



HAL
open science

Synthèses d'analogues contraints de céramides et de galactosylcéramides

Cong Sau Vu

► **To cite this version:**

Cong Sau Vu. Synthèses d'analogues contraints de céramides et de galactosylcéramides. Autre. Le Mans Université, 2011. Français. NNT : 2011LEMA1002 . tel-00675391

HAL Id: tel-00675391

<https://theses.hal.science/tel-00675391>

Submitted on 1 Mar 2012

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

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

**UNIVERSITÉ DU MAINE
U.F.R DE SCIENCES EXACTES ET NATURELLES**

THÈSE

En vu de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DU MAINE

Discipline : Chimie Fine – Chimie Organique

Présentée et soutenue publiquement par

Cong Sau VU

Le 24 février 2011

Synthèses d'analogues contraints de céramides et de galactosylcéramides

DIRECTEUR DE THÈSE

Pr. Christine SALUZZO

JURY

M ^{me} M. GULEA	Chargée de recherche CNRS, université de Caen	Rapporteur
M. P. GOEKJIAN	Professeur, Université Claude Bernard Lyon I	Rapporteur
M. A. HAUDRECHY	Professeur, Université de Reims Champagne-Ardenne	
M. S. GUILLARME	Maître de conférences, Université du Maine, Le Mans	
M. A. MARTEL	Maître de conférences, Université du Maine, Le Mans	
M ^{me} C. SALUZZO	Professeur, Université du Maine, Le Mans	
M ^{me} M. PIPELIER	Maître de conférences, Université de Nantes	Invité
M. G. DUJARDIN	Directeur de Recherche CNRS, Université du Maine, Le Mans	Invité

Remerciements

Le présent travail a été réalisé dans l'unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire (UCO₂M, UMR CNRS 6011) de l'université du Maine sous la direction du Professeur Christine SALUZZO. Je tiens à lui exprimer ma vive reconnaissance pour les nombreux conseils et le soutien qu'elle m'a donnés et pour l'intérêt qu'elle a toujours porté à mes travaux.

Je remercie vivement Monsieur Stéphane GUILLARME Maître de Conférences ainsi que Monsieur Arnaud MARTEL Maître de Conférences. Je tiens à leur exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien et les nombreux conseils qu'ils ont su me prodiguer tout au long de ce doctorat.

Ma profonde reconnaissance va à Monsieur Gilles DUJARDIN Directeur de Recherche CNRS. Je souhaite également le remercier pour l'intérêt qu'il m'a porté tout au long de mes recherches, ainsi que pour ses conseils précieux.

Ma gratitude va également à Madame Michaela GULEA, Chargée de recherche CNRS à l'Université de Caen ainsi qu'à Monsieur Peter GOEKJIAN, Professeur à l'Université Claude Bernard Lyon I qui ont aimablement accepté de juger ce travail.

Je tiens à remercier également Monsieur Arnaud HAUDRECHY, Professeur à l'Université de Reims Champagne-Ardenne pour avoir accepté de participer à ce jury ainsi que Madame Muriel PIPELIER, Maître de Conférences à l'Université de Nantes qui ont aimablement accepté de participer à la commission d'examen.

Un grand merci à Monsieur Christian MAIGNAN, professeur à Université du Maine et Madame TRAN Thi My Linh, professeur associé à l'Université Nationale de Hanoï au Vietnam pour leurs conseils et les encouragements qu'ils ont su me prodiguer.

Ma reconnaissance va également à Nicolas GUILOT pour ses aides précieuses et les conseils qu'il m'a donnés.

Je tiens à remercier tous les membres du Laboratoire de Synthèse Organique, Monsieur Frédéric LEGROS, Madame Martine JEAN, Mademoiselle Cécile CHAMIGNON, Mademoiselle Amélie DURANT, Madame Patricia GANGNERY, Madame Maryvonne BONNIER et Madame Jizhen GAO qui m'ont encouragé tout au long de cette thèse.

Je remercie ma famille, mes parents, mes beaux parents, ma femme Tran Thi Hong Hanh et mon garçon VU Minh qui m'ont encouragés durant ma thèse.

Je remercie également le Gouvernement Français et le Gouvernement Vietnamien pour leur soutien financier.

Abréviation utilisées

Ac	:	Acétyle
Ac ₂ O	:	Anhydride acétique
AcOEt	:	Acétate d'éthyle
AL	:	Acide de lewis
Ar	:	Aryle
ATR	:	Réflexion totale atténuée
Bn	:	Benzyle
BODIPY	:	Dipyrométhène difluorure de bore
Bu	:	butyle
BV	:	Orbitale moléculaire la plus basse vacante
BOC ₂ O	:	Bis(ter-butoxycarbonyl)oxide
CCM	:	Chromatographie sur couche mince
COSY	:	Spectroscopie de corrélation
CSA	:	Acide camphosulfonique
DCC	:	N, N'-dicyclohexylcarbodiimide
DEPT	:	Distortionless enhancement by polarization transfer
DIAD	:	Diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL-H	:	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	:	4-N,N-Diméthylaminopyridine
DMF	:	N, N- diméthylformamide
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
éq	:	équivalent
EDC	:	1,2 dichloroéthane
Et	:	éthyle
fod	:	Tris (6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-octandionato)
Gal	:	Galactose
Glu	:	Glucose
h	:	heure
HMBC	:	Heteronuclear multiple –bond correlation
HMPA	:	Hexaméthylphosphoramide
HO	:	Orbitale moléculaire la plus haute occupée

HOBt	:	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazole
HSQC	:	Heteronuclear single quantum coherence
<i>i</i> -Bu	:	Isobutyle
IC	:	Ionisation chimique
IE	:	Impact électronique
IFN	:	Interféron
IL	:	Interleukine
<i>i</i> -Pr	:	isopropyle
IR	:	Spectre infrarouge
KRN	:	Kirin
Lac	:	Lactose
LI	:	Liquide ionique
Liaison H	:	Liaison hydrogène
LiHMDS	:	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
<i>m</i>	:	méta
Man	:	Mannose
<i>m</i> -CPBA	:	Acide méta-chloroperbenzoïque
Me	:	Méthyle
mL	:	Millilitre
mmol	:	Millimole
Ms	:	Mésylate
NaEH	:	2-éthylhexanoate de sodium
NBD	:	7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole
NKti	:	Les cellules naturelles tueuses T invariantes
NMO	:	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NOE	:	Effet Overhauser nucléaire
NOESY	:	Spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire
<i>o</i>	:	ortho
<i>p</i>	:	para
PCC	:	Chlorochromate de pyridinium
Pf	:	Point de fusion
Ph	:	Phényle
PR	:	Pression réduite

Py	:	Pyridine
q	:	Quaternaire
RCAI	:	Research Center of Allergy and Immunity
Rdt	:	Rendement
RMN	:	Résonance magnétique nucléaire
RX	:	Diffraction des rayons X
SMHR	:	Spectre de masse haute résolution
t.a	:	Température ambiante
TAO	:	<i>N</i> -oxyde de triméthylamine
TBAI	:	Iodure de tétrabutylammonium
TBDMS	:	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBS	:	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBAF	:	Tétrabutylammoniumfluoride
<i>t</i> -Bu	:	<i>Tert</i> -butyle
TCR	:	Récepteur de cellules T
Th1	:	Cytokine de type T helper 1
Th2	:	Cytokine de type T helper 2
THF	:	Tétrahydrofurane
TMS	:	Tétraméthylsilane
TNF	:	Facteur de nécrose de la tumeur
Tol	:	Toluène
TPAP	:	Perruthénate de tétrapropylammonium
Ts	:	Tosyle
TsOH	:	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
UV	:	Ultraviolet

Sommaire

	page
Introduction générale	1
Partie théorique	4
Chapitre I	4
I- Le KRN7000	4
I-1. Origine du KRN 7000	4
I-2. Découverte des propriétés biologiques du KRN7000	5
II- Complexation avec le CD1d	6
II-1. La glycoprotéine CD1d	6
II-2. Complexe Ligand/CD1d	7
III- Interaction avec les cellules NKTi	9
III-1. Les cellules NKTi	9
III-2. Principales interactions du complexe CD1d/GalCer avec le TCR	9
IV- Evènements suivant l'activation des cellules NKTi	11
V- Relation structure/activité	13
V-1. Modification de la partie osidique	14
V-2. Modification du squelette du sucre	20
V-3. Nature et configuration de la liaison glycosidique	21
V-3.1. Configuration de la liaison glycosidique	21
V-3.2. Nature de la liaison glycosidique	21
V-4. Modification de la partie céramide	24
V-4.1. Modification des chaînes lipidiques.	24
V-4.2. Nature et configuration du céramide	30
V-4.3. Transformation de la fonction amide	33
V-5. Les analogues contraints au niveau de la partie céramide	37
Chapitre II	44
I- Rappels sur l'hétérocycloaddition [4+2] à demande inverse	45
I-1. Régiosélectivité	46
I-2. Stéréosélectivité	46
I-3. Activation par un acide de Lewis	47
I-4. Contrôle de la configuration absolue	48
I-4.1. Diénophiles chiraux oxa-substitués	49

I-4.2. Diénophiles chiraux aza-substitués	51
II- Nos travaux	54
II-1. Rétrosynthèse	54
II-2. Synthèse des diénophiles	54
II-2.1. Diénophile avec comme auxiliaire chiral le mandélate de n-butyle	54
II-2.2. Diénophile avec comme auxiliaire chiral la (R)-5-éthyl-1,3-oxazolidin-2-one.	57
II-3. Synthèse de l'hétérodiène	70
II-4. Hétérocycloaddition	73
II.4.1. Etude de la réaction avec le diénophile 2.52a	73
II.4.2. Détermination de la stéréochimie des deux cycloadduits majoritaires	74
II.4.3. Cycloadditions avec les autres diénophiles	79
Chapitre III	82
I- Formation du diol	82
I-1. Réduction de la fonction ester des cycloadduits	82
I-2. Réaction d'hydroboration/oxydation	84
II- Formation de l'hémiacétal	85
II-1. Protection du diol	86
II-2. Synthèse de l'acétal	86
III- Synthèse de la lactone	91
III-1. Oxydation directe de l'acétal	92
III-2. Formation de la lactone <i>via</i> une oxydation du lactol	95
III-2.1. Synthèse du lactol	95
III-2.2. Oxydation du lactol	96
IV- Formation du lactame	97
IV-1. Méthodes directes	97
IV-2. Méthodes indirectes	99
IV-2.1. A partir d'un acétal cyclique	100
IV-2.2. A partir d'une lactone	101
Conclusion et perspectives	110
Partie expérimentale	114
I- Généralités	114
II- Synthèse des diénophiles chiraux oxa-substitués	116

II-1. (R)-2-hydroxy-2-phénylacétate de butyle 2.12	116
II-2. Acétate d'oct-1-ényle 2.17c.	116
III- Synthèse des aldéhydes 2.14	117
III-1. 1,12- Dodécanedioate de méthyle 2.32.	117
III-2. Monométhylester de l'acide dodécanedioïque 2.34	118
III-3. 2-oxacyclotridécanone 2.37.	119
III-4. 12-hydroxydodécanoate de méthyle 2.35.	120
III-5. 12-(p-toluènesulfonyloxy)-dodécanoate de méthyle 2.42.	121
III-6. 1-bromotétradécane 2.43.	122
III-7. Acide 12- bromododécanoïque 2.45.	123
III-8. 12-bromododécan-1-ol 2.50.	124
III-9. 12-hydroxydodécyl-4-méthylbenzenesulfonate 2.51.	125
III-10. Hexacosan-1-ol 2.23c.	126
III-11. Procédure générale de synthèse des aldéhydes 2.14 b et 2.14 c	127
III-11.1. Tétradécanal 2.14b.	127
III-11.2 Hexacosanal 2.14c.	128
IV- Synthèse des diénophiles 2.52	128
IV-1. (4R)-4-éthyl-1,3-oxazolidin-2-one 2.22.	128
IV-2. Procédure générale pour la synthèse des diénophiles 2.52.	129
IV-2.1. (4R, 1E)-4-éthyl-3-(oct-1-ényl)-1,3-oxazolidin-2-one 2.52a.	130
IV-2.2. (4R, 1E)-4-éthyl-3-(tétradéc-1-ényl)-1,3-oxazolidine-2-one 2.52b.	131
IV-2.3. (4R, 1E)-4-éthyl-3-(hexacosan-1-ényl)-1,3-oxazolidin-2-one 2.53c.	132
V- Synthèse de l'hétérodiène	133
V-1. 2-(triméthylsilyloxy)-acrylate de méthyle 2.54.	133
V-2. Procédure générale pour la synthèse des acétals.	133
V-2.1. 1,1-diméthoxytétradécane 2.15b.	134
V-2.2. 1,1-Diméthoxyhexacosane 2.15c.	134
V.3. 4-méthoxy-2-oxoheptadécanoate de méthyle 2.57	135
V.4. (E)-2-oxoheptadéc-3-énoate de méthyle 2.58.	135
VI- Réactions d'hétérocycloaddition	137
VI.1 Protocole général pour la réaction d'hétéro-Diels-Alder catalysée par l'Eu(fod) ₃	137
VI-1.1. (2R, 3R, 4S)-2-((R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-3-hexyl-4-	137

tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle 2.59a.	
VI.1.2. (2R, 3R, 4S)-3-dodécyl-2-((R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle 2.59b.	139
VI.1.3. (2R, 3R, 4S)-2-((R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-3-tétracosyl-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle 2.59c.	140
VI.2. Protocole général de la réaction d'hétéro-Diels-Alder avec SnCl ₄	141
VI.2.1. (2S, 3S, 4R)-2-((R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-3-hexyl-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle 2.60a.	141
VI.2.2. (2S, 3S, 4R)-3-dodécyl-2-((R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle 2.60b.	142
VI.2.3. (2S, 3S, 4R)-2-((R)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-tétracosyl-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle 2.60c	144
VII- Synthèse des alcools allyliques	145
VII-1. Protocole général de réduction de l'ester.	145
VII-2. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4S)-3-hexyl-6-(hydroxyméthyl)-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one.	145
VII-3. (R)-4-éthyl-3-((2S, 3S, 4R)-3-hexyl-6-(hydroxyméthyl)-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one.	147
VII-4. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4S)-6-(hydroxyméthyl)-3-tétracosyl-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one.	148
VII-5. (R)-4-éthyl-3-((2S, 3S, 4R)-6-(hydroxyméthyl)-3-tétracosyle-4-tridécyle-3,4-dihydro-2H-pyrane-2-yl)-1,3-oxazolidine-2-one.	149
VIII- Synthèse des diols	150
VIII-1. Protocole général d'hydroboration-oxydation	150
VIII-2. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4R, 5S, 6R)-3-hexyl-5-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-tridécyl-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one.	150
VIII-3. (R)-4-éthyl-3-((2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-3-hexyl-5-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-tridécyl-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one.	151
VIII-4. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4R, 5S, 6R)-5-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-3-tétracosyl-4-tridécyl-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one.	152
IX- Synthèse de la lactone	153
IX-1. Pivalate de méthyl -((2R, 3S, 4R, 5R, 6R)-6-((R)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-5-hexyl-3-hydroxy-4-tridécyl-tétrahydro-2H-pyran-2-yl) 3.5.	153

IX-2. Pivalate de méthyl-((2R, 3S, 4R, 5R, 6R)- 3-benzyloxy-6-((R)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-5-hexyl-4-tridécyl-tétrahydro-2H-pyran-2-yl) 3.6	155
IX-3. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4R, 5S, 6R)-5-(benzyloxy)-3-hexyl-6-(hydroxyméthyl)-4-tétradécyltétrahydro-2 H-pyran- 2- yl)-1,3-oxazolidin-2-one 3.12.	157
IX-4. 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-D-glucofuranose de méthyle 3.14a.	158
IX-5. 4,6-(O-acétyl)- 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-D-glucofuranose de méthyle 3.21.	159
IX-6. 4,6-(O-benzyl)-2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-D-glucofuranose de méthyle 3.17.	161
IX-7. 4,6-(O-benzyl)- 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-D-glucofuranose 3.23.	162
IX-8. 4,6-(O-benzyl)- 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-D-glucono-1,5-lactone 3.18.	163
IX-9. 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-D-glucono-1,5-lactone 3.24.	165
X- Synthèse du lactame	166
X-1. 2R, 3R, 4S, 5R)-4,6-bis(benzyloxy)-2-hexyl-5-hydroxy-3-tridécyl-hexanamide 3.43.	166
X-2. (2R, 3R, 4S, 5R)-N-benzyl-4,6-bis(benzyloxy)-2-hexyl-5-hydroxy-3-tridécyl-hexanamide .3.48..	167
X-3. (2R, 3R, 4S)-N-benzyl-4,6-bis(benzyloxy)-2-hexyl-5-oxo-3-tridécyl-hexanamide 3.49	168
X-4. Méthanesulfonate de (2R, 3S, 4R)-4-((R)-1-((benzylcarbamoyl)hept-2-yl)-1,3-bis(benzyloxy)-hexadécane-2-yl) 3.51.	169
X-5. (3R, 4R, 5S, 6S)-1-benzyl-5-(benzyloxy)-6-(benzyloxyméthyl)-3-hexyl-4-tridécyl-piperidin-2-one 3.29.	170
XI- Données des calculs effectués avec Gaussian	172
Résumé	178
Abstract	179
Bibliographie	180

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

Les molécules naturelles d'origine végétale, animale ou microbienne issues du milieu terrestre ou marin, constituent un réservoir de molécules ayant un intérêt pour l'industrie pharmaceutique.

Les substances naturelles permettent à l'espèce à laquelle elles appartiennent de se défendre, de communiquer ou bien d'être un moyen de prédation car elles présentent souvent une certaine toxicité.

Les plantes constituent depuis l'Antiquité une source de principes actifs utilisés à l'heure actuelle dans nos médicaments et, dans les années soixante à quatre vingt, un criblage systématique d'extraits issus principalement de plantes a été entrepris. Il a permis l'isolement de molécules originales, disposant notamment de très bonnes propriétés biologiques¹.

L'étude de la sécrétion des organismes marins a permis de découvrir de nombreuses molécules aux structures jusqu'alors inconnues, molécules issues d'éponges, de mollusques ou d'algues. Parmi elles, on peut citer la céphalosporine, premier antibiotique d'origine marine isolé dans les années 50. Depuis, des molécules comme la bryostatine I ou la dolastatine 10 ont été isolées et font l'objet actuellement d'études cliniques.

Les éponges constituent une des sources de glycosphingolipides² et parmi ceux-ci, certains se sont tout particulièrement illustrés. En effet, des molécules extraites de l'éponge *Agelas mauritanus* ont montré de bonnes activités anticancéreuses mais également immunostimulantes. Elles possèdent la structure générale présentée sur la Figure 1. Ces composés, appelés agélasphines ont une structure spécifique constituée d'une phytosphingosine comportant une chaîne acyle lié à un sucre. Une particularité majeure de ces glycolipides est qu'ils sont de configuration α .

Il a été observé que ces nouveaux glycolipides pouvaient activer une sous-population de lymphocytes T, les cellules naturelles tueuses T invariantes (NKTi), impliquées dans la réponse auto-immune.

¹ G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043.

² R. X. Tan, J. H. Chen, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 509.

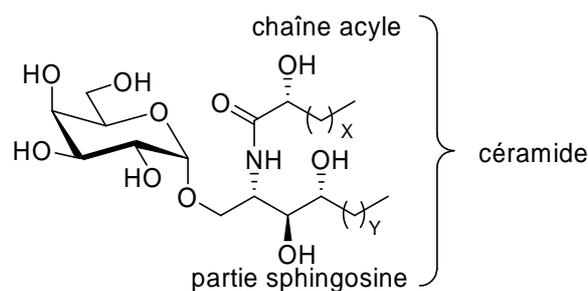


Figure 1

Un travail de pharmaco-modulation^{3,4} a abouti à un analogue de synthèse le KRN 7000 (nommé aussi α -Gal-Cer) ne comportant pas de groupe hydroxyle en position 2' de la chaîne acyle (Figure 2). Il présente une activité anticancéreuse et fait l'objet d'une étude clinique (phase II). Cependant, son champ d'action est plus large car il agit sur les maladies auto-immunes ainsi que sur des infections bactériennes et parasitaires comme le palusisme.

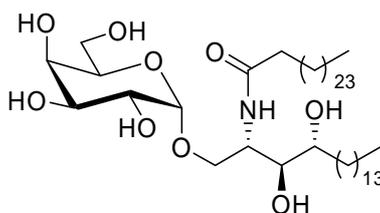


Figure 2. Structure du KRN 7000

Depuis les années 2000, de nombreux dérivés du KRN 7000 ont été synthétisés et leurs activités biologiques évaluées.

Nous nous sommes particulièrement intéressés à des analogues contraints du 4-déoxy KRN 7000.

Notre approche permettra de former les précurseurs de céramides contraints présentant un cycle à six chaînons formé *via* une réaction d'hétérocycloaddition [4+2], la formation d'une lactone et sa transformation en lactame. Une galactosylation ultérieure permettrait d'accéder aux galactocéramides correspondants (Schéma 1) :

³ M. Morita, K. Motoki, K. Akimoto, T. Natori, T. Sakai, E. Sawa, K. Yamaji, Y. Koezuka, E. Kobayashi, H. Fukushima *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2176-2187.

⁴ T. Natori, M. Morita, K. Akimoto, Y. Koezuka, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2771-2784.

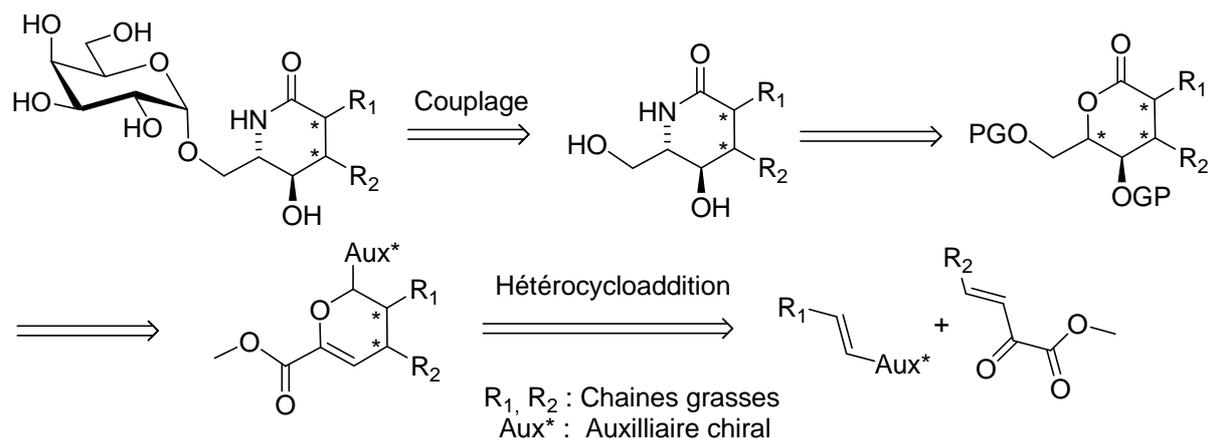


Schéma 1

Dans la première partie de ce mémoire, une étude bibliographique présentera les modifications structurales apportées au KRN7000, chef de file des galactocéramides, qui ont permis de moduler les propriétés biologiques.

Dans la deuxième partie, nous aborderons la formation du cycle contraint à six chaînons *via* une réaction d'hétéro Diels Alder.

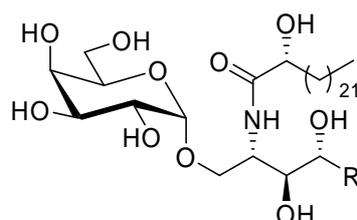
La fonctionnalisation des hétérocycles précurseurs de céramides contraints fera l'objet de la dernière partie.

Chapitre I

I- Le KRN7000

I-1. Origine du KRN 7000

En 1993, un groupe de glycosphingolipides composé notamment d' α -monogalactosylcéramides a été isolé d'une éponge marine l'*Agelas Mauritanus*, près d'Okinawa au Japon.⁵ Ces sphingolipides, appelés Agélasphines (Figure 3), ont une structure qui est composée d'une partie phytosphingosine comportant une chaîne grasse et d'un D-galactose. La particularité de ces Agélasphines est que le lien glycosidique entre l'hydroxyle primaire de la partie sphingoïde et le carbone anomérique de l'ose possède une configuration α . Pour les glycosylcéramides non issus du milieu marin cette stéréochimie est en général β . Ces structures ont été confirmées par la synthèse de l'agélasphine **AGL-9a**.⁶



Agelasphine **AGL-7a**, R = (CH₂)₁₁CH₃
Agelasphine **AGL-9a**, R = (CH₂)₁₂CH₃
Agelasphine **AGL-9b**, R = (CH₂)₁₁CH(CH₃)₂
Agelasphine **AGL-11**, R = (CH₂)₁₁CH(CH₃)C₂H₅

Figure 3. Exemples d'agélasphines⁶

Ces différents glycolipides, et notamment l'agélasphine **AGL-9b**, ont montré une bonne activité antitumorale *in vivo* chez des souris infectées par des cellules cancéreuses B16.⁴ Face à ces propriétés biologiques intéressantes, les chercheurs de Kirin Brewery ont effectué une étude de relation structure-activité. Ils se sont d'abord intéressés à la modification de la chaîne acyle et de la partie phytosphingosine. Parmi tous les analogues synthétisés, celui qui a montré la meilleure activité est l'agélasphine **AGL-562**, appelé KRN7000 (ou α -GalCer) (Figure 4).³

⁵ T. Natori, Y. Koezuka, T. Higa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5591 – 5592.

⁶ K. Akimoto, T. Natori, M. Morita, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5593 – 5595.

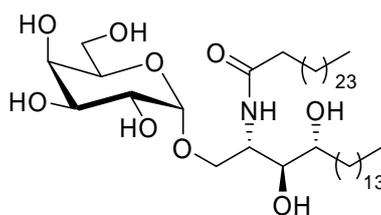


Figure 4. Structure du KRN7000.

I-2. Découverte des propriétés biologiques du KRN7000

L'activité antitumorale de différents diastéréoisomères de la partie phytosphingosine en série α et β a été évaluée et le galactosylcéramide (2*S*,3*R*) a montré les meilleures activités.⁷ Enfin, Koezuka et coll. ont étudié l'effet de différents glycosylcéramides en série α et β sur l'activité *in vitro* et *in vivo* des cellules NK et ont montré que celle-ci se trouve améliorée avec les glycolipides α par rapport aux analogues β .⁸ Au cours de cette étude, les auteurs ont trouvé que ces molécules n'étaient pas directement cytotoxiques mais que leur action antitumorale était due à la stimulation de cellules NK.

De plus, des études biomédicales et cliniques ont mis à jour d'autres activités qui permettraient éventuellement leur utilisation pour le traitement d'autres maladies comme l'hépatite B,⁹ la malaria¹⁰ ou bien les diabètes.¹¹

L'activité immunostimulante des agélasphines a attiré l'attention car il était surprenant qu'un glycolipide α issu du milieu marin puisse activer le système immunitaire. Ainsi, de nombreuses études sur le mode d'action du KRN7000 et des agélasphines en général ont été réalisées.¹² Il semblerait que l'activité antitumorale de ces molécules soit liée à la stimulation des cellules NKT restreintes au CD1d, la CD1d étant une glycoprotéine présentatrice d'antigènes. La stimulation de ces cellules s'effectue uniquement après reconnaissance par le récepteur du complexe ligand/CD1d.

⁷ (a) M. Morita, T. Natori, K. Akimoto, T. Osawa, H. Fukushima, Y. Koezuka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 699-704. (b) K. Motoky, E. Kobayashi, T. Uchida, H. Fukushima, Y. Koezuka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 705-710.

⁸ E. Kobayashi, K. Motoky, Y. Yamagushi, T. Uchida, H. Fukushima, Y. Koezuka, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 615-619.

⁹ K. Kakimi, L. G. Guidotti, Y. Koezuka, F.V. Chisari, *J. Exp. Med.* **2000**, 192, 921-930.

¹⁰ G. Gonzalez-Aseguinolaza, K. Y. Van, M. Tsuji, *J. Exp. Med.* **2002**, 195, 617-624.

¹¹ N. Duarte, M. Stenstrom, S. Capino, M. L. Bergman, M. Lundholm, D. Holmberg, S. L. Cardell, *J. Immunol.* **2004**, 173, 3112-3118.

¹² T. Kawano, J. Cui, Y. Koezuka, I. Toura, Y. Kaneko, K. Motoki, H. Ueno, R. Nakagawa, H. Sato, E. Kondo, H. Koseki, M. Taniguchi, *Science* **1997**, 278, 1626-1629.

Nous présenterons par la suite la formation du complexe CD1d/ligand, puis la reconnaissance par le récepteur des cellules NKT (TCR) et les phénomènes biologiques qui en découlent.

II- Complexation avec le CD1d

II-1. La glycoprotéine CD1d

Les molécules CD1 sont une famille de molécules présentatrices d'antigènes reconnues par le système immunitaire. Chez l'homme, elles sont au nombre de cinq, classées en deux catégories basées sur des similitudes de séquence, le groupe I (CD1a, CD1b, CD1c et CD1e) et le groupe II (CD1d), ce dernier étant le seul exprimé également chez la souris et le rat.¹³ Ces protéines possèdent une structure assez proche des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ; elles sont en effet formées par l'association non covalente de la β 2-microglobuline et d'une chaîne peptidique qui, dans sa partie *N*-terminale, comprend trois domaines, dénommés α 1, α 2 et α 3 d'environ 90 acides aminés chacun.¹⁴ Les domaines α 1 et α 2, qui forment le site d'ancrage des antigènes, ont des caractéristiques propres à chacune des molécules CD1.

Contrairement aux molécules du CMH qui sont très polymorphes et qui présentent des antigènes de type peptidique, les molécules CD1, faiblement polymorphes, présentent des antigènes étrangers ou du soi de type lipidiques.

L'antigène le plus étudié est un antigène présenté par la CD1d, l' α -GalCer. Alors que toutes les protéines CD1 sont exprimées à la surface de cellules présentatrices d'antigènes (CPA), les CD1d sont également exprimées à la surface des macrophages et des cellules épithéliales.

La première structure cristalline de molécules CD1, à savoir la CD1d murine, a permis de donner les premiers éléments structuraux.¹⁵ Celle-ci montre que la cavité de la CD1d est plus étroite et profonde que celles des molécules du CMH. Cet espace est divisé en deux larges poches, appelées poches A' et F', qui sont revêtues de chaînes latérales d'acides aminés très majoritairement hydrophobes et donc adaptées pour accueillir de longues chaînes alkyle (Figure 5).

¹³ F. Calabi, J. M. Jarvis, L. Martin, C. Milstein, *Eur. J. Immunol.* **1989**, *19*, 285-292.

¹⁴ D. B. Moody, D. M. Zajonc, I. A. Wilson, *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *5*, 387-399.

¹⁵ Z.-H. Zeng, A. R. Castano, B. W. Segelke, E. A. Stura, P. A. Peterson, I. A. Wilson, *Science* **1997**, *277*, 339-345.

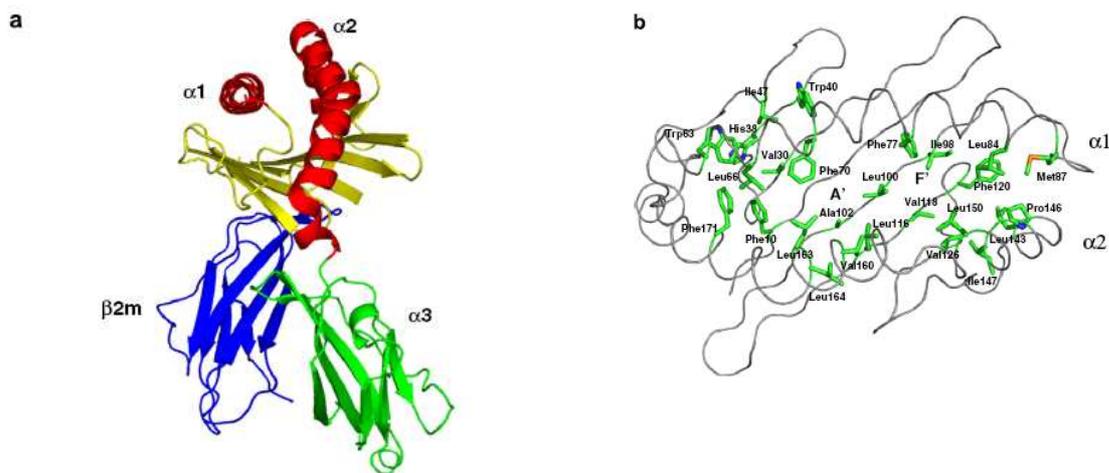


Figure 5. Structure de la CD1d murine.

(a) Hélices anti-parallèles (rouge) et feuillet β (jaune) des domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$. (b) Vue de la cavité d'interactions avec les chaînes latérales hydrophobes (vert) des poches A' et F'.¹⁶

Sur le plan structural, les CD1d murine et humaine ont montré une grande identité et possèdent notamment 183 acides aminés communs sur un total de 280.¹⁷ Plus particulièrement, un haut degré de similitude dans la cavité d'interaction lipidique a été observé ce qui suppose que les deux CD1d orientent l' α -GalCer de la même manière. Les deux poches A' et F' des deux CD1d sont semblables en terme de volume et d'hydrophobie.

II-2. Complexe Ligand/CD1d

Comme nous l'avons mentionné au paragraphe I, les glycolipides sont présentés par la protéine CD1d au récepteur de cellules T (TCR). De plus amples informations concernant les interactions entre les galactosylcéramides et la CD1d murine ou la CD1d humaine ont été obtenues d'une part, grâce à la structure cristalline de la CD1d murine complexée à un analogue du KRN7000 comportant une chaîne acyle plus courte (8 carbones au lieu de 26 carbones, le PBS-25),¹⁸ et d'autre part grâce à la structure cristalline de la CD1d humaine complexée à l' α -GalCer (Figure 6).¹⁷

Ces deux études montrent que la chaîne acyle s'insère dans la cavité A' en s'enroulant autour de l'axe vertical dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (en regardant au-dessus de la cavité). La chaîne phytosphingosine s'insère dans la poche F' (appelée également C' pour faciliter la comparaison avec la CD1b humaine). Vu la disposition des deux chaînes

¹⁶ D. Wu, M. Fujio, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1073-1083.

¹⁷ M. Koch, V. S. Stronge, D. Shepherd, S. D. Gadola, B. Mathew, G. Riter, A. R. Fersht, G. S. Besca, R. R. Schmidt, E. Y. Jones, V. Cerundolo, *Nat. Immunol.* **2005**, *6*, 819-826.

¹⁸ D. M. Zazonc, C. Cantu (III), J. Mattner, D. Zhou, P. B. Savage, A. Bendelac, I. A. Wilson, L. Teyton, *Nat. Immunol.* **2005**, *6*, 810-818.

lipidiques de l' α -GalCer dans les deux poches, il semblerait que ce dernier possède les longueurs de chaînes optimales.

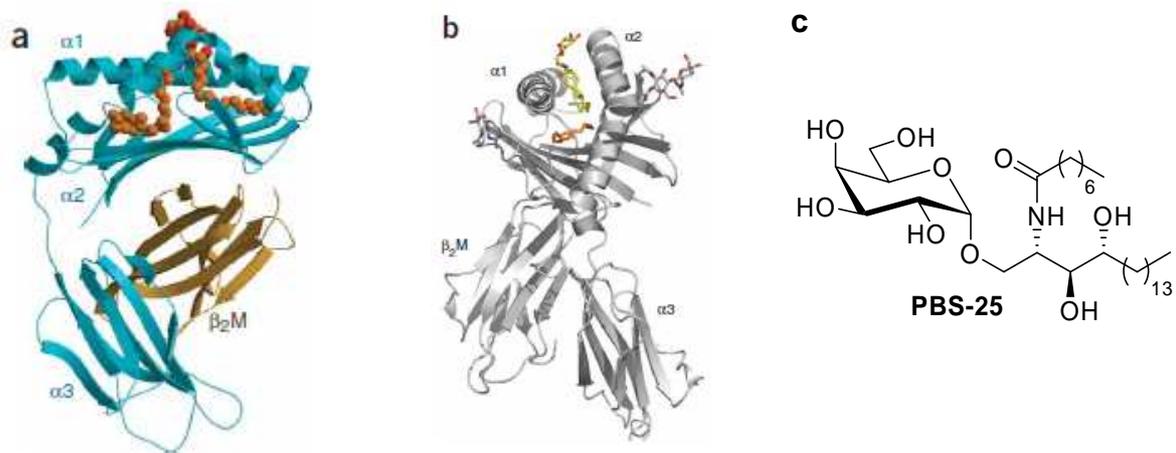


Figure 6. Structure cristalline du complexe de la CD1d humain/GalCer (a) et du complexe de la CD1d murine/PBS-25 (b).^{17,18} Structure du PBS-25 (c)

Des acides aminés comportant des noyaux aromatiques comme la Tyr73 (Tyr73 (CD1d murine)) au niveau de la poche A' ou comme la Phe75 (Phe77) et Trp131 (Trp133) au niveau de la poche F' (ou C') établissent de fortes interactions de van der Waals avec les chaînes alkyle du glycolipide ce qui va le stabiliser.

Bien que ces interactions semblent être primordiales pour le complexe CD1d/ligand, trois interactions par liaison H semblent également avoir leur importance (Figure 7). L'hydroxyle en 2'' du galactose forme une liaison hydrogène avec l'Asp151 située sur l'hélice α -2 (Asp153 (CD1d souris)). L'oxygène anomérique forme une deuxième liaison H avec la Thr 154 (Thr156) située sur cette même hélice. Enfin, une troisième liaison H s'établit entre l'hydroxyle en 3 de la sphingosine et Asp80 (Asp80) de l'hélice α -1. Ces interactions semblent donner une orientation spécifique au ligand et stabiliser le complexe.

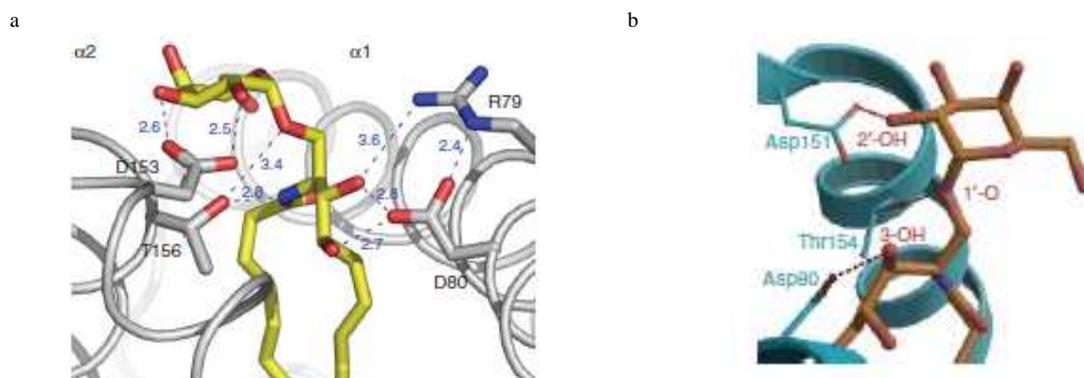


Figure 7. Liaison H entre le glycolipide et la CD1d murine (a) ou la CD1d humain (b).^{17,18}

Il faut souligner la très haute conservation de ces acides aminés engagés dans les liaisons hydrogène avec le glycolipide entre les molécules CD1d humaine et murine.

De plus, la formation du complexe CD1d/ligand entraîne un changement de position relative des hélices α du CD1d qui se rapprochent de telle sorte que la cavité se referme telle une mâchoire sur le ligand après l'avoir fixé.¹⁹

III- Interaction avec les cellules NKTi

III-1. Les cellules NKTi

Les cellules NKT, qui sont une sous-population unique des lymphocytes T, ont été découvertes et identifiées à la fois chez l'homme et la souris, il y a une vingtaine d'années. En raison de la co-expression d'un récepteur T semi-invariant et de récepteurs NK, ces lymphocytes CD1d-restreints sont communément appelés lymphocytes NKT invariants (NKTi).²⁰ Le récepteur (TCR) des cellules NKTi consiste en un réarrangement spécifique du domaine α invariant (V α 14-J α 18 chez la souris, V α 24-J α 18 chez l'homme) couplé à un domaine β limité (V β 8.2, V β 7 et V β 2 chez la souris et V β 11 chez l'homme). La particularité de cette sous-population de cellules T est qu'elles reconnaissent des antigènes de type lipidiques et glycolipidiques présentés par les molécules CD1d mais pas les peptides.

Ces cellules NKTi sont impliquées dans un grand nombre de pathologies ; elles peuvent en effet stimuler le système immunitaire face à des virus, bactéries et cancers ou alors supprimer certaines maladies auto-immunes.²¹

III-2. Principales interactions du complexe CD1d/GalCer avec le TCR

Pour être activées, les récepteurs cellulaires T (TCR) de ces cellules interagissent avec la tête hydrophile du complexe CD1d/ligand précédemment formé. La structure cristalline du complexe CD1d/lipide donnant un grand nombre d'informations, il reste à savoir comment ce complexe interagit avec le récepteur de cellules NKTi. En 2007, la structure cristalline du

¹⁹E. Hénon, M. Dauchez, A. Haudrechy, A. Banchet, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9480-9489.

²⁰D. I. Godfrey, *Nat. Rev. Immunol.* **2004**, *4*, 231-237.

²¹D. I. Godfrey, M. Kronenberg, *Immunol. Rev.* **2009**, *230*, 188-200.

complexe trimoléculaire a été publiée ce qui a permis d'observer les principales interactions (Figure 8).²²

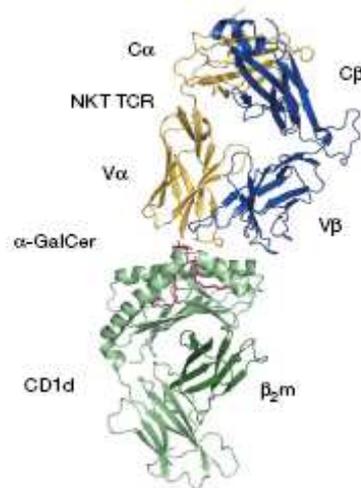


Figure 8. Vue générale du récepteur TCR avec le complexe CD1d humain / α -GalCer²²

Les interactions impliquant le TCR peuvent être séparées en deux parties : les interactions entre le TCR et le ligand et entre le TCR et la CD1d. La structure cristalline montre que la Ser30 α de la boucle CDR1 α du TCR est engagée dans des liaisons hydrogène avec l'hydroxyle en 3'' du galactose alors que celui en position 4'' semble former une liaison H avec la Phe29 α (Figure 9). De plus, des interactions par liaisons H entre l'hydroxyle en 2'' du galactose et celui en 3 de la sphingosine existent avec l'Arg95 α et la Gly96 α localisées sur la boucle CDR3 α du TCR.

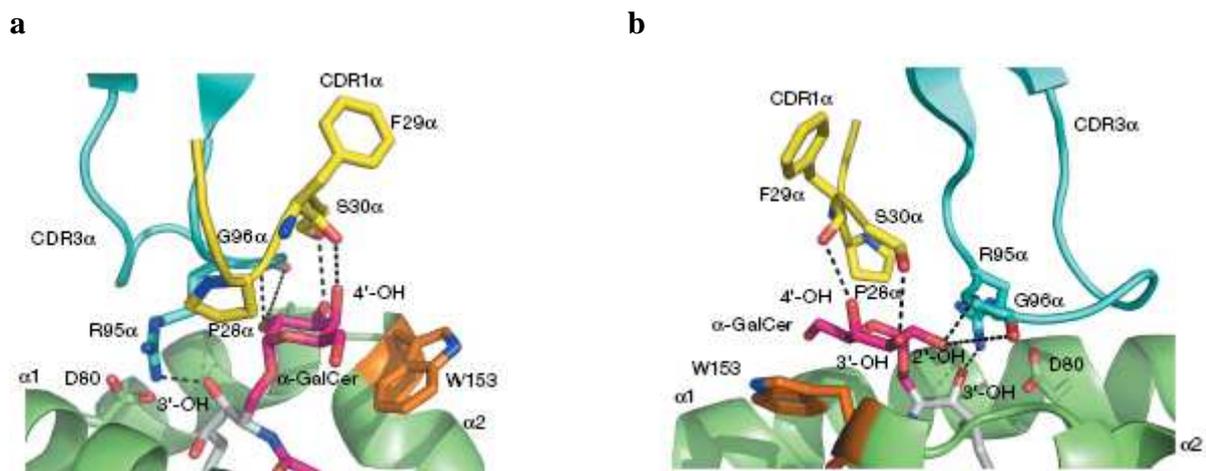


Figure 9. Principales interactions entre le TCR et l' α -GalCer dans deux vues différentes²²

²² N. A. Borg, K. S. Wun, L. Kjer-Nielsen, M. C. J. Wilce, D. G. Pellicci, R. Koh, G. S. Besra, M. Bharadwaj, D. I. Godfrey, J. McCluskey, J. Rossjohn, *Nature* **2007**, *448*, 44 – 49.

De plus, il a été observé des interactions entre le récepteur et la CD1d. Cinq résidus d'acides aminés de l'hélice $\alpha 1$ et un de l'hélice $\alpha 2$ (Ser76, Arg79, Asp80, Glu83, Lys86 et Gln150, respectivement) de la CD1d sont engagés dans des interactions par liaison H avec le récepteur TCR. Concernant le récepteur TCR, cinq acides aminés forment des liaisons H avec la CD1d à savoir Arg95 α , Asp94 α et Thr98 α positionnés sur la boucle CDR3 α , Tyr48 β et Tyr50 β sur la boucle CDR2 β (Figure 10).

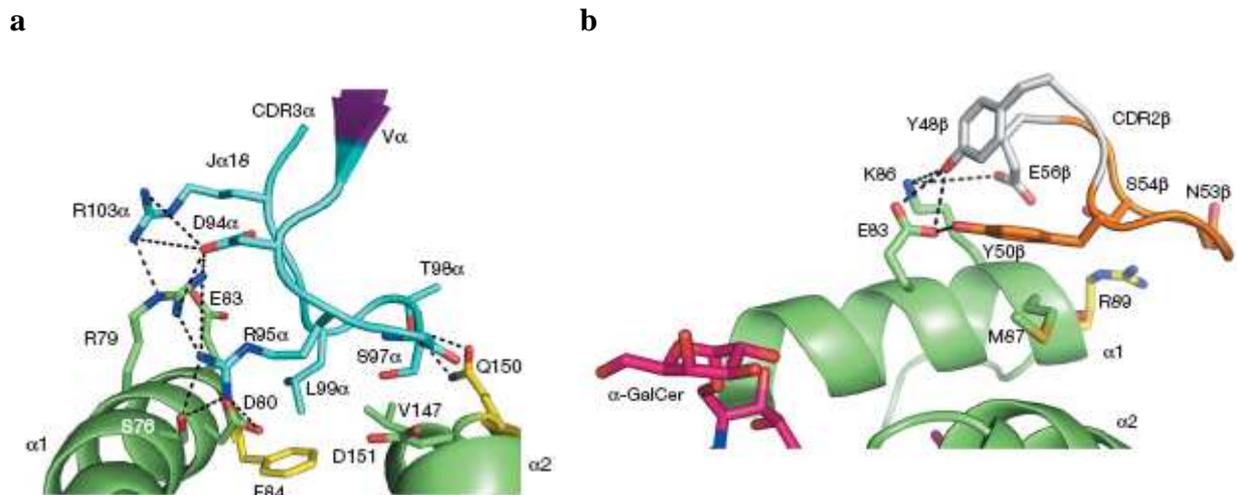


Figure 10. Principales interactions par liaisons H entre la CD1d et le TCR. a) avec la boucle CDR3 α . b) avec la boucle CDR2 β ²²

IV- Evènements suivant l'activation des cellules NKTi

Une des principales caractéristiques des cellules NKTi est leur capacité à produire dans les minutes suivant l'activation antigénique initiale, et en large quantité, des cytokines comme l'interféron γ (IFN- γ) et l'interleukine 4 (IL-4).²³ De nombreuses études ont mis en évidence un ensemble de phénomènes cellulaires suivant l'administration de ligands de cellules NKT comme l' α -GalCer (Figure 11). Des cytokines et d'autres molécules sont tout d'abord secrétées. Cependant, une stimulation réciproque entre les cellules NKTi et les cellules dendritiques existe également ce qui provoque la production d'IL-12 et d'autres espèces chimiques qui augmentent en retour l'activation des cellules NKT et la sécrétion des cytokines.²⁴ Puis, il s'ensuit un enchaînement d'activation d'autres cellules du système immunitaire comme les cellules T, B, NK et dendritiques qui elles-mêmes peuvent sécréter

²³ M. Kronenberg *Annu. Rev. Immunol.* **2005**, 23, 877-900.

²⁴ a) H. Kitamura, K. Iwakabe, T. Yahata, S. Nishimura, A. Ohta, Y. Ohmi, M. Sato, K. Takeda, K. Okumora, L. Van Kaer, T. Kawano, M. Tanigushi, T. Nishimura, *J. Exp. Med.* **1999**, 189, 1121–1128. b) M. Tomura, W. G. Yu, H. J. Ahn, M. Yamashita, Y. F. Yang, S. Ono, T. Hamaoka, T. Kawano, M. Tanigushi, Y. Koezuka, H. Fujiwara, *J. Immunol.* **1999**, 163, 93–101.

d'autres cytokines (Figure 11). Par exemple, l'activation des cellules NK provoque la production d'IFN- γ .

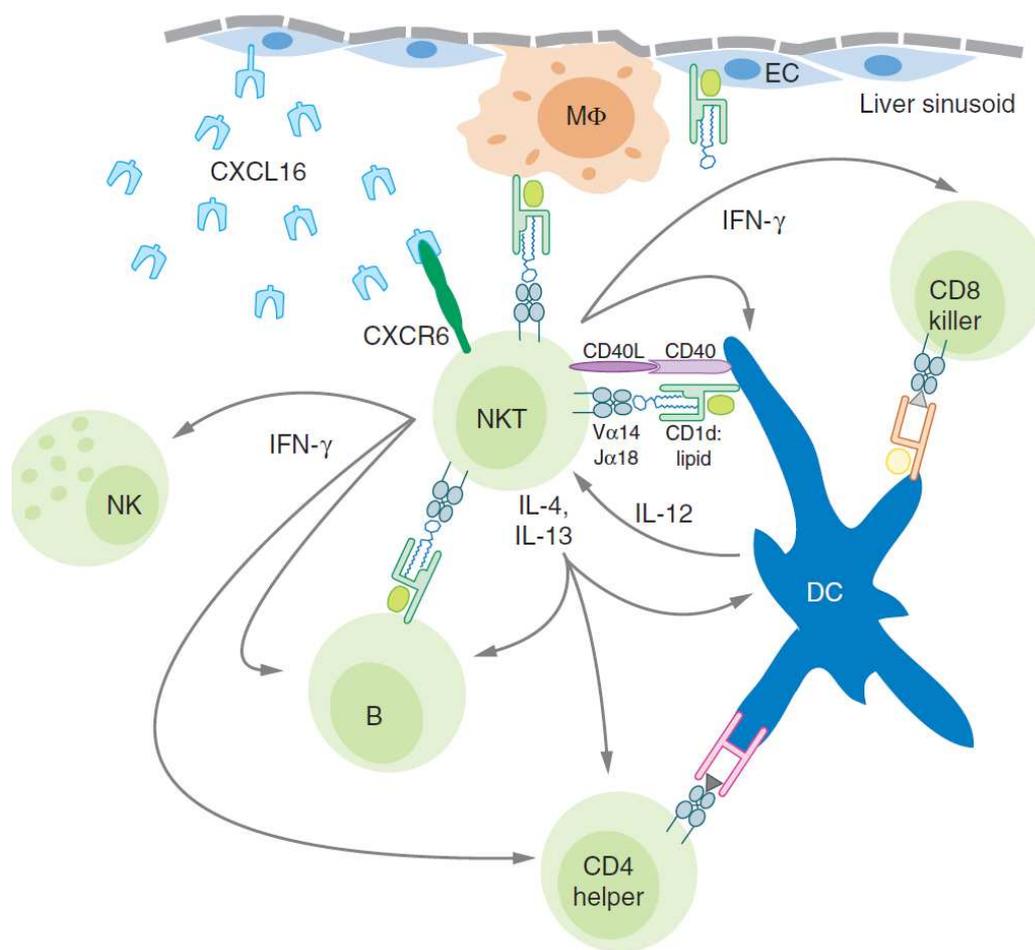


Figure 11. Évènements cellulaires et moléculaires après l'activation des cellules NKT par l' α -GalCer²⁵

Les différents évènements moléculaires (production de cytokines) suite à l'activation des cellules NKT i sont à l'origine de l'orientation de la réponse immunitaire. En effet, les cytokines sont classées en deux catégories, les cytokines de type T helper 1 (Th1) et de type Th2, Th1 et Th2 étant des lymphocytes auxiliaires qui jouent un rôle important dans la polarisation de la réponse immunitaire. L'activation des cellules de l'immunité par des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron γ (IFN- γ), l'interleukine 2 et 3 (IL-2, -3) et le facteur de nécrose de la tumeur (TNF- β) conduira à une réponse de type Th1 et une telle activation est considérée comme responsable de l'effet antitumoral, antiviral, antiparasitaire et antibactérien de l' α -GalCer. Quant à la réponse Th2, elle est obtenue par l'activation des

²⁵ A. Bendelac, P. B. Savage, L. Teyton, *Annu. Rev. Immunol.* **2007**, 25, 297-336.

cellules de l'immunité par des cytokines immuno-régulatrices comme les interleukines 4, 5, 10 et 13 et (IL-4, -5, -10, -13...) ce qui contribue à réguler certaines maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 ou la sclérose multiple.

Les cellules NKT sont uniques parmi les lymphocytes car elles secrètent très rapidement de l'IL-4 alors qu'une large quantité d'IFN- γ est détectable après un temps assez long ce qui est dû à l'activation des cellules NKT mais surtout à celle des cellules NK et à la production d'IL-12 .

Bien que les cellules NKT prolifèrent rapidement, il a été observé, après 3-4 jours d'activation par l' α -GalCer, une sous-expression du récepteur TCR suivie d'apoptose, rendant les cellules NKT non réactives. Ce phénomène est appelé état d'anergie.

L'efficacité des galactosylcéramides comme le KRN7000 est limitée par l'inhibition réciproque produite par les cytokines de type Th1 et Th2²⁶. De plus, la sur-régulation d'une des réponses (Th1 ou Th2) entraîne la sous-régulation de l'autre rendant le processus très difficile à contrôler.

C'est la raison pour laquelle de nombreuses modulations de la structure du KRN7000 ont été entreprises afin de trouver un analogue qui puisse favoriser une réponse spécifique soit de type Th1 soit de type Th2.

V- Relation structure/activité

Les modifications structurales ont été réalisées sur le sucre lui-même, au niveau du lien anomérique mais aussi sur la partie céramide. La terminologie et la numérotation que nous utilisons par la suite pour décrire les divers changements sont représentées sur la Figure 12.

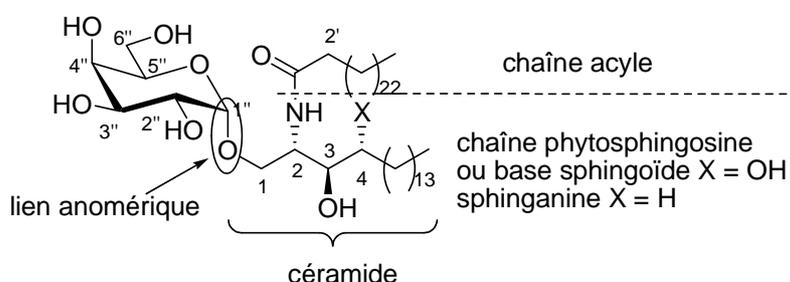


Figure 12

²⁶ C.R. Berkers, H. Ovas, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2005**, 26, 252-257.

Cette partie, loin d'être exhaustive, présentera les dérivés ayant donné lieu à des tests biologiques et qui permettront d'émettre des hypothèses sur les paramètres à mettre en œuvre pour obtenir une sélectivité de la réponse Th1 ou Th2. Néanmoins, seules les synthèses des composés cycliques introduisant une contrainte au niveau du céramide seront explicitées.

V-1. Modification de la partie osidique

Suite à l'analyse de divers analogues monoglycosylés du KRN7000 sur la stimulation de cellules NKTi de souris, il a été montré que l'activité de l' α -glucosylcéramide (α -GlcCer) est proche de celle du KRN7000. Ces deux composés ne diffèrent que par la configuration de l'hydroxyle en 4'', il en a été déduit que celle-ci n'était pas essentielle à la bioactivité. Par contre l' α -mannosylcéramide (α -ManCer) ainsi que le β -GalCer se sont révélés peu voire inactifs d'où l'importance de la position du groupe hydroxyle en 2'' mais aussi du lien anomérique¹² (Figure 13).

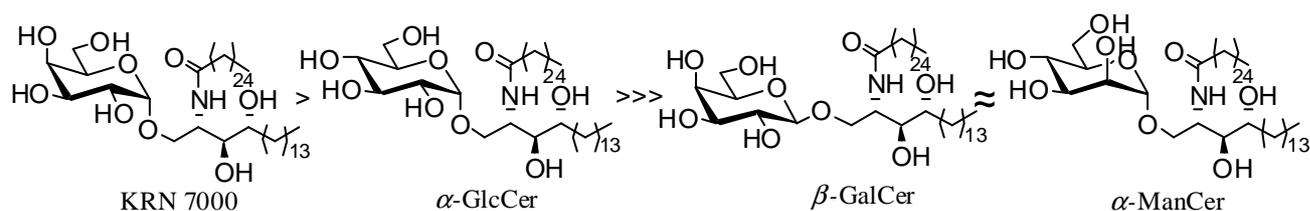


Figure 13

Cette étude a été complétée plus récemment par Shimamura et coll.^{27,28} Une comparaison de l'activité de l' α -ManCer (mannosylcéramide), de l' α -XylCer (xylosylcéramide), de l' α -TalCer (talosylcéramide) et de l' α -AltCer (altrosylcéramide) a été entreprise. Ces α -glycosylcéramides sont tous moins actifs que l' α -GalCer. Cependant, l' α -ManCer semble être un candidat intéressant en ce qui concerne la balance en terme de réponse Th1/Th2. Une production d'IL-4 plus grande par rapport à celle d'IFN γ a été observée arguant d'une réponse plutôt de type Th2.

Les constantes de dissociation K_D entre le TCR et divers complexes CD1d- α -glycosylcéramides ont été déterminées.²⁹ Avec le KRN7000, la constante K_D est de 0,35 μ M,

²⁷ N. Okamoto, O. Kanie, Y. Y. Huang, R. Fujii, H. Watanabe, M. Shimamura, *Chem. Biol.*, **2005**, *12*, 677-683.

²⁸ M. Shimamura, *Carbohydr. Res.*, **2008**, *343*, 2010-2017.

²⁹ S. Sidobre, K. J. L. Hammond, I. Bénazet-Sidobre, S. D. Maltsev, S. K. Richardson, R. M. Ndonge, A. R. Howell, T. Sakai, G. S. Besra, S. A. Porcelli, M. Kronenberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 12254-12159.

alors qu'avec l' α -ManCer, elle est de 13,2 μ M. Ainsi, des changements mineurs de la structure du glycolipide peuvent résulter dans d'importantes différences d'affinité entre les partenaires qui se lient.

Des travaux de Besra et coll.³⁰ concernant l'activation des cellules NKTi *in vitro* et *ex vivo* par des α -L-fucosylcéramides ont été publiés récemment (Figure 14). Il est très surprenant d'observer que ces composés de série L présentant une stéréochimie très différente pour la partie sucre que celle du D-galactose puissent activer les cellules NKTi au même niveau que le KRN7000.

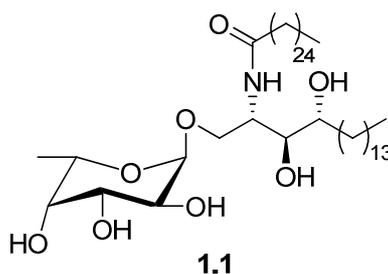


Figure 14

La substitution des groupements hydroxyle en positions 2'', 3'', 4'', 5'' et 6'' de l' α -GalCer par des sucres (Figure 15) conduit à des composés dont l'activation est un peu plus faible que celle du KRN7000.¹² Par exemple, l' α -LacCer a montré qu'il pouvait activer les cellules NKTi à un niveau comparable à l' α -GalCer mais il a surtout été démontré que cet analogue conduisait plutôt à une réponse de type Th2.³¹

³⁰ N. Veerapen, F. Reddington, G. Bricard, S. A. Porcelli, G. S. Besra, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3223-3226.

³¹ W. Zhang, X. Zheng, C. Xia, R. S. Pridali, Q. Yao, Y. Liu, P. Zheng, P. G. Wang, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1423-1430.

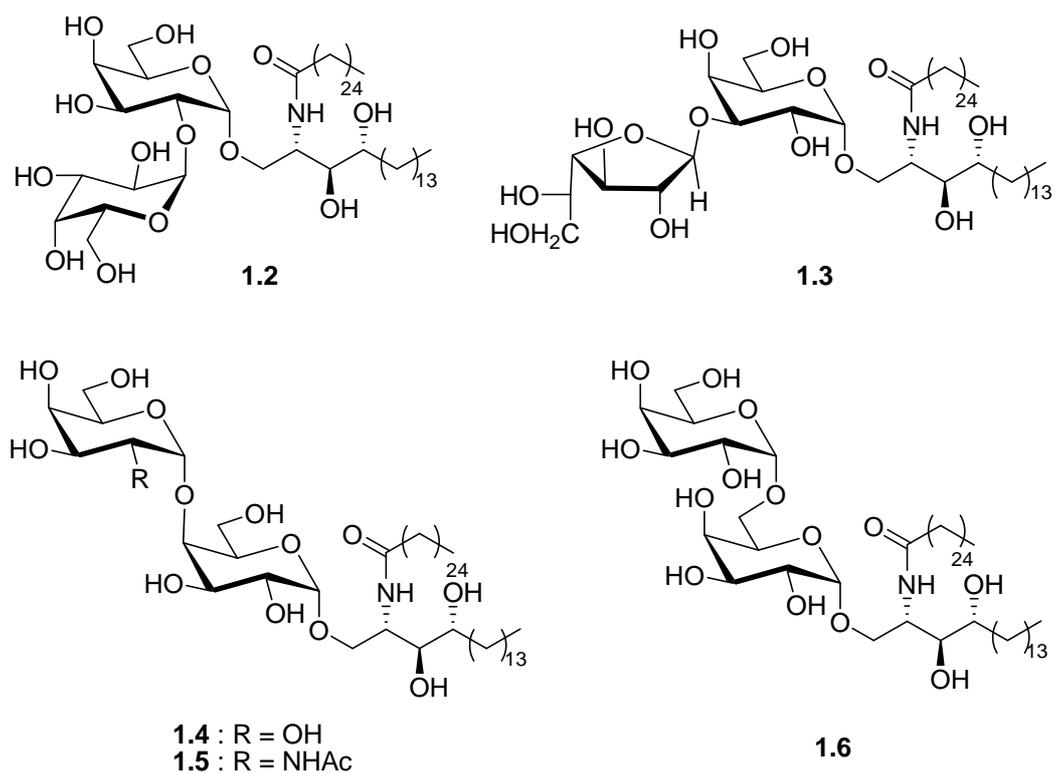
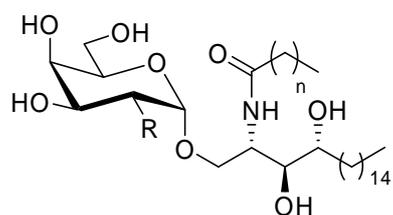


Figure 15

Par la suite, les divers groupes hydroxyle ont été substitués par différents groupements.

En position 2'', le groupement OH a été remplacé par un atome de fluor^{32,33}, d'hydrogène^{29,30} ou par un groupe méthoxy^{29,34} ou une fonction acétamide³⁰ (Figure 16).



Composé	n	R	Références
1.7	20	F	29
1.8	20	H	29
1.9	20	OMe	29,33
1.10	24	F	32
1.11	24	H	32
1.12	24	NHAc	32

Figure 16

³² L. Barbieri, V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, N. Basilico, M. Mondani, D. Taramelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3279-3285.

³³ D. Wu, G. W. Xing, M. A. Poles, A. Horowitz, Y. Kinjo, B. Sullivan, V. Bodmer-Narkevitch, O. Plettenburg, M. Kronenberg, M. Tsuji, D. D. Ho, C. H. Wong, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2005**, *102*, 1351-1356.

³⁴ L. Barbieri, V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, E. Aru, S. Parapini, D. Taramelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 468-473.

Que ce soit en présence de cellules NKT murines,^{29,33} ou humaines,³² ces modifications ont entraîné la perte totale (composés **1.7**, **1.8**, **1.10**, **1.11**, **1.12**) ou une forte diminution de l'activité (composé **1.9**). Ces résultats concordent avec l'hypothèse que l'hydroxyle en 2'' serait responsable de l'affinité avec le récepteur probablement *via* une liaison hydrogène, mais en tant que donneur.^{32,33,34}

En position 3'', des analogues comportant un groupe sulfate^{35,36} ont principalement été étudiés (Figure 17).

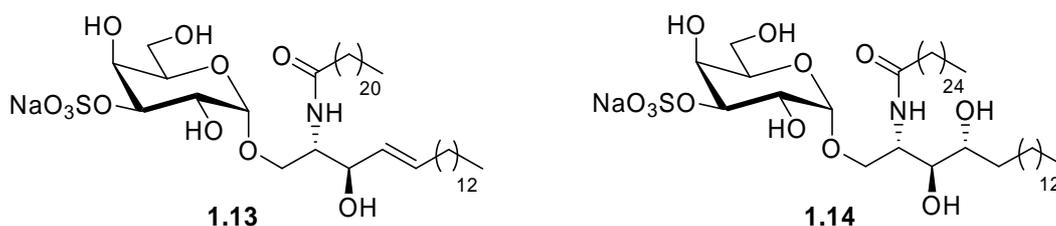


Figure 17

Le sulfate **1.14** est capable d'activer efficacement les cellules NKT humaines en sécrétant les interleukines IL-4 et IFN- γ au même niveau que le KRN7000. Néanmoins, le sulfate **1.13** qui diffère du composé **1.14** par la présence de la double liaison sur la chaîne sphingosine est un peu moins actif.

Les résultats obtenus avec ces composés suggèrent que l'hydroxyle 3'' n'est pas indispensable pour assurer l'activité.

L'influence d'autres groupements en position 3'' mais aussi 4'' a été étudiée avec un analogue possédant une chaîne acyle courte³⁷ (Figure 18).

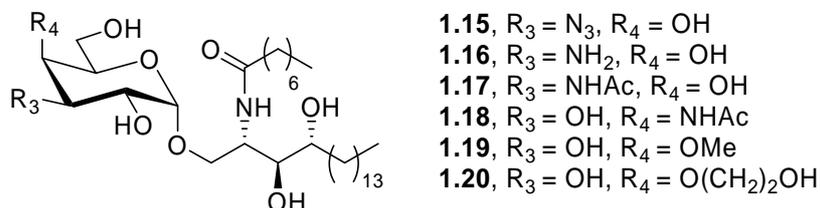


Figure 18

³⁵ L. Franchini, P. Matto, F. Ronchetti, L. Panza, L. Barbieri, V. Costantino, A. Mangoni, M. Cavalleri, L. Mori, G. De Libero, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5529-5536.

³⁶ G. W. Xing, D. Wu, M. A. Poles, A. Horowitz, M. Tsuji, D. D. Ho, C. H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2907-2916.

³⁷ C. Xia, W. Zhang, Y. Zhang, W. Chen, J. Nadas, R. Severin, R. Woodward, B. Wang, X. Wang, M. Kronenberg, P. G. Wang, *Chem. Med. Chem.*, **2009**, *4*, 1810-1815.

Pour les composés **1.15**, **1.16** et **1.17** une perte complète de la stimulation des cellules NKT est observée. Ceci laisse supposer que la présence mais aussi la nature de la liaison hydrogène entre le groupe en position 3'' et le TCR des NKT et ou le CD1d est importante pour maintenir la stabilité du complexe lorsque la chaîne acyle est courte.

Par contre, la position 4'' tolère certaines modifications sans pour autant diminuer de façon drastique l'intensité de la réponse qui est Th2. Seul le dérivé **1.18** est inactif.³⁷

L'introduction d'un fluor en position 3'' et 4'' à la place de l'hydroxyle du KRN7000 a été réalisée³⁸ (Figure 19) et la sécrétion d'IL-2 par trois types de cellules NKTi (2H4 (Vβ7), 1.2 (Vβ8.2), et 1.4 (Vβ10) possédant un domaine β du TCR différent a été analysée. La sécrétion d'IL-2 par ce type de cellules ne se produit que si le récepteur est activé ce qui permet de montrer l'activation des cellules par les antigènes. Les résultats obtenus avec les différents analogues montrent que la chaîne β du récepteur TCR a une grande influence sur la reconnaissance de l'antigène. La cellule hybride 1.4 est largement plus réactive à l'analogue **1.22** que son homologue **1.21**.

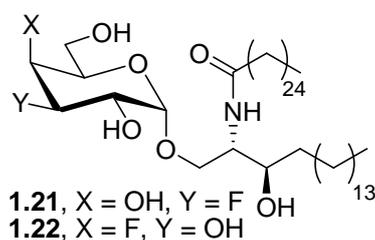


Figure 19

Les changements opérés en position 6'' ont quant à eux été plus nombreux.^{12,39,40,41}

Les premiers analogues sont des amides comportant des fluorophores dansylés ou de type biotine³⁹ (composés **1.23** à **1.26**, Figure 20). Ils stimulent les cellules NKT de façon similaire au KRN7000. Ce type de composé devrait permettre d'étudier les associations CD1d/glycolipides, le groupement fluorophore n'étant porté que par la partie sucre.

³⁸ R. Raju, B. F. Castillo, S. K. Richardson, M. Thakur, R. Severins, M. Kronenberg, A. R. Howell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4122-4125.

³⁹ X. T. Zhou, C. Forestier, R. D. Goff, C. H. Li, L. Teyton, A. Bendelac, P. B. Savage, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1267-1270.

⁴⁰ M. Trappeniers, K. Van Beneden, T. Decruy, U. Hillaert, B. Linclau, D. Elewaut, S. Van Calenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16468-16469.

⁴¹ T. Tashiro, R. Nakagawa, S. Inoue, M. Shiozaki, H. Watarai, M. Taniguchi, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6827-6830.

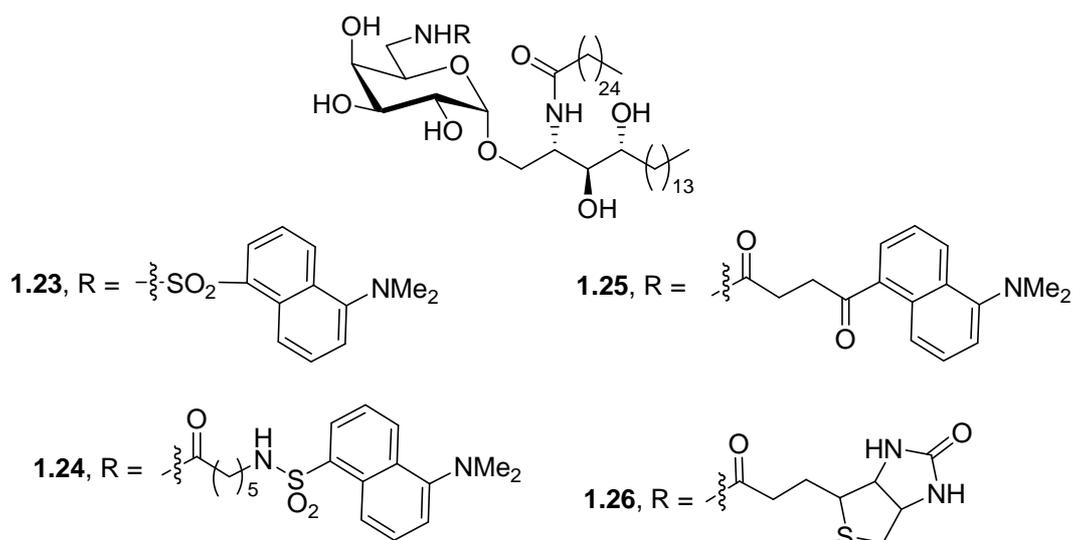
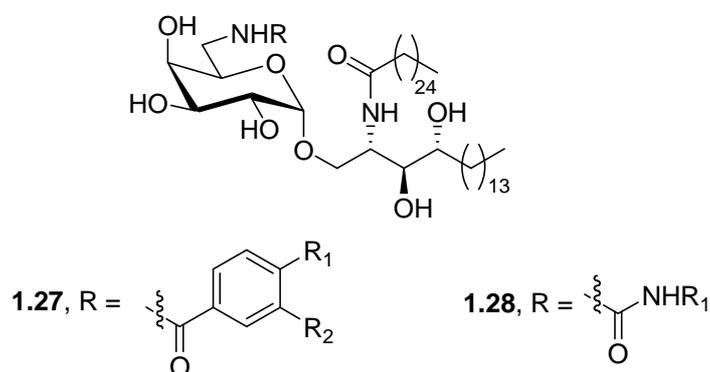


Figure 20

Une autre série d'analogues 6''-amide et 6''-urée du 6''-déoxygalactosylcéramide a été préparée et testée afin de stimuler la production de cytokine^{40,41} (composés **1.27** et **1.28**, Figure 21).



Composé	R ₁	R ₂	Réf.
1.27a	H	H	40
1.27b	H	Cl	40
1.27c	Cl	Cl	40
1.27d	CF ₃	Cl	40

Composé	R ₁	Réf.
1.28a	Ph	41
1.28b	4-ClPh	41
1.28c	3,4-diClPh	41
1.28d	3-CF ₃ , 4-ClPh	41

Figure 21

Par rapport au KRN7000, les dérivés amides **1.27** ont donné préférentiellement des cytokines IFN- γ avec une sécrétion plus faible d'IL-4. Pour les analogues de type urée **1.28**, ils ont montré une production d'IFN- γ comparable voire supérieure à celle du KRN7000, celle d'IL-4 étant plus réduite. Ces résultats sont en faveur d'une réponse Th1.

Mori et coll.⁴¹ ont examiné l'activité de dérivés éther (**RCAI 61, 85, 86**), alkyle (**RCAI 58, 64**) et fluoré (**RCAI 83**) en position 6'' (Figure 22). Il a été montré qu'ils induisaient tous une forte sécrétion d'IFN- γ *in vivo* chez la souris et que le maximum de production d'IFN- γ s'effectuait 24 h après l'injection du ligand (contre 12 h pour le KRN7000). De plus, le composé **RCAI 61** produit une grande quantité d'IL-12 qui est une des cytokines qui induit la sécrétion d'IFN- γ *in vivo* chez la souris ce qui pourrait expliquer la forte production d'IFN- γ .

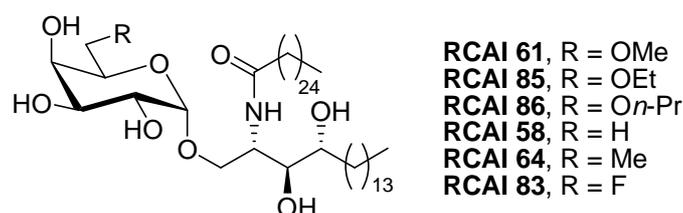
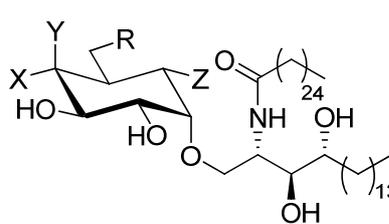


Figure 22

V-2. Modification du squelette du sucre

C'est en 2007 que Mori et coll.⁴² ont synthétisé un carbasucre analogue du KRN7000, nommé **RCAI 56**. Par la suite plusieurs fonctionnalisations ont été réalisées⁴³ (Figure 23).



Composé	X	Y	R	Z	Références
RCAI 56	H	OH	CH ₂ OH	H	42
RCAI 37	OH	H	OH	OH	43
RCAI 102	H	OH	OH	OH	43
RCAI 56	H	OH	OH	H	43
RCAI 60	H	OH	CH ₃	H	43
RCAI 101	H	OH	CH ₂ OMe	H	43
RCAI 59	H	OH	OH	H	43
RCAI 92	H	OH	OMe	H	43

Figure 23

Une orientation Th1 de la réponse chez la souris mais aussi chez l'homme avec une importante production d'IFN- γ a été observée avec les composés **RCAI 56, 59** et **92**. Les

⁴² T. Tashiro, R. Nakagawa, T. Hirokawa, S. Inoue, H. Watarai, M. Taniguchi, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3343-3347.

⁴³ T. Tashiro, R. Nakagawa, T. Hirokawa, S. Inoue, H. Watarai, M. Taniguchi, K. Mori, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6360-6373.

dérivés **RCAI 60** et **101** ont présenté une forte activité mais, comparée à celle du composé **RCAI 56**, la formation d'IFN- γ s'est révélée deux fois moins importante. Quant aux analogues **RCAI 37** et **102**, ils n'ont induit qu'une faible proportion de cytokines.⁴³

La comparaison de modèles moléculaires des complexes CD1d de la souris avec le KRN7000 ou avec le **RCAI 56** a montré que les conformations de ces deux composés au sein du complexe sont proches. Seule la présence ou l'absence d'oxygène est responsable de la différence de l'activité.⁴²

V-3. Nature et configuration de la liaison glycosidique

V-3.1. Configuration de la liaison glycosidique

La configuration α du centre anomérique n'étant pas la configuration la plus communément trouvée chez les glycolipides, des analogues présentant une configuration β ont été préparés.

Il a été indiqué que la configuration α entre le sucre et la partie céramide était essentielle à l'activité, le β -GalCer étant peu voire inapte à activer les cellules NKT.^{7,12} Le même type de réponse a été observé avec l' α - et le β -GluCer.^{8,12}

Cependant, l'isoglobotrihexosylcéramide (iGb3) est capable de stimuler les cellules NKT en dépit du lien β entre le sucre et le céramide (Figure 24).⁴⁴

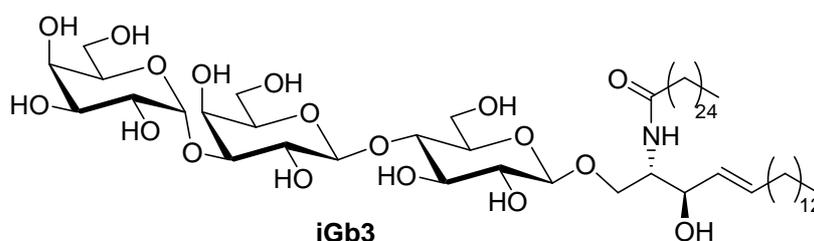


Figure 24

V-3.2. Nature de la liaison glycosidique

Plus récemment, l'influence de la nature du lien osidique carboné, soufré, sur le type de réponse a aussi été étudiée (Figure 25).

⁴⁴ D. Zhou, J. Mattner, C. Cantu, N. Schrantz, N. Yin, Y. Gao, Y. Sagiv, K. Hudspeth, Y. P. Wu, T. Yamashita, S. Teneberg, D. Wang, R. L. Proia, S. B. Levery, P. B. Savage, L. Teyton, A. Bendelac, *Science* **2004**, *306*, 1786-1789.

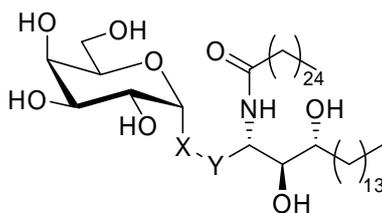


Figure 25

De tous les composés C-glycosylcéramides décrits, c'est l' α -C-GalCer qui provoque, *in vivo* chez la souris, une augmentation de la réponse de type Th1 bien supérieure à celle du KRN7000^{45,46,47,48,49,50,51} (Tableau 1, entrées 1 à 6).

Cette différence a été attribuée au fait que l' α -C-GalCer devait présenter une certaine stabilité vis-à-vis des α -glycosidases et qu'ainsi le complexe formé par la CD1d et l' α -C-GalCer était susceptible de stimuler les cellules NKT sur une plus longue période que le complexe CD1d/KNR 7000 causant alors une réponse préférentielle de type Th1⁴⁶ (entrée 1).

Cependant l' α -C-GalCer est plutôt un ligand peu efficace vis-à-vis des cellules NKTi *in vivo*. Cette différence de comportement suggère que le remplacement de l'atome d'oxygène par un groupe CH₂ dans la région de l'espaceur provoque une ou deux altérations possibles :

- une distorsion du galactose de l' α -C-GalCer au TCR des cellules NKTi murines mais sans convenir aussi bien avec les cellules NKTi humaines.

- le CH₂ induit un changement de la conformation de la surface le reliant au CD1d ce qui rend l' α -C-GalCer moins reconnaissable par le TCR des cellules NKTi.

⁴⁵ G. Yang, J. Schmieg, M. Tsuji, R. W. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3818-3822.

⁴⁶ J. Schmieg, G. Yang, R. W. Franck, M. Tsuji, *J. Exp. Med.* **2003**, *198*, 1631-1641.

⁴⁷ S. I. Fujii, K. Shimizu, H. Hemmi, M. Fukui, A. J. Bonito, G. Chen, R. W. Franck, M. Tsuji, R. M. Steinman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 11252-11257.

⁴⁸ R.W. Franck, M. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 692-701.

⁴⁹ X. Lu, L. Song, L. S. Metelitsa, R. Bittman, *ChemBiochem* **2006**, *7*, 1750-1756.

⁵⁰ G. Chen, M. Chien, M. Tsuji, R. W. Franck, *ChemBiochem* **2006**, *7*, 1017-1022.

⁵¹ X. Li, G. Chen, R. Garcia-Navarro, R. W. Franck, M. Tsuji, *Immunology* **2008**, *127*, 216-225.

Entrée	Composé	X-Y	tests	Th1 ^a	Th2 ^a	références
1	α -C-GalCer	CH ₂ -CH ₂	Souris Murin Humain	IFN- γ +++ IL-12 +++	IL-4 -	45,46,47,48 48 49
2	(<i>E</i>) α -C-gly	(<i>E</i>) CH=CH	Souris	IFN- γ + IL-12 +++	IL-4 -	48,49,50
3	(<i>Z</i>) α -C-gly	(<i>Z</i>) CH=CH	Souris	Inactif	Inactif	48,50,51
4		(CH ₂) ₀ -CH ₂	Humain	IFN- γ +	IL-13 +	49
5		CH ₂ -CH ₂	Souris	IFN- γ --	IL-4 --	50
6		(CH ₂) ₂ -CH ₂	Souris	IFN- γ --	IL-4 --	50
7	α -S-GalCer	S-CH ₂	Souris	Inactif	Inactif	52

^a par rapport au KRN7000

Tableau 1

La présence d'une double liaison *E* ou *Z* (entrées 2 et 3) a une influence notable. D'inactif lorsque la double liaison est *Z*, le *C*-Gly *E* montre chez la souris une activité supérieure au KRN7000 mais inférieure à celle de l' α -C-GalCer^{47,48}. L'explication avancée pour rendre compte de ces différences est la forme du lien glycosidique. La diffraction des rayons X du KRN7000 a montré que sa liaison *O*-glycosidique avait une conformation transoïde dont la forme est proche de celle du lien glycosidique du (*E*) *C*-Gly mais très éloignée de celle du (*Z*). Le *C*-Gly (*E*), est lui aussi capable d'activer les cellules NKTi humaines et d'induire ainsi la maturation et l'activation des CD1d humaines.⁴⁹ La conformation de la liaison dans la région de l'espaceur entre le galactose et le céramide du KRN7000 montre des angles dièdres de $\approx 170^\circ$ (structure RX). Pour l'analogue *E*, cet angle est de 180° . Les auteurs pensent que l'espaceur de type oléfine *E* convient bien au tunnel du CD1d, restaurant ainsi la conformation la plus optimale pour la partie sucre. Ainsi l'analogue *C*-Gly *E* est reconnu à la fois par le TCR des cellules NKTi de souris et humaines.

Le *C*-glycoside ayant un carbone entre le C₁ du galactose et la liaison C-N du céramide montre une réponse de type Th1 légèrement inférieure à celle de l' α -C-GalCer, par contre les homologues ayant deux voire trois carbones sont globalement peu actifs (entrées 4 à 6).

Pour ce qui est de l' α -S-GalCer (entrée 7) aucune stimulation des cellules NKTi aussi bien *in vitro* que *in vivo* n'a été observée⁵². A l'heure actuelle aucune explication n'a été avancée pour rendre compte de ces résultats.

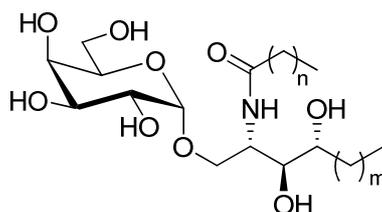
⁵² M. L. Blauvelt, M. Khalili, W. Jaung, J. Paulsen, A. C. Anderson, S. B. Wilson, A. R. Howell. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6374-6376.

V-4. Modification de la partie céramide

Les premières études effectuées dans ce domaine ont consisté d'une part à faire varier les chaînes lipidiques et d'autre part à réaliser des changements de la partie polaire de la céramide.

V-4.1. Modification des chaînes lipidiques.

En 2001, Miyamoto et coll.⁵³ ont rapporté que l'analogue du KRN7000 dénommé **OCH** possédant une chaîne phytosphingosine tronquée (chaîne de la base sphingoïde en C9 et chaîne grasse en C23) avait un comportement différent de celui du KRN7000. Alors que la stimulation des cellules NKT par le KRN7000 libère un mélange de cytokine Th1 et Th2, la stimulation par l'OCH secrète surtout des cytokines de type Th2⁵⁴. Suite à cette observation, plusieurs analogues avec des chaînes phytosphingosines et acyles plus courtes ont été évalués en présence de cellules NKTi de souris^{18,54,55} et humaines^{55,56} (Figure 26).



Nom	n	m	Références
OCH	22	4	53,54,57,18
1.29	22	1	57
1.30	22	8	57
OCH 15	24	10	57
OCH 12	24	7	57
OCH 9	24	4	58
1.31	0	13	57
PBS-25	6	13	57
1.32	14	13	57

Figure 26

⁵³ K. Miyamoto, S. Miyake, T. A. Yamamura, *Nature* **2001**, *413*, 531-534.

⁵⁴ S. Oki, A. Chiba, Y. Yamamura, S. Miyake, *J. Clin. Invest.* **2004**, *113*, 1631-1640.

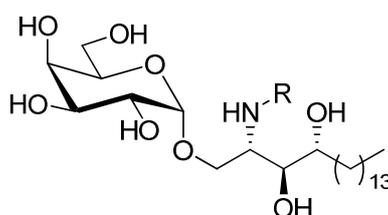
⁵⁵ R.D Goff, Y. Gao, J. Mattner, D. Zhou, N. Yin, C. Cantu III, L. Teyton, A. Bendelac, P. B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13602-13603.

⁵⁶ C. McCarthy, D. Shepherd, S. Fleire, V. S. Stronge, M. Koch, P. A. Illarionov, G. Bossi, M. Salio, G. Denkberg, F. Reddington, A. Tarlton, B. G. Reddy, R. R. Schmidt, Y. Reiter, G. M. Griffiths, P. A. Van der Merwe, G. S. Besra, E. Y. Jones, F. D. Batista, V. Cerundolo, *J. Exp. Med.* **2007**, *204*, 1131-1144.

Il ressort de ces études qu'un raccourcissement des chaînes lipidiques tant acyle que phytosphingosine conduit à des glycolipides qui orientent une réponse de type Th2. Plus la chaîne est courte, plus le rapport IL-4/IFN- γ est élevé⁵⁷. Cependant, si les chaînes sont trop courtes (composés **1.29** et **1.31**), la stimulation résultante des cellules NKT est faible.

D'après la structure du complexe CD1d/KRN7000, les chaînes grasses du glycolipide sont emprisonnées dans les tunnels A' et F' (C') de la glycoprotéine. Avec une chaîne moins longue, il a été supposé que le complexe CD1d formé avec le glycolipide était moins stable, ce qui conduit à une stimulation plus courte des cellules NKT.

Un comportement similaire en terme de production de cytokines immuno-modulatrices (Th2) a été mis en évidence chez la souris^{57,58} puis chez l'homme^{58,59} avec des analogues dont la chaîne acyle comporte une chaîne insaturée à 20 atomes de carbone (Figure 27).



Composé	R	Références
C₂₀:1 <i>trans</i>		57
C₂₀:1 <i>cis</i>		57
C₂₀:2		57, 57, 59
C₂₀:4		57
C₂₀:5		57
C₁₈:2		57

Figure 27

⁵⁷ K. O. A. Yu, J. S. Im, A. Molano, Y. Dutronc, P. A. Illarionov, C. Forestier, N. Fujiwara, I. Arias, S. Miyake, T. Yamamura, Y. T. Chang, G. S. Besra, S. A. Porcelli, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, 3383-3388.

⁵⁸ G. Velmourougane, R. Raju, G. Bricard, J. S. Im, G. S. Besra, S. A. Porcelli, A. R. Howell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3386-3388.

⁵⁹ P. J. Jervis, N. Veerapen, G. Bricard, L. R. Cox, S. A. Porcelli, G. S. Besra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3475-3478.

Le composé le plus efficace s'est révélé être l' α -GalCer $C_{20:2}$ dont la chaîne acyle dérive de l'acide eicosa-11,14-diénoïque. L'analyse de la modification de la réponse en cytokine suggère que ce comportement est dû à un changement de divers événements déclenchés après l'activation des cellules NKTi. Parmi ceux-ci, on peut citer le ralentissement de l'activation secondaire des cellules NK qui produisent l'IFN γ .⁵⁵

Par rapport au KRN7000, l' α -GalCer $C_{20:2}$ se fixe différemment au CD1d. Le KRN7000 a besoin d'une localisation endosomiale du CD1d pour une présentation et une fixation efficace ce qui n'est pas nécessaire pour l' α -GalCer $C_{20:2}$. Récemment, plusieurs autres dérivés *N*-acylés galactosylés avec une partie phytosphingosine en C_{18} ont été décrits. Ils ont présenté un comportement proche de l' α -GalCer $C_{20:2}$ ne nécessitant pas une fixation endosomiale mais ils induisent une réponse préférentielle de type Th2. Le même comportement a été observé en série D-glucose.⁵⁷

Certains analogues ont des substitutions *N*-acyles plus polaires ou moins hydrophobes comme le dérivé α -GalCer **PGB1** qui possède une chaîne en C_{20} prostaglandine ou l' α -GalCer $C_{20:4}$ dérivé de l'acide arachidonique ou bien l' α -GalCer $C_{10:0}$ avec une chaîne saturée en C_{10} (Figure 28). Des observations ont suggéré que la capacité de s'associer au CD1d directement à la surface de la cellule sans que le chargement endosomal soit requis, est corrélée avec la capacité de polariser les cellules NKTi vers la production de cytokine induisant préférentiellement une réponse Th2.⁶⁰

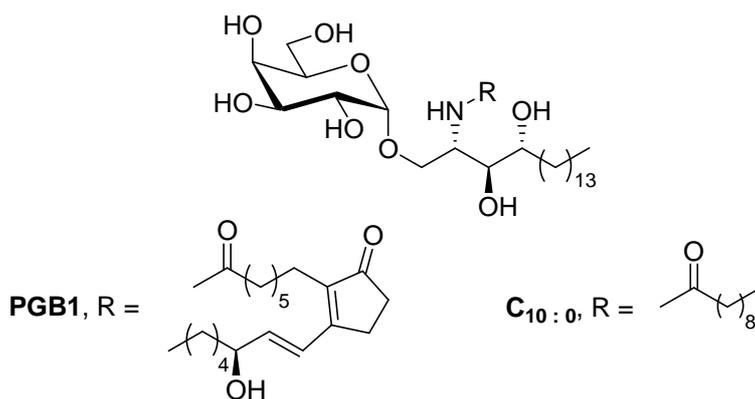


Figure 28

⁶⁰ J. S. Im, P. Arora, G. Bricard, A. Molano, M. M. Venkataswamy, I. Baine, E. S. Jerud, M. F. Goldberg, A. Baena, K. O. A. Yu, R. M. Ndongye, A. R. Howell, W. Yuan, P. Cresswell, Y. T. Chang, P. A. Illarionov, G. S. Besra, S. A. Porcelli, *Immunity* **2009**, 30, 888-898.

Par contre, d'autres dérivés *N*-acylés utilisés pour stimuler les cellules NKT humaines ont montré une augmentation de la réponse Th1 : la production d'IFN- γ est prépondérante par rapport à celle d'IL-4. Ces composés ont en commun un noyau aromatique au bout de la chaîne acyle. Par exemple, les α -GalCer **C₆Ph**, **C₈Ph** et **C₁₁Ph** (Figure 29) ont donné une augmentation importante de la production globale de cytokine⁶¹. Cette réponse Th1 a de même été observée *in vivo* chez la souris⁶².

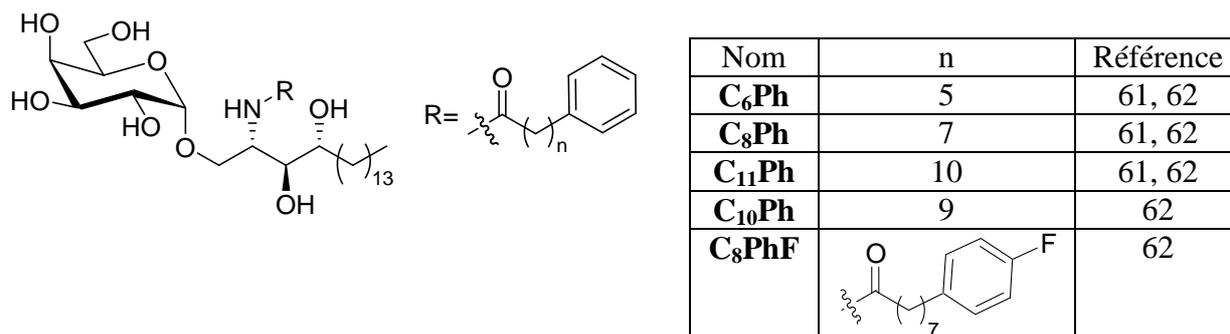


Figure 29

Une étude cristallographique très récente réalisée par Wilson et coll.⁶³ a révélé que les analogues **C₆Ph**, **C₈Ph**, **C₈PhF**, **C₁₀Ph** GalCer conduisent à des différences de la structure secondaire de la poche A' du CD1d alors que les parties sphingosine et galactose, importantes pour la reconnaissance par le TCR, restent quasi inchangées. Les différences observées quant au profil des cytokines formées semblent être associées à l'augmentation de la stabilité du complexe CD1d/glycolipide plutôt qu'à une augmentation de l'affinité avec le TCR.

Howell et coll. ont préparé deux chimiothèques d'analogues du KRN7000, **YT03** et **YT04** comportant plus de 60 composés en utilisant la synthèse combinatoire (Figure 30). Les deux ensembles de produits ont été analysés pour leur capacité à activer les cellules NKT.⁶⁴ Cette évaluation a été effectuée sur des cellules NKT de souris N3A4-1.2. (exprimant le récepteur *V α 14J α 18* couplé au *V β 8.2*). La caractéristique de ces cellules est qu'elles produisent de l'IL-2 quand elles sont activées par des glycolipides *in vitro* ce qui permet

⁶¹ M. Fujio, D. Wu, R. Garcia-Navarro, D. D. Ho, M. Tsuji, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9022-9023.

⁶² Y. J. Chang, J. R. Huang, Y. C. Tsai, J. T. Hung, D. Wu, M. Fujio, C. H. Wong, A. L. Yu, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **2007**, *104*, 10299-10304.

⁶³ A. Schiefner, M. Fujio, D. Wu, C. H. Wong, I. A. Wilson, *J. Mol. Biol.* **2009**, *394*, 71-82.

⁶⁴ Q. Li, R. M. Ndongye, P. A. Illarionov, K. O. A. Yu, E. S. Jerud, K. Diaz, G. Bricard, S. A. Porcelli, G. S. Besra, Y.-T. Chang, A. R. Howell, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1084-1093.

d'apprécier la stimulation de ce type de récepteur. Les composés comportant un groupe phénylacétyle comme l'**YCT03-52** ont montré qu'ils étaient reconnus par ces cellules NKT. Les composés 4-déoxy (chimiothèque **YTC04**) n'ont pas présenté d'activité. La capacité des produits de ces 2 chimiothèques à induire la prolifération de cellules NKT à partir de cellules mononucléaires périphériques sanguines d'êtres humains sains a aussi été évaluée. Dans ce cas, ce sont les composés possédant un groupe benzoyle comme l'analoge **YCT03-40** (Figure 30) qui sont les plus actifs contrairement aux composés 4-déoxy (chimiothèque **YTC04**) qui n'ont pas permis la prolifération de cellules NKT.

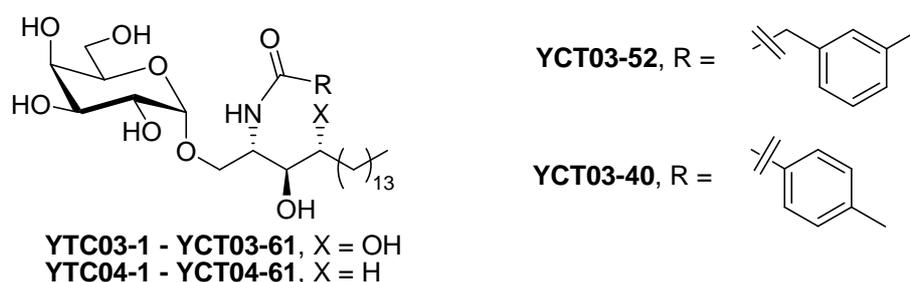


Figure 30

Les analogues possédant des groupements *gem*-difluorométhylène sur les chaînes lipidiques ont été préparés par l'équipe de Linclau.⁶⁵ Lorsque le CF₂ remplace le CHOH en position 4 de la chaîne phytosphingosine (composé **1.33**), l'activation de cellules NKT de souris a induit une réponse préférentielle de type Th1 (Figure 31). Par contre, si le CF₂ est en α du carbonyle de la chaîne acyle l'analoge **1.34** oriente vers une réponse de type Th2.⁶⁶

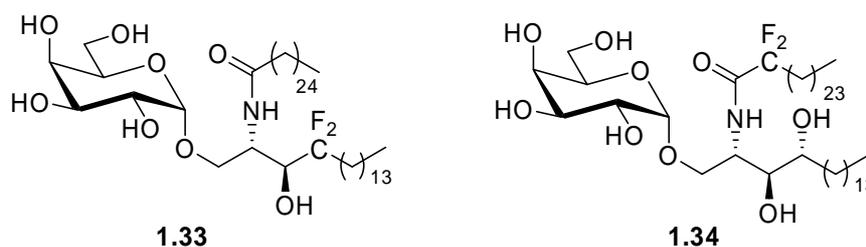


Figure 31

⁶⁵ L. Leung, C. Tomassi, K. Van Beneden, T. Decruy, D. Elewant, T. Elliott, A. Al-Shamkhani, C. Ottensmeier, S. Van Calenbergh, J. Werner, T. Williams, B. Linclau, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4433-4436.

⁶⁶ L. Leung, C. Tomassi, K. Van Beneden, T. Decruy, M. Trappeniers, D. Elewant, Y. Gao, T. Elliott, A. Al-Shamkhani, C. Ottensmeier, J. M. Werner, A. Williams, S. Van Calenberg, B. Linclau, *ChemMedChem.* **2009**, *4*, 329-334.

D'autres analogues possédant la biotine (composé **1.35**)⁶⁷ ou des groupements fluorophores tels que le groupement NBD (7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole, composé **1.36**)⁶⁸ ou bien BODIPY⁶⁹ (dipyrrométhène difluorure de bore, composé **1.37**) ont été introduits principalement sur la chaîne acyle afin de mieux comprendre les mécanismes qui régissent l'activité biologique (Figure 32).

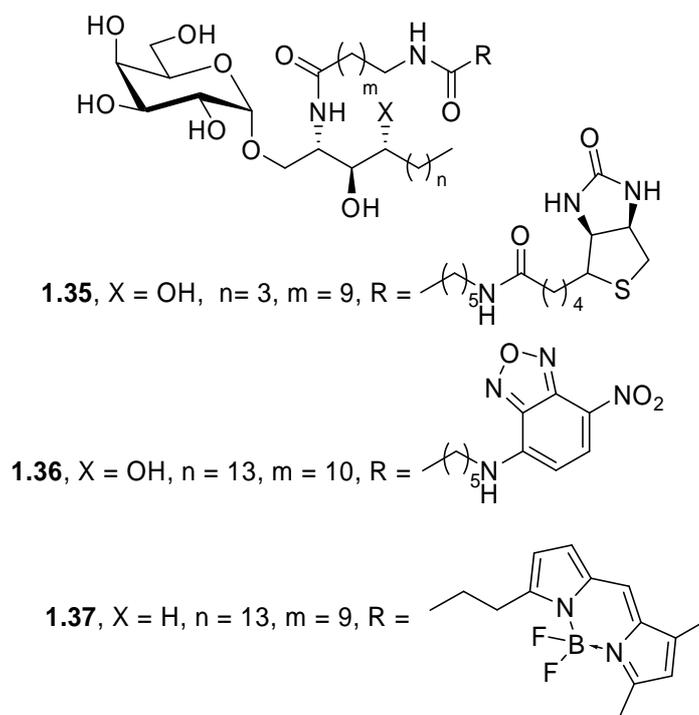


Figure 32

Le composé **1.35** stimule de façon significative la prolifération de cellules murines et est apte à se complexer aux molécules de CD1d. L'analogue **1.36** a montré une activité immunostimulante aussi importante que celle du KRN7000. Le dérivé BODIPY **1.37** s'est révélé aussi efficace que le KRN7000 pour induire l'apoptose de cellules NKT du foie de souris. La fluorescence a été détectée au niveau de macrophages péritonéaux et de cellules présentatrices d'antigènes mais non au niveau des lymphocytes.

⁶⁷ T. Sakai, O. V. Naidenko, H. Iijima, M. Kronenberg, Y. Koezuka, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1836-1844.

⁶⁸ T. Sakai, H. Ehara, Y. Koezuka, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 359-361.

⁶⁹ Y. Vo-Hoang, L. Micouin, C. Ronet, G. Gachelin, M. Bonin, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 27-33.

Le squelette de la chaîne phytosphingosine a aussi été modifié *via* l'introduction de fonctions éther (Figure 33).⁷⁰

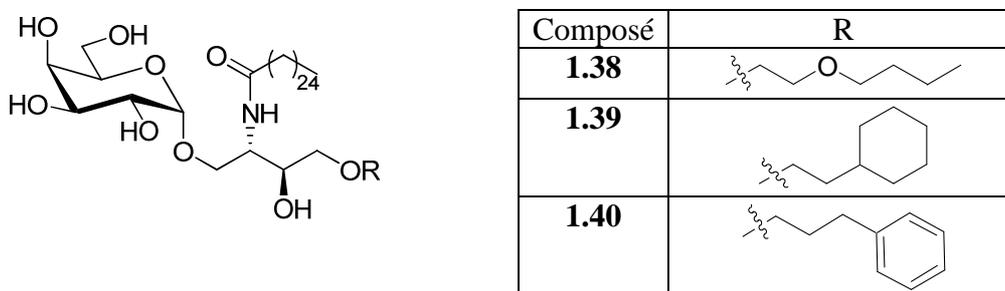


Figure 33

La présence d'oxygène introduite *via* des fonctions éther n'a, à priori, que peu d'impact sur l'activité biologique et plus particulièrement sur la production d'IL-2.

Le composé **1.38** comportant deux oxygènes de plus que le KRN7000 a une activité similaire à celui-ci. Cependant, elle est un peu plus faible lorsque la chaîne se termine par un cycle aliphatique ou aromatique.

V-4.2. Nature et configuration du céramide

La stéréochimie des groupements portés par la chaîne phytosphingosine a aussi une influence notable sur l'activité biologique ainsi que l'ont montré Van Calenberg⁷¹ et Chung^{72,73} par des tests réalisés sur des cellules NKT humaines et de souris en présence de divers stéréoisomères du KRN7000 (Figure 34).

⁷⁰ M. Michieletti, A. Bracci, F. Compostella, G. De libero, L. Mori, S. Fallarini, G. Lombardi, L. Panza, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9192-9195.

⁷¹ M. Trappeniers, S. Goormans, K. Van. Beneden, T. Decruy, B. Linclau, A. Al-Shamkhani, T. Elliott, C. Ottensmeier, J. M. Werner, D. Elewaut, S. Van Calenberg, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1061-1070

⁷² J. J. Park, J. H. Lee, S. C. Ghosh, G. Bricard, M. M. Venkataswamy, S. A. Porcelli, S. K. Chung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3906-3909.

⁷³ J. J. Park, J. H. Lee, K. C. Seo, G. Bricard, M. M. Venkataswamy, S. A. Porcelli, S. K. Chung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 814-818.

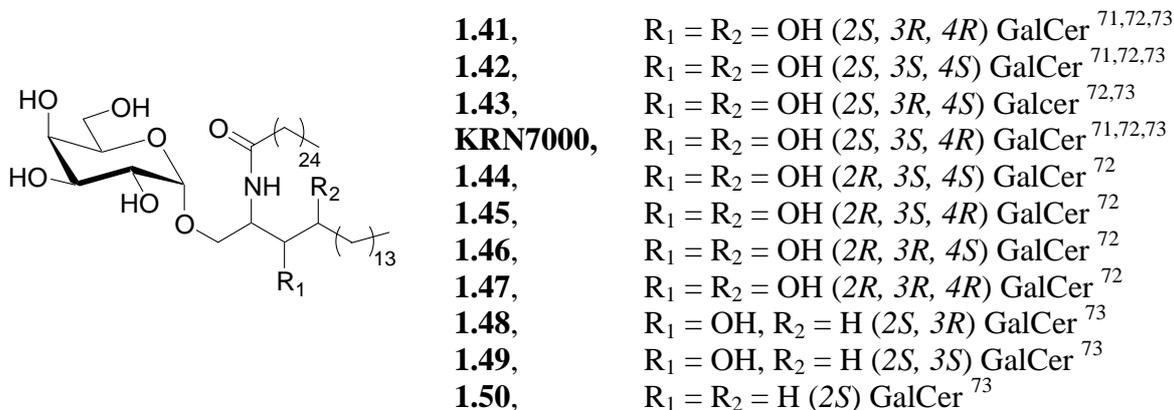


Figure 34

Lors de cette étude, les stéréoisomères *2S* (composés **1.41** à **1.43** et **KRN 7000**) ont montré une activité plus élevée pour la production d'IFN γ , IL-4/IL-13 que leurs homologues correspondants de configuration *2R* (composés **1.44** à **1.48**).

De plus, une activité comparable au KRN7000 (*2S,3S,4R*) en terme de prolifération et de sécrétion de cytokines a été observée pour l'isomère **1.42** de configuration (*2S,3S,4S*) indiquant que la stéréogénie du C₄ a peu d'influence. Tous ces résultats laissent à penser que l'orientation spatiale des groupes C₂-NH-acyle et C₃-OH ont aussi leur importance au même titre que la stéréogénie du C₂.

Avec des analogues comportant un groupe aromatique sur la chaîne acyle (composés **1.51-1.53** (Figure 35), les productions d'IL-4, et d'IL-13 sont supérieures à celles du KRN7000 contrairement à ceux qui comportent ce groupement sur la chaîne sphingosine (Tableau 2, entrées 3 à 6).⁷³

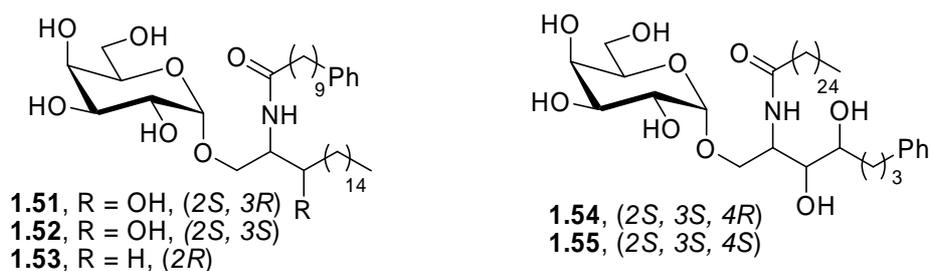


Figure 35

Entrée	Composé	IL-13 ^a	IL-4 ^a	IFN- γ ^a
1	1.49	+	-	-
2	1.50	++	-	--
3	1.52	+	≈	--
4	1.53	+	++	≈
5	1.54	≈	≈	--
6	1.55	≈	≈	--

^a par rapport au KRN7000.

Tableau 2

De plus, les composés **1.50** et **1.53** ne possédant aucun groupement hydroxyle sur la base sphingoïde ont une forte activité (production notamment d'IL-13).

En revanche, la présence d'un noyau aromatique sur la chaîne acyle (composé **1.53**) permet de compenser l'absence des hydroxyles, la production de cytokines IL-13, IL-4 et IFN- γ étant importante.

Cette étude a aussi permis de montrer que l'hydroxyle en C₄ n'est pas indispensable pour conserver l'activité comme l'ont confirmé d'autres équipes.⁷⁴ Dubreuil et coll. a notamment montré que l'activité était conservée sur des cellules NKTi humaines.⁷⁵

Le remplacement d'un hydroxyle en position 3 ou 4 par un groupement amino a permis de mettre en évidence qu'une faible production en cytokines soit observée avec le composé **1.56** (Figure 36) bien qu'il présente une affinité avec le TCR lorsque qu'il est complexé au CD1d.⁷⁶ Jusqu'à présent seule une altération des chaînes aliphatiques produisait un tel type de comportement. La structure du CD1d/KRN7000/TCR⁷⁷ montre que le groupement hydroxyle en position 3 interagit avec le CD1d mais aussi avec le TCR *via* une liaison hydrogène avec l'Arg95. Il est possible que le groupe NH₂ en position 3 soit protoné et interagisse non favorablement avec l'Arg95 ce qui donnerait une activation non optimale avec le TCR.

⁷⁴ S. Sidobre, K. J. L. Hammond, L. Benazet-Sidobre, S. D. Maltsev, S. K. Richardson, R. M. Ndonge, A. R. Howell, T. Sakai, G. S. Besra, S. A. Porcelli, M. Kronenberg, *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 12254-12259.

⁷⁵ V. Lacone, J. Hunault, M. Pipelier, V. Blot, T. Lecourt, J. Rocher, A. L. Turcot-Dubois, S. Marionneau, J. Y. Douillard, M. Clément, J. Lependu, M. Bonneville, L. Micouin, D. Dubreuil, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4960-4963.

⁷⁶ M. Trappeniers, R. Chofoi, S. Aspesiagh, Y. Li, B. Linclau, D. M. Zajone, D. Elewaut, S. Van Calenberg, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2928-2931.

⁷⁷ D. G. Pellicci, O. Patel, L. Kjer-Nielsen, S. S. Lang, L. C. Sullivan, K. Kyparissoudis, A. G. Brooks, H. H. Reid, S. Gras, I. S. Lucet, R. Koh, M. J. Smyth, T. Mallevaey, J. L. Matsuda, L. Gapin, J. Meclusleey, D. I. Godfrey, J. Rossjohn, *Immunology* **2009**, *31*, 47-59.

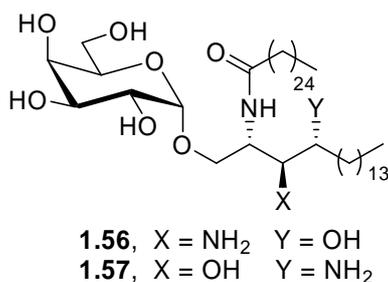


Figure 36

V-4.3. Transformation de la fonction amide

L'amide de la partie céramide a été remplacée par différentes fonctionnalités comme un 1,2,3-triazole, une sulfonamide, un ester ou un éther.

Le groupement 1,2,3-triazole est connu pour être isostère de la fonction amide. Son introduction au sein d'analogues d' α -GalCer forme un lien rigide mais stable aussi bien dans des conditions d'oxydation, de réduction que d'hydrolyse. Cette fonction triazole a été positionnée de façon à relier la partie phytosphingosine à des chaînes lipidiques de diverses longueurs⁷⁸ (Figure 37).

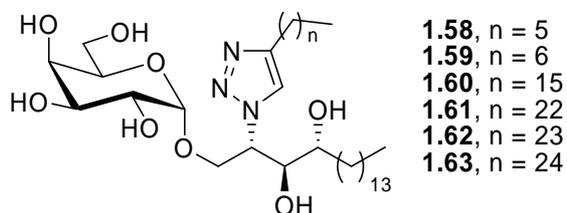


Figure 37

Avec le composé **1.62** comportant une chaîne alkyle en C₂₄, il a été noté une stimulation des cellules NKTi comparable à celle du KRN7000 à faible concentration. Il a de même été observé pour cette série, une augmentation de la production d'IL-4 par rapport à l'IFN- γ , chez la souris, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. La longueur des chaînes lipidiques joue là encore un rôle sur la stimulation mais le profil de la réponse est plutôt de type Th2 avec l'ensemble des composés (Tableau 3).

⁷⁸ T. Lee, M. Cho, S. Y. Ko, H. J. Youn, D. J. Baek, W. J. Cho, C. Y. Kang, S. Kim, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 585-589.

Entrée	Composé	IFN- γ^a	IL-4 ^a
1	1.58	--	-
2	1.59	-	≈
3	1.60	--	-
4	1.61	-	++
5	1.62	≈	+
6	1.63	--	-

^a par rapport au KRN7000 et à une concentration de 125 ng/mL

Tableau 3

Le complexe formé par le CD1d humain avec le composé **1.62** a été modélisé et superposé à celui formé avec le KRN7000 ce qui a montré que la fonction triazole mime parfaitement la fonction amide. Les différences entre les deux complexes résident principalement dans la modification des liaisons hydrogène qui pourraient expliquer le changement de comportement entre ces deux galactocéramides.

D'après le modèle avec le composé **1.62**, il n'y a qu'une seule liaison hydrogène entre l'Asp151 et l'hydroxyle en 3'' du galactose alors qu'avec le KRN7000, il en existe une seconde avec le groupement OH en 2'' du galactose. De plus, d'après la structure cristalline¹⁷ CD1d/KRN7000, la fonction amide ne serait pas engagée dans une liaison hydrogène contrairement au triazole qui en formerait deux avec la Thr154.

La deuxième transformation du lien amide, réalisée par Mori et coll.,⁷⁹ a consisté à le remplacer par une fonction sulfonamide puis à mesurer la sécrétion d'IFN- γ , d'IL-4, et d'IL-13 par activation de cellules NKTi de souris (Figure 38, Tableau 4).

⁷⁹ T. Tashiro, N. Hongo, R. Nakagawa, K. I. Seino, H. Watarai, Y. Ishii, M. Taniguchi, K. Mori, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8896-8906.

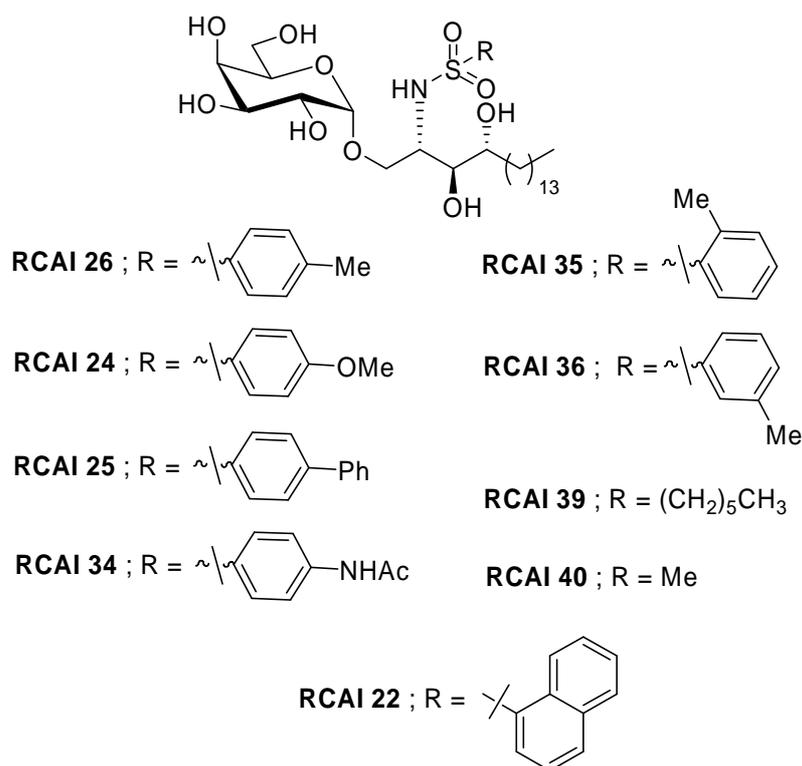


Figure 38

L'introduction d'une fonction sulfonamide augmente la polarité de la liaison N-H par rapport à celle de l'amide. Les dérivés sulfonamides aliphatiques et aromatiques ont conduit à une réponse préférentielle de type Th2. Par exemple, les dérivés **RCAI 22, 24-26, 34-36** et **39** produisent une quantité plus importante d'IL-4 et d'IL-13 que lors de la stimulation par le KRN7000 ou l'**OCH**, néanmoins, aucun des analogues n'induit une formation importante d'IFN- γ .

Entrée	Composé	IL-4 ^a	IL-13 ^a	IFN- γ ^a
1	RCAI 22	≈	-	--
2	RCAI 25	≈	≈	--
3	RCAI 26	+	≈	--
4	RCAI 34	≈	-	--
5	RCAI 35	≈	≈	--
6	RCAI 36	≈	≈	--
7	RCAI 39	+	≈	--
8	RCAI 40	-	--	---
9	OCH	≈		--

^a par rapport au KRN7000

Tableau 4

Le troisième type de modification du lien amide a consisté à le remplacer par un ester ou un éther⁸⁰ (Figure 39). Ces composés ont été évalués *in vivo* sur des cellules NKTi de souris. Les analogues éthers **1.64** et **1.65** ne présentent aucune activité alors que les esters **1.66**, **1.67** et **1.68** orientent la réponse immunitaire vers une réponse Th2 ; la production d'IFN- γ est quasi nulle quant à celle d'IL-4 elle s'avère une à trois fois plus faible par rapport à celle de l' α -GalCer.

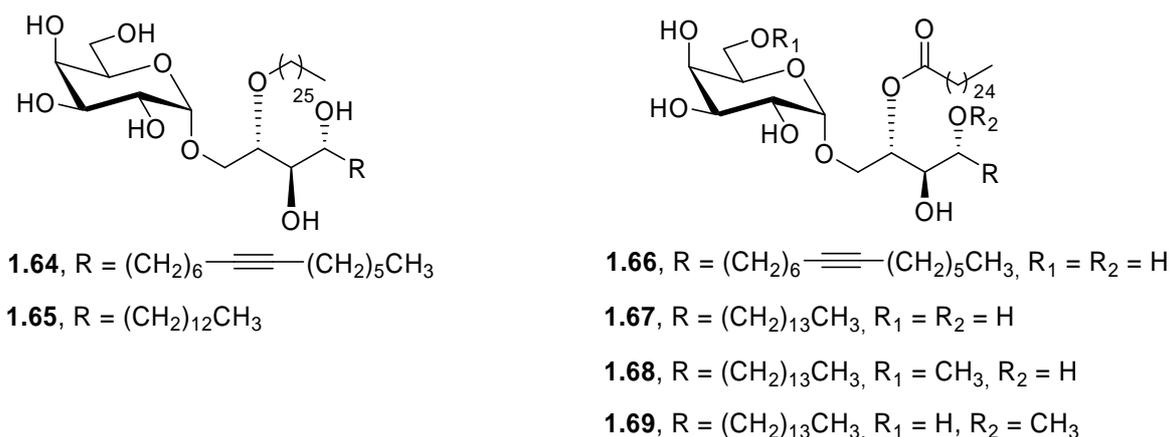


Figure 39

Cette différence d'activité ester/éther a été attribuée au fait que les éthers ne peuvent pas former de liaison hydrogène avec la Thr156 du CD1d de souris car ils ne possèdent ni le carbonyle ni le N-H de l'amide.

Pour ce qui est de l'ester **1.69**, bien qu'il possède le carbonyle, il n'a lui aussi aucune activité. Mori et coll.⁷⁸ supposent que la présence du groupement OMe en C₄ empêche le composé **1.69** d'entrer dans la cavité du CD1d.

L'analogue C-glycosidique du composé **1.67** a été également préparé et la même orientation pour une réponse de type Th2 a été observée.⁸¹

⁸⁰ M. Shiozaki, T. Tashiro, H. Koshino, R. Nakagawa, S. Inowe, T. Shigeura, H. Watarai, M. Taniguchi, K. Mori, *Carbohydrate. Res.* **2010**, *345*, 1663-1684.

⁸¹ A. Haudrechy, A. Banchet, S. Guillaume, M. Dauchez, E. Henon, J.-H. Renault, L. Martiny, F. Monneaux, PCT WO2010/049451.

V-5. Les analogues contraints au niveau de la partie céramide

Lorsque ces travaux de thèse ont commencé aucun analogue contraint du KRN 7000 de ce type n'avait été synthétisé.

Afin d'examiner les effets d'une contrainte conformationnelle de la partie céramide, Mori et coll.⁸² ont rapporté en 2008 la synthèse d'analogues présentant un cycle azétidine (**RCAI 18**, **RCAI 19**, **RCAI 49**, **RCAI 50**) ou un cycle pyrrolidine (**RCAI 8**, **RCAI 9**, **RCAI 51**, **RCAI 52**) (Figure 40).

Parmi les dérivés, le **RCAI 18** dont les groupements en position 2 et 4 de l'azétidine sont en *trans*, est capable de sécréter des cytokines après activation des cellules NKT murines. La formation de cytokines dépend de la concentration et l'activité du **RCAI** indique une réponse Th2, même à de faibles concentrations, ce qui en fait un bon candidat pour des applications cliniques.

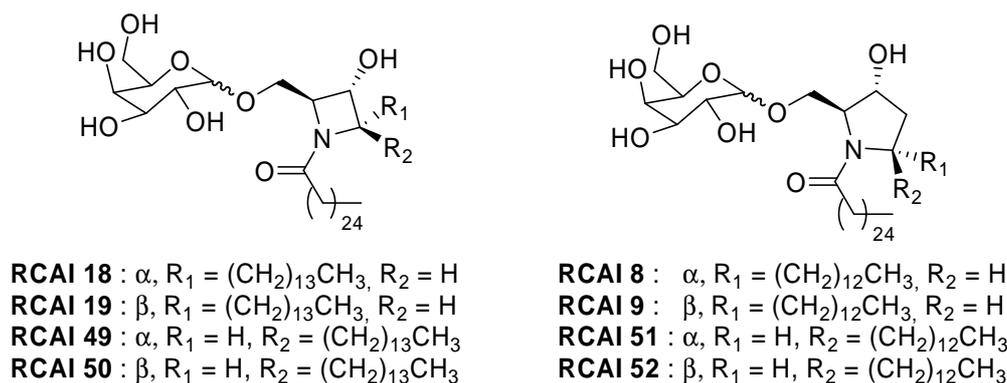


Figure 40

Nous ne présenterons ici que la synthèse du **RCAI 18** et du **RCAI 8** (Schéma 2). L'aldéhyde de Garner **1.70** est condensé avec le pentadéc-1-yne puis la triple liaison est réduite en alcène. Après déprotection, la sphingosine **1.71** est obtenue. Les deux groupes hydroxyyles sont protégés sous forme d'éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle puis, après tosylation de l'amine, la double liaison éthylénique est oxydée par le *m*-CPBA. Cette époxydation conduit aux composés **1.72a** et **1.72b** qui sont séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. La réduction par le DIBAL-H de ces deux composés fournit les deux produits **1.73** et **1.74**, précurseurs des analogues **RCAI 18/ RCAI 19** et **RCAI 8/ RCAI 9**. Le

⁸² K. I. Fuhshuku, N. Hongo, T. Tashiro, Y. Masuda, R. Nakagawa, K. I. Seino, M. Taniguchi, K. Mori, *Biorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 950-964.

groupement hydroxyle est alors transformé en mésylate puis un traitement en milieu basique permet de former les cycles à quatre ou cinq chaînons. Après réduction par le sodium/naphtalène, l'azétidine **1.75** et la pyrrolidine **1.76**, les amines sont converties en amides **1.77** et **1.78** dérivés de l'acide cérotique. Le groupement protecteur TBS est alors sélectivement transformé en OH puis la glycosylation est réalisée selon les conditions de Mukayama *via* le fluorure de tétra-*O*-benzyl-D-galactopyranoside qui donne un mélange d' α - et de β -galactosides dans des proportions respectives de 43 % et 49 % après désilylation. Après hydrogénolyse, les analogues cycliques **RCAI 18** et **RCAI 19** sont obtenus.

Quant aux analogues **RCAI 8** et **RCAI 9**, le couplage glycosidique conduit à un mélange d' α - et de β -galactosides dans des proportions respectives de 49 % et 19 % après désilylation. La déprotection des groupes benzyles conduit aux composés contraints **RCAI 8** et **RCAI 9**.

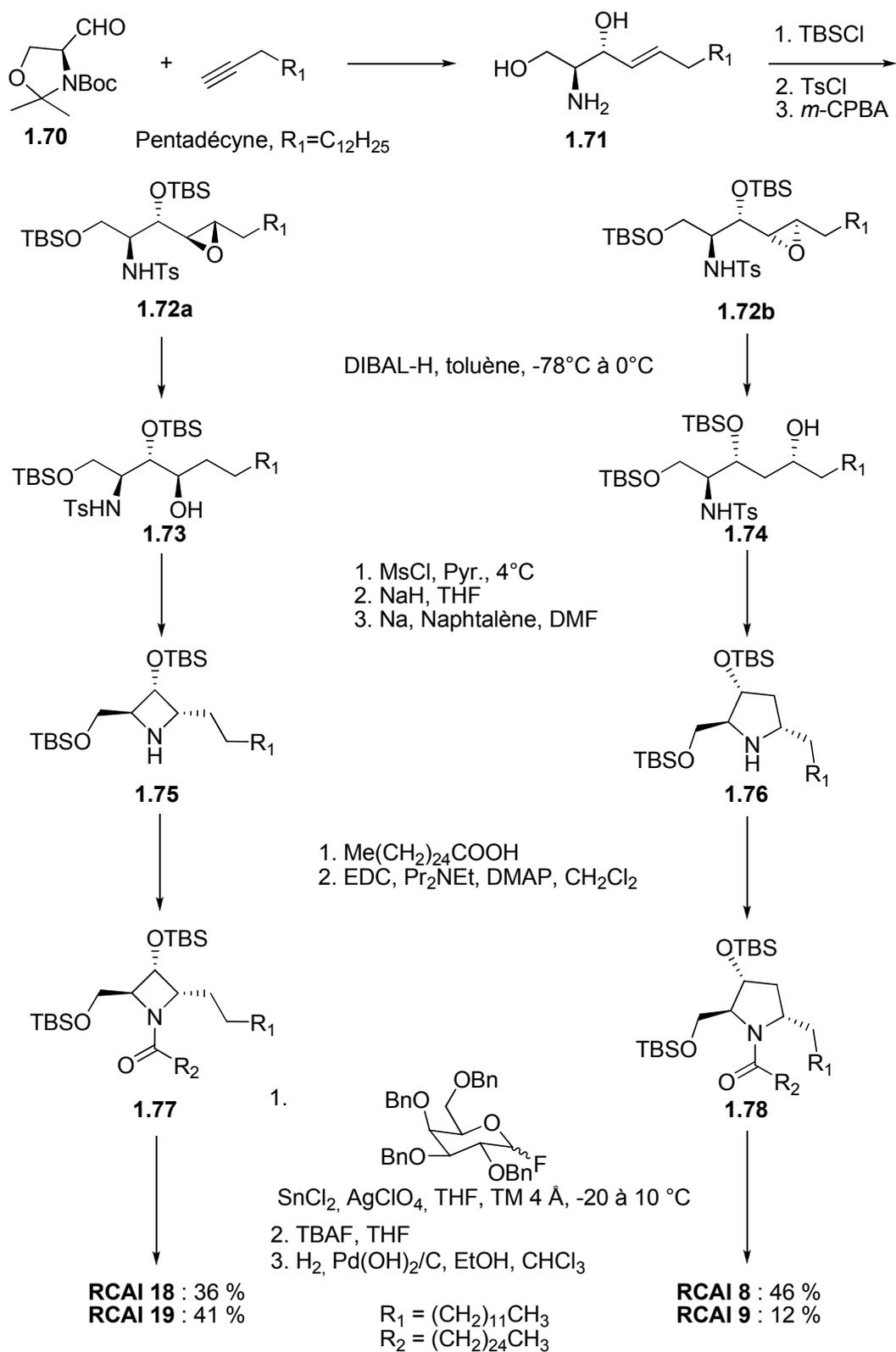


Schéma 2

Au cours de cette thèse Vasella et coll.⁸³ ont décrit la synthèse de céramides contraints à six chaînons et ainsi que leur capacité à activer les cellules NKTi. Deux séries de pipéridinones ont entre autres été préparées (Figure 41) :

- les pipéridinones **1.79** (série *L-arabino*) et **1.80** (série *L-ribo*) que nous pouvons considérer comme des analogues contraints de sphingosine,
- les pipéridinones substituées en C₃ **1.81** (série *L-gluco*) et **1.82** (*L-altro*) qui sont des analogues contraints de céramides.

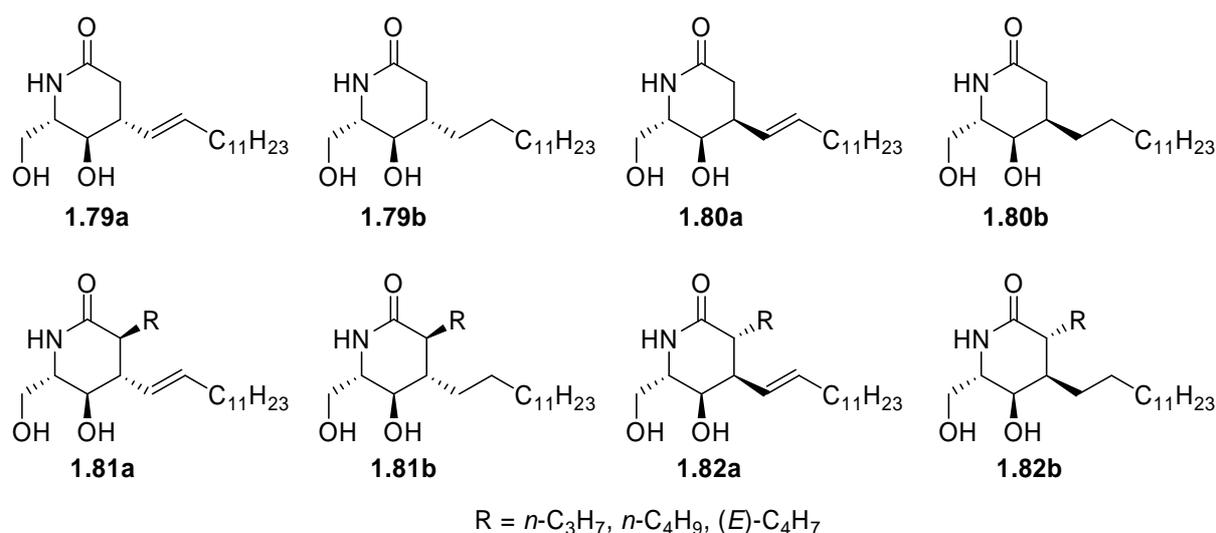


Figure 41

Tous ces composés ont été synthétisés à partir du même précurseur, un azoture dérivé du D-galactose **1.83**. L'azoture est réduit en amine qui est ensuite protégée par un groupement Boc. Après désilylation, l'alcool allylique **1.86** est oxydé en aldéhyde **1.87**. Après introduction de la chaîne lipidique *via* une addition du bromure de undécyle magnésium, les alcools allyliques **1.88** ainsi obtenus sont soumis à un réarrangement de Eschenmoser-Claisen qui conduit à un mélange 50/50 des deux amides stéréoisomères **1.89**. Le groupement Boc est

⁸³ T. Mathew, M. Cavallari, A. Billich, F. Bornancin, P. Nussbaumer, G. De Libero, A. Vasella, *Chem. Biodiversity* **2009**, 6, 1688-1715.

éliminé et les amines résultantes sont transformées en lactames **1.90** et **1.91** (Schéma 3).

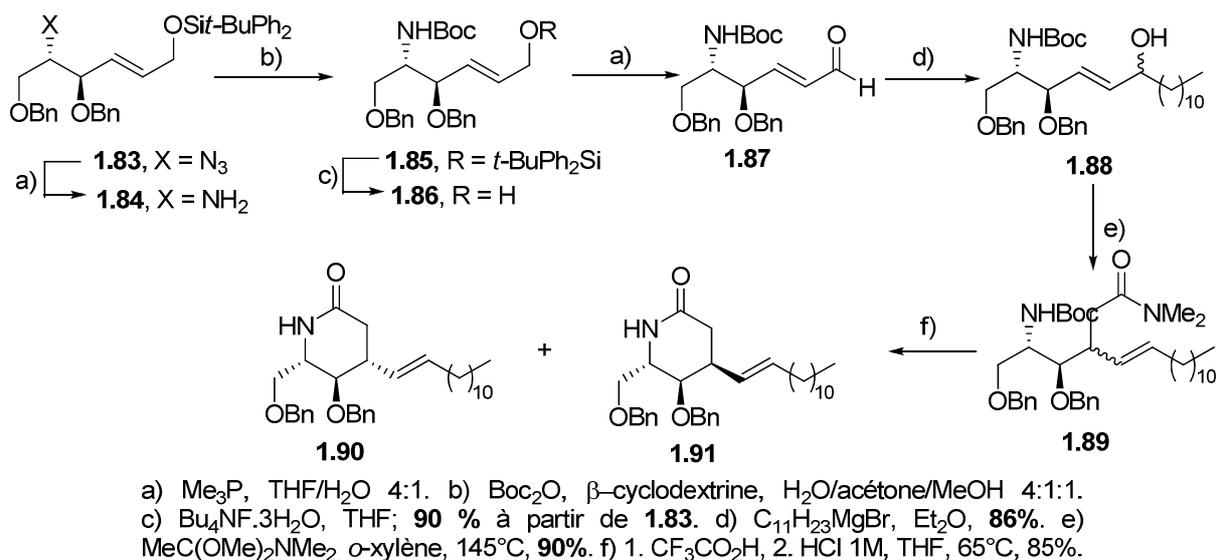
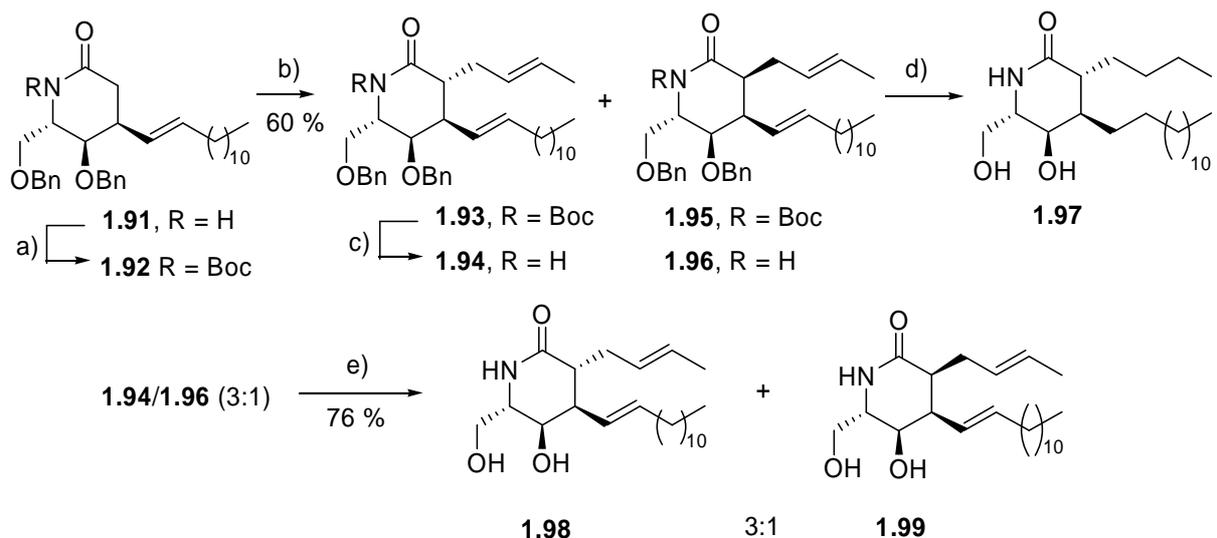


Schéma 3

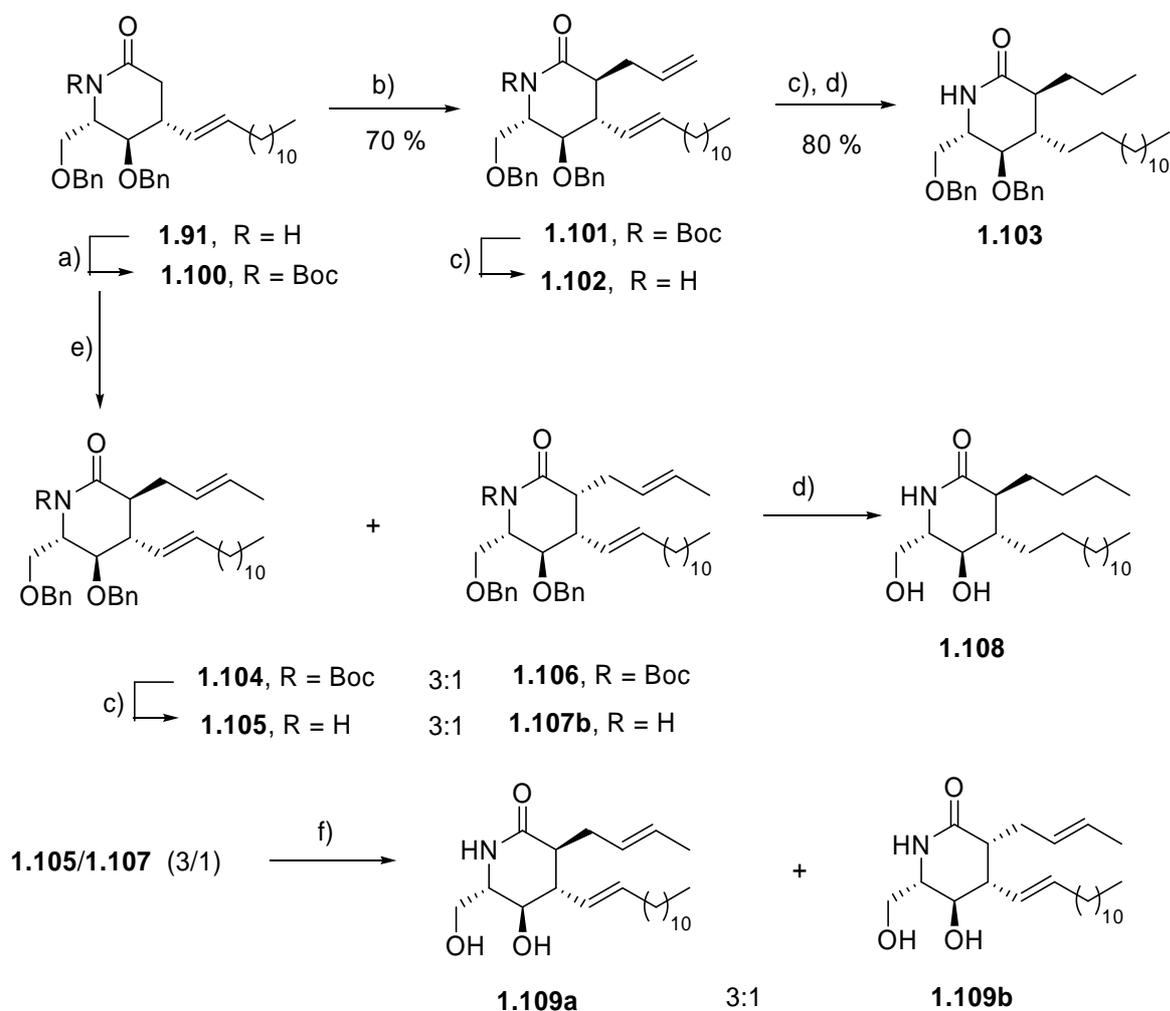
La chaîne alkyle en C₃ est introduite après avoir protégé l'atome d'azote avec un groupe Boc. L'énolate formé par déprotonation du composé **1.93** par LiHMDS en présence de HMPA donne en présence du (*E*)-1-bromobut-2-ène le *L-althro* lactame **1.93** et le *L-allo* lactame **1.95**. Les déprotection ultérieures conduisent à l'analogue *L-althro* **1.97** pour lequel les deux chaînes lipidiques sont réduites et à l'analogue *L-althro* **1.98** comportant des chaînes insaturées (Schéma 4).



a) Boc₂O, DMAP, MeCN **83%**; b) 1M LiHMDS, toluène, puis HMPA, (*E*)-1-bromobut-2-ène, THF, **63 %**. c) CF₃CO₂H, anisole, THF, **80%**, d) 10 % Pd/C, H₂ (8 bar), AcOH, MeOH, **74%**, e) AlCl₃, anisole, 1,2-dichloroéthane, **76%**.

Schéma 4

La réaction entre l'énolate formé à partir du composé **1.100** et le bromure d'allyle conduit après déprotection à l'analogue *L-gluco* **1.103** (Schéma 5). La même stratégie que celle décrite au Schéma 4 à partir du lactame **1.91** permet d'accéder à l'analogue *L-gluco* insaturé **1.109a** et à l'analogue saturé **1.108** (Schéma 5).



a) Boc_2O , DMAP, MeCN **80%**; b) 1M LiHMDS, toluène, puis HMPA, bromure d'allyle, THF, **70 %**.
 c) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, anisole, THF, **85%** (**1.102**), **86%** (**1.102**), d) 10 % Pd/C, H_2 (8 bar), AcOH, MeOH, **80%** (**1.103**), **75%** (**1.108**), e) 1M LiHMDS, toluène, puis HMPA, (*E*)-1-bromobut-2-ène, f) AlCl_3 , anisole, 1,2-dichloroéthane, **78%**.

Schéma 5

La capacité des pipéridinones **1.79**, **1.80**, **1.97**, **1.103**, **1.108** et **1.109a** à activer des cellules NKTi humaines a été étudiée. Tout d'abord, les analogues de la série *L-arabino* **1.79** activent ces cellules alors qu'ils ne possèdent qu'une chaîne lipidique. Les composés de la série *L-ribo* **1.80** ne stimulent pas les cellules NKTi. Les analogues contraints de la série *L-gluco* **1.103**, **1.108** et **1.109a** sont capables d'engendrer une forte stimulation des cellules NKTi alors que l'analogue *L-altro* **1.97** ne conduit qu'à une faible activation. Ces composés

induisent préférentiellement la libération de cytokines pro-inflammatoires Th1 comme comme l'IFN- γ et le TNF- α alors que l'IL-4 est secrétée en faible quantité ce qui indique que ces pipéridinones induisent préférentiellement une réponse de type Th1.

Chapitre II

Comme nous venons de le présenter dans le chapitre précédent, Vasella et coll.⁸³ ont décrit, au cours de nos travaux, la synthèse d'une série d'analogues de céramides contraints à six chaînons *via* un réarrangement d'Eschenmoser-Claisen d'un dérivé du D-galactal suivi d'une cyclisation. Notre stratégie de synthèse repose sur la formation du cycle contraint à six chaînons de manière régio- et stéréo-contrôlée *via* une réaction d'hétérocycloaddition de Diels-Alder qui peut être effectuée selon deux modes : une cycloaddition à demande électronique normale ou une cycloaddition à demande électronique inverse (Schéma 6).

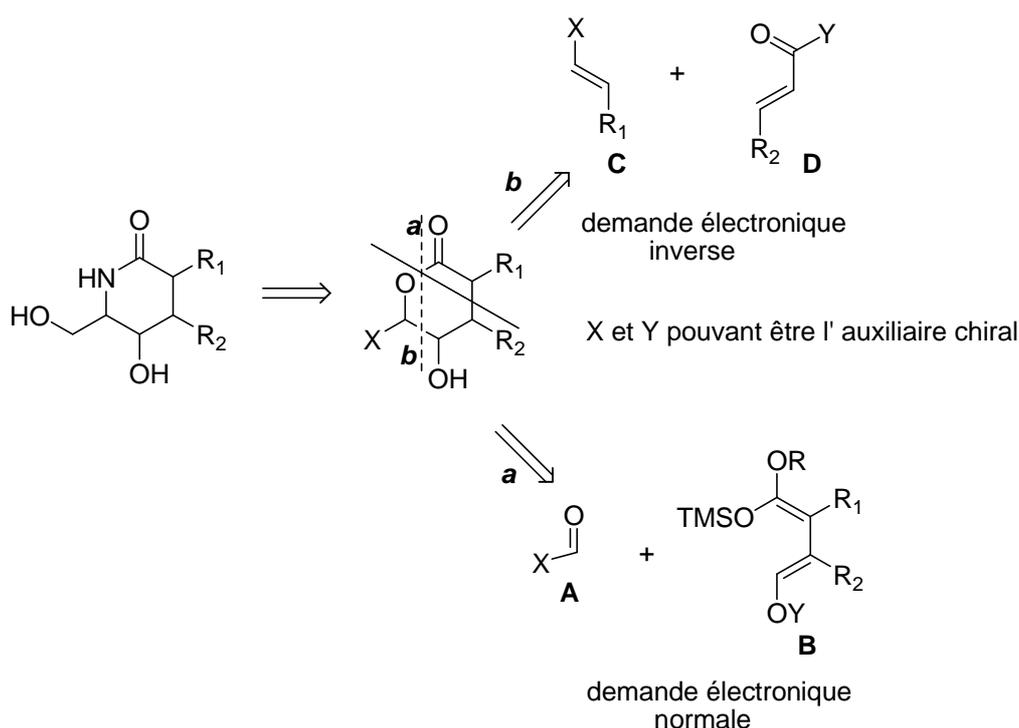


Schéma 6

A première vue, dans le premier cas (voie a), le synthon diénique **B** comportant les deux chaînes lipidiques devrait être plus difficile à synthétiser. Quant à la stéréosélectivité, elle devrait être moins facile à contrôler. De plus, les deux chaînes R_1 et R_2 ne pourraient avoir qu'une relation *cis*. Or, d'après les travaux de Vasella et coll.,⁸³ les analogues les plus actifs sont ceux qui possèdent ces deux chaînes en position *trans*. En revanche, dans le second cas (voie b), une réaction d'hétéro-Diels-Alder à demande électronique inverse, permettrait une modulation plus importante des groupements alkyles, le diénophile **C** et l'hétérodiène **D** comportant chacun une chaîne lipidique. De plus, les analogues ayant les deux chaînes lipidiques en position *trans* pourraient être obtenus plus facilement. Que ce soit pour la

réaction à demande électronique normale ou pour la réaction à demande électronique inverse, l'auxiliaire chiral pourrait être indifféremment porté par le diène ou le diénophile.

Pour toutes ces raisons, la cycloaddition à demande électronique inverse serait à privilégier.

I- Rappels sur l'hétérocycloaddition [4+2] à demande inverse

Découverte en 1928, la réaction de Diels-Alder⁸⁴ est, de nos jours, la méthode probablement la plus utilisée en chimie organique pour construire de manière régio- et stéréocontrôlée un cycle à six chaînons avec création au plus de quatre centres stéréogènes.

La réaction de Diels-Alder est une réaction péricyclique concertée entre un diène conjugué et un diénophile présentant au moins une liaison π comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes. Cette réaction activée thermiquement, est une cycloaddition [$\pi 4s$, $\pi 2s$], 4π et 2π indiquant le nombre et la nature des électrons mis en jeu lors du réarrangement électronique et le nombre d'atomes à l'origine du cycle insaturé à six chaînons. La lettre s signifie que l'approche du diène et du diénophile s'effectuent dans des plans parallèles, autrement dit selon une approche suprafaciale qui permet le recouvrement maximal des orbitales frontières correspondant donc au minimum d'énergie d'activation.

Pour cette réaction, les effets électroniques des substituants portés par le diène influencent la vitesse de la cycloaddition⁸⁵. Une augmentation de la vitesse de réaction est observée lorsqu'un diène portant des substituants électrodonneurs est mis en présence d'un diénophile substitué par des groupements électroattracteurs. Il s'agit alors d'une réaction à demande électronique normale pour laquelle l'orbitale frontière HO (la plus haute occupée) du diène interagit avec la plus basse vacante (BV) du diénophile (Schéma 7). Néanmoins des groupes électroattracteurs situés sur le diène accélèrent la vitesse de la cycloaddition lorsque le partenaire diénophile porte des groupements électrodonneurs. La réaction est alors dite à demande électronique inverse. C'est alors la BV du diène qui réagit avec la HO du diénophile (Schéma 7).

⁸⁴ O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 90-122.

⁸⁵ J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 16-33.

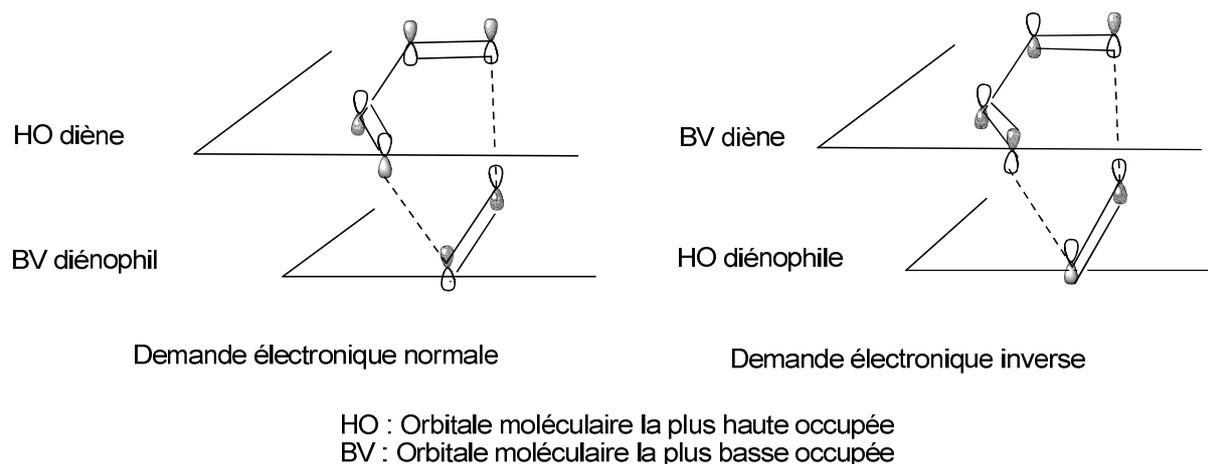


Schéma 7 : Schéma général représentant l'approche des réactifs lors d'une cycloaddition [4+2]

De manière générale, comme la réaction est sous contrôle orbitalaire et que les niveaux d'énergie des orbitales frontières dépendant des effets électroniques du système, plus la différence d'énergie entre ces orbitales est faible, plus la cycloaddition est facile.

I-1. Régiosélectivité

La théorie des orbitales moléculaires a aussi été utilisée pour rationaliser la régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder⁸⁶. Dans le cas de réactifs non symétriquement substitués, deux adduits peuvent être formés mais en général un seul est prédominant⁸⁷.

I-2. Stéréosélectivité

Il y a deux orientations possibles du diénophile (ou hétérodiène) par rapport au diène : l'approche *endo* et l'approche *exo* (Schéma 8).

⁸⁶ (a), I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reaction*, Wiley-Interscience, New York, **1976**. (b) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361-369.

⁸⁷ K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092-4094.

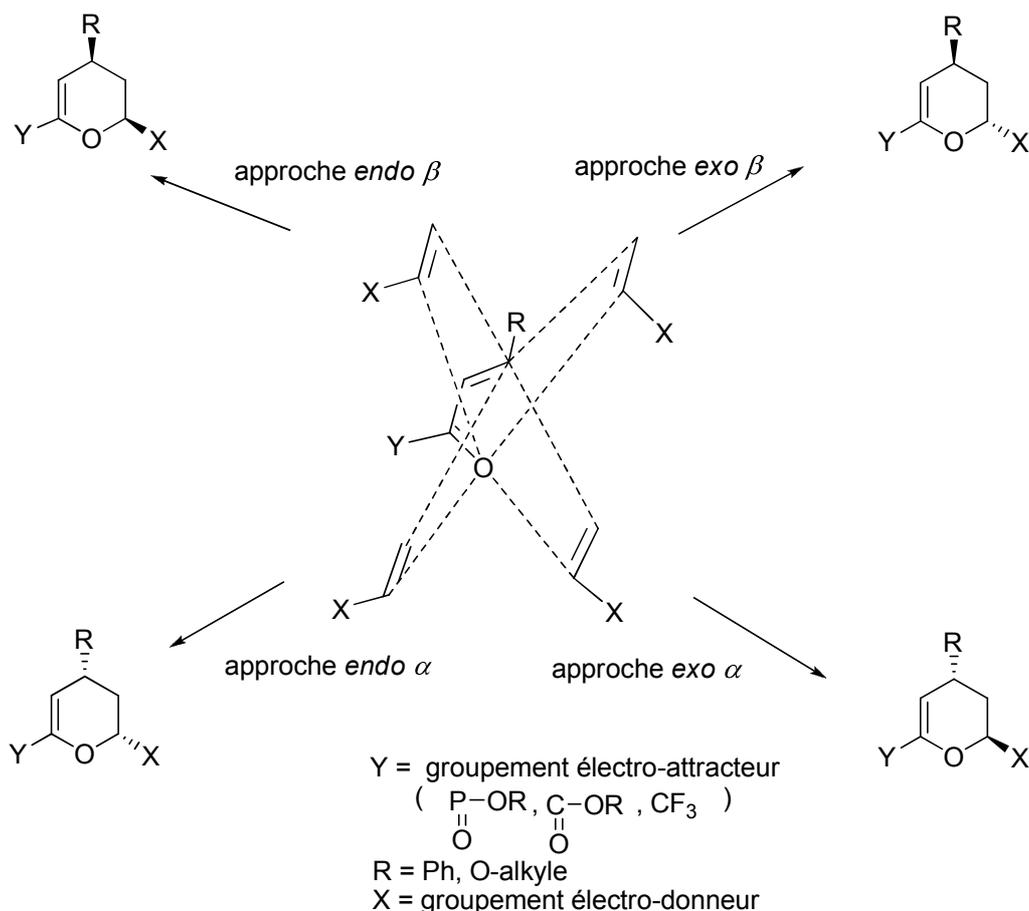


Schéma 8 : Différentes approches dans le cas d'un hétérodiène oxygéné

L'état de transition résultant d'une approche *endo* est stériquement le plus encombré mais il est préféré d'un point de vue cinétique du fait des interactions entre les substituants du diénophile et les électrons π du diène. Cependant cette sélectivité dépend des conditions opératoires. La formation de différents stéréoisomères résulte également d'une approche faciale α ou β . Si le diénophile se positionne au dessus du diène (ou de l'hétérodiène) il s'agit d'une approche β et en dessous de celui-ci d'une approche α (Schéma 8). Cette approche faciale dépend entre autres des effets stériques et stéréoélectroniques.

I-3. Activation par un acide de Lewis.

La présence d'un acide de Lewis accélère une réaction d'hétéro-Diels-Alder favorise la formation de cycloadduits lorsque les diènes et diénophiles sont peu réactifs.⁸⁸

⁸⁸ (a) P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 83, 4436-4437. (b) T. Inukai, T. J. Kojima, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 872-875. (c) N. T. Anh, J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* **1973**, 29, 3259-3265.

Cette activation résulte de la coordination de l'acide de Lewis aux hétéroatomes présents sur le diénophile (réaction à demande électronique normale) ou sur le diène (réaction à demande électronique inverse). Dans le premier cas, l'énergie de la HO du diénophile diminue alors que dans le second, c'est celle de la BV du diène qui est plus basse (Schéma 9). Il en résulte alors une différence d'énergie plus faible entre les deux orbitales frontières mise en jeu par rapport à celle d'une réaction qui s'effectuerait en absence d'acide de Lewis. Il est à noter que la complexation induit une modification de la valeur des coefficients orbitaux.

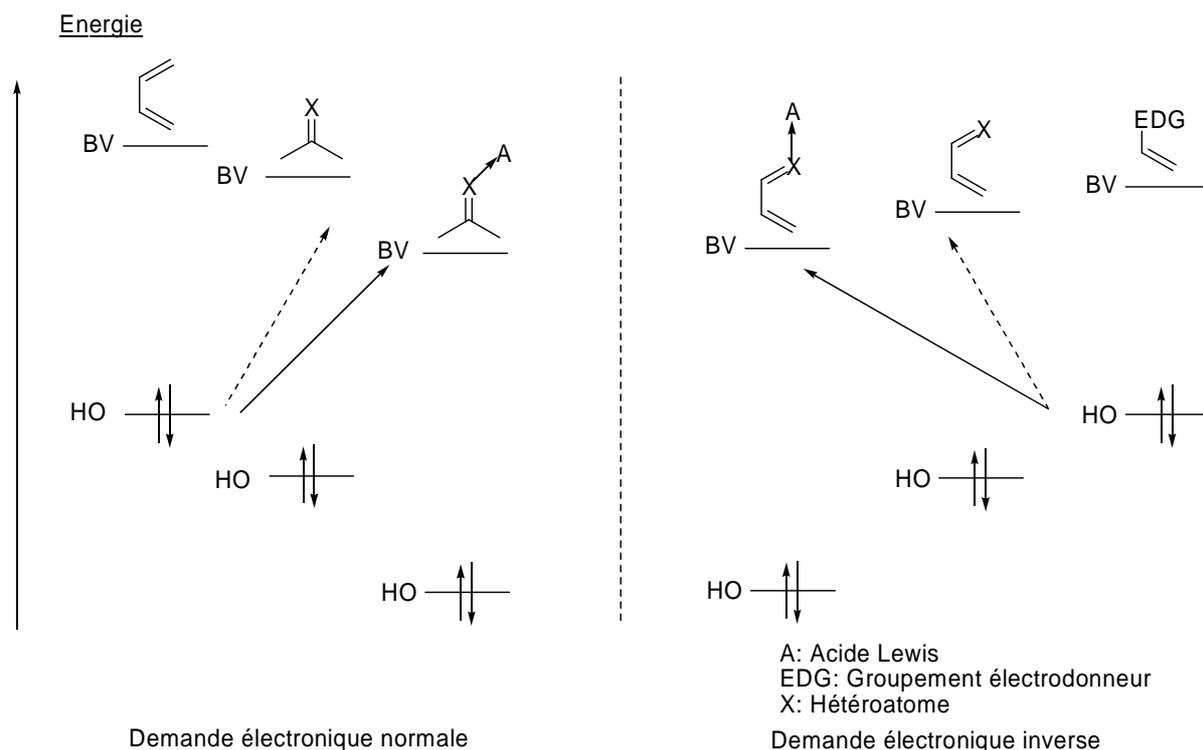


Schéma 9

De plus, l'utilisation d'acides de Lewis peut permettre de moduler ou modifier, la stéréosélectivité⁸⁹ et la régiosélectivité⁹⁰ de la cycloaddition.

I-4. Contrôle de la configuration absolue

Plusieurs stratégies ont été mises en œuvre afin de contrôler la configuration absolue des cycloadduits formés. Elles utilisent un auxiliaire chiral⁸⁹ fixé soit sur le diène soit sur le diénophile ou un catalyseur chiral^{91,92}.

⁸⁹ J. Sauer, J. Kredel, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 6359-6364.

⁹⁰ W. Kreiser, W. Haumesser, A. F. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 164-167.

L'utilisation d'un hétérodiène porteur de l'auxiliaire chiral est certainement la méthode la moins utilisée. Tietze et coll. ou Brown et coll. ont notamment mis en œuvre des hétérodiènes chiraux dans des hétérocycloadditions asymétriques, cependant le substituant en β est souvent un groupe aromatique ou alcoxy.⁹³

L'usage de catalyseurs chiraux, beaucoup plus récent, met principalement en jeu des bisoxazolines complexées au Cu ou le catalyseur de Jacobsen. Bien que de très bons résultats soient obtenus en terme d'énantio- et de diastéréosélectivité, les diénophiles sont peu variés, dans la plupart des cas, il s'agit d'un éther vinylique non substitué en position β .⁹⁴

La stratégie employant des diénophiles utilisant des diénophiles chiraux a déjà fait l'objet d'études poussées par l'équipe Brown/Dujardin pour la formation diastéréosélective de dihydropyranes diversement substitués.

La méthodologie choisie consistait à réaliser une réaction d'hétéro-Diels-Alder à demande électronique inverse par le biais d'un diénophile porteur d'un auxiliaire chiral avec un α -cétoester β,γ -insaturé comme hétérodiène. Les diénophiles étudiés étaient soit un éther vinylique chiral^{95,96,97,98}, ou une *N*-vinyl-1,3-oxazolidine-2-one chirale.

1-4.1. Diénophiles chiraux oxa-substitués

Les principaux diénophiles oxa-substitués comportent des éthers vinyliques chiraux, qui mis en jeu dans la réaction de cycloaddition conduisent à une sélectivité *endo* élevée (93 %). La stéréosélectivité faciale, elle, dépend principalement de la nature de l'auxiliaire chiral^{95,96} (Tableau 5, entrées 1, 3, 5, 6, 11), du ligand du lanthanide⁹⁶ mais non du lanthanide lui-même (entrées 1, 2, 3, 4) et dans une moindre mesure du solvant^{97,98} (entrées 8 et 9). Les meilleurs résultats ont été observés avec l'éther vinylique à base de mandélate comme diénophile, l'Eu(fod)₃ comme catalyseur et l'hexane comme solvant.

⁹¹ H. Pellissier, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839-2877.

⁹² K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588.

⁹³ a) L. F. Tietze, C. Schneider, A. Montenbruck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 980-982. b) L. F. Tietze, C. Schneider, A. Grote, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 139-148. c) G. Dujardin, M. Maudet, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1555-1558. d) E. Brown, G. Dujardin, M. Maudet, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9679-9694.

⁹⁴ a) D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635-1649. b) K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059-3061.

⁹⁵ G. Dujardin, S. Molato, E. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 193-200.

⁹⁶ G. Dujardin, S. Rossignol, S. Molato, E. Brown, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9037-9050.

⁹⁷ G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Synthesis* **1998**, 763-770.

⁹⁸ G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4007-4010.

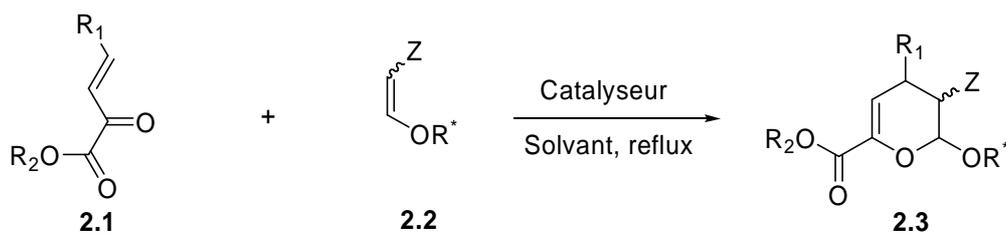


Schéma 10

Entrée	R ₁	R ₂	R [*]	Catalyseur	Solvant	Sélectivité		Réf.
						<i>Endo/</i> <i>exo</i>	faciale	
1	Ph	Me		Eu(fod) ₃	Hexane	93:7	71,5:28,5	95,96
2				Yb(fod) ₃	Hexane	93:7	76:24	96
3	Ph	Me		Eu(fod) ₃	Hexane	>97:3	82,5:17,5	96
4				Yb(fod) ₃	Hexane	97:3	80:20	96
5	Ph	Me		Eu(fod) ₃	Hexane	97:3	80:20	96
6	Ph	Me		Eu(fod) ₃	Hexane	>97:3	89:11	95,96
7	Ph	Me		Eu(hfc) ₃	Hexane	>97:3	84:16	96
8	OBn	Me		Eu(fod) ₃	Hexane	>98:2	93:7	97,98
9	OBn	Me		Eu(fod) ₃	Toluene	>98:2	90:10	97,98
10	OEt	Et		Eu(fod) ₃	Hexane	>98:2	95:5	97,98
11	OtBu	Me		Eu(fod) ₃	Hexane	93:7	93:7	98
12	Ph	Me		Eu(fod) ₃	Hexane	>97:3	86,5:13,5	95,96
13	Ph	Me		Yb(fod) ₃	Hexane	>97:3	86:14	96
14	O <i>t</i> -Bu	Me		Eu(fod) ₃	Hexane	>99:1	90:10	98

Tableau 5

Cette stratégie utilisant le mandélate de *n*-butyle semble être intéressante, car après un enchaînement simple de réactions, elle permet d'obtenir des hémiacétals tétrahydropyraniques fonctionnalisés. En effet, l'auxiliaire chiral de type mandélate est d'autre part facile à éliminer *via* la réduction des fonctions esters du composé **2.4** par LiAlH₄ suivie d'une benzoylation de l'alcool terminal ainsi formé. Enfin, une hydrolyse acide en présence d'acide chlorhydrique 6N dans du THF a conduit au lactol **2.6** avec un rendement de 73 %. (Schéma 11).

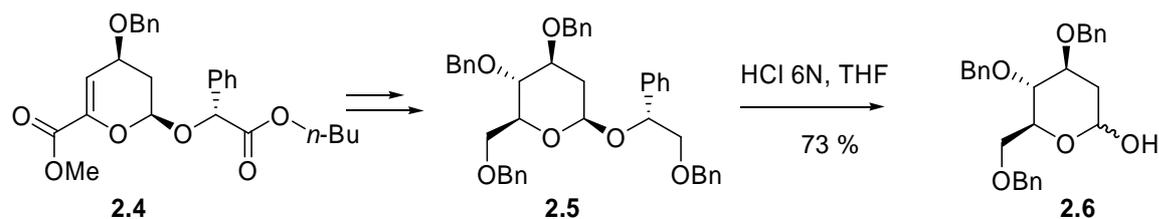


Schéma 11

I-4.2. Diénophiles chiraux aza-substitués

La réaction d'hétéro-Diels-Alder dans des conditions douces *via* une catalyse par l'Eu(fod)₃ des *N*-vinyloxazolidin-2-one en présence d' α -cétoester- β,γ -insaturé^{99,100} a elle aussi conduit à d'excellentes diastéréosélectivités. Il a été noté que les sélectivités *endo* et faciale ne dépendent que faiblement du substituant de la *N*-vinyloxazolidin-2-one (Tableau 6, entrées 1 à 3 et 4 à 6).⁹⁹ De même, il a pu être établi une relation univoque entre le centre stéréogène en position 4 du cycle oxazolidinyle et les deux centres stéréogènes créés lors de la formation du cycle dihydropyrane. Lorsque le diénophile **2.8** avec une configuration *S* en position 4 est employé, le processus *endo* sélectif est facialement contrôlé en faveur de l'adduit (2*S*,4*S*). Par contre, c'est l'adduit (2*R*,4*R*) qui est formé en présence du diénophile 4*R*⁹⁹ (Schéma 12, Tableau 6).

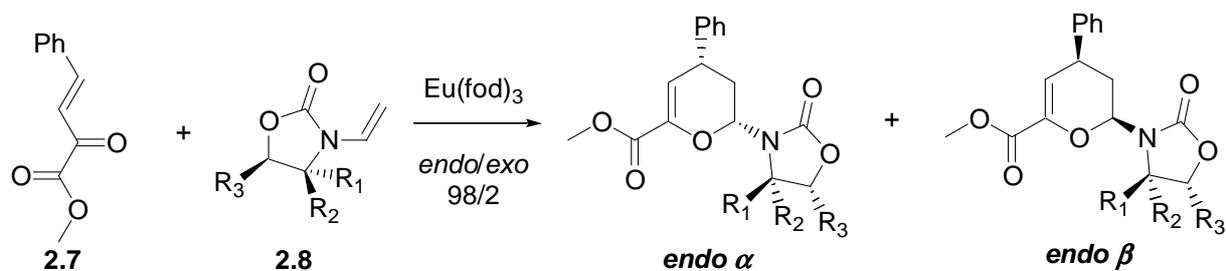


Schéma 12

⁹⁹ C. Gaulon, R. Dhal, T. Chapin, V. Maisonneuve, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4192-4202.

¹⁰⁰ F. Gohier, K. Bouhadjera, D. Faye, C. Gaulon, V. Maisonneuve, G. Dujardin, R. Dhal, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 211-214.

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Endo α	Endo β
1	Et	H	H	96	4
2	Ph	H	H	96	4
3	Bu	H	H	98	2
4	H	H	Bu	3	97
5	H	Me	Ph	2	98
6	H	Ph	Ph	2	98

Tableau 6

De plus, il a été montré que le choix de l'acide de Lewis avait une importance cruciale sur la sélectivité observée.

Lorsque la réaction est menée en présence d'Eu(fod)₃ l'adduit majoritaire formé est l'*endo α* alors que le principal adduit formé avec SnCl₄ est l'« *endo β* »^{*,100} (Schéma 13, Tableau 7, entrées 1 et 2, 3 et 4, 5 et 6, et 7 et 8 respectivement). Avec ces deux acides de Lewis, la sélectivité *endo/exo* est de manière générale très bonne.

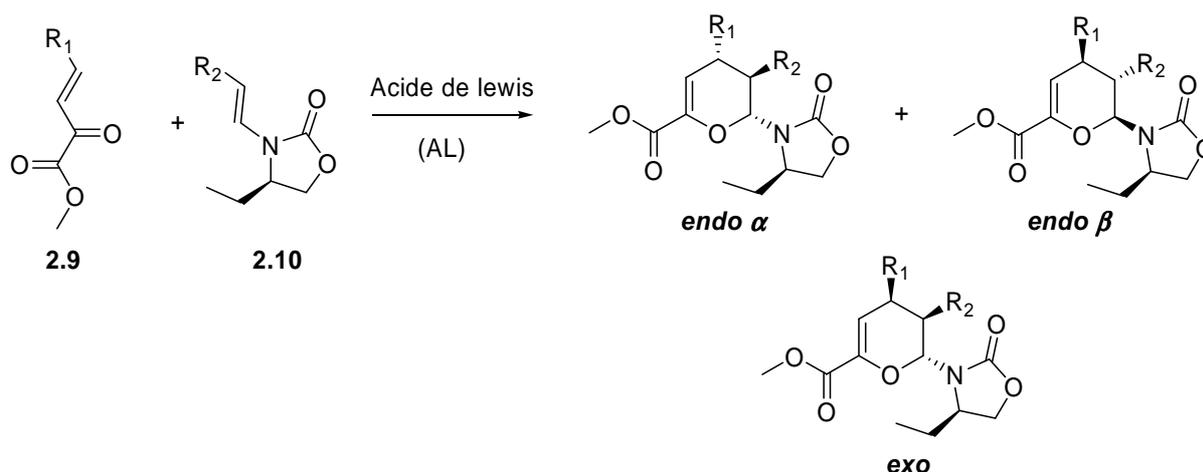


Schéma 13

* Pour les réactions effectuées avec SnCl₄, la dénomination « *endo* » et « *exo* » exprime uniquement la configuration relative des adduits, sans tenir compte du caractère concerté / non concerté de la cycloaddition.

Entrée	R ₁	R ₂	AL	endo/exo	endo α/ endo β
1	Ph	Ph	Eu(fod) ₃	98:2	96:4
2	Ph	Ph	SnCl ₄	80:20 ^a	>2:98
3	Ph	Me	Eu(fod) ₃	>98:2	>98:2
4	Ph	Me	SnCl ₄	>95:5	>2:98
5	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Me	Eu(fod) ₃	>98:2	>98:2
6	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Me	SnCl ₄	>95:5	<2:98
7	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Ph	Eu(fod) ₃	>98:2	>98:2
8	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Ph	SnCl ₄	>93:7	<2:98

^a *exo β/exo α* >98/2

Tableau 7

Cette différence de comportement a été expliquée par le fait que seul SnCl₄ pouvait se chélater aux deux carbonyles du système pyruvique alors que l'Eu(fod)₃ agissait *via* une chélation intermoléculaire au sein de l'état de transition concerté qui met en jeu la partie oxazolidinone du diénophile.

Ainsi la stéréodivergence faciale résulterait de conformations distinctes adoptées par les réactifs lors des deux modes de chélation (Schéma 14) :

- chélate cycle à 5 chaînons pour Sn^{IV},
- chélate sandwich pour Eu^{III}).

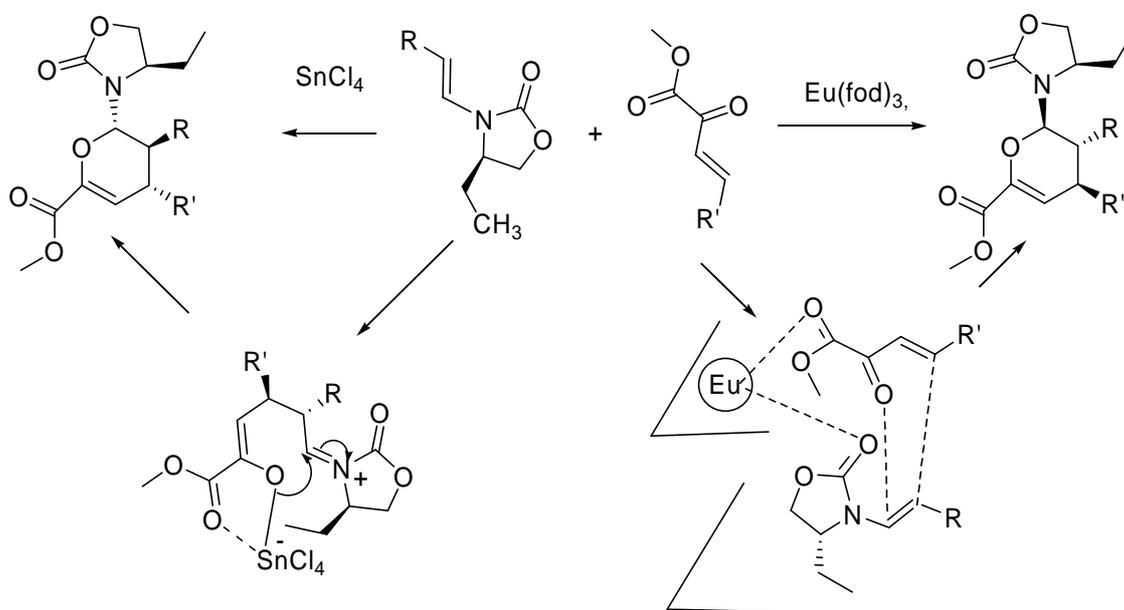


Schéma 14

II- Nos travaux

II-1. Rétrosynthèse

Afin d'introduire une contrainte au niveau des céramides précurseurs des galactosylcéramides par le biais d'un cycle à six chaînons, une réaction d'hétérocycloaddition entre les diénophiles I et les hétérodiènes II a été envisagée, ces deux partenaires comportant de longues chaînes alkyle (Schéma 15). De plus, les mandélates et les oxazolidinones comme auxiliaires chiraux ont été privilégiés pour cette étude.

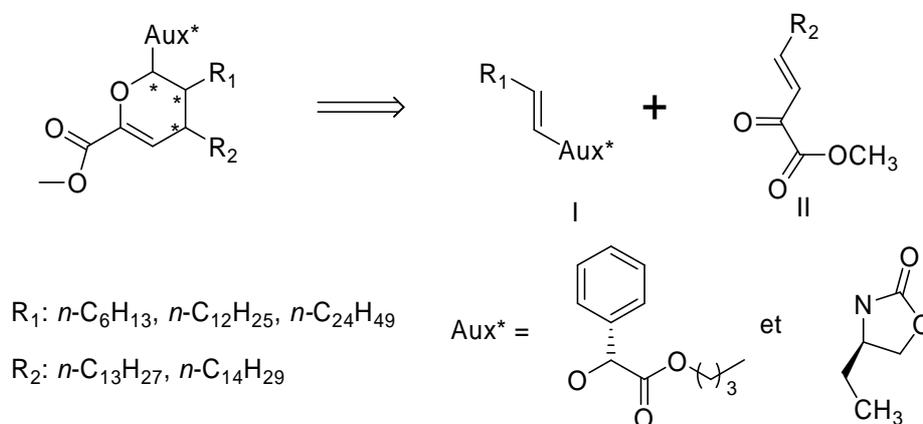


Schéma 15

II-2. Synthèse des diénophiles

II-2.1. Diénophile avec comme auxiliaire chiral le mandélate de *n*-butyle

La synthèse des diénophiles **2.11** a été envisagée par réaction de couplage entre le (*R*)-2-hydroxy-2-phénylacétate de *n*-butyle **2.12** et les aldéhydes correspondants (Schéma 16).

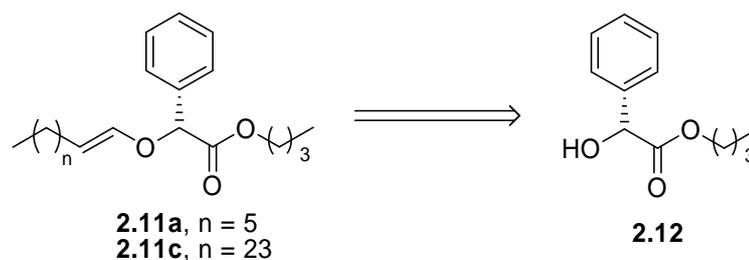


Schéma 16

Le (*R*)-2-hydroxy-2-phénylacétate de *n*-butyle **2.12** a été synthétisé dans les conditions décrites par Metz et coll.,¹⁰¹ par réaction entre l'acide (*R*)-2-hydroxy-2-phénylacétique avec le *n*-butanol en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, et a été isolé avec un rendement de 95 % (Schéma 17).

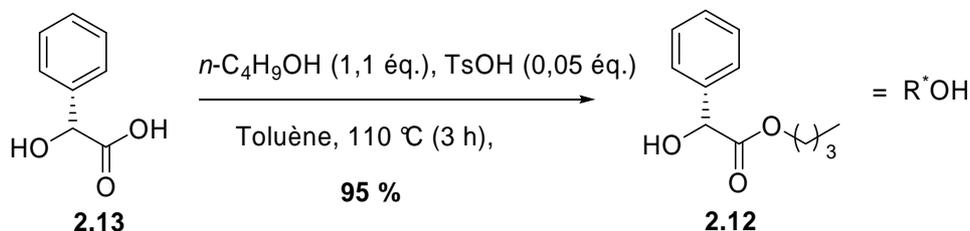


Schéma 17

Les réactions entre l'hydroxyester **2.12** et les aldéhydes **2.14** en présence d'acide *p*-toluènesulfonique au reflux du toluène pendant 24 heures n'ont pas permis d'accéder aux diénophiles attendus (Schéma 18).

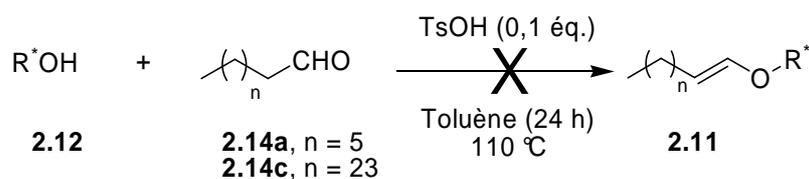


Schéma 18

Les réactions entre l'ester **2.12** et les acétals **2.15** en présence de l'acide *p*-toluènesulfonique ont alors été réalisées mais les acétals mixtes **2.16** n'ont pas été détectés (Schéma 19).

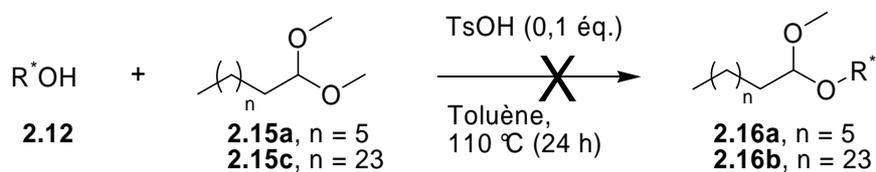


Schéma 19

¹⁰¹ Y. Wang, P. Metz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3995-3999.

D'après la littérature,¹⁰² il est aussi possible d'obtenir des éthers vinyliques en trois étapes à partir de l'acétate vinylique **2.17**. En présence de brome dans le tétrachlorure de carbone puis après addition de méthanol, les acétates vinyliques **2.17** sont transformés en diméthoxy acétals α -bromés **2.18**. Le traitement de ces derniers par le *n*-butyllithium conduit aux éthers correspondants **2.19** de configuration *E*. Le rendement de ces deux étapes est relativement bon (Schéma 20, Tableau 8).

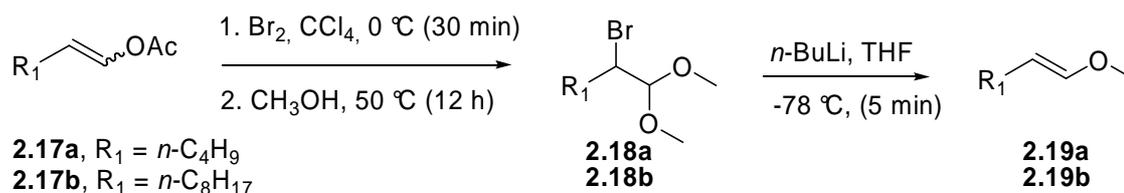


Schéma 20

Entrée	R ₁	Rdt %		
		2.18	2.19	<i>E:Z</i>
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	94	98	96:4
2	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	94	76	97:3

Tableau 8

Nous avons alors réalisé la synthèse de l'acétate vinylique **2.17c** à partir de l'octanal **2.14a**. Dans les conditions décrites par Bedoukian,¹⁰³ l'octanal réagit avec l'anhydride acétique en présence d'acétate de potassium au reflux pendant 24 heures pour donner l'acétate vinylique correspondant avec un rendement de 60 % (Schéma 21).

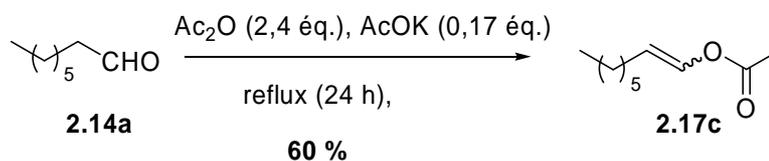


Schéma 21

¹⁰² H. Park, D.-H. Kim, M.-S. Yoo, M.-K. Park, S.-S. Jew, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4579-4582.

¹⁰³ P. Z. Bedoukian, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 1325-1327.

Disposant du produit **2.17c**, nous avons tenté d'accéder à l'acétal **2.20** en remplaçant le méthanol par l'hydroxyester **2.12** (Schéma 22) dans le mode opératoire décrit par Jew et coll.¹⁰² Malheureusement, la formation de l'acétal **2.20** n'a pas été observée.

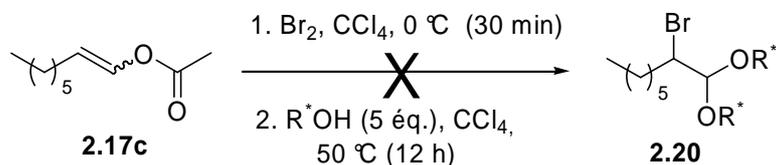


Schéma 22

Face à ces échecs, nous avons choisi la (*R*)-5-éthyl-1,3-oxazolidin-2-one comme auxiliaire chiral, celle-ci s'étant révélée très efficace en hétérocycloaddition [4+2].^{99,100}

II-2.2. Diénophile avec comme auxiliaire chiral la (*R*)-5-éthyl-1,3-oxazolidin-2-one.

La synthèse des *N*-vinyl-1,3-oxazolidin-2-ones β -substituées a déjà fait l'objet de nombreuses études au laboratoire.

Une méthode nécessitant deux étapes consiste à préparer d'abord un *N,O*-acétal par réaction entre un acétal et une 1,3-oxazolidin-2-one chirale, puis à effectuer une β -élimination. Cette dernière peut être effectuée soit par craquage thermique¹⁰⁴ soit par la méthode introduite par Gassman,¹⁰⁵ plus particulièrement utilisée pour la préparation des *N*-vinyl-1,3-oxazolidin-2-ones β -substituées **2.24a-d** (Schéma 23).¹⁰⁰

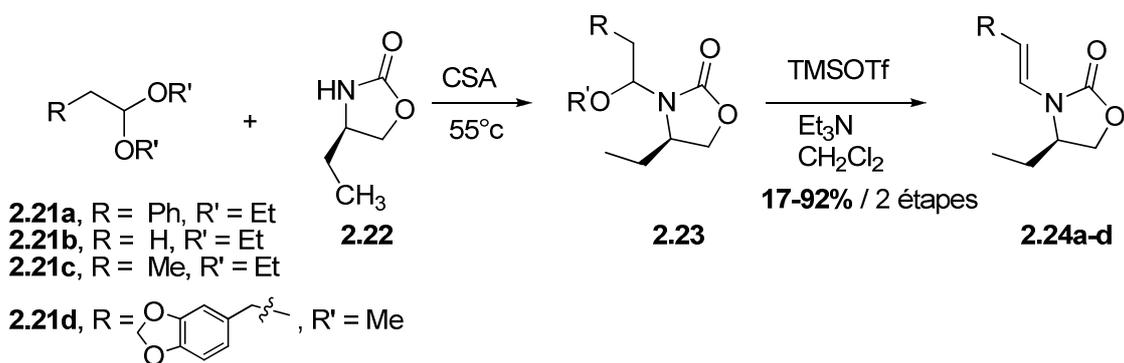


Schéma 23

¹⁰⁴ T. Akiba, O. Tamura, S. Terashima, *Org. Synth.* **1998**, 75, 45-52.

¹⁰⁵ a) P. G. Gassman, S. J. Burns, K. B. Pfister, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5574-5576. b) P. G. Gassman, S. J. Burns, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1449-1457.

Il a été montré que ces *N*-alcényl-1,3-oxazolidin-2-ones chirales pouvaient être obtenues directement par vinylation de l'azote de l'oxazolidinone **2.22** catalysée par le cuivre (I) (Schéma 24).^{106,107} L'utilisation de la *N,N'*-diméthyléthylènediamine comme ligand a permis de former avec un rendement de 95 % le produit **2.26a**. L'utilisation de bromures de vinyle à bas point d'ébullition ainsi que leur synthèse en quelques étapes à partir des aldéhydes correspondants peut être problématique.

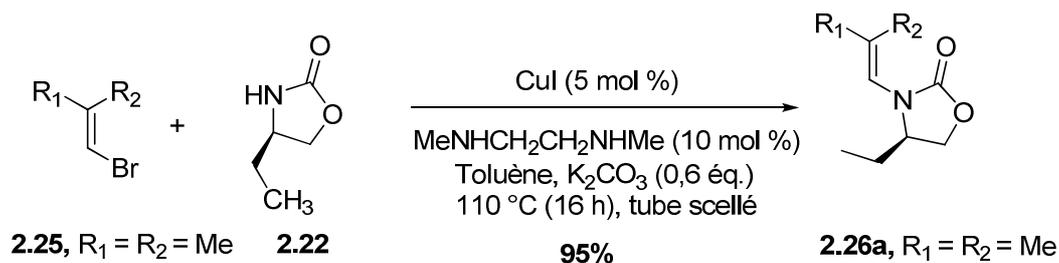


Schéma 24

L'utilisation d'une simple condensation d'oxazolidinones sur des aldéhydes a été décrite par Hsung et coll.¹⁰⁸. Cette réaction nécessite l'utilisation d'un acide de Brønsted et d'une distillation azéotropique de l'eau au fur et à mesure de sa formation (Schéma 25).

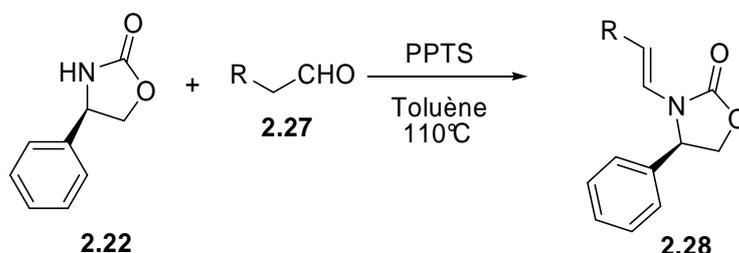


Schéma 25

Parmi les autres méthodes utilisées que nous ne présenterons pas ici, nous pouvons citer par exemple l'amination oxydante d'alcènes électrodéficients catalysée par le

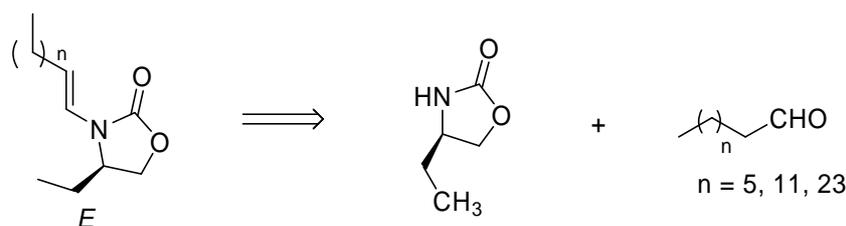
¹⁰⁶ T. B. Nguyen, A. Martel, R. Dhal, G. Dujardin *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2621-2632.

¹⁰⁷ L. Jiang, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667-3669.

¹⁰⁸ Z. Song, T. Lu, R. P. Hsung, Z. F. Al-Rashid, C. Ko, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 4069-4072

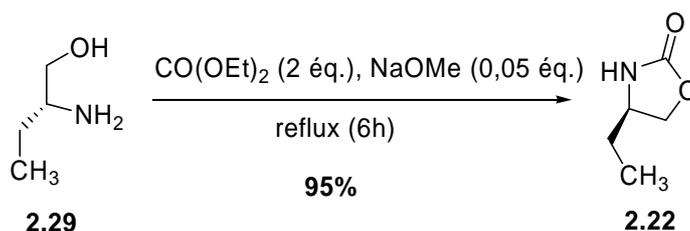
palladium,¹⁰⁹ l'hydroamidation d'alcynes catalysée par le rhénium¹¹⁰ ou la réduction d'*N*-ynamide.¹¹¹

Pour la synthèse des diénophiles azotés, notre choix s'est porté sur la méthode directe mettant en œuvre la condensation de la (*R*)-5-éthyl-1,3-oxazolidine-2-one sur des aldéhydes correspondants, l'oxazolidinone étant préparée à partir de l'aminoalcool chiral correspondant (Schéma 26).



*a) Synthèse de la (*R*)-5-éthyl-1,3-oxazolidin-2-one*

L'oxazolidinone **2.22** a été formée selon la méthode décrite par Gawley et coll.¹¹² par traitement du carbonate de diéthyle sur le (*R*)-2-aminobutanol **2.29** en présence d'une quantité catalytique de méthylate de sodium (Schéma 27). L'éthanol formé est éliminé par distillation au fur et à mesure de sa formation. L'oxazolidinone **2.22** est isolée avec un rendement de 95%.



¹⁰⁹ T. Hosokawa, M. Tanako, Y. Kuroki, S. I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6643-6646.

¹¹⁰ S. S. Yudha, Y. Kunikobu, K. Takai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5609-5611.

¹¹¹ X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, K. C. M. Kurtz, J. Oppenheimer, M. E. Petersen, I. K. Sagamanova, L. Shen, M. R. Tracey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170-4177.

¹¹² K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Ankleka, G. C. Hart, G. A. Smith, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211-2217.

La première met en œuvre l'acide dodécanedioïque qui pourra être transformé en hydroxyester puis en tosylate **A** correspondant. Ce dernier sera alors engagé dans une réaction de couplage organométallique pour conduire à l'hexacosanoate de méthyle qui après réduction fournira l'alcool **2.30c**.

La deuxième utilise comme composé de départ la cyclododécanone. Oxydée en lactone puis après traitement par l'acide bromhydrique, elle conduira à l'acide 12-bromodécanoïque **B** dont la réduction donnera l'alcool attendu **2.30c**.

La dernière voie met en jeu le dodécane-1,12-diol comme substrat. Il sera transformé en 12-bromodécane-1-ol **C**. Après un couplage organométallique, cet intermédiaire permettra d'accéder directement au produit **2.30c**.

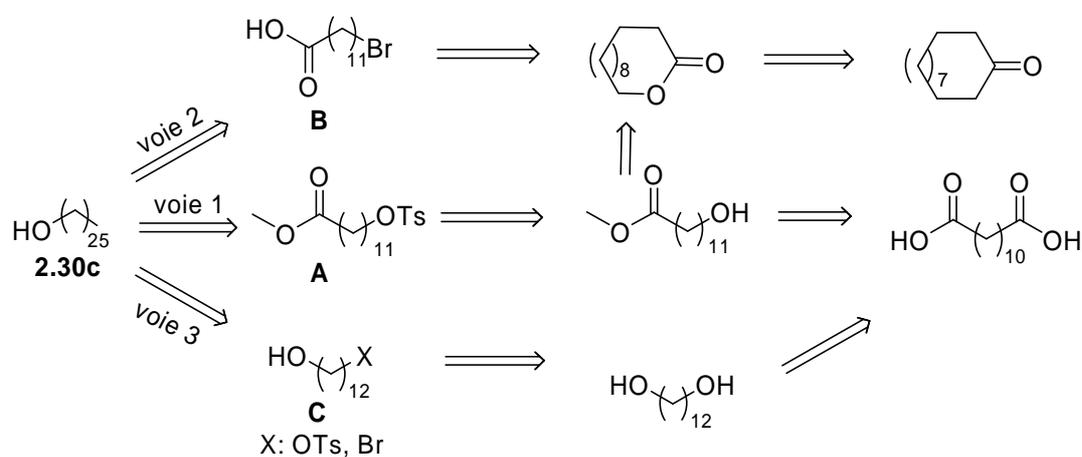


Schéma 30

☛ voie 1

L'objectif principal est de synthétiser le 12-hydroxydodécanoate de méthyle précurseur de l'hexacosanol **2.30c**. Ce composé peut être obtenu soit à partir de l'acide dodécanedioïque soit à partir de la lactone issue de la cyclododécanone (Schéma 31).

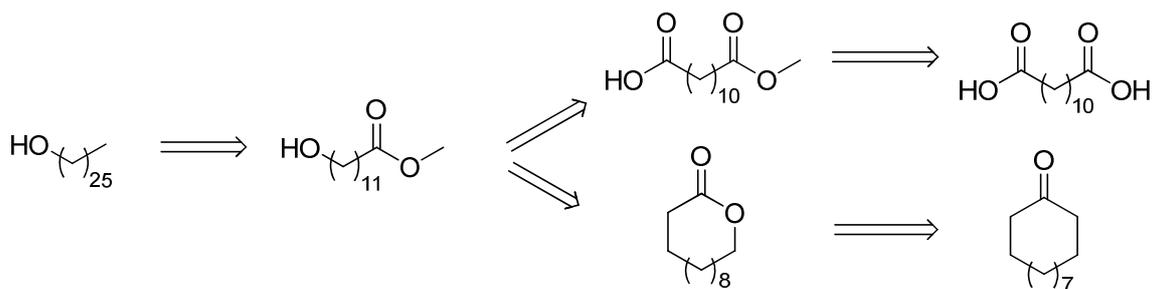


Schéma 31

Dans les conditions classiques¹¹⁵, l'acide dodécanedioïque **2.31** est chauffé au reflux dans un mélange de chlorure d'acétyle et de méthanol pendant 18 h, pour conduire au 1,12 dodécanedioate de méthyle **2.32** avec un rendement de 89 % (Schéma 32).

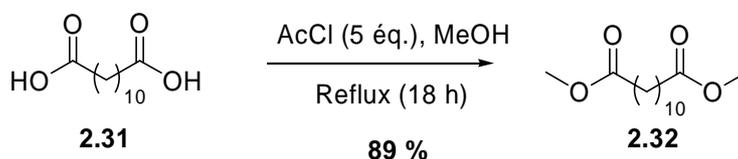


Schéma 32

Le diester **2.32** a été traité par KOH dans un mélange de solvants (méthanol/éther/acétonitrile 1:1:1,2) pendant 6 jours dans les conditions décrites par Dolgopalets et coll.¹¹⁶ pour conduire au dérivé **2.34** avec un rendement de 55 % (Schéma 33).

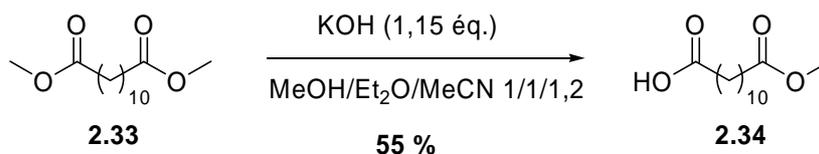


Schéma 33

Il est connu que la réduction d'une fonction acide en présence d'un ester peut s'effectuer avec du BH₃. Par exemple, King et coll.¹¹⁷ ont transformé le monoester méthylé de l'acide nonadioïque avec BH₃.THF dans le THF avec un rendement de 95 %.

¹¹⁵ A. Dondoni, D. Perrone, *Org. Synth.* **2004**, *10*, 320.

¹¹⁶ V. I. Lodyato, I. L. Yurkova, V. L. Sorokin, O. I. Shadyro, V. I. Dolgopalets, M. A. Kisel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4253-4256.

¹¹⁷ M. J. Gorczyński, J. Huang, S. B. King, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2305-2308.

Malheureusement, dans les mêmes conditions, le substrat **2.34** n'a conduit qu'à 9 % de 12-hydroxydodécanoate de méthyle **2.35** (Schéma 34).

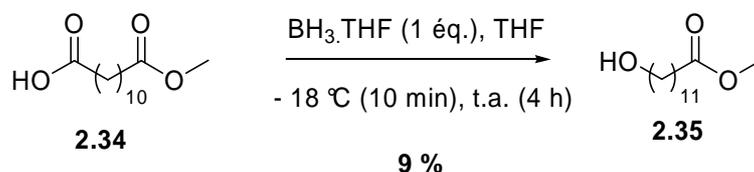


Schéma 34

La première stratégie n'étant pas très concluante, la deuxième qui permet d'accéder au 12-hydroxydodécanoate du méthyle **2.35** à partir de la cyclododécanone **2.37** a été abordée.

Dans les conditions décrites par Solladié et coll.¹¹⁸, la réaction de Baeyer-Villiger sur la cyclododécanone **2.36** a été effectuée en présence de *m*-CPBA et d'acide acétique au reflux du dichlorométhane pendant 5 jours et a conduit à la lactone correspondante **2.37** avec un rendement de 80 % (Schéma 35).

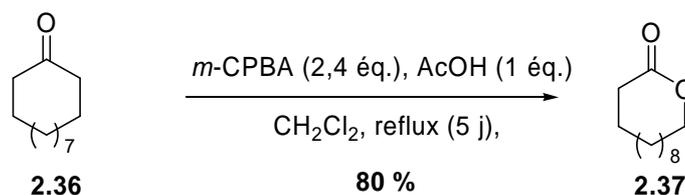


Schéma 35

La lactone **2.37** réagit avec le méthanol en présence d'acide sulfurique concentré pour conduire au 12-hydroxydodécanoate de méthyle **2.35** avec un rendement de 77 %, (Schéma 36).

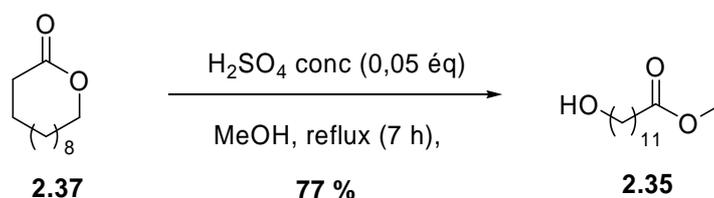


Schéma 36

¹¹⁸ G. Solladié, A. Rubio, M. C. Carreno, J. L. G. Ruano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, 3, 187-198.

Le 12-hydroxydodécanoate de méthyle **2.35** a donc été préparé en deux étapes à partir de la cyclododécanone. Nous nous sommes alors intéressés à la synthèse du tosylate **A** intermédiaire clé pour le couplage organométallique (Schéma 30).

En 2007, Painter et coll.¹¹⁹ ont effectué le couplage entre le tosylate **2.38** et le bromure d'hexylmagnésium en présence de Li_2CuCl_4 dans le THF pour conduire à 88 % de produit **2.39** (Schéma 37).

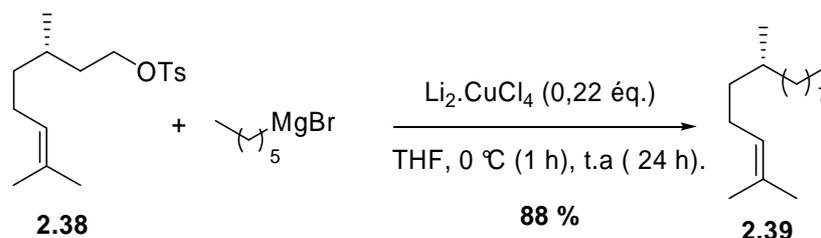


Schéma 37

De plus, Gensler et coll.¹²⁰ ont montré que ce type de couplage pouvait être réalisé avec l'iodoester **2.40** (Schéma 38). Dans ces conditions, le rendement en hexacosanoate de méthyle **2.41** n'excède pas 62%.

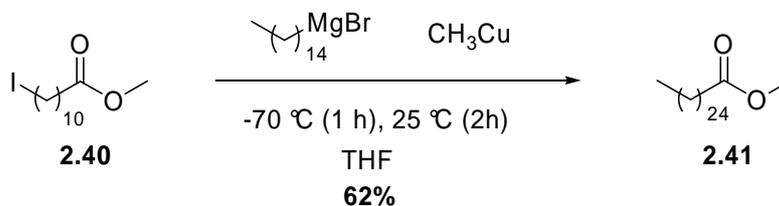


Schéma 38

Nous avons donc envisagé le même type de couplage et pour cela nous avons préparé les deux partenaires à savoir l'ester méthylique de l'acide 12-(*p*-toluènesulfonyloxy)dodécanoïque **2.42** et le 1-bromotétradécane **2.43**. Le tosylate **2.42** a été obtenu après réaction entre l'alcool **2.35** et le chlorure de tosyloxy selon les conditions classiques avec un rendement de 62 % (Schéma 39).

¹¹⁹ B. S. Dyer, J. D. Jones, G. D. Ainge, M. Denis, D. S. Larsen, G. F. Painter, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3283-3288.

¹²⁰ W. J. Gensler, R. S. Prasad, A. P. Chaudhuri, I. Alam, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3643-3652.

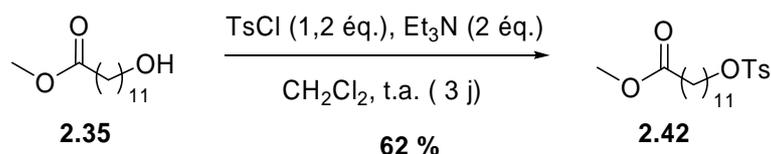


Schéma 39

Quant au bromure de tétradécyle **2.43**, il a été formé selon deux méthodes à partir du tétradécan-1-ol **2.30b**.

La première utilise le tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine dans le dichlorométhane.¹²¹ Elle a permis d'accéder au bromure **2.43** avec un rendement de 90% (Schéma 40).

La seconde consiste à mettre en présence l'alcool **2.30b** avec un mélange d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48% et d'acide sulfurique concentré, qui est chauffé au reflux pendant 24 h. Ainsi, le bromure **2.43** a pu être formé avec un rendement de 99%.^{118,122}

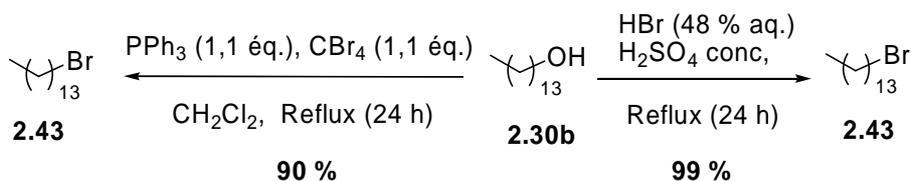


Schéma 40

Le couplage entre le tosylate **2.42** et le bromure de tétradécylmagnésium en présence de Li_2CuCl_4 (préparé à partir de LiCl et CuCl_2) a ensuite été effectué. Cette réaction n'a pas permis d'accéder au composé **2.44**, seul le tosylate **2.42** a été isolé (Schéma 41).

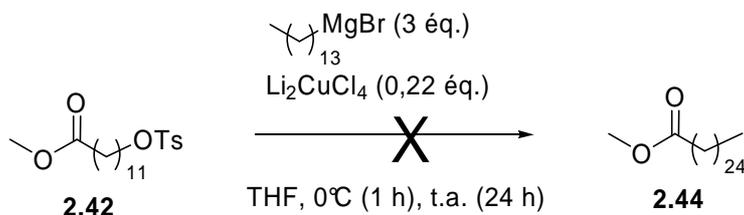


Schéma 41

¹²¹ T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943-10948.

¹²² S. Sankaranarayanan, S. Chattopadhyay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1345-1350.

voie 2

Singel et coll.¹²³ ou Mirviss¹²⁴ ont effectué avec succès le couplage de l'acide 12-bromododécanoïque **2.45** avec respectivement le bromure de tétracosylmagnésium et le chlorure d'undéc-10-énylmagnésium en présence de Li_2CuCl_4 dans le THF (Schéma 42). Dans chaque cas, du fait de la présence d'un hydrogène acide et afin d'éviter de consommer trop d'organomagnésiens, un réactif comme le bromure d'éthylmagnésium ou l'éthylate de sodium est utilisé comme base et la réaction de couplage s'effectue sur le carboxylate correspondant.

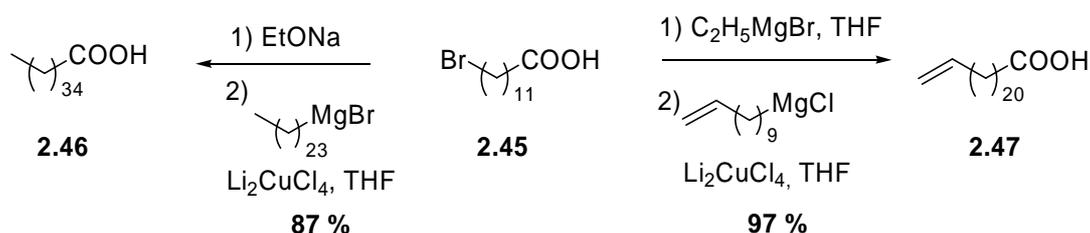


Schéma 42

Pour cette raison, nous avons envisagé de faire la réaction de couplage à partir de l'acide 12-bromododécanoïque qui peut lui aussi être obtenu à partir de la lactone **2.37** (Schéma 30).

L'ouverture de la lactone **2.37** par de l'acide bromhydrique à 48% dans l'eau en présence d'acide sulfurique concentré dans les conditions décrites par Klimentova et coll.¹²⁵ nous a permis d'isoler l'acide 12-bromododécanoïque **2.45** avec un rendement de 85 % (Schéma 43).

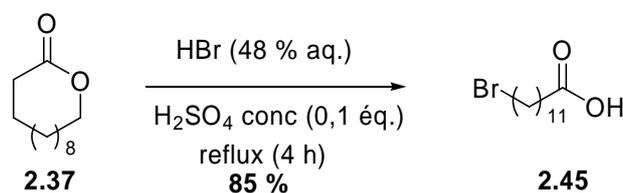


Schéma 43

¹²³ T. Rezanka, K. Singel, *Phytochemistry* **2006**, 67, 916-923.

¹²⁴ S. B. Mirviss, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1948-1951.

¹²⁵ J. Klimentova, P. Kosak, K. Vavrova, T. Holas, A. Hrabalek, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7681-7687.

Le bromoacide **2.45** en présence de 3 équivalents de bromure de tétradécylmagnésium et d'une quantité catalytique de Li_2CuCl_4 dans le THF n'a pas permis d'obtenir l'acide **2.48** attendu (Schéma 44).

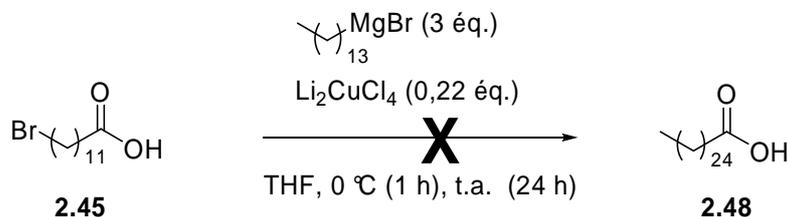


Schéma 44

Cette réaction a été également tentée sans succès sur le carboxylate de sodium du composé **2.45** préalablement préparé par réaction de l'acide avec le méthylate de sodium.

☛ voie 3

La troisième voie met en œuvre la même réaction de couplage utilisant un dérivé bromé ou un tosylate obtenus à partir du dodécane-1,12-diol.

La réaction entre le diol **2.49** et une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48 % au reflux du cyclohexane pendant 24 heures a conduit au 12-bromododécane-1-ol **2.50** avec un rendement de 82 % (Schéma 45).¹²⁶

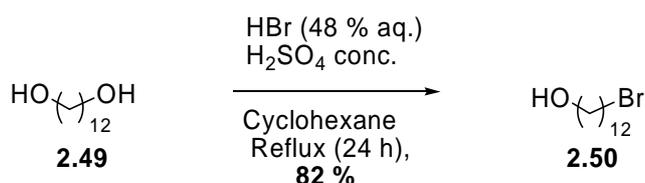


Schéma 45

D'après la littérature, la transformation d'un diol en dérivé monotosylé par le chlorure de tosyloxy en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane est possible.¹²⁷ Dans nos mains, la formation du composé monotosylé **2.51** n'a pas excédé 321% (Schéma 46).

¹²⁶ C. Girlanda-Junges, F. Keyling-Bilger, G. Schmitt, B. Luu, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7735-7748.

¹²⁷ S. Ballot, N. Noiret, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8811-8814.

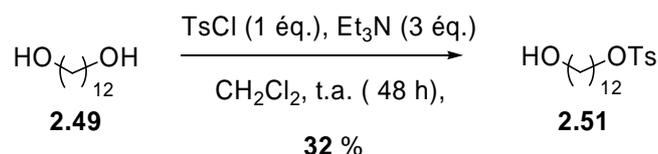


Schéma 46

Le couplage entre le 12-bromododécane-1-ol **2.50** avec le bromure de tétradécylmagnésium en présence de Li_2CuCl_4 a permis d'isoler l'hexacosane-1-ol **2.30c** avec un rendement de 85 % (Schéma 47). Lorsque le tosylate **2.51** est utilisé comme substrat, le rendement chute à 67 %.

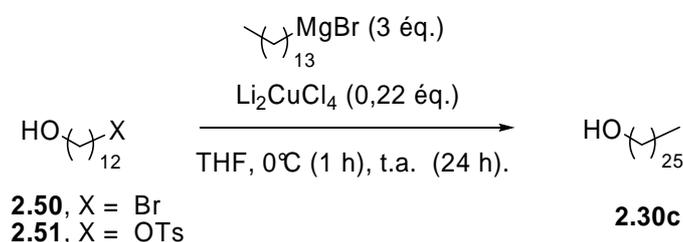


Schéma 47

Disposant de l'alcool **2.30c**, la réaction d'oxydation a été effectuée avec le PCC dans les mêmes conditions d'oxydation utilisées pour le tétradécane ; l'hexacosane **2.14c** a pu être isolé avec un rendement de 70 %.

c) Synthèse des diénophiles

La synthèse des diénophiles **2.52** a été réalisée en adaptant les conditions décrites par Hsung et coll.¹⁰⁸ et Thomson et coll.¹²⁸ en condensant les aldéhydes **2.14** et l'oxazolidinone **2.22** (Schéma 45). Nous avons remplacé le PPTS utilisé par Hsung ou l'APTS utilisé par Thompson par l'acide camphosulfonique. L'eau formée au cours de la réaction est éliminée au fur et à mesure de sa formation. Trois diénophiles azotés ont ainsi été préparés, et nous avons remarqué que l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée avait une influence notable sur la formation du diénophile. (Tableau 9).

¹²⁸ C. Aciro, S. G. Davies, A. C. Garner, Y. Ishii, M. S. Key, K. B. Ling, R. S. Prasad, P. M. Roberts, H. R. Solla, C. O. Steele, A. J. Russell, H. J. Sanganeer, E. D. Savory, A. D. Sminth, J. E. Thomson, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9320-9344.

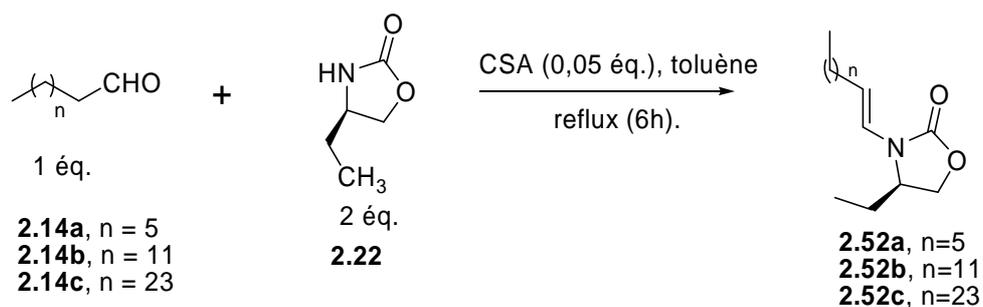


Schéma 48

Diénophile	n	E/Z	Rdt %
2.52a	5	96:4	97
2.52b	11	96:4	78
2.52c	23	98:2	89

Tableau 9

La stéréochimie et le ratio des doubles liaisons formées ont pu être déterminés par analyse des spectres RMN ^1H (Tableau 9). Des constantes de couplage de l'ordre de 14,7 Hz pour les signaux compris entre 6,4 et 6,6 ppm appartenant au composé majoritaire et des constantes de couplages de l'ordre de 8,8 Hz pour les signaux situés entre 5,8 et 6,0 ppm pour le composé minoritaire ont été observées pour les protons éthyléniques. Elles correspondent respectivement à des constantes $^3J_{trans}$ et $^3J_{cis}$ (Figure 42).

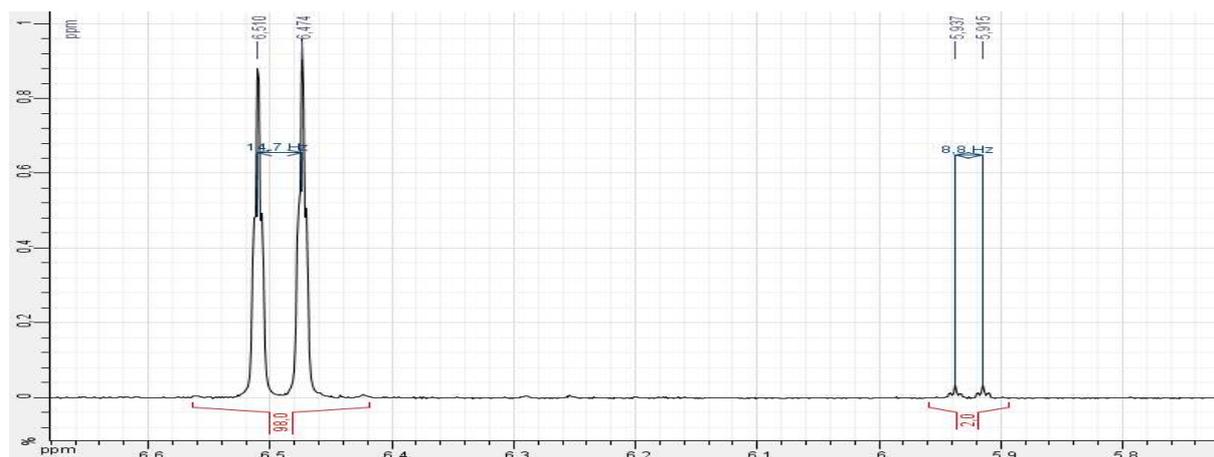


Figure 42 : signaux RMN ^1H des protons éthyléniques du diénophile **2.52c** (n=23), E/Z : 98:2

II-3. Synthèse de l'hétérodiène

Dujardin et coll.¹²⁹ ont mis au point la synthèse directe d'hétérodiènes par réaction entre un aldéhyde et le pyruvate de méthyle en présence de Cu(OTf)₂ dans le dichlorométhane, mais dans le cas d'aldéhydes aliphatiques aucune trace d'hétérodiène n'a été détecté (Schéma 49).

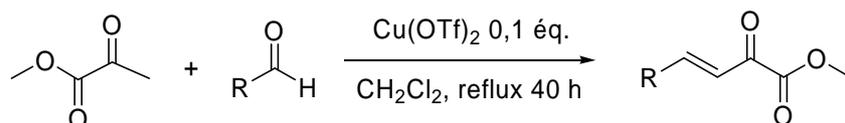


Schéma 49

La stratégie mettant en œuvre une réaction entre un éther d'énol silylé et un acétal comportant une longue chaîne alkyle a été envisagée (Schéma 50), l'hétérodiène ciblé pouvant être formé *via* une β -élimination.

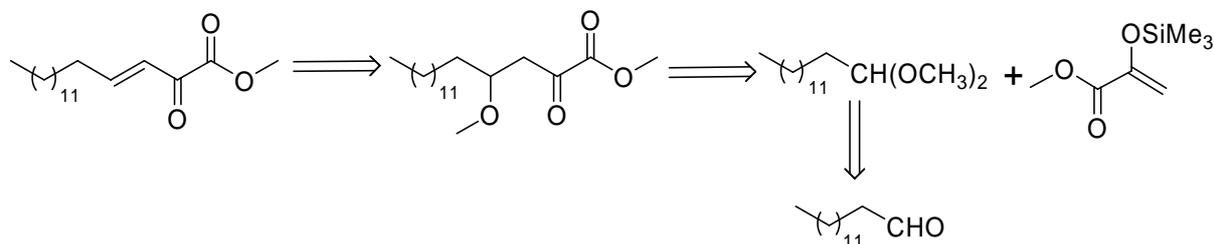


Schéma 50

L'éther d'énol silylé peut être obtenu par réaction entre le pyruvate de méthyle et le chlorure de triméthylsilyle. D'après la littérature, le choix du solvant a une influence sur la réaction^{130,131,132,133}. Cette réaction a été effectuée dans trois solvants différents (CH₂Cl₂, éther diéthylique et THF). Seul le THF nous a permis d'isoler l'éther d'énol silylé **2.54** avec un rendement de 95 % (Schéma 51).

¹²⁹ G. Dujardin, S. Leconte, A. Bénard, E. Brown, *Synlett* **2001**, 147-149.

¹³⁰ X. Creary, P. A. Inocencio, T. L. Underiner, R. Kostromin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1932-1938.

¹³¹ R. V. Hoffman, M. C. Johnson, J. F. Okonya, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2458-2465.

¹³² J. F. Okonya, M. C. Johnson, R. V. Hoffman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6409-6413.

¹³³ R. Betageri, Y. Zhang, R. M. Zindell, D. Kuzmich, T. M. Kirrane, J. Bentzien, M. Cardozo, A. J. Capolino, T. N. Fadra, R. M. Nelson, Z. Paw, D. T. Shih, C. K. Shih, L. Z. Jelaska, G. Nabozny, D. S. Thomson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4761-4769.

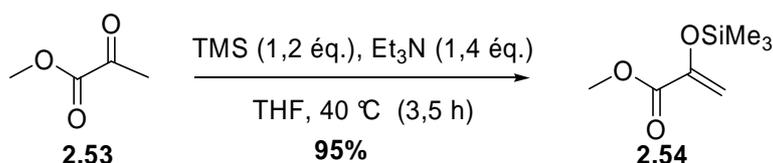


Schéma 51

L'acétal **2.15b** a, quant à lui, été préparé en modifiant la procédure décrite par Wiley et coll.¹³⁴ : l'acide 5-sulfosalicylique a été remplacé par l'acide camphosulfonique et de l'orthoformiate de méthyle a été rajouté. Ainsi l'acétal **2.15b**, a été isolé avec un rendement de 76 % (Schéma 52).

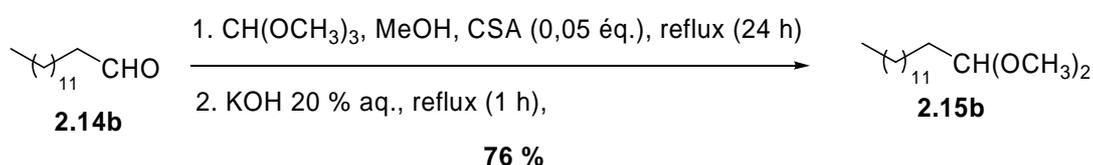


Schéma 52

La réaction entre l'acétal **2.15b** et l'éther d'énol silylé **2.54** a été envisagée en s'inspirant des travaux de Sugimura et coll.¹³⁵ En effet, cette équipe a effectué la réaction entre l'acétal **2.55** et l'éther d'énol silylé **2.54** en présence d'un acide de Lewis. Le meilleur rendement a été observé quand un équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est utilisé (Schéma 53 et Tableau 10).

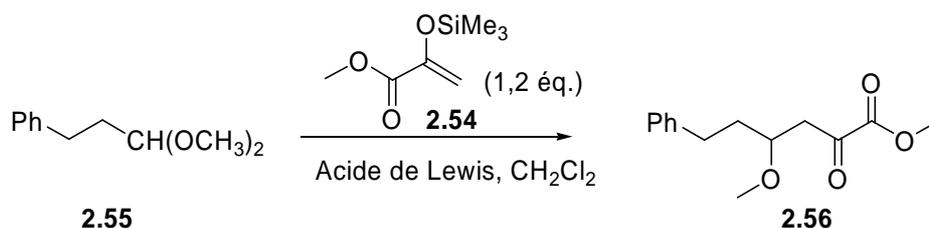


Schéma 53

¹³⁴ M. H. Marx, R. A. Wiley, D. G. Satchell, M. H. Maguire, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1319-1322.

¹³⁵ H. Sugimura, Y. Shigekawa, M. Uemasu, *Synlett* **1991**, 3, 153-154.

Entrée	Acide de Lewis	Eq.	Température	Rdt %
1	TiCl ₄	1	-78°C	10
2	SnCl ₄	1	-78°C	20
3	BF ₃ .Et ₂ O	1	-78°C → 0°C	86
4	MgBr ₂	1.5	0°C	Trace
5	Me ₃ SiOTf	0.05	-78°C → 0°C	43
6	TrClO ₄	0.05	-78°C → 0°C	40

Tableau 10

Appliquée à l'acétal **2.15b** avec BF₃.Et₂O comme acide de Lewis, cette réaction a donnée le composé **2.57** qui a été isolé avec un excellent rendement (Schéma 54).

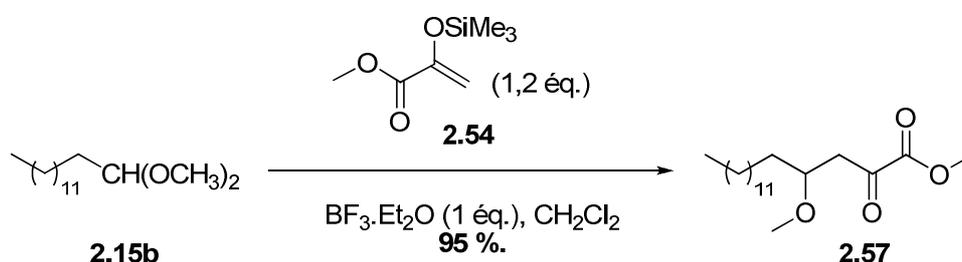


Schéma 54

Une simple élimination de méthanol par chauffage du composé **2.57** au reflux du toluène en présence de silice fourni après 1 h de réaction l'hétérodiène **2.58** avec un rendement de 99 % (Schéma 55). Il est à noter qu'un chauffage prolongé de 24 heures provoque la dégradation de ces composés en produits non identifiés.

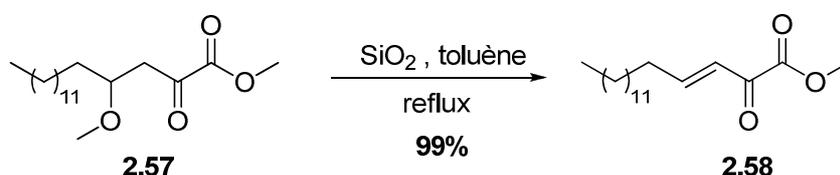


Schéma 55

L'analyse du spectre RMN ¹H présente une constante de couplage de 15,8 Hz pour les protons éthyléniques, ce qui est en accord avec une configuration *E* pour l'hétérodiène.

L'hétérodiène **2.58** a été obtenu en 3 étapes à partir du tétradécanal avec un rendement global de 73 %.

II-4. Hétérocycloaddition

Le laboratoire a acquis de l'expérience dans les réactions d'hétérocycloaddition à demande inverse. Les récents résultats obtenus¹⁰⁰ au niveau des sélectivités faciales en utilisant comme acide de Lewis soit l'Eu(fod)₃ soit SnCl₄ pour la réaction d'hétéro-Diels-Alder de *N*-vinyloxazolidinone β -substitués ont orienté notre choix par rapport à l'acide de Lewis à utiliser.

II.4.1. Etude de la réaction avec le diénophile 2.52a

Nous nous sommes focalisés sur la réaction d'hétéro-Diels-Alder entre le diénophile **2.52a** et l'hétérodiène **2.58** en présence de l'Eu(fod)₃ et de SnCl₄ afin de déterminer les sélectivités *endo/exo* et faciales.

Pour la réaction catalysée par l'Eu(fod)₃ (0.05 équ.), lorsqu'un équivalent d'hétérodiène a été utilisé, le cycloadduit majoritaire a été isolé avec un rendement de 51 %. Ce faible rendement est vraisemblablement lié à la dégradation de l'hétérodiène dans les conditions de la cycloaddition. En revanche, un rendement de 91 % est obtenu lorsque 2 équivalents d'hétérodiène sont utilisés (Schéma 56). L'adduit est obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères présentant la même configuration relative pour le cycle dihydropyranique (même multiciplité des signaux H₂, H₃, H₄ et H₅).

Lorsque la réaction d'hétérocycloaddition entre les deux partenaires est effectuée en présence de SnCl₄ (0,5 équivalent) à -78 °C dans le dichlorométhane, le cycloadduit majoritaire est formé avec un rendement de 46%.

Le faible rendement en produit pur **2.60a** peut être dû à la quantité non négligeable d'autres diastéréoisomères formés qui rendent la purification sur colonne de gel de silice très difficile. De plus, pour cette réaction se déroulant à basse température, il a été constaté que le milieu réactionnel n'était pas homogène ce qui ne permet pas le meilleur contact entre les différents réactifs. Lorsque le milieu réactionnel est deux fois moins concentré, la solution devient un peu plus homogène mais le cycloadduit majoritaire est isolé avec un rendement similaire. L'utilisation d'un équivalent de SnCl₄ ou le remplacement du dichlorométhane par le toluène améliore le rendement respectivement de 3 et 8%.

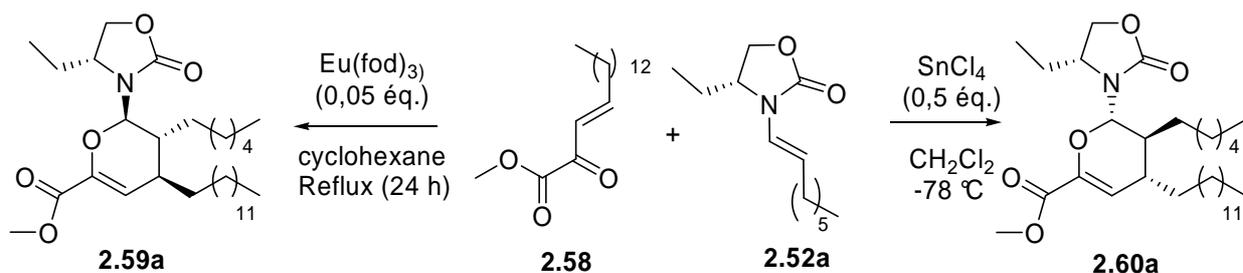


Schéma 56

II.4.2. Détermination de la stéréochimie des deux cycloadduits majoritaires

Comme cela a été démontré par des travaux antérieurs développés au sein du laboratoire, les cycloadditions avec ce type de diénophile conduisent à des cycloadduits résultant d'une approche « *endo* » et d'une approche faciale divergente selon l'acide de Lewis employé.¹⁰⁰ L'analyse du spectre RMN ^1H du produit brut montre que le proton éthylénique H_5 du produit majoritaire apparaît sous forme d'un doublet avec une constante de couplage $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 2,4 \text{ Hz}$, l'angle dièdre $\text{H}_5-\text{C}-\text{C}-\text{H}_4$ étant proche de 90° , caractéristique d'une position pseudo-axiale du proton H_4 ce qui est compatible avec les cycloadduits résultant d'une approche *endo*. Pour la réaction d'hétérocycloaddition catalysée par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$, le rapport *endo/exo* a été évalué à 97:3 (Figure 43). Pour celle avec SnCl_4 , la sélectivité « *endo/exo* » est plus faible et a été évaluée à 85:15 (Figure 44).

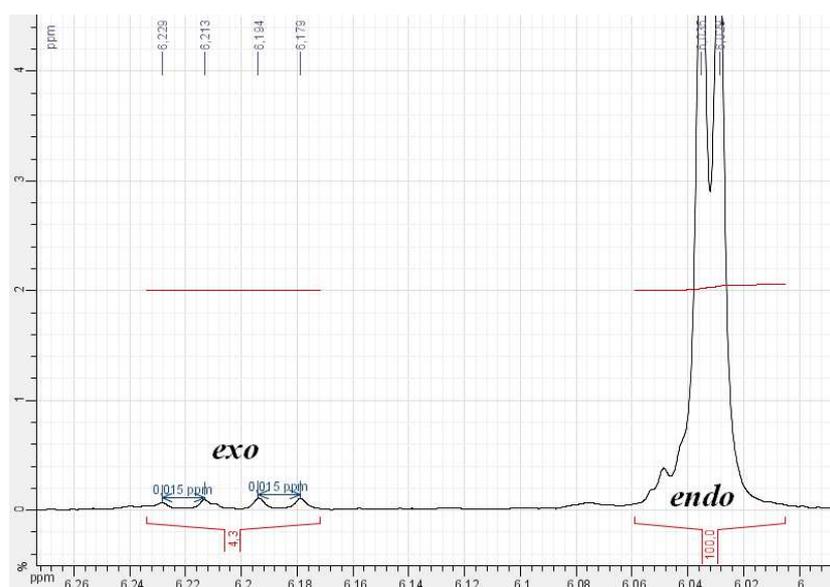


Figure 43. Signaux des protons H_5 des cycloadduits (réaction avec $\text{Eu}(\text{fod})_3$).

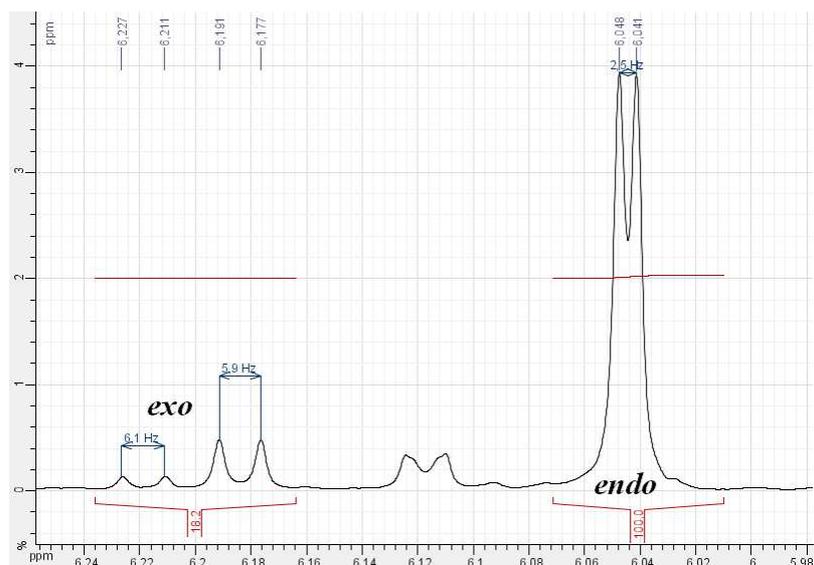


Figure 44. Signaux des protons H₅ des cycloadduits (réaction avec SnCl₄).

La stéréochimie des deux adduits résultant d'une approche *endo* a été confirmée à l'aide des données RMN et par des expériences NOE. Les deux adduits majoritaires ont fait apparaître une constante de couplage $^3J_{H_2-H_3} = 10,5 \text{ Hz}$ caractéristique de la relation *trans*-pseudo-diaxiales de ces protons. Ces résultats confirment que les deux adduits résultent d'une approche *endo*. Par ailleurs, la relation 1,3-pseudodiaxiale des protons H₄-H₂ a été confirmée par des expériences NOESY (Figure 45).

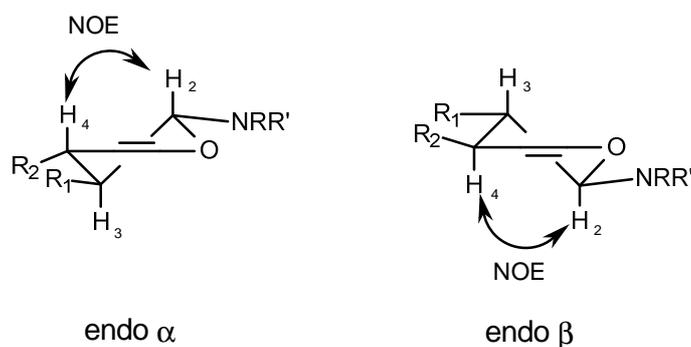


Figure 45

L'oxazolidinone en position pseudo-équatoriale a deux orientations privilégiées vis-à-vis du dihydropyrane plaçant le carbonyle dans le demi-plan supérieur ou inférieur du dihydropyrane (Figure 46).

Afin de déterminer pour chaque cas l'orientation privilégiée de l'oxazolidinone, ces structures ont été modélisées à l'aide de Gaussian¹³⁶ au niveau B3LYP/6-31G(d) sur un modèle ($R_1 = R_2 = \text{Me}$). Les énergies relatives de ces diastéréoisomères dans les deux conformations I et II sont présentées Figure 46. Les résultats font apparaître que si pour la forme *endo* α , les deux conformères coexistent, pour la forme *endo* β , le conformère II est privilégié.

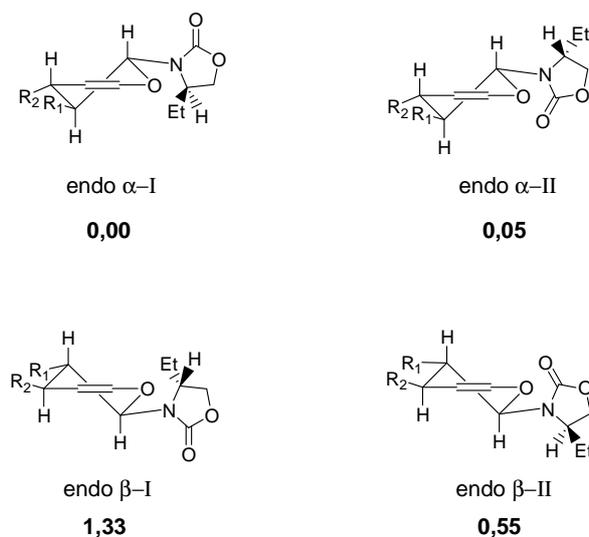


Figure 46 : Conformères des adduits *endo* α et *endo* β . Énergies relatives des conformères et diastéréoisomères en kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G (d).

Pour le conformère I de l'adduit *endo* α , la modélisation moléculaire montre la proximité des protons H_4' de l'oxazolidinone et H_3 du dihydropyrane (2,46 Å). Dans le cas du conformère II, la distance entre ces deux protons est de 4,53 Å. Pour l'adduit *endo* β , cet écart est respectivement de 3,06 Å et 3,93 Å pour les conformères I et II (Figure 7). Ces données montrent qu'un effet NOE plus important devrait être observé avec l'adduit *endo* α . Ceci est confirmé par l'analyse des spectres NOESY qui montrent la présence d'une tache de corrélation pour les protons H_4' et H_3 pour la réaction catalysée par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$, mais qui est

¹³⁶ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

inexistante pour le cycloadduit formé avec SnCl_4 . Cette observation permet de conclure que l'approche faciale majoritaire est α lorsque l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ est utilisé alors qu'elle est β avec SnCl_4 , ce qui est en accord avec les résultats précédemment décrits avec d'autres cycloadduits.¹⁰⁰

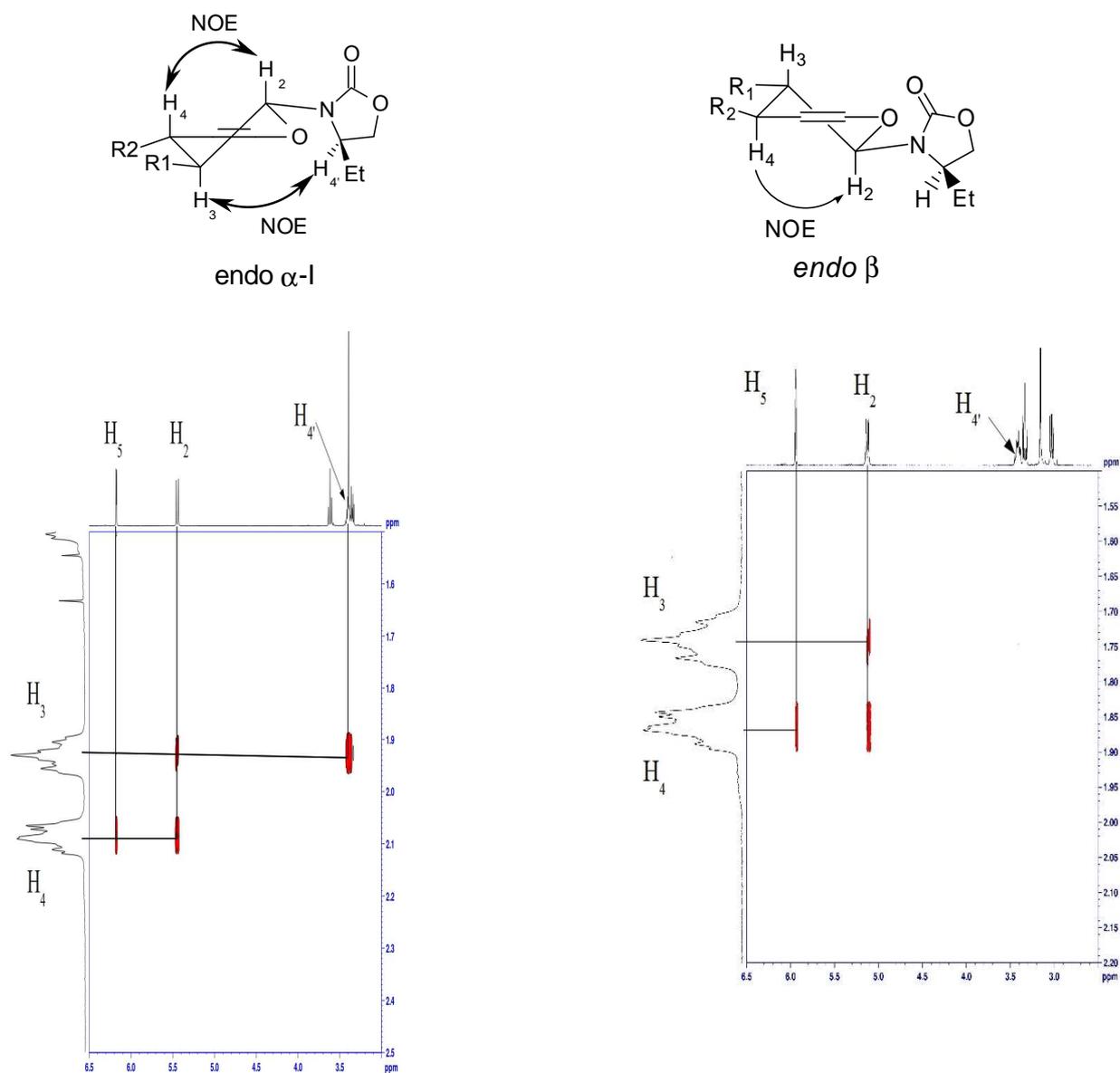


Figure 47. Analyse de l'expérience NOESY des cycloadduits *endo* α et *endo* β

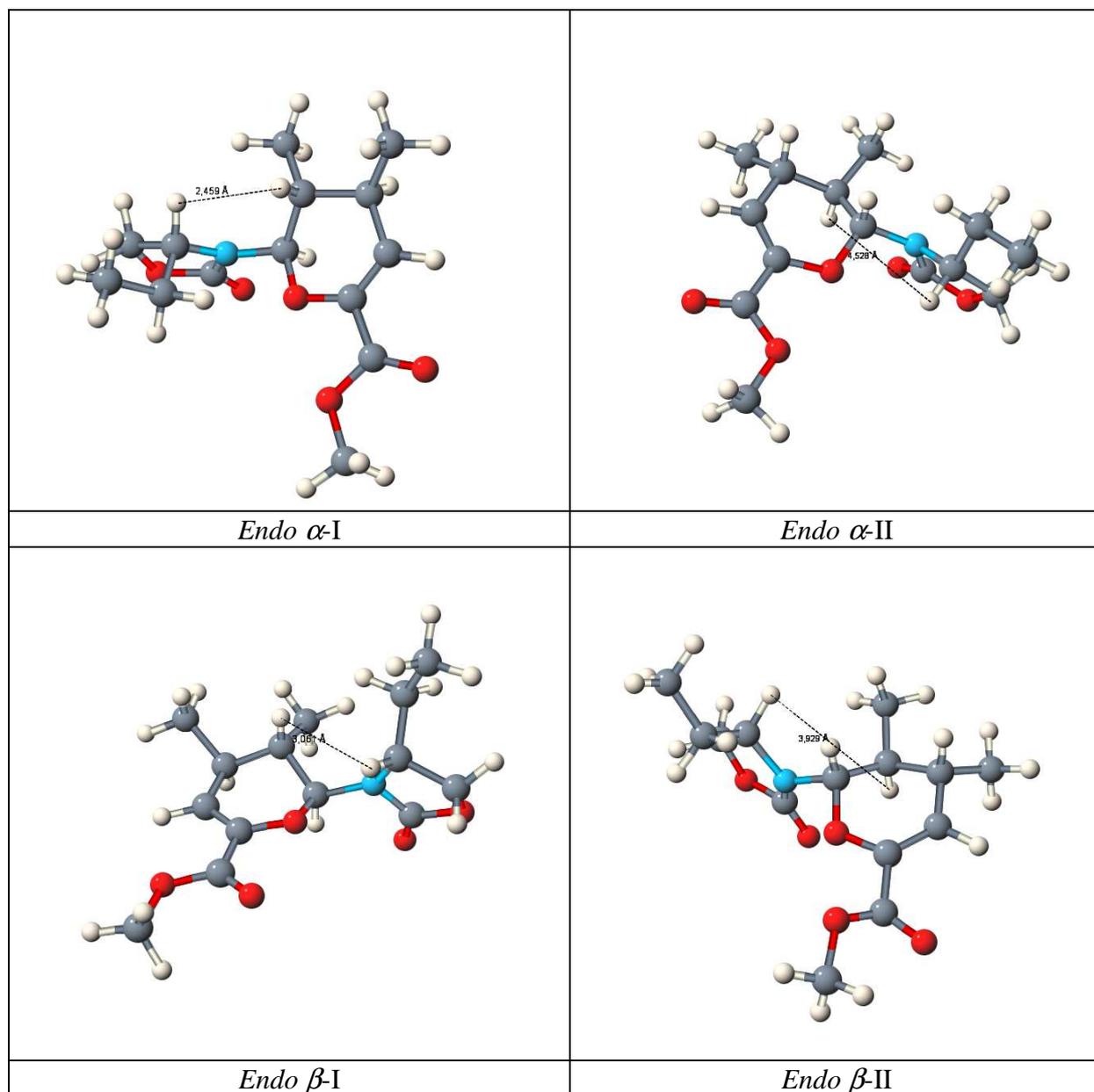


Figure 48. Conformères des adduits *endo α* et *endo β*

Le rapport *endo α/endo β* a été déterminé grâce au signal du H₂ du spectre RMN ¹H du produit brut de la réaction catalysée par l'Eu(fod)₃ et a été évalué à 96:4 (Figure 49). Il est à noter que lorsque la réaction est menée sur une plus grande échelle (40 mmol), la sélectivité faciale reste du même ordre (*endo α/endo β* : 93:7).

Pour la réaction utilisant SnCl₄, un rapport « *endo α/endo β* » a été évalué à 5:95 (Figure 50).

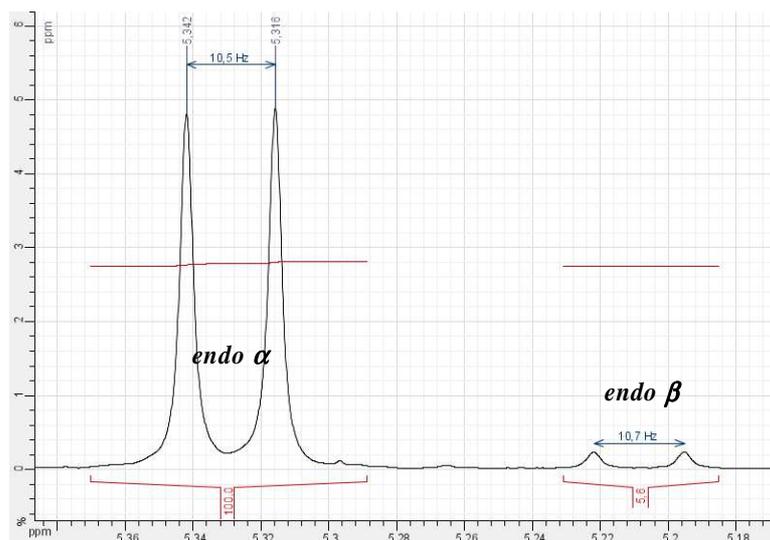


Figure 49. Signaux du H₂ du spectre RMN ¹H du produit brut issu de la cycloaddition avec Eu(fod)₃.

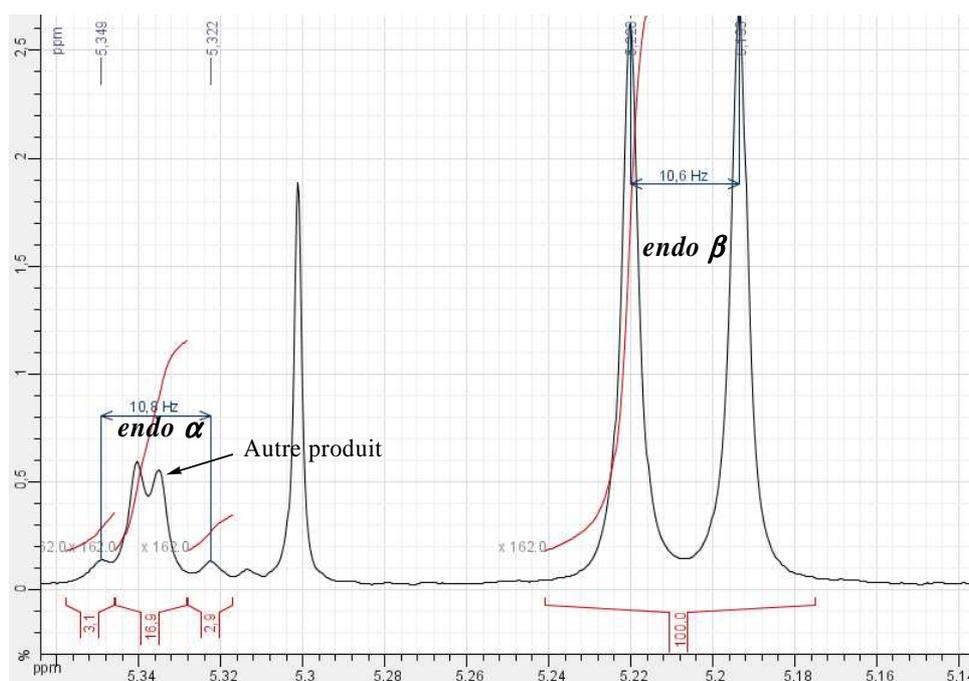


Figure 50. Signaux du H₂ du spectre RMN ¹H du produit brut issu de la cycloaddition avec SnCl₄.

II.4.3. Cycloadditions avec les autres diénophiles

D'autres réactions de cycloaddition utilisant les diénophiles **2.52b** et **2.52c** ont été effectuées avec l'Eu(fod)₃ dans les conditions précédentes (Schéma 57). Pour le diénophile **2.52b**, l'analyse du spectre RMN ¹H du produit brut montre également une sélectivité en faveur de l'approche *endo* (*endo/exo* : 96:4) et une bonne sélectivité faciale *endo alpha/endo beta* de

95:5 (Tableau 11, entrée 2). Après purification, le cycloadduit **2.59b** a été obtenu avec un rendement de 92 %. Dans le cas du diénophile **2.52c**, des sélectivités similaires sont observées : rapports *endo/exo* et *endo α/endo β* de 95:5 et 98:2 respectivement (Tableau 11, entrée 3). Le cycloadduit **2.59c** a été isolé avec un rendement de 94 % (Schéma 57).

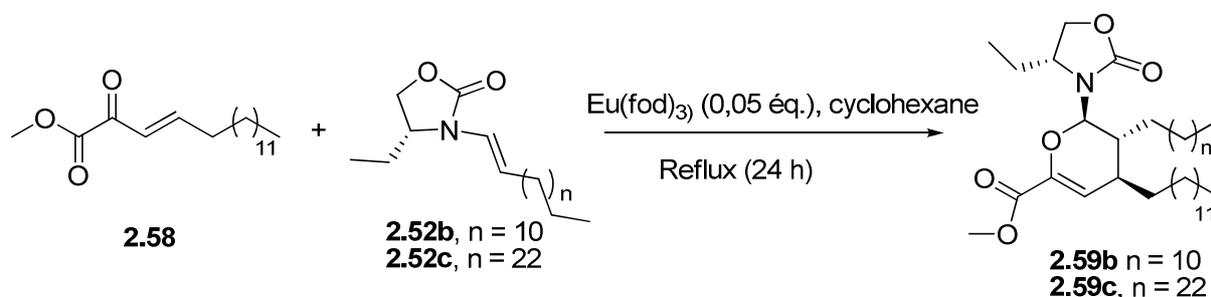


Schéma 57

Avec le diénophile **2.52b**, la réaction en présence de SnCl₄ conduit à des sélectivités *endo/exo* et faciales similaires à celles du diénophile **2.52a** (Tableau 11, entrée 5). Par contre, les sélectivités « *endo/exo* » et faciale chutent significativement quand le diénophile **2.52c** est employé (Tableau 11, entrée 6). Les rendements en produits **2.60b** et **2.60c** sont du même ordre que celui de **2.60a** (45 et 40 % respectivement).

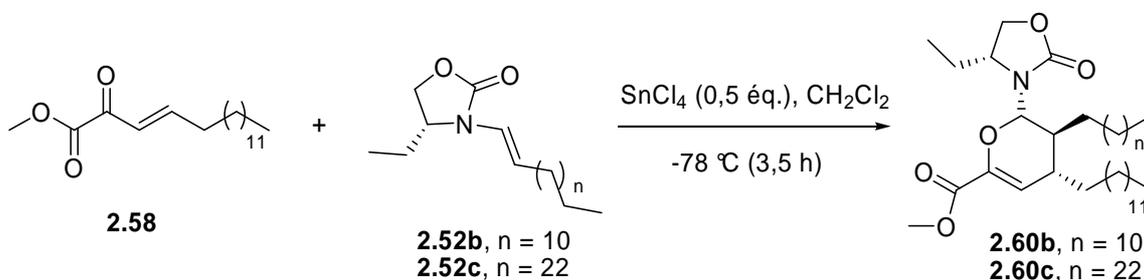


Schéma 58

Entrée	Diénoophile	Conditions	Rdt (%)	<i>Endo/exo</i>	<i>Endo α/endo β</i>
1	2.52a	Eu(fod) ₃ ^a	91	97:3	96:4 ^c
2	2.52b	Eu(fod) ₃ ^a	92	96:4	95:5
3	2.52c	Eu(fod) ₃ ^a	94	95:5	98:2
4	2.52a	SnCl ₄ ^b	46	85:15	5:95
5	2.52b	SnCl ₄ ^b	45	86:14	3:97
6	2.52c	SnCl ₄ ^b	40	75:25	10:90

^a cyclohexane, reflux. ^b CH₂Cl₂, - 78 °C. ^c 93:7 sur une échelle de 40 mmol.

Tableau 11

Chapitre III

Afin d'accéder aux analogues de céramides contraints, une suite d'aménagements fonctionnels des cycloadduits **2.59** et **2.60** munis des deux chaînes grasses a été envisagée. Il nous fallait réaliser la transformation de la double liaison du dihydropyrane et de l'ester en alcool afin de former le diol **A**, à éliminer l'auxiliaire chiral afin d'obtenir l'acétal **B** puis une lactone **C** précurseur du lactame **D**. Ce dernier intermédiaire clé permettra après couplage avec le galactose d'accéder aux analogues contraints du KRN 7000 (Schéma 59).

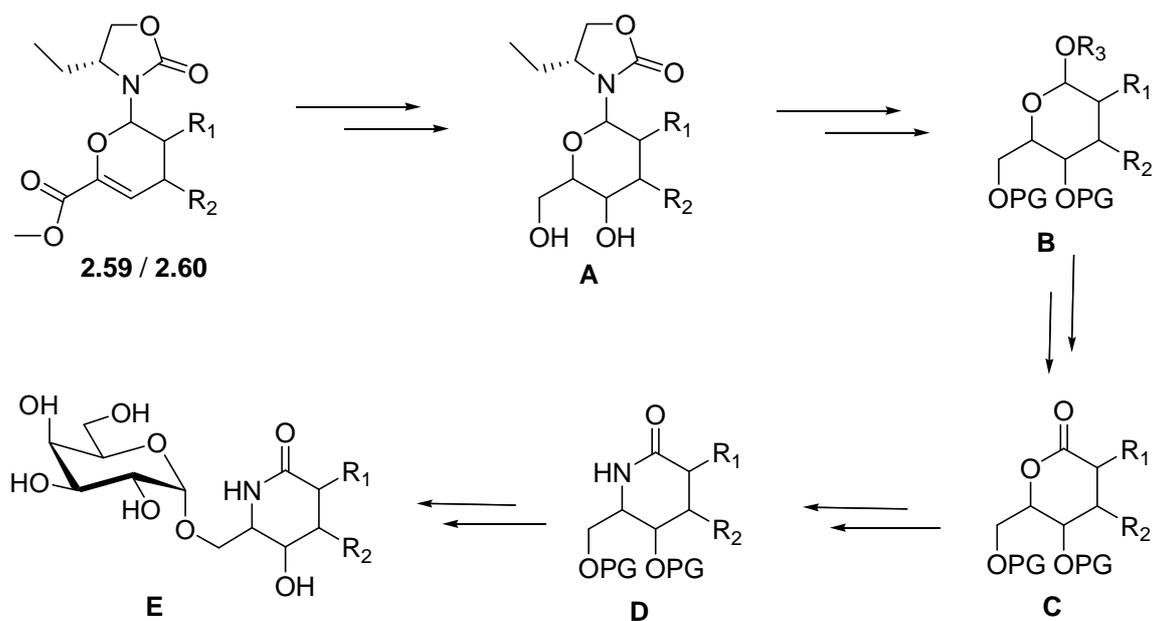


Schéma 59

I- Formation du diol

La transformation de la partie ester conjugué du système dihydropyranique des cycloadduits **2.59** et **2.60** en diol *via* la réduction de l'ester suivie d'une hydroboration/oxydation a déjà été décrite par différents groupes^{98,137}.

I-1. Réduction de la fonction ester des cycloadduits

La présence de l'oxazolidinone interdit l'usage habituel de LiAlH₄ seul qui transformerait non seulement l'ester mais aussi le carbamate cyclique en aminoalcool. La

¹³⁷ D. L. Boger, K. D. Robarge, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5793-5796. b) H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487-4497.

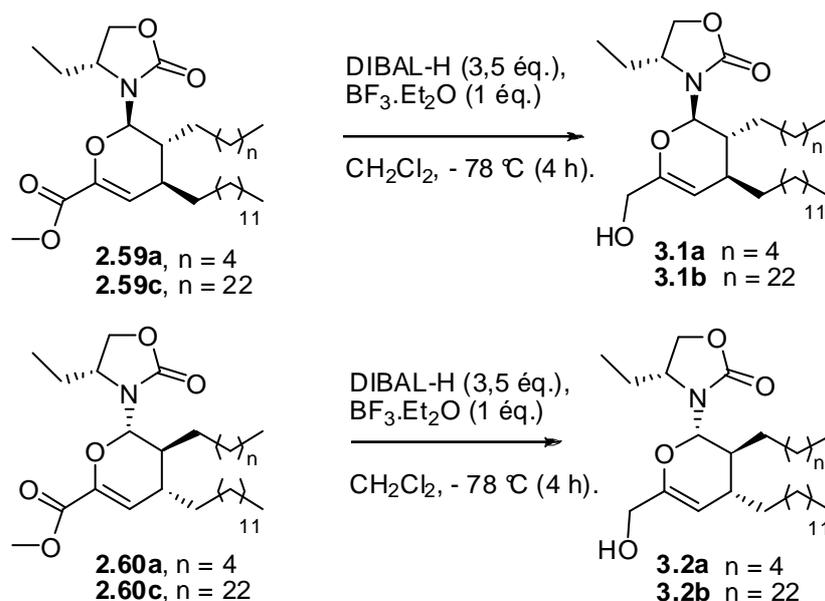


Schéma 61

Entrée	Produit	Rdt %
1	3.1a	60 ^a
2	3.2a	62
3	3.1b	50
4	3.2b	48

^a rendement de 35% en absence d'éthérate de trifluorure de bore

Tableau 12

I-2. Réaction d'hydroboration/oxydation

La seconde étape est une réaction d'hydroboration/oxydation utilisant un excès de complexe BH₃.Me₂S et l'oxyde de triéthylamine (TAO) comme oxydant. Les conditions drastiques habituelles d'oxydation, qui emploient un milieu basique fort NaOH 6M en présence de peroxyde d'hydrogène au reflux du THF, ne conviennent pas du fait, là encore, de la présence de la fonction carbamate. Par contre, les conditions réactionnelles mises au point par Kabalka et coll.¹³⁹ pour transformer des trialkylboranes en alcool à l'aide du TAO au reflux du THF avaient permis à Dujardin et coll.⁹⁹ de pratiquer cette modification en présence d'une oxazolidinone sans que celle-ci ne soit touchée. Le mécanisme de cette oxydation est indiqué sur le Schéma 62.

¹³⁹ G. W. Kabalka, H. C. Hedgecock Jr., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1776-1779.

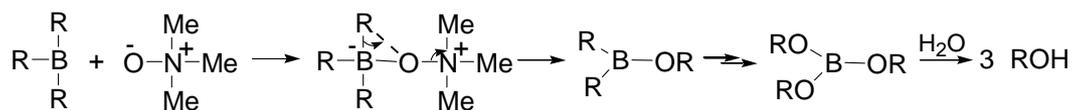


Schéma 62

Ainsi, par ce procédé, nous avons pu préparer les diols **3.3a** et **3.3b** issus des alcools allyliques **3.1** avec d'excellents rendements. La réaction non optimisée avec le monoalcool **3.2a** n'a donnée que 61 % de diol **3.4a** (Schéma 63, Tableau 13).

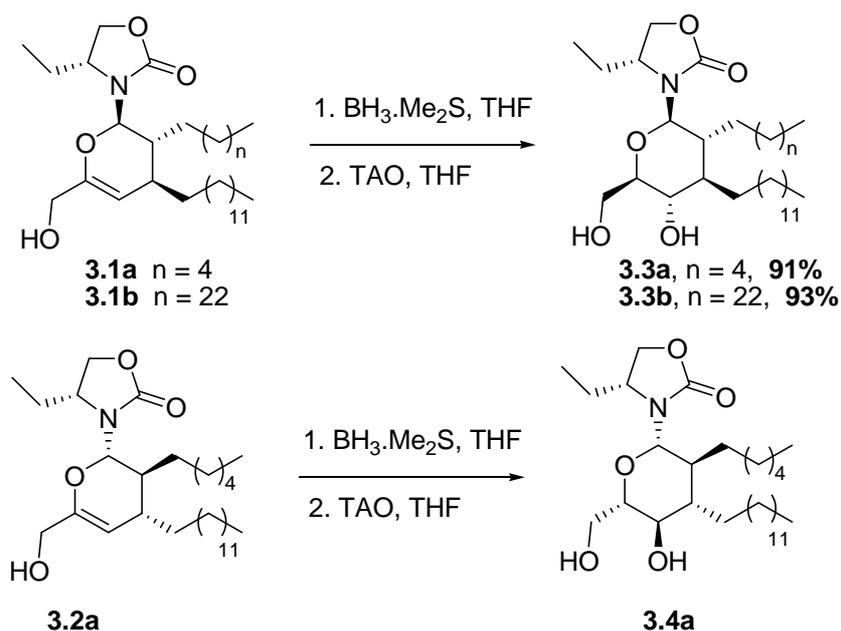


Schéma 63

Entrée	Produit	Rdt %
1	3.3a	91
2	3.4a	61
3	3.3b	93

Tableau 13

II- Formation de l'hémiacétal

La mise au point des aménagements fonctionnels ultérieurs a été réalisée à partir du diol **3.3a**

De prime abord, il nous semblait nécessaire de protéger les deux fonctions alcools avant d'envisager l'élimination de la copule chirale.

II-1. Protection du diol

En prévision du couplage glycosique ultérieur, il nous a paru nécessaire de protéger de manière orthogonale les deux fonctions alcools. Ainsi nous avons transformé sélectivement l'alcool primaire en pivalate puis l'alcool secondaire sous forme d'éther benzylique selon des méthodes tout à fait classiques (Schéma 64). Le pivalate **3.5** et le dérivé diprotégé **3.6** ont été isolés avec des rendements respectifs de 81 et 95 %.

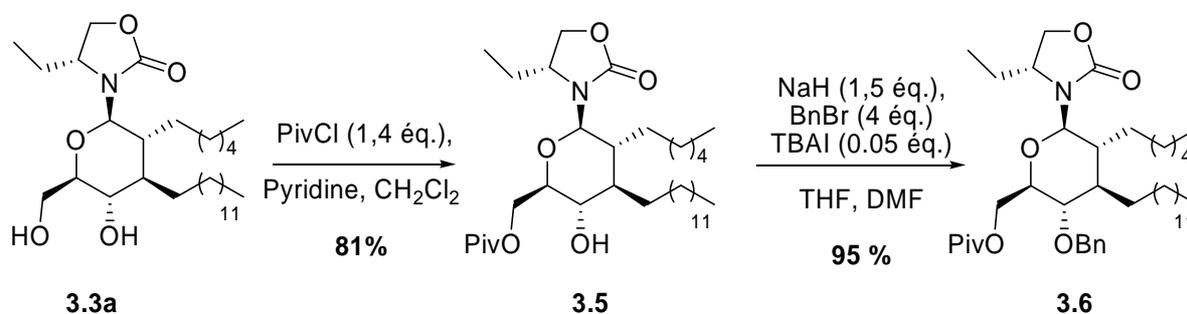


Schéma 64

A ce stade, il nous restait donc à réaliser la coupure de la liaison C-N de l'oxazolidinone en vue de former l'acétal **B** (Schéma 59).

II-2. Synthèse de l'acétal

Peu de méthodes permettant de rompre ce type de liaison existent. Les quelques exemples trouvés dans la littérature mettent en jeu des conditions acides au reflux du méthanol. Par exemple, Torii et coll. a transformé l'hémiaminal *N*-acétylé **3.7** en acétal **3.8** (Schéma 65).¹⁴⁰ Gaul et Seebach a effectué ce même type de réaction sur l'oxazolidinone **3.9** (Schéma 66)¹⁴¹.

¹⁴⁰ S. Torii, T. Inokuchi, M. Kubota, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4157-4160.

¹⁴¹ C. Gaul, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 772-787.

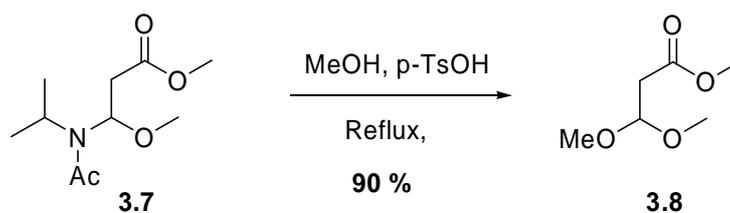


Schéma 65

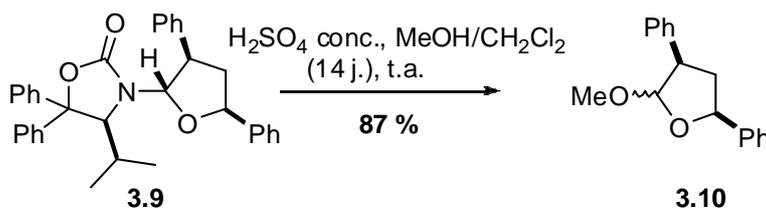


Schéma 66

L'utilisation des conditions de Gaul et Seebach¹⁴¹ avec le composé **3.6** n'a pas conduit à l'acétal attendu. En effet, l'analyse du spectre RMN du proton réalisée après sept jours de réaction n'a pas montré de signaux caractéristiques du groupe méthoxy qui d'après les tables de RMN ¹H se situent dans la zone de 3,2 à 4,0 ppm. Cependant, aux côtés du substrat **3.6** un composé correspondant à l'hydrolyse du pivalate est formé avec un ratio de 52:48 pour les composés **3.6/3.12**, ratio établi par un dosage *via* le spectre RMN ¹H du mélange réactionnel à l'aide des signaux à 4,65 ppm pour le composé **3.12** et à 4,96-5,04 ppm pour le mélange (Schéma 67).

Nous avons alors testé d'autres conditions acides. Que ce soit en présence d'acide *para*-toluènesulfonique ou d'acide chlorhydrique, l'alcool **3.12** a été formé. Dans le premier cas, la présence d'autres composés ne permet pas son dosage alors que dans le second, un ratio de 80:20 (**3.6/3.12**) est observé.

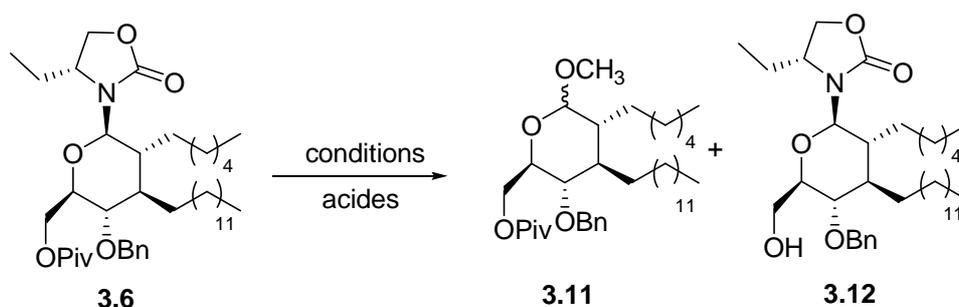


Schéma 67

Une dernière réaction testée emploie le chlorure d'acétyl (30 équivalents) dans le méthanol, qui génère *in situ* de l'acide chlorhydrique. Nous avons pu observer deux signaux, l'un à 3,32 et l'autre à 3,34 ppm nous indiquant très vraisemblablement la formation de dérivés méthoxylés. Ils sont accompagnés de nombreux produits, ce qui n'a pas rendu cette expérience exploitable.

Parallèlement, nous avons essayé de former directement le lactol **3.13** en utilisant le dérivé diprotégé **3.6** en milieu acide chlorhydrique 5N au reflux du THF ou de l'acétonitrile (Schéma 68). Dans ces deux cas, le dérivé **3.6** reste inchangé. Dans les deux cas, le composé **3.6** ne conduit pas au lactol **3.13** mais seul des traces de composé **3.12** sont observés.

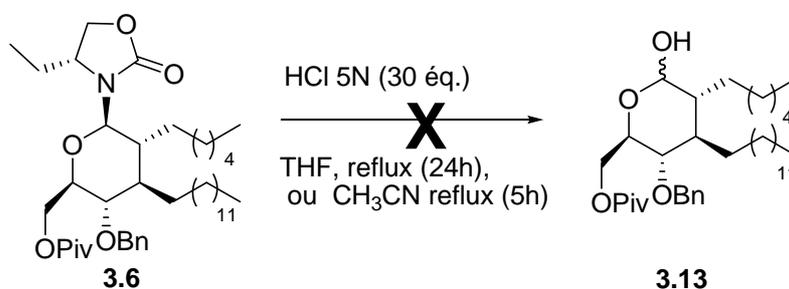


Schéma 68

Le traitement du composé **3.6** avec une solution aqueuse d'acide sulfurique à 20% en présence de silice n'a pas permis non plus d'isoler le lactol **3.13** (Schéma 69). Cependant, aux côtés du substrat **3.6**, un sous-produit a été isolé avec un rendement de 20%. L'analyse du spectre RMN ¹H montre que les signaux correspondants d'une part à l'oxazolidinone et d'autre part aux groupes pivalate et benzyle ont disparu. De plus, il a été observé la présence d'un proton à 5 ppm, porté par un carbone dont le déplacement chimique est de 104,7 ppm, différent du H₂ du composé **3.6**.

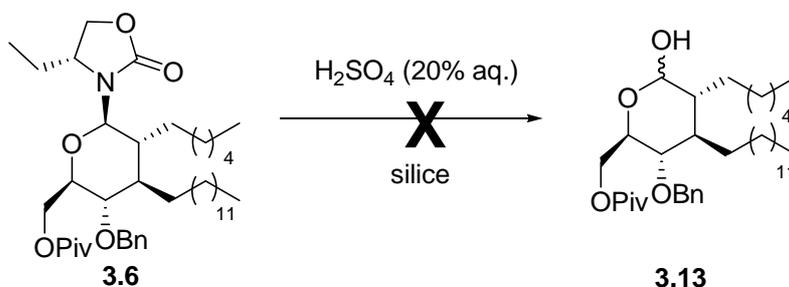


Schéma 69

Toutes ces données nous laissent supposer que le produit **A** a été formé par réaction intramoléculaire de l'oxygène de l'éther benzylique sur l'ion oxonium intermédiaire (Schéma 70). Ce dernier pourrait dans les conditions de la réaction évoluer vers un bicyclic de structure **B** ou **C**. L'analyse des expériences RMN 2D semble être en accord avec une structure bicyclique. L'analyse du spectre de masse indique un pic de masse correspondant à l'un des deux composés supposés.

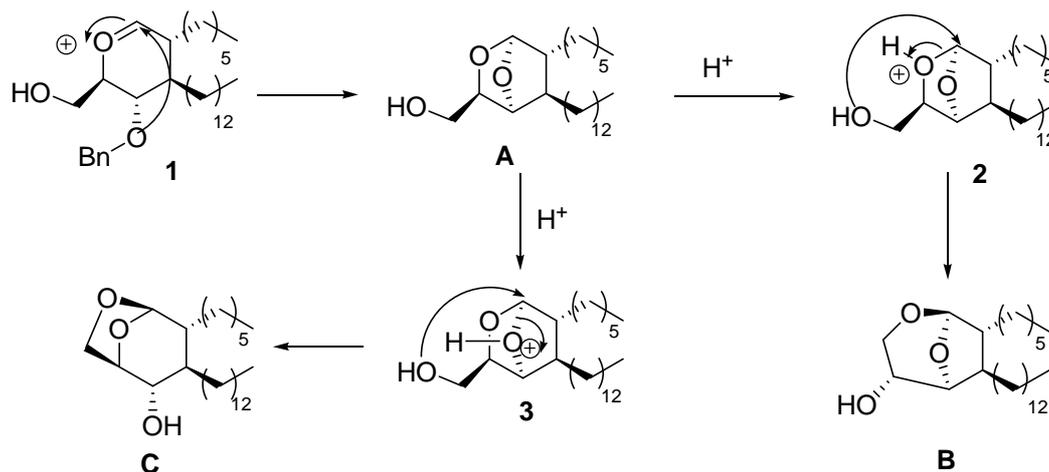


Schéma 70

Afin d'effectuer une corrélation entre les données RMN et la structure du composé les deux bicyclics probables ont été modélisés à l'aide de MOPAC¹⁴² en utilisant PM6¹⁴³ comme méthode semi-empirique.

Les données RMN ne sont pas en accord avec la structure **A**, notamment l'angle dièdre H₂-C₂-C₃-H₃ qui devrait conduire à un couplage H₂-H₃ n'est pas observé. De plus, on observe un couplage entre les protons H₄ et H₅, ce qui est en désaccord avec l'angle dièdre calculé (85,4°) (Tableau 15, entrée 3).

La structure **B** a été confirmée par les données RMN. L'analyse HMBC met en évidence une relation entre les protons et carbones H₂ et C₇ d'une part et H₂ et C₅ d'autre part (Figure 51) et une tache de corrélation lors de l'analyse HSQC entre le proton H₅ et le carbone C₅ permettant de repérer le proton H₅. De plus, des taches de corrélations COSY et NOESY entre les protons H₄ et H₅ ont été observées. Par ailleurs, l'absence de couplage entre les protons H₂ et H₃ est dû à l'angle dièdre de 98,5° (Tableau 15, entrée 1).

¹⁴² MOPAC2009, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Version 10.019L

¹⁴³ J. J. P. Stewart, *J. Mol. Mod.* **2007**, *13*, 1173-1213.

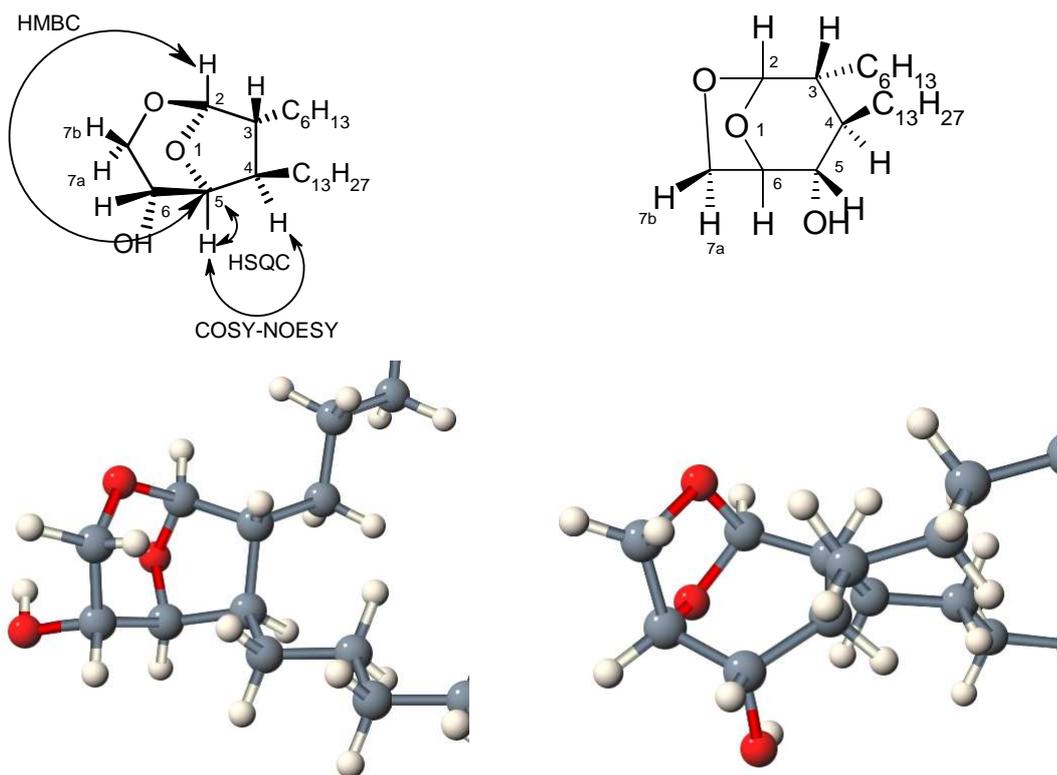


Figure 51

Entrée	Distances (Å)		Distance
	Composé B	Composé C	
1	2,9	2,62	H ₂ -H ₃
2	3,02	2,74	H ₃ -H ₄
3	2,4	2,68	H ₄ -H ₅
4	2,64	2,62	H ₅ -H ₆
5	2,85	2,69	H ₅ -OH
6	2,72	2,5	H ₆ -H _{7a}
7	2,47	2,94	H ₆ -H _{7b}
8	2,38	3,86	H ^{7b} -H ³
9	4,04	2,68	H _{7b} -H ₅
10	3,81	-	H _{7b} -H ₂

Tableau 14

Entrée	Angles dièdre (°)		Liaisons
	Composé B	Composé C	
1	98,5	65,3	H ₂ -C ₂ -C ₃ -H ₃
2	-133,1	-94,8	H ₃ -C ₃ -C ₄ -H ₄
3	28,2	85,4	H ₄ -C ₄ -C ₅ -H ₅
4	28,2	-65,2	H ₅ -C ₅ -C ₆ -H ₆
5	-82	-26,4	H ₆ -C ₆ -C ₇ -H _{7a}
6	41,6	103	H ₆ -C ₆ -C ₇ -H _{7b}

Tableau 15

Après de nombreux essais infructueux, c'est finalement l'utilisation du chlorure d'acétyle au reflux du méthanol qui a permis de couper la copule chirale du diol **3.3a**, conduisant à l'obtention du produit **3.14** attendu avec un rendement de 68 % (Schéma 71).

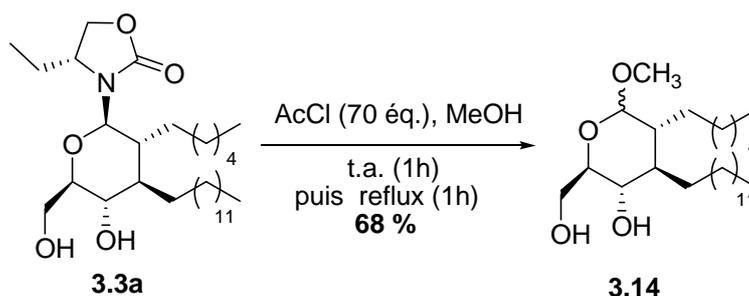


Schéma 71

Il faut toutefois noter qu'avec cette réaction, il n'est pas rare d'observer aux côtés de l'acétal **3.14**, un dérivé monoacétylé qui pourrait provenir d'une transestérification d'une des fonctions alcool. Celui-ci, formé en plus ou moins grande quantité peut redonner de façon quantitative l'acétal **3.14** par un traitement basique au méthylate de sodium dans le méthanol.

III- Synthèse de la lactone

A ce stade, deux possibilités s'offraient à nous pour obtenir la lactone **C** (Schéma 59) soit *via* une oxydation directe de l'acétal, soit par oxydation du lactol formé à partir de l'acétal.

III- 1. Oxydation directe de l'acétal

Grieco et coll.¹⁴⁴ avaient montré qu'il était possible d'obtenir une lactone à partir d'un acétal en utilisant le *m*-CPBA en présence d'une quantité catalytique de BF₃.Et₂O (Tableau 16). Cette méthode tolère également la présence d'hydroxyles libres (Tableau 16, entrées 2 et 3).

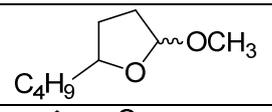
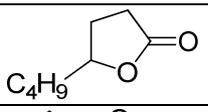
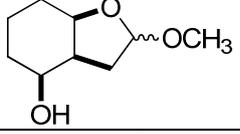
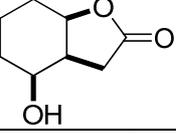
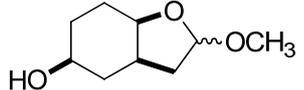
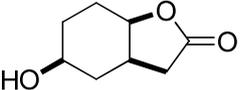
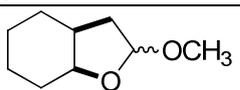
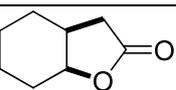
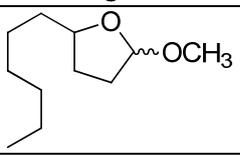
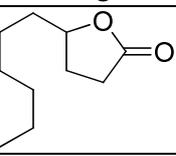
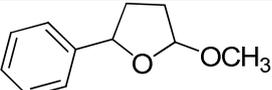
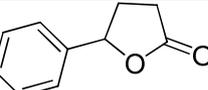
Entrée	Acétal	Lactone	Rdt %
1			94
2			83
3			86
4			96
5			92
6			82

Tableau 16

Ces conditions ont également été utilisées sur des substrats hautement fonctionnalisés comme par exemple l'intermédiaire **3.15** pour la synthèse du Goniofupyrone¹⁴⁵ (Schéma 72) avec cette fois des quantités non catalytiques d'acide de Lewis. Les fonctions alcool et éther benzyle ne subissent aucune transformation dans ces conditions.

¹⁴⁴ P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5, 419-420.

¹⁴⁵ A. Favre, F. Carreaux, M. Deligny, B. Carboni, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4900-4907.

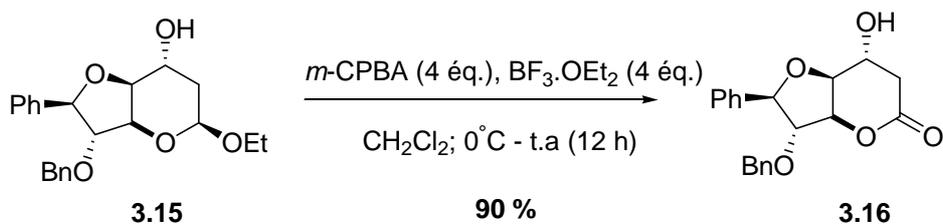


Schéma 72

Le mécanisme de cette réaction a été proposé par Grieco et coll.¹⁴⁴ (Schéma 73) ; l'acide de Lewis permet d'obtenir l'intermédiaire oxonium sur lequel s'additionne le *m*-CPBA. Le prester ainsi formé se réarrange en lactone en libérant l'acide *m*-chlorobenzoïque.

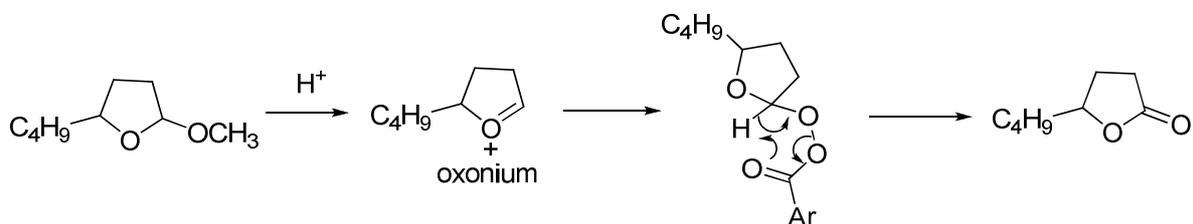


Schéma 73

Avant de procéder à l'oxydation de l'acétal en lactone nous avons préféré protéger les deux fonctions alcool en éthers benzylés à l'aide de bromure de benzyle en présence de TBAI et de NaH dans un mélange THF/DMF. Un excellent rendement en dérivé **3.17** a été obtenu (Schéma 74).

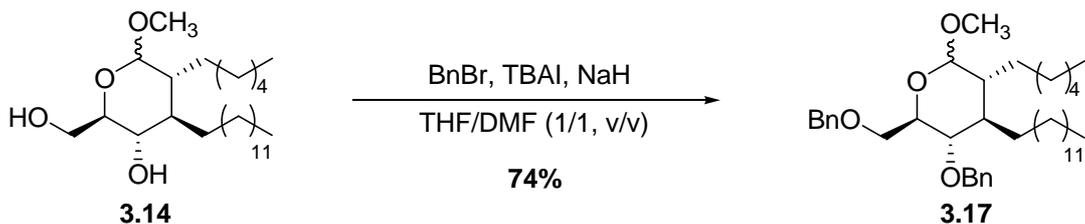


Schéma 74

Lorsque nous avons utilisé un protocole modifié de Grieco et coll.¹⁴⁴ Avec l'acétal dibenzylé **3.17**, aucune réaction n'a été observée (Schéma 75).

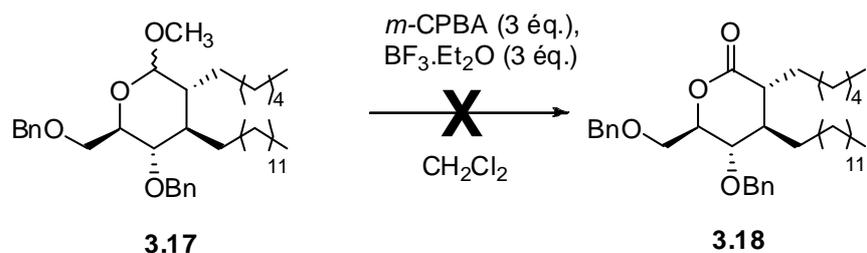


Schéma 75

D'autres conditions d'oxydation d'acétals utilisant le trioxyde de chrome ont été décrites. Cette oxydation a permis à Malanga et coll.¹⁴⁶ d'isoler la lactone **3.20** à partir de l'acétal **3.19** (Schéma 76).

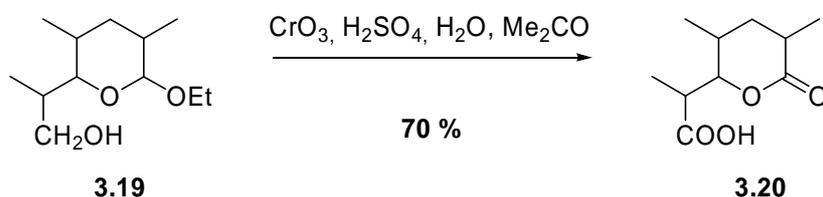


Schéma 76

Dans ces conditions, les alcools sont connus pour donner des acides et les éthers benzyliques des benzoates. Afin de nous affranchir de ces réactions parasites, nous avons réalisé l'oxydation avec le dérivé diacétylé **3.21**, formé en employant des conditions usuelles avec un bon rendement. Malheureusement, là encore la réaction s'est révélée infructueuse (Schéma 77).

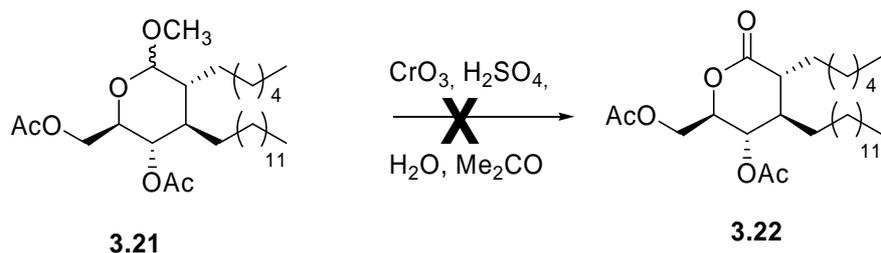


Schéma 77

Finalement, que ce soit avec le *m*-CPBA combiné au $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou avec le trioxyde de chrome, l'acétal n'a subi aucune modification.

¹⁴⁶ C. Malanga, R. Menicagli, M. Dell'Innocenti, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 239-240.

Face à ces échecs, nous avons envisagé une voie moins directe mettant en œuvre un lactol intermédiaire pour la formation de la lactone désirée.

III-2. Formation de la lactone *via* une oxydation du lactol

III-2.1. Synthèse du lactol

Dans les conditions décrites par Tachibana et coll.¹⁴⁷ (Schéma 78, Tableau 17, entrée 1) qui consistent à hydrolyser l'acétal cyclique en hémiacétal par un mélange d'acide acétique à 80% et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, le tout chauffé à 60°C, l'hémiacétal **3.23** sous ses deux formes anomériques n'a été formé qu'avec un rendement de 50%. Le remplacement de l'acide chlorhydrique 1N par de l'acide sulfurique 3N, donne un rendement similaire après 24 heures (Tableau 17, entrée 2).

La présence des longues chaînes carbonées rend le substrat peu soluble dans ce mélange d'acides. Pour pallier à ce problème de solubilité, le solvant mis en jeu a été remplacé.

Avec de l'acide chlorhydrique 1N dans le THF, seules des traces de produit **3.23** sont visibles sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel (entrée 3)

Toujours à 60°C, mais après 5 heures de réaction avec de l'acide chlorhydrique 3N dans l'acétone, 60% de composé **3.23** est formé et ce n'est qu'en remplaçant HCl 3N par de l'acide sulfurique 15% dans l'eau que le lactol **3.23** est formé avec un meilleur rendement (respectivement entrées 4 et 5).

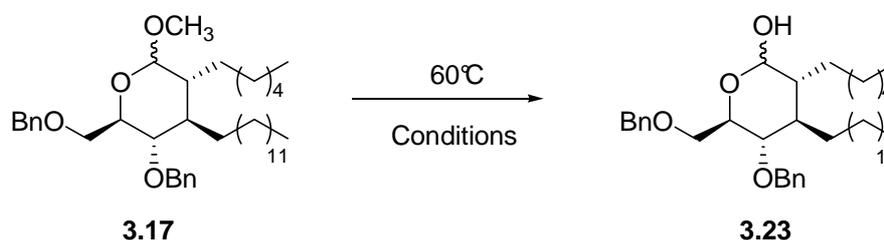


Schéma 78

¹⁴⁷ M. Sasaki, M. Ishikawa, H. Fuwa, K. Tachibana, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1889-1911.

Entrée	Réactif	Temps (h)	Rdt %
1	HCl 1N/ AcOH 80%	60	50
2	H ₂ SO ₄ 3 N/ AcOH	24	45
3	HCl 1N/THF	24	traces
4	HCl 3N/ Me ₂ CO	5	60
5	H ₂ SO ₄ 15%/ Me ₂ CO	5	76

Tableau 17

Il est à noter que pour toutes ces réactions, un produit secondaire dont la structure n'a pas été déterminée est présent.

III-2.2. Oxydation du lactol

Le lactol **3.23** a pu ensuite être oxydé en lactone **3.18**. Dans un premier temps, le PCC en présence de tamis moléculaire 4 Å dans le dichlorométhane a permis d'isoler la lactone **3.18** avec un rendement de 62 % (Schéma 79, Tableau 18, entrée 1).

Des réactifs un peu moins toxiques tels un mélange de TPAP et de NMO comme co-oxydant ont également été utilisés. Dans ce cas la lactone **3.18** a pu être obtenue avec un rendement de 76 % (Tableau 18, entrée 2). Il est à noter que le rendement de cette réaction dépend de la qualité du TPAP et du tamis moléculaire.

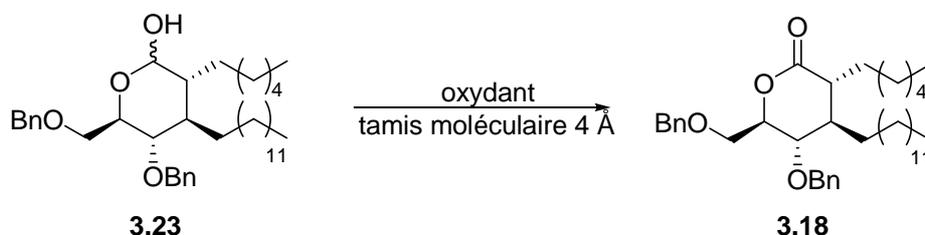


Schéma 79

entrée	Réactifs (éq.)	Rdt %
1	PCC (2,5 éq.)	62
2	NMO (2,5 éq.), TPAP (0,05 éq.)	76

Tableau 18

Au vu des résultats biologiques obtenus par Mori et coll. et Haudrechy et coll. avec des analogues de galactosylcéramides pour lesquels la fonction amide du céramide a été remplacé

par une fonction ester (chapitre 1),^{80,81} il nous semblait indispensable d'évaluer également la capacité des lactones couplées au galactose ou non à activer les cellules NKTi. Pour cela, la déprotection des hydroxyles a été effectuée par hydrogénolyse (Schéma 80) et l'analogue contraint oxygéné **3.24** a été isolé avec un rendement non optimisé de 41 %.

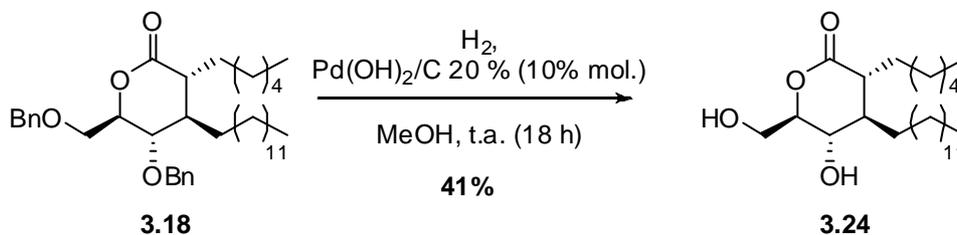


Schéma 80

IV- Formation du lactame

Deux possibilités s'offraient à nous pour transformer les lactones en lactames : soit d'utiliser une voie directe soit une voie multi-étape. Cette étude a été réalisée sur la lactone **3.18**.

IV-1. Méthodes directes

Nous nous sommes inspirés des travaux de Rajanikanthe et Seshadri¹⁴⁸ qui ont montré qu'il était possible de condenser de l'ammoniaque dans du dioxane, pour obtenir à partir de la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone **3.25**, le lactame correspondant **3.26** avec un rendement de 50 % avec rétention de la configuration du carbone 5 (Schéma 81, voie a).

¹⁴⁸ B. Rajanikanthe, R. Seshadri, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 755-758.

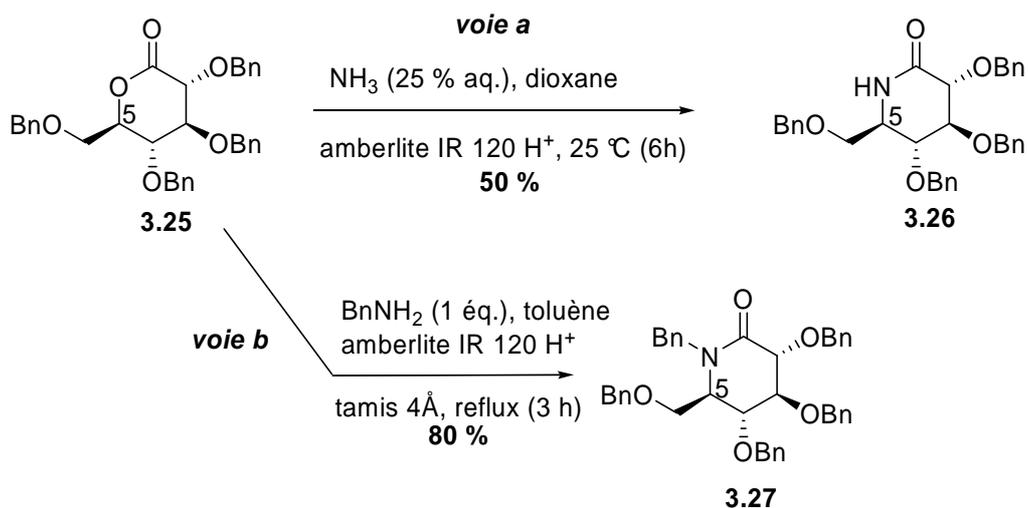


Schéma 81

Ces mêmes auteurs ont montré qu'il était possible d'améliorer les rendements en remplaçant l'ammoniac par de la benzylamine en solution dans le toluène en présence de tamis moléculaire (Schéma 81, voie b).

En vue d'obtenir le lactame **3.28**, c'est la première méthode que nous avons mise en œuvre, mais malheureusement sans succès (Schéma 82). Cet échec est très certainement dû au fait que la lactone **3.18** comportant de longues chaînes alkyles, est trop insoluble dans le milieu réactionnel (dioxane/eau/NH₃) pour pouvoir réagir.

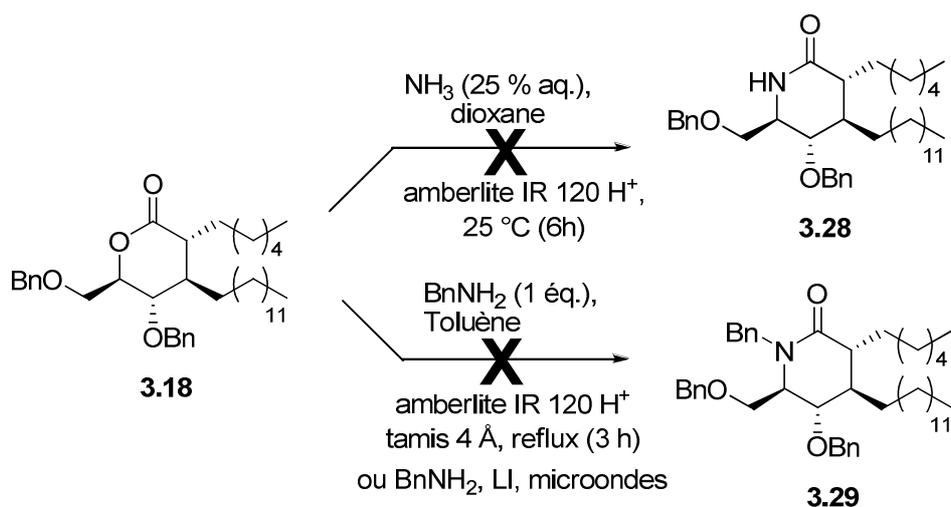


Schéma 82

En 2008, Orrling et coll.¹⁴⁹ ont réalisé des condensations d'amines primaires sur des lactones en milieu très polaire constitué d'un liquide ionique seul ou en mélange avec du 1,4-dioxane. Les liquides ioniques utilisés sont le tétrafluoroborate ou l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-imidazolium ([bmim]BF₄, [bmim]PF₆). Les mélanges réactionnels sont chauffés à 220 °C et irradiés à l'aide de microondes pendant 35 minutes. Les rendements en lactame correspondant varient de 19 à 99 %, Cependant, en l'absence de liquide ionique, seul l'intermédiaire linéaire **3.29** de type hydroxyamide est formé préférentiellement lorsque l'on opère à 150 °C pendant 15 minutes (Schéma 83).

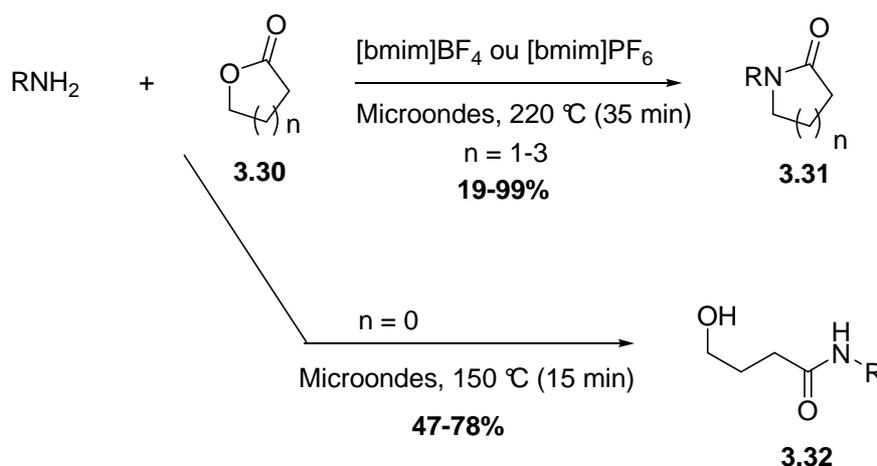


Schéma 83

Là encore, en présence de benzylamine, que ce soit dans les conditions définies par Rajanikanthe et Seshadri¹⁴⁸ ou par Orrling et coll.¹⁴⁹, nous n'avons pas réussi à transformer la lactone **3.18** en lactame **3.29** (Schéma 82). Nous avons alors opté pour une approche multi-étapes.

IV-2. Méthodes indirectes

D'après la bibliographie, deux approches de synthèse sont envisageables. La première à partir d'un acétal cyclique et la seconde d'une lactone.

¹⁴⁹ K. M. Orrling, X. Wu, F. Russo, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8627-8630.

IV-2.1. A partir d'un acétal cyclique

Hollingsworth et Pista¹⁵⁰ d'une part et Simak et coll.¹⁵¹ d'autre part ont utilisé la même séquence réactionnelle pour obtenir respectivement les lactames **3.36a** et **3.36b** (Schéma 84) Pour cela, une oxydation par du trioxyde de chrome seul ou en présence d'acide périodique conduit à un composé d'ouverture de type céto-ester **3.34**. Sa condensation avec le chlorhydrate d'hydroxylamine donne un mélange d'oxime E/Z dont la réduction en présence de palladium sur charbon permet aussi la cyclisation en lactame.

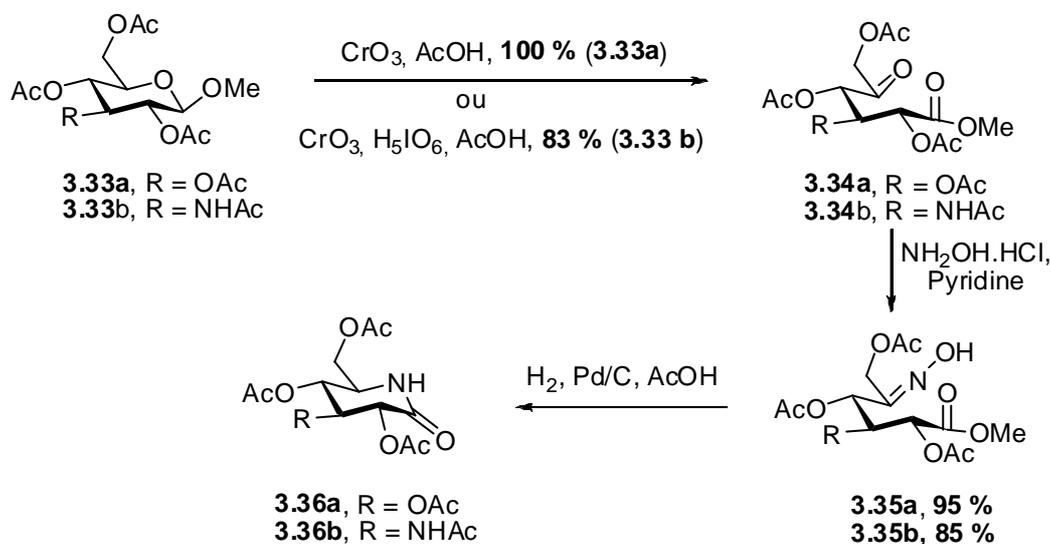


Schéma 84

Dans nos mains, la transformation de l'acétal **3.21** en céto-ester **3.37** par le trioxyde de chrome en présence ou non d'acide périodique s'est révélée infructueuse (Schéma 85). Le produit de départ ainsi que le lactame n'ont pas été isolés.

¹⁵⁰ G. Pista, R. I. Hollingsworth, *Carbohydrate Res.* **2000**, 328, 467-472.

¹⁵¹ O. Simak, J. Stanek, J. Moravcova, *Carbohydrate Res.* **2009**, 344, 966-971.

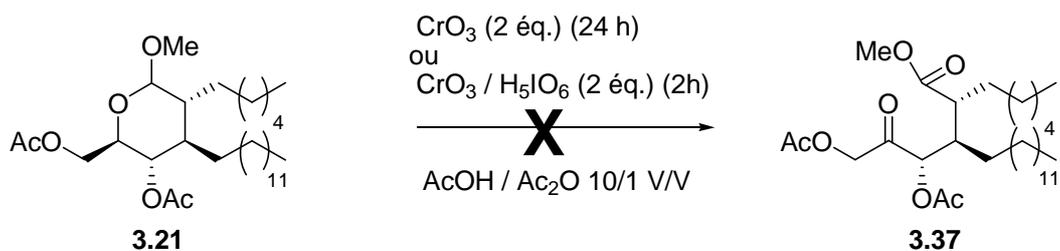


Schéma 85

IV-2.2. A partir d'une lactone

a) Ouverture par l'ammoniac

En 1998, Vasella et Granier¹⁵² réalisèrent la synthèse du lactame **3.42**, à partir de la lactone **3.38** (Schéma 86). La conversion de celle-ci en hydroxyamide **3.39** se fait avec un excellent rendement. L'hydroxyle est ensuite oxydé en cétone par oxydation de Swern ou par le réactif de Dess-Martin périodinane. Le céto-amide **3.40** est ensuite converti en hydroxy-lactame **3.41** par l'éthérate de trifluorure de bore qui est par la suite réduit par le triéthylsilane.

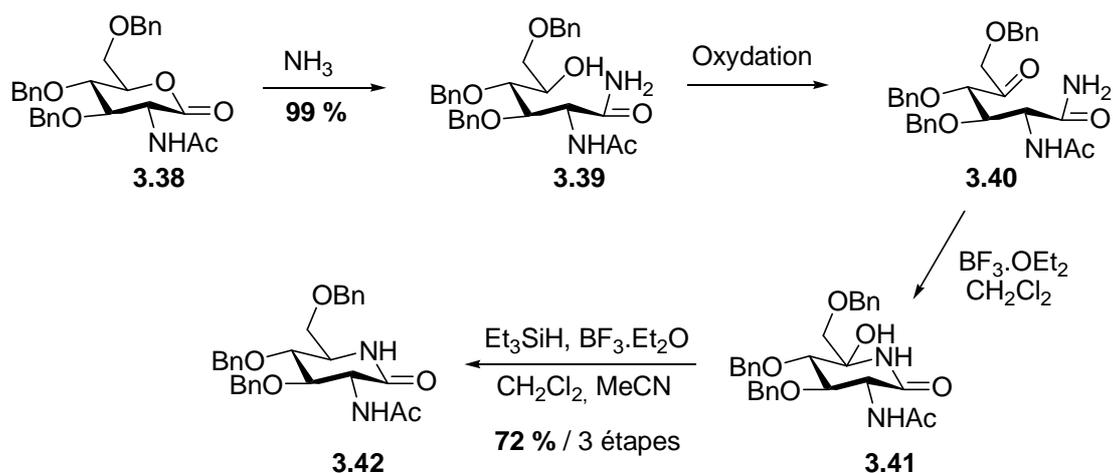


Schéma 86

Il s'agissait donc pour nous d'étudier la formation de l'hydroxylamide **3.43** à partir de la lactone **3.18**.

Pour ce faire, nous avons choisi les conditions décrites par Lawrence et coll.¹⁵³ qui en présence d'une solution saturée d'ammoniac dans du méthanol ou de NH_4OH concentré ont

¹⁵² T. Granier, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 865-879.

¹⁵³ A. J. Lawrence, J. P. J. Pavey, I. A. O'Neil, R. Cosstick, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6341-6344.

réussi à transformer quantitativement une butyrolactone de type nucléosidique en hydroxyamide correspondant (Schéma 87).

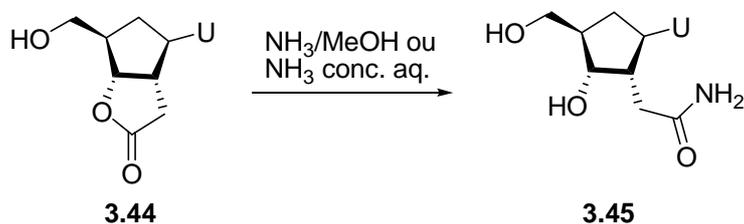


Schéma 87

L'ouverture de la lactone **3.18** par l'ammoniac en solution aqueuse ou méthanolique a été effectuée avec des temps réactionnels de 7 jours (Schéma 88.). Nos résultats sont présentés dans le Tableau 19.

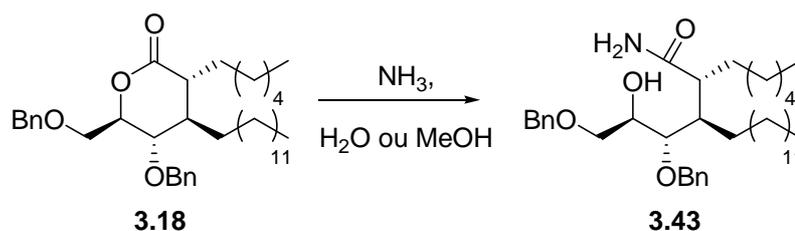


Schéma 88

Lorsqu'une solution d'ammoniac concentrée commerciale est employée à température ambiante, le composé **3.43** n'est formé qu'à l'état de traces (Tableau 19, entrée 1). Pour ce qui est des solutions méthanoliques d'ammoniac, nous avons utilisé, dans un premier temps pour plus de commodité, une solution commerciale non dosée dans le méthanol. Si la réaction est réalisée à température ambiante, sans précaution particulière, le composé d'ouverture n'est obtenu qu'à l'état de traces alors qu'à 50 °C en tube scellé 15 % de ce produit est formé (entrées 2 et 3)

L'emploi d'une solution méthanolique d'ammoniac saturée préparée par nos soins n'a conduit qu'à des traces de composé **3.43** après 7 jours à température ambiante mais à 60% de celui-ci si l'on opère à 50 °C en tube scellé (entrées 4 et 5).

Entrée	Concentration de NH ₃	Température (°C)	Rdt %
1	NH ₄ OH conc. ^{a,b}	t.a.	traces
2	2 M dans MeOH ^{a,b}	t.a.	traces
3	2 M dans MeOH ^{a,c}	50	15
4	saturé dans MeOH ^{b,d}	t.a.	traces
5	saturé dans MeOH ^{c,d}	50	20

^a Solution commerciale. ^b réaction réalisée dans un ballon. ^c réaction réalisée dans un tube scellé. ^d Solution préparée

Tableau 19

L'inconvénient de cette méthode réside dans l'emploi de l'ammoniac gazeux pour former la solution saturée dans le méthanol. De plus, le temps nécessaire est de 7 jours pour un rendement n'excédant pas 20%.

L'étape suivante consiste à réaliser la cyclisation directe en lactame. Celle-ci peut s'effectuer en milieu trifluoroacétique¹⁵⁴ ou bien en milieu basique avec de la triphénylphosphine¹⁵⁵.

Lorsque nous avons utilisé l'acide trifluoroacétique nous avons été surpris d'isoler la lactone **3.18** (Schéma 89)

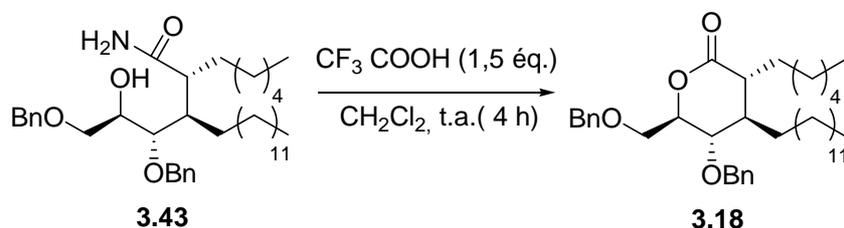


Schéma 89

Nous avons probablement une compétition entre la protonation de la fonction hydroxyle et celle de la fonction amide (Schéma 90).

¹⁵⁴ P. Magnus, N. L. Sear, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 70-78.

¹⁵⁵ P. R. Guzzo, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4862-4867.

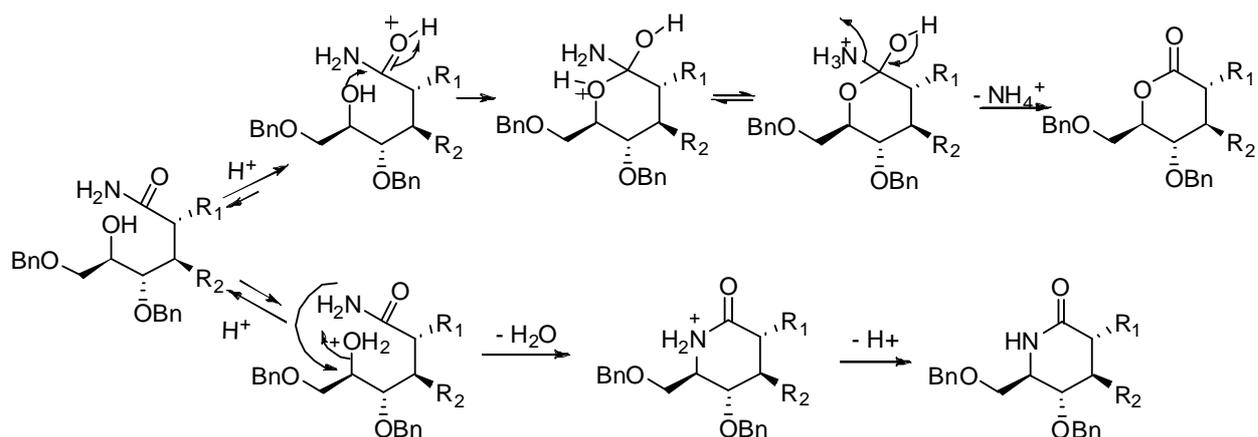


Schéma 90

Quant aux conditions réactionnelles utilisant 1,2 équivalents de triphénylphosphine combinées à 1,2 équivalents de triéthylamine à température ambiante dans un mélange acétonitrile et de tétrachlorure de carbone, seul le produit de départ **3.43** a été récupéré (Schéma 91).

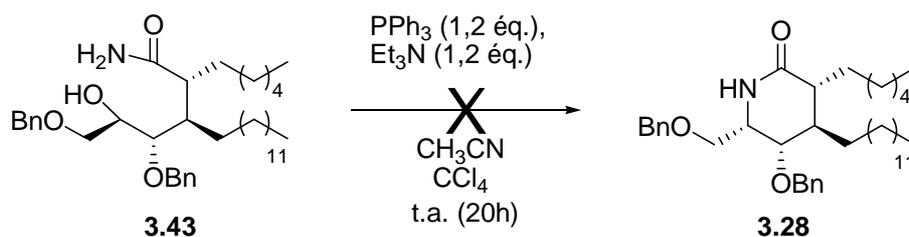


Schéma 91

Nous avons alors privilégié l'utilisation d'amines primaires pour l'ouverture de la lactone **3.18**. La cyclisation directe ou celle en deux étapes qui consisterait à activer dans un premier temps l'hydroxyle puis à former le lactame par substitution nucléophile (Schéma 92) serait alors réalisée.

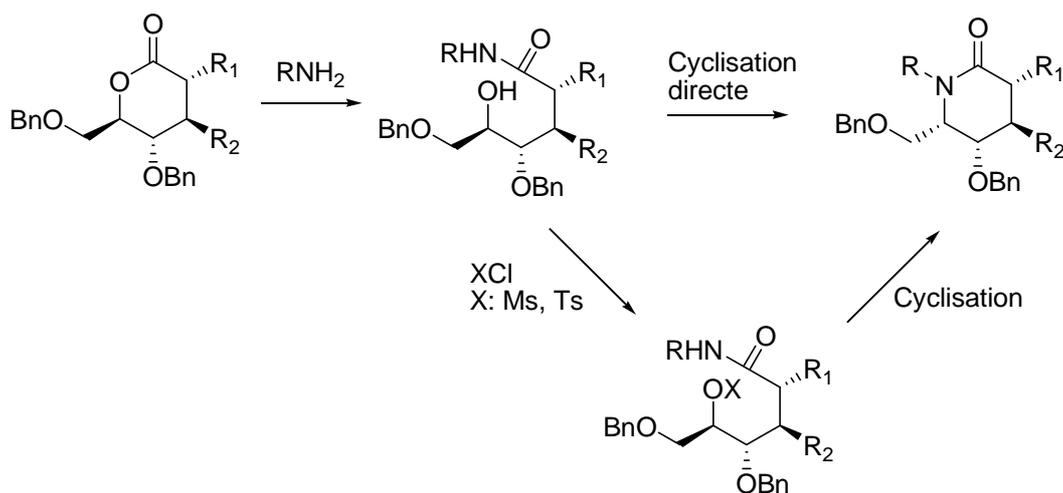


Schéma 92

b) *Ouverture par des amines primaires*

Comme précédemment, pour la transformation directe de la lactone en lactame, la benzylamine nous paraissait être un réactif de choix pour l'aminolyse, le groupement benzyle pouvant par la suite être facilement éliminé par hydrogénéolyse.

Bien que l'aminolyse de lactones par des amines semble être une transformation simple, elle nécessite dans la plupart des cas, des conditions dures comme des températures élevées¹⁵⁶ ou bien des catalyses par des métaux alcalins¹⁵⁷. Ces conditions offrent un champ d'application limité et le plus souvent un large excès d'amine est mis en jeu afin d'assurer des conversions et des vitesses de réactions correctes.

Quelques méthodes douces ont cependant vu le jour. Par exemple, l'équipe de Matsumoto et coll.¹⁵⁸ a entrepris l'ouverture de diverses lactones avec différentes amines. Avec la γ -méthylbutyrolactone en présence de benzylamine sous 9 Kbar de pression à 30 °C, un rendement quantitatif en hydroxyamide correspondant est obtenu.

En 2001, Blacklock et coll.¹⁵⁹ ont montré que l'ouverture par le chlorhydrate de benzylamine de la γ -décánobutyrolactone ainsi que d'autres lactones fonctionnalisées nécessitait l'ajout d'un excès de 2-éthylhexanoate de sodium (NaEH). Dans ces conditions, dans la plupart des cas, des rendements supérieurs à 78 % sont obtenus. La benzylamine seule

¹⁵⁶ P. L. L. Fellingner et L. F. Audrieth, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 579-581.

¹⁵⁷ a) M. J. Robins, S. Sarker, M. Xie, W. Zhang, M. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3921-3924. b) K. W. Yong, J. G. Cannon, J. G. Rose, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1791-1794.

¹⁵⁸ K. Matsumoto, S. Hashimoto, T. Okamoto, S. Otani, J. Hayami, *Chem. Lett.* **1987**, 803-804.

¹⁵⁹ W. Liu, D. D. Xu, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2439-2441.

en présence de triéthylamine ou bien de NaEH ne permet pas d'obtenir un rendement supérieur à 10 % de composé ouvert.

Une dernière méthode utilisée par Charrette et coll.¹⁶⁰, a retenu notre attention. La 2-éthoxy-méthylamine associée au triméthylaluminium dans le dichlorométhane a conduit à une conversion totale du phtalide en hydroxyamide **3.47** souhaitée (Schéma 93).

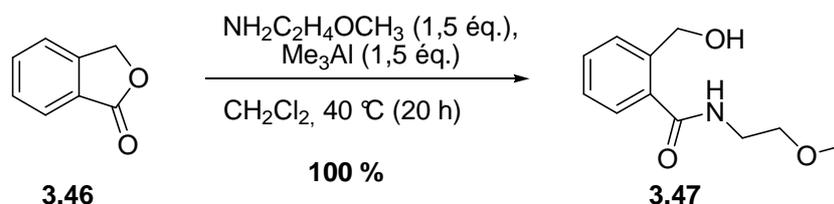


Schéma 93

C'est cette troisième méthode que nous avons choisie pour ouvrir la lactone par la benzylamine (Schéma 94). Avec 1,5 équivalent de benzylamine, l'amide **3.48** est formé avec un rendement de 85 % mais 98 % de ce composé a pu être obtenu par l'emploi de 2 équivalents de benzylamine.

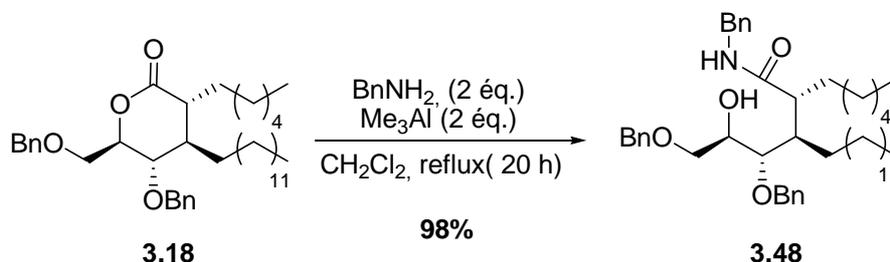


Schéma 94

Nous avons alors tenté la réaction d'oxydation du composé **3.48** par le mélange NMO/TPAP à température ambiante dans le dichlorométhane en présence de tamis moléculaire (Schéma 95) en vue de procéder à une cyclisation ultérieure en deux étapes (formation de l'imine puis réduction). Après 5 heures de réaction, le produit de départ n'est plus détecté par CCM, mais seulement 24 % du composé cétonique **3.49** est isolé. Ce dernier est accompagné de produits non identifiés.

¹⁶⁰ A. Lemire, M. Grenon, M. Pourashraf, A. B. Charrette, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3517-3620.

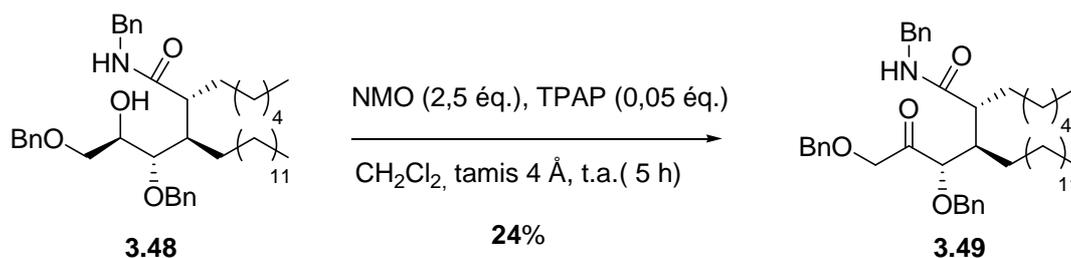


Schéma 95

Les hydroxyamides *N*-benzylés sont connus pour se cycliser en lactame correspondant *via* une réaction de Mitsunobu cyclisante à l'aide de la triphénylphosphine, de DIAD et de triéthylamine¹⁶¹. Après 18 heures au reflux du THF, le composé de départ **3.48** n'a toujours pas été transformé (Schéma 96).

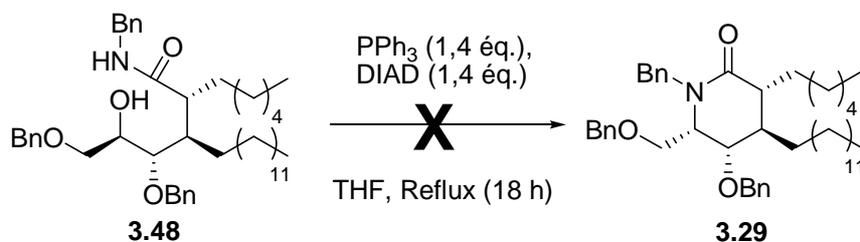


Schéma 96

N'ayant pas obtenu les résultats escomptés, nous avons entrepris la transformation du groupement hydroxylé en groupement partant de type mésylate et tosylate.

Le tosylate **3.50** a été préparé selon les conditions mises au point par Tanaka et coll.¹⁶², qui utilisent le *n*-butyllithium et le chlorure de tosylo et effectuent la réaction à basse température. Après 18 h de réaction, seuls 40 % du tosylate **3.50** a été isolé aux côtés du composé hydroxylé **3.48** (Schéma 97).

¹⁶¹ B. Olofsson, R. Wijtmans, P. Somfai, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5979-5982.

¹⁶² K. Tanaka, H. Yoda, A. Kaji, *Synthesis* **1985**, 84-86.

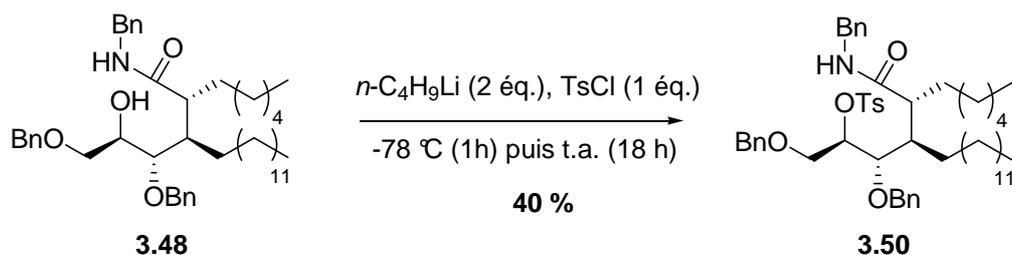


Schéma 97

Le mésylate **3.51** a quant à lui été synthétisé avec un rendement de 77 %, selon les conditions habituellement utilisées¹⁶³ (Schéma 98).

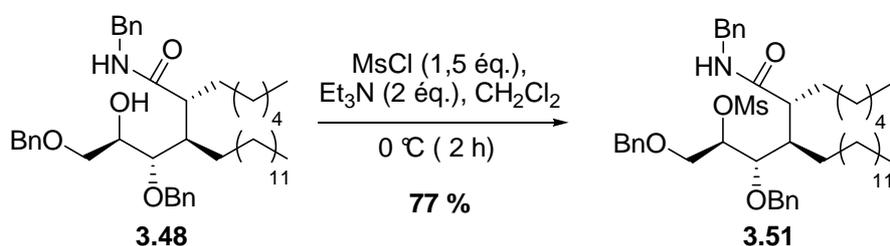


Schéma 98

La réaction de cyclisation a été réalisée en présence de *tert*-butylate de potassium et de HMPA dans le THF. Après 48 heures à température ambiante, 60 % de lactame **3.29** est obtenu (Schéma 99).

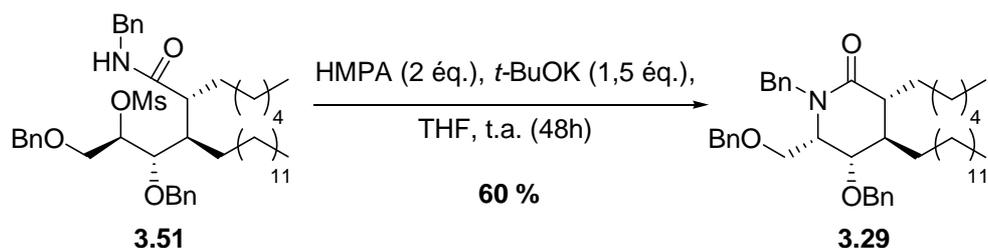


Schéma 99

L'hydrogénolyse sur Pd/C n'a pas permis d'isoler le céramide contraint attendu, seul le composé *N*-benzylé **3.52** a été obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 100).

¹⁶³ W. Adam, P. Groer, H-U, Humpf, C. R. Saha- Moller, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4919-4922.

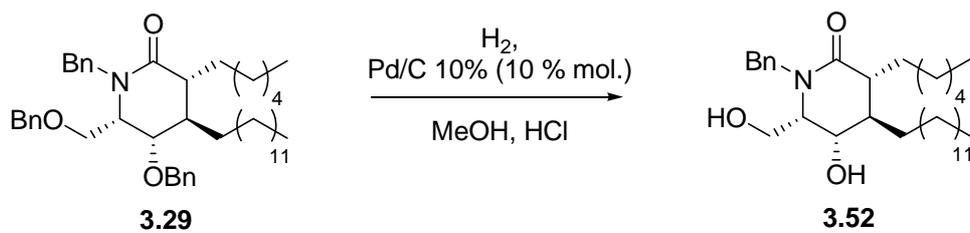


Schéma 100

Le couplage glycosidique n'a pas encore été réalisé. Avant cela, il faut protéger orthogonalement les deux hydroxyles car l'hydroxyle libre secondaire serait un frein pour la glycosylation.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les objectifs de ce travail étaient de synthétiser des analogues originaux de céramides contraints et les galactocéramides correspondants, afin de bloquer la conformation entre les deux chaînes lipidiques, en vue de moduler la réponse immunitaire en faveur d'une réponse Th1 ou Th2.

La première partie de ce travail a consisté à étudier la formation du cycle à six chaînons comportant des chaînes lipidiques, cycle responsable de la contrainte. Pour ce faire, nous avons employé une réaction d'hétérocycloaddition [4+2] à demande inverse déjà éprouvée au laboratoire mais avec des substrats plus simples.

Nous avons étudié cette réaction d'hétéro Diels Alder entre une *N*-vinyl-1,3-oxazolidin-2-one chirale et un hétérodiène de type cétoester tous deux comportant une chaîne lipidique. Réalisée en utilisant soit une quantité catalytique d'Eu(fod)₃ soit du SnCl₄, cette réaction a conduit à des résultats stéréodivergents. Dans les deux cas, elle s'est révélée très sélective, donnant l'adduit *endo* α en présence d'Eu(fod)₃ et l'adduit «*endo* β » en présence de SnCl₄ ; la longueur des chaînes n'ayant que peu d'incidence sur cette sélectivité.

La seconde partie a permis d'obtenir des analogues contraints de céramides après divers aménagements fonctionnels mettant en jeu des réactions diastéreocontrôlées de réduction et d'hydroboration/oxydation suivie de l'élimination de la copule chirale, de l'obtention de la lactone puis du lactame *N*-benzylé. Seules quelques étapes restent à réaliser pour parvenir aux analogues contraints de galactocéramides.

Les analogues contraints de céramides à six chaînons ont été décrits pour la première fois par Vasella et coll.⁸³ au cours de nos travaux. Leur approche utilise le pool chiral (*D*-galactose) pour installer la chiralité et un réarrangement d'Eschenmoser-Claisen suivi d'une cyclisation pour former directement le lactame **VAb** (Schéma 101, voie b). Par contre, notre stratégie de formation du cycle repose sur une réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse stéréocontrôlée utilisant un auxiliaire chiral **Ea** (Schéma 101, voie a).

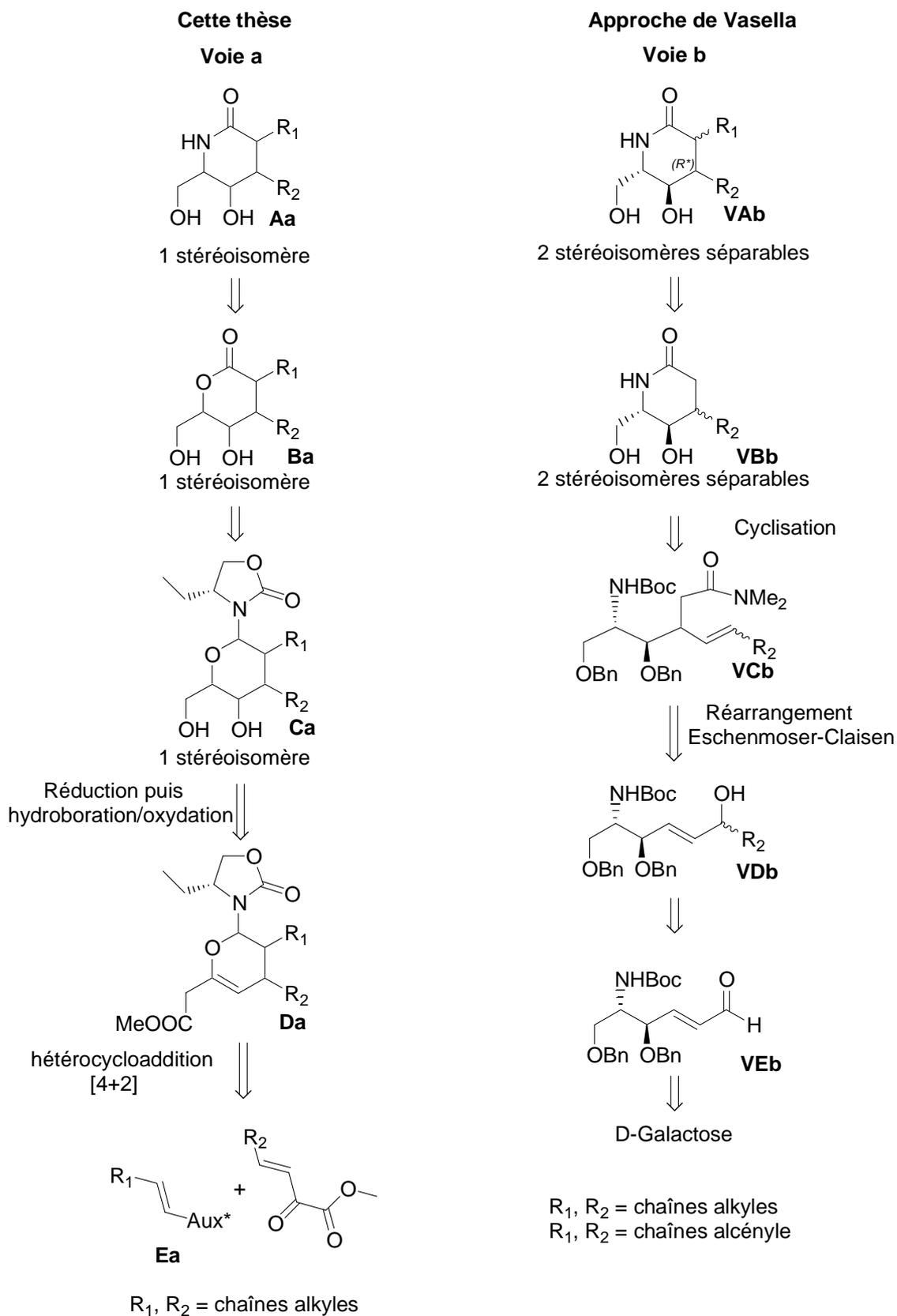


Schéma 101

Certes, dans notre cas, le lactame **Aa** n'est pas directement formé mais, nous avons aussi accès à des oxazolidinones **Ca** et des lactones **Ba** que nous pouvons considérer comme étant des analogues de céramides. De plus, au cours de la synthèse mise au point par Vasella, l'introduction des deux chaînes alkyles R_1 et R_2 n'est pas simultanée et n'est pas stéréochimiquement contrôlée (**VDb**, **VCb** et **VAb**, Schéma 102). Néanmoins, cela leur permet d'accéder à la fois aux isomères *cis* et *trans*. En revanche, la nôtre fixe d'emblée la position des deux chaînes grasses en *trans* l'une par rapport à l'autre. Cependant, il semblerait, d'après les tests biologiques réalisés sur les céramides contraints que cette disposition *trans* soit nécessaire à l'activité. En effet, Vasella et coll.⁸³ ont montré que certains dérivés appartenant à la série *L-gluco* et *L-altro* étaient capables d'activer la production de cytokines de type Th1.

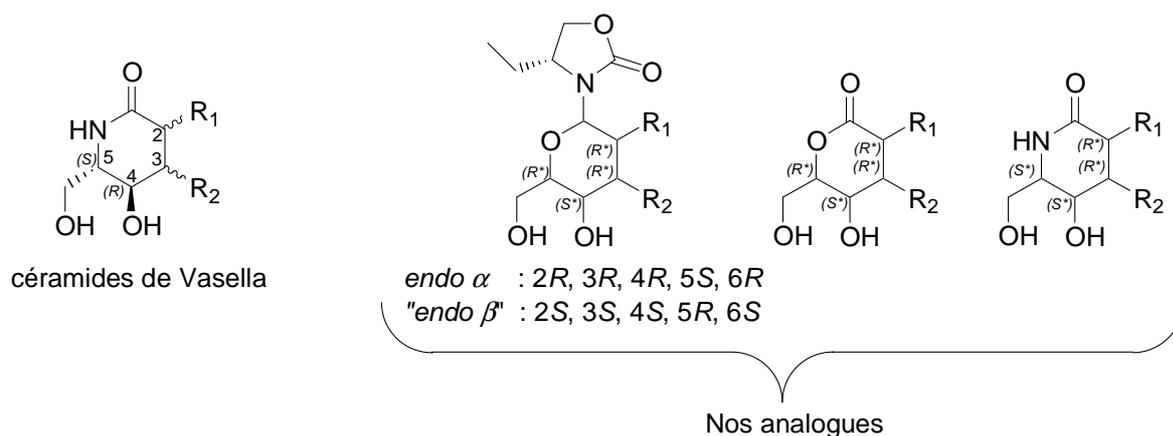


Schéma 102

Du point de vue de la stéréochimie des composés, ces deux voies sont complémentaires (Schéma 102).

D'autres cibles stéréoisomères pourraient être atteintes selon la méthodologie que nous avons décrite (Schéma 103). Si l'on considère les fonctions hydroxyles secondaires des analogues cycliques formés, il est possible d'inverser la stéréochimie du carbone *via* une réaction de Mitsunobu. De même, cette réaction pourrait être mise en œuvre avec l'amide linéaire de type **3.48** ce qui conduirait, après cyclisation, à inverser la stéréochimie du carbone portant l'azote du lactame.

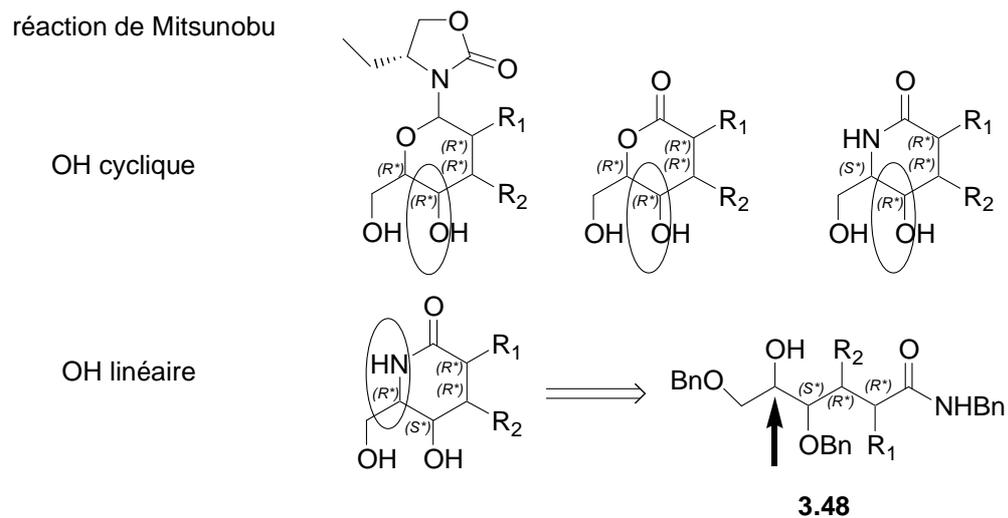


Schéma 103

Enfin, tous les analogues déjà synthétisés seraient à tester d'une part sur les céramidases¹⁶⁴ mais aussi sur les cellules NKT.

¹⁶⁴ Par exemple, M. Selzner, A. Bielawska, M. A. Morse, H. A. Rüdiger, D. Sindram, Y. A. Hannun, P.-A. Clavien, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1233-1240.

Partie expérimentale

I- Généralités

Sauf indication contraire, les analyses ont été conduites dans les conditions générales indiquées ci-dessous.

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés, en solution dans CDCl_3 , à :

- 200 MHz : Sur un spectromètre Bruker DPX 200 fonctionnant par transformée de Fourier.
- 400 MHz : Sur un spectromètre Bruker Avance 400 fonctionnant par transformée de Fourier.

Les spectres RMN du carbone ^{13}C ont été déterminés soit à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance 400 fonctionnant à 100,6 MHz soit à l'aide d'un spectromètre Bruker DPX 200 fonctionnant à 50 MHz.

Les déplacements chimiques (δ) des signaux décrits sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. Les abréviations utilisées sont : s, singulet; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet et sl, singulet élargi. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hz. La présentation utilisée pour la description d'un ensemble de plusieurs protons et carbones des longues chaînes lipidiques est la suivantes : $[\text{H}_x\text{-H}_y]$ et $[\text{C}_x\text{-C}_y]$.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaque de gel de silice prête à l'emploi MANHEREY-NAGEL SIL G/UV₂₅₄ ALUGRAM[®]. Les révélateurs employés sont l'U.V, la vanilline, le *p*-anisaldéhyde, l'acide phosphomolybdique. Les rapports des solvants des différents éluants sont indiqués en volume.

Les chromatographies sur colonnes ont été réalisées sur gel de silice de type 60 (40-63 μm) Merck, et sous pression de 1 à 2 bars selon le cas. Les solvants utilisés pour l'éluion sont distillés avant utilisation.

Les points de fusion ($^\circ\text{C}$) ont été déterminés sur un Thermoficher IA 9300 Series.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, CNRS) de Gif-sur-Yvette.

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre ThermoNicolet : AVATAR 370 DTGS muni d'un mode réflexion. Les spectres des liquides sont réalisés en film et des solides à l'aide de l'ATR. Les valeurs des bandes sont données en cm^{-1} .

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre P-2000 à la longueur d'onde de la raie D du sodium.

Les spectres de masse à haute résolution (SMHR) ont été effectués au Laboratoire de Synthèse Organique (UCO2M-LSO) à l'Université du Maine sur le spectromètre Waters Micromass® GCT Premier™. Les échantillons sont analysés par introduction directe et selon différents modes d'ionisation : ionisation par impact électronique (IE), ionisation de champ (FI) et ionisation chimique (IC).

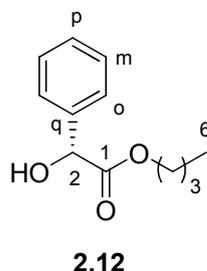
Les spectres de masse à basse résolution (HPLC-MS) ont été réalisés sur un spectromètre de masse FISIONS MD 800.

Les pièces de verrerie utilisées pour les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été séchées à l'étuve (90 °C), puis refroidies sous courant d'azote.

Les solvants anhydres (THF, éther diéthylique, dichlorométhane) sont séchés sur colonne d'alumine activée (appareil DRY STATION).

II- Synthèse des diénophiles chiraux oxa-substitués

II-1. (R)-2-hydroxy-2-phénylacétate de butyle 2.12.



$C_{12}H_{16}O_3$
 $M = 208,11 \text{ g/mol.}$
Huile incolore.
 $R_f = 0,35$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

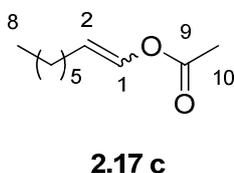
Sous argon, une solution d'acide mandélique (*R*) (3,05 g ; 20,0 mmol ; 1 éq.), de *n*-butanol (1,63 g ; 22,0 mmol ; 1,1 éq.) et d'acide *para*-toluènesulfonique (34 mg ; 0,2 mmol ; 0,01 éq.) dans du toluène (20 mL) est chauffée au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé par de l'eau (3 × 10 mL), par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL) puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL). Après séchage de la phase organique sur du sulfate de magnésium, filtration et évaporation sous pression réduite, le composé **2.12** (3,95 g ; 19,0 mmol ; 95 %) est isolé sous la forme d'une huile incolore qui est utilisée telle quelle.

$[\alpha]_D^{25} = -91,3$ (*c* 1,24 ; MeOH).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,84 (t, 3H, $^3J_{H6, H5} = 7,3 \text{ Hz}$, H6) 1,45-1,33 (m, 2H, H5) ; 1,48-1,62 (m, 2H, H4) ; 3,57 (d, 1H, $^3J_{OH-H2} = 5,8 \text{ Hz}$, H-OH) ; 4,11-4,19 (m, 2H, H3) ; 5,15 (d, 1H, $^3J_{H2-OH} = 5,8 \text{ Hz}$, H2) ; 7,30-7,44 (m, 5H, Har).

IR (cm^{-1}) : 3459 (ν OH) ; 2960 ; 2935 ; 2873 ; 1690 (ν C=O) ; 1598 ,1583 (ν C=C) ; 1495 ; 1451; 1395 ; 1317 ; 1196 ; 1175 (ν C-O) ; 1098 ; 1067 ; 1026 ; 1002 ; 987 ; 937 ; 844 ; 812 ; 711 ; 697 ; 617.

II-2. Acétate d'oct-1-ényle 2.17c.



$C_{10}H_{18}O_2$
 $M = 170,13 \text{ g/mol.}$
Liquide incolore.
 $R_f = 0,55$ (CH_2Cl_2 /cyclohexane, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à température ambiante, une solution d'octanal (1,28 g ; 10,0 mmol ; 1 éq.) et d'acétate de potassium (0,157 g ; 1,70 mmol ; 0,17 éq.) dans de l'anhydride acétique (2,23 mL, 2,47 g ; 2,40 mmol ; 2,4 éq.) est chauffée à reflux pendant 16 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est lavé à l'eau (3 × 15 mL), par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL) et par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL). Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation sous pression réduite, le produit est distillé sous pression réduite (P : 0,1 torr) à 50 °C, pour conduire au composé **2.17 c** (1,02 g ; 6,0 mmol ; 60 % ; Z/E 4/6) sous la forme d'un liquide incolore.

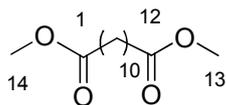
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, ³J_{H8E, H7E} = 4,9 Hz, H8E) ; 0,89 (t, 3H, ³J_{H8Z, H7Z} = 4,9 Hz, H8Z) ; 1,2-1,5 (m, 8 H, [H4-H7]) ; 1,92-2,06 (m, 2H, H3E) ; 2,07-2,23 (m, 2H, H3Z) ; 2,10 (s, 3H, H10E) ; 2,14 (s, 3H, H10Z) ; 4,86 (td, 1H, ³J_{H2Z, H3Z} = 7,5 Hz, ³J_{H2Z, H1Z} = 6,5 Hz, H2Z) ; 5,41 (dt, 1H, ³J_{H2E, H1E} = 12,3 Hz, ³J_{H2E, H3E} = 7,5 Hz, H2E) ; 6,99 (dt, 1H, ³J_{H1Z, H2Z} = 6,5 Hz ; ³J_{H1Z, H3Z} = 1,5 Hz, H1Z) ; 7,05 (dt, 1H, ³J_{H1E, H2E} = 12,3 Hz, ³J_{H1E, H3E} = 1,5 Hz, H1E).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,1 (C8E, C8Z) ; 20,7 (2C) ; 22,7 (2C) ; 24,5 (1C) ; 27,4 (1C) ; 28,8 (1C) ; 28,9 (1C) ; 29,2 (1C) ; 29,6 (1C) (C4-C7, C10) ; 31,7 (C3E, C3Z) ; 114,3 (C2E) ; 115,0 (C2Z) ; 134,1 (C1E) ; 135,5 (C1Z) ; 168,1 (C9E) ; 168,2 (C9Z).

IR (cm⁻¹) : 2957 ; 2926 ; 2855 ; 1755 (ν C=O) ; 1673 (ν C=C) ; 1459 ; 1369 ; 1212 (ν C-O) ; 1098 ; 1060 ; 932 ; 905 ; 751 ; 725 ; 643 ; 596.

III- Synthèse des aldéhydes 2.14

III-1. 1,12- Dodécanedioate de méthyle 2.32.



2.32

C₁₄H₂₆O₄
M = 258,35 g/mol.
Solide blanc.
R_f = 0,76 (éther de pétrole / AcOEt, 50/50).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon à 0°C, du méthanol (50 mL) est ajouté, goutte à goutte, pendant 20 minutes, du chlorure d'acétyle (7,2 mL ; 100 mmol). Après 20 minutes supplémentaires

d'agitation, l'acide dodécanedioïque solide (4,15 g ; 18,0 mmol) est ajouté en seule fois puis le mélange réactionnel est chauffé progressivement à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est dissous dans de l'éther diéthylique (20 mL), puis lavé par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (15 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite par de l'éther diéthylique (20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL), puis séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé **2.32** (4,15g ; 16,0 mmol ; 89 %) est obtenu sous la forme d'un solide blanc qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

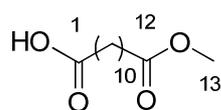
Pf : 30,5 - 31,8 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,2-1,3 (m, 12H, [H4-H9]) ; 1,43-1,6 (m, 4H, [H3, H10]) ; 2,35 (t, 4H, ³J_{H2, H3} = ³J_{H11, H10} = 7,4 Hz, [H2, H11]) ; 3,67 (s, 6H, [H13, H14]).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 24,9 (C3, C10) ; 29,1 ; 29,2 ; 29,3 (C4-C9) ; 34,1 (C2, C11) ; 51,4 (C13, C14) ; 174,3 (C1, C12).

IR (ν cm⁻¹) : 2916 ; 2848 ; 1736 (ν C=O) ; 1463 ; 1435 ; 1381 ; 1370 ; 1333 ; 1268 ; 1204 ; 1164 ; 1119 (ν C-O) ; 1072 ; 1061 ; 1005 ; 872 ; 882 ; 796 ; 734 ; 721.

III-2. Monométhylester de l'acide dodécanedioïque **2.34**



2.34

C₁₃H₂₄O₄

M = 244,33 g/mol.

Solide blanc.

R_f = 0,4 (éther de pétrole / AcOEt, 50/50).

Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon à 0°C, de la potasse (0,19 g ; 3,45 mmol ; 1,15 éq.) dissoute dans du méthanol (9,4 mL) est additionnée à un mélange d'acétonitrile (11,3 mL) et d'éther diéthylique (9,3 mL). Le 1,12-dodécanedioate de méthyle **2.32** (0,77 g ; 3,00 mmol ; 1 éq.) est ensuite ajouté en une seule fois. Le mélange réactionnel est agité pendant 6 jours à température ambiante, puis est évaporé à sec. Le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle (15 mL) et de l'acide chlorhydrique 1 M (3,6 mL) est ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (20 mL), les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL), séchées sur sulfate

de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 85/15) pour conduire au composé **2.34** (0,403 g ; 1,65 mmol ; 55 %) sous la forme d'un solide blanc.

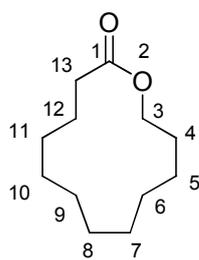
Pf : 49,5 - 51,4 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,2-1,3 (m, 12H, [H4-H9]) ; 1,5-1,7 (m, 4H, [H3, H10]) ; 2,30 (tt, 4H, ³J_{H2, H3} = ³J_{H10, H11} = 7,9 Hz, [H11, H2]) ; 3,67 (s, 3H, H13).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 24,7 , 25,0 (C3, C10) ; 29,0 , 29,1 , 29,2 (2C) , 29,3 (2C) (C4 - C9) ; 34,1 (C11, C2) ; 51,5 (C13) ; 174,4 (C1) ; 180,0 (C12).

IR (v cm⁻¹) : 2914 ; 2847 ; 1737 (v C=O ester) ; 1694 (v C=O) ; 1472 ; 1463 ; 1435 ; 1411 ; 1383 ; 1332 ; 1277 ; 1220 , 1171 (v C-O) ; 1073 ; 1003 ; 903 ; 883 ; 732 ; 720 ; 683.

III-3. 2-oxacyclotridécane **2.37**.



2.37

C₁₂H₂₂O₂
M = 198,3 g/mol.
Huile incolore.
R_f = 0,56 (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

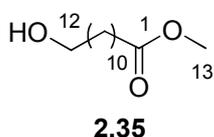
Sous argon, à température ambiante, à la cyclododécane **2.36** (1,82 g ; 10,0 mmol ; 1 éq.) en solution dans du dichlorométhane anhydre (20 mL), sont ajoutés de l'acide *m*-chloroperbenzoïque (6,9 g ; 24,0 mmol ; 2,4 éq.), et de l'acide acétique (0,6 mL ; 10,0 mmol ; 1 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 5 jours. Après refroidissement à température ambiante, une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium (60 mL) est ajoutée. Après extraction par de l'éther diéthylique (3×60 mL), les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2), pour conduire à **2.37** (1,59 g ; 8,0 mmol ; 80 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,3-1,5 (m, 14H, [H5-H11]) ; 1,6-1,8 (m, 4H, [H4, H12]) ; 2,3-2,4 (m, 2H, H13) ; 4,16 (t, 2H, ³J_{H3, H4} = 5,1 Hz, H3).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : [24,2 ; 24,5 ; 24,9 ; 25,3 ; 25,4 ; 26,4 (2C) , (C5-C11) ; 26,6 ; 27,4 (C4, C12)] ; 34,7 (C13) ; 63,2 (C3) ; 174,2 (C1).

IR (ν cm⁻¹) : 2931 ; 2861 ; 1733 (ν C=O) ; 1462 ; 1380 ; 1334 ; 1250 (ν C-O) ; 1173 ; 1142 ; 1096 ; 1050 ; 1001.

III-4. 12-hydroxydodécanoate de méthyle 2.35.



C₁₃H₂₆O₃
M = 230,34 g/mol.
Solide blanc.
R_f = 0,5 (éther de pétrole/AcOEt, 50/50).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Méthode 1 :

Sous argon, à -18°C, à une solution de monométhylester de l'acide dodécanedioïque **2.34** (0,24 g ; 1,00 mmol ; 1 éq) dans le THF anhydre (0,5 mL) est ajouté goutte à goutte pendant 10 minutes une solution 1 M de BH₃.THF (1 mL ; 1 éq). Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 4 h. De l'eau (2 mL) puis du carbonate de potassium (0,24 g ; 1,70 mmol) sont ajoutés. Après extraction par de l'éther diéthylique (3 × 20 mL), les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner l'alcool **2.35** (21 mg ; 0,09 mmol ; 9 %) sous la forme d'une solide blanc.

Méthode 2 :

L'oxacyclotridécan-2-one **2.37** (0,198 g ; 1,00 mmol ; 1 éq.) est additionnée à une solution de méthanol (50 mL) contenant de l'acide sulfurique concentré (0,2 mL). Le mélange réactionnel est alors chauffé à reflux pendant 7 h. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther diéthylique (30 mL), puis lavé par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL). Après extraction par de l'éther (2×20) mL, les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séchées sur sulfate de

magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20), pour fournir l'hydroxyester **2.35** (0,18 g ; 0,77 mmol ; 77 %) sous la forme d'un solide blanc.

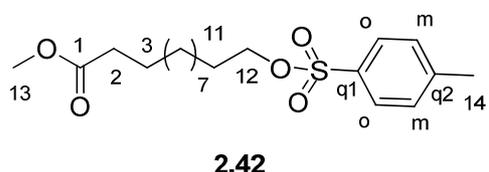
Pf: 36,5 - 37,8 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,2-1,4 (m, 14H, [H4-H10]) ; 1,5-1,7 (m, 4H, [H3, H11]) ; 2,30 (t, 2H, ³J_{H2, H3} = 7,4 Hz, H2) ; 3,63 (t, 2H, ³J_{H12, H11} = 6,6 Hz, H12) ; 3,67 (s, 3H, H13).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 25,0 , 25,8 , 29,1 , 29,2 , 29,4 , 29,5 , 29,6 (C4 - C10) ; 32,8 (C3, C11) ; 34,1 (C2) ; 51,5 (C13) ; 63,0 (C12) ; 174,4 (C1).

IR (v cm⁻¹) : 3400 (v OH) ; 2922 ; 2851 ; 1736 (v C=O) ; 1472 ; 1436 ; 1416 ; 1371 ; 1345 ; 1290 ; 1261 ; 1232 ; 1202 ; 1171 (v C-O) ; 1112 ; 1056 ; 1042 ; 1006 ; 994 ; 972 ; 885 ; 734 ; 718.

III-5. 12-(*p*-toluènesulfonyloxy)-dodécanoate de méthyle **2.42**.



C₂₀H₃₂O₅S
M = 384,2 g/mol.
Solide blanc.
R_f = 0,45 (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à 0°C, à une solution de produit **2.35** (461 mg ; 2,00 mmol ; 1 éq.) et de chlorure de tosyle (236 mg ; 2,40 mmol ; 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL) est ajoutée goutte à goutte de la triéthylamine (0,38 mL, 303,5 mg ; 3,00 mmol ; 1,5 éq.). Après 60 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé par de l'eau (3 × 10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10), pour conduire au produit **2.42** (477 mg ; 1,24 mmol ; 62 %) sous la forme d'un solide blanc.

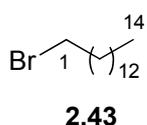
Pf : 39,2 - 41,5 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,1-1,4 (m, 14H, [H4-H10]) ; 1,5-1,7 (m, 4H, [H3, H11]) ; 2,27 (t, 2H, ³J_{H2, H3} = 7,5 Hz, H2) ; 2,42 (s, 3H, H14) ; 3,64 (s, 3H, H13) ; 3,99 (t, 2H, ³J_{H12, H11} = 6,5 Hz, H12) ; 7,31 (d, 2H, ³J_{Hm, Ho} = 8,2 Hz, Hm) ; 7,76 (d, 2H, ³J_{Ho, Hm} = 8,2 Hz, Ho).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21,8 (C14) ; [25,1 , 25,5 , 29,0 , 29,1 , 29,3 , 29,4 , 29,5 (2C) , 29,6] (C3-C11) ; 34,3 (C2) ; 51,6 (C13) ; 70,9 (C12) ; 128,0 (2 Cm) ; 130,0 (2 Co) ; 133,4 (Cq₂) ; 144,8(Cq₁) ; 174,5 (C1).

IR (cm⁻¹) : 2917 ; 2852 ; 1739 (v C=O); 1598 (v C=C) ; 1477 ; 1437; 1418 ; 1399 ; 1379 ; 1357 ; 1320 ; 1293 ; 1263 ; 1235 ; 1204 ; 1191 ; 1175 (v C-O) ; 1098 ; 988 ; 956 ; 840 ; 812 ; 667.

III-6. 1-bromotétradécane 2.43.



C₁₄H₂₉Br
M = 277,28 g/mol.
Huile incolore.
R_f = 0,55 (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

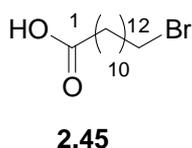
Du tétradécan-1-ol (4,28 g ; 20,0 mmol ; 1 éq.) est ajouté à un mélange d'acide bromhydrique (100 mL ; 48% dans l'eau) et d'acide sulfurique concentré (2 mL). Le mélange réactionnel est alors chauffé à reflux pendant 24 h. Après refroidissement, une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium (150 mL) est ajoutée (pH 8). Après extraction par de l'éther de pétrole (3×25 mL), les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole) pour donner le 1-bromotétradécane **2.43** (5,49 g ; 19,8 mmol ; 99 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, ³J_{H14, H13} = 6,2 Hz, H14) ; 1,2-1,4 (m, 22H, [H3-H13]) ; 1,85 (tt, 2H, ³J_{H2, H1} = ³J_{H2, H3} = 6,9 Hz, H2) ; 3,41 (t, 2H, ³J_{H1, H2} = 6,9 Hz, H1).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,1 (C14) ; [22,7, 28,2 , 28,8 , 29,4 , 29,5 , 29,6 (2C) et 29,7 (3C) , 31,9], (C3-C13) ; 32,8 (C1); 34,0 (C2).

IR (v cm⁻¹) : 2924 ; 2853 ; 1466 ; 1377 ; 1252 ; 722 ; 647 (v C-Br).

III-7. Acide 12- bromododécanoïque 2.45.



C₁₂H₂₃BrO₂
M = 297,21 g/mol.
Solide blanc.
R_f = 0,12 (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La lactone **2.37** (1,98 g ; 10,0 mmol ; 1 éq.) est ajoutée à une solution d'acide bromohydrique (50 mL ; 48% dans l'eau) contenant de l'acide sulfurique concentré (0,2 mL). Le mélange réactionnel est alors chauffé progressivement à reflux pendant 4 h. Après refroidissement, de l'eau (20 mL) est ajoutée. Après extraction par de l'éther diéthylique (3 × 15 mL), les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30, révélateur : *para*-anisaldéhyde), pour fournir le composé **2.45** (2,37 g ; 8,50 mmol ; 85 %) sous la forme d'un solide blanc.

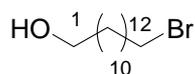
Pf : 51,5 - 52,8 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,2-1,4 (m, 14H, [H4-H10]) ; 1,5-1,7 (m, 2H, H3) ; 1,8-1,9 (m, 2H, H11) ; 2,38 (t, 2H, ³J_{H2, H3} = 6,8 Hz, H2) ; 3,41 (t, 2H, ³J_{H12, H11} = 6,8 Hz, H12) ; 8,3-8,5 (sl, 1H, COOH).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 24,7 (C3) ; [28,2 , 28,7 , 29,0 , 29,3 , 29,4 (3C) (C4-C10)] ; 32,8 (C11, C12) ; 34,1 (C2) ; 180,2 (C1).

IR (v cm⁻¹) : 2919 ; 1699 (v C=O) ; 1472 ; 1429 ; 1409 ; 1322 ; 1274 (v C-O) ; 1248 ; 1221 (v C-O) ; 1200 ; 1183 ; 1108 ; 1068 ; 917 ; 733 ; 718 ; 680 ; 647 (v C-Br).

III-8. 12-bromododécan-1-ol 2.50.



2.50

$C_{12}H_{25}BrO$
M = 265,23 g/mol.
Solide blanc.
 $R_f = 0,3$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à température ambiante, du dodécan-1,12-diol (2,02 g ; 10,0 mmol ; 1 éq.) est ajouté à du cyclohexane (30 mL) et de l'acide bromhydrique (30 mL ; 48 % dans l'eau). Le mélange réactionnel est alors chauffé progressivement à reflux pendant 6 h. Après refroidissement, la phase organique est décantée. La phase aqueuse est ensuite extraite par de l'éther diéthylique (3×20 mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement par une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium (15 mL), par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (15 mL), et par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30), pour conduire au composé au **2.50** (2,17 g ; 8,20 mmol ; 82 %) sous la forme d'un solide blanc.

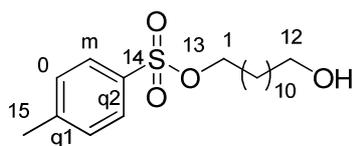
Pf : 30 - 32 °C.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1,2-1,4 (m, 14H, [H4 – H10]) ; 1,4-1,5 (m, 2H, H3) ; 1,56 (tt, 2H, $^3J_{H2, H1} = ^3J_{H2, H3} = 6,8$ Hz, H2) ; 1,69 (sl, 1H, H alcool) ; 1,85 (tt, 2H, $^3J_{H11, H12} = ^3J_{H11, H10} = 6,8$ Hz, H11) ; 3,41 (t, 2H, $^3J_{H12, H11} = 6,8$ Hz, H1) ; 3,63 (t, 2H, $^3J_{H1, H2} = 6,8$ Hz, H12).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : [25,7 , 28,2 , 28,8 , 29,4 (3C) , 29,5 , 29,6] (C3 – C10) ; 32,7 (C2) , 32,8 (C11) ; 34,1 (C12) ; 63,0 (C1).

IR (cm^{-1}) : 3267 (v OH) ; 2917 ; 2848 ; 1472 ; 1461 ; 1070 (v C-O) ; 1053 ; 1029 ; 1001 ; 986 ; 938 ; 982 ; 730 ; 650 (v C-Br).

III-9. 12-hydroxydodécyl-4-méthylbenzenesulfonate 2.51.



2.51

$C_{19}H_{32}O_4S$
M = 356,52 g/mol.
Solide blanc.
 $R_f = 0,25$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à 0°C, à une solution de dodécane-1,12-diol (201 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) et de chlorure de tosylo (128 mg ; 1,20 mmol ; 1,2 éq.) dans du THF (2,5 mL) est additionné goutte à goutte de la triéthylamine (0,38 mL, 303,5 mg ; 3,00 mmol ; 3 éq.). Après 48 h d'agitation à température ambiante, de l'acétate d'éthyle (10 mL) est ajouté au milieu réactionnel. La phase organique est lavée successivement par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20), pour conduire à **2.51** (114 mg ; 0,320 mmol ; 32 %) sous forme d'un solide blanc.

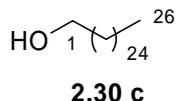
Pf : 35,2 - 36,0 °C.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1,1-1,4 (m, 16H, [H3-H10]) ; 1,45 (s, 1H, OH) ; 1,54 (tt, 2H, $^3J_{H11, H12} = ^3J_{H11, H10} = 6,7$ Hz, H11) ; 1,63 (tt, 2H, $^3J_{H2, H1} = ^3J_{H2, H3} = 6,6$ Hz, H2) ; 2,45 (s, 3H, H15) ; 3,64 (t, 2H, $^3J_{H12, H11} = 6,7$ Hz, H12) ; 4,02 (t, 2H, $^3J_{H1, H2} = 6,6$ Hz, H1) ; 7,34 (d, 2H, $^3J_{H_o, H_m} = 8,4$ Hz, H_o) , 7,79 (d, 2H, $^3J_{H_m, H_o} = 8,4$ Hz, H_m).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 21,6 (C15) ; 25,3 , 25,8 , 28,8 , 28,9 , 29,4 (2C) , 29,5 (2C) (C3-C10) ; 29,6 (C2) ; 32,8 (C11) ; 63,0 (C12) ; 70,8 (C1) ; 127,9 (2C_m) ; 129,8 (2C_o) ; 133,2 (C_{q1}) ; 114,7 (C_{q2}).

IR (cm^{-1}) : 3448 (v OH) ; 2915 ; 2892 ; 2849 ; [1599 ; 1474 ; 1466] (v C=C) ; 1390 ; 1363 ; 1311 ; 1188 ; 1175 ; 1097 ; 1055 ; 1021 (v C-O) ; 973 ; 962 ; 836 ; 810 ; 792 ; 719 ; 705 ; 669.

III- 10. Hexacosan-1-ol **2.30c**.



$C_{26}H_{54}O$
M = 382,71 g/mol.
Solide blanc.
 $R_f = 0,38$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde

III-10.1. Synthèse du bromure de dodécylmagnésium (A).

Sous argon, au magnésium (0,387 g ; 15,75 mmol ; 1,05 éq.) est additionnée goutte à goutte une solution de bromure **2.43** (4,15 g ; 15,0 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (22,5 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante, puis chauffé à reflux pendant 2h.

III-10.2 Tétrachlorocuprate de lithium (II) (B).

Sous argon, du chlorure de lithium (93,3 mg ; 2,20 mmol ; 2 éq.) et du dichlorure de cuivre (II) (157 mg ; 1,10 mmol ; 1 éq.), sont dissous dans du THF anhydre (15 mL) et le mélange est agité pendant 30 minutes.

III-10.3. Réaction de couplage (C).

Sous argon, à 0°C, à une solution d'alcool **2.50** (1,325 g ; 5,00 mmol ; 1 éq.), dans le THF anhydre (5 mL), est ajouté Li_2CuCl_4 **B** (0,250 g ; 1,10 mmol ; 0,22 éq.), suivi de l'addition goutte à goutte de la solution d'organomagnésien **A** (11,25 mmol ; 2,25 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 h. Il est alors dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 mL) et est hydrolysé avec solution saturée de NH_4Cl (12 mL) et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10% (12 mL). Les phases organiques réunies sont lavées successivement par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (15 mL), par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL), puis sont séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans de l'éther de pétrole pour conduire au composé **2.30 c** (1,63 g ; 4,25 mmol ; 85%) sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 78,1 - 80,2 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, ³J_{H26, H25} = 6,5 Hz, H26) ; 1,2-1,4 (m, 46H, [H3-H25]) ; 1,5-1,7 (m, 2H, H2) ; 3,64 (t, 2H, ³J_{H1, H2} = 6,5 Hz, H1).

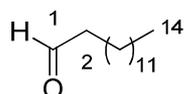
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,1 (C26) ; [22,7 (1C), 25,8 (1C), 29,4 (2C), 29,5 (2C), 29,7 (16 C), 31,9 (1C)] (C3 - C25) ; 32,8 (C2) ; 63,1 (C1).

IR (cm⁻¹) : 3328 (ν OH) ; 2919 ; 2849 ; 1473 ; 1463 ; 1371 ; 1064 (ν C-O) ; 1033 ; 1021 ; 730 ; 720.

III-11. Procédure générale de synthèse des aldéhydes 2.14 b et 2.14 c.

Sous argon, à l'alcool **2.30** (1 éq.) en solution dans du dichlorométhane anhydre (5 mL/mmol) est ajouté une suspension de chlorochromate de pyridinium (3 éq.) et de tamis moléculaire 4 Å (0,5 g/mmol) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL/mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante. Après filtration sur de gel de silice, le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle : 99,5/0,5).

III-11.1.Tétradécanal 2.14b.



2.14 b

C₁₄H₂₈O
M = 212,37 g/mol.
Solide blanc.
R_f = 0.55 (cyclohexane/AcOEt, 80/20).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Suivant la procédure générale, le tétradécan-1-ol **2.30b** (10,7 g ; 50,0 mmol ; 1 éq.) conduit au composé **2.14 b** (10,2 g ; 48,0 mmol ; 96 %) sous la forme d'un solide blanc.

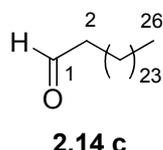
Pf : 36,5 - 37,5 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, ³J_{H14, H13} = 6,3 Hz, H14) ; 1,2-1,4 (m, 20H, [H4-H13]) ; 1,5-1,7 (m, 2H, H3) ; 2,3-2,5 (m, 2H, H2) ; 9,76 (s, 1H, H1).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,1 (C14) ; 22,2 (C13) ; [22,7 , 29,2 , 29,4 (2C) , 29,5 , 29,6 , 29,7 (3C)] (C4-C14) ; 31,9 (C3) ; 3,9 (C2) ; 202,9 (C1).

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2915 et 2849 (doublet de Fermi) ; 1701 ($\nu \text{ C=O}$) ; 1472 ; 1327 ; 1308 ; 1285 ; 1261 ; 1237 ; 1214 ; 1190 ; 1093 ; 940 ; 752 ; 717 ; 546 ; 498.

III-11.2 Hexacosanal 2.14c.



$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{O}$
 $M = 380,69 \text{ g/mol.}$
Solide blanc.
 $R_f = 0,5$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Suivant la procédure générale, l'hexacosan-1-ol **2.30c** (8,42 g ; 22,0 mmol) conduit au composé **2.14 c** (5,86 g ; 15,4 mmol ; 70 %) sous la forme d'un solide blanc.

Pf: 64,1 - 66,4 °C.

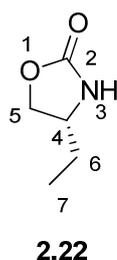
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, $^3J_{\text{H}26, \text{H}25} = 6,5 \text{ Hz}$, H26) ; 1,2-1,4 (m, 44H, [H3 - H25]) ; 1,5-1,8 (m, 2H, H3) ; 2,41 (td, 2H, $^3J_{\text{H}2, \text{H}1} = 1,9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}2, \text{H}3} = 7,3 \text{ Hz}$, H2) ; 9,76 (t, 1H, $^3J_{\text{H}1, \text{H}2} = 1,9 \text{ Hz}$, H1).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,1 (C26) ; [22,1 , 22,7 , 26,9 , 29,2 , 29,4 (2C) , 29,5 , 29,6 , 29,7 (14C) , 31,9 (1C) (C3-C25)] ; 43,9 (C2) ; 202,9 (C1).

IR (cm^{-1}) : 2916 et 2848 (doublet de Fermi) ; 1712 ($\nu \text{ C=O}$) ; 1472 ; 1410 ; 1392 ; 1373 ; 1074 ; 895 ; 717 ; 698.

IV- Synthèse des diénophiles 2.52

IV-1. (4*R*)-4-éthyl-1,3-oxazolidin-2-one 2.22.



$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$
 $M = 115,13 \text{ g/mol.}$
Huile incolore.
 $R_f = 0,13$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, une solution de (*R*)-2-aminobutan-1-ol (2,67 g ; 30,0 mmol ; 1 éq.), du carbonate d'éthyle (7,1 g ; 60,0 mmol ; 2 éq.) et du méthylate de sodium (81 mg ; 1,50 mmol ; 0,05 éq.) est chauffée à reflux et distillée à 125°C pendant 8 h. Après refroidissement à température ambiante, de l'eau (20 mL) est ajouté et la solution est extraite par de l'acétate d'éthyle (3×30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit **2.22** (3,28 g ; 28,5 mmol ; 95%) est une huile incolore et est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

$[\alpha]_D^{20} = + 1,3$ (*c* 1.0, CHCl₃).

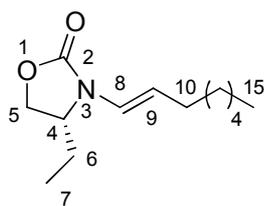
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,95 (t, 3H, ³J_{H7, H6} = 7,4 Hz, H7) ; 1,5-1,7 (m, 2H, H6) ; 3,75-3,91 (m, 1H, H4) ; 4,04 (dd, 1H, ²J_{H5a, H5b} = 8,5 Hz, ³J_{H5a, H4} = 6,1 Hz, H5a) ; 4,44 (dd, 1H, ²J_{H5b, H5a} = ³J_{H5b, H4} = 8,5 Hz, H5b) ; 7,11 (sl, 1H, H3).

IR (cm⁻¹) : 3285 (v N-H) ; 2968 ; 2936 ; 2881 ; 1747 (v C=O) ; 1482 ; 1463 ; 1408 ; 1384 ; 1301 ; 1237 ; 1053 (v C-O) ; 1020 (v C-N) ; 959 ; 929 ; 772 ; 707.

IV-2. Procédure générale pour la synthèse des diénophiles 2.52.

Sous argon, une solution d'aldéhyde **2.14** (1,00 éq.), d'oxazolidinone **2.22** (1,50 éq.) et d'acide 10-camphosulfonique (CSA) (0,05 éq.) dans du toluène (10 mL/mmol) est chauffée au reflux pendant 6 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est lavé par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL) puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL). Après séchage de la phase organique sur du sulfate de magnésium, filtration et évaporation sous pression réduite, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30 contenant 1 % de triéthylamine).

IV-2.1. (4*R*, 1*E*)-4-éthyl-3-(oct-1-ényl)-1,3-oxazolidin-2-one **2.52a**.



2.52 a

$C_{13}H_{23}NO_2$

$M = 225,33 \text{ g/mol.}$

Huile incolore.

$R_f = 0,30$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30).

Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Suivant la procédure générale, l'octanal (12,8 g ; 100 mmol ; 1 éq.) conduit au composé **2.52 a** (21,9 g ; 97,0 mmol ; 97 % ; *E/Z* : 96/4) sous la forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -26,1$ (c 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, $^3J_{H_{15}, H_{14}} = 6,5 \text{ Hz}$, H15) ; 0,90 (t, 3H, $^3J_{H_7, H_6} = 7,5 \text{ Hz}$, H7) ; 1,2-1,4 (m, 8H, [H11-H14]) ; 1,6-1,9 (m, 2H, H6) ; 2,05 (dtd, 2H, $^3J_{H_{10}, H_9} = ^3J_{H_{10}, H_{11}} = 7,1 \text{ Hz}$, $^4J_{H_{10}, H_8} = 1,2 \text{ Hz}$, H10) ; 4,00 - 4,07 (m, 1H, H4) ; 4,10 (dd, 1H, $^3J_{H_{5a}, H_4} = ^2J_{H_{5a}, H_{5b}} = 8,6 \text{ Hz}$, H5a) ; 4,40 (dd, 1H, $^3J_{H_{5b}, H_4} = ^2J_{H_{5b}, H_{5a}} = 8,6 \text{ Hz}$, H5b) ; 4,93 (dt, 1H, $^3J_{H_9, H_8} = 14,6 \text{ Hz}$, $^3J_{H_9, H_{10}} = 7,1 \text{ Hz}$, H9) ; 6,49 (dt, 1H, $^3J_{H_8, H_9} = 14,6 \text{ Hz}$, $^4J_{H_8, H_{10}} = 1,2 \text{ Hz}$, H8).

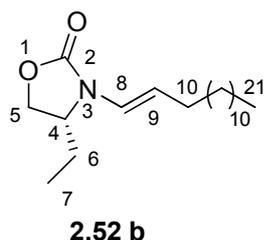
RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7,5 (C7) ; 14,0 (C15) ; [22,5 , 23,3 , 28,6 , 29,9 , 30,0 , 31,6] (C6, C10 - C14) ; 54,6 (C4) ; 66,9 (C5) ; 111,9 (C9) ; 112,4 (C8) ; 155,4 (C2).

IR (cm^{-1}) : 2925 ; 2855 ; 1755 (ν C=O) ; 1670 (ν C=C) ; 1484 ; 1463 ; 1416 ; 1338 ; 1309 ; 1280 ; 1224 ; 1132 ; 1090 ; 1058 (ν C-O) ; 1015 (ν C-N) ; 949 ; 759 ; 687.

SMHR (IC) : Calculée pour $C_{13}H_{27}N_2O_2$ ($M+NH_4$)⁺ : 243,2073. Trouvée : 243,2078.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 69,29 ; %H 10,29 ; %N 6,22.
 Trouvée : %C 69,04 ; %H 10,42 ; %N 6,24.

IV-2.2. (4*R*, 1*E*)-4-éthyl-3-(tétradéc-1-ényl)-1,3-oxazolidine-2-one 2.52b.



$C_{19}H_{35}NO_2$
M = 309,49 g/mol.
Huile incolore.
 $R_f = 0,37$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhide.

Suivant la procédure générale, le tétradécanal (1,062 g, 5,00 mmol, 1 éq.) conduit au composé **2.52 b** (0,42 g ; 1,36 mmol ; 78 % ; *E/Z* : 96/4) sous la forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -22,1$ (*c* 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, $^3J_{H_{21}, H_{20}} = 6,9$ Hz, H21) ; 0,90 (t, 3H, $^3J_{H_7, H_6} = 7,5$ Hz, H7) ; 1,2-1,4 (m, 20H, [H11-H20]) ; 1,6-1,8 (m, 2H, H6) ; 2,05 (dtd, 2H, $^3J_{H_{10}, H_9} = ^3J_{H_{10}, H_{11}} = 7,1$ Hz, $^4J_{H_{10}, H_8} = 1,2$ Hz, H10) ; 4,00 - 4,04 (m, 1H, H4) ; 4,10 (dd, 1H, $^3J_{H_{5a}, H_4} = ^2J_{H_{5a}, H_{5b}} = 8,6$ Hz, H5a) ; 4,39 (dd, 1H, $^3J_{H_{5b}, H_4} = ^2J_{H_{5b}, H_{5a}} = 8,6$ Hz, H5b) ; 4,92 (dt, 1H, $^3J_{H_9, H_8} = 14,6$ Hz, $^3J_{H_9, H_{10}} = 7,1$ Hz, H9) ; 6,49 (dt, 1H, $^3J_{H_8, H_9} = 14,6$ Hz, $^4J_{H_8, H_{10}} = 1,2$ Hz, H8).

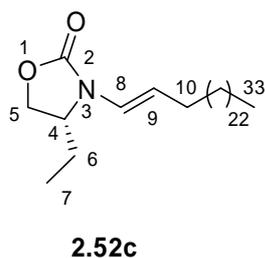
RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7,6 (C7) ; 14,1 (C21) ; [22,7, 23,4, 29,0, 29,3, 29,4, 29,6 (2C), 29,7, 30,0, 30,1, 31,9 (2C)] (C6, C10-C20) ; 54,7 (C4) ; 66,9 (C5) ; 111,9 (C9) ; 112,5 (C8) ; 155,5 (C2).

IR (ν cm^{-1}) : 2924 ; 2855 ; 1759 (ν C=O) ; 1671 (ν C=C) ; 1483 ; 1465 ; 1414 ; 1339 ; 1309 ; 1309 ; 1279 ; 1221 ; 1132 ; 1058 (ν C-O) ; 948 ; 759.

SMHR (IC) : Calculée pour $C_{19}H_{36}NO_2$ ($M+H^+$) : 310,2746. Trouvée : 310,2753.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 73,74 ; %H 11,40 ; %N 4,53.
 Trouvée : %C 73,65 ; %H 11,27 ; %N 4,39.

IV-2.3. (4*R*,1*E*)-4-éthyl-3-(hexacosan-1-ényl)-1,3-oxazolidin-2-one **2.52c**.



C₃₁H₅₉NO₂
M = 477,81 g/mol.
Solide blanc.
R_f = 0,38 (cyclohexane/AcOEt,70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Suivant la procédure générale, l'hexacosanal (5,33 g ; 14,0 mmol ; 1 éq.) conduit au composé **2.52 c** (5,58 g ; 12,5 mmol ; 89 % ; *E/Z* : 98/2) sous la forme d'un solide blanc.

$[\alpha]_D^{20} = -13,1$ (*c* 1,0 ; CHCl₃).

Pf : 63,8 - 64,6 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, ³J_{H33, H32} = 6,9 Hz, H15) ; 0,90 (t, 3H, ³J_{H7, H6} = 7,5 Hz, H7) ; 1,2-1,4 (m, 44H, [H11-H32]) ; 1,6-1,8 (m, 2H, H6) ; 2,05 (dtd, 2H, ³J_{H10, H9} = ³J_{H10, H11} = 7,1 Hz, ⁴J_{H10, H8} = 1,2 Hz, H10) ; 4,00 - 4,04 (m, 1H, H4) ; 4,10 (dd, 1H, ³J_{H5a, H4} = ²J_{H5a, H5b} = 8,6 Hz, H5a) ; 4,39 (dd, 1H, ³J_{H5b, H4} = ²J_{H5b, H5a} = 8,6 Hz, H5b) ; 4,92 (dt, 1H, ³J_{H9, H8} = 14,6 Hz, ³J_{H9, H10} = 7,1 Hz, H9) ; 6,49 (dt, 1H, ³J_{H8, H9} = 14,6 Hz, ⁴J_{H8, H10} = 1,2 Hz, H8).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,7 (C7) ; 14,1 (C33) ; [22,7 , 23,4 , 29,0 , 29,4 , 29,5 , 29,6 , 29,7 (15C) , 30,0 , 31,1 , 31,9] (C6, C10-C32) ; 54,8 (C4) ; 66,9 (C5) ; 111,9 (C9) ; 112,6 (C8) ; 155,5 (C2).

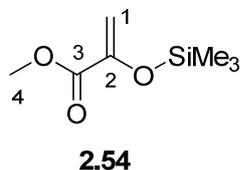
IR (cm⁻¹) : 2914 ; 2847 ; 1746 (ν C=O) ; 1670 (ν C=C) ; 1472 ; 1462 ; 1415 ; 1277 ; 1215 ; 1132 ; 1089 ; 1058 (ν C-O) ; 1015 (ν C-N) ; 946 ; 759.

SMHR (IC) : Calculée pour C₃₁H₆₀NO₂ (M+H⁺) : 478,4624. Trouvée : 478,4597.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 77,93 ; %H 12,45 ; %N 2,93.
 Trouvée : %C 77,86 ; %H 12,56 ; %N 2,86.

V- Synthèse de l'hétérodiène

V-1. 2-(triméthylsilyloxy)-acrylate de méthyle **2.54**.



C₇H₁₄O₃Si
M = 174,27 g/mol.
Huile jaune.

Sous argon, à 40 °C, à une solution de pyruvate de méthyle (3 g ; 29,0 mmol ; 1 éq.) et de chlorure de triméthylsilyle (3,78 g ; 34,8 mmol ; 1,2 éq.) dans le THF anhydre (29 mL) est additionnée goutte à goutte la triéthylamine (4,18 g ; 40,6 mmol ; 1,4 éq.). Après 3,5 h d'agitation à 40 °C, le mélange réactionnel est filtré sur Célite. Le filtrat est lavé avec de l'eau froide, une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite pour conduire au composé **2.54** (4,80 g ; 27,55 mmol ; 95 %) sous la forme d'une huile jaune qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,02 (s, 9H, SiMe₃) ; 3,55 (s, 3H, H₄) ; 4,66 (d, 1H, ²J_{H1a, H1b} = 1,2 Hz, H1a) ; 5,29 (d, 1H, ²J_{H1b, H1a} = 1,2 Hz, H1b).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,0 (3C, SiMe₃) ; 52,2 (C₄) ; 104,1 (C₁) ; 147,0 (C₃) ; 164,9 (C₂).

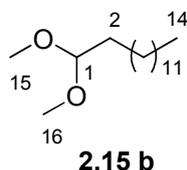
IR (cm⁻¹): 2957 ; 2903 ; 1737 (ν C=O) ; 1627 (ν C=C) ; 1439 ; 1376 ; 1328 ; 1254 ; 1200 ; 1168 ; 1028 (ν C-O) ; 986 ; 847 ; 797 ; 756 ; 702 ; 634.

V-2. Procédure générale pour la synthèse des acétals.

Sous argon, à l'aldéhyde (1 éq.) en solution dans de l'orthoformiate de triméthyle (1 mL/mmol) et du méthanol (1 mL/mmol) est ajouté l'acide 10-camphosulfonique (CSA) (0,05 éq.). Le mélange réactionnel est alors chauffé progressivement à reflux pendant 16 h. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Au résidu obtenu, une solution aqueuse de KOH à 20 % et de l'eau (1 mL) sont ajoutés. Le mélange est alors chauffé au reflux pendant 1 heure, puis après refroidissement à température ambiante, il est filtré sur Célite[®] et le filtrat est extrait par de l'éther diéthylique (3× 15 mL).

Les phases organiques réunies sont concentrées pour donner l'acétal qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

V-2.1. 1,1-diméthoxytétradécane 2.15b.



$C_{16}H_{34}O_2$
 $M = 258,44 \text{ g/mol.}$
 Huile incolore.

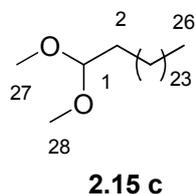
Suivant la procédure générale, le tétradécanal (21,2 g ; 100 mmol), conduit au composé **2.15 b** (19,6 g ; 76,0 mmol ; 76 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, $^3J_{H_{14}, H_{13}} = 6,8 \text{ Hz}$, H14) ; 1,2-1,4 (m, 22H, [H3-H13]) ; 1,5-1,7 (m, 2H, H2) ; 3,31 (s, 6H, [H15, H16]) ; 4,36 (t, 1H, $^3J_{H_1, H_2} = 5,8 \text{ Hz}$, H1).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14,1 (C14) ; [22,7 , 24,7 , 29,4 , 29,5 , 29,6 (2C) , 29,7 , 31,9 (4C)] (C3-C13) ; 32,5 (C2) ; 52,5 (C15, C16) ; 104,6 (C1).

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2924 ; 2853 ; 2679 ; 1648 ; 1466 ; 1384 ; 1364 ; 1192 ; 1124 ; 1056 ($\nu \text{ C-O}$) ; 951 ; 722.

V-2.2. 1,1-Diméthoxyhexacosane 2.15c.



$C_{28}H_{58}O_2$
 $M = 426,76 \text{ g/mol.}$
 Solide blanc.

Suivant la procédure générale, l'hexacosanal (0,381 g ; 1,00 mmol), conduit au composé **2.15 c** (0,307 g ; 0,720 mmol ; 72 %) sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 52,2 - 53,1 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, ³J_{H26, H25} = 6,6 Hz, H26) ; 1,2-1,4 (m, 46H, [H3-H25]) ; 1,5-1,7 (m, 2H, H2) ; 3,31 (s, 6H, [H27, H28]) ; 4,36 (t, 1H, ³J_{H1, H2} = 5,6 Hz, H1).

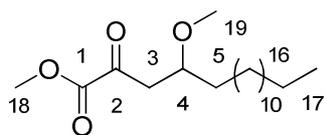
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,1 (C26) ; [22,7 , 24,6 , 29,4 (2C) , 29,5 , 29,6 (2C) , 29,7 (15C) , 31,9 (C3-C25)] ; 32,5 (C2) ; 52,6 (C27 , C28) ; 104,6 (C1).

IR (cm⁻¹) : 2915 ; 2847 ; 1472 ; 1462 ; 1386 ; 1191 ; 1125 ; 1073 et 1053 (ν C-O) ; 947 ; 915 ; 729 ; 719.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 78,80 ; %H 13,70.

Trouvée : %C 78,53 ; %H 13,57.

V-3. 4-méthoxy-2-oxoheptadécanoate de méthyle 2.57.



2.57

C₁₉H₃₆O₄

M = 328,49 g/mol.

Huile incolore.

R_f = 0,3 (cyclohexane/AcOEt , 70/30).

Révélation : *p*-anisaldéhyde .

Sous argon, à température ambiante, le composé **2.15 b** (2,58 g ; 10,0 mmol ; 1 éq.) et le composé **2.54** (2,09 g ; 12,0 mmol ; 1,2 éq.) sont dissous dans du dichlorométhane anhydre (60 mL). A la solution refroidie à - 78°C est additionné goutte à goutte du BF₃.Et₂O (1,35 mL ; 1,56 g ; 11,0 mmol ; 1,1 éq.) pendant 1 h. Après agitation pendant 2 h à 0°C, le mélange réactionnel est lavé par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (50 mL), puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 95/5), pour donner le composé **2.57** (3,12 g ; 9,50 mmol ; 95 %) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, ³J_{H17, H16} = 6,7 Hz, H17) ; 1,2-1,4 (m, 20H, [H6-H15]) ; 1,5-1,6 (m, 4H, [H5, H16]) ; 2,87 (dd, 1H, ²J_{H3a, H3b} = 16,3 Hz, ³J_{H3a, H4} = 4,8

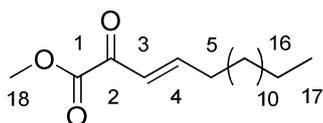
Hz, H3a) ; 3,09 (dd, 1H, $^2J_{\text{H3b}, \text{H3a}} = 16,3$ Hz, $^3J_{\text{H3b}, \text{H4}} = 7,6$ Hz, H3b) ; 3,32 (s, 3H, H19) ; 3,66-3,80 (m, 1H, H4) ; 3,87 (s, 3H, H18).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,1 (C17) ; 22,7 (C16) ; [25,0 , 29,4 (2C) , 29,6 (2C) , 29,7 (3C) , 31,9 (2C) (C6-C15)] ; 33,8 (C5) ; 43,9 (C3) ; [52,9 , 57,0 (C18, C19)] ; 77,0 (C4) ; 161,6 (C1) , 193,0 (C2).

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2925 ; 2854 ; 1733 ($\nu \text{ C=O}$) ; 1466 ; 1377 ; 1264 ; 1195 ; 1107 ($\nu \text{ C-O}$) ; 842 ; 723.

SMHR (IC) : Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 329,2686. Trouvée : 329,2711.

V-4. (E)-2-oxoheptadéc-3-énoate de méthyle 2.58.



2.58

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3$
M = 296,24 g/mol.
Solide jaune.
 $R_f = 0.5$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, au composé **2.57** (16,43 g ; 50,0 mmol ; 1 éq.) dissous dans du toluène (500 mL) est ajouté de la silice (50 g). Le mélange réactionnel est alors chauffé à reflux pendant 30 min. Après refroidissement à température ambiante, filtration et évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 96/4) pour conduire au composé **2.58** (14,7 g ; 49,5 mmol ; 99 %) sous forme d'un solide jaune.

Pf : 63 - 64,4 °C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, $^3J_{\text{H16}, \text{H17}} = 6,5$ Hz, H17) ; 1,2-1,4 (m, 20H, [H6 - H15]) ; 1,4-1,6 (m, 2H, H16) ; 2,2-2,4 (m, 2H, H5) ; 3,89 (s, 3H, H18) ; 6,66 (dt, 1H, $^3J_{\text{H3}, \text{H4}} = 15,9$ Hz, $^4J_{\text{H3}, \text{H5}} = 1,5$ Hz, H3) ; 7,21 (dt, 1H, $^3J_{\text{H4}, \text{H3}} = 15,9$ Hz, $^3J_{\text{H4}, \text{H5}} = 6,9$ Hz, H4).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,1 (C17) ; [22,7 (2C) , 27,8 , 29,2 , 29,4 (2C) , 29,5 (2C) , 29,7 (2C) , 31,9 (C6 - C16)] ; 33,2 (C5) ; 52,8 (C18) ; 125,1 (C3) ; 155,5 (C4) ; 162,8 (C1) ; 183,0 (C2).

IR (cm⁻¹) : 2948 ; 2913 ; 2847 ; 1732 (ν C=O) ; 1693 (ν C=O) ; 1626 (ν C=C) ; 1469 ; 1454 ; 1439 ; 1290 ; 1278 ; 1261 ; 1242 ; 1222 ; 1144 ; 1093, 1046, 1014 (ν C-O) ; 997 ; 979 ; 938 ; 862 ; 780 ; 767 ; 717.

SMHR (IC) : Calculée pour C₁₈H₃₆NO₃ (M+NH₄)⁺ : 314,2690. Trouvée : 314,2675.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 72,93 ; %H 10,88.

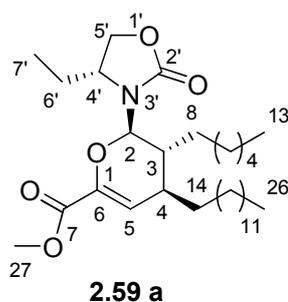
Trouvée : %C 73,09 ; %H 11,05.

VI- Réactions d'hétérocycloaddition

VI-1 Protocole général pour la réaction d'hétéro-Diels-Alder catalysée par l'Eu(fod)₃

Sous argon, une solution de diénophile (1 éq.), d'hétérodiène (2 éq.) et d'Eu(fod)₃ (0,05 éq.) dans du cyclohexane (1 mL/mmol) est chauffé à reflux pendant 1 jour. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt, 99/1→95/5).

VI-1.1. (2R, 3R, 4S)-2-((R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-3-hexyl-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle 2.59a.



C₃₁H₅₅NO₅
M = 521,4 g/mmol.
Solide blanc.
R_f = 0,51 (CH₂Cl₂/AcOEt, 95/5).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **2.52 a** (9,00 g ; 40,0 mmol ; 1 éq.), composé **2.58** (24,8 g ; 80,0 mmol ; 2 éq.), Eu(fod)₃ (2,08 g ; 2,00 mmol ; 0,05 éq.), cyclohexane (40 mL). Le produit **2.59 a** est isolé sous la forme d'un solide blanc (19,0 g ; 36,4 mmol ; 91 %).

Pf : 42,2 - 42,8 °C.

[α]_D²⁰ = + 17,3 (*c* 1,0 ; CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,87 (t, 3H, ³J_{H26, H25} ou ³J_{H13, H12} = 6,8 Hz, H26 ou H13) ; 0,88 (t, 3H, ³J_{H26, H25} ou ³J_{H13, H12} = 6,8 Hz, H13 ou H26) ; 0,95 (t, 3H, ³J_{H7', H6'} = 7,4 Hz, H7') ; 1,2-1,4 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,7-1,9 (m, 3H, H3, H6') ; 2,3-2,4 (m, 1H, H4) ; 3,76 (s, 3H, H27) ; 3,83-3,88 (m, 1H, H4') ; 4,08 (dd, 1H, ²J_{H5'a, H5'b} = 8,6 Hz, ³J_{H5'a, H4'} = 5,1 Hz, H5'a) ; 4,38 (dd, 1H, ²J_{H5'b, H5'a} = ³J_{H5'b, H4'} = 8,6 Hz, H5'b) ; 5,33 (d, 1H, ³J_{H2, H3} = 10,6 Hz, H2) ; 6,04 (d, 1H, ³J_{H5, H4} = 2,8 Hz, H5).

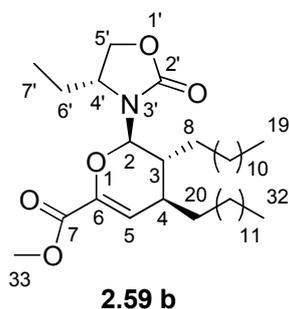
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8,1 (C7') ; [14,0 , 14,1 (C13, C26)] ; [22,6 , 22,7 , 24,6 , 26,1 , 26,8 , 28,4 , 29,4 , 29,6 , 29,7 (4C) , 29,8 , 30,0 , 31,5 , 31,9 (2C) , 32,4 (C3, C6, C8-C12, C14-C25)] ; 36,1 (C3) ; 37,2 (C4) ; 52,0 (C27) ; 54,7 (C4') ; 67,2 (C5') ; 84,2 (C2) ; 115,1 (C5) ; 142,1 (C6) ; 157,4 (C2') ; 162,9 (C7).

IR (cm⁻¹) : 2917 ; 2851 ; 1733 (ν C=O) ; 1655 (ν C=C) ; 1467 ; 1429 ; 1376 ; 1354 ; 1273 ; 1223 ; 1148 ; 1121 ; 1057 (ν C-O) ; 766.

SMHR (FD) : Calculée pour C₃₁H₅₅NO₅ (**M**)⁺ : 521,4075. Trouvée : 521,4042.

Analyse élémentaire :	Calculée :	%C 71,36 ;	%H 10,62 ;	%N 2,68.
	Trouvée :	%C 71,23 ;	%H 10,63 ;	%N 2,48.

VI.1.2. (2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-dodécyl-2-((*R*)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4-tridécyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylate de méthyle **2.59b.**



$C_{37}H_{67}NO_5$
 $M = 605,5 \text{ g/mmol}$.
 Solide blanc.
 $R_f = 0,51$ ($CH_2Cl_2/AcOEt$, 95/5).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **2.52 b** (309,5 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.), composé **2.58** (621 mg ; 2,00 mmol ; 2 éq.), $Eu(fod)_3$ (52 mg ; 0,05 mmol ; 0,05 éq.), cyclohexane (1 mL). Le produit **2.59 b** est isolé sous la forme d'un solide blanc (557,1 mg ; 0,92 mmol ; 92 %).

Pf : 54,9 - 55,6 °C.

$[\alpha]_D^{20} = + 13,1$ (c 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,88 (t, 6H, $^3J_{H_{19}, H_{18}} = ^3J_{H_{32}, H_{31}} = 6,7 \text{ Hz}$, H19, H32) ; 0,95 (t, 3H, $^3J_{H_{7'}, H_{6'}} = 7,5 \text{ Hz}$, H7') ; 1,20-1,68 (m, 46H, [H8-H18, H20-H31]) ; 1,7-1,9 (m, 3H, [H3, H6']) ; 2,28-2,36 (m, 1H, H4) ; 3,76 (s, 3H, H33) ; 3,87-3,94 (m, 1H, H4') ; 4,08 (dd, 1H, $^2J_{H_{5'a}, H_{5'b}} = 8,6 \text{ Hz}$, $^3J_{H_{5'a}, H_{4'}} = 4,9 \text{ Hz}$, H5'a) ; 4,36 (dd, 1H, $^2J_{H_{5'b}, H_{5'a}} = ^3J_{H_{5'b}, H_{4'}} = 8,6 \text{ Hz}$, H5'b) ; 5,32 (d, 1H, $^3J_{H_2, H_3} = 10,5 \text{ Hz}$, H2) ; 6,03 (d, 1H, $^3J_{H_5, H_4} = 2,4 \text{ Hz}$, H5).

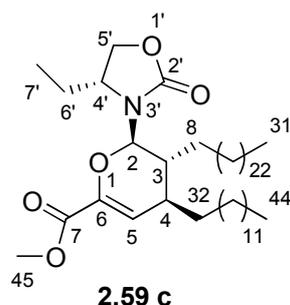
RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8,1 (C7') ; 14,1 (C19, C32) ; [22,7 (2C) , 24,8 , 26,1 , 26,8 , 28,5 , 29,4 (6C) , 29,6 (2C) , 29,7 (5C) , 29,8 , 30,3 , 32,0 (2C) , 32,5 (C6', C8-C18, C20-C31)] ; 36,3 (C4) ; 37,3 (C3) ; 52,0 (C33) ; 54,8 (C4') ; 67,2 (C5') ; 84,3 (C2) ; 115,1 (C5) ; 142,2 (C6) ; 157,4 (C2') ; 162,8 (C7).

IR (cm^{-1}) : 2953 ; 2917 ; 2849 ; 1747 (v C=O, oxazolidinone), 1737 (v C=O, ester) ; 1647 (v C=C) ; 1468 ; 1434 ; 1422 ; 1267 ; 1228 ; 1209 ; 1189 ; 1139 , 1122 , 1105 , 1095 (v C-O) ; 1079 ; 1056 ; 1042 ; 998 ; 936 ; 891 ; 769 ; 763 ; 719 ; 702.

SMHR (FD) : Calculée pour $C_{37}H_{67}NO_5$ (M^+) : 605,5014. Trouvée : 605,5019.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 73,34 ; %H 11,15 ; %N 2,31.
 Trouvée : %C 73,14 ; %H 11,10 ; %N 2,16.

VI-1.3. (2R, 3R, 4S)- 2-((R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-3-tétracosyl-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle 2.59c.



$C_{49}H_{91}NO_5$
 $M = 773,7 \text{ g/mmol}$.
 Solide blanc.
 $R_f = 0,51$ ($CH_2Cl_2/AcOEt$, 95/5).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **2.52 c** (448 mg ; 1 mmol ; 1 éq.), composé **2.58** (621 mg ; 2 mmol ; 2 éq.), $Eu(fod)_3$ (52 mg ; 0,05 mmol ; 0,05 éq.), cyclohexane (1 mL). Le produit **2.59 c** est isolé sous la forme d'un solide blanc (727,3 mg ; 0,94 mmol ; 94 %).

Pf : 62,8 - 63,5 °C.

$[\alpha]_D^{20} = + 10,9$ (c 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,88 (t, 6H, $^3J_{H44, H43} = ^3J_{H31, H30} = 6,6 \text{ Hz}$, H31, H44) ; 0,95 (t, 3H, $^3J_{H7', H6'} = 7,5 \text{ Hz}$, H7') ; 1,11-1,42 (m, 70H, [H8-H30, H32-H43]) ; 1,7-1,9 (m, 3H, H3, H6') ; 2,30-2,35 (m, 1H, H4) ; 3,76 (s, 3H, H45) ; 3,83-3,88 (m, 1H, H4') ; 4,08 (dd, 1H, $^2J_{H5'a, H5'b} = 8,5 \text{ Hz}$, $^3J_{H5'a, H4'} = 4,9 \text{ Hz}$, H5'a) ; 4,38 (dd, 1H, $^2J_{H5'b, H5'a} = ^3J_{H5'b, H4'} = 8,5 \text{ Hz}$, H5'b) ; 5,33 (d, 1H, $^3J_{H2, H3} = 10,5 \text{ Hz}$, H2) ; 6,04 (d, 1H, $^3J_{H5, H4} = 2,5 \text{ Hz}$, H5).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8,1 (C7') ; 14,2 (C31, C44) ; [22,7 (2C), 24,7, 26,1, 26,8, 28,4, 29,4 (7C), 29,6 (4C), 29,7 (9C), 29,8 (2C), 30,4 (2C), 31,9 (5C), 32,5 (C6', C8-C30, C32-C43)] ; 36,2 (C4) ; 37,2 (C3) ; 52,1 (C45) ; 54,8 (C4') ; 67,2 (C5') ; 84,2 (C2) ; 115,2 (C5) ; 142,1 (C6) ; 157,4 (C2') ; 162,9 (C7).

IR (cm⁻¹) : 2953 ; 2913 ; 2843 ; 1740 (ν C=O, oxazolidinone) ; 1735 (ν C=O, ester) ; 1651 (ν C=C) ; 1471 ; 1432 ; 1269 ; 1230 ; 1273 ; 1139 ; 1122 ; 1103 (ν C-O) ; 1058 ; 1002 ; 939 ; 766 ; 760 ; 761 ; 696.

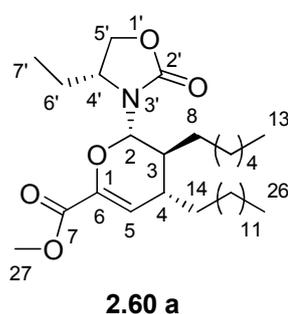
SMHR (FD) : Calculée pour C₄₉H₉₁NO₅ (M⁺) : 773,6897. Trouvée : 773,6880.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 76,01 ; %H 11,85 ; %N 1,81.
Trouvée : %C 75,92 ; %H 11,91 ; %N 1,63.

VI-2. Protocole général de la réaction d'hétéro-Diels-Alder avec SnCl₄.

Sous argon, à -78 °C, à une solution de diénophile (1 éq.), et d'hétérodiène (2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (7 mL/mmol) ou (14 mL/mmol) est additionnée goutte à goutte une solution 1M de SnCl₄ dans le dichlorométhane (0,5 éq.). Après 3 h d'agitation, une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) est ajoutée au mélange réactionnel que l'on laisse remonter à température ambiante. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt, 99/1→95/5).

VI-2.1. (2*S*, 3*S*, 4*R*)-2-((*R*)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-3-hexyl-4-tridécy-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle **2.60a**.



C₃₁H₅₅NO₅
M = 521,4 g/mmol.
Solide blanc.
R_f = 0,5 (CH₂Cl₂/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **2.52 a** (450 mg ; 2,00 mmol ; 1 éq.), composé **2.58** (1,244 g ; 4,00 mmol ; 2 éq.), SnCl₄ (1

mL ; 1,00 mmol ; 0,5 éq.), dichlorométhane (14 mL). Le produit **2.60 a** (480 mg ; 0,92 mmol ; 46 %) est isolé sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 54,2 - 54,9 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -66,2$ (*c* 1,0 ; CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,87 (t, 3H, ³J_{H26, H25} ou ³J_{H13, H12} = 6,7 Hz, H26 ou H13) ; 0,88 (t, 3H, ³J_{H13, H12} ou ³J_{H26, H25} = 6,7 Hz, H13 ou H26) ; 0,94 (t, 3H, ³J_{H7', H6'} = 7,4 Hz, H7') ; 1,2-1,7 (m, 35H, [H10-H14, H16-H27, H6'a]) ; 1,80-1,95 (m, 2H, H3, H6'b) ; 2,24-2,36 (m, 1H, H4) ; 3,77 (s, 3H, H27) ; 3,97-4,10 (m, 2H, H4', H5'a) ; 4,43 (dd, 1H, ²J_{H5'b, H5'a} = ³J_{H5'b, H4'} = 7,6 Hz, H5'b) ; 5,20 (d, 1H, ³J_{H2, H3} = 10,8 Hz, H2) ; 6,04 (d, 1H, ³J_{H5, H4} = 2,6 Hz, H5).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8,9 (C7') ; [14,2 , 14,3 (C13, C26)] ; [22,8 , 22,9 , 25,0 , 26,2 , 27,0 , 28,5 , 29,5 , 29,7 , 29,8 (2C) , 29,9 (3C) , 30,0 , 30,2 , 31,8 , 32,1 , 32,5 , (C6', C8-C12, C14-C25)] ; 36,8 (C4) ; 39,2 (C3) ; 52,2 (C27) ; 55,5 (C4') ; 67,8 (C5') ; 85,8 (C2) ; 116,0 (C5) ; 142,5 (C6) ; 158,6 (C2') ; 162,9 (C7).

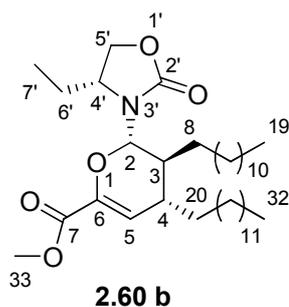
IR (cm⁻¹) : 2921 ; 2853 ; 1758 (ν C=O, oxazolidinone), 1736 (ν C=O, ester) ; 1652 (ν C=C) ; 1463 ; 1437 ; 1397 ; 1359 ; 1266 ; 1191 ; 1107 ; 1059 ; 1015 (ν C-O) ; 952 ; 765 ; 723 ; 705.

SMHR (IC) : Calculée pour C₃₁H₅₆NO₅ (M+H)⁺ : 522,4158. Trouvée : 522,4186.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 71,36 ; %H 10,62 ; %N 2,68.

Trouvée : %C 71,26 ; %H 10,32 ; %N 2,73.

VI-2.2. (2S, 3S, 4R)-3-dodécyl-2-((R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4-tridécy-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate de méthyle 2.60 b.



$C_{37}H_{67}NO_5$
 $M = 605,5 \text{ g/mmol.}$
 Solide blanc.
 $R_f = 0,5 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt, 95/5).}$
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **2.52 b** (309,5 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.), composé **2.58** (621 mg ; 2,00 mmol ; 2 éq.), SnCl_4 (0,5 mL ; 0,50 mmol ; 0,5 éq.), dichlorométhane (14 mL). Le produit **2.60 b** est isolé sous la forme d'un solide blanc (279 mg ; 0,46 mmol ; 46 %).

Pf : 59,9 - 61,2 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -56,8 \text{ (c 1,0 ; CHCl}_3\text{).}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0,87 (t, 6H, $^3J_{\text{H}19, \text{H}18} = ^3J_{\text{H}32, \text{H}31} = 6,7 \text{ Hz}$, H19, H32) ; 0,92 (t, 3H, $^3J_{\text{H}7', \text{H}6'} = 7,5 \text{ Hz}$, H7') ; 1,20-1,68 (m, 47H, [H6'a, H8-H18, H20-H31]) ; 1,8-1,9 (m, 2H, [H3, H6'b]) ; 2,24-2,32 (m, 1H, H4) ; 3,75 (s, 3H, H33) ; 3,98-4,08 (m, 2H, H4', H5'a) ; 4,36 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}5'b, \text{H}5'a} = ^3J_{\text{H}5'b, \text{H}4'} = 7,6 \text{ Hz}$, H5'b) ; 5,18 (d, 1H, $^3J_{\text{H}2, \text{H}3} = 10,5 \text{ Hz}$, H2) ; 6,03 (d, 1H, $^3J_{\text{H}5, \text{H}4} = 2,4 \text{ Hz}$, H5).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8,9 (C7') ; 14,3 (C19, C32) ; [22,9 (2C) , 24,9 , 26,2 , 27,0 , 28,4 , 29,5 (5C) , 29,7 (2C) , 29,8 (7C) , 29,9 , 30,5 , 32,1 , 32,4 (C6', C8-C18, C20-C31)] ; 36,7 (C4) ; 39,1 (C3) ; 52,2 (C33) ; 55,4 (C4') ; 67,8 (C5') ; 85,7 (C2) ; 116 (C5) ; 142,4 (C6) ; 158,6 (C2') ; 162,9 (C7).

IR (cm^{-1}) : 2953 ; 2917 ; 2849 ; 1750 (v C=O, oxazolidinone), 1733 (v C=O, ester) ; 1643 (v C=C) ; 1490 ; 1467 ; 1435 ; 1404 ; 1370 ; 1288 ; 1258 ; 1226 ; 1209 ; 1186 ; 1141 ; 1114 (v C-O) ; 1079 ; 1055 ; 1003 ; 947 ; 793 ; 767 ; 721 ; 694.

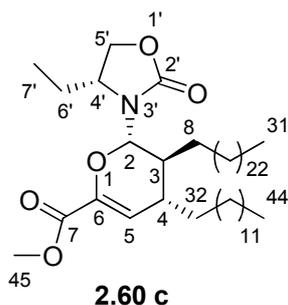
SMHR (FD) : Calculée pour $C_{37}H_{67}NO_5$ (M^+): 605,5019. Trouvée : 605,5001.

Analyse élémentaire:

Calculée $C_{37}H_{67}NO_5 \cdot 0,45 H_2O$: %C 72,37 ; %H 11,14 ; %N 2,30.

Trouvée : %C 72,37 ; %H 10,95 ; %N 2,13.

VI-2.3. (2*S*, 3*S*, 4*R*)-2-((*R*)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-tétracosyl-4-tridécy-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylate de méthyle **2.60c**.



$C_{49}H_{91}NO_5$
 $M = 773,7$ g/mmol.
Solide blanc.
 $R_f = 0,5$ (CH_2Cl_2 /AcOEt, 95/5).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **2.52 c** (448 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.), composé **2.58** (621 mg ; 2,00 mmol ; 2 éq.), $SnCl_4$ (0,5 mL ; 0,50 mmol ; 0,5 éq.), dichlorométhane (14 mL). Le produit **2.60 c** est isolé sous la forme d'un solide blanc (309 mg ; 0,40 mmol ; 40 %).

Pf : 69,8 - 70,5 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -35,9$ (c 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,85 (t, 6H, $^3J_{H44, H43} = ^3J_{H31, H30} = 6,7$ Hz, H31, H44) ; 0,91 (t, 3H, $^3J_{H7', H6'} = 7,5$ Hz, H7') ; 1,11-1,66 (m, 71H, H6', [H8-H30, H32-H43]) ; 1,8-1,9 (m, 2H, H3, H6') ; 2,22-2,31 (m, 1H, H4) ; 3,74 (s, 3H, H45) ; 3,98 (dd, 1H, $^2J_{H5'a, H5'b} = 7,6$ Hz, $^3J_{H5'a, H4'} = 5,9$ Hz, H5'a) ; 3,98-4,05 (m, 1H, H4') ; 4,40 (dd, 1H, $^2J_{H5'b, H5'a} = ^3J_{H5'b, H4'} = 7,6$ Hz, H5'b) ; 5,17 (d, 1H, $^3J_{H2, H3} = 10,5$ Hz, H2) ; 6,02 (d, 1H, $^3J_{H5, H4} = 2,4$ Hz, H5).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8,9 (C7') ; 14,3 (C31, C44) ; [22,9 (2C) , 25,0 , 26,3 , 27,0 , 28,5 , 29,6 (5C) , 29,7 (2C) , 29,8 (2C) , 29,9 (8C) , 30,0 , 30,5 , 32,1 (2C) , 32,5 (C6', C8-C30, C32-C43)] ; 36,8 (C4) ; 39,2 (C3) ; 52,2 (C45) ; 55,5 (C4') ; 67,8 (C5') ; 85,8 (C2) ; 116,0 (C5) ; 142,5 (C6) ; 158,6 (C2') ; 162,9 (C7).

IR (cm⁻¹) : 2916 ; 2849 ; 1751 (ν C=O, oxazolidinone), 1733 (ν C=O, ester) ; 1643 (ν C=C) ; 1450; 1469 ; 1435 ; 1404 ; 1371 ; 1258 ; 1187 ; 1142 ; 1113 , 1080 , 1056 (ν C-O) ; 1001 ; 947 ; 793 ; 767 ; 721 ; 694.

SMHR (FD) : Calculée pour C₄₉H₉₁NO₅ (M⁺) : 773,6897. Trouvée : 773,6846.

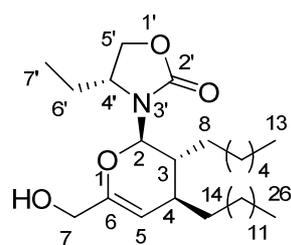
Analyse élémentaire : Calculée : %C 76,01 ; %H 11,85 ; %N 1,81.
Trouvée : %C 75,78 ; %H 11,84 ; %N 1,65.

VII- Synthèse des alcools allyliques

VII-1. Protocole général de réduction de l'ester.

Sous argon, à -78 °C, à une solution d'hétérocycloadduit (1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL/mmol) sont additionnés successivement de l'étherate de trifluorure de bore (1 éq.) et une solution 1M de DIBAL-H en solution dans le toluène (5,5 éq.). Le mélange réactionnel est alors agité pendant 4 h. Du méthanol (1 mL) est ensuite ajouté, puis une solution de tartrate mixte de potassium et de sodium à 30% massique (10 mL) est ajoutée et le mélange est agité jusqu'à dissolution totale des sels d'aluminium. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt : 80/20).

VII-2. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4S)-3-hexyl-6-(hydroxyméthyl)-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one 3.1a.



3.1 a

C₃₀H₅₅NO₄
M = 493,4 g/mol.
Solide blanc.
R_f = 0,57 (cyclohexane/AcOEt, 50/50).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Suivant la procédure générale, le composé **2.59a** (522 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) donne le composé **3.1 a** (296 mg ; 0,60 mmol ; 60 %) sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 63 - 64,4 °C.

$[\alpha]_D^{20} = + 16,1$ (c 1,0 ; CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,87 (t, 3H, ³J_{H26, H25} ou ³J_{H13, H12} = 6,8 Hz, H26 ou H13) ; 0,88 (t, 3H, ³J_{H13, H12} ou ³J_{H26, H25} = 6,8 Hz, H13 ou H26) ; 0,95 (t, 3H, ³J_{H7', H6'} = 7,4 Hz, H7') ; 1,2-1,4 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,7-1,9 (m, 3H, [H3 , 2H6']) ; 2,1-2,3 (m, 1H, H4) ; 3,8-3,9 (m, 1H, H4') ; 3,92 (d, 1H, ²J_{H7a, H7b} = 14,8 Hz ; H7a) ; 3,96 (d, 1H, ²J_{H7b, H7a} = 14,8 Hz ; H7b) ; 4,08 (dd, 1H, ²J_{H5'a, H5'b} = 8,6 Hz, ³J_{H5'a, H4'} = 4,3 Hz, H5'a) ; 4,36 (dd, 1H, ²J_{H5'b, H5'a} = ³J_{H5'b, H4'} = 8,6 Hz, H5'b) ; 4,81 (d, 1H, ³J_{H5, H4} = 1,5 Hz, H5) ; 5,34 (d, 1H, ³J_{H2, H3} = 10,6 Hz, H2).

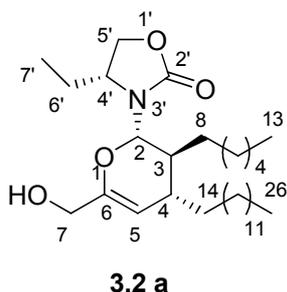
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,3 (C7') ; 14,0 , 14,1 (C13, C26) ; [22,6 , 22,7 , 24,7 , 26,1 , 26,9 , 28,4 , 29,4 , 29,6 , 29,7 (3C) , 29,8 , 30,1 , 30,2 , 31,5 (3C) , 31,9, (C6', C8-C12 , C14-C25)] ; 35,1 (C4) ; 37,8 (C3) ; 54,7 (C4') ; 62,7 (C7) ; 67,1 (C5') ; 83,7 (C2) ; 101,6 (C5) ; 150,6 (C6) ; 157,7 (C2').

IR (cm⁻¹) : 3377 (v O-H) ; 2920 ; 2851 ; 1742 (v C=O) ; 1696 (v C=C) ; 1468 ; 1429 ; 1387 ; 1354 ; 1272 ; 1242 ; 1226 ; 1181 ; 1149 ; 1112 ; 1080 ; 1059 ; 1019(v C-O) ; 990 ; 966 ; 795 ; 768 ; 722 ; 708.

SMHR (FD) : Calculée pour C₃₀H₅₆NO₄ (M+H)⁺ : 494,4209. Trouvée : 494,4238.

Analyse élémentaire:	Calculée:	%C 72,97 ;	%H 11,23 ;	%N 2,84.
	Trouvée :	%C 72,82 ;	%H 11,44 ;	%N 2,76.

VII-3. (R)-4-éthyl-3-((2S, 3S, 4R)-3-hexyl-6-(hydroxyméthyl)-4-tridécyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one 3.2a.



$C_{30}H_{55}NO_4$
 $M = 493,4 \text{ g/mol.}$
 Huile incolore.
 $R_f = 0,57$ (cyclohexane/AcOEt, 50/50).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Suivant la procédure générale, le composé **2.60a** (522 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) conduit au composé **3.2a** (267 mg ; 0,540 mmol ; 54 %) isolé sous la forme d'une huile incolore.

$\alpha]_D^{20} = -57,9$ (c 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,84 (t, 3H, $^3J_{H_{26}, H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13}, H_{12}} = 6,5 \text{ Hz}$, H26 ou H13) ; 0,85 (t, 3H, $^3J_{H_{13}, H_{12}}$ ou $^3J_{H_{26}, H_{25}} = 6,5 \text{ Hz}$, H13 ou H26) ; 0,89 (t, 3H, $^3J_{H_{7'}, H_{6'}} = 7,5 \text{ Hz}$, H7') ; 1,1-1,6 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,7-1,9 (m, 3H, [H3, 2H6']) ; 2,14 (m, 1H, H4) ; 3,8-3,9 (m, 1H, H4') ; 3,95 (s, 2H, H7) ; 3,96 (dd, 1H, $^2J_{H_{5'a}, H_{5'b}} = 7,9 \text{ Hz}$, $^3J_{H_{5'a}, H_{4'}} = 6,4 \text{ Hz}$, H5'a) ; 4,36 (dd, 1H, $^2J_{H_{5'b}, H_{5'a}} = 7,9 \text{ Hz}$, $^3J_{H_{5'b}, H_{4'}} = 7,9 \text{ Hz}$, H5'b) ; 4,77 (d, 1H, $^3J_{H_5, H_4} = 1,7 \text{ Hz}$, H5) ; 5,12 (d, 1H, $^3J_{H_2, H_3} = 10,5 \text{ Hz}$, H2).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,9 (C7') ; 14,2 , 14,3 (C13, C26) ; [22,8 , 22,9 , 25,1 , 26,2 , 26,9 , 28,6 , 29,5 , 29,8 (3C) , 29,9 , 30,0 , 30,2 , 31,5 (2C) , 31,8 , 32,1 , 33,1 , 35,9 (C3, C6', C8-C12 , C14-C25)] ; 39,6 (C4) ; 55,7 (C4') ; 62,8 (C7) ; 67,7 (C5') ; 85,5 (C2) ; 102,6 (C5) ; 151,2 (C6) ; 158,8 (C2').

IR (cm^{-1}) : 3394 (v O-H) ; 2921 ; 2852 ; 1748 (v C=O) ; 1686 (v C=C) ; 1464 ; 1409 ; 1358 ; 1221 ; 1181 ; 1061 ; 1018 (v C-O) ; 756 ; 722 ; 666.

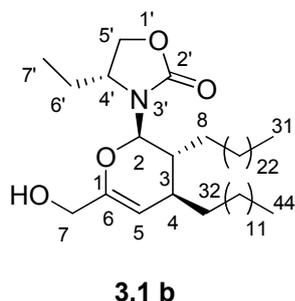
SMHR (FD) : Calculée pour $C_{30}H_{56}NO_4$ ($M+H$)⁺ : 494,4209. Trouvée: 494,4228.

Analyse élémentaire:

Calculée pour $C_{30}H_{56}NO_4$: %C 72,97; %H 11,23; %N 2,84.

Trouvée : %C 72,38; %H 11,21; %N 2,56.

VII-4. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4S)-6-(hydroxyméthyl)-3-tétracosyl-4-tridécy-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one **3.1b**.



C₄₈H₉₁NO₄
M = 745,7 g/mol.
Solide blanc.
R_f = 0,3 (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Suivant la procédure générale, le composé **2.59c** (774 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) donne le composé **3.1b** (462 mg ; 0,62 mmol ; 62 %) sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 61,5 - 62,2 °C.

[α]_D²⁰ = + 7,9 (c 1,0 ; CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 6H, ³J_{H44, H43} = ³J_{H31, H30} = 7,2 Hz, H44, H31) ; 0,92 (t, 3H, ³J_{H7', H6'} = 7,5 Hz, H7') ; 1,1-1,4 (m, 70H, [H8-H30, H32-H43]) ; 1,7-1,9 (m, 3H, [H3, 2H6']) ; 2,21 (m, 1H, ³J_{H4, H32} = 8,6 Hz, H4) ; 3,8-3,9 (m, 1H, H4') ; 3,93 (d, 1H, ²J_{H7a, H7b} = 14,4 Hz ; H7a) ; 3,98 (d, 1H, ²J_{H7b, H7a} = 14,4 Hz ; H7b) ; 4,08 (dd, 1H, ²J_{H5'a, H5'b} = 8,6 Hz, ³J_{H5'a, H4'} = 4,5 Hz, H5'a) ; 4,36 (dd, 1H, ²J_{H5'b, H5'a} = ³J_{H5'b, H4'} = 8,6 Hz, H5'b) ; 4,80 (d, 1H, ³J_{H5, H4} = 2,0 Hz, H5) ; 5,34 (d, 1H, ³J_{H2, H3} = 10,6 Hz, H2).

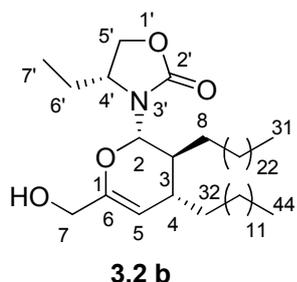
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8,3 (C7') ; 14,2 (C31, C44) ; [22,7 (4C) , 24,8 , 26,1 , 26,9 , 28,5 , 29,4 , 29,5 , 29,6 (2C) , 29,7 (16C) , 29,8 , 30,4 (2C) , 30,4 , 32,0 (4C) (C6', C8-C30, C32-C43)] ; 35,2 (C4) ; 37,9 (C3) ; 54,8 (C4') ; 62,8 (C7) ; 67,1 (C5') ; 83,8 (C2) ; 101,7 (C5) ; 150,6 (C6) ; 157,7 (C2').

IR (cm⁻¹) : 3510 (ν O-H) ; 2953 ; 2915 ; 2847 ; 1723 (ν C=O) ; 1690 (ν C=C) ; 1466 ; 1429 ; 1435 ; 1400 ; 1355 ; 1258 ; 1186 ; 1171 ; 1112 ; 1088 ; 1068 ; 1012 (ν C-O) ; 767 ; 720.

SMHR (IE) : Calculée pour C₄₈H₉₁NO₄ (M⁺) : 745,6948. Trouvée : 745,6978.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 77,26 ; %H 12,29 ; %N 1,88.
 Trouvée : %C 77,53 ; %H 12,34 ; %N 1,97.

VII-5. (R)-4-éthyl-3-((2S, 3S, 4R)-6-(hydroxyméthyl)-3-tétracosyle-4-tridécyle-3,4-dihydro-2H-pyrane-2-yl)-1,3-oxazolidine-2-one 3.2b.



$C_{48}H_{91}NO_4$
 $M = 745,7 \text{ g/mol.}$
 Solide blanc.
 $R_f = 0,3$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Suivant la procédure générale, le composé **2.60c** (774 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) donne le composé **3.2b** (358 mg ; 0,480 mmol ; 48 %) sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 59,6 - 60,2 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -25,4$ (*c* 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,88 (t, 6H, $^3J_{H_{44}, H_{43}} = ^3J_{H_{31}, H_{30}} = 7,2 \text{ Hz}$, H44, H31) ; 0,92 (t, 3H, $^3J_{H_{7'}, H_{6'}} = 7,2 \text{ Hz}$, H7') ; 1,1-1,4 (m, 70H, [H8 – H30, H32 – H43]) ; 1,7-1,9 (m, 3H, [H3, H6']) ; 2,21 (m, 1H, $^3J_{H_4, H_{32}} = 8,6 \text{ Hz}$, H4) ; 3,8-3,9 (m, 1H, H4') ; 3,96 (s, 2H, H7) ; 4,08 (dd, 1H, $^2J_{H_{5'a}, H_{5'b}} = 8,6 \text{ Hz}$, $^3J_{H_{5'a}, H_{4'}} = 4,5 \text{ Hz}$, H5'a) ; 4,36 (dd, 1H, $^2J_{H_{5'b}, H_{5'a}} = ^3J_{H_{5'b}, H_{4'}} = 8,6 \text{ Hz}$, H5'b) ; 4,80 (d, 1H, $^3J_{H_5, H_4} = 1,6 \text{ Hz}$, H5) ; 5,34 (d, 1H, $^3J_{H_2, H_3} = 10,6 \text{ Hz}$, H2).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 9,0 (C7') ; 14,3 (C31, C44) ; 22,9 (2C), 25,1, 26,3, 27,0, 28,5, 29,6 (3C), 29,9 (22 C), 30,1, 30,6, 32,1 (2C), 33,1 (C6', C8 – C30, C32 – C43) ; 35,8 (C4) ; 39,6 (C3) ; 55,7 (C4') ; 62,9 (C7) ; 67,7 (C5') ; 85,5 (C2) ; 102,6 (C5) ; 151,1 (C6) ; 158,7 (C2').

IR (cm^{-1}) : 3510 (ν O-H) ; 2953 ; 2915 ; 2847 ; 1723 (ν C=O) ; 1690 (ν C=C) ; 1466 ; 1429 ; 1435 ; 1400 ; 1355 ; 1258 ; 1186 ; 1171 ; 1112 ; 1088 ; 1068 ; 1012 (ν C-O) ; 767 ; 720.

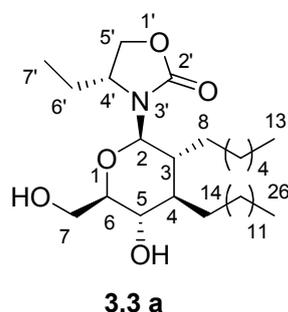
SMHR (FD) : Calculée pour $C_{48}H_{92}NO_4$ ($M+H$)⁺ : 746,7039. Trouvée : 746,7026.

VIII- Synthèse des diols

VIII-1. Protocole général d'hydroboration-oxydation

Sous argon, à 0 °C, à une solution de d'alcool allylique **3.1** ou **3.2** (1 éq.) dissous dans du THF (7,5 mL/mmol), est ajouté du BH₃.Me₂S 2M en solution dans du THF anhydre (3,5 éq.). Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 1,5 h, puis à température ambiante pendant 24 h. Du THF (7,5 mL/mmol) et du TAO (3 éq.) sont alors ajoutés. Le mélange est chauffé au reflux pendant 1,5 h. Puis après refroidissement, une solution saturée en chlorure de sodium (15 mL) est ajoutée et le milieu est agité pendant 30 min. Après extraction par de l'acétate d'éthyle (3×30 mL), les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30→50/50).

VIII-2. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4R, 5S, 6R)-3-hexyl-5-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-tridécy-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one **3.3a**.



C₃₀H₅₇NO₅
M = 511,4 g/mol.
Huile incolore.
R_f = 0,2 (cyclohexane/AcOEt, 30/70).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **3.1a** (493 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.), BH₃.Me₂S 2M en solution dans du THF anhydre (1,75 mL ; 3,5 éq.) et TAO (0,333 g ; 3 éq.) dans du THF anhydre (15 mL). Le produit **3.3a** (465 mg ; 0,910 mmol ; 91 %) est isolé sous la forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -11,1$ (*c* 1,0 ; CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,87 (t, 3H, ³J_{H26, H25} OU ³J_{H13, H12} = 6,8 Hz, H26 ou H13) ; 0,88 (t, 3H, ³J_{H13, H12} OU ³J_{H26, H25} = 7,1 Hz, H13) ; 0,91 (t, 3H, ³J_{H7', H6'} = 7,3 Hz, H7') ; 1,2-1,5 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,6-1,7 (m, 2H, H4, H6'a) ; 1,7-1,8 (m, 2H, H3,

H6'b) ; 2,53 (sl, 1H, C7-OH) ; 2,78 (sl, 1H, C5-OH) ; 3,31-3,36 (m, 1H, H6) ; 3,37- 3,43 (m, 1H, H5) ; 3,7-3,9 (m, 3H, H4', 2H7) ; 4,05 (dd, 1H, $^2J_{H5'a, H5'b} = 8,5$, $^3J_{H5'a, H4'} = 4,3$ Hz, H5'a) ; 4,36 (dd, 1H, $^2J_{H5'b, H5'a} = ^3J_{H5'b, H4'} = 8,5$ Hz, H5'b) ; 4,97 (d, 1H, $^3J_{H2, H3} = 10,1$ Hz, H2).

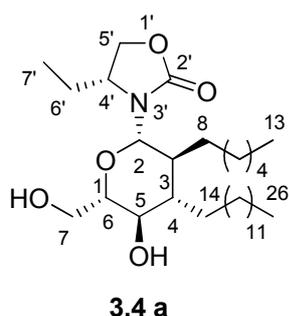
RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8,2 (C7') ; 14,0 , 14,1 (C13, C26) ; [15,3 , 22,6, 22,7, 24,1 , 24,3 , 26,8 , 27,2 , 29,4 , 29,7 (7C) , 30,1 , 30,4 , 31,5 , 31,9 (C6', C8-C12, C14-C25)] ; 38,1 (C3) ; 43,5 (C4) ; 54,5 (C4') ; 63,5 (C7) ; 65,9 (C5') ; 69,0 (C5) ; 79,8 (C6) ; 84,5 (C2) ; 157,8 (C2').

IR (cm^{-1}) : 3408 (v O-H) ; 2921 ; 2852 ; 1736 (v C=O) ; 1421 ; 1421 ; 1377 ; 1265 ; 1237 ; 1051 (v C-O) ; 897 ; 766 ; 721.

SMHR (FD) : Calculée pour $C_{30}H_{58}NO_5$ ($M+H$)⁺ : 512,4315. Trouvée : 512,4269.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 70,14 ; %H 11,23 ; %N 2,74.
 Trouvée : %C 70,28 ; %H 11,37 ; %N 2,75.

VIII-3. (R)-4-éthyl-3-((2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-3-hexyl-5-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-tridécyl-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one 3.4a.



$C_{30}H_{57}NO_5$
 M = 511,4 g/mol.
 Solide blanc.
 $R_f = 0,15$ (cyclohexane/AcOEt, 30/70).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **3.2a** (493 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.), $BH_3.Me_2S$ 2M en solution dans du THF anhydre (1,8 mL ; 3,5 éq.) et TAO (0,333 g ; 3 éq.) dans du THF anhydre (15 mL). Le produit **3.4a** (312 mg ; 0,610 mmol ; 61 %) est isolé sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 75,9-76,4 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -18,9$ (c 1,0 ; CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0,85 (t, 3H, $^3J_{\text{H}26, \text{H}25}$ ou $^3J_{\text{H}13, \text{H}12} = 6,8$ Hz, H26 ou H13) ; 0,86 (t, 3H, $^3J_{\text{H}13, \text{H}12}$ ou $^3J_{\text{H}26, \text{H}25} = 6,8$ Hz, H13) ; 0,91 (t, 3H, $^3J_{\text{H}7', \text{H}6'} = 7,4$ Hz, H7') ; 1,24-1,61 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,61-1,73 (m, 2H, H6') ; 1,76-1,86 (m, 1H, H4) ; 1,86-1,99 (m, 1H, H3) ; 2,14 (sl, 2H, C5-OH, C7-OH) ; 3,28 (dt, 1H, $^3J_{\text{H}6, \text{H}5} \approx 9,3$ Hz, $^3J_{\text{H}6, \text{H}7} \approx 4,5$ Hz, H6) ; 3,41 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}5, \text{H}6} = ^3J_{\text{H}5, \text{H}4} = 9,3$ Hz, H5) ; 3,79 (dd, 2H, $^3J_{\text{H}7, \text{H}6} \approx 4,5$ Hz, H7) ; 3,84-3,91 (m, 1H, H4') ; 3,97 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}5'a, \text{H}5'b} = 8,3$, $^3J_{\text{H}5'a, \text{H}4'} = 5,9$ Hz, H5'a) ; 4,33 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}5'b, \text{H}5'a} = ^3J_{\text{H}5'b, \text{H}4'} = 8,3$ Hz, H5'b) ; 4,77 (d, 1H, $^3J_{\text{H}2, \text{H}3} = 9,0$ Hz, H2).

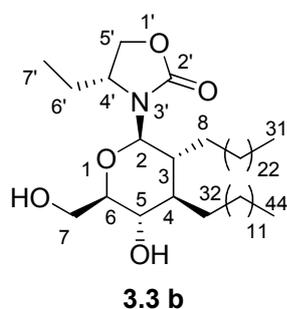
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8,7 (C7') ; 14,2 , 14,3 (C13, C26) ; [22,8 , 22,9, 24,7 (2C) , 26,9 , 27,2 , 27,4 , 29,5 (2C) , 29,8 (3C) , 29,9 (2C) , 30,3 , 30,6 , 31,8 , 32,1 (C6', C8-C12, C14-C25)] ; 39,9 (C3) ; 44,2 (C4) ; 56,0 (C4') ; 63,5 (C7) ; 67,6 (C5') ; 68,9 (C5) ; 80,7 (C6) ; 86,4 (C2) ; 158,8 (C2').

IR (cm^{-1}) : 3430 ; 3361 (v O-H) ; 2920 ; 2852 ; 1725 , 1713 (v C=O) ; 1485 ; 1466 ; 1424 ; 1362 ; 1235 ; 1223 ; 1118 ; 1081 ; 1045 ; 1008 (v C-O) ; 855 ; 925 ; 871 ; 775 ; 718 ; 611.

SMHR (FD) : Calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 512,4315. Trouvée : 512,4288.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 70,41 ; %H 11,23 ; %N 2,74.
Trouvée : %C 70,27 ; %H 11,28 ; %N 2,57.

VIII-4. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4R, 5S, 6R)-5-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-3-tétracosyl-4-tridécy-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one 3.3b.



$\text{C}_{48}\text{H}_{93}\text{NO}_5$
 $M = 763,7$ g/mol.
Solide blanc.
 $R_f = 0,25$ (cyclohexane/AcOEt, 30/70).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **3.1b** (746 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.), $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 2M en solution dans du THF anhydre (1,8 mL) et TAO (0,333 g ; 3 éq.) dans du THF anhydre (15 mL). Le produit **3.3a** (710 mg ; 0,930 mmol ; 93 %) est isolé sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 42,9 - 43,2 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,4$ (c 1,0 ; CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0,88 (t, 6H, $^3J_{\text{H}44, \text{H}43}$ et $^3J_{\text{H}31, \text{H}30} = 6,6$ Hz, H44, H31) ; 0,92 (t, 3H, $^3J_{\text{H}7', \text{H}6'} = 7,3$ Hz, H7') ; 1,1-1,5 (m, 70H, [H8-H30, H32-H43]) ; 1,6-1,7 (m, 2H, H4, H6'a) ; 1,7-1,8 (m, 2H, H3, H6'b) ; 3,31-3,36 (dt, 1H, $^3J_{\text{H}6, \text{H}5} = 9,5$ Hz, $^3J_{\text{H}6, \text{H}7} \approx 4,0$ Hz, H6) ; 3,43 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}5, \text{H}4} = ^3J_{\text{H}5, \text{H}6} = 9,5$ Hz, H5) ; 3,7 (t, 2H, $^3J_{\text{H}7, \text{H}6} = 4,0$ Hz, H7) ; 3,8-3,9 (m, 1H, H4') ; 4,05 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}5'a, \text{H}5'b} = 8,6$ Hz, $^3J_{\text{H}5'a, \text{H}4'} = 4,3$ Hz, H5'a) ; 4,36 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}5'b, \text{H}5'a} = ^3J_{\text{H}5'b, \text{H}4'} = 8,6$ Hz, H5'b) ; 4,97 (d, 1H, $^3J_{\text{H}2, \text{H}3} = 10,4$ Hz, H2).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8,3 (C7') ; 14,3 (C31, C44) ; [22,9 (4C) , 24,5 , 24,7 , 26,9 , 27,2 , 27,3 , 27,5 , 29,4 (4C) , 29,8 (18C) , 30,4 , 30,6 , 32,1 (2C) (C6', C8-C30 , C32-C43)] ; 38,5 (C4) ; 43,9 (C3) ; 54,8 (C4') ; 63,8 (C7) ; 67,2 (C5') ; 69,4 (C5) ; 80,1 (C6) ; 84,8 (C2) ; 158,0 (C2').

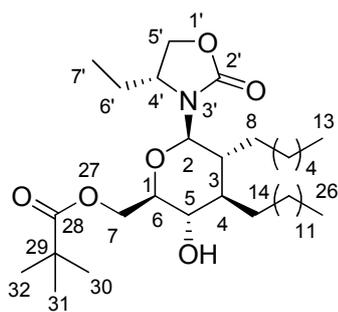
IR (cm^{-1}) : 3417 (v O-H) ; 2916 ; 2849 ; 1735 (v C=O) ; 1467 ; 1422 ; 1238 ; 1049 (v C-O) ; 768 ; 720.

SMHR (IE) : Calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{NO}_5$ (M^+) : 763,7054. Trouvée : 763,7082.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 75,43 ; %H 12,27 ; %N 1,83.
 Trouvée : %C 75,01 ; %H 12,16 ; %N 1,72.

IX- Synthèse de la lactone

IX-1. Pivalate de méthyl -((2R, 3S, 4R, 5R, 6R)-6-((R)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-5-hexyl-3-hydroxy-4-tridécy-tétrahydro-2H-pyran-2-yl) 3.5.



3.5

$C_{35}H_{65}NO_6$
 $M = 595,89$ g/mol.
 Huile incolore.
 $R_f = 0,43$ (cyclohexane/AcOEt, 30/70).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à 0°C, à une solution du composé **3.3a** (511 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) dans du dichlorométhane (5 mL) et) et de la pyridine (1 mL) est additionné goutte à goutte, du chlorure de pivaloyle (0,15 mL ; 143,6 mg ; 1,4 mmol ; 1,4 éq.). Après 1 heure à 0°C puis après 16 heures d'agitation à température ambiante, de la glace est ajoutée pour détruire le chlorure de pivaloyle excédentaire. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 (3×10 mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement par une solution HCl 1N (10 mL) et par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5→90/10) pour conduire au composé **3.5** (483 mg ; 0,810 mmol ; 81 %) sous la forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -30,1$ (*c* 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,87 (t, 3H, $^3J_{H_{26}, H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13}, H_{12}} = 6,7$ Hz, H26 ou H13) ; 0,88 (t, 3H, $^3J_{H_{26}, H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13}, H_{12}} = 7,0$ Hz, H26 ou H13) ; 0,91 (t, 3H, $^3J_{H_{7'}, H_{6'}} = 7,3$ Hz, H7') ; 1,22 (s, 9H, [H30, H31, H32]) ; 1,2-1,4 (m, 30H, [H9-H12, H15-H25]) ; 1,4-1,5 (m, 2H, H8 ou H14) 1,6-1,9 (m, 6H, H3, H4, 2H6', H8 ou H14) ; 2,98 (sl, 1H, OH) ; 3,06 (dd, 1H, $^3J_{H_5, H_4} = ^3J_{H_5, H_6} = 9,3$ Hz, H5) ; 3,38 (dt, 1H, $^3J_{H_6, H_5} = 9,3$ Hz, $^3J_{H_6, H_7} = 2,8$ Hz, H6) ; 3,8-3,9 (m, 1H, H4') ; 4,0-4,1 (m, 2H, H5'a, H7a) ; 4,32 (dd, 1H, $^2J_{H_{5'b}, H_{5'a}} = ^3J_{H_{5'b}, H_{4'}} = 8,5$ Hz, H5'b) ; 4,67 (dd, 1H, $^3J_{H_{7b}, H_{7a}} = 12,1$ Hz, $^3J_{H_{7b}, H_6} = 2,8$ Hz, H7b) ; 5,02 (d, 1H, $^3J_{H_2, H_3} = 9,6$ Hz, H2).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8,0 (C7') ; 14,0 ; 14,1 (C13, C26) ; [22,6 , 22,7 , 24,1 , 24,2 , 26,8 , 27,0 , 27,1 , 27,2 (3C) (C30, C31, C32) , 29,4 (2C) , 29,6 , 29,7 (4C) , 30,1

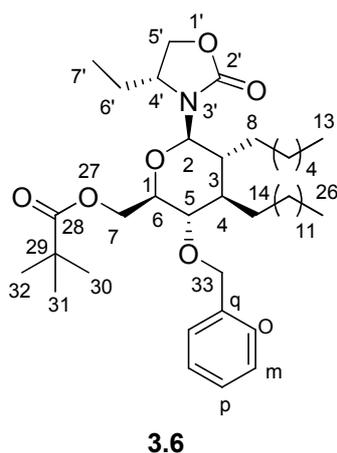
, 30,3 , 31,5 , 31,9 (C6', C8-C12, C14-C25)] ; 38,3 (C3 ou C4) ; 40,0 (C29) ; 42,5 (C3 ou C4) ; 54,2 (C4') ; 63,5 (C7) ; 66,9 (C5') ; 67,0 (C5) ; 79,0 (C6) ; 84,3 (C2) ; 157,6 (C2') ; 179,9 (C28).

IR (cm⁻¹) : 3440 (ν O-H) ; 2922 ; 2852 ; 1732 (ν C=O) ; 1480 ; 1463 ; 1421 ; 1285 ; 1268 ; 1165 ; 1058 ; 1034 (ν C-O) ; 918 ; 767 ; 732.

SMHR (FD) : Calculée pour C₃₅H₆₆NO₆ (**M+H**)⁺ : 596,4890. Trouvée : 596,4911.

Analyse élémentaire : Calculée: %C 70,55 ; %H 10,99 ; %N 2,35.
 Trouvée %C 70,52 ; %H 10,87 ; %N 2,25.

IX-2. Pivalate de méthyl-((2R, 3S, 4R, 5R, 6R)- 3-benzyloxy-6-((R)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-5-hexyl-4-tridécy-tétrahydro-2H-pyran-2-yl) 3.6



C₄₂H₇₁NO₆
 M = 686,0 g/mol.
 Huile incolore.
 R_f = 0,5 (cyclohexane/AcOEt, 30/70).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à -15 °C, à une solution du composé **3.5** (596 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) dans du THF (5 mL) et du DMF (5 mL), sont ajoutés du bromure de benzyle (0,63 mL ; 684 mg ; 4,00 mmol ; 4 éq.), du TBAI (19,8 mg ; 0,05 mmol ; 0,05 éq.) puis, par petites portions de l'hydruce de sodium (36 mg ; 1,50 mmol ; 1,5 éq.). Après 1h à - 15 °C, le mélange réactionnel est agité pendant 16 h à température ambiante. De la glace est alors ajoutée au mélange réactionnel et après décantation, la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3×10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel

de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5→90/10) pour conduire au composé **3.6** (652 mg ; 0,95 mmol ; 95 %) sous la forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -57,4$ (c 1,0 ; CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0,8-1,0 (m, 9H, [H7', H13, H26]) ; 1,23 (s, 9H, [H30, H31, H32]) ; 1,2-1,5 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,6 - 1,9 (m, 4H, H3, H4, H6') ; 3,33 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5}, \text{H4}} = ^3J_{\text{H5}, \text{H6}} = 9,5$ Hz, H5) ; 3,52 - 3,58 (m, 1H, H6) ; 3,8-3,9 (m, 1H, H4') ; 4,04 (dd, 1H, $^2J_{\text{H5}'a, \text{H5}'b} = 8,6$ Hz, $^3J_{\text{H5}'a, \text{H4}'} = 4,1$ Hz, H5'a) ; 4,2-4,4 (m, 3H, H7, H5'b) ; 4,52 (d, 1H, $^2J_{\text{H33a}, \text{H33b}} = 3,5$ Hz, H33) ; 5,02 (d, 1H, $^3J_{\text{H2}, \text{H3}} = 9,6$ Hz, H2) ; 7,2-7,4 (m, 5H, 2Ho, 2Hm, Hp).

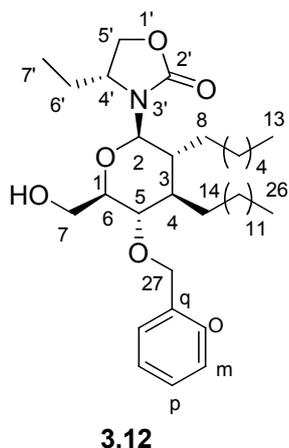
RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8,0 (C7') ; 14,1 (C 13, C26) ; [22,6 , 22,7 , 23,9 , 24,4 , 26,9 , 27,0 , 27,1 , 27,2 (3C) (C11, C12, C13) ; 29,4 (2C) , 29,6 , 29,7 (3C) , 30,1 , 30,2 , 30,3 , 31,5 , 31,9 (C6', C8-C12, C14-C26)] ; 38,4 (C4 ou C3) ; 38,9 (C10) ; 42,7 (C4 ou C3) ; 54,2 (C4') ; 63,4 (C7) ; 66,9 (C5') ; 75,4 (C33) ; 75,7 (C5) ; 77,7 (C6) ; 84,2 (C2) ; 127,9 (2C) ; 128,0(1C) ; 128,6 (2C) (2Co, 2Cm, Cp) ; 137,7(Cq) ; 157,5 (C2') ; 177,0 (C28).

IR (cm^{-1}) : 2923 ; 2853 ; 1755 (v C=O) ; 1731(v C=O) ; 1480 ; 1456 ; 1419 (v C=C) ; 1397 ; 1281 ; 158 ; 1101 ; 1058 ; 1030 (v C-O) ; 766 ; 733 ; 697(v =CH) ; 641 ; 592.

SMHR (FD) : Calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{71}\text{NO}_6$ (M^+) : 685,5281. Trouvée : 685,5346.

Analyse élémentaire:	Calculée: %C 72,69 ;	%H 10,43 ;	%N 2,04.
	Trouvée %C 72,82 ;	%H 10,56 ;	%N 1,96.

IX-3. (R)-4-éthyl-3-((2R, 3R, 4R, 5S, 6R)-5-(benzyloxy)-3-hexyl-6-(hydroxyméthyl)-4-tétradécyltétrahydro-2 H-pyran- 2- yl)-1,3-oxazolidin-2-one 3.12.



$C_{37}H_{63}NO_5$
 $M = 601,9 \text{ g/mol.}$
 Huile incolore.
 $R_f = 0,13$ (cyclohexane/AcOEt, 30/70).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, le composé **3.6** (686 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) en solution dans un mélange de méthanol (10 mL), $CHCl_3$ (10 mL) et H_2SO_4 concentré (1 mL) est agité à température ambiante pendant 7 jours. Une solution saturée en bicarbonate de sodium (25 mL) est alors ajoutée, puis après 30 minutes d'agitation le mélange est décanté. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3×30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5→90/10) pour conduire au composé **3.12** sous la forme d'une huile incolore (120 mg ; 0,200 mmol ; 20 %).

$[\alpha]_D^{20} = -95,7$ (c 0,875 ; $CHCl_3$).

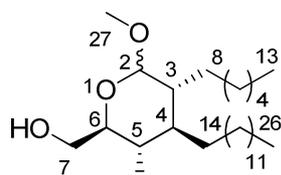
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,86 (t, 3H, $^3J_{H_{26}, H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13}, H_{12}} = 5,1$ Hz, H26 ou H13) ; 0,88 (t, 3H, $^3J_{H_{26}, H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13}, H_{12}} = 6,8$ Hz, H26 ou H13) ; 0,94 (t, 3H, $^3J_{H_{7'}, H_{6'}} = 7,4$ Hz, H7') ; 1,20-1,52 (m, 31H, [OH, H9-H12, H15-H25]) ; 1,60-1,88 (m, 8H, [H3, H4, 2H6', 2H8, 2H14]) ; 3,33-3,42 (m, 2H, H6, H5) ; 3,76 (dd, 1H, $^2J_{H_{7a}, H_{7b}} = 11,8$ Hz, $^3J_{H_{7a}, H_6} = 2,8$ Hz, H6) ; 3,80 - 3,88 (m, 1H, H4') ; 3,89 (dd, 1H, $^2J_{H_{7b}, H_{7a}} = 11,8$ Hz, $^3J_{H_{7b}, H_6} = 1,7$ Hz, H7b) ; 4,06 (dd, 1H, $^2J_{H_{5'a}, H_{5'b}} = 8,6$ Hz, $^3J_{H_{5'b}, H_{4'}} = 4,5$ Hz, H5'a) ; 4,33 (dd, 1H, $^2J_{H_{5'b}, H_{5'a}} = ^3J_{H_{5'b}, H_{4'}} = 8,6$ Hz, H5'b) ; 4,56 (d, 1H, $^2J_{H_{27a}, H_{27b}} = 10,8$ Hz, H27a) ; 4,65 (d, 1H, $^2J_{H_{27b}, H_{27a}} = 10,8$ Hz, H27b) ; 5,00 (d, 1H, $^3J_{H_2, H_3} = 9,6$ Hz, H2) ; 7,28-7,39 (m, 5H, Ho, Hm, Hp).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8,0 (C7') ; 14,1 ; 14,2 (C13, C26) ; [22,6 , 22,7 (2C) , 23,9 , 24,4 , 26,8 , 27,0 , 27,3 , 29,4 , 29,6 , 29,7 (4C) , 30,1 , 30,4 , 31,5 , 32,0 (2C) (C6' , C8-C12, C14-C25)] ; 38,2 , 42,6 (C3, C4) ; 54,2 (C4') ; 62,4 (C7) ; 66,9 (C5') ; 74,5 (C27) ; 75,1 (C5 ou C6) ; 80,0 (C6 ou C5) ; 84,5 (C2) ; 128,0 (3C) , 128,7 (2C) (2Co , 2Cm , Cp) ; 137,7(Cq arom.) ; 157,6 (C2').

IR (cm^{-1}) : 2921 ; 2852 ; 1742 (v C=O) ; 1463 ; 1421 ; 1376 ; 1271 ; 1247 ; 1099 ; 1052 (v C-O) ; 999 ; 873 ; 798 ; 754 ; 721 ; 698 ; 619.

SMHR (FD) : Calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{64}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 602,4784. Trouvée : 602,4786.

IX-4. 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécy-D-glucopyranoside de méthyle 3.14a.



3.14 a

$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{O}_4$
 $M = 428,4$ g/mol.
 Solide blanc.
 $R_f = 0,4$ (cyclohexane/AcOEt, 30/70).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à 0 °C, au composé **3.3a** (511,4 mg ; 1,00 mmol ; 1 équ.) en solution dans du méthanol (10 mL), est additionné goutte à goutte du chlorure d'acétyle (5 mL). Après 30 min à 0 °C, puis 2 h à température ambiante, le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, une solution saturée en bicarbonate de sodium (15 mL) est ajoutée, puis le mélange est agité pendant 30 min. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3×30 mL). Après évaporation des phases organiques réunies sous pression réduite, le résidu est traité par du méthylate de sodium 0,5 M en solution dans du méthanol (5 mmol ; 10 mL). Après 1 h à température ambiante, de l'eau (10 mL) est ajoutée. Après extraction par de l'acétate d'éthyle (3×30 mL), les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5→90/10) pour donner le produit **3.14a** (291 mg ; 0,680 mmol ; 68 %) sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 48,4 - 49,2 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,85-0,97 (m, 6H, [H13, H26]) ; 1,05 - 1,50 (m, 35H, OH, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,51-1,98 (m, 2H, [H3, H4]) ; 2,11-2,31 (m, 1H, OH) ; 3,35 et 3,37 (2s, 3H, H27M, H27m) ; 3,38-3,50 (m, 1H, H5m, H5M) ; 3,50 – 3,56 (m, 1H, H6M, H6m) ; 3,82 (sl, 2H, H7m, H7M) ; 4,57 et 4,58 (s, 1H, H2M, H2m).

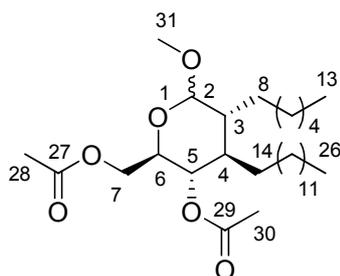
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,1 (C13m, C13M, C26m, C26M) ; [22,6 , 22,7 , 24,2 , 24,6 , 26,4 , 26,5 , 26,7 , 27,3 , 28,1 , 28,5 , 29,4 , 29,5 , 29,6 , 29,7 , 29,9 , 30,4 , 31,8 , 32,0 (C8m-C12m, C8M-C12M, C14m-C25m, C14M-C25M)] ; 39,6 , 40,5 , 41,5 , 41,4 (C3m, C3M, C4m, C3M) ; 54,7 (C27m) ; 54,9 (C27M) ; 63,4 (C7m) ; 63,5 (C7M) ; 68,5 (C5m) ; 69,2 (C5M) ; 72,1 (C6M) ; 72,9 (C6m) ; 99,5 (C2M) ; 100,4 (C2m).

IR (cm⁻¹) : 3298 (ν O-H) ; 2917 ; 2851 ; 1465 ; 1404 ; 1376 ; 1122 ; 1044 (ν C-O) ; 954 ; 890 ; 852 ; 720 ; 575.

SMHR (FD) : Calculée pour C₂₆H₅₆NO₄ (M+NH₄)⁺ : 446,4209. Trouvée : 446,4207.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 72,84 ; %H 12,23.
Trouvée : %C 72,95 ; %H 12,22.

IX-5. 4,6-(O-acétyl)- 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-D-glucofuranose de méthyle 3.21.



3.21

C₃₀H₅₆O₆
M = 512,41 g/mol.
Huile incolore.
R_f = 0,56 (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à température ambiante, au composé **3.14** (429 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) en solution dans de la pyridine (4 mL) est ajouté de l'anhydride acétique (4 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h, puis une solution saturée en bicarbonate de sodium (15 mL) est ajoutée. Après 30 min d'agitation, le mélange est extrait par du dichlorométhane (3×30

mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10→70/30), pour conduire au composé **3.21** (506 mg ; 0,970 mmol ; 97 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,85 (t, 3H, ³J_{H26, H25} ou ³J_{H13, H12} = 6,8 Hz, H26 ou H13) ; 0,86 (t, 3H, ³J_{H26, H25} ou ³J_{H13, H12} = 6,6 Hz, H26 ou H13) ; 1,1-1,4 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,61-1,77 (m, 1H, H3) ; 1,83-2,28 (m, 1H, H4) ; 2,01 et 2,04 (s, 6H, H28M, H30M) ; 2,02 et 2,03 (s, 6H, H28m, H30m) ; 3,32 et 3,34 (s, 3H, H31M, H31m) ; 3,72-3,82 (m, 1H, H6) ; 3,97 (dd, 1H, ²J_{H7aM, H7bM} = 12,1 Hz, ³J_{H7aM, H6M} = 5,4 Hz ; H7aM) ; 4,02 (dd, 1H, ²J_{H7am, H7bm} = 12,1 Hz, ³J_{H7am, H6m} = 2,6 Hz ; H7am) ; 4,1 (dd, 1H, ²J_{H7bm, H7am} = 12,1 Hz, ³J_{H7bm, H6m} = 5,4 Hz ; H7bm) ; 4,16 (dd, 1H, ²J_{H7bM, H7aM} = 12,1 Hz, ³J_{H7bM, H6M} = 2,4 Hz ; H7bM) ; 4,56 (d, 1H, ³J_{H2m, H3m} = 0,6 Hz ; H2m) ; 4,58 (d, 1H, ³J_{H2M, H3M} = 3,2 Hz ; H2M) ; 4,78 (t, 1H, ³J_{H5m, H6m} ≈ ³J_{H5m, H4m} ≈ 10,3 Hz ; H5m) ; 4,79 (t, 1H, ³J_{H5M, H6M} ≈ ³J_{H5M, H4M} ≈ 10,3 Hz ; H5M).

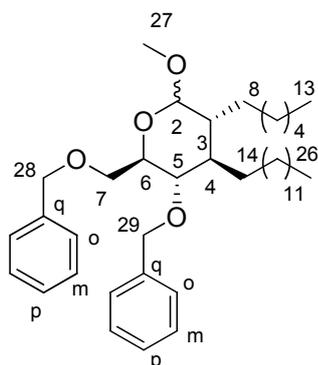
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,2 (C13, C26) ; 20,1 (C28, C30) ; [22,8 (2C), 24,2, 24,8, 26,5, 26,7, 26,9, 27,6, 28,0 (2C), 28,5, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7 (2C), 29,8 (3C), 30,0, 30,3, 31,9, 32,1 (C8-C12, C14-C25)] ; 37,8 (C4m) ; 39,2 (C4M) ; 40,9 (C3m), 41,5 (C3M) ; 54,9 (C31m), 55,0 (C31M) ; 63,3 (C7m), 63,6 (C7M) ; 68,6 (C6) ; 69,6 (C5) ; 99,4 (C2M) ; 100,5 (C2m) ; 167,8 (C27M ou C29M) ; 168,0, 168,4 (C27m, C29m) ; 168,5 (C27M ou C29M).

IR (cm⁻¹) : 2922 ; 2853 ; 1743 (ν C=O) ; 1465 ; 1367 ; 1236 ; 1120 ; 1030 (ν C-O) ; 970 ; 722 ; 657 ; 603.

SMHR (FD) : Calculée pour C₃₀H₅₆O₆ (M+H)⁺ : 513,4155. Trouvée : 513,4154.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 70,27 ; %H 11,01.
 Trouvée : %C 70,61 ; %H 11,15.

IX-6. 4,6-(*O*-benzyl)-2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-*D*-glucopyranoside de méthyle 3.17.



$C_{40}H_{64}O_4$
M = 608,48 g/mol.
Huile incolore.
 $R_f = 0,63$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

3.17

Sous argon, à 0 °C, à une solution du composé **3.14** (429 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) dans du DMF anhydre (8 mL), est ajouté en petites portions de l'hydrure de sodium (72 mg ; 3,00 mmol ; 3 éq.). Après 30 min, du bromure de benzyle (356 μ L ; 513 mg ; 3,00 mmol ; 3 éq.), puis du TBAI (19,8 mg ; 0,050 mmol ; 0,05 éq.) sont ajoutés. Après 1 h à 0 °C, le mélange réactionnel est agité pendant 16 h à température ambiante. De la glace est alors ajoutée au mélange réactionnel et après décantation, la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3 \times 10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées successivement par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/dichlorométhane : 60/40 \rightarrow 20/80), pour conduire au composé **3.17** sous la forme d'une huile incolore (450 mg ; 0,74 mmol ; 74 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,80 (t, 3H, $^3J_{H_{26}, H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13}, H_{12}} = 7,0$ Hz, H26 ou H13) ; 0,81 (t, 3H, $^3J_{H_{26}, H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13}, H_{12}} = 7,0$ Hz, H26 ou H13) ; 1,06-1,42 (m, 34H, [H9-H12, H15-H25, H8 ou H14]) ; 1,49-1,62 (m, 3H, H3, H8 ou H14) ; 1,81 (ddt, 1H, $^3J_{H_{4a}, H_{3a}} = 11,0$ Hz, $^3J_{H_{4a}, H_{5a}} = 10,2$ Hz, $^3J_{H_{4a}, H_{14}} = 3,5$ Hz, H4a) ; 3,33 (s, 3H, 3H27) ; 3,44 (dd, 1H, $^3J_{H_{5a}, H_{4a}} = 10,2$ Hz, $^3J_{H_{5a}, H_{6a}} = 9,9$ Hz, H5a) ; 3,65 (dd, 1H, $^2J_{H_{7a}, H_{7b}} = 10,3$ Hz, $^3J_{H_{7a}, H_6} = 1,7$ Hz, H7a) ; 3,72 (ddd, 1H, $^3J_{H_{6a}, H_{5a}} = 9,9$ Hz, $^3J_{H_{6a}, H_{7b}} = 3,7$ Hz, $^3J_{H_{6a}, H_{7a}} = 1,7$ Hz, H6a) ; 3,77 (dd, 1H, $^2J_{H_{7b}, H_{7a}} = 10,3$ Hz, $^3J_{H_{7b}, H_6} = 3,7$ Hz, H7b) ; 4,46 (d, 1H, $^2J_{H_{28a}, H_{28b}} = 11,4$ Hz, H28a) ; 4,47 (d, 1H, $^2J_{H_{28b}, H_{28a}} = 11,4$ Hz, H28b) ; 4,54 (d, 1H, $^2J_{H_{29a}, H_{29b}} = 12,3$ Hz, H29a) ; 4,61 (d, 1H, $^3J_{H_2, H_{3a}} = 3,2$ Hz, H2) ; 4,69 (d, 1H, $^2J_{H_{29b}, H_{29a}} = 12,3$ Hz, H29b) ; 7,08 – 7,31 (m, 10H, 4Ho, 4Hm, 2Hp).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,3 (C13, C26) ; [22,8 , 22,9 , 24,3 , 26,7 , 26,8 , 28,1 , 29,5 , 29,7 , 29,8 (2C) , 29,9 (4C) , 30,5, 32,0 , 32,1 (C8-C12, C14-C25)] ; 40,6 (C4) ; 41,5 (C3) ; 54,8 (C27) ; 69,8 (C7) ; 71,3 (C6) ; 73,8 (C29) , 73,9 (C28) ; 75,9 (C5) ; 99,6 (C2) ; 127,7 , 127,8 , 127,9 , 128,3 , 128,4 , 128,5 (4Co, 4Cm, 2Cp) ; 138,3 , 138,7 (2Cq aro).

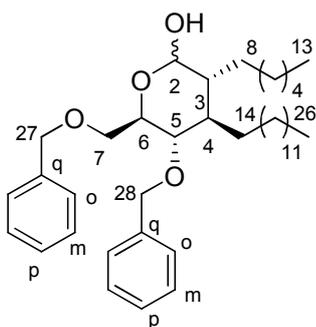
IR (cm⁻¹) : 2922 ; 2852 ; 1496 , 1454 (ν C=C aro) ; 1365 ; 1206 ; 1099 ; 1049 ; 1028 (ν C-O) ; 731.

SMHR (FD) : Calculée pour C₄₀H₆₈NO₄ (M+NH₄)⁺ : 626,5148. Trouvée : 626,5168.

Analyse élémentaire :

Calculée :	%C 78,90	%H 10,59
Trouvée :	%C 78,92	%H 10,65

IX- 7. 4,6-(O-benzyl)- 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-D-glucoopyranose 3.23.



3.23

C₃₉H₆₂O₄
M = 594,46 g/mol.
Solide blanc.
R_f = 0,25 (cyclohexane/AcOEt, 80/20).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à température ambiante, à une solution du composé **3.17** (608 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) en solution dans de l'acétone (10 mL), est ajouté une solution aqueuse 15% d'acide sulfurique (4 mL). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, une solution saturée en bicarbonate de sodium (15 mL) est ajoutée, puis le mélange est agité pendant 30 min. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3×30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle: 95/5→90/10), pour conduire au composé **3.23** (452 mg ; 0,76 mmol ; 76 %) sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 58,2 - 59,4 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,83-0,90 (m, 6H, H13, H26) ; 1,13-1,51 (m, 33H, [H3m, H9-H12, H15-H25, H8]) ; 1,54-1,68 (m, 4H, H3M, H4m, H14) ; 1,87 (ddt, 1H, ³J_{H4M, H3M} ≈ ³J_{H4M, H5M} ≈ 10,1 Hz, ³J_{H4M, H14M} = 3,5 Hz, H4M) ; 2,51(sl, 1H, OHM) ; 2,93 (sl, 1H, OHm) ; 3,39 (dd, 1H, ³J_{H5M, H4M} = ³J_{H5M, H6M} = 10,1 Hz, H5M) ; 3,41 (dd, 1H, ³J_{H5m, H4m} = ³J_{H5m, H6m} = 9,5 Hz, H5m) ; 3,49 (ddd, 1H, ³J_{H6m, H5m} = 9,5 Hz, ³J_{H6m, H7bm} = 3,6 Hz, ³J_{H6m, H7am} = 2,7 Hz, H6m) ; 3,63 (dd, 1H, ²J_{H7aM, H7bM} ≈ 10,5 Hz, ³J_{H7aM, H6M} = 2,1 Hz, H7aM) ; 3,72 (dd, 3H, ²J_{H7bM, H7aM} ≈ 10,5 Hz, ³J_{H7bM, H6M} = 4,3 Hz, H7bM, H7m) ; 4,01 (ddd, 1H, ³J_{H6M, H5M} ≈ 10,1 Hz, ³J_{H6M, H7bM} = 4,3 Hz, ³J_{H6M, H7aM} = 2,1 Hz, H6M) ; 4,47 (d, 1H, ²J_{H27aM, H27bM} = ²J_{H27am, H27bm} = 11,6 Hz, H27am, H27aM) ; 4,48 (d, 1H, ²J_{H27bM, H27aM} = ²J_{H27bm, H27am} = 11,6 Hz, H27bm, H27bM) ; 4,55 (d, 1H, ²J_{H28aM, H28bM} = 12,2 Hz, H28aM) ; 4,56 (d, 1H, ²J_{H28am, H28bm} = 12,2 Hz, H28am) ; 4,51-4,61 (m, 1H, H2m) ; 4,64 (d, 2H, ²J_{H28bM, H28aM} = ²J_{H28bm, H28am} = 12,2 Hz, H28bM, H28bm) ; 5,19 (d, 1H, ³J_{H2M, H3M} = 2,6 Hz, H2M) ; 7,16-7,38 (m, 10H, 4Ho, 4Hm, Hp).

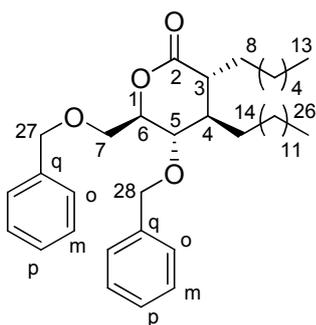
RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,1 (C13, C26) ; [22,7, 24,1, 24,5, 25,3, 26,5, 26,7, 27,1, 27,4, 28,2, 29,4, 29,6, 29,7 (3C), 30,1, 30,4, 31,8, 31,9, 32,0 (C8-C12, C14-C25)] ; 39,5 (C4M) ; 41,4 (C3M) ; 42,6 (C4m) ; 43,9 (C3m) ; 69,7 (C7m) ; 69,9 (C7M) ; 71,2 (C6M) ; 71,9 (C6) ; 73,7 (C27M, C27m, C28M) ; 74,1 (C28m) ; 75,8 (C5m) ; 76,0 (C5M) ; 77,9 (C6m) ; 92,6 (C2M) ; 98,7 (C2m) ; 127,6, 127,7, 127,8, 127,9, 128,1, 128,2, 128,3 (3C) (4Co, 4Cm, 2Cp) ; 130,9M, 138,1m, 138,2M, 138,4m (2CqM, 2Cqm).

IR (cm⁻¹) : 3402 (ν O-H) ; 2920 ; 2851 ; 1496 ; 1466 ; 1453 ; 1362 ; 1262 ; 1207 ; 1100 ; 1070 ; 1046 ; 1026 (ν C-O) ; 904 ; 867 ; 818 ; 733.

SMHR (IE) : Calculée pour C₃₉H₆₂O₄ (M⁺) : 594,4636. Trouvée : 594,4648.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 78,74 ; %H 10,50.
 Trouvée : %C 78,65 ; %H 10,77.

IX-8. 4,6-(*O*-benzyl)- 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyld-*D*-glucono-1,5-lactone 3.18.



3.18

$C_{39}H_{60}O_4$
 $M = 592,45 \text{ g/mol.}$
 Huile incolore.
 $R_f = 0,5$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Sous argon, à température ambiante, à une solution du composé **3.23** (594,5 mg ; 1 mmol ; 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL), sont successivement ajoutés le tamis moléculaire (4 Å, 0,5 g), le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) (17,6 mg ; 0,05 mmol ; 0,05 éq) et le *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO) (294 mg ; 2,5 mmol ; 2,5 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 5 h puis filtré et le filtrat est lavé par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL). Après extraction, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle: 98/2→90/10) pour conduire au composé **3.18** (450 mg ; 0,76 mmol ; 76%) sous la forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = + 50,1$ (c 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,87 (t, 3H, $^3J_{H_{26}, H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13}, H_{12}} = 6,9 \text{ Hz}$, H26 ou H13) ; 0,88 (t, 3H, $^3J_{H_{26}, H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13}, H_{12}} = 6,9 \text{ Hz}$, H26 ou H13) ; 1,18 - 1,42 (m, 32H, [H9-H12, H14- H25]) ; 1,66-1,83 (m, 2H, H8) ; 1,93 (tdd, 1H, $^3J_{H_4, H_{14}} \approx ^3J_{H_4, H_3} \approx ^3J_{H_4, H_5} \approx 6,4 \text{ Hz}$, H4) ; 2,45 (dt, 1H, $^3J_{H_3, H_8} \approx ^3J_{H_3, H_4} \approx 6,4 \text{ Hz}$, H3) ; 3,62 (dd, 1H, $^3J_{H_5, H_6} = 8,2 \text{ Hz}$, $^3J_{H_5, H_4} \approx 6,4 \text{ Hz}$, H5) ; 3,72 (d, 2H, $^3J_{H_7, H_6} = 3,1 \text{ Hz}$, H7) ; 4,33 (dt, 1H, $^3J_{H_6, H_5} = 8,2 \text{ Hz}$, $^3J_{H_6, H_7} = 3,1 \text{ Hz}$, H6) ; 4,54 (dd, 2H, $^3J_{H_{28a}, H_{28b}} = ^3J_{H_{28b}, H_{28a}} = 11,2 \text{ Hz}$, H28) ; 4,58 (dd, 2H, $^3J_{H_{27a}, H_{27b}} = ^3J_{H_{27b}, H_{27a}} = 12,0 \text{ Hz}$, H27) ; 7,22 – 7,34 (m, 10H, 4Ho, 4Hm, 2Hp).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14,2 , 14,3 (C13, C26) ; [22,8 , 22,9 , 26,3 , 27,1 , 29,3 , 29,5 , 29,7 , 29,8 (3C) , 29,9 (2C) , 30,0 , 31,1 , 31,8 , 32,1 , 32,5 (C8- C12, C14- C25)]

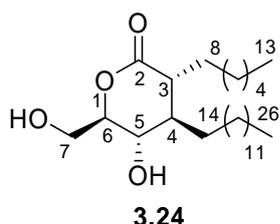
; 41,4 (C4) ; 45,0 (C3) ; 69,3 (C7) ; 73,1 (C28) , 73,9 (C27) ; 75,6 (C5) ; 80,0 (C6) ; 128,0 , 128,1 , 128,6 (4Co, 4Cm, 2Cp) ; 137,9 , 138,0 (2Cq) ; 173,7 (C2).

IR (cm⁻¹) : 2922 ; 2853 ; 1740 (ν C=O) ; 1496 ; 1453 (ν C=C) ; 1362 ; 1235 ; 1184 ; 1071 ; 1028 (ν C-O) ; 908 ; 733 ; 697.

SMHR (FD): Calculée pour C₃₉H₆₁O₄ (M+H)⁺ : 593,4570. Trouvée : 593,4608.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 79,01 ; %H 10,20.
Trouvée : %C 78,93 ; %H 10,29.

IX-9 2,3-déoxy-2-hexyl-3-tridécyl-D-glucono-1,5-lactone 3.24.



C₂₅H₄₈O₄
M = 412,36 g/mol.
Huile incolore.
R_f = 0,5 (CH₂Cl₂/AcOEt, 50/50).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

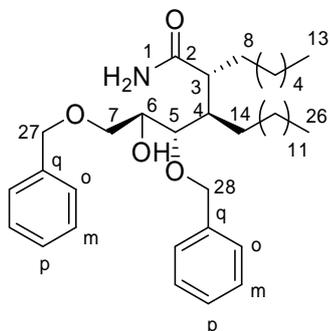
Une solution du produit **3.18** (59 mg ; 0,100 mmol ; 1 éq.) et de Pd(OH)₂/C 20 % (5,9 mg ; 0,01 mmol ; 0,1 éq.) dans du méthanol anhydre (1 mL) est agité sous hydrogène (1 atm) à température ambiante pendant 20h. Après filtration sur Célite[®] et lavage par de l'acétate d'éthyle (5× 15 mL), les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle: 80/20→70/30), pour conduire au composé **3.24** (17 mg ; 0,041 mmol ; 41 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,86 (t, 6H, ³J_{H13, H12} = ³J_{H26, H25} = 6,8 Hz, H13, H26) ; 1,17 - 1,85 (m, 35H, [H4, H8 - H12, H14 - H25]) ; 2,04 (dt, 1H, ³J_{H3, H4} = ³J_{H3, H8} = 6,6 Hz, H3) ; 2,67 , 2,84 (sl, 2H, H-OH) ; 3,65-3,71 (m, 1H, H5) ; 3,82-3,94 (m, 2H, H7) ; 4,07-4,13 (m, 1H, H6).

SMHR (FD): Calculée pour C₄₆H₇₀NO₄ (M+H)⁺ : 413,3631. Trouvée: 413,3627.

X- Synthèse du lactame

X-1. 2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-4,6-bis(benzyloxy)-2-hexyl-5-hydroxy-3-tridécyloxy-hexanamide 3.43.



3.43

$C_{39}H_{63}NO_4$
M = 609,48 g/mol.
Huile incolore.
 $R_f = 0,38$ (cyclohexane/AcOEt, 50/50).
Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Une solution du composé **3.18** (596 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) dans de l'ammoniac saturé dans du méthanol anhydre (5 mL) est chauffé à 55 °C pendant 7 jours en tube scellé. Après refroidissement, le mélange réactionnel est lavé par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (20 mL), puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle: 90/10→30/70), pour conduire au composé **3.43** (122 mg ; 0,200 mmol ; 20 %) sous la forme d'une huile incolore.

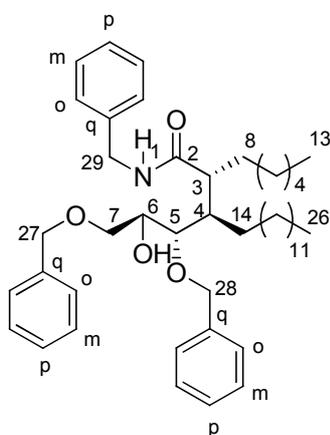
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0,77-0,82 (m, 6H, H13, H26) ; 1,55 - 1,65 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,85-2,12 (m, 1H, H4) ; 2,17-2,67 (m, 1H, H3) ; 2,43 (sl, 1H, H-OH) ; 3,4-3,8 (m, 4H, H5, H6, H7) ; 4,4-4,5 (m, 4H, H27, H28) ; 5,47 (sl, 1H, NH_2) ; 5,55 (sl, 1H, NH_2) ; 7,15-7,29 (m, 10H, 4Ho, 4Hm, 2Hp).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 13,0 , 13,1 (C13, C26) ; [21,6 , 21,7 , 25,1 , 25,9 , 26,3 , 26,9 , 27,2 , 27,3 , 28,2 , 28,4 , 28,5 , 28,6 , 28,7 , 28,8 , 29,0 , 29,1 , 29,2 , 29,3 , 29,4 , 30,6 , 30,8 , 30,9 , 31,3 (C8-C12, C14-C25)] ; 41,3 , (C4) ; 48,0 (C3) ; 70,5 (C6) ; 70,6 (C7) ; 73,3 , 73,5 (C27, C28) ; 80,0 (C5) ; 126,5 ; 126,7 ; 126,8 , 126,9 , 127,0 , 127,3 , 127,4 , 127,5 (4Co, 4Cm) ; 137,6 , 137,9 (2Cq) ; 172 ,6 , 176,9 , 177,1 (C2).

IR (cm^{-1}) : 3340 (v O-H) 2921 ; 2852 ; 1742, 1662 (v C=O) ; 1496 ; 1454 ; 1363 ; 1260 ; 1206 ; 1071 ; 1028 (v C-O) ; 610.

SMHR (FD) : Calculée pour $C_{39}H_{64}NO_4$ ($M+H$)⁺ : 610,4835. Trouvée : 610,4808.

X-2. (2R, 3R, 4S, 5R)-N-benzyl-4,6-bis(benzyloxy)-2-hexyl-5-hydroxy-3-tridécylhexanamide .3.48.



3.48

$C_{46}H_{69}NO_4$
M = 699,52 g/mol.
Huile incolore.
 $R_f = 0,2$ (CH_2Cl_2 /AcOEt, 95/5).
Révélation : Acide phosphomolybdique.

Sous argon, à température ambiante, à la benzylamine (214 mg ; 2,00 mmol ; 2 éq.) en solution dans du dichlorométhane anhydre (4 mL) est ajoutée du triméthylaluminium (1 mL ; 2,00 mmol ; 2 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min avant d'ajouter une solution du composé **3.18** (594 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (4 mL). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 20 h. Après refroidissement à 0 °C, une solution d'acide chlorhydrique 1 N (3 mL) est ajoutée, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. Après extraction par de l'acétate d'éthyle (3 × 30 mL), lavage par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane /acétate d'éthyle : 99/1→70/30) pour conduire au composé **3.48** (686 mg ; 0,98 mmol ; 98 %) sous la forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = + 6,93$ (c 1,0 ; $CHCl_3$).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,80 (t, 3H, $^3J_{H_{26},H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13},H_{12}} = 6,8$ Hz, H26 ou H13) ; 0,81 (t, 3H, $^3J_{H_{26},H_{25}}$ ou $^3J_{H_{13},H_{12}} = 6,8$ Hz, H26 ou H13) ; 1,03-1,60 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 1,90-1,99 (m, 1H, H4) ; 2,06-2,12 (m, 2H, H3, OH) ; 3,39 (dd, 1H, $^3J_{H_5,H_6} = 7,6$ Hz, $^3J_{H_5,H_4} = 2,2$ Hz, H5) ; 3,47 (dd, 1H, $^3J_{H_{7a},H_6} = 5,7$ Hz, $^2J_{H_{7a},H_{7b}} = 9,5$ Hz, H7a) ; 3,57 (dd, 1H, $^3J_{H_{7b},H_6} = 3,1$ Hz, $^2J_{H_{7b},H_{7a}} = 9,5$ Hz, H7b) ; 3,74 (ddd, 1H, $^3J_{H_6,H_5} = 7,6$ Hz, $^3J_{H_6,H_{7a}}$

= 5,7 Hz, $^3J_{H6, H7b} = 3,1$ Hz, H6) ; 4,15 (dd, 1H, $^2J_{H29a, H29b} = 14,5$ Hz, $^3J_{H29a, H1} \approx 5,7$ Hz, H29a) ; 4,27 (dd, 1H, $^2J_{H29b, H29a} = 14,5$ Hz, $^3J_{H29b, H1} \approx 5,7$ Hz, H29b) ; 4,36 (dd, 2H, $^2J_{H28a, H28b} = 12,0$ Hz, H28a) ; 4,41 (dd, 2H, $^2J_{H28b, H28a} = 12,0$ Hz, H28b) ; 4,44 (dd, 2H, $^2J_{H27a, H27b} = 12,0$ Hz, H27a) ; 4,48 (dd, 2H, $^2J_{H27b, H27a} = 12,0$ Hz, H27b) ; 5,44 (dd, 1H, $^3J_{H1, H29a} = ^3J_{H1, H29b} = 5,7$ Hz, H1) ; 7,09-7,29 (m, 15H, H arom.).

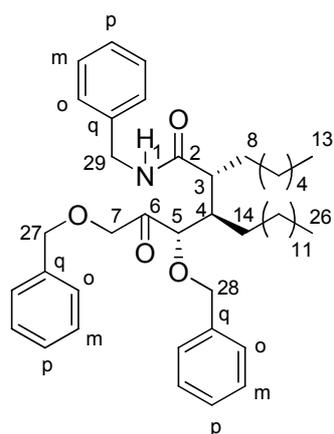
RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14,1 , 14,2 (C13, C26) ; [22,6 , 22,7 , 27,3 , 28,0 , 29,2 , 29,4 (2C) , 29,6 , 29,7 (3C) , 29,8 , 30,3 (2C) , 31,8 , 32,0 , 32,5 (C8 - C12, C14-C25)] ; 42,2 (C4) ; 43,4 (C29) ; 49,7 (C3) ; 71,5 (C7) ; 71,6 (C6) , 73,3 (C28) ; 73,5 (C27) ; 81,0 (C5) ; 127,3 ; 127,4 (2Cp) , 127,9 (2C dont 1Cp) ; 128,1 ; 128,3 ; 128,5 ; 128,6 (Co, Cm) ; 137,9 , 138,6 , 139,0 (Cq) ; 175,3 (C2).

IR (cm^{-1}) : 3297 (v O-H) ; 2922 ; 2852 ; 1641 (v C=O amide) ; 1538 ; 1496 ; 1454 (v C=C) ; 1360 ; 1208 ; 1070 ; 1028 (v C-O) ; 908 ; 803 ; 732 ; 696.

SMHR (FD): Calculée pour $C_{46}H_{70}NO_4$ (**M+H**)⁺: 700,5305. Trouvée : 700,5314.

Analyse élémentaire : Calculée : %C 78,92 ; %H 9,93 ; %N 2,00.
 Trouvée : %C 78,91 ; %H 9,72 ; %N 2,20.

X-3. (2R, 3R, 4S)-N-benzyl-4,6-bis(benzyloxy)-2-hexyl-5-oxo-3-tridécyloxyhexanamide 3.49



3.49

$C_{46}H_{67}NO_4$
 M = 697,51 g/mol.
 Huile incolore.
 $R_f = 0,58$ ($CH_2Cl_2/AcOEt$, 95/5).
 Révélation : *p*-anisaldéhyde.

Suivant le même protocole que pour la lactone **3.18**, le composé **3.48** (699 mg ; 1,00 mmol ; 1 éq.) est oxydé en présence de tamis moléculaire (4 Å, 0,5 g), de TPAP (17,6 mg ;

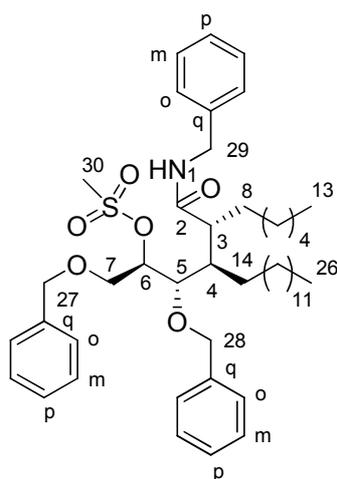
0,05 mmol ; 0,05 éq.), et de NMO (294 mg ; 2,50 mmol ; 2,5 éq.) pour conduire après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2→90/10) au composé **3.49** (167 mg ; 0,24 mmol ; 24 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,84-0,89 (m, H13, H26) ; 1,07-2,14 (m, 34H, [H8-H12, H14- H25]) ; 2,16- 2,21 (m, 1H, H4) ; 2,30- 2,34 (m, 2H, H3) ; 3,55 (d, 1H, ³J_{H5,H4} = 8,8 Hz, H5) ; 3,63 (d, 1H, ³J_{H7a,H7b} = 9,3 Hz, H7a) ; 3,71 (d, 1H, ³J_{H7b, H7a} = 9,3 Hz, H7b) ; 4,05-4,81 (m, 6H, H27, H28, H29) ; 5,64 (t, 1H, ³J_{H1, H29a} = ³J_{H1, H29b} = 5,6 Hz, H1) ; 7,14 – 7,36 (m, 15H, H arom.).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,3 (C13, C26) ; [22,8 , 22,9 , 27,5 , 28,0 , 28,4 , 29,6 , 29,7 , 29,8 , 29,9 , 30,2 , 30,3 , 30,6 , 30,7 ,31,0 , 31,9 , 32,0 ,32,1 , (C8-C12, C14-C25)] ; 43,2 , (C4) ; 44,4 , (C29) ; 48,9 (C3) ; 72,1 , (C27) , 73,7 (C28) ; 82,6 (C7) ; 87,7 (C5) ; [127,6 , 127,8 , 127,9 , 128,0 , 128,1 , 128,2 , 128,5 , 128,6 , 128,7 , (Co, Cm, Cp)]; 137,0 ; 138,0 ; 138,7 (3Cq) ; 173,1 (C2) ; 208,1 (C6).

SMHR (FD): Calculée pour C₄₆H₆₇NO₄ (M+H)⁺ : 698,5148. Trouvée : 698,5184.

X-4. Méthanesulfonate de (2R, 3S, 4R)-4-((R)-1-((benzylcarbamoyl)hept-2-yl)-1,3-bis(benzyloxy)-hexadécan-2-yl 3.51.



3.51

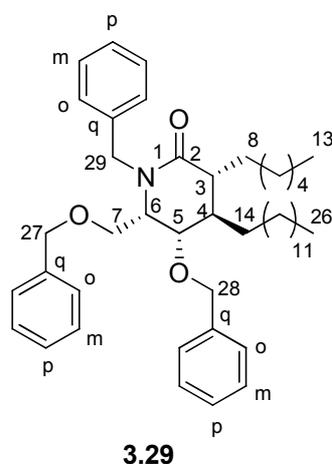
C₄₇H₇₁NO₆S
M = 777,5 g/mol.
Huile incolore.
R_f = 0,48 (cyclohexane/AcOEt, 70/30).
Révélation : acide phosphomolybdique.

Sous argon, à 0 °C, une solution du produit **3.48** (105 mg ; 0,150 mmol ; 1 éq.) de triéthylamine (31 mg ; 0,300 mmol ; 2 éq.) et de chlorure de méthanesulfonyle (26 mg ; 0,225

mmol ; 1,5 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (0,8 mL) est agité pendant 2 h. De l'eau (10 mL) est ajouté et après extraction par le dichlorométhane (3 × 10 mL), la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2→90/10), pour conduire au composé **3.51** (90 mg ; 0,120 mmol ; 77 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,82-0,93 (m, 6H, H13, H26) ; 1,06-1,79 (m, 34H, [H8- H12, H14- H25]) ; 1,79-1,92 (m, 1H, H4) ; 2,04-2,21 (m, 1H, H3) ; 2,99 (s, 3H, H30) ; 3,64-3,85 (m, 3H, H5, H7) ; 4,10-4,68 (m, 6H, H27, H28, H29) ; 3,72 (d, 2H, ³J_{H7, H6} = 3,1 Hz, H7) ; 4,92-5,01 (m, 1H, H6) ; 6,15 (t, 2H, ³J_{H1, H29} = 5,8 Hz, H1) ; 7,15-7,39 (m, 15H, H arom.).

X-5. (3R, 4R, 5S, 6S)-1-benzyl-5-(benzyloxy)-6-(benzyloxyméthyl)-3-hexyl-4-tridécylpiperidin-2-one 3.29.



C₄₆H₆₇NO₃
M = 681,51 g/mol.
Huile incolore.
R_f = 0,5 (CH₂Cl₂).
Révélation : acide phosphomolybdique.

Sous argon à température ambiante, une solution du composé **3.51** (78,0 mg ; 0,10 mmol ; 1 éq.) et de HPMA (36,0 mg ; 0,20 mmol ; 2 éq.) dans du THF anhydre (0,7 mL), est ajouté une solution du *t*-BuOK (16,8 mg ; 0,15 mmol ; 1,5 éq.) dans du THF anhydre (0,3 mL). Le mélange réactionnel est agité à température pendant 60 h puis est refroidi à 0°C. Une solution saturée en chlorure d'ammonium (10 mL) est ajouté. Après extraction par de l'éther éthylique (3×10 mL), la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice

(éluant : cyclohexane/dichlorométhane : 50/50→20/80) pour conduire au composé **3.29** (40,9 mg ; 0,06 mmol ; 60 %) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,78-0,82 (m, 6H, H13, H26) ; 0,94-1,87 (m, 34H, [H8-H12, H14-H25]) ; 2,00-2,05 (m, 1H, H4) ; 2,16 (dt, 1H, ³J_{H3, H4} = 8,8 Hz, ³J_{H3, H8} = 6,8 Hz, H3) ; 3,5-3,8 (m, 4H, H6, H5, H29) ; 4,0-4,5 (m, 5H, H7a, H27, H28) ; 5,04 (d, 1H, ²J_{H7b, H7a} = 14,7 Hz, H7b) ; 7,10-7,28 (m, 15H, H arom.).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,1 (C13, C26) ; [22,7 , 25,3 , 26,1 , 26,7 , 26,9 (2C) , 27,0 (2C) , 27,7 , 29,4 (4C) , 29,6 , 29,7(3C) , 29,8 , 30,2 (2C) , 31,1 , 31,8 , 32,0 , 32,1 (C8-C12, C14-C25)] ; 37,4 (C4) ; 43,4 (C29) ; 40,0 (C3) ; 47,7 (C7) ; 55,3 (C6) ; 69,7 (C29) ; 71,5 (C28) ; 73,4 (C27) ; 76,5 (C5) ; 127,7 , 127,8 , 127,9 , 128,0 , 128,1 , 128,2 , 128,3 , 128,4 , 128,5 , (Co, Cm, Cp) ; 137,5 ; 137,9 ; 138,0 (3Cq) ; 172,5 (C2)

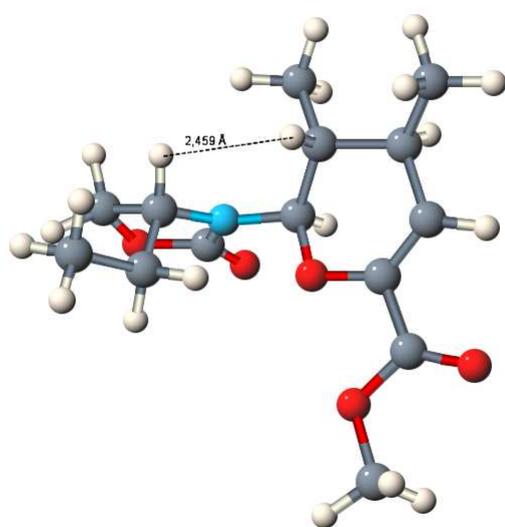
IR (cm⁻¹) : 3297 (ν O-H) ; 2922 ; 2852 ; 1641 (ν C=O amide) ; 1538 ; 1496 ; 1454 (ν C=C) ; 1360 ; 1208 ; 1070 ; 1028 (ν C-O) ; 908 ; 803 ; 732 ; 696.

SMHR (IE): Calculée pour C₄₆H₆₇NO₃ (M⁺) : 681,5121. Trouvée: 681,5123.

XI- Données des calculs effectués avec Gaussian

La géométrie des différents cycloadduits a été optimisée à l'aide de Gaussian¹ au niveau B3LYP/6-31+G(d). Les énergies sont fournies en hartree. Pour les différentes structures les coordonnées sont fournies au format xyz.

2.59 a (endo α -I), E(B3LYP/6-31+G(d)) = -977,022807063 au

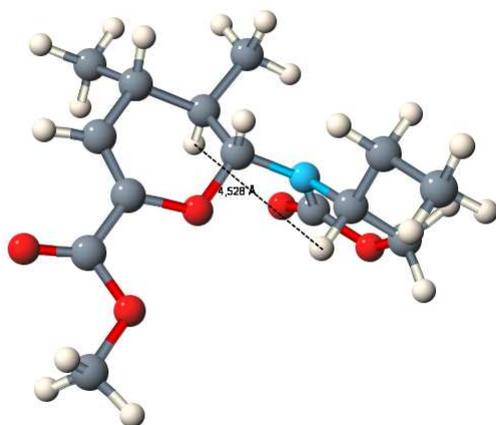


C	-0.315323	0.70606	-0.550001
N	-1.607743	0.098643	-0.45384
C	-2.256269	-0.352601	-1.59303
O	-1.884753	-0.26765	-2.738163
O	-3.445368	-0.912289	-1.221055
C	-2.274843	-0.367578	0.766691
H	-2.33354	0.447163	1.498848
C	-3.671308	-0.660912	0.176382
H	-4.349884	0.194855	0.272188
H	-4.144061	-1.545966	0.606014
C	-1.615475	-1.597012	1.418749

1 Gaussian 03, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

H	-0.550371	-1.394422	1.555972
H	-1.677932	-2.439142	0.717088
C	-2.256514	-1.967484	2.760983
H	-2.172264	-1.145683	3.483312
H	-1.761231	-2.841423	3.196532
H	-3.321042	-2.213063	2.662289
H	-0.180348	0.953547	-1.60959
O	0.670629	-0.294466	-0.206206
C	-0.144552	1.974753	0.307712
H	-0.206803	1.673878	1.363596
C	-1.246998	2.996298	0.001204
H	-1.253902	3.254461	-1.064898
H	-1.094631	3.920012	0.567957
H	-2.239648	2.611494	0.253201
C	1.955912	0.165003	-0.148627
C	2.28924	1.461314	-0.066184
H	3.345878	1.707154	-0.055148
C	1.271533	2.561696	0.068339
H	1.245537	3.132121	-0.875168
C	1.69360	3.539693	1.181646
H	1.738975	3.029558	2.150985
H	0.996765	4.379886	1.267553
H	2.687037	3.952788	0.974957
C	3.008791	-0.894591	-0.176863
O	4.201456	-0.662775	-0.144683
O	2.483661	-2.132653	-0.230088
C	3.445861	-3.198448	-0.258391
H	4.091099	-3.109347	-1.136372
H	2.860281	-4.116944	-0.303659
H	4.067351	-3.17992	0.641117

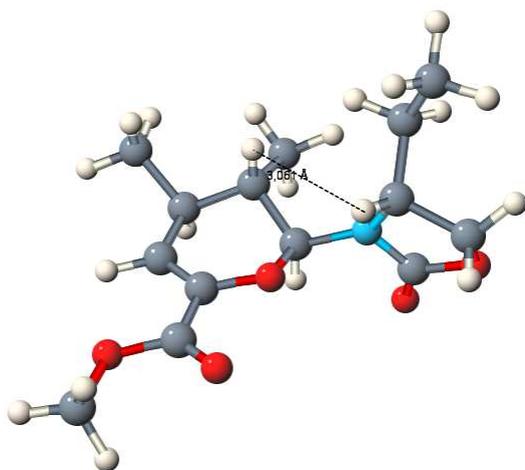
2.59 a (endo α -II), E(B3LYP/6-31+G(d)) = -977,022731183 au



C	0.272139	0.643168	0.342152
N	1.579811	0.317215	-0.167385
C	1.925401	0.582572	-1.493815
O	1.453417	1.403699	-2.241491
O	2.959423	-0.230437	-1.855469
C	2.219743	-0.93522	0.27616
H	1.520812	-1.770045	0.122508
C	3.378932	-1.015699	-0.732064
H	3.58711	-2.029592	-1.078788
H	4.298264	-0.57786	-0.322095
C	2.68230	-0.917352	1.735338
H	1.818196	-0.750894	2.390153
H	3.356808	-0.0637	1.881163
C	3.371679	-2.223687	2.149263
H	2.708091	-3.085085	2.007748
H	3.655513	-2.193142	3.206095
H	4.284803	-2.406579	1.570277
H	0.299852	0.468769	1.426957
O	-0.641957	-0.328016	-0.213551
C	-0.216624	2.082452	0.10509
H	-0.355911	2.202652	-0.972435
C	0.813969	3.105817	0.595655
H	1.08873	2.925696	1.643457
H	0.413006	4.122185	0.528673
H	1.722617	3.068119	-0.009809
C	-1.943172	-0.148239	0.165069
C	-2.417843	0.995413	0.68139
H	-3.462821	1.016294	0.97323
C	-1.590351	2.248018	0.807128
H	-1.41194	2.440693	1.878909
C	-2.375992	3.452184	0.251973

H	-2.594365	3.313743	-0.812824
H	-1.814513	4.384963	0.367697
H	-3.329317	3.569178	0.77945
C	-2.830815	-1.332996	-0.024402
O	-4.019616	-1.337117	0.228126
O	-2.162363	-2.398508	-0.508762
C	-2.969476	-3.563651	-0.738855
H	-3.418572	-3.911717	0.195433
H	-2.288729	-4.314115	-1.141725
H	-3.766884	-3.343709	-1.453681

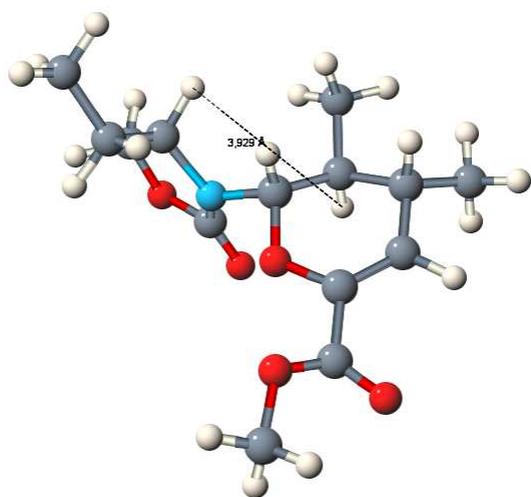
2.60 b (endo β -I), E(B3LYP/6-31+G(d)) = -977,020691258 au



C	-2.271607	1.217541	-0.176874
H	-3.328335	1.456459	-0.137407
C	-1.907756	-0.071415	-0.097933
C	-2.849639	-1.213466	0.100235
O	-2.502899	-2.365981	0.239853
O	-4.140118	-0.806559	0.118264
C	-5.101762	-1.854784	0.312104
H	-5.028847	-2.596222	-0.488015
H	-6.075325	-1.364118	0.293312
H	-4.94013	-2.352653	1.272062
O	-0.616483	-0.506873	-0.171083
C	-1.274311	2.344081	-0.260633
H	-1.296192	2.756119	-1.283317
C	0.161738	1.825767	0.012547
H	0.262293	1.678115	1.097322
C	0.33603	0.455214	-0.66657
H	0.186255	0.568679	-1.747117
C	1.231591	2.810122	-0.476134
H	1.188234	2.921416	-1.566423
H	2.237842	2.467348	-0.22124
H	1.089917	3.799695	-0.03047

C	-1.677961	3.479255	0.699034
H	-2.687575	3.838133	0.469319
H	-0.997895	4.333707	0.622541
H	-1.675641	3.129933	1.738276
N	1.629386	-0.156981	-0.513826
C	2.291869	-0.632743	-1.636987
O	2.123398	-0.293922	-2.783904
O	3.221381	-1.549665	-1.246296
C	2.10284	-0.803943	0.716776
H	1.247241	-1.214934	1.261884
C	2.959191	-1.942175	0.112719
H	2.426714	-2.89918	0.101432
H	3.920567	-2.069611	0.614552
C	2.904771	0.135103	1.634976
H	2.310372	1.034286	1.831474
H	3.80572	0.46634	1.101183
C	3.282553	-0.518157	2.969504
H	2.389183	-0.828452	3.524989
H	3.841144	0.18108	3.60029
H	3.911232	-1.405671	2.830882

2.60 b (endo β -II), E(B3LYP/6-31+G(d)) = -977,021936069 au



C	-2.426544	1.106909	-0.546556
H	-3.492033	1.144963	-0.748574
C	-1.923521	-0.050121	-0.091473
C	-2.805826	-1.231139	0.141861
O	-4.014759	-1.208949	0.020069
O	-2.107325	-2.327868	0.497782
C	-2.904662	-3.493556	0.758277
H	-3.617635	-3.298841	1.563758
H	-2.197347	-4.270147	1.050528
H	-3.456127	-3.790976	-0.137921

O	-0.597266	-0.252374	0.172208
C	-1.595519	2.349604	-0.725069
H	-1.519104	2.562912	-1.805115
C	-0.162454	2.150781	-0.165028
H	-0.191373	2.260635	0.922666
C	0.283187	0.704951	-0.457068
H	0.218714	0.533198	-1.542525
C	0.826113	3.167077	-0.749175
H	0.992944	2.991353	-1.820364
H	1.791598	3.122328	-0.239276
H	0.44366	4.186695	-0.638136
C	-2.30527	3.552184	-0.072155
H	-3.304135	3.691541	-0.500659
H	-1.745284	4.480561	-0.224989
H	-2.419625	3.394452	1.006078
N	1.627687	0.381497	-0.072329
C	2.166361	0.678181	1.171578
O	1.698243	1.353626	2.055753
O	3.39783	0.089007	1.25974
C	2.403416	-0.67466	-0.738515
H	2.499973	-0.437084	-1.805711
C	3.748152	-0.477874	-0.013355
H	4.403796	0.223879	-0.542188
H	4.286706	-1.409923	0.167773
C	1.817771	-2.089322	-0.577315
H	0.757616	-2.071201	-0.846814
H	1.852196	-2.363435	0.485121
C	2.555346	-3.13119	-1.425765
H	2.497842	-2.888257	-2.494261
H	2.113779	-4.123578	-1.288323
H	3.616926	-3.20805	-1.160639

Résumé
Abstract
Bibliographie

Résumé

Le KRN 7000 a une action antitumorale due à la stimulation du système immunitaire. Il agit sur les maladies auto-immunes, les infections bactériennes et parasitaires. Il est donc capital d'avoir des analogues plus sélectifs.

Le but de cette thèse est de former des analogues originaux contraints de céramides précurseurs de dérivés du KRN 7000, en bloquant la conformation entre les chaînes grasses pour moduler la réponse immunitaire Th1 ou Th2.

La stratégie de synthèse utilise une réaction d'hétérocycloaddition [4+2] entre une *N*-vinyl-1,3-oxazolidin-2-one chirale et un hétérodiène munis tous deux d'une chaîne grasse. Dans tous les cas, avec l'Eu(fod)₃ le cycloadduit formé majoritairement est l'endo α alors qu'avec SnCl₄, c'est l'endo β .

Divers analogues de céramides ont été préparés *via* un enchaînement de réactions : hydroboration/oxydation, élimination de la copule chirale, obtention de la lactone puis du lactame. Une glycosylation finale permettra d'accéder aux analogues galactosylés.

Mots clés :

Céramides	KRN 7000	hétérocycloaddition [4+2]
Galactocéramides	α -GalCer	Eu(fod) ₃ SnCl ₄ .

Abstract

KRN7000 anti-tumor activity is due to immune system stimulation. It acts on auto-immunes diseases, bacterial and parasitic infections. Hence is needed the development of more selective analogues.

The aim of this thesis is to form original constrained analogues of ceramides, KRN7000 derivatives precursors in restraining the conformation between the fatty chains to modulate the immune response Th1 or Th2.

The synthetic approach is based on a heterocycloaddition [4+2] reaction between a chiral *N*-vinyl-1,3-oxazolidin-2-one and a heterodiene, both bearing one fatty chain. In all cases, the major formed cycloadduct is *endo* α with Eu(fod)₃ whereas with SnCl₄, it is *endo* β .

Various analogues of ceramides have been prepared *via* a reactions cascade: hydroboration/oxidation, chiral auxillary removal, formation of the desired lactone then lactame. A final glycosylation will allow having access to galactosyl analogues.

Keywords:

Ceramides	KRN7000	Heterocycloaddition [4+2]
Galactoceramides	α -GalCer	Eu(fod) ₃
		SnCl ₄

Bibliographie

1. G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. Newman, *J. Chem. Rew.*, 2009, 109, 3012 – 3043.
2. R. X. Tan, J. H. Chen, *Nat. Prod. Rep.*, 2003, 20, 509.
3. M. Morita, K. Motoki, K. Akimoto, T. Natori, T. Sakai, E. Sawa, K. Yamaji, Y. Koezuka, E. Kobayashi, H. Fukushima *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2176–2187.
4. T. Natori, Y. Koezuka, T. Higa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5591 – 5592.
5. T. Natori, M. Morita, K. Akimoto, Y. Koezuka, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2271 – 2776.
6. K. Akimoto, T. Natori, M. Morita, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5593 – 5595.
7. (a) M. Morita, T. Natori, K. Akimoto, T. Osawa, H. Fukushima, Y. Koezuka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 699 - 704. (b) K. Motoky, E. Kobayashi, T. Uchida, H. Fukushima, Y. Koezuka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 705 - 710.
8. E. Kobayashi, K. Motoky, Y. Yamagushi, T. Uchida, H. Fukushima, Y. Koezuka, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 615 - 619.
9. K. Kakimi, L. G. Guidotti, Y. Koezuka, F.V. Chisari, *J. Exp. Med.* **2000**, 192, 921 – 930.
10. G. Gonzalez-Aseguinolaza, K. Y. Van, M. Tsuji, *J. Exp. Med.* **2002**, 195, 617 – 624.
11. N. Duarte, M. Stenstrom, S. Capino, M. L. Bergman, M. Lundholm, D. Holmberg, S. L. Cardell, *J. Immunol.* **2004**, 173, 3112 – 3118.
12. T. Kawano, J. Cui, Y. Koezuka, I. Toura, Y. Kaneko, K. Motoki, H. Ueno, R. Nakagawa, H. Sato, E. Kondo, H. Koseki, M. Taniguchi, *Science* **1997**, 278, 1626 – 1629.
13. F. Calabi, J. M. Jarvis, L. Martin, C. Milstein, *Eur. J. Immunol.* **1989**, 19, 285 – 292.
14. D. B. Moody, D. M. Zajonc, I. A. Wilson, *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, 5, 387 – 399.
15. Z. H. Zeng, A. R. Castano, B. W. Segelke, E. A. Stura, P. A. Peterson, I. A. Wilson, *Science* **1997**, 277, 339 – 345.
16. D. Wu, M. Fujio, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 1073 – 1083.
17. M. Koch, V. S. Stronge, D. Shepherd, S. D. Gadola, B. Mathew, G. Riter, A. R. Fersht, G. S. Besca, R. R. Schmidt, E. Y. Jones, V. Cerundolo, *Nat. Immunol.*, **2005**, 6, 819 – 826.
18. D. M. Zazonc, C. Cantu (III), J. Mattner, D. Zhou, P. B. Savage, A. Bendelac, I. A. Wilson, L. Teyton, *Nat. Immunol.*, **2005**, 6, 810 – 818.
19. E. Hénon, M. Dauchez, A. Haudrechy, A. Banchet, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9480 – 9489.
20. D. I. Godfrey, *Nat. Rev. Immunol.* **2004**, 4, 231 – 237.
21. D. I. Godfrey, M. Kronenberg, *Immunol. Rev.* **2009**, 230, 188 – 200.
22. N. A. Borg, K. S. Wun, L. Kjer-Nielsen, M. C. J. Wilce, D. G. Pellicci, R. Koh, G. S. Besra, M. Bharadwaj, D. I. Godfrey, J. McCluskey, J. Rossjohn, *Nature* **2007**, 448, 44 – 49.
23. M. Kronenberg *Annu. Rev. Immunol.* **2005**, 23, 877 – 900.
24. a) H. Kitamura, K. Iwakabe, T. Yahata, S. Nishimura, A. Ohta, Y. Ohmi, M. Sato, K. Takeda, K. Okumora, L. Van Kaer, T. Kawano, M. Tanigushi, T. Nishimura, *J. Exp. Med.* **1999**, 189, 1121 – 1128.
b) M. Tomura, W. G. Yu, H. J. Ahn, M. Yamashita, Y. F. Yang, S. Ono, T. Hamaoka, T. Kawano, M. Tanigushi, Y. Koezuka, H. Fujiwara, *J. Immunol.* **1999**, 163, 93 – 101.

25. A. Bendelac, P. B. Savage, L. Teyton, *Annu. Rev. Immunol.* **2007**, *25*, 297 – 336.
26. C.R. Berkers, H. Ovas, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2005**, *26*, 252 – 257.
27. N. Okamoto, O. Kanie, Y. Y. Huang, R. Fujii, H. Watanabe, M. Shimamura, *Chem. Biol.*, **2005**, *12*, 677 – 683.
28. M. Shimamura, *Carbohydr. Res.*, **2008**, *343*, 2010 – 2017.
29. S. Sidobre, K. J. L. Hammond, I. Bénazet-Sidobre, S. D. Maltsev, S. K. Richardson, R. M. Ndonge, A. R. Howell, T. Sakai, G. S. Besra, S. A. Porcelli, M. Kronenberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 12254 – 12159.
30. N. Veerapen, F. Reddington, G. Bricard, S. A. Porcelli, G. S. Besra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3223 – 3226.
31. W. Zhang, X. Zheng, C. Xia, R. S. Pridali, Q. Yao, Y. Liu, P. Zheng, P. G. Wang, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1423–1430.
32. L. Barbieri, V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, N. Basilico, M. Mondani, D. Taramelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3279 – 3285.
33. D. Wu, G. W. Xing, M. A. Poles, A. Horowitz, Y. Kinjo, B. Sullivan, V. Bodmer-Narkevitch, O. Plettenburg, M. Kronenberg, M. Tsuji, D. D. Ho, C. H. Wong, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2005**, *102*, 1351 – 1356.
34. L. Barbieri, V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, E. Aru, S. Parapini, D. Taramelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 468 - 473.
35. L. Franchini, P. Matto, F. Ronchetti, L. Panza, L. Barbieri, V. Costantino, A. Mangoni, M. Cavalleri, L. Mori, G. De Libero, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5529 – 5536.
36. G. W. Xing, D. Wu, M. A. Poles, A. Horowitz, M. Tsuji, D. D. Ho, C. H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2907 – 2916.
37. C. Xia, W. Zhang, Y. Zhang, W. Chen, J. Nadas, R. Severin, R. Woodward, B. Wang, X. Wang, M. Kronenberg, P. G. Wang, *Chem. Med. Chem.*, **2009**, *4*, 1810 – 1815.
38. R. Raju, B. F. Castillo, S. K. Richardson, M. Thakur, R. Severins, M. Kronenberg, A. R. Howell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4122 - 4125.
39. X. T. Zhou, C. Forestier, R. D. Goff, C. H. Li, L. Teyton, A. Bendelac, P. B. Savage, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1267 – 1270.
40. M. Trappeniers, K. Van Beneden, T. Decruy, U. Hillaert, B. Linclau, D. Elewaut, S. Van Calenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16468 – 16469.
41. T. Tashiro, R. Nakagawa, S. Inoue, M. Shiozaki, H. Watarai, M. Taniguchi, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6827 – 6830.
42. T. Tashiro, R. Nakagawa, T. Hirokawa, S. Inoue, H. Watarai, M. Taniguchi, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3343 – 3347.
43. T. Tashiro, R. Nakagawa, T. Hirokawa, S. Inoue, H. Watarai, M. Taniguchi, K. Mori, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6360 – 6373.
44. D. Zhou, J. Mattner, C. Cantu, N. Schrantz, N. Yin, Y. Gao, Y. Sagiv, K. Hudspeth, Y. P. Wu, T. Yamashita, S. Teneberg, D. Wang, R. L. Proia, S. B. Levery, P. B. Savage, L. Teyton, A. Bendelac, *Science* **2004**, *306*, 1786 – 1789.

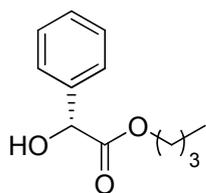
45. G. Yang, J. Schmiege, M. Tsuji, R. W. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3818 – 3822.
46. J. Schmiege, G. Yang, R. W. Franck, M. Tsuji, *J. Exp. Med.* **2003**, *198*, 1631 - 1641.
47. S. I. Fujii, K. Shimizu, H. Hemmi, M. Fukui, A. J. Bonito, G. Chen, R. W. Franck, M. Tsuji, R. M. Steinman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 11252 – 11257.
48. R.W. Franck, M. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 692 - 701.
49. X. Lu, L. Song, L. S. Metelitsa, R. Bittman, *ChemBiochem* **2006**, *7*, 1750 - 1756.
50. G. Chen, M. Chien, M. Tsuji, R. W. Franck, *ChemBiochem* **2006**, *7*, 1017 - 1022.
51. X. Li, G. Chen, R. Garcia-Navarro, R. W. Franck, M. Tsuji, *Immunology* **2009**, *127*, 216 – 225.
52. M. L. Blauvelt, M. Khalili, W. Jaung, J. Paulsen, A. C. Anderson, S. B. Wilson, A. R. Howell. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6374 – 6376.
53. K. Miyamoto, S. Miyake, T. A. Yamamura, *Nature* **2001**, *413*, 531 - 534.
54. S. Oki, A. Chiba, Y. Yamamura, S. Miyake, *J. Clin. Invest.* **2004**, *113*, 1631 - 1640.
55. R.D Goff, Y. Gao, J. Mattner, D. Zhou, N. Yin, C. Cantu III, L. Teyton, A. Bendelac, P. B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13602 – 13603.
56. C. McCarthy, D. Shepherd, S. Fleire, V. S. Stronge, M. Koch, P. A. Illarionov, G. Bossi, M. Salio, G. Denkberg, F. Reddington, A. Tarlton, B. G. Reddy, R. R. Schmidt, Y. Reiter, G. M. Griffiths, P. A. Van der Merwe, G. S. Besra, E. Y. Jones, F. D. Batista, V. Cerundolo, *J. Exp. Med.*, **2007**, *204*, 1131 – 1144.
57. K. O. A. Yu, J. S. Im, A. Molano, Y. Dutronc, P. A. Illarionov, C. Forestier, N. Fujiwara, I. Arias, S. Miyake, T. Yamamura, Y. T. Chang, G. S. Besra, S. A. Porcelli, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, 3383 - 3388.
58. G. Velmourougane, R. Raju, G. Bricard, J. S. Im, G. S. Besra, S. A. Porcelli, A. R. Howell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3386 - 3388.
59. P. J. Jervis, N. Veerapen, G. Bricard, L. R. Cox, S. A. Porcelli, G. S. Besra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3475 - 3478.
60. J. S. Im, P. Arora, G. Bricard, A. Molano, M. M. Venkataswamy, I. Baine, E. S. Jerud, M. F. Goldberg, A. Baena, K. O. A. Yu, R. M. Ndonye, A. R. Howell, W. Yuan, P. Cresswell, Y. T. Chang, P. A. Illarionov, G. S. Besra, S. A. Porcelli, *Immunity* **2009**, *30*, 888 – 898.
61. M. Fujio, D. Wu, R. Garcia-Navarro, D. D. Ho, M. Tsuji, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9022 - 9023.
62. Y. J. Chang, J. R. Huang, Y. C. Tsai, J. T. Hung, D. Wu, M. Fujio, C. H. Wong, A. L. Yu, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **2007**, *104*, 10299 – 10304.
63. A. Schiefner, M. Fujio, D. Wu, C. H. Wong, I. A. Wilson, *J. Mol. Biol.* **2009**, *394*, 71 - 82.
64. Q. Li, R. M. Ndonye, P. A. Illarionov, K. O. A. Yu, E. S. Jerud, K. Diaz, G. Bricard, S. A. Porcelli, G. S. Besra, Y.T. Chang, A. R. Howell, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1084 – 1093.
65. L. Leung, C. Tomassi, K. Van Beneden, T. Decruy, D. Elewant, T. Elliott, A. Al-Shamkhani, C. Ottensmeier, S. Van Calenberg, J. Werner, T. Williams, B. Linclau, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4433 - 4436.
66. L. Leung, C. Tomassi, K. Van Beneden, T. Decruy, M. Trappeniers, D. Elewant, Y. Gao, T. Elliott, A. Al-Shamkhani, C. Ottensmeier, J. M. Werner, A. Williams, S. Van Calenberg, B. Linclau, *ChemMedChem.* **2009**, *4*, 329 - 334.

67. T. Sakai, O. V. Naidenko, H. Iijima, M. Kronenberg, Y. Koezuka, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1836 – 1844.
68. T. Sakai, H. Ehara, Y. Koezuka, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 359 - 361.
69. Y. Vo-Hoang, L. Micouin, C. Ronet, G. Gachelin, M. Bonin, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 27 - 33.
70. M. Michieletti, A. Bracci, F. Compostella, G. De libero, L. Mori, S. Fallarini, G. Lombardi, L. Panza, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9192 - 9195.
71. M. Trappeniers, S. Goormans, K. Van. Beneden, T. Decruy, B. Linclau, A. Al-Shamkhani, T. Elliott, C. Ottensmeier, J. M. Werner, D. Elewaut, S. Van Calenberg, *Chem. Med. Chem.* **2008**, *3*, 1061 - 1070.
72. J. J. Park, J. H. Lee, S. C. Ghosh, G. Bricard, M. M. Venkataswamy, S. A. Porcelli, S. K. Chung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3906 - 3909.
73. J. J. Park, J. H. Lee, K. C. Seo, G. Bricard, M. M. Venkataswamy, S. A. Porcelli, S. K. Chung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 814 - 818.
74. S. Sidobre, K. J. L. Hammond, L. Benazet-Sidobre, S. D. Maltsev, S. K. Richardson, R. M. Ndonge, A. R. Howell, T. Sakai, G. S. Besra, S. A. Porcelli, M. Kronenberg, *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 12254 - 12259.
75. V. Lacone, J. Hunault, M. Pipelier, V. Blot, T. Lecourt, J. Rocher, A. L. Turcot-Dubois, S. Marionneau, J. Y. Douillard, M. Clément, J. Lependu, M. Bonneville, L. Micouin, D. Dubreuil, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4960 - 4963.
76. M. Trappeniers, R. Chofoi, S. Aspesiagh, Y. Li, B. Linclau, D. M. Zajone, D. Elewaut, S. Van Calenberg, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2928 – 2931.
77. D. G. Pellicci, O. Patel, L. Kjer-Nielsen, S. S. Lang, L. C. Sullivan, K. Kyparissoudis, A. G. Brooks, H. H. Reid, S. Gras, I. S. Lucet, R. Koh, M. J. Smyth, T. Mallevaey, J. L. Matsuda, L. Gapin, J. Meclusleey, D. I. Godfrey, J. Rossjohn, *Immunology*, **2009**, *31*, 47 - 59.
78. T. Lee, M. Cho, S. Y. Ko, H. J. Youn, D. J. Baek, W. J. Cho, C. Y. Kang, S. Kim, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 585 – 589.
79. T. Tashiro, N. Hongo, R. Nakagawa, K. I. Seino, H. Watarai, Y. Ishii, M. Taniguchi, K. Mori, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8896 - 8906.
80. M. Shiozaki, T. Tashiro, H. Koshino, R. Nakagawa, S. Inowe, T. Shigeura, H. Watarai, M. Taniguchi, K. Mori, *Carbohydrate. Res.* **2010**, *345*, 1663 - 1684.
81. A. Haudrechy, A. Banchet, S. Guillarme, M. Dauchez, E. Henon, J.-H. Renault, L. Martiny, F. Monneaux, PCT WO2010/049451.
82. K. I. Fuhshuku, N. Hongo, T. Tashiro, Y. Masuda, R. Nakagawa, K. I. Seino, M. Taniguchi, K. Mori, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 950 - 964.
83. T. Mathew, M. Cavallari, A. Billich, F. Bornancin, P. Nussbaumer, G. De Libero, A. Vasella, *Chem. Biodiversity* **2009**, *6*, 1688 - 1715.
84. O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 90 - 122.
85. J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 16 - 33.
86. (a), I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reaction*, Wiley-Interscience, New York, **1976**. (b) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361 – 369.
87. K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092 – 4094.

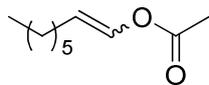
88. (a) P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *83*, 4436 – 4437. (b) T. Inukai, T. J. Kojima, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 872 – 875. (c) N. T. Anh, J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3259 – 3265.
89. J. Sauer, J. Kredel, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 6359 – 6364.
90. W. Kreiser, W. Haumesser, A. F. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 164 – 167.
91. H. Pellissier, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839 – 2877.
92. K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558 – 3588.
93. a) L. F. Tietze, C. Schneider, A. Montenbruck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 980 – 982. b) L. F. Tietze, C. Schneider, A. Grote, *Chem. A Eur. J.* 1996, *2*, 139 – 148. c) G. Dujardin, M. Maudet, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1555 – 1558. d) E. Brown, G. Dujardin, M. Maudet, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9679 – 9694.
94. a) D. A. Evans, J. S. John, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *122*, 1635 – 1649. b) K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, *41*, 3059 – 3061.
95. G. Dujardin, S. Molato, E. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 193 – 200.
96. G. Dujardin, S. Rossignol, S. Molato, E. Brown, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9037 – 9050.
97. G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Synthesis* **1998**, 763 – 770.
98. G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4007 – 4010.
99. C. Gaulon, R. Dhal, T. Chapin, V. Maisonneuve, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4192 – 4202.
100. F. Gohier, K. Bouhadjera, D. Faye, C. Gaulon, V. Maisonneuve, G. Dujardin, R. Dhal, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 211 – 214.
101. Y. Wang, P. Metz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3995 – 3999.
102. H. Park, D.-H. Kim, M.-S. Yoo, M.-K. Park, S.-S. Jew, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4579 – 4582.
103. P. Z. Bedoukian, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 1325 – 1327.
104. T. Akiba, O. Tamura, S. Terashima, *Org. Synth.* **1998**, *75*, 45 – 52.
105. a) P. G. Gassman, S. J. Burns, K. B. Pfister, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5574 – 5576. b) P. G. Gassman, S. J. Burns, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449 – 1457.
106. T. B. Nguyen, A. Martel, R. Dhal, G. Dujardin *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2621 - 2632.
107. L. Jiang, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667 – 3669.
108. Z. Song, T. Lu, R. P. Hsung, Z. F. Al-Rashid, C. Ko, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 4069 – 4072.
109. T. Hosokawa, M. Tanako, Y. Kuroki, S. I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6643 - 6646.
110. S. S. Yudha, Y. Kunikobu, K. Takai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5609 - 5611.
111. X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, K. C. M. Kurtz, J. Oppenheimer, M. E. Petersen, I. K. Sagamanova, L. Shen, M. R. Tracey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170 – 4177.
112. K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Ankleka, G. C. Hart, G. A. Smith, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211 – 2217.
113. J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, S. Bouzbouz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982 – 1992.
114. J. Kang, S. Y. Kim, J. Lee, V. E. Marquer, N. E. Lewin, L. V. Pearce, P. M. Blumberg, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4000 – 4007.
115. A. Dondoni, D. Perrone, *Org. Synth.* **2004**, *10*, 320.

- 116.V. I. Lodyato, I. L. Yurkova, V. L. Sorokin, O. I. Shadyro, V. I. Dolgopalets, M. A. Kisel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4253 – 4256.
- 117.M. J. Gorczyński, J. Huang, S. B. King, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2305 – 2308.
- 118.G. Solladié, A. Rubio, M. C. Carreno, J. L. G. Ruano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *3*, 187 – 198.
- 119.B. S. Dyer, J. D. Jones, G. D. Ainge, M. Denis, D. S. Larsen, G. F. Painter, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3283 – 3288.
- 120.W. J. Gensler, R. S. Prasad, A. P. Chaudhuri, I. Alam, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3643 – 3652.
- 121.T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943 – 10948.
- 122.S. Sankaranarayanan, S. Chattopadhyay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1345 – 1350.
- 123.T. Režanka, K. Singel, *Phytochemistry* **2006**, *67*, 916 – 923.
- 124.S. B. Mirviss, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1948 -1951.
- 125.J. Klimentova, P. Kosak, K. Vavrova, T. Holas, A. Hrabalek, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7681 – 7687.
- 126.C. Girlanda-Junges, F. Keyling-Bilger, G. Schmitt, B. Luu, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7735 – 7748.
- 127.S. Ballot, N. Noiret, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8811 – 8814.
- 128.C. Aciro, S. G. Davies, A. C. Garner, Y. Ishii, M. S. Key, K. B. Ling, R. S. Prasad, P. M. Roberts, H. R. Solla, C. O. Steele, A. J. Russell, H. J. Sangganee, E. D. Savory, A. D. Sminth, J. E. Thomson, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9320 – 9344.
- 129.G. Dujardin, S. Leconte, A. Bénard, E. Brown, *Synlett* **2001**, 147 – 149.
- 130.X. Creary, P. A. Inocencio, T. L. Underiner, R. Kostromin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1932 – 1938.
- 131.R. V. Hoffman, M. C. Johnson, J. F. Okonya, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2458 – 2465.
- 132.J. F. Okonya, M. C. Johnson, R. V. Hoffman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6409 – 6413.
- 133.R. Betageri, Y. Zhang, R. M. Zindell, D. Kuzmich, T. M. Kirrane, J. Bentzien, M. Cardozo, A. J. Capolino, T. N. Fadra, R. M. Nelson, Z. Paw, D. T. Shih, C. K. Shih, L. Z. Jelaska, G. Nabozny, D. S. Thomson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4761 – 4769.
- 134.M. H. Marx, R. A. Wiley, D. G. Satchell, M. H. Maguire, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1319 – 1322.
- 135.H. Sugimura, Y. Shigekawa, M. Uemasu, *Synlett* **1991**, *3*, 153 – 154.
- 136.M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- 137.D. L. Boger, K. D. Robarge, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5793-5796. b) G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4007-4010. c) H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487 - 4497.

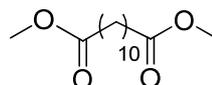
- 138.T. Moriwake, S. I. Hamano, D. Miki, S. Saito, S. Torii, *Chem. Lett.*, **1986**, 815 - 818.
- 139.G. W. Kabalka, H. C. Hedgecock Jr., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1776 -1779.
- 140.S. Torrii, T. Inokuchi, M. Kubota, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4157 - 4160.
- 141.C. Gaul, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 772 - 787.
- 142.MOPAC2009, J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Version 10.019L.
- 143.J. J. P. Stewart, *J. Mol. Mod.*, 2007, *13*, 1173 – 1213.
- 144.P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *5*, 419 - 420.
- 145.A. Favre, F. Carreaux, M. Deligny, B. Carboni, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4900 - 4907.
- 146.C. Malanga, R. Menicagli, M. Dell’Innocenti, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 239 - 240.
- 147.M. Sasaki, M. Ishikawa, H. Fuwa, K. Tachibana, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1889 - 1911.
- 148.B. Rajanikanthe, R. Seshadri, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 755 - 758.
- 149.K. M. Orrling, X. Wu, F. Russo, M. Larhed, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8627 - 8630.
- 150.G. Pista, R. I. Hollingsworth, *Carbohydrate Res.* **2000**, *328*, 467 - 472.
- 151.O. Simak, J. Stanek, J. Moravcova, *Carbohydrate Res.* **2009**, *344*, 966 - 971.
- 152.T. Granier, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 865 - 879.
- 153.A. J. Lawrence, J. P. J. Pavey, I. A. O’Neil, R. Cosstick, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6341-6344.
- 154.P. Magnus, N. L. Sear, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 70 - 78.
- 155.P. R. Guzzo, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4862-4867.
- 156.P. L. L. Fellingner et L. F. Audrieth, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 579 - 581.
- 157.a) M. J. Robins, S. Sarker, M. Xie, W. Zhang, M. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3921 - 3924.
b) K. W. Yong, J. G. Cannon, J. G. Rose, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *11*, 1791 - 1794.
- 158.K. Matsumoto, S. Hashimoto, T. Okamoto, S. Otani, J. Hayami, *Chem. Lett.*, **1987**, 803 - 804.
- 159.W. Liu, D. D. Xu, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2439 - 2441.
- 160.A. Lemire, M. Grenon, M. Pourashraf, A. B. Charrette, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3517 - 3620.
- 161.B. Olofsson, R. Wijtmans, P. Somfai, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5979 - 5982.
- 162.K. Tanaka, H. Yoda, A. Kaji, *Synthesis* **1985**, 84 - 86.
- 163.W. Adam, P. Groer, H-U, Humpf, C. R. Saha- Moller, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4919 - 4922.



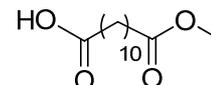
2.12
P. 116



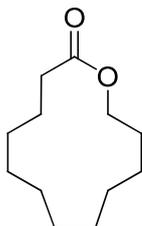
2.17 c
P. 116



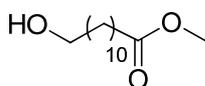
2.32
P. 117



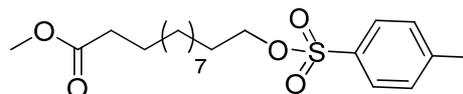
2.34
P. 118



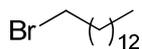
2.37
P. 119



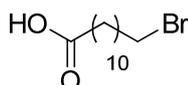
2.35
P. 120



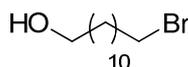
2.42
P. 121



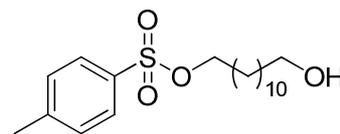
2.43
P. 122



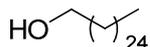
2.45
P. 123



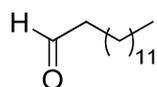
2.50
P. 124



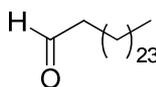
2.51
P. 125



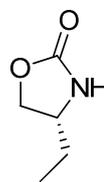
2.30 c
P. 126



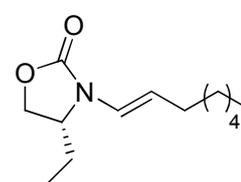
2.14 b
P. 127



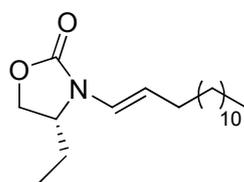
2.14 c
P. 128



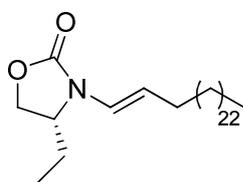
2.22
P. 128



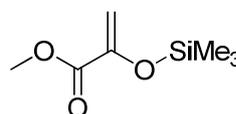
2.52 a
P. 130



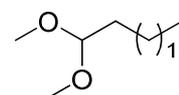
2.52 b
P. 131



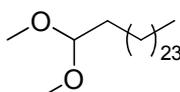
2.52 c
P. 132



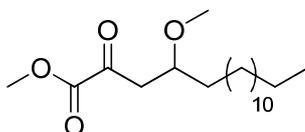
2.54
P. 133



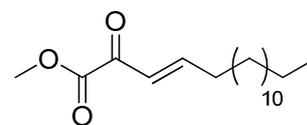
2.15 b
P. 134



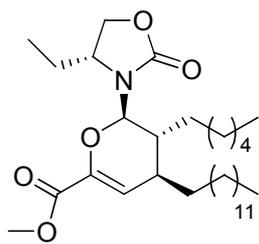
2.15 c
P. 134



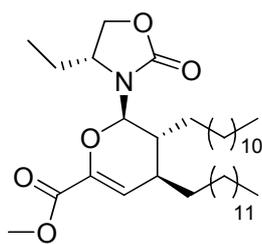
2.57
P. 135



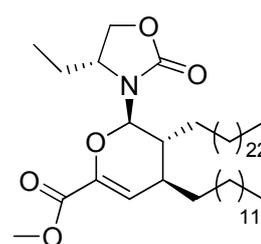
2.58
P. 136



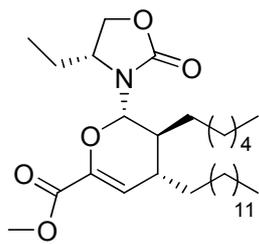
2.59 a
P. 137



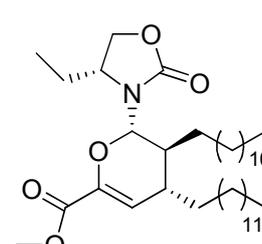
2.59 b
P. 139



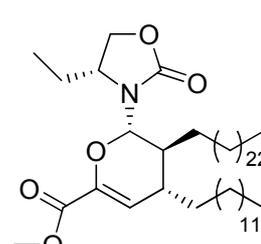
2.59 c
P. 140



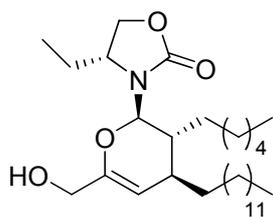
2.60 a
P. 141



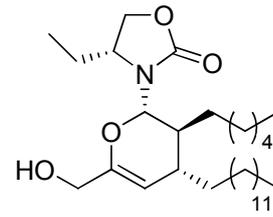
2.60 b
P. 143



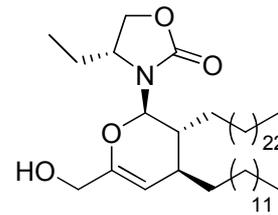
2.60 c
P. 144



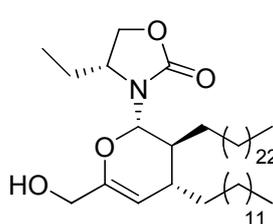
3.1 a
P. 145



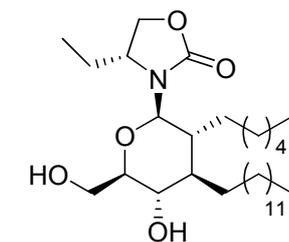
3.2 a
P. 147



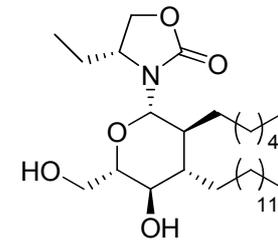
3.1 b
P. 148



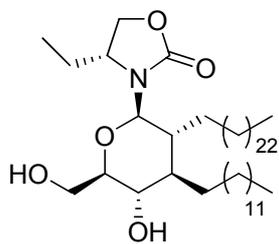
3.2 b
P. 149



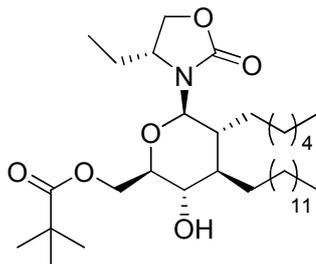
3.3 a
P.150



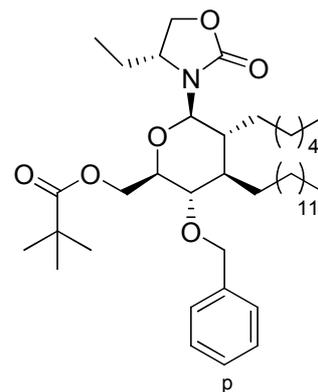
3.4 a
P. 151



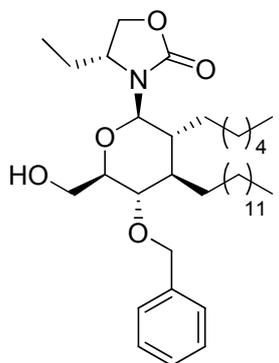
3.3 b
P. 152



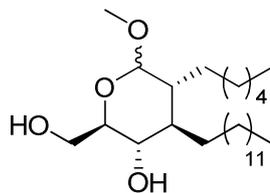
3.5
P. 154



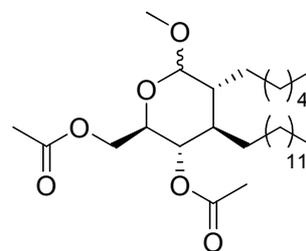
3.6
P. 155



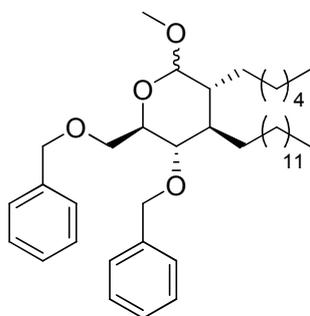
3.12
P. 157



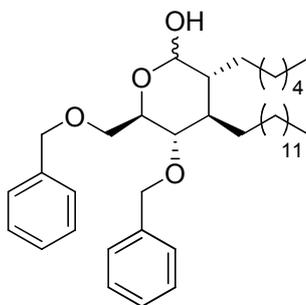
3.14 a
P. 158



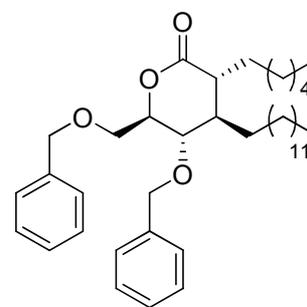
3.21
P. 159



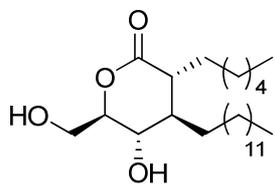
3.17
P. 161



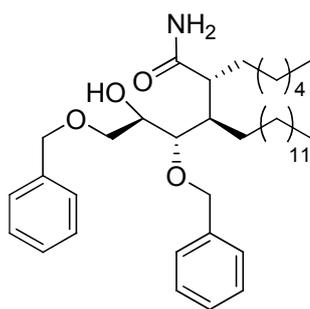
3.23
P. 162



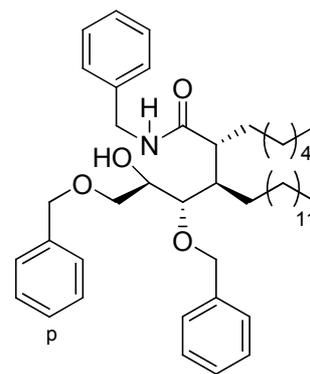
3.18
P. 164



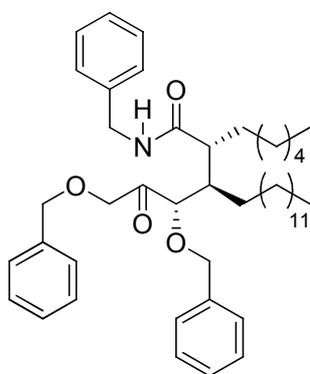
3.24
P. 165



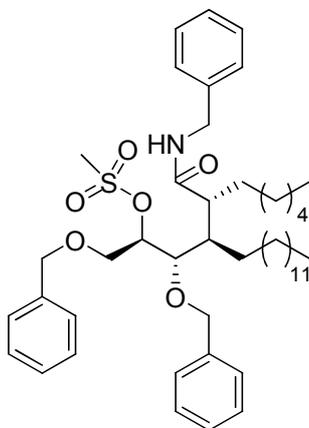
3.43
P. 166



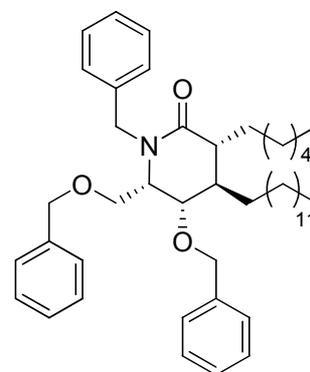
3.48
P. 167



3.49
P. 168



3.51
P. 169



3.29
P. 170