméthylaminopentadiène **393** et **394** (1,60 g, rdt = 95%) sont récupérés sous forme d'huile visqueuse rouge foncée. Lorsque le mélange de diméthylaminopentadiènes **393** et **394** est placé, à température ambiante, dans de l'éther, en présence de KOH (1 éq) dissous dans du méthanol, le diméthylaminopentadiène **394** s'isomérisé en diméthylaminopentadiène **393**.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : pour l'isomère 2-allyloxy (majoritaire) : 8,88 (s, 1 H, H_1), 6,76 (d, 1 H, $J = 12,3$ Hz, H_5), 6,48 (d, 1 H, $J = 12,3$ Hz, $H_{3'}$), 5,99 (m, 1 H, H_8), 5,39 (dd, 1 H, $J = 12,3$; 12,3 Hz, H_4), 5,28 (m, 1 H, H_9), 5,15 (d, 1 H, $J = 10,6$ Hz, $H_{9'}$), 4,49 (dd, 2 H, $J = 6,4$ Hz ; 1,0 Hz, H_7), 2,93 (s, 6 H, H_6) ; pour l'isomère 4-allyloxy (minoritaire) : 9,05 (d, 1 H, $J = 12,3$, H_{1b}), 7,02 (d, 1 H, $J = 14,0$ Hz, H_{3b}), 6,59 (s, 1 H, H_{5b}), 6,04 (m, 1 H, H_{8b}), 5,81 (dd, 1 H, $J = 14,1$; 9,0 Hz, H_{2b}), 5,26 (m, 2 H, H_{9b}), 4,42 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H, H_{7b}), 3,17 (s, 6 H, H_{6b})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : pour l'isomère 2-allyloxy (majoritaire) : 185,0 (C_1), 150,8 (C_5), 145,7 (C_3), 134,8 (C_2), 130,5 (C_8), 117,4 (C_9), 92,8 (C_4), 72,1 (C_7), 53,6 (C_6) ; pour l'isomère 4-allyloxy (minoritaire) : 191,6 (C_{1b}), 151,8 (C_{3b}), 143,1 (C_{2b}), 141,3 (C_{4b}), 133,5 (C_{8b}), 117,6 (C_{9b}), 115,7 (C_{5b}), 73,1 (C_{7b}), 42,3 (C_{6b})

395

2,2,2-trichloro-1-[4,5-dibromo-1-(2-triméthylsilyl-éthoxyméthyl)-1H-pyrrol-2-yl]-éthanone³⁰¹**huile jaune**

A une suspension d'hydrure de sodium 60 % dans l'huile (240 mg, 6,00 mmol, 1,10 éq), préalablement lavé à l'éther, placé dans 10 mL de DMF, à température ambiante, sous argon, est ajouté une solution de trichloroacétylpyrrole dibromé **398** (2,01 g, 5,43 mmol) dans 8 mL de DMF. A la fin du dégagement de H_2 , SEMCI (1,15 mL, 6,50 mmol, 1,20 éq) est ajouté. Après 30 min d'agitation magnétique Et_2O (60 mL) et de l'eau (20 mL) sont introduits. La phase aqueuse est extraite à Et_2O (2 × 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'acide acétique (50 mL) puis avec $NaHCO_{3sat}$ jusqu'à ce que les eaux de lavage redeviennent basiques. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, le brut réactionnel (2,52 g) est purifié sur colonne de gel de silice (pentane/ $AcOEt$, (98 : 2)) pour obtenir le pyrrole protégé **395** (2,04 g, rdt = 75%) sous forme d'huile jaune.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,62 (s, 1 H, H_3), 5,87 (s, 2 H, H_7), 3,58 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H, H_8), 0,91 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H, H_9), 0,04 (s, 9 H, H_{10})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 171,7 (C_1), 138,9 (C_2), 126,1 (C_3), 123,5 (C_5), 119,6 (C_4), 101,8 (C_6), 76,0 (C_7), 66,7 (C_8), 18,0 (C_9), -1,6 (C_{10})

MS (ESI^+) : m/z 523,9 [$M + Na$]⁺

HRMS (ESI^+) : [$M + Na$]⁺ : 519,8280 (calculé), 519,8273 (trouvé) $C_{12}H_{16}^{79}Br_2^{35}Cl_3NNaO_2Si$

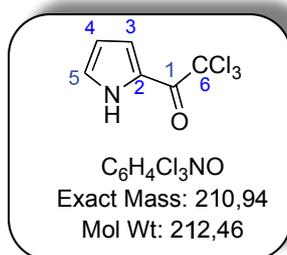
[$M + Na$]⁺ : 521,8251 (calculé), 521,8241 (trouvé) $C_{12}H_{16}^{79}Br_2^{35}Cl_2^{37}ClNNaO_2Si$

[$M + Na$]⁺ : 521,8260 (calculé), 521,8241 (trouvé) $C_{12}H_{16}^{79}Br^{81}Br^{35}Cl_3NNaO_2Si$

³⁰¹ Feldman, K. S.; Skoumbourdis, A. P.; Fodor, M. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8076.

$[M + Na]^+$: 523,8230 (calculé), 523,8207 (trouvé) $C_{12}H_{16}^{79}Br^{81}Br^{35}Cl_2^{37}ClINNaO_2Si$

FTIR ν (cm^{-1}) : 2951, 1681, 1460, 1392, 1360, 1247, 1089, 833

397**2-Trichloroacétylpyrrole**²⁷²**poudre blanche nacrée**

A une solution de chlorure de trichloroacétyle (37 mL, 331 mmol, 1,09 éq), à 0 °C, sous argon, est ajoutée une solution de pyrrole (21 mL, 303 mmol) dans 120 mL d'éther. A la fin de l'addition, le milieu est ramené à température ambiante et agité pendant 1 h, puis il est traité avec K₂CO₃ (25 g dans 70 mL d'eau). Après extraction et séchage sur MgSO₄, l'éther est évaporé et un solide violet est récupéré. Un passage sur 5 cm de silice (solvant d'élution : CH₂Cl₂) permet d'enlever la coloration violette due aux impuretés et une recristallisation dans l'hexane permet d'obtenir le 2-trichloroacétylpyrrole **397** (51 g, rdt = 79%) sous forme de poudre blanche nacrée.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9,62 (m, 1 H, NH), 7,40 (m, 1 H, H₅), 7,18 (m, 1 H, H₃), (6,39, m, 1 H, H₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 173,4 (C₁), 127,3 (C₃), 123,1 (C₂), 121,4 (C₅), 112,0 (C₄), 95,1 (C₆)

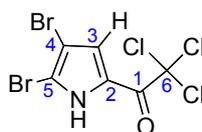
MS (ESI⁻) : *m/z* 209,0, 211,9 [M - H]⁻

HRMS (ESI⁻) : [M - H]⁻ 209,9280 (calculé), 209,9279 (trouvé) C₆H₃³⁵Cl₃NO

[M - H]⁻ 211,9251 (calculé), 211,9250 (trouvé) C₆H₃³⁵Cl₂³⁷ClNO

FTIR ν (cm⁻¹) : 3315, 1649, 1534, 1421, 840, 753, 728

PF (°C) : 74

398**4,5-Dibromopyrrol-2-yl-trichlorométhylcétone**²³⁶

C₆H₂Br₂Cl₃NO
Exact Mass: 366,76
Mol Wt: 370,25

solide beige

Dans un tricol de 100 ml, sous argon, et à température ambiante, du 2-trichloroacétylpyrrole (827 mg, 3,89 mmol) et de l'acide acétique (40 mL) sont introduits. Après dissolution du trichloroacétylpyrrole, du dibrome (800 µL, 15,61 mmol, 4,01 éq) et de l'acide acétique (10 mL) sont introduits dans une ampoule à brome. La solution est additionnée goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est chauffé, à 60 °C, pendant 1 h. Le milieu est alors évaporé à sec et le trichloroacétylpyrrole dibromé brut **398** (1,41 g, rdt = quantitatif) est récupéré sous forme de solide beige.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9,96 (sl, 1 H, NH), 7,34 (s, 1 H, H₃)

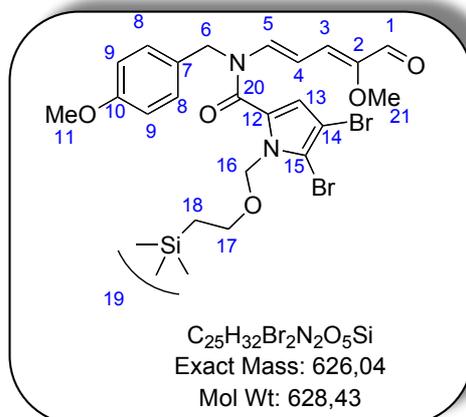
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 172,1 (C₁), 124,0 (C₂), 123,3 (C₃), 113,3 (C₅), 102,6 (C₄), 94,0 (C₆)

MS (ESI⁻) : *m/z* 365,8 [M - H]⁻

HRMS (ESI⁻) : [M - H]⁻ : 365,7490 (calculé), 365,7501 (trouvé) C₆H⁷⁹Br₂³⁵Cl₃NO

399

4,5-Dibromo-N-((1E, 3Z)-4-méthoxy-5-oxopenta-1,3-diényl)-N-(4-méthoxybenzyl)-1-((2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide



huile brune

A une suspension d'hydrure de sodium 60 % dans l'huile (52 mg, 1,30 mmol, 2,00 éq), préalablement lavé à l'éther, puis placé dans 2 mL de DMF, à température ambiante, sous argon, est ajoutée une solution de l'aminopentadiénal **342** (160 mg, 0,65 mmol) dans 1,8 mL de THF. A la fin du dégagement de H_2 , le trichloroacétylpyrrole protégé **395** (646 mg, 1,29 mmol, 1,98 éq) est introduit. Le milieu est laissé sous agitation magnétique et à température ambiante pendant 5 h, puis de l'eau (15 mL) est ajouté et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3 × 15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur colonne de chromatographie (pentane/AcOEt, (2,5 à 100% AcOEt)) et l'aminopentadiénal *N*-acylé protégé **399** (53 mg, rdt = 13%) est obtenu sous forme d'huile brune.

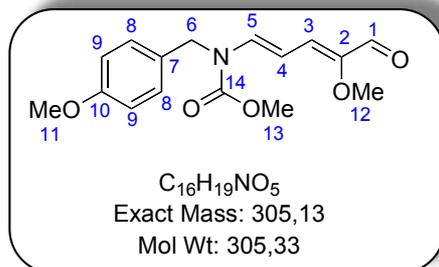
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 9,12 (s, 1 H, H_1), 7,57 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H, H_5), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H, H_8), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H, H_9), 6,61 (s, 1 H, H_{13}), 6,28 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, H_3), 6,19 (dd, $J = 13,7$; 11,0 Hz, 1 H, H_4), 5,67 (s, 2 H, H_{16}), 5,01 (s, 2 H, H_6), 3,78 et 3,74 (2 s, 2 × 3 H, H_{11} , H_{21}), 3,50 (t, $J = 8,6$ Hz, 2 H, H_{17}), 0,87 (t, $J = 8,6$ Hz, 2 H, H_{18}), -0,046 (s, 9 H, H_{19})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 187,5 (C_1), 171,8 (C_{15}), 161,6 (C_{20}), 159,2 (C_2), 152,6 (C_{10}), 137,2 (C_5), 128,3 (C_8), 128,0 (C_7), 127,8 (C_{13}), 126,0 (C_{12}), 118,6 (C_{14}), 114,3 (C_9), 112,5 (C_3), 105,7 (C_4), 75,7 (C_{16}), 66,5 (C_{17}), 59,8 (C_{11}), 55,4 (C_{21}), 47,6 (C_6), 18,0 (C_{18}), -1,2 (C_{19})

MS (ESI^+) : m/z 651,1 [$M + Na$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$M + Na$] $^+$: 651,0324 (calculé), 651,0349 (trouvé) $C_{25}H_{32}^{79}Br^{81}BrN_2NaO_5Si$

FTIR ν (cm^{-1}) : 2950, 2836, 1677, 1605, 1512, 1322, 1245, 1034

**solide rosé**

A une suspension d'hydruure de sodium 60 % dans l'huile (66 mg, 1,65 mmol, 1,20 éq), lavé à l'éther, puis placé dans 5 mL de THF, à température ambiante, sous argon, est ajoutée une solution d'aminopentadiénal **342** (339 mg, 1,37 mmol) dans 2 mL de THF. Après quelques minutes d'agitation (dégagement d' H_2 indiquant la déprotonation de l'amine), du chloroformiate de méthyle (127 μ L, 1,64 mmol, 1,20 éq) est ajouté goutte à goutte. La solution devient très foncée. Au bout de 10 min, la réaction est terminée, le milieu est laissé sous agitation magnétique toute la nuit. Après évaporation de quelques millilitres de THF, de l' H_2O (15 mL) est ajouté puis le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle (3 \times 15 mL). Les phases organiques sont alors rassemblées, lavées avec $NaCl_{sat}$ puis séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, la purification sur colonne de gel de silice (pentane/ $AcOEt$, (70 : 30)) permet d'obtenir l'aminopentadiénal **400** protégé (271 mg, rdt = 65%) sous forme de solide rosé.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 9,09 (s, 1 H, H_1), 7,58 (d, $J = 14,4$ Hz, 1 H, H_5), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H, H_8), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H, H_9), 6,37 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H, H_3), 6,05 (dd, $J = 14,4 ; 11,0$ Hz, 1 H, H_4), 4,79 (s, 2 H, H_6), 3,85 (s, 3 H, H_{11}), 3,75 (s, 3 H, H_{13}), 3,70 (s, 3 H, H_{12})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 187,2 (C_1), 159,0 (C_{14}), 154,4 (C_2), 151,9 (C_{10}), 136,7 (C_5), 136,6 (C_8), 128,8 (C_7), 128,1 (C_9), 114,1 (C_3), 103,8 (C_4), 59,5 (C_{11}), 55,2 (C_{12}), 54,0 (C_{13}), 47,4 (C_6)

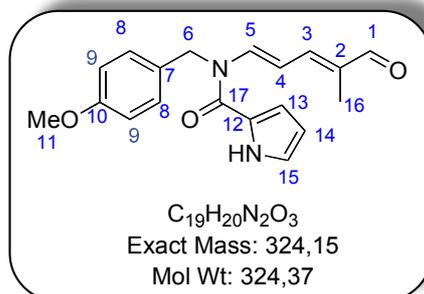
MS (ESI^+) : m/z 328,1 [$M + Na$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$M + Na$] $^+$: 328,1161 (calculé), 328,1168 (trouvé) $C_{16}H_{19}NNaO_5$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3058 - 2714, 1712, 1686, 1609, 1438, 1243, 1210, 1033, 982

PF ($^{\circ}C$) : 69 $^{\circ}C$ – 70

403

N-(4-Méthoxybenzyl)-N-((1E, 3E)-4-méthyl-5-oxopenta-1,3-diène-1-yl)-1H-pyrrole-2-carboxamide**huile visqueuse incolore**

A une solution d'acide pyrrolique (360 mg, 3,24 mmol), dans 6 mL de toluène, est ajouté $SOCl_2$ (590 μ L, 8,10 mmol, 2,50 éq) et le milieu est chauffé à 60 °C pendant 3 h. Après évaporation du toluène, le chlorure d'acide, formé *in situ*, est placé dans 6 mL de CH_2Cl_2 , à 0 °C. L'aminopentadiénal méthylé en position 2 **382** (750 mg, 3,24 mmol) et de la DMAP (594 mg, 4,86 mmol, 1,50 éq) sont alors ajoutés. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et est agité pendant 12 h à cette température. Après purification sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2 /acétone, (90 : 10)), l'aminopentadiénal *N*-acylé **403** est obtenu sous forme d'huile visqueuse incolore (210 mg, 20%). On note aussi la présence du composé **404** (134 mg, 13%), qui résulte de la *O*-acylation suivie d'une hydrolyse.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 10,30 (sl, 1 H, NH pyrrole), 9,35 (s, 1 H, H_1), 7,97 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H, H_5), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H, H_9), 7,03 (s, 1 H, H_{15}), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H, H_8), 6,85 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H, H_3), 6,67 (s, 1 H, H_{13}), 6,27 (s, 1 H, H_{14}), 6,04 (dd, $J = 13,4 ; 11,8$ Hz, 1 H, H_4), 5,11 (s, 2 H, H_6), 3,77 (s, 3 H, H_{11}), 1,71 (s, 3 H, H_{16})

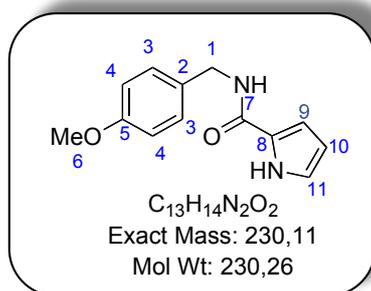
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 194,1 (C_1), 162,4 (C_{17}), 159,1 (C_{10}), 148,6 (C_5), 139,3 (C_3), 134,9 (C_2), 129,7 (C_7), 127,9 (C_8), 124,1 (C_{15}), 123,5 (C_{12}), 115,7 (C_{13}), 114,4 (C_9), 110,7 (C_{14}), 107,6 (C_4), 55,3 (C_{11}), 48,8 (C_6), 9,5 (C_{16})

MS (ESI^+) : m/z 347,2 [$M + Na$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$M + Na$] $^+$ 347,1372 (calculé), 347,1369 trouvé $C_{19}H_{20}N_2NaO_3$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3289, 1663, 1595, 1512, 1243, 1124, 1031, 744

404 *N*-(4-Méthoxybenzyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



huile visqueuse incolore

protocole cf page 283

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 10,30 (s, 1 H, NH pyrrole), 7,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 2 H, H_3), 6,88 (m, 1 H, NH amide), 6,86 (d, $J = 9,6$ Hz, 2 H, H_4), 6,62 (m 1 H, H_{11}), 6,57 (s, 1 H, H_9), 6,20 (m, 1 H, H_{10}), 4,53 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H, H_1), 3,77 (s, 3 H, H_6)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 161,3 (C_7), 159,0 (C_5), 130,6 (C_2), 129,1 (C_3), 125,9 (C_8), 121,9 (C_{11}), 114,2 (C_4), 109,6 (C_9), 109,4 (C_{10}), 55,4 (C_6), 42,9 (C_1)

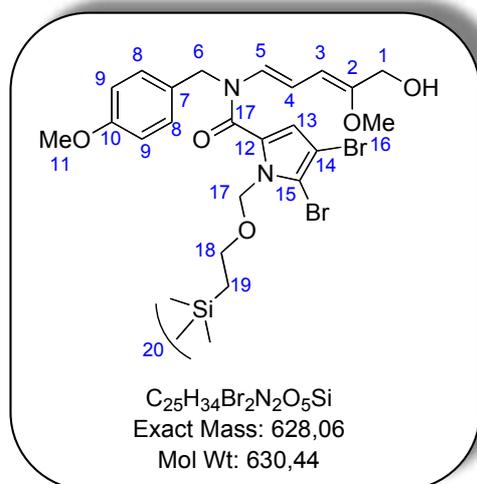
MS (ESI^+) : m/z 231,1 [$M + H$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$M + H$] $^+$ 231,1134 (trouvé), 231,1121 (calculé) $C_{13}H_{15}N_2O_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3237, 1611, 1560, 1510, 1245, 1175, 1030, 824, 734

406

4,5-Dibromo-N-((1E, 3Z)-5-hydroxy-4-méthoxypenta-1,3-diène-1-yl)-N-(4-méthoxybenzyl)-1-((2-(triméthyl)éthoxy)méthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide



huile visqueuse incolore

A une solution de l'aldéhyde **399** (50,2 mg, 0,08 mmol), dans 1,5 mL de méthanol, à 0 °C et sous argon, est ajouté $NaBH_4$ (29,7 mg, 0,80 mmol, 10 éq). Le milieu est laissé, pendant 10 min, à 0 °C puis est ramené à température ambiante et laissé sous agitation magnétique, pendant 3 h. Il est ensuite traité avec 15 mL de K_2CO_{3sat} et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées au $MgSO_4$ et évaporées. Après purification sur colonne de gel de silice (pentane/ $AcOEt$, (70 : 30) puis (50 : 50)), le composé **406** est obtenu sous forme d'huile visqueuse incolore (15 mg, 31%).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H, H_8), 7,09 (d, $J = 14,0$ Hz, 1 H, H_5), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H, H_9), 6,56 (s, 1 H, H_{13}), 6,04 (dd, $J = 14,0$; 10,9 Hz 1 H, H_4), 5,65 (s, 2 H, H_{17}), 5,28 (d, $J = 10,9$ Hz, 1 H, H_3), 4,96 (s, 2 H, H_6), 4,13 (s, 2H, H_1), 3,79 (s, 3 H, H_{11}), 3,57 (s, 3 H, H_{16}), 3,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H, H_{18}), 0,85 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H, H_{19}), -0,05 (s, 9 H, H_{20})

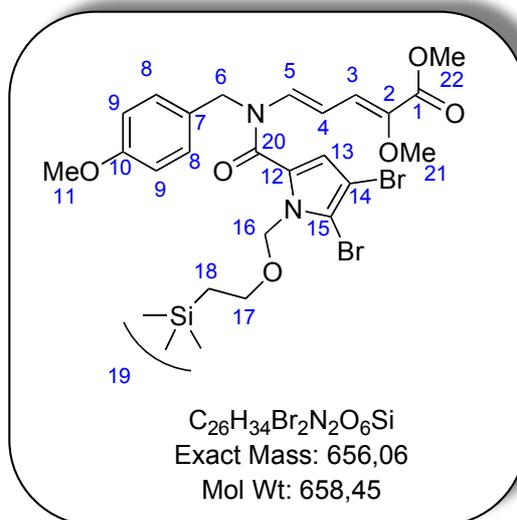
MS (ESI⁻) : m/z 515,0, 517,0, 519,0 [$M - C_6H_9O_2$]⁻

MS (ESI⁺) : m/z 539,0, 541,0, 543,0 [$M - C_6H_8O_2 + Na$]⁺

HRMS (ESI⁻) : [$M - C_6H_9O_2$]⁻ 515,0001 (calculé), 514,9995 (trouvé) $C_{19}H_{25}^{79}Br_2N_2O_3Si$ (le composé s'est dégradé dans l'appareil et a perdu la partie pentadiénique)

FTIR ν (cm⁻¹) : 3089, 1714, 1611, 1513, 1248, 1177, 1029, 835, 735

407

(2Z,4E)-méthyl 5-(4,5-dibromo-N-(4-méthoxybenzyl)-1-((2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamido)-2-méthoxypenta-2,4-diénoate**huile brune**

A une solution d'aminopentadiénal *N*-acylé **399** (16 mg, 0,03 mmol) dans 1 mL de MeOH, à température ambiante, sous argon, est ajouté MnO₂ (52 mg, 0,6 mmol, 20 éq), KCN (7 mg, 0,11 mmol, 3,7 éq) puis AcOH (2 µL, 0,035 mmol, 1,2 éq). Le milieu est laissé sous agitation magnétique et à température ambiante, pendant 3 h, puis CH₂Cl₂ (10 mL) est ajouté et le milieu est filtré sur Célite®. K₂CO₃ (10 mL) est ensuite ajouté et la phase aqueuse est extraite à CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur colonne de gel de silice (pentane/AcOEt, (90 : 10) puis (80 : 20)) et l'aminopentadiénal *N*-acylé oxydé **407** (6 mg, rdt = 29%) est obtenu sous forme d'huile brune.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,41 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H, H₅), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H, H₈), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H, H₉), 6,60 (s, 1 H, H₁₃), 6,20 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H, H₃), 6,09 (dd, *J* = 13,8 ; 10,7 Hz, 1 H, H₄), 5,67 (s, 2 H, H₁₆), 5,00 (s, 2 H, H₆), 3,79 (s, 3 H, H₁₁), 3,74 (s, 3 H, H₂₁), 3,57 (s, 3 H, H₂₂), 3,49 (t, *J* = 8,6 Hz, 2 H, H₁₇), 0,85 (t, *J* = 8,6 Hz, 2 H, H₁₈), -0,045 (s, 9 H, H₁₉)

MS (ESI⁺) : *m/z* 679,1, 681,1, 683,1 [M + Na]⁺

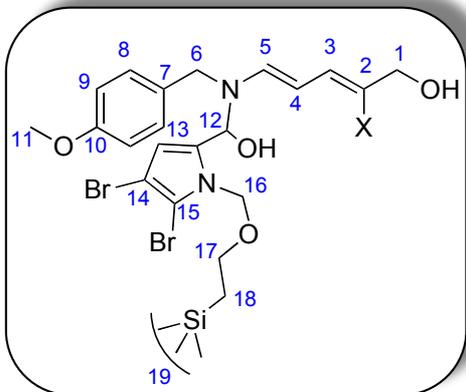
HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ : 679,0451 (calculé), 679,0468 (trouvé) C₂₆H₃₄⁷⁹Br₂N₂NaO₆Si

[M + Na]⁺ : 681,0430 (calculé), 681,0381 (trouvé) C₂₆H₃₄⁷⁹Br⁸¹BrN₂NaO₆Si

[M + Na]⁺ 683,0410 (calculé), 683,0383 (trouvé) C₂₆H₃₄⁸¹Br₂N₂NaO₆Si

FTIR ν (cm⁻¹) : 2950, 1736, 1610, 1515, 1254, 1031

410 Acide 5-bromo-4-((2E,4E)-5-(((4,5-dibromo-1-((2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl)-1H-pyrrol-2-yl)(hydroxy)méthyl)(4-méthoxybenzyl)amino)-1-hydroxypenta-2,4-diène-2-yl)-1H-pyrrole-2-carboxylique



huile visqueuse incolore

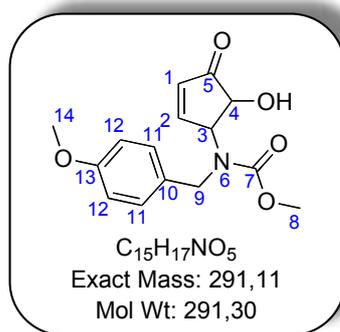
A une solution de l'aldéhyde **399** (24,7 mg, 0,039 mmol), dans 2 mL d'acide acétique, à 0 °C et sous argon, est ajoutée NaBH₄ (15 mg, 0,39 mmol, 10 éq). Le milieu est laissé, pendant 10 min, à 0 °C puis est ramené à température ambiante et laissé sous agitation magnétique pendant 48 h. Il est ensuite traité avec K₂CO_{3sat} (15 mL) et la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées au MgSO₄ et évaporées. Après purification sur colonne de gel de silice (pentane/AcOEt (80 : 20)), le composé **410** est obtenu sous forme d'huile visqueuse incolore (rdt ≈ 30%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,24 (m, 1 H, H₅), 7,19 (d, *J* = 9,3 Hz, 2 H, H₈), 6,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 2 H, H₉), 6,60 (s, 1 H, H₁₃), 5,92 (dd, *J* = 13,0 ; 10,9 Hz 1 H, H₄), 5,69 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H, H₃), 5,66 (s, 2 H, H₁₆), 5,03 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H, H₆), 4,97 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H, H_{6'}), 4,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H, H₁₂), 3,79 (s, 3 H, H₁₁), 3,53 (s, 2 H, H₁), 3,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H, H₁₇), 3,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H, OH, C₁₂-OH), 1,21 (t, *J* = 6,7 Hz, 1 H, OH, C₁-OH), 0,86 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H, H₁₈), -0,04 (s, 9 H, H₁₉)

MS (ESI⁺) : *m/z* 769,0, 771,0, 773,0

HRMS (ESI⁺) : [M+Na]⁺ 637,0709 (trouvé), 637,0731 (calculé) C₂₅H₃₆Br₂N₂NaO₄Si pour un pic minoritaire

FTIR ν (cm⁻¹) : 3500 - 2589, 1714, 1612, 1552, 1512, 1031, 800, 731

**huile visqueuse incolore**

Le carbamate **400** (131 mg, 0,43 mmol) est placé dans un mélange HCO_2H/H_2O (9:1) (2 mL) puis le milieu réactionnel est agité, pendant 24 h, à température ambiante avant d'être traité à l'eau (10 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite au CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, lavées au $NaHCO_{3sat}$ et évaporées. Après purification sur colonne de gel de silice, la cyclopenténone **411** (68 mg, 53%) est récupérée sous forme d'huile visqueuse incolore.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,34 (m, 1 H, H_2), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H, H_{11}), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H, H_{12}), 6,20 (dd, $J = 6,1$; 2,2 Hz, 1 H, H_1), 4,68 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H, H_9), 4,63 (m, 1 H, H_4), 4,40 (m, 1 H, H_3), 4,36 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H, H_9'), 3,85 (s, 3 H, H_{14}), 3,81 (s, 3 H, H_8), 3,13 (sl, 1 H, OH)

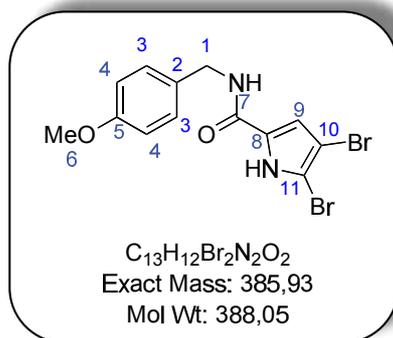
^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ (ppm) : 203,8 (C_5), 160,5 (C_2), 159,2 (C_{13}), 156,8 (C_7), 131,0 (C_{11}), 130,0 (C_{10}), 128,7 (C_1), 114,2 (C_{12}), 77,6 (C_4), 55,3 (C_3), 53,0 (C_8, C_{14}), 50,4 (C_9)

MS (ESI⁺) : m/z 314,1 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 314,1004 (calculé), 314,1005 (trouvé) $C_{15}H_{17}NNaO_5$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3398, 1702, 1612, 1514, 1467, 1247, 1177, 114, 1035

416

4,5-Dibromo-N-(4-méthoxybenzyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide**huile visqueuse incolore**

L'alcool **406** (9,2 mg, 0,015 mmol) est placé dans un mélange HCO₂H/H₂O (9:1) (1 mL). Le milieu réactionnel est agité, pendant 24 h, à température ambiante puis est traité à l'eau (10 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite au CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées au NaHCO_{3sat} et séchées sur MgSO₄ et évaporées. Après purification sur colonne de gel de silice, l'amide **416** (3,6 mg, 64%) est récupéré sous forme d'huile visqueuse incolore.

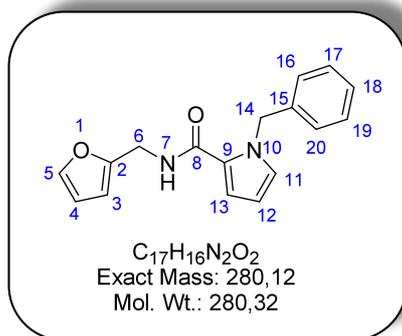
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9,82 (s, 1 H, NH pyrrole), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H, H₃), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H, H₄), 6,66 (s, 1 H, H₉), 6,13 (sl, 1 H, NH amide), 4,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H, H₁), 3,80 (s, 3 H, H₆)

MS (ESI⁻) : *m/z* 384,9, 386,9, 388,9 [M - H]⁻

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 408,9163 (calculé), 408,9175 (trouvé) C₁₃H₁₂Br₂N₂NaO₂

FTIR ν (cm⁻¹) : 3230, 1615, 1563, 1503, 1240, 826, 730

426

1-Benzyl-N-(furan-2-ylméthyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide**solide blanc**

A une solution de trichloroacétylpyrrole protégé, (1,01 g, 3,34 mmol), dans l'acétonitrile (15 mL), à température ambiante, sous argon, est ajoutée de la furfurylamine (370 μ L, 4,18 mmol, 1,25 éq). Le milieu est laissé à température ambiante et sous agitation magnétique, pendant 12 h. Après évaporation à sec du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (pentane/ AcOEt, (90 : 10)) et l'amide **426** (592 mg, rdt = 63%) est récupéré sous forme de solide blanc.

1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,35 (dd, J = 1,8 ; 0,6 Hz, 1 H, H₅), 7,27 (m, 3 H, H₁₇, H₁₈, H₁₉), 7,15 (dd, J = 8,2 ; 1,7 Hz, 2 H, H₁₆, H₂₀), 6,82 (dd, J = 2,6, 1,8 Hz, 1H, H₁₁), 6,60 (dd, J = 3,9 ; 1,8 Hz, 1 H, H₁₃), 6,32 (dd, J = 3,0, 1,8 Hz, 1 H, H₄), 6,20 (dd, J = 3,0 ; 0,6 Hz, 1 H, H₃), 6,14 (m, 2 H, H₇, H₁₂), 5,62 (s, 2 H, H₁₄), 4,52 (d, J = 5,6 Hz, 2 H, H₆)

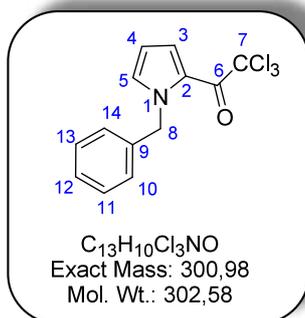
^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 161,6 (C₈), 151,7 (C₂), 142,3 (C₅), 138,7 (C₁₅), 128,7 (C₁₇, C₁₉), 127,52 (C₁₁), 127,46 (C₁₈), 127,3 (C₁₆, C₂₀), 125,3 (C₉), 112,4 (C₁₃), 110,6 (C₄), 108,0 (C₁₂), 107,4 (C₃), 52,0 (C₁₄), 36,4 (C₆)

MS (ESI⁺) : m/z 281,1 [M + H]⁺, 303,1 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ : 303,1109 (calculé), 303,1102 (trouvé) C₁₇H₁₆N₂NaO₂

FTIR ν (cm⁻¹) : 3308, 1621, 1540, 1459, 1135, 1020, 735

PF (°C) : 103,3 – 104,0

**solide blanc**

A une suspension d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile (621 mg, 15,5 mmol, 0,66 éq) (lavé 2 fois à l'éther) dans le DMF (15 mL) à température ambiante, sous argon, est ajoutée une solution de trichloroactétylpyrrole (5,0 g, 23,5 mmol) dans 5 mL de DMF. A la fin du dégagement de H₂, BnBr (3,4 mL, 28,6 mmol, 1,2 éq) est ajouté. Après 2 jours d'agitation magnétique Et₂O (90 mL) et de l'eau (90 mL) sont introduits. La phase aqueuse est extraite à Et₂O (2 × 90 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'acide acétique (200 mL) puis avec NaHCO_{3sat} jusqu'à ce que les eaux de lavage redeviennent basiques. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, le *N*-benzylpyrrole **428** (3,44 g, rdt = 48%) est récupéré sous forme de solide blanc.

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,58 (dd, *J* = 4,4 ; 1,5 Hz, 1 H, H₅), 7,28 (m, 3 H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7,10 (m, 2 H, H₁₀, H₁₄), 7,05 (m, 1 H, H₃), 6,29 (dd, *J* = 4,4 ; 2,6 Hz, 1 H, H₄), 5,56 (s, 2 H, H₈)

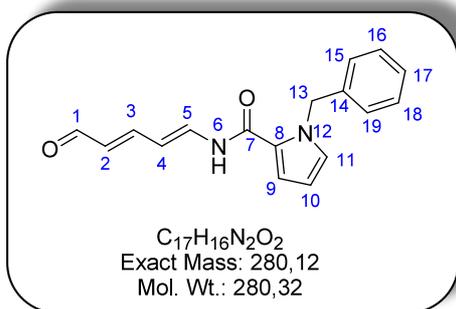
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 172,7 (C₆), 137,3 (C₉), 133,4 (C₃), 128,9 (C₁₁, C₁₃), 127,9 (C₅), 127,0 (C₁₀, C₁₄), 124,8 (C₁₂), 121,6 (C₂), 109,5 (C₄), 96,4 (C₇), 53,6 (C₈)

MS (IE) : 300,0 M⁺

FTIR ν (cm⁻¹) : 1667, 1403, 1453, 1384, 740, 683

PF (°C) : 49,8 – 50,9

³⁰² Richards, J. J.; Reed, C. S.; Melander, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4325.

**poudre rouge-orangée**

A une solution de DIPA (420 μ L, 3,00 mmol, 2,80 eq) dans le THF (11 mL), entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C et sous argon, est ajouté du BuLi en solution 2,5 M dans l'hexane (1,25 mL, 3,12 mmol, 2,92 eq). Le milieu est laissé pendant 20 min, entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C, sous agitation magnétique, avant d'être refroidi à - 78 $^{\circ}$ C. La solution d'amide **426** (302 mg, 1,07 mmol) dans le THF (3,6 mL) est alors ajoutée et le milieu réactionnel se colore en rouge foncé, ce qui indique probablement la formation du dianion. Le milieu est ramené doucement de - 78 $^{\circ}$ C à - 45 $^{\circ}$ C et la solution passe de rouge à orangée. Au bout de 50 min, le suivi par CCM indique que la réaction est terminée : Et₂O (30 mL) est ajouté et le milieu est lavé avec HCl 1 N (3 \times 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé. La purification sur colonne de gel de silice (gradient d'AcOEt : pentane (30 à 100 %)) permet d'obtenir l'aminopentadiénal *N*-acylé **429** (222 mg, rdt = 74%) sous forme de poudre rouge - orangée.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) : 10,61 (d, J = 10,5 Hz, 1 H, H₆), 9,41 (d, J = 8,2 Hz 1 H, H₁), 7,61 (dd, J = 13,4 ; 10,5 Hz, 1 H, H₅), 7,45 (t, J = 11,3 Hz, 1 H, H₃), 7,29 (m, 3 H, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 7,23 (m, 1 H, H₁₁), 7,17 (dd, J = 4,1 ; 1,7 Hz, 1 H, H₉), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H₁₅, H₁₉), 6,29 (dd, J = 13,4 ; 11,3 Hz, 1 H, H₄), 6,22 (m, 1 H, H₁₀), 6,04 (dd, J = 14,9 ; 8,2 Hz, 1H, H₂), 5,60 (s, 2 H, H₁₃)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ (ppm) : 193,0 (C₁), 158,1 (C₇), 154,2 (C₃), 139,1 (C₁₄), 137,1 (C₂), 130,3 (C₈), 128,4 (C₁₆, C₁₈), 127,1 (C₁₁), 127,0 (C₁₇), 126,6 (C₁₅, C₁₉), 123,2 (C₉), 116,0 (C₅), 109,6 (C₁₀), 108,2 (C₄), 51,1 (C₁₃)

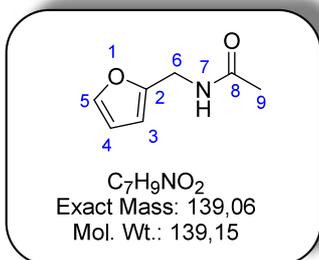
MS (ESI⁺) : m/z 303,1 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ : 303,1109 (calculé), 303,1105 (trouvé) C₁₇H₁₆N₂NaO₂

FTIR ν (cm⁻¹) : 3310, 1668, 1652, 1592, 1530, 1493, 1159, 1073, 995, 742

PF ($^{\circ}$ C) : 164,2 – 165,2

434

N-(Furan-2-ylméthyl)acétamide³⁰³**solide jaune**

A une solution de furfurylamine (950 μ L, 10,8 mmol) dans la pyridine (10 mL), à 0 °C, sous argon, est ajouté de l'anhydride acétique (1,10 mL, 11,7 mmol, 1,10 éq) goutte à goutte. Le milieu est laissé à température ambiante et sous agitation magnétique pendant 1 h puis Et₂O (25 mL) est introduit et le milieu est lavé avec NH₄Cl_{sat} (3 \times 25 mL) avant d'être séché sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, l'amide **434** (987 mg, rdt = 66%) est récupéré sous forme de solide jaune. Une purification n'est pas nécessaire.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,26 (m, 1 H, H₅), 6,69 (sl, 1 H, H₇), 6,24 (m, 1 H, H₄), 6,13 (m, 1 H, H₃), 4,31 (d, J = 5,7 Hz, 2 H, H₆), 1,91 (s, 3 H, H₉)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 170,4 (C₈), 151,5 (C₂), 142,0 (C₅), 110,4 (C₄), 107,2 (C₃), 36,4 (C₆), 22,8 (C₉)

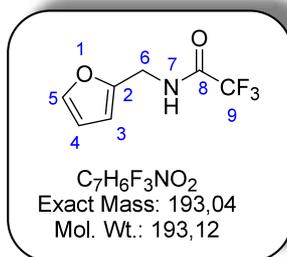
MS (ESI⁺) : m/z 162,0 [M + Na]⁺ 194,1 [M + Na + MeOH]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 162,0531 (calculé), 162,0524 (trouvé) C₇H₉NNaO₂

FTIR ν (cm⁻¹) : 3278, 1650, 1538, 731

³⁰³ Schlesinger A. H.; Prill E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6123.

435

2,2,2-Trifluoro-N-(furan-2-ylméthyl)acétamide**solide orangé**

A une solution de furfurylamine (950 μ L, 10,8 mmol, 1,05 éq) et de triéthylamine (1,90 mL, 13,6 mmol, 1,26 éq) dans CH_2Cl_2 (10 mL), à -78 °C, est ajouté du TFAA (1,45 mL, 10,4 mmol), goutte à goutte. A la fin de l'addition, le milieu est laissé sous agitation magnétique et est laissé revenir à température ambiante. Au bout d'1 h 30, il est neutralisé avec $NaHCO_{3sat}$ (15 ml) puis lavé avec NH_4Cl_{sat} (15 mL) et à nouveau avec $NaHCO_{3sat}$ (15 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et après évaporation du solvant l'amide **435** (1,39 g, rdt = 70%) est récupéré sous forme de solide orangé. Une purification n'est pas nécessaire.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,38 (m, 1 H, H_5), 6,87 (sl, 1 H, H_7), 6,34 (m, 1 H, H_4), 6,31 (m, 1 H, H_3), 4,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H, H_6)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 157,2 (q, $J = 37,7$ Hz, C_8), 148,9 (C_2), 143,0 (C_5), 115,9 (q, $J = 285,3$ Hz, C_9), 110,8 (C_4), 108,9 (C_3), 36,8 (C_6)

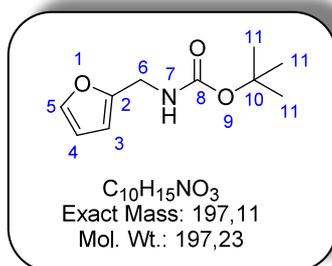
MS (ESI) : m/z 192,0 [$M - H$] $^-$

HRMS (ESI) : [$M - H$] $^-$ 192,0272(calculé), 192,0268 (trouvé) $C_7H_5F_3NO_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3296, 1703, 1146, 738

PF (°C) : 31,8 – 33,0

436

Furan-2-ylméthylcarbamate de *tert*-butyle²⁹⁴**solide jaune**

A une solution de furfurylamine (950 μ L, 10,8 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 mL), à température ambiante, sous argon, est ajouté Boc_2O (2,47 g, 11,3 mmol, 1,05 éq) et le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à température ambiante. A la fin de la réaction, de l'imidazole (3,50 g, 51,4 mmol, 4,76 éq) est introduit et le milieu est laissé pendant 15 minutes supplémentaires sous agitation magnétique. Après 3 lavages avec HCl 1 N (3×15 mL), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé. Le carbamate **436** (1,19 g, rdt = 56%) est récupéré sous forme de solide jaune. Une purification n'est pas nécessaire.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,30 (m, 1 H, H_5), 6,27 (m, 1 H, H_4), 6,16 (m, 1 H, H_3), 4,98 (sl, 1 H, H_7), 4,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H, H_6), 1,42 (s, 9 H, H_{11})

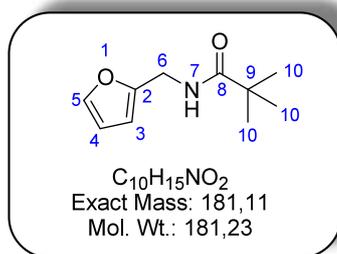
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 155,7 (C_8), 152,2 (C_2), 142,0 (C_5), 110,4 (C_4), 106,9 (C_3), 79,7 (C_{10}), 37,7 (C_6), 28,4 (C_{11})

MS (ESI^+) : m/z 220,1 [$M + Na$] $^+$, 252,1 [$M + Na + MeOH$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$M + Na$] $^+$ 220,0950 (calculé), 220,0945 (trouvé) $C_{10}H_{15}NNaO_3$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3342, 1693, 1504, 1247, 1163, 731

PF ($^{\circ}C$) : 39,1 – 40,1

437***N*-(Furan-2-ylméthyl)-2,2-diméthyl-propionamide ou *N*-(Furan-2-ylméthyl)pivalamide****solide jaune**

A une solution de furfurylamine (950 μ L, 10,8 mmol, 1,04 eq) et de triéthylamine (1,45 mL, 10,4 mmol) dans le CH_2Cl_2 (25 mL), à 0 $^{\circ}C$, sous argon, est ajouté du chlorure de pivaloyle (1,30 mL, 10,6 mmol, 1,02 eq). Le milieu réactionnel, ramené à température ambiante, est agité pendant 2 h puis lavé successivement avec NH_4Cl_{sat} (40 mL) et avec K_2CO_3 5 % (40 mL). Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, le pivalamide **437** (1,82 g, rdt = 97%) est récupéré sous forme de solide jaune. Une purification n'est pas nécessaire.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,27 (dd, $J = 1,7 ; 0,5$ Hz, 1 H, H_5), 6,24 (dd, $J = 3,1 ; 2,0$ Hz, 1 H, H_4), 6,16 (sl, 1 H, H_7), 6,12 (dd, $J = 3,1 ; 0,5$ Hz, 1 H, H_3), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H, H_6), 1,15 (s, 9 H, H_{10})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 178,2 (C_8), 151,7 (C_2), 142,0 (C_5), 110,4 (C_4), 107,0 (C_3), 38,7 (C_9), 36,6 (C_6), 27,5 (C_{10})

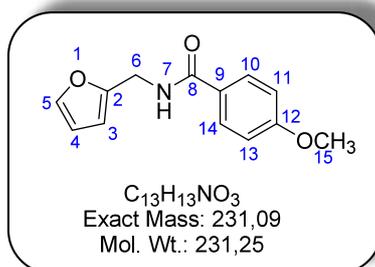
MS (ESI $^+$) : m/z 204,1 [$M + Na$] $^+$, 236,1 [$M + Na + MeOH$] $^+$

HRMS (ESI $^+$) : [$M+Na$] $^+$ 204,1000 (calculé), 204,0993 (trouvé) $C_{10}H_{15}NNaO_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3344, 1643, 1525, 732

PF ($^{\circ}C$) : 34,2 – 35,2

438

N-(Furan-2-ylméthyl)-4-méthoxybenzamide**solide beige**

A une solution de furfurylamine (950 μ L, 10,8 mmol, 1,05 éq) et de triéthylamine (1,45 mL, 10,4 mmol, 1,01 éq) dans le CH_2Cl_2 (25 mL), à 0 °C, sous argon, est ajouté du chlorure de 4-méthoxybenzoyle (1,40 mL, 10,3 mmol). Le milieu réactionnel, ramené à température ambiante, est agité, pendant 2 h, puis lavé successivement avec NH_4Cl_{sat} (40 mL) et avec K_2CO_3 5% (40 mL). Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, une recristallisation (heptane : AcOEt (50 :50)) permet d'obtenir le méthoxybenzamide **438** (2,17 g, rdt = 91%) sous forme de solide beige.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H_{10} , H_{14}), 7,36 (m, 1 H, H_5), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H_{11} , H_{13}), 6,43 (sl, 1 H, H_7), 6,33 (m, 1 H, H_4), 6,28 (m, 1 H, H_3), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2 H, H_6), 3,83 (s, 3 H, H_{15})

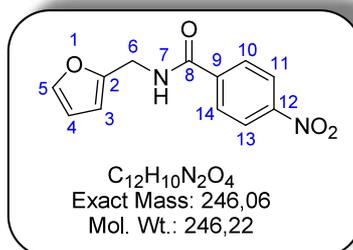
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 166,9 (C_{12}), 162,4 (C_8), 151,6 (C_2), 142,3 (C_5), 129,0 (C_{10} , C_{14}), 126,6 (C_9), 113,8 (C_{11} , C_{13}), 110,6 (C_4), 107,7 (C_3), 55,5 (C_{15}), 37,1 (C_6)

MS (ESI⁺) : m/z 254,1 [$M + Na$]⁺, 286,1 [$M + Na + MeOH$]⁺

HRMS (ESI⁺) : [$M + Na$]⁺ 254,0793 (calculé), 254,0791 (trouvé) $C_{13}H_{13}NNaO_3$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3306, 1620, 1607, 1573, 1542, 1503, 752

PF (°C) : 119,5 – 120,1

439 *N*-(Furan-2-ylméthyl)-4-nitrobenzamide

solide blanc

A une solution de furfurylamine (950 μ L, 10,8 mmol, 1,05 éq) et de triéthylamine (1,45 mL, 10,4 mmol, 1,01 éq) dans le CH_2Cl_2 (25 mL), à 0 °C, sous argon, est ajouté du chlorure de 4-nitrobenzoyle (1,91 g, 10,3 mmol). Le milieu réactionnel, ramené à température ambiante, est agité pendant 2 h puis lavé successivement avec NH_4Cl_{sat} (40 mL) et avec K_2CO_3 5% (40 mL). Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, une recristallisation (heptane : AcOEt (60 :40)) permet d'obtenir le nitrobenzamide **439** (2,00 g, rdt = 79%) sous forme de poudre blanche.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H_{11} , H_{13}), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H_{10} , H_{14}), 7,38 (m, 1 H, H_5), 6,62 (sl, 1 H, H_7), 6,35 (m, 2 H, H_3 , H_4), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2 H, H_6)

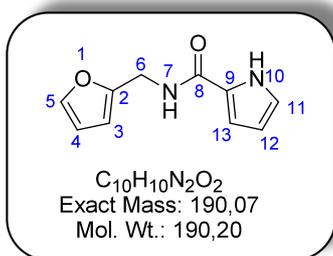
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 165,3 (C_8), 150,5 (C_2), 149,8 (C_{12}), 142,7 (C_5), 139,8 (C_9), 128,4 (C_{10} , C_{14}), 124,0 (C_{11} , C_{13}), 110,8 (C_4), 108,3 (C_3), 37,4 (C_6)

MS (ESI $^+$) : m/z 269,1 [$M + Na$] $^+$, 301,1 [$M + Na + MeOH$] $^+$

HRMS (ESI $^+$) : [$M + Na$] $^+$ 269,0538 (calculé), 269,0530 (trouvé) $C_{12}H_{10}N_2NaO_4$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3330, 1640, 1596, 1541, 1509, 752

PF (°C) : 145,4 – 146,2

440 *N*-(Furan-2-ylméthyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxamide

solide jaune pâle

A une solution de trichloroacétylpyrrole (5,01 g, 23,6 mmol), dans l'acétonitrile (80 mL), à température ambiante, sous argon, est ajoutée de la furfurylamine (2,20 mL, 24,9 mmol, 1,05 éq). Le milieu est laissé à température ambiante et sous agitation magnétique pendant 2 jours. Après évaporation à sec du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2 /acétone, (97,5 : 2,5)) et l'amide **440** (4,22 g, rdt = 94%) est récupéré sous forme de solide jaune pâle.

1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) : 11,45 (sl, 1 H, H₁₀), 8,44 (t, J = 5,8 Hz, 1 H, H₇), 7,56 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1 H, H₅), 6,85 (m, 1 H, H₃), 6,81 (m, 1 H, H₁₁), 6,39 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1 H, H₁₂), 6,24 (dd, J = 3,2 ; 0,8 Hz, 1 H, H₁₃), 6,07 (m, 1H, H₄), 4,41 (d, J = 5,8 Hz, 2 H, H₆)

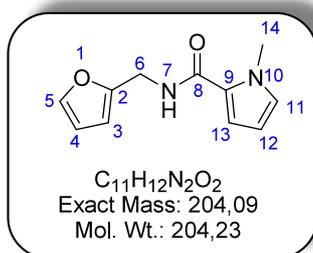
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) : 160,4 (C₈), 152,8 (C₂), 141,9 (C₅), 126,0 (C₁₁), 121,5 (C₉), 110,5 (C₁₃), 110,2 (C₃), 108,6 (C₄), 106,7 (C₁₂), 35,3 (C₆)

MS (ESI⁺) : m/z 213,1 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ : 213,0640 (calculé), 213,0641 (trouvé) $C_{10}H_{10}N_2NaO_2$

FTIR ν (cm⁻¹) : 3386, 3278, 1619, 1558, 1519, 1125, 1009, 739

PF (°C) : 123,5 – 124,5

441***N*-(Furan-2-ylméthyl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide****solide blanc**

A une solution de *N*-méthyl-2-trichloroacétylpyrrole³⁰⁴ (1,51 g, 6,67 mmol, 0,96 éq) dans l'acétonitrile (15 mL), à température ambiante, sous argon, est ajoutée de la furfurylamine (615 μ L, 6,96 mmol). Le milieu est laissé à température ambiante et sous agitation magnétique pendant 2 jours. Après évaporation à sec, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (pentane/AcOEt, (80 : 20)) et l'amide **441** (952 mg, rdt = 70%) est récupéré sous forme de solide blanc.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,36 (dd, $J = 1,7, 0,6$ Hz, 1 H, H₅), 6,71 (dd, $J = 2,7, 1,9$ Hz, 1 H, H₁₁), 6,55 (dd, $J = 3,9, 1,9$ Hz, 1 H, H₁₃), 6,32 (dd, $J = 3,1, 1,9$ Hz, 1 H, H₃), 6,26 (dd, $J = 3,1, 0,6$ Hz, 1 H, H₄), 6,21 (sl, 1 H, H₇), 6,06 (dd, $J = 3,9, 2,7$ Hz, 1 H, H₁₂), 4,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H, H₆), 3,94 (s, 3 H, H₁₄)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 161,7 (C₈), 151,8 (C₂), 142,3 (C₅), 128,2 (C₁₁), 125,4 (C₉), 111,9 (C₁₃), 110,5 (C₃), 107,4 (C₄), 107,3 (C₁₂), 36,9 (C₆), 36,3 (C₁₄)

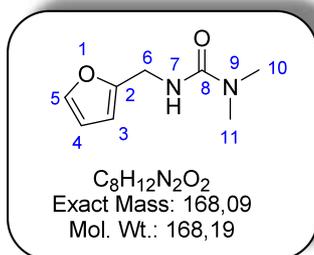
MS (ESI⁺) : m/z 227,1 [M + Na]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ : 227,0796 (calculé), 227,0791 (trouvé) C₁₁H₁₂N₂NaO₂

FTIR ν (cm⁻¹) : 3356, 1636, 1511, 1166, 1010, 735

PF (°C) : 45,8 – 46,0

³⁰⁴ Nishiwaki, E.; Tanaka, S.; Shibuya, M. *Heterocycles* **1988**, 27, 1945.

442 3-(Furan-2-ylméthyl)-1,1-diméthylurée

solide orangé

A une solution de furfurylamine (950 μ L, 10,8 mmol, 1,05 éq) et de triéthylamine (1,90 mL, 13,6 mmol, 1,26 éq), dans le THF (30 mL), à température ambiante, sous argon, est ajoutée une solution de chlorure de diméthylcarbamoyle (950 μ L, 10,3 mmol) dans le THF (20 mL) et le milieu réactionnel est agité pendant 1 h, à 55 °C. Le chlorure de triéthylammonium précipite alors. Une fois le milieu revenu à température ambiante, il est filtré pour enlever $NEt_3 \cdot HCl$ et après évaporation du THF, l'urée **442** (1,37 g, rdt = 79%) est récupérée sous forme de solide orangé.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,33 (m, 1 H, H_5), 6,29 (m, 1 H, H_4), 6,20 (m, 1 H, H_3), 4,73 (sl, 1 H, H_7), 4,39 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H, H_6), 2,89 (s, 6 H, H_{10} , H_{11})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 158,1 (C_8), 152,9 (C_2), 142,0 (C_5), 110,5 (C_4), 107,0 (C_3), 38,0 (C_6), 36,3 (C_{10} , C_{11})

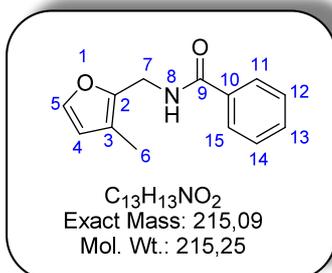
MS (ESI^+) : m/z 191,1 [$M + Na$] $^+$, 223,1 [$M + Na + MeOH$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$M + Na$] $^+$ 191,0796 (calculé), 191,0792 (trouvé) $C_8H_{12}N_2NaO_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3355, 1621, 1519, 1373, 1345, 753

PF (°C) : 90,0 – 91,9

443

N-((3-Méthylfuran-2-yl)méthyl)benzamide**solide blanc**

A une solution de 3-méthyl-2-furoate de méthyle (499 mg, 3,56 mmol), dans le formamide (18 mL), à température ambiante, sous argon, est ajouté NaOMe (771 mg, 14,3 mmol, 4,02 éq) et le milieu est agité 45 min à 100 °C. Une fois revenu à température ambiante, de l'eau (15 mL), à 0 °C, et NaCl_{sat} (10 mL) sont ajoutés et le milieu est extrait avec AcOEt (3 x 30 mL). Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel contenant l'amide est repris dans 15 mL de THF et LiAlH₄ (340 mg, 8,96 mmol, 2,52 éq) est introduit. Le milieu réactionnel est chauffé à 60 °C, sous argon, pendant 4 h, puis est traité par Na₂SO_{4sat} et filtré sur Célite®. Le filtrat est lavé au CHCl₃ et, après évaporation du solvant, l'amine (301 mg, 2,70 mmol, rdt = 76%) est récupérée sous forme d'huile jaune et placée dans un ballon de 25 mL sous argon et à température ambiante. CH₂Cl₂ (10 mL) est ajouté ainsi que du chlorure de benzoyle (380 µL, 3,27 mmol, 1,21 éq) et NEt₃ (380 µL, 2,73 mmol, 1,01 éq). Le milieu est laissé pendant 12 h sous agitation magnétique puis est traité successivement avec NH₄Cl_{sat} (15 mL) et NaHCO_{3sat} (15 mL). Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (pentane/AcOEt, (85 : 15)). L'amide **443** (393 mg, rdt = 51% sur les 3 étapes) est obtenu sous forme de solide blanc.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H, H₁₁, H₁₅), 7,43 (m, 3 H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7,28 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H, H₅), 6,49 (sl, 1 H, H₈), 6,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H, H₄), 4,58 (d, *J* = 5,3 Hz, 2 H, H₇), 2,07 (s, 3 H, H₆)

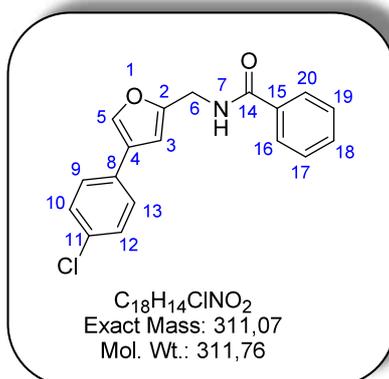
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 167,3 (C₉), 146,5 (C₂), 141,5 (C₅), 134,4 (C₁₀), 131,6 (C₁₃), 128,6 (C₁₂, C₁₄), 127,1 (C₁₁, C₁₅), 117,4 (C₃), 113,3 (C₄), 35,2 (C₇), 9,8 (C₆)

MS (ESI⁺) : *m/z* 238,1 [M + Na]⁺, 270,1 [M + Na + MeOH]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ : 238,0844 (calculé), 238,0837 (trouvé) C₁₃H₁₃NNaO₂

FTIR ν (cm⁻¹) : 3300, 1632, 1601, 1538, 1488, 1292, 1107, 694

PF (°C) : 65,2 – 66,4

444 *N*-((4-(4-Chlorophényl)furan-2-yl)méthyl)benzamide**huile visqueuse jaune**

L'amide **444** est obtenu selon la même procédure que l'amide **443**. En partant de l'ester **448** (90 mg, 0,38 mmol), l'amide **444** (37 mg, 0,12 mmol, rdt = 31% sur 3 étapes) est obtenu sous forme d'huile visqueuse jaune.

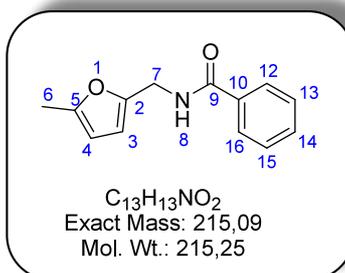
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,81 (dd, $J = 7,0$; 1,7 Hz, 2 H, H_{16} , H_{20}), 7,62 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H, H_5), 7,53 - 7,27 (m, 7 H, H_9 , H_{10} , H_{12} , H_{13} , H_{17} , H_{18} , H_{19}), 6,63 (sl, 1 H, H_7), 6,57 (m, 1 H, H_3), 4,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H, H_6)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 167,4 (C_{14}), 152,8 (C_2), 138,2 (C_5), 134,2 (C_{15}), 132,9 (C_8), 131,8 (C_{18}), 130,8 (C_{11}), 129,1 (C_9 , C_{13}), 128,7 (C_{17} , C_{19}), 127,2 (C_{10} , C_{12}), 127,1 (C_{16} , C_{20}), 126,5 (C_4), 106,9 (C_3), 37,2 (C_6)

MS (ESI^+) : m/z 334,1 [$M + \text{Na}$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$M + \text{Na}$] $^+$: 334,0611 (calculé), 334,0595 (trouvé) $C_{18}H_{14}^{35}\text{ClNNaO}_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3288, 1624, 1536, 1485, 1287, 823, 698

445**N-(5-Méthyl-furan-2-yl)méthyl)benzamide****solide jaune**

A une solution de 5-méthylfurfurylamine (1 mL, 8,97 mmol, 1,04 éq) et de triéthylamine (1,25 mL, 8,97 mmol, 1,04 éq) dans le CH_2Cl_2 (25 mL), à 0 °C, sous argon, est ajouté du chlorure de benzoyle (1,40 mL, 8,61 mmol). Le milieu réactionnel, ramené à température ambiante, est agité pendant 2 h puis lavé successivement avec NH_4Cl_{sat} (40 mL) et avec K_2CO_3 5% (40 mL). Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, le benzamide **445** (1,72 g, rdt = 93%) est récupéré sous forme de solide jaune. Une purification n'est pas nécessaire.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,79 (dd, $J = 6,8 ; 1,7$ Hz, 1 H, H_{12}, H_{16}), 7,42 (m, 3 H, H_{13}, H_{14}, H_{15}), 6,56 (sl, 1 H, H_8), 6,14 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H, H_3), 5,90 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H, H_4), 4,56 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H, H_7), 2,26 (s, 3 H, H_6)

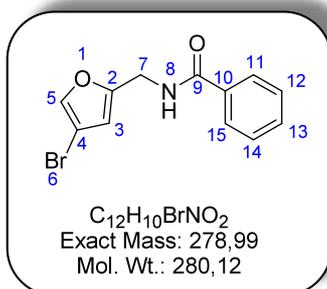
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 167,3 (C_9), 152,1 (C_5), 149,4 (C_2), 134,4 (C_{10}), 131,6 (C_{14}), 128,6 (C_{13}, C_{15}), 127,1 (C_{12}, C_{16}), 108,7 (C_3), 106,4 (C_4), 37,3 (C_7), 13,6 (C_6)

MS (ESI^+) : m/z 238,1 [$M + Na$] $^+$, 270,1 [$M + Na + MeOH$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$M+Na$] $^+$ 238,0844 (calculé), 238,0847 (trouvé) $C_{13}H_{13}NNaO_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3328, 1642, 1600, 1573, 1541, 1489, 779

PF (°C) : 66,5 – 66,7

446 *N*-((4-Bromofuran-2-yl)méthyl)benzamide

huile visqueuse jaune

Réduction du 4-bromo-2-furaldéhyde :

A une solution de 4-bromo-2-furaldéhyde (201 mg, 1,14 mmol) dans le THF (4 mL), à 0 °C, sous argon, est ajouté du $BH_3 \cdot Me_2S$ (115 μ L, 1,14 mmol, 1,00 éq). Après une heure d'agitation magnétique, du MeOH (3 mL) est introduit et le mélange est agité pendant 5 min. Après évaporation du solvant, l'alcool correspondant est récupéré (203 mg, rdt = quantitatif). Le brut réactionnel est directement engagé dans la réaction de Ritter.

Réaction de Ritter :

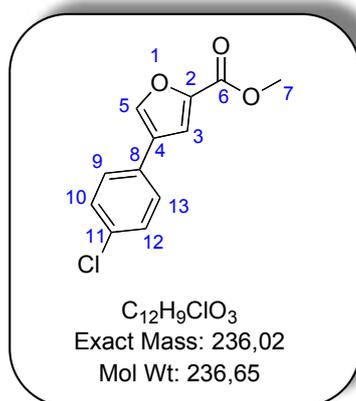
A une solution de l'alcool issu de la réduction du 4-bromo-2-furaldéhyde (203 mg, 1,14 mmol) dans du benzonitrile (1,0 mL) est ajouté TfOH (100 μ L, 1,14 mmol, 1,00 éq) et de l'eau (21 μ L, 1,15 mmol, 1,01 éq). Le milieu est agité, à température ambiante, toute la nuit puis CH_2Cl_2 (10 mL) et de l'eau (10 mL), à 0 °C, sont ajoutés ainsi que K_2CO_3 (220 mg, 1,59 mmol, 1,39 éq). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL). Après séchage sur $MgSO_4$, évaporation du solvant, et purification sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2 /acétone, (97,5 : 5)), l'amide **446** (11 mg, rdt = 3,4%) est obtenu sous forme d'huile jaune.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,78 (dd, $J = 7,9 ; 1,7$ Hz, 2 H, H_{11}, H_{15}), 7,46 (m, 3 H, H_{12}, H_{13}, H_{14}), 7,37 (s, 1 H, H_5), 6,42 (sl, 1 H, H_8), 6,37 (s, 1 H, H_3), 4,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H, H_7)

MS (ESI⁺) : m/z 302,0, 304,0 [$M + Na$]⁺, 334,0, 336,0 [$M + Na + MeOH$]⁺

HRMS (ESI⁺) : [$M + Na$]⁺ : 301,9793 (calculé), 301,9798 (trouvé) $C_{12}H_{10}^{79}BrNNaO_2$, ; [$M + Na$]⁺ : 303,9772 (calculé), 303,9774 (trouvé) $C_{12}H_{10}^{81}BrNNaO_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3299, 1769, 1640, 1530, 1488, 1292, 921, 692



solide blanc

A une solution d'acide 4-bromofuran-2-carboxylique (500 mg, 2,62 mmol), dans 16 mL d'un mélange isopropanol/eau (3 : 1), à température ambiante et sous argon, est ajouté de l'acide 4-chlorophénylboronique (430 mg, 2,75 mmol, 1,05 éq) et du carbonate de sodium (501 mg, 4,73 mmol, 1,81 éq). Après avoir fait barboter de l'argon pendant 3 min, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (56 mg, 7,98 mmol, 3 mol %) est ajouté et le milieu est chauffé à reflux pendant 4 h. Il est ensuite ramené à température ambiante, filtré sur Célite® et lavé à l'isopropanol. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est acidifié (pH = 2) avec HCl 1 N et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3 × 25 mL). Le solvant est évaporé et l'acide issu du couplage de Suzuki (461 mg, 2,07 mmol) est placé dans 16 mL d'un mélange toluène/ MeOH (8 : 2) et engagé dans une réaction d'estérification avec une solution de triméthylsilyldiazométhane 2 M dans l'hexane (1,60 mL, 3,2 mmol, 1,55 éq). Le milieu est agité pendant 2 h à température ambiante puis le solvant est évaporé et le brut réactionnel purifié sur colonne de gel de silice (pentane/Et₂O, (95 : 5)). L'ester **448** (165 mg, rdt = 27%) est obtenu sous forme de solide blanc.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7,82 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H, H₅), 7,43 (m, 1 H, H₃), 7,36 (m, 4 H, H₉, H₁₀, H₁₂, H₁₃), 3,93 (s, 3 H, H₇)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 159,1 (C₆), 145,7 (C₂), 142,0 (C₅), 133,8 (C₈), 129,6 (C₁₁), 129,4 (C₉, C₁₃), 127,7 (C₄), 127,3 (C₁₀, C₁₂), 116,3 (C₃), 52,3 (C₇)

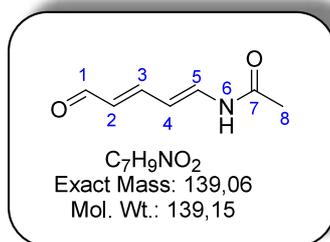
MS (ESI⁺) : *m/z* 259,0 [M + Na]⁺, 291,0 [M + Na + MeOH]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ : 259,0138 (calculé), 259,0143 (trouvé) C₁₂H₉³⁵ClNaO₃

³⁰⁵ Kort et al J. J. Med. Chem. **2008**, 51, 407.

FTIR ν (cm⁻¹) : 1714, 1607, 1592, 1483, 1276, 1263, 811

PF (°C) : 106,0 – 106,9

456 *N*-((1*E*, 3*E*)-5-Oxopenta-1,3-diényl)acétamide**huile visqueuse jaune**

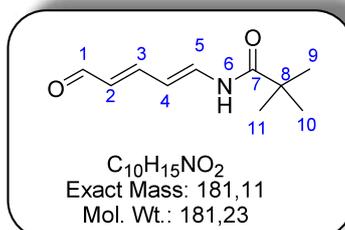
A une solution de DIPA (565 μ L, 4,03 mmol, 2,80 eq) dans le THF (15 mL), entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C, et sous argon, est ajouté du BuLi en solution 2,5 M dans l'hexane (1,70 mL, 4,25 mmol, 2,95 eq). Le milieu est laissé pendant 20 min entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C, sous agitation magnétique, avant d'être refroidi à - 78 $^{\circ}$ C. La solution d'amide **434** (201 mg, 1,44 mmol), dans le THF (5 mL), est alors ajoutée et le milieu réactionnel se colore en orange ce qui indique probablement la formation du dianion. Le milieu est ramené doucement de - 78 $^{\circ}$ C à 0 $^{\circ}$ C. Le suivi CCM indique que la réaction démarre mais que le milieu n'évolue plus par la suite. Il est alors traité : Et₂O (40 mL) est ajouté et le milieu est lavé avec HCl 1 N (2 \times 40 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé. La purification sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/EtOH, (95 : 5)) permet d'obtenir l'aminopentadiénal *N*-acylé **456** (12,7 mg, rdt = 6%) sous forme d'huile visqueuse orange.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) : 10,61 (d, J = 10,6 Hz, 1 H, H₆), 9,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H₁) , 7,45 (m, 2 H, H₂, H₄), 6,07 (m, 2 H, H₃, H₅), 2,00 (s, 3 H, H₈)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ (ppm) : 193,1 (C₁), 168,2 (C₇), 154,0 (C₃), 136,5 (C₅), 127,5 (C₂), 109,3 (C₄), 22,9 (C₈)

MS (ESI⁻) : m/z 138,1 [M - H]⁻

HRMS (ESI⁻) : [M - H]⁻ 138,0555 (calculé), 138,0558 (trouvé) C₇H₈NO₂

457 *N*-((1*E*, 3*E*)-5-Oxopenta-1,3-diènyl)pivalamide

solide jaune

A une solution de DIPA (540 μ L, 3,85 mmol, 2,80 \acute{e} q), dans le THF (14 mL), entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C, et sous argon, est ajouté du BuLi en solution 1,6 M dans l'hexane (2,50 mL, 4,00 mmol, 2,90 \acute{e} q). Le milieu est laissé pendant 20 min entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C, sous agitation magnétique, avant d'être refroidi à - 78 $^{\circ}$ C. La solution de pivalamide **437** (250 mg, 1,38 mmol), dans le THF (4 mL), est alors ajoutée et le milieu réactionnel se colore en jaune ce qui indique probablement la formation du dianion. Le milieu est ramené doucement de - 78 $^{\circ}$ C à - 50 $^{\circ}$ C et la solution passe de jaune à rouge. Le suivi CCM indique que la réaction est finie : CH_2Cl_2 (60 mL) est ajouté et le milieu est lavé avec NH_4Cl_{sat} (3 \times 30 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé. La purification sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2 /acétone, (97,5 : 2,5) puis (90 : 10)) permet d'obtenir l'aminopentadi nal *N*-acylé **457** (118 mg, rdt = 47%) sous forme de poudre jaune.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 9,51 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H_1), 7,61 (sl, 1 H, H_6) , 7,48 (t, J = 12,5, 1 H, H_5), 7,14 (dd, J = 15,0, 12,5 Hz 1 H, H_3), 6,07 (m, 2 H, H_2 , H_4), 1,27 (s, 9 H, H_9 , H_{10} , H_{11})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 193,4 (C_1), 176,1 (C_7), 151,7 (C_3), 134,9 (C_2), 129,1 (C_5), 110,5 (C_4), 39,3 (C_8), 27,4 (C_9 , C_{10} , C_{11})

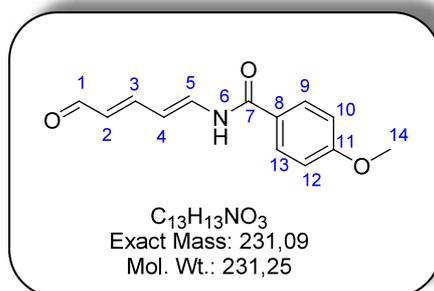
MS (ESI $^+$) : m/z 182,1 [$M + H$] $^+$, 204,1 [$M + Na$] $^+$, 220,1 [$M + K$] $^+$, 236,1 [$M + Na + MeOH$] $^+$

HRMS (ESI $^+$) : [$M + Na$] $^+$ 204,1000 (calculé), 204,0994 (trouvé) $C_{10}H_{15}NNaO_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3275, 1695, 1667, 1596, 983

PF ($^{\circ}$ C) : 138,9 – 140,2

458

4-Méthoxy-N-((1E, 3E)-5-oxopenta-1,3-diényl)benzamide**solide beige**

A une solution de DIPA (425 μ L, 3,03 mmol, 2,78 eq), dans le THF (11 mL), entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C, et sous argon, est ajouté du BuLi en solution 1,6 M dans l'hexane (2,00 mL, 3,20 mmol, 2,94 eq). Le milieu est laissé pendant 20 min entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C, sous agitation magnétique, avant d'être refroidi à - 78 $^{\circ}$ C. La solution de méthoxybenzamide **438** (252 mg, 1,09 mmol), dans le THF (4 mL), est alors ajoutée et le milieu réactionnel se colore en bleu foncé ce qui indique probablement la formation du dianion. Le milieu est ramené doucement de - 78 $^{\circ}$ C à - 55 $^{\circ}$ C et la solution passe de bleu à vert. Le suivi CCM indique que la réaction est finie : CH_2Cl_2 (60 mL) est ajouté et le milieu est lavé avec $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ (3 \times 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé. La purification sur colonne de gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acétone}$, (90 : 10)) permet d'obtenir l'aminopentadiénal N-acylé **458** (167 mg, rdt = 66%) de sous forme de poudre beige.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) : 10,92 (d, J = 10,2 Hz, 1 H, H_6), 9,45 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H_1), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 2 H, H_9 , H_{13}), 7,71 (dd, J = 13,6, 10,2 Hz, 1 H, H_5), 7,51 (dd, J = 14,6, 11,4 Hz, 1 H, H_3), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2 H, H_{10} , H_{12}), 6,38 (dd, J = 13,6, 11,4 Hz, 1 H, H_4), 6,09 (dd, J = 14,6, 8,2 Hz, 1 H, H_2), 3,85 (s, 3 H, H_{14})

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) : 193,2 (C_1), 174,5 (C_{11}), 163,8 (C_7), 154,0 (C_3), 137,3 (C_2), 130,0 (C_9 , C_{13}), 127,6 (C_5), 124,6 (C_8), 113,9 (C_{10} , C_{12}), 110,7 (C_4), 55,5 (C_{14})

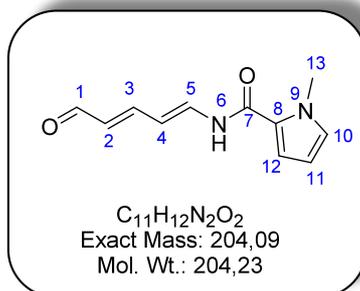
MS (ESI $^+$) : m/z 232,1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 254,1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 270,1 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$, 286,1 [$\text{M} + \text{Na} + \text{MeOH}$] $^+$

HRMS (ESI $^+$) : 254,0793 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (calculé), 254,0793 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (trouvé) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3306, 1678, 1633, 1604, 1530, 1494, 1254, 1024, 972

PF ($^{\circ}$ C) : 170,0 – 171,7

461

1-Méthyl-N-((1E, 3E)-5-oxopenta-1,3-diényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide**solide rouge**

A une solution de DIPA (1,92 mL, 13,7 mmol, 2,80 éq), dans le THF (45 mL), entre - 10 °C et - 20 °C, et sous argon, est ajouté du BuLi en solution 2,5 M dans l'hexane (5,8 mL, 14,5 mmol, 2,96 éq). Le milieu est laissé pendant 20 min entre - 10 °C et - 20 °C, sous agitation magnétique, avant d'être refroidi à - 78 °C. La solution d'amide **441** (1,0 g, 4,90 mmol), dans le THF (15 mL), est alors ajoutée et le milieu réactionnel se colore en rouge foncé ce qui indique probablement la formation du dianion. Le milieu est ramené doucement de -78 °C à -45 °C et la solution passe de rouge à orangée. Le suivi CCM indique que la réaction est finie : Et₂O (120 mL) est ajouté et le milieu est lavé avec HCl 1 N (3 × 80 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé. La purification sur colonne de silice (CH₂Cl₂/acétone (95 : 5)) permet d'obtenir l'aminopentadiénal *N*-acylé **461** (425 mg, rdt = 43%) sous forme de poudre rouge.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) : 10,59 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H, H₆), 9,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H, H₁), 7,66 (dd, *J* = 13,5 ; 10,9 Hz, 1 H, H₅), 7,48 (dd, *J* = 14,9 ; 11,4 Hz, 1 H, H₃), 7,09 (m, 2 H, H₁₀, H₁₂), 6,29 (dd, *J* = 13,5 ; 11,4 Hz, 1 H, H₄), 6,13 (dd, *J* = 3,8 ; 2,9 Hz, 1 H, H₁₁), 6,04 (dd, *J* = 14,9 ; 8,1 Hz, 1 H, H₂), 3,88 (s, 3 H, H₁₃)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ (ppm) : 193,0 (C₁), 158,2 (C₇), 154,3 (C₃), 137,2 (C₂), 130,5 (C₁₀), 126,9 (C₅), 123,7 (C₈), 115,2 (C₁₂), 109,4 (C₁₁), 107,4 (C₄), 36,5 (C₁₃)

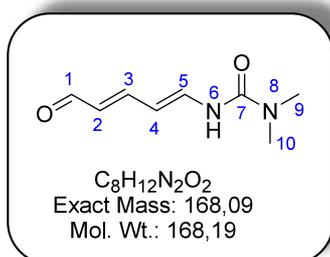
MS (ESI⁺) : *m/z* 227,1 [M + Na]⁺, 259,1 [M + Na + MeOH]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ : 227,0796 (calculé), 227,0790 (trouvé), C₁₁H₁₂N₂NaO₂

FTIR ν (cm⁻¹) : 3225, 1674, 1587, 1531, 1165, 1074, 984, 739

PF (°C) : 199,3 – 201,4

464

1,1-Diméthyl-3-(1*E*, 3*E*)-5-oxopenta-1,3-diényl)urée^{283a}**solide jaune**

A une solution de DIPA (585 μ L, 4,17 mmol, 2,80 eq), dans le THF (15 mL), entre - 10 °C et - 20 °C, et sous argon, est ajouté du BuLi en solution 2,5 M dans l'hexane (1,75 mL, 4,38 mmol, 2,94 eq). Le milieu est laissé pendant 20 min entre - 10 °C et - 20 °C, sous agitation magnétique, avant d'être refroidi à - 78 °C. La solution d'urée **442** (250 mg, 1,49 mmol), dans le THF (5 ml), est alors ajoutée et le milieu réactionnel se colore en rose pâle ce qui indique probablement la formation du dianion. Le milieu est ramené doucement de - 78 °C à 0 °C. Le suivi CCM indique que la réaction démarre mais que le milieu n'évolue plus par la suite. Il est alors traité : Et₂O (40 mL) est ajouté et le milieu est lavé avec NH₄Cl_{sat} (2 \times 40 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé. La purification sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH (95 : 5)) permet d'obtenir l'aminopentadiénal *N*-acylé **464** (109 mg, rdt = 44%) sous forme de poudre jaune.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9,39 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H₁), 8,23 (d, J = 10,9 Hz, 1 H, H₆) , 7,52 (dd, J = 13,5 ; 10,9 Hz, 1 H, H₅), 7,15 (dd, J = 14,5 ; 11,4 Hz 1 H, H₃), 5,94 (m, 2 H, H₂, H₄), 2,99 (s, 6 H, H₉, H₁₀)

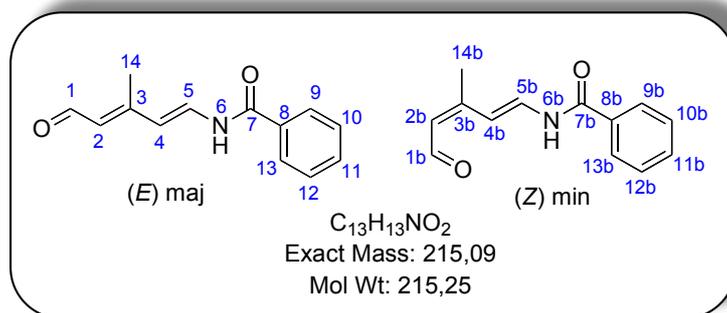
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 193,8 (C₁), 154,8 (C₇), 154,1 (C₃), 139,9 (C₂), 126,2 (C₅), 107,2 (C₄), 36,5 (C₉, C₁₀)

MS (ESI⁺) : m/z 191,1 [M + Na]⁺, 223,1 [M + Na + MeOH]⁺

HRMS (ESI⁺) : [M + Na]⁺ 191,0796 (calculé), 191,0788 (trouvé) C₈H₁₂N₂NaO₂

FTIR ν (cm⁻¹) : 3277, 1657, 1599, 1244, 861

PF (°C) : 113,0 – 113,7



huile visqueuse jaune

A une solution de DIPA (355 μ L, 2,55 mmol, 2,80 eq), dans le THF (9,5 mL), entre - 10 $^{\circ}\text{C}$ et - 20 $^{\circ}\text{C}$, et sous argon, est ajouté du BuLi en solution 2,5 M dans l'hexane (1,25 mL, 3,12 mmol, 2,92 eq). Le milieu est laissé pendant 20 min entre - 10 $^{\circ}\text{C}$ et - 20 $^{\circ}\text{C}$, sous agitation magnétique, avant d'être refroidi à - 78 $^{\circ}\text{C}$. La solution d'amide **443** (195 mg, 0,906 mmol), dans le THF (3,0 mL), est alors ajoutée et le milieu réactionnel se colore en bleu foncé ce qui indique probablement la formation du dianion. Le milieu est ramené doucement de - 78 $^{\circ}\text{C}$ à - 45 $^{\circ}\text{C}$ et la solution passe successivement de bleu à vert puis orange. Le suivi par CCM indique que la réaction est terminée : CHCl_3 (30 mL) est ajouté et le milieu est lavé avec $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ (3 \times 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé. La purification sur colonne de silice (pentane /AcOEt, (80 : 20)) permet d'obtenir les aminopentadiénals N-acylés **(E)-465** et **(Z)-465** (146 mg, rdt = 75%) en proportions 2 : 1 sous forme d'huile visqueuse jaune.

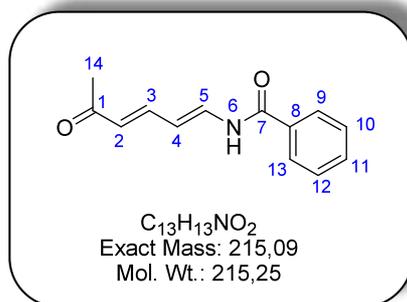
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : pour l'isomère majoritaire : 10,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H_1), 8,46 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H, H_6), 7,90 (m, 2 H, H_9 , H_{13}), 7,80 (dd, $J = 14,4$; 11,3 Hz, 1 H, H_5), 7,50 (m, 3 H, H_{10} , H_{11} , H_{12}), 6,11 (d, $J = 14,4$ Hz, 1 H, H_4), 5,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H_2), 2,33 (s, 1 H, H_{14}) ; pour l'isomère minoritaire : 9,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H, H_{1b}), 8,63 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H, H_{6b}), 8,09 (dd, $J = 8,1$; 1,6 Hz, 2 H, H_{9b} , H_{13b}), 7,74 (dd, $J = 14,4$; 11,3 Hz, 1 H, H_{5b}), 7,60 (m, 3 H, H_{10b} , H_{11b} , H_{12b}), 7,18 (d, $J = 14,4$ Hz, 1 H, H_{4b}), 5,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H, H_{2b}), 2,15 (s, 1 H, H_{14b})

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm) : pour l'isomère majoritaire : 191,0 (C_1), 164,5 (C_7), 141,3 (C_3), 132,7 (C_8), 131,1 (C_2), 128,6 (C_{10} , C_{12}), 128,4 (C_{11}), 127,8 (C_9 , C_{13}), 126,7 (C_5), 115,7 (C_4), 20,4 (C_{14}) ; pour l'isomère minoritaire : 189,1 (C_{1b}), 155,4 (C_{7b}), 140,6 (C_{3b}), 132,4 (C_{8b}), 129,2 (C_{2b}), 128,6 (C_{10b} , C_{12b}), 128,3 (C_{11b}), 127,8 (C_{9b} , C_{13b}), 125,2 (C_{5b}), 108,5 (C_{4b}), 12,6 (C_{14b})

MS (ESI^+) : m/z 238,1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

HRMS (ESI^+) : [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 238,0844 (calculé), 248,0833 (trouvé) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$

FTIR ν (cm⁻¹) : 3311, 1679, 1593, 1514, 1485, 1139, 1175, 689

467 *N*-((1*E*, 3*E*)-5-Oxohexa-1,3-diényl)benzamide

solide jaune

A une solution de DIPA (455 μ L, 3,25 mmol, 2,80 eq), dans le THF (12 mL), entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C, et sous argon, est ajouté du BuLi en solution 1,6 M dans l'hexane (2,70 mL, 4,32 mmol, 3,7 eq). Le milieu est laissé pendant 20 min entre - 10 $^{\circ}$ C et - 20 $^{\circ}$ C, sous agitation magnétique, avant d'être refroidi à - 78 $^{\circ}$ C. La solution de benzamide **445** (250 mg, 1,16 mmol), dans le THF (4 mL), est alors ajoutée et le milieu réactionnel se colore en bleu foncé ce qui indique probablement la formation du dianion. Le milieu est ramené doucement de - 78 $^{\circ}$ C à - 55 $^{\circ}$ C et la solution passe de bleu à orange foncée. Le suivi CCM indique que la réaction est finie : CH_2Cl_2 (60 mL) est ajouté et le milieu est lavé avec NH_4Cl_{sat} (3 \times 30 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé. La purification sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2 /acétone (95 : 5)) permet d'obtenir l'aminopentadiénone *N*-acylée **467** (174 mg ; rdt = 69%) de sous forme de poudre jaune.

1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) : 10,92 (d, J = 10,4 Hz, 1 H, H_6), 7,96 (dd, J = 7,2 ; 1,7 Hz, 2 H, H_9 , H_{13}), 7,67 (dd, J = 13,5, 10,4 Hz, 1 H, H_5), 7,57 (m, 3 H, H_{10} , H_{11} , H_{12}), 7,44 (dd, J = 15,1 ; 11,4 Hz, 1 H, H_3), 6,29 (dd, J = 11,4 ; 13,5 Hz, 1 H, H_4), 6,04 (d, J = 15,1 Hz, 1 H, H_2), 2,20 (s, 3 H, H_{14})

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) : 197,4 (C_1), 164,3 (C_7), 144,3 (C_3), 135,5 (C_5), 132,7 (C_8), 132,3 (C_{11}), 128,6 (C_{10} , C_{12}), 127,8 (C_9 , C_{13}), 127,1 (C_2), 111,6 (C_4), 26,6 (C_{14})

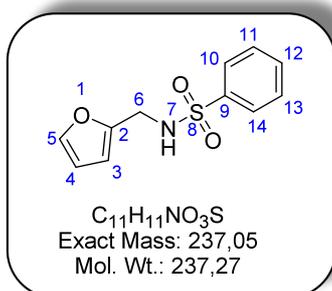
MS (ESI $^+$) : m/z 238,1 [M + Na] $^+$, 270,1 [M + Na + MeOH] $^+$

HRMS (ESI $^+$) : 238,0844 (calculé) 238,0835 (trouvé) $C_{13}H_{13}NNaO_2$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3297, 1680, 1595, 1506, 1484, 1248, 1001, 699

PF ($^{\circ}$ C) : 172,4 – 173,0

475

N-(Furan-2-ylméthyl)benzènesulfonamide³⁰⁶**solide jaune**

A une solution de furfurylamine (950 μ L, 10,8 mmol) et de triéthylamine (1,45 mL, 10,4 mmol, 0,96 éq) dans le CH_2Cl_2 (25 mL), à 0 °C, sous argon, est ajouté du chlorure de benzènesulfonyle (1,85 mL, 10,8 mmol, 1,00 éq). Le milieu réactionnel, ramené à température ambiante, est agité pendant 2 jours. Après lavage avec H_2O (3 \times 25 mL) et séchage sur $MgSO_4$, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est purifié sur colonne de chromatographie (CH_2Cl_2 : acétone (99 : 1)). Le sulfonamide **475** (1,37 g, rdt = 56%) est récupéré sous forme de solide jaune.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 7,83 (m, 2 H, H_{10} , H_{14}), 7,50 (m, 3 H, H_{11} , H_{12} , H_{13}), 7,21 (dd, J = 1,8 ; 0,4 Hz, 1 H, H_5), 6,19 (dd, J = 3,1 ; 1,8 Hz, 1 H, H_4), 6,07 (dd, J = 3,1 ; 0,4 Hz, 1 H, H_3), 5,02 (t, J = 6,2 Hz, 1 H, H_7), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2 H, H_6)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 149,5 (C_2), 142,6 (C_5), 140,0 (C_9), 132,7 (C_{12}), 129,1 (C_{11} , C_{13}), 127,2 (C_{10} , C_{14}), 110,5 (C_4), 108,4 (C_3), 40,2 (C_6)

MS (ESI⁺) : m/z 260,0 [$M + Na$]⁺, 292,1 [$M + Na + MeOH$]⁺

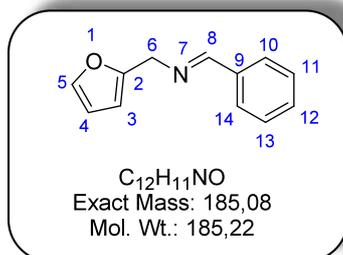
HRMS (ESI⁺) : [$M + Na$]⁺ 260,0357 (calculé), 260,0350 (trouvé) $C_{11}H_{11}NNaO_3S$

FTIR ν (cm^{-1}) : 3305, 1316, 1153, 747

PF (°C) : 83,4 – 84,0

³⁰⁶ McNelis, B. J.; Starr, J. T.; Dang, H. J. *Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 1509.

476

N-Benzylidène-1-(furan-2-yl)méthylamine³⁰⁷**solide orangé**

A une solution de benzaldéhyde (1,10 mL, 10,8 mmol, 1,00 éq) dans le CH_2Cl_2 (10 mL), à température ambiante, sous argon, est ajoutée de la furfurylamine (950 μ L, 10,8 mmol) puis $MgSO_4$ (2 g). Le milieu réactionnel est agité, pendant 12 h, à température ambiante. Après filtration du $MgSO_4$, le milieu est évaporé à sec et l'imine **476** (1,02 g, rdt = 53%) est récupéré sous forme de solide orangé.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 8,35 (s, 1 H, H_8), 7,80 (dd, $J = 7,6 ; 2,0$ Hz, 2 H, H_{10}, H_{14}), 7,42 (m, 4 H, $H_5, H_{11}, H_{12}, H_{13}$), 6,37 (m, 1 H, H_4), 6,30 (m, 1 H, H_3), 4,78 (s, 2 H, H_6)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 163,1 (C_8), 152,5 (C_2), 142,3 (C_5), 136,1 (C_9), 131,0 (C_{12}), 128,7 (C_{10}, C_{14}), 128,4 (C_{11}, C_{13}), 110,5 (C_4), 107,6 (C_3), 57,3 (C_6)

MS (ESI^+) : m/z 186,1 [$M + H$]⁺

HRMS (ESI^+) : [$M + H$]⁺ 186,0919 (calculé), 186,0911 (trouvé) $C_{12}H_{12}NO$

FTIR ν (cm^{-1}) : 1701, 1643, 1008, 730

PF ($^{\circ}C$) : 28,7 – 29,9

³⁰⁷ Marwaka, A.; Singh, P.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5474.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

1. Wolfenden, R.; Lu, X.; Young, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6814.
2. Davies, G. J.; Gloster, T. M.; Henrissat, B. *Curr. Opin. Struct. Bio.* **2005**, *15*, 637.
3. a) Fischer, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985; b) Frahwski, A.; Streith, J. C. R. *Acad. Sci. Série IIc, Chimie* **1998**, *1*, 681.
4. <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme>
5. <http://www.cazy.org>
6. Koshland, D. E. Jr. *Biol. Rev.* **1953**, *28*, 416.
7. a) Gloster, T. M.; Davies, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 305 ; b) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11.
8. Phillips, D. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, *57*, 484.
9. Vocadlo, D. J.; Davies, G. J.; Laine, R.; Withers, S. G. *Nature* **2001**, *412*, 835.
10. a) Vernon, C. A. *Proc. R. Soc. London* **1967**, *167*, 389 ; b) Phillips, A. J. *Sci. Am.* **1966**, *215*, 78.
11. Heightman, T. D.; Vasella, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750.
12. a) Strynadka, N. C. J.; James, M. N. G. *J. Mol. Biol.* **1991**, *220*, 40 ; b) Weaver, L. H.; Grütter, M. G.; Matthews, B. W. *J. Mol. Biol.* **1995**, *245*, 54.
13. a) Pauling, L. *Chem. Eng. News* **1946**, *24*, 1375 ; b) Pauling, L. *Nature*. **1948**, *161*, 707.
14. Wolfenden, R.; Snider, M.; Ridgway, C.; Miller, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *39*, 9746.
15. Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171.
16. Davies, G. J.; Ducros, V. M.-A.; Varrot, A.; Zechel, D. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 523.
17. Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515 et références citées.
18. Inouye, S.; Tsuroka, T.; Nida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288.
19. Inouye, S.; Tsuroka, T.; Ito, T.; Nida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125.
20. Paulsen, H.; Sangster, I.; Heyns, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 802.
21. Schmidt, D. D.; Frommer, W.; Müller, L.; Truscheit, E. *Naturwissenschaften* **1979**, 571.
22. Katsilambros, N.; Philippides, P.; Toskas, T.; Protopapas, J.; Frangaki, D.; Marangos, M.; Siskoudis, P.; Anastasopoulou, K.; Xefteri, H.; Hillebrand, I. *Arzneimittelforschung* **1986**, *36*, 1136.
23. Platt, F. M.; Neises, G. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 8362.
24. Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.
25. Fleet, G.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1853.
26. Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811.

27. Reymond, J.-L.; Pinkerton, A. A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2128.
28. Whitby, K.; Pierson, T. C.; Geiss, B.; Lane, K.; Engle, E.; Zhou, Y.; Doms, R. W.; Diamond, M. S. *J. Virol.* **2005**, *79*, 8698.
29. Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Dénarié, J.; Roosenberg, C. *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153.
30. Dräger, B. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211 ; b) Lallemand, J.-Y.; Boyer, F.-D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10444.
31. a) Jespersen, T. M.; Bols, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13449 ; b) Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1778 ; c) Andersch, J.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3744.
32. a) Ichikawa, Y.; Igarashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4585 ; b) Ichikawa, Y.; Igarashi, Y.; Ichikawa, M.; Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007 ; c) Kim, Y. J.; Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2599.
33. Liu, H. Z.; Liang, X. F.; Sohoel, H.; Bülow, A.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5116.
34. Namchuk, M. N.; McCarter, J. D.; Becalski, A.; Andrews, T.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1270.
35. Bach, P.; Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3461.
36. a) Bols, M.; Hazell, R. G.; Thomsen, I. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 940 ; b) Liang, X.; Bols, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8485 ; c) Ernolt, B. V.; Thomsen, I. B.; Lohse, A.; Plesner, I. W.; Jensen, K. B.; Hazell, R. G.; Liang, X.; Jakobsen, A.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 278.
37. a) Yuasa, H.; Takada, J.; Hashimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6615 ; b) Ghavani, A.; Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2312.
38. Mohan, S.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1551.
39. Tong, M. K.; Papandreou, G.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6137 ; b) Papandreou, G.; Tong, M. K.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11682.
40. Hoos, R.; Naughton, A. B.; Thiel, W.; Vasella, A.; Weber, M.; Rupitz, K.; Withers, S. G. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2666.
41. Ermert, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2043.
42. a) Granier, T.; Panday, N.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 979 ; b) Pabba, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2006 ; c) Panday, N.; Granier, T.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 475 ; d) Panday, N.; Vasella, A. *Synthesis* **1999**, 1459 ; e) Panday, N.; Meyyappan, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 513 ; f) Shanmugasundaram, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2593 ; g) Terinek, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3035 ; h) Terinek, M.; Vasella, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 449 ; i) Terinek, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3482 ; j) Panday, N.; Canac, Y.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 58.
43. Williams, S. J.; Notenboom, V.; Wicki, J.; Rose, D. R.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4229.
44. Gloster, T. M.; Williams, S. J.; Tarling, C. A.; Roberts, S.; Dupont, C.; Jodoin, P.; Shareck, F.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *Chem. Commun.* **2003**, 944.
45. Kameda, Y.; Horii, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 746.
46. Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779.

47. Aoyagi, T.; Yamamoto, K.; Kojiri, H.; Morishima, M.; Nagai, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, K. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 883.
48. Li, B.; Kawatkar, S. P.; George, S.; Strachan, H.; Woods, R. J.; Siriwardena, A.; Moremen, K. W.; Boons, G.-J. *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 1220.
49. a) Burmeister, W. P.; Cottaz, S.; Rollin, P.; Vasella, A.; Henrissat, B. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 39385 ; b) Juers, D. H.; Heightman, T. D.; Vasella, A.; McCarter, J. D.; Mackenzie, L.; Withers, S. G.; Matthews, B. W. *Biochemistry* **2001**, *40*, 14781.
50. Reese, E. T.; Parrish, F. W.; Ettliger, M. *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 381.
51. Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R.
52. von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, J. N.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Nature* **1993**, *363*, 418.
53. Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H. Z.; Zhang, F.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681.
54. Platt, F. M.; Jeyakumar, M.; Andersson, D. A.; Priestman, D. A.; Dwek, R. A. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2001**, *24*, 275.
55. Jacob, G. S. *Curr. Opin. Struct. Bio.* **1995**, *5*, 605.
56. Becq, F.; Norez C. Brevet N° : WO 2005/046672 Application : PCT/FR2004/002858, 05/11/2004.
57. Davies, G. J.; Ducros, V. M.-A.; Varrot, A.; Zechel, D. L. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 523.
58. Ducros, V. M.-A.; Zechel, D. L.; Murshudov, G. N.; Gilbert, H. J.; Szabo, L.; Stoll, D.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2824.
59. Offen, W. A.; Zechel, D. L.; Withers, S. G.; Gilbert, H. J.; Davies, G. J. *Chem. Commun.* **2009**, 2484.
60. Tailford, L. E.; Offen, W. A.; Smith, N. L.; Dumon, C.; Morland, C.; Gratien, J.; Heck, M.-P.; Stick, R. V.; Y., B.; Vasella, A.; Gilbert, H. J.; Davies, G. J. *Nat. Chem. Bio.* **2008**, *4*, 306.
61. Numao, S.; Kuntz, D. A.; Withers, S. G.; Rose, D. R. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 48074.
62. Bartlett, P. A.; Marlowe, C. K. *Biochemistry* **1983**, *22*, 4618.
63. Mader, M. M.; Bartlett, P. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1281.
64. Ermert, P.; Vasella, A.; Weber, M.; Rupitz, K.; Withers, S. G. *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 113.
65. a) Schramm, V. L., *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 13 ; b) Schramm, V. L., *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 693.
66. Gloster, T. M.; Meloncelli, P.; Stick, R. V.; Zechel, D.; Vasella, A.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2345.
67. Aoyagi, T.; Suda, H.; Uotani, K.; Kojima, F.; Aoyama, T.; Horiguchi, K.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 1404.
68. Alhadeff, J. A.; Holzinger, R. T. *Biochem. Med* **1982**, *27*, 214.
69. Drexler, H. G.; Gaedicke, G.; Minowada, J. *Leukemia Res.* **1983**, *7*, 611.
70. Pluncinski, C.; Propok, J. J.; Alhadeff, M. D.; Alhadeff, J. A. *Cancer*, **1986**, *58*, 1484.

71. a) Tatsuta, K.; Miura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6721 ; b) Tatsuta, K.; Miura, S.; Gunji, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 427.
72. a) Tatsuta, K.; Miura, S.; Ohta, S.; Gunji, H. *Tetrahedron Lett* **1995**, *36*, 1085 ; b) Tatsuta, K.; Miura, S.; Ohta, S.; Gunji, H. *J. Antibiotics* **1995**, *48*, 286.
73. Ermert, P.; Vasella, A. *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 113.
74. Tatsuta, K.; Niwata, Y.; Umezawa, K.; Toshima, K.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett* **1990**, *31*, 1171.
75. Kawana, M.; Kuzuhara, K.; Emoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1492.
76. Iddon, B. *Heterocycles* **1985**, *23*, 417.
77. Hoos, R.; Naughton, A. B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1802.
78. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 80,105,666 to Nippon Shinyaku Co.
79. Overkleeft, H., S.; Van Wiltenburg, J.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett* **1993**, *34*, 2527.
80. a) Tate, M. E.; Bishop, C. T. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1801 ; b) Kazuhara, H.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531 ; c) Pravdic, N.; Danilov, B.; Fletcher, H. G. *Carbohydr. Res.* **1974**, *36*, 167.
81. a) Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press ed., **1983** ; b) Petrziilka, P.; Felix, D.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2950.
82. Li, T.; Guo, L.; Zhang, Y.; Wang, J.; Zhang, Z.; Li, J.; Zhang, W.; Lin, J.; Zhao, W.; Wang, P. G. *Bioorg.Med.Chem.* **2011**, *19*, 2136.
83. Hrmova, M.; de Gori, R.; Smith, B. J.; Vasella, A.; Vargese, J. N.; Fincher, G. B. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 4970.
84. Gloster, T. M.; Roberts, S.; Perugino, G.; Rossi, M. M., M.; Panday, N.; Terinek, M.; Vasella, A.; Davies, G. J. *Biochemistry* **2006**, *45*, 11879.
85. He, S. M.; Withers, S. G. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 24864.
86. A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation : Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
87. Michael, A. *Am. Chem. J.* **1879**, *1*, 305.
88. Mydock, L. K.; Demchenko, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497.
89. Winstein, S.; Clippinger, E.; Fainberg, A. H.; Heck, R.; Robinson, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 328.
90. a) Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Marcel Dekker ed. New York, **1997** ; Chapters 12-22 ; b) Boons, G.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095 ; c) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380 ; d) Schmidt, R. R.; Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21 ; e) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503; f) Sinaÿ, P. *Pure. Appl. Chem.* **1991**, *63*, 519 ; g) Crich, D.; Lim, L. B. L. *Org. React.* **2004**, *64*, 115.
91. a) Lucero, C. G.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2641 ; b) Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 1195.
92. Nukada, T.; Berces, A.; Whitfield, D. M. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 765.
93. Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.
94. a) Lis, H.; Sharon, N. *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 3468 ; b) Leonard, H. C.; Spellman, M. W.; Riddle, L.; Harris, R. J.; Thomas, J. N.; Gregory, T. J. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 10373 et références citées.

95. a) Hori, T.; Sugita, M.; Ando, S.; Kuwahara, M.; Kumauchi, K.; Sugie, E.; Itasaka, O. *J. Biol. Chem.* **1981**, 256, 10979; b) Shibata, N.; Fukusawa, S.; Kobayashi, H.; Tojo, M.; Ambo, A.; Ohkubo, Y.; Suzuki, S. *Carbohydr. Res.* **1989**, 187, 239.
96. a) Colson, P.; King, R. R. *Carbohydr. Res.* **1976**, 47, 1 ; b) Perry, M. B.; Richards, J. C. *Carbohydr. Res.* **1990**, 205, 371.
97. Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 823.
98. a) Crich, D.; Sun, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4506 ; b) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11217 ; c) Crich, D.; Sun, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1198 ; d) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 435.
99. Crich, D.; Sun, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 8321.
100. a) Khane, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Engen, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6881 ; b) Liang, R.; Yan, L.; Loebach, J.; Ge, M.; Uozumi, Y.; Sekanina, K.; Horan, N.; Gildersleeve, J.; Thompson, C.; Smith, A.; Biswas, K.; Still, W. C.; Kahne, D. *Science* **1996**, 61, 4506.
101. a) Yan, L.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9239 ; b) Kakarla, R.; Dulina, R. G.; Hatzenbuehler, N. T.; Hui, Y. W.; Sofia, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8347.
102. a) Oscarson, S. In *Carbohydrates in Chemistry and Biology*; Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaÿ P.; ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; Vol 1, pp 93-116 b) Garegg, P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, 52, 179.
103. a) Fugedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1986**, 149, C9 ; b) Dasgupta, F.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1988**, 177, C13 ; c) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1061 ; d) Veenenman, G. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 275 ; e) Konradsson, P.; Udokong, U. E.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4313.
104. Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9015.
105. Crich, D.; Cai, W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4926.
106. Singleton, D. A.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9357.
107. Crich, D.; Chandrasekera, N. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5386.
108. Fraser-Reid, B.; Wu, Z. C.; Andrews, C. W.; Skowronski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1434. b) Andrews, C. W.; Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5280.
109. Jensen, H. H.; Nordstrom, M.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9205.
110. Crich, D.; Vinogradova, O. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8473.
111. Crich, D.; Li, L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1681.
112. Bércecs, A.; Whitfield, D. M.; Nukuda, T. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 477.
113. Crich, D.; Dudkin, V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5643.
114. a) Crich, D.; Jayalath, P.; Hutton, T. K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3064 ; b) Crich, D.; Xu, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5183.
115. a) Crich, D.; Wu, B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4879 ; b) Crich, D.; Karatholuvhu, M. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5173.
116. Guo, J.; Asong, J.; Boons, G.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5345.
117. Zhu, Y.; Suits, M. D. L.; Thompson, A. J.; Chavan, S.; Dinev, Z.; Dumon, C.; Smith, N.; Moremen, K. W.; Xiang, Y.; Siriwardena, A.; Williams, S. J.; Gilbert, H. J.; Davies, G. J. *Nat. Chem. Biol.* **2010**, 6, 125.

118. a) Gioss, P. E.; Baker, M. A.; Carver, J. P.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1995**, *1*, 935 ; b) Granovsky, M. *et al. Nat. Med.* **2000**, *6*, 306.
119. Numao, S.; Kuntz, D. A.; Withers, S. G.; Rose, D. R. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 48074.
120. Sarkar, A. K.; Rostand, K. S.; Jain, R. K.; Matta, K. L.; Esko, J. D. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 25608.
121. Gaunt, M. J.; Yu, J.; Spencer, J. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4172.
122. Xia, J.; Abbas, S. A.; Locke, R. D.; Piskorz, C. F.; Alderfer, J. L.; Matta, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 169.
123. Wright, J. A.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4033.
124. Xia, J.; Alderfer, J. L.; Piskorz, C. F.; Matta, K. L. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 356.
125. Wennekes, Y.; Van den Berg, R. J. B. H. N.; Donker, W.; Van der Marel, G. A.; Strijland, A.; Aerts, M. F. G.; Overkleeft, H., *S. J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1088.
126. Stothers, J. B. *Organic Chemistry - Carbon-13 NMR Spectroscopy*; Academic Press ed., **1972**; Vol. 24.
127. Kazuhara, H.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531.
128. Pravdic, N.; Danilov, B.; Fletcher, H. G. *Carbohydr. Res.* **1974**, *36*, 167.
129. a) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549 ; b) Hubbs, J. L.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12836.
130. Parikh, J. R.; Doering, W. V. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
131. Nakajima, N.; Ubukata, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2099.
132. a) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210 ; b) Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis* **2003**, 1929.
133. a) Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229 ; b) Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilson, N. H.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223 ; c) Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 299 ; d) Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilson, N. H.; Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 293.
134. Patai, P. *The Chemistry of Amides*; Jacob Zabicky ed.; Wiley, **1970**.
135. Hua, D. H.; Zhang, F.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5084.
136. Langlois, M.; Guilloneau, C.; VoVan, T.; Meignan, J.-P.; Maillard, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 193.
137. Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *83*, 885.
138. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
139. a) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609 ; b) McCombie, S. W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon, New York ed., **1991**; Vol. 8, Chapitre 4.2 ; c) Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413 ; d) Pereyre, M.; Quintard, J.-P.; Rahm, A. *Tin in Organic Synthesis*; Butterworths, Boston ed., **1987** ; Chapitre 5.
140. Martin, R.; Entchev, E. V.; Däbritz, F.; Kurzchalia, T. V.; Knölker, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3703.
141. Berge, J.; Roberts, S. M. *Synthesis* **1979**, 471.
142. Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.

143. a) Sharma, A. K.; Ku, T.; Dawson, A. D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2758 ; b) Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957 ; c) Huang, S. L.; Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329 ; d) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. *Synthesis* **1978**, 297.
144. a) Ishihara, A.; Ishida, H.; Ikami, T.; Tomiya, N.; Ando, H.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *7 & 8*, 513 ; b) Bartolozzi, A.; Pacciani, S.; Benvenuti, C.; Cacciarini, M.; Liguori, F.; Menichetti, S.; Nativi, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8529 ; c) Bartolozzi, A.; Capozzi, G.; Menichetti, S.; Nativi, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 251.
145. a) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214 ; Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416.
146. a) Kwon, B.-M.; Foote, C. S.; Khan, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1854 ; b) Wallace, T. J.; Pobiner, H.; Schriesheim J. *Org. Chem.* **1965**, *30*, 3768.
147. House, H. O.; Trost, B. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2502.
148. Andersson, F.; Samuelsson, B. *Carbohydr. Res.* **1984**, *129*, C1.
149. a) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647 ; b) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis* **1982**, 245.
150. Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
151. a) Corey, E. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4459 ; b) Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057.
152. Notz, W.; Hartel, C.; Waldscheck, B.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4250.
153. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
154. a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272 ; b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
155. a) Kuposov, A. Y.; Litvinov, D. N.; Zhdankin, V. V.; Ferguson, M. J.; McDonald, R.; Tykwinski, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4791 ; b) Uyanik, M.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251; c) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086.
156. Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.
157. a) de Mico, A.; Margarita, A.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *62*, 6974 ; b) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, 1153.
158. a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5789 ; b) Stahl, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400.
159. Curran, P. D.; Yu, H. *Synthesis* **1992**, 123.
160. Nicolaou, K. C.; Y., H.; Fong, K. C.; Yoon, W. H.; Choi, H.-S.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 63.
161. a) Chang, D.; Feiten, H.-J.; Withlot, B.; Li, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2141 ; b) Möhrle, H.; Ottersbach, D. *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 109.
162. Pouplin, T.; Tolon, B.; Nuhant, P.; Delpech, B.; Marazano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5117.
163. Castonguay, R.; He, W.; Chen, A. Y.; Koshla, C.; Cane, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13758.
164. a) Beck, B. J.; Aldrich, C. C.; Fecik, R. A.; Reynolds, K. A.; Sherman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12551 ; b) Sakai, N.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 998.

165. a) Barbier, P.; Schneider, F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1218 ; b) Oh, H.-S.; Yun, J.-S.; Nah, K.-H.; H Kang, H.-Y.; Sherman, D. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3369 ; c) Luo, G.; Pieper, R.; Rosa, A.; Khosla, C.; Cane, D. E. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 995.
166. Mohal, N.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 100.
167. Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
168. a) Kruizinga, W. H.; Strijtveen, B.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4321 ; b) Huffman, J. W.; Desai, R. C. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 553 ; c) Hawrtluk, N.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8379.
169. Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stütz, A. E. *Carbohydr. Res.* **1983**, *118*, C5.
170. Dong, H.; Pei, Z.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3306.
171. a) McAuliffe, J. C.; Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 203 ; b) McAuliffe, J. C.; Stick, R. V.; Matthew, D.; Tilbrook, G.; Watts, A. G. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 91 ; c) Stick, R. V.; Matthew, D.; Tilbrook, G.; Williams, S. J. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 895 ; d) Kim, S.-H.; Augeri, D.; Yang, D.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1766.
172. a) Filler, R.; Kobayashi, Y. *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*; Elsevier ed. Amsterdam, **1982** ; b) Smart, B. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1555 ; c) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Biorganic Chemistry*; Wiley ed. New York, **1991**.
173. Hiyama, T.; Kanie, K.; Kusumoto, T.; Morizawa, Y.; Shimizu, M. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*; Springer ed. Berlin, **2000**.
174. a) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, 2561 et références citées.
175. Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.
176. a) Mietchen, R.; Defaye, J. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 1 ; b) Hudlicky, M. *Org. React.* **1988**, *35*, 513 ; c) Dax, K.; Albert, M.; Ortner, J.; Paul, B. *J. Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 47.
177. Jackman; Sternhell *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in organic chemistry*; Pergamon Press ed., **1969**.
178. a) Hultin, P. G.; Buffie, R. M. *Carbohydr. Res.* **1999**, *322*, 14 ; b) Tsuchiya, T. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 91 ; c) Yang, S. S.; Beattie, T. Y.; Shen, T. Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5517.
179. a) Vera-Ayoso, Y.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Carmona, A. T.; Gomez-Guillen, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 429 ; b) Castillon, S.; Dessinges, A.; Faghih, R.; Luckacs, G.; Olesker, A.; Thang, T. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4913 ; c) Nicolaou, K. C.; Ladduwahetty, T.; Randal, J. L.; Chucholowsky, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466.
180. Subotkowski, W.; Friedrich, D.; Weiberth, F. *Carbohydr. Res.* **2011**. DOI: 10.1016/j.carres.2011.07.019.
181. a) Tomoda, H.; Hirano, T.; Saito, S.; Mutai, T.; Araki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1327 ; b) Ikemoto, T.; Wakimasu, M. *Heterocycles* **2001**, *55*, 99.
182. Saunders, W. H. J.; Cockerill, A. F. *Mechanism of Elimination Reactions*; Wiley-Interscience, **1973**.
183. Zhang, W.; Oliver, A. G.; Serianni, A. S. *Acta Crystallogr.* **2010**, *C66*, 557.
184. Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.-P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 196 et revues annuelles précédentes.
185. Baker, B. J. *Alkaloids : chemical and biological perspectives*; Pergamon Press, Elsevier Science ed.; Pelletier, S. W.: Oxford, U.K, **1996**, 358.

186. Sakai, R.; Higa T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404.
187. Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6201. (revue sur les différentes stratégies de synthèse)
188. a) Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M.; *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 3 ; b) Tsuda, M.; Kobayashi, J.; *Heterocycles* **1997**, *46*, 765 ; c) Andersen, R. J.; Van Soest, R. W. M.; Kong, F. *Alkaloids : chemical and biological perspectives*; Pergamon Press, Elsevier Science ed.; Pelletier, S. W.: Oxford, U. K, **1996**, 301 ; d) Crews, P.; Cheng, X.-C.; Adamczeski, M.; Rodriguez, J.; Jaspars, M.; Schmitz, F. J.; Traeger, S. C.; Pordesimo, E. O.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13567 ; e) Rodriguez, J. *Studies in Natural Products Chemistry (Bioactive Natural Products) Part E*; Elsevier ed.; Atta-ur-Rahman, **2000**; Vol. 24, 573.
189. Hill, R. T.; Hamann, M. T.; Peraud, O.; Kasanah, N. Brevet N° : WO 2004/013297 A2 Application PCT/US2003/024238, 12/02/2004.
190. Ang, K. K.; Holmes, M. J.; Hamann, M. T.; Kara, U. A. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 1645.
191. Youssaf, M.; El Sayed, K. A.; Rao, K. V.; Lim, C. W.; Hu, J.-F.; Kelly, M.; Franzblau, S. G.; Zhang, F.; Peraud, O.; Hill, R. T.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7397.
192. Gunasekera, S.; Mayer, A.; Pomponi, S.; Sennett, S. Brevet N° : WO 005/6304 Application : PCT/US00/07974, 28/09/2000.
193. Hu, J. F.; Hamann, M. T.; Hill, R.; Kelly, M. *The Alkaloids*; Elsevier ed.; Cordell, G. A., **2003**; Vol. 60, 207.
194. Winkler, J. D.; Axten, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425.
195. a) Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hilier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866 ; b) Humphrey, J. M.; Liao, Y.; Ali, A.; Rein, T.; Wong, Y.-L.; Chen, H.-J.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584.
196. Toma, T.; Kita, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10233.
197. a) Jaspars, M.; Pasupathy, V.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3253; b) Harrison, B.; Talapatra, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9151.
198. Arai, M.; Sobou, M.; Vilcheze, C.; Baughn, A.; Hashizume, H.; Pruksakorn, P.; Ishida, S.; Matsumoto, M.; Jacobs, W. R.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6732.
199. a) Charan, R. D.; Garson, M. J.; Brereton, I. M.; Willis, A. C.; Hooper, J. N. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9111 ; b) Mudianta, I. W.; Garson, M. J.; Bernhardt, P. V. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 667.
200. Clark, R. J.; Field, K. L.; Charan, R. D.; Garson, M. J., Brereton, I. M.; Willis, A. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8811.
201. De Oliveira, J.; Nascimento, A. M.; Kossuga, M. H.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Hajdu, E.; Pinheiro, U. S.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 538.
202. Cimino, G.; De Stphano, S.; Scognamiglio, G.; Sodano, G.; Trivellone, E. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 783.
203. a) Cimino, G.; Mattia, C. A.; Mazarella, L.; Puliti, R.; Scognamiglio, G.; Spinella, A.; Trivellone, E. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3863 ; b) Cimino, G.; Scognamiglio, G.; Spinella, A.; Trivellone, E. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1519.
204. Caprioli, V.; Cimino, G.; De Guilio, A.; Madaio, A.; Scognamiglio, G.; Trivellone, E. *Comp. Biochem. Physiol.* **1992**, *103B*, 293.

205. a) Garg, N. K.; Hiebert, S.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2912 ; b) Becker, M. H.; Chua, P.; Downham, R.; Douglas, C. J.; Garg, N. K.; Heibert, S.; Jaroch, S.; Matsuoka, R. T.; Middleton, J. A.; Ng, F. W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11987.
206. Garson, M. J. *J. Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 143.
207. Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059.
208. Sakai, R. K.; Kohmoto, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493.
209. Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikushi, Y.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480.
210. a) Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Kawasaki, N.; Matsumoto, M.; Adachi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4383 ; b) Kong, F. M.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2895.
211. Gil, L.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 707.
212. a) Jaspars, M.; Pasupathy, V.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3253 ; b) Harrison, B.; Talapatra, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9151.
213. Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Heupel, F. A.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7829.
214. a) Marazano, C., thèse de doctorat, Paris XI, 1981 ; b) Marazano, C.; Fourrey, J.-L.; Das, B. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 389 ; c) Gil, L.; Baucherel, X.; Martin, M.-T.; Marazano, C.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6231 ; d) Gil, L.; Gateau-Olesker, A.; Wong, Y. S.; Chernatova, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2059.
215. Gomez, J. M.; Ferroud, C.; Gateau-Olesker, A.; Martin, M.-T.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4898.
216. a) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C.; Boughtflower, R. J.; Mutton, I. M.; Upton, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2661 ; b) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154.
217. a) Kaiser, A.; Billot, X.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8026 ; b) Sanchez-Salvatori, M. D. R.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *63*, 8883.
218. Esterbauer, H. *Aldehydic Products of Lipid Oxidation*; Academic Press ed. New York, **1982**.
219. a) Becher, J. *Synthesis* **1980**, 580 ; b) Jakubowicz, K.; Ben Abdeljelil, K.; Herdemann, M.; Martin, M.-T.; Gateau-Olesker, A.; Al Mourabit, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7381 ; c) Herdemann, M.; Al Mourabit, A.; M.-T., M.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1890.
220. a) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6007 ; b) Kong, F.; Graziani, E. I.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 267.
221. Peng, J.; Hu, J.-F.; Kazi, A. B.; Li, Z.; Avery, M.; Peaud, O.; Hill, R. T.; Franzbleau, S. G.; Zhang, F.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Kelly, M.; Wahyuono, S.; Hamann, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13382.
222. Wypych, J.-C.; Nguyen, T. M.; Nuhant, P.; Bénéchie, M.; Marazano, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5418 ; b) Nuhant, P.; Raikar, S. B.; Wypych, J.-C.; Delpech, B.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9413.
223. a) Sinigaglia, I., thèse de doctorat, Paris XI, 2010 ; b) Peixoto, S., thèse de doctorat, Paris XI, 2010 ; c) Sinigaglia, I.; Nguyen, T. M.; Wypych, J.-C.; Delpech, B.; Marazano, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3594 ; d) Peixoto, S.; Martin, M.-T.; Crich, D.; Delpech, B.; Marazano, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9907.

224. Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1 et les revues précédentes.
225. Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Princep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 26 et les revues précédentes.
226. a) Braeckman, J.-C.; Daloze, D.; Stoller, C.; Van Soest, R. W. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **1992**, *20*, 417 ; b) Erpenbeck, D.; Van Soest, R. W. M. *Mar. Biotechnol.* **2007**, *9*, 2.
227. a) Chanas, B.; Pawlik, J. R.; Lindel, T.; Fenical, W. J. *Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1997**, *208*, 185; b) Lindel, T.; Hoffmann, H.; Hochgürtel, M.; Pawlik, J. R. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 1477.
228. Richelle-Maurer, E.; De Kluijver, M. J.; Feio, S.; Gaudêncio, S.; Gaspar, R.; Gomez R.; Tavares, R.; Van der Vyver, G.; Van Soest, R. W. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 1073.
229. Fenical, W.; Jensen, P. R. *Nat. Chem. Bio.* **2006**, *2*, 666.
230. a) Hoffmann, H.; Lindel, T. *Synthesis* **2003**, 1753 ; b) Weinreb, S. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931 ; c) Arndt, H.-D.; Riedrich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4785.
231. Al Mourabit, A.; Manuel, A.; Zancanella, S. T.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1229.
232. Andrade, P.; Willoughby, Pomponi, S. A.; Kerr, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4775.
233. a) Travert, N.; Al-Mourabit, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10252 ; b) Vergne, C.; Bouray-Asnault, N.; Perez, T.; Martin, M.-T.; Huu Dau, E. T.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2421.
234. Kitagawa, I.; Kobayashi, M.; Kitanaka, K.; Kido, M.; Kyogoku, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2321.
235. Braekman, J. C.; Daloze, D.; Stoller, C.; van Soest, R. W. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **1992**, *20*, 417.
236. Linington, R. G.; Williams, D. E.; Tahir, A.; van Soest, R. W. M.; Andersen, R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2735.
237. Lindel, T.; Hochgürtel, M.; Assmann, A.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1566.
238. Foley, L. H.; Büchi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1776.
239. Fedoreyev, S. A.; Iliyev, S. G.; Utkina, N. K.; Maximov, O. B.; Reshetnyak, M. V. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3487.
240. Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376.
241. Al Mourabit, A.; Potier, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237.
242. a) Forenza, S.; Minale, L.; Riccio, R.; Fattorusso, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1129 ; b) Garcia, E. E.; Benjamin, L. E.; Fryer, R. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 78.
243. a) Huigens, R. W.; Reyes, S.; Reed, C. S.; Bunders, C.; Rogers, S. A.; Steinhauer, A. T.; Melander, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 663 ; b) Rogers, S. A.; Huigens, R. W.; Melander, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9868 ; c) Huigens, R. W.; Richards, J. J.; Parise, G.; Ballard, T. E.; Zeg, W.; Deora, R.; Melander, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6966.
244. Tuskamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 501.
245. De Nanteuil, G.; Ahond, A.; Poupat, C.; Thoison, O.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 813.
246. a) Daninos, S.; Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Bedoya-Zurita, M.; Poupat, C.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131 ; b) Daninos-Zeghal, S.; Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7605.
247. Schroif-Grégoire, C.; Travert, N.; Zaparucha, A.; Al Mourabit, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2961.

248. Pöverlein, C.; Breckle, G.; Lindel, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 819.
249. Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9917.
250. Tsuda, M.; Yasuda, T.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Sekiguchi, M.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4235.
251. a) Trost, B. M.; Dong, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2357 ; b) Trost, B. M.; Osipov, M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15800.
252. Fedoreyev, S. A.; Ilyin, S. G.; Utkina, N. K.; Maximov, O. B.; Reshetnyak, M. V.; Antipin, M. Y.; Stuchkov, Y. T. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3787.
253. a) Feldman, K. S.; Fodor, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14964 ; b) Feldman, K. S.; Fodor, M. D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3449.
254. Picon, S.; Tran Huu Dau, E.; Martin, M. T.; Retailleau, P.; Zaparucha, A.; Al Mourabit, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2523.
255. a) Burkholder, P. M.; Sharma, G. M. *Lloydia* **1969**, *32*, 466; b) Sharma, G. M.; Burkholder, P. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 151; c) Sharma, G.; Magdoff-Fairchild, J. *Org. Chem.* **1977**, *42*, 4118.
256. Pettit, G. R.; McNulty, J.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Chapuis, J.-C.; Schmidt, J. M.; Tackett, L. P.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 180.
257. a) Wiese, K. J.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5135 ; b) Chung, R.; Yu, E.; Incarvito, C. D.; Austin, D. *J. Org. Lett.* **2004**, *6*, 3881 ; c) Jacquot, D. E. N.; Zollinger, M.; Lindel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2295 ; d) Feldman, K. S.; Skoumbourdis, A. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 929 ; e) Travert, N.; Martin, M.; Bourguet-Kondracki, M.-L.; Al Mourabit, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 249 ; f) Lu, J.; Tan, X.; Chen, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768 ; g) Hewlett, N. M.; Tepe, J. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4550.
258. Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616.
259. a) Gribble, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 395 ; b) Periasamy, M.; Thirumalaikumar, M. *J. Organometal. Chem.* **2000**, *609*, 137.
260. a) Ando, N.; Terashima, S. *Synlett* **2006**, 2836 ; b) Abou-Jneid, R.; Ghoulemi, S.; Martin, M.-T.; Tran Huu Dau, E.; Travert, N.; Al Mourabit, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3933.
261. a) Zincke, T. *Liebigs. Ann. Chem.* **1903**, *330*, 361 ; b) Zincke, T. *Liebigs. Ann. Chem.* **1904**, *333*, 296 ; c) Zincke, T.; Wurker, W. *Liebigs. Ann. Chem.* **1905**, *338*, 107.
262. Génisson, Y.; Marazano, C.; Mehmandoust, M.; Gnecco, D.; Das, B. C. *Synthesis* **1992**, 431.
263. Malhotra, S. S.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3812.
264. Baumgarten, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, *57*, 1622.
265. Wypych, J.-C.; Nguyen, T. M.; Bénéchie, M.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1169.
266. a) Jorgensen, T.; Nielsen, H.C.; Malhotra, N.; Becher, J.; Begtrup, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1841 ; b) Berthon, L.; Tahri, A.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3937.
267. a) Soullez, D.; Plé, G.; Duhamel, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1639 ; b) Vicart, N.; Castet-Caillabet, D.; Ramondene, Y.; Plé, G.; Duhamel, L. *Synlett* **1998**, 411 ; c) Lipshutz, B. H.; Ullman, B.; Lindsley, C.; Pecchi, S.; Buzard, D. J.; Dickson, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6092.
268. Nguyen, T. M.; Peixoto, S.; Ouairy, C.; Nguyen, T. D.; Bénéchie, M.; Marazano, C.; Michel, P. *Synthesis* **2010**, 103.

269. Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3472.
270. Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531.
271. Schmuck, C.; Bickert, V.; Merschky, M.; Geiger, L.; Rupprecht, D.; Dudaczek, J.; Wich, P.; Rehm, T.; Machon, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 324.
272. Ainscow, R. B.; Brettle, R.; Shibib, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1781.
273. a) Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292. ; b) Masuno, M. N.; Molinski, T. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8262.
274. a) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; C., D.; Ribes, O.; Pusset, J.; Leroy, S.; Pietra, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1305 ; b) Hong, T. W.; Jimenez, D. R.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 158.
275. Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Swali, R.; Skoropowski, G.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281.
276. a) Grube, A.; Köck, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2320 ; b) Bultman, M. S.; Ma, J.; Gin, D. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1 ; c) Grube, A.; Immel, S.; Baran, P. S.; Köck, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6721 ; d) Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Addepalli, R.; Avery, V. M.; A., H. J. N.; Quinn, R. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2309 ; e) Kobayashi, H.; Kitamura, K.; Nagai, K.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2127.
277. a) Northrop, B. H.; O'Malley, D. P.; Zografos, A. L.; Baran, P. S.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4126 ; b) Köck, M.; Grube, A.; Seiple I. B.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6586.
278. Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Lewis, C. A.; Yamaguchi, J.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095.
279. Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J.; Gravalos, D. G.; Faicloth, G. T. Brevet Européen N° 94302770.6, 11/30/1994.
280. Ouairy, C.; Michel, P.; Delpech, B.; Crich, D.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4311.
281. a) Johnson, S. L.; Rumon, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1721 ; b) Johnson, S. L.; Rumon, K. A. *Biochemistry* **1970**, *9*, 847.
282. a) Colabroy, K. L.; Begley, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 840 ; b) Uno, T.; Olumura, K.; Kuroda, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3175.
283. Ohno, K.; Machida, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4487.
284. Coombs, T. C.; Lee, M. D.; Wong, H.; Armstrong, M.; Cheng, B.; Chen, W.; Moretto, A. F.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 882.
285. a) Divald, S.; Chun, M. C.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2835.; b) Kort, M. E. *et al, J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 407.
286. Divald, S.; Chun, M. C.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2835.
287. Cottier, L.; Descotes, G.; Eymard, L.; Rapp, K. *Synthesis* **1995**, 303.
288. a) Marshall, J. A.; Dubay, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3435 ; b) Sherry, B. D.; Maus, L.; Laforteza, B. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8132 ; c) Mageswaran, S.; Ollis, W. D.; Southam, D. A.; Sutherland, I. O.; Thebtaranonth, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1969 ; d) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1679 et références citées.
289. Tashner, M. J.; Kraus, G. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4235.
290. a) Atsumi, K.; Kuwajima, I. *Chem. Lett.* **1978**, 387 ; b) Atsumi, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2208.

291. Maynard, D. F.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1763.
292. Schöllkopf, U.; Friebe, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1722.
293. Liu, G.; Sieburth, S. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 665.
294. Kanazawa, A. M.; Correa, A.; Denis, J.-N.; Luche, M.-J.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 255.
295. a) Gauvry, N.; Huet, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 583 ; b) Ait Youcef, R.; C, B.; Guillarme, S.; Legoupy, S.; Dubreuil, D.; Huet, F. *Synthesis* **2006**, 633.
296. a) Petrzilka, P.; Grayson, J. I. *Synthesis* **1981**, 753 ; b) Campbell, A. L.; Lenz, G. R. *Synthesis* **1987**, 421 ; c) Ingedoh, A.; Becher, J.; Clausen, H.; Nielsen, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1249 ; d) Becher, J.; Nielsen, H. C.; Jacobsen, J. P.; Simonsen, O.; Clausen, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1862 ; e) Jorgensen, T.; Nielsen, H. C.; Malhotra, N.; Becher, J.; Begtrup, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1841 ; f) Berthon, L.; Tahri, A.; Ugen, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3937.
297. Stämpfli, U.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1427.
298. Eda, M.; Kurth, M. J.; Nantz, M. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5131.
299. Maeding, P.; Steinbach, J.; Johannsen, B. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, *39*, 585.
300. Moffet, R. B. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2885.
301. Feldman, K. S.; Skoumbourdis, A. P.; Fodor, M. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8076.
302. Richards, J. J.; Reed, C. S.; Melander, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4325.
303. Schlesinger, A. H.; Prill, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6123.
304. Nishiwaki, E.; Tanaka, S.; Shibuya, M. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1945.
305. Kort *et al* *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 407.
306. McNelis, B. J.; Starr, J. T.; Dang, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1509.
307. Marwaka, A.; Singh, P.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5474.

Cécile OUAIRY

Titre :

Synthèse de nouveaux glycoimidazoles, inhibiteurs potentiels de glycosidases

Préparation et utilisation en synthèse de glutaconaldéhydes oxydés en position 2 et de *N*-acylaminopentadiénals

Résumé

La première partie de ce manuscrit est consacrée à l'inhibition des glycosidases. Ces enzymes sont impliquées dans de très nombreux processus biologiques et, par voie de conséquence, dans de nombreuses maladies (diabète, cancer, maladies lysosomales etc...). Outre l'intérêt de développer de nouveaux médicaments, les glycosides hydrolases font aussi figure de cibles de choix pour étudier les itinéraires conformationnels au cours de l'hydrolyse de la liaison glycosidique et en particulier au niveau de l'état de transition.

La mise en parallèle de l'importance de l'orientation des liaisons C2-O2 et C3-O3 dans la stéréosélectivité des réactions de β -mannopyranosylation dirigées par les groupements 4,6-*O*-benzylidène, avec le rôle des interactions avec la liaison C3-O3 dans la catalyse enzymatique pour les β -mannosidases, nous a conduits à nous intéresser au développement de nouveaux glycoimidazoles, potentiellement inhibiteurs de ces enzymes. Nous nous sommes attachés à développer ce type de molécules car ils sont considérés, à l'heure actuelle, comme les meilleurs mimes de l'état de transition.

La catalyse par les β -mannosidases passerait par un état de transition de type B_{2,5}. Ce chemin conformationnel semble inhabituel mais serait le plus approprié au développement du caractère de double liaison entre le carbone anomérique et l'oxygène endocyclique ainsi qu'à la charge positive lorsque le système est proche de l'état de transition. De plus, il semblerait que la conformation B_{2,5} soit aussi privilégiée pour les α -mannosidases, ce qui renforce l'intérêt thérapeutique de synthétiser de nouveaux inhibiteurs de glycosidases.

La stratégie de synthèse s'appuie sur des travaux de Vasella. Elle repose sur la construction du squelette bicyclique des tétrahydroimidazopyridines, via une réaction de cyclisation intramoléculaire d'oxoéthylamidines intermédiaires, qui permet d'obtenir de nouveaux glycoimidazoles en une quinzaine d'étapes.

Dans la seconde partie, sont exposés les travaux concernant la préparation et l'utilisation en synthèse de glutaconaldéhydes oxydés en position 2 et de *N*-acylaminopentadiénals. Après avoir rappelé l'importance des glutaconaldéhydes et des aminopentadiénals dans les hypothèses de biogenèse des alcaloïdes marins de la famille des manzamines, nous avons vu que ces espèces pouvaient être considérés comme des intermédiaires possibles pour la synthèse d'alcaloïdes marins de la famille des pyrrole-2-aminoimidazoles (P-2-AI). La nouvelle méthode de préparation des sels de glutaconaldéhydes nous a permis de synthétiser un glutaconaldéhyde oxydé en position 2 et de commencer à étudier la réactivité des 2-alkoxy-*N*-acylaminopentadiénals. Le dernier chapitre de cette partie traite d'une méthode de préparation de *N*-acyl-5-aminopenta-2,4-diénals via l'ouverture de furfurylaminés *N*-acylés développée en parallèle avec les travaux précédemment cités.

Mots-clés : glycosidases, liaison glycosidique, chemin conformationnel, mimes de l'état de transition, ion oxocarbénium, conformation B_{2,5}, glycoimidazoles, tétrahydroimidazopyridines, alcaloïdes marins, manzamines, P-2-AI, sels de glutaconaldéhydes oxydés, aminopentadiénals, *N*-acylaminopentadiénals