



Synthèse de sondes du transporteur des sucres chez Plasmodium falciparum

Marina Ionita

► To cite this version:

Marina Ionita. Synthèse de sondes du transporteur des sucres chez Plasmodium falciparum. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. NNT : . tel-00136723

HAL Id: tel-00136723

<https://theses.hal.science/tel-00136723>

Submitted on 15 Mar 2007

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.

THESE

Présentée par

Marina Alina IONITA

pour obtenir le titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER – GRENOBLE 1**

Discipline : Chimie

Le 21 décembre 2006

**SYNTHESE DE SONDES DU TRANSPORTEUR
DES SUCRES CHEZ *PLASMODIUM falciparum***

COMPOSITION DU JURY :

S. COTTAZ

G. DEMAILLY, Rapporteur

C. MORIN

A. TATIBOUËT, Rapporteur

Ce travail a été réalisé à l'Université Joseph Fourier de Grenoble, au sein du Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité (LEDSS) dirigé par Monsieur le Professeur Pascal Dumy.

Je remercie Monsieur Gilles Demainly, Professeur à l'Université d'Amiens et Monsieur Arnaud Tatibouët, Maître de Conférences à l'Université d'Orléans, rapporteurs, ainsi que Monsieur Sylvain Cottaz, Professeur à l'Université de Grenoble, pour me faire l'honneur de juger ce travail.

Je remercie Monsieur Christophe Morin, Directeur de Recherches au CNRS, pour avoir su me guider et me soutenir tout au long de sa direction de ma thèse et de sa rédaction, ainsi que pour sa disponibilité, ses conseils et sa rigueur.

Je remercie les membres de l'équipe du LEDSS 4 pour leur gentillesse et leur amabilité et en particulier Martine Fayolle et Pierre-Marc Léo pour leur aide dans la préparation de matières-premières et dérivés connus.

J'exprime mes remerciements à Christian Philouze (structure radiocristallographique), au Professeur Julian Garcia (RMN à 500 MHz et simulation de spectres) et à Marie-Louise Dheu-Andriès (modélisation).

Je tiens également à remercier le Professeur Sanjeev Krishna et Asha Parbhu Patel (St. George's Hospital, Londres) pour les mesures d'affinité des composés préparés vis-à-vis de la protéine PfHT.

Je remercie le LEDSS pour m'avoir fait bénéficier d'une bourse doctorale.

J'exprime ma profonde gratitude à Madame Lucia Ivan, Professeur à la Faculté de Chimie de Bucarest pour sa contribution à ma formation et son soutien permanent.

Je tiens à terminer en remerciant les membres de ma famille et mes amis.

PLAN

1. Chapitre 1 : Introduction.....	7
1.1. Quelques données sur le paludisme.....	7
1.2. Les antipaludiques.....	10
1.3. Vaccins antipaludiques.....	16
1.4. Le transporteur des sucres de <i>Plasmodium falciparum</i>	17
2. Chapitre 2 : Objectifs du travail.....	21
3. Chapitre 3 : Synthèse de dérivés de glucose O-alkylés en –3.....	23
3.1. Introduction.....	23
3.2. Préparation des agents d'alkylation.....	24
3.2.1. Chaînes carbonées unsaturées.....	24
3.2.2. Systèmes aromatiques.....	26
3.2.3. Dérivés du ferrocène.....	27
3.2.4. Agents alkylants comportant un atome d'oxygène au sein de la chaîne.....	28
3.3. O-Alkylation du diacétone-glucose.....	30
3.4. Préparation de dérivés comportant une chaîne perfluorée.....	33
3.5. Préparation de sucres « dimères ».....	37
3.6. Déprotection des acétals.....	40
4. Chapitre 4 : Dérivés C-alkylés en position 3; dérivés O- et C-alkylés en positions 1, 2, 4, 5, 6.....	45
4.1. Introduction.....	45
4.2. Position 1.....	45
4.2.1. Préparation des dérivés O-substitués.....	45
4.2.2. Préparation du dérivé C-substitué.....	46
4.3. Position 2.....	50

4.3.1. Préparation du dérivé O-alkylé.....	50
4.3.2. Préparation des dérivés C-alkylés.....	52
4.4. Dérivés C-alkylés en position 3.....	57
4.5. Position 4.....	59
4.5.1. Préparation du dérivé O-alkylé.....	59
4.5.2. Préparation des dérivés C-alkylés.....	60
4.6. Position 5.....	64
4.6.1. Préparation du dérivé O-alkylé.....	64
4.6.2. Préparation des dérivés C-alkylés.....	67
4.7. Position 6.....	70
4.7.1. Préparation des dérivés O-alkylés.....	70
4.7.2. Préparation des dérivés C-alkylés.....	71
5. Conclusion.....	75
Partie expérimentale.....	81
Généralités.....	81
1-Bromo-octadec-9-yne.....	83
Methyl 16-hydroxy-hexadec-9-enoate.....	83
Methyl 16-mesyloxy-hexadec-9-enoate.....	84
Methyl 16-iodo-hexadec-9-enoate.....	84
5-Bromopentyl-benzene and 8-Bromoocetyl-benzene.....	85
p-(5-bromopentyl)-butyl-benzene.....	86
6-Bromo-hexanoyl ferrocene and 11-Bromo-undecanoyl ferrocene.....	87
6-Bromo-hexyl ferrocene and 11-Bromoundecyl ferrocene.....	88
7-Allyloxyheptan-1-ol.....	89
3-(Para-toluenesulfonyloxy heptyloxy)-prop-1-ene.....	89
7-Allyloxy-1-iodo-heptane.....	90
2-[(Prop-2-enyl)-oxy]- 1-trifluoromethanesulfonyloxy-ethane.....	91
O-alkylation reactions.....	91
1,2:5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(hept-6-en)-yl- α -D-glucofuranose.....	95
1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(6-ido-8,8,9,9,10,10,11,11,12,12, 13,13,13,13-tridecafluoro-tridecanyl)- α -D-glucofuranose.....	96

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-tridecafluorotridecanyl)- α -D-glucofuranose.....	97
1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(benzyloxycarbonylaminopropyl)- α -D-glucofuranose.....	98
1,2:5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(perfluoroheptoylaminopropyl)- α -D-glucofuranose.....	99
« Protected dimer ».....	99
Reduced protected dimer.....	100
Deprotection of acetals.....	101
Deprotected dimers	105
2,3,4,6-tetra-O-trimethylsilyl-1-C-(Undec-10-en)-yl-D-glucopyranose.....	106
1-C-(Undec-10-en)-yl-D-glucopyranose.....	107
3,4 :5,6-di-O-isopropylidene-2-O-((Undec-10-en)-1-yl)-D-glucose di-methyl acetal.....	107
2-O-((Undec-10-en)-1-yl)-D-glucopyranose.....	108
3, 4, 6-O-Tri-t-butyl-diphenylsilyl-D-glucopyranose.....	109
1, 3, 4, 6-O-Tetra-t-butyl-diphenylsilyl-D-glucopyranose.....	110
3, 4, 6-O-Tri-t-butyl-diphenylsilyl-2-oxo-D-glucopyranose.....	111
1,2 :5,6-Bis-O-isopropylidene-3-C-undecenyl- α -D-glucofuranose.....	111
2,3 :5,6-Di-O-isopropylidene-4-O-((undec-10-en)-1-yl)-D-glucose di-methyl acetal.....	112
4-O-((Undec-10-en)-1-yl)- α -D-glucopyranose.....	113
3,4 :5,6-Bis-O, O-isopropylidene-3-C-undec-10-enyl-D-glucose and D-galactose-dimethyl acetal.....	114
4-C-(Undec-10-en)-1-yl)- α -D-glucopyranose.....	115
Methyl-2, 3, 6-O-tris-triethylsilyl- α -D-glucopyranoside.....	116
Methyl-2, 4, 6-O-tris-triethylsilyl-4-oxo- α -D-glucopyranoside.....	117
1,2: 3,6-Di-O-isopropylidene-5-oxo- α -D-glucofuranose.....	117
1,2; 3,6-O-Di-isopropylidene- α -D-glucofuranose.....	118
1,2; 3,6-O-Di-isopropylidene-5-O-undec-10-enyl- α -D-glucofuranose.....	119
1,2-O-Isopropylidene-5-O-undec-10-enyl- β -D-glucofuranose.....	120
1,2-O-Isopropylidene-5-C-undec-10-enyl- α -D-gluco- and L-ido-furanose.....	121

5-C-((Undec-10-en)-1-yl)- β -D-glucofuranose and 5-C-((Undec-10-en)-1-yl)- β -L-idose.....	122
1,2 :3,5-Di-O-isopropylidene-6-O-undec-10-enyl- α -D-glucofuranose.....	123
6-O-((Undec-10-en)-1-yl)- α -D-glucopyranose.....	124
1,2 :3,5-Di-O-isopropylidene-6-oxo- α -D-glucofuranose.....	125
6-(RS)-1,2 :3,5-Di-O-isopropylidene-6-C-undec-10-enyl- α -D-glucofuranose.....	125
6-(RS)-6-C-Undec-10-enyl-D-glucopyranose.....	126
Bibliographie.....	129
Annexe 1.....	133
Annexe 2.....	135

Abbréviations

- AIBN : azobisisobutyronitrile
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
Bu : butyle
CBz : carboxybenzyle
DBU : 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ène
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMSO : diméthylsulfoxide
DMF : diméthylformamide
DMPU : N,N'-diméthylpropylèneurée
Et : éthyle
Fc : ferrocène
HMPA : hexaméthylphosphoramide
IBX : acide iodobenzoïque
mCPBA : acide *méta*-chloro-perbenzoïque
Me : méthyle
Ms : mésyle
NBS : N-bromosuccinimide
PCC : chlorochromate de pyridinium
PDC : dichromate de pyridinium
Ph : phényle
Piv : pivaloyle
Py : pyridine
Tf : triflate
TBDPSCl : chlorure de tert-butyldiphénylsilyle
TESCl : chlorure de triéthylsilyle
TMSCl : chlorure de triméthylsilyle
THF : tetrahydrofurane
Ts : tosyle

Chapitre 1

Introduction

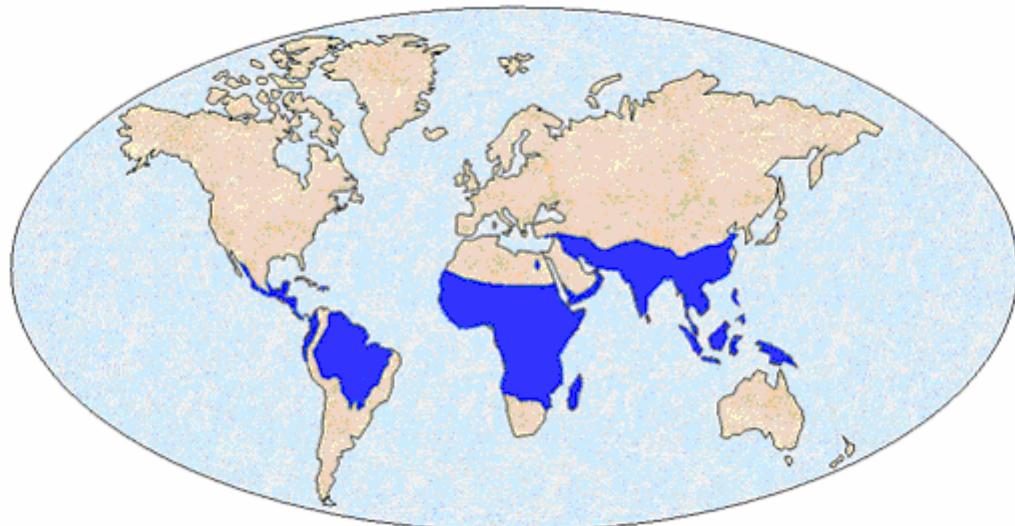
1.1. Quelques données sur le paludisme[†]

Le paludisme est une maladie causée par un protozoaire du genre *Plasmodium* qui infecte alternativement les insectes et les hommes. C'est une maladie très ancienne et l'on pense que l'homme préhistorique a dû en être affecté. Probablement originaire d'Afrique, elle a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée, jusqu'en Inde et en Asie du Sud-Est. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome, d'où son autre nom tiré de l'italien « mal-aria » (mauvais air), connu également sous le nom de fièvre romaine. De nos jours le paludisme reste la maladie parasitaire la plus fréquente au monde : environ 41% de la population mondiale – soit 2,3 milliards d'humains – est exposée à ce risque, et l'on recense entre 300 et 500 millions de cas par an (infections nouvelles ou ré-infections), dont près de 80% en Afrique subsaharienne. Il s'agit d'une des plus meurtrières de toutes les affections humaines : elle tue chaque année de 1,5 à 2,7 millions de personnes, dont 1 million d'enfants de moins de 5 ans (en Afrique le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes).

[†]Cette courte présentation générale provient des sources suivantes :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/documentation/paludisme.html>
http://www.frm.org/informez/info_ressources_dossiers_article_sommaire.php
<http://www.fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>
<http://www.inrp.fr/Access/biotic/evolut/mecanismes/G6PD/html>

Distribution du paludisme



Quatre espèces de parasites du genre *Plasmodium* sont responsables de la maladie chez l'homme :

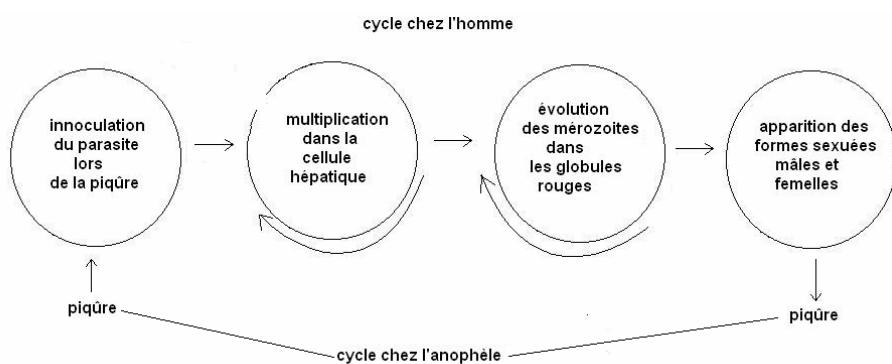
- *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus pathogène, responsable des cas mortels (le parasite se multiplie dans les microvaisseaux de certains organes profonds – cerveau, reins, poumons et est présente dans les zones tropicales d'Afrique où elle domine ainsi qu'en Amérique Latine et en Asie).
- *Plasmodium vivax* co-existe avec *Plasmodium falciparum* dans de nombreuses parties du monde, et est présent dans certaines régions tempérées.
- *Plasmodium ovale*, principalement présent en Afrique de l'ouest, n'est pas mortel, mais peut entraîner des rechutes 4 à 5 ans après la primo-infection.
- *Plasmodium malariae* a une distribution mondiale très inégale. Il n'est pas meurtrier mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection.

Il existe trois modes de transmission du paludisme :

- Par piqûre d'un moustique vecteur, appelée aussi transmission vectorielle. C'est de loin le mode d'infection le plus important.
- Par transfusion sanguine avec du sang infecté.
- De manière trans-placentaire *in utero*, de la mère vers l'enfant.

Le cycle des *Plasmodium* est complexe et comporte deux étapes essentielles : un cycle asexué chez l'homme et un cycle sexué chez le moustique. L'anophèle femelle injecte à l'homme le parasite sous forme de « sporozoïte ». Celui-ci migre rapidement, *via* la circulation sanguine vers le foie. Il pénètre dans la cellule hépatique, où il se divise très activement pour donner naissance en quelques jours, à des dizaines de milliers de nouveaux parasites : les « merozoïtes ». La cellule du foie éclate alors en libérant ces parasites dans le sang ; là, ils pénètrent à l'intérieur des globules rouges et se multiplient. Lorsque ces derniers éclatent à leur tour, les merozoïtes libérés dans la circulation sanguine infectent de nouveaux globules rouges au sein desquels, à chaque cycle de réPLICATION, des merozoïtes mâles et femelles (gamétocytes) sont formés. Lorsqu'un moustique pique une personne infectée, il ingère ces gamétocytes qui se transforment ensuite chez lui en gamètes. Leur fécondation engendre un œuf, qui se différencie en sporozoïte dans les glandes salivaires du moustique et un nouveau cycle commence...

Cycle de *Plasmodium*

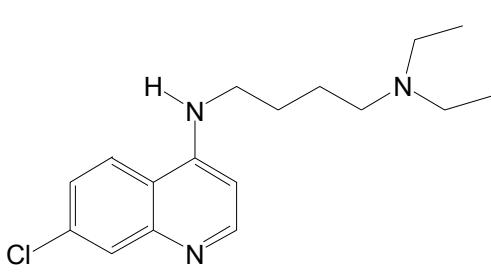


1.2. Les antipaludiques

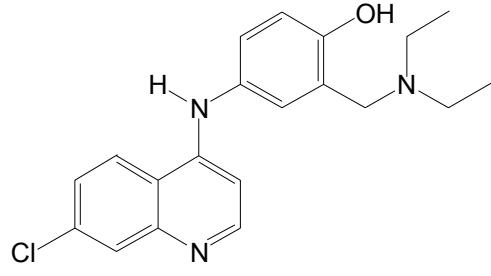
Les médicaments antipaludiques se classent en plusieurs classes chimiques. Ces composés peuvent être utilisés soit en prophylaxie (prévention lors d'un voyage en pays où la maladie est endémique), soit en thérapeutique (après diagnostic d'une infection). Cependant, le développement d'une résistance de *Plasmodium falciparum* à ces médicaments pose un grave problème, soulignant la nécessité de l'accès à de nouveaux antipaludiques.

Les principaux groupes de molécules antipaludiques sont les 4-aminoquinoléines, les quinoléine-alcools, les antifoliques, certains antibiotiques ainsi que des dérivés de l'artémisine.

- Les 4-aminoquinoléines (chloroquine, amodiaquine)



chloroquine

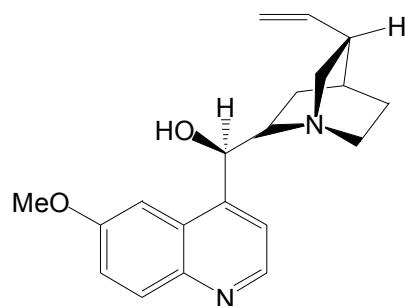


amodiaquine

Les 4-aminoquinoléines et dérivés sont capables d'inhiber la polymérisation de l'hème libérée lors de la digestion de l'hémoglobine par le parasite.

La chloroquine, découverte par une société allemande en 1934 et développée ensuite aux Etats-Unis en 1943, est l'antipaludique ayant été le plus utilisé depuis cette époque. Malheureusement, cette molécule n'est plus efficace dans de nombreux pays où des souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes se sont développées depuis une vingtaine d'années. L'amodiaquine (découverte en 1948) peut conduire à des hépatites lors d'utilisation prolongée en prophylaxie et est, de ce fait, peu utilisée.

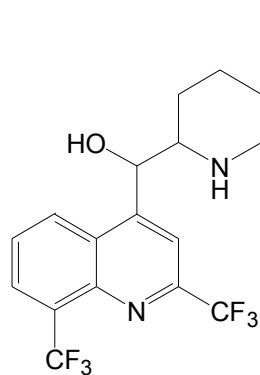
- Les quinoléine-alcools (quinine, méfloquine, halofantrine)



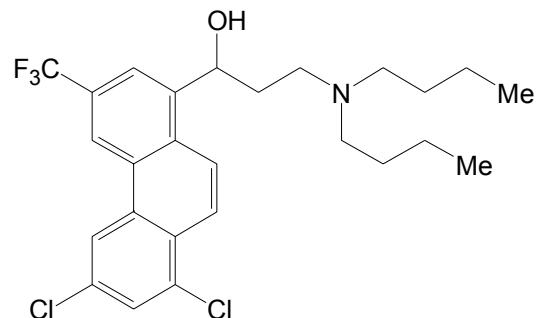
quinine

L'écorce de quinquina, était utilisée par les Indiens d'Amérique du Sud en médecine traditionnelle. En 1820, les pharmaciens français Pelletier et Caventou, isolent le principe actif, un alcaloïde appelé quinine. Plus tard, Maillot fixe avec précision les schémas curatifs par la quinine et pendant un siècle, jusqu'aux années 1930, les sels de quinine sont les seuls antipaludiques utilisés.

La quinine est très active sur les formes sévères du paludisme, mais est loin d'être l'antipaludique idéal. En effet, elle doit être utilisée le plus souvent par voie intraveineuse, ce qui limite son utilisation dans certains pays. De plus, sa courte demi-vie conduit à des administrations répétées, deux à trois fois par jour, et les surdosages entraînent des troubles cardiaques qui peuvent être graves. Des résistances sont déjà connues en Asie.



méfloquine

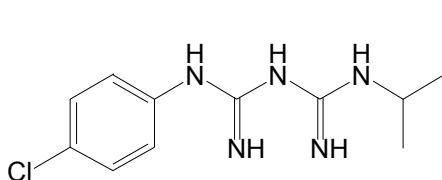


halofantrine

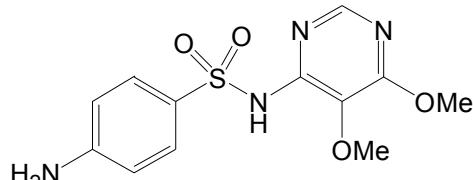
La mise sur le marché de la m&efloquine et de l'halofantrine a suscité de grands espoirs à leurs débuts. De nombreux effets secondaires limitent cependant l'utilisation de ces molécules. La m&efloquine conduit à des troubles dermatologiques, gastro-intestinaux, cardiaques ou neuro-psychiques, mais reste indispensable dans certains cas de résistance à la chloroquine. Etant donné que la m&efloquine présente deux carbones asymétriques, elle existe sous forme de diastéréoisomères. Des études [1] ont montré que les isomères (+) sont 1,69 et 1,95 fois plus actifs que les isomères (-) dans le traitement du paludisme ; cependant la m&efloquine est préparée et vendue comme sous forme de mélange racémique (+/-). Dans le cas de l'halofantrine, la différence d'activité entre les séries est négligeable [1].

- Les antifoliques et antifoliniques

Ces composés agissent sur la synthèse des acides nucléiques des parasites. Leur faible efficacité, leurs effets secondaires et la sélection rapide de souches résistantes font que ces composés sont utilisés en général en association.

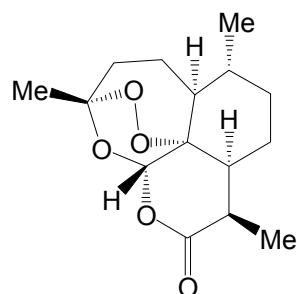


proguanil (antifolinique)



sulfadoxine (antifolique)

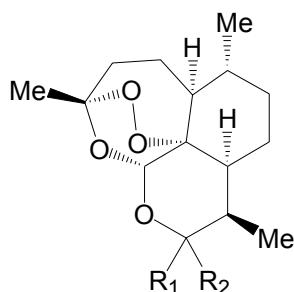
- Les dérivés de l'artémisine



artémisine

Les extraits de feuilles d'*Artemisia annua* (une armoise) sont utilisés depuis des centaines d'années en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les crises de paludisme. Ces produits naturels sont très efficaces sur les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux antipaludiques classiques. Leurs demi-vies courtes (l'élimination par l'organisme se fait en quelques heures), imposent un traitement de quelques jours ou en association. De plus, le rendement d'extraction des feuilles d'*Artemisia annua* peut être divisé par un facteur 10 ou 20 selon la région de culture, ce qui rend l'approvisionnement en artémisine aléatoire. Par ailleurs, la synthèse totale de ces molécules (artémisinine et ses analogues sémisynthétiques) est trop coûteuse pour être une voie d'accès industrielle [2].

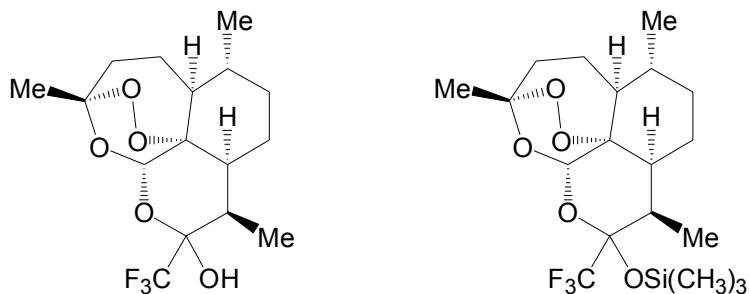
De nombreux analogues de l'artémisine ont néanmoins été synthétisés. La plupart de ces analogues ont été préparés par la réduction de la lactone, suivi de la fonctionnalisation du lactol obtenu [3, 4].



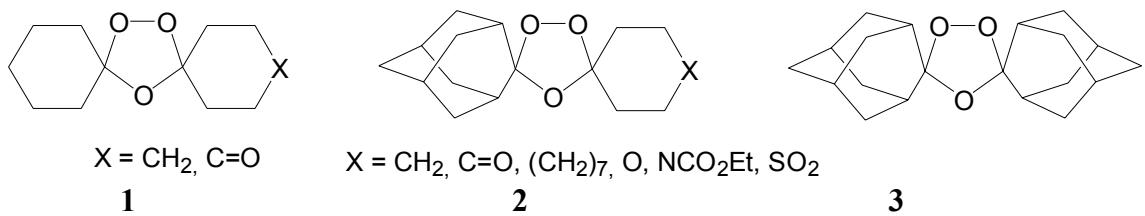
artémeter: $R_1 = H, R_2 = -OCH_3$

acide artésunique: $R_1 = H, R_2 = -OCO(CH_2)_2-COOH$

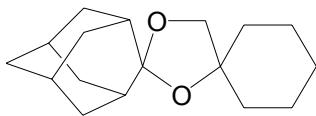
Un intérêt particulier est présenté par les dérivés contenant des substituants fluoroalkyles (la lipophilie est augmentée et de plus ils peuvent être détectés et localisés *in vivo* par des techniques d'imagerie) [5].



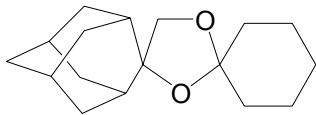
L'activité biologique de cette classe de composés est due au groupement peroxyde, susceptible de former des espèces oxygénées radicalaires. Cette observation a conduit à la recherche de 1,2,4-trioxanes actifs, plus faciles à obtenir et synthétisables à grande échelle [6]. C'est le cas des composés **1**, **2** et **3**.



Les dérivés de type **1**, qui ne possèdent pas la structure spiroadamantane, sont une à deux fois moins actifs que l'artémisinine *in vitro* et complètement inactifs *in vivo*. Il en est de même pour le dérivé **3** qui présente deux structures spiroadamantane. En considérant l'hypothèse d'une activation du fer de l'hème par les peroxydes antipaludiques, ces données laissent conclure que l'activité antipaludique disparaît lorsque le pont peroxyde est trop exposé et instable ou lorsqu'il est trop encombré et inaccessible au fer(II). Au contraire, dans le cas des composés du type **2** où d'un côté il existe une structure spiroadamantane encombrante et de l'autre une structure rigide mais moins encombrée, cela permet une interaction avec le Fe(II) et l'activité antipaludique est comparable à celle de l'artémisinine.



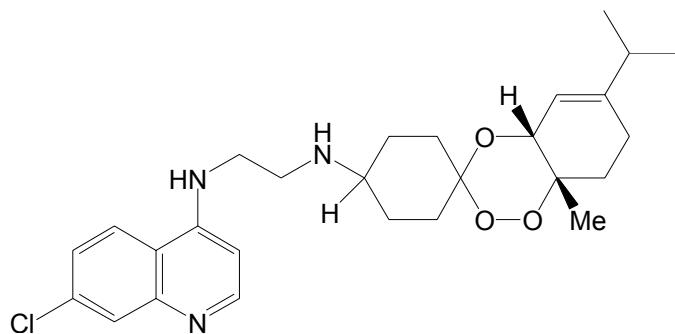
4



5

Les 1,3-dioxolanes **4** et **5**, isostères non-peroxydiques de **2** ne présentent pas d'activité antipaludique, ce qui confirme que le pont peroxydique est responsable de cette activité [6].

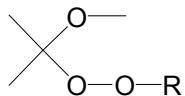
Toujours à partir du mécanisme d'action supposé de l'artémisinine, une nouvelle famille de dérivés avec activité antipaludique a été préparée : les trioxaquines. Les trioxaquines sont obtenues par l'assemblage d'un trioxane (qui possède un pouvoir alkylant) et d'une quinoline (qui permet une pénétration dans les érythrocytes infectés) [4].



trioxaquine DU1301

Les bons résultats obtenus *in vitro* et *in vivo*, la facilité de la synthèse et la non-toxicité rende DU1301 prometteur en thérapie antipaludique.

D'autres dérivés contenant le motif peroxy-acétal (percétals) ont été considérés, mais même si ces percétals acycliques présentent une certaine activité antipaludique, celle-ci reste faible par rapport à l'activité des composés polycycliques comme l'artémisine [7].



percétals

En effet les plus actifs (1/8 de l'activité de l'artémisine) sont ceux où R est un groupement dérivé du pinène. D'autres percétals substitués par des chaînes apolaires présentent des activités moyennes à bonnes. Dans le cas où R est une chaîne qui contient un groupement polaire (nitrile, ester, éther), l'activité diminue fortement [7].

1.3. Vaccins antipaludiques

En ce qui concerne les vaccins antipaludiques [8], aucun vaccin n'est aujourd'hui disponible. Une des difficultés majeures dans la mise au point d'un vaccin contre *Plasmodium* est qu'au cours de sa vie, le parasite passe par deux phases de multiplication asexuée chez l'homme dans les cellules du foie (phase hépatique), puis dans les globules rouges du sang (phase érythrocytaire) ainsi que par une phase de reproduction sexuée suivie de multiplication chez l'insecte. Chaque stade se termine par la libération d'un parasite de forme différente, donc porteur d'antigènes différents induisant des réponses immunitaires différentes, ce qui complique d'autant la mise au point d'un vaccin.

Il est théoriquement possible d'agir à différents stades du cycle parasitaire :

- au stade hépatique, avant l'infection des globules rouges : il s'agit d'empêcher le sporozoïte de pénétrer dans la cellule du foie, à l'aide d'anticorps spécifiques, et/ou de détruire le parasite au sein de cette cellule, à l'aide des cellules immunitaires.
- au stade érythrocytaire (lors de l'infection du globule rouge), deux types de vaccins sont envisagés : ceux qui empêchent le parasite d'envahir le globule rouge ou de s'y développer, et ceux nommés « vaccins anti-maladie », car ils luttent contre les pathologies induites par le parasite en inhibant la production de

messagers cellulaires tels que les cytokines (qui jouent un rôle aggravant dans l'accès palustre pernicieux).

- au stade des formes sexuées du parasite dans le sang, on tente d'obtenir un vaccin dit « altruiste » - il ne s'agit pas de protéger l'individu vacciné, mais d'empêcher la transmission du parasite au moustique. L'idée est alors d'induire chez le sujet vacciné la production d'anticorps qui perturberont le développement ultérieur des gamètes parasitaires dans le moustique, une fois que celui-ci aura ingéré ces anticorps avec le sang du sujet vacciné.

D'autres approches ont été tentées, comme le développement de souches de parasite atténuées, mais se sont jusqu'ici heurtées à diverses difficultés.

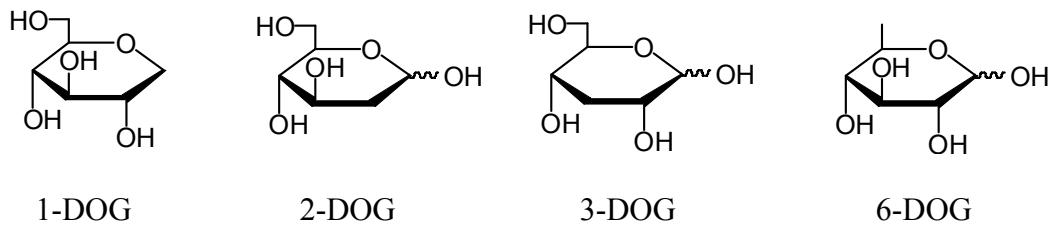
La plupart des médicaments antipaludiques ont été découverts empiriquement et leur mode d'action reste le plus souvent inconnu. De plus, comme cela a été souligné, le parasite a développé une résistance envers ces médicaments ; c'est la raison de la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, et à travers elles la possibilité de nouveaux médicaments.

1.4. Le transporteur des sucres de *Plasmodium falciparum*

Il a été observé que dans le stade asexué du parasite, celui-ci, pour pouvoir survivre et se développer, avait besoin de glucose qui se trouve être sa seule source d'énergie : il est complètement dépendant du glucose véhiculé par le sang. En effet, au contraire d'autres parasites, *Plasmodium falciparum* ne possède pas de réserves de glucose et ne possède pas non plus de systèmes enzymatiques capables d'en produire. Les études du génome de *Plasmodium falciparum* et son séquençage [9] ont permis d'établir que le parasite possède un nombre très limité de transporteurs membranaires, en particulier pour les substances organiques.

La découverte d'une protéine spécifique appelée PfHT (« *Plasmodium falciparum* Hexose Transporter »), responsable de l'«alimentation» en glucose du parasite (PfHT) [10] laisse envisager qu'elle puisse devenir une cible thérapeutique. Cette protéine est fabriquée par le parasite une fois qu'il a envahi les globules rouges. Comme des études ont montré que PfHT et Glut1 (le transporteur des sucres chez l'homme) présentent quelques différences de structure (un modèle tridimensionnel de PfHT a d'ailleurs été établi [11]), ceci laisse envisager la possibilité d'agir sur la protéine de transport du parasite (PfHT) sans toucher à celle de l'homme, par la recherche d'un inhibiteur spécifique de PfHT.

Des informations sur l'interaction entre PfHT et les hexoses ont également été obtenues par utilisation de deoxyglucoses, DOG [11]. Par cette méthode l'importance des liaisons hydrogène de diverses positions a pu être déterminée.



Il a été conclu de cette étude que les groupements hydroxyles en position 2, 5 et 6 n'étaient pas essentiels. Par contre, les oxygènes en positions 1 et 3 sont impliqués dans des interactions fortes avec PfHT. En effet l'absence de l'atome d'oxygène en ces positions conduit à une diminution de l'affinité (la constante d'affinité Ki pour 1-DOG et 3-DOG est 10 plus grande que celle du glucose). Un rôle particulier dans le transport et la reconnaissance est celui de l'oxygène en -3 du glucose. Ce dernier est en effet impliqué dans une liaison hydrogène et le 3-O-méthylglucose (3-OMG) présente une bonne affinité pour PfHT, alors que celle pour Glut1 est faible, ce qui indique l'existence d'une sélectivité.

Cette particularité de la position 3 du glucose a été confirmée en évaluant tous les dérivés O-méthylés du glucose (tableau 1). Les dérivés 2-OMG, 4-OMG présentent une

sélectivité intermédiaire, alors que les 1-OMG, 5-OMG et 6-OMG ne présentent pas de sélectivité [11, 12].

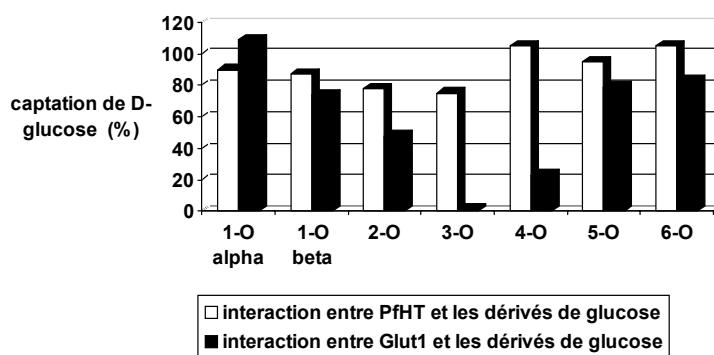
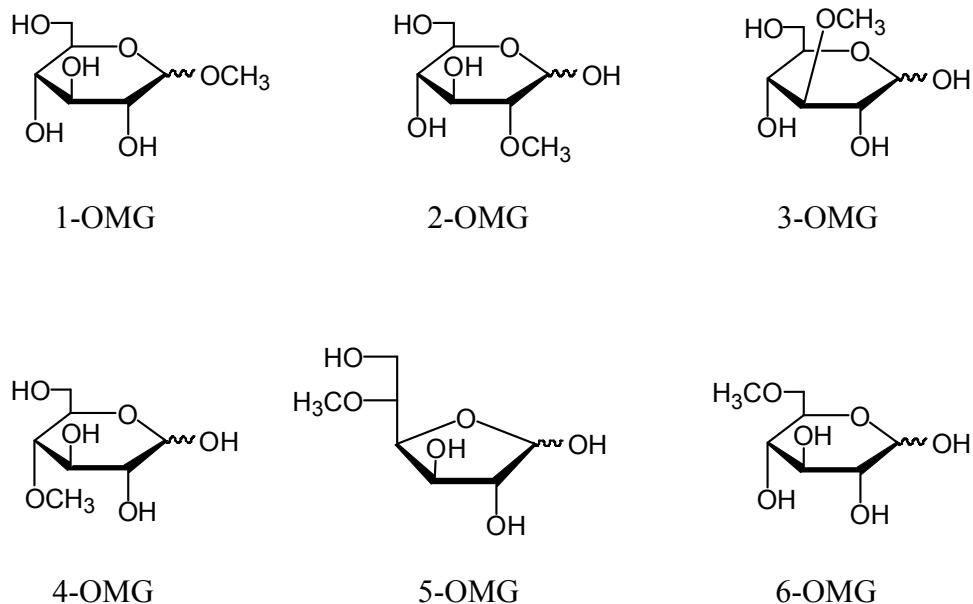


Tableau 1 : comparaison des OMG vis à vis de PfHT et Glut1

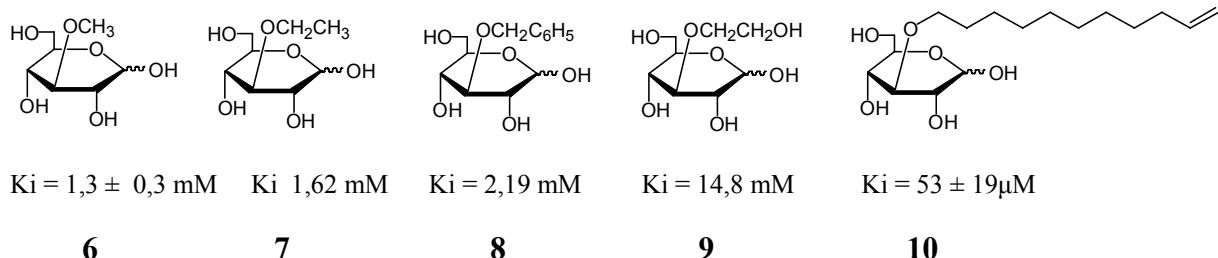
La sélectivité pour PfHT observée avec le 3-OMG a constitué le point de départ du présent travail.

Chapitre 2

Objectifs du travail

Etant donné que le 3-O-méthyl-D-glucose, **6**, présente une sélectivité pour PfHT (la protéine de transport des sucres chez *Plasmodium*) par rapport à Glut1 (la protéine de transport des sucres chez l'homme) une première série de dérivés du glucose substitués en -3 avait été préparée au laboratoire.

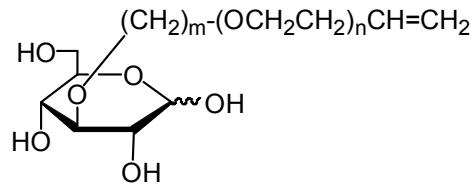
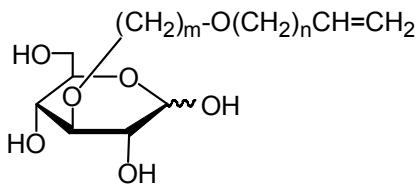
Ont ainsi été introduits des substituants tels qu'éthyle (**7**), benzyle (**8**), hydroxyéthyle (**9**) ou undecenyle (**10**) [11, 12]. Le 3-O-éthyl-D-glucose, **7**, et le 3-O-benzyl-D-glucose, **8**, présentent des propriétés inhibitrices pour la protéine de transport de sucre du parasite, mais à des concentrations élevées [11, 12], tandis que pour **9** aucune sélectivité pour la protéine du parasite n'est observée. Par contre **10** s'est trouvé inhibiteur de PfHT ($K_i = 53 \pm 19\mu M$) sans affecter Glut1 ($K_i = 3,3 \pm 0,21$ mM).



10 a alors été évalué *in vivo* sur des souris infectées et une réduction de parasitémie de 40% a pu être observée [12].

Ces travaux ont ainsi montré que des propriétés inhibitrices de PfHT et sélectives pour ce transporteur étaient présentées par **10**, dérivé O-substitué en position 3 par une longue

chaîne aliphatique insaturée en position terminale. Comme ce résultat a été obtenu par évaluation de seulement quelques dérivés du glucose substitués sur l'oxygène en -3, la première partie de notre travail a consisté à approfondir l'influence de la nature du substituant en-3; plus précisément, les aspects abordés ont concerné l'influence de la longueur de la chaîne du dérivé (celle de **10** a-t-elle une valeur optimale ?), de la présence d'une double liaison terminale sur celle-ci, ainsi que, de manière plus générale celle de sa lipophilie.



Pour ce faire, la préparation d'une série des dérivés O-substitués en position 3 par des chaînes dont la longueur et la lipophilie ont été variées a été envisagée. Ainsi, l'introduction au sein de cette chaîne d'un nombre variable d'atomes d'oxygène, ce qui doit augmenter l'hydrophilie, de même que celle des substituants perfluorés pour, au contraire, en augmenter la lipophilie a été considérée.

Ces travaux seront présentés au chapitre 3.

Une autre question a été abordée de manière indépendante : la chaîne undécenyle de **10** est-elle sur la bonne position du glucose ? Il est en effet possible que les relations structure/affinité obtenues avec les dérivés O-méthylés soient inappropriées en raison des fortes différences d'affinité observées entre le 3-OMG et **10**. En d'autres termes, si cette chaîne particulière est responsable d'une bonne affinité pour PfHT, la position -3 est-elle la meilleure ? Son introduction sur d'autres positions que l'oxygène en -3 du glucose a ainsi été envisagée afin de savoir si ce substituant undécenyle possède des propriétés intrinsèques, travaux qui seront développés au chapitre 4.

Chapitre 3

Synthèse de dérivés du glucose O-alkylés en -3

3.1. Introduction

Considérant que les quelques résultats antérieurs ont montré que la meilleure activité était présentée par **10**, dérivé substitué sur l'oxygène O-3 par une chaîne undecenyle [11], il apparaissait intéressant de connaître l'influence de la nature de cette chaîne (des noyaux aromatiques ou ferrocène ont également été introduits), de sa longueur, ainsi que de sa lipophilie (introduction d'un nombre variable d'atomes d'oxygène ou de motifs perfluorés), ce qui fait l'objet de ce chapitre.

La voie d'accès à ces composés repose sur l'alkylation du 1,2 :5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose, **11**, produit commercial présentant l'avantage d'avoir les groupements hydroxyles protégés à l'exception de l'hydroxyle en position -3. Après O-alkylation une déprotection des acétals doit ensuite permettre l'accès aux composés désirés (schéma 1).

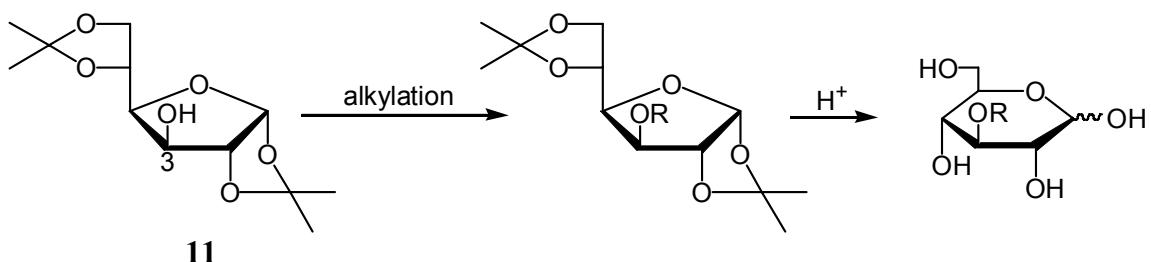


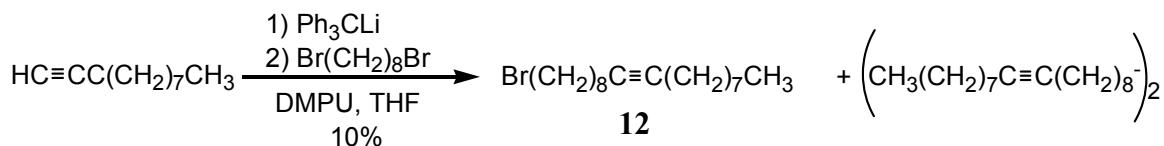
schéma 1

3.2. Préparation des agents d'alkylation

Excepté le cas de substituants alkyles ou alkenyles "simples", disponibles commercialement, il a été nécessaire de préparer les agents d'alkylation.

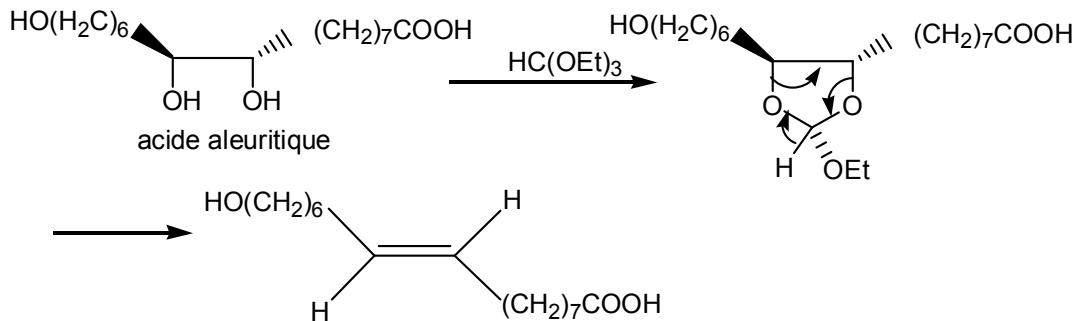
3.2.1. Chaînes carbonées unsaturées

La préparation d'un acétylénique disubstitué et bromé en position terminale repose sur une méthode précédemment utilisée dans la littérature [13] consistant à faire réagir un acétylure vrai sur un large excès d'alcane α,ω -dibromé (5 eq) de façon à minimiser l'obtention du produit de double condensation.



Pour obtenir **12** cette réaction est conduite par action d'une base forte non nucléophile, le trityl-lithium, sur le déc-1-yne, l'acétylure formé réagissant ensuite sur le 1,8-dibromo-octane (la présence de la DMPU - qui remplace maintenant le HMPA - devant éviter la formation d'agrégats). Le rendement isolé en composé pur s'est cependant révélé très faible (10 % environ), **12** s'étant révélé difficile séparer de l'excès de dibromo-octane (deux distillations et divers fractionnements ont été nécessaires). Une autre explication peut résider dans le fait que dans le travail dont nous nous sommes inspirés seul un dixième d'équivalent de DMPU utilisé (faute de frappe dans le document publié?) [13] a été utilisé et l'on peut alors s'interroger sur son rôle effectif. Quoiqu'il en soit, une quantité suffisante de **12** ayant été obtenue nous n'avons pas cherché à améliorer cette réaction.

Pour obtenir un dérivé éthylénique de grande longueur (chaîne de 16 carbones), l'acide aleuritique (produit commercial et bon-marché) a été utilisé comme matière première. Ce composé présente en effet en plus de deux fonctions terminales (alcool et acide) une fonction α -glycol en milieu de chaîne que nous avons transformée en double liaison (pouvant éventuellement être réduite). Pour ce faire la méthode présentée dans la littérature [14] propose le passage par un orthoformiate cyclique dont la décomposition permet de conserver la stéréochimie initiale.



En fait, l'établissement de la configuration de l'acide aleuritique, a présenté dans le passé, quelques difficultés puisqu'initialement la géométrie de la double liaison était considérée comme *cis* étant donnée la facilité avec laquelle un acétal de l'acide aleuritique pouvait être obtenu [15]; cependant il a ensuite été montré que ce comportement était spécifique des diols *trans*) [16]. La géométrie *trans* a ensuite été confirmée par des réactions dans lesquelles l'acide aleuritique était impliqué: ainsi par action de l'iodure de phosphonium (un diol *trans* donne une oléfine *trans*) dans l'acide acétique, un intermédiaire iodoacétate se forme qui, par hydrolyse alcaline, conduit à l'acide 16-hydroxyhexadéc-9-enoïque *trans*. Il en a été déduit que l'intermédiaire iodoacétate était *erythro* et donc que l'acide aleuritique était *thréo* (la formation de l'iodoacétate implique une inversion) [17] (schéma 2).

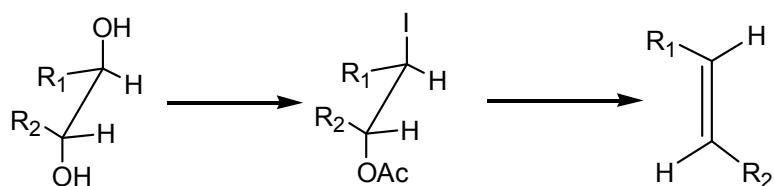
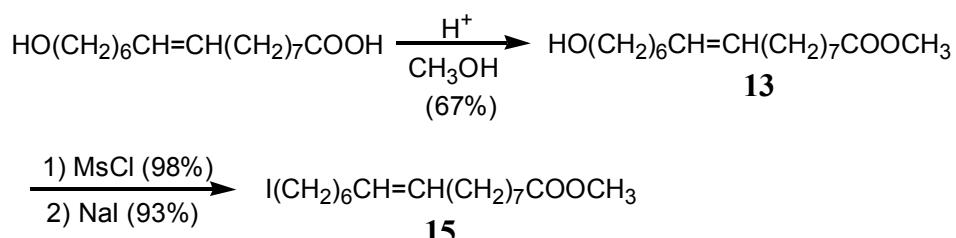


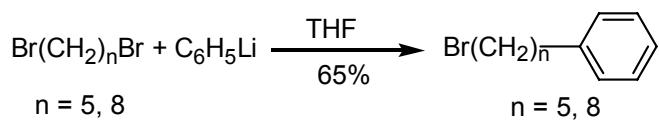
schéma 2

Après avoir obtenu l’oléfine, de configuration *E*, l’étape suivante consiste en une esterification du groupement acide par le méthanol pour obtenir **13**. Ceci est suivi de la transformation de la fonction alcool en iodure **15** ($\delta \text{CH}_2 = 7,2$ ppm), *via* le mésylate correspondant : **14**.



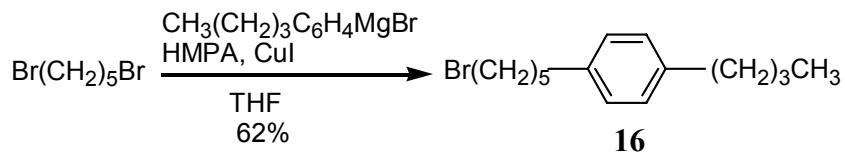
3.2.2. Systèmes aromatiques

Il s’agit de préparer des dérivés benzéniques porteurs d’une chaîne halogénée à leur extrémité. Le 1-bromo-5-phényl pentane et le 1-bromo-8-phényl octane, ont été obtenus comme décrit dans la littérature pour des produits semblables, à partir des dérivés dibromés et du phényl-lithium [18].



L'utilisation du phényllithium comme organométallique est justifiée par le fait que les organolithiens sont plus nucléophiles et plus réactifs que des organomagnésiens. Un excès de dibromure (2,5eq) doit être utilisé pour obtenir le dérivé monosubstitué comme produit principal (des produits secondaires provenant de réactions de couplage de type Wurtz sont aussi obtenus). La méthode habituelle pour isoler le composé désiré consiste en une distillation.

Un dérivé contenant un noyau aromatique en milieu de chaîne, **16**, a été préparé par formation d'un organomagnésien à partir du 1-bromo-4-butyl-benzène, suivi de couplage avec le 1,5-dibromopentane en présence de CuI catalytique et de HMPA [19]. Il a été montré dans la littérature que l'utilisation d'iodure de cuivre comme catalyseur est essentielle pour obtenir un rendement acceptable en produit désiré. Un ajout de HMPA est aussi nécessaire pour dissoudre le bromure de cuivre (le rapport THF/HMPA recommandé est de 12/1). Dans notre cas le rendement obtenu a été de l'ordre de 60%, des réactions secondaires (des produits de réaction Kharasch, des produits de couplage), se produisant également.



3.2.3. Dérivés du ferrocène

Des substituants comportant un noyau ferrocène ont été considérés (d'autres dérivés contenant du ferrocène et présentant une activité antipaludique sont décrits dans la littérature [20, 21, 22], ce qui a conduit à la préparation d'un ferrocène (abrévié Fc) porteur d'une chaîne alkyl ω -halogénée. Ceci a été conduit (schéma 3) à partir d'un acide ω -bromé. Dans

une première étape le chlorure d'acide obtenu de manière classique [23], est mis à réagir avec le ferrocène, par acylation de type Friedel-Crafts en utilisant comme catalyseur le chlorure d'aluminium ce qui conduit aux ferrocenyl cétones. Par réduction de **17** et **18**, on obtient ensuite les bromoalkylferrocènes **19** et **20** respectivement.

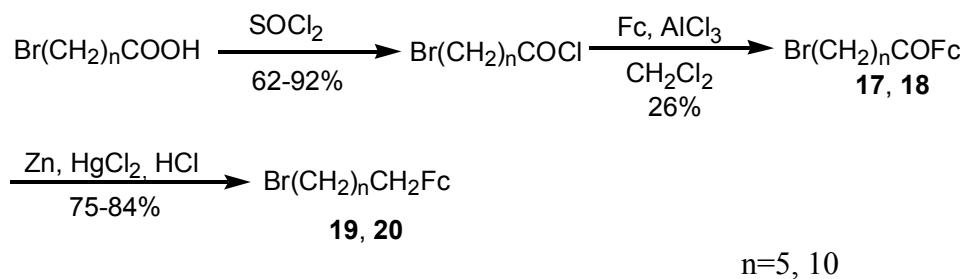
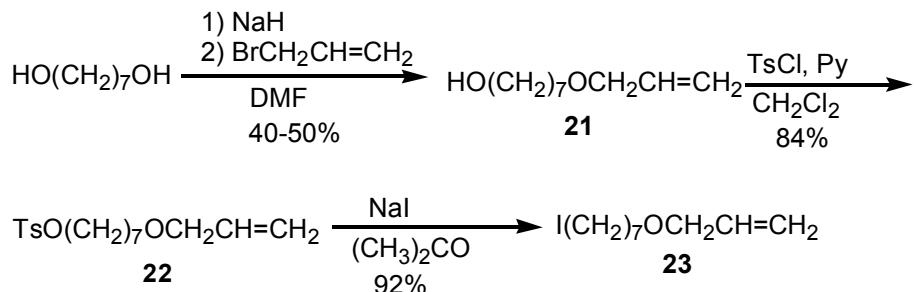


schéma 3

Les méthodes proposées dans la littérature pour réaliser cette réduction dans le cas de produits semblables utilisent le système Zn/Hg dans du toluène/HCl ou $(n\text{Bu})_4\text{NBH}_4/\text{ZnCl}_2$ dans du dichlorométhane [24]; la réduction de Clemmensen a été ici utilisée.

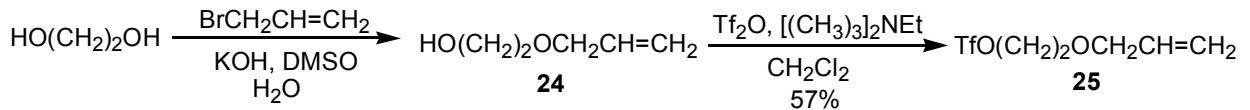
3.2.4. Agents alkylants comportant un atome d'oxygène au sein de la chaîne

Le premier agent alkylant de ce type , constitué d'un motif allyloxy terminal, est aisément obtenu par désymétrisation du 1,7-heptanediol. Celle-ci est effectuée en utilisant le bromure d'allyle en présence d'hydrure de sodium dans le DMF, des exemples semblables existant dans la littérature [25]. On observe qu'en utilisant le diol et le bromure dans un rapport de 1/1 on obtient préférentiellement le produit monosubstitué **21** avec des rendements de l'ordre de 40-50%. Le tosylate correspondant **22** est transformé de manière conventionnelle en iodure **23** (déplacement caractéristique du méthyle porteur de l'iode ($\delta_{\text{CH}_2\text{I}} = 6,6 \text{ ppm}$) en RMN de ^{13}C).



Le second agent alkylant, **25**, est du type X-CH₂-CH₂-O-R. D'après les données de la littérature [26] lorsque X est un atome d'iode, ce motif présente une grande stabilité. Ceci a été expliqué par la stabilisation de la liaison C-X à cause de l'existence d'un dipôle adjacent (C-O) qui n'est pas de nature à favoriser une réaction de type S_N2 [27]. Ceci nous a conduit dans ce cas à envisager pour la réaction d'alkylation un meilleur groupe partant qu'un iodure, en l'occurrence un triflate.

Ainsi, de manière analogue au 1,7-heptanediol, la désymétrisation de l'éthylène glycol, réaction décrite dans la littérature [28] conduit au dérivé monoallylé **24**, qui est ensuite transformé en triflate **25** [29, 30].

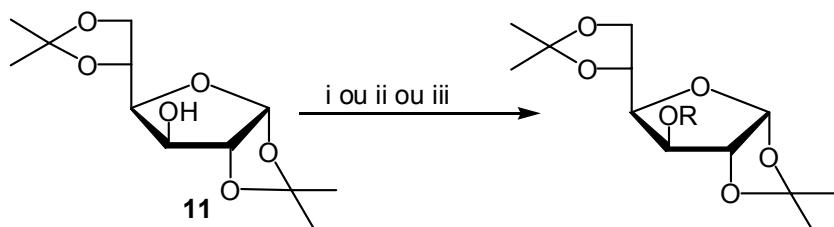


L'utilisation de la base de Huning à la place des bases (triéthylamine, pyridine) habituellement utilisées lors des sulfonations évite le déplacement *in situ* du triflate par cette base non nucléophile. Bien que les triflates soient des composés souvent instables, **25** est stable, ceci vraisemblablement en raison de la présence de l'oxygène en β et donc d'un dipôle adjacent. **25** se caractérise par l'existence en RMN de ^1H d'un triplet correspondant aux hydrogènes liés au carbone voisin du groupement triflate ($\delta = 4,6$ ppm).

3.3. O-alkylation du diacétone glucose

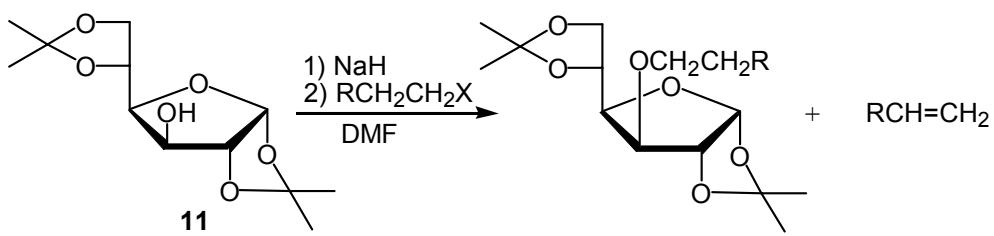
Dans ce paragraphe sont présentées les réactions d'alkylation.

L'introduction de substituants alkyles en position 3 du glucose a été déjà effectuée de nombreuses fois dans la littérature [31, 32, 33, 34, 35] suivant divers procédés. De manière générale ces dérivés ont été obtenus par formation de l'oxoanion en utilisant l'hydrure de sodium, suivie de réaction sur un halogénure dans un solvant polaire (O-alkylation de Williamson), mais les rendements obtenus sont médiocres. Une variante utilise un système biphasique en présence d'un agent de transfert de phase tel que le bromure de tetrabutylammonium [34]. Une autre implique la formation d'un sel d'argent par action de l'oxyde d'argent [31, 32].



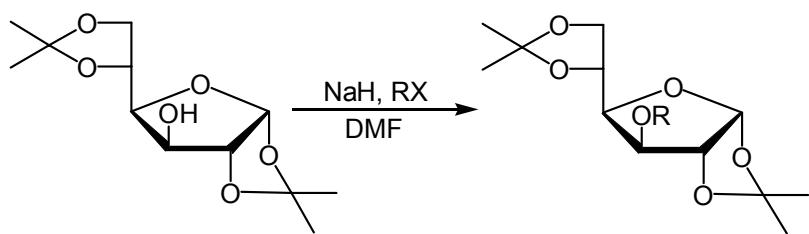
- i : NaH, RX, DMF (THF, DMSO)
- ii : NaOHaq, $[CH_3(CH_2)_3]_4NBr$, RX, hexane
- iii : Ag_2O , RX, CH_3CN

Pour notre projet des O-alkylations ont d'abord été réalisées avec des chaînes aliphatiques saturées ($-C_{14}H_{29}$, $-C_{18}H_{37}$, $-C_{20}H_{41}$) selon les données de la littérature [33]. Par action de l'hydrure de sodium en excès (1,5 eq) et du dérivé halogéné également en excès (1,5 eq), les rendements obtenus sont cependant faibles car parallèlement à la réaction d'O-alkylation souhaitée on observe une réaction d'élimination de l'halogénure pour conduire à l'alcène correspondant.



Des variations de solvant (DMF, THF, DMSO), de la température de réaction (température ambiante→50°C) et de la durée (12→48 heures) ou l'application d'autres conditions (oxyde d'argent, réaction à transfert de phase) n'ont pas apporté de meilleurs rendements. Cependant, si l'on diminue la quantité d'hydrure de sodium à 1,1 eq afin d'éviter la formation du produit d'élimination du dérivé halogéné on peut obtenir des rendements acceptables (65-70%).

Ayant établi des conditions de O-alkylation sur le composé 11 (voie i, p. 30), ceci a permis de préparer les dérivés comportant une chaîne aliphatique **26**, **27**, **28**, ainsi que ceux présentés dans le tableau 2.



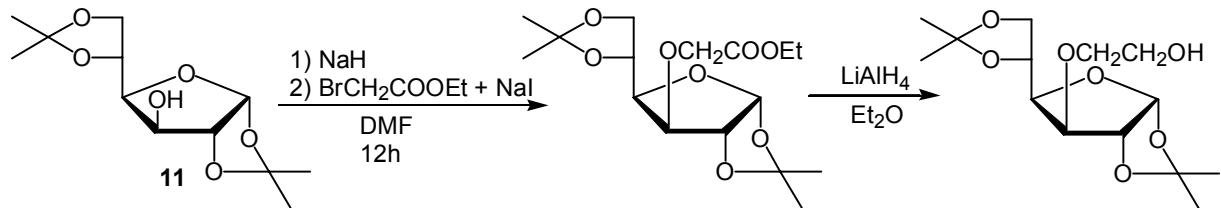
Dérivé	R	Rendement (%)
26	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	37
27	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	68
28	-(CH ₂) ₁₉ CH ₃	63
29	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	60
30	-(CH ₂) ₇ OCH ₂ CH=CH ₂	20
31	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₇ CH=CH ₂	30
32	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	20
33	-(CH ₂) ₈ C≡C(CH ₂) ₇ CH ₃	7
34	-(CH ₂) ₆ CH=CH(CH ₂) ₇ COOCH ₃	15
35	-(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	20
36	-(CH ₂) ₈ C ₆ H ₅	9
37	-(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ (CH ₂) ₃ CH ₃	47
38	-(CH ₂) ₆ Fc	18
39	-(CH ₂) ₁₁ Fc	54

Tableau 2

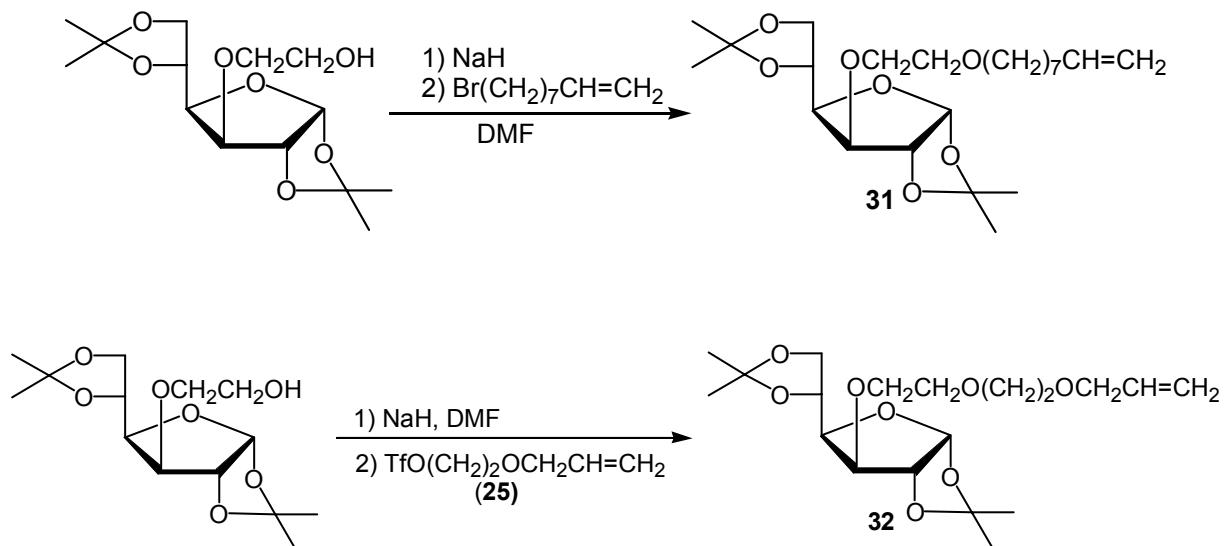
Le tableau 2 rassemble les résultats obtenus, les rendements quelquefois faibles résultant de la difficulté de purification du dérivé désiré.

Dans le cas particulier de **31** et **32** on utilise un dérivé du glucose qui comporte en -3 une fonction hydroxyéthyle. Celui-ci est obtenu à partir de **11** après alkylation par le bromoacétate d'éthyle ou de méthyle [36, 37, 38, 39]. Les rendements sont faibles, mais en

formant *in situ* l'iodure correspondant, on obtient au laboratoire des rendements acceptables (65%) [40]. L'ester est ensuite réduit en alcool [41].



Cet alcool est ensuite alkylé soit par le 9-bromo-non-1-ène pour donner **31** soit par **25** ce qui conduit à **32**.

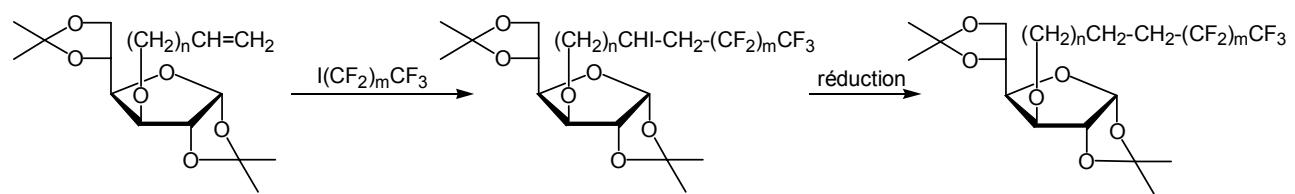


3.4. Préparation de dérivés comportant une chaîne perfluorée

Il a été montré dans la littérature [42] que les propriétés physiques et chimiques d'une chaîne perfluorée diffèrent de celles d'une chaîne hydrocarbonée en raison des propriétés de

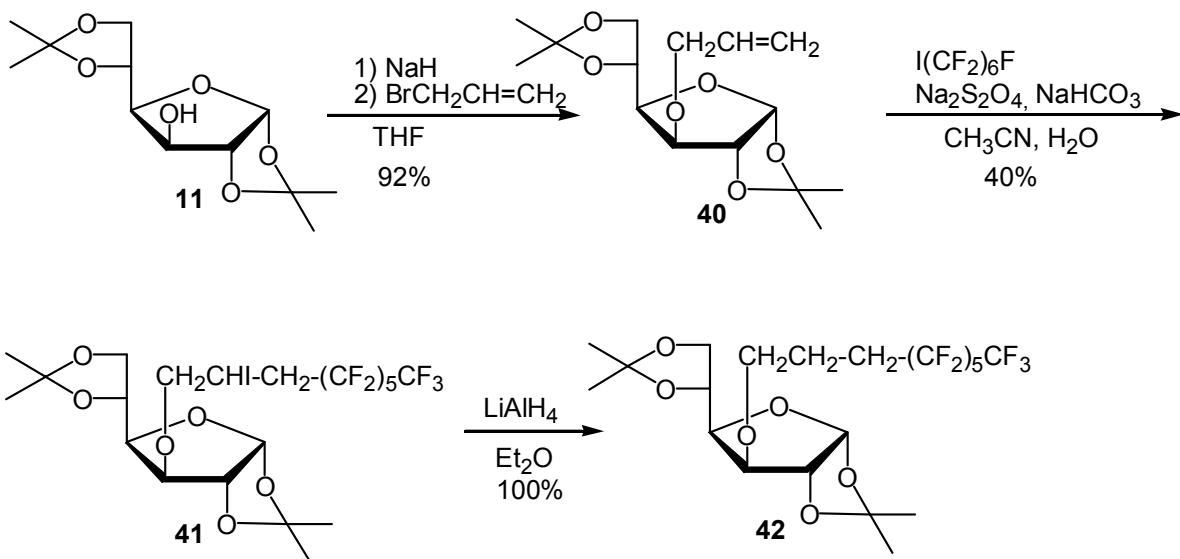
l'atome de fluor qui, par rapport à l'atome d'hydrogène, possède un volume atomique plus grand ainsi qu'une électronégativité plus élevée. De ce fait, lorsque l'on compare des chaînes hydrocarbonées et des chaînes perfluorées de même longueur, ces dernières sont plus hydrophobes et présentent des conformations en forme d'hélice (alors que les chaînes hydrocarbonées ont une conformation planaire en zigzag), ce qui a conduit à la préparation de sucres porteurs de chaînes perfluorées afin de les rendre hydrophobes [43, 44].

Nous avons pour notre part envisagé la synthèse de composés substitués par de telles chaînes perfluorées à partir de chaînes alkyles comportant une double liaison terminale.



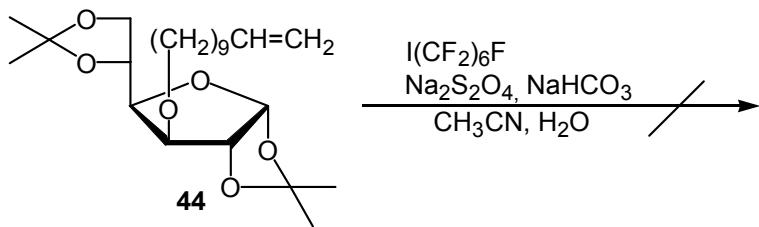
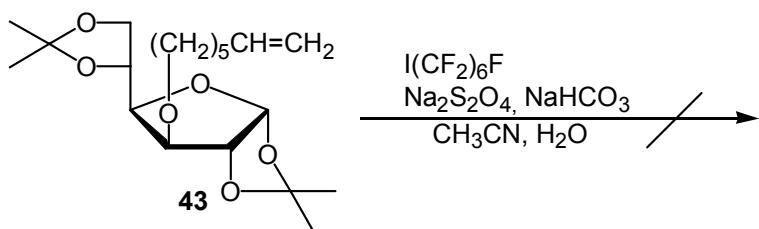
En effet l'addition d'iodures de perfluoroalkyles sur des doubles liaisons permet d'introduire de fragments perfluoroalkyles, réaction radicalaire qui peut être initiée par thermolyse, photolyse ou action de peroxydes [45].

Pour la préparation de **41** on utilise le dérivé allylé **40** préparé selon la littérature [46] par O-alkylation de Williamson de **11**. Sur **41** on réalise alors l'addition d'un iodure perfluoré [47], en utilisant comme initiateur le dithionite de sodium.

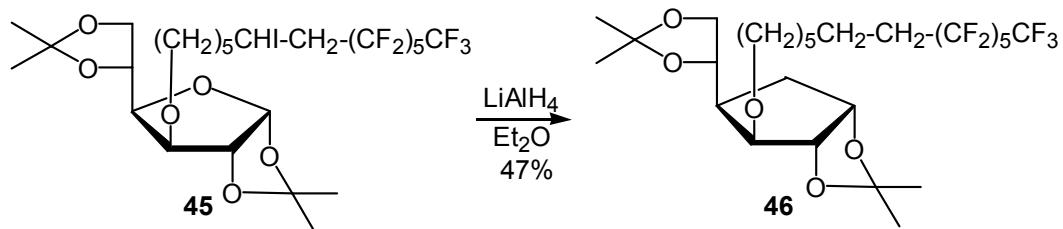
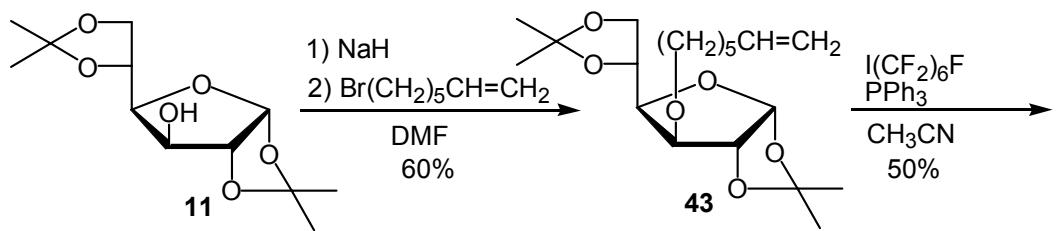


La réduction de la liaison carbone-iode peut ensuite être conduite selon diverses méthodes : hydrogénéation catalytique [47, 48, 49] action du zinc en milieu acide [50], ou réduction par le borohydrure de sodium [51]. Dans le cas présent, en utilisant la réduction par l'hydrogène le rendement obtenu a été très faible. Une autre méthode propose l'utilisation de Bu_3SnH [52] et dans ces conditions nous avons obtenu le produit souhaité, toutefois difficile à séparer de l'excès de Bu_3SnH . Par contre, par réduction avec LiAlH_4 [48], le produit désiré, **42**, est obtenu de manière quantitative.

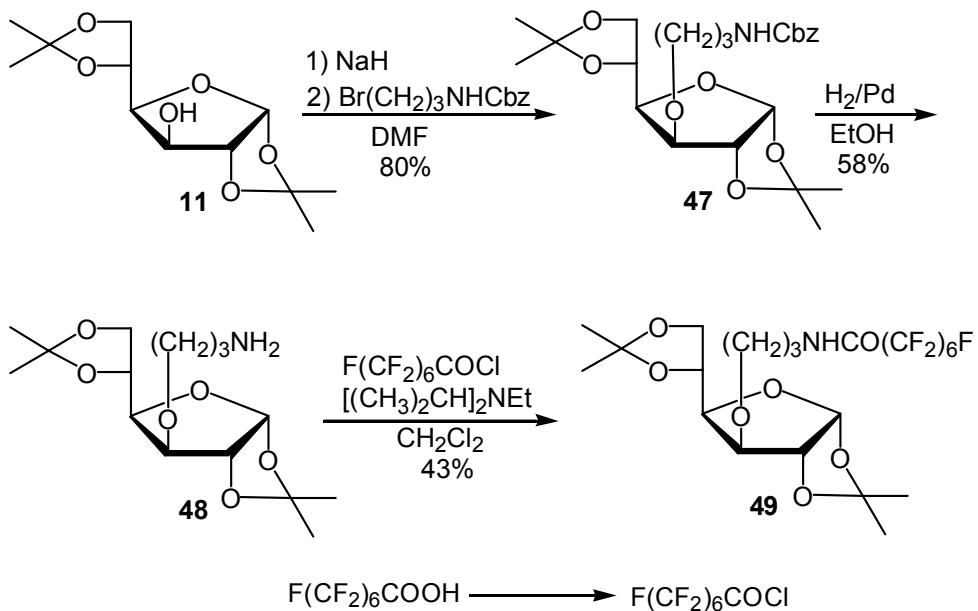
Afin de varier la longueur de la chaîne des composés perfluorés, l'addition du même iodure perfluoré, mais cette fois sur **43**, a été envisagée. Pour réaliser l'addition de l'iodure perfluoré sur ce composé la même méthode que précédemment a été appliquée, toutefois sans résultat probant. Il en est de même avec un autre dérivé comportant une chaîne plus longue, **45**, ce qui laisserait entendre que la position de la double liaison par rapport à l'atome d'oxygène a un rôle important dans la réaction d'addition.



En utilisant un autre initiateur, AIBN [53, 54] ou PPh₃ [45] le dérivé perfluoré **45** a toutefois pu être obtenu avec des rendements moyens. La réduction de la liaison carbone-iode a été ensuite réalisée par LiAlH₄ pour donner **46**.



Un dérivé d'un autre type avec une chaîne perfluorée reliée par un groupement amide a également été préparé.

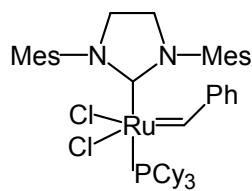


Pour obtenir **49**, on fait réagir le chlorure d'acide (préparé à partir de l'acide perfluoroheptanoïque) sur **48** [55]. Ce dernier est obtenu par réduction de **47**, lui-même obtenu par O-alkylation de **11** par un bromure qui contient une fonction amine protégée.

3.5. Préparation de sucres « dimères »

Considérant le fait que le dérivé présentant jusqu'ici la meilleure activité est celui comportant une chaîne avec 11 atomes de carbone et une double liaison terminale, nous avons préparé un « dimère » de ce composé.

Dans une première étape on prépare **10** par la méthode habituelle (alkylation de Williamson de **11** par le bromure d'undécényle) et le dimère **50** est obtenu par une réaction de métathèse croisée en utilisant le catalyseur de Grubbs type II. La métathèse [56, 57] est une réaction très utilisée pour former de nouvelles liaisons carbone-carbone et elle rencontre un vif succès d'une part parce qu'elle relève du concept de « atom-economy » et d'autre part parce qu'elle s'accorde bien avec la présence de fonctions très variées.



catalyseur de Grubbs type II

Le principe du mécanisme couramment proposé de la réaction de métathèse est présenté dans le schéma 4 :

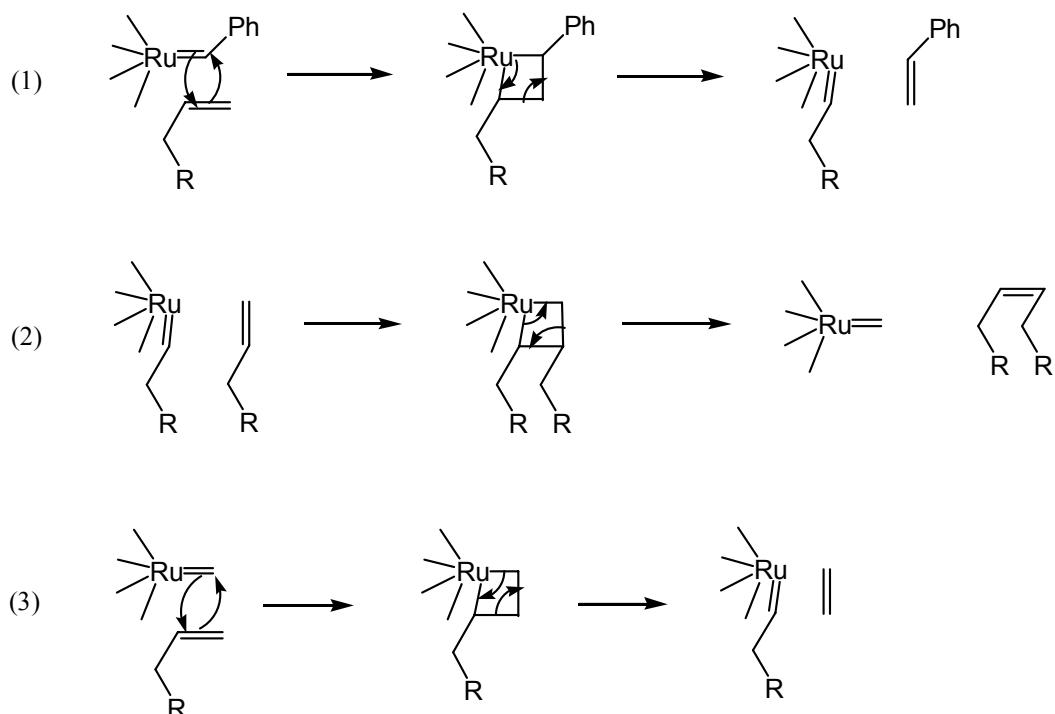
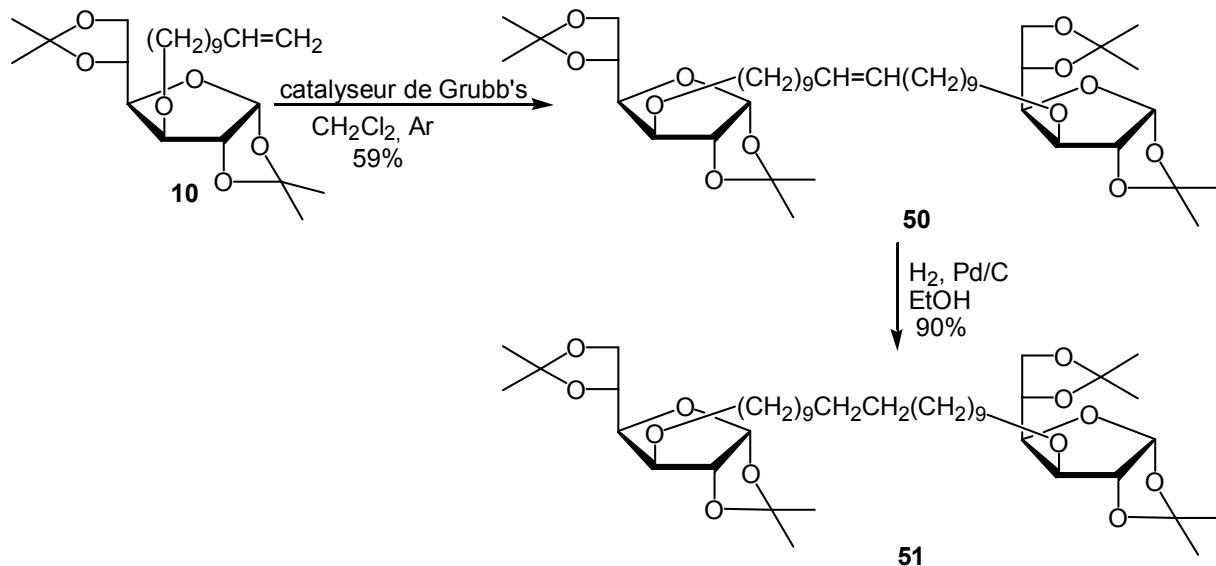


schéma 4 : mécanisme proposé de la métathèse

Le complexe de Grubbs s'additionne sur une molécule d'alcène (addition [2+2]) pour former un métallocyclobutane, dont l'évolution conduit à un nouveau complexe et à du styrène (1). Une seconde addition [2+2] s'effectue ensuite entre ce nouveau complexe et l'alcène devant réagir pour conduire ensuite au produit (2). L'équation (3) montre comment l'espèce active est régénérée, le cycle étant catalytique.

Ainsi, après cette réaction de métathèse de **10**, on obtient **50** avec un rendement satisfaisant, le dimère saturé **51** étant obtenu par hydrogénéation de la double liaison.



La configuration de la double liaison du « dimère » **50** devrait pouvoir être déterminée par la valeur de la constante de couplage J_{AB} puisqu'elle diffère dans les géométries *E* et *Z* (figure 1).



figure 1

Pour ce faire, en raison de la symétrie de **50**, on considère alors le système de spins ABMXX' dans lequel M est un atome de ^{13}C . En effet, comme le ^{13}C a une abondance naturelle de l'ordre de 1%, environ 2% de **50** sera un composé où un atome de ^{13}C de la double liaison est voisin d'un atome de ^{12}C (voir figure 2) ce qui induit alors une disymétrie. En raison du grand couplage J_{AX} , ce système de spins (habituellement appelé « raie satellite ») dans les spectres de RMN de ^1H) se dégage du système principal et en permet l'observation.

La figure 2 montre le spectre observé ainsi que des simulations des systèmes de spins correspondants aux géométries *E* et *Z*, ce qui permet de déduire que la configuration de la double liaison de **50**

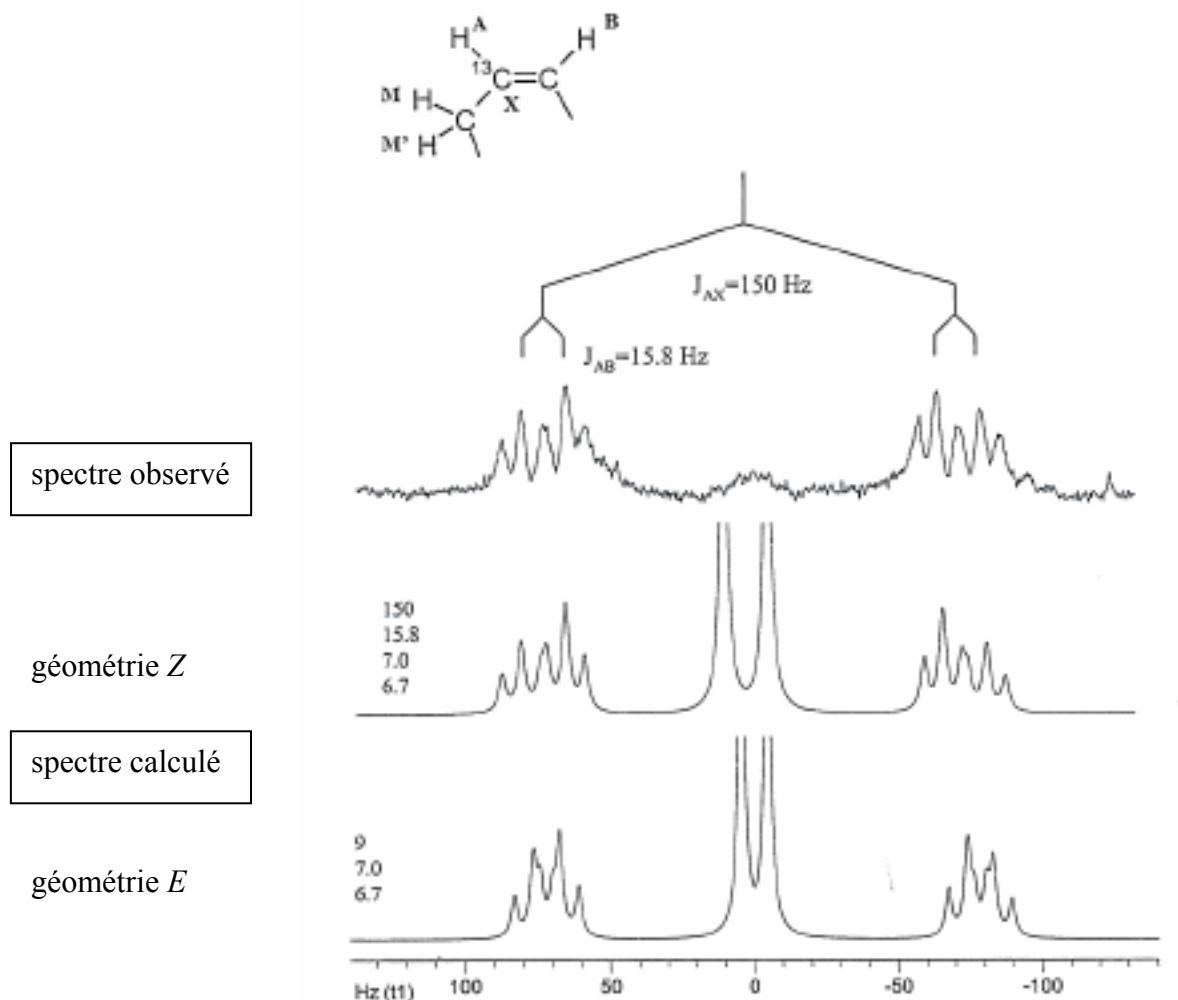
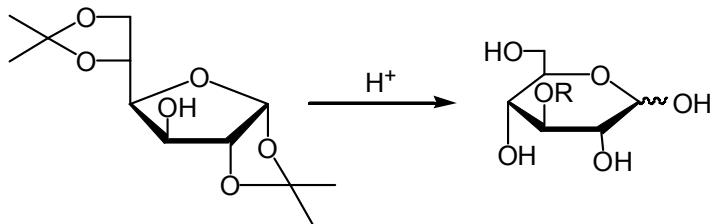


figure 2

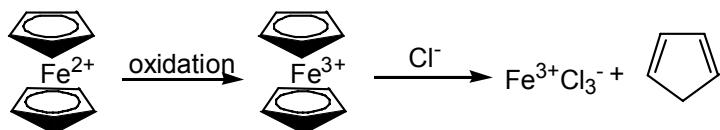
3.6. Déprotection des acétals

L'étape finale, la déprotection des acétals, est effectuée en milieu acide. La méthode la plus souvent appliquée consiste en l'utilisation de l'acide chlorhydrique dans du méthanol ou du dioxane comme solvant. Ce dernier est préférable pour éviter la formation de glycosides car dans certains cas elle a été observée. A la fin de la réaction le pH de la solution est ramené

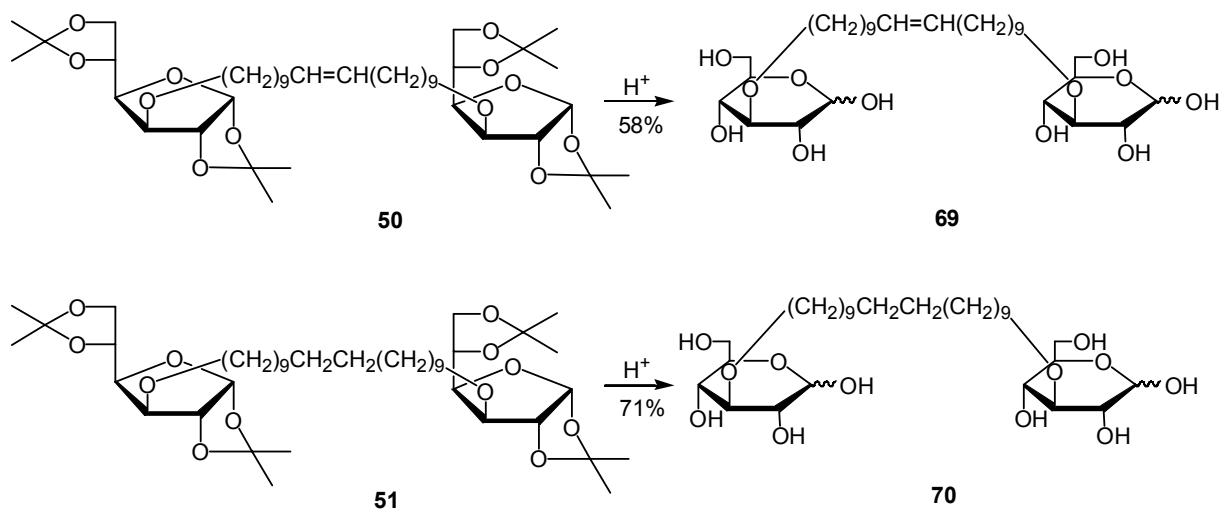
à 7,0 avec de la soude diluée, puis une extraction à l'éther est réalisée. Le produit se retrouve soit en phase organique, soit en phase aqueuse, en fonction de la lipophilie de la chaîne.



Un problème particulier se pose dans le cas des dérivés contenant une chaîne avec un motif ferrocène. Lorsqu'on réalise la déprotection avec l'acide chlorhydrique le noyau ferrocène est dégradé. Cette fonction se trouve en effet instable en présence de l'oxygène qui se trouve dans le milieu réactionnel, le Fe^{2+} étant transformé en Fe^{3+} qui sera alors coordonné par l'anion chlorure (anion coordinant favorisant la dégradation du ferrocène).



La solution à ce problème a constitué à utiliser l'acide para-toluène-sulfonique (dont l'anion est moins coordinant) et de travailler sous atmosphère inerte dans du dioxane dégazé.



dérivé	R	Rendement (%)
52	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	98
53	- (CH ₂) ₁₇ CH ₃	92
54	- (CH ₂) ₁₉ CH ₃	68
55	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	55
56	-(CH ₂) ₇ OCH ₂ CH=CH ₂	92
57	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₇ CH=CH ₂	90
58	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	86
59	-(CH ₂) ₈ C≡C(CH ₂) ₇ CH ₃	78
60	-(CH ₂) ₆ CH=CH(CH ₂) ₇ COOCH ₃	90
61	-(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	43
62	-(CH ₂) ₈ C ₆ H ₅	12
63	-(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ (CH ₂) ₃ CH ₃	32
64	-(CH ₂) ₆ Fc	95
65	-(CH ₂) ₁₁ Fc	84
66	-(CH ₂) ₃ (CF ₂) ₅ CF ₃	72
67	-(CH ₂) ₇ (CF ₂) ₅ CF ₃	33
68	-(CH ₂) ₃ NHCO(CF ₂) ₅ CF ₃	88
69	Dimère insaturé	58
70	Dimère saturé	71

Tableau 3

Le tableau 3 présente les rendements obtenus après déprotection ; les rendements sont parfois moyens, en raison de la difficulté de purification de ces composés souvent amphiphiles, mais il était essentiel de s'assurer d'une pureté satisfaisante des composés

obtenus, ceux-ci devant être soumis à une évaluation biologique (en l'occurrence leur interaction avec PfHT).

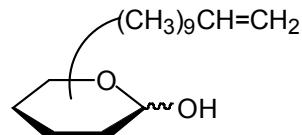
Chapitre 4

Dérivés C-alkylés en position 3

Dérivés O- et C-alkylés en positions 1, 2, 4, 5, 6

4.1. Introduction

Comme cela a été présenté au chapitre 2, un autre aspect du présent travail a consisté à placer la chaîne undécenyle sur les autres positions du glucose afin de pouvoir établir si l'une d'entre elles ne présentait pas des avantages par rapport au composé **10**.



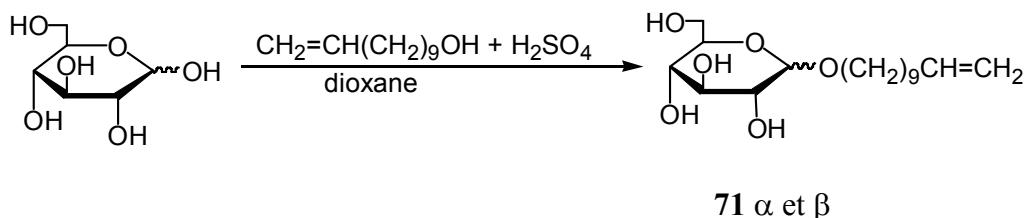
Dans le cas des dérivés C-alkylés tous les groupements hydroxyyles du sucre sont alors conservés.

4.2. Position 1

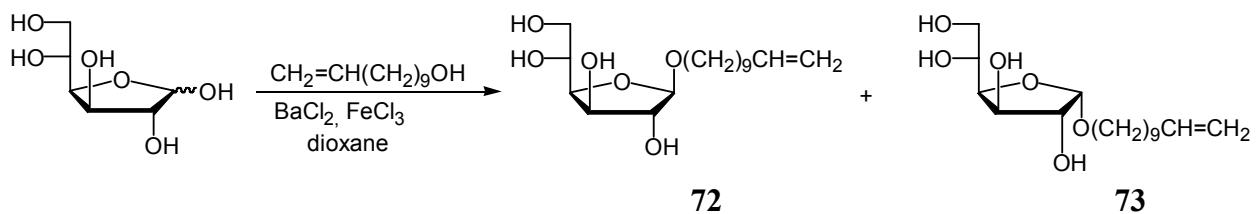
4.2.1. Préparation des dérivés O-substitués

Les quatre dérivés O-substitués en position 1 (α et β furanosides ainsi que α et β pyranosides) ont été préparés au laboratoire (P.-M. Léo).

Les deux anomères de la forme pyranose, **71**, ont été obtenus par la méthode de Fischer qui consiste en une glycosidation du D-glucose par l'undécénol [58] ; ceci conduit aux deux formes pyranose, α et β , la difficulté principale consistant en leur séparation.



Les formes furanosides sont, quant à elles, obtenues par acétalation en présence de chlorure ferrique ce qui permet de déplacer l'équilibre entre les formes furanoses et pyranoses vers les premières, la présence de BaCl₂ favorisant de plus l'anomère β [59].



Les deux anomères furanosides **72** et **73** sont ensuite séparés par chromatographie.

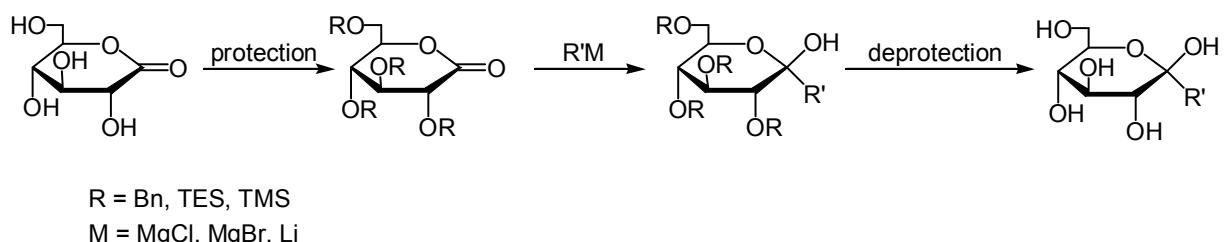
4.2.2. Préparation du dérivé C-substitué

De manière générale, la préparation de C-glycosides, caractérisés par l'existence d'une liaison carbone-carbone sur la position anomérique, présente un grand intérêt en raison de la possibilité de synthétiser des produits naturels complexes à partir de ces dérivés [60, 61].

Il existe diverses méthodes pour obtenir des C-glycosides : la méthode la plus fréquente consiste en une attaque nucléophile du carbone anomérique rendu électrophile par formation de dérivés tels qu'halogénures, imidates, glycals ou lactones, les nucléophiles utilisés pouvant être des éthers d'énols silylés, alcènes, allylsilanes, allylstannanes ou des

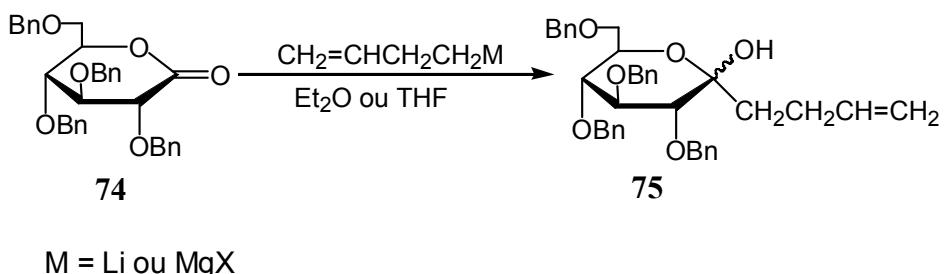
organométalliques tels que des réactifs de Grignard, organolithiens, organocuprates ou organoaluminates. Des procédés récents utilisant des métaux de transition (palladium, manganèse, rhodium et cobalt) ont également été développés (une revue de ces méthodes est présentée par Postema [62]).

Un précurseur de dérivés C-1 substitués en série glucose est la glucopyrano-1,5-lactone dont on protège les groupements hydroxyles de différentes manières [63] avant réaction avec des organométalliques.

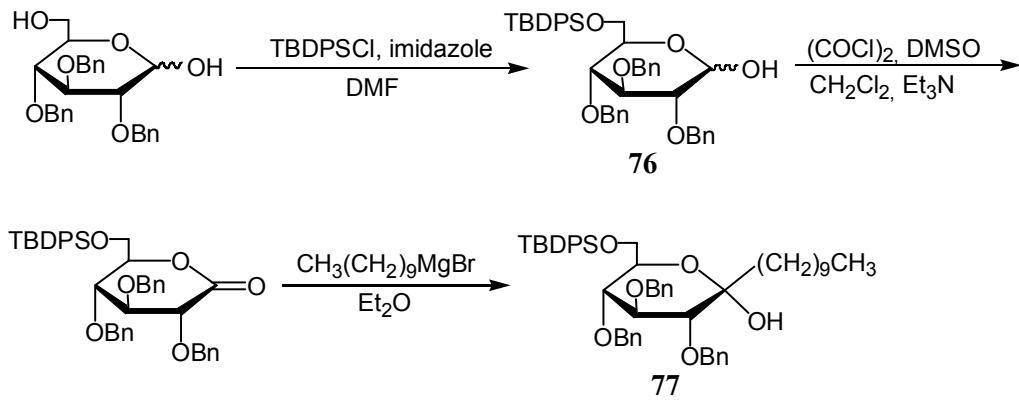


A titre d'exemple on trouve dans la littérature l'addition d'un organomagnésien sur la lactone **74**, dont les hydroxyles ont été protégés sous forme d'éthers de benzyles [64, 65].

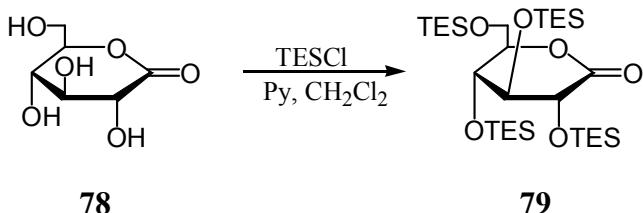
Un autre exemple est représenté par l'addition du bromure de 3-butène-1-yl-magnésium, ou du lithien correspondant, sur **74** ce qui donne **75** [66].



De la même manière, **76**, obtenu par silylation du 2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranose suivie d'oxydation, conduit au cétose **77** après addition d'un organomagnésien [67].

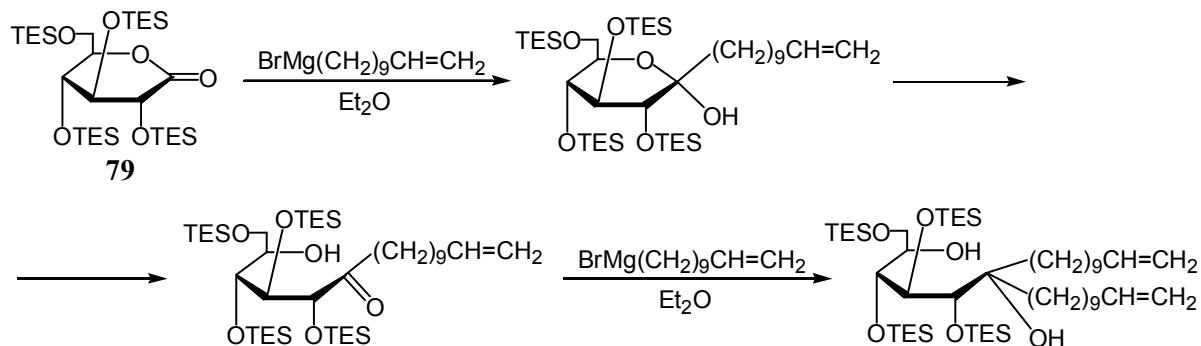


Dans les exemples présentés l'étape finale consiste en la déprotection des groupements benzyles par hydrogénéation, mais dans le cas qui nous intéresse, l'utilisation du groupe benzyle imposerait une méthode de déprotection qui n'affecterait pas la double liaison présente sur la chaîne que l'on veut greffer. C'est la raison pour laquelle lui ont été préférés des éthers de triéthylsilyles comme groupes protecteurs.

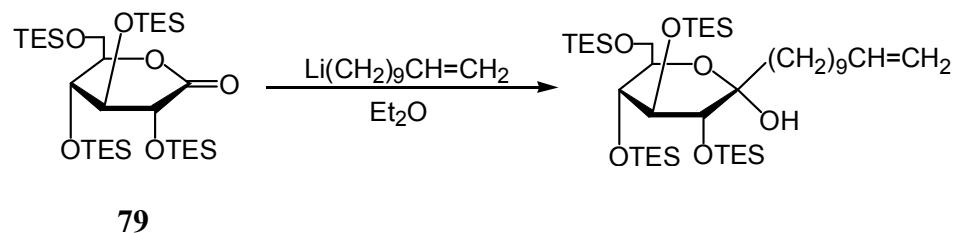


Cette protection est réalisée de manière classique par action du chlorure de triéthylsilyle sur **78** [63], ce qui conduit à **79**.

L'étape suivante consiste en l'addition d'un organométallique sur le groupement carbonyle : lorsqu'on utilise un organomagnésien on obtient un mélange difficile à purifier dans lequel la présence du produit de double condensation, issu d'une deuxième addition de l'organomagnésien est vraisemblable.

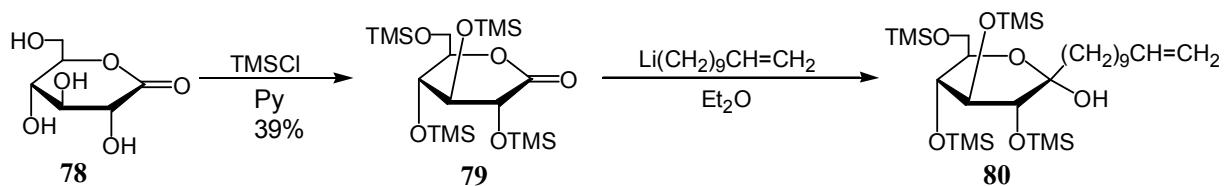


Par contre, par utilisation d'un organolithien [67], obtenu par action du *tert*-butyllithium sur le bromure d'undécenyle, le produit de condensation est obtenu. Celui-ci est observé sous forme d'un seul anomère auquel la configuration α a été attribuée. En effet les données de la littérature [65] montrent que dans ce type de réaction la formation de l'isomère α est favorisée (informations obtenues par des expériences NOESY qui montrent des corrélations entre H-2 et le CH₂ lié au carbone anomérique).

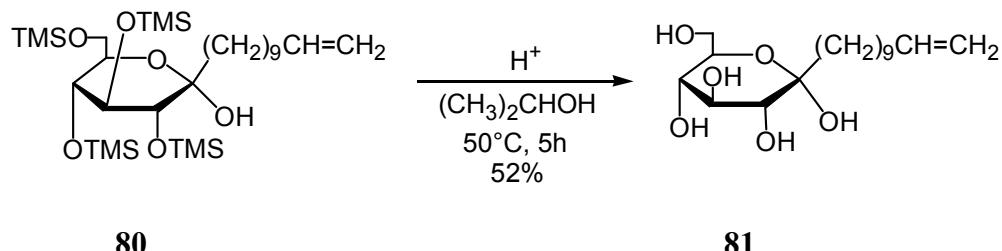


L'étape finale consiste en la déprotection des groupements triéthylsilyles, habituellement réalisée par action d'un anion fluorure (qui possède une grande affinité pour l'atome de silicium). Cependant, dans notre cas, bien que le produit de départ soit consommé, on retrouve plusieurs signaux en ¹H RMN correspondant aux groupements triéthylsilyles, ce qui laisse supposer une déprotection partielle. Nous n'avons pas cherché à pousser ces réactions, mais avons envisagé d'utiliser un groupement protecteur plus labile, en l'occurrence un éther

de triméthylsilyle. A partir de la lactone **78**, on réalise alors la protection par action du chlorure de triméthylsilyle en présence d'hexaméthyldisilazane, la préparation de ce produit étant décrite dans la littérature [68].



L’addition de l’organométallique sur **79** est réalisée [67], ce qui permet d’obtenir **80** auquel la configuration α a été attribuée.



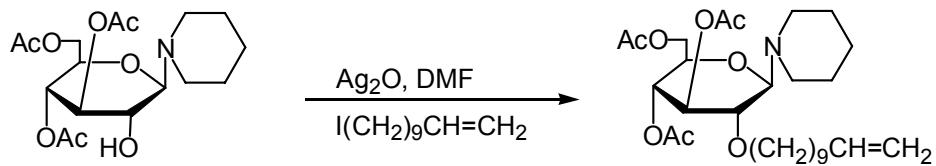
Un traitement acide (Amberlite IR-120 (H^+)) en isopropanol de **80** à 50°C pendant 5h, permet alors d’obtenir **81**, sans qu’il soit nécessaire de faire appel à un anion fluorure.

4.3. Position 2

4.3.1. Préparation du dérivé O-alkylé

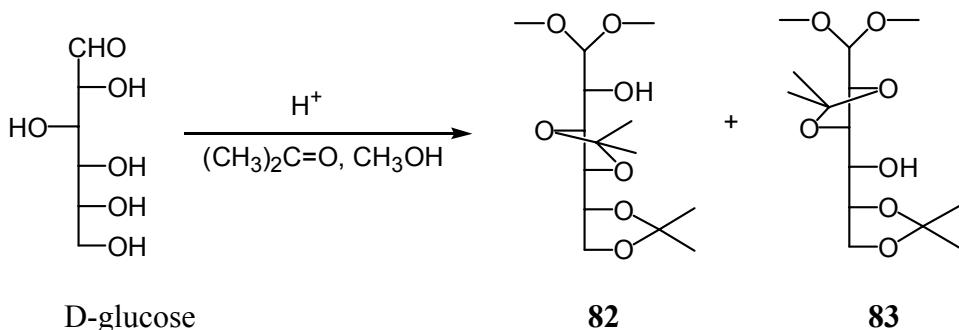
La N-(3,4,6-triacétyl-D-glucosyl)-pipéridine est un dérivé du glucose obtenu en une étape à partir du glucose [69] qui présente l’avantage de laisser seule libre la fonction hydroxyle en -2. En réalisant l’O-alkylation de ce composé par l’ ω -iodo-undécène, en

présence d'oxyde d'argent [70], on obtient un mélange dans lequel le produit désiré est présent.



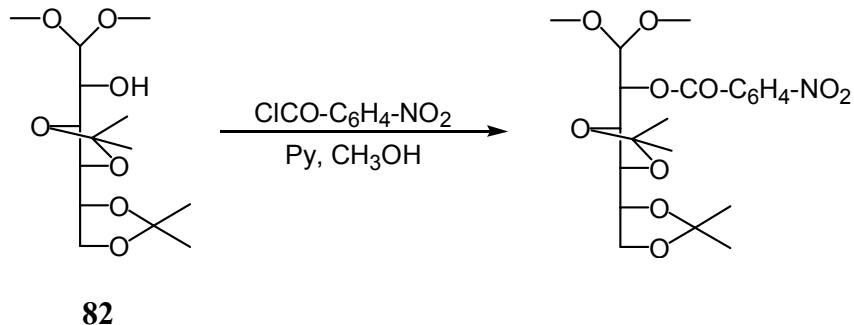
Toutefois, son isolement s'est révélé difficile et c'est pourquoi des essais de déprotection ont été conduits sur le mélange ; cependant, tant en milieu alcalin (éthylate de sodium dans l'éthanol) qu'acide (acide sulfurique), un mélange de produits non-identifiés a été observé et cette approche n'a pas été poursuivie.

Le 3,4 :5,6-di-O-isopropylidène-D-glucose diméthyl acétal **82** présente l'avantage d'avoir toutes les fonctions autres que l'hydroxyle en -2 protégées sous forme d'acétals, ce qui devrait permettre ultérieurement un mode de déprotection unique. Pour préparer ce dérivé, on traite le D-glucose par une solution d'acétone et de méthanol en milieu acide [71] ce qui conduit principalement au mélange de deux isomères : **82** et **83**.

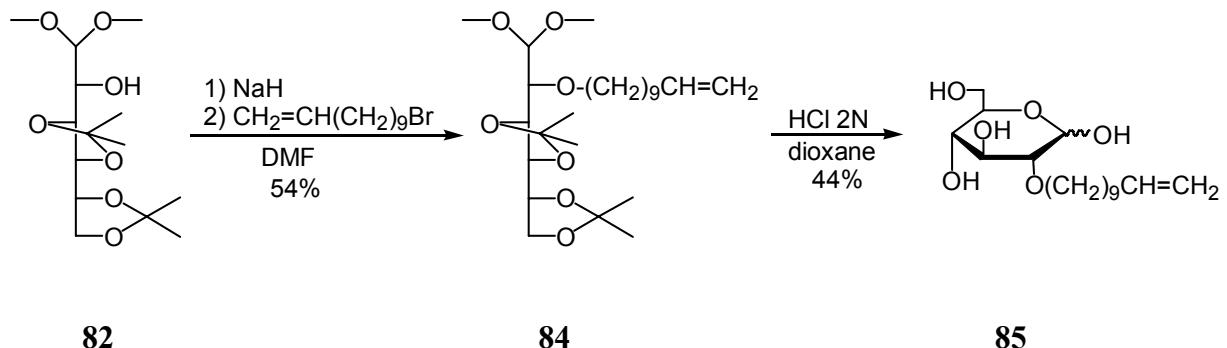


La séparation de ces deux isomères est difficile, mais après plusieurs chromatographies sur silice, il est possible d'isoler une quantité suffisante de **82** pour conduire l'étape suivante. Pour démontrer qu'il s'agit du dérivé qui a le groupement hydroxyle libre en position 2, le *para*-nitrobenzoate a été préparé, ce qui a pour effet de

déplacer le proton voisin à champ faible ($\delta = 5,4$ ppm). Comme ce dernier corrèle (COSY H-H) avec H-1, lui même facilement identifié puisqu'il est au pied de l'acétal de diméthyle, il s'agit bien de l'isomère souhaité.

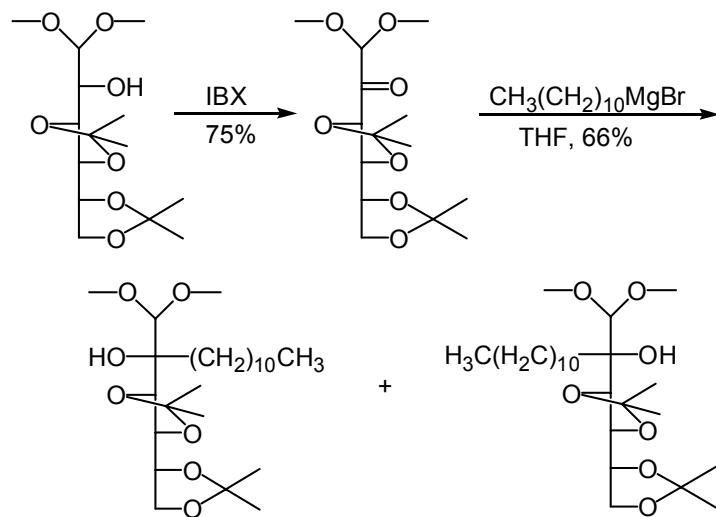


La O-alkylation de **82** conduite dans les conditions de Williamson avec le bromo-undécène, donne **84**, ce qui est suivi de la déprotection des trois acétals pour donner **85**.



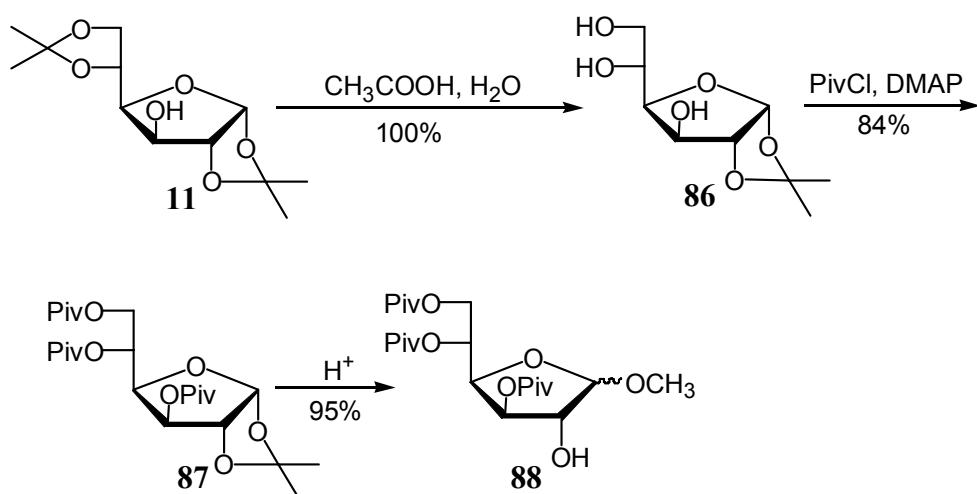
4.3.2. Préparation des dérivés C-alkylés

Pour préparer les dérivés C-alkylés, **82**, précédemment obtenu, a été oxydé en cétone, ce qui a été suivi de l'addition d'un organomagnésien. Etant donné que l'attaque du magnésien peut se faire des deux côtés du groupement carbonyle, on obtient un mélange de deux épimères (dans un rapport de 2/1) que l'on sépare par chromatographie sur colonne; à ce stade les configurations n'ont pas été établies l'étape de déprotection ayant posé des problèmes.



En effet, pour chaque épimère, l'utilisation de conditions acides (HCl 2N, dioxane, 60°C, 12h), conduit à un produit partiellement déprotégé qui présente des pics caractéristiques de l'acétal diméthyle. Lorsque des conditions plus fortes (HCl 2N, dioxane, 80°C, 24h) sont utilisées la formation de composés de dégradation est observée, ce qui nous a fait abandonner cette voie.

Une autre approche a alors été envisagée ; par déprotection partielle de **11** le monoacétal **86** est obtenu [72]. Ses trois groupes hydroxyles sont alors protégés sous forme d'esters de pivaloyle et la glycosidation de **87** ainsi obtenu, permet d'obtenir **88**, composé dans lequel l'hydroxyle en -2 est libre.

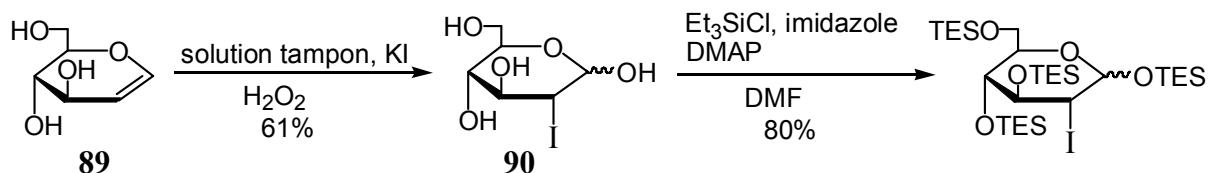


A ce stade le projet consistait à oxyder cet hydroxyle puis à faire réagir un organomagnésien préférentiellement sur la fonction cétone de **88**, les esters pivaloyles étant

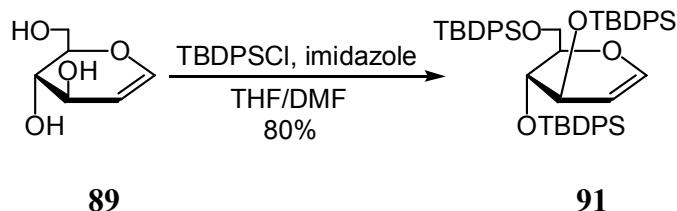
encombrés. Malheureusement, **88** s'est révélé inerte avec PCC, PDC ou le périodinane de Dess-Martin. Par utilisation d'IBX (AcOEt/80°C) [73] ou du perrhuthénate de tétra-n-propylammonium [74] la cétone n'est pas formée (les spectres obtenus étant compliqués sans qu'on n'y retrouve en RMN de ^{13}C un signal correspondant au groupement carbonyle).

D'autres approches ont alors été envisagées sur des dérivés de glucose, cette fois-ci sous forme pyranose, en l'occurrence des glucals.

Par action de l'eau oxygénée sur le D-glucal (**89**), l'ouverture de l'époxyde intermédiaire par un iodure [75] permet d'introduire un atome d'iode en position 2 (le déplacement de cet iodure étant envisagé par la suite). Ceci est suivi de la protection des hydroxyles de **90** sous forme d'éthers de triéthylsilyle. Cependant le déplacement de l'iode (carbonate de césum [76], nitrite de potassium [77]), a conduit à un sucre déprotégé.

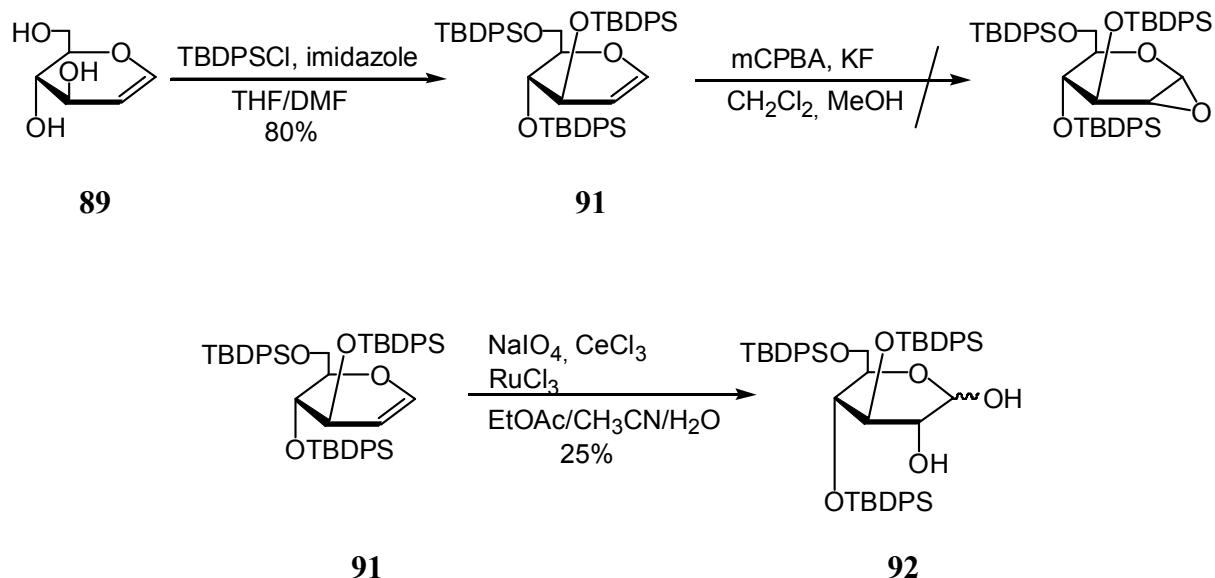


Il est à noter que les mêmes problèmes se sont posés pour le dérivé bromé en -2, préparé de manière analogue, et c'est la raison pour laquelle des groupements protecteurs silyle plus stables ont été envisagés.



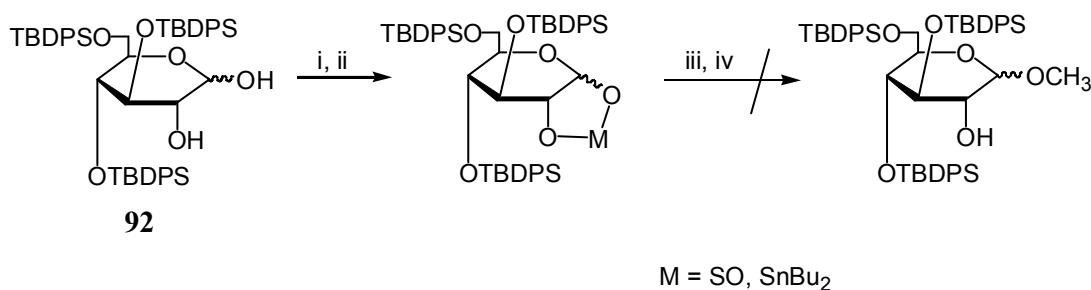
Par action du chlorure de t-butyl-diphényl-silyle sur le D-glucal, **91** est obtenu [78].

Lorsqu'il est soumis à l'action de l'acide *méta*-chloroperbenzoïque, en présence de fluorure de potassium anhydre (ce qui aurait pu conduire à la formation d'un époxyde) [79], **91** reste toutefois inerte.



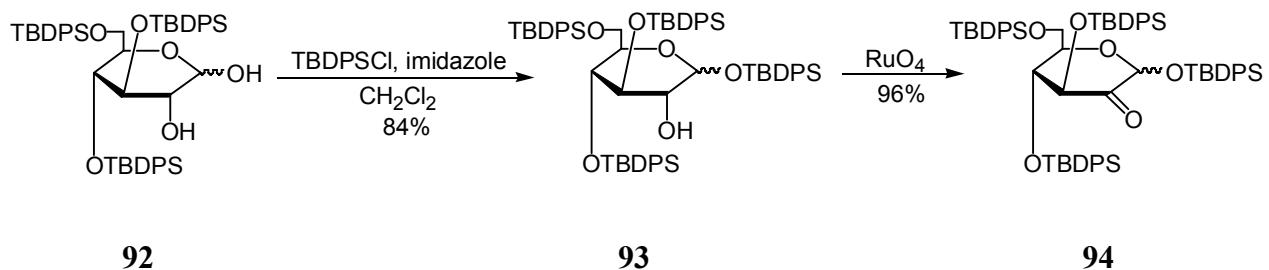
En raison de l'apparition opportune dans la littérature d'une méthode de dihydroxylation directe des glycals [80], **91** a alors été transformé en **92**.

A ce stade, il n'a pas été possible d'effectuer une réaction de glycosidation, les conditions acides nécessaires s'étant révélées incompatibles avec les éthers de silyles choisis (bien que ceux-ci soient considérés comme plus résistants que les éthers silyle classiques). Sur le diol **92** ainsi obtenu, deux approches d'alkylation de l'oxygène en -1 ont alors été tentées : par action du sulfite de diimidazole, un sulfite est obtenu [81] (suffisamment stable pour être chromatographié et caractérisé), mais lorsqu'il est mis à réagir avec du méthanol en présence d'un acide de Lewis (étape iii, page 56) aucun produit n'est cependant observé. Par action de l'oxyde de dibutylétain [82], le spectre RMN du brut obtenu est compliqué (plusieurs espèces stannylées pouvant co-exister) mais ne contient plus **92**. Cependant la réaction avec le méthanol dans un solvant polaire [83] (étape iv, page 56) n'a pas donné l'acétal souhaité.



- i : imidazole + SOCl₂, THF
- ii : oxide de dibutylétain, MeOH
- iii : Yt(OTf)₃, tamis 3A, toluene, MeOH, 100°C
- iv : CH₃I, DMF

Par contre il est possible de silyler sélectivement la position anomérique de **92**, la difficulté potentielle résidant dans la migration possible de ce dernier (de *O*-1 vers *O*-2), comme cela a été montré dans la littérature dans un cas semblable [84]. L'oxydation de **93** par IBX [73] ou mieux par le perruthénate de tetra-*n*-propylammonium [74], conduit à la cétone **94**, l'absence de migration de silyle étant révélée par les deux singulets observés à 5,1 ppm et 3,9 ppm, correspondants aux deux protons anomériques non-couplés (ce qui n'aurait pas été le cas en cas de migration du silyle sur la position -2, puis en -3, etc...).

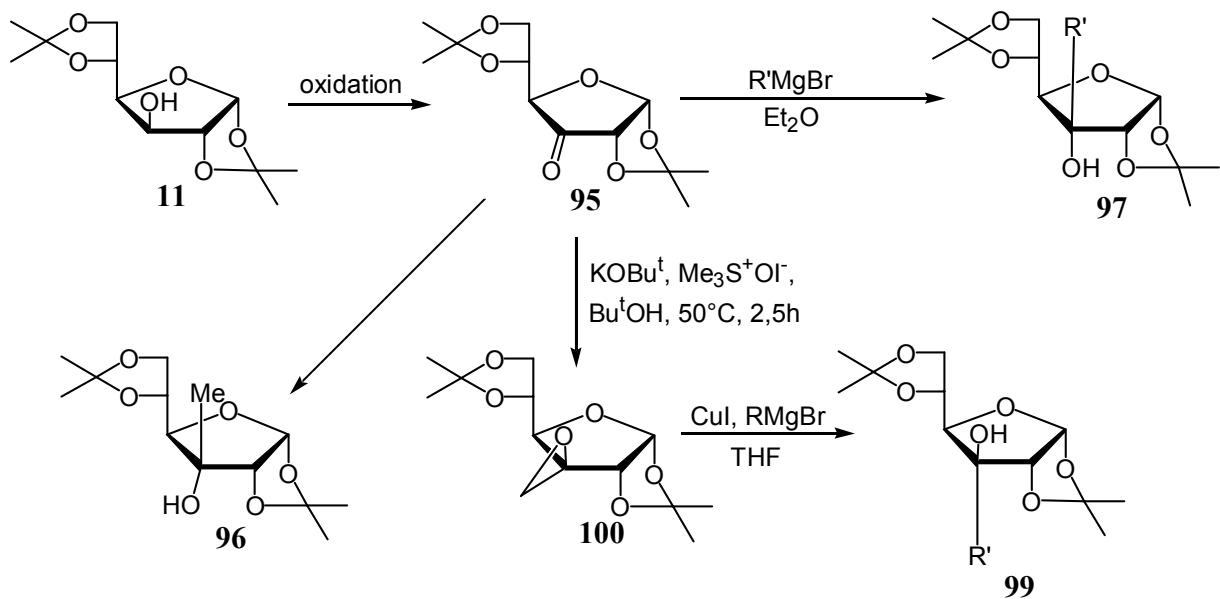


L'addition d'un organométallique porteur d'un substituant undec-10-enyle sur **94** fait l'objet des travaux actuels, des résultats négatifs ayant été obtenus dans le cas d'un organomagnésien, et, dans le cas d'un lithien, une déprotection des silyles ayant été observée, ce qui était inattendu.

4.4. Dérivés C-alkylés en position 3

Comme cela a été montré au chapitre 2, le « diacétone-D-glucose » **11** est une matière première de choix pour accéder à des dérivés fonctionnalisés en -3.

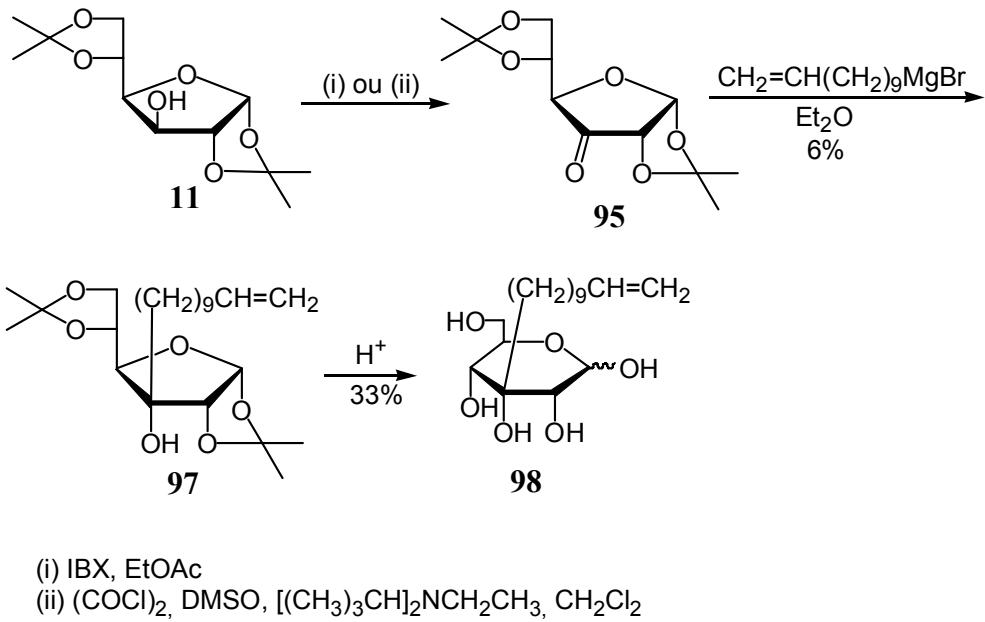
Pour préparer des dérivés 3-C-alkylés de configurations *allo* et *gluco*, la cétone **95**, aisément obtenue par oxydation de **11** [85], va servir d'intermédiaire commun. Au laboratoire nous avons obtenu **95** par oxydation avec IBX qui présente l'avantage de l'obtenir sans purification contrairement à l'oxydation de type Swern présentée dans la littérature [86].



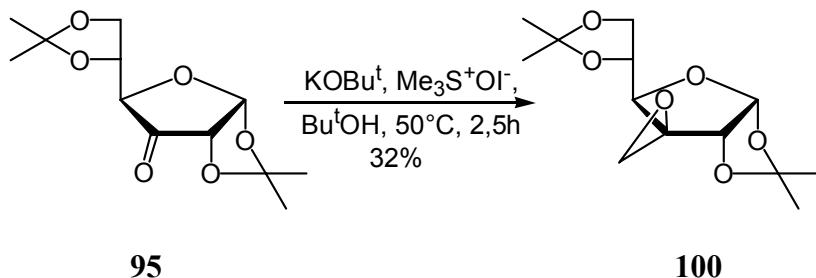
L'attaque d'un organométallique sur le groupement carbonyle de **95** s'effectue en fait par la face β . Pour démontrer la stéréosélectivité d'une telle réaction, les auteurs ont fait réagir **95** avec le bromure de méthyllithium ou le bromure de méthylmagnésium, ce qui conduit à **96** et montré que H-2 était du même côté que le méthyle [87, 88].

En faisant réagir sur **95** l'organomagnésien dérivé du bromoundécène, on obtient le dérivé **97** de configuration *allo*. L'étape finale consiste dans la déprotection des groupes

acétals pour obtenir **98**. Une confirmation de la configuration en -3 est apportée par la préparation de l'isomère *gluco* **99** (voir ci-dessous), qui s'est trouvé isomère de **98**.

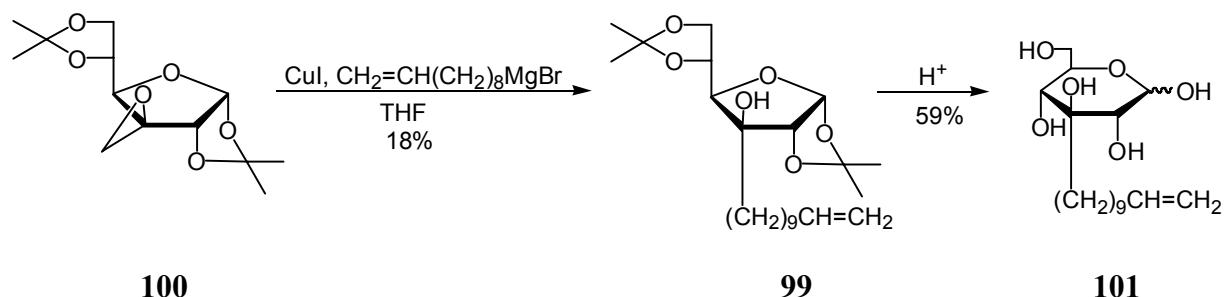


L'accès au dérivé de configuration *gluco* s'effectue également à partir de la cétone **95**; celle-ci permet en effet de préparer l'époxyde β , **100** [85].



L'ouverture de **100** par un organométallique (réaction de type SN2) s'effectuant du côté du carbone moins substitué est réalisée à l'aide d'un organocuprate [89]. Ce choix d'un organocuprate (préparé à partir d'un organomagnésien et d'iodure de cuivre) est justifié par le fait qu'il est moins basique que les organomagnésiens ou organolithiens, ce qui évite l'apparition des réactions secondaires d'élimination. Comme le carbone constitutif de

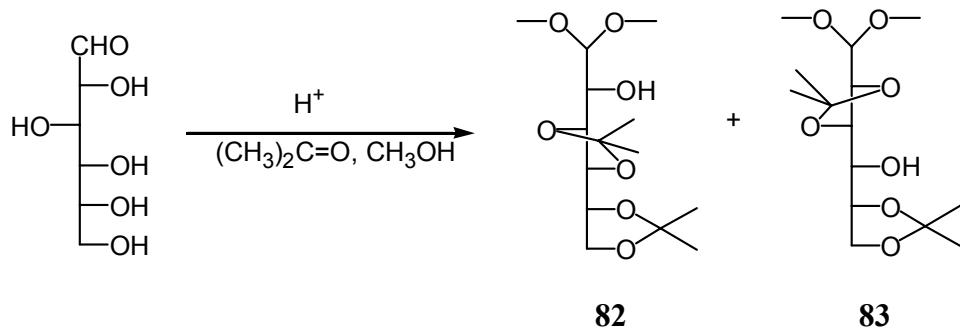
l'époxyde fera partie intégrante du substituant du glucose, il est nécessaire d'utiliser un cuprate en C-10, d'où le choix du 10-bromodécène (obtenu à partir de 1,10-dibromodécane en présence de HMPA) [90]. On obtient ainsi la configuration *gluco*, **101** étant isolé après déprotection en milieu acide des fonctions acétals de **99**.



4.5. Position 4

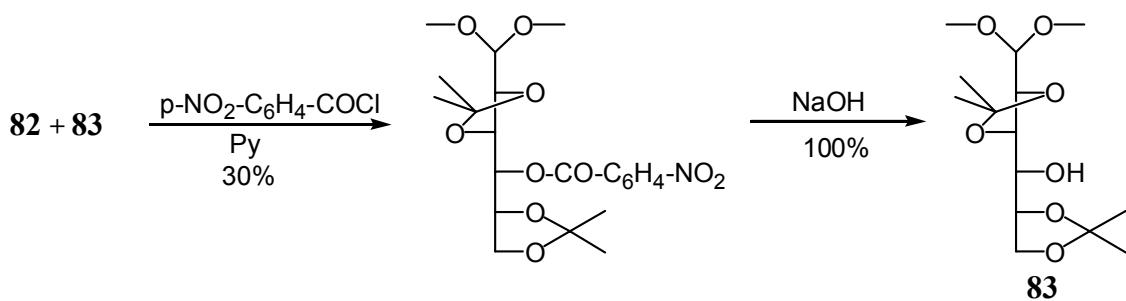
4.5.1. Préparation du dérivé O-alkylé

Comme décrit dans le paragraphe 4.2, le traitement du D-glucose avec une solution acide d'acétone et de méthanol [91] conduit à un mélange des deux isomères **82** et **83**.

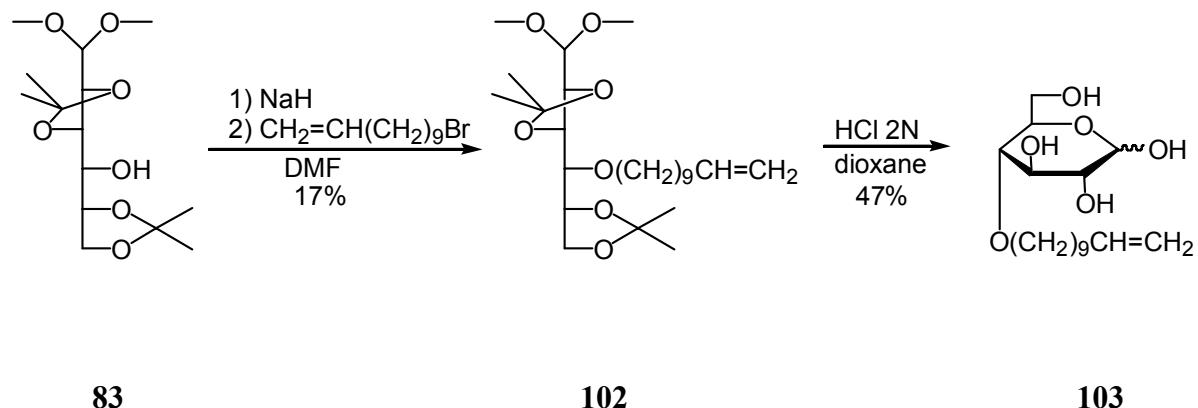


Plusieurs chromatographies sont nécessaires pour séparer de petites quantités de chacun des deux isomères, mais en ce qui concerne **83**, le composé dont on a besoin ici, il est

plus facile de l'obtenir en faisant réagir le mélange d'isomères **82** et **83** avec le chlorure de p-nitrobenzoyle, ce qui conduit à un mélange de p-nitrobenzoates. Dans le méthanol une des isomères cristallise et par saponification conduit à **83**. Or celui-ci est différent de l'isomère **82**, précédemment caractérisé (§ 3.3) et par cette méthode on a donc accès à des quantités conséquentes de **83** pur, sans recours à une chromatographie fastidieuse.



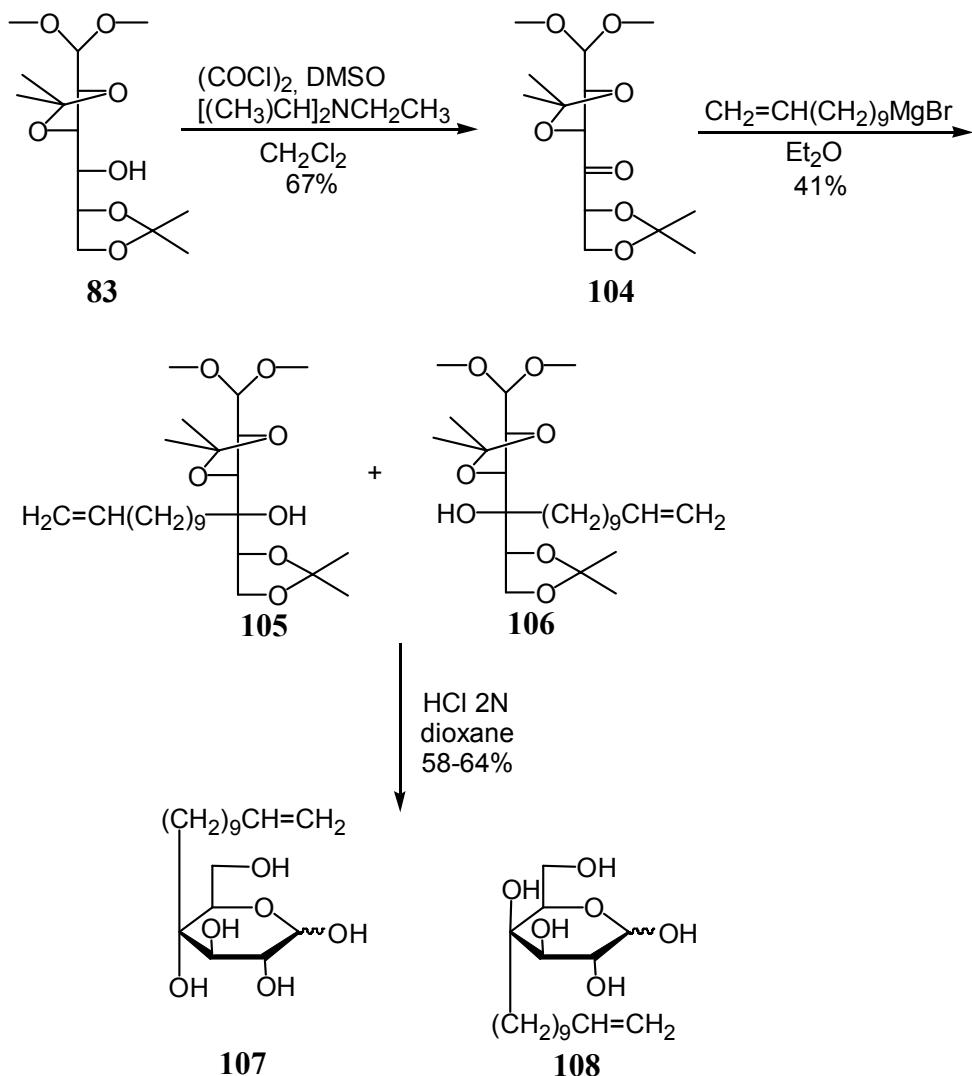
L'O-alkylation de **83** avec le 11-bromo-undécène, donne alors **102**, ce qui est suivi de la déprotection des trois acétals, pour donner le composé désiré, **103**.



4.5.2. Préparation des dérivés C-alkylés

Pour préparer les dérivés C-alkylés, **83** a été oxydé en cétone **104** par la méthode de Swern, ce qui est suivi de l'addition d'un organomagnésien. L'attaque de celui-ci conduit à

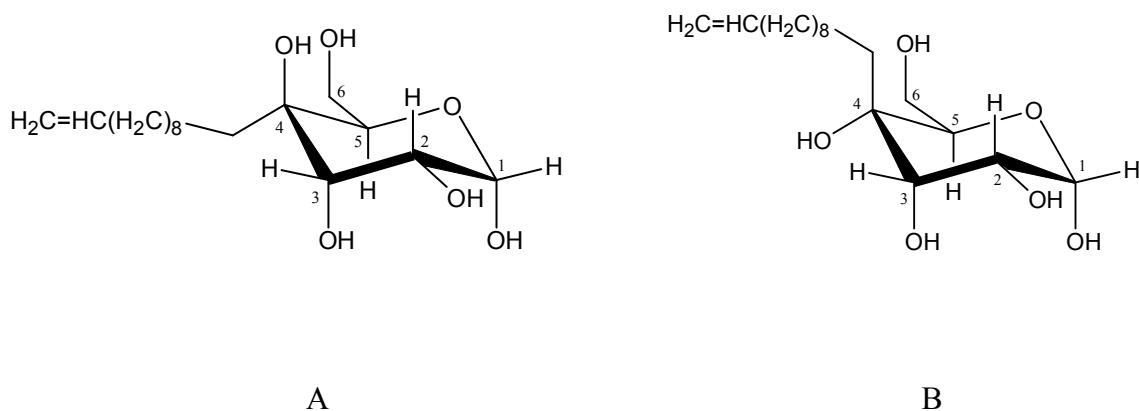
l'obtention de deux épimères, **105** et **106** dans un rapport de 2/1, que l'on sépare ensuite par colonne et déprotège en milieu acide.



A ce stade, bien que **107** et **108** aient été séparés, leur configuration respective en -4 n'est pas connue. Ceci a été envisagé par mesure d'effets $n\text{Oe}$ entre la chaîne latérale et les protons voisins du sucre.

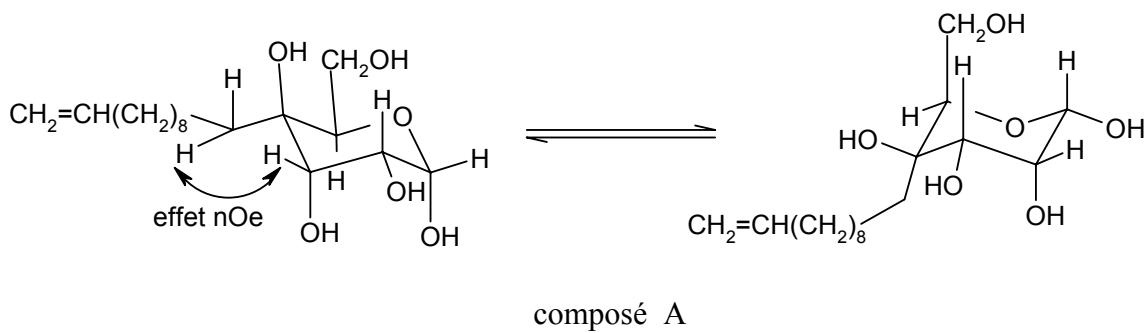
Dans un premier stade on attribue pour chacun d'entre eux tous les protons (RMN de ^1H effectuée à 500 MHz pour éviter des recouvrements de signaux). Pour le dérivé A, le

proton H-1 ($\delta = 4,9$ ppm) couplé avec H-2, donne un signal sous forme de doublet. Sur la carte de corrélation COSY H-H on observe également les couplages lointains (4J) avec H-3 et H-5. H-3 étant couplé à H-2 ceci permet d'identifier H-5. Ceci est confirmé par irradiation de H-5, qui entraîne un effet nOe pour les deux protons H-6 et H-6' ($\delta = 4,2\text{-}4,3$ et $3,7\text{-}3,8$ ppm).



La même démarche est effectuée pour le composé B ; H-5 (triplet, $\delta = 3,6$ ppm) est couplé aux deux protons H-6 et H-6' ($\delta = 3,7\text{-}3,9$ ppm) et si l'on irradie ces derniers un effet nOe est observé sur H-5, ce qui confirme l'attribution. Les signaux de H-2 et H-3 quant à eux sont très proches ($\delta = 4,0\text{-}4,1$ ppm), mais il est possible de les différencier car un de ces protons présente un effet nOe avec H-5 et est donc H-3 ; H-1, le plus déblindé, présente un doublet à 5.0 ppm.

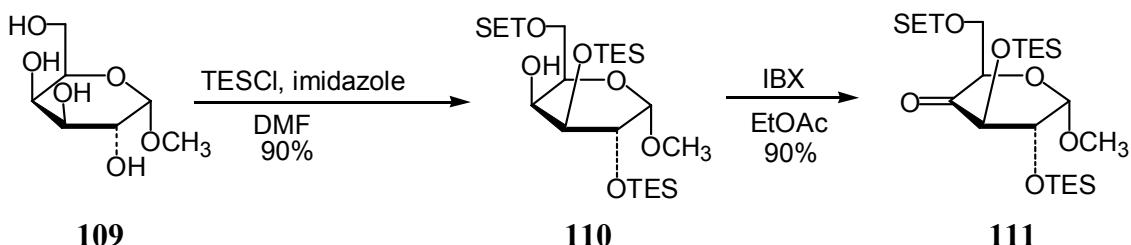
L'attribution complète des protons de chaque isomère étant ainsi effectuée, ceci va permettre de déterminer la conformation ($^1\text{C}_4$ ou $^4\text{C}_1$) de chaque sucre [92]; en effet, même si les dérivés glucose ou galactose sont habituellement de conformation $^4\text{C}_1$, la présence d'une longue chaîne lipophile peut inverser l'équilibre.



Il est d'ailleurs remarquable de constater que pour chaque composé seul un anomère est observé. Pour le composé A, H-1 est en position équatoriale (C-1 résonne à 98.6 ppm et donc la configuration anomérique est α). Comme $J_{1-2} = 2.3$ Hz, H-2 est axial. H-3 étant couplé seulement à H-2, il est en position équatoriale, le doublet observé ayant une constante de couplage faible ($J_{2-3} = 1,4$ Hz). Ces données conduisent à une conformation 4C_1 pour A. Selon le même raisonnement pour le composé B, H-1 se trouve en position équatoriale ($\delta_{C-1} = 98.5$ ppm) et la configuration anomérique est α . J_{1-2} étant faible (2.0 Hz) H-2 est en position axiale et sa constante de couplage avec H-3 étant faible (1.9 Hz), H-3 se trouve en position équatoriale. La conformation de B est donc également 4C_1 .

Ayant ainsi déterminé la conformation de chaque épimère, l'irradiation des protons de la chaîne est alors effectuée (on est intéressé par l'effet nOe entre le $-\text{CH}_2-$ de la chaîne voisins du carbone quaternaire C-4 et les protons du sucre - d'un point de vue technique il est impossible d'irradier sélectivement les deux protons du seul méthylène voisins et l'on irradie un groupe de méthyles. Pour le composé A on observe un effet nOe sur les protons 3 et 5, ce qui signifie que la chaîne est en position équatoriale. Au contraire, pour B, on n'observe pas d'effet nOe, ce qui est en accord avec les distances mesurées après minimisation par modélisation (Insight II) et il s'agit donc du composé dans lequel la chaîne est en position axiale. Le dérivé A est donc de configuration *galacto* et B de configuration *gluco*, soit **107** et **108** respectivement.

Etant donné que dans la préparation de **107** et **108**, l'isomère « *gluco* » est majoritaire et que le « *galacto* », très minoritaire, est difficile à obtenir (difficultés de séparation), une autre méthode qui devrait permettre d'obtenir en majorité la forme « *galacto* » a été envisagée.



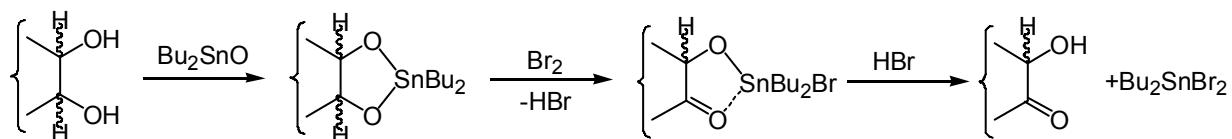
Pour ce faire l' α galactoside de méthyle **109**, commercialement disponible est partiellement silylé, ce qui conduit à **110**. Il est en effet connu [93, 94] que l'hydroxyle axial d'un galactose est moins réactif, ce qui permet de le garder libre. Par oxydation de **110**, avec IBX la cétone **111** est alors obtenue et sur cette dernière il est vraisemblable que l'attaque d'un organométallique s'effectuera préférentiellement par la face α (travaux en cours).

4.6. Position 5

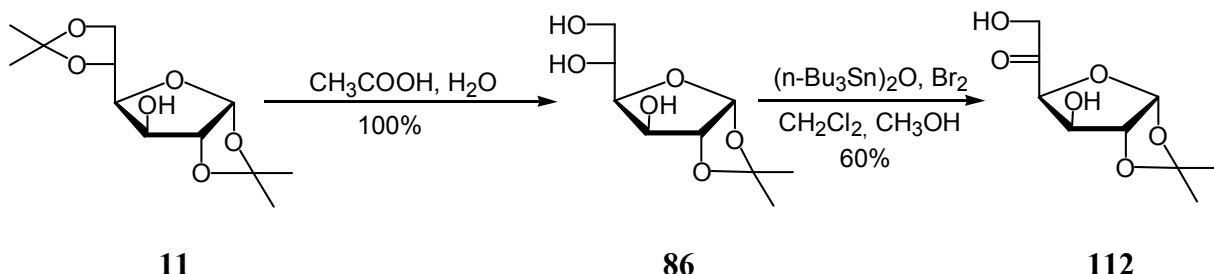
4.6.1. Préparation du dérivé O-alkylé

Pour obtenir ce dérivé O-alkylé, il est nécessaire d'isoler l'hydroxyle en -5 et le « diacétone-D-glucose » (**11**), qui peut conduire à une déprotection sélective de l'acétal en 5,6 pour conduire au triol **86** [72] a été utilisé à cet effet.

Il a par ailleurs été montré que l'utilisation du système oxyde de bis-tributylétain/brome permettait l'oxydation sélective de diols en acyloïnes [95].

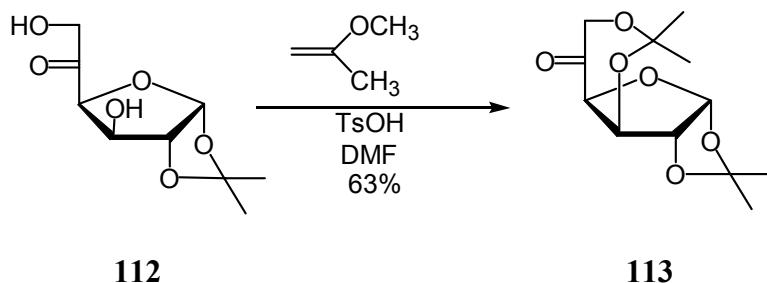


Ceci a été appliqué à **86** ce qui a permis d'obtenir la cétone **112** [96].

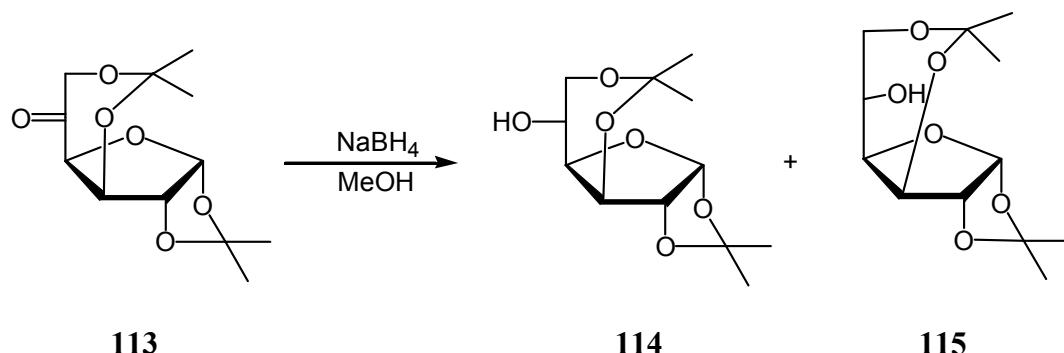


A ce stade il est nécessaire de protéger les hydroxyles ; ceux-ci ont d'abord été protégés sous forme d'éthers de triméthylsilyle, mais lors de l'étape suivante (la réduction du carbonyle), ceux-ci ne se sont pas révélés stables et comme ces groupes protecteurs ne doivent pas être trop encombrants pour permettre une attaque du carbonyle par la face devant donner accès à l'alcool désiré, la préparation d'un acétal a alors été envisagée.

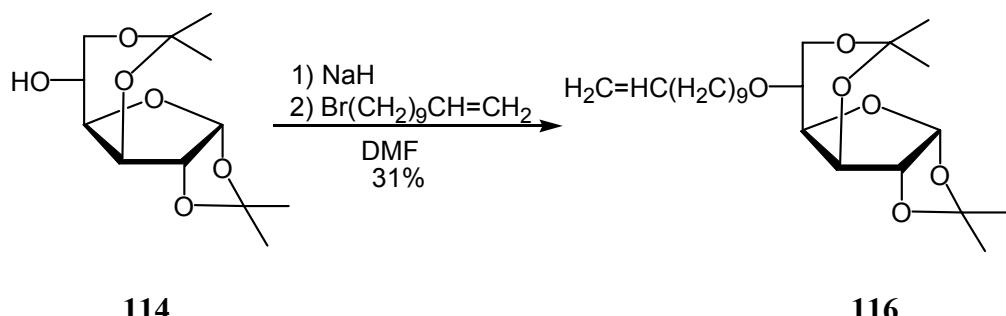
La réaction de **112** avec l'acétone en présence d'acide sulfurique ne donnant pas le résultat escompté, de même que celle avec le 2,2-diméthoxypropane (bien qu'en fin de réaction le groupement carbonyle ne soit plus présent), c'est avec le 2-méthoxypropène, dans des conditions cinétiques, que l'acétal désiré **113** a pu être obtenu, caractérisé par l'apparition d'un nouveau carbone quaternaire ($\delta = 102,7$ ppm).



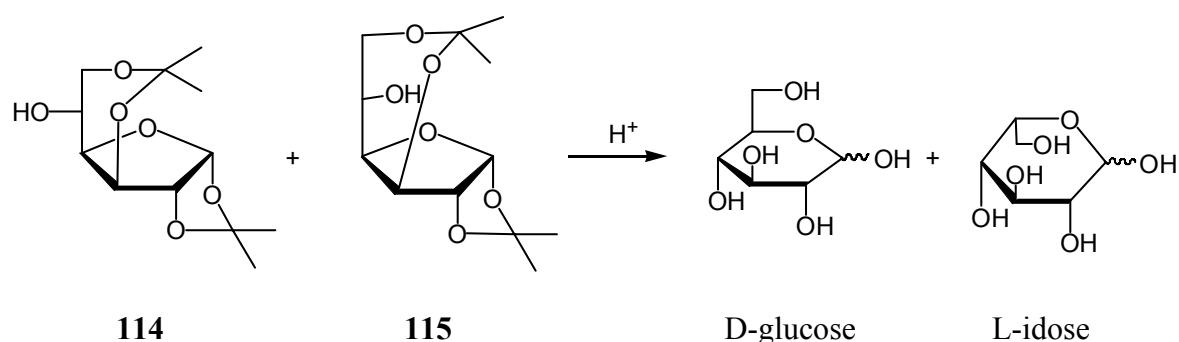
Par réduction de **113** avec le borohydrure de sodium on obtient ensuite un mélange de deux alcools épimères, **114** et **115** dont l'un est très minoritaire.



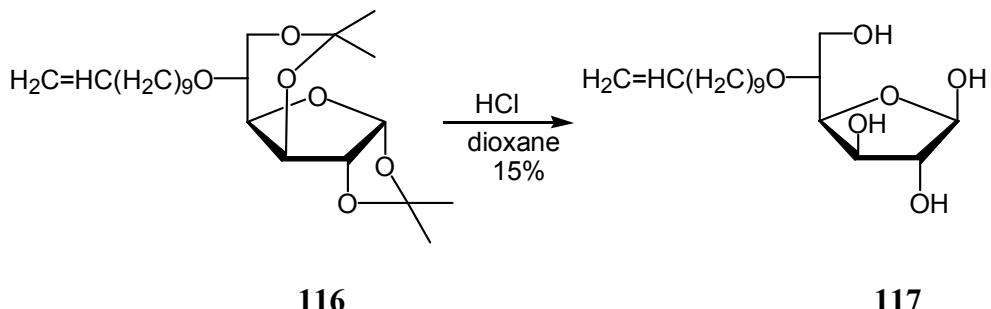
Il s'est avéré qu'il n'était pas nécessaire de séparer ces deux épimères puisqu'après alkylation par le 11-bromo-undécène, il s'est trouvé que seul l'isomère majoritaire avait réagi, vraisemblablement en raison d'une moindre réactivité de l'autre épimère en raison de son encombrement.



Pour connaître la configuration en -5 de ce produit alkylé le mélange d'alcools épimères **114** et **115** a été placé en milieu acide afin d'effectuer la déprotection des deux acétals. Le sucre réducteur majoritaire ainsi obtenu présente un signal à 96,5 ppm en RMN de C-13 qui correspond au C-1 β du glucose (les carbones anomériques de l'idose résonnent à 93,2 ppm et 93,9 ppm). La configuration en -5 de **114** est donc *gluco* et il s'agit de la configuration désirée.

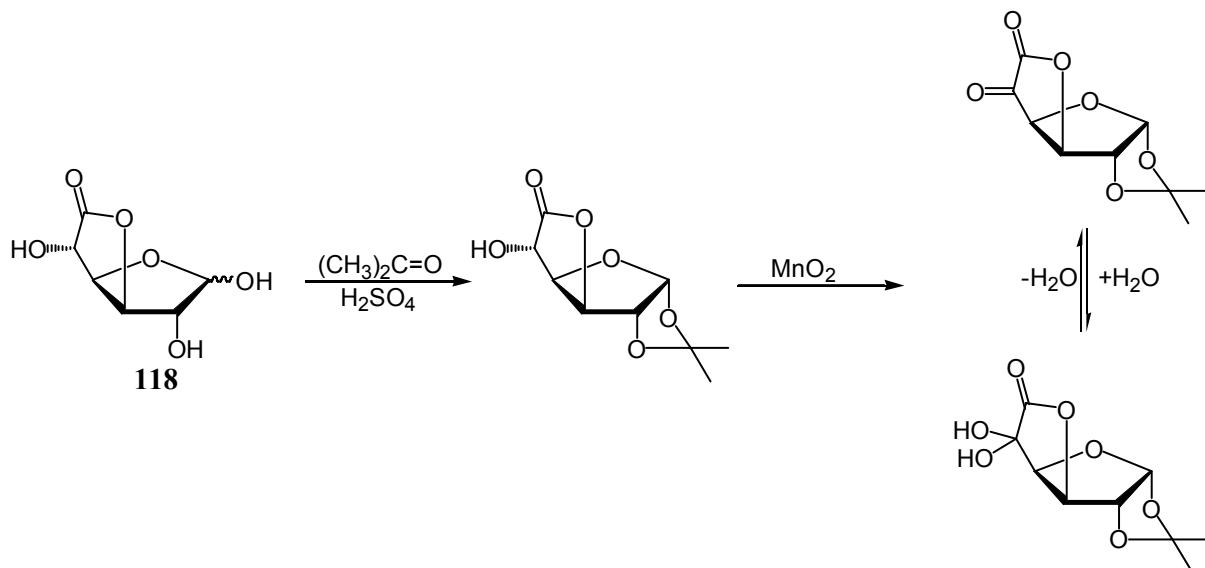


La déprotection des acétals de **116** conduit à **117**. Celui-ci existe spectroscopiquement sous forme furanose ($\delta_{C-1} = 104,4$ ppm), un seul isomère de configuration β étant par ailleurs observé.

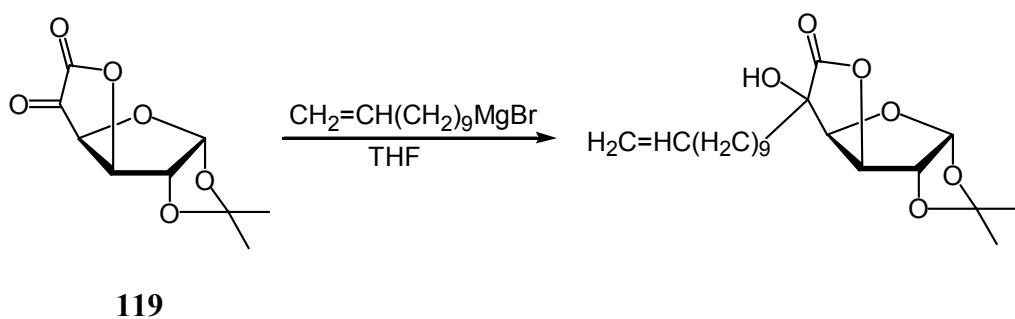


4.6.2. Préparation des dérivés C-alkylés

Pour préparer les dérivés C-substitués, la matière première choisie a été la α -D-gluco-furanurono-6,3-lactone, **118**. Dans une première étape les groupements hydroxyles en position -1 et -2 sont protégés sous forme d'acétal par action de l'acétone, en présence d'acide sulfurique [97] ; ceci est suivi de l'oxydation de l'hydroxyle en position 5 soit par la méthode de Swern [98], soit par oxydation avec l'oxyde de manganèse [99]. Dans le cas de l'oxydation de Swern on obtient un brut de réaction dont le spectre est compliqué, ce qui nous a fait préférer l'oxydation par MnO_2 . Dans ce cas, on obtient principalement l'hydrate de la cétone caractérisé par un carbone quaternaire à 94,2 ppm et pour déplacer l'équilibre vers la forme céto il est nécessaire de le placer à 90°C, sur P_2O_5 pendant 3 jours. Ce produit est très hygroscopique et nécessite une manipulation constante sous atmosphère inerte.



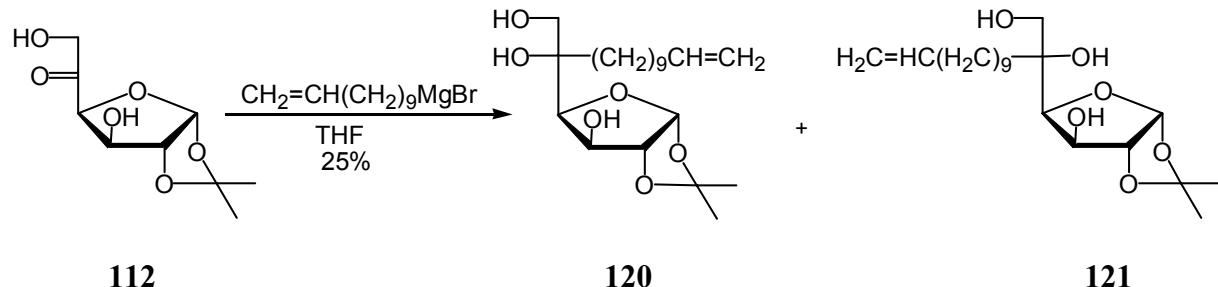
L'addition de l'organomagnésien sur **119** peut être envisagée de manière sélective sur le groupement carbonyle en position -5, un précédent existant dans la littérature avec l'anion du nitrométhane [100], la bande d'absorption en spectroscopie IR caractéristique de la lactone ($\delta = 1780 \text{ cm}^{-1}$) étant observée dans le produit obtenu. Cependant l'attaque de l'organomagnésien dérivé du 11-bromo-undécène sur **119** conduit à un seul épimère (l'attaque se faisant vraisemblablement du côté *exo* du cycle de la lactone qui est moins encombré), ce qui nous a fait abandonner cette voie, puisque les deux épimères en -5 sont recherchés.



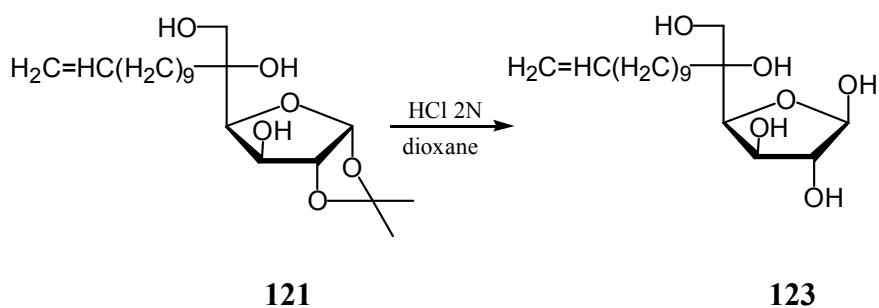
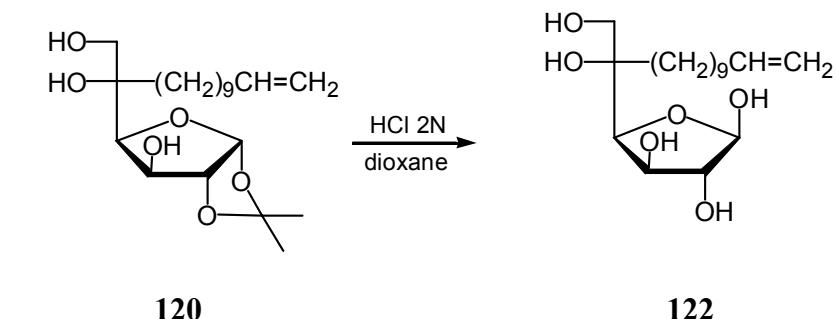
119

Pour pouvoir accéder à ces deux épimères la cétone **112**, précédemment préparée (paragraphe 4.6.1), est mise à réagir avec un excès du magnésien, ce qui permet de ne pas protéger les fonctions hydroxyles. Les deux épimères, *gluco* et *ido*, **120** et **121**, obtenus dans un rapport 1/2, ont pu être séparés par chromatographie. La structure de l'un des isomères a

pu être établie par radiocristallographie (voir annexe), ce qui permet d'en déduire la configuration de l'autre épimère.



La déprotection de l'acétal est ensuite réalisée pour chaque isomère par action de l'acide chlorhydrique. Dans les deux cas, le seul anomère observé est de configuration β ($\delta_{\text{C}-1}^{122} = 102,1 \text{ ppm}$, $\delta_{\text{C}-1}^{123} = 102,7 \text{ ppm}$).

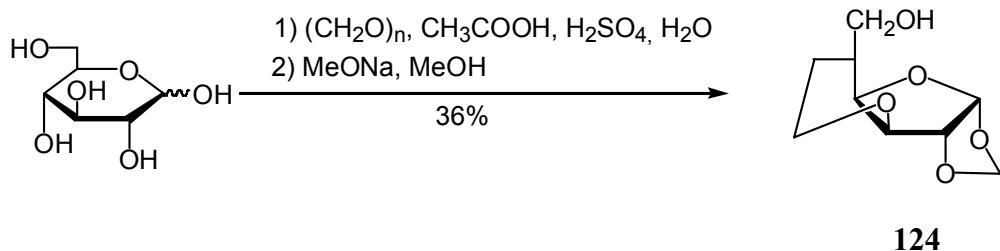


4.7. Position 6

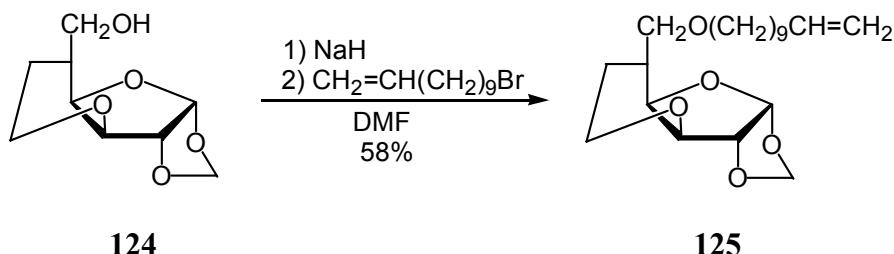
Pour obtenir des dérivés, tant O que C-substitués en position 6, il est nécessaire de différencier l'hydroxyle primaire, ce qui *a priori* ne devrait pas présenter des difficultés.

4.7.1. Dérivés O-alkylés

La condensation du glucose avec le paraformaldéhyde en milieu acide, suivie de saponification de l'acétate en –6 intermédiaire, permet d'obtenir **124** [101].

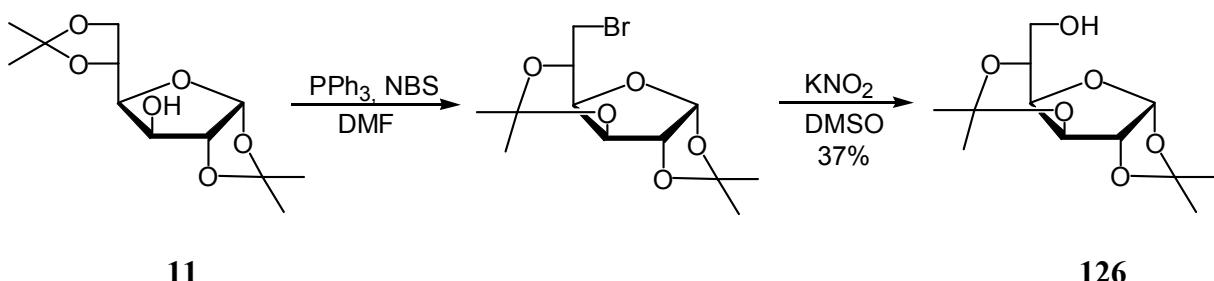


L'alkylation par le 11-bromo-undécène de l'hydroxyle libre de **124**, conduit alors à l'éther **125**.

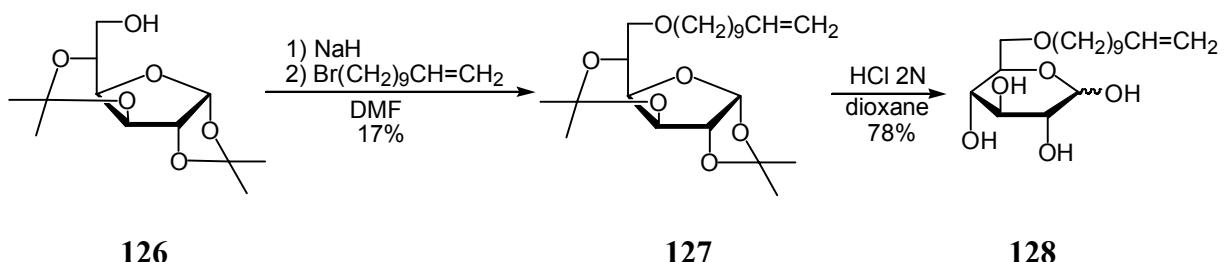


Cependant lors la déprotection en présence d'une résine acide (Dowex 50W-X8), comme présenté dans la littérature pour ce type de composé [102], on récupère le composé de départ. Le même résultat est obtenu si on utilise le système anhydride trifluoroacétique-acide acétique [102] ou l'acide chlorhydrique. Dans des conditions plus sévères (H_2SO_4), le produit de départ est consommé, mais les produits obtenus n'ont pu être identifiés.

Un acétal de type méthylène étant beaucoup plus résistant à l'hydrolyse que les acétals substitués, c'est le dérivé **126** qui a alors été préparé. Celui-ci a été obtenu selon la littérature à partir de **11** qu'on traite avec le système triphényl phosphine, N-bromo-succinimide, dans du DMF, ce réarrangement ayant été étudié en profondeur [104]. Le déplacement du bromure par un nitrite suivi d'hydrolyse [77] permet alors d'obtenir **126**.



Ceci est suivi de l'alkylation de l'hydroxyle par le 11-bromo-undécène pour donner **127**. Dans ce cas la déprotection des acétals en milieu acide ne pose pas de problème et **128** est ainsi obtenu.

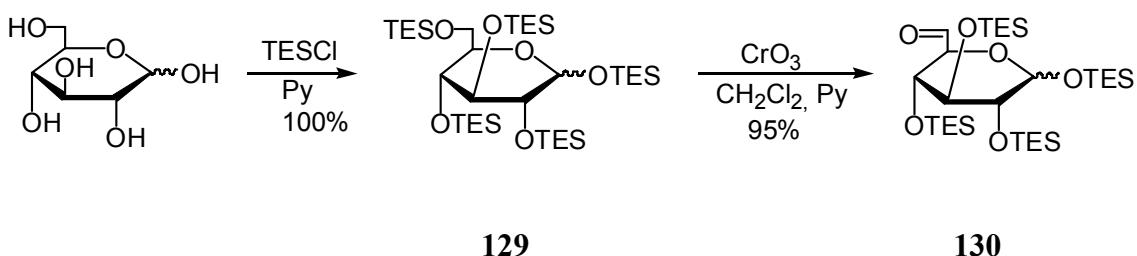


4.7.2. Dérivés C-alkylés

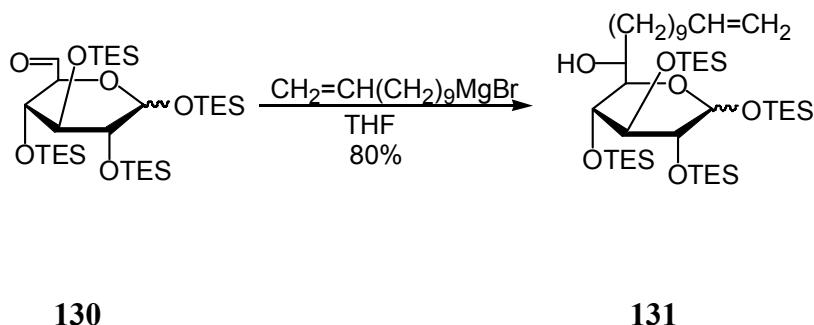
L'approche envisagée consiste en l'addition d'un organométallique sur une fonction aldéhyde en -6.

Une voie d'accès rapide à un tel aldéhyde consisterait à partir du glucose dont on protège tous les groupements hydroxyles sous forme d'éthers de triéthylsilyle (effectué de manière classique : chlorure de triéthylsilyle, pyridine). L'étape suivante consiste en une oxydation sélective de l'éther triéthylsilyle primaire en aldéhyde par le réactif de Collins. Il a

été en effet montré dans la littérature [105] que le complexe oxyde de chrome (VI)-pyridine oxydait sélectivement les éthers triméthylsilyle primaires en présence d'éthers de silyle secondaires. Cette réaction appliquée à **129** marche également avec des éthers de triéthylsilyles puisque l'aldéhyde **130** est obtenu .



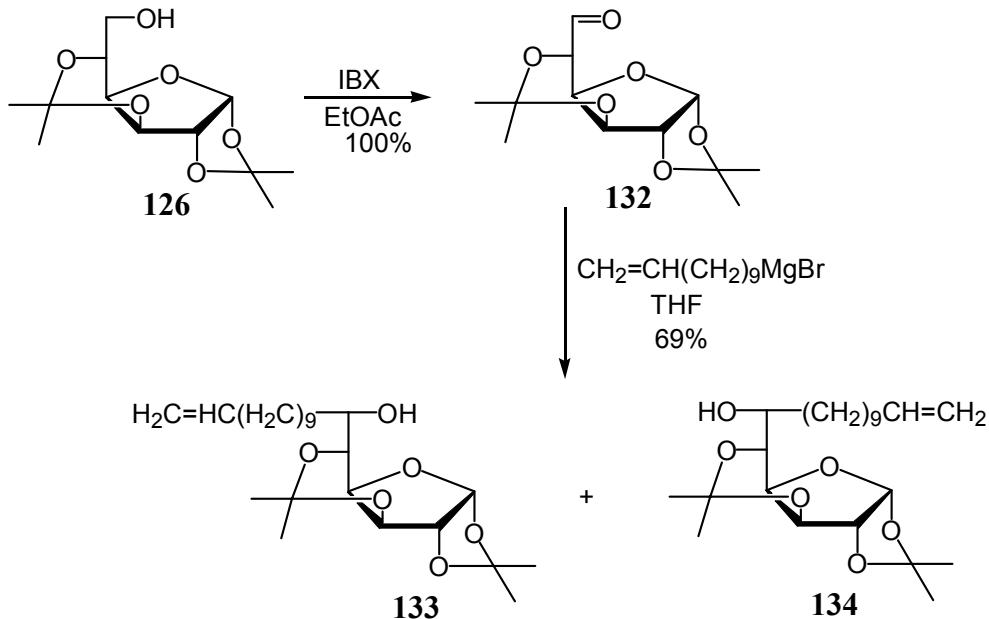
Sur la fonction aldéhyde ainsi obtenue on réalise alors l'addition d'un organomagnésien, dans les conditions habituelles, ce qui conduit à **131**.



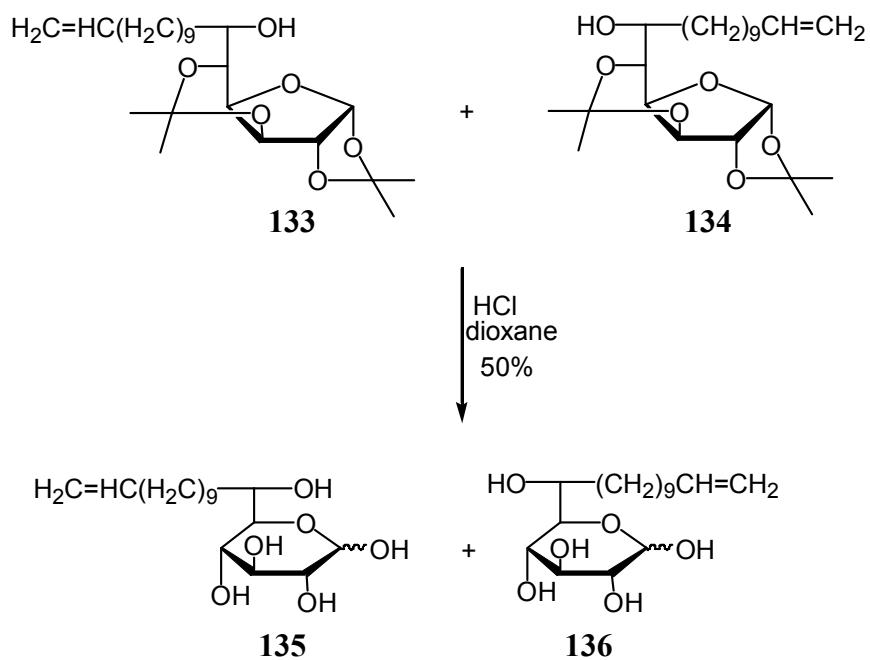
La déprotection de **131** de par un anion fluorure (TBAF) ne permet toutefois pas la déprotection des silyles et l'obtention du produit souhaité ; en RMN de ^1H on retrouve diverses absorptions correspondantes à des groupements triéthylsilyle, ce qui laisse supposer une déprotection partielle. En utilisant l'acide chlorhydrique, les groupements triéthylsilyle sont coupés, mais c'est également le cas pour la chaîne greffée en position puisqu'en fin de la réaction, après extraction, on retrouve cette chaîne dans la phase organique, alors que la partie sucre, non-identifiée, se retrouve en phase aqueuse.

Ces conditions de déprotection n'étant pas satisfaisantes, le dérivé **126** précédemment obtenu, a alors été utilisé, son oxydation conduisant à l'aldéhyde **132**. Sur celui-ci on réalise

l'addition de l'organométallique de manière classique, les deux épimères **133** et **134** étant obtenus dans un rapport de 1/2.



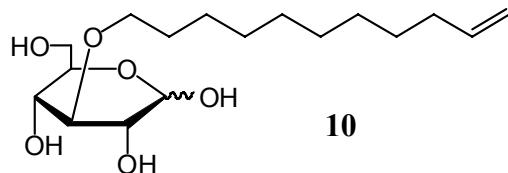
La séparation des deux épimères n'ayant pu être effectuée, c'est sur le mélange (1/2) qu'a été réalisée la déprotection (HCl , dioxane) des deux fonctions acétals pour conduire à **135 + 136**.



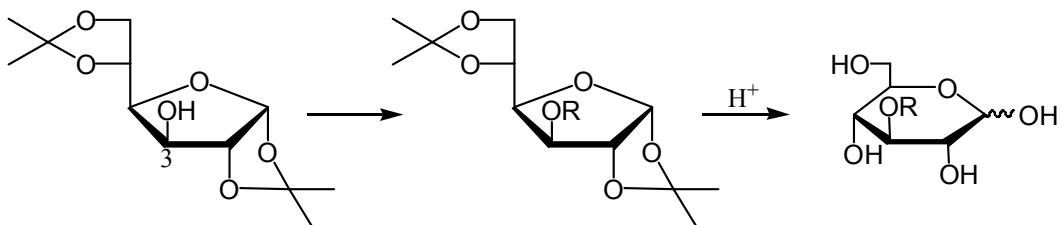
Conclusion

Au cours de ce travail une cinquantaine de dérivés a pu être préparée ; il est à noter que les rendements sont souvent faibles, voire très faibles, aucune optimisation des étapes de synthèse n'ayant été effectuée. Un tel parti-pris a été rendu possible d'une part par le petit nombre d'étapes nécessaires pour préparer un composé donné et d'autre part par la disponibilité du D-glucose comme matière première.

Le dérivé **10** ayant montré un début de sélectivité ($K_i = 53 \pm 19 \mu\text{M}$ pour PfHT, lorsque pour Glut1 $K_i = 3,3 \pm 0,21 \text{ mM}$) envers la protéine de transport des sucres de *Plasmodium*, il a servi de point de départ dans notre recherche de meilleurs inhibiteurs.

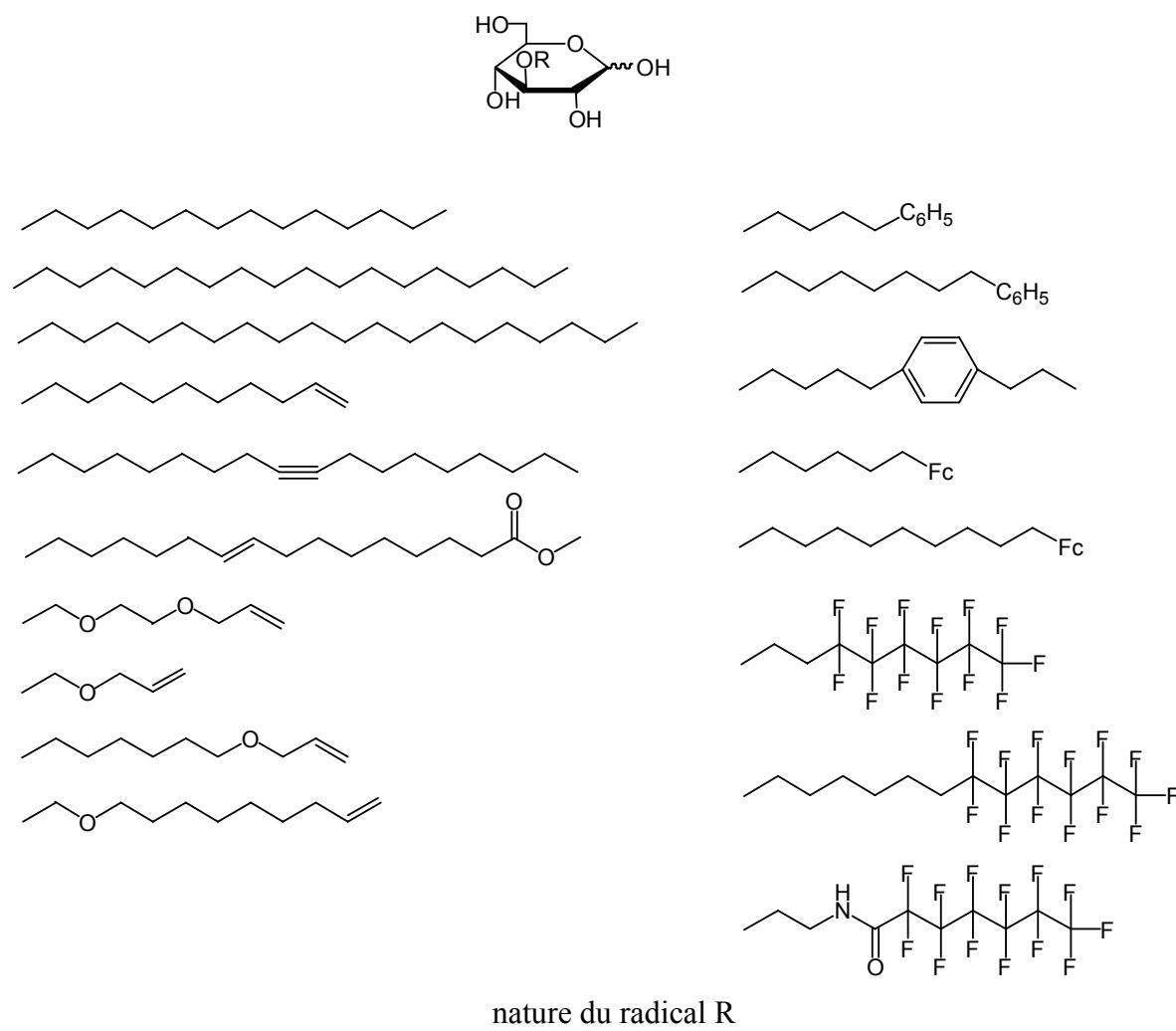


Une première direction a consisté à faire varier le substituant sur l'oxygène en -3 et, comme cela a été présenté au chapitre 3, cela a conduit à introduire des chaînes lipophiles, hydrophiles ou hydrophobes de longueurs variées, à partir du diacétone-D-glucose.



Des quantités suffisantes de tous les composés préparés ayant été obtenues, il a été possible de faire procéder à leur évaluation (effectuée par Asha Patel dans le laboratoire du Prof. S. Krishna, St George Hospital, Londres).

Les composés ont été testés afin d'établir leur capacité d'inhibition de PfHT (aucun de ces dérivés ne présente d'affinité significative pour Glut1, le transporteur des sucres chez l'homme) par des mesures d'affinité. Les résultats qui incluent également ceux de quelques autres composés préparés au laboratoire sont présentés en annexe 2.

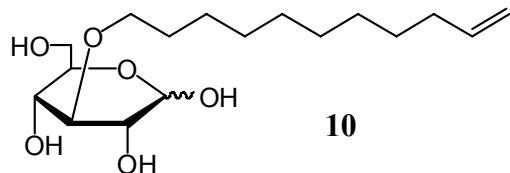


A ce stade il est possible de conclure qu'une longueur de chaîne comprise entre 8 et 13 carbones est souhaitable, les dérivés O-alkyles de chaînes plus longues ne présentant pas d'inhibition significative.

En ce qui concerne les « dimères » de sucre, leur affinité pour le PfHT diminue d'un facteur 10 par rapport au composé de référence, **10**, et il n'y a donc pas d'effet coopératif.

Lorsque l'hydrophilie est augmentée par l'introduction des atomes d'oxygène au sein de la chaîne, l'affinité diminue ; il en est de même après l'introduction d'un noyau aromatique, qu'il soit en position terminale ou non de la chaîne alkyle. Le groupement ferrocène lui, conduit à une perte d'inhibition alors que les dérivés perfluorés ne présentent pas d'interaction significative.

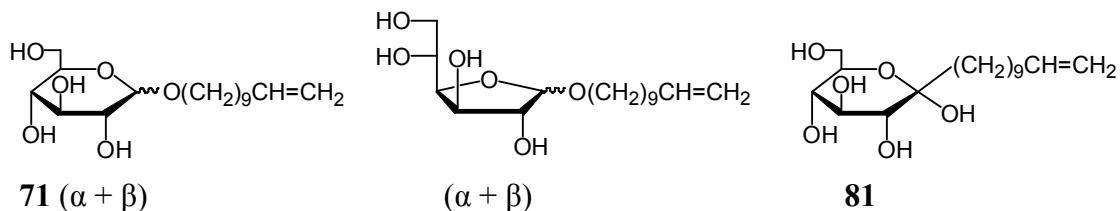
Une deuxième direction, présentée dans le chapitre 4, a consisté à introduire un même substituant (en l'occurrence le groupe undec-10-en-yile, constitutif de **10**) sur chacune des positions du glucose, ce qui a conduit à préparer des dérivés O- et C-alkylés.



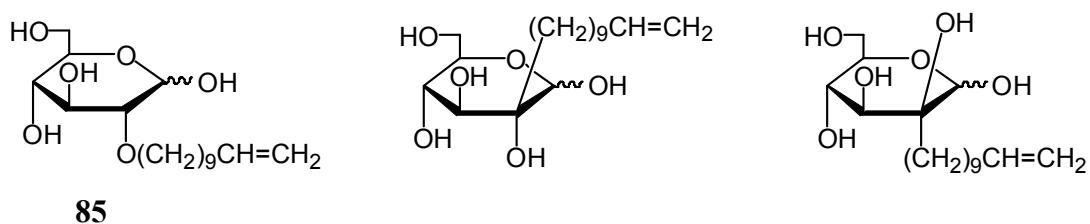
Les aspects abordés ont été de deux ordres ; d'une part il s'est agi de différencier la position du glucose devant réagir ; ce point particulier, bien que la chimie du glucose soit développée depuis fort longtemps, a demandé quelques ajustements car la littérature ne proposait pas toujours de solution adéquate, tant pour les O-alkylations (par exemple en position -5) que pour les C-alkylations (par exemple en position -2). D'autre part, lors de l'obtention d'épimères (quelquefois difficiles à séparer), la détermination de leur structure a quelquefois nécessité de faire appel à des méthodes physiques (radiocristallographie pour **123**, analyse RMN poussée pour **107** et **108**).

On trouvera ci-dessous les structures de tous les isomères du composé **10** de référence.

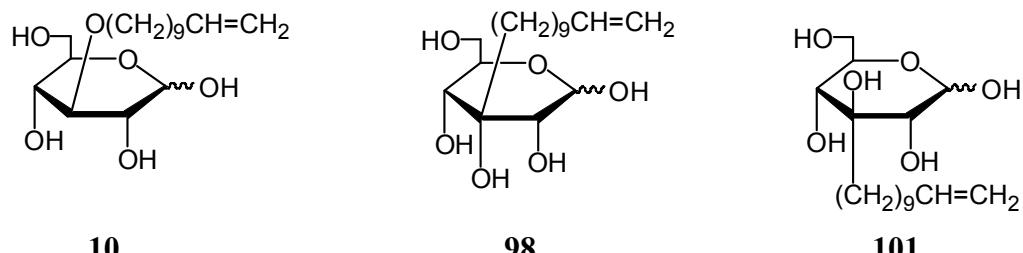
Position 1



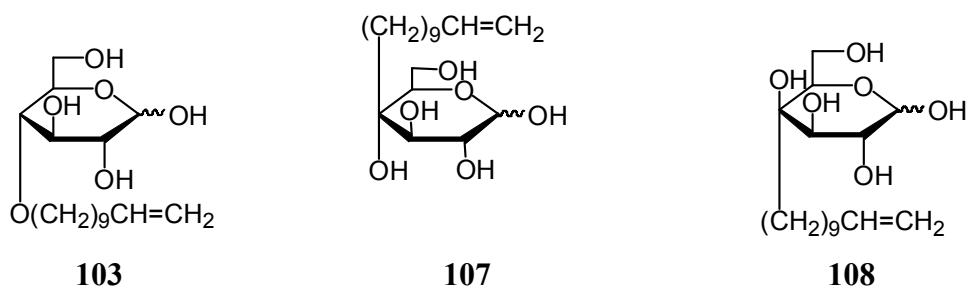
Position 2



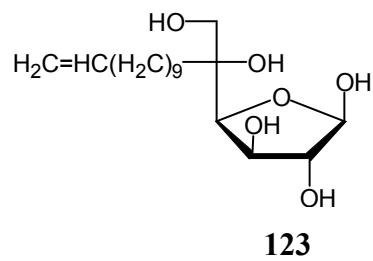
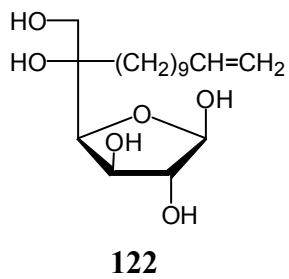
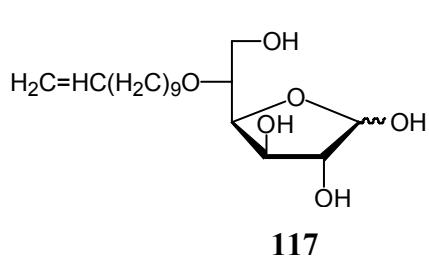
Position 3



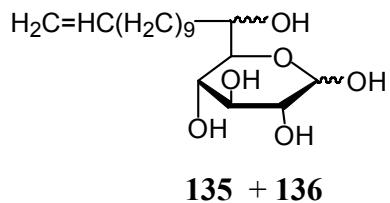
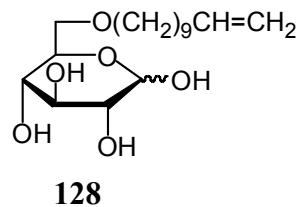
Position 4



Position 5



Position 6



L'évaluation biologique de l'ensemble de ces composés, actuellement en cours, permettra de déterminer si une structure de base s'avère supérieure à celle de l'actuel composé de référence **10**.

Dans ce cas, le même type de travail que celui conduit au chapitre 3 serait alors abordé...

Partie expérimentale

Généralités

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton et du carbone

Les spectres ont été effectués sur les appareils suivants :

BRUKER AM 300

VARIAN U+ 500

Les solvants utilisés ont été le chloroforme deutérié, méthanol deutérié, l'eau lourde. La référence interne est l'absorption résiduelle du solvant considéré, excepté pour D₂O en ¹³C (référence externe).

Les abréviations utilisées sont les suivantes :

J : constante de couplage (Hz)

s : singulet

d : doublet

t : triplet

m : multiplet

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

Spectres de masse et analyses élémentaires

Les spectres de masse ont été réalisés par la Service de Spectrométrie de Masse, U.J.F.-C.N.R.S., à Grenoble par une technique d'ionisation chimique par désorption (gaz ionisant : NH₃/isobutane ou méthane) et les analyses élémentaires par le Service de Micro-Analyse, U.J.F.-C.N.R.S. à Grenoble.

Pouvoir rotatoire

Ils sont mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer (modèle 241) dans une cuve thermorégulée par circulation d'eau externe.

Chromatographies analytiques sur plaque (CCM)

Elles sont réalisées sur plaque de silice Kieselgel 60F₂₅₄. Les plaques sont révélées soit par fluorescence aux rayons ultra-violet, soit au moyen d'un révélateur de sucres réducteurs (solution d'anisaldéhyde (5%) et d'acide sulfurique (5%) dans l'éthanol (90%)), soit, pour les sucres non réducteurs par un révélateur à base d'acide phosphomolybdique (5% dans l'éthanol) ou par l'iode.

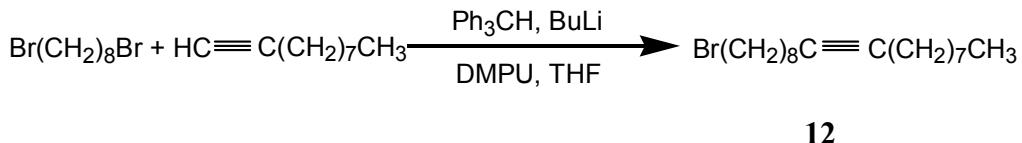
Chromatographies sur colonne

Les purifications sur colonne sont réalisées sur gel de silice Kieselgel (60 Merck 0,063-0,2mm) ou sur gel de silice fin « Flash » (40-60µm).

Solvants

Dans les cas où les solvants utilisés ont été anhydres, ils ont été obtenus de la manière suivante : le méthanol a été distillé sur magnésium, le dichlorométhane et la pyridine ont été distillés sur hydrure de calcium et ensuite conservés sur tamis moléculaire 4Å, le tétrahydrofurane et l'éther ont été distillés sur sodium-benzophénone.

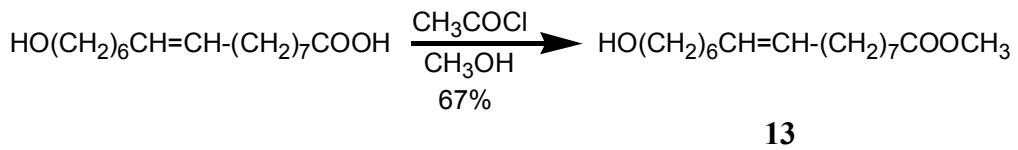
1-Bromo-octadec-9-yne



A mixture of 1-decyne (30 mmol, 5.414 mL), triphenylmethane (0.0025 mmol, 0.620 mg) and DMPU (3 mmol, 0.362 mL) in THF (80 mL) was placed under argon at -40°C. n.BuLi (30 mmol, 2.825 mL) was added, then 1,8-dibromoocetane (150 mmol, 27.626 mL). The mixture reaction was heated to 50°C for 44 h, and the volatiles were removed under reduced pressure ($E_b = 75^\circ\text{C}$, 0.4 mm Hg). The residue was taken up in pentane, washed with water, brine, and dried to afford **12** (0.936 g – 10 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.3 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, BrCH₂-), 2.1-1.2 (28H, m, - (CH₂)₇C≡C(CH₂)₇-), 0.8 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, -CH₃) ; ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 80.4, 80.1 (-C≡C-), 33.9, 32.9, 31.9, 29.3, 29.2, 29.0, 28.8, 28.7, 28.2, 28.1, 22.7, 18.8 (- (CH₂)₈C≡C(CH₂)₇-), 14.2 (-CH₃).

Methyl-16-hydroxy-hexadec-9-enoate

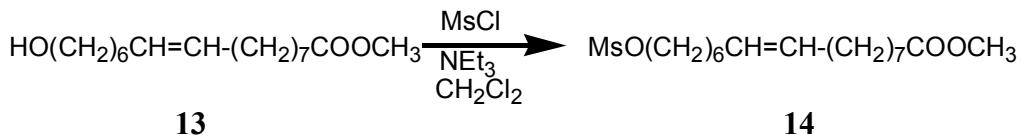


To 10 mL of dry methanol was added dropwise acetyl chloride (6 mL) at 4°C, then 16-hydroxy 9-hexadecenoic acid (10 mmol, 2.7 g). The mixture was stirred at 60°C for 2 hours, then the solvent evaporated to afford **13** (1.904 g, 67%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.3 (2H, t, *J* = 3.4 Hz, -CH=CH-), 3.6 (3H, s, -COOCH₃), 2.2 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, -CH₂-COOCH₃), 2.0 (4H, m, -CH₂-CH=CH-CH₂-), 1.7-1.2 (20H, m, -(CH₂)₅-CH₂-CH=CH-CH₂-(CH₂)₅-); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (-COOCH₃), 130.3

(-CH=CH-), 62.9 (-CH₂-OH), 51.4 (-COOCH₃), 34.1, 32.8, 32.5, 29.5, 29.1, 28.9, 28.7, 28.6, 25.8, 25.6, 24.9 (-CH₂)₅ -CH=CH-(CH₂)₇-).

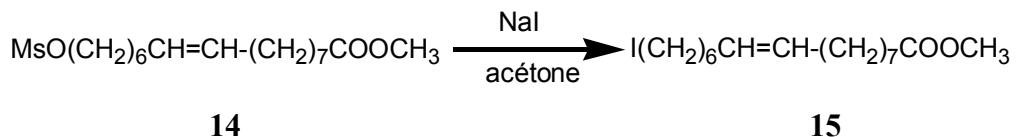
Methyl-16-mesyloxy-hexadec-9-enoate



A solution of **13** (0.5 mmol, 0.142 g), triethylamine (0.6 mmol, 0.08 mL) and mesyl chloride (0.6 mmol, 0.046 mL) in dichloromethane (0.5 mL) was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was hydrolysed with ice, extracted with dichloromethane and the organic layer dried and evaporated to afford **14** (0.167 g, 98%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.3 (2H, m, -CH=CH-), 4.1 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, -CH₂-OMs), 3.6 (3H, s, -COOCH₃), 2.9 (3H, s, H_{Ms}), 2.2 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, -CH₂-COOCH₃), 1.9 (4H, m, -CH₂-CH=CH-CH₂-), 1.7-1.2 (18H, m, -(CH₂)₄-CH₂-CH=CH-CH₂-(CH₂)₅-); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (-COOCH₃), 130.6, 130.0 (-CH=CH-), 70.2 (-CH₂-OMs), 51.4 (-COOCH₃), 37.3 (-CH₃ (Ms), 34.1, 32.8, 32.5, 32.4, 29.5, 29.3, 28.9, 28.5, 25.3, 24.9 -(CH₂)₅-CH=CH-(CH₂)₇-).

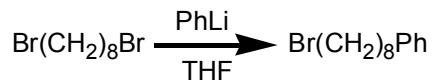
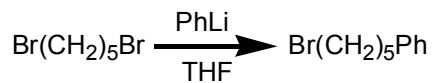
Methyl-16-iodo-hexadec-9-enoate



To a solution of **14** (0.48 mmol, 0.167 g) in acetone (2-3 mL) was added NaI (4.8 mmol, 0.72 g) and the mixture reaction was stirred overnight at 50°C. Acetone was evaporated, then the residue extracted with dichloromethane, washed with water, and the organic phase dried and evaporated to afford **15** (0.178 g, 93%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.3 (2H, m, -CH=CH-), 3.6 (3H, s, -COOCH₃), 3.1 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, -CH₂-I), 2.2 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, -CH₂-COOCH₃), 1.9 (4H, m, -CH₂-CH=CH-CH₂-), 1.8-1.2 (18H, m, -(CH₂)₄-CH₂-CH=CH-CH₂-(CH₂)₅-); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (-COOCH₃), 130.6, 130.1 (-CH=CH-), 51.4 (-COOCH₃), 34.1, 33.6, 32.5, 32.4, 30.4, 29.5, 29.4, 29.1, 28.9, 28.0, 25.0 (-(CH₂)₅-CH=CH-(CH₂)₇-), 7.2 (-CH₂-I).

5-Bromopentyl-benzene and 8-Bromoocetyl-benzene



A solution of 1,5-dibromopentane (70 mmol, 9.5 mL) in 80 mL of THF was cooled to -78°C and treated with phenyllithium in cyclohexanes-ether (28 mmol, 14.73 mL). The mixture was stirred for 30 min at -78°C, then warmed to room temperature, stirred for 22 h, quenched with a saturated solution of NH₄Cl: the organic layer was evaporated .The residue was heated under high vacuum (0.2 mm) at 70 °C to remove higher boiling material and the remaining residue consisted of 5-bromopentyl-benzene (10 g, 63%), which was of sufficient purity for the subsequent step.

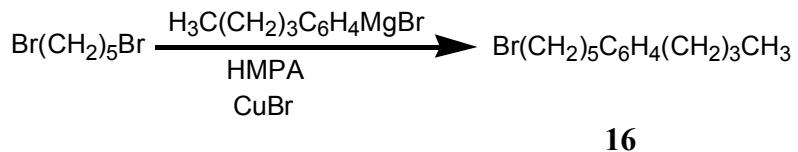
5-Bromopentyl-benzene ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.5-7.3 (5H, m, H_{Ar}), 3.5 (2 H, t, *J* = 6.7 Hz, Br-CH₂-), 2.8 (2 H, t, *J* = 7.4 Hz, Ph-CH₂-), 2.1-1.5 (6H, m, BrCH₂(CH₂)₃CH₂Ph); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 142.1 (C_{Ar} quat), 128.2, 125.7 (CH_{Ar}), 35.8, 33.5, 32.6, 29.7, 27.7 (-(CH₂)₅-).

8-bromoocetyl-benzene was obtained using the same procedure (71%).

8-Bromoocetyl-benzene ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6-7.4 (5H, m, H_{Ar}), 3.6 (2 H, t, *J* = 6.7 Hz, Br-CH₂-), 2.9 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz, Ph-CH₂-), 2.2-1.5 (12 H, m, BrCH₂(CH₂)₆CH₂Ph);

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 142.7 (C_{Ar} quat), 128.3, 128.2, 125.5 (CH_{Ar}), 35.9, 33.8, 32.7, 31.4, 29.3, 28.7, 28.5, 28.0 (-CH₂)₈-).

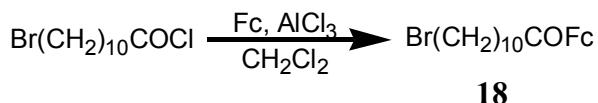
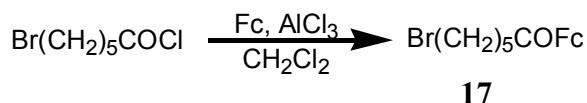
p-(5-bromopentyl)-butyl-benzene



A Grignard reagent was prepared in dry THF (18 mL) from butylphenyl bromide (0.017 mol, 3 mL) and Mg turnings (0.5 g) under an argon atmosphere. After the completion of reaction the solution was added dropwise over 1 h (to maintain reflux of THF) to a vigorously stirred mixture of HMPA (1.56 mL), 1,5-dibromopentane (0.017 mol, 2.34 mL, and copper bromide (0.85 mmol, 0.06 g). The mixture was refluxed for a further 4 h with stirring, then poured into ice-HCl mixture. The aqueous phase was extracted with toluene three times. The combined layers were washed with water three times, with aq NaOH, and again with water. The mixture was dried and evaporated. The pure product **16** (3 g, 62 %). was obtained by distillation (Eb 75 °C / 4 mm Hg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.1 (4 H, s, H_{Ar}), 3.4 (2 H, t, *J* = 6.7 Hz, Br-CH₂-), 2.6 (4 H, t, *J* = 7.6 Hz, -CH₂-C₆H₄-CH₂-), 2.0-1.4 (10H, m, BrCH₂(CH₂)₃CH₂C₆H₄-CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.0 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz, -CH₃); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 139.4 (C_{Ar} quat), 128.4, 128.2 (CH_{Ar}), 35.4, 35.3, 33.8, 33.7, 32.8, 30.7, 27.9, 22.5 (Br(CH₂)₅C₆H₄(CH₂)₃CH₃), 14.0 (-CH₃).

6-Bromo-hexanoyl ferrocene and 11-Bromo-undecanoyl ferrocene



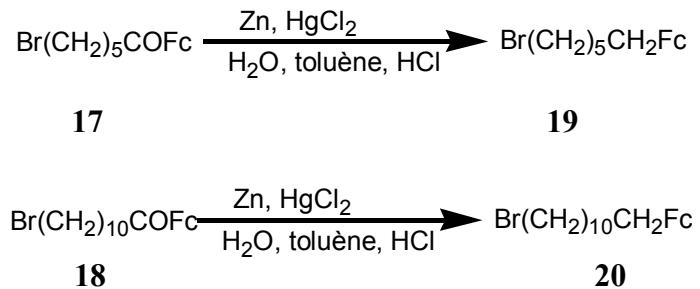
To a solution of ferrocene (23.42 mmol, 4.35 g) and aluminium chloride (23.42 mmol, 3.12 g) in dichloromethane (75 mL) was added dropwise a solution of 6-bromo-hexanoyl chloride (23.42 mmol, 5 g) in dichloromethane (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h, then poured into water. The organic layer was washed with sodium bicarbonate solution, dried and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 9/1) to afford **17** (2.24 g, 26%).

The same procedure was used for obtaining 11-bromo-undecanoyl ferrocene (**18**) (15%).

6-Bromo-hexanoyl ferrocene (17) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.7 (2 H, d, $J = 3.8$ Hz, H_{Fc}), 4.4 (2 H, d, $J = 3.8$ Hz, H_{Fc}), 4.1 (5 H, s, H_{Fc}), 3.4 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, Br- CH_2-), 2.6 (2 H, t, $J = 7.1$ Hz, - $\text{CH}_2\text{-COFc}$), 2.0-1.4 (6H, m, Br $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{COFc}$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 204.0 (- COFc), 79.1 (C_{Fc} quat), 72.1, 69.7, 69.3 ($\underline{\text{CH}}_{\text{Fc}}$), 39.4, 33.7, 32.7, 28.1, 23.5 (Br($\underline{\text{CH}}_2$) $_5\text{COFc}$).

11-Bromo-undecanoyl ferrocene (18) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.7 (2 H, d, $J = 3.8$ Hz, H_{Fc}), 4.4 (2 H, d, $J = 3.8$ Hz, H_{Fc}), 4.1 (5 H, s, H_{Fc}), 3.4 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, Br- CH_2-), 2.7 (2 H, t, $J = 7.2$ Hz, - $\text{CH}_2\text{-COFc}$), 1.9-1.3 (16H, m, Br $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{COFc}$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 204.7 (- COFc), 79.4 (C_{Fc} quat), 72.2, 69.8, 69.4 ($\underline{\text{CH}}_{\text{Fc}}$), 39.8, 34.1, 32.9, 29.6, 29.5, 28.8, 28.3, 24.7 (Br($\underline{\text{CH}}_2$) $_{10}\text{COFc}$).

6-Bromo-hexyl ferrocene and 11-Bromoundecyl ferrocene



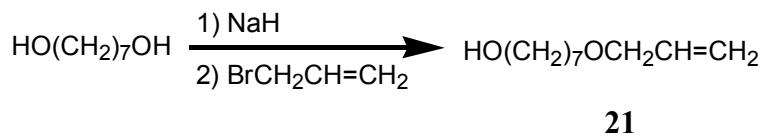
To a solution of **17** (1.46 mmol, 0.3 g) in toluene (20 mL) was added zinc (44.7 mmol, 2.9 g), mercuric chloride (0.96 mmol, 0.45 g) and water (15 mL). While the mixture was stirred vigorously, HCl 12M (14 mL) was added slowly. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h. The organic layer was separated, washed with water, dried and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (pentane) to afford **19** (0.2 g, 75%).

The same procedure was used for obtaining 11-bromo-undecenyl ferrocene (**20**) (84%).

6-Bromo-hexyl ferrocene (19) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.1 (9 H, m, H_{Fc}), 3.4 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, Br- CH_2 -), 2.4 (2 H, t, $J = 7.4$ Hz, - $\text{CH}_2\text{-Fc}$), 1.9-1.4 (8H, m, $\text{BrCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{Fc}$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 89.0 (C_{Fc} quat), 68.4, 67.9, 67.0 ($\underline{\text{CH}}_{\text{Fc}}$), 33.8, 32.7, 30.8, 29.4, 28.6, 27.9 (Br($\underline{\text{CH}_2}_6\text{Fc}$)).

11-Bromo-undecenyl ferrocene(20) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.1-4.0 (9 H, m, H_{Fc}), 3.4 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, Br- CH_2 -), 2.3 (2 H, t, $J = 7.4$ Hz, - $\text{CH}_2\text{-Fc}$), 1.9-1.3 (18H, m, $\text{BrCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{Fc}$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 89.6 (C_{Fc} quat), 68.5, 68.1, 67.0 ($\underline{\text{CH}}_{\text{Fc}}$), 34.0, 32.9, 31.2, 29.7, 29.6, 29.5, 28.8, 28.2 (Br($\underline{\text{CH}_2}_{11}\text{Fc}$)).

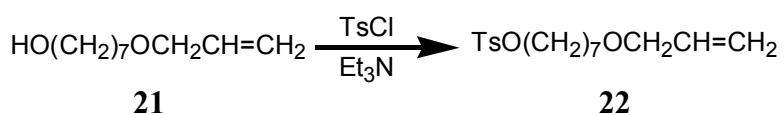
7-Allyloxyheptan-1-ol



To a stirred solution of 1,7-heptanediol (1,32 g, 10 mmol) in DMF (10 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil) (0,36 g, 15 mmol) and after stirring for 1h at room temperature allyl bromide was added (1,67 g, 13.8 mmol); stirring was continued for an additional 2h. The reaction mixture was diluted with water, than extracted with ether: pentane (1: 1). The organic layer was washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and then concentrated. Flash column chromatography (SiO_2 , dichloromethane/ methanol (98/2) gave **21** (0,93 g, 54%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.0-5.8 (1H, m, CH=CH₂), 5.2-5.1 (2H, m, CH=CH₂), 3.9 (2H, m, CH₂=CH-CH₂-O), 3.6 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH₂=CH-CH₂-O-CH₂), 3.4 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, HO-CH₂), 1.7-1.2 (10H, m, -CH₂-(CH₂)₅-CH₂-); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 135.0 (CH=CH₂), 116.6 (CH=CH₂), 71.8, 70.4 (CH₂=CH-CH₂-O-CH₂, CH₂=CH-CH₂-O), 62.9 (HO-CH₂), 32.7, 29.6, 29.2, 26.1, 25.6 (-CH₂-(CH₂)₅-CH₂-).

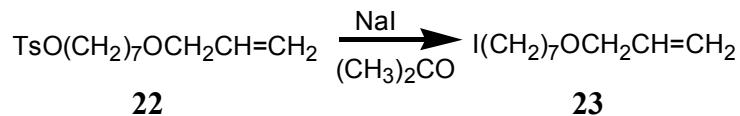
3-(*Para*-toluenesulfonyloxy heptyloxy)-prop-1-ene



To a stirred solution of 7-allyloxyheptanol (0,132 g, 0.76 mmol) in dichloromethane (5mL) was added triethylamine (0,15 mL, 1,1 mmol) ; after cooling at -20°C, tosyl chloride (0,20 g, 1,1 mmol) was added. The mixture reaction was kept at -20°C for 12 h, then ice was added and the solution was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried, evaporated and purified by flash column chromatography (SiO_2 , dichloromethane/methanol (98/2)) to give **22** (0,212 g, 85%) as an oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.7 (2H, d, *J*_{app} = 2.07 Hz, H_{Ar}), 7.3 (2H, d, *J* = 0.24 Hz, H_{Ar}), 6.0-5.8 (1H, m, CH=CH₂), 5.3-5.15 (2H, m, CH=CH₂), 4.1-3.9 (4H, m, CH₂=CH-CH₂-O-, TsO-CH₂), 3.4 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂=CH-CH₂-OCH₂), 2.5 (3H, s, CH₃ Ts), 1.6-1.2 (10H, m, -(CH₂)₅); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 135.0 (CH₃ Ts), 129.7, 127.8 (C_{Ar}), 135.0 (CH=CH₂), 116.6 (CH=CH₂), 71.7 (TsO-CH₂), 70.5 (CH₂=CH-CH₂-O), 70.2 (CH₂=CH-CH₂-O-CH₂), 29.6, 28.7, 25.9, 25.2, 21.5 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6).

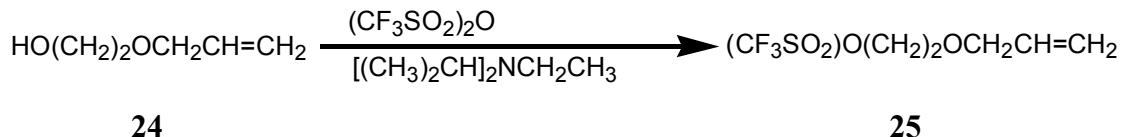
7-Allyloxy-1-iodo-heptane



20 (0,252 g, 0,77 mmol) and sodium iodide (1,115 g, 7,7 mmol) were dissolved in acetone (2 mL) and the mixture reaction was stirred and heated to 50°C in the dark for 2 days. The solvent was evaporated and the residue extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water, then evaporated to afford 7-allyloxy-1-iodo-heptane (0,2g, 92%) as an oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.9-5.8 (1H, m, CH=CH₂), 5.2-5.1 (2H, m, CH=CH₂), 3.9 (2H, d, *J* = 5,52 Hz, CH₂=CH-CH₂-O), 3.4 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, CH₂=CH-CH₂-O-CH₂), 3.1 (2H, t, *J* = 7,0 Hz, I-CH₂), 1.8-0.8 (10H, m, -CH₂-(CH₂)₅-CH₂-); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 134.6 (CH=CH₂), 116,2 (CH=CH₂), 71.3 (CH₂=CH-CH₂-O), 69.8 (CH₂=CH-CH₂-O-CH₂), 33.0, 30.0, 29.2, 27.9, 25.5 (-CH₂-(CH₂)₅-CH₂-), 6.6 (I-CH₂).

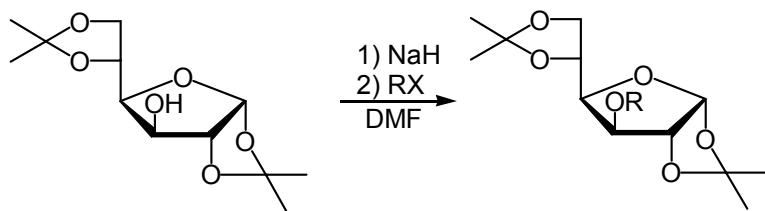
2-[(Prop-2-enyl)-oxy]- 1-trifluoromethanesulfonyloxy-ethane



To a solution of **22** (1 mmol, 0.102 g) in dichloromethane (2-3 mL) was added at -20°C diisopropylethyl amine (0.95 mmol, 0.168 mL), then triflic anhydride (1 mmol, 0.168 mL). and the mixture reaction was stirred at -20°C for 1h. Ice was added, then the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried and concentrated and the crude product purified by column chromatography to give the pure product as a yellow oil (0.135 g, 57%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.9-5.6 (m, 1H, CH₂=CH), 5.3-5.1 (m, 2H, CH₂=CH), 4.6 (t, *J* = 4.47, 2H, TfO-CH₂-CH₂-O), 4.0 (d, *J* = 5.64, 2H, CH₂-CH=CH₂), 3.7 (t, *J* = 4.47, 2H, TfO-CH₂-CH₂-O); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 133.8 (CH₂=CH), 117.9 (CH₂=CH), 75.6, 72.4, 67.1; (TfO-CH₂-CH₂-O, TfO-CH₂-CH₂-O, CH₂-CH=CH₂).

O-alkylation reactions



General procedure for the synthesis of 29-39. To a solution of 1,2 :5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose in DMF (2mL/mmol) was added sodium hydride 60% in mineral oil (1.1-4 eq) in small portions at 0°C then the resulting mixture was stirred for 15' - 60' at 0°C. The halide (or the triflate) (1-1.5 eq) was added at room temperature and stirring was continued for 12h. The mixture reaction was hydrolysed then extracted with pentane/ether 1/1. The organic layer was separated, washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

product	RX	Eq NaH	Eq RX	Yield (%)
29	TfO(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	1.5	1.5	60
30	I(CH ₂) ₇ OCH ₂ CH=CH ₂	1.5	1.5	20
31¹	Br(CH ₂) ₇ CH=CH ₂ + NaI	1.5	1.5	30
32¹	TfO(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	1.5	1	20
33²	Br(CH ₂) ₈ C≡C(CH ₂) ₇ CH ₃	4	1	7
34	I(CH ₂) ₆ CH=CH(CH ₂) ₇ COOCH ₃	1.1	1.2	15
35	Br(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	1.1	1.2	20
36	Br(CH ₂) ₈ C ₆ H ₅	1.1	1.2	9
37	Br(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ (CH ₂) ₃ CH ₃	1.1	1.2	47
38	Br(CH ₂) ₆ Fc	1.1	1.2	18
39	Br(CH ₂) ₁₁ Fc	1.1	1.2	54

¹ in this case 3-(2-hydroxyethyl)-1,2 :5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose was used.

² poor yield due to purifications problems.

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene 3-O-(2-allyloxyethyl) - α -D-glucofuranose (29) : V. L. Lapenko, A. I. Slivkin, *Trudy Voronezhskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, **1969**, 73, 28-30.

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(7-allyloxyheptyl)- α -D-glucofuranose (30) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8-5.7 (2H, m, H-1 and -CH=CH₂), 5.3-5.0 (2H, m, -CH=CH₂), 4.4 (1H, d, *J* = 3.72 Hz, H-2), 4.3-4.2 (1H, m, H-5), 4.1-3.3 (10H, m, H-3, H-4, H-6, -(O-CH₂)₂-, -CH₂-CH=CH₂-), 1.5-1.2 (22H, m, -(CH₂)₅- and 2 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 135.4 (-CH=CH₂), 116.9 (-CH=CH₂), 111.9, 109.1 (2 x C(CH₃)₂), 105.5 (C-1), 82.8, 82.4, 81.5 (C-2, C-3, C-4), 72.8, 72.0, 70.9, 70.7 (C-5, -(O-CH₂)₂-, -CH₂-CH=CH₂), 67.5 (C-6), 30.0, 29.5, 27.1, 27.0, 26.5, 26.4, 26.3, 25.7, 21.3 (-(CH₂)₅- and 2 x C(CH₃)₂).

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene 3-O-(hept-7-en)-yl - α -D-glucofuranose (31) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.9-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.8 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-1), 5.0-4.9 (2H, m, -CH=CH₂), 4.5 (1H, d, *J* = 3.72 Hz, H-2), 4.3-4.2 (1H, m, H-5), 4.1-3.4 (12H, m, H-3, H-4, H-6, -O-(CH₂)₂-O-, -O-CH₂-(CH₂)₇-, -CH₂-CH=CH₂-), 2.0-1.9 (2H, m, -CH₂=CH-CH₂-CH₂-),

1.6-1.5 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-), 1.5-1.2 (18H, m, -(CH₂)₃- and 2 x C(CH₃)₂ at 1.5, 1.4, 1.3, 1.2).

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene 3-O-(2-allyloxyethyl)-α-D-glucofuranose (32) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-1), 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.3-5.1 (2H, m, -CH=CH₂), 4.5 (1H, d, *J* = 3.72 Hz, H-2), 4.3-4.2 (1H, m, H-5), 4.1-3.5 (14H, m, H-3, H-4, H-6, -(O-CH₂-CH₂-O)₂-, -CH₂-CH=CH₂-), 1.4, 1.3, 1.2 (12H, 4s, 2 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 135.1 (-CH=CH₂), 117.3 (-CH=CH₂), 112.0, 109.2 (2 x C(CH₃)₂), 105.6 (C-1), 83.1, 83.0, 81.5 (C-2, C-3, C-4), 72.9, 72.6, 71.0, 70.8, 70.5, 69.8 (C-5, -(O-CH₂-CH₂-O)₂-, -CH₂-CH=CH₂), 67.5 (C-6), 27.1, 26.5, 26.5, 25.7, 21.3 (2 x C(CH₃)₂).

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene 3-O-(octadec-9-yn)yl-α-D-glucofuranose (33) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (1H, d, *J* = 3.69 Hz, H-1), 4.5 (1H, d, *J* = 3.69 Hz, H-2), 4.3-4.2 (1H, m, H-5), 4.2-3.4 (6H, m, H-3, H-4, H-6, -O-CH₂-), 2.1-2.0 (4H, m, -CH₂-C≡C-CH₂-), 1.5-1.2 (24H, m, -(CH₂)₆-CH₂-C≡C-CH₂-(CH₂)₆ and 2 x C(CH₃)₂), 0.9 (3H, t, *J* = 2.07 Hz, -CH₃).

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(16-methyloxycarbonyl-hexadec-9-en)yl-α-D-glucofuranose (34) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (1H, d, *J* = 3.69 Hz, H-1), 5.4-5.3 (2H, m, -CH=CH), 4.5 (1H, d, *J* = 3.84 Hz, H-2), 4.4-4.2 (1H, m, H-5), 4.1-3.4 (6H, m, H-3, H-4, H-6, -O-CH₂-), 3.6 (3H, s, -O-CH₃), 2.3 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, -CH₂-COOCH₃), 2.0-1.9 (4H, m, -CH₂-CH=CH-CH₂-), 1.6-1.2 (30H, m, -(CH₂)₄-CH₂-CH=CH-CH₂(CH₂)₅- and 2 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (-COOCH₃), 130.4, 130.2 (-CH=CH-), 111.7, 108.9 (2 x C(CH₃)₂), 105.3 (C-1), 82.6, 82.1, 81.3 (C-2, C-3, C-4), 72.6 (C-5), 70.7, 67.2 (C-6, -O-CH₂-), 51.4 (-O-CH₃), 34.1, 32.6, 32.5, 29.7, 29.6, 29.1, 29.0, 28.9, 27.0, 26.9, 26.8, 26.3, 26.0, 25.4, 25.0 (-CH₂)₅-CH=CH-(CH₂)₇- and 2 x C(CH₃)₂).

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene 3-O-(5-phenylpentyl)-α-D-glucofuranose (35) : [α]_D²³ -12.0° (*c* 14.6, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.2-7.0 (5H, m, H_{Ar}), 5.7 (1H, d, *J* = 3.69 Hz, H-1), 4.3 (1H, d, *J* = 3.72 Hz, H-2), 4.2-3.3 (7H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, -O-CH₂-), 2.5 (2H, t, *J* = 7.41 Hz, -CH₂-C₆H₅), 1.6-1.2 (18H, m, -(CH₂)₃- and 2 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (Cq_{Ar}), 128.4, 128.3, 125.7 (CH_{Ar}), 111.7, 108.9 (2 x C(CH₃)₂), 105.3 (C-1), 82.6, 82.2, 81.3, 72.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 70.6, 67.3 (C-6 and -O-CH₂-), 35.9, 31.2, 29.6,

26.9, 26.8, 26.3, 25.7, 25.5 ($-(\underline{\text{CH}_2})_4$ and 2 x $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$) ; MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 424 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$: C, 67.96, H, 8.43. Found : C, 67.53, H, 8.46.

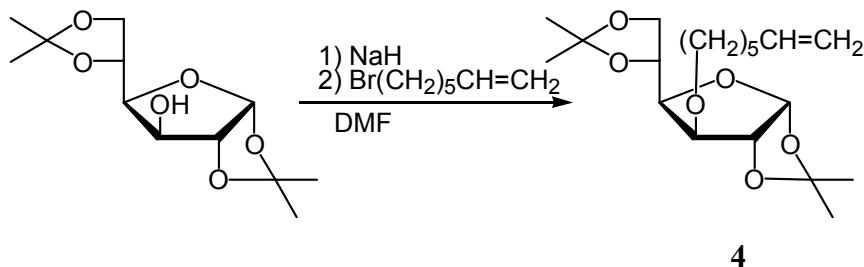
1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene 3-O-(8-phenyloctyl)- α -D-glucofuranose (36) : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -5.4^\circ$ (c 5.9, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.2-7.0 (5H, m, H_{Ar}), 5.7 (1H, d, $J = 3.69$ Hz, H-1), 4.4 (1H, d, $J = 3.72$ Hz, H-2), 4.2-3.4 (7H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, -O- CH_2 -), 2.5 (2H, t, $J = 7.44$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_5$), 1.6-1.2 (24H, m, $-(\underline{\text{CH}_2})_6$ - and 2 x $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 142.9 (Cq_{Ar}), 128.4, 128.3, 125.7 (CH_{Ar}), 111.8, 108.9 (2 x $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 105.4 (C-1), 82.7, 82.2, 81.3, 72.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 70.8, 67.3 (C-6 and -O- CH_2 -), 36.0, 31.5, 29.8, 29.5, 29.4, 29.3, 26.9, 26.8, 26.3, 26.1, 25.5 ($-(\underline{\text{CH}_2})_8$ and 2 x $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$) ; MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 466 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$). Anal. Calcd. For $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_6$: C, 69.62, H, 8.99. Found : C, 69.39, H, 9.12.

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(parabutyl-phenylpentyl)- α -D-glucofuranose (37) : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -14.6^\circ$ (c 7.6, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.1 (4H, m, H_{Ar}), 5.9 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-1), 4.5 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-2), 4.4-3.5 (7H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, -O- CH_2 -), 2.6 (4H, t, $J = 7.5$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_4-\underline{\text{CH}_2}-$), 1.6-1.3 (22H, m, $-(\underline{\text{CH}_2})_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-(\underline{\text{CH}_2})_2$ - and 2 x $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 0.9 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, $-\underline{\text{CH}_3}$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 140.0, 139.5 (Cq_{Ar}), 128.2, 128.1 (CH_{Ar}), 111.5, 108.7 (2 x $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 105.2 (C-1), 82.5, 82.0, 81.2, 72.5, 70.4, 67.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 70.8, 67.3 (C-6 and -O- CH_2 -), 35.4, 35.2, 33.7, 31.2, 29.5, 26.8, 26.2, 25.7, 25.3, 22.3 ($-(\underline{\text{CH}_2})_5-\text{C}_6\text{H}_4-(\underline{\text{CH}_2})_3$ - and 2 x $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 13.9 ($-\text{CH}_3$) ; MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 480 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$). Anal. Calcd. For $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_6$: C, 70.10, H, 9.16. Found : C, 70.13, H, 9.18.

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene 3-O-(hexylferrocen-yl)- α -D-glucofuranose (38) : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -22.9^\circ$ (c 0.8, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.8 (1H, d, $J = 3.72$ Hz, H-1), 4.5 (1H, d, $J = 3.72$ Hz, H-2), 4.3-3.4 (16H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, -O- CH_2 -, H_{Fc}), 2.3 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{Fc}$), 1.5-1.3 (20H, m, $-(\underline{\text{CH}_2})_4$ - and 2 x $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 111.7, 108.9 (2 x $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 105.3 (C-1), 89.3 (Cquat_{Fc}), 82.6, 82.1, 81.2 (C-2, C-3, C-4), 72.6 (C-5), 70.7, 67.3 (C-6 and -O- CH_2 -), 68.5, 68.0, 67.0 (C_{Fc}), 31.1, 29.7, 29.6, 29.4, 26.9, 26.8, 26.3, 26.0, 25.5 ($-(\underline{\text{CH}_2})_5$ and 2 x $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$) ; MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 528 (M^+). Anal. Calcd. For $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FeO}_6$: C, 63.64, H, 7.63. Found : C, 63.47, H, 7.76.

1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene 3-O-(undecanyl-ferrocenyl)- α -D-glucofuranose (39) : $[\alpha]_D^{25}$ -15.5° (*c* 8.2, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (1H, d, *J* = 3.69 Hz, H-1), 4.5 (1H, d, *J* = 3.72 Hz, H-2), 4.3-3.4 (16H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, -O-CH₂-, H_{Fc}), 2.3-2.2 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, -CH₂-Fc), 1.6-1.5 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-), 1.5-1.2 (28H, m, -(CH₂)₈- and 2 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 111.6, 108.8 (2 x C(CH₃)₂), 105.3 (C-1), 89.5 (Cquat_{Fc}), 82.6, 82.1, 81.2 (C-2, C-3, C-4), 72.6 (C-5), 70.7, 67.2 (C-6 and -O-CH₂-), 68.4, 68.0, 67.0 (C_{Fc}), 31.1, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.9, 26.8, 26.3, 26.0, 25.4 (-(CH₂)₁₀ and 2 x C(CH₃)₂); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 617 (M+NH₄)⁺, 599 (M⁺). Anal. Calcd. For C₃₃H₅₀FeO₆: C, 66.22, H, 8.42. Found: C, 66.42, H, 8.32.

1,2:5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(hept-6-en)-yl- α -D-glucofuranose

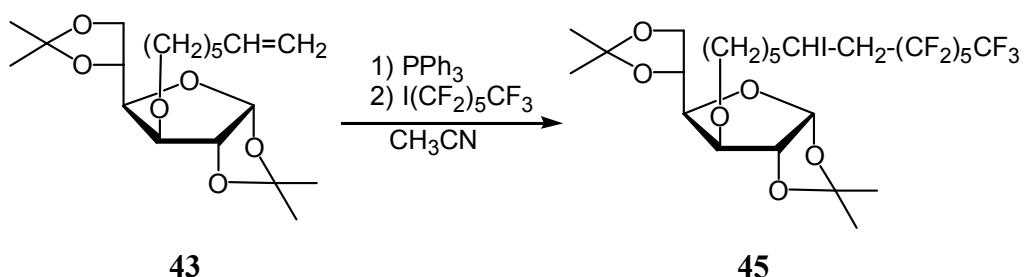


To a solution of 1,2 :5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose (2.8 g, 10.9 mmol) in DMF (5mL) was added sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (0.48 g, 12 mmol) in small portions at 0°C then the resulting mixture was stirred for 1h at room temperature. Then 7-bromo-hept-1-ene (2 mL, 13.12 mmol) was added and stirring was continued for 12h. The mixture reaction was hydrolysed then extracted with pentane/ether 1/1. The organic layer was separated, washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and volatiles were removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9/1) to give **43** (2.36 g, 60%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8-5.6 (2H, m, H-1 and -CH=CH₂), 4.9-4.8 (2H, m, -CH=CH₂), 4.4-3.4 (8H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, -O-CH₂-), 1.9 (2H, t, *J* = 1.7 Hz, -CH₂-

$\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.5-1.2 (18H, m, -O- CH_2 -(CH_2)₃- and 2 x C(CH_3)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 138.7 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 114.5 (-CH= CH_2), 111.6, 108.7 (2 x $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 105.2 (C-1), 82.5, 82.1, 81.2 (C-2, C-3, C-4), 72.5 (C-5), 70.4 (-O- $\underline{\text{CH}_2}$), 67.2 (C-6), 33.6, 29.5, 28.6, 26.8, 26.7, 26.2, 24.5, 25.4 (- $\underline{(\text{CH}_2)_4}$ - and 2 x C($\underline{\text{CH}_3}$)₂).

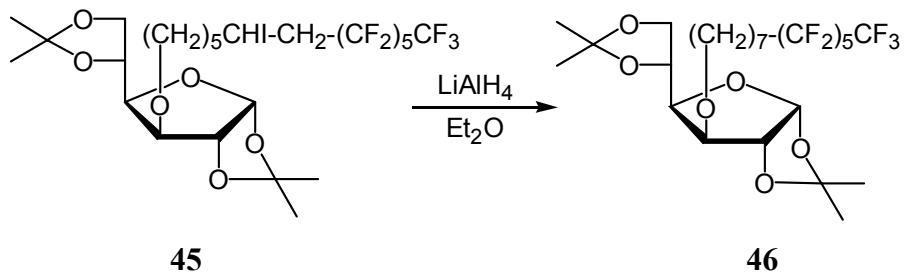
**1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(6-iodo-8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,
13,13,13,13-tridecafluoro-tridecanyl)-α-D-glucofuranose**



To a solution of **43** (0.6 g, 1.68 mmol) in degassed CH₃CN (5mL) was added PPh₃ (0.1 g, 0.38 mmol) and I(CF₂)₅CF₃ (0.72 mL, 1.48 g, 3.3 mmol). The resulting mixture was stirred for 4 days at room temperature, then evaporated and the crude product purified by column chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9/1) to give **45** (0.67 g, 50%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-1), 4.4 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-2), 4.3-3.4 (8H, H-3, H-4, H-5, H-6, -O-CH₂-, -CHI-CH₂-), 2.9-2.6 (2H, m, -CHI-CH₂-), 1.7-1.2 (20H, m, -(CH₂)₄- and 2 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 111.7, 108.9 (2 x C(CH₃)₂), 105.3 (C-1), 82.6, 82.2, 81.3 (C-2, C-3, C-4), 72.5 (C-5), 70.3 (-O-CH₂-), 67.3 (C-6), 29.5, 29.4, 26.8, 26.7, 26.1, 25.3, 25.0 (-(CH₂)₄- and 2 x C(CH₃)₂), 20.4 (-CHI-).

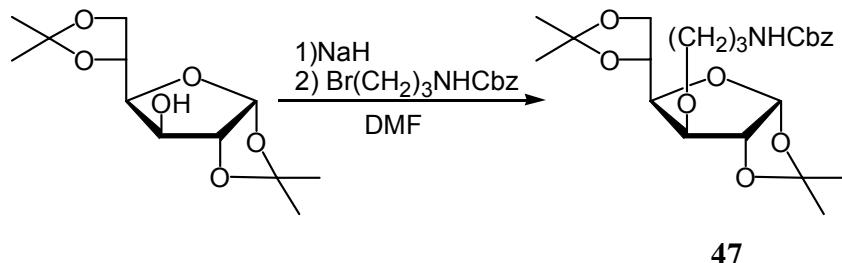
1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-tridecafluorotridecanyl)- α -D-glucofuranose



To a solution of LiAlH₄ (0.035 g, 0.88 mmol) in ether (2 mL) was added a solution of **45** (0.226 g, 0.296 mmol) in ether (2 mL), then the mixture was stirred overnight at room temperature. Ethyl acetate was cautiously added, then water. The mixture was filtered over Celite, evaporated and the residue was purified by column chromatography (pentane/ethyl acetate 9/1) to allowed pure **46** (0.09 g, 47%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-1), 4.5 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-2), 4.3-3.4 (7H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, -O-CH₂-CH₂-), 2.0 (2H, m, -CH₂-CF₂-), 1.5-1.2 (22H, -(CH₂)₅- and 2 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 111.8, 109.0 (2 x C(CH₃)₂), 105.4 (C-1), 82.7, 82.3, 81.3 (C-2, C-3, C-4), 72.6 (C-5), 70.6 (-O-CH₂-), 67.4 (C-6), 31.0 29.7, 29.1, 26.9, 26.8, 26.3 26.0, 25.5 (-(CH₂)₆- and 2 x C(CH₃)₂).

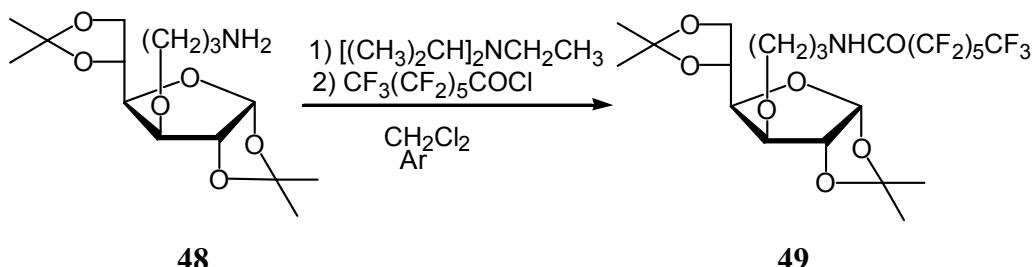
1,2 :5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(benzyloxycarbonylaminopropyl)- α -D-glucofuranose



To a solution of 1,2 :5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose (0.36 g, 1.3 mmol) in DMF (5 mL) was added sodium hydride 60% (0.060 mg, 1.5 mmol) in small portions at 0°C then the resulting mixture was stirred for 60' at room temperature. Benzyloxycarbonylaminopropyl bromide (0.47 g, 1.6 mmol) was added at room temperature and stirring was continued for 12h. The mixture reaction was hydrolysed then extracted with pentane/ether 1/1. The organic layer was separated, washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The crude product was chromatographed on silica gel (10% methanol in dichloromethane), but pure product was not obtained although it was of sufficient purity for use in the next step (0.5 g).

Characteristic NMR data : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.3 (5H, H_{Ar}), 5.8 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-1); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 128.6, 128.5, 128.2 (C_{Ar}), 105.3 (C-1).

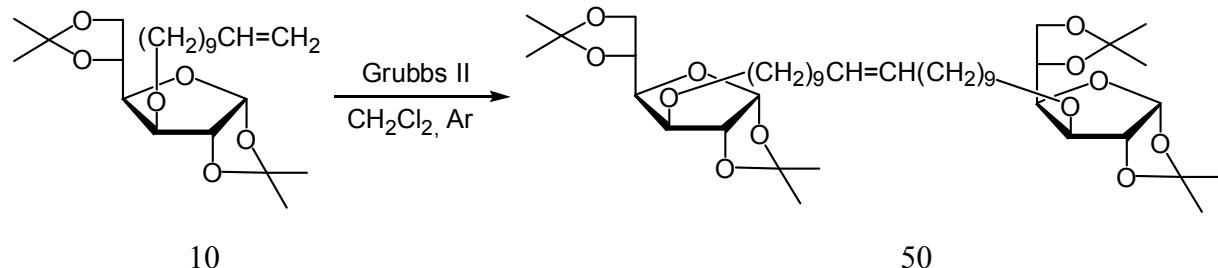
**1,2:5,6-Di-O-isopropylidene-3-O-(perfluoroheptoylaminopropyl)-
 α -D-glucofuranose**



To a stirred solution of **48** (0.11 g, 0.51 mmol) and diisopropylethylamine (0.1 mL) in dichloromethane (3 mL), kept under argon atmosphere, at 0°C was added $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{COCl}$ (0.17 g, 0.51 mmol) and the stirring was continued for 4 days at room temperature. The mixture was then concentrated and the residue purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 8/2) to yield **49** (0.068 g, 43%).

$[\alpha]_D^{25} -4.9^\circ$ (c 3.0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.8 (1H, d, $J = 3.72$ Hz, H-1), 4.5 (1H, d, $J = 3.72$ Hz, H-2), 4.2-3.5 (7H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, -O-CH₂), 3.2-3.0 (2H, m, -NH-CH₂-), 1.9 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-), 1.4, 1.3, 1.2, 1.2 (12H, 4 s, 2 x C(CH₃)₂); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 162.4 (-NH-CO-), 112.1, 109.8 (2 x C(CH₃)₂), 105.4 (C-1), 83.2, 82.0, 81.1 (C-2, C-3, C-4), 72.7, 68.3, 67.6 (C-5, C-6, -O-CH₂), 38.7 (-NH-CH₂-), 26.9, 26.8, 26.7, 26.1, 24.6 (-O-CH₂-CH₂-and 2 x C(CH₃)₂).

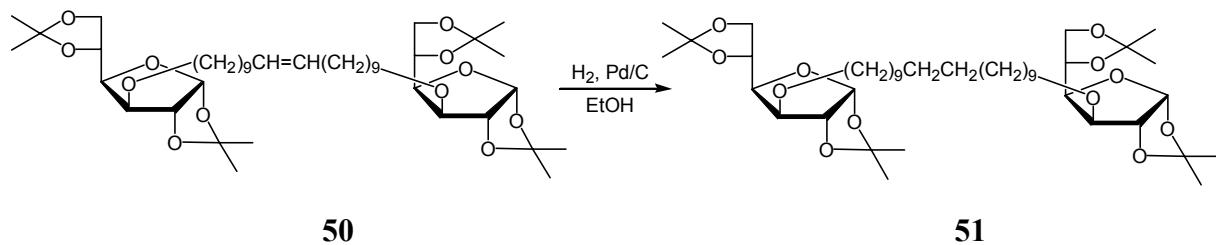
Protected « dimer »



To a solution of **10** (0.165g, 0.4 mmol) in distilled and degassed CH₂Cl₂, under argon, was added Grubb's catalyst (2% mol, 0.006g), then the solution was stirred at room temperature for 24 hours, to afford pure **50** (0.094g, 59%) after column purification (pentane/ethyl acetate 9/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (2H, d, *J* = 3.69 Hz, 2 x H-1), 5.4 (2H, m, -CH=CH-), 4.5 (2H, d, *J* = 3.7 Hz, 2 x H-2), 4.4-3.8 (10H, m, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.6-3.4 (4H, m, 2 x (-O-CH₂-), 2.0-1.2 (56H, m, -(CH₂)₈CH=CH(CH₂)₈- and 4 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 130.6 (-CH=CH-), 108.3 (4 x C(CH₃)₂), 105.6 (C-1), 82.9, 82.4, 81.6, 72.9, 71.0, 67.6 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, and -O-CH₂-), 32.9, 30.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 27.5, 27.2, 27.1, 26.6, 26.4, 25.7 (-(CH₂)₈CH=CH(CH₂)₈- and 4 x C(CH₃)₂).

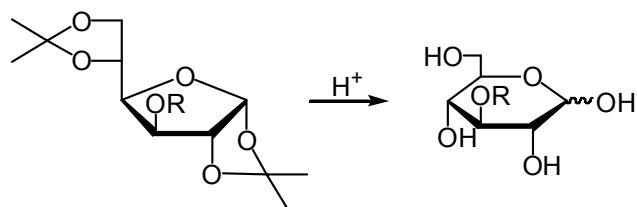
Reduced protected « dimer »



To a solution of **50** (0.056g, 0.07 mmol) in ethanol, was added Pd/C 10% (0.005g), then the solution was stirred under hydrogen at room temperature for 24 hours. Then the mixture reaction was filtered to afford pure **51** (0.041g, 73%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (2H, d, *J* = 3.7 Hz, 2 x H-1), 4.5 (2H, d, *J* = 3.7 Hz, 2 x H-2), 4.4-3.6 (10H, m, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.6-3.4 (4H, m, 2 x (-O-CH₂-), 1.5-1.1 (60H, m, -(CH₂)₁₈- and 4 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 112.0, 109.2 (4 x C(CH₃)₂), 105.6 (C-1), 82.9, 82.4, 81.5, 72.9, 71.0, 67.5 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, and -O-CH₂-), 30.0, 29.8, 27.2, 27.1, 26.6, 26.4, 25.7 (-(CH₂)₁₈- and 4 x C(CH₃)₂).

Deprotection of acetals



General procedure for the synthesis of 55-60 and 66-68. To a solution of (29-34, 42, 46, 49) in methanol or in dioxane (2 mL/mmol), 2N HCl (2 mL/mmol) was added at 60°C under vigorously stirring, and stirring was continued at 60°C overnight. The reaction mixture was concentrated to half-volume, water was added and the pH set to 7.0 (NaOH 1M, then 0.1M NaOH). The resulting solution was again concentrated to half-volume, the pH checked (and adjusted to 7.0 if necessary) and the mixture was extracted with diethyl ether.

For products which were found to be soluble in diethyl ether, the organic layer was dried and volatiles removed under reduced pressure.

For water- soluble compounds, water was removed under reduced pressure, and the dried residue was taken up in ethanol. After filtration , the ethanolic layer was evaporated under reduced pressure.

Pure products were obtained after column chromatography.

General procedure for the synthesis of 61-63. A solution of (35-37) in acetic acid 80% (4 mL/mmol) was stirring overnight at 100°C. After evaporation the crude product was obtained, then purified by column chromatography.

General procedure for the synthesis of 64-65. To a solution of (38-39) in degassed dioxane, under argon was added APTS (para-toluene sulfonic acid) (2 eq) and stirred overnight at 60°C. Potassium carbonate was added, then the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried, concentrated, then the crude product purified by column chromatography.

product	R	Acide	Solvent	Yield (%)
55	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	HCl 2N (60°C)	CH ₃ OH	55
56	$-(\text{CH}_2)_7\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	HCl 2N (60°C)	CH ₃ OH	92
57	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$	HCl 2N (60°C)	CH ₃ OH	90
58	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	HCl 2N (60°C)	CH ₃ OH	86
59	$-(\text{CH}_2)_8\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	HCl 2N (60°C)	CH ₃ OH	78
60	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOCH}_3$	HCl 2N (60°C)	CH ₃ OH	90
61	$-(\text{CH}_2)_5\text{C}_6\text{H}_5$	CH ₃ COOH 80% (100°C)	-	43
62	$-(\text{CH}_2)_8\text{C}_6\text{H}_5$	CH ₃ COOH 80% (100°C)	-	12
63	$-(\text{CH}_2)_5\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	CH ₃ COOH 80% (100°C)	-	32
64	$-(\text{CH}_2)_6\text{Fc}$	APTS (60°C)	dioxane	95
65	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{Fc}$	APTS (60°C)	dioxane	55
66	$-(\text{CH}_2)_3(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$	HCl 2N (60°C)	dioxane	72
67	$-(\text{CH}_2)_7(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$	HCl 2N (60°C)	dioxane	33
68	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$	HCl 2N (60°C)	dioxane	88

3-O-(2-Allyloxyethyl)-D-glucose (55) : ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 6.0-5.9 (2H, m, 2x -CH=CH₂), 5.4-5.2 (5H, m, 2x -CH=CH₂ and H-1α), 4.7 (1H, d, *J* = 3.72 Hz, H-1β), 4.3 (1H, d, *J* = 7.68 Hz, H-2α), 4.0-3.3 (23H, m, H-2β, H-3α, β, H-4α, β, H-5α, β, H-6, 2x -O-(CH₂)₂-O-CH₂-).

3-O-(7-Allyloxyheptyl)-D-glucose (56) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.9-5.7 (2H, m, 2x -CH=CH₂), 5.2-5.0 (5H, m, 2x -CH=CH₂ and H-1α), 4.6 (1H, d, *J* = 3.72 Hz, H-1β), 4.1 (1H, d, *J* = 7.68 Hz, H-2α), 3.9-3.3 (23H, m, H-2β, H-3α, β, H-4α, β, H-5α, β, H-6, 2x -(O-CH₂)₂, 2x -CH₂-CH=CH₂), 1.5-1.2 (20H, m, 2x -(CH₂)₅).

3-O-(Non-2-enyloxy-ethyl)-D-glucose (57) : ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.8-5.7 (2H, m, 2x -CH=CH₂), 5.1-4.8 (5H, m, 2x -CH=CH₂ and H-1α), 4.5 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-1β), 3.9-3.1 (28H, m, H-2α, β, H-3α, β, H-4α, β, H-5α, β, H-6, 2x -O-(CH₂)₂-O-, 2x -O-CH₂-(CH₂)₇-, 2x -CH₂-CH=CH₂), 2.0-1.1 (20H, m, 2x -(CH₂)₅); ¹³C NMR (300 MHz, D₂O) δ 133.5(-CH=CH₂), 107.9 (-CH=CH₂), 96.8 (C-1α), 92.9 (C-1β), 89.5 (C-2α), 85.8 (C-2β), 78.6, 75.7,

69.4, 67.5, 65.3, 65.1, 63.5, 63.0, 54.4, 54.2 (C-3 α , β , C-4 α , β , C-5 α , β , C-6, -O-(CH₂)₂-O-, -O-CH₂-(CH₂)₇-, -CH₂-CH=CH₂-), 26.8, 22.2, 21.7, 18.6 (-CH₂)₅-).

3-O-(Allyloxyethoxyethyl)-D-glucose (58) : ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 6.0-5.9 (1H, m, -CH=CH₂), 5.4-5.2 (2H, m, -CH=CH₂), 4.7 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1 β), 4.1-3.3 (16H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, -(O-CH₂-CH₂-O)₂-, -CH₂-CH=CH₂-).

3-O-(Octadec-9-yn-yl)-D-glucose (59) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.3 (1H, s, H-1 α), 4.7 (1H, d, J = 3.72 Hz, H-1 β), 4.2-3.3 (16H, m, H-2 α , β , H-3 α , β , H-4 α , β , H-5 α , β , H-6, 2x -O-CH₂-), 2.4-1.2 (m, 56H, 2x -(CH₂)₇-C≡C-(CH₂)₇-), 0.8 (6H, t, J = 7.02 Hz, 2x -CH₃); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 123.3 (-C≡C-), 96.9 (C-1 α), 92.6 (C-1 β), 76.9, 75.6, 73.0, 68.2, 67.2, 66.1, 66.0, 63.9, 63.2, 55.5 (C-2 α , β , C-3 α , β , C-4 α , β , C-5 α , β , C-6, -O-CH₂-), 24.8, 23.2, 22.6, 22.5, 22.4, 22.3, 22.2, 22.1, 22.0, 21.7, 21.5, 19.0, 15.5, 11.6, 7.0 (-(CH₂)₇-C≡C-(CH₂)₇-).

3-O-(16-Methyloxycarbonyl-hexadec-9-en)-yl-D-glucose (60) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.4-5.3 (2H, s, -CH=CH), 4.3-3.4 (11H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 -O-CH₂-, -O-CH₃), 2.2 (2H, t, J = 7.6 Hz, -CH₂-COOCH₃), 2.0-1.2 (34H, m, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -(CH₂)₄-CH₂-CH=CH-CH₂(CH₂)₅- and 2 x C(CH₃)₂).

3-O-(5-Phenylpentyl)-D-glucofuranose (61) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.2-7.0 (10H, m, 2x H_{Ar}), 5.2 (1H, s, H-1 α), 4.6 (1H, m, H-1 β), 4.0-3.3 (16H, m, H-2 α , β , H-3 α , β , H-4 α , β , H-5 α , β , H-6, 2x -O-CH₂-), 2.5 (4H, t, J = 7.1 Hz, 2x -CH₂-C₆H₅), 1.6-1.3 (12H, m, 2x -(CH₂)₃-); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (Cq_{Ar}), 128.8, 128.7, 126.0 (CH_{Ar}), 96.4 (C-1 α), 92.6 (C-1 β), 84.6 (C-2 α), 81.8 (C-2 β), 76.3, 74.3, 72.0, 71.7, 69.8, 69.7 (C-3 α , β , C-4 α , β , C-5 α , β), 73.6 (-O-CH₂-), 61.2, 61.1 (C-6), 35.7, 31.2, 29.8, 25.5 (-(CH₂)₄) ; MS (IC/D; NH₃-isobutane) 344 (M+NH₄)⁺, 326 (M⁺).

3-O-(8-Phenoctyl)-D-glucose (62) : $[\alpha]_D^{25}$ +9.2° (c 2.2, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.1-7.0 (10H, m, 2x H_{Ar}), 4.9 (1H, d, J = 3.3 Hz, H-1 α), 4.3 (1H, m, H-1 β), 4.2-2.4 (20H, m, H-2 α , β , H-3 α , β , H-4 α , β , H-5 α , β , H-6, 2x -O-CH₂-), 2x-CH₂-C₆H₅), 1.5-1.1 (24H, m, 2x -(CH₂)₆-); ¹³C NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 143.5 (Cq_{Ar}), 129.1, 129.0, 126.3

(CH_{Ar}), 98.2 (C-1α), 93.6 (C-1β), 85.9 (C-2α), 83.3 (C-2β), 76.4, 74.7, 73.7, 71.1, 71.0, 70.4 (C-3α, β, C-4α, β, C-5α, β), 73.5, 64.6 (C-6 and -O-CH₂-), 36.4, 32.3, 31.1, 30.3, 29.5, 29.0, 26.7 (-CH₂)₇-).

3-O-(p-Butylphenylpentyl)-D-glucose (63) : [α]_D²⁵ +17.0° (c 3.3, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.1-7.0 (8H, s, 2x H_{Ar}), 5.2 (1H, t, J = 3.3 Hz, H-1α), 4.6-2.0 (25H, m, H-1β, H-2α, β, H-3α, β, H-4α, β, H-5α, β, H-6, 2x -O-CH₂-, 2x -CH₂-C₆H₄-CH₂-), 1.8-1.3 (20H, m, 2x -(CH₂)₃-CH₂-C₆H₄-CH₂-(CH₂)₂-), 0.9 (6H, t, J = 7.29 Hz, 2x -CH₃); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 140.3, 139.8 (Cq_{Ar}), 128.4, 128.3 (CH_{Ar}), 97.1 (C-1α), 92.9 (C-1β), 83.8 (C-2α), 81.8 (C-2β), 75.4, 74.3, 72.5, 70.2, 70.0, 69.8 (C-3α, β, C-4α, β, C-5α, β), 73.5, 63.4 (C-6 and -O-CH₂-), 35.5, 35.3, 33.8, 31.4, 30.3, 25.8, 22.5 (-CH₂)₄-C₆H₄-(CH₂)₃-), 14.0 (-CH₃); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 382 (M⁺).

3-O-(Ferrocenylhexyl)-D-glucose (64) : [α]_D²⁵ +6.9° (c 0.9, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 5.6 (1H, d, J = 6.4 Hz, H-1α), 5.4 (1H, d, J = 4.2 Hz, H-1β), 5.0 (1H, t, J = 3.4 Hz, H-2α), 4.4 (1H, m, H-2β), 4.1-3.1 (32H, m, H-3α, β, H-4α, β, H-5α, β, H-6, 2x -O-CH₂-, 2x H_{Fc}), 2.3 (4H, t, J = 7.44 Hz, 2x -CH₂-Fc), 1.7-1.3 (16H, m, 2x -(CH₂)₄-); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 448 (M⁺).

3-O-(Ferrocenylundecyl)-D-glucose (65) : [α]_D²⁵ +2.8° (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 5.6 (1H, d, J = 6.3 Hz, H-1α), 5.4 (1H, d, J = 3.84 Hz, H-1β), 5.0 (1H, t, J = 3.72 Hz, H-2α), 4.4 (1H, t, J = 6.03 Hz, H-2β), 4.2-2.8 (32H, m, H-3α, β, H-4α, β, H-5α, β, H-6, 2x -O-CH₂-, 2x H_{Fc}), 2.3 (4H, t, J = 7.29 Hz, 2x -CH₂-Fc), 1.6-1.3 (36H, m, 2x -(CH₂)₉-); ¹³C NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 98.3 (C-1α), 93.8 (C-1β), 86.2 (C-2α), 83.5 (C-2β), 77.3, 76.5, 73.8, 72.7, 71.8, 71.7, 69.5, 69.1, 68.0 (C-3α, β, C-4α, β, C-5α, β, C_{Fc}), 73.5, 63.1 (C-6 and -O-CH₂-), 31.9, 31.3, 31.2, 30.4, 30.3, 30.2, 30.1, 29.8, 29.6, 26.9 (-(CH₂)₁₀).

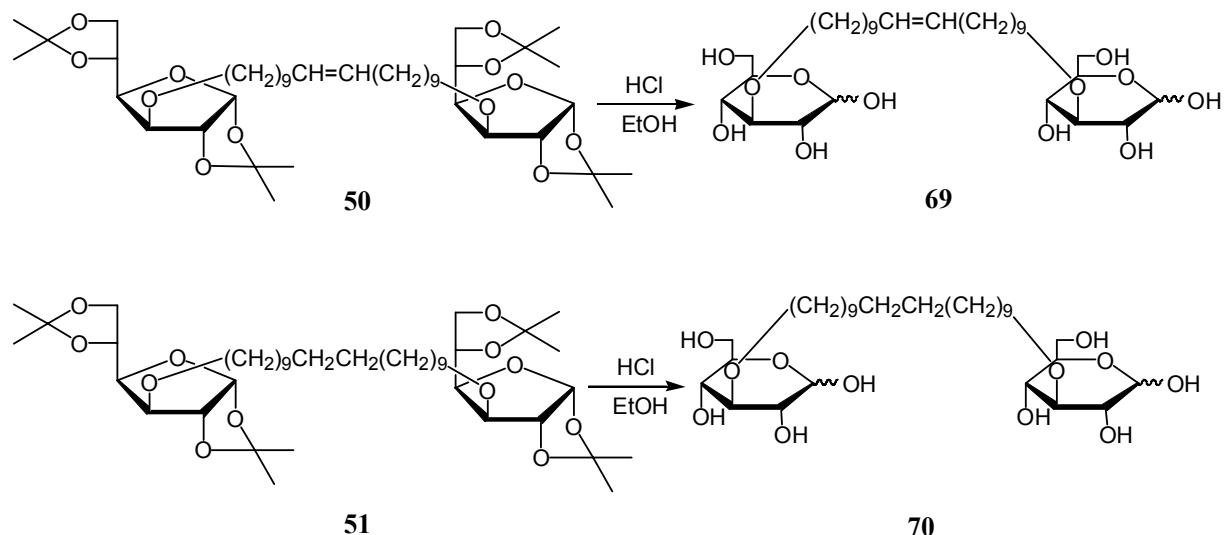
3-O-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-Tridecafluoro-nonyl)-D-glucose (66) : D. Schwaebisch, S. Wille, M. Hein, R. Miethchen, *Liquid Crystals*, **2004**, 31, 1143-1150.

3-O-(8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-Tridecafluoro-tridecanyl)-D-glucose (67) : ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 5.6 (1H, d, J = 6.2 Hz, H-1α), 5.4 (1H, d, J = 3.84 Hz, H-1β), 4.9 (1H, t, J = 3.1 Hz, H-2α), 4.3 (1H, m, H-2β), 4.0-3.0 (14H, m, H-3α, β, H-4α, β, H-5α,

β , H-6, 2x -O-CH₂-), 2.0 (4H, m, 2x -CH₂-CF₂-), 1.5-1.3 (20H, m, 2x -(CH₂)₅-); ¹³C NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 98.6 (C-1 α), 94.1 (C-1 β), 86.5 (C-2 α), 83.9 (C-2 β), 77.7, 76.8, 74.2, 73.7, 72.1, 72.0 (C-3 α , β , C-4 α , β , C-5 α , β , -O-CH₂-), 63.4 (C-6), 31.8, 31.4, 31.0, 30.0, 27.0 (-CH₂)₆).

3-O-(Perfluorohexanoylaminopropyl)-D-glucose (68) : ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 5.2 (1H, s, H-1 α), 4.7 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-1 β), 4.0-3.2 (22H, m, H-2 α , β , H-3 α , β , H-4 α , β , H-5 α , β , H-6, 2x -O-CH₂-), 2x -CH₂-NH-), 2.1-2.0 (4H, m, 2x -CH₂-CH₂-CH₂-).

Deprotected « dimers »



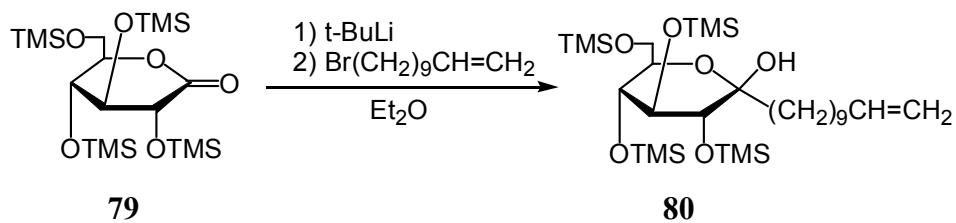
To a solution of **50** or **51** in methanol (2 mL/mmol), 2N HCl (2 mL/mmol) was added at 60°C under vigorously stirring, and stirring was continued at 60°C overnight. The reaction mixture was concentrated to half-volume, water was added and the pH set to 7.0 (NaOH 1M, then 0.1M NaOH). The resulting solution was again concentrated to half-volume, the pH checked (and adjusted to 7.0) and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic layer was dried and volatiles removed under reduced pressure.

Pure products were obtained after column chromatography.

unsaturated dimmer (**69**) (58%) ^1H NMR (300 MHz, Py) δ 5.5-3.5 (28H, m, H-1 α , β , H-2 α , β , H-3 α , β , H-4 α , β , H-5 α , β , H-6 and 2 x (-O-CH₂-), 1.8-1.0 (32H, m, -(CH₂)₈-CH=CH-(CH₂)₈-); ^{13}C NMR (300 MHz, Py) δ 129.6 (-CH=CH-), 97.7 (C-1 α), 93.1 (C-1 β), 85.9, 83.0, 79.9, 77.2, 75.5, 72.5, 72.3, 70.6, 61.9, 61.7 (C-2 α , β , C-3 α , β , C-4 α , β , C-5 α , β , C-6, and -O-CH₂-), 31.8, 29.9, 28.8, 28.6, 28.3, 25.4 (-(CH₂)₈-CH=CH-(CH₂)₈-).

saturated dimmer (**70**) (73%) ^1H NMR (300 MHz, Py) δ 5.7-3.6 (28H, m, H-1 α , β , H-2 α , β , H-3 α , β , H-4 α , β , H-5 α , β , H-6 and 2 x (-O-CH₂-), 1.7-1.0 (36H, m, -(CH₂)₁₈-); ^{13}C NMR (300 MHz, Py) δ 98.5 (C-1 α), 93.8 (C-1 β), 86.6, 83.7, 77.9, 76.2, 73.7, 73.3, 73.0, 71.4, 70.9, 62.5 (C-2 α , β , C-3 α , β , C-4 α , β , C-5 α , β , C-6, and -O-CH₂-), 30.7, 29.6, 26.2 (-(CH₂)₁₈-).

2,3,4,6-tetra-O-trimethylsilyl-1-C-(Undec-10-en)-yl-D-glucopyranose

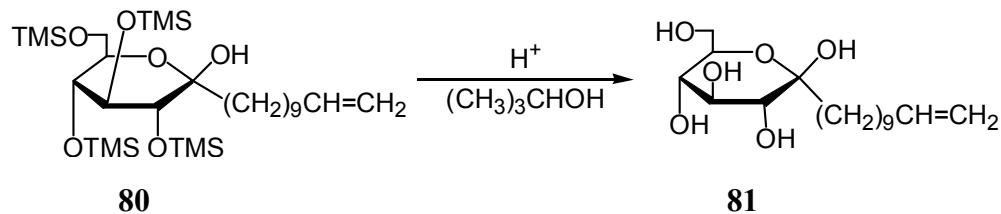


To a solution of undecenyl bromide (0.054 mL, 0.25 mmol) in dry ether (2 mL) cooled at -80°C and kept under inert atmosphere, t-BuLi (1.5 M solution in pentane) (0.36 mL, 0.55 mmol) was added dropwise, then the mixture was stirred for 10 minutes at -80°C. A solution of **79** (0.116 g, 0.25 mL) in dry ether (1 mL) was added and stirring was continued at room temperature for 30 minutes. Aqueous ammonium chloride (2 mL) was added, then the mixture was extracted with ether 3 times, the organic layers combined, dried, filtered and evaporated. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ethyl acetate 9/1) to afford **80** as a yellow oil (0.06 g, 39%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.0-4.9 (2H, m, -CH=CH₂), 3.9-2.9 (6H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 2.0-1.2 (m, 18H, -(CH₂)₉-), 0.2-0.1 (m, 36H, 4x (-OSi(CH₃)₃); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 139.3, (-CH=CH₂), 114.2 (-CH=CH₂), 98.2 (C-

1), 76.4, 74.9, 73.4, 71.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.2 (C-6), 39.3, 33.9, 29.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 29.0, 22.5 ($-\text{CH}_2)_9$), 1.4, 1.3, 1.2, 0.9, 0.3 (12 $-\text{CH}_3$ of TMS-); Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_4$: C, 56.08, H, 10.39. Found : C, 56.41, H, 10.12.

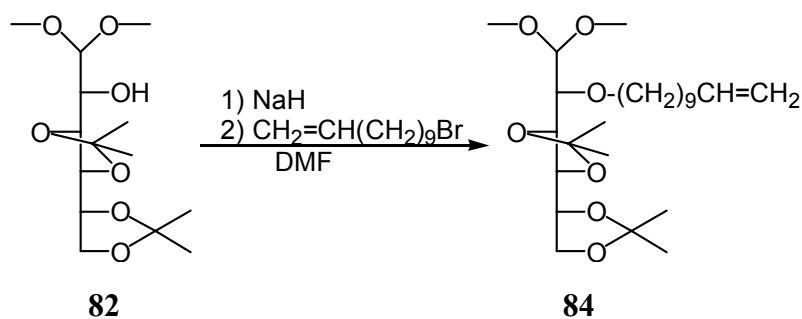
1-C-(Undec-10-en)-yl-D-glucopyranose



To a solution of **80** (0.005 g, 0.008 mmol) in isopropanol (1 mL) was added Amberlite IR-120 (plus) ion exchange (0.4 g) and the mixture was stirred for 5 hours at 50°C, then filtered and evaporated to afford the crude product which was purified by column chromatography (ethyl acetate) to afford the final product **81** as a oil (0.001 g, 52%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.8-5.7 (1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.0–4.9 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.5–3.5 (6H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 2.7-1.1 (m, 18H, $-(\text{CH}_2)_9-$); MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 332 (M^+).

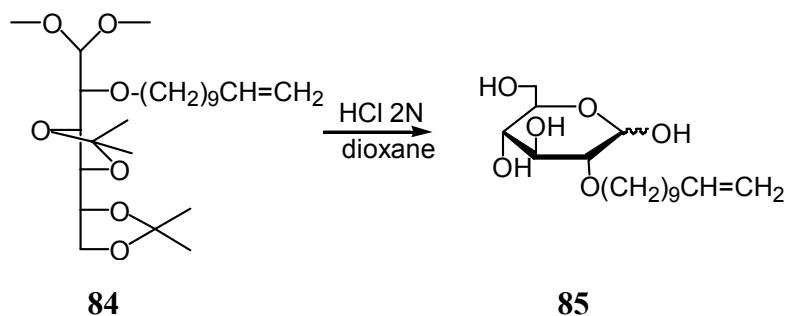
3,4 :5,6-Di-O-isopropylidene-2-O-((Undec-10-en)-1-yl)-D-glucose di-methyl acetal



To a solution of **82** (0.3 g, 0.98 mmol) in DMF (2-3 mL) was added sodium hydride 60% (0.043 g, 1.07 mmol) in small portions at 0°C then the resulting mixture was stirred for 30' at 0°C. Undec-10-ene bromide (0.255 mL, 1.17 mmol) was added and the stirring was continued at room temperature overnight. Water was added and the mixture was extracted with pentane /ether 1/1 (\times 3), the organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford the crude product which was purified by chromatography (pentane/ethyl acetate 9/1) to afford **84** as a yellow oil (0.24g, 54%).

$[\alpha]_D^{25} +18.5^\circ$ (c 3.2, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.8-5.7 (1H, m, - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.0-4.8 (2H, m, - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.4-4.3 (1H, d, J = 7.56 Hz, H-1), 4.2-3.3 (8H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, -O- CH_2 -), 3.4 (6H, 2 s, 2×(- CH_3)), 2.0-1.9 (2H, m, - $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 1.5 (2H, m, -O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1.4-1.2 (24H, m, -(CH_2)₆- and 2 x C(CH_3)₂); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.2 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 114.8 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 109.6, 109.4 (2 x C(CH_3)₂), 106.3 (C-1), 80.3, 78.1, 77.4, 77.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.1, 68.2 (C-6 and -O- CH_2 -), 56.1, 55.1 (2 x (-O- CH_3)), 33.8, 30.3, 29.6, 29.5, 29.2, 29.0, 27.2, 26.7, 26.6, 26.2, 25.2 (- CH_2)₈ and 2 x C(CH_3)₂); MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 476 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_7$: C, 65.48, H, 10.11. Found: C, 65.32, H, 10.33.

2-O-((Undec-10-en)-1-yl)-D-glucopyranose

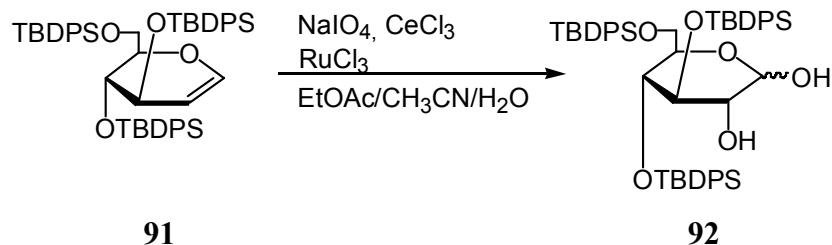


To a solution of **84** (0.225 g, 0.49 mmol) in dioxane (2 mL) was added dropwise, at 60°C under vigorously stirring HCl 2N (2 mL). The stirring was continued at 60°C overnight. Water was added and the pH is increased to 7 with NaOH 1M, then with NaOH

0.1M. The resulting solution is concentrated (50%), then the pH is fixed once again at 7 with NaOH 0.1M, and the solution concentrated and extracted with ether (\times 3). The organic layers were combined, dried and concentrated to afford the crude product. After column chromatography, **85** was obtained as a yellow oil (0.072 g, 44%).

$[\alpha]_D^{25} +23.2^\circ$ (15') $\rightarrow +41.10^\circ$ (24h) (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, COCD₃) δ 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.2-5.1 (1 H, m, H-1 α), 5.0-4.8 (4H, m, 2x -CH=CH₂), 4.5 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz, H-1 β), 4.2-3.0 (16H, m, H-2 α , β , H-3 α , β , H-4 α , β , H-5 α , β , H-6, 2x -O-CH₂-), 2.0 (m, 4H, 2x -CH₂-CH=CH₂), 1.5-1.3 (32H, m, 2x -(CH₂)₈-); ¹³C NMR (300 MHz, COCD₃) δ 139.8 (-CH=CH₂), 114.6 (-CH=CH₂), 98.3 (C-1 α), 91.6 (C-1 β), 84.3 (C-2 α), 81.6 (C-2 β), 77.5, 77.1, 73.6, 73.0, 72.3, 71.9, 70.9 (C-3 α , β , C-4 α , β , C-5 α , β , 2x(-O-CH₂-)), 63.0 (C-6), 34.4, 31.0, 30.3, 30.0, 29.6, 29.3, 29.0, 26.7 (-CH₂)₈; MS (IC/D; NH₃-isobutane) 350 (M+NH₄)⁺, 332 (M⁺). Anal. Calcd. for C₁₇H₃₂O₆: C, 61.43, H, 9.71. Found: C, 60.79, H, 9.56.

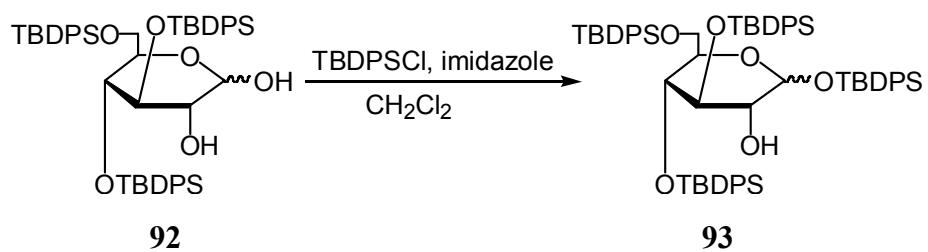
3, 4, 6-O-Tri-t-butyl-diphenylsilyl-D-glucopyranose



NaIO₄ (0.3 g, 1.6 mmol) and CeCl₃ (0.04 g, 0.11 mmol) was stirred together in water (2 mL) at room temperature for 5 minutes. The temperature was set at 0°C, then was added EtOAc (3.5 mL), CH₃CN (30 mL) and RuCl₃ (6 mg, 0.03 mmol). After 2 minutes, a solution of **91** (1 g, 1.16 mmol) in EtOAc (3.5 mL) was added. The mixture reaction was stirred for another 30 minutes, then diluated with EtOAc and washed with NaHCO₃ and H₂O, dried, filtered and concentrated. After column chromatography (pentane/ethyl acetate 9/1), **92** was obtained as an oil (0.3 g, 30%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.5-7.0 (30H, m, aromatic protons of –TBDPS), 5.0 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, H-1), 4.1-3.1 (6H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 0.9-0.6 (27H, m, t-Bu); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 135.7, 135.6, 133.5, 133.3, 132.4, 132.2, 132.0, 130.2, 130.0, 129.6, 128.0, 127.8, 127.7 (aromatic and quaternary carbons of –TBDPS), 87.4 (C-1), 81.6, 71.2, 70.5, 69.8 (C-2, C-3, C-4, C-5), 61.9 (C-6), 26.9, 26.8, 19.1, 19.0, 18.8, 14.2 (-CH₃).

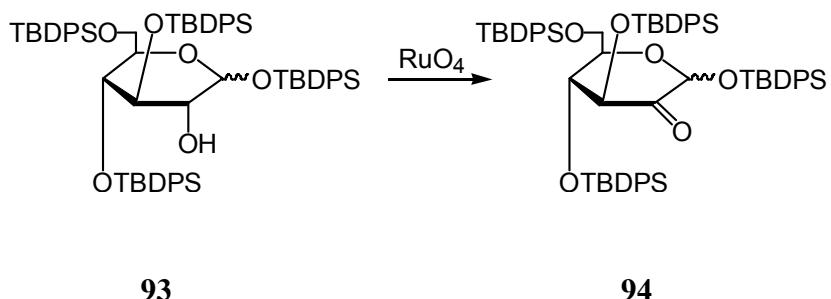
1, 3, 4, 6-O-Tetra-t-butyl-diphenylsilyl-D-glucopyranose



To a solution of **92** (0.05 g, 0.05 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.5 mL), imidazole (0.007 g, 0.11 mmol) was added, then the temperature was set to -20°C. T-butyldiphenylsilyl chloride (14 µL, 0.05 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight, then evaporated. After column chromatography (pentane/ethyl acetate 9/1), **93** was obtained as an oil (0.05 g, 84%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6-7.0 (40H, m, aromatic protons of -TBDPS), 5.1 (1H, s, H-1), 3.9-3.1 (6H,m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 0.9-0.6 (36H, m, t-Bu); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 135.7, 135.6, 135.0, 133.6, 130.0, 129.7, 129.5, 127.7, 127.6 (aromatic and quaternary carbons of -TBDPS), 89.7 (C-1), 80.4, 73.2, 70.9, 70.0 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.4 (C-6), 27.0, 26.9, 26.8, 26.6, 21.0, 19.1, 14.2 (-CH₃).

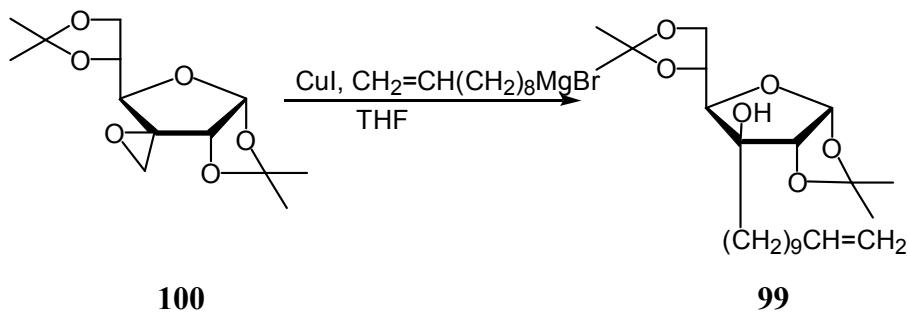
3, 4, 6-O-Tri-t-butyl-diphenylsilyl-2-oxo-D-glucopyranose



To a solution of **93** (53 mg, 0.04 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added 4-methyl morpholine oxide (9.3 mg, 0.07 mmol), molecular sieves 4Å (23 mg) and tetrapropylammonium perrhuthenate (2.6 mg). The mixture reaction was stirred for 4 hours at room temperature, then tetrapropylammonium perrhuthenate (1 mg) was again added and stirred was continued for another 2 hours. The solution was concentrated and filtered on silica gel. After column chromatography (pentane/ethyl acetate 9/1), **94** was obtained as an oil (50 mg, 96%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6-7.1 (40H, m, aromatic protons of -TBDPS), 5.0 (1H, s, , H-1), 4.1-3.1 (5H, m, H-3, H-4, H-5, H-6), 1.0-0.7 (36H, m, t-Bu); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 201.7 (-C=O), 136.3, 136.2, 136.0, 135.8, 135.6, 135.4, 129.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (aromatic and quaternary carbons of -TBDPS), 94.3 (C-1), 73.9, 73.4, 72.7 (C-3, C-4, C-5), 63.3 (C-6), 27.3, 27.2, 27.0, 19.8, 19.3 (-CH₃).

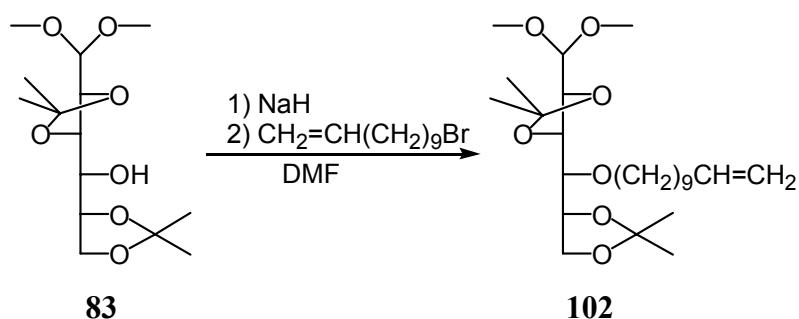
1,2 :5,6-Bis-O-isopropylidene-3-C-undecenyl- α -D-glucofuranose



To a suspension of copper iodide (0.021g, 0.114 mmol) in dry THF (1 ml) at 0°C, under argon, was added dropwise 3.22 ml (3.23 mmol) of a solution of decenyl magnesiumbromide in THF (prepared from decenyl bromide (0.876 ml, 4 mmol), Mg-turnings (0.12 g, 5 mmol) in dry THF (4 ml) and a catalytic amount of iodine), then a solution of the epoxide **100** (0.05 g, 0.183 mmol) in the same solvent (1 ml) and the mixture was stirred for 2h at 0°C. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 10 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 8/2) to afford **99** as an oil (0.014g, 19%).

$[\alpha]_D^{25} +24.4^\circ$ (*c* 2.5, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-1), 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.0-4.9 (2H, m, -CH=CH₂), 4.3-3.6 (5H, m, H-2, H-4, H-5, H-6), 2.1-2.0 (2H, m, -CH₂-CH=CH₂), 1.8-1.2 (28H, m, -(CH₂)₈- and 2 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 139.3 (-CH=CH₂), 114.2 (-CH=CH₂), 109.6 (2 x C(CH₃)₂), 104.7 (C-1), 85.7, 83.7, 73.8 (C-2, C-4, C-5), 82.8 (C-3), 67.8 (C-6), 33.9, 33.0, 30.2, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 29.1, 27.3, 25.3, 23.7 (-(CH₂)₉- and 2 x C(CH₃)₂); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 430 (M + 18)⁺.

2,3 :5,6-Di-O-isopropylidene-4-O-((undec-10-en)-1-yl)-D-glucose di-methyl acetal

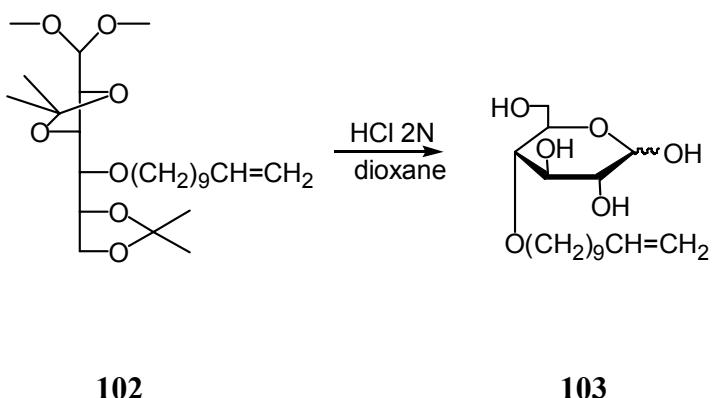


To a solution of **83** (0.1 g, 0.3 mmol) in DMF (2 mL) was added sodium hydride 60% dispersion in oil (0.014 g, 0.34 mmol) in small portions at 0°C, the resulting mixture was stirred for 1h at 0°C, then allowed to reach room temperature and undec-10-ene bromide (0.085 mL, 0.39 mmol) was added and the stirring was continued at room temperature overnight. Water was added and the mixture was extracted with pentane /ether 1/1 (x 3), the

organic layers was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the crude product which was purified by chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 8/2). The final product **102** was obtained as a yellow oil (0.025g, 17%).

$[\alpha]_D^{25} -51.0^\circ$ (c 0.12, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.8-5.7 (1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.0-4.9 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.3 (1H, d, $J = 6.54$ Hz, H-1), 4.2-3.4 (8H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 3.4 (6H, 2 s, $2 \times (-\text{CH}_3)$), 2.0 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.6-1.5 (2H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.4-1.2 (24H, m, $-(\text{CH}_2)_6-$ and $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.5 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 114.4 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 106.1 (C-1), 79.2, 77.9, 75.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 74.1, 66.2 (C-6 and $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 56.6, 53.9 ($2 \times (-\text{O}-\text{CH}_3)$), 34.1, 30.6, 29.8, 29.7, 29.4, 29.3, 27.6, 27.0, 26.8, 26.5, 25.8 ($-(\text{CH}_2)_8$ and $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 476 ($M+18$)⁺.

4-O-((Undec-10-en)-1-yl)- α -D-glucopyranose

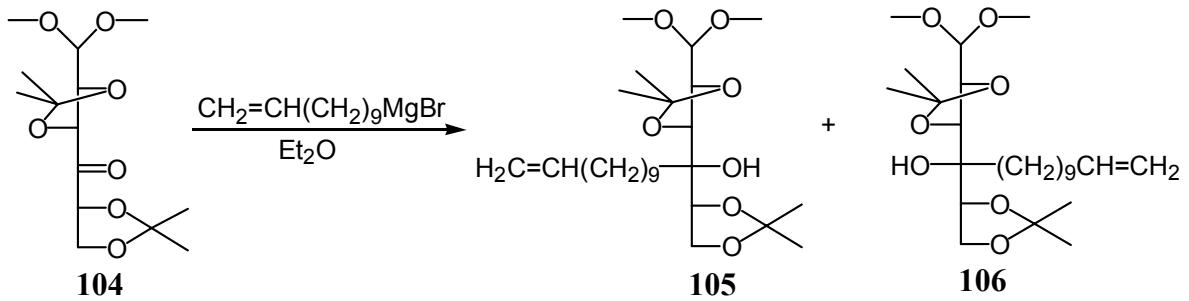


To a solution of **102** (0.25 g, 0.53 mmol) in dioxane (1 mL) was added dropwise, at 60°C under vigorous stirring HCl 2N (1 mL). The stirring was continued at 60°C overnight. Water was added and the pH was increased to 7 with NaOH 1M, then with NaOH 0.1M. The resulting solution was concentrated (50%), then the pH was adjusted again at 7 with NaOH 0.1M, and the solution concentrated and extracted with ether ($\times 3$). The organic layers were combined, dried and concentrated to afford the crude product. After column chromatography, **103** was obtained as a yellow oil (0.008 g, 47%).

$[\alpha]_D^{25} +36.72^\circ$ (15') $\rightarrow +54.26^\circ$ (24h) (*c* 0.8, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, COCD₃) δ 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.2 (0.5 H, s, H-1 α), 5.0-4.9 (2H, m, -CH=CH₂), 4.6 (0.5 H, m, H-1 β), 3.8-3.1 (8H, m, H-2 α , β , H-3 α , β , H-4 α , β , H-5 α , β , H-6, -O-CH₂-), 2.0 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 1.6-1.2 (16H, m, -(CH₂)₈-); ¹³C NMR (300 MHz, COCD₃) δ 139.3 (-CH=CH₂), 114.3 (-CH=CH₂), 96.3 (C-1 α), 92.2 (C-1 β), 78.5, 77.5, 76.2, 75.8, 75.0, 71.9, 73.6, 72.4, 71.4 (C-2 α , β , C-3 α , β , C-4 α , β , C-5 α , β , (-O-CH₂-), 61.9 (C-6), 33.9, 30.4, 29.8, 29.7, 29.3, 29.1, 26.2, 26.7 (-(CH₂)₈); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 350 (M+NH₄)⁺, 332 (M⁺). Anal. Calcd. for C₁₇H₃₂O₆: C, 61.43, H, 9.71. Found: C, 60.97, H, 9.88.

3,4 :5,6-Bis-O, O-isopropylidene-3-C-undec-10-enyl-D-glucose and

D-galactose-dimethyl acetal



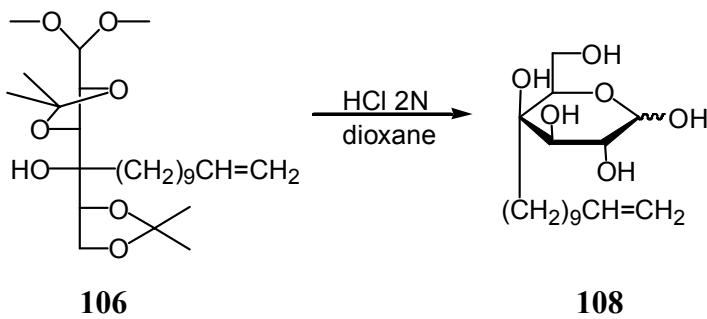
To 0.3 mL of a solution of undecenyl magnesium bromide in dry ether (prepared from undecenyl bromide (1.0 mL, 4.67 mmol) in dry ether (5 mL), Mg-turnings (0.14 g, 5.75 mmol and a catalytic amount of iodine), under argon, was added dropwise a solution of **104** (0.08 g, 0.26 mmol) in dry ether (1 mL) and the mixture was stirred for 6 hours at room temperature. A saturated solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with ether (3 x 5 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was chromatographed over silica gel (dichloromethane/acetone 9.5/0.5) to afford two diastereoisomers, **105** and **106** (0.05 g, 41%).

105 $[\alpha]_D^{25} -53.8^\circ$ (c 0.6, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, COCD_3) δ 5.8-5.7 (1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.0-4.9 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.4-3.9 (6 H, m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.4 (6H, 2s, 2 x $-\text{OCH}_3$), 3.0 (1H, s, -OH), 2.1-2.0 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 1.5-1.2 (28H, m, $-(\text{CH}_2)_8-$ and 2 x

$\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$; ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.2 ($-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 114.2 ($-\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 110.5, 108.9 (2 x $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 105.7 (C-1), 79.8, 79.7, 76.6 (C-2, C-3, C-5), 72.7 (C-4), 64.7 (C-6), 56.6, 54.2 (2 x ($-\text{O}-\underline{\text{CH}_3}$)), 33.9, 33.6, 30.8, 29.7, 29.6, 29.2, 29.1, 27.3, 27.1, 26.4, 25.8, 23.5 ($-\underline{\text{CH}_2$)₉- and 2 x $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$; MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 475.7 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_7$: C, 65.48, H, 10.11. Found : C, 65.45, H, 9.99.

106 $[\alpha]_D^{25} +4.0^\circ$ (*c* 0.6, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, COCD₃) δ 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.0-4.9 (2H, m, -CH=CH₂), 4.4-3.9 (6 H, m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.4 (6H, 2s, 2 x -OCH₃), 2.3 (1H, s, -OH), 2.1-2.0 (2H, m, CH₂=CH-CH₂-), 1.6-1.2 (28H, m, -(CH₂)₈- and 2 x C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 139.3 (-CH=CH₂), 114.2 (-CH=CH₂), 110.3, 107.8 (2 x C(CH₃)₂), 105.3 (C-1), 80.2, 78.8, 76.5 (C-2, C-3, C-5), 73.7 (C-4), 64.5 (C-6), 56.7, 54.2 (2 x (-O-CH₃)), 36.2, 33.9, 30.8, 30.4, 29.7, 29.6, 29.3, 29.1, 27.5, 27.1, 26.5, 25.4, 23.6 (-CH₂)₉- and 2 x C(CH₃)₂); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 475.7 (M+18)⁺. Anal. Calcd. for C₂₅H₄₆O₇: C, 65.48, H, 10.11. Found: C, 64.99, H, 10.04.

4-C-(Undec-10-en)-1-yl)- α -D-glucopyranose

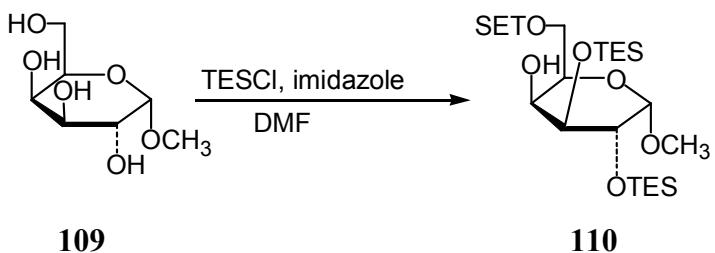


To a solution of **106** (4 mg, 0.008 mmol) in dioxane (1 mL) was added dropwise, at 60°C under vigorous stirring HCl 2N (1 mL). The stirring was continued at 60°C overnight. Water was added and the pH was increased to 7 with NaOH 1M, then with NaOH 0.1M. The resulting solution was concentrated (50%), then the pH was adjusted again at 7 with NaOH 0.1M, and the solution concentrated and extracted with ether (\times 3). The organic layers were combined, dried and concentrated to afford the crude product. After column chromatography, **108** was obtained as a yellow oil (2 mg, 64%). The same procedure was used for **107**.

107 ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.0-4.9 (2H, m, -CH=CH₂), 4.9, 1H, d, *J* = 2.28 Hz, H-1) 4.3-3.3 (5 H, m, H-2, H-3, H-5, H-6), 2.0-1.2 (18H, m, -(CH₂)₉-); ^{13}C NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 140.9 (-CH=CH₂), 115.4 (-CH=CH₂), 106.2 (C-1), 87.4 (C-4), 84.5, 84.1, 67.1 (C-2, C-3, C-5), 69.6 (C-6), 35.6, 35.4, 32.1, 31.4, 31.3, 31.0, 30.9, 24.0 (-(CH₂)₉-).

108 ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.9-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.0 (1H, d, *J* = 2.28 Hz, H-1), 5.0-4.8 (2H, m, -CH=CH₂), 4.1-3.5 (5 H, m, H-2, H-3, H-5, H-6), 2.1-1.3 (18H, m, -(CH₂)₉-).

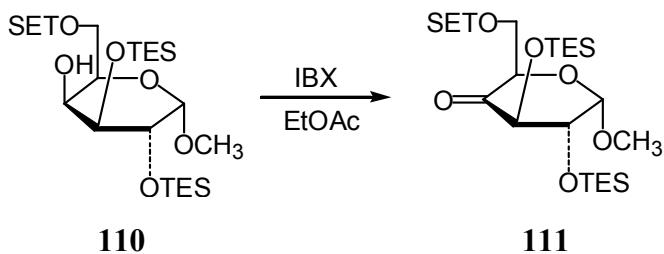
Methyl-2, 3, 6-O-tris-triethylsilyl- α -D-glucopyranoside



To a solution of **109** (0.38 g, 2 mmol) in DMF (2 mL) was added imidazol (0.89 g, 13.2 mmol), then triethylsilyl chloride (1.1 mL, 6.6 mmol). The mixture reaction was stirred overnight at room temperature. Water was added, then the organic layer was extracted with pentane/ether 1/1. After column chromatography (pentane/ethyl acetate 9/1), **110** was obtained as an oil (0.9 g, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.5 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-1), 3.8-3.7 (6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.2 (s, 3H, -OCH₃), 0.9-0.0 (45H, m, 3x (-Si(CH₂-CH₃)₃)); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 100.6 (C-1), 72.0, 70.7, 70.0, (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.4 (C-6), 55.2 (-OCH₃), 26.1, 26.0, 18.4, 18.2, -2.3, -3.2, -4.2 (3x (-Si(CH₂-CH₃)₃)).

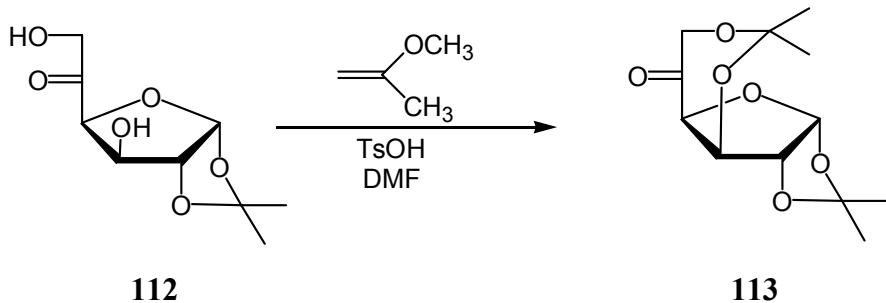
Methyl-2, 4, 6-O-tris-triethylsilyl-4-oxo- α -D-glucopyranoside



To a solution of **110** (0.2 g, 0.37 mmol) in EtOAc (2 mL) IBX (0.3 g, 1.11 mmol) was added then the mixture reaction was stirred overnight at 80°C. The mixture reaction was filtered, then concentrated to afford pur **111** (0.18 g, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.8 (1H, d, *J*= 3.3 Hz, H-1), 4.4-3.7 (5H, H-2, H-3, H-5, H-6), 3.4 (s, 3H, -OCH₃), 0.9-0.0 (45H, m, 3x (-Si(CH₂-CH₃)₃)); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 203.2 (-C=O), 100.2 (C-1), 77.7, 76.2, 74.1, (C-2, C-3, C-5), 61.7 (C-6), 55.8 (-OCH₃), 26.1, 26.0, 25.8, 18.6, 18.4, -3.4, -4.2, -4.7 (3x (-Si(CH₂-CH₃)₃)).

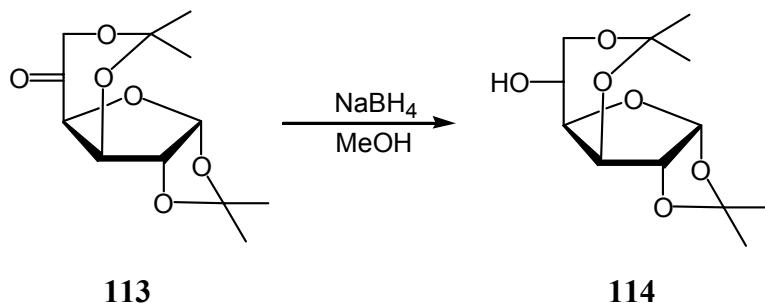
1,2: 3,6-Di-O-isopropylidene-5-oxo- α -D-glucofuranose



To 0.2 g (0.91 mmol) of **112** in DMF (25 mL) a catalytic amount of tosylic acid was added, then 2-methoxypropene (0.2 mL, 2.2 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature. K₂CO₃ was added and stirring was continued for ½ h at room temperature. Water was added and the mixture was extracted with pentane/ether 1/1. The combined organic layers were dried, filtered and concentrated. The residue was chromatographed over silica gel (pentane/ethyl acetate 9/1) to afford **113** (0.15 g, 63%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.9 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, H-1), 5.2-4.5 (3H, 3 d, H-2, H-3, H-4), 4.0 (2H, m, H-6), 1.5 (6H, 2s, 2x(-C(CH₃)), 1.3 (6H, s, 2x(-C(CH₃))); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 207.1 (-C=O), 113.8, 102.7 (2x(-C(CH₃)), 104.3 (C-1), 86.0, 85.0, 75.4 (C-2, C-3, C-4), 67.9 (C-6), 27.9, 27.2, 24.1, 23.3 (-C(CH₃)); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 276 (M+NH₄)⁺.

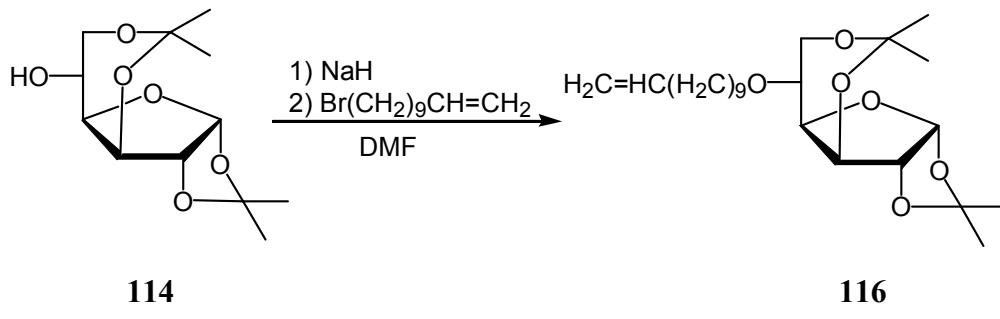
1,2; 3,6-O-Di-isopropylidene- α -D-glucofuranose



To a solution of **113** (0.1 g, 0.38 mmol) in methanol (1 mL) sodium borohydride (0.04 g, 1.16 mmol) was added. The mixture was stirred for ½ h at room temperature. Acetone (2 mL) was added then the mixture was evaporated and coevaporated with methanol to afford **114** (0.1g, 99%).

[α]_D²⁵ +24.3° (*c* 1.7, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.9 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-1), 4.5-3.4 (6H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 1.5, 1.3, 1.2 (12H, 4s, 2x(-C(CH₃))); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 112.3, 101.1 (2x(-C(CH₃)), 104.1 (C-1), 85.1, 77.6, 73.8, 70.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 61.4 (C-6), 26.8, 26.4, 25.3, 24.2 (-C(CH₃)); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 278 (M+NH₄)⁺. Anal. Calcd. for C₁₂H₂₀O₆: C, 55.38, H, 7.75. Found: C, 55.41, H, 7.93.

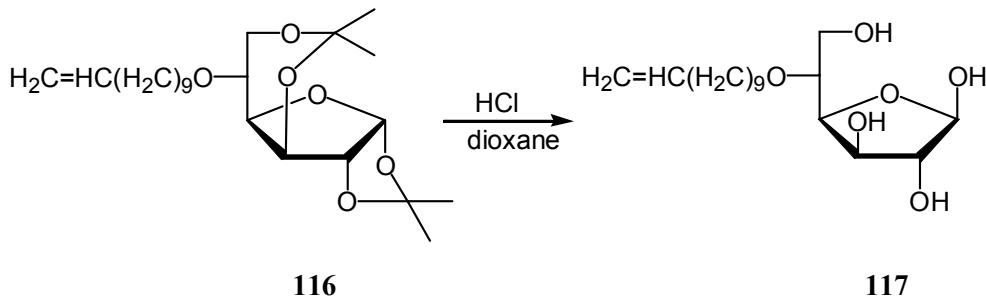
1,2; 3,6-O-Diisopropylidene-5-O-undec-10-enyl- α -D-glucofuranose



To a solution of **114** (0.1 g, 0.38 mmol) in DMF (0.5 mL) was added sodium hydride 60% (0.016 g, 0.42 mmol) in small portions at 0°C then the resulting mixture was stirred for 30' at 0°C. Undec-10-ene bromide (0.1 mL, 0.46 mmol) was added and the stirring was continued at room temperature overnight. Water was added and the mixture was extracted with pentane /ether 1/1 (\times 3), the organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the crude product which was purified by chromatography (pentane/ethyl acetate 9/1) to get **116** as an oil (0.05g, 31%).

$[\alpha]_D^{27} +24.3^\circ$ (c 1.2, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.9 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-1), 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.0-4.8 (2H, m, -CH=CH₂), 4.4-3.4 (8H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, -O-CH₂-), 2.0 (2H, m, -CH₂-CH=CH₂), 1.6-1.2 (28H, m, -(CH_2)₈- and 2x($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.3 (-CH=CH₂), 114.2 (-CH=CH₂), 111.8, 100.9 (2x(-C(CH_3)₂), 104.7 (C-1), 84.3, 77.9, 75.2, 74.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 70.1, 59.2 (C-6 and -O-CH₂-), 33.9, 29.9, 29.6, 29.5, 29.2, 26.9, 26.4, 26.1, 25.4, 24.2 (-(CH_2)₈)-and 2x(-C(CH_3)₂); MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 430 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_6$: C, 66.96, H, 9.78. Found : C, 66.87, H, 9.83.

1,2-O-Isopropylidene-5-O-undec-10-enyl- β -D-glucofuranose

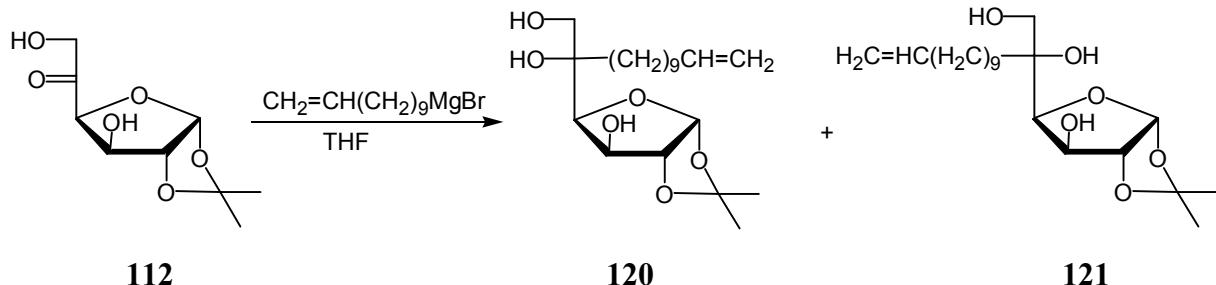


To a solution of **116** (0.04 g, 0.09 mmol) in dioxane (0.5 mL) was added dropwise, at 60°C under vigourously stirring HCl 2N (0.5 mL). The stirring was continued at 60°C overnight. Water was added and the pH was adjusted to 7 with NaOH 1M, then with NaOH 0.1M. The resulting solution is concentrated (50%), then the pH is set once again at 7 with NaOH 0.1M, and the solution concentrated and extracted with ether (\times 3). The organic layers were combinated, dried and concentrated to afford the crude product. After column chromatography (dichloromethane/ethanol 9/1) **117** was obtained. (0.005 g, 15%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.1-4.9 (2H, m, -CH=CH₂), 4.6-3.4 (9H, m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, -O-CH₂-), 2.1-2.0 (2H, m, -CH₂-CH=CH₂), 1.7-1.2 (16H, m, -(CH₂)₈-); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.3 (-CH=CH₂), 114.2 (-CH=CH₂), 104.4 (C-1), 81.6, 79.7, 78.3, 71.5, 70.0, 64.0 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 and -O-CH₂-), 33.9, 29.9, 29.6, 29.5, 29.2, 29.0, 26.2 (-(CH₂)₈)); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 350 ($\text{M}^+ \text{NH}_4^+$).

1,2-O-Isopropylidene-5-C-undec-10-enyl- α -D-gluco- and L-ido-

furanose



To 1.2 mL of a solution of undecenyl magnesium bromide in dry ether (prepared from undecenyl bromide (1.3 mL, 6 mmol) in dry THF (6 mL), Mg-turnings (0.18 g, 7.5 mmol and a catalytic amount of iodine), under argon, was added dropwise a solution of **112** (0.07 g, 0.32 mmol) in dry THF (2 mL) and the mixture was stirred overnight at room temperature. A saturated solution of NH_4Cl was added and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were dried, filtered and concentrated. The residue was chromatographed over silica gel (dichloromethane/ethanol 9.5/0.5 saturated with ammonia) to afford two diastereoisomers, **120** and **121** (0.010 g and 0.02 g, 25%).

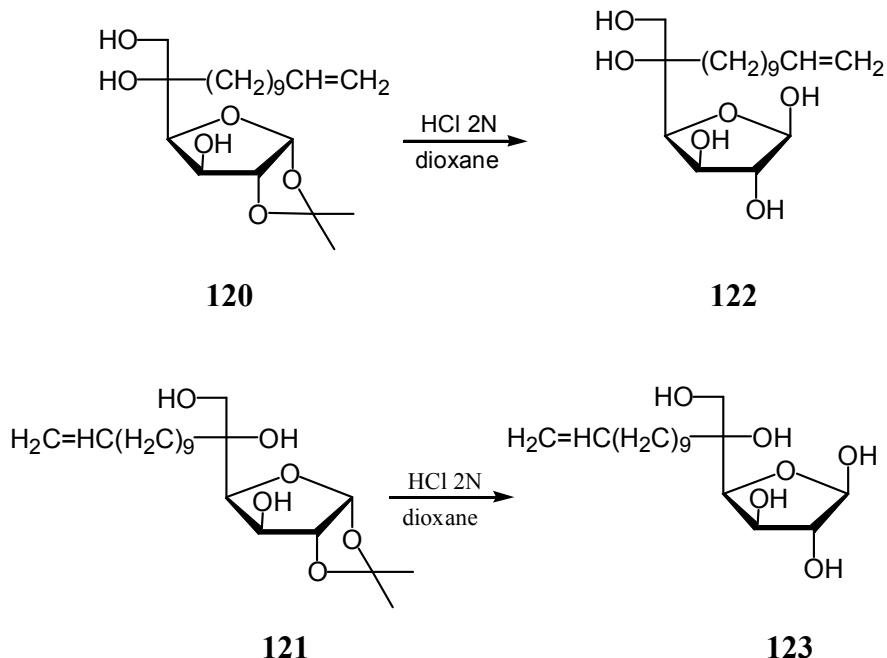
120 $[\alpha]_D^{25} +9.2^\circ$ (*c* 0.5, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.9 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-1), 5.8-5.7 (1H, m, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 5.0-4.9 (2H, m, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 4.4-4.0 (3H, m, H-2, H-3, H-4), 3.8-3.4 (2H, m, H-6), 2.0 (2H, m, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 1.6-1.2 (22H, m, $-(\underline{\text{CH}}_2)_8$ - and $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.3 ($-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 114.2 ($-\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 112.0 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 105.0 (C-1), 84.7, 83.3, 76.1 (C-2, C-3, C-4), 75.0 (C-5), 67.9 (C-6), 34.5, 33.9, 30.3, 29.6, 29.5, 29.2, 29.0, 26.9, 26.2, 22.9 ($-\underline{\text{CH}}_2)_9$ - and $-\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 389 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C, 64.49, H, 9.74. Found: C, 64.32, H, 10.02.

121 $[\alpha]_D^{25} -8.2^\circ$ (*c* 1.5, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.9 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 5.8-5.7 (1H, m, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 5.0-4.9 (2H, m, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 4.5-3.6 (5H, 3 d, H-2, H-3, H-4, H-6), 2.0 (2H, m, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 1.6-1.2 (22H, m, $-(\underline{\text{CH}}_2)_8$ - and $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.3 ($-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 114.2 ($-\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 111.7 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 104.1 (C-1), 85.3, 80.5, 75.9 (C-2, C-3, C-4), 76.4 (C-5), 64.6 (C-6), 36.6, 33.9, 30.1, 29.6, 29.5, 29.2, 29.0, 26.9,

26.3, 23.4 ($-\text{CH}_2$)₉- and $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$; MS (IC/D; NH₃-isobutane) 389 (M+NH₄)⁺. Anal. Calcd. for C₂₀H₃₆O₆: C, 64.49, H, 9.74. Found: C, 64.84, H, 9.82.

5-C-((Undec-10-en)-1-yl)- β-D-glucofuranose

and 5-C-((Undec-10-en)-1-yl)- β -L-idose



To a solution of **120** (20 mg, 0.053 mmol) in dioxane (1 mL) was added dropwise, at 60°C under vigorously stirring HCl 2N (1 mL). The stirring was continued at 60°C overnight. Water was added and the pH was adjusted to 7 with NaOH 1M, then with NaOH 0.1M. The resulting solution is concentrated (50%), then the pH is set once again at 7 with NaOH 0.1M, and the solution concentrated and extracted with ether (\times 3). The organic layers were combinated, dried and concentrated to afford the crude product. After column chromatography (EtOAc) **122** was obtained (5 mg, 29%).

122 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.3 (1H, s, H-1), 5.0-4.9 (2H, m, -CH=CH2), 4.1-3.3 (5 H, m, H-2, H-3, H-4, H-6), 2.0-1.2 (18H, m, -(CH₂)₉); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.3 (-CH=CH₂), 114.2 (-CH=CH₂), 102.1 (C-1), 83.4 (C-5), 76.3,

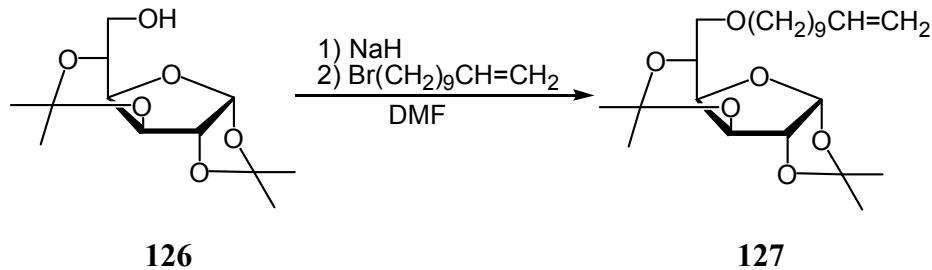
75.4, 73.7 (C-2, C-3, C-4), 69.1 (C-6), 33.9, 31.6, 30.1, 29.7, 29.6, 29.3, 29.1, 22.1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 332 (M)⁺. Anal. Calcd. for C₁₇H₃₂O₆: C, 61.42, H, 9.70. Found: C, 61.31, H, 9.44.

The same procedure was used for **123** (16 mg, 94%).

123 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.8-5.7 (1H, m, -CH=CH₂), 5.4 (1H, s, H-1), 5.0-4.9 (2H, m, -CH=CH2), 4.2-3.5 (5 H, m, H-2, H-3, H-4, H-6), 2.0-1.2 (18H, m, -(CH₂)₉-); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.3 (-CH=CH₂), 114.2 (-CH=CH₂), 102.7 (C-1), 83.2 (C-5), 74.0, 71.1, 69.7 (C-2, C-3, C-4), 69.5 (C-6), 33.9, 32.1, 30.2, 29.8, 29.7, 29.6, 29.2, 29.0, 23.8 (-(CH₂)₉-); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 332 (M)⁺. Anal. Calcd. for C₁₇H₃₂O₆: C, 61.42, H, 9.70. Found : C, 61.20, H, 10.05.

1,2 :3,5-Di-O-isopropylidene-6-O-undec-10-enyl- α -D-

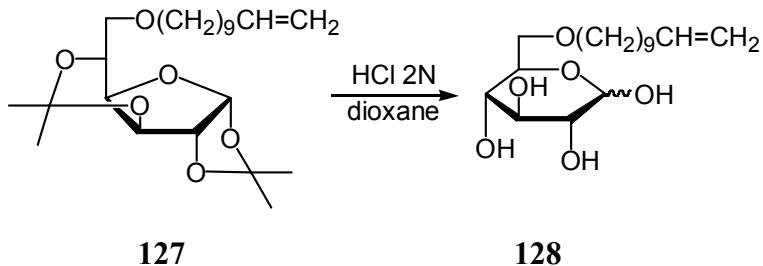
glucofuranose



To a solution of **126** (0.2 g, 0.77 mmol) in DMF (4 mL) was added sodium hydride 60% (0.032 g, 0.84 mmol) in small portions at 0°C then the resulting mixture was stirred for 30' at 0°C. Undec-10-ene bromide (0.2 mL, 0.92 mmol) was added and the stirring was continued at room temperature overnight. Water was added and the mixture was extracted with pentane /ether 1/1 (\times 3), the organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford the crude product which was purified by chromatography (pentane/ethyl acetate 9/1). The final product, **127** was obtained as a viscous yellow oil (0.054 g, 17%).

$[\alpha]_D^{25} +9.9^\circ$ (c 2.8, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.9 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-1), 5.8-5.7 (1H, m, - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.0-4.8 (2H, m, - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.5-3.4 (8H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, -O- CH_2 -), 2.0 (2H, m, - $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 1.5-1.2 (26H, m, -(CH_2)₇- and C(CH_3)₂); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 139.3 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 114.2 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 112.2, 101.0 (2x-C(CH_3)₂), 106.4 (C-1), 84.2, 79.6, 75.1, 71.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 71.8, 71.3 (C-6, -O- CH_2 -), 33.9, 29.6, 29.5, 29.2, 29.0, 27.2, 26.6, 26.1, 24.2, 24.0 (- CH_2)₈- and -C(CH_3)₂; MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 430 (M+NH_4)⁺.

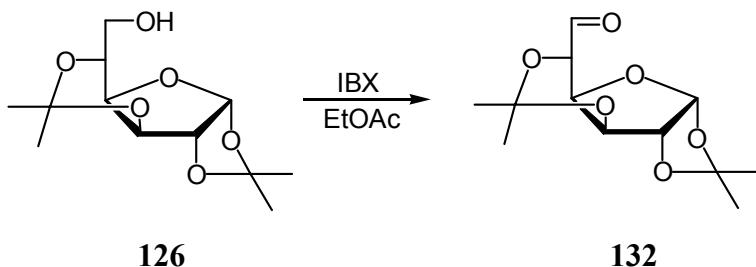
6-O-((Undec-10-en)-1-yl)- α -D-glucopyranose



To a solution of **127** (0.04 g, 0.09 mmol) in dioxane (2 mL) was added dropwise, at 60°C under vigourously stirring HCl 2N (2 mL). The stirring was continued at 60°C overnight. Water was added and the pH was adjusted to 7 with NaOH 1M, then with NaOH 0.1M. The resulting solution is concentrated (50%), then the pH is set once again at 7 with NaOH 0.1M, and the solution concentrated and extracted with ether ($\times 3$). The organic layers were combined, dried and concentrated to afford the crude product. After column chromatography, **128** was obtained as a white solid (0.025 g, 78%).

$[\alpha]_D^{25} +10.0^\circ$ (15') $\rightarrow +13.4^\circ$ (24h) (c 1.3, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.9-5.8 (2H, m, 2x - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.1-5.0 (5H, m, 2x - $\text{CH}=\text{CH}_2$ and H-1 α), 4.5 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1 β), 4.0-3.1 (16H, H-2 α , β , H-3 α , β , H-4 α , β , H-5 α , β , H-6, 2x -O- CH_2 -), 2.2-2.0 (4H, m, - $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 1.7-1.3 (28H, m, 2x -(CH_2)₇); ^{13}C NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 140.1 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 114.6 (- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 98.1 (C-1 α), 93.9 (C-1 β), 78.1, 76.8, 76.2, 74.9, 73.7, 72.7, 72.0, 71.9, 71.8, 71.5, 71.4 (C-2 α , C-2 β , C-3 α , β , C-4 α , β , C-5 α , β , C-6, -O- CH_2 -), 34.8, 30.7, 30.6, 30.5, 30.1, 27.1 (- CH_2)₈); MS (IC/D; NH_3 -isobutane) 350 (M+NH_4)⁺.

1,2 :3,5-Di-O-isopropylidene-6-oxo- α -D-glucofuranose

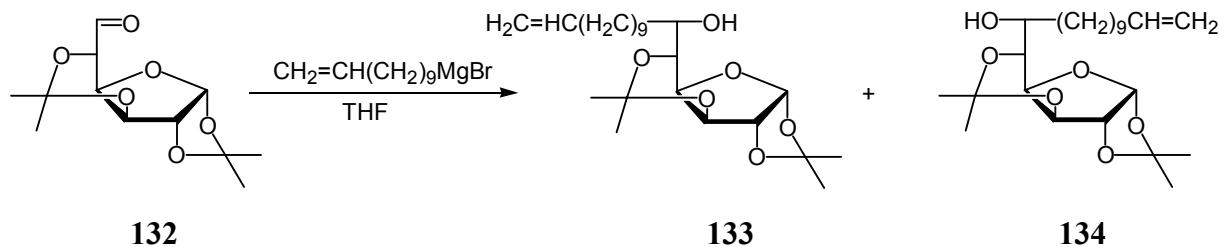


To a solution of **126** (0.15 g, 0.6 mmol) in EtOAc (2-3 mL) was added IBX (0.51 g, 1.78 mmol), then the reaction mixture was stirred for 3h at 80°C. After cooling it was filtered and evaporated to obtain the crude product, **132** which was used without purification (0.150 g).

$[\alpha]_D^{25} +13.6^\circ$ (*c* 6.6, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.7 (1H, s, -CHO), 5.9 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-1), 4.5-4.0 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5), 1.4-1.1 (12H, m, C(CH₃)₂); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 199.0 (-CHO), 112.3, 100.3 (2x-C(CH₃)₂), 106.0 (C-1), 83.9, 76.9, 74.9, 73.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 27.0, 26.4, 25.7, 23.1 (-C(CH₃)₂); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 276 (M+NH₄)⁺.

6-(RS)-1,2 :3,5-Di-O-isopropylidene-6-C-undec-10-enyl- α -D-

glucofuranose

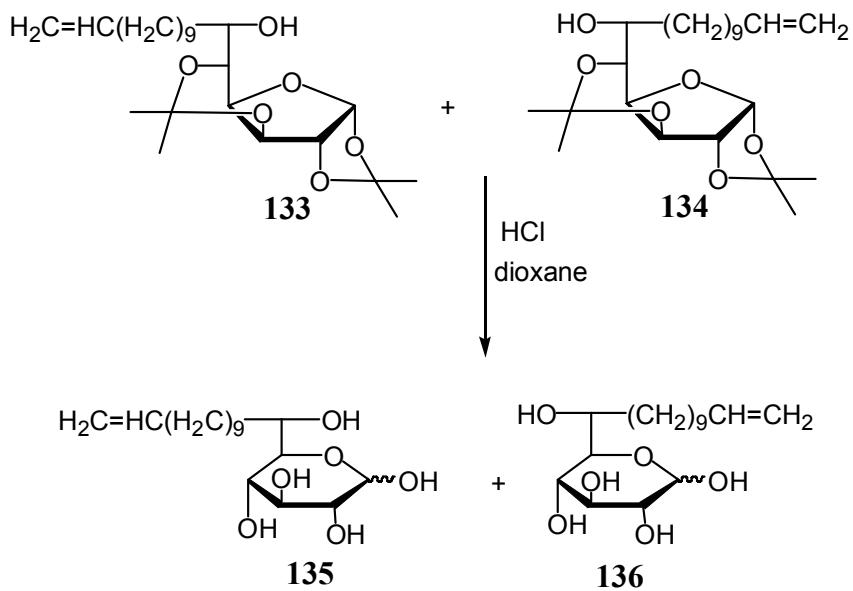


To 2.5 mL of a solution of undecenyl magnesium bromide in dry THF (prepared from undecenyl bromide (0.86 mL, 4 mmol) in dry THF (4 mL), Mg-turnings (0.12 g, 5 mmol and

a catalytic amount of iodine), under argon, was added dropwise a solution of **132** (0.164 g, 0.63 mmol) in dry THF (2 mL) and the mixture was stirred overnight at room temperature. A saturated solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were dried, filtered and concentrated to afford a mixture of two isomers, **133** and **134** which were not separated (0.18 g, 69%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.9 (2H, d, *J* = 3.8 Hz, 2H-1), 5.9-5.7 (2H, m, 2x(-CH=CH₂)), 5.1-4.9 (4H, m, 2x(-CH=CH₂)), 4.6-3.3 (10H, m, 2H-2, 2H-3, 2H-4, 2H-5, 2H-6), 2.1-2.0 (4H, m, 2x (-CH₂-CH=CH₂)), 1.6-1.2 (56H, m, 2x(-CH₂)₈-) and 2x2x(-C(CH₃)₂)); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 139.4 (-CH=CH₂), 114.4 (-CH=CH₂), 106.7 (2C-1), 83.9, 80.1, 78.6, 75.8, 75.5, 75.0, 74.9, 72.3 (2C-2, 2C-3, 2C-4, 2C-5, 2C-6), 34.1, 32.2, 30.0, 29.9, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 27.4, 26.0, 24.5, 24.2, 23.0 (-(CH₂)₉-) and 2x2x(-C(CH₃)₂); MS (IC/D; NH₃-isobutane) 450 (M+NH₄)⁺.

6-(RS)-6-C-Undec-10-enyl-D-glucopyranose



To a solution of **133** and **134** (20 mg, 0.048 mmol) in dioxane (0.5 mL) was added dropwise, at 60°C under vigorously stirring HCl 2N (0.5 mL). The stirring was continued at 60°C overnight. Water was added and the pH was adjusted to 7 with NaOH 1M, then with NaOH 0.1M. The resulting solution is concentrated (50%), then the pH is set once again at 7

with NaOH 0.1M, and the solution concentrated and extracted with ether (\times 3). The organic layers were combinated, dried and concentrated to afford the crude product. After column chromatography (dichloromethane/ethanol 9/1) a mixture of **135** and **136** was obtained (8 mg, 50%).

^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.9 (2H, d, J = 3.8 Hz, 2H-1), 5.9-5.7 (2H, m, 2x(-CH=CH₂)), 5.1 (2H, 2d, 2H-1 α), 5.0-4.8 (4H, 2x (-CH=CH₂)), 4.4 (2H, 2d, 2H-1 β), 3.9-3.0 (18H, m, 2H-2 α , β , 2H-3 α , β , 2H-4 α , β , 2H-5 α , β , 2H-6), 2.1-2.0 (4H, m, 2x (-CH₂-CH=CH₂), 1.7-1.3 (32H, m, 2x (-CH₂)₈-)(10H, m, 2H-2, 2H-3, 2H-4, 2H-5, 2H-6), 2.1-2.0 (4H, m, 2x (-CH₂-CH=CH₂)), 1.6-1.2 (56H, m, 2x(-CH₂)₈-) and 2x2x(-C(CH₃)₂)); ^{13}C NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 139.8 (-CH=CH₂), 114.3 (-CH=CH₂), 98.2, 98.1 (2C-1 α), 93.7, 93.5 (2C-1 β), 78.9, 78.1, 78.0, 77.9, 76.0, 74.9, 74.7, 73.9, 73.5, 73.4, 73.0, 72.9, 71.2, 70.8, 69.3 (2C-2 α , β , 2C-3 α , β , 2C-R α , β , 2C-5 α , β , 2C-6), 34.6, 34.4, 32.6, 32.2, 30.5, 30.4, 30.3, 29.8, 26.9, 26.8, 26.5 (2x(-(CH₂)₉-)) and 2x2x(-C(CH₃)₂).

Bibliographie

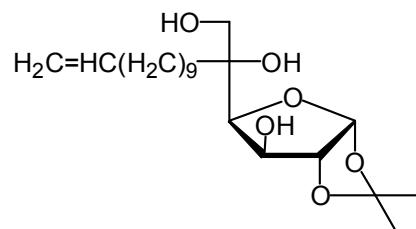
- [1] Karle, J.M. ; Olmeda, R. ; Gerena, L. ; Milhous, W.K., *Exp. Parasitol.*, **1993**, *76*, 345.
- [2] Schmid, G. ; Hofheinz, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 624.
- [3] Tang, Y. ; Dong, Y. ; Vennerstrom, J.L., *Med. Res. Rev.*, **2004**, *24*, 425.
- [4] Robert, A. ; Benoit-Vical, F. ; Meunier, B., *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, *249*, 1927.
- [5] Rodriguez, M. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J.P. ; Robert, A. ; Meunier, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1059.
- [6] Dong, Y. ; Chollet, J. ; Matile, H. ; Charman, S.A. ; Chiu, F.C.K. ; Charman, W.N. ; Scorneaux, B. ; Urwyler, H. ; Santo Tomas, J. ; Scheurer, C. ; Snider, C. ; Dorn, A. ; Wang, X. ; Karle, J.M. ; Tang, Y. ; Wittlin, S. ; Brun, R. ; Vennerstrom, J.L., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 4953.
- [7] Cointeaux, L ; Berrien, J.F. ; Peyrou, V. ; Provot, O ; Ciceron, L. ; Danis, M. ; Robert, A. ; Meunier, B. ; Mayrargue, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 75.
- [8] Reed, Z. H. ; Friede, M. ; Kieny, M. P., *Curr. Molec. Med.*, **2006**, *6*, 231.
- [9] Gardner, M. J. ; Hall, N. ; Fung, E. ; White, O. ; Berriman, M. ; Hyman, R. W.; Carlton, J. M.; Pain, A. ; Nelson, K. E. ; Bowman, S., *Nature*, **2002**, *419*, 498.
- [10] Woodrow, C.J. ; Penny, J.I. ; Krishna, S., *J. Biol. Chem.*, **1999**, *274*, 7272.
- [11] Joet, T. ; Morin, C. ; Fischbarg, J. ; Louw, A.I. ; Eckstein-Ludwig, U. ; Woodrow, C. ; Krishna, S., *Expert Opin. Ther. Targets*, **2003**, *7*, 593.
- [12] Joet, T. ; Eckstein-Ludwig, U. ; Morin, C. ; Krishna, S., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003**, *100*, 7476.
- [13] Kates, M. J. ; Schauble, J. H., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4164.
- [14] Singh, A. N. ; Mhaskar, V. V., S.Dev, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 595.
- [15] Nagel, W. ; Mertens, W. *Chem. Ber.*, **1941**, *74B*, 976.
- [16] Witcoff, H. ; Miller, S. E. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 3138.
- [17] Ames, D.E. ; Goodburn, T.G. ; Jevans, A.W. ; McGhie, J.F. *J. Chem. Soc.(C)*, **1968**, 268.
- [18] Spencer, T. A. ; Onofrey, T. J. ; Cann, R. O. ; Russel, J. S. ; Lee, L. E. ; Blanchard, D. E. ; Castro, A. ; Gu, P. ; Jiang, G. ; Shechter, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 807.
- [19] Nishimura, J. ; Yamada, N. ; Horiuchi, Y. ; Ueda, E. ; Ohbayashi, A. ; Oku, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2035.
- [20] Wu, X. ; Wilairat, P. ; Go, M. L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 2299.
- [21] Howarth, J. ; Hanlon, K. , *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 751.
- [22] Blot, C. ; Daher, W. ; Ndlaye, C. M. ; Melnyk, P. ; Pradines, B. ; Chavain, N. ; Pellet, A. ; Fraisse, L. ; Pelinski, L. ; Jarry, C. ; Brocard, J. ; Khalife, J.; Forfar-Bares, I.; Dive, D., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 4707.
- [23] Collman, J. P. ; Groh, S. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1391.
- [24] Yu, C. J. ; Wang,, Y. ; Yowanto, H. ; Kim, J. C. ; Donilon, L. H. ; Tao, C. ; Strong, M. ; Chong, Y., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2937.
- [25] Li, G. Y. ; Che, C. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1621.
- [26] Tasker, C. W. ; Purves, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1017.
- [27] Hamant, S. ; Mathieu, J. P. ; Morin, C. ; Trimcev, I. ; Vidal, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 1687.
- [28] Lee, G. H. ; Choi, E. B.; Lee, E.; Pak, C. S., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1428.
- [29] Stang, P. J. ; Hanack, M. ; Subramanian, L.R. *Synthesis* **1982**, 85.
- [30] Ritter, K. *Synthesis* **1993**, 735.

- [31] Irvine, J. C. ; Moodie, A. M., *J. Chem. Soc. Abstr.* **1907**, 89, 1578.
- [32] Irvine, J. C. ; Moodie, A. M. *Proc. Chem. Soc.* **1908**, 23, 303.
- [33] Miethchen, R. ; Holz, J. ; Jens, P. Z. *Chem.* **1989**, 29, 420.
- [34] Urata, K. ; Yano, S. ; Takaishi, N. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1995**, 72, 73.
- [35] Ikekawa, T. ; Irinoda, K. ; Saze, K. ; Katori, T. ; Matsuda, H. ; Ohkawa, M. ; Kosik, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2894.
- [36] Shyluk, W. P. ; Timell, T. E. *Can. J. Chem.* **1956**, 34, 575.
- [37] Corbett, W. M. ; McKay, J.E. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2926.
- [38] Srivastava, H.C. ; Ramalingam, K.V. ; Chaudhari, A.S. *Ind. J. Chem.* **1971**, 9, 1081.
- [39] Thewlis, B.S. *Stärke.* **1975**, 27, 336.
- [40] Rouquayrol, M. ; Gaucher, B. ; Greiner, J. ; Aubertin, A.M. ; Vierling, P. ; Guedj, R. *Carbohydr. Res.* **2001**, 336, 161.
- [41] Bignan, G. ; Morin, C. ; Vidal, M. *Carbohydr. Res.* **1993**, 248, 371.
- [42] Frey, S. ; Heister, K. ; Zharnikov, M. ; Grunze, M. ; Tamada, K. ; Colorado, R. Jr.; Graupe, M. ; Shmakova, O. E. ; Lee, T. R., *Israel J. Chem.*, **2000**, 40, 81.
- [43] Paleta, O. ; Dlouha, I.; Kaplanek, R. ; Kefurt, K. ; Kodicek, M., *Carbohydr. Res.*, **2002**, 337, 2411.
- [44] Manfredi, A. ; Abouhilale, S. ; Greinier, J. ; Ries, J. G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1989**, 6, 872.
- [45] Huang, W. Y. ; Zhang, H. Z., *J. Fluorine Chem.*, **1990**, 50, 133.
- [46] Shing, T. K. M. ; Leung, G. Y. C., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7545.
- [47] Yu, B. ; Li, B. ; Zhang, J. ; Hui, Y. , *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4871.
- [48] Brace, N. O. ; *J. Fluorine. Chem.*, **1982**, 20, 313.
- [49] Hein, M. ; Mietchen, R. ; Schwaebisch, D., *J.Fluorine Chem.*, **1999**, 98, 55.
- [50] Greiner, J. ; Millus, A. ; Riess, J.G., *J. Fluorine Chem.*, **1992**, 16, 285.
- [51] Bartberger, M. D. ; Dolbier, W .R. ; Lusztyk, J. ; Ingold, K. U., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 9857.
- [52] Bonafoux, D. ; Hua, Z. ; Wang, B. ; Ojima, I., *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 112, 101.
- [53] Brace, N. O., *J. Org.Chem.*, **1971**, 36, 3187.
- [54] Brace, N. O., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3167.
- [55] Kees, K. L. ; Smith, T. M. ; McCaleb, M. L. ; Prozialeck, D .H. ; Cheeseman, R. S. ; Christos, T. E. ; Patt, W. C. ; Steiner, K. E., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 944.
- [56] Grubbs, R. H., Handbook of Methathesis; Wiley-VCH, Germany, **2003**.
- [57] Louie, J.; Grubbs, R. H., *Organometallics*, **2002**, 21, 2153.
- [58] Adasch, V. ; Hoffmann, B. ; Milicus, W. ; Platz, G. ; Voss, G., *Carbohydr. Res.*, **1998**, 314, 177.
- [59] Ferrières, V. ; Bertho, J.N. ; Plusquellec, D., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2749.
- [60] Lewis, M.D. ; Cha, J.K. ; Kishi, Y, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4976.
- [61] Reed, L.A. ; Ito, Y ; Masamune, S. ; Sharpless, K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6468.
- [62] Postema, M.H.D., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 8545.
- [63] RajanBabu, T.V. ; Reddy, G.S., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5458.
- [64] Cipolla, L. ; Nicotra, F., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 6163.
- [65] Yang, W.B. ; Yang, Y.Y. ; Gu, Y.F. ; Wang, S.H. ; Chang, C.C. ; Lin, C.H., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3773.
- [66] Zheng, W. ; DeMattei, J.A. ; Wu, J.P. ; Duan, J.J.W. ; Cook, L.R. ; Oinuma, H. ; Kishi, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7946.
- [67] Takahashi, S.; Nakata, T., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5739.
- [68] Horton, D. ; Priebe, W., *Carbohydr. Res.*, **1981**, 94, 27.
- [69] Hodge, J. E. ; Rist, C. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1498.

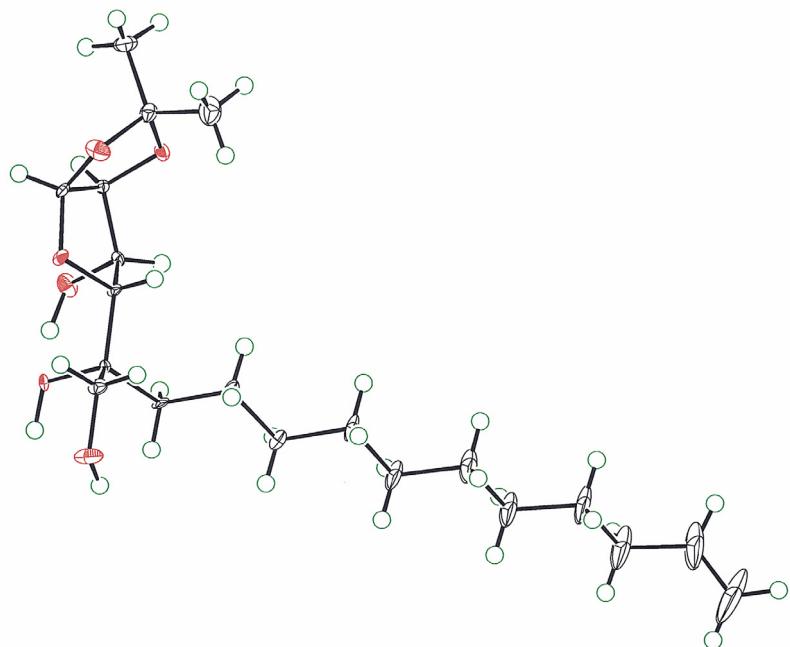
- [70] Pozsgay, V. ; Dubois, E.P. ; Lewis, P., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2832.
- [71] Stevens, J.D., *Carbohydr. Res.*, **1975**, *45*, 143.
- [72] Fleet, G. W. J. ; Ramsden, N. G. ; Witty, D. R., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 327.
- [73] More, J. A. ; Finney, N. S., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3001.
- [74] Bloch, R. ; Brillet, C., *Synlett*, **1991**, *11*, 829.
- [75] Liu, K. K. C. ; Wong, C.H., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3748.
- [76] Kozlowski, J. S. ; Marzabadi, C. H. ; Rath, N. P. ; Spilling, C. D., *Carbohydr. Res.*, **1997**, *300*, 301.
- [77] Raduchel, B., *Synthesis*, **1980**, 292.
- [78] Chong, P. Y. ; Roush, W. R., *Org. Lett.*, **2002**, *25*, 4523.
- [79] Belucci, G. ; Catelani, G. ; Chiappe, C. ; D'Andrea, F., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8290.
- [80] Tiwari, P. ; Misra, A. K., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2911.
- [81] Sanders, W. J. ; Manning, D. D. ; Koeller, K. M. ; Kiessling, L. L., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16391.
- [82] Haque, M. E. ; Kikuchi, T. ; Kanemitsu, K. ; Tsuda, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 430.
- [83] Zhang, Z. ; Wong, C. H., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6513.
- [84] Lassaletta, D. M. ; Meichle, M. ; Weiler, S. ; Schmidt, R. R., *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, *15*, 241.
- [85] Soler, T. ; Bachki, A. ; Falvello, L. R. ; Foubelo, F. ; Yus, M., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2000**, *11*, 493.
- [86] Yoshimura, J. ; Sato, K. ; Hashimoto, H., *Chem. Lett.*, **1977**, 1327.
- [87] Patra, R. ; Bar, N. C. ; Roy, A. ; Achari, B. ; Ghoshal, N. ; Mandal, S. B., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11265.
- [88] Bronjouklian, R. ; Ganem, B., *Carbohydr. Res.*, **1979**, *76*, 245.
- [89] Zhang, H. ; Seepersaud, M. ; Seepersaud, S. ; Mootoo, D.R., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2049.
- [90] Hoye, T.R. ; Van Veidhuizen, J.J. ; Vos, T.J. ; Zhao, P., *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 1367.
- [91] Stevens, J.D., *Carbohydr. Res.*, **1975**, *45*, 143.
- [92] Lemieux, R.U. ; Kullnig, R.K. ; Bernstein, H.J. ; Schneider, W.G., «*J. Am. Chem. Soc.*», **1958**, *80*, 6098.
- [93] Williams, J. M. ; Richardson, A. C., *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 1369.
- [94] Risbood, P. A. ; Goodman, L., *Carbohydr. Res.*, **1981**, *88*, 245.
- [95] Tsuda, Y. ; Hanajima, M. ; Matsuhira, N. ; Okuno, Y. ; Kanemitsu, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, *37*, 2344.
- [96] Baxter, E.W. ; Reitz, A.B., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3175.
- [97] Yoda, H. ; Nakaseko, Y. ; Takabe, K., *Synlett*, **2002**, *9*, 1532.
- [98] Anzeveno, P.B. ; Reemer, L.J., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2085.
- [99] Xu, Y. ; Choi, S.R. ; Kung, M.P. ; Kung, H.F., *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, *26*, 833.
- [100] Yoshikawa, M. ; Murakami, N. ; Yokokawa, Y. ; Inoue, Y., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 9619.
- [101] Hough, L. ; Jones, J.K.N. ; Magson, M.S., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1525.
- [102] Dumas, C. ; Schibli, R. ; Schubiger, P.A., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 512.
- [103] Gras, J.L. ; Pellissier, H. ; Nouguier, R., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5675.
- [104] Hodosi, G. ; Podanyi, B. ; Kuszmann, J., *Carbohydr. Res.*, **1992**, *230*, 327.
- [105] Mahrwald, R. ; Theil, F. ; Schick, H., *J. Prakt. Chem.*, **1986**, *328*, 777.

Annexe 1

Structure de **121** (effectuée par C. Philouze)



121



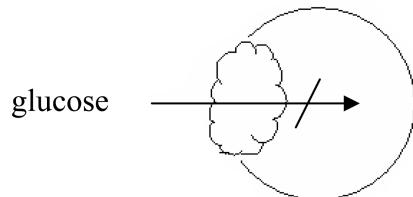
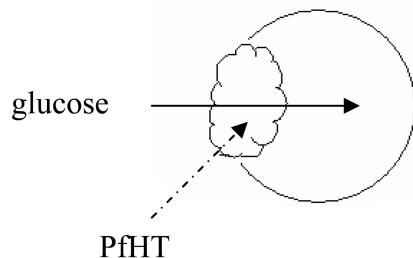
La structure de **121** a été déterminée par analyse radiocristallographique, ce qui a permis de déterminer la configuration en -5 . A cette occasion, l'existence d'une liaison hydrogène (entre le groupement hydroxyle en position 3 et celui en position 5) a été observée, ce qui pourrait avoir un rôle dans l'orientation de la chaîne, s'il en est de même dans le composé final obtenu après déprotection de l'acétal.

Annexe 2

Evaluation biologique (effectuée par Asha Parbhu Patel
dans le laboratoire du Professeur S. Krishna - St. George's Hospital, Londres)

Afin de déterminer les propriétés inhibitrices des dérivés préparés, leur interaction avec PfHT (la protéine de transport des sucres chez le parasite) exprimée chez *Xenopus* ainsi qu'avec Glut 1 (protéine de transport des sucres chez l'homme) a été évaluée.

L'effet inhibiteur est déterminé par addition de doses croissantes d'un analogue donné afin d'observer la diminution éventuelle de la captation du D-glucose (radiomarqué), ce dernier étant le substrat de référence.



en présence d'un inhibiteur

Les constantes d'inhibition (K_i) sont présentées dans l'article ci-après (table 1).

Probing structure/affinity relationships for the *Plasmodium falciparum* hexose transporter with glucose derivatives

Martine Fayolle,^a Marina Ionita,^a Sanjeev Krishna,^b
Christophe Morin^{a,*} and Asha Parbhu Patel^b

^aLaboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité (LEDSS), UMR 5616 (IFR 2607),
Université Joseph Fourier Grenoble 1, 38402 St Martin d'Hères, France

^bSt. George's University of London, Centre for Infection, Division of Cellular and Molecular Medicine,
Cranmer Terrace, London SW17 ORE, UK

Received 28 October 2005; revised 17 November 2005; accepted 18 November 2005

Available online 19 December 2005

Communicated by Stephen Neidle

Abstract—A series of 3-O-substituted glucose derivatives was prepared with alkyl, alkenyl, aromatic and ferrocenic substituents; to vary lipophilicity and hydrogen bonding ethylenedioxy and perfluorinated fragments were also introduced. Apparent affinities for the *Plasmodium falciparum* hexose transporter (PfHT) were determined after heterologous expression in *Xenopus* oocytes, with highest affinities for compounds with C8–C13 lipophilic chains. As no derivatives show significant affinity for the mammalian glucose transporter (GLUT1), these structure/affinity assays contribute to design of potent PfHT inhibitors and eventual development of antimalarials.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

In view of the increasing resistance to conventional antimalarials, new drugs and new targets are urgently being sought for malaria.^{1,2} *Plasmodium falciparum* depends on a continuous supply of glucose from its mammalian host for its energy requirements during asexual replication. During this stage of its life-cycle, *P. falciparum* grows and multiplies within red cells. In comparison with uninfected red cells, parasites increase utilisation of glucose by up to 100 times. Delivery of this glucose to the intraerythrocytic parasite is mediated by PfHT, a parasite-encoded facilitative transporter that is localised to the region of the parasite plasma membrane.^{3,4} Heterologous expression of PfHT in *Xenopus laevis* oocytes has allowed studies on its substrate specificity as well as comparisons with the major mammalian hexose transporter, GLUT 1, which is found on the surface of erythrocytes. Mammalian GLUTs are usually specialised to transport either glucose or fructose, whereas PfHT can mediate uptake of both substrates. These studies have also established that some 3-*O* derivatives

of glucose can selectively inhibit PfHT and rapidly disrupt intraparasitic homeostasis.⁵ Exposure of parasites in culture to one derivative (CM3361, see structure 1) kills parasites in concentrations that do not disrupt host red cells, validating PfHT as a new drug target and opening up a new approach to identify antimalarial agents.² The aim of this work was to extend our insights into structure/affinity relationships of substrates that may interact with PfHT, so that results can be used to inform improvements in design of antimalarials aimed at PfHT.

Evidence that 1, a glucose derivative in which an undecenyl side chain is attached to *O*-3, inhibits PfHT⁵ was the starting point from which to explore several aspects:

- Is the methylene chain of 1 of an optimal length?
- Would reduced compounds (i.e., without double bonds) retain comparable affinities?
- What would be the effects of changes in the lipophilicity/hydrophilicity?

To address these questions, we have prepared glucose derivatives of different types (3–17, 21–29, 32–34, 37

Keywords: Glucose; Carbohydrate transporters; PfHT; Inhibitors; Malaria.

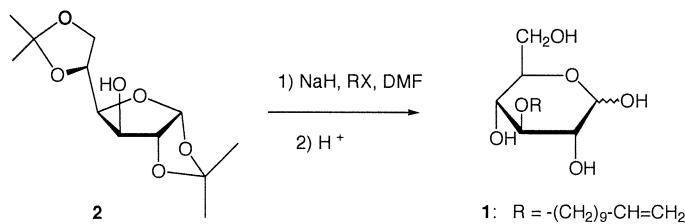
* Corresponding author. E-mail: christophe.morin@ujf-grenoble.fr

and **40**) and determined their apparent affinities for PfHT.

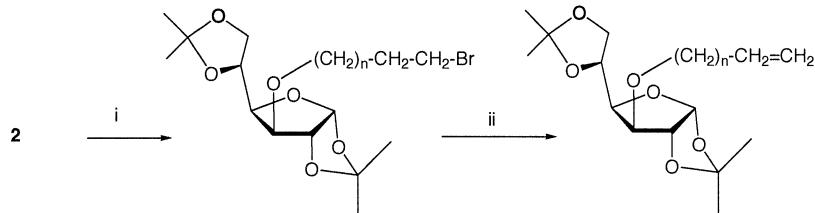
3-*O*-Glucose derivatives can be obtained, as depicted in general Scheme 1, by alkylation of the sodium salt of diacetone-D-glucose (**2**), followed by deprotection of the acetals. The synthesis of alkyl derivatives **3–11**⁶ is straightforward since the required bromides are commercially available. To obtain the lower (**12**) and higher (**14** and **15**) homologues of **1**, it was found advantageous to mono-alkylate first **2** with α,ω -dibromoalkanes and then to generate the double bond by base-promoted elimination of the remaining bromide (Scheme 2). For the synthesis of **13**, the alkylating agent was derived⁷ from commercially available dec-9-en-1-ol. Derivatives **16** and **17** in which the unsaturation lies within the chain were also considered; to prepare **16**, the required bromide was obtained by alkylation⁸ of dec-1-yne with 1,6-dibromohexane; for the preparation of **17**, *threo*-aleuritic acid (**18**) was converted into alkene **19**,⁹ which was then transformed into ω -iodo-ester **20**¹⁰ (Scheme 3) with which **2** was alkylated (Scheme 1). Three analogues

bearing a phenyl group were also prepared: in **21** and **22** at the terminal position, and in **23** on the chain, using relevant bromides.^{11,12} Ferrocenyl groups¹³ were also introduced (**24** and **25**) after alkylation of **2** with the appropriate ferrocenyl bromides,¹⁴ which was followed by cleavage of the acetals (Scheme 1).

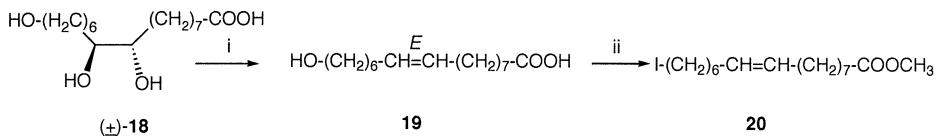
To increase the hydrophilicity of the methylene chain, analogues of **1** (i.e., **26–29**) in which one or two oxygen atoms are in the chain were prepared. 1,7-Heptanediol was mono-*O*-allylated and the remaining hydroxyl group converted into an iodide¹⁵ (Scheme 4); its reaction with **2** was followed by deprotection of the acetals, which afforded **26**. For the synthesis of **27**, **2** was first converted to the hydroxyethyl derivative **30**,¹⁶ which was alkylated with ω -bromo-hept-1-ene and deprotected. For the preparation of **28** and **29**, since there is an oxygen atom β to the leaving group,¹⁷ triflate **31** was selected as the alkylating agent and was prepared from *O*-allyl-ethylene glycol¹⁸ (Scheme 4). Compound **31** was used to alkylate **2** and **30**, which afforded **28** and **29**, respectively, after acidic cleavage of the acetals.



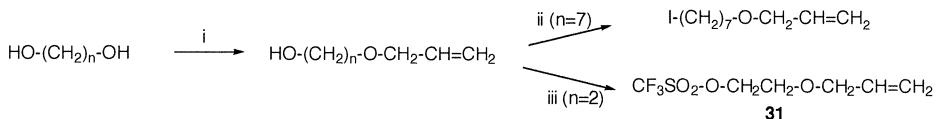
Scheme 1. Preparation of 3-*O*-substituted-D-glucose.



Scheme 2. Reagents and conditions: (i) 1— NaH , DMF ; 2— $\text{Br-(CH}_2)_n\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-Br}$ (1.2 equiv); (ii) K-tert-butylate , THF , 50°C , 4 h.



Scheme 3. Reagents and conditions: (i) triethylorthoformate see Ref. 9; (ii) 1— $\text{CH}_3\text{COCl-CH}_3\text{OH}$ —67%; 2— $\text{MsCl-Et}_3\text{N}$ —98%; 3— NaI , acetone, overnight reflux 94%.



Scheme 4. Reagents and conditions: (i) NaH , allyl bromide, see Ref. 15; (ii) 1— TsCl (85%); 2— NaI (90%); (iii) Tf_2O (1 equiv), diisopropylethylamine (0.95 equiv), CH_2Cl_2 , -20°C , 57%.

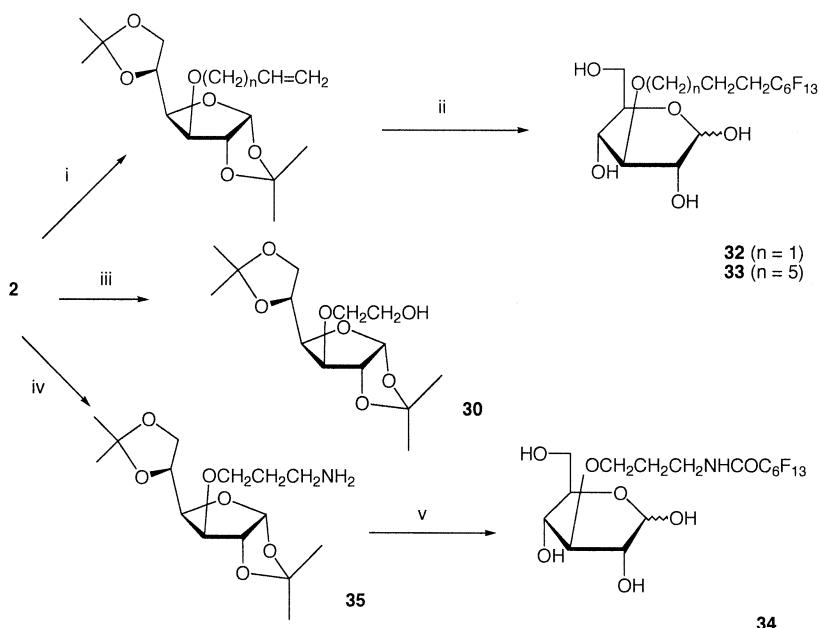
In view of the profound changes in lipophilicity and hydrogen bonding brought about by introduction of fluorinated fragments,¹⁹ fluorinated derivatives were prepared; **32** and **33** were obtained after the addition²⁰ of perfluorohexyl iodide to alkenyl derivatives (Scheme 5) followed by reduction, whereas **34** was obtained by acylation of amine **35**^{21,22} with perfluoroheptanoyl chloride.²³ These reactions were followed by cleavage of the acetals.

Finally, the preparation of a ‘dimer’ of **1** (see structure **37** in which two glucose units are linked by a 20-carbon chain in a symmetrical way) was considered. To obtain the same, **36** was subjected to cross-metathesis, using type-II Grubbs catalyst²⁴ which led to **38** (Scheme 6); the configuration of the double bond was determined as *Z* after the observation of a large coupling constant

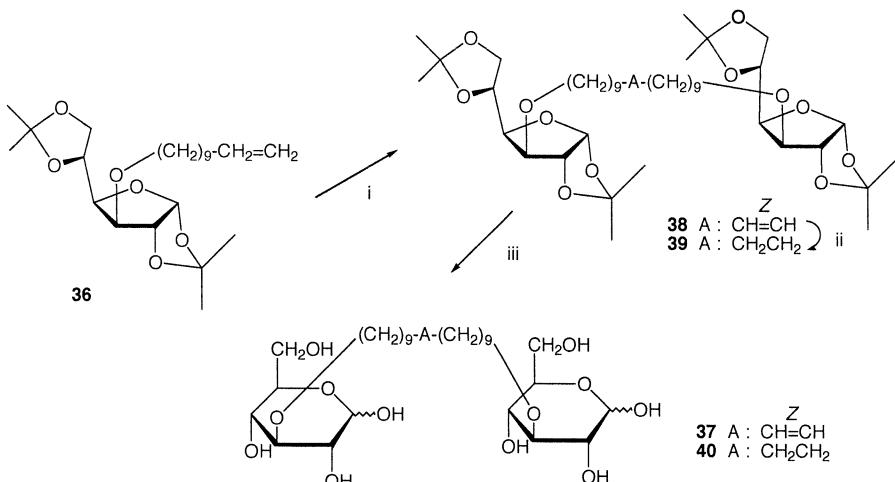
($^3J_{\text{CH}=\text{CH}} = 15.8 \text{ Hz}$) in the $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ satellite peaks.²⁵ The saturated analogue **39** was obtained by hydrogenation, and both compounds were submitted to acid treatment, which yielded **37** and **40**, respectively.

All the prepared analogues (except for **11**, which was not soluble enough) were tested for their ability to inhibit uptake of D-glucose mediated by PfHT expressed in *Xenopus* oocytes. Apparent inhibitory constants were derived after curve fitting (Prism, Graphpad v4.0) using parameters for one-site competition and the table displays affinities for PfHT.

At the onset of this work, it was known that affinities for PfHT of ‘short chain’ analogues of **1** (i.e., O-3 methyl, ethyl, benzyl and hydroxyethyl derivatives)⁵ were low (K_i in the 1–15 mmol range) and even lower compared



Scheme 5. Reagents and conditions: (i) NaH , $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CH}_2$; (ii) 1— $\text{I-C}_6\text{F}_{13}$, triphenylphosphine; 2— LAH ($n = 1$: see Ref. 20); 3— H^+ ; (iii) 1— $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$; 2— LAH see Ref. 16; (iv) 1— NaH , DMF , $\text{Br}-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-Cbz}$ —58%; 2— H_2 , Pd/C ; (v) 1— $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{COCl}$, Huning's base, 4 days—43%; 2— H^+ .



Scheme 6. Reagents and conditions: (i) Grubbs type-II catalyst, CH_2Cl_2 , 40°C , 48 h—59%; (ii) $\text{H}_2\text{-Pd/C}$; (iii) H^+ .

Table 1. K_i /inhibition test for D-glucose uptake of various 3-O-D-glucose derivatives against PfHT

Compound	R (O-3-substituent)	K_i^a (mM)
1	–(CH ₂) ₉ –CH=CH ₂	0.053 ± 0.019
3	–(CH ₂) ₆ –CH ₃	<0.5
4	–(CH ₂) ₇ CH ₃	0.030; 0.049 ^b
5	–(CH ₂) ₈ –CH ₃	0.035; 0.032 ^b
6	–(CH ₂) ₉ –CH ₃	0.029; 0.019 ^b
7	–(CH ₂) ₁₀ –CH ₃	0.023 ± 0.002
8	–(CH ₂) ₁₁ –CH ₃	0.030 ± 0.008
9	–(CH ₂) ₁₃ –CH ₃	>0.5
10	–(CH ₂) ₁₇ –CH ₃	>0.5
11	–(CH ₂) ₁₉ –CH ₃	c
12	–(CH ₂) ₇ –CH=CH ₂	0.041 ± 0.002
13	–(CH ₂) ₈ –CH=CH ₂	0.049 ± 0.004
14	–(CH ₂) ₁₀ –CH=CH ₂	0.036 ± 0.004
15	–(CH ₂) ₁₃ –CH=CH ₂	0.037 ± 0.009
16	–(CH ₂) ₈ –X–(CH ₂) ₇ –COOCH ₃ ^d	>0.5
17	–(CH ₂) ₆ –CH=CH–(CH ₂) ₇ –CH ₃ ^e	>0.5
21	–(CH ₂) ₅ –C ₆ H ₅	0.072; 0.064 ^b
22	–(CH ₂) ₈ –C ₆ H ₅	0.148 ± 0.026
23	–(CH ₂) ₅ –C ₆ H ₄ –(CH ₂) ₃ –CH ₃ ^f	0.081
24	–(CH ₂) ₆ –Fc ^g	>0.5
25	–(CH ₂) ₁₁ –Fc ^g	NI
26	–(CH ₂) ₇ –O–CH ₂ –CH=CH ₂	>0.5
27	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₇ –CH=CH ₂	0.590 ± 0.072
28	–(CH ₂) ₂ –O–CH ₂ –CH=CH ₂	>0.5
29	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –O–CH ₂ –CH=CH ₂	NI
32	–(CH ₂) ₃ –(CF ₂) ₅ –CF ₃	>0.5
33	–(CH ₂) ₇ –(CF ₂) ₅ –CF ₃	0.13 ^h
34	–(CH ₂) ₃ –NHCO–(CF ₂) ₅ –CF ₃	NI
37	Unsaturated ‘dimer’ ⁱ	0.25; 0.14 ^b
40	Saturated ‘dimer’ ⁱ	0.56; 0.54 ^b

^a Values are means of three experiments (standard error of the mean given) unless otherwise noted.

^b Two experiments (i.e., two individual values).

^c Too insoluble for assay. NI no inhibition.

^d X denotes triple bond.

^e Configuration of double bond is E.

^f para-Isomer.

^g Fc stands for ferrocene.

^h Insufficient material to carry out repeats.

ⁱ For structures, see Scheme 6.

with D-glucose; this led us to consider higher homologues and hence the derivatives presented in the Table 1. As affinities in the 20–50 μM range are recorded for 4–7 (alkyl) and 12–15 (alkenyl) C8–C13 derivatives but not for longer-chain derivatives (i.e., 9–11, 16 and 17), this clearly shows that the chain length of the substituent is important. A comparison of compounds with the same substituent length but differing in the presence of a terminal double bond (7 vs 1, 5 vs 12, 6 vs 13 and 8 vs 14) shows minimal consequences; however, in the case of a longer chain (9 vs 15), the affinity is restored when a terminal double bond is introduced. With regard to ‘dimers’ 37 and 40 (which can be viewed as two hydrophilic groups linked by a lipophilic chain) there is a ca. 10-fold decrease in their affinities when compared to that of 1 (the parent compound). The introduction of an aromatic ring, whether in the end position (21 and 22) or not (23), decreases the affinity as well, whereas the presence of ferrocenyl groups (24 and 25) results in loss of inhibition. Perfluorinated derivatives (32 and 34) do not exhibit interaction with PfHT, or interact poorly (33),

presumably through the mechanism of increased hydrophobicity brought about by fluorinated fragments—fluorine being a polar hydrophobic element.¹⁹ Conversely, it is noteworthy that when hydrophilicity is increased, as in compounds 26–29 in which an oxygen replaces carbon atoms in the chain,²⁶ affinity is also decreased. All these data show that a C8–C13 lipophilic chain should be present in the substituent for it to inhibit PfHT-mediated glucose uptake in oocytes, which is the main conclusion which can be drawn from the affinity measurements.

Importantly, none of the derivatives displayed in the table inhibited GLUT1 (the ubiquitous human glucose transporter) at concentrations effective against PfHT and the selectivity of 1 and congeners for PfHT thus appears to be a salient feature of 3-O-substituted glucose derivatives. Since the presence of a C8–C13 lipophilic chain²⁷ correlates with inhibition, our structure–function analyses of the molecular requirements for inhibition of the critical hexose transporter of *P. falciparum* reinforce the ‘lollipop’ model previously put forward.⁵ This will hopefully assist in the design of more potent inhibitors that can be used as templates for drug design of carbohydrate-based antimalarials.

References and notes

- For reviews, see inter alia: (a) Ridley, R. G. *Nature* **2002**, *415*, 686; (b) Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5274; (c) Go, M.-L. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 456; (d) Delhaes, L.; Benoit-Vical, F.; Camus, D.; Capron, M.; Meunier, B. *Drugs* **2003**, *6*, 674; (e) Waters, N. C.; Dow, S. G.; Kozar, M. P. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2004**, *14*, 1125; (f) Staines, H.; Ellory, J. C.; Chibale, K. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2005**, *8*, 81.
- Joët, T.; Morin, C.; Fischbarg, J.; Louw, A. I.; Eckstein-Ludwig, U.; Woodrow, C.; Krishna, S. *Expert Opin. Ther. Targets* **2003**, *7*, 593.
- Woodrow, C. J.; Penny, J. I.; Krishna, S. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 7272.
- Woodrow, C. J.; Burchmore, R. J. S.; Krishna, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 9931.
- Joët, T.; Eckstein-Ludwig, U.; Morin, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 7476.
- For the preparation of O-3 alkyl glucose, see, for example: Ikegawa, T.; Irinoda, K.; Saze, K.; Katori, T.; Matsuda, H.; Ohkawa, M.; Kosik, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2894.
- Fryxell, G. E.; Rieke, P. C.; Wood, L. L.; Engelhard, M. H.; Williford, R. E.; Graff, G. L.; Campbell, A. A.; Wiacek, R. J.; Lee, L.; Halverson, A. *Langmuir* **1996**, *12*, 5064.
- Kates, M. J.; Schaube, J. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4164.
- Singh, A. N.; Bhaskar, V. V.; Dev, S. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 595.
- For another synthesis, see: Subramanian, G. B. V.; Ahua, S. *Indian J. Chem.* **1996**, *35B*, 724.
- α,ω -Dibromoalkanes with phenyllithium: Spencer, T. A.; Onafrey, T. J.; Cann, R. O.; Russel, J. S.; Lee, L. E.; Blanchard, D. E.; Castro, A.; Gu, P.; Jiang, G.; Shechter, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 807.
- α,ω -Dibromoalkanes with p-butylphenylmagnesium bromide: Nishimura, J.; Yamada, N.; Horiuchi, Y.; Ueda, E.;

- Onbayashi, A.; Oku, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2035.
13. For a review about antimalarials based on ferrocene, see: Biot, C. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *3*, 1.
14. Yu, C. J.; Wang, H.; Wang, Y.; Yowanto, H.; Kim, J. C.; Donilon, L. H.; Tao, C.; Strong, M.; Chong, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2937.
15. The intermediate tosylate is a known compound: Toepfer, A.; Kretzschmar, G.; Schuth, S.; Sonnetag, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1317.
16. Bignan, G.; Morin, C.; Vidal, M. *Carbohydr. Res.* **1993**, *248*, 371.
17. β -Iodo-ethers are reluctant to displacement reactions (see Ref. 16 and refs. therein) and this peculiar stability has resulted in their use for radio-labelling; see: (a) Hamant, S.; Mathieu, J.-P.; Morin, C.; Trimcev, I.; Vidal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1687; (b) Rossouw, D. D.; Coenen, H. H. *Nucl. Med. Biol.* **2003**, *30*, 373.
18. Lee, G. H.; Choi, E. B.; Lee, E.; Pak, C. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *59*, 1428.
19. For recent reviews: (a) Biffinger, J. C.; Kim, H. W.; DiMagno, S. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 622; (b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Stahl, U.; Obst-sander, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637.
20. (a) Huang, W.-Y.; Zhang, H.-Z. *J. Fluorine Chem.* **1990**, *50*, 133; (b) Lumbierres, M.; Moreno-Manas, M.; Valltibera, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4061; (c) Yu, B.; Li, B.; Zhang, J.; Hui, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4871.
21. Compound **34** was obtained by alkylation of **2** with *N*-benzyloxy-carbonyl-3-bromopropylamine (prepared according to Robarge, M. J.; Husbands, S. M.; Kyieltyka, A.; Brodbeck, R.; Thurkauf, A.; Newman, A. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3175,) and reduction.
22. For another preparation, see: Corbett, W. M. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2926.
23. Afzal, J.; Fung, B.-M.; O'Real, E. A. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *34*, 385.
24. Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.
25. In $R-\text{^{13}CH}=\text{^{12}CH}-R$, due to the presence of differing carbon isotopes, the symmetry is disrupted, which allows the observation of coupling constants. We thank J. Garcia for theoretical simulation of the spectra of *E* and *Z* isomers.
26. The presence of ethylenedioxy fragments is known to increase aqueous solubility.
27. Of interest are the recent results (Liu, Y.; Wong, V. K.-W.; Ko, B. C.-B.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1561), obtained with artemisinin derivatives in which introduction of lipophilic chains resulted in an up to 200-fold increase in activities.