



Conception et synthèse d'une chimiothèque diversifiée à partir de synthons C-glycosidiques

Amira Mbarek

► To cite this version:

Amira Mbarek. Conception et synthèse d'une chimiothèque diversifiée à partir de synthons C-glycosidiques. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2011. Français. NNT : 2011PA066098 . tel-00824673

HAL Id: tel-00824673

<https://theses.hal.science/tel-00824673>

Submitted on 22 May 2013

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.

Thèse de Doctorat
Universite Pierre et Marie Curie
Université de Carthage, Tunisie

Préparée à l'Ecole Nationale Supérieur de Chimie de Paris

Spécialité

Chimie Organique

Présentée par Mme Amira MBAREK

Pour obtenir le grade de Docteur
De l'Universite Pierre et Marie Curie
et
De l'Université de Carthage, Tunisie

Conception et Synthèse d'une Chimiothèque Diversifiée à partir de Synthons C-glycosidiques

Pr Faouzi Meganem
Pr Hassen Amri
Pr Mathieu Sollogoub
Pr Ahmed Hedli
Dr Jean-Claude Florent
Dr Jean Herscovici

Université de Carthage
Université de Tunis
Université Pierre et Marie Curie
EST Tunis
Directeur de Recherche au CNRS
Directeur de Recherche au CNRS

Directeur de thèse
Examineur
Examineur
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse

Remerciements

Le travail qui a fait l'objet de ce mémoire a été réalisé dans le cadre d'une thèse en co-tutelle entre l'Université de Carthage sous la direction de M. Faouzi Meganem (Laboratoire de Synthèse Organique Physicochimique) et l'Université de Pierre et Marie Curie sous la direction de M. Jean Herscovici (Laboratoire de Synthèse, Imagerie et Electrochimie). Je lui exprime ma profonde gratitude pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et accepter de m'encadrer. Je tiens à le remercier pour sa grande disponibilité, pour ses précieux conseils et pour la confiance qu'il m'a accordée dès le premier jour.

Je tiens aussi à exprimer mon grand respect au professeur Faouzi Meganem qui m'a vu « grandir » tout au long de 9 années de parcours universitaire. Je le remercie pour les encouragements et les conseils avisés qu'il m'a prodigués.

Je remercie M. Ahmed Hedhli, directeur à l'Institut Supérieur des Sciences et des Techniques de Tunis et M. Jean-Claude Florent directeur CNRS à l'Institut Curie pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont également à M. Hassen Amri, professeur à la Faculté des Sciences de Tunis et M. Matthieu Sollogoub, professeur à l'Université de Jussieu pour avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs.

Je remercie M..... pour avoir accepté de présider ce jury.

Je remercie également le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche en Tunisie ainsi que l'école doctorale de la Faculté des Sciences de Bizerte pour m'avoir financé durant ces quatre années de thèse.

Je tiens aussi à remercier tous les membres de l'ENSCP : M. Christian Girard, M. Fethi Bedioui, Sophie, Marie-Noelle (merci pour le soutien moral aux moments difficiles), Bich-Thuy et Lauriane.

Merci à Patrick Donnet, technicien CNRS, pour les nombreux services rendus généralement avec bonne humeur.

Je tiens à exprimer mon amitié à mes collègues de l'équipe « Synthèse Imagerie et Electrochimie » avec qui j'ai passé de bons moments : Ibtissem (merci pour ton aide et ton soutien), Sophie, Hichem, Damien et plus particulièrement Claire (merci pour ton aide et les discussions intéressantes que l'on a pu avoir). Je n'oublie pas non plus mes collègues tunisiens

de la Faculté Des Sciences de Bizerte : Abir, Nabila, Mouna et Fadhila ainsi que mes chères amies Leila et Asma.

Je remercie les stagiaires : Adèle et Clara qui ont contribué à l'avancement de ces recherches.

Comme dans tous les remerciements, on oublie sûrement quelqu'un qui nous a rendu service, alors qui que vous soyez... merci.

Enfin, je ne saurais terminer cette liste sans adresser un grand merci, du fond de mon cœur, à mon frère Sami, ma sœur Imen, mon mari Sami ainsi qu'aux familles Mbarek et Saadi pour leurs encouragements.

Bien sûr, rien n'aurait pu être accompli sans le soutien inconditionnel que m'avaient accordé mes chers parents jusqu'à leur dernier soupir.

Table des matières

Introduction	1
I. Contexte scientifique et objectif	6
Partie A : Génétique chimique	6
I.1. Principe de la génétique chimique	6
I.2. Conception de molécules d'intérêt thérapeutique	7
I.2.1. Synthèse orientée vers une cible	8
I.2.2. Synthèse combinatoire	9
I.2.3. Synthèse orientée vers la diversité	10
I.2.4. Complémentarité de la SOD et de la chimie combinatoire	12
I.3. Nouvelles techniques de synthèse « one pot »	13
I.3.1. Réaction multicomposant	13
I.3.1.1. Principe	13
I.3.1.2. Hystorique de MCR	14
I.3.2. Réaction domino	16
I.3.2.1. Définition	16
I.3.2.2. Exemples de réactions domino	16
I.3.3. Synthèse assistée par micro-ondes	19
I.4. Criblage de petites molécules	21
I.4.1. Les supports	22
I.4.2. Le spotting	22
I.4.3. Les modes de fixation	22
I.4.4. La détection des signaux	24
Partie B : Les C-glycosides	25
I.5. Les glycosides	26
I.5.1. Intérêt des C-glycosides	26
I.5.2. Voies de C-glycosidation	29
Objectif du travail	35
II. Synthèse de Propargylamines de type pentynyl-pyrane	39
II.1. Les propargylamines	39
II.1.1. Intérêt	39

II.1.2. Méthodes de synthèse	41
II.1.3. Mécanisme	43
II.1.4. Synthèse de propargylamines sous irradiations micro-ondes	44
II.2. Synthèse de propargylamines de type pentynyl-pyrane	44
II.2.1. Synthèse d'aldo-C-glycosides	45
II.2.1.1. Travaux antérieurs du laboratoire	45
II.2.1.2. Préparation des glycals	49
II.2.1.3. Préparation de l'éther d'énol silylé	51
II.2.1.4. C-glycosidation sous activation micro-ondes	52
II.2.2. Réaction de couplage A ³	54
II.2.2.1. Essais préliminaires	55
II.2.2.2. Synthèse d'une petite banque de propargylamines	56
II.2.2.3. Couplage A ³ asymétrique avec la L-proline	60
II.2.2.4. Désacétylation	62
II.3. Préparation de C-glycosides complexes	65
II.3.1. Concept de Chimie click	65
II.3.2. Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen	66
II.3.2.1. Mécanisme	67
II.3.2.2. Synthèse supportée sur résine	68
II.3.3. Deprotection de la propargylamine 19	69
II.3.4. Couplage peptidique	70
II.3.5. Chimie click	72
II.3.5.1. Synthèse des azotures	72
II.3.5.2. Cycloaddition de Huisgen	74
 III. Utilisation des propargylamines pour la synthèse de nouveaux agents pour l'imagerie	81
III.1. Généralités sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM)	81
III.1.1. Principe	81
III.1.2. Agents de contraste	81
III.2. Réaction A ³ pour la synthèse de sondes bimodales	84
 IV. Synthèse par la réaction A³M : une nouvelle réaction domino	93
IV.1. Systèmes bicycliques	93

IV.2. Addition de Michael en synthèse organique	95
IV.2.1. Accepteurs de Michael biologiquement actifs	95
IV.2.2. Addition de Michael dans les réactions dominos	96
IV.3. Réaction domino : A³ / addition de Michael (A³M).....	96
IV.3.1. Synthèse de précurseurs 3-(5-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)propanal	98
IV.3.1.1. Déprotection des alcools	98
IV.3.1.2. Oxydation	98
IV.3.2. Réaction A³M	102
IV.3.2.1. Manipulations d'optimisation.....	102
IV.3.2.2. Etude structurale du pyridino-pyranne 103	104
IV.3.2.3. Généralisation de la réaction A³	110
 Conclusion.....	 112
 V. Partie expérimentale.....	 115
V.1. Matériel	115
V.1.1. Réactifs de départ et solvants.....	115
V.1.2. Appareil Micro-onde.....	115
V.2. Méthodes de purification et d'analyse	115
V.2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)	115
V.2.2. Chromatographie sur silice	116
V.2.3. Résonnance Magnétique Nucléaire.....	116
V.2.4. Analyse LC-MS	116
V.3. Modes opératoires et analyses	118

Abréviations

A°	Angstrom
A³	Aldéhyde + Amine + Acide
A³M	Aldéhyde + Amine + Acide / addition de Michael
AcOEt	acétate d'éthyle
ADN	acide désoxyribonucléique
AIBN	azo-bis-isobutyronitrile
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cat	Catalyseur
Cbz	Carbobenzyloxy
CCM	chromatographie sur couche mince
DIPEA	N,N-diisopropyléthylamine
DMAP	4- <i>N,N'</i> -diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ee	Excès énantiomérique
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
Et₃N	Triéthylamine
Et	Éthyle
H	Heure
EtOH	Ethanol
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
HTS	Criblage haut débit
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LC-MS	Liquid Chromatography - Mass Spectroscopy
LDA	Diisopropylamidure de lithium
MeOH	Méthanol
MesCl	chlorure de mésyle
Min	Minute
MW	Micro-onde
MOM	Méthoxyméthyle
NOE	Effet nucléaire Overhauser
PCC	chlorochromate de pyridinium
ppm	partie par million
PyBroP	Bromo-tris-pyrrolidino hexafluorophosphate de phosphonium
PyBOX	2,6-Bis[(4R)-4-phenyl-2-oxazoliny]pyridine
PMB	Paraméthoxybenzyle
RCM	Réaction à composants multiples
(R)-QUINAP	(R)-(+)-1-(2-Diphenylphosphino-1-naphtyl)isoquinoline
R_f	Facteur de rétention
R_t	Temps de rétention
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RMN-1D	RMN unidimensionnelle

RMN-2D	RMN bidimensionnelle
S	Seconde
SOD	Synthèse orientée vers la diversité
SOC	Synthèse orientée vers une cible
T	Température
TA	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TFA	acide trifluoroacétique
TBDMSCl	chlorure de tert-butyldiméthylsilyle
TBS	tert-butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyl
TMS	Triméthylsilyl

Introduction

Les petites molécules présentes dans le milieu biologique jouent un rôle fondamental dans les processus essentiels de la vie. On peut considérer qu'elles sont un élément essentiel pour comprendre la biologie moléculaire.

Ces composés capables de perturber les mécanismes biologiques peuvent provenir de deux sources. La première comprend des molécules naturelles qui sont le produit de l'évolution. La seconde source inclut les composés issus de la chimie organique. Ces molécules ont été synthétisées dans le but de développer des médicaments ou des sondes chimiques pour l'étude des grandes voies biologiques. Ces sondes ont joué un rôle essentiel dans la caractérisation des mécanismes et des voies de signalisation cellulaires connus à ce jour.

Ainsi l'utilisation de petites molécules comme la colchicine a joué un rôle fondamental dans l'étude de la morphogenèse des cellules et l'élucidation ultérieure de l'anatomie de la cellule que nous appelons maintenant le cytosquelette. Cette tropolone très toxique extraite au départ d'une fleur, la colchique a été utilisée en médecine depuis au moins le 18^{ème} siècle¹ (et continue d'être utilisée²) dans le traitement de la goutte.³ Elle est largement utilisée comme outil de recherche pour l'étude des microtubules.

A la fin des années 60, Borisy et Taylor ont utilisé de la colchicine marquée. Ils ont constaté que des cellules et des tissus contenant des microtubules en abondances étaient fortement marqués. Ils en ont déduit que la cible de la colchicine était la sous-unité des microtubules, une protéine appelée tubuline. La détermination de la tubuline comme étant la cible de la colchicine par Taylor⁴ et ses collaborateurs, dans la fin des années 1960, est une étape importante dans l'identification d'une cible biologique par une petite molécule utilisée comme sonde moléculaire.

La génétique a été largement utilisée pour étudier le domaine du vivant en manipulant le système biologique au niveau du gène. Un gène est généralement défini comme la séquence d'acide nucléique "qui est nécessaire pour la synthèse d'un polypeptide fonctionnel". Selon cette définition, ces gènes codent des protéines et c'est la fonction de ces produits de l'expression des gènes que l'on aimerait comprendre. Une façon d'identifier le rôle d'une protéine est de perturber

¹ P. S. Pelletier, J. Caventou, *Ann. Chim. Phys.*, **1820**, 14, 69.

² P. C. Kurakula, R. T. Keenan, *Journal of Musculoskeletal Medicine*, **2010**, 27, 1.

³ La goutte est une maladie liée à des dépôts tissulaires d'urate de sodium du fait d'une anomalie du métabolisme de l'acide urique. Sa traduction est essentiellement articulaire et rénale.

⁴ (a) E. Taylor, *J. Cell Biol.*, **1965**, 25, 145. (b) G. G. Borisy, E. Taylor, *J. Cell Biol.*, **1967**, 34, 525.

sa fonction. Génétiquement, la fonction des gènes est modulée par une mutation et le phénotype (effet physiologique) est observé. Par analogie, l'étude des systèmes biologiques à l'aide de petites molécules qui sont capables de perturber l'activité de ces systèmes a été appelée génétique chimique.

La génétique a été divisée en génétique directe (impliquant des mutations aléatoires suivie par criblage phénotypique et l'identification des gènes) et en génétique inverse (impliquant une mutation d'un gène spécifique et la caractérisation phénotypique). La génétique chimique peut être divisée de manière similaire en génétique chimique directe ; qui implique l'utilisation de petites molécules (les "mutations") pour identifier l'effet phénotypique recherché sur le système biologique étudié. Une fois qu'une petite molécule a été identifiée, le produit du gène que la petite molécule module doit être identifié. La génétique chimique inverse implique l'utilisation de petites molécules pour cribler une protéine d'intérêt (produit du gène). Une fois qu'un ligand a été identifié, elle est étudiée pour déterminer l'effet phénotypique dû à l'addition de ce modulateur. Ainsi, la génétique chimique dans le sens direct va du phénotype aux protéines et en sens inverse, elle va de la protéine au phénotype. Que ce soit en génétique chimique directe ou inverse, l'identification d'une molécule sélective suivie d'une étude biologique détaillée est requise. Les molécules organiques capables d'interagir avec une protéine en perturbant, de manière différentielle, ses diverses fonctions et permettant ainsi de comprendre son rôle, sont qualifiées de molécules "bioactives".

Différentes stratégies de synthèse sont possibles pour identifier, parmi des collections de molécules (dites chimiothèques), des composés bioactifs. La voie classique de Synthèse orientée vers une cible est délaissée en faveur de nouvelles voies de synthèse comme la Synthèse orientée vers la diversité (SOD). Développé par Schreiber, le concept de la SOD⁵ vise à créer des collections de composés présentant le maximum de diversité structurale et se différencie des autres voies de synthèse par le fait que les cibles visées sont multiples et appartiennent à un espace chimique⁶ beaucoup plus vaste. Autrement dit, la diversité accroît la probabilité que le plus grand nombre possible de protéines soit ciblé par les différentes petites molécules.

⁵ S. L. Schreiber, *Science*, **2000**, 287, 1964.

⁶ Espace chimique : les molécules peuvent être caractérisées par une grande variété de descripteurs, comme la masse molaire, la lipophilie ou le nombre d'isomères. L'espace chimique est une région définie par un choix de descripteurs et de leurs variations. De manière générale, l'espace chimique est défini comme l'espace de tous les descripteurs qui englobent les petites molécules organiques pouvant être créées ; il a été évalué que l'espace chimique est constitué de 10⁶⁰ composés. L'homme n'en a synthétisé que 27 000 000.

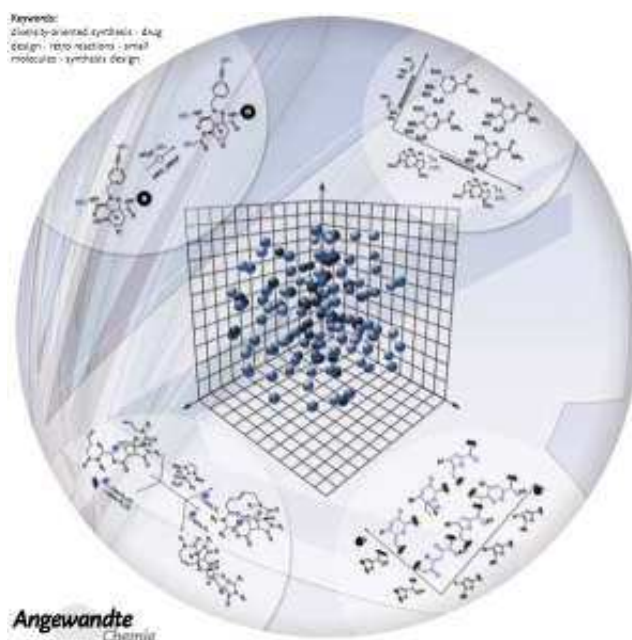


Fig. 1. Population de molécules issues de la SOD dans l'espace chimique⁷

Le concept de la SOD est basé sur l'utilisation de séquences réactionnelles courtes afin de générer en peu de temps des chimiothèques présentant des structures diverses et complexes tout à la fois. Les réactions à composants multiples (RCM) qui visent à synthétiser des produits hautement fonctionnalisés, s'inscrivent précisément dans ce contexte. En effet, elles sont faciles à mettre en œuvre et sont économes en atomes, donc facilement automatisables. Les réactifs mis en jeu "dans le même pot", sont assemblés par création de plusieurs liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

Les divers exemples de condensations à composants multiples reportés dans la littérature font des RCM un bon modèle de réactions complexes pour la SOD et une approche synthétique attractive qui a largement contribué au développement de la génétique chimique.⁸

C'est donc dans cet axe général que se situe le travail décrit dans ce mémoire. Nous avons pour objectif de concevoir des chimiothèques de petites molécules afin de pouvoir identifier de nouveaux composés organiques permettant de perturber des protéines,

⁷ M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 46.

⁸ (a) M. Syamala M, *Org Prep Proceed Int* **2009**, 41:1. (b) J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 1300. (c) J. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, 14, 371. (d) J. Wei, J. T. Shaw, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4077.

particulièrement celles qui sont impliquées dans la néoangiogenèse et de comprendre mieux leur rôle pour pouvoir contrôler la prolifération de l'endothélium tumoral.

Nous nous sommes basés sur le concept de la SOD pour générer une collection de molécules qui sera par la suite testée sur plusieurs cibles biologiques. La structure commune choisie est basée sur un C-glycoside portant une propargylamine sur l'aglycone (schéma 1, structures II, IV, VII, XI et XII). A partir de ce synthon on peut envisager la formation de composés polycycliques complexes par des réactions de métathèse, des réactions de cycloisomérisation ou des réactions de cycloaddition.

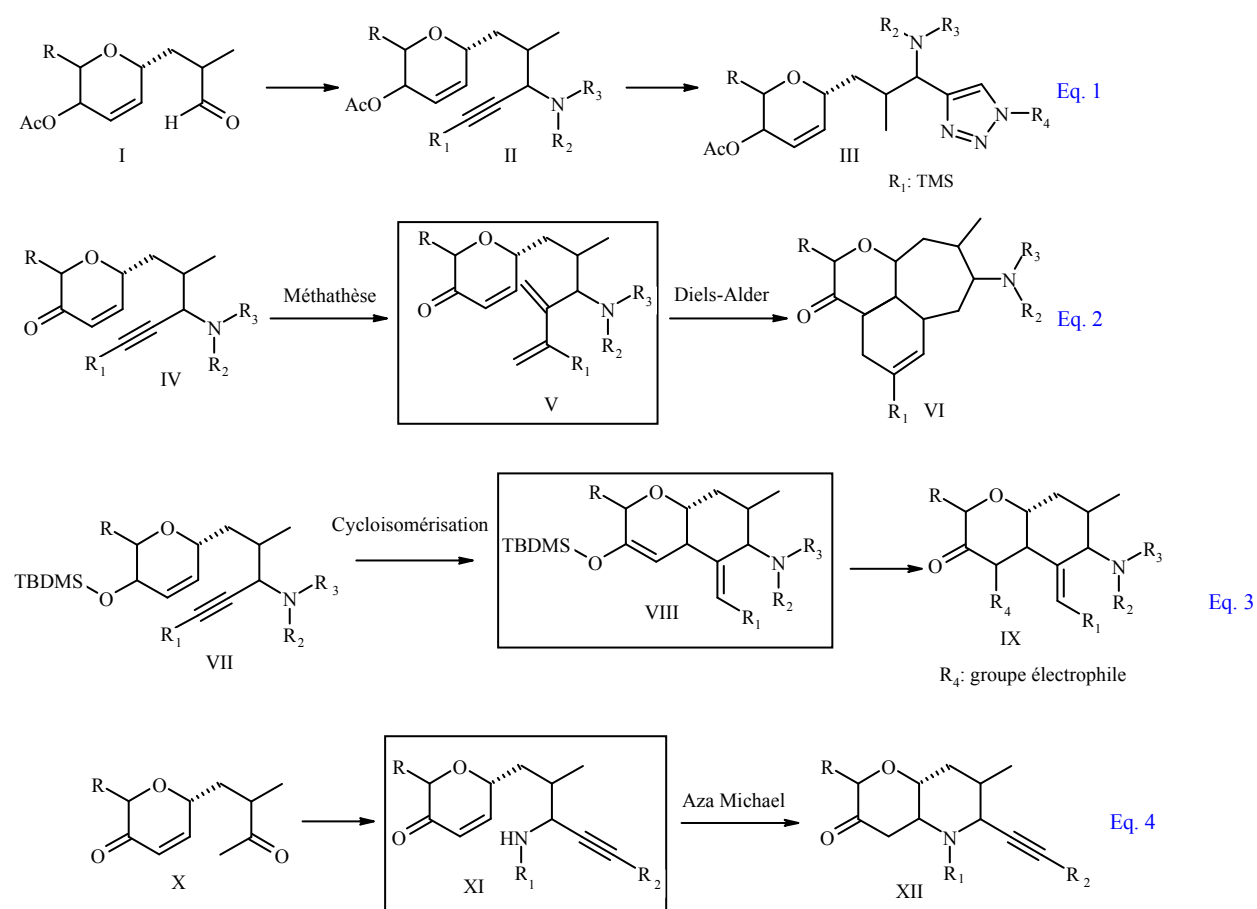


Schéma.1. Préparation de composés polycycliques à partir d'une pyranne propargylamine.

Dans ce travail de thèse, nous présenterons plus particulièrement la préparation d'une série de C-glycosides complexes par la combinaison de réactions d'amidation et de chimie click (Schéma 1, équation 1). En effet, ces propargylamines, possédant une fonction acétylénique terminale, peuvent nous servir de précurseurs à la formation de dérivés triazoles suite au traitement avec des azotures. La déprotection des fonctions alcools par la suite, permettra

l'immobilisation de ces composés sur des puces à petites molécules pour les cribler, afin de pouvoir mettre au point de nouveaux modulateurs de l'expression des protéines.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons mis à profit la présence d'un alcool allylique sur le cycle pyranne pour mettre au point une nouvelle réaction tandem : la réaction A³M. Il s'agit d'un couplage entre un aldéhyde, un alcyne et une amine (réaction A³) suivi d'une addition intramoléculaire de Michael. Nous avons appliqué le couplage A³ en faisant réagir sur l'énone **X**, un alcyne et une amine primaire. L'addition de l'amine secondaire intermédiaire sur la double liaison a conduit de manière stéréospecifique à des pyranno pyridines hautement diversifiés (schéma 1, équation 4).

I. Contexte scientifique
Et objectif

Génétique chimique

L'un des objectifs majeurs de la chimie médicinale est l'identification de nouveaux composés (molécules naturelles ou synthétiques) qui soient actifs sur des cibles biologiques. La mise à disposition des techniques de criblage et l'usage des chimiothèques (collections de molécules) ont permis d'identifier les fonctions des protéines, d'étudier des voies de signalisation ou métaboliques, de déterminer les mécanismes moléculaires de certaines pathologies (cancer, infections virales, etc...) et donc de mettre au point de nouveaux médicaments. L'utilisation de petites molécules actives pour moduler l'expression des protéines rencontre de nos jours un intérêt croissant. Ce domaine, appelé génétique chimique, est complémentaire des méthodes de la génétique classique pour perturber les fonctions des protéines et mettre en évidence leur rôle dans les mécanismes cellulaires.

I.1. Principe de la génétique chimique

La génétique chimique⁹ est une alternative aux méthodes classiques de génomique. Elle consiste à étudier la fonction d'un gène en modulant l'activité de la protéine dont il contrôle l'expression, grâce à de petites molécules organiques. La génétique se divise en deux approches exploratoires¹⁰ : directe¹¹ et inverse¹² (figure 2). La génétique chimique directe vise à explorer les effets d'un ensemble de molécules sélectionnées pour leur activité sur un phénotype, avec pour objectif l'identification des cibles biologiques pertinentes responsables du phénotype. La molécule est alors modifiée pour être utilisée comme un « hameçon » permettant d'isoler la cible. La seconde approche, qualifiée d'inverse, part d'une cible biologique déjà connue et recherche des molécules qui sont actives sur cette cible afin d'en analyser ultérieurement l'impact sur le phénotype. Cette approche permet d'identifier la fonction de la protéine d'étude.

⁹ (a) L. S. Schreiber, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1127. (b) T.J. Mitchison, *Chem. Biol.* **1994**, 1, 3. (c) C. M. Crews, U. Splittberger, *Trends Biochem. Sci.* **1999**, 24, 317.

¹⁰ D. P. Walsh, Y. T. Chang, *Chem.Rev.* **2006**, 106, 2476.

¹¹ (a) J. L. Peters, F. Cnudde, T. Gearts, *Trends Plant Sci.* **2003**, 8, 484. (b) J. Malicki, *Trend Neuro. Sci.* **2000**, 23, 531.

¹² J. S. Takahashi, L. H. Pinto, M. H. Vitaterna, *Science* **1994**, 264, 1724.

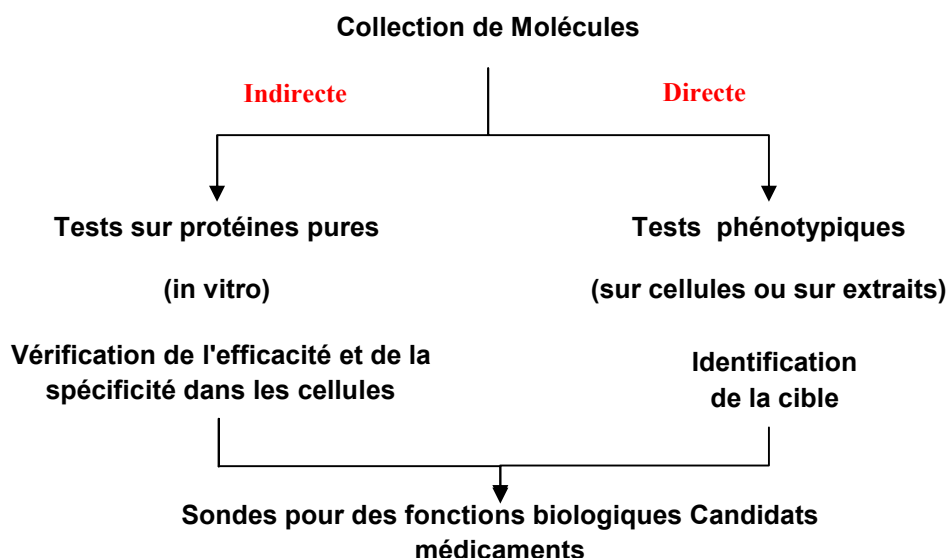


Fig. 2. Principe de chimie génétique directe et indirecte.

La génétique chimique requiert trois éléments principaux :

- La synthèse de banques de molécules.
- Le criblage de la collection chimique pour sélectionner des molécules capables de provoquer des phénotypes¹³ spécifiques au niveau cellulaire (criblage phénotypique).
- L'identification de la cible biologique (récepteur, enzyme, etc...) du composé chimique.

I.2. Conception de molécules d'intérêt thérapeutique

Il existe trois approches principales pour la conception de petites molécules. La première stratégie, appelée Synthèse orientée vers une cible (SOC) permet d'accéder à une molécule cible dont la structure est connue. Toutefois, lors de cette synthèse, seule une région très précise de l'espace chimique est visée (figure 3). Cette voie traditionnelle de synthèse est alors complétée par une voie de synthèse à haut débit dite chimie combinatoire. Cette deuxième approche vise à synthétiser rapidement un grand nombre de composés similaires, ou chimiothèques ciblées. Cependant, l'espace chimique visé en chimie combinatoire reste focalisé. Afin d'accéder à des

¹³ R. S. Lokey, *Current Opin. Chem. Biol.*, **2003**, 7, 91.

régions plus vastes de l'espace chimique, une nouvelle approche désignée par "Synthèse orientée vers la diversité" (SOD) a été mise au point. Elle présente l'avantage d'inclure non seulement la région dense des produits naturels, mais également des zones actuellement peu explorées.¹⁴ Cette approche ne peut pas faire appel aux outils classiques de l'analyse rétrosynthétique puisque, par définition, il n'y a ni structure cible prédéfinie, ni structure cible unique.

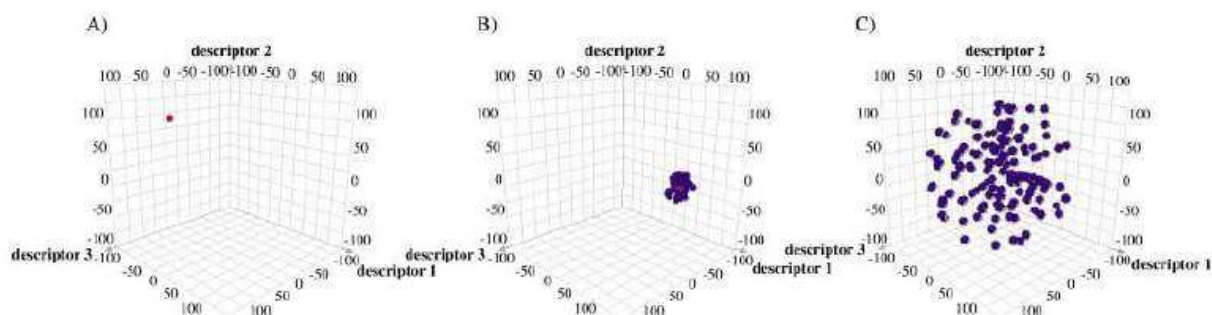


Fig. 3. Comparaison des populations des molécules dans le cas d'une SOC (A), de la chimie combinatoire (B) et de la SOD (C).

I.2.1. Synthèse orientée vers une cible

La SOC, formalisée par E. J. Corey¹⁵ au milieu des années 1960, est utilisée pour la conception de composés de grand intérêt comme les produits naturels ou des analogues. Dans ce cas de synthèse, le chimiste se propose de construire une molécule complexe au départ d'entités simples. La synthèse peut être totale (une molécule de départ est modifiée en substituant ou en rajoutant plusieurs éléments chimiques) ou partielle (modifier une molécule naturelle afin d'augmenter son pouvoir thérapeutique ou de diminuer sa toxicité). La meilleure façon de planifier cette synthèse serait de concevoir une analyse rétrosynthétique.

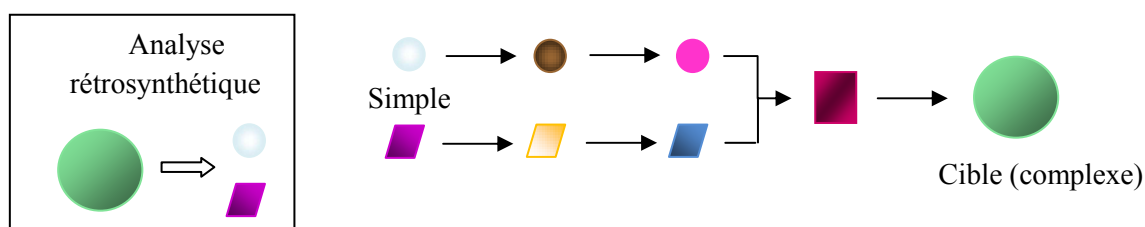


Fig. 4. Principe de la synthèse orientée vers une cible.

¹⁴ G. L. Thomas, E. E. Wyatt, D. R. Spring, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.*, **2006**, 9, 700.

¹⁵ E. J. Corey, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1991**, 30, 455.

I.2.2. Synthèse combinatoire

La synthèse combinatoire est une méthode de synthèse simultanée d'une banque de molécules par la combinaison d'ensembles de composés de départ appelés "synthons", suivie par un criblage biologique à haut débit. Durant ces cinq dernières années, la synthèse combinatoire s'est imposée comme une source fondamentale de molécules organiques pour la découverte de nouveaux médicaments. Cette approche accroît de façon considérable la possibilité de fabriquer des dérivés de synthèse adaptés à la multiplicité des cibles nouvellement identifiées.¹⁶

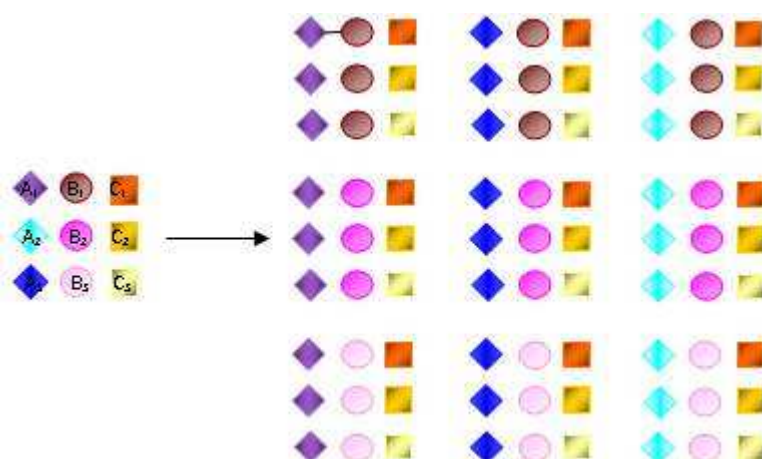


Fig. 5. Principe de la synthèse combinatoire.

Le principe de la synthèse combinatoire est simple, alors que le chimiste fait réagir un produit A sur un produit B pour obtenir la molécule A-B, la chimie combinatoire utilise une famille de produits A, appelés synthons ($A_1, A_2, \dots, A_n$) et les fait réagir sur une famille de synthons B ($B_1, B_2, \dots, B_n$). Ainsi on obtient un mélange de produits en une seule opération. La difficulté principale est l'obtention de ces différents produits en quantité équivalente au sein du mélange. Si on fait réagir sur ce mélange une famille ($C_1, C_2, \dots, C_n$) de produits, on obtiendra alors un mélange de n^3 molécules (figure 5). Plus généralement, si on emploie N réactifs à chaque étape et qu'il y a n étapes, le nombre final de molécules obtenues sera de N^n . Ce mélange est appelé bibliothèque de molécules ou "chimiothèque" qui sera ensuite évalué sur de nombreuses cibles biologiques. Lorsqu'une activité est détectée, il faut alors procéder à l'identification du constituant responsable de cette activité. Pour remonter à la molécule active, il

¹⁶ (a) J. Alper, *Science* **1994**, 264, 1399. (b) I. C. Choong, J. A. Ellman, *Ann. Rev. Med. Chem.* **1996**, 31, 309. (c) L. Gold, J. Alper, *Nature Biotechnol.* **1997**, 15, 297. (d) M. B. Brennan, *Chemical and Engineering News* **2000**, 78, 63. (e) M. Zall, *Modern Drug Discovery* **2001**, 4, 36.

faut ensuite "décoder" la chimiothèque obtenue. Cette approche permet de mettre en évidence une activité biologique définie, pour un produit issu d'un mélange de quelques milliers de composés synthétisés.

Actuellement deux axes d'application pour la synthèse combinatoire apparaissent intéressants. D'une part la synthèse de molécules organiques en grand nombre et de grande diversité chimique. Par exemple, une réaction chimique décrite va être effectuée avec de multiples réactifs. Ces produits très différents sont testés et peuvent éventuellement permettre de découvrir une molécule avec une activité biologique intéressante. Cette diversité chimique issue de la synthèse combinatoire permet d'atteindre de nouvelles espèces chimiques qui peuvent être le départ pour une étude plus approfondie. D'autre part, la synthèse combinatoire peut servir à optimiser rapidement une molécule qui présente déjà une activité biologique intéressante. En effet, la synthèse d'un grand nombre de composés issus d'un squelette chimique commun permet de parcourir rapidement les modifications stériques et/ou fonctionnelles qui pourraient accroître l'activité biologique.

1.2.3. Approche de la Synthèse Orientée vers la Diversité

Cependant, la capacité du chimiste à préparer un nombre considérable de composés ne suffit pas. Il faut aussi considérer d'autres facteurs comme la solubilité dans le milieu biologique ou la capacité à passer à travers les membranes. De plus, l'industrie pharmaceutique estime que sur dix milles molécules criblées en tant que médicaments potentiels, seules une ou deux donneront lieu à un médicament commercialisé après plusieurs années de recherches. L'analyse des produits criblés, a montré qu'une des causes possibles de ces faibles résultats était la faible diversité structurale de ces molécules qui de plus étaient souvent planes du fait de leur structure hétérocyclique. Donc la complexité structurale des chimiothèques conçues est importante pour la découverte de nouveaux *leads*¹⁷ d'autant plus que beaucoup de molécules connues pour leurs activités biologiques sont des produits naturels structurellement complexes. Ce résultat se comprend aisément si dans une molécule, on considère que le squelette contrôle la bonne orientation des groupes fonctionnels qui assurent l'interaction avec la macromolécule d'intérêt. Dans ces conditions on comprend que, dans une chimiothèque, c'est la diversité des squelettes qui accroît la chance d'identifier des ligands de macromolécules criblées. C'est pour répondre à

¹⁷ Lead : une structure ou une série de structures chimiques qui ont démontré une activité et une sélectivité lors de tests biologiques. Lors du processus de mise au point d'un médicament, le lead est un candidat potentiel pour des essais cliniques.

cette constatation que le groupe de Schreiber a développé le principe de la Synthèse Orientée vers la Diversité (SOD).⁷

Dans la SOD on recherche plus particulièrement des réactions qui permettent d'obtenir un peu d'étapes une grande variété au niveau des répartiteurs. Ils doivent également posséder une architecture tridimensionnelle semblable à celle des produits naturels (figure 6).

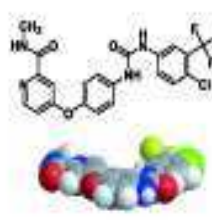
Exemples de molécules
exploitées par l'industrie
pharmaceutique



Gefitinib

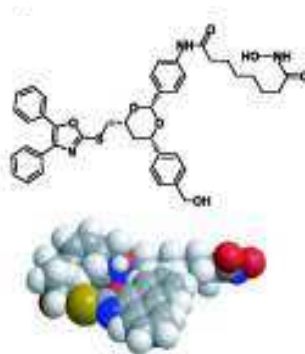


Imatinib

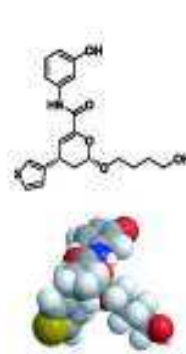


BAY 32-9006

Exemples de molécules
synthétisées par la SOD
(structure tridimensionnelle)



Tubacin



Hapatamide B

Exemples de produits naturels



Doxorubicin



Taxol

Fig. 6. Les 3 classes de petites molécules exploitées en génétique chimique dans le cadre de criblage à haut débit pour étudier des mécanismes cellulaires.¹⁸

¹⁸ N. Tollyday, P. A. Clemons, P. Ferraiolo A. N. Coehler, T. A. Lewis, X. Li, S. L. Schreiber, D. S. Gerhard, S. Eliasof, *Cancer Res.*, **2006**, 66, 8935.

La chimie combinatoire et la SOD ont largement contribué au succès de la génétique chimique.¹⁹ Ces approches ont connu un développement important grâce à la synthèse organique sur support solide. L'avantage principal de l'utilisation de supports solides, outre la purification par filtration, réside dans la partition de ces supports. Ainsi, il devient possible d'accéder rapidement à des chimiothèques de composés divers et complexes en synthétisant un composé par support. A titre d'exemple, Schreiber a développé une série de tétracycles au départ d'un dérivé de l'acide shikimique supporté sur une résine via une réaction domino comportant une acylation de l'hydroxyle secondaire avec une variété de nitron-acides carboxyliques, suivie d'une cycloaddition dipolaire-1,3.²⁰

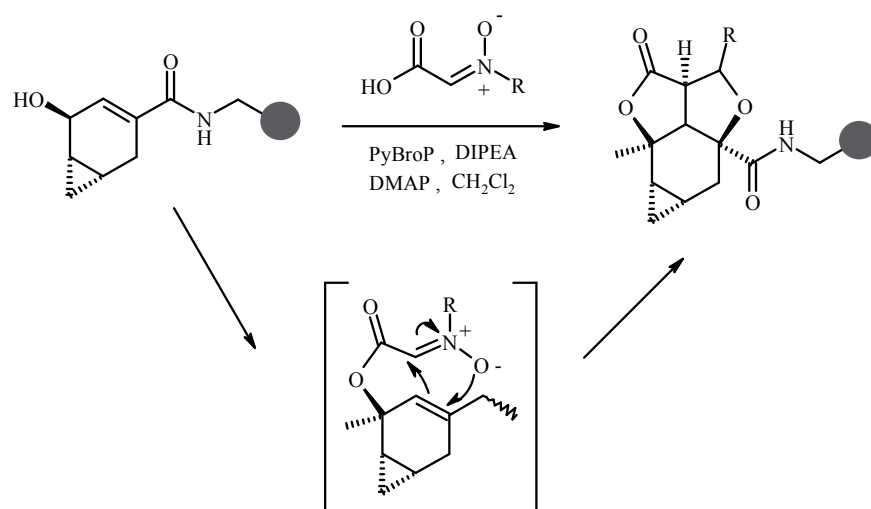


Schéma 2. Synthèse d'une série de composés tétracycliques selon la SOD.

1.2.4. Complémentarité de la SOD et de la chimie combinatoire

Il devient de plus en plus envisageable d'utiliser tour à tour la SOD et la chimie combinatoire dans le but de parvenir à dégager de nouveaux composés qui mériteraient un développement clinique (figure 7). A partir de produits de départ simples, la mise en œuvre d'une SOD permet de générer, en peu d'étapes, une collection de composés structurellement diversifiés. Un criblage primaire de cette collection permet de sélectionner la structure la plus prometteuse, appelée "touche" ou *hit*. L'étape synthétique de la chimie combinatoire habille la structure sélectionnée de fonctionnalités supplémentaires pour augmenter la sélectivité de la

¹⁹ (a) R. Y. Kao, *Chem. Biol.*, **2004**, *11*, 1293. (b) K. Azzaoui, J. Hamon, B. Faller, S. Whitebread, E. Jacoby, A. Bender, J. L. Jenkins, L. Urban, *Chem. Med. Chem.*, **2007**, *2*, 874. (c) H. E. Pelish, N. J. Westwood, Y. Feng, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6740.

²⁰ (a) D. S. Tan, M. A. Foley, M. D. Shair, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565. (b) D. S. Tan, M. A. Foley, B. R. Stockwell, M. D. Shair, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9073.

molécule. Après cette étape, un criblage secondaire mettra en évidence les structures optimisées qui présentent des propriétés biologiques intéressantes (leads).

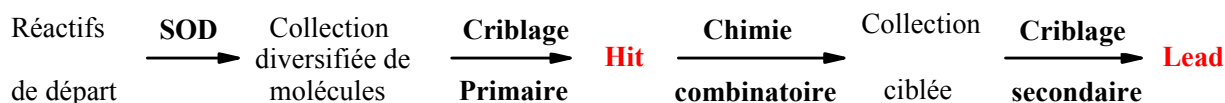


Fig. 7. Processus rationnel pour la découverte de molécules bioactives.

I.3. Nouvelles techniques de synthèse "one pot"

Le fait de combiner plusieurs transformations chimiques en une seule réaction dite "one pot", s'est révélé être une des meilleures stratégies pour réduire le nombre d'étapes réactionnelles et augmenter l'efficacité des schémas synthétiques. Ce type de réactions a attiré l'attention des chimistes depuis les dix dernières années pour l'élaboration de structures complexes.²¹ Parmi ces transformations, les réactions à plusieurs composants et les réactions en cascade (appelées également réactions tandem ou domino) constituent d'élégantes méthodes de synthèse permettant d'atteindre des structures complexes en une seule opération.

I.3.1. Réaction à plusieurs composants

I.3.1.1. Principe

Classiquement, une synthèse se compose de plusieurs étapes impliquant deux réactifs (et éventuellement un catalyseur). Les réactions multicomposant (RCM)²² sont différentes des réactions séquentielles à plusieurs étapes : elles sont réalisées en mélangeant dans un même récipient plusieurs réactifs de départ (3 ou plus) qui réagissent en une séquence ordonnée de réactions, pour aboutir à la formation d'un seul produit complexe, incorporant la plupart des atomes initiaux (figure 8). Une grande diversité de structures est donc facilement accessible, après variation d'un des composés de départ.²³

²¹ (a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115. (b) P. A. Wender, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1. (c) J. D. Winkler, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 167. (d) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131.

²² J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, eds., Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

²³ 1. Biggs-Houck, J. E., Younai, A., and Shaw, J. T. *Curr Opin Chem Biol* **2010**, 14, 371-382.

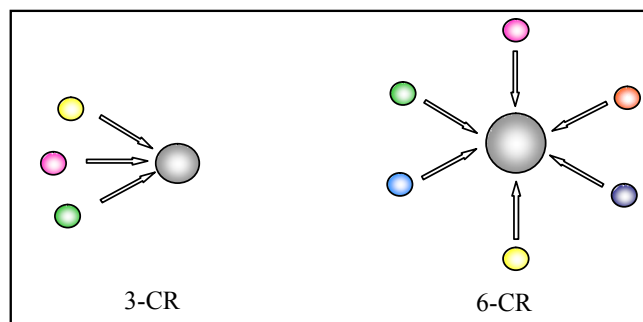


Fig. 8. Principe de réactions multicomposant.

1.3.1.2. Historique de réactions multicomposant

La première RCM est attribuée à Strecker qui, en 1850, a réalisé la synthèse d' α -aminoacides via un α -aminonitrile, issu de la condensation du chlorure d'ammonium et du cyanure de potassium sur un aldéhyde.²⁴ En 1882, la synthèse de 1,4-dihydropyridines effectuée par Hantzsch, lors d'une réaction entre deux β -cétoester et un aldéhyde en solution dans l'ammoniaque, est considérée comme étant la première synthèse d'hétérocycles par une réaction multicomposant. Elle a fait l'objet de nombreuses études.²⁵ Quelques années plus tard, en 1891, Biginelli a réalisé la synthèse de dihydropyridin-2-(1H)-ones par une réaction entre un aldéhyde, de l'urée et un β -cétoester.²⁶ La synthèse de β -aminocétone par Mannich²⁷ en 1912, constitue une des RCM les plus importantes. Cette réaction qui consiste en la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle énolisable, s'est révélée être un bon outil pour la synthèse de produits naturels comme la tropinone, réalisée par Robinson en 1917.²⁸ On peut également mentionner la réaction de Bucherer-Bergs²⁹ en 1934 qui est la première synthèse à quatre composants permettant l'accès aux hydantoïnes (Schéma 3). En 1959, Ugi³⁰ a développé une 4-CR entre une amine, un composé carbonyle, un isonitrile et un acide carboxylique pour former un α -aminoamide. Deux liaisons amides sont formées pendant la réaction, les applications en synthèse peptidique sont donc évidentes.

²⁴ (a) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 2. (b) A. Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.

²⁵ A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. b) A. Hantzsch; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

²⁶ P. Biginelli; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962. (b) P. Biginelli; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.

²⁷ C. Mannich, W. Krosche; *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647.

²⁸ R. Robinson; *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.

²⁹ H. T. Bucherer, W. Steiner; *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 24.

³⁰ (a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrücker, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. (b) I. Ugi, C. Steinbrücker, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267.

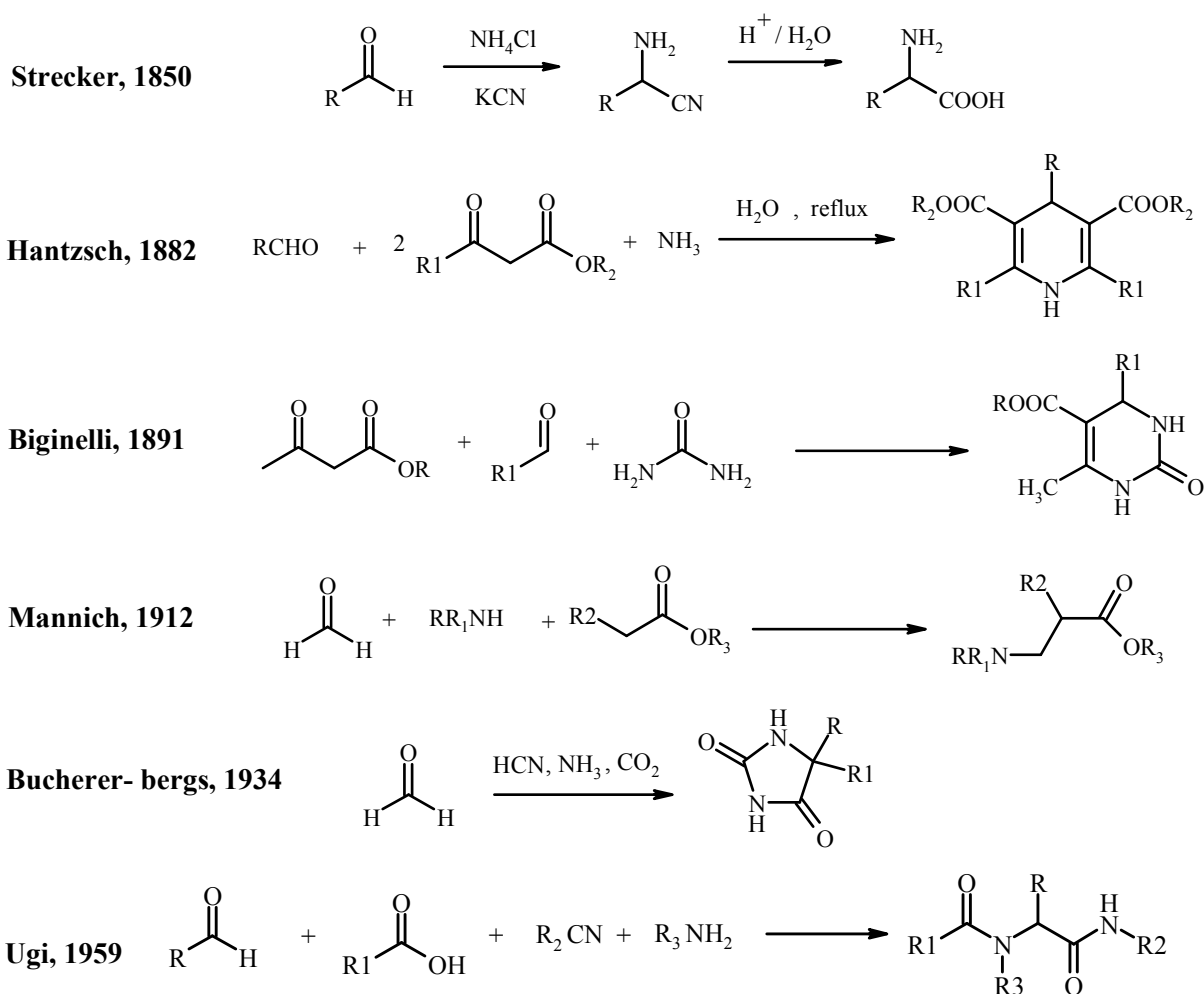
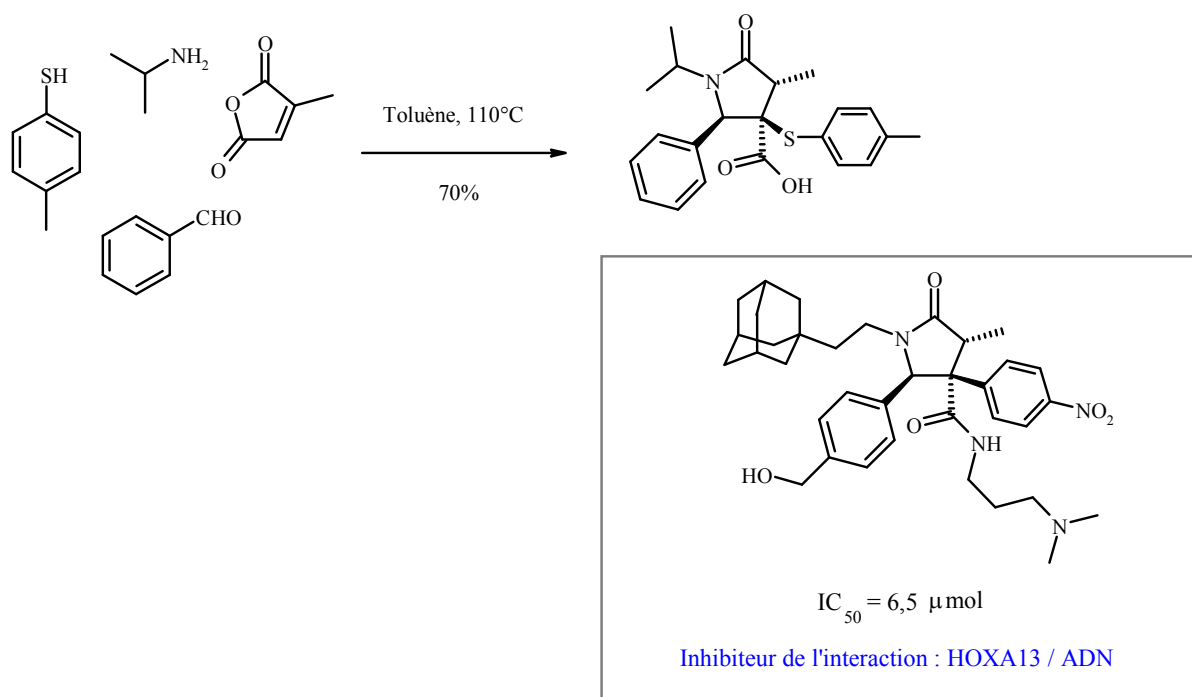


Schéma 3. Historique de réactions multicomposant.

Suite à ces premiers travaux, l'intérêt pour les RCM n'a cessé d'augmenter que ce soit pour l'optimisation des procédés existants ou pour la découverte de nouvelles condensations. L'étude de ces réactions est devenue un bon outil pour les industries pharmaceutiques pour créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit. Le schéma 4 illustre un exemple d'une condensation à quatre composés (4-Component condensation, ou 4-CC) décrite par Dandapani³¹ pour la synthèse de lactames. Par cette approche synthétique, une chimiothèque de 400 lactames carboxamides a été générée dont le criblage a permis d'identifier une lactame inhibitrice de l'interaction d'un facteur de transcription (HOXA13) avec l'ADN.³²

³¹ S. Dandapani, L. Marcaurelle, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, 362.

³² P. Y. Ng, Y. Tang, W. M. Knosp, H. S. Stadler, J. T. Shaw, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5352.



(schéma 5) par un processus domino composé d'une réaction de Knoevenagel et d'une réaction *hétéro*-Diels-Alder pour élaborer le squelette principal du produit naturel.³³

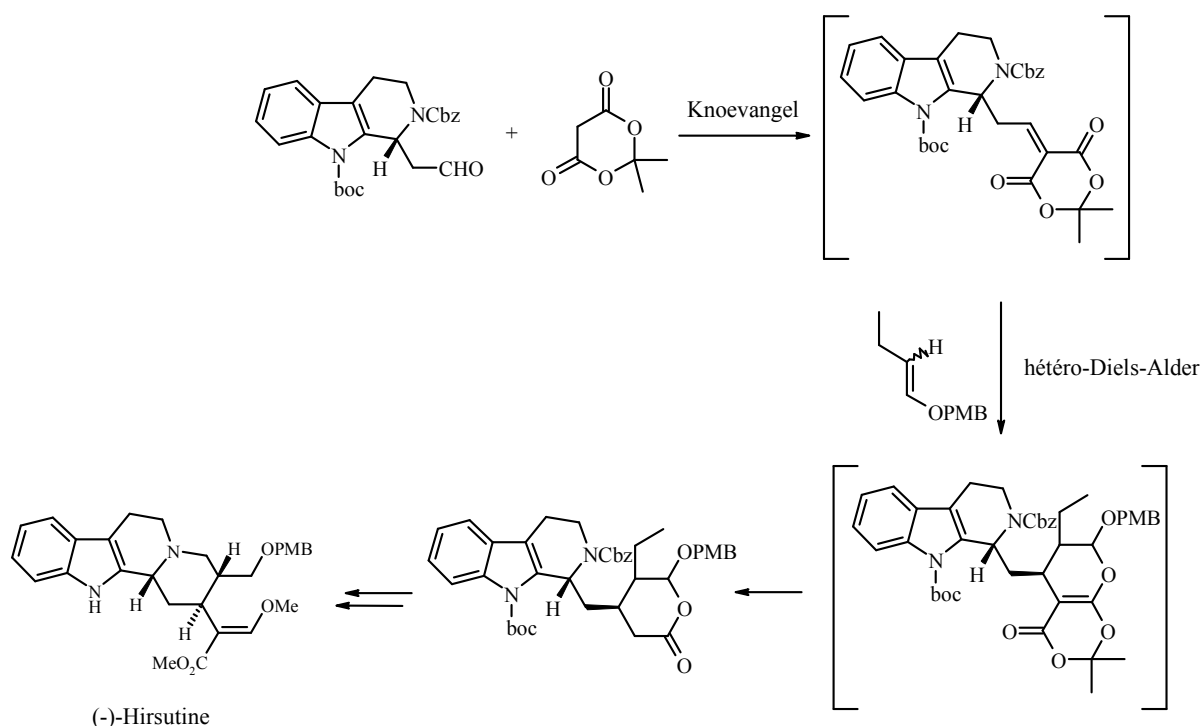


Schéma 5. Synthèse de la (-)-Hirsutine selon Tietze.

Un autre exemple d'une synthèse domino de polyhétérocycles³⁴ est décrit ci-après. Cette réaction met en jeu un composé 1,3-dicarbonylé avec un composé carbonylé α,β -insaturé et une diamine primaire. Cette réaction qui conduit à des polyhétérocycles très complexes, ne nécessite que du tamis moléculaire comme catalyseur, et seule l'eau est récupérée comme produit secondaire, faisant de cette réaction domino un modèle intéressant d'un point de vue environnemental.

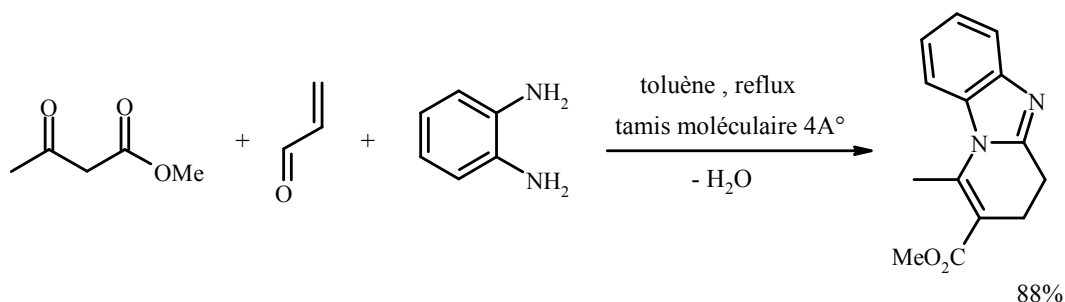


Schéma 6. Synthèse de polyhétérocycles par réaction domino.³⁴

³³ L. F. Tietze, A. Modi, *Med.Res.Rev.* **2000**, 20, 304.

³⁴ (a) G. Giorgi, S. Miranda, P. López-Alvarado, C. Avendano, J. Rodriguez, J. C. Menéndez, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2197. (b) Y. Coquerel, D. Bensa, A. Doutheau, J. Rodriguez, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4819.

L'équipe de Schreiber³⁵ a également mis au point une paire de réactions qui génèrent rapidement de la complexité structurale : une réaction d'Ugi à quatre composants (carbonyle, amine, acide et un nitrile), suivie d'une réaction intramoléculaire de Diels-Alder (schéma 7). La clé du procédé réside dans l'utilisation d'un diène et d'un diénophile comme deux des quatre composants de la réaction d'Ugi.

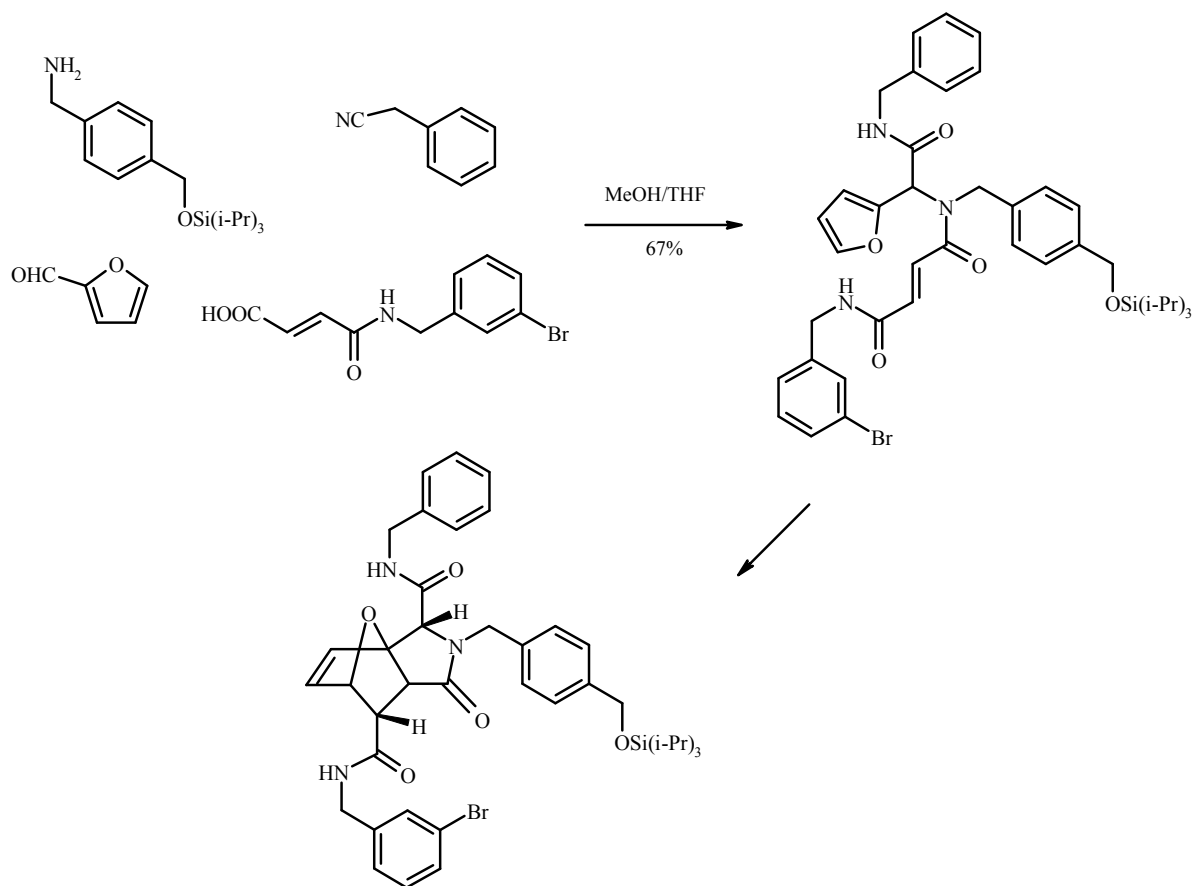


Schéma 7. 4-CC + Diels-Alder pour la complexité structurale.³⁵

Récemment, Rolfe et ses collaborateurs³⁶ ont décrit une cascade de réactions qui conduit à des hétérocycles de type benzothiazolines (schéma 8). Les réactifs de départ : le chlorure d' α -bromobenzènesulfonyl, une amine et un accepteur de Michael subissent un couplage de Heck suivi d'une cyclisation intramoléculaire de Michael.

³⁵ D. Lee, J. Sello, S. L. Schreiber, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 709.

³⁶ A. Rolfe, K. Young, P. R. Hanson, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5254.

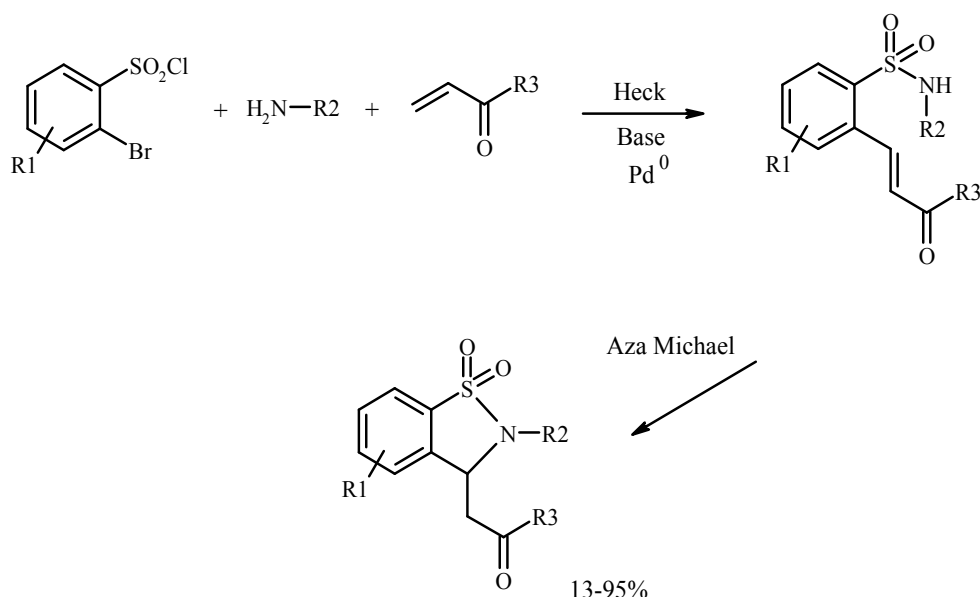


Schéma 8. Réaction domino : Heck – addition de Michael.³⁶

I.3.3. Synthèse assistée par micro-ondes

La synthèse organique assistée par micro-ondes a connu un essor considérable ces dernières années. Les irradiations micro-ondes ont un effet bénéfique sur certaines réactions qui nécessitent des températures élevées et des temps de réaction importants, aboutissant très souvent à une pureté accrue des produits finaux et des rendements supérieurs.³⁷

Les effets des micro-ondes sont attribués à une combinaison de deux facteurs :

- Les effets thermiques, résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique.
- Les effets spécifiques des ondes, d'origine électrostatique. Il s'agit d'une interaction dipôle-dipôle entre les molécules polaires et le champ électrique. Ce sont ces effets qui sont à l'origine de la différence de résultat avec des conditions uniquement thermiques à la même température.

Ces effets sont dépendants des conditions réactionnelles. Lorsque le solvant utilisé est polaire tel que le DMF, l'interaction principale a lieu entre les micro-ondes et le solvant, et un transfert d'énergie se produit entre les molécules du solvant et les réactifs. Ainsi, par exemple, il

³⁷ (a) C. O. Kappe; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250. (b) J. P. Tierney, P. Lidström, *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Eds., Blackwell Publishing, **2005**.

est possible de porter 50 mL de DMF à 130 °C en moins d'une minute, ce qui a pour avantage de réduire le séjour à haute température. Par contre, lorsque le solvant est apolaire comme le toluène par exemple, le contraire se produit, avec transfert d'énergie des réactifs (s'ils sont polaires) vers le solvant.

De plus, sous irradiation, les molécules polaires vont s'aligner dans la direction du champ électrique, entraînant une diminution de l'entropie initiale (création d'un ordre moléculaire), provoquant une accélération de la vitesse de réaction. Ces effets sont également dépendants du mécanisme réactionnel. En effet, l'apparition de charges dans l'état de transition entraîne une stabilisation sous irradiation micro-onde. Ainsi, un effet direct sur la cinétique a lieu par la diminution de l'énergie d'activation ($\Delta_r G^\ddagger$), ce qui entraîne l'accélération de la réaction.

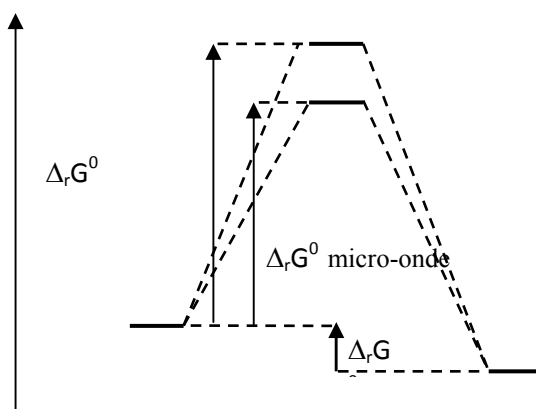


Fig. 9. Comparaison des énergies d'activation entre une réaction thermique et une réaction sous activation micro-ondes.

Depuis le milieu des années 1980, le micro-onde est de plus en plus utilisé en synthèse organique.³⁸ Le nombre de publications rapportant des procédés de transformations chimiques réalisées sous activation micro-onde ne cesse de croître. L'usage de ce réacteur a été aussi étendu aux réactions "one pot". Un bon exemple est illustré au schéma 9 ; il s'agit d'un tandem de deux réactions combinant une 4-CR d'Ugi et une addition de Michael. Cette réaction permet d'accéder à des 1,4-diazépines.³⁹

³⁸ Les premières synthèses datent de 1986 et ont été faites parallèlement par Richard Gedye de l'Université Laurentienne (Ontario, Canada) et Raymond Giguere de l'Université de Mercer (Atlanta, Géorgie, E.-U.).

(a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, A. Humera, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 26, 279. (b) J. R. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945. (c) Revue: S. Caddick, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10403.

³⁹ R. A. De Silva, S. Santra, P. R. Andréana, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4541.

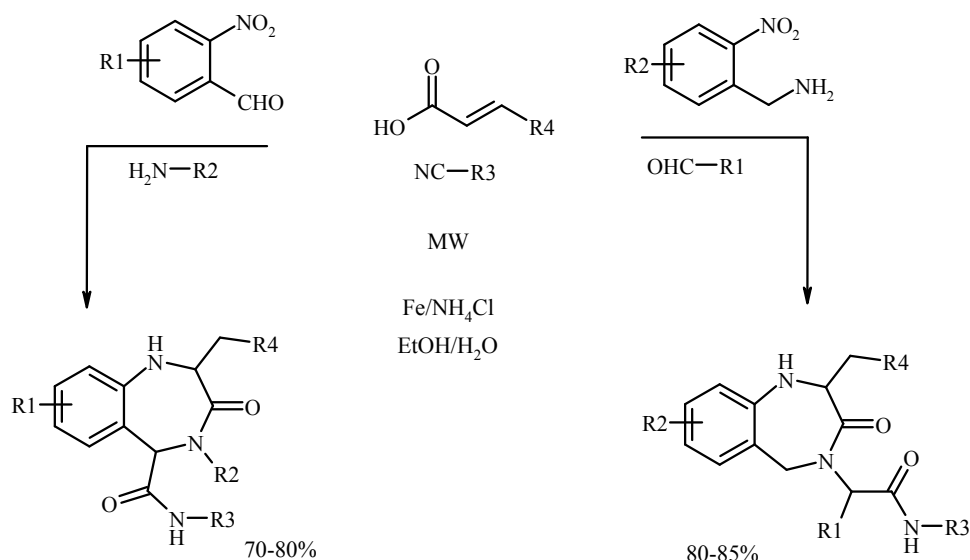


Schéma 9. Synthèse de 1,4-benzodiazépines-3-ones par réaction tandem.³⁹

I.4. Criblage de petites molécules

Le criblage désigne les techniques qui évaluent des chimiothèques pour identifier les molécules ayant une activité pharmacologique intéressante. Ce concept repose sur une technique pluridisciplinaire intégrant la biologie moléculaire, l'informatique, la robotique et la miniaturisation. Etant donné le grand nombre de structures à tester, il est nécessaire de développer des techniques automatisées afin d'accélérer le processus. On parle alors du criblage à haut débit (HTS) puisque le système permet l'analyse de plusieurs centaines voire milliers de molécules par jour.⁴⁰ Le HTS a prouvé maintes fois son utilité. Un premier succès remarquable fut celui de la découverte du composé CP-96,345 comme antagoniste du récepteur de la neurokinine-1.⁴¹ Et à nos jours, nombreuses sont les publications rapportant de nouvelles molécules bioactives découvertes grâce aux techniques de HTS.⁴²

Cependant le criblage à haut débit demande des équipements et des compétences qui sont rarement disponibles dans les laboratoires académiques. Le succès de la technologie des puces dans la recherche génomique et protéomique a donné un nouvel élan à la miniaturisation, en offrant des possibilités sans précédent et des capacités pour l'analyse fonctionnelle parallèle des centaines voire des milliers d'entités biologiques. Les puces à ADN et à protéines ont joué un

⁴⁰ J. Wöcke, D. Ullmann, *Drug. Discov. Today*, **2001**, 6, 637.

⁴¹ E. H. Ohlstein, R. R. Ruffolo, J. D. Elliott, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2000**, 40, 177.

⁴² Revue: R. E. Dolle, B. Le Bourdonnec, K. Worm, G. A. Morales, C. J. Thomas, W. Zhang, *J. Comb. Chem.*, **2010**, 12, 765.

rôle majeur dans la recherche génomique et protéomique.⁴³ S'inspirant de ces travaux, le groupe de Schreiber a décrit la fabrication et l'emploi de puces à petites molécules pour détecter les interactions entre petites molécules et protéines.⁴⁴ Cette technique qui est développée dans les paragraphes suivants et celle qui est employée dans notre laboratoire.

I.4.1. Supports

Il existe différents supports de haute qualité pour immobiliser les molécules. La lame de verre, support en deux dimensions, est la matrice la plus répandue. La lame est un support inerte et mécaniquement stable. De plus, ce support est compatible avec la plupart des méthodes de détection telle que la fluorescence et la radioactivité.

I.4.2. Dépôt des produits

Le dépôt des produits ou spotting consiste à déposer les molécules en micro-gouttes sur le support. Les méthodes les plus employées utilisent l'appareil robotique : le spotter. Les dépôts effectués sont de très petits volumes afin d'obtenir de nombreux spots sur une lame. Les spots sont souvent multiples pour chaque molécule ce qui permet un meilleur contrôle des résultats. Les dépôts peuvent s'effectuer par contact direct avec le support à l'aide de fines aiguilles (volume déposé de 0,5 à 1 nL ; spot de 100 à 500 µm de diamètre). Il existe des robots qui n'établissent pas de contact direct avec le support et déposent de fines gouttelettes par capillarité comme un système d'impression à jet d'encre. C'est précisément ce type de robot dont nous disposons au laboratoire.

I.4.3. Modes de fixation

La stratégie la plus commune pour la fixation des molécules à la surface de la lame consiste en l'utilisation de liaisons covalentes. Dans ce cas, la lame nécessite une fonctionnalisation au préalable telle qu'après dépôt de la molécule, l'interaction spécifique puisse avoir lieu. Schreiber et ses collaborateurs⁴⁵ ont développé des lames activées par des

⁴³ (a) H. Zhu, M. Bilgin, M. Snyder, *Annu. Rev. Biochem.*, **2003**, 72, 783. (b) D. Stoll, M. F. Templin, J. Bachmann, T. O. Joos, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **2005**, 8, 239. (c) O. Poetz, M. S. Schwenk, S. Kramer, D. Stoll, M. F. Templin, T. O. Joos, *Mech. Ageing Dev.*, **2005**, 126, 161. (d) M. G. Smith, G. Jona, J. Ptacek, G. Devgan, H. Zhu, X. Zhu, M. Snyder, *Mech. Ageing Dev.*, **2005**, 126, 171.

⁴⁴ (a) G. MacBeath, A. N. Koehler, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7967. (b) A. J. Vegas, J. H. Fuller, A. N. Koehler, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 37, 1385.

⁴⁵ P. J. hergenrother, K. M. Depew, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 7849.

groupements chlorure de façon à fixer une banque d'alcools. Le même groupe a également mis au point une lame comportant des groupements de type maléimide afin d'immobiliser une banque de thiols. L'inconvénient majeur de ce type de lames consiste en leur manque de spécificité : une même molécule contenant plusieurs fonctions alcool ou thiol présenterait une hétérogénéité dans son mode de fixation au niveau du même spot.⁴⁶ Afin d'éviter ce type de difficulté, d'autres groupes ont développé des lames en utilisant des réactions hautement spécifiques pour la fixation des structures à la surface de la lame.⁴⁷ Enfin, une dernière méthode utilise un répartiteur photoactivable à la surface de la lame telle qu'une fois activé, celui-ci puisse réagir avec n'importe quelle structure.⁴⁸ Cette méthode présente un avantage majeur dans la mesure où il est plus nécessaire dans ce cas de fonctionnaliser la banque de molécules à spotter. De plus, il est également possible de présenter la molécule à la cible biologique sous une forme tridimensionnelle différente de ce que l'on pourrait avoir si la fixation avait été faite par une fonction introduite spécialement pour la fixation.⁴⁹

Une méthodologie récemment développée utilise les interactions fluor-fluor pour réaliser la fixation des petites molécules à la surface de la lame.⁵⁰ Il s'agit dans un premier temps de fonctionnaliser la lame par une queue perfluorée, puis d'introduire une étiquette fluorée aux différentes structures. Le support et les molécules peuvent alors interagir pour conduire à l'immobilisation de ces derniers par une liaison fluor-fluor, non covalente (figure 10).

⁴⁶ X. He, G. Gerona-Navarro, R. Jaffrey, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2005**, 313, 1.

⁴⁷ (a) R. J. Falsey, M. Renil, S. Park, S. Li, K. S. Lam; *Bioconj. Chem.*, **2001**, 12, 346. (b) M. Kohn, R. Wacker, C. Peters, H. Schroder, L. Soulere, R. Breinhauer, C. M. Niemeyer, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5830. (c) D. Barnes-Seeman, S. B. Park, A. N. Koehler, S. L. Schreiber; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 2376. (d) M. Kurosu, W. A. Mowers; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3392.

⁴⁸ H. Kanoh, S. Kumashiro, S. Simizu, Y. Candoh, S. Hatkeyama, H. Tashiro, H. Osada, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5584.

⁴⁹ (a) M. Uttamchandani, D. P. Walsh, S. Q. Yao, Y. T. Scang, *Curr. Op. Chem. Biol.*, **2005**, 8, 4. (b) M. Uttamchandani, J. Wang, S. Q. Yao, *Mol. Biosyst.*, **2006**, 2, 58.

⁵⁰ K. S. Ko, F. A. Jaipuri, N. L. Pohl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 13162.

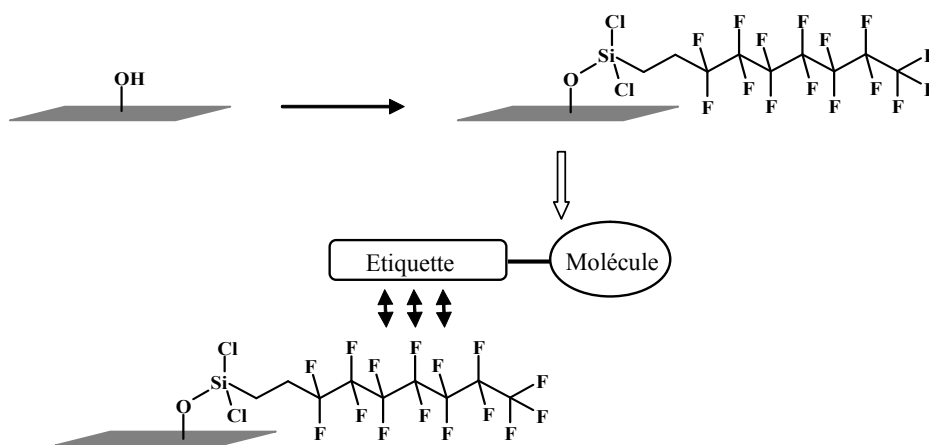


Fig. 10. Utilisation des interactions fluor-fluor pour l'obtention de puces.

L'introduction d'une étiquette fluorée sur les petites molécules permet par ailleurs d'utiliser les techniques spécifiques à la synthèse en phase fluorée.⁵¹ Cette méthode présente donc un double avantage puisque le marquage par l'étiquette fluorée facilite la synthèse de la bibliothèque et conduit à l'immobilisation des structures sur lame.

I.4.4. Détection des signaux

La détection des signaux reflétant une interaction entre les molécules immobilisées sur la puce et les protéines peut être effectuée par marquage direct de ces protéines. Différentes méthodes de détection des signaux ont été exploitées pour analyser les interactions moléculaires établies sur la puce. Cependant, la détection par fluorescence reste le mode le plus utilisé. Son principe est basé sur le marquage des molécules cibles par des traceurs fluorescents ou par l'intermédiaire d'une molécule révélatrice. Les fluorophores les plus populaires sont des dérivés de la cyanine (exemple Cy3 et Cy5) solubles dans l'eau et émettant à des longueurs d'onde comprises entre 500 et 650 nm. Leurs groupements réactifs forment des liaisons avec les amines primaires ou le ϵ -NH₂ de la lysine des protéines. C'est une méthode simple, qui à l'aide d'un scanner, permet de balayer la surface de la puce avec une source lumineuse accordée à la fréquence d'excitation du fluorophore utilisé. Des capteurs permettent de collecter la lumière émise par fluorescence et de reconstituer une image de surface.

⁵¹ (a) J. A. Gladysz, D. P. Curran, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3823. (b) W. Zhang, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4475. (c) W. Zhang, *Curr. Op. Drug Disc. Dev.*, **2004**, 7, 784.

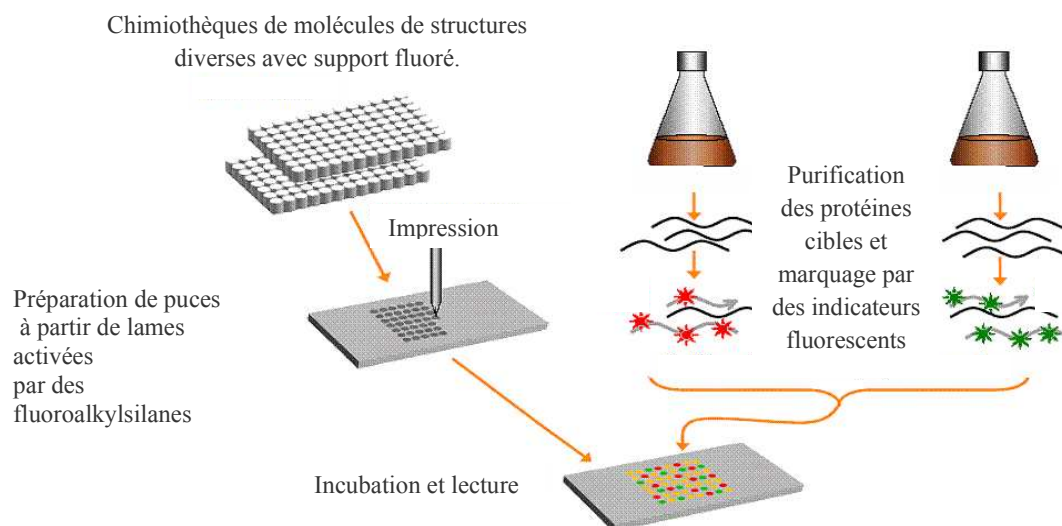


Fig. 11. Principe du criblage sur lame.

Les C-glycosides

Les produits naturels sont une des sources majeures de médicaments. Selon une étude récente de Newman⁵² et al du NCI (National Cancer Institute, USA), plus que 50% des nouvelles molécules commercialisées à travers le monde entre 1981 et 2002 sont soit d'origine naturelle soit d'inspiration naturelle. Concernant certains champs thérapeutiques, l'apport des substances naturelles est bien supérieur ; l'exemple emblématique est celui du cancer : près de 60% des anticancéreux sont d'origine ou d'inspiration naturelle.

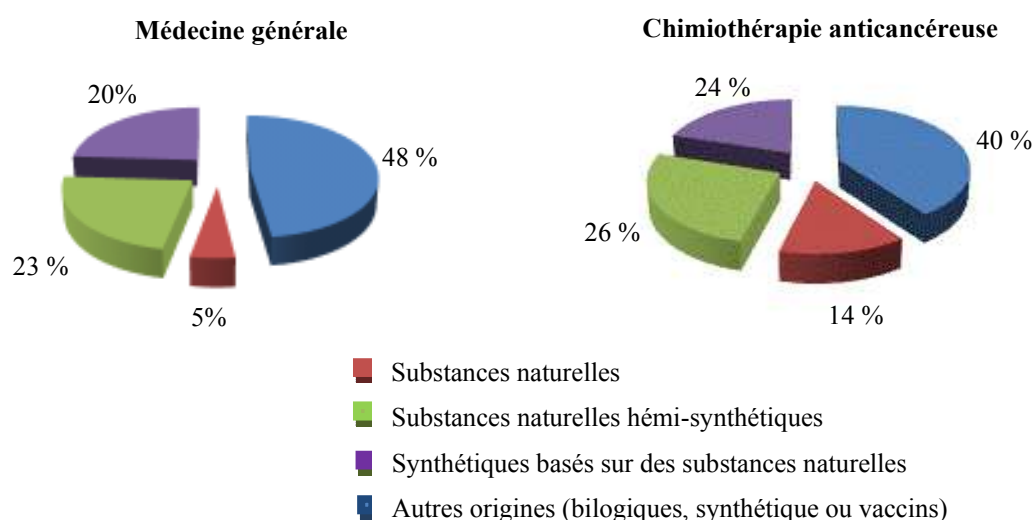


Fig. 12. Origine des médicaments entre 1981 et 2002.⁵²

⁵² D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. prod.*, **2003**, 66, 1022.

La biodiversité représente ainsi une des bases fondamentales de la découverte de nouvelles molécules de structures diverses, précurseurs potentiels d'outils biologiques et de médicaments. Les glucides représentent la plus importante source de biomasse sur la planète Terre. Ces motifs sont présents dans toutes sortes de glycoconjugués, non seulement dans des biopolymères comme la cellulose et l'amidon, mais aussi dans les glycoprotéines et les glycolipides qui participent à de nombreux mécanismes de reconnaissance intra- et inter-cellulaire intervenant dans des processus aussi fondamentaux que l'infection par des agents pathogènes ou l'adhésion cellulaire.⁵³ En réalisant à combien les glucides sont impliqués dans la vie quotidienne et vu que les matières de départ chirales sont aisément disponibles (unités sucres) ce type de molécules et leurs analogues a ressuscité l'intérêt des chimistes.⁵⁴

I.5. Les glycosides

Les glycosides (ou hétérosides) sont des analogues d'hydrates de carbone résultant de la condensation d'oses et de substances non glucidiques (appelées aglycones). On parle de O-glycosides quand la liaison avec le groupement non glucidique se fait sur un atome d'oxygène. Les C-glycosides sont des composés dans lesquels l'unité glucidique est liée par la position 1 à une partie aglycone via une liaison carbone-carbone.

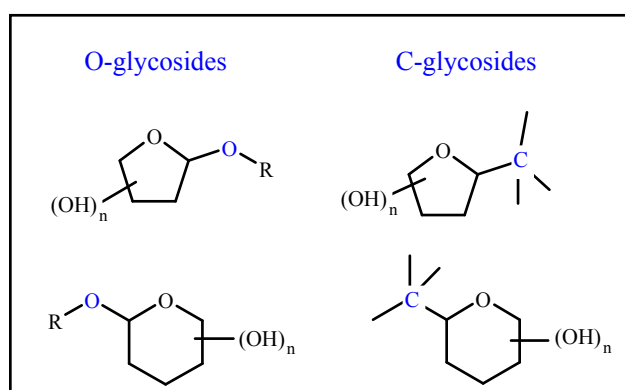


Fig. 13. Définition des C-glycosides.

1.5.1. Intérêt des C-glycosides

Les C-glycosides possèdent des propriétés chimiques et biologiques particulièrement intéressantes. L'absence d'atome d'oxygène entre la partie osidique et l'aglycone aromatique confère à cette famille de composés une très grande stabilité vis à vis de l'hydrolyse acide,

⁵³ (a) R. A. Dwek, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 683. (b) A. Varki, *Glycobiology*, **1993**, 3, 97.

⁵⁴ (a) R. M. Paton, *Carbohydrate Mimics. Concepts and Methods*, Y. Chapleur Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 1998, 49. (b) P. Compain, O. R. Martin, Eds., *Curr. Top. Med. Chem.*, **2003**, 3, 541.

comparés à leurs analogues O-glycosidiques. Cette stabilité accrue est due au fait que l'acétal au niveau du carbone anomère est supprimé et que la liaison C-O exocyclique est remplacée par une liaison C-C.⁵⁵ Leurs propriétés physiques (Tableau 1) sont aussi un atout car il n'existe pas d'effet anomère⁵⁶ (figure 14). Le moment dipolaire et l'électronégativité de la liaison anomérique s'en trouvent diminués (plus le moment dipolaire est grand plus cela déstabilise la structure). Tout ceci favorise une certaine stabilité réactionnelle en milieu biologique. Toutefois, les C-glycosides ne sont pas à l'abri d'autres enzymes dégradantes s'ils doivent être éliminés par l'organisme.

	O-glycosides	C-glycosides
Longueur de liaison	O-C : 1,43Å°	C-C : 1,54Å°
Electronégativité	O : 3,51	C : 2,35
Moment dipolaire	O-C : 0,74D	C-C : 0,3D
Liaison hydrogène	2	0
Effet anomère	Oui	Non
Stabilité	Coupé par les acides et les enzymes	Stables en présence d'acides et des enzymes
Conformation	C ₁ '-C ₂ ' et O ₁ -C ₁	C ₁ '-C ₂ ' et C ₁ -C ₂
	antiperiplanaires	antiperiplanaires

Tableau 1. Propriétés des O- et C-glycosides.

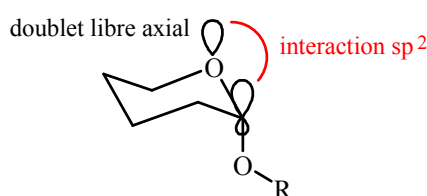


Fig. 14. Effet anomère.

⁵⁵ C. Jaramillo, S. Knapp, *Synthesis*, **1994**, 1, 20.

⁵⁶ Effet anomère : Tendance d'un groupement alkoxy sur le carbone anomérique C₁, à s'orienter en position axiale plutôt qu'en position équatoriale, malgré les interactions stériques défavorables. (Terme introduit par Lemieux R. U. *Abstracts of papers, Am. Chem. Soc.* **1958**, 133, 31). En terme orbitalaire, il existe un recouvrement entre un des doublets non liants de l'oxygène endo-cyclique et l'orbitale anti-liante σ^* de la liaison C₁-OR.

Même en l'absence d'effets anomères, les C-glycosides adoptent une conformation anomérique antipériplanaire similaire à celle des O-glycosides. En effet, ils présentent des constantes de couplage proches dans leurs spectres RMN du proton correspondants (figure 15).⁵⁷

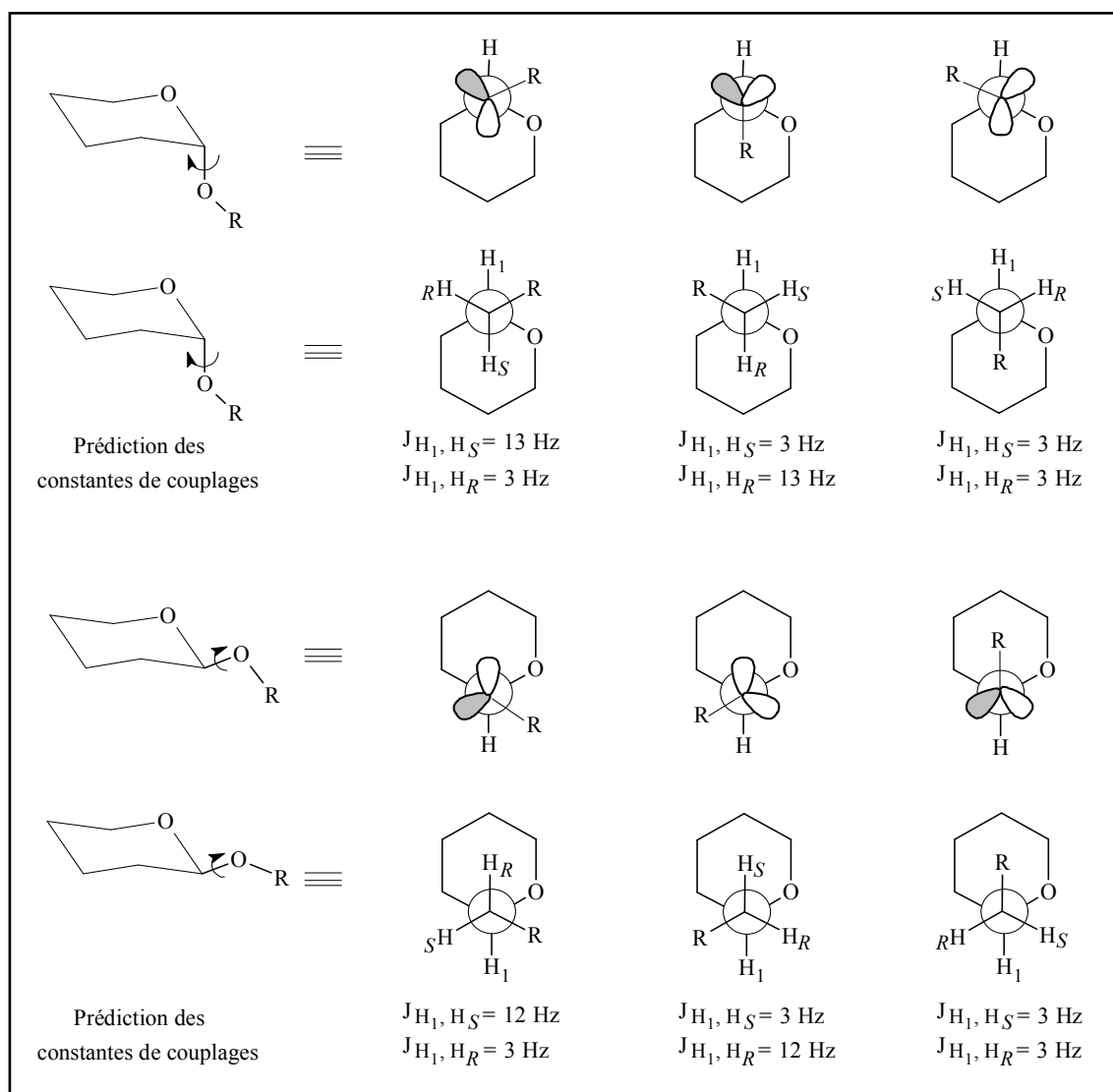


Fig. 15. Comparaison des conformations des O- et C-glycosides.

Toutes ces propriétés expliquent l'intérêt porté aux C-glycosides. Ces composés constituent une classe de synthons chiraux clés utilisés dans de nombreuses synthèses de produits

⁵⁷ Y. Wang, P. G. Goekjian, D. M. Ryckman, W. H. Miller, S. A. Babirad, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 482.

naturels dont les activités biologiques sont variées (antivirales⁵⁸, antimicrobiennes⁵⁹, anticancéreuses⁶⁰ et inhibitrices d'action enzymatique⁶¹).

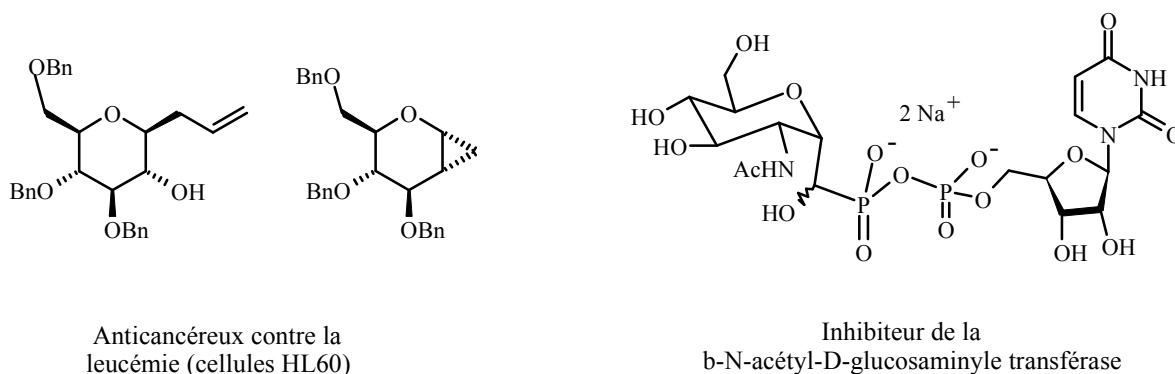


Fig. 16. C-glycosides reconnus comme anticancéreux et inhibiteurs d'enzymes.

I.5.2. Voies de C-glycosidation

Il existe principalement quatre approches pour synthétiser divers C-glycosides :

- Voie A : attaque nucléophile sur le carbone anomérique (Substitution électrophile).
- Voie B : attaque d'un électrophile sur le carbone anomérique (Substitution nucléophile).
- Voie C : réactions radicalaires.
- Voie D : formation du cycle du glycoside.

Cependant la voie A, impliquant la formation d'une liaison carbone-carbone par attaque nucléophile du carbone anomérique électrophile en présence d'un acide de Lewis,⁶² constitue la

⁵⁸ S. Q. Cai, R. Wang, W. Yang, M. Shang, C. Ma, Y. Shoyama; *Chemistry & Biodiversity*, **2006**, 3, 343.

⁵⁹ B. Dinda, A. Bhattacharya, U. De Chandra, S. Arima, H. Takayanagi, Y. Harigaya ; *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 5, 679.

⁶⁰ (a) C. A. Sanhueza, C. Mayat, M. Garcia-Chicano, R. Diaz-Penate, R. L. Dorta, J. T. Vazquez, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 4223. (b) M. R. Chaulagain , M. H. D. Postema, F. Valeriote, H. Pietraszkewicz, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 41, 7791.

⁶¹ (a) R. R. Schmidt, H. Dietrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1328. (b) W. Zou, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2005**, 14, 1363. (c) F. Stolz, A. Blume, S. Hinderlich, W. Reutter, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 15, 3304.

⁶² (a) B. B. Snider, D. J. Rodini, *Tetr. Lett.*, **1980**, 21, 1815. (b) B. B. Snider, D. J. Rodini, T. C. Kirk, R. Cordova, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 555.

voie de C-glycosidation la plus utilisée. Ceci est dû à la facilité de l'accessibilité à des composés de type sucres électrophiles qui présentent des intermédiaires stables.

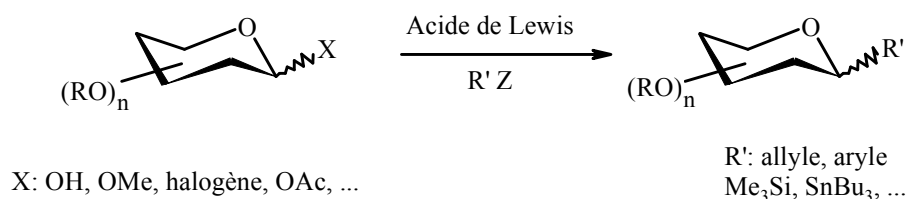


Schéma 10. Réaction de C-glycosidation promue par un acide de Lewis.

L'acide de Lewis sert à former l'ion oxycarbénium qui sera piégé par un carbone nucléophile externe. Les conditions d'une telle réaction sont la présence d'un bon groupement partant sur le carbone C₃ (généralement de type acétyl) et simultanément sur C₄ celle d'un substituant pouvant assister le départ d'un nucléofuge en position allylique.

Les substrats glycosidiques les plus utilisés pour la synthèse de C-glycosides sont représentés à la figure 17. Alors que les carbones nucléophiles généralement utilisés sont les allylsilanes, les allylstannanes, les éthers d'énol silylés, les composés aromatiques et les organométalliques. L'usage de stannanes présente, cependant, plusieurs inconvénients parmi lesquels la faible stabilité des réactifs et la génération de résidus à base d'étain rendant difficile la purification des produits.

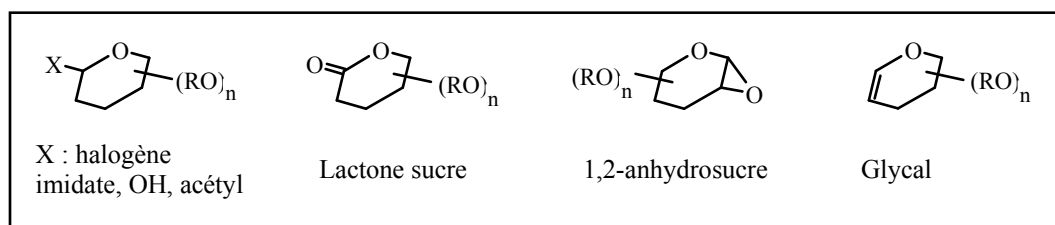


Fig. 17. Sucres électrophiles.

Quelques exemples sont illustrés ci-après. Cette voie regroupe, entre autres, les substitutions de groupes partants ou halogénés en position anomérique par un organométallique

(schéma 11),⁶³ l'ouverture de 1,2-anhydrosucres (schéma 12),⁶⁴ l'addition sur des lactones (schéma 13)⁶⁵ et les réactions sur des glycals (schéma 14).⁶⁶

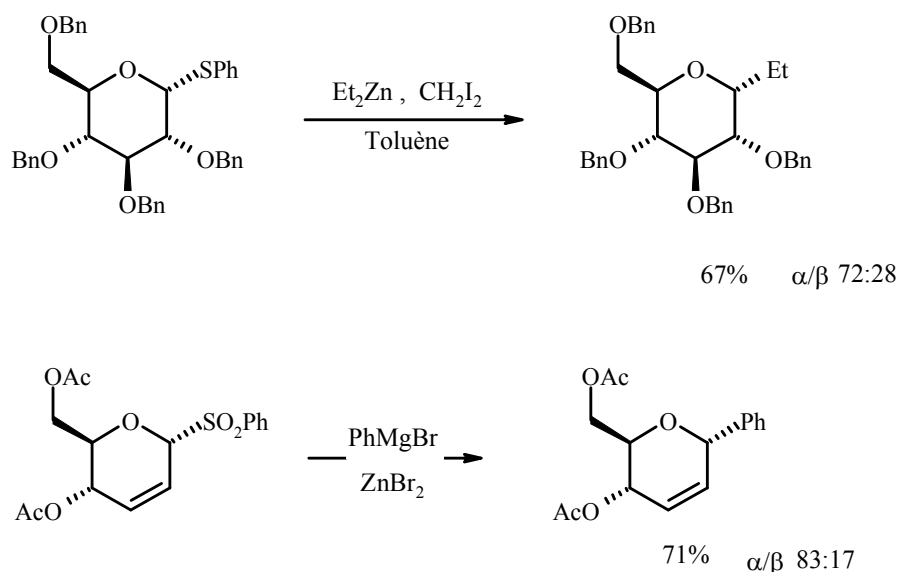


Schéma 11. Substitution d'un groupe partant par un organométallique.

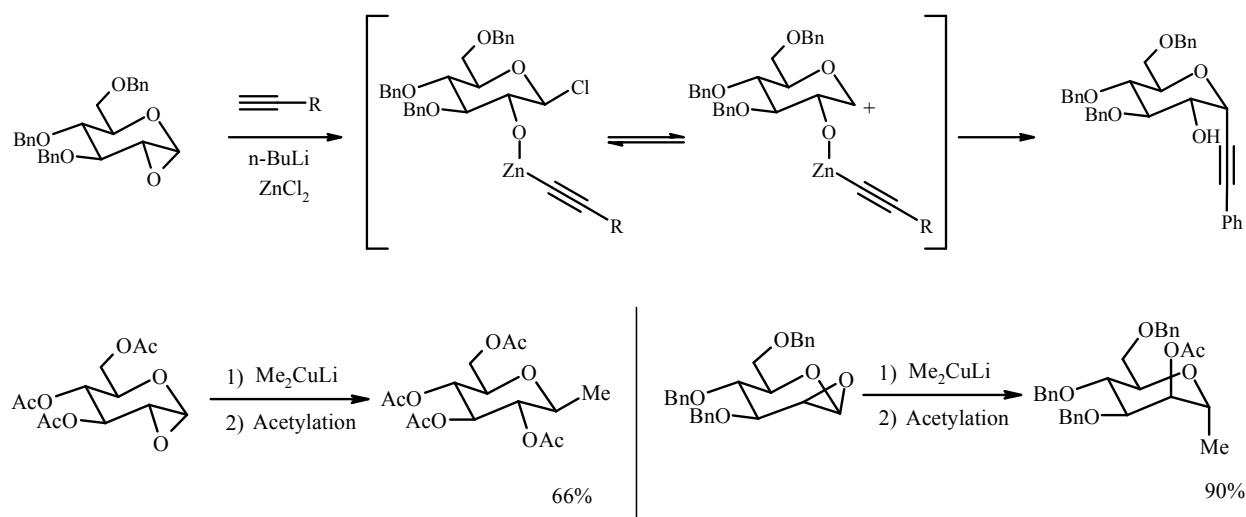


Schéma 12. Ouverture de 1,2-anhydrosucres.

⁶³ (a) D. S. Brown, M. Bruno, R. J. Davenport, S. V. Ley, *Tetr.* **1989**, 13, 4293. (b) A. P. Kozikowski, T. Konoike, A. Ritter *Carbohydr. Res.* **1987**, 1, 109.

⁶⁴ (a) J. D. Rainier, J. M. Cox, *Org. Lett.* **2000**, 17, 2707. (b) M. A. Leeuwenburgh, C. M. Timmers, G. A. Van der Marel, J. H. Van Boom, J. M. Mallet, P. Sinay, *Tetr. Lett.* **1997**, 35, 6251. (c) M. A. Leeuwenburgh, R. E. Litjens, J. D. C. Codée, H. S. Overkleeft, G. A. Van der Marel, J. H. Van Boom, *Org. Lett.*, **2000**, 9, 1275.

⁶⁵ H. Streicher, M. Reiner, R. R. J. Schmidt, *Carbohydr. Chem.* **1997**, 3, 277.

⁶⁶ K. Toshima, N. Miyamoto, G. Matsuo, M. Nakata, S. Matsumura, *Chem. Commun.* **1996**, 11, 1379.

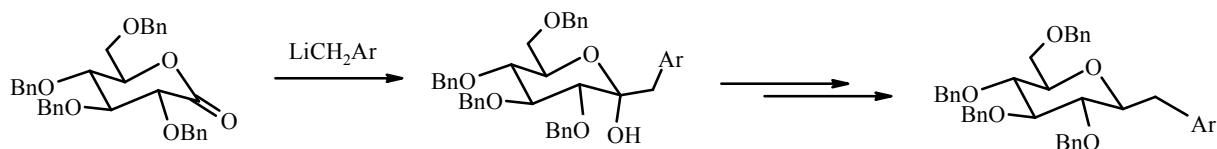


Schéma 13. Addition sur une lactone.

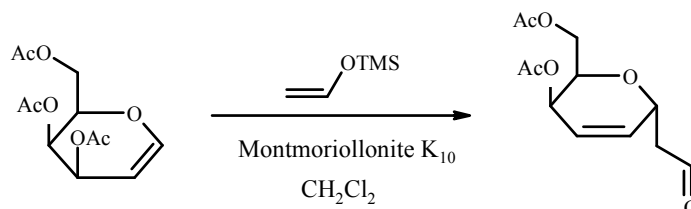


Schéma 14. Réaction sur des glycols.

La voie B met en jeu des sucres métallés obtenus soit par réduction, soit par déprotonation ou par échange métallique. La méthode utilisant la réduction d'un groupement sulfure⁶⁷ ou sulfone,⁶⁸ par exemple, en position anomérique permet de former un dérivé lithien intermédiaire. Celui-ci réagit, à basse température, avec divers électrophiles pour conduire sélectivement à l' α -C-Glycoside. Si l'addition des électrophiles est effectuée après une remontée de la température, alors nous accédons majoritairement aux β -C-Glycosides (Schéma 15).

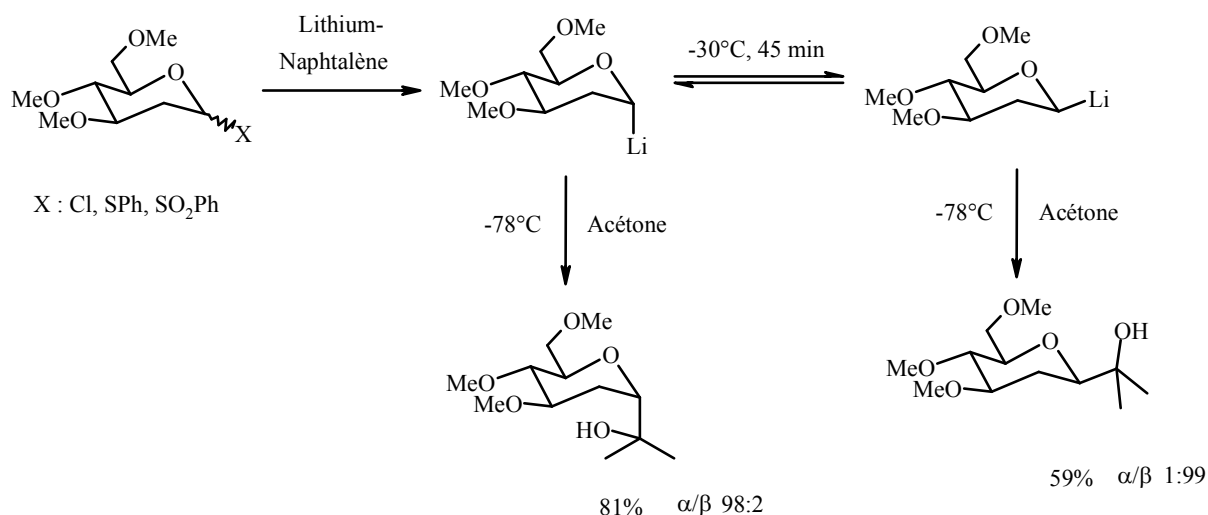


Schéma 15. Sucres métallés obtenus par réduction.

⁶⁷ (a) T. Cohen, J. R. Matz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 22, 6900. (b) T. Cohen, M. T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 4, 1130.

⁶⁸ J. M. Beau, P. Sinay, *Tetr. Lett.*, **1985**, 50, 6185.

Il est possible de déprotoner la position anomérique possédant un groupe stabilisateur d'anion (nitro, sulfone, ester, etc...). Après formation de la liaison C-C souhaitée, le groupe stabilisateur doit être enlevé. Cette coupure est l'étape déterminant la configuration α ou β du C-glycoside final (Schéma 16).⁶⁹

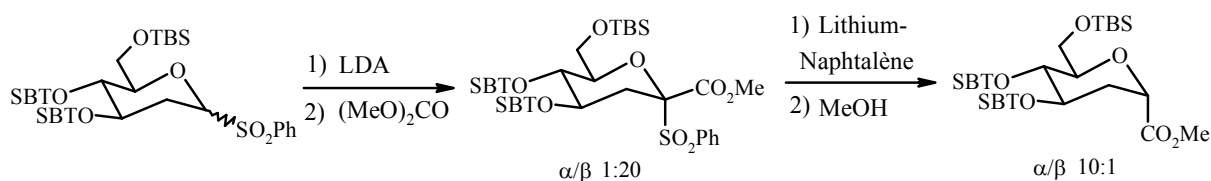


Schéma 16. Sucres métallés obtenus par déprotonation.

La voie C présente l'avantage de se dérouler dans des conditions réactionnelles douces et compatibles avec de nombreux groupes fonctionnels. Elle évite les réactions secondaires d'épimérisation ou d'élimination dues à la formation d'un anion (inconvenients de la voie B) et permet une bonne stéréosélectivité. Les radicaux anomériques peuvent être générés par coupure homolytique de diverses liaisons carbone-hétéroatome soit avec des dérivés de l'étain en présence d'azobisisobutyronitrile (AIBN), en tant qu'initiateur, soit par irradiation ultra-violette. Le radical formé est stabilisé par effet anomère. La présence d'alcènes pauvres en électrons conduit aux C-glycosides correspondants dont la configuration dépend du mode d'amorçage (dérivés de l'étain ou irradiation) (Schéma 17).⁷⁰

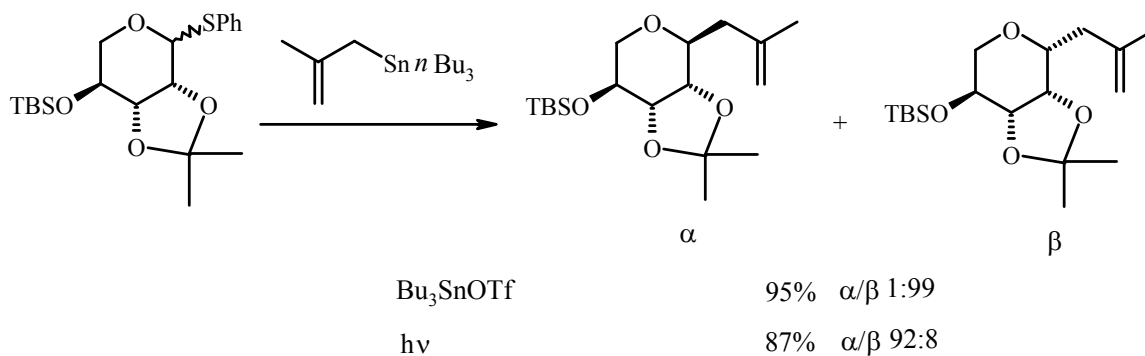


Schéma 17. Réactions radicalaires.

La voie D regroupe plusieurs types de formation de cycles :

⁶⁹ (a) J. M. Beau, P. Sinay, *Tetr. Lett.*, **1985**, 50, 6193. (b) B. Aebischer, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.*, **1983**, 66, 789. (c) F. Baumberger, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 2210.

⁷⁰ (a) S. Hanessian, *Preparative Carbohydrate Chemistry*, M. Dekker Inc., **1997**, 507. (b) G. E. Keck, E. J. Enholm, D. F. Kochensky, *Tetr. Lett.* **1984**, 25, 1867. (c) J. Dupuis, B. Giese, J. Hartwig, M. Leising, H. G. Korth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4332.

- Soit le cycle glycosidique existe déjà, son ouverture suivie par sa fermeture permet alors d'induire un anomère par rapport à l'autre. Cette méthode est largement utilisée faisant intervenir le plus souvent la réaction de Wittig suivie d'une cyclisation soit par une base⁷¹ (schéma 18), soit via un halogénium,⁷² soit par oxymercuration⁷³ ou encore par un dérivé du sélénium.⁷⁴

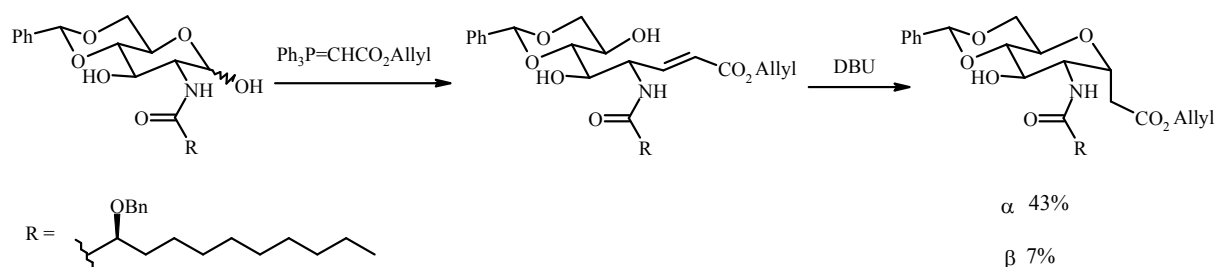


Schéma 18. Cyclisation à l'aide d'une base.

- Soit la taille du cycle du glycoside initial est inférieure à celle du cycle nouvellement formé. Là encore une ouverture-fermeture s'impose. Cette fois, il faut utiliser des réactifs de Grignard ou des dérivés organozinciques. Après introduction d'un groupe vinylique en position anomérique d'un cycle furanne, les sels de mercure conduisent au cycle pyranne avec une excellente induction et des rendements corrects (schéma 19).⁷⁵

⁷¹ H. Vyplel, D. Scholz, I. Macher, K. Schindlmaier, E. Schutze, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2759.

⁷² (a) R. W. Armstrong, B. R. Teegarden, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 915. (b) F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, L. Toma, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 171, 49.

⁷³ (a) P. S. Liu, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4717. (b) L. Qjao, J. C. Vedras, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3480.

⁷⁴ J. M. Lancelin, J. R. Pougny, P. Sinay, *Carbohydr. Res.*, **1985**, 136, 369.

⁷⁵ A. Boschetti, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, *J. Org. Chem.*, **1988**, 18, 4181.

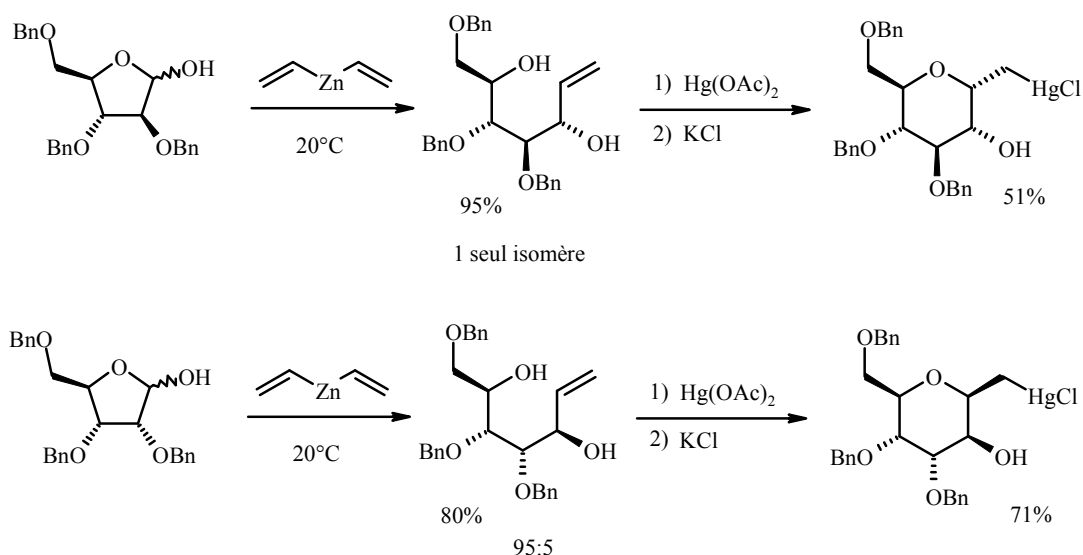


Schéma 19. Obtention d'un cycle pyranne à partir d'un furanoside.

- Soit le composé initial est une chaîne ouverte. Pour obtenir une cyclisation, ce produit doit notamment posséder un bon groupe partant tel qu'un halogène (schéma 20).⁷⁶

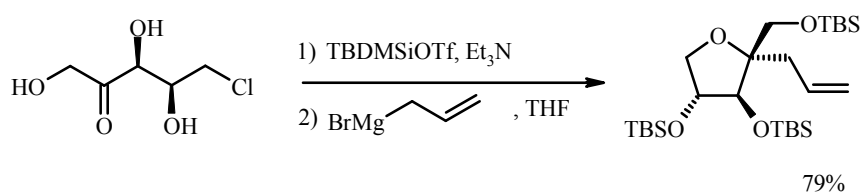


Schéma 20. Cyclisation par substitution d'un halogène.

- Les C-glycosides peuvent également être préparés par une transposition de Claisen (schéma 21).⁷⁷

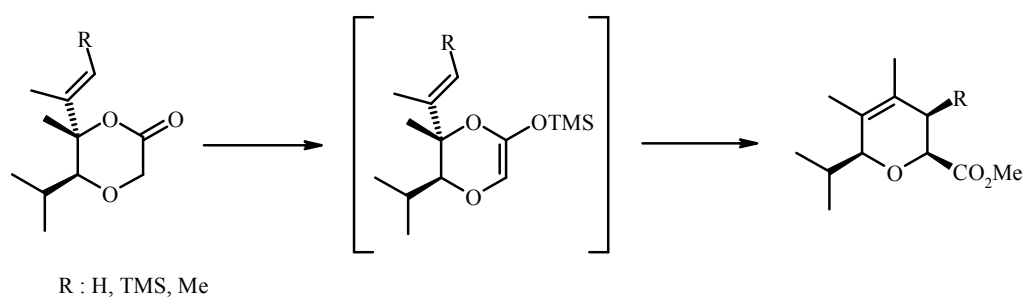


Schéma 21. Transposition de Claisen.

⁷⁶ W. Schmid, G. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9670.

⁷⁷ S. D. Burke, D. M. Armistead, F. J. Schoenen, J. M. Fevig, *Tetr.*, **1986**, 42, 2787.

Objectif du travail

Notre unité de recherche, conçue de trois équipes, s'intéresse aux aspects synthétiques nécessaires à la préparation de molécules bioactives, leur évaluation biologique par des techniques de puces, l'imagerie sur le petit animal (IRM) et la détection en milieu biologique de marqueurs liés à des maladies par microélectrochimie. Nos recherches couvrent principalement la détection de molécules qui soient des ligands de protéines impliquées dans la prolifération des cellules de l'endothélium tumoral afin de contrôler la néoangiogenèse liée à la croissance des tumeurs.

Plus particulièrement, notre équipe recherche de nouveaux composés organiques capables d'interagir avec des systèmes protéiques. L'utilisation de ces composés comme sonde moléculaire permettrait de mieux comprendre le rôle de la protéine étudiée dans les mécanismes cellulaires.

La préparation de nouvelles molécules qui seraient biologiquement actives constitue donc l'objectif majeur de cette thèse. Pour réaliser cet objectif nous nous proposons de développer une chimiothèque de molécules structurellement diverses en se basant sur l'approche de la synthèse orientée vers la diversité. Les stratégies de synthèse utilisées feront largement appel à des méthodologies modernes telles que les réactions "one pot" et les synthèses assistées par micro-ondes. Elles doivent répondre aux critères suivants :

- Une chimiothèque facile à synthétiser et rapidement accessible.
- Pour une efficacité maximale, la synthèse doit proposer un niveau de complexité structurale important afin d'augmenter la probabilité de découverte de composés modulateurs de l'expression des protéines.

Réalisation de la chimiothèque

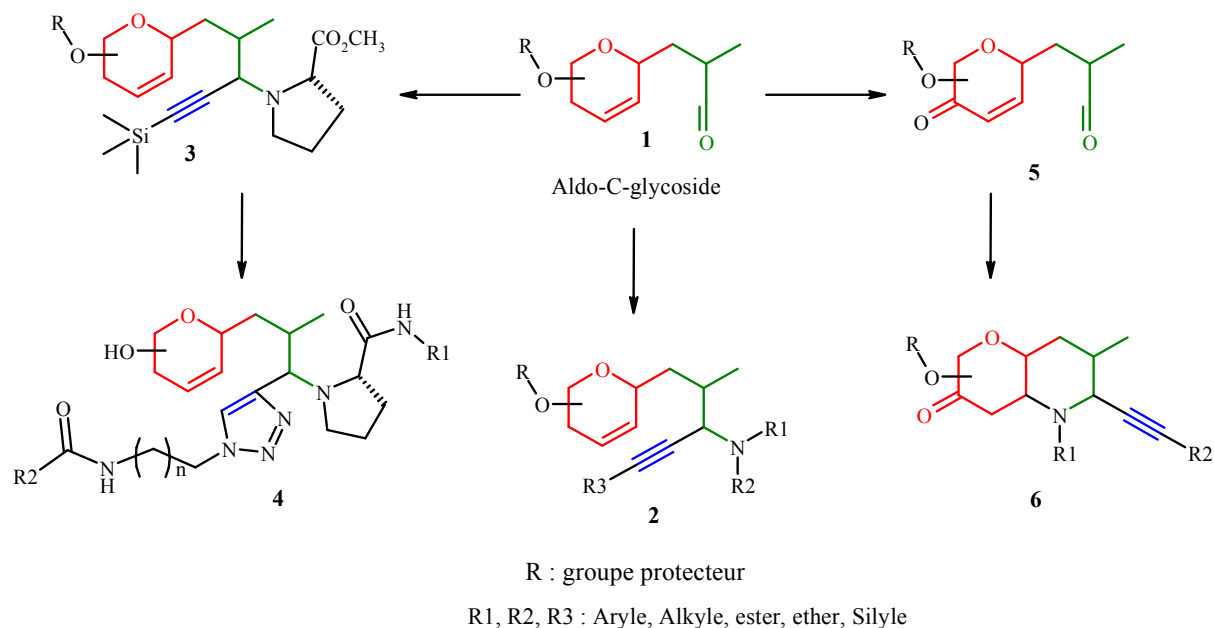


Schéma 22. Chimiothèque de molécules polycycliques à base de C-glycosides.

Les C-glycosides, robustes vis-à-vis de l'hydrolyse, sont choisis comme structures de base pour débiter ce projet. En se basant sur les connaissances acquises par notre laboratoire dans le domaine de la chimie des sucres, nous avons d'abord commencé par la mise au point d'un protocole de synthèse d'aldos-C-glycosides **1** sous activation micro-ondes. Cette voie de synthèse présente deux avantages : d'une part, une quantité catalytique de catalyseur est suffisante pour réaliser la réaction d'autre part, le produit est obtenu avec de bons rendements en un temps très court.

Les C-glycosides **1** sont par la suite engagés dans des réactions multicomposant (couplage A³ entre un aldéhyde, une amine et un alcyne) qui donnent accès aux composés de type **2**. L'efficacité de cette méthode a été validée par son application sur divers alcynes et amines. L'utilisation d'une amine chirale tel que la L-proline a permis de réaliser une version asymétrique de ce couplage. Les produits ainsi obtenus portent une double et une triple liaison en position ε sur l'aglycone qui peuvent être engagées pour la préparation d'un éventail de nouvelles structures polycycliques de type **4**, ayant une architecture tridimensionnelle complexe via des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire et de couplages peptidiques. Jusqu'à ce jour, ce châssis moléculaire n'a pas été décrit dans la littérature. Cette étude fera l'objet du prochain chapitre.

Dans le troisième chapitre, nous appliquerons la réaction A³ pour la synthèse de nouveaux agents de contraste pour l'imagerie par résonnance magnétique (IRM). Nous avons envisagé de développer des sondes contenant d'une part un groupe complexant les lanthanides nécessaires pour l'IRM et d'autre part, une fonction permettant le couplage avec un ligand des protéines extracellulaires spécifiques des cellules cancéreuses.

Pour créer des outils originaux pour la synthèse organique, nous avons associé la réaction A³ à une réaction de cyclisation intramoléculaire de type Michael, dans un processus "one pot". De cette cascade, il en résultera une large variété de systèmes octahydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridine bicycliques **6**. La préparation des précurseurs **5**, l'optimisation de cette réaction domino, les résultats obtenus et la version asymétrique de cette réaction à l'aide de catalyseurs chiraux seront décrits au quatrième chapitre.

***II. Synthèse de
propargylamines de type
alkynyl-pyranne***

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces pour la préparation de molécules de structures hautement diversifiées est un axe de recherche important en chimie organique. Actuellement les chimistes organiciens visent de nouvelles procédures où l'économie d'atomes, la production minimale de rejets, la minimisation des étapes réactionnelles et l'efficacité synthétique devraient être la considération principale et devraient répondre à des besoins toujours accrus de mise en œuvre des réactions chimiques de façon rapide, sélective et avec des rendements élevés. Les réactions à plusieurs composants, sont particulièrement prisées car elles minimisent la production de sous-produits indésirables tout en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurale des produits obtenus. Ces procédés de synthèse ont de plus en plus d'importance dans la synthèse organique et dans l'effort de la découverte de médicaments.⁷⁸ Parmi ces procédés, les condensations de type A³ (alcyne + amine + aldéhyde) donnent un accès facile à des propargylamines, intermédiaires largement utilisés pour la préparation de produits biologiquement actifs et des produits à usage thérapeutique.

Dans cette optique, notre laboratoire a développé un axe de recherche consacré essentiellement à la conception et la synthèse de molécules structurellement diverses via des processus multicomposant. Dans ce chapitre, nous préciserons l'intérêt des propargylamines et nous exposerons les différentes voies de synthèse de ces composés. De même, nous allons essayer pour notre part, d'effectuer des couplages A³ pour le développement de nouveaux dérivés propargylamine associés au motif C-glycoside.

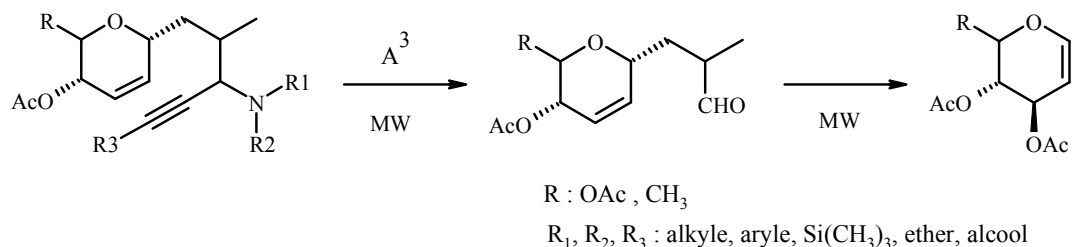


Schéma 23. Rétrosynthèse de propargylamines à unités C-glycosidiques.

⁷⁸ (a) G. Balme, D. Bouyssi, T. Lomberget, N. Monteiro, *Synthesis*, **2003**, 2115. (b) G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101. (c) G. Balme, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Pure Appl. Chem.*, **2006**, 78, 231. (d) G. Balme, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Multicomponent Reactions*, Edited by Zhu Y. and Bienaymé H., Wiley&Sons. **2005**, 224.

II.1. Les propargylamines

II.1.1. Intérêt

On désigne par propargylamine tout composé organique contenant une fonction amine en β d'un alcyne. Les propargylamines offrent un potentiel synthétique important grâce à la présence de cinq sites de diversité (de R_1 à R_5) d'une part, et à la triple liaison d'autre part, qui pourra être exploitée dans des processus de cycloadditions ou encore des réactions en cascade pour la préparation de produits biologiquement actifs tels des β -lactames, des peptides, des analogues des produits naturels, et des produits à usage thérapeutique.⁷⁹

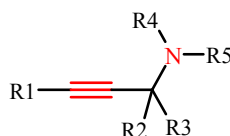


Fig. 18. Structure d'une propargylamine.

La structure des propargylamines est présente dans divers systèmes biologiques tels que l'oxotrémorine,⁸⁰ ou encore la dynémicine qui présente un anticancéreux appartenant à la famille des enediynes macrocycliques.⁸¹ Cette structure est présente également dans certains antidépresseurs à action inhibitrice de la monoamine oxydase comme le L-deprenyl, la clorgyline et le ladostigil.⁸² Un anti-VIH, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse virale,⁸³ comporte un motif propargylamine (Figure 19).

⁷⁹ (a) G. S. Kauffman, G. D. Harris, R. L. Dorow, B. R. P. Stone, R. L. Parsons, J. A. Pesti, N. A. Magnus, P. N. Confalone, W. A. Nugent, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3119. (b) M. A. Huffman, N. Yasuda, A. E. De Camp, E. J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1590. (c) B. Nilsson, H. M. Vargas, B. Ringdahl, U. Hacksell, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 285. (d) K. hattoi, M. Miyata, H. Yamato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1151. (e) G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 1698.

⁸⁰ Oxotrémorine : agoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine à utilisation uniquement expérimentale. Elle provoque par action centrale des effets semblables aux symptômes de la maladie de Parkinson (tremblements, ataxie et spasticité).

⁸¹ M. Konishi, H. Ohkuwa, T. Tsuno, T. Oki *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3715.

⁸² Y. Herzig, L. Lerman, W. Goldenberg, D. Lerner, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 4130.

⁸³ T. J. Tucker, T. A. Lyle, C.M. Wiscount, S. F. Britcher, S. D. Young, W. M. Sanders, W. C. Lumma, M. F. Goldman, G. A. O'Brien, R. G. Ball, C. F. Homnick, W. A. Schleif, E. A. Emini, J. R. Huff, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.*, **1994**, 3, 2437.

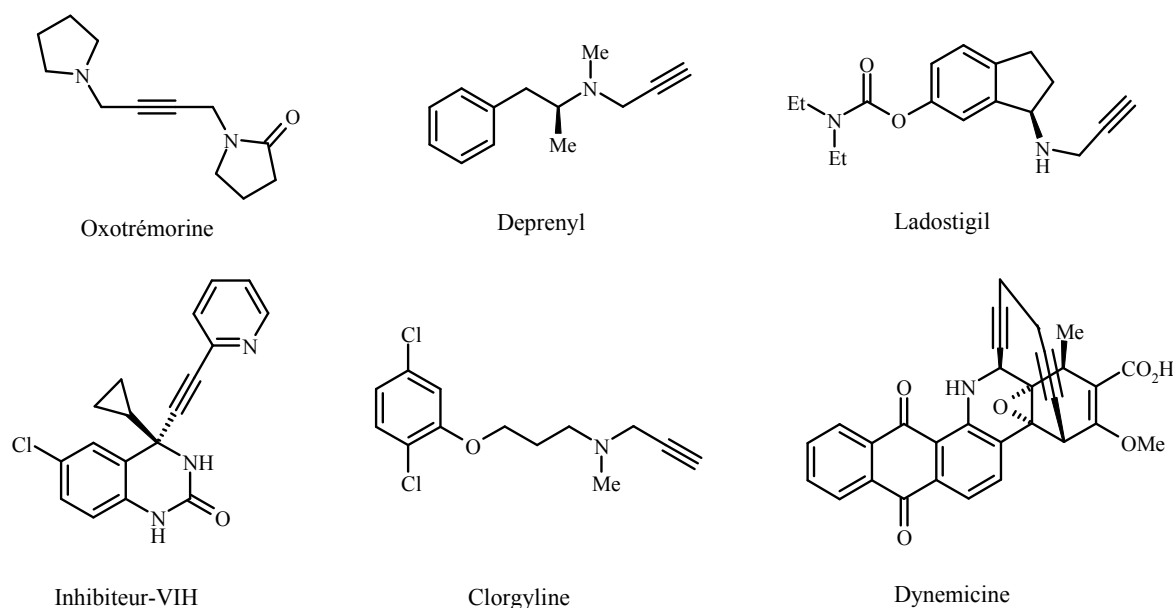


Fig. 19. Exemples de biomolécules à motif propargylamine.

II.1.2. Méthodes de synthèse

Peu de méthodes de synthèse de propargylamines ont été reportées dans la littérature. Les réactions classiques de synthèse de telles structures sont basées sur l'amination d'halogénures de phosphates ou de triphalates propargyliques.⁸⁴ Cependant, ces procédés font appel à des quantités stœchiométriques de catalyseurs organométalliques tels que les organolithiens ou les réactifs de Grignard qui sont fortement sensibles à l'humidité et exigent des conditions strictement contrôlées.

Récemment, plusieurs équipes ont décrit des synthèses de propargylamines par la réaction d'un aldéhyde avec une amine et un alcyne (schéma 24).⁸⁵ Cette réaction à trois composants (réaction A³) est réalisée en présence de catalyseurs métalliques. Elle fait intervenir l'addition d'un alkynylmétal sur l'imine intermédiaire produite par la réaction de l'amine avec l'aldéhyde.

⁸⁴ (a) I. E. Kopka, Z. A. Fataftah, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4616. (b) Y. Imada, M. Yuassa, I. Nakamura, S. I. Murahashi, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2282. (c) S. Czernecki, J. M. Valery, *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 9, 767.

⁸⁵ (a) C. J. Li, C. Wei, *Chem. Commun.* **2002**, 268. (b) J. J. McNally, M. A. Youngman, S. L. Dax, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 967. (c) J. Zhang, C. Wei, C. J. Li, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 43, 5731.

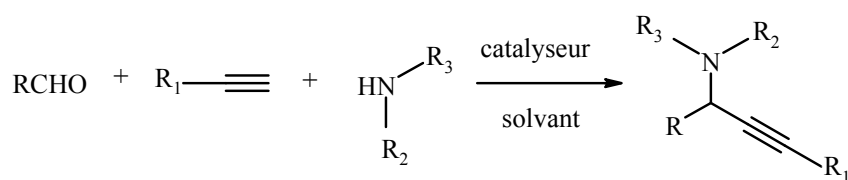


Schéma 24. Synthèse de propargylamines via une 3-CR de type A³.

L'avantage de ce procédé de synthèse réside dans le fait d'utiliser des quantités catalytiques de métaux d'une part (moins de déchets, avantage écologique) et d'autre part, ne nécessite pas l'isolation de l'imine qui présente un problème inhérent pour le chimiste. De nombreux catalyseurs métalliques ont été utilisés pour cette synthèse (tableau 2).

R ¹ CHO	R ² R ³ NH	R ⁴ —≡	Catalyseur	Rendement	Référence
- R ¹ = aryle, alkyle	- Pipéridine - R ² = R ³ = benzyle, allyle,	- R ⁴ = phényle, Silyle	AuBr ₃	53-99%	87
- R ¹ = aryle, alkyle	- Amine cyclique	- R ⁴ = Aryle	AgI	47-95%	88
- R ¹ = aryle, t-butyle	- Amine aromatique	- R ⁴ = phenyl	RuCl ₃ CuBr	64-96%	85a
- R ¹ = aryle, alkyle, hétéroaryle	- R ² = R ³ = Benzyle, Allyle,	- R ⁴ = Aryle, alkyle, Silyle	CuBr (R)-quinap	43-99% ee = 32-96	89
- R ¹ = Aryle, alkyle	- R ² = Aryle R ³ = H	- R ⁴ = Silyle	[IrCl(COD)] ₂	69-85%	86

Tableau 2. Addition d'alkynylmétaux sur des imines.

Carreira et Fischer ont démontré la préparation de propargylamines par réaction d'aldimines avec le TMS acétylène moyennant l'iridium.⁸⁶ Li et ses collaborateurs ont utilisé l'or,⁸⁷ l'argent,⁸⁸ le ruthénium et le cuivre^{85a} pour la synthèse de propargylamines. Knochel et ses collaborateurs ont publié une synthèse d'alkynylamines énantiosélectives en employant un complexe de cuivre et du (R)-quinap. Ils ont obtenu de bons rendements et une bonne

⁸⁶ C. Fischer, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4319.

⁸⁷ C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 9584.

⁸⁸ C. Wei, Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4473.

énantiosélectivité (plus que 96% ee).⁸⁹ Le formaldéhyde a aussi été utilisé pour la synthèse de propargylamines non substituées.⁹⁰ Des synthèses en phase solide ont aussi été développées.⁹¹

Les aldéhydes aliphatiques et aromatiques sont de bons partenaires pour ce couplage. Aucune réaction avec les cétones n'a été citée dans la littérature. L'encombrement stérique peut être la cause de l'échec de la réaction.

La plus part des réactions A³ reportées font appel à des amines secondaires. Cependant quelques réactions de couplage faisant intervenir des amines primaires ont été publiées.⁸⁶ A titre d'exemple, Wei et ses collaborateurs ont rapporté une synthèse énantiosélective de propargylamines catalysée par un complexe cuivre/PYBOX (schéma 25).⁹²

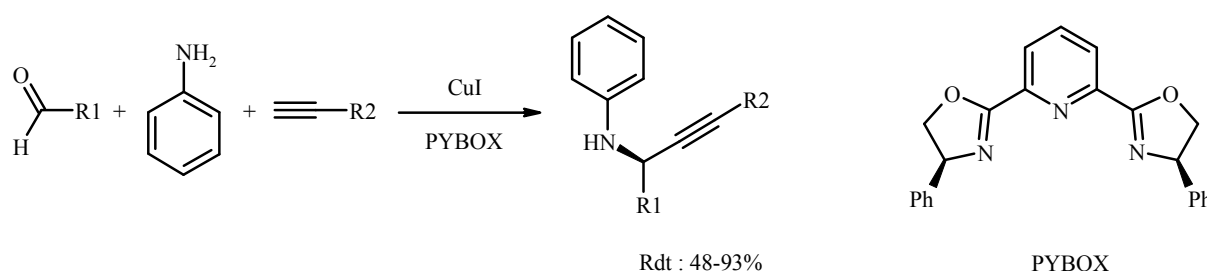


Schéma 25. Exemple d'une 3-CR avec une amine primaire.⁹²

Ces synthèses d'amines propargyliques peuvent avoir lieu dans des solvants organiques polaires tels que le dichlorométhane ou l'eau (l'utilisation de solvants aprotiques tel que le DMF ou le DMSO est moins courante mais possible) ou encore dans les solvants apolaires tels que le toluène. Notons aussi que des synthèses de propargylamines via des réactions de couplage A³ sans solvant ont été reportées dans la littérature.^{90, 93}

II.1.3. Mécanisme

Le mécanisme généralement proposé met en jeu la formation d'un intermédiaire iminium par réaction de l'amine sur le carbonyle de l'aldéhyde. La condensation de l'iminium avec l'alcyne conduit au produit final. L'addition d'un catalyseur métallique est nécessaire pour la

⁸⁹ N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5763.

⁹⁰ (a) G. W. Kabalka, L. Wang, R. M. Pagni, *Synlett.*, **2001**, 676. (b) S. L. Dax, S. C. Cook, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 797.

⁹¹ (a) J. J. McNally, M. A. Youngman, S. L. Dax, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 967. (b) A. B. Dyatkin, R. A. Rivero, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3647.

⁹² Z. Li, C. J. Li, C. Wei, *Synlett.*, **2004**, 1472.

⁹³ Y. Ju, C. J. Li, R. S. Varma, *QSAR Comb. Sci.* **2004**, 23, 891.

formation d'un complexe π entre le métal et la triple liaison afin d'activer l'alcyne et le déprotoner plus facilement.⁹⁴

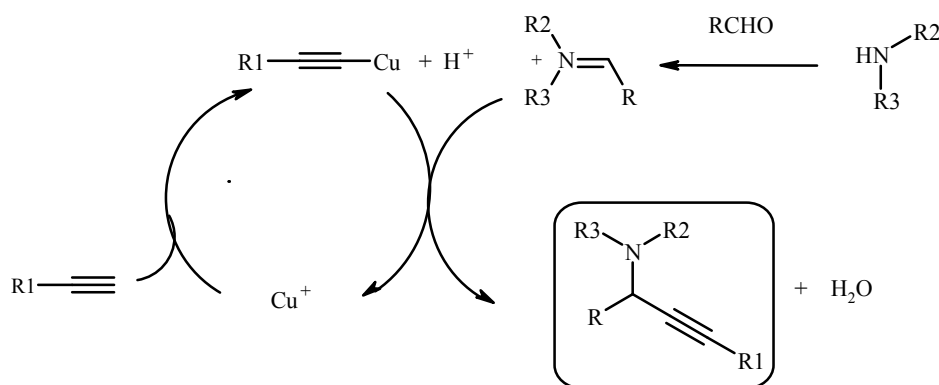


Schéma 26. Mécanisme de synthèse catalysée par Cu(I).

II.1.4. Synthèse de propargylamines sous irradiations micro-ondes

Le chauffage par micro-ondes connaît un développement croissant pour promouvoir une variété de réactions chimiques.⁹⁵ Les synthèses assistées par micro-ondes sont plus rapides et plus reproductibles que celles réalisées par chauffage conventionnel. En plus, elles offrent la simplicité de manipulation et de traitement⁹⁶ ainsi que la réduction de pollution.

Ju⁹³ et ses collaborateurs ont rapporté une synthèse A³ de propargylamine assistée par les micro-ondes avec une puissance d'irradiation de 600W. Ils ont été en mesure de synthétiser une bibliothèque de 22 composés, en utilisant une variété d'aldéhydes et d'amines aryle, hétéroaryle et alkyle. Les intermédiaires alcynes sont le phénylacétylène et le TMS acétylène.

II.2. Synthèse de propargylamines de type alkynil-pyranne

La facilité de la procédure A³, la compatibilité avec les différents groupes fonctionnels, la disponibilité commerciale des réactifs, les conditions sans solvant, les temps de réaction courts et les excellents rendements, ont fait de cette synthèse une procédure facile pour la préparation des librairies combinatoires de propargylamines. D'autre part, les propriétés chimiques et biologiques intéressantes des C-glycosides décrites au premier chapitre, nous ont incité à poursuivre cet axe de recherche pour l'élaboration d'une chimiothèque de propargylamines de type alkynil-pyranne à unités C-glycosidiques. Pour ce faire, nous nous proposons d'abord de

⁹⁴ F. Bohlmann, H. Schoenowsky, E. Inhoffen, G. Grau, *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 794.

⁹⁵ A. R. Katritzky, S. K. Singh, *ARKIVOC* **2003**, 13, 68.

⁹⁶ K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025.

préparer un synthon C-glycosidique portant sur son aglycone une fonction aldéhyde et de l'engager par la suite dans des processus 3-CR. Une fois la propargylamine formée (figure 20), le but sera, par la suite, de profiter des sites d'ancrage disponibles pour une fonctionnalisation ultérieure en utilisant par exemple la chimie "click".

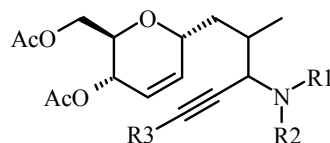


Fig. 20. Structure des propargylamines visées.

II.2.1. Synthèse d'aldo-C-glycosides

II.2.1.1. Travaux antérieurs du laboratoire

Des études menées au laboratoire ont permis d'obtenir des C-glycosides par condensation de glycols avec différentes oléfines en présence d'un acide de Lewis⁹⁷. Deux types de produits sont obtenus selon la nature du catalyseur et de l'oléfine (Schéma 27 ; tableau 3).

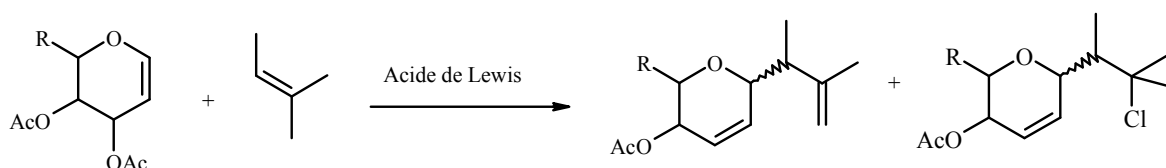


Schéma 27. C-glycosidation via une condensation entre une oléfine et un glycol.

L'oléfine doit être enrichie par un groupement donneur d'électrons afin de stabiliser le carbocation qui se forme suite à l'attaque nucléophile. La réaction est stéréosélective, elle conduit presque exclusivement à l'anomère α .

⁹⁷ (a) J. Herscovici, K. Muleka, K. Antonakis, *Tetrahedron letters*, **1984**, 25, 5653. (b) J. Herscovici, K. Muleka, L. Boumaïza, K. Antonakis, *J. Chem. Soc., Perkin Transactions*, **1990**, 7, 1995.

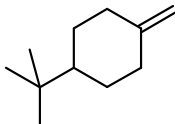
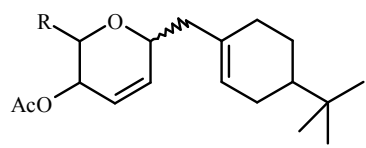
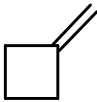
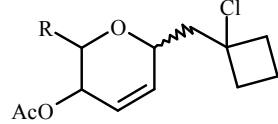
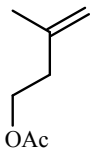
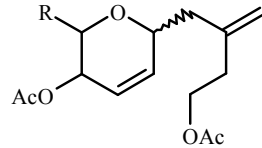
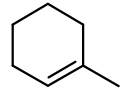
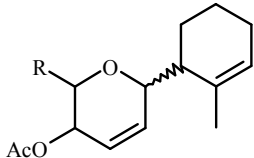
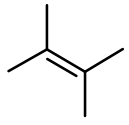
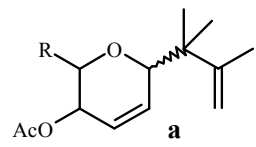
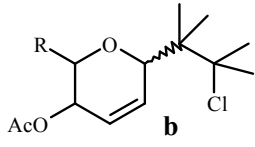
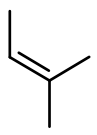
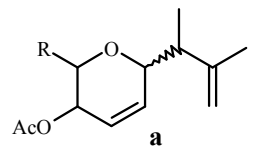
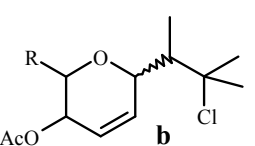
Oléfine	Produit	R- ; Catalyseur	Rdt% (α/β)
		R : CH ₃ ; EtAlCl ₂	92 (15/1)
		R : CH ₂ OAc ; EtAlCl ₂	70 (9/1)
		R : CH ₃ ; SnCl ₄	83 (8/1)
		R : CH ₂ OAc ; EtAlCl ₂	72 (12/1)
		R : CH ₂ OAc ; EtAlCl ₂	60 (12/1)
		R : CH ₃ ; EtAlCl ₂	72 (15/1)
		R : CH ₂ OAc ; TMSOTf	57 (20/1)
		a. R : CH ₂ OAc ; SnCl ₄	70 (1/2)
		b. R : CH ₂ OAc ; SnCl ₄	15 (1/2)
		a. R : CH ₃ ; SnCl ₄	34 (19/1)
		b. R : CH ₃ ; SnCl ₄	30 (9/1)

Tableau 3. Synthèse de C-glycosides selon Herscovici et ses collaborateurs.⁹⁷

Cette approche synthétique est intéressante car elle permet d'introduire, en une seule étape, des aglycones polyfonctionnels. Cette réaction a été mise à profit pour la préparation de précurseurs chiraux des quassinoides (schéma 28).⁹⁸

⁹⁸ Les quassinoides sont une importante classe de produits antitumoraux dont la structure se caractérise par l'existence d'un noyau naphthopyrane.

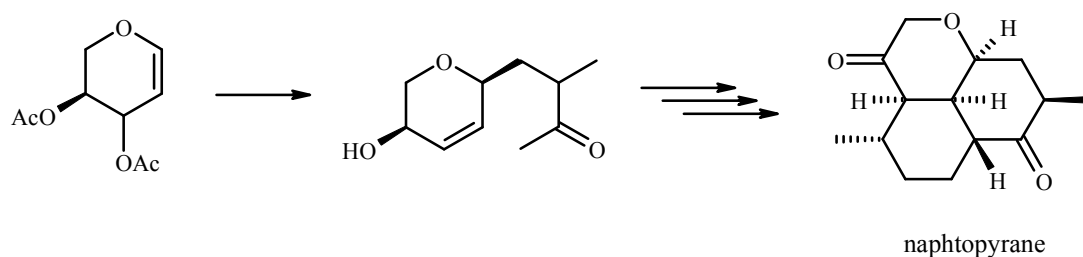


Schéma 28. Synthèse d'un noyau naphtopyrane.⁹⁹

Les travaux pour le développement de nouveaux synthons C-glycosides se sont poursuivis. Une autre réaction de C-glycosidation a été mise au point dans notre laboratoire et qui consiste en la condensation de silyloxy-éthers allyliques avec des glycols per-O-acétylés en présence d'un acide de Lewis (Schéma 29). Selon cette procédure, des aldo-C-glycosides sont obtenus avec de bons à excellents rendements.¹⁰⁰

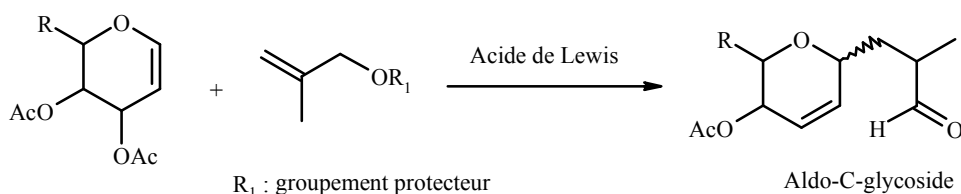


Schéma 29. Synthèse de C-glycosides selon Herscovici et ses collaborateurs.¹⁰⁰

Afin de déterminer les conditions expérimentales optimales de cette réaction, plusieurs paramètres ont été examinés. Tout d'abord, une étude de l'activité de différents acides de Lewis sur la réaction de condensation du L-rhamnal et de l'alcool méta-allylique protégé par un tétrahydropyrane a été réalisée. Ainsi, du L-rhamnal, 1,2 équivalent d'éther d'énol et 1 équivalent de catalyseur sont mis en réaction, à différentes températures. Les résultats sont regroupés dans le tableau 4.

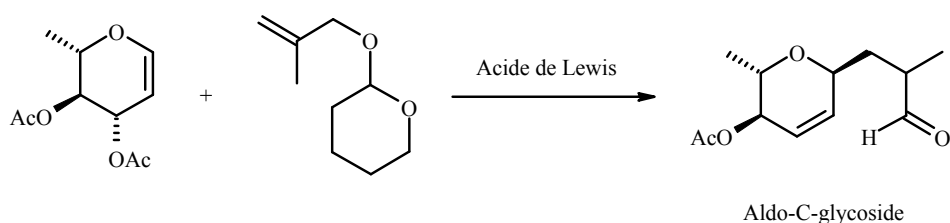


Schéma 30. C-glycosidation au départ du L-rhamnal et du méta-allyl alcool.

⁹⁹ J. Herscovici, S. Delatre, K. Antonakis, *Tetr. Lett.*, **1991**, 32, 1183.

¹⁰⁰ J. Herscovici, S. Delatre, K. Antonakis, *J.Org. Chem.* **1987**, 52, 5691.

Entrée	Cat. (1 eq.)	T. (°C)	Rdt
1	AlCl ₂ Me	-30	Faible
2	AlCl ₂ Et	-30	Faible
3	SnCl ₄	-30	Faible
4	SnCl ₄	0 - TA	Trace
5	BF ₃ .EtO	-30	15%
6	TiCl ₄	-30	Très faible
7	TiCl ₄	0 – TA	-
8	ZnCl ₂	TA	15%
9	ZnBr ₂	0 – TA	38%
10	FeCl ₃ /SiO ₂	TA	38%
11	ZnI ₂	TA	O-glycoside
12	MgBr ₂	TA	O-glycoside
13	TmSOTf	-70	Faible

Tableau 4. Etude de la variation des conditions expérimentales.

Le bromure de zinc s'avère le catalyseur le plus efficace pour cette condensation (entrée 9). Le chlorure de fer porté sur silice mène au même rendement que le bromure de zinc, mais on note la formation de produits secondaires. Toutefois la réactivité des catalyseurs dépend énormément de la température de la réaction. En effet, les basses températures favorisent la C-glycosidation au dépens de la O-glycosidation (entrées 11 et 12).

Les manipulations d'optimisation ont porté, par la suite, sur l'étude de l'impact de différents groupements protecteurs sur la réaction de C-glycosidation. Le bromure de zinc étant choisi comme catalyseur.

Entrée	Groupe ment protecteur	Rdt (%) de la C-glycosidation
1	H	29
2	THF	38
3	TMS	66
4	TBDMSi	84
5	(CH ₃) ₂ CH-C(CH ₃) ₂ -(CH ₃) ₂ Si	82

Tableau 5. Etude de la variation des groupements protecteurs.

Il est clair que les éthers d'énol silylés sont de bons partenaires pour cette réaction de condensation. Plus le groupement silylé est encombrant, plus les résultats sont meilleurs puisque la réaction de O-glycosidation est défavorisée et le rendement en C-glycoside est nettement amélioré. L'étude RMN ¹H, (constantes de couplage et intégration) démontre que seulement l'anomère α est obtenu sous forme d'un mélange de diastérisomères (R / S : 3 / 2).¹⁰⁰

Cette voie de C-glycosidation qui permet une introduction directe d'un aglycone à fonction aldéhyde pourrait s'avérer utile pour l'élaboration de nouvelles structures plus complexes. La transposition de cette réaction au micro-onde et l'exploitation de ses produits de synthèse dans des processus multicomposant constituent l'objectif majeur de mes travaux. Pour ce faire, nous avons utilisé les glycals dérivés du D-glucose, du L-rhamnose, du D-xylose et du D-arabinose.

II.2.1.2. Préparation des glycals

La synthèse de glycals a été décrite la première fois par Fischer et Zach¹⁰¹ en 1913. Cette synthèse nécessite trois étapes : la peracétylation¹⁰² des oses, l'halogénéation de l'acétate anomérique¹⁰³ suivie d'une élimination réductrice pour générer la double liaison entre le carbone anomérique et son voisin.¹⁰⁴

¹⁰¹ E. Fischer, C. Zach, *Sitzb. Kgl. Preuss. Akad.*, **1913**, 16, 311.

¹⁰² R. W. Jeanloz, P. J. Stoffyn, *Methods. Carbohydr. Chem.*, **1962**, 1, 221.

¹⁰³ R. U. Lemieux, *Methods. Carbohydr. Chem.*, **1963**, 11, 221.

¹⁰⁴ W. Roth, W. Pigman, *Methods. Carbohydr. Chem.*, **1963**, 2, 405.

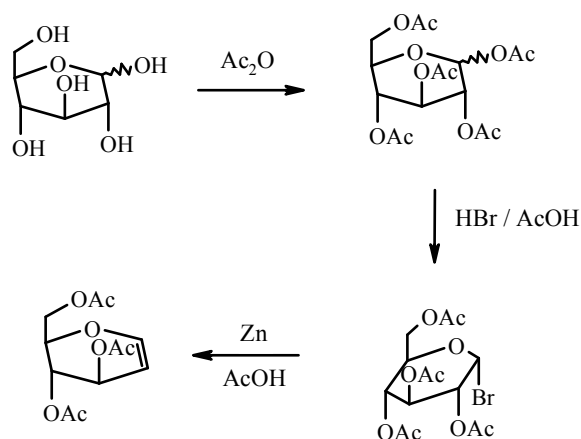


Schéma 31. Synthèse du 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal selon Fischer et Zach.¹⁰¹

Nous avons reproduit cette méthode pour la préparation du 3,4-di-O-acétyl-D-xylal et du 3,4-di-O-acétyl-L-rhamnol. La péracétylation du D-xylose et du L-rhamnose est réalisée à l'aide d'un excès d'anhydride acétique et de pyridine en présence d'une quantité catalytique DMAP. Les sucres péracétylés correspondants sont obtenus avec des rendements quantitatifs.

Sucre	Conditions opératoires	Sucre péracétylé - Rdt
	- Anhydride acétique (excès) - Pyridine (excès) - DMAP (0,1 eq.) - CH₂Cl₂	 1 100%
		 2 100%

Tableau 6. Acétylation du D-xylose et du L-rhamnose.

L'introduction d'un brome en position anomérique est ensuite effectuée par un excès d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique. Le dérivé bromé n'est pas isolé dans ce cas, mais on enchaîne directement par l'élimination réductrice qui est réalisée par un complexe zinc / sulfate de cuivre dans un mélange acide acétique / eau. L'excès d'acide étant neutralisé *in situ* par de l'acétate de sodium.

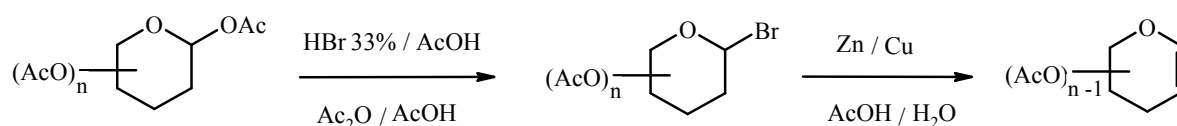


Schéma 32. Formation de glycal.

A cause de sa densité plus élevée, le zinc a tendance à décanter et à prendre en masse, ce qui diminue sa surface de contact avec le substrat et donc sa réactivité comme réducteur. Pour palier ce problème, nous avons réalisé la manipulation avec un agitateur mécanique. Au bout de 4 heures d'agitation à une température de -10°C , l'analyse par CCM démontre la formation du glycal. Il est à signaler que les glycals sont instables en milieu acide, pour cela le traitement du milieu réactionnel doit être réalisé le plus rapidement possible. Dans notre cas, le di-O-acétyl-L-rhamnal a été isolé avec un bon rendement, par contre nous n'avons pas réussi à isoler le di-O-acéthyl-D-xylal, très instable.

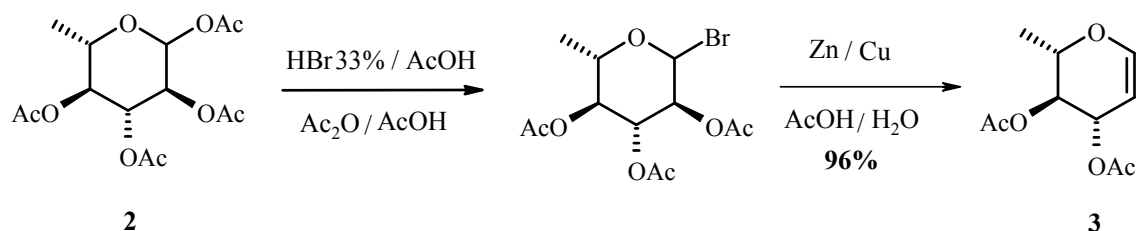


Schéma 33. Synthèse du L-rhamnal.

II.2.1.3. Préparation de l'éther d'énol silylé

Les chloroalkylsilanes sont de bons électrophiles qui peuvent facilement alkyler les alcools pour former des éthers silylés. Les chloroalkylsilanes encombrés tel que le *tert*-butyldiméthylchlorosilane ou le hexyldiméthylchlorosilane confèrent aux éthers d'énols obtenus une meilleure stabilité vis à vis des réactions d'oxydation, de réduction ou des réactions acido-basiques.¹⁰⁵

L'alcool méta-allylique est silylé à l'aide d'un excès de chlorure de hexyldiméthylsilyle et d'imidazole dans le DMF (schéma 34). Au bout de 16 heures d'agitation à température ambiante, le produit est isolé avec un rendement de 72% après distillation sous vide. Notons que cette synthèse est aussi réalisable sous micro-ondes avec la même reproductibilité. Dans ce cas, le milieu réactionnel est irradié durant 5 minutes à 60°C puis pendant 40 minutes à 120°C .

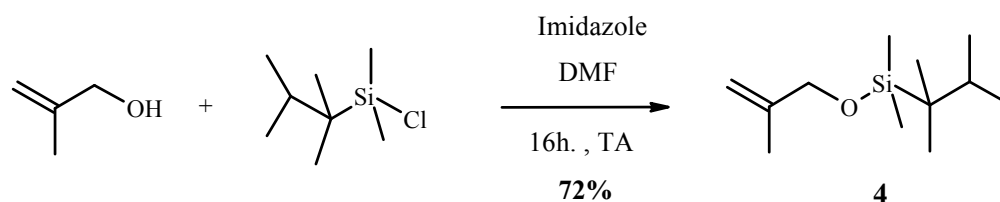


Schéma 34. Synthèse de l'éther d'énol silylé.

¹⁰⁵ H. Wetter, K. Oertle, *Tetr. Lett.*, **1985**, 26, 5515.

II.2.1.4. C-glycosidation sous activation micro-ondes

La réaction d'aldo-C-glycosidation avec un catalyseur acide de Lewis est extrêmement sensible aux conditions opératoires qui doivent être rigoureuses pour une meilleure reproductibilité (travail sous atmosphère inerte, solvants et réactifs anhydres). L'addition des réactifs doit se faire goutte à goutte durant une heure. Ces conditions laborieuses nous mènent à tenter cette synthèse au micro-onde.

Quelques essais préliminaires d'aldo-C-glycosidation ont été étudiés au départ du 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal et de l'éther d'énol **4** (1,2 eq.) sous la catalyse du bromure de zinc (1 eq.). Le suivi de la réaction par CCM montre qu'au bout de sept minutes d'irradiation MW, sous une contrainte de température de 100°C, le C-glycoside **5** est formé. La température ainsi que la durée d'irradiation se sont révélées optimales dans les études suivantes.

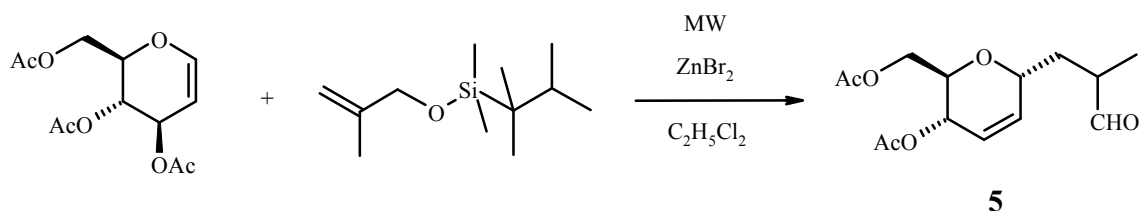


Schéma 35. Synthèse d'un aldo-C-glycoside.

Nous avons par la suite réalisé une étude sur la quantité catalytique nécessaire de bromure de zinc pour la réaction. Les résultats obtenus sont reportés dans la figure suivante.

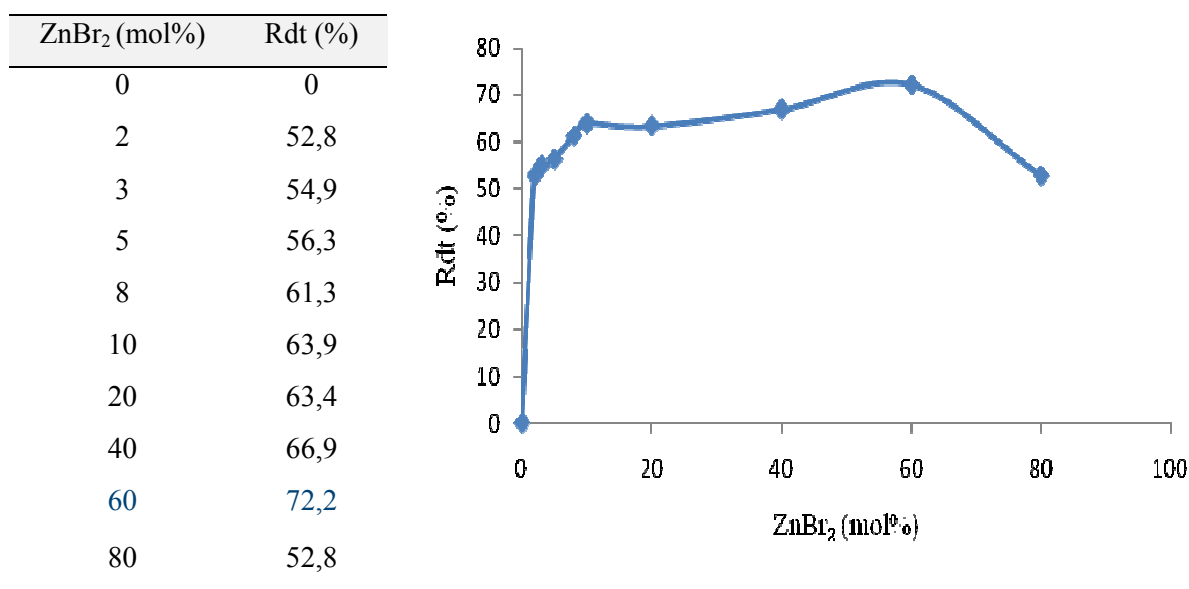


Fig. 21. Variation du rendement de la C-glycosydaton en fonction de la quantité de ZnBr₂.

L'étude du spectre RMN ^1H révèle que l'aldo-C-glycoside **5** est obtenu sous forme d'un mélange de deux diastérisomères non séparables sur une colonne chromatographique sur gel de silice classique avec un rapport diastérisomérique 3:2. Le proton aldéhyde est mis en évidence par la présence d'un doublet de doublets à 9,7 ppm. Les protons oléfiniques résonnent sous forme d'un multiplet entre 5,61 et 5,84 ppm, alors que le groupement méthyle lié au carbone 2'' apparaît sous forme d'un doublet dédoublé. L'étude du spectre COSY démontre que les protons H-1'' sortent sous forme de 4 doublets de doublets de doublets (ddd):

- Un ddd à 1,36 ppm intégrant pour 0,6H qui corrèle avec un ddd à 2,15 ppm intégrant pour 0,6H.
- Un ddd à 1,75 ppm intégrant pour 0,4H qui corrèle avec un ddd à 1,86 ppm intégrant pour 0,4H.

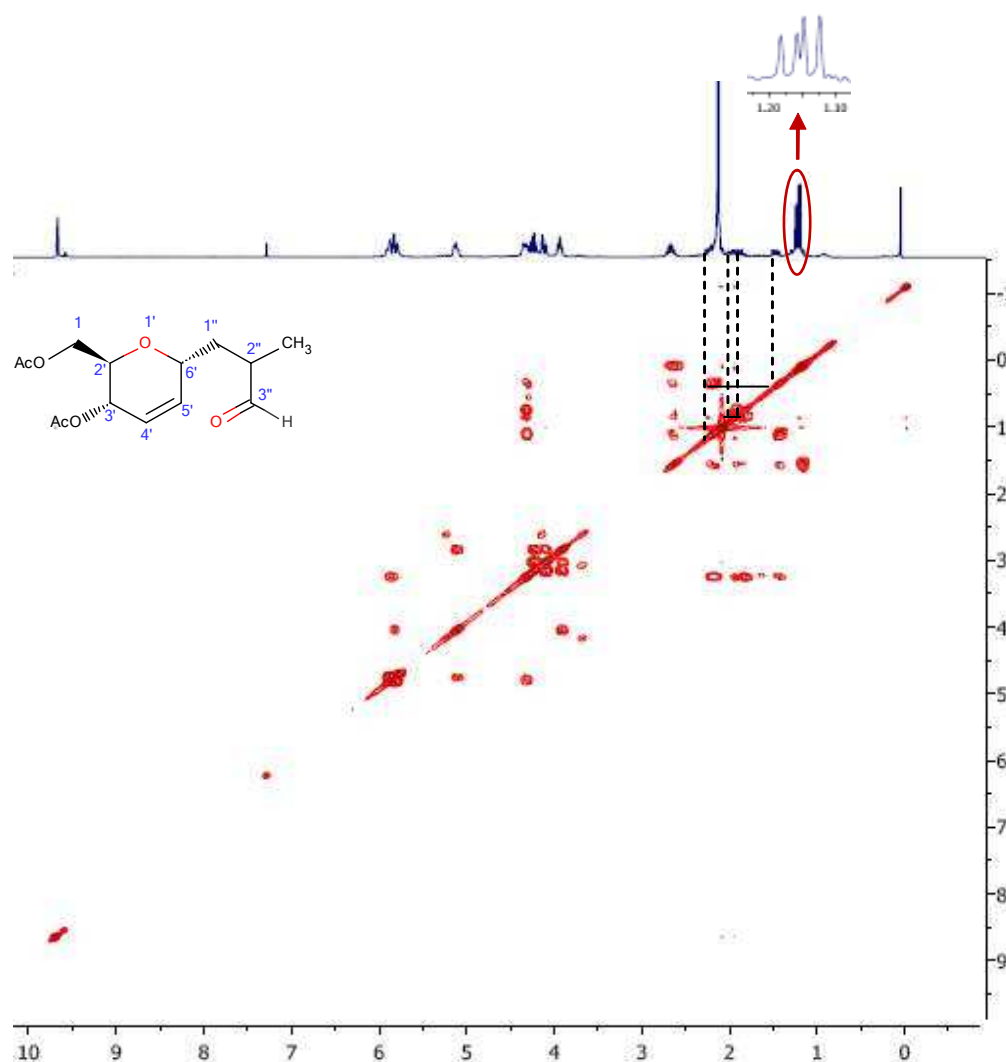


Fig. 22. Spectre COSY de l'aldo-C-glycoside **5**.

Nous avons donc fini par adopter les conditions opératoires suivantes pour la synthèse d'aldo-C-glycosides sous irradiation micro-ondes : l'éther allylique légèrement en excès (1,2 eq.), le glycal (1 eq.) et le bromure de zinc (0,6 eq.) sont introduits successivement dans un réacteur micro-onde. Le milieu réactionnel est dilué avec du dichloroéthane puis irradié durant sept minutes sous contrainte de température de 100°C.

La réaction a été par la suite réalisée sur le 3,4-di-O-acetyl-L-rhamnol et le 3,4-di-O-acetyl-D-arabinal. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 7.

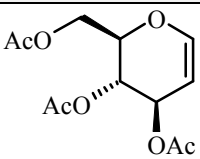
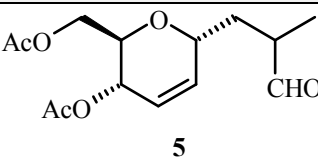
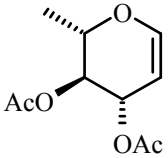
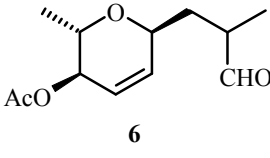
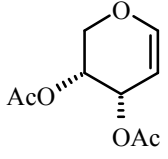
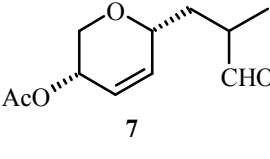
Glycal	Aldo-C-glycoside	Rdt (%)
	 5	85
	 6	59
	 7	62

Tableau 7. Synthèse d'aldo-C-glycosides assistée par micro-ondes.

La réaction de glycosidation sous activation micro-ondes catalysée par le bromure de zinc nous a permis d'installer une aglycone possédant un aldéhyde, avec des rendements variant entre 59% et 85%. Cette approche synthétique présente l'avantage d'éviter les conditions opératoires laborieuses de la synthèse classique. Elle permet également de raccourcir considérablement la durée de la réaction.

II.2.2. Réaction de couplage A³

En vue de découvrir de nouvelles molécules biologiquement actives, nous nous sommes attachés à développer des réactions de couplage A³ avec l'aldo-C-glycoside **5**. Ce composé a été choisi en raison de ses deux fonctions acétates qui offriront la possibilité, après déprotection, de fixer les produits de synthèse sur des lames pour réaliser les tests de criblage.

II.2.2.1. Essais préliminaires

Nous avons eu recours à la méthode de Ju⁹³ et ses collaborateurs pour la condensation A³. Les premières réactions de couplage ont été réalisées avec la morpholine et le phénylacétylène, réactifs modèles avec lesquels on obtient de bons rendements selon la littérature. Dans notre cas si le couplage entre l'aldo-C-glycoside, l'amine et l'alcyne a lieu, il nécessite toutefois beaucoup plus de catalyseur.

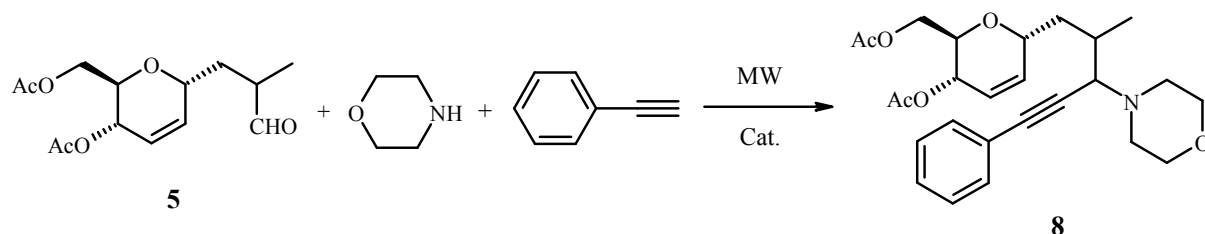


Schéma 36. Synthèse de propargylamines par réaction 3-CR.

Conditions opératoires	Catalyseur	Résultat
6 ir. x 15s / 1min	CuBr : 8 mol %	Produit en trace + imine
6 ir. x 15s / 1min	CuBr : 15 mol %	Produit 8 : 54%
6 ir. x 15s / 1min	CuBr : 20 mol %	Produit 8 : 88%
8 ir. x 15s / 1min	CuBr : 20 mol %	(dégradation)
6 ir. x 15s / 1min	CuI : 20 mol %	Produit 8 : 81%
6 ir. x 15s / 1min	AgI : 20 mol %	Produit 8 + imine
10 min, 100°C, CH ₂ Cl ₂	CuI : 40 mol %	Produit 8 + imine

Tableau 8. Optimisation de la 3-CR.

L'étude du spectre RMN ¹H indique que la propargylamine correspondante est obtenue sous forme d'un mélange de 4 isomères. Ce résultat est attendu puisque l'aldo-C-glycoside **5** est sous forme d'un mélange (R/S) et que l'addition de l'alkynylmétal sur l'imine n'est pas régiosélective (schéma 37). Le proton H-3'' résonne sous forme de quatre doublets à 3,18 ppm. Nous notons également la disparition du pic relatif au proton aldéhydique et l'apparition d'un massif entre 7,29 et 7,45 ppm, correspondant aux protons aromatiques. Les protons de la morpholine sortent entre 3,70 et 3,77 ppm et entre 2,67 et 2,79 ppm sous forme de massif (figure 23).

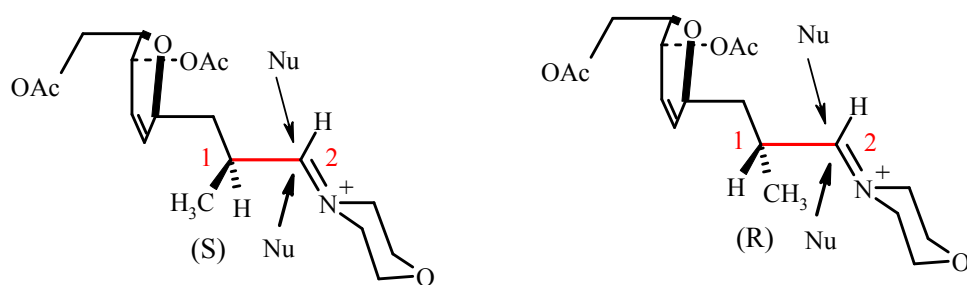


Schéma 37. Addition de l'alkynylmétal sur l'imine.

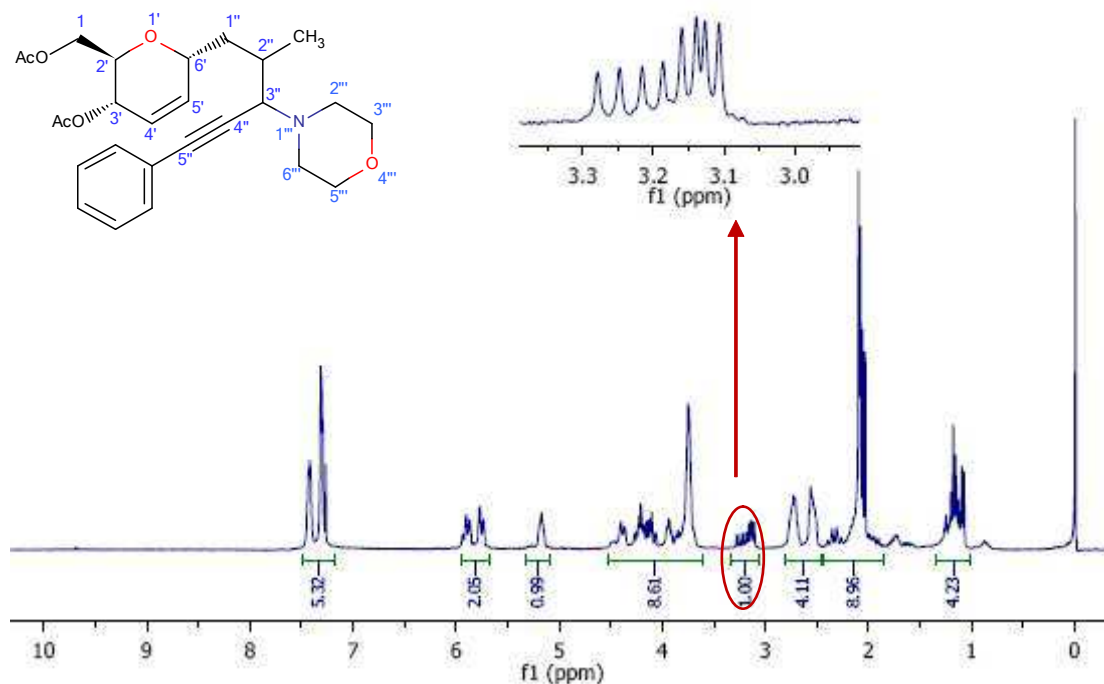


Fig. 23. Spectre RMN ^1H de la propargylamine **8**.

II.2.2.2. Préparation d'une petite chimiothèque de propargylamines

Afin de démontrer la généralité de ce couplage à trois composants, nous avons sélectionné des amines et des alcynes diversifiés (figures 24 et 25). Différentes fonctions sont présentes : alcools, esters, acétals, aromatiques, triméthylsilyle, chaîne alkyle, etc...

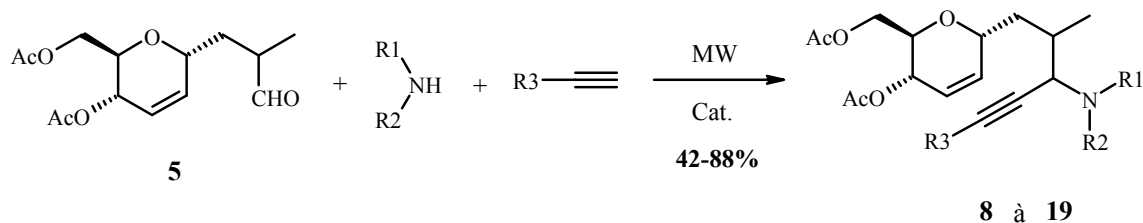


Schéma 38. Généralisation du couplage A³.

Les réactifs : aldéhyde, amine et alcyne, en présence d'une quantité catalytique de Cu (I) (20 à 35 mol%) sont irradiés à une puissance de 300W, six fois durant 15 secondes entrecoupées d'une minute de refroidissement. La température du milieu réactionnel varie entre 45 et 95°C.

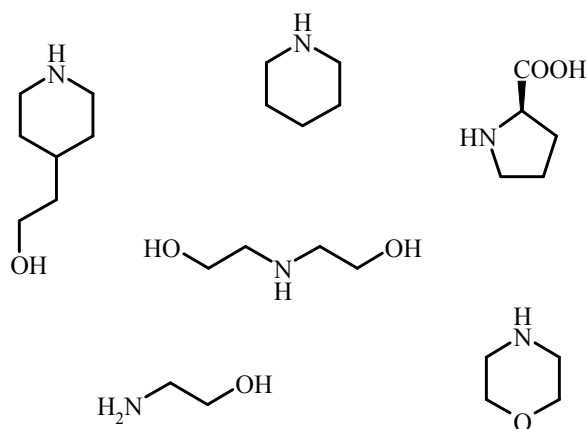


Fig. 24. Structure des amines.

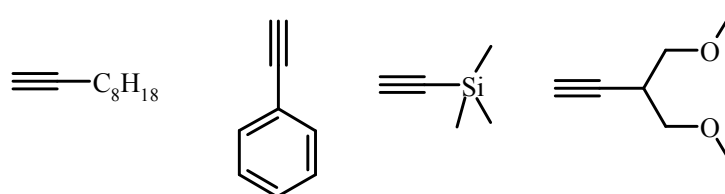
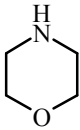
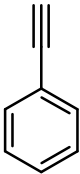
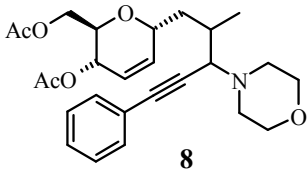
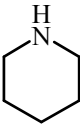
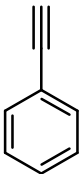
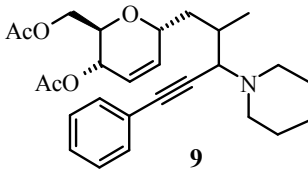
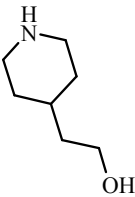
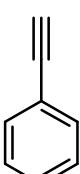
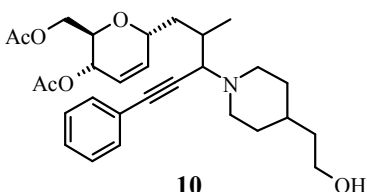
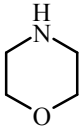
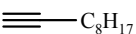
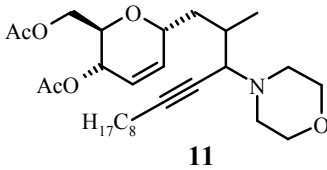
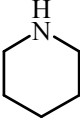
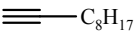
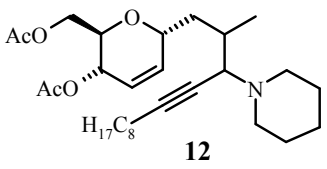
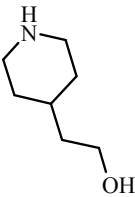
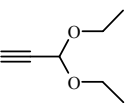
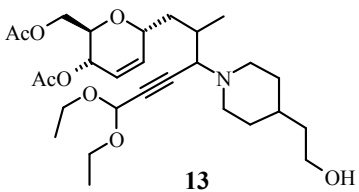
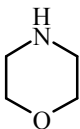
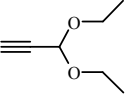
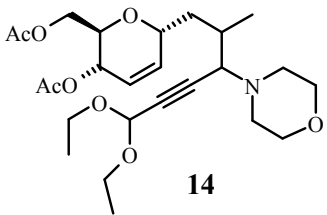


Fig. 25. Structure des alcynes.

Ainsi une petite banque de propargylamines de type alkynil-pyranne a été obtenue par condensation de divers amines et alcynes avec l'aldo-C-glycoside **5**, sous la catalyse du cuivre (I). Les résultats sont reportés dans le tableau 9.

Entrée	Amine	Alcyne	Cat (mol%)	Rdt (%)	Produit
1			CuBr (20)	88	
2			CuBr (20)	78	
3			CuBr (20)	70	
4			CuI (30)	79	
5			CuI (30)	87,7	
6			CuBr (20)	66	
7			CuBr (20)	58	

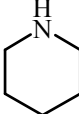
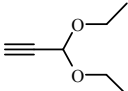
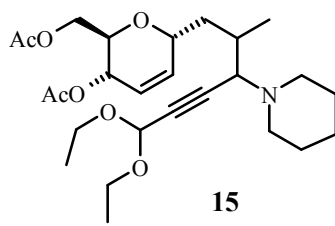
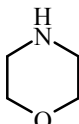
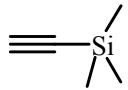
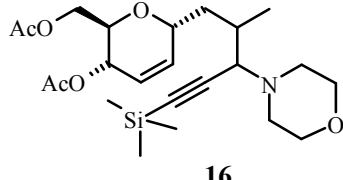
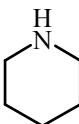
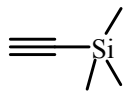
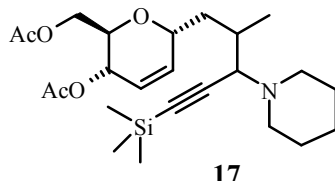
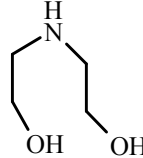
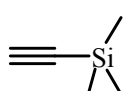
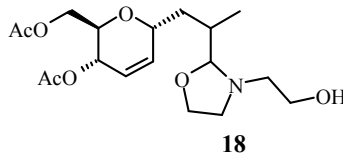
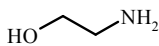
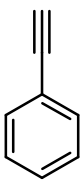
Entrée	Amine	Alcyne	Cat (mol%)	Rdt (%)	Produit
8			CuBr (20)	70	
9			CuI (35)	42	
10			CuI (35)	54	
11			CuBr (20)	86	
12			CuBr (20) CuI (40)	-	-

Tableau 9. Synthèse de propargylamines par 3-CR assistée au micro-onde.

Variation de l'alcyne

- Les résultats obtenus avec le phénylacétylène, le décyne et le diéthoxypropyne sont satisfaisants, les rendements allant de 58% à 88%.
- L'acétylénure du cas TMS s'est montré décevant puisque les rendements sont faibles. Après le travail d'optimisation et plus particulièrement en augmentant la quantité de l'alcyne jusqu'à deux équivalents, le rendement est nettement amélioré (entre 42% et 54%), ce qui laisse supposer que le TMS acétylène pourrait être impliqué dans des réactions secondaires ou encore qu'il est volatilisé et doit donc être en excès par rapport

aux autres réactifs. Une élévation de la température et de la durée d'irradiation, ainsi que l'ajout de solvant dans le milieu réactionnel n'aboutissent pas à de meilleurs résultats.

Variation de l'amine

- La réaction est généralement réalisée avec les amines secondaires, aboutissant aux propargylamines correspondantes avec de bons rendements.
- Dans le cas des amines primaires (entrée 12), le couplage n'a pas eu lieu même après augmentation de la quantité catalytique du cuivre et du temps de réaction. Cet échec peut s'expliquer par le fait que les imines cycliques sont plus résistantes à l'hydrolyse que leurs analogues acycliques.
- Lors du couplage avec la diéthanoline, nous avons constaté l'addition de l'hydroxyle sur l'imine qui conduit à l'oxazolidine **18**.

II.2.2.3. Couplage A3 asymétrique avec la L-proline

Les acides aminés, composés bifonctionnels, sont des intermédiaires intéressants dans la mesure où les produits obtenus par le couplage A³ offrent la possibilité d'introduire de la diversité. La proline est une molécule chirale abondante, peu coûteuse et disponible sous ses deux formes énantiomériques. De plus elle possède une amine secondaire cyclique dont la valeur du pKa est élevée (10,6) par rapport aux acides aminés primaires (9 à 9,8). Sa plus grande qualité réside dans sa capacité à effectuer l'aminocatalyse qui est une catalyse de type base de Lewis. La réactivité nucléophile de la proline est surtout due à la partie pyrrolidine qui forme très facilement des ions iminiums et des énamines avec des composés carbonyles plus aisément que la plus part des autres amines, même celles qui sont cycliques telles que la pipéridine.¹⁰⁶

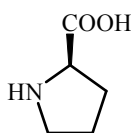


Fig. 26. Structure de la L-proline.

¹⁰⁶ P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 1975.

D'après la littérature, la L-proline et ses dérivés sont parmi les organocatalyseurs¹⁰⁷ les plus répandus. Nous avons voulu exploiter ce processus asymétrique dans le couplage A³ en utilisant le chlorhydrate d'ester méthylique de L-proline commercial. Les premiers essais de couplage ont été réalisés sous activation micro-ondes avec l'aldéhyde **5** et le TMS acétylène (schéma 39). Cependant, à une puissance de 300W, la température dépasse 105°C et le milieu réactionnel est carbonisé. Nous avons réalisé plusieurs essais d'irradiations au micro-onde avec une puissance inférieure à 300W mais nous n'avons pas observé la formation de la propargylamine correspondante.

Nous avons alors réalisé cette réaction à température ordinaire. Au bout de 18 heures la conversion est totale et la propargylamine **19** a été isolée avec un rendement de 57%.

Dans une tentative d'optimisation de la réaction, la quantité catalytique de cuivre a été augmentée jusqu'à deux équivalents et de la N,N-diisopropyléthylamine a été ajoutée au milieu réactionnel afin de déprotoner la proline. Le rendement du couplage a été alors augmenté jusqu'à 86,4%.

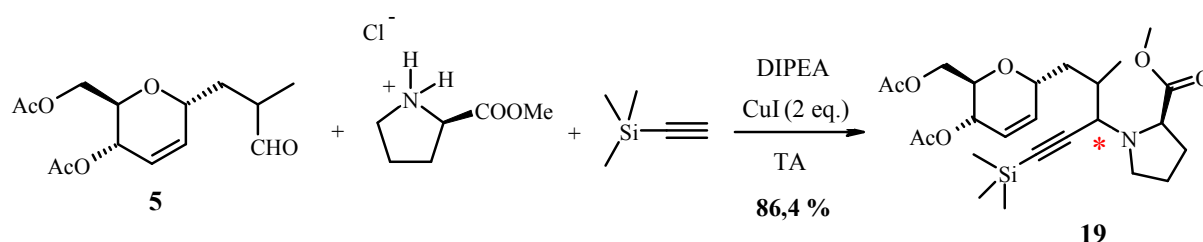


Schéma 39. Couplage A³ moyennant la L-proline

Nous avons relevé dans la littérature que la L-proline favorise une attaque si-faciale de l'imine.^{107b} Dans notre cas, cette régiosélectivité devrait être encore plus favorisée comme nous employons une proline avec un acide protégé (plus volumineux) qui bloquerait complètement l'attaque de l'alcyne par la face Re. Donc l'état de transition préféré est celui où le groupement ester de la proline serait en anti par rapport à la nouvelle liaison C-C qui se forme. Le produit obtenu serait alors celui où le nouveau carbone asymétrique formé admet la configuration R.

¹⁰⁷ (a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726. (b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 40, 5138. (b) A. Cordova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 1866. (c) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 580.

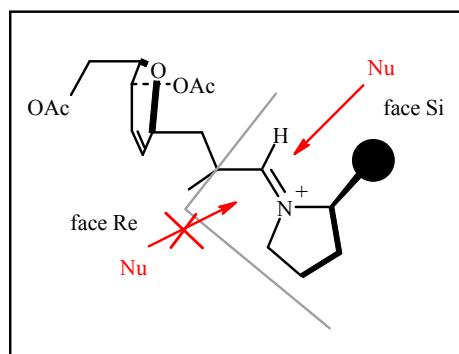


Fig. 27. Régiosélectivité de la réaction A³ dans le cas de la L-proline.

Cette hypothèse a été prouvée par les résultats RMN ¹H du composé **19**. En effet, le proton H-3'' sort vers 3,33 ppm sous forme d'un doublet. On note également que le méthyle sur C-4'' résonne sous forme de deux doublets vers 1,1 ppm alors que dans le cas des autres propargylamines il formait un massif.

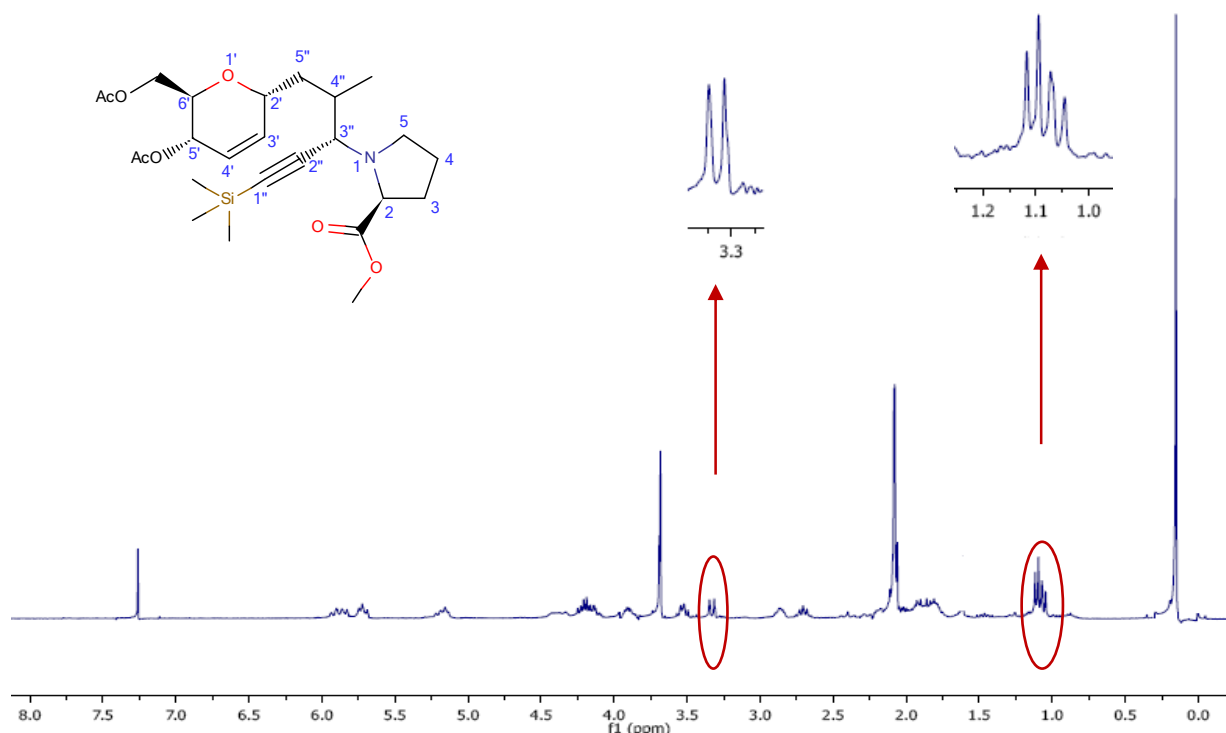


Fig. 28. Spectre RMN ¹H de la propargylamine **19**.

II.2.2.4. Désacétylation

Les propargylamines obtenues sont désacétylées en milieu basique (K₂CO₃ dans un mélange MeOH / H₂O : 8 / 1). Les fonctions alcools de la partie glycosidique sont libérées et permettront ainsi la fixation de ces propargylamines sur une lame préalablement activée. Les produits obtenus sont regroupés dans le tableau 10.

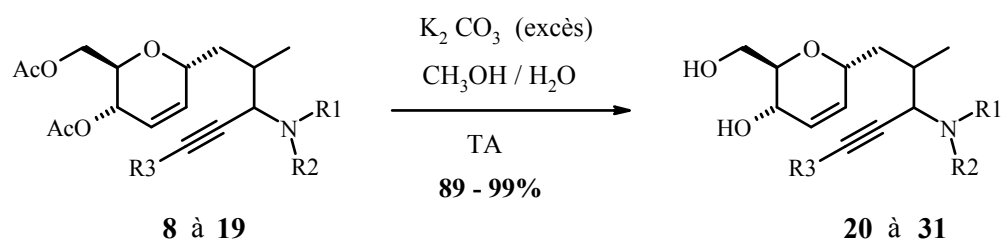


Schéma 40. Désacétylation des propargylamines.

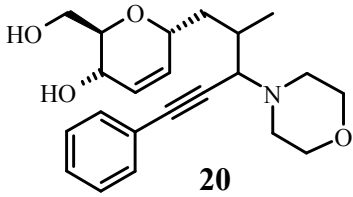
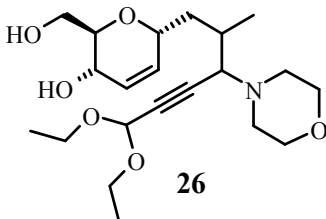
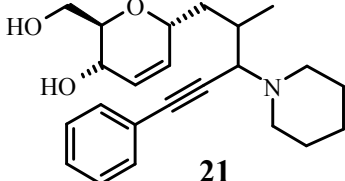
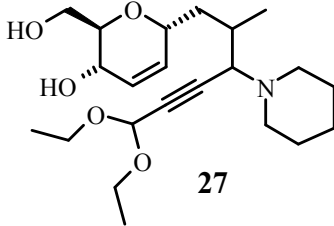
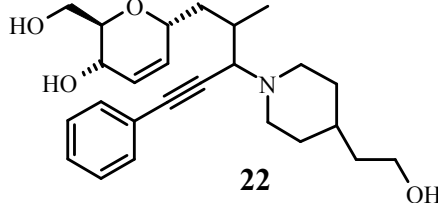
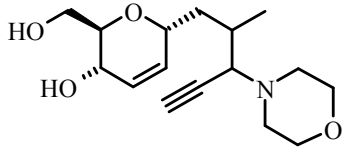
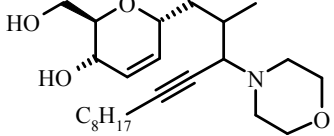
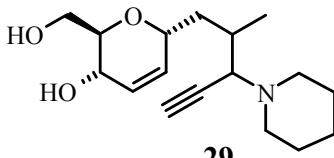
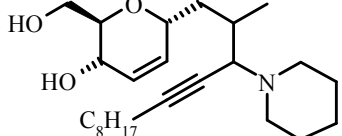
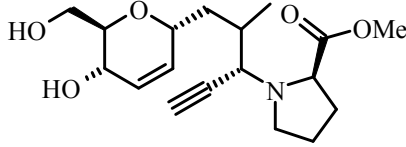
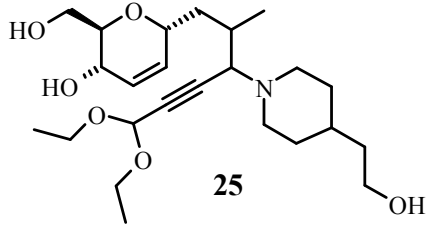
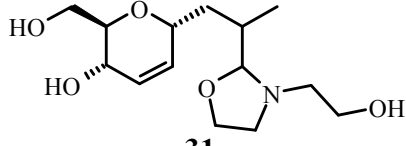
Produit	Rdt	Produit	Rdt
 20	95	 26	91
 21	99	 27	98
 22	92	 28	92
 23	94	 29	97
 24	91	 30	82
 25	94	 31	89

Tableau 10. C-glycosides désacétylés.

II.3. Préparation de C-glycosides complexes

La préparation de la propargylamine **19** fournit une base pour la préparation de C-glycoside complexe. Après saponification de la molécule par le carbonate de potassium nous avons pu augmenter la diversité de la structure de départ en combinant la formation de l'amide sur l'acide carboxylique et la chimie click.

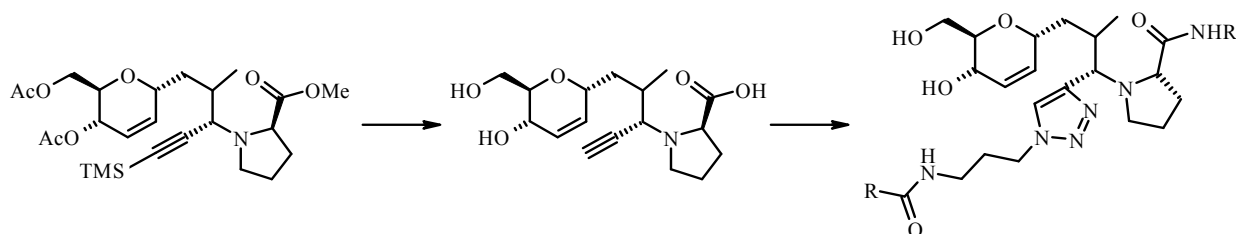


Schéma 41. Préparation des C-glycosides complexes.

II.3.1. Concept de Chimie click

La chimie click est une méthodologie développée par Sharpless¹⁰⁸ pour accéder rapidement à une grande diversité de composés. Cette chimie est ainsi qualifiée en référence aux jeux de construction où des pièces simples s'emboîtent les unes sur les autres, donnant accès à une large gamme de structures (figure 29).

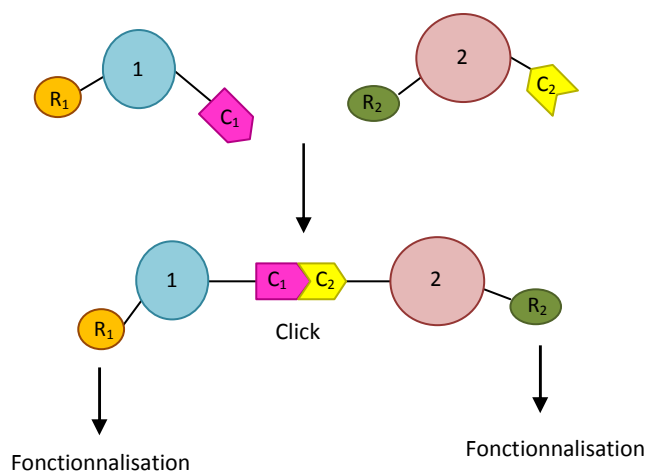


Fig. 29. Principe de la chimie "Click".¹⁰⁹

On regroupe sous le terme de "chimie click" des réactions permettant de produire rapidement et irréversiblement des molécules, en joignant ensemble des petites unités

¹⁰⁸ H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today*, **2003**, 8, 1128.

¹⁰⁹ H. Nandiva, X. Jiang, J. Lahann, *Advanced Materials*, **2007**, 19, 2197.

élémentaires. On assiste généralement à la formation de liaisons hétéroatomiques entre ces unités.

II.3.2. Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen

Les cycloadditions sont des réactions largement étudiées en chimie click. La cycloaddition 1,3-dipolaire est une méthode de choix pour obtenir de manière rapide, reproductible et quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq membres.¹¹⁰ Les molécules aptes à effectuer une cycloaddition 1,3-dipolaire sont les dipôles 1-3 possédant 4 électrons π répartis sur 3 atomes adjacents, elles sont isoélectroniques de l'anion allyle (figure 30).

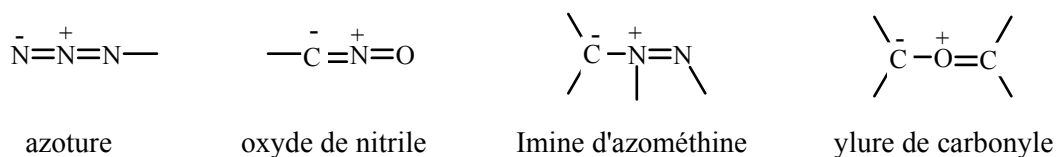


Fig. 30. Exemples de molécules aptes à la cycloaddition dipolaire.

La plus connue des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires est celle de Huisgen¹¹¹ qui permet de lier deux réactifs insaturés : un alcyne terminal et un azoture, pour générer des triazoles. Toutefois, cette réaction nécessite de hautes températures et des temps de réaction prolongés. Elle conduit invariablement à des mélanges de régioisomères disubstitués 1,4 et 1,5 dans le cas d'un alcyne non symétrique (schéma 42).¹¹²

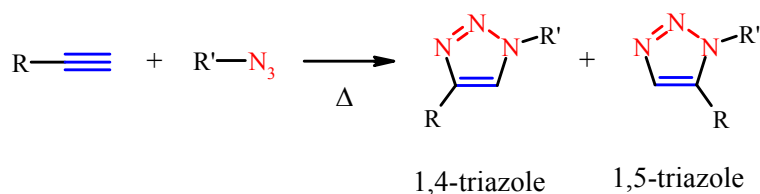


Schéma 42. Cycloaddition de Huisgen.

La mise en évidence en 2002 des propriétés catalytiques au cuivre (I) par les groupes de Sharpless¹¹³ et de Meldal¹¹⁴ a amélioré de façon spectaculaire la régiosélectivité et la cinétique de cette réaction. En présence de ces catalyseurs, la cycloaddition conduit exclusivement à des

¹¹⁰ (a) A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, **1984**. (b) D. P. Curran, Ed. *Advances in Cycloaddition*, **1990**, 2. (c) A. Padwa, I. M. Fleming, B. Trost, *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, 4, 1069.

¹¹¹ R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.*, **1989**, 61, 613.

¹¹² R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, **1984**, 1, 1.

¹¹³ V. Rostovtsev, G. Green, V. Fokin, B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596.

¹¹⁴ W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057.

triazoles 1,4-disubstitués (schéma 43).¹¹⁵ De plus la grande tolérance de cette réaction aux conditions réactionnelles et ses rendements quasi quantitatifs ont conduit à des applications dans tous les domaines allant de la biologie jusqu'au domaine des matériaux.

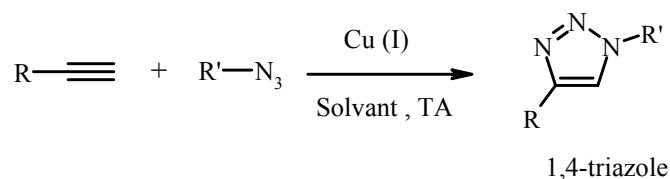


Schéma 43. Cycloaddition sélective catalysée au Cu (I).

II.3.2.1. Mécanisme

C'est la polarisation de la triple liaison terminale par la formation d'un acétylénure et la liaison covalente au Cu(I) qui catalyse la cycloaddition (figure 31). Cette insertion est facilitée en présence de base (couplage de type Sonogashira)¹¹⁶.

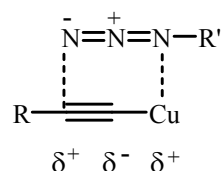


Fig. 31. Activation de la triple liaison par le cuivre.

En 2005, l'équipe de Sharpless publia une proposition du mécanisme réactionnel de la réaction.¹¹⁷ Le cycle catalytique (schéma 44) débute par la formation d'un acétylénure de cuivre (étape A). Celui-ci prendrait place via l'activation de l'alcyne terminal par le cuivre (I) sous forme d'un complexe- π . Cette formation induirait une chute du pKa d'environ dix unités. Cette chute permettrait une déprotonation par une base faible du milieu, telle qu'une molécule d'eau. Le postulat d'une cycloaddition 1,3-dipolaire directe entre cet intermédiaire et un dérivé azoture a été rejeté à cause de la barrière en énergie potentielle élevée (23.7 kcal/mol). Ce serait au travers d'une coordination avec l'acétylénure de cuivre que l'azoture serait activé (étape B), permettant une cyclisation subséquente afin de former un métallocycle à six membres (étape C). Cette étape déterminante nécessiterait un investissement de 18.7 kcal/mol, ce qui est considérablement plus faible que la barrière énergétique de la réaction non catalysée (26.0

¹¹⁵ P. Wu, V. V. Fokin, *Aldrichim. Acta.*, **2007**, 40, 7.

¹¹⁶ C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057.

¹¹⁷ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. Rostovtsev, L. Noodleman, B. Sharpless, V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210.

kcal/mol), expliquant l'énorme gain que confère l'utilisation du cuivre sur la cinétique de la réaction. D'autre part, la complexation du dérivé azoture et du cuivre ne se ferait seulement qu'à l'aide de l'atome d'azote proximal au carbone, étant le plus riche électroniquement, ce qui permet de rationaliser la régiospécificité de la réaction. Un réarrangement 1,2 s'en suivrait (étape D), conduisant à un intermédiaire cyclique à cinq membres doué d'un caractère aromatique, suivi d'une protéolyse (étape E), régénérant le cuivre au degré d'oxydation I et libérant l'hétérocycle formé dans le milieu réactionnel.

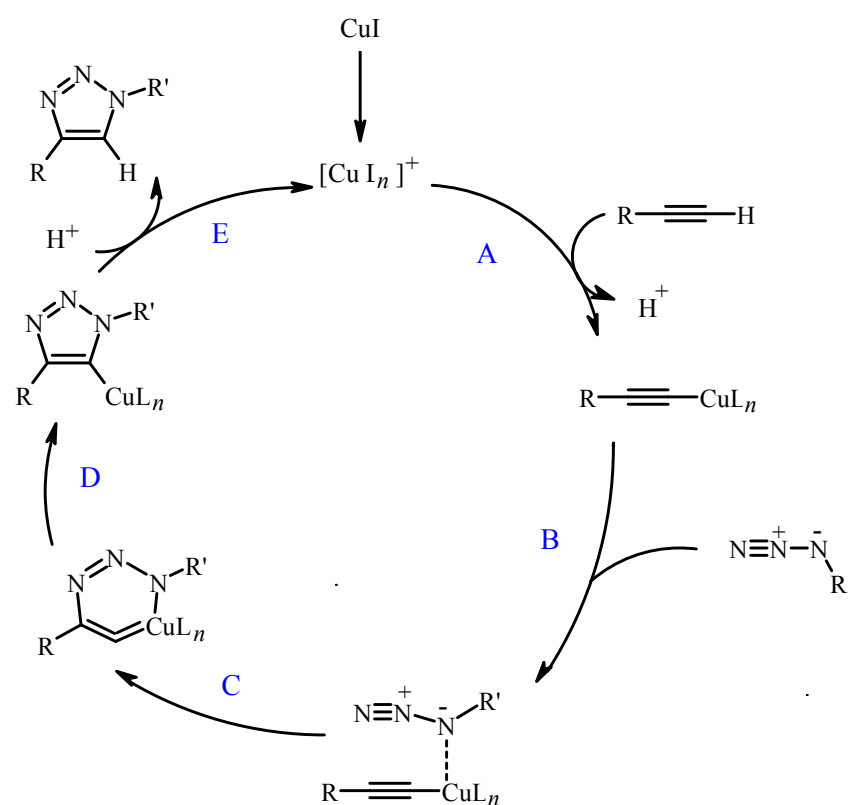


Schéma 44. Proposition d'un cycle catalytique pour la cycloaddition [3+2] catalysée au Cu(I).¹¹⁷

Des azotures primaires, secondaires ou tertiaires ont été employés dans cette cycloaddition ainsi que des azotures aromatiques. La réaction est compatible avec un grand nombre de groupes fonctionnels comme les esters, les acides, les alcènes, les alcools ou encore les amines. En outre, probablement à cause de son grand moment dipolaire (5 Debye), l'élément triazole est un pharmacophore agressif, se liant fortement et de diverses manières aux protéines.

II.3.2.2. Synthèse supportée sur résine

Plusieurs études ont été récemment publiées qui utilisent la synthèse organique sur support solide. Cette méthodologie consiste à lier l'un ou tous les réactifs à un polymère

(résine), suivi par un traitement pour détacher le produit final. La réaction de Huisgen a été récemment un bon exemple développé en chimie supportée. Dans ce cas, le triazole est formé soit au départ d'un azoture supporté sur résine, soit au départ d'un alcyne supporté. Les étapes de purifications laborieuses ne sont alors plus nécessaires et les produits de synthèse sont obtenus par simples filtrations. Cependant, des inconvénients sont également à considérer lors de l'élaboration de ces synthèses supportées. Tout d'abord, doit être pris en compte le coût du support. D'autre part, l'étape de clivage peut parfois être incomplète ou peut endommager le support. Notons également que la caractérisation des produits supportés peut être difficile, étant donné que les techniques classiques utilisées en synthèse en solution ne sont pas applicables pour la plupart de ces produits.

Afin de pallier les inconvénients de la synthèse supportée cités précédemment, notre équipe a mis au point un nouveau catalyseur au cuivre (I) supporté sur une Amberlite aminée. Il s'agit d'une résine formée de diméthylaminométhyles greffés sur le polystyrène où l'amine joue le rôle d'un chélate et d'une base.¹¹⁸ Dans ce cas, les produits de synthèse sont récupérés par simple filtration.

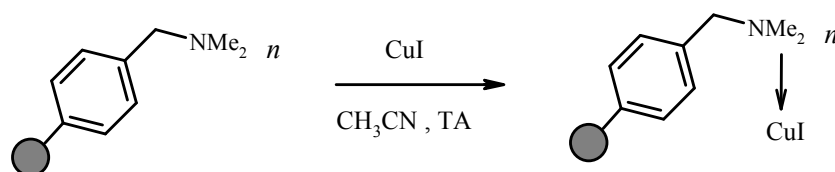


Schéma 45. Synthèse d'un catalyseur au Cu(I) supporté sur A-21.

L'A-21-Cu (I) s'avère un catalyseur supporté très efficace et utile pour la synthèse des 1,4-triazoles. Cette méthodologie a permis de réaliser une synthèse automatisée d'un lot de 96 triazoles. Les résultats sont très satisfaisants, non seulement au niveau de la production effective de ce catalyseur, mais aussi au niveau des produits eux même dont les tests biologiques ont permis d'identifier certains triazoles à activité antibiotique¹¹⁹.

II.3.3. Déprotection de la propargylamine **19**

La propargylamine **19** est choisie comme structure commune de notre chimiothèque que nous nous proposons de synthétiser selon le schéma 41. Le traitement de cette molécule à l'aide d'un excès d'une solution de NaOH 5N durant deux jours à température ambiante aboutit au produit **32** (schéma 46).

¹¹⁸ C. Girard, E. Onen, M. Aufort, S. Beauviere, E. Samson, J. Herscovici, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1689.

¹¹⁹ M. Aufort, J. Herscovici, P. Bouhours, N. Moreau, C. Girard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 1195.

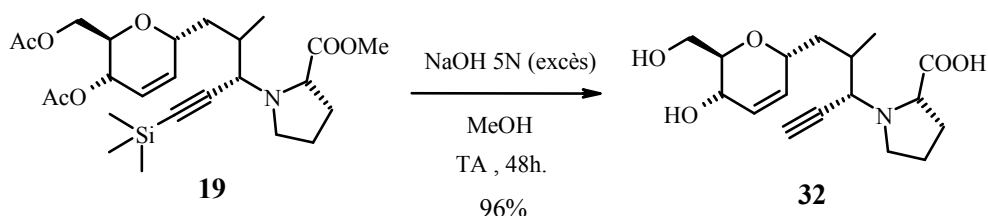


Schéma 46. Hydrolyse basique de la propargylamine **19**.

II.3.4. Couplage peptidique

Le couplage peptidique entre l'acide de la L-proline et différentes amines permet de générer des extensions moléculaires pouvant donner lieu à des interactions liantes des cibles biologiques. Le lien amide qui découle de cette réaction possède des caractéristiques intéressantes. En effet, grâce à sa stabilisation par résonance, la liaison amide est relativement stable en milieu physiologique et, bien qu'elle ne s'ionise pas au pH neutre comme le font l'amine et l'acide carboxylique dont elle s'apparente, elle peut participer à des interactions par liaisons-H en jouant le double rôle de donneur et d'accepteur. De plus, cette fonction de structure planaire possède un certain dipôle pouvant interagir davantage avec le récepteur d'une cible biologique.¹²⁰

Le couplage acide-amine est réalisé avec l'EDC et HOBT. Le composé **32** est dissout dans l'EtOH / CH₂Cl₂ : 1/2 (produit non soluble dans le dichlorométhane). La réaction peut aussi être réalisée dans un mélange H₂O / CH₂Cl₂ : 1 / 2. La formation de la fonction amide est confirmée par l'apparition, en RMN ¹³C, d'un pic vers 174 ppm.

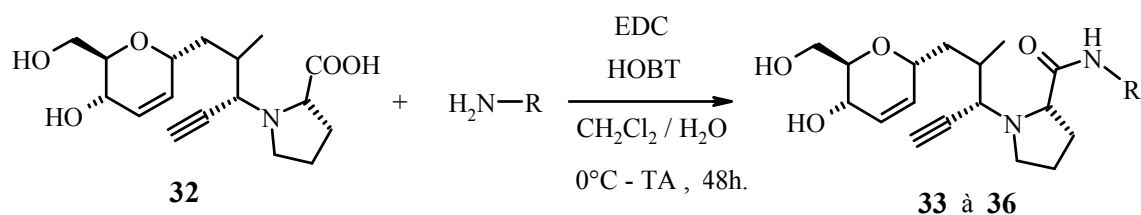


Schéma 47. Réaction de couplage peptidique.

Le couplage peptidique est réalisé en présence d'EDC et d'HOBT. Dans cette réaction, l'acide carboxylique de la L-proline est activé par l'EDC pour donner l'intermédiaire A. Par la suite, l'hydroxyle de l'HOBT attaque le carbonyle du complexe A pour former le composé B. Finalement, l'amine réagit avec le composé B par substitution nucléophile pour donner l'amide correspondant et régénérer l'HOBT (schéma 48).

¹²⁰ L. Benoiton, *Chemistry of Peptide Synthesis*, USA, Taylor & Francis, **2005**.

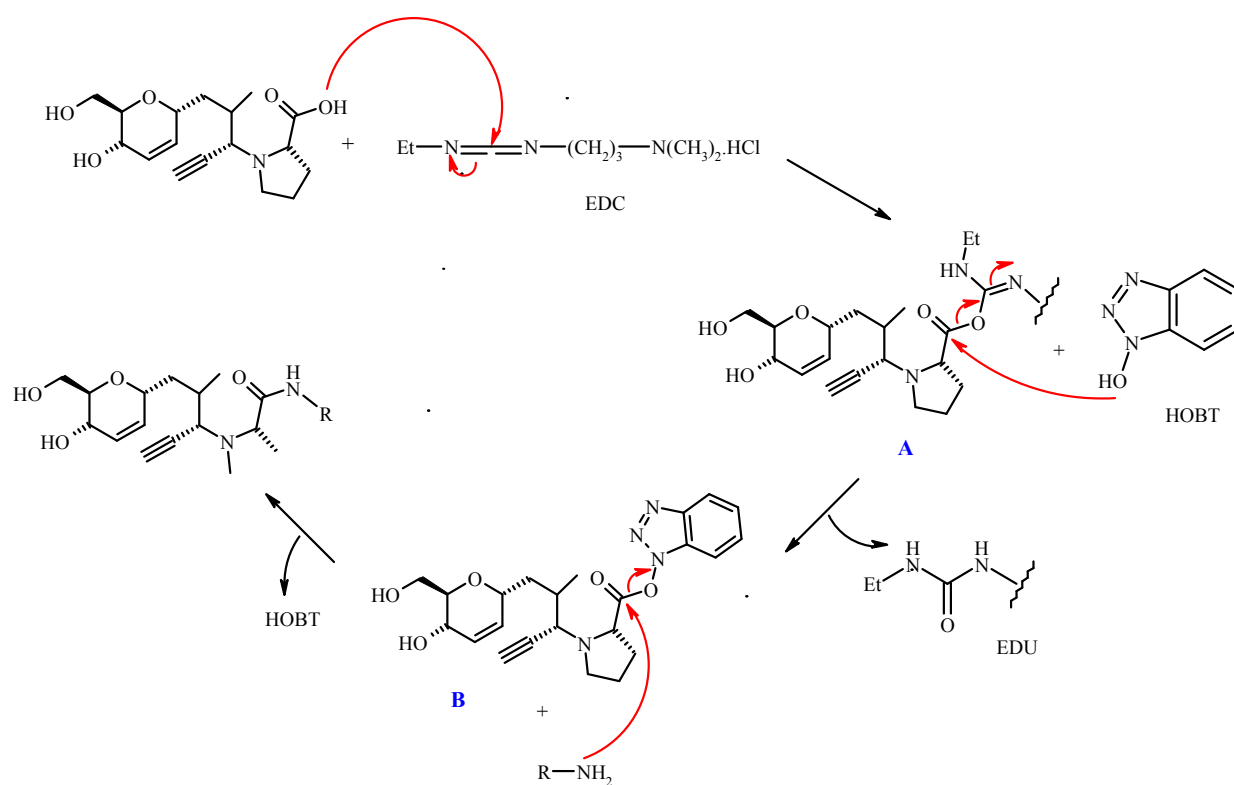


Schéma 48. Mécanisme du couplage peptidique avec EDC et HOBT.

Nous avons choisi, pour ce couplage, des amines primaires à chaînes alkyles, allyliques et aromatiques. Les produits obtenus sont regroupés dans le tableau suivant.

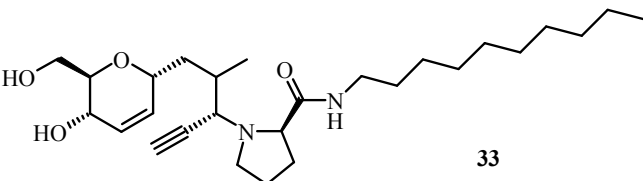
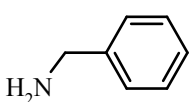
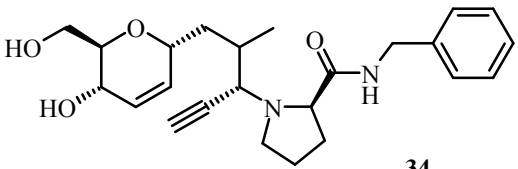
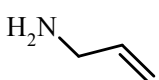
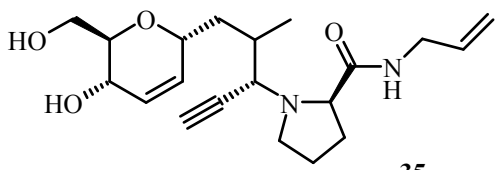
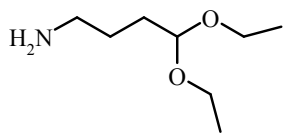
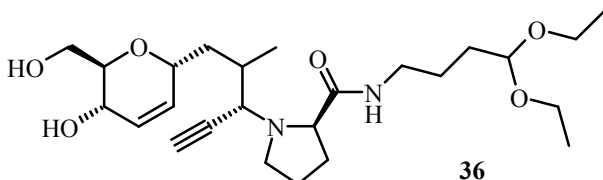
Amines	Produits	Rdt (%)
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	 33	28
	 34	32
	 35	23
	 36	27

Tableau 11. Produits obtenus par couplage acide / amine.

Les rendements du couplage peptidique varient entre 23 et 32%. Cette faible reproductibilité est peut être due à l'encombrement de l'acide carboxylique. La caractérisation des produits de couplage est réalisée à l'aide de la RMN. Le proton amide résonne sous forme d'un multiplet vers 7,31 ppm alors qu'en RMN ^{13}C , le pic relatif au carbonyle de l'amide apparaît vers 170 ppm.

II.3.5. Chimie click

II.3.5.1. Synthèse des azotures

Selon les protocoles décrits dans la littérature, la synthèse des azotures est réalisée par substitution nucléophile sur les halogénures appropriés, au moyen de l'azoture de sodium dans

du DMF ou du DMSO.¹²¹ Il existe également des procédures utiles pour la préparation des azotures à partir d'alcools. Dans une démarche de synthèse orientée vers la diversité, nous sommes partis du 1,3-dibromopropane dont la substitution nucléophile, dans le DMF, avec un excès d'azoture de sodium et une quantité catalytique de DMAP conduit au 1,3-diazidopropane **37** avec 93% de rendement. Ensuite, une monoréduction de l'azoture à l'aide de la triphénylphosphine dans un mélange HCl / AcOEt aboutit à l'azido-amine **38** avec un rendement de 33%. Cette reproductibilité modérée s'explique par la solubilité partielle du produit dans l'eau, compte tenu du grand volume de phase aqueuse à incorporer dans la phase organique.

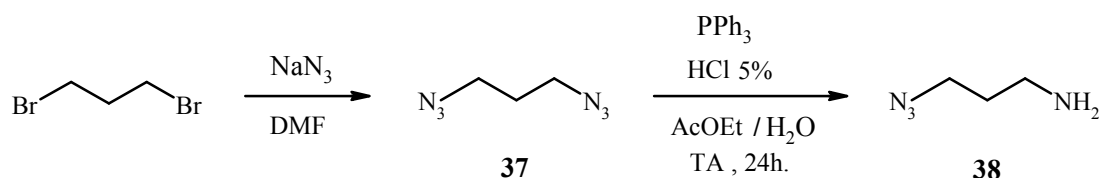


Schéma 49. Synthèse de l'azidoamine.

La monoréduction est démontrée en RMN ¹H par l'apparition d'un singulet relatif aux protons de l'amine vers 1,14 ppm et par le blindage du triplet correspondant aux protons en α de l'amine (de 3,37 ppm à 2,89 ppm). La fonction amine nous permettra de modifier aisément le substituant porté par le cycle triazole que nous voulons installer sur la propargylamine.

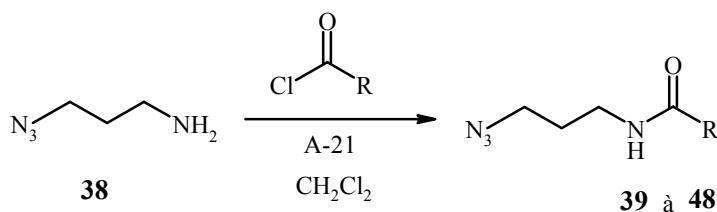


Schéma 50. Introduction de la diversité par acylation.

Ainsi, diverses extensions sont introduites sur le bras **38** par acylation avec différents chlorures d'acides. La synthèse est réalisée dans le dichlorométhane en présence de l'amberlite A-21 qui sert à neutraliser l'acide formé au cours de la réaction. Après purification par chromatographie flash (éluant : Hept / AcOEt), les produits sont obtenus avec des rendements variant entre 45 et 83% (tableau 12). L'acylation est mise en évidence, en RMN ¹H, par la

¹²¹ (a) S. G. Alvarez, M. T. Alvarez, *Synthesis*, **1997**, 413. (b) N. Hooper, L. J. Beeching, J. M. Dyke, A. Morris, J. S. Ogden, A. A. Dias, M. L. Costa, M. T. Barros, M. H. Cabral, A. M. C. Moutinho, *J. Phys. Chem. A.*, **2002**, *106*, 9968. (c) A. J. Scheel, H. Komber, B. I. Voit, *Macromol. Rapid Comm.*, **2004**, *25*, 1175. (d) P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. V. Eycken, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4223.

présence d'un singulet vers 6,3 ppm correspondant au proton amide. En RMN ^{13}C , la fonction amide est vérifiée par la présence du pic du carbonyle vers 165 ppm.

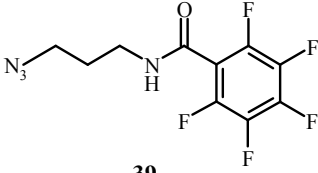
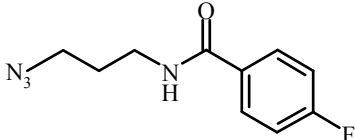
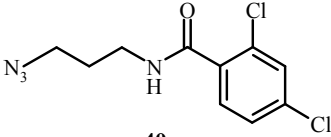
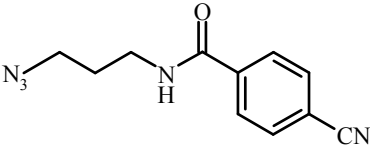
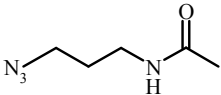
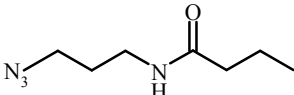
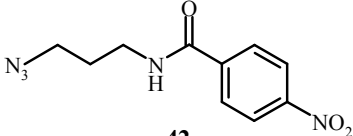
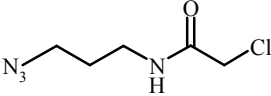
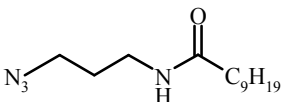
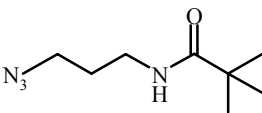
Azotures	Rdt (%)	Azotures	Rdt (%)
 39	55	 44	67
 40	59	 45	45
 41	77	 46	81
 42	60	 47	66
 43	83	 48	71

Tableau 12. Azotures générés après acylation.

II.3.5.2. Cycloaddition de Huisgen

A partir de ces azides, nous avons réalisé la cycloaddition de Huisgen à l'aide du catalyseur A-21-Cu(I). La méthode adoptée consiste à coupler chacune des propargylamines **33** à **36** aux dix azotures présentés au tableau 12. La synthèse a lieu à température ambiante durant 18 heures dans le dichlorométhane anhydre.

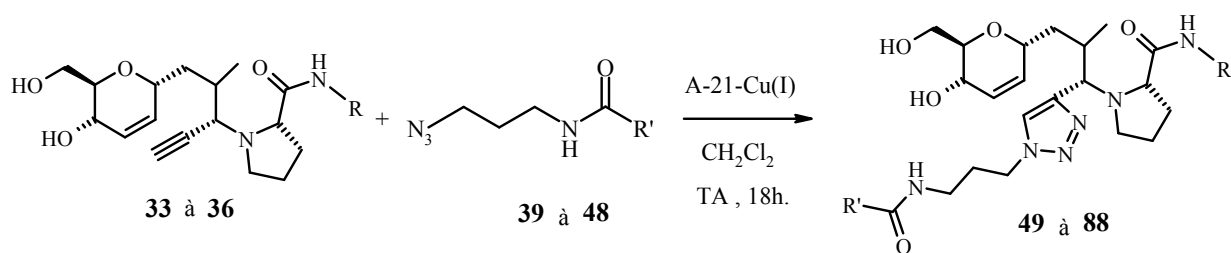


Schéma 51. Cycloaddition de Huisgen pour la diversité moléculaire.

La synthèse s'est déroulée avec succès. Les produits sont récupérés par simple filtration et concentration. Vu la complexité des châssis moléculaires obtenus, l'étude structurale par RMN a été portée sur le modèle le plus simple : le produit **69** où le groupement R est un allyle et R' est un méthyle.

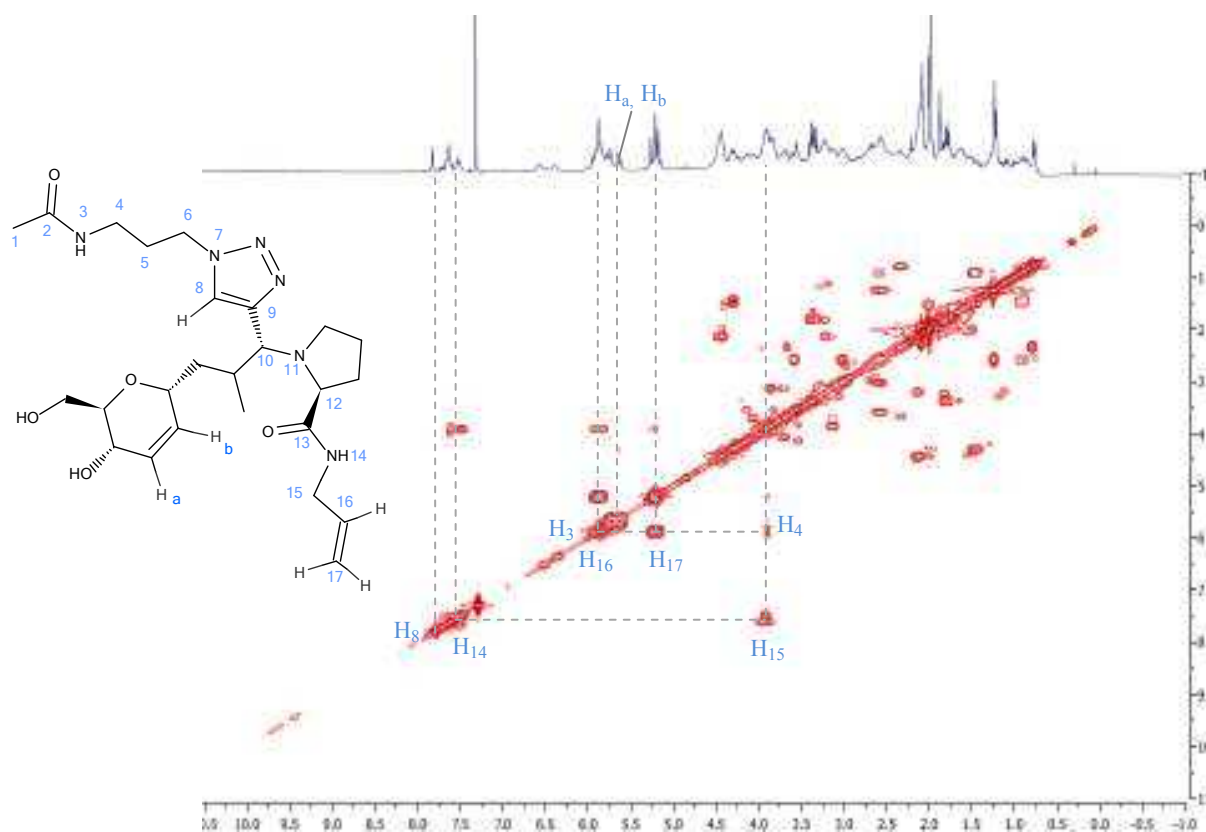


Fig. 32. Spectre COSY du produit **69**.

On note la présence du proton du triazole H-8 et celui de l'amide H-14 vers 7,6 ppm. On voit bien le couplage entre ce dernier et les protons H-15 à 3,7 ppm. L'autre proton amide H-3 sort à 5,9 ppm, dans le même massif que les protons oléfiniques H-16, H_a et H_b. Il couple avec les protons H-4 qui résonnent vers 3,7 ppm, dans la même zone que les protons H-15. Nous

avons choisi un deuxième exemple de spectre COSY afin de voir mieux ce couplage. Il s'agit du produit **49**, issu du couplage entre le composé **33** et l'azoture **41**. On voit bien que le proton amide H-3 qui résonne à 5,9 ppm couple avec les protons H-4 à 3,3 ppm. Les proton H-8 et H-14 quant à eux, ils sortent vers 7,7 ppm.

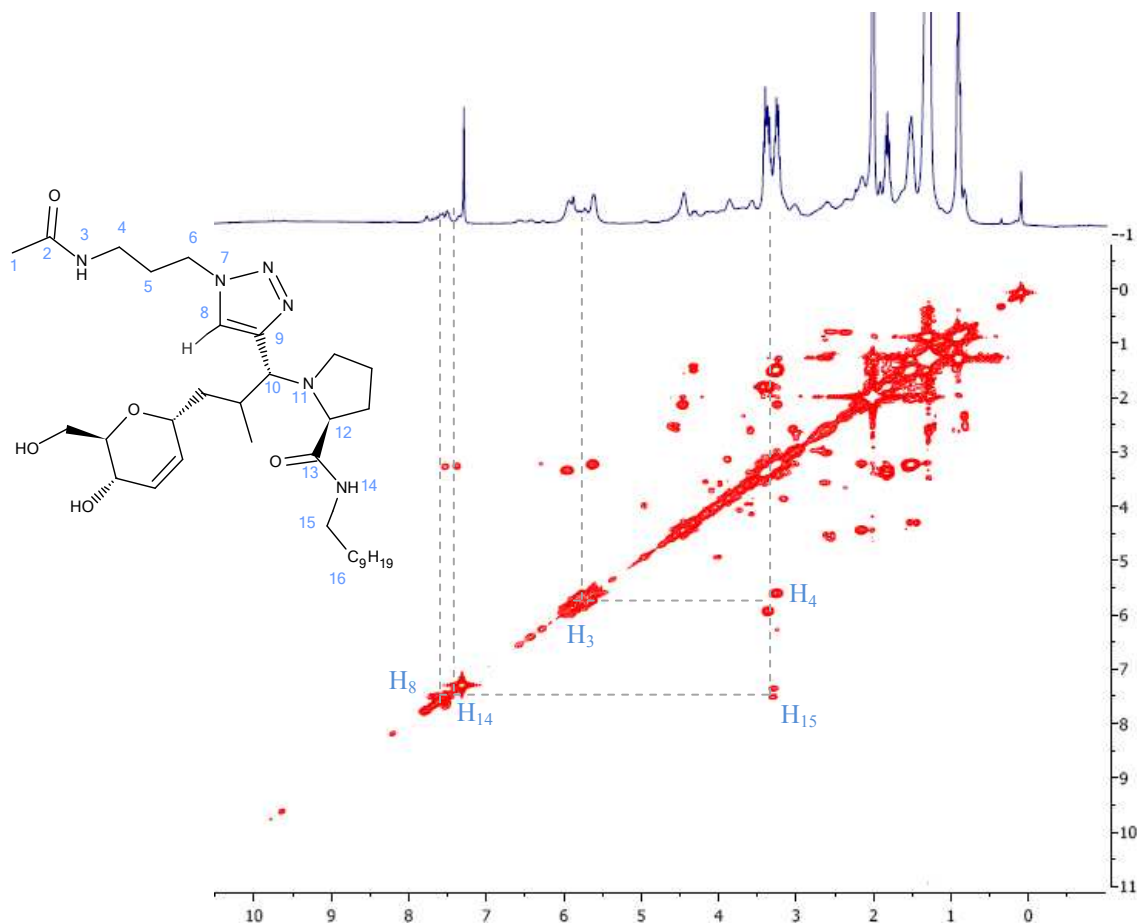


Fig. 33. Spectre COSY du composé **49**.

Nous avons aussi eu recours à la LC-MS pour la caractérisation des produits. La synthèse s'est déroulée avec succès. Une banque de 40 triazoles structuellement diversifiés a été élaborée. Les résultats sont récapitulés dans les tableaux 13, 14, 15 et 16.

Produits issus de la cycloaddition de Huisgen

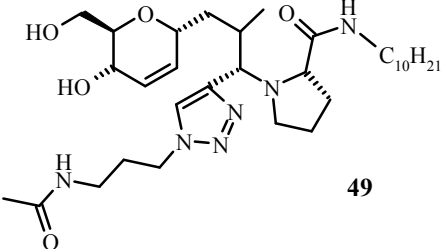
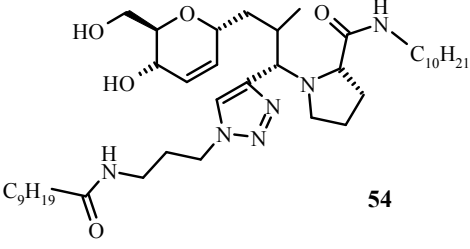
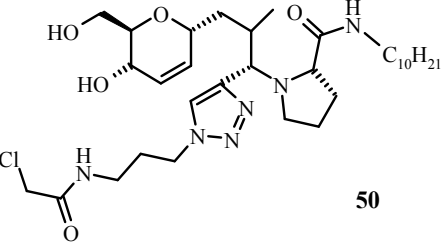
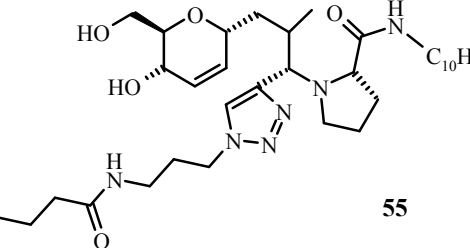
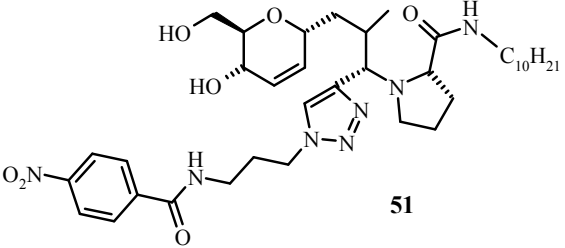
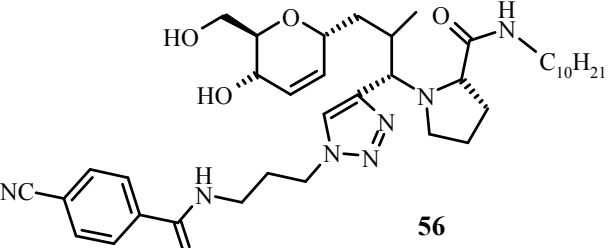
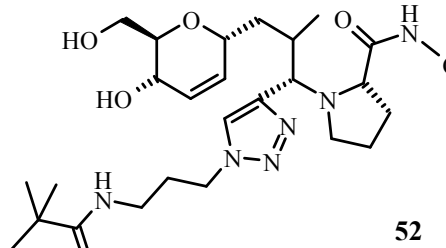
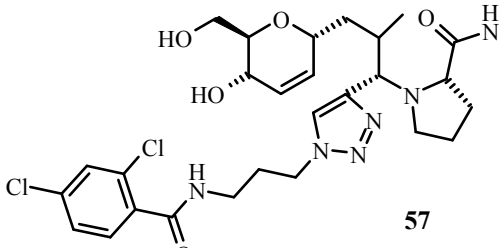
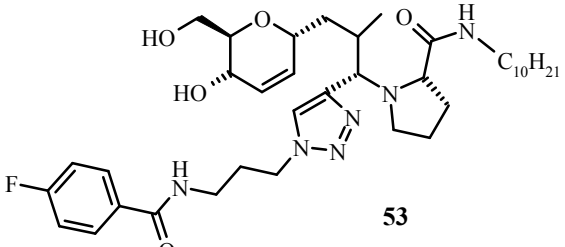
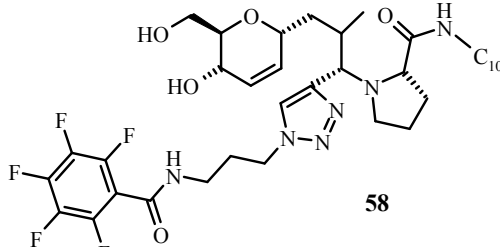
 49	100%	 54	94%
 50	100%	 55	100%
 51	98%	 56	100%
 52	97%	 57	85%
 53	98%	 58	96%

Tableau 13. Triazoles au départ de la propargylamine 33.

Produits issus de la cycloaddition de Huisgen

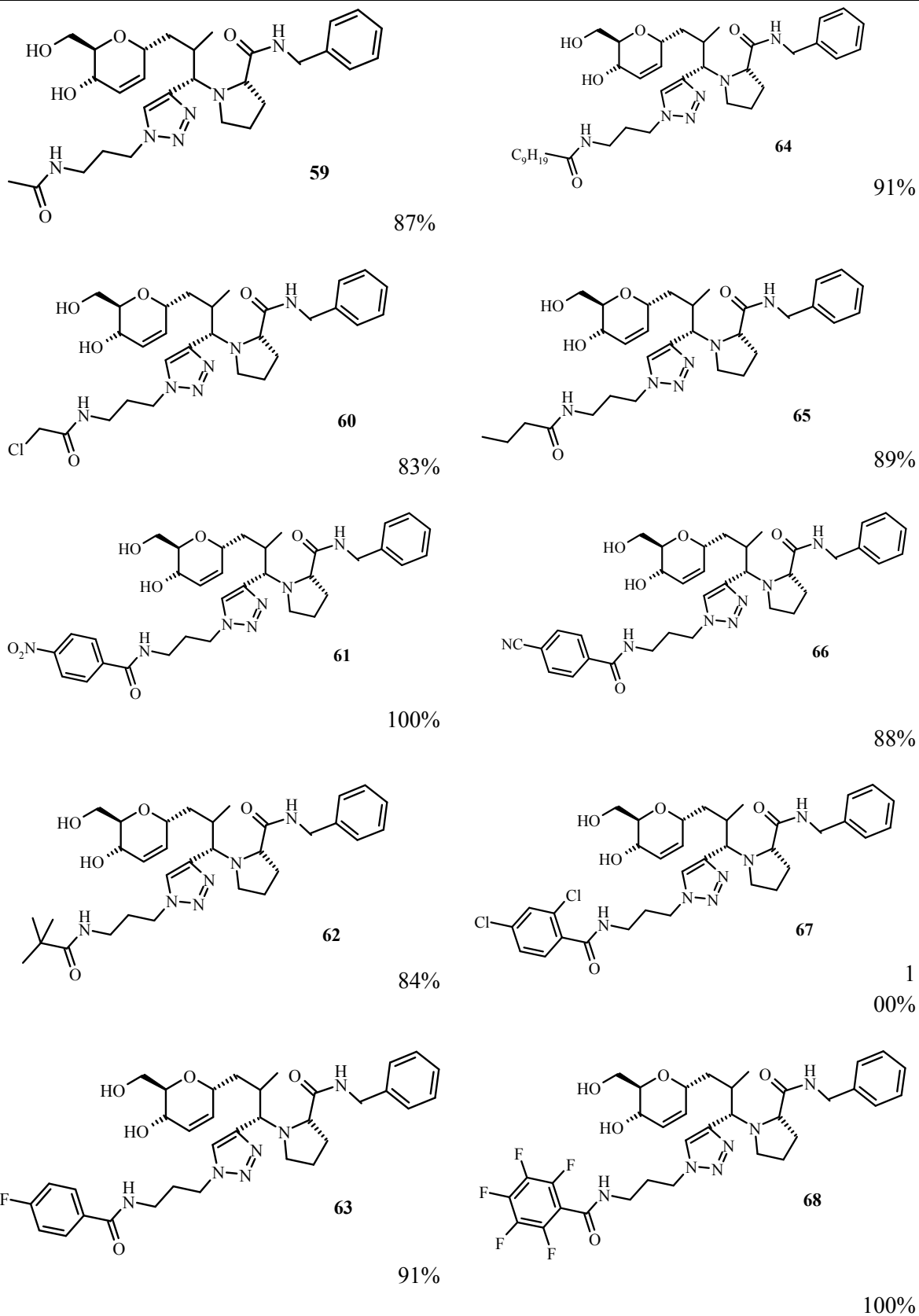


Tableau 14. Triazoles au départ de la propargylamine **34**.

Produits issus de la cycloaddition de Huisgen

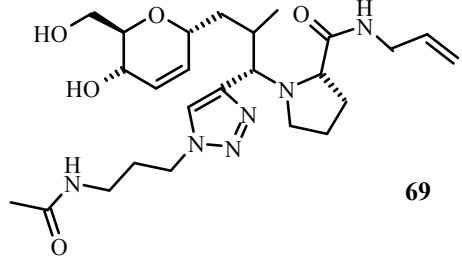
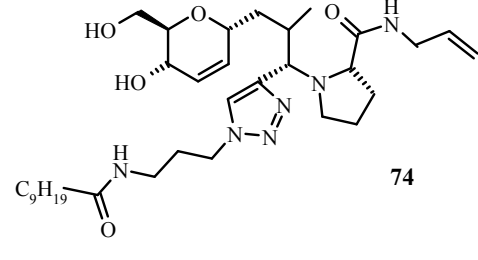
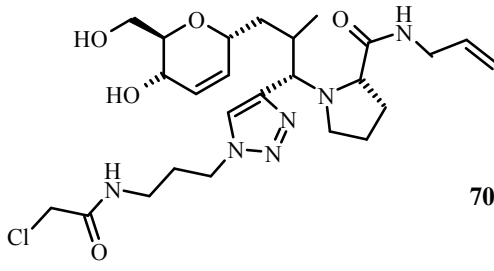
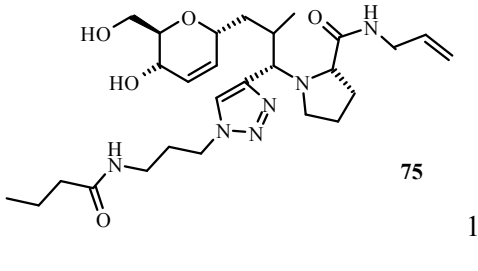
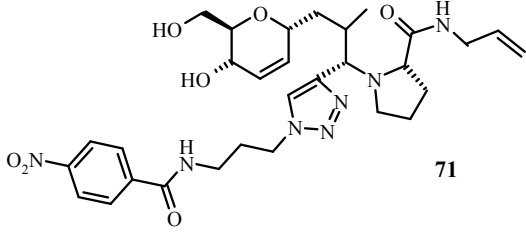
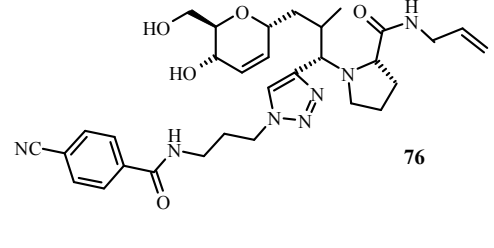
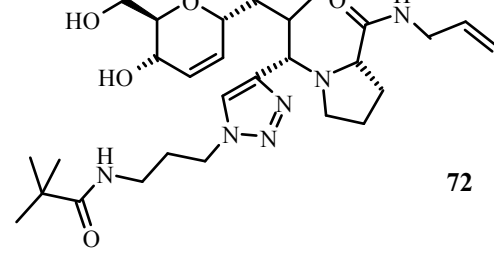
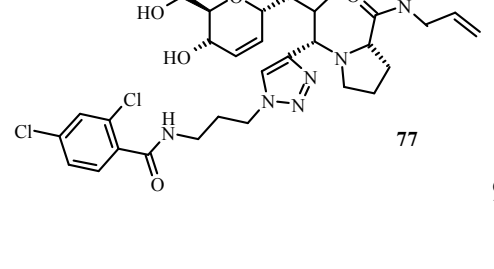
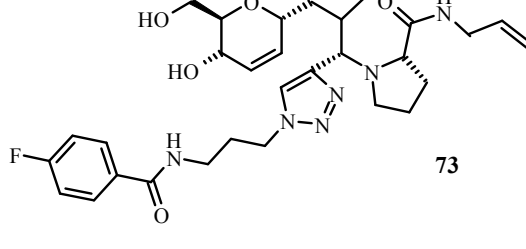
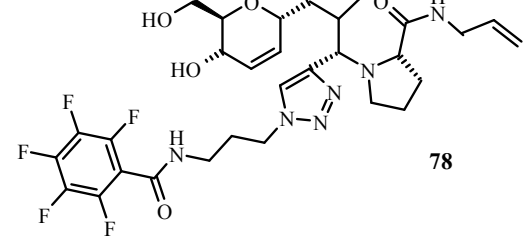
	69	100%
	74	100%
	70	93%
	75	100%
	71	98%
	76	97%
	72	100%
	77	98%
	73	95%
	78	95%

Tableau 15. Triazoles au départ de la propargylamine 35.

Produits issus de la cycloaddition de Huisgen

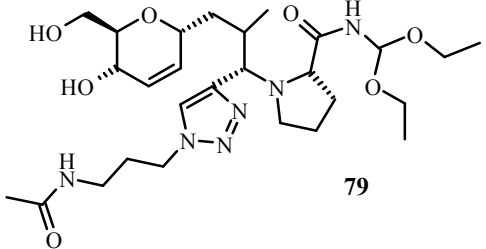
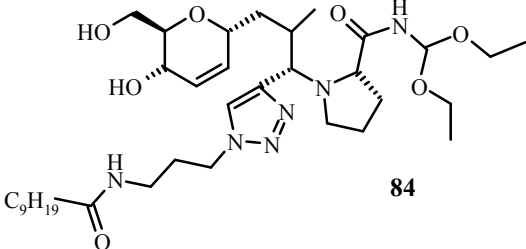
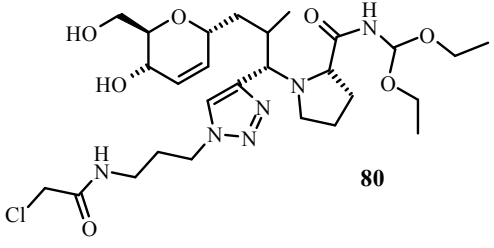
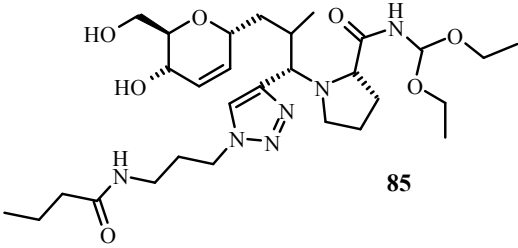
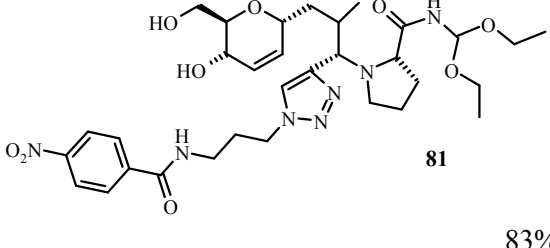
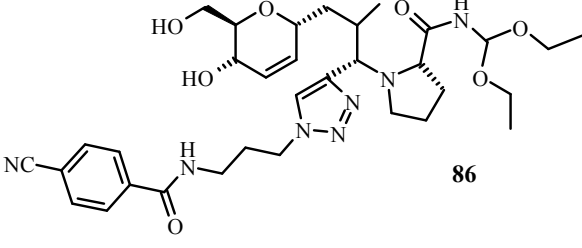
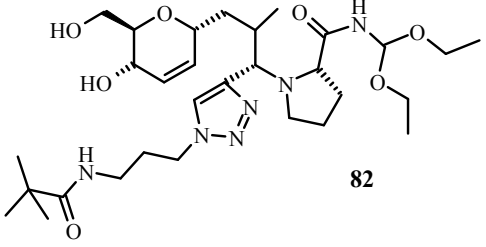
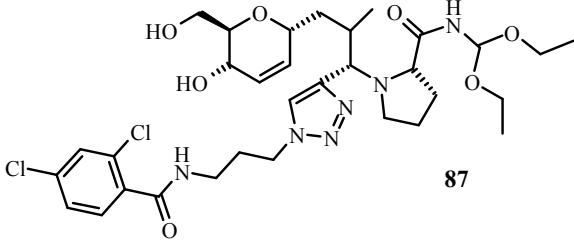
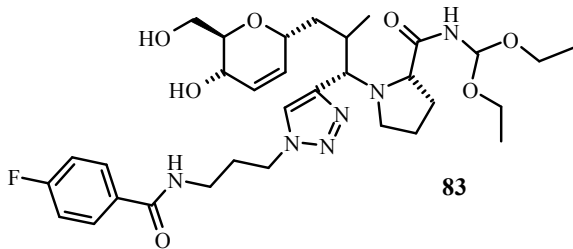
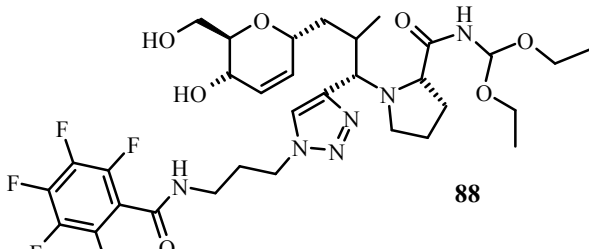
	79	
	84	88%
		87%
	80	88%
	85	84%
	81	83%
	86	83%
	82	81%
	87	87%
	83	82%
	88	85%

Tableau 16. Triazoles au départ de la propargylamine 36

***III. Utilisation des
propargylamines pour la
préparation de nouveaux
agents d'imagerie***

Outre la conception et la synthèse de molécules et l'évaluation de leurs activités biologiques notre laboratoire s'intéresse également au développement de nouveaux agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou pour la scintigraphie. Ces agents qui comportent des groupes destinés à complexer les lanthanides pourraient être aussi utilisés pour d'autres procédés d'imagerie comme la scintigraphie.

Dans cette optique, nous avons envisagé de développer de nouvelles sondes contenant d'une part un groupe complexant les lanthanides nécessaires pour l'IRM et d'autre part une fonction permettant le couplage avec un ligand des protéines extracellulaires spécifiques des cellules cancéreuses tel que l'endogline, les intégrines (sondes ciblées). Cette deuxième fonction serait aussi mise à profit pour préparer des sondes bimodales par couplage des outils d'imagerie (complexe de gadolinium) avec des chromophores azidés permettant de travailler dans le visible ou dans le proche infrarouge. Par ailleurs, l'utilisation du C-glycoside permettrait de moduler les propriétés physico-chimiques de la molécule. Le diol non protégé conduirait à des sondes hydrophiles tandis que la protection par de longues chaînes alkyles donnerait des sondes lipophiles.

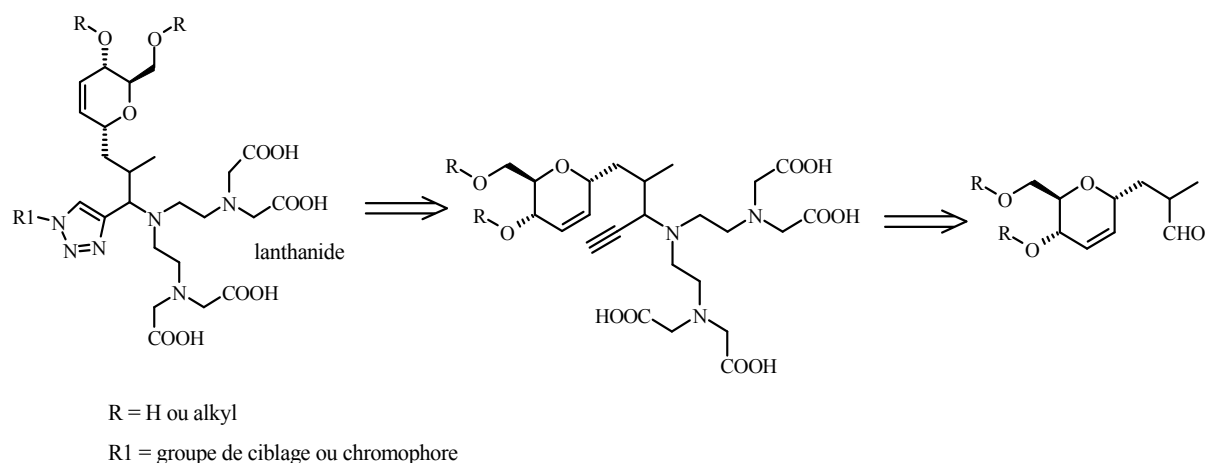


Schéma 52. Rétrosynthèse de sondes bimodales au départ de C-glucosides.

III.1. Généralités sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

III.1.1. Principe

L'IRM est une technique de diagnostic médical puissante qui fournit des images tridimensionnelles et en coupe de grande précision anatomique. Elle est basée sur l'observation de la résonance magnétique nucléaire des protons de l'eau contenus dans l'organisme.¹²² En effet,

¹²² D. Stark, W. Bradley, *Magnetic Resonance Imaging*, 2nd ed., Vol. 1, Chapter 5, Mosby Year Book, St. Louis,

l'intensité du signal recueillie pour un élément de volume (voxel) dépend de la concentration de l'eau à cet endroit et on obtient ainsi une image tridimensionnelle de la répartition de l'eau dans le corps d'un patient. Selon la méthode utilisée, le contraste entre deux voxels peut être augmenté si les temps de relaxation des spins nucléaires diffèrent dans les deux zones. Il est donc possible d'observer des altérations des tissus (telles que des tumeurs) grâce aux différences de densité et de relaxation de l'eau.

III.1.2. Agents de contraste

En IRM, l'intensité du signal est souvent insuffisante pour permettre d'observer une différence convenable entre les parties saines et celles affectées de l'organisme. Il faut alors augmenter le contraste, soit en augmentant le temps de l'examen pour permettre de prendre plus d'acquisitions, soit en utilisant un agent de contraste.

Les agents de contraste ont pour caractéristique d'influencer le signal IRM en augmentant la vitesse de relaxation magnétique des protons. Un exemple est présenté ci-après de clichés IRM de la tête d'un patient indiquant la différence entre une IRM sans agent de contraste (clichés à gauche) et une autre avec agent de contraste (clichés à droite). Nous voyons clairement après injection d'un agent de contraste la présence d'une tache claire à la base de l'hémisphère gauche du cerveau, correspondant à une tumeur.

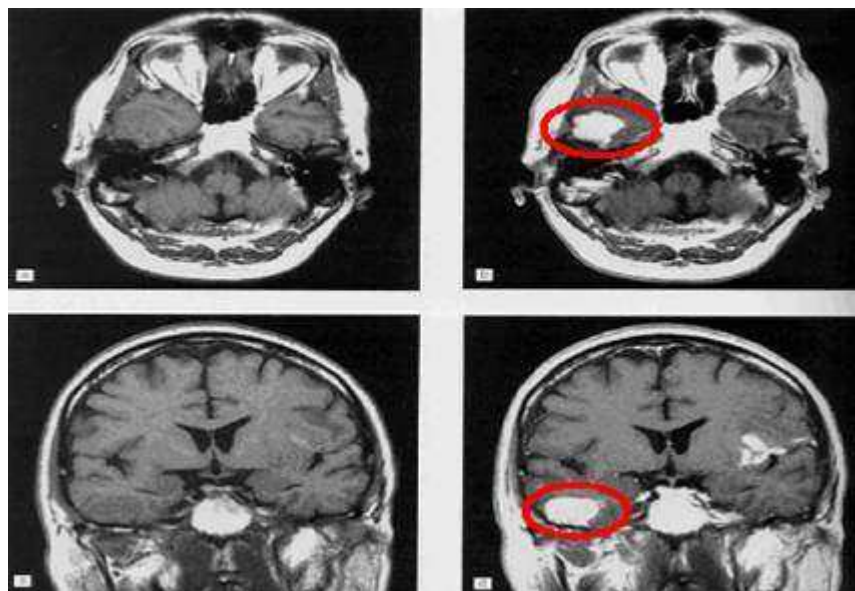


Fig. 34. Comparaison entre des clichés IRM sans (à gauche) et avec agent de contraste (à droite).

Actuellement les agents de contraste utilisés sont soit paramagnétiques soit super paramagnétiques. Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux agents d'imagerie paramagnétiques. Leur principe consiste à utiliser des atomes au moment magnétique électronique très élevé car, porteurs de nombreux électrons non appariés (ils diffèrent ainsi de la plupart des atomes de l'organisme qui sont diamagnétiques, ces produits agissent par un mécanisme d'interaction dipolaire avec le moment magnétique nucléaire des protons qui est à la base du signal IRM (Figure 35). Ces atomes, utilisés sous forme ionique, appartiennent à la classe des métaux de transition (Fer) ou des lanthanides (Gadolinium).

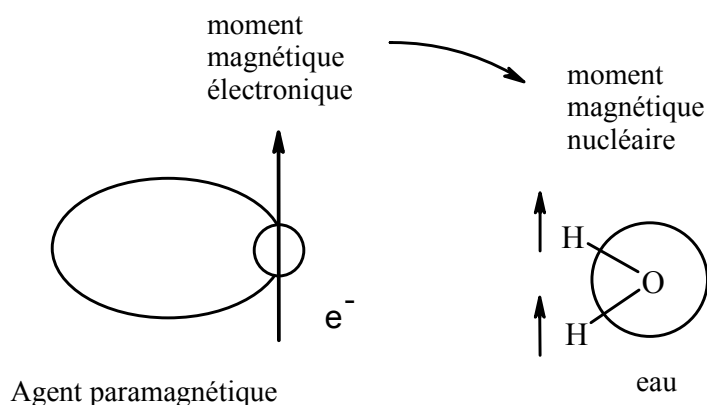


Fig. 35. Interaction dipolaire entre les moments magnétiques électronique et nucléaire.

Le produit de contraste le plus utilisé en IRM est à base de l'ion Gadolinium (III) dont l'efficacité sur le signal est la plus élevée. À l'état pur, le gadolinium, élément blanc argenté au lustre métallique, ressemble à l'acier. Choisi pour son fort effet paramagnétique (10,8 magnétons de Bohr), le gadolinium existe sous forme de plusieurs isotopes stables, le plus abondant ayant la masse 158. Or sous forme libre, l'ion Gd^{3+} est toxique. La solution consiste alors à chélater ce métal pour former des complexes non toxiques et stables dans l'organisme. Les polyaminocarboxylates de gadolinium (III) se sont révélés comme les ligands les plus appropriés.¹²³ Ci-après quelques complexes utilisés actuellement dans le domaine médical :

- $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2+}$ ou Gadopentétate de diméglumine (Magnevist[®], Schering[®])
- $[Gd(DTPA-BMA)(H_2O)]$ (Omniscan[®], Nycomed Amersham[®])
- $[Gd(DOTA)(H_2O)]^-$ ou Gadotérate de méglumine (Dotarem[®], Guerbet[®])

¹²³ (a) H. U. Kauczor, X. J. Chen, E. J. R. Van Beek, W. G. Schreiber, *Eur. Respir. J.*, **2001**, 17, 1008. (b) G. A. Johnson, G. P. Cofer, B. Fubara, S. L. Gewalt, L. W. Hedlund, R. R. Maronpot, *J. Magn. Reson. Imaging*, **2002**, 16, 423.

- $[\text{Gd}(\text{HP-D03A})(\text{H}_2\text{O})]$ ou Gadotéridol (Prohance[®], Squibb[®])

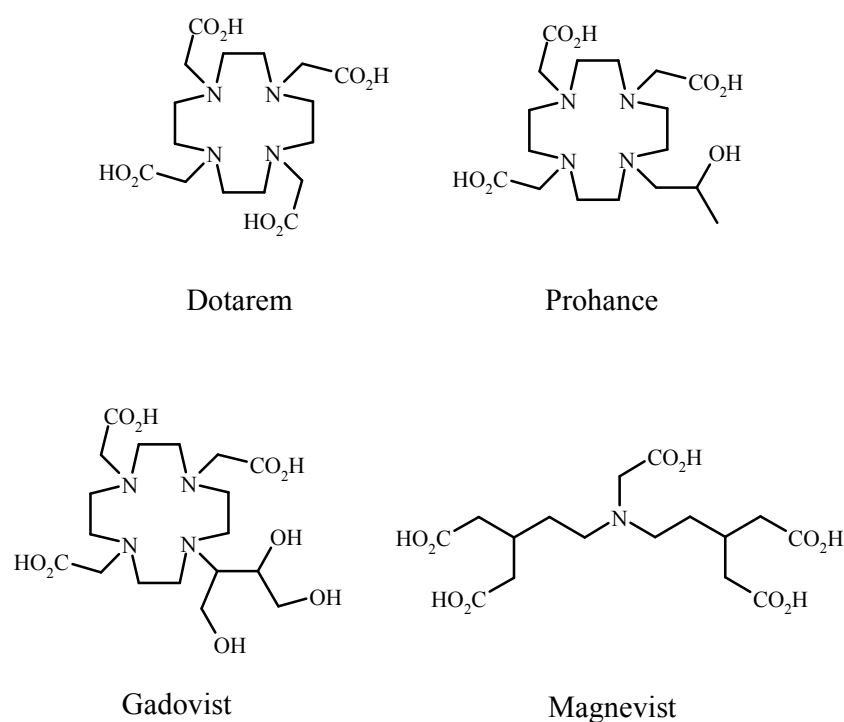


Fig. 36. Complexes de gadolinium commercialisés.

Les premiers développements en IRM datent des années 1973. Les premières images chez l'homme ont été réalisées en 1979. Aujourd'hui, l'IRM est devenue une technique majeure de l'imagerie médicale moderne.¹²⁴ Potentiellement, elle est appelée encore à des développements importants.

III.2. Réaction A³ pour la synthèse de sondes bimodales

La formulation de la structure visée est basée sur une réaction de couplage A³ entre l'aldo-C-glycoside **5**, la diéthanolaamine et le TMS acétylène (schéma 53).

¹²⁴ (a) C. Bremer, T. Allkemper, J. Menzel, U. Sulkowski, E. Rummeny, P. Reimer, *J. Magn. Reson. Imaging*, **1998**, 8, 235. (b) J. S. Lewin, C. F. Connel, J. L. Duerk, *J. Magn. Reson. Imaging*, **1998**, 8, 40. (c) W. Hirsch, I. Sorge, A. Schluter, G. Eichler, R. Wenkel, *Magn. Reson. Imaging*, **2005**, 23, 991. (d) C. Lavini, J. C. Verhoeff, *Magn. Reson. Imaging*, **2010**, 28, 1420.

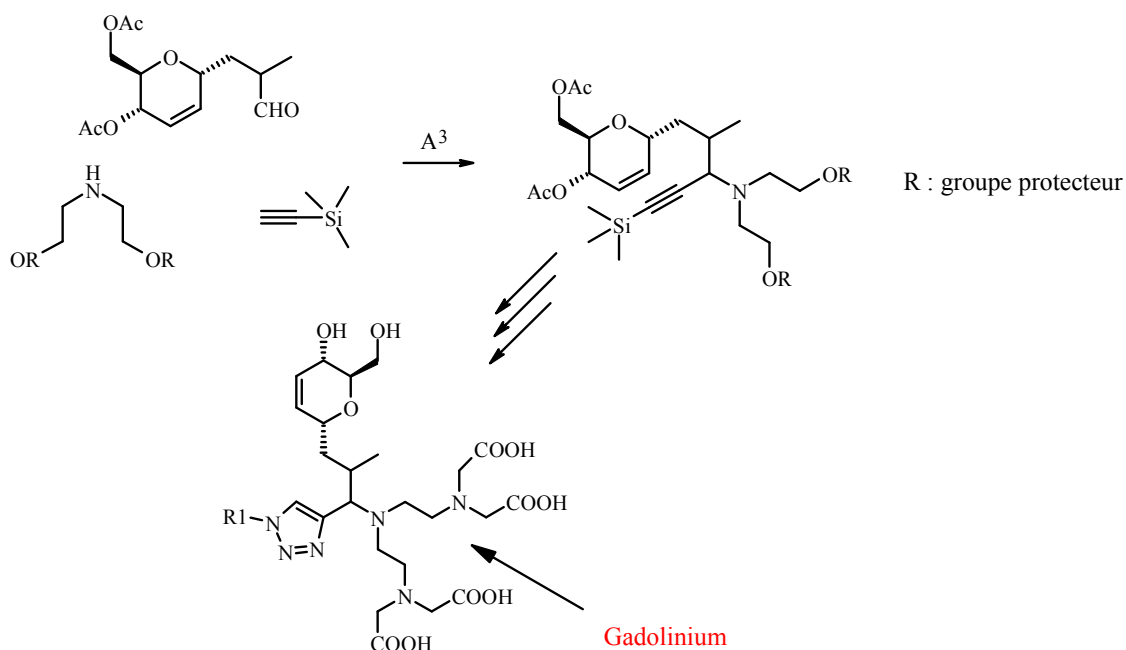


Schéma 53. Propargylamines comme sonde bimodale pour l'IRM.

- Etape 1 : Silylation de la diéthanolamine

Tout d'abord les fonctions alcools de la diéthanolamine sont protégées à l'aide du chlorure de hexyldiméthylsilyl en présence d'imidazole (schéma 54). Au bout de 12 heures, le produit est obtenu avec un rendement quantitatif.

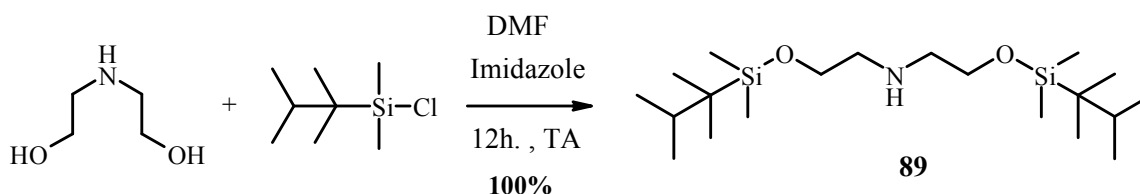
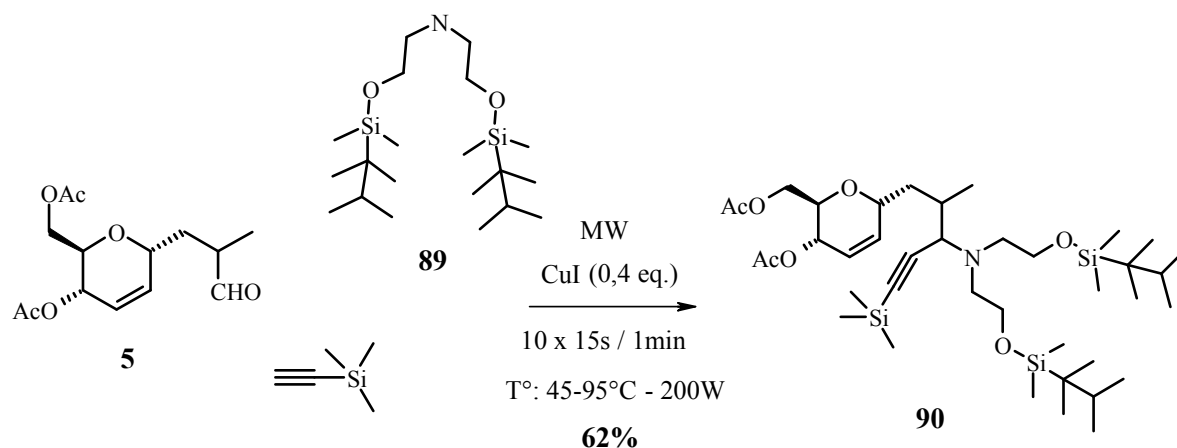


Schéma 54. Protection des alcools par des silyl éthers.

- Etape 2 : Couplage A³

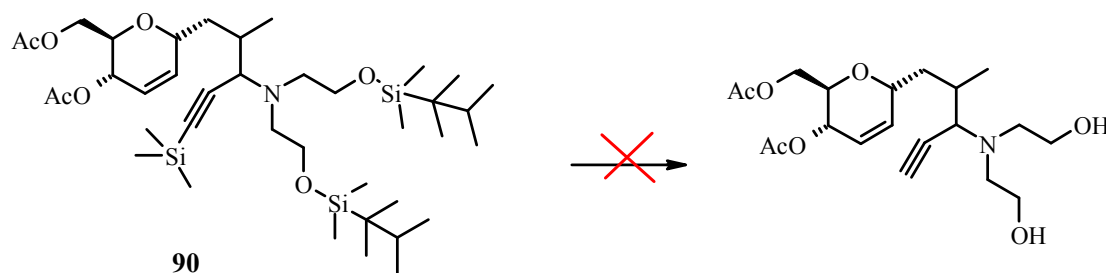
Par la suite nous avons procédé au couplage A³ entre le C-glycoside **5**, l'amine **89** et le TMS acétylène, selon le même mode opératoire décrit précédemment. La propargylamine correspondante est obtenue avec un rendement de 62% après purification par chromatographie flash.



- Etape 3 : déprotection

A ce niveau plusieurs méthodes de déprotection ont été tentées :

- La propargylamine est traitée par un excès de TBAF dans du THF mais seulement le TMS est clivé.
- Faute d'acide fluorhydrique, la propargylamine est traitée par de l'acide chlorhydrique 1N durant 3 jours, dans ce cas on assiste au départ des acétates et du TMS.
- Des conditions opératoires plus rigoureuses permettraient peut être d'obtenir le produit désiré ; nous avons alors tenté de déprotéger la molécule **90** avec un excès d'une solution de HCl 1N sous irradiation micro-ondes durant 30 minutes, la température étant de 60°C mais le tétrahydrodiméthylsilyl est toujours présent. Une élévation de la température du milieu réactionnel jusqu'à 100°C a entraîné la dégradation de la propargylamine.



Nous avons alors tenté d'utiliser d'autres alkylsilanes moins volumineux. L'idée est de pouvoir ensuite cliver spécifiquement les silylés par du TBAF tout en gardant les acétates.

- Tout d'abord la diéthanolaamine est traitée avec du TBDMSCl en présence de NaH (tableau 17 ; entrée 1) puis le produit est condensé avec l'aldéhyde **5** et le TMS acétylène sous la catalyse de CuI mais l'analyse du milieu réactionnel par CCM démontre la présence majoritaire des réactifs de départ par rapport au produit escompté. L'influence de la température, de la durée de réaction ainsi que la puissance d'irradiation ont été étudiées. Par ailleurs, le produit est isolé avec seulement un rendement de 3%.
- Par la suite les alcools de la diéthanolaamine sont protégés par du TMS, mais encore une fois les résultats de la 3-composants sont décevants. En effet, le TMS est très instable, les alcools sont déprotégés et on assiste à la formation majoritaire du composé cyclique **18** (tableau 17 ; entrée 2).

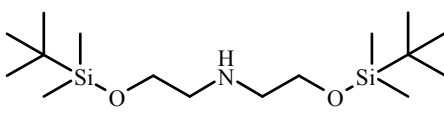
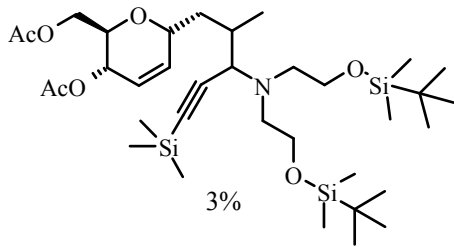
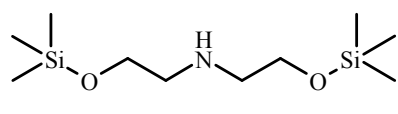
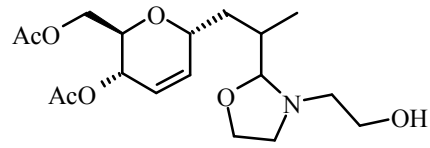
Entrée	Silylation	Couplage A ³
1	 72% 91	 3% 18
2	 96% 92	 18

Tableau 17. Résultat de la tentative de la 3-CR.

N'ayant pas réussi à augmenter le rendement dans les conditions optimisées, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse comportant quatre étapes : cette fois-ci la diéthanolaamine est protégée par un boc, puis les alcools sont mésylés. Delà, deux possibilités sont envisagées (schéma 57).

1. L'amine est engagée dans la 3-composants avec le C-glycoside **5** et le TMS acétylène. La propargylamine formée, portant deux mésylates, serait traitée avec de l'imino-di-*tert*-butylacétate d'éthyle.

2. La substitution des mésylates par l'imino-di-*tert*-butylacétate d'éthyle précède l'étape de la 3-composants.

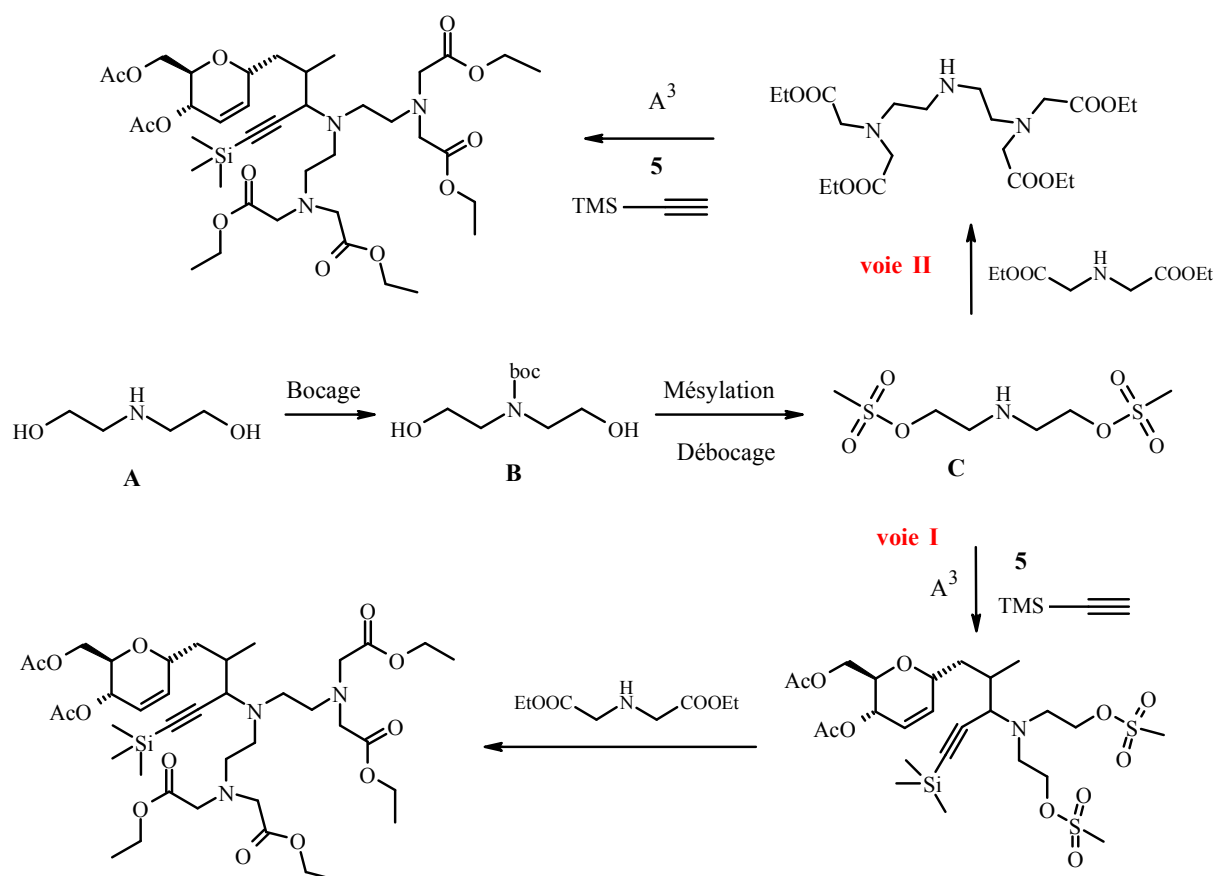


Schéma 57. Deuxième tentative de synthèse de propargylamine pour l'IRM.

La synthèse a commencé par la protection de l'azote de la diéthanolamine par un groupe Boc en utilisant du dicarbonate de di-tert-butyle dans l'éthanol. Puis l'amine protégée **93** a été traitée avec du chlorure de mésyle en présence de la triéthylamine pour conduire au composé **94** avec un rendement quantitatif (figure 37). Cependant, le couplage A^3 sous irradiations micro-ondes s'est révélé inexploitable. En effet, les mésylates, trop polaires, entraînent une augmentation trop rapide de la température jusqu'à 120°C, même à faible puissance d'irradiation ($P = 100W$) et le milieu réactionnel est brûlé. La première possibilité éliminée, nous avons décidé d'exploiter la seconde voie de synthèse (schéma 57 ; voie II). Elle consiste à préparer le complexe du gadolinium puis à l'engager dans le couplage A^3 . Dans ce cas, l'amine **94** traitée par deux équivalents d'iminodiacétate d'éthyle conduit à la substitution d'un seul mésylate. L'ajout d'un excès d'iminodiacétate d'éthyle et l'augmentation du temps de réaction n'ont pas permis la deuxième substitution. Cet échec pourrait être attribué à l'encombrement de l'intermédiaire réactionnel.

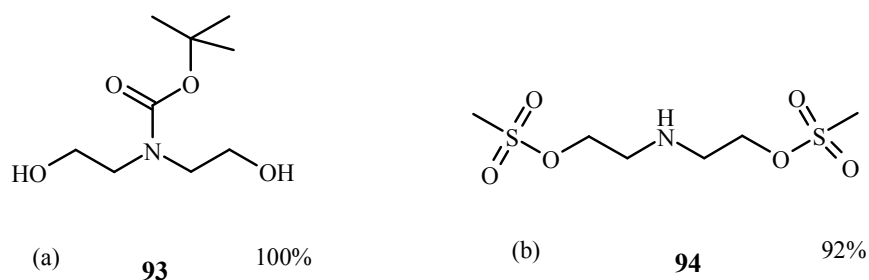


Fig. 37. (a) Protection de l'amine. (b) Mésylation des alcools.

Bien que cette voie soit particulièrement économe en nombre d'étapes, elle n'a cependant pas abouti aux résultats escomptés et une dernière voie a donc été envisagée en s'inspirant des travaux d'Arano et ses collaborateurs.¹²⁵ Cette fois-ci, la 3-composants, étape clef dans cette synthèse à cinq étapes, serait réalisée sur la diéthylène amine protégée par des trifluoroacétates sur les amines primaires. La partie complexante de gadolinium serait générée par l'addition du bromoacétate d'éthyle en milieu basique suivie d'une étape de déprotection des amines permettant ainsi une deuxième addition du bromoacétate d'éthyle (schéma 58).

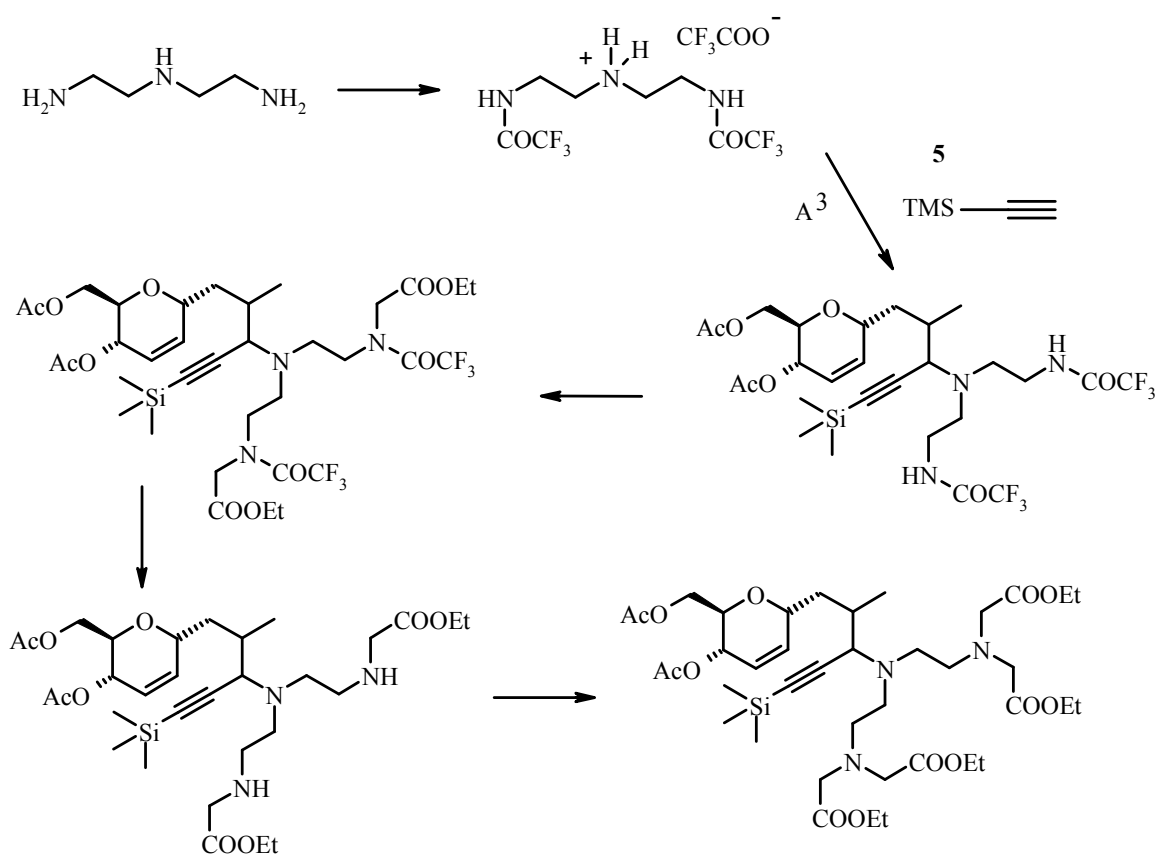


Schéma 58. Troisième tentative de synthèse.

¹²⁵ Y. Arano, T. Uezono, H. Akizawa, M. Ono, K. Wakisaka, M. Nakayama, H. Sakahara, J. Konishi, A. Yokoyama, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3451.

- Etape 1 : Trifluoroacétylation des amines

Les trifluoroacétates ont largement été utilisés comme des groupements protecteurs des amines en synthèse organique. La trifluoroacétylation est réalisée par l'action d'un excès de trifluoroacétate d'éthyle sur la diéthylène amine dans un mélange acétonitrile/eau, à température ambiante. Au bout de 3 heures la trifluoroacétylation est complète et le produit **95** est isolé avec un rendement de 85%. Ces conditions opératoires permettent la protection sélective des amines primaires.

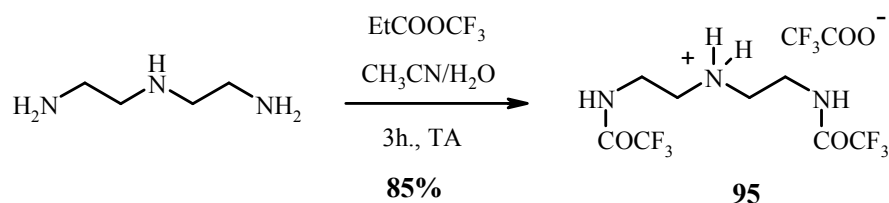


Schéma 59. Trifluoroacétylation de la diéthylène amine.

- Etape 2 : Couplage A³

L'amine **95** est ensuite engagée dans un couplage A³ avec l'aldo-C-glycoside **5** et le TMS acétylène. Comme dans le cas des mésylates, les trifluoroacétates sont très réactifs et entraînent l'augmentation rapide de la température et la dégradation des produits de synthèse. Cette 3-composants a alors été transposée sur paillasse.

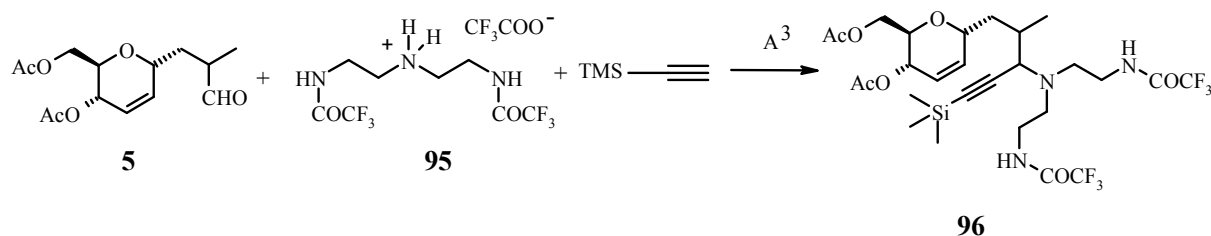


Schéma 60. Réaction A³ dans le cas de la diéthylène amine protégée.

L'ajout d'une base, pour déprotoner la diéthylène diamine, s'avère nécessaire au bon déroulement de la 3-composants. L'augmentation du temps de réaction au delà de deux jours n'affecte pas le rendement de la propargylamine **96** qui est de 21% après purification sur une colonne en phase inverse (éluant : acétonitrile / eau). Les essais et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant.

Amine 95 (eq.)	Alcyne (eq.)	CuI (eq.)	Conditions	Résultat
1,1	1,2	1	48h. , TA	-
1,1	1,2	2	48h. , TA, CH ₂ Cl ₂	-
1,5	1,2	3	48h., 50°C, CH ₂ Cl ₂	-
1,2	1,2	3	Isopropylamine (1 eq.), 48h., TA, CH ₂ Cl ₂	96 : 8%
1,2	2	2	Isopropylamine (1 eq.), 48h., TA	96 : 21%
1,2	2	1,5	Isopropylamine (1 eq.), 48h., TA	96 : 17%

Tableau 18. Résultats de l'optimisation de la 3-CR.

- Etape 3 : Alkylation des amines

Par la suite, le composé **97** a été préparé par une réaction de substitution entre la molécule **96** et le bromoacétate d'éthyle. La réaction s'effectue dans des conditions douces.

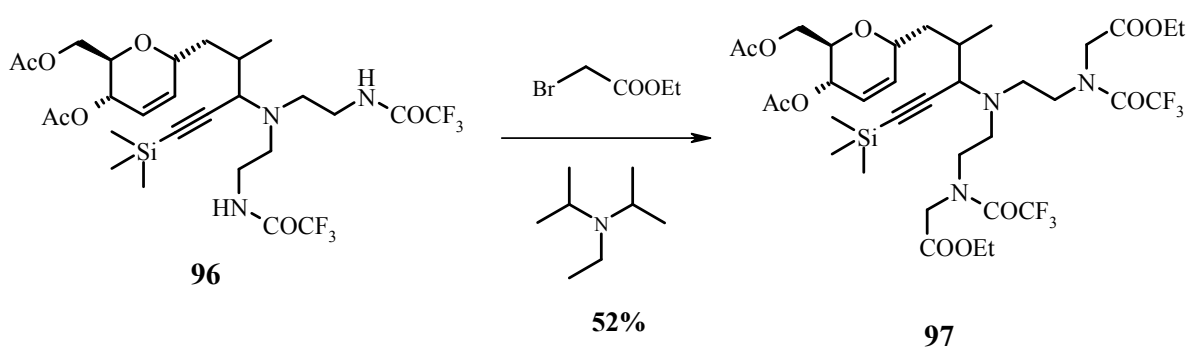


Schéma 61. Préparation de la partie complexante du gadolinium.

- Etape 4 : Clivage des trifluoroacétates

L'étape suivante consiste en une coupure des trifluoroacétates afin de pouvoir additionner le bromoacétate d'éthyle. Pour cela le composé **97** est traité par du K_2CO_3 dans le méthanol. Cependant nous n'avons pas réussi à cliver sélectivement les trifluoroacétates. Les conditions opératoires entraînent l'hydrolyse des acétates en alcools.

D'autres tentatives de ont été réalisées par notre équipe dans le but d'éviter le clivage simultané des acétates et des trifluoroacétates, mais les résultats se sont avérés décevants. Encore une fois cette voie de synthèse a été exclue et d'autres procédés synthétiques sont en cours de réalisation par notre équipe.

***IV. Synthèse par la réaction
A3M une nouvelle réaction
domino***

Les composés cycliques sont présents dans la majorité des composés biologiquement actifs. Les sucres, par leur chiralité et leur diversité moléculaire constituent d'excellents précurseurs pour la préparation de bicycles hétérocycliques rigides. Ce concept répond à un double intérêt :

- D'une part, trouver des méthodes efficaces pour générer de tels composés constitue un challenge pour les chimistes.
- D'autre part ces structures originales sont des candidats intéressants pour la recherche de composés d'intérêt biologique.¹²⁶

En étudiant la structure des composés obtenus par la réaction à trois composants, nous avons envisagé un nouveau procédé susceptible de conduire, en une seule étape, à des composés bicycliques de type pyridino pyranne. En effet, si l'on oxyde l'alcool allylique présent sur le cycle pyranne on introduit un accepteur de Michael permettant de fermer le cycle par une réaction intra moléculaire entre la propargylamine et la double liaison activée.

Dans ce chapitre, nous préciserons d'abord l'intérêt des systèmes hétérocycliques préparés à partir de sucre dans la recherche de composés biologiquement actifs. Nous aborderons aussi la réaction de Michael en synthèse organique et en particulier dans les réactions dominos. Par la suite nous exposerons notre nouvelle approche synthétique, les travaux entrepris pour l'optimisation de cette voie de synthèse ainsi que les résultats obtenus.

IV.1. Systèmes bicycliques

Les travaux concernant la synthèse de systèmes polycycliques comportant un sucre et un (ou des) autre(s) cycle(s) sont de plus en plus rapportés dans la littérature. L'intérêt de tels composés réside dans l'augmentation de leur rigidité conformationnelle par rapport à un monosaccharide seul. En plus, en terme de création de diversité moléculaire, ce type de systèmes polycycliques possède de multiples fonctionnalités présentes sur la partie sucre et sur la partie hétérocycle.

¹²⁶ (a) L. Cipolla, E. Forni, J. Jeménez-Barbero, F. Nicotra, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3976. (b) F. Peri, R. Bassetti, E. Caneva, L. D. Gioia, B. La Ferla, M. Presta, E. Tanghetti, F. Nicotra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2002**, 1, 638. (c) F. Peri, C. Airoidi, S. Colombo, E. Martegani, A. S. V. Neuren, M. Stein, C. Marini, F. Nicotra, *Chem. Bio. Chem.* **2005**, 6, 1839.

La littérature ayant trait à la synthèse et l'étude de composés osidiques bicycliques est très importante : ces systèmes peuvent être générés par cyclisation radicalaire,¹²⁷ par annélation de Robinson,¹²⁸ par aldolisation intra moléculaire,¹²⁹ par cyclisation catalysée à l'aide des métaux,¹³⁰ ou encore par réaction de métathèse.¹³¹ Cette dernière constitue une voie synthétique intéressante pour la préparation de composés bicycliques osidiques avec de bons rendements.¹³²

Quelques exemples de systèmes bicycliques osidiques à activité biologique sont décrits à la figure 38. Nativi et ses collaborateurs ont synthétisé les deux premiers exemples d'analogues osidiques d'inhibiteurs de métalloprotéinases (MMP12) (bicycles I et II) via une cyclisation de Diels-Alder sur des glycals.¹³³ Les composés III et IV sont des analogues d'inhibiteurs de protéines Ras.¹³⁴ Ils ont révélé une activité *in vivo* et *in vitro* tout à fait intéressante.^{126c} Les fonctions phényle et hydroxyamino sont orientées dans différentes directions en fonction de la configuration en C-1 du bicycle.

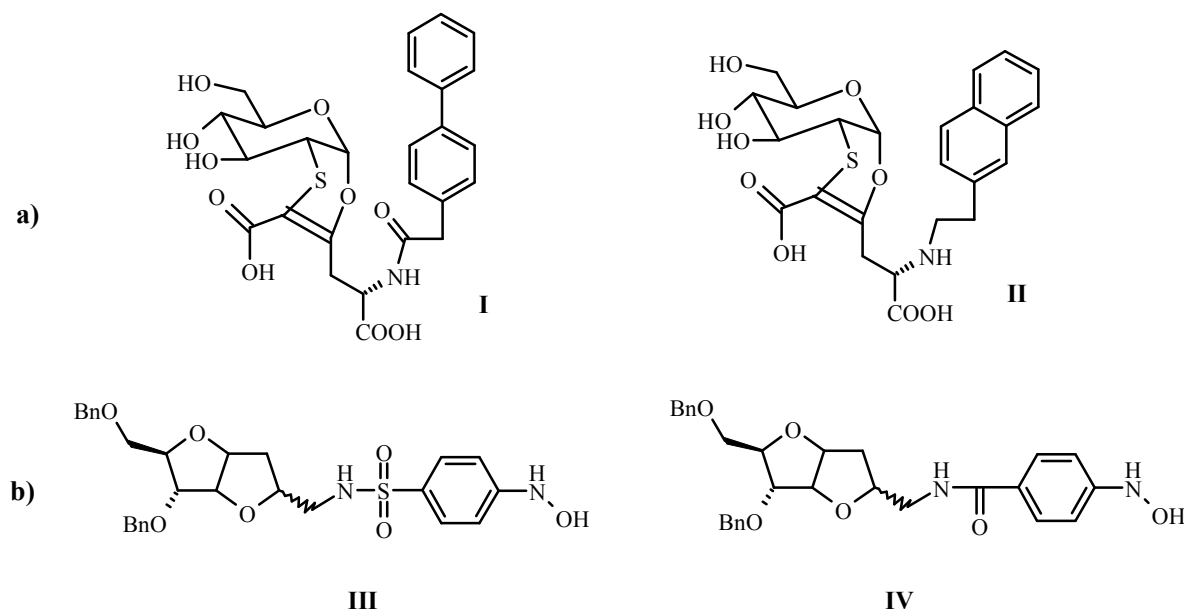


Fig. 38. (a) inhibiteurs de métalloprotéinases. (b) Inhibiteurs de protéines Ras.

¹²⁷ A. J. Wood, P. R. Jenkins, J. Fawcett, D. R. Russell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1567.

¹²⁸ R. V. Bonnert, J. Howarth, P. R. Jenkins, N. J. Lawrence, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1991**, 1, 1225.

¹²⁹ A. J. Wood, D. J. Holt, M. C. Dominguez, P. R. Jenkins, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8522.

¹³⁰ D. Sinou, K. Bedjeguelal, *J. Carbohydr. Chem.*, **2001**, 20, 335.

¹³¹ L. Cipolla, F. Peri, C. F. La, F. Nicotra, *Curr. Org. Synthesis.*, **2005**, 2, 227.

¹³² (a) D. J. Holt, W. D. Barker, P. R. Jenkins, D. L. Davies, S. Garratt, J. Fawcett, D. R. Russell, S. J. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 3298. (b) D. J. Holt, W. D. Barker, P. R. Jenkins, J. Penda, S. J. Ghosh, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 482.

¹³³ F. Venturi, C. Venturi, F. Liguori, M. Cacciarini, M. Montalbano, C. Nativi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6153.

¹³⁴ La Protéine Ras est la protéine exprimée par le gène Ras, un gène associé aux pathologies cancéreuses. Une tumeur sur quatre chez l'homme possède une mutation de ce gène.

IV.2. Addition de Michael en synthèse organique

L'addition conjuguée est une réaction très intéressante en synthèse organique, notamment pour les possibilités de cyclisation qu'elle offre.¹³⁵ Découverte en 1887 par Michael,¹³⁶ elle implique l'addition, en position 4, d'un nucléophile sur une cétone α,β -insaturée (schéma 62).

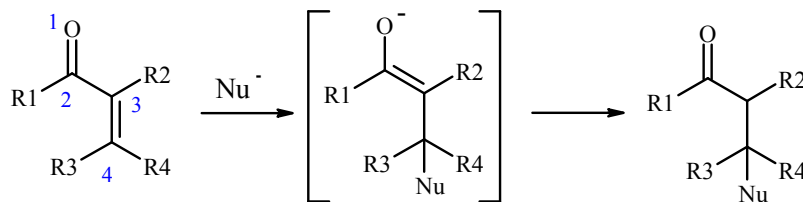


Schéma 62. Addition de Michael.

L'addition de Michael peut être intermoléculaire ou intramoléculaire. Plusieurs travaux faisant appel à une addition intramoléculaire de Michael ont été reportés dans la littérature.¹³⁷ Comparativement, il existe assez peu de synthèses reposant sur une addition de Michael intermoléculaire.¹³⁸ En effet, la stéréochimie est en général plus difficile à maîtriser, ce qui rend ce type de stratégie moins attractif.

IV.2.1. Accepteurs de Michael biologiquement actifs

Les accepteurs de Michael sont largement étudiés en tant que candidats médicaments dans le traitement des cancers.¹³⁹ Il est en effet possible, par modification structurale de ces électrophiles, de les rendre sélectifs pour une cible donnée. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence les activités biologiques des cétones α,β -insaturées. Buck¹⁴⁰ et ses collaborateurs ont étudié l'importance de la lactone insaturée présente sur la fostriécine, composé naturel présentant

¹³⁵ (a) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**. (b) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933. (c) D. Enders, A. Saint-Dizier, M. I. Lannou, A. Lenzen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 29.

¹³⁶ A. Michael, *J. Prakt. Chem.*, **1887**, *35*, 349.

¹³⁷ (a) M. Kurosu, L. R. Marcin, T. J. Grinsteiner, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6627. (b) K. Takasu, S. Mizutani, M. Noguchi, K. Makita, M. Ihara, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4112. (c) L. M. Stark, K. Pekari, E. J. Sorenson, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **2004**, *101*, 12064.

¹³⁸ (a) T. Matsumoto, S. Imai, S. Usui, A. Suetsugu, S. Kawatsu, T. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, **1984**, 67. (b) S. B. Herzon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5342. (c) P. S. Baran, C. A. Guerrero, B. D. Hafensteiner, N. B. Ambhaikar, *Angew Chem Int Ed.*, **2005**, *44*, 3892.

¹³⁹ B. Z. Ahn, S. E. Sok, *Curr. Pharm. Des.*, **1996**, *2*, 247.

¹⁴⁰ S. B. Buck, C. Hardouin, S. Ichikawa, D. R. Soenen, C. M. Gauss, I. Hwang, M. R. Swingle, K. M. Bonness, R. E. Honkanen, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15694.

une activité antitumorale (figure 39). Une autre molécule : la leptomycine B inhibe le transport nucléoplasmique et a montré des propriétés anti-VIH.¹⁴¹ Enfin, une étude particulière¹⁴² de molécules possédant des accepteurs de Michael a été effectuée dans le but de développer des composés ciblant spécifiquement certaines enzymes parasites : une molécule notée K11777, possédant un motif vinylsulfone, semble prometteuse contre la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine).

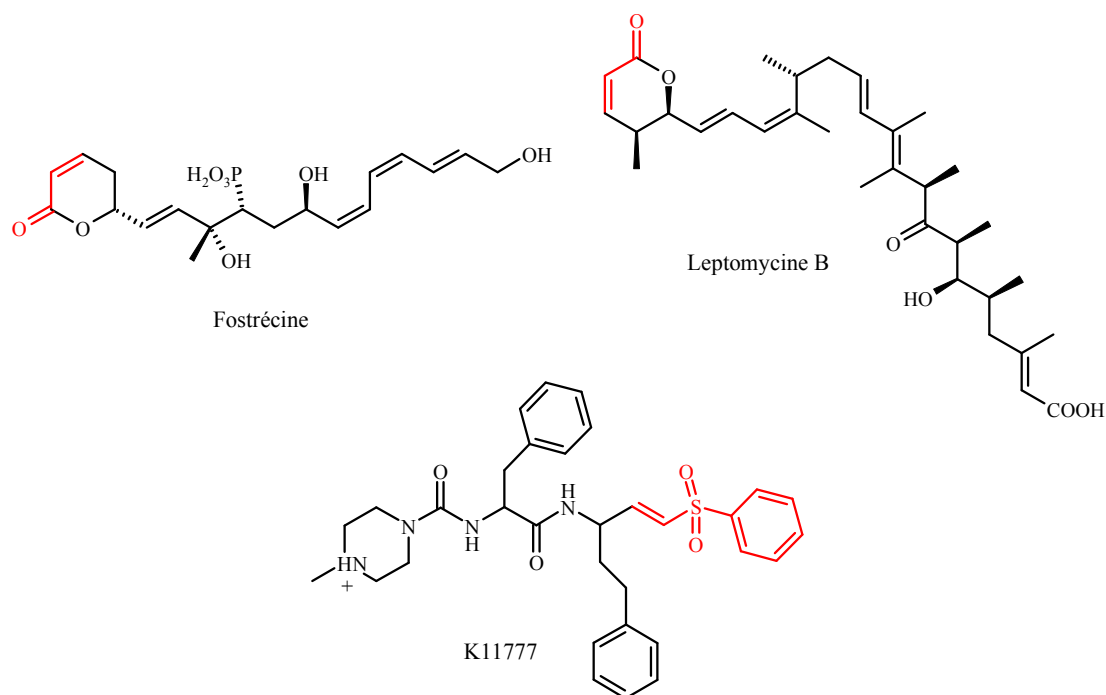


Fig. 39. Molécules biologiquement actives possédant un accepteur de Michael.

IV.2.2. Addition de Michael dans les réactions dominos

Nous avons abordé au premier chapitre l'importance des réactions dominos en synthèse organique. Ces processus présentent un moyen simple et efficace pour l'augmentation de la diversité structurale des produits de synthèse tout en évitant les étapes supplémentaires de purification des intermédiaires réactionnels et de protection / déprotection des fonctions réactives. De nombreuses synthèses de produits naturels ainsi que de nombreuses méthodologies ont été élaborées via des réactions dominos. L'addition de Michael a été beaucoup impliquée dans ce type de réactions.¹⁴³ Un bon exemple d'additions de Michael en cascade développé par

¹⁴¹ C. Drahl, B. F. Cravatt, E. J. Sorensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 578.

¹⁴² M. Sajid, J. H. McKerrow, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2002**, 120, 1.

¹⁴³ (a) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. O. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7134. (b) S. K. Bur, A. Padwa, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **2007**, 94, 1. (c) F. Liéby-Muller, C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, *QSAR Comb. Sci.*, **2006**, 25, 432.

Gibbons¹⁴⁴ lors de la synthèse de la pleuromutiline¹⁴⁵ est présenté au schéma 63. Un seul diastérisomère est obtenu lors de cette réaction.¹⁴⁶

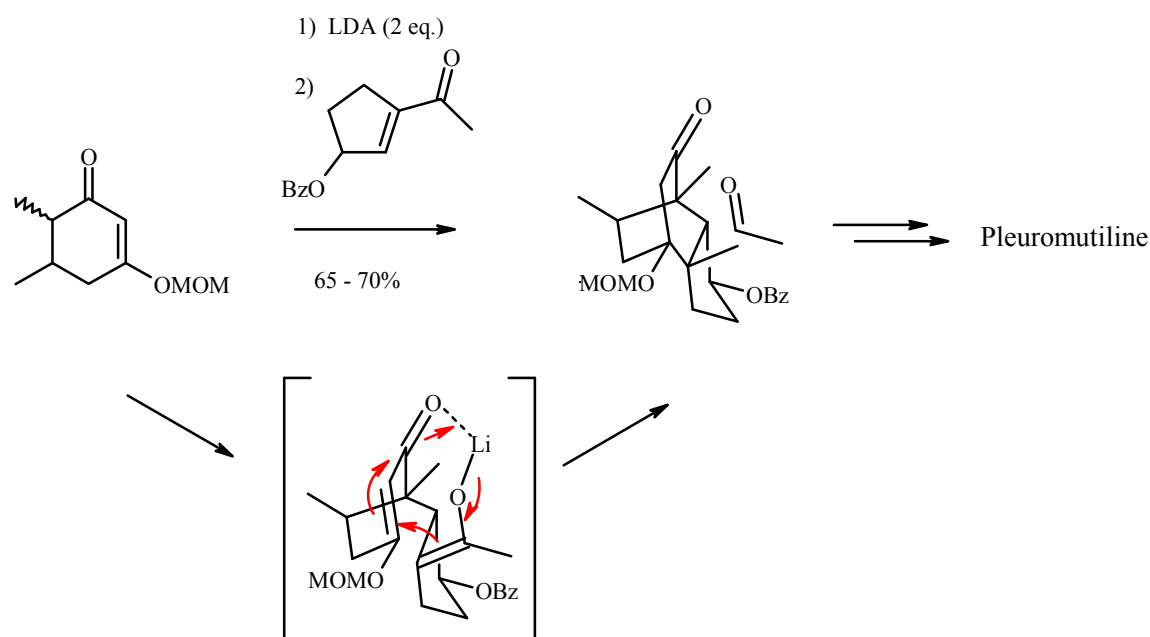


Schéma 63. Additions de Michael en cascade pour la synthèse de la pleuromutiline.

IV.3. Réaction domino : A³ / addition de Michael (A³M)

Les céto-C-glycosides α,β -insaturés sont des systèmes qui ont été très étudiés au laboratoire. Ils ont conduit par exemple à la synthèse de naphtoquinones par des réactions de Diels-Alder intramoléculaires. Nous avons envisagés leur emploi dans une extension de la réaction A³ en partant d'aldo-céto-C-glycosides- α,β -insaturés. Dans une première réaction, un couplage A³ entre l'aldo-C-glycoside, une amine primaire et un alcyne devrait conduire à l'amine secondaire intermédiaire. Cette amine étant idéalement placée, l'azote réagira sur la double liaison. Cette réaction domino permettra d'accéder en une seule étape à des pyranopyridines hautement fonctionnalisées. Cette synthèse est réalisée sous l'activité catalytique du cuivre (I) et sous irradiation micro-ondes (schéma 64).

¹⁴⁴ E. G. Gibbons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1767.

¹⁴⁵ La Pleuromutiline: antibiotique qui inhibe la synthèse protéique en se liant à l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S du ribosome. Elle empêche l'allongement de la chaîne peptidique en agissant sur la transpeptidation.

¹⁴⁶ E. G. Gibbons, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1540.

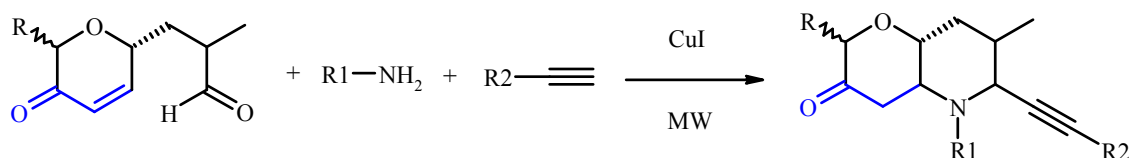


Schéma 64. Synthèse de propargylamines bis-hétérocycliques par réaction A³M.

Pour ce faire, nous avons préparé, au départ du L-rhamnal et du D-glucal, des aldo-C-glycosides contenant une énone conjuguée dans la partie glucidique. Ces structures constituent une importante classe de produits qui se sont révélés comme étant une nouvelle famille de produits antitumoraux.¹⁴⁷ Elles représentent également de bons précurseurs pour la synthèse de produits naturels tels que les quassinoides (schéma 65).

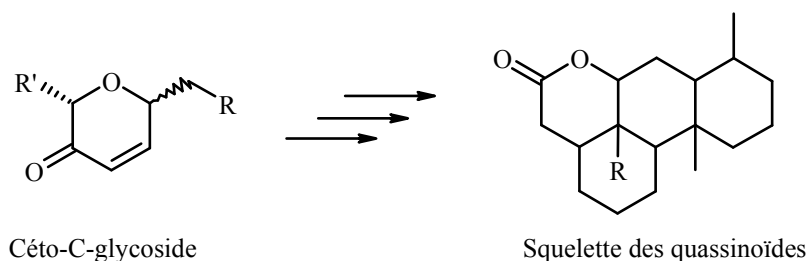


Schéma 65. Squelette des quassinoides avec une activité antileucémique.

IV.3.1. Synthèse de précurseurs 3-(5-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)propanal

IV.3.1.1. Déprotection des alcools

La désacétylation des aldo-C-glycosides issus du rhamnal et du glucal est réalisée dans le méthanol à l'aide du méthylate de sodium. Le milieu réactionnel est agité durant 90 minutes à température ambiante puis neutralisé avec une base. Il est à noter qu'à la fin de la réaction, la neutralisation du milieu réactionnel et l'isolation du produit doivent se dérouler le plus rapidement possible afin d'éviter l'acétalation de l'aldéhyde. Le clivage des acétates est réalisé avec un rendement quantitatif. La déprotection des alcools est mise en évidence, en RMN ¹H, par la disparition des singulets relatifs aux acétates qui résonnent vers 2 ppm. Le proton de l'alcool sort vers 2,5 ppm sous forme d'un pic large.

¹⁴⁷ (a) M. I. Bennani-Baïti, C. Lafarge-Frayssinet, J. Herscovici, J. Monserret, K. Antonakis, C. Uriel, *Anticancer Drugs*, **1992**, 3, 351. (b) J. Herscovici, M. I. Bennani-Baïti, C. Lafarge-Frayssinet, K. Antonakis, *Biomed. Chem. Lett.*, **1991**, 1, 395.

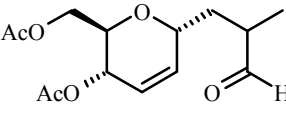
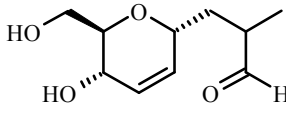
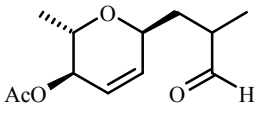
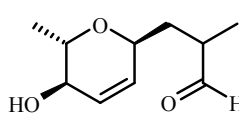
C-glycoside de départ	Conditions opératoires	Produit et rendement
 5	MeONa (2,2 eq.) NH ₄ Cl	 98 100%
 6	MeONa (2,2 eq.) NaHSO ₄	 99 82%

Tableau 19. Désacétylation des C-glycosides.

IV.3.1.2. Oxydation

L'oxydation de l'hydroxyle du C-glycoside en cétone requiert des conditions douces en raison de la présence de la fonction aldéhyde. Diverses voies oxydatives ont du alors être testées afin de générer l'accepteur de Michael tout en préservant l'aldéhyde.

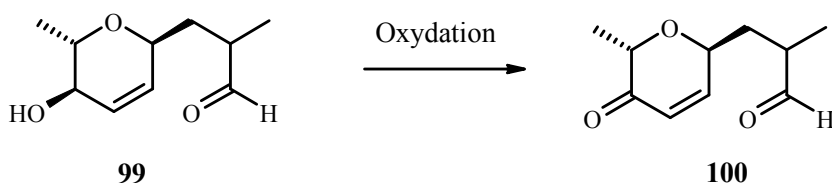


Schéma 66. Préparation de l'énone par oxydation.

Tout d'abord nous avons commencé par tester la méthode d'oxydation utilisant périodine de Dess-Martin.¹⁴⁸ C'est un réactif doux et sélectif des alcools primaires et secondaires. L'oxydation est rapide, ayant lieu à température ambiante. Au bout de deux heures la CCM révèle la formation du produit et la fin de la réaction. L'inconvénient de cette méthode est que le produit de la réaction et le réactif de Dess-Martin ont le même R_f et il nous a été impossible de les séparer.

La deuxième solution envisagée est l'oxydation de l'alcool à l'aide de pyridinium chlorochromate (PCC)¹⁴⁹ en présence de tamis moléculaire 4A°. ¹⁵⁰ Bien que l'alcool **99** ait complètement disparu, les rendements de l'oxydation se sont révélés décevants. Cela s'explique

¹⁴⁸ D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7277.

¹⁴⁹ E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 2647.

¹⁵⁰ J. Herscovici, M. J. Egron, K. Antonakis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1982**, 1967.

par une mauvaise récupération du produit de réaction et par une chromatographie sur colonne difficile. Il est très probable qu'une quantité appréciable de produit soit adsorbée par le tamis et même par la silice. Nous avons effectué cette réaction à quelques reprises sans jamais réussir à augmenter le rendement à plus de 16%.

Finalement nous avons traité l'alcool **99** par du PCC adsorbé sur alumine.¹⁵¹ L'avantage de l'alumine tient à la grande facilité de récupération du produit d'oxydation. Après filtration sur fritté et purification par chromatographie flash, le composé **100** est obtenu avec un rendement de 57%.

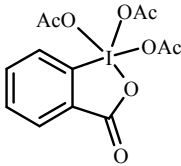
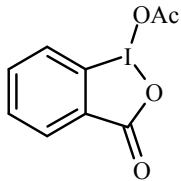
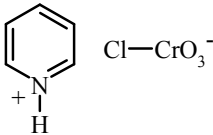
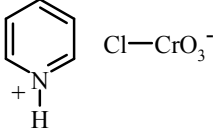
Oxydant	Conditions	Résultat
 Dess-Martin	DCM TA	100 + 
 PCC / Tamis moléculaire 4A°	DCM TA	100 16%
 PCC / Al ₂ O ₃	DCM / C ₆ H ₁₄ TA	100 57%

Tableau 20. Résultats de l'oxydation du C-glycoside **100**.

Dans le cas de l'aldo-C-glycoside **98**, une étape de protection sélective de l'alcool primaire doit précéder l'oxydation. L'une des méthodes les plus usuelles pour protéger sélectivement un alcool primaire consiste à utiliser un chlorotrialkylsilane (R₃SiCl) fortement encombré, en présence d'une base telle que l'imidazole. La réaction peut se faire dans de nombreux solvants. Dans le DMF, elle est en général très rapide. En revanche, elle l'est moins dans des solvants tels que le THF ou le dichlorométhane. Cependant l'avantage de tels solvants c'est qu'ils permettent la précipitation des sels formés au cours de la réaction. L'imidazole joue le rôle d'une base qui sert à piéger l'acide chlorhydrique formé et d'un activant. En effet, il est

¹⁵¹ S. Bhar, S. K. Chaudhuri, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3493.

postulé que l'imidazole formerait avec le chlorosilane une espèce activée qui faciliterait l'étape de protection. Ce qui explique les rendements moins bons obtenus avec d'autres bases tels que la triéthylamine.

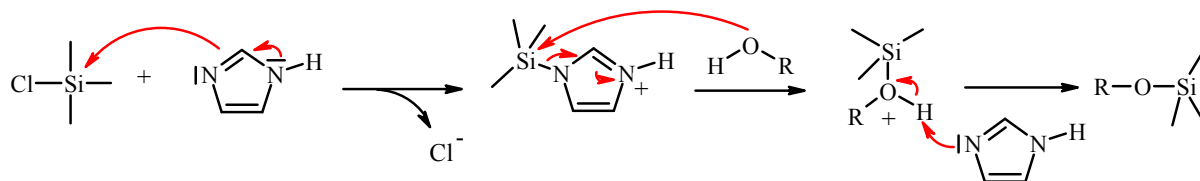


Schéma 67. Mécanisme de la silylation d'un alcool en présence d'imidazole.

Cependant, la silylation du composé **98** par du TBDMSCl en présence de l'imidazole dans le DMF¹⁵² donne des résultats médiocres. En effet, la réaction de substitution nucléophile est concurrencée par la réaction d'énolisation de l'aldéhyde qui aboutit à l'éther d'énol silylé correspondant qui, après hydrolyse, conduit au réactif de départ. La formation de cet intermédiaire est vérifiée en RMN par la présence du pic correspondant au proton de l'alcène à 7,9 ppm et dont le signal en RMN ¹³C sort vers 162 ppm.

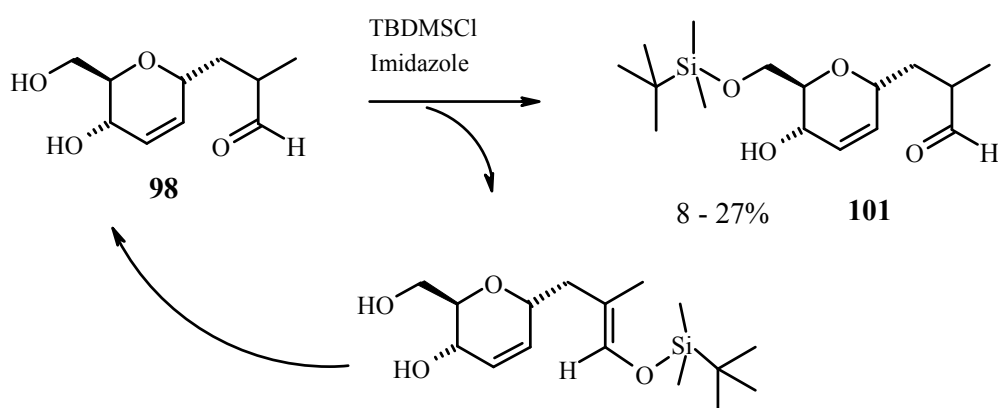


Schéma 68. Silylation de l'aldo-C-glycoside **98**.

Pour améliorer le rendement, les essais suivants ont été réalisés. L'imidazole a été remplacé par de l'hydruide de sodium sans conduire au produit désiré. Puis nous avons joué sur la température en traitant **98** par du TBDMSCl en présence d'imidazole dans la DMF entre -10 et 0°C. Dans ce cas, on obtient le produit attendu avec des rendements variant entre 8 et 13%. L'utilisation d'un excès de deux équivalents de TBDMSCl en présence d'imidazole dans le DMF n'aboutit pas à de meilleurs rendements. En descendant la température jusqu'à -78°C on note une légère amélioration des rendements qui varient entre 21 et 27% après purification par chromatographie. Il semblerait que les manipulations à basses températures limitent l'énolisation

¹⁵² E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6190.

de l'aldéhyde. Nous nous sommes contentés de ce mode opératoire et n'avons plus cherché à optimiser la réaction.

Nous avons ensuite traité le composé **101** tour à tour, par du PCC sur alumine puis par du PCC activé à l'aide de tamis moléculaire. Les conditions opératoires et les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.

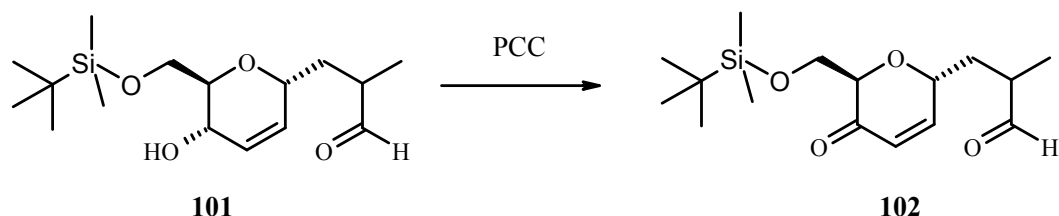


Schéma 69. Oxydation de l'aldo-C-glycoside **101**.

Oxydant	Conditions	Résultat	
PCC / Tamis moléculaire 4A°	DCM	102	54%
	TA		
PCC / Al ₂ O ₃	DCM / C ₆ H ₁₄	102	49%
	TA		

Tableau 21. Résultats de l'oxydation du C-glycoside **101**.

Les rendements obtenus suite à l'oxydation en présence du tamis moléculaire sont meilleurs dans le cas du composé **100**.

IV.3.2. Réaction A³M

IV.3.2.1. Manipulations d'optimisation

Pour valider le concept nous avons étudié une réaction modèle en faisant réagir le C-glycoside **100** avec le phénylacétylène et la benzylamine. La réaction est réalisée sous irradiations micro-ondes et en présence de cuivre (I). Les résultats obtenus en fonction des conditions expérimentales sont rassemblés dans le tableau 22.

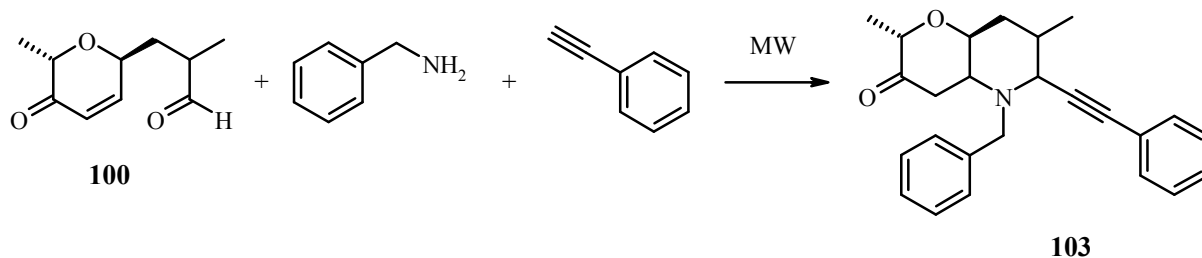


Schéma 70. Etude de la réaction A³M.

Entrée	Amine (eq.)	Alcyne (eq.)	Catalyseur	Condition opératoires (P = 300W)	Rdt (%)
1	1	1,2	CuI (0,1)	10 Irr. x 20s /1min ; T° : 75 – 82°C	Trace
2	1	1,2	CuI (0,2)	10 Irr. x 20s /1min ; T° : 75 – 82°C	Trace
3	1	1,2	CuI (0,3)	10 Irr. x 20s /1min ; T° : 75 – 82°C	8
4	1	1,2	CuBr (0,3)	10 Irr. x 20s / 1min ; T° : 82 - 85°C	11
5	1	1,2	CuI (0,3)	10 Irr. x 40s /1min ; T° : 90 – 95°C	16
6	1	1,2	CuBr (0,3)	10 Irr. x 30s / 1min ; T° : 90 – 95°C	15
7	1,2	1,2	CuI (0,3)	10 Irr. x 40s / 1min ; T° : 90 - 95°C	56
8	1,5	1,2	CuI (0,3)	10 Irr. x 30s / 1min ; T° : 75 – 80°C	67
9	1,9	1,2	CuI (0,3)	10 Irr. x 30s / 1min ; T° : 75 – 80°C	30
10	1,5	1,5	CuI (0,3)	10 Irr. x 30s / 1min ; T° : 75 – 80°C	46
11	1,5	1,2	CuI (0,5)	10 Irr. x 30s / 1min ; T° : 75 – 80°C	42
12	1,5	1,2	CuI (0,4)	Irr. 10min ; T° : 50°C ; (10 – 40W)	40

Tableau 22 : Résultat des essais d’optimisation de la réaction A³M.

Cette étude nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

- Des concentrations trop faibles en catalyseur induisent la formation de la propargylamine **103** en traces (entrées 1 et 2). La quantité de cuivre nécessaire au

bon déroulement de la réaction est de 30 mol%. L'augmentation de cette quantité n'aboutit pas à de meilleurs résultats (entrées 11 et 12).

- Les proportions des réactifs de ce couplage doivent être en excès par rapport au C-glycoside **100**. Les meilleurs résultats sont obtenus avec 1,5 équivalents d'amine et 1,2 équivalents d'alcyne (entrée 8). Au-delà de ces proportions, les rendements sont de nouveau diminués (entrée 9).
- Une durée d'irradiation plus longue entraîne une augmentation de la température du milieu réactionnel, sans pour autant améliorer le rendement (entrées 5, 6 et 7).
- Par conséquent, les meilleures conditions réactionnelles pour la réaction A³M sont les suivantes : aldo-C-glycoside, amine primaire (1,5 éq.), alcyne (1,2 éq.) et l'iodure de cuivre (0,3 éq.) sont irradiés à 300W. La température du milieu réactionnel variant entre 45 et 80°C (entrée 8).
- Il est à noter également que lors du suivi de la réaction par LC-MS, l'imine est le seul intermédiaire qui a été observé. Nous en déduisons que l'addition de l'alcyne et la cyclisation intramoléculaire passent par un mécanisme concerté.

IV.3.2.2. Etude structurale du pyridino-pyranne 103

Cette réaction s'avère intéressante en terme de diversité et complexité structurale car elle permet la formation en une seule étape de deux nouvelles liaisons C-N et une liaison C-C. La présence de trois carbones asymétriques dans le bicycle **103** permet d'envisager un nombre maximum de huit stéréoisomères. Les spectres RMN 1D correspondants sont particulièrement complexes. Nous avons alors eu recours au DEPT et à la RMN 2D afin de déterminer la structure des produits obtenus.

Le spectre COSY du bicycle **103** est représenté à la figure 40. L'examen de la zone comprise entre 4 et 4,6 ppm révèle que nous avons obtenu un mélange de plusieurs produits. Or la présence de signaux autour de 2,8 ppm relatifs aux protons H-4 et ceux vers 3,4 ppm correspondant au proton H-4a montre que cyclisation a eu lieu et que ces composés correspondent bien aux produits de la réaction A³M. Il serait possible que la cétone soit hydratée et c'est pourquoi on observe un mélange de produits. Cette hypothèse est confirmée par l'étude des diagrammes LC-MS. En effet nous détectons pour le même pic relatif au produit deux masses : M + 1 et M + 18.

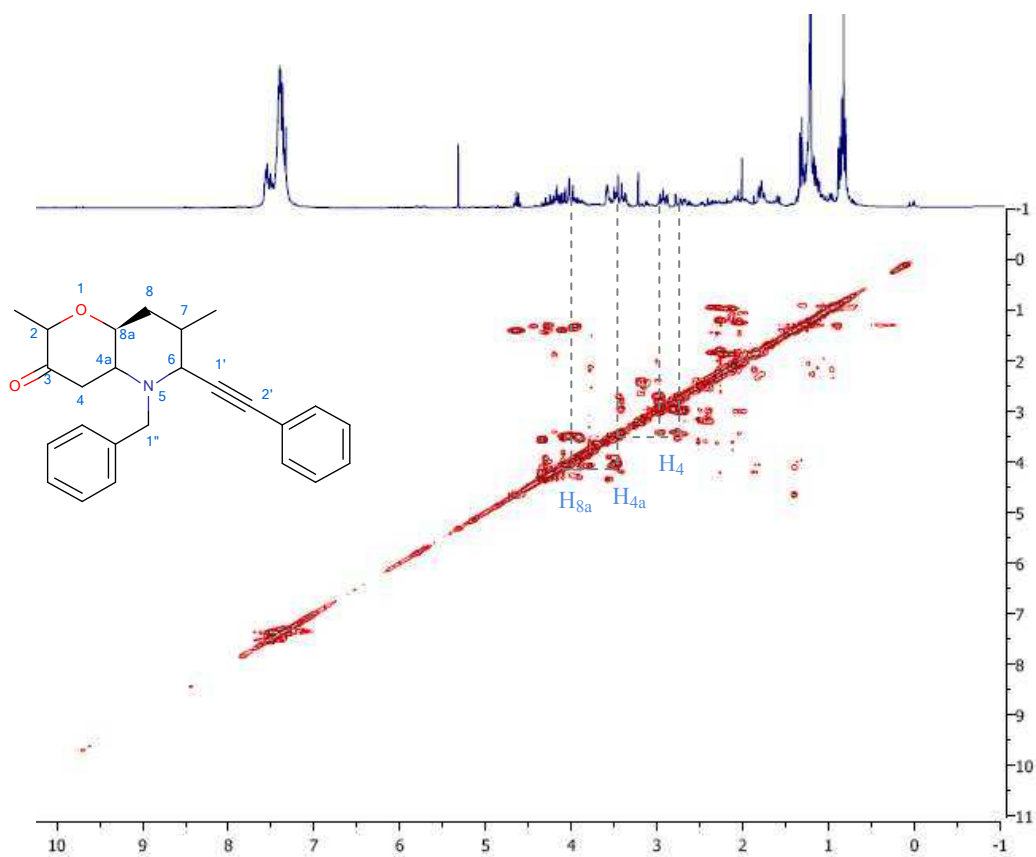


Fig.40. RMN COSY du composé **103**.

Par ailleurs l'examen du proton H-4a montre qu'il s'agit d'un doublet de doublet de doublet résonnant à 4.22 ppm avec des constantes de couplage égales à 3, 3.3 et 3.4 Hz. Ces valeurs montrent que les protons H-4a et H-8a sont en relation cis avec les le cycle pyranne en conformation 4C_1 et le cycle azoté en conformation 1C_4 (figure 41).

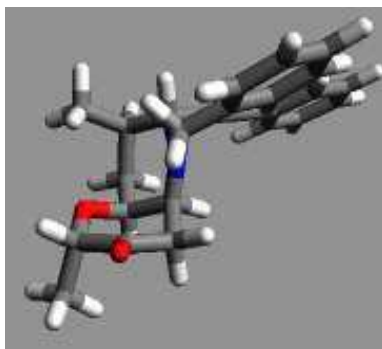


Fig. 41. Conformation 3D de la molécule **103**.

Cependant les études de modélisation moléculaire, réalisées avec les logiciels MarvinSketch¹⁵³ et Avogadro,¹⁵⁴ montrent que cette conformation n'est pas favorisée. Il est donc possible que les différents signaux H-2 correspondent à plusieurs conformations stables. Il est également envisageable que nous assistions à une épimérisation au niveau du carbone C-2.

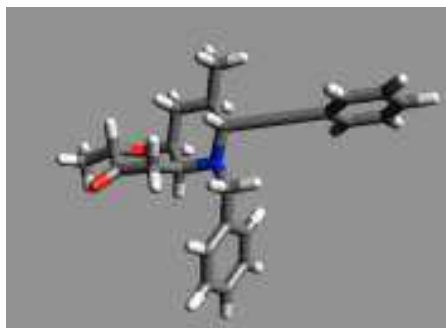


Fig. 42. Conformation énergétiquement favorisée.

Donc les liaisons C_{8a}-C₈ et C_{4a}-N sont du même côté du plan comme on pouvait le déduire à partir du mécanisme de l'addition des nucléophiles sur les doubles liaisons activées par un carbonyle. Ce mécanisme prévoit une addition axiale de l'azote sur le carbone C_{4a}.¹⁵⁵

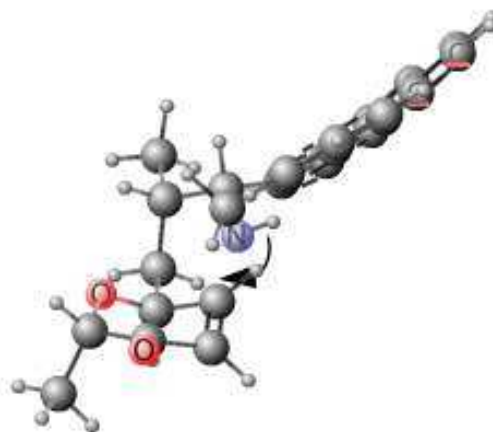


Fig. 43. Formation du cycle pyridine par addition axiale de l'azote N₅ sur la double liaison activée du cycle pyranne.

¹⁵³ Marvin 5.4.1 ; 2011 ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>)"

¹⁵⁴ Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.0.0. (<http://avogadro.openmolecules.net>).

¹⁵⁵ E.Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 708.

IV.3.2.3. Généralisation de la réaction A^3M

Afin de démontrer la généralité de cette réaction, nous avons sélectionné des amines et des alcynes diversifiés (figures 44 et 45). Les résultats sont reportés dans le tableau 23.

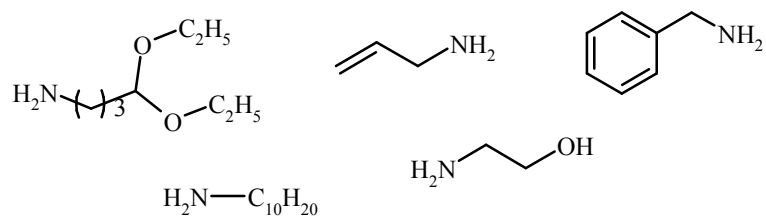


Fig. 44. Structure des amines choisies pour le couplage.

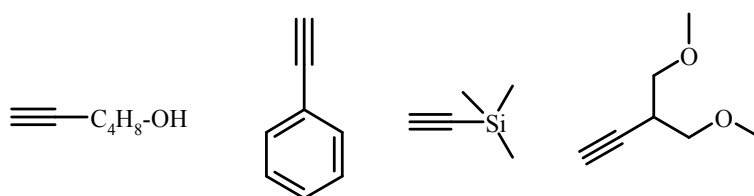
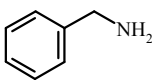
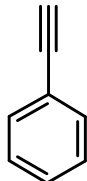
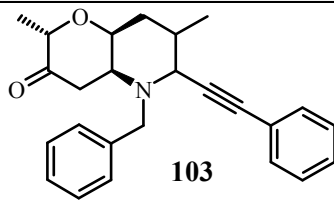
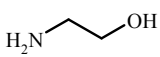
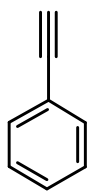
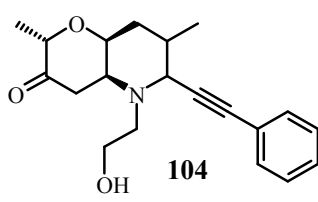
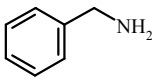
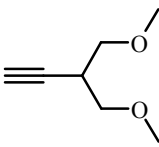
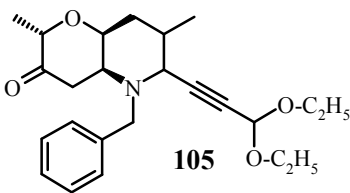
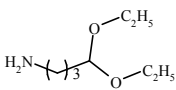
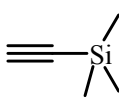
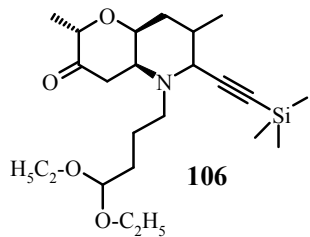
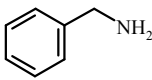
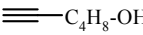
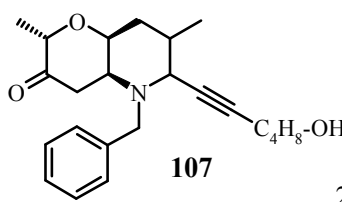
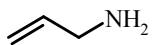
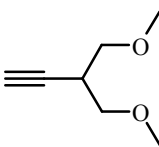
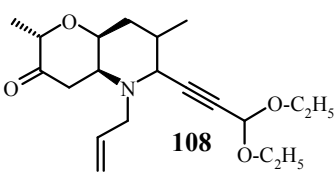


Fig. 45. Structure des alcynes.

Entrée	Aldéhyde	Amine	Alcyne	Produit et Rdt
1	100			 103 67%
2	100			 104 43,5%
3	100			 105 54,9%
4	100			 106 15,6%
5	100			 107 26%
6	100			 108 56,5%

Entrée	Aldéhyde	Amine	Alcyne	Produit et Rdt
7	102			
8	102	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{10}\text{H}_{20}$		

Tableau 23. Résultats de la réaction A³M.

- Les résultats de cette cascade de réactions sont globalement satisfaisants. La cyclisation intramoléculaire de Michael est sélective aboutissant à un mélange de deux isomères. Les structures des systèmes hétéro-bicycliques générés sont vérifiées par LC-MS et par RMN uni et bidimensionnelle.
- Les résultats du couplage dans le cas du TMS acétylène sont décevants (entrée 4). Il a fallu opérer avec 3 équivalents d'alcyne pour parvenir à améliorer les rendements du couplage de 15,6% à 49%.
- Les tentatives d'optimisation de la réaction A³M dans le cas de l'hexyn-1-ol (entrée 5) ont voué à l'échec. L'augmentation du rapport stœchiométrique des réactifs et de la durée de la réaction n'a pas permis une reproductibilité meilleure.
- Il est à noter que dans le cas de la molécule **104** nous avons pu séparer le produit avec la cétone et le produit hydraté.
- Dans le cas du couplage avec l'aldo-C-glycoside **102**, le mode opératoire adopté ci-dessus pour la synthèse de propargylamines bicycliques n'aboutit pas aux résultats escomptés. En effet, l'étude LC-MS du milieu réactionnel révèle la présence d'une quantité non négligeable d'imine dont le temps de rétention est très proche de celui du bicycle. Nous avons alors entrepris l'optimisation du couplage A³M dans le cas du C-glycoside **102**.

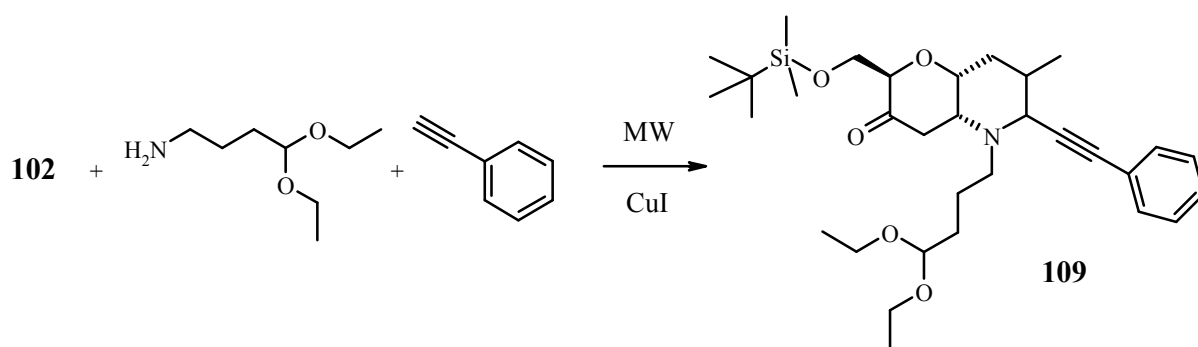


Schéma 71. Réaction A³M au départ du C-glycoside **102**.

Différents paramètres : température, quantité catalytique et durée de réaction ont été étudiées. L'analyse par CCM n'étant pas concluante, nous avons suivi le déroulement de la réaction par RMN ¹H (figure 46).

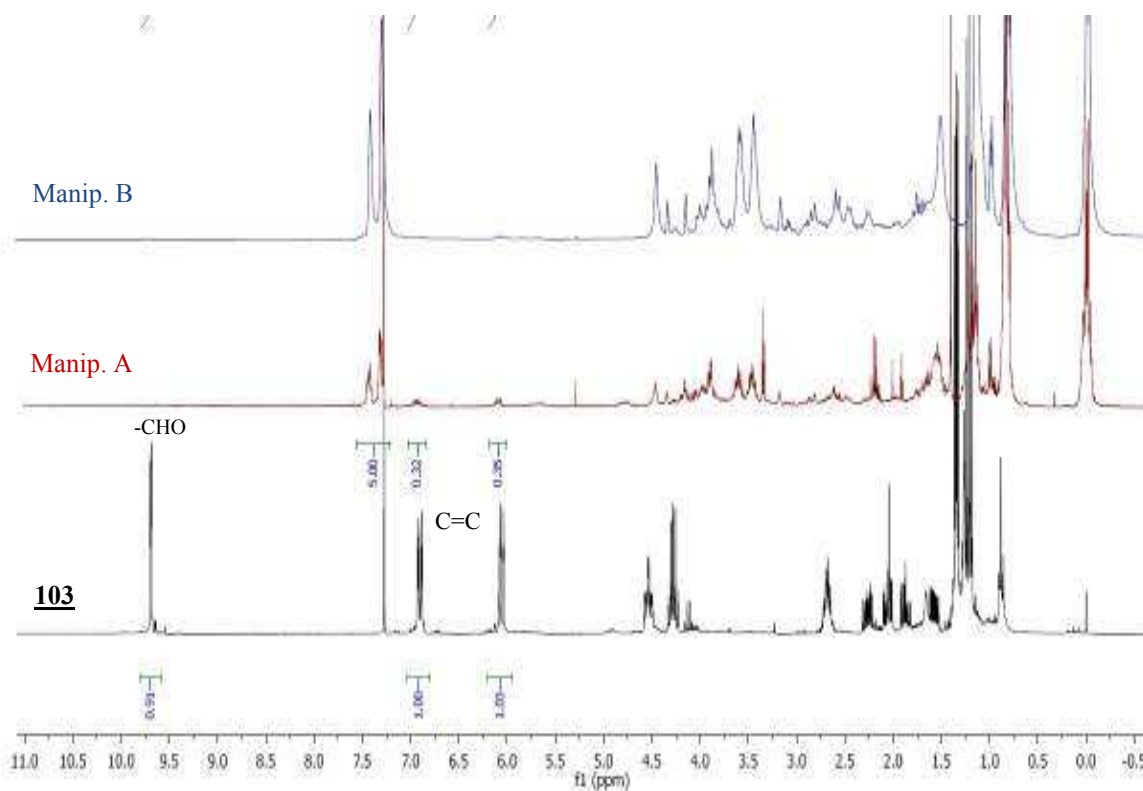


Fig. 46. Suivi du couplage A³M du composé **109** par RMN ¹H.

Il est clair que, dans le cas du C-glycoside **102**, la température joue un rôle déterminant pour la formation de la propargylamine correspondante. Pour cela, la quantité du catalyseur ainsi que le temps d'irradiation ont été augmentés (tableau 8 : manip. B) afin d'atteindre une température voisine de 95°C et de favoriser la formation du produit. D'autre part, un excès de 20 mol% d'amine et d'alcyne est suffisant pour le bon déroulement de la réaction (tableau 8 :

manip. C). Après purification par chromatographie flash, le produit est obtenu avec un rendement de 84%. Ces conditions optimales ont été appliquées pour la synthèse du bicycle **110** avec succès. Ce composé est obtenu avec 77% de rendement.

Manip.	Amine (eq.)	Alcyne (eq.)	CuI (mol%)	Condition opératoires	Résultat
A	1,5	1,2	40	10 Irr. x 30s /1min ; T° : 85°C	109 + imine
B	1,5	1,2	40	10 Irr. x 50s /1min ; T° : 95°C	109 : 81%
C	1,2	1,2	40	10 Irr. x 50s /1min ; T° : 95°C	109 : 84%

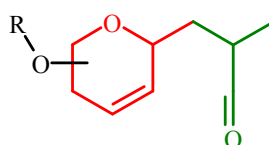
Tableau 24 Optimisation de la réaction A3M au départ du C-glycoside **102**.

L'étude des spectres RMN 1D et 2D permet de conclure que nous avons obtenu un seul produit. L'encombrement stérique généré par le groupement TBDMSCl, ait permis d'induire une stéréosélectivité à la réaction. Nous avons pu calculer pour le bicycle **109** les constantes de couplage relatives aux protons H-4a et H-8a. Celles-ci, étant de l'ordre de 3Hz, viennent confirmer la stéréochimie des liaisons C4a-N et C8a-C8 qui sont du même côté du plan.

Conclusions

Le travail décrit dans ce mémoire porte sur la conception et la préparation d'une chimiothèque comportant des structures hautement diversifiées à partir de synthons C-glycosidiques. Ces molécules ont été synthétisées en utilisant des combinaisons de réactions à plusieurs composants suivies, soit d'une cycloaddition 3+2, soit une addition de type aza-Michael.

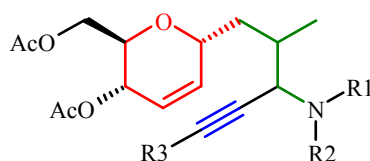
Dans une première série d'expériences, nous avons montré que la synthèse d'aldo-C-glycosides sous activation micro-ondes facilitait les conditions opératoires. Elle a permis aussi de diminuer considérablement la durée de la réaction ainsi que les quantités de catalyseurs.



Rdt : 62 à 85%

Fig. 47. Synthèse d'aldo-C-glycosides assistée par micro-ondes.

Par la suite, l'aldo-C-glycoside dérivé du triacétyl-D-glucal a été engagé dans un processus de couplage à 3 composantes (A^3) avec une variété d'amines et d'alcynes. La synthèse est réalisée sous micro-ondes et en absence de solvant dans le milieu réactionnel. Après une optimisation préalable de cette réaction sur un modèle, cette voie nous a permis de synthétiser 14 propargylamines de type alkynyl-pyranne. Ce couplage A^3 a été par la suite mis à profit pour la préparation de sondes bimodales pour l'imagerie.



Rdt : 42 à 88%

Fig. 48. Synthèse de 14 propargylamines par couplage A^3 sous micro-ondes.

Parmi les modèles que nous avons étudiés, le couplage avec la L-proline. Nous avons constaté un phénomène d'autocatalyse conduisant à l'addition stéréospécifique de l'alcyne sur l'imine. Sur la base de ce résultat, et dans une approche de synthèse orientée vers la diversité, nous avons entrepris la polyfonctionnalisation de la propargylamine correspondante. Après libération de sites d'ancrages alcyne et acide carboxylique par saponification, un couplage de type

amide a été réalisé et a conduit à l'obtention de diverses extensions moléculaires sur l'acide. Par la suite, une cycloaddition entre l'alcyne et différents azotures diversifiés, à l'aide d'un catalyseur à base de cuivre (I) supporté, développé dans notre laboratoire, a permis l'introduction d'hétérocycles triazoles par chimie click. Ainsi une chimiothèque de 40 molécules polycycliques hautement fonctionnalisées a été synthétisée avec de très bons rendements.

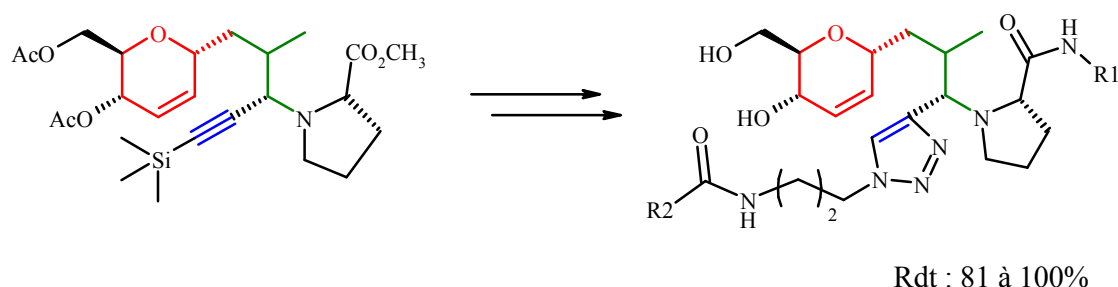


Fig. 49. Synthèse de 40 molécules polycycliques par chimie click.

Finalement, nous avons pu développer une nouvelle réaction domino, la réaction A³M (couplage A³ / addition de Michael). Cette réaction est rendue possible par l'introduction d'une cétone conjuguée sur le cycle pyranne. Nous avons pu montrer que cette cascade de réactions débute par un couplage de type A³ entre l'aldéhyde, l'alcyne et une amine primaire qui donne une propargylamine secondaire. L'addition intramoléculaire de cette amine sur la double liaison activée provoque la fermeture du cycle et conduit à des pyridino pyranes avec des rendements satisfaisants. L'étude de cette réaction a tout d'abord portée sur un modèle, puis a été étendue à divers alcynes et amines. Le couplage a été réalisé principalement avec le glycoside préparé à partir du di-O-acétyl-L-rhamnal.

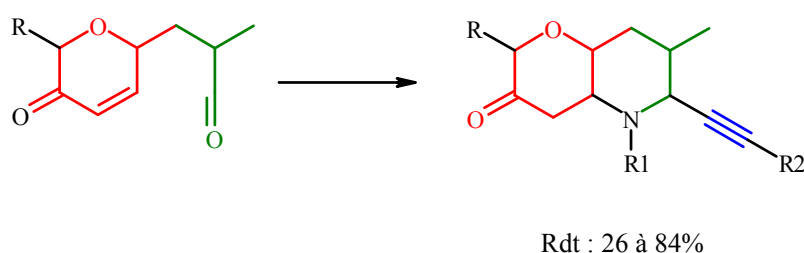


Fig. 50. Synthèse de 8 propargylamines bicycliques par réaction A³M sous micro-ondes.

Les travaux sont en cours pour développer de nouveaux composés à partir de ce chassis moléculaire et pour appliquer la réaction A³M à des composés cycliques, acycliques et hétérocycliques. Une version asymétrique de cette réaction, utilisant un catalyseur chiral, est en cours de préparation dans notre laboratoire.

En ce qui concerne les propriétés biologiques de ces molécules, les composés portant une fonction hydroxyle primaire seront immobilisés sur des puces à petites molécules et criblés contre diverses protéines jouant un rôle dans l'néoangiogenèse ou du virus du SIDA. Des tests classiques pour évaluer leurs propriétés antibiotiques seront réalisés sur l'ensemble des molécules synthétisés.

V. Partie expérimentale

V.1. Matériel

V.1.1. Réactifs de départ et solvants

Les réactifs de départ sont commerciaux (Sigma-Aldrich-Fluka, Acros, Alfa-Aesar) et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Les solvants sont fournis par SDS. Le THF est continuellement distillé sur sodium et benzophénone sous atmosphère d'azote. Le toluène est séché sur potasse avant d'être distillé. Le dichlorométhane a été distillé sur P_2O_5 . L'acétate d'éthyle est distillé pour les purifications.

V.1.2. Appareil Micro-onde

L'appareil micro-onde est un Discover couplé à un Explorer 48-positions. Il possède 4 racks de 12 (pour des tubes de 10 mL) ou 6 (pour des tubes de 35 mL) positions. Il peut atteindre une pression de 20 bars et une puissance de 300W. Il est doté d'une agitation magnétique et d'un refroidisseur relié à l'air comprimé.

V.2. Méthodes de purification et d'analyse

V.2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La cinétique des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince. Elles sont réalisées sur des plaques en plastique ou aluminium, support de gel de silice (Merck 60 F₂₅₄) et révélées par différentes méthodes :

- Rayonnement ultraviolet (254 nm).
- Anysaldéhyde pour la revelation des sucres (dans EtOH + H₂SO₄ + CH₃CO₂H).
L'immersion des plaques, suivie d'un chauffage à 190-200°C.
- Ninhydrine (200 mg dans 100 mL d'EtOH), avec chauffage à 350°C.
- Acide phosphomolybdique (5g dans une solution 100 mL d'EtOH/H₂SO₄ 95/5), avec chauffage à 350°C.

V.2.2. Chromatographie sur silice

Les chromatographies sur colonne de silice ont été réalisées sous pression d'air comprimé (chromatographie éclair) sur gel de silice 60 Merck (granulométrie 35-70 μ m)¹⁵⁶.

Les purifications appelées « chromatographies sur cartouche » sont des purifications sur des courtes colonnes de gel de silice 60 Merck (rapport produit/gel 1/5) à l'aide d'un dispositif aspirant le solvant. La colonne est équilibrée à l'heptane puis l'échantillon est déposé en solution dans un minimum de dichlorométhane. La colonne est éluée par dix fractions d'un mélange heptane/acétate d'éthyle, sauf mention particulière, d'un volume est égal au volume de silice. Pour chaque fraction, la quantité d'acétate d'éthyle est augmentée de 10%, afin de passer de 100% d'heptane à 100 % d'acétate d'éthyle.

Les chromatographies en phase inverse sont effectuées sur de courtes colonnes en phase inverse Supelco (Supelclean C8 phase inverse) à l'aide d'un dispositif aspirant le solvant. La colonne est équilibrée à l'eau puis éluée par des fractions d'un mélange en gradient H₂O/CH₃CN/MeOH. Ces colonnes sont ensuite régénérées par le passage de MeOH (volume égal à 10 volumes de silice).

V.2.3. Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres RMN sont enregistrés sur un spectromètre Advance DRX Bruker, à 300,13 MHz pour le ¹H et 75, 47 MHz pour le ¹³C, découplé du proton. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), par rapport au tétraméthylsilane (TMS). La multiplicité des signaux est exprimée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qt (quentuplet), m (multiplet ou massif), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet). Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). La nomenclature et la numérotation des composés sont réalisées selon les règles de l'UPAC à l'aide de Marvin Sketch. Les sucres sont désignés par leurs nomenclatures triviales.

V.2.4. Analyses LC-MS

Les analyses sont effectuées sur un appareil SHIMADZU LCSM-2010 A, équipé d'un détecteur UV à barrettes de diodes SPD-M10 A (lampe D₂&W, balayage de 190 à 600nm), d'un détecteur de masse LCSM-2010 A (ESI) et d'un détecteur à diffusion de lumière ELSD-LT.

¹⁵⁶ Still W. C., Kahn M., Mitra A. (1978) Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution, *J. Org. Chem.*, 43, 14, 2923-2925.

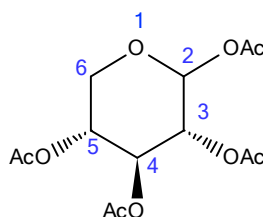
L'unique colonne utilisée est une colonne analytique Alltech (C8, phase inverse, l = 53mm, d.i. = 7mm), Les éluants sont H₂O/HCOOH 0,1% et CH₃CN/HCOOH 0,1%. Les conditions du gradient sont les suivantes :

- t = 0 à 1 min : 30% en CH₃CN
- t = 1 à 5 min : passage de 30% à 100% en CH₃CN
- t = 5 à 12 min : 100% en CH₃CN
- t = 12 à 14,99 min : passage de 100% à 30% en CH₃CN
- t = 14,99 à 20 min : 30% en CH₃CN

V.2. Modes opératoires et analyses

(3R,4S,5R)-3,4,5-tris(acetyloxy)oxan-2-yl acetate (**1**)

$C_{13}H_{18}O_9$
 $M = 318,09 \text{ g.mol}^{-1}$



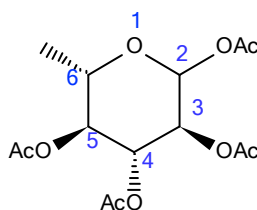
On ajoute à une solution de xylose (10 g ; 66,64 mmol) dans le dichlorométhane (60 mL) à 0° C de la DMAP (0,08 g ; 0,66 mmol), de l'anhydre acétique (31,5 mL ; 333,2 mmol) et de la pyridine (26,9 mL ; 333,2 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à 0°C puis concentré. L'huile obtenue est reprise dans du toluène afin d'éliminer les traces de pyridine et d'anhydre acétique. Le sucre péracétylé **1** est obtenu avec un rendement de 100% (21,2 g) sous forme d'une huile jaune.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 2.03, 2.04, 2.09, 2.16 (4s, 12H, CH_3COO), 3.11 (dd, $J = 4.0, 9.7$ Hz, 2H, H-6), 5.15-5.04 (m, 2H, H-3, H-5), 5.47 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-4), 6.33 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 20.5, 20.6, 20.7, 20.9 (CH_3COO), 68.0 (C-5), 69.3 (C-3), 69.5 (C-6), 69.9 (C-4), 89.1 (C-2), 169.4, 169.6, 170.2, 170.6 (CH_3COO).

(3S,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(acetyloxy)-6-methyloxan-2-yl acetate (**2**)

$C_{14}H_{20}O_9$
 $M = 332,11 \text{ g.mol}^{-1}$



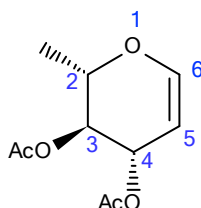
Le rhamnose (10 g ; 60,92 mmol) est dissout dans le dichlorométhane (60 mL). Le milieu est refroidi à 0°C, puis sont ajoutés respectivement la DMAP (0,074 g ; 0,61 mmol), de l'anhydre acétique (28,7 mL ; 304,6 mmol) et de la pyridine (24,6 mL ; 304,6 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à 0°C puis concentré. L'huile obtenue est reprise dans du toluène afin d'éliminer les traces de pyridine et d'anhydre acétique. Le sucre péracétylé **1** est obtenu avec un rendement de 100% (20 g) sous forme d'une huile jaune.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.25 (d, 3H, $J = 6.21$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.02, 2.04, 2.11, 2.16 (4s, 12H, CH_3COO), 3.27 (m, 2H, H-6), 5.03-5.16 (m, 2H, H-3, H-5), 5.41 (m, 1H, H-4), 6.24 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 15.3 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 20.3, 20.5, 20.6, 20.8 (CH_3COO), 65.0 (C-5), 67.8 (C-3), 68.1 (C-6), 69.2 (C-4), 88.6 (C-2), 167.2, 167.7, 179.2, 179.8 (CH_3COO).

1,2-di-O-acetyl-L-rhamnal (**3**)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$
 $M = 214,08 \text{ g.mol}^{-1}$



Première étape: Le sucre peracétylé **2** (20 g ; 60,19 mmol) est dissout dans un mélange anhydre acétique / acide acétique glacial (1:1) (12mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis une solution d'acide bromhydrique à 33% dans de l'acide acétique (43,16 mL ; 722,23 mmol) est ajoutée. Au bout de 2 heures d'agitation, la bromation est complète. Le mélange réactionnel est directement engagé dans l'étape suivante.

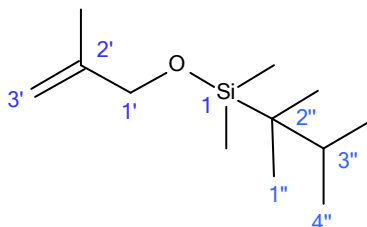
Deuxième étape : Dans un ballon tricol équipé d'un thermomètre et refroidi à -10°C , une solution d'acétate de sodium trihydrate (52,4 g ; 385,1 mmol) dans de l'acide acétique à 50% (125 mL) est mise sous agitation. Après dissolution complète, un mélange zinc (37,6 g ; 575,37 mmol) / sulfate de cuivre pentahydrate (3,8 g ; 15,3 mmol) dilué dans de l'eau (12 mL) est introduit dans le ballon. Le milieu réactionnel est mis sous agitation mécanique. Quand la coloration bleue disparaît, la solution de bromopéracétylsucre (60,19 mmol) est additionnée lentement durant 20 minutes. L'agitation est maintenue durant 3 heures pendant lesquelles la température du milieu réactionnel est maintenue entre -5 et -10°C . A la fin de la réaction, le mélange est filtré sous vide et le résidu est lavé avec une solution d'acide acétique à 50% refroidie à 0°C . Le filtrat est lavé par 100 g de glace et extrait (x3) avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée d'abord avec de l'eau glacée ensuite avec une solution saturée de NaHCO_3 (x2) afin d'éliminer toute trace d'acide, séchée (MgSO_4), puis concentrée. Le résidu est purifié par distillation sous vide. Le produit est obtenu avec un rendement de 96% (12,36 g) sous forme d'une huile incolore.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.3 (d, 3H, $J = 6.56$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.00, 2.17 (2s, 6H, CH_3COO), 4.09 (m, 1H, H-2), 4.78 (dd, 1H, $J = 3.01, 6.14$ Hz, H-3), 5.01 (dd, 1H, $J = 6.16, 8.15$ Hz, H-4), 5.33 (m, 1H, H-5), 6.43 (d, 1H, $J = 6.14$, H-6).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 16.5 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 20.9, 21.0 (CH_3COO), 68.3 (C-2), 71.8 (C-3), 72.5 (C-4), 98.7 (C-5), 145.9 (C-6), 169.8, 170.6 (CH_3COO).

(2,3-dimethylbutan-2-yl)dimethyl[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]silane (**4**)

$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{OSi}$
 $M = 214,17 \text{ g.mol}^{-1}$



Une solution de l'alcool allylique (2,5 g ; 35 mmol), d'imidazole (4,76 g ; 70 mmol), de chlorure de hexyldiméthylsilyle (6,25 g ; 35 mmol) dans la DMF (5 mL) est irradié au micro-onde pendant 45 minutes (5 minutes à 60°C et 40 minutes à 120°C) puis extrait avec de l'hexane (x2). La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée (MgSO_4) et concentrée. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite. Il est obtenu avec un rendement de 72% (5,39 g) sous forme d'une huile incolore.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 0.09 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.86 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_{2''}$), 0.90 (d, 6H, $J = 2.3\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_{3''}$), 1.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2'$), 4.04 (s, 2H, H-2'), 4.78 (s, 1H, H-3'), 4.97 (s, 1H, H-3').

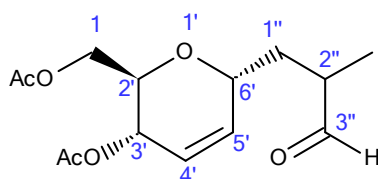
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -3.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 18.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{-C}_{2''}$), 18.9 ($\text{CH}_3\text{-C}_2'$), 19.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-C}_{3''}$), 26.8 (C-2''), 33.1 (C-3''), 66.8 (C-1'), 119.2 (C-3'), 141.1 (C-2').

Synthèse des aldo-C-glycosides

Une solution de glycal peracétylé, de silyloxyéther d'énol **4** (1,2 eq.), de bromure de zinc (0,6 eq.) dans le dichlorométhane (4mL) est irradiée pendant 9 minutes à 100°C. Le solvant est ensuite concentré. Le résidu est dissout dans de l'éther (20 mL) puis lavé avec une solution saturée de Na_2HPO_4 . La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'éther (x3). La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de Na_2CO_3 et avec de la saumure, séchée (MgSO_4) puis concentrée. Le produit obtenu est ensuite purifié sur gel de silice par un gradient d'éluant : heptane / acétate d'éthyle.

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-(2-methyl-3-oxopropyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**5**)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6$
 $M = 284,12 \text{ g.mol}^{-1}$



Le triacétyl-D-glucal (0,7 g ; 2,57 mmol), le silyloxy ether **4** (0,662 g, 3,08 mmol) et le ZnBr₂ (0,347 g, 1,54 mmol) sont irradiés sous micro-onde. Après purification, le C-glycoside **5** est obtenu avec un rendement de 85% (0,62 g) sous forme d'une huile jaune.

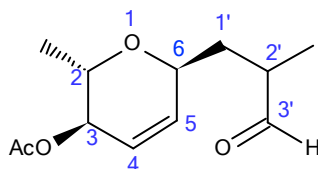
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.1 (d, 1.8H, J = 6.98Hz, CH₃-C_{2''}), 1.12 (d, 1.2H, J = 7.2 Hz, CH₃-C_{2''}), 1.36 (ddd, 0.6H, J = 3.35, 7.4, 14.56 Hz, H-1''), 1.75 (ddd, 0.4H, J = 4.5, 9.4, 14.6 Hz, H-1''), 1.86 (ddd, 0.4H, J = 4.45, 9.25, 14.1Hz, H-1''), 2.03, 2.04 (2s, 6H, CH₃COO), 2.15 (ddd, 0.6H, J = 4.5, 9.35, 14.5 Hz, H-1''), 2.67 (m, 1H, H-2''), 3.85 (m, 1H, H-2'), 4.02-4.19 (m, 2H, H-1), 4.3 (m, 1H, H-6), 5.1 (m, 1H, H-3), 5.61-5.84 (m, 2H, H-4, H-5), 9.7 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.1, 14.2 (CH₃-C_{2''}), 20.1, 20.7 (CH₃COO), 34.1, 34.2 (C-1''), 43.4, 44.2 (C-2''), 62.9, 63.0 (C-1), 65.2 (C-3'), 69.2 (C-2'), 96.5, 69.7 (C-6'), 123.8, 123.9 (C-4'), 132.9, 133.0 (C-5'), 170.3, 170.7 (CH₃COO), 202.1 (CH-3'').

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 6,8 min ; m/z = 307 [M+Na]⁺

(2S,3R,6S)-2-methyl-6-(2-methyl-3-oxopropyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl acetate (**6**)

C₁₂H₁₈O₄
M = 226,12 g.mol⁻¹



Le diacétyl-L-rhamnol **3** (0,7 g ; 3,27 mmol), le silyloxy éther **4** (0,839 g ; 3,92 mmol) et le ZnBr₂ (0,441 g ; 1,96 mmol) sont irradiés sous micro-onde. Après purification le C-glycoside **6** est obtenu avec un rendement de 59% (0,436 g) sous forme d'une huile jaune.

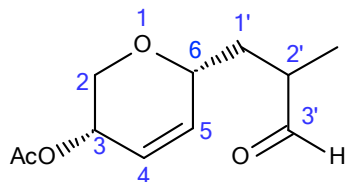
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.88-1.17 (m, 6H, CH₃-C_{2'}, CH₃-C₂), 1.29 (ddd, 0.6H, J = 3.35, 7.4, 14.3 Hz, H-1'), 1.68 (ddd, 0.4H, J = 4.4, 9.25, 14 Hz, H-1'), 1.79 (ddd, 0.4H, J = 3.8, 8.0, 14.Hz, H-1'), 1.95 (s, 3H, CH₃COO), 2.03 (ddd, 0.6H, J = 4.45, 9.25, 14.1 Hz, H-1'), 2.5 (m, 1H, H-2'), 3.72 (m, 1H, H-2), 4.11 (m, 1H, H-6), 4.76 (m, 1H, H-3), 5.62-5.89 (m, 2H, H-4, H-5), 9.7 (d, 1H, J = 1.77 Hz, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 15.1, 15.4 (CH₃-C_{2'}), 18.3, 18.5 (CH₃-C₂), 22.6 (CH₃COO), 35.8, 36.1 (C-1'), 44.3, 45.1 (C-2'), 69.2 (C-3), 69.6, 69.8 (C-2), 70.8, 71.1 (C-6) 124.8, 125.1 (C-4), 134.6, 134.9 (C-5), 172.1 (CH₃COO), 205.9 (C-3').

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 6,35 min ; m/z = 249 [M+Na]⁺

(3S,6S)-6-(2-methyl-3-oxopropyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl acetate (**7**)

C₂₉H₄₇NO₅
M = 489,34 g.mol⁻¹



Un mélange de diacétyl-D-arabinal (0,7 g ; 3,5 mmol), du silyloxy éther **4** (0,9 g ; 4,2 mmol) et de ZnBr₂ (0,473 g ; 2,1 mmol) est irradié sous micro-ondes. Après purification le C-glycoside **7** est obtenu avec un rendement de 62% (0,46 g) sous forme d'une huile jaune.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.1 (d, 2H, J = 7.1Hz, CH₃-C_{2'}), 1.12 (d, 1H, J = 7.25Hz, CH₃-C_{2'}), 1.38 (ddd, 0.6H, J = 3.26, 7.5, 14.14 Hz, H-1'), 1.64 (ddd, 0.4H, J = 3.9, 8.89, 14.29 Hz, H-1'), 1.90 (ddd, 0.4H, J = 3.57, 8.3, 14.29.Hz, H-1'), 1.98 (ddd, 0.6H, J = 5.94, 10.0, 14.14 Hz, H-1'), 2.0 (s, 3H, CH₃COO), 2.6 (m, 1H, H-2'), 3.42 (dd, 0.4H, J = 6.7, 11.6, H-2), 3.45 (dd, 0.6H, J = 6.4, 11.7, H-2), 3.99 (dd, 0.4H, J = 4.9, 11.6, H-2), 4 (dd, 0.6H, J = 4.6, 11.7, H-2), 4.23 (m, 1H, H-6), 5.2 (m, 1H, H-3), 5.72-5.82 (m, 2H, H-4, H-5), 9.51 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.6, 14.0 (CH₃-C_{2'}), 20.9 (CH₃COO), 34.5, 35.0 (C-1'), 42.4, 43.1 (C-2'), 64.6 (C-2), 69.6, 64.8 (C-3), 71.2 (C-6), 124.6, 124.8 (C-4), 133.5, 133.7 (C-5), 170.3 (CH₃COO), 195.6 (C-3').

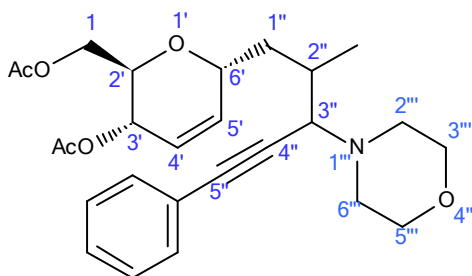
LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 6,20 min ; m/z = 225 [M+Na]⁺

Synthèse des propargylamines **8** à **18**

L'aldo-C-glycoside **5**, l'amine (1,1 eq.), l'alcyne (1,2 à 2 eq.) et le Cu(I) (20 à 35 mmol%) sont agités préalablement puis irradiés durant un total de 90 secondes (15s x 6 entrecoupées d'une minute) sous une puissance de 300W. La température étant comprise entre 45 et 95°C. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est dilué dans un minimum de DCM puis transvasé sur une colonne de purification (éluant : heptane / acétate d'éthyle).

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-[2-methyl-3-(morpholin-4-yl)-5-phenylpent-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**8**)

C₂₆H₃₃NO₆
M = 455,23 g.mol⁻¹



Le couplage est réalisé avec le C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol), la morpholine (0,01g ; 0,11 mmol), le phénylacétylène (0,012 g ; 0,12 mmol) et le CuBr (0,003 g ; 0,02 mmol). Après purification la propargylamine **8** est obtenue avec un rendement de 88% (0,04 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

¹H NMR (300MHz, DCl₃) : δ 1.06 -1.27 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.18 (m, H-1''), 1.69 (m, H-1''), 1.97 (m, H-1''), 2.07 (m, 1H, H-2''), 2.03, 2.05 (2s, 1.9H, CH₃COO), 2.07, 2.09 (2s, 4.1H, CH₃COO), 2.33 (m, H-1''), 2.49 - 2.59 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.67- 2.79 (m, 2He, H-2''', H-

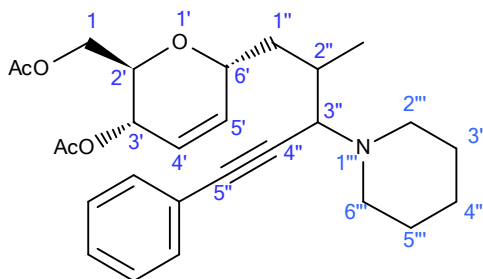
$6''''$), 3.13 (d, 0.25H, $J = 6.4$ Hz, $H-3''$), 3.15 (d, 0.3H, $J = 6.6$ Hz, $H-3''$), 3.20 (d, 0.25H, $J = 8.9$ Hz, $H-3''$), 3.26 (d, 0.2H, $J = 9.37$ Hz, $H-3''$), 3.70-3.77 (m, 4H, $H-3'''$, $H-5'''$), 3.91 (m, 1H, $H-2'$), 4.0-4.28 (m, 2H, $H-1$), 4.39 (m, 1H, $H-6'$), 5.17 (m, 1H, $H-3'$), 5.76 (m, 1H, $H-4'$), 5.90 (m, 1H, $H-5'$), 7.29-7.33, 7.41-7.45 (2m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 16.4, 17.0, 17.7, 18.1 ($\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$), 21.1, 20.8 (CH_3COO), 31.4, 31.9, 32.9 ($\text{C-}2''$), 36.0, 36.7, 37.0 ($\text{C-}1''$), 50.1, 50.2 ($\text{C-}2'''$, $\text{C-}6'''$), 63.2, 63.3 ($\text{C-}1$), 64.0, 64.1 ($\text{C-}3''$), 65.3 ($\text{C-}3'$), 67.2 ($\text{C-}3'''$, $\text{C-}5'''$), 68.7, 68.8, 69.0, 69.2 ($\text{C-}2'$), 69.8, 71.3, 71.8 ($\text{C-}6'$), 86.8, 87.0 ($\text{C-}4''$, $\text{C-}5''$), 123.5, 123.7, 123.8, 123.8 ($\text{C-}4'$), 128.1, 128.3, 131.7 (5C_{ar}), 133.3, 133.6, 133.8 ($\text{C-}5'$), 170.2, 170.6 (CH_3COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 7,45$ min ; $m/z = 456$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-[2-methyl-5-phenyl-3-(piperidin-1-yl)pent-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**9**)

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_5$
 $M = 453,25 \text{ g.mol}^{-1}$



Le couplage est réalisé avec le C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol), la pipéridine (0,009 g ; 0,11 mmol), le phénylacétylène (0,012 g ; 0,12 mmol) et le CuBr (0,003 g ; 0,02 mmol). Après purification la propargylamine **9** est obtenue avec un rendement de 78% (0,035 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

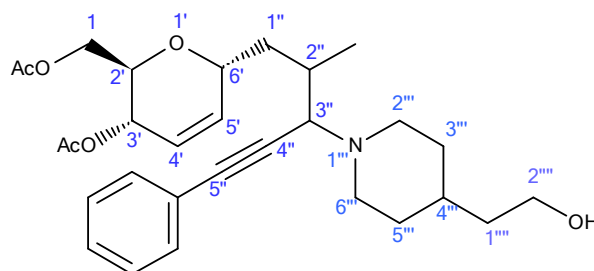
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 1.04 -1.20 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$), 1.12 (m, $H-1''$), 1.41-1.47 (m, 2H, $H-4'''$), 1.53-1.63 (m, 4H, $H-3'''$, $H-5'''$), 1.64 (m, $H-1''$), 1.95 (m, $H-1''$), 2.01 (m, 1H, $H-2''$), 2.03, 2.04 (2s, 1.7H, CH_3COO), 2.08, 2.09 (2s, 4.3H, CH_3COO), 2.35 (m, $H-1''$), 2.37-2.47 (m, 2Ha, $H-2'''$, $H-6'''$), 2.58-2.59 (m, 2He, $H-2'''$, $H-6'''$), 3.07 (d, 0.3H, $J = 5.4$ Hz, $H-3''$), 3.10 (d, 0.3H, $J = 5.9$ Hz, $H-3''$), 3.14 (d, 0.2H, $J = 9.4$ Hz, $H-3''$), 3.20 (d, 0.2H, $J = 9.7$ Hz, $H-3''$), 3.90 (m, 1H, $H-2'$), 4.09-4.28 (m, 2H, $H-1$), 4.40 (m, 1H, $H-6'$), 5.18 (m, 1H, $H-3'$), 5.73 (m, 1H, $H-4'$), 5.91 (m, 1H, $H-5'$), 7.27-7.30, 7.39-7.45 (2m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 16.4, 17.5, 17.7, 18.6 ($\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$), 20.8, 24.7 ($\text{C-}4'''$), 21.1 (CH_3COO), 26.3 ($\text{C-}3'''$, $\text{C-}5'''$), 31.9, 32.6, 33.5 ($\text{C-}2''$), 35.7, 37.0 ($\text{C-}1''$), 50.8, 51.2 ($\text{C-}2'''$, $\text{C-}6'''$), 63.9 ($\text{C-}1$), 64.5 ($\text{C-}3''$), 65.4 ($\text{C-}3'$), 68.5, 69.0, 69.1 ($\text{C-}2'$), 70.0, 70.2, 71.9, 72.1 ($\text{C-}6'$), 86.8, 87.8 ($\text{C-}4''$, $\text{C-}5''$), 123.3, 123.7 ($\text{C-}4'$), 127.8, 128.3, 131.7 (5C_{ar}), 133.5, 133.8 ($\text{C-}5'$), 170.0, 171.08 (CH_3COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 7,30$ min ; $m/z = 454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-1-yl}-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**10**)

C₂₉H₃₉NO₆
M = 497,27 g.mol⁻¹



Le couplage est réalisé avec le C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol), la pipéridineéthanol (0,014 g ; 0,11 mmol), le phénylacétylène (0,012 g ; 0,12 mmol) et le CuBr (0,003 g ; 0,02 mmol). Après purification la propargylamine **10** est obtenue avec un rendement de 70% (0,035 g) sous forme d'une huile marron.

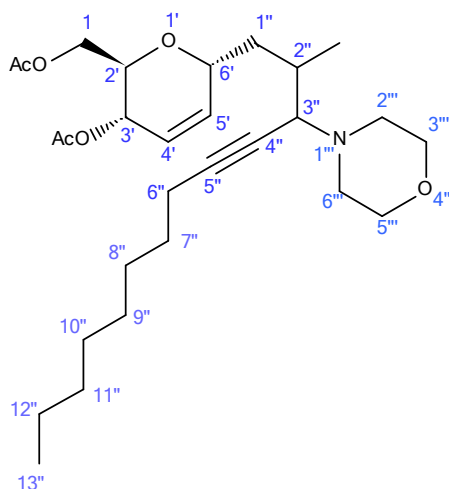
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1.02-1.25 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.15 (m, H-1''), 1.25-1.41 (m, 2Ha, H-3''', H-5'''), 1.48-1.56 (m, 2H, H-1'''), 1.64-1.74 (m, 1H + 2He, H-4''', H-3''', H-5'''), 1.64 (m, H-1''), 1.96 (m, 1H, H-2''), 1.98 (m, H-1''), 2.03, 2.04 (2s, 1.7H, CH₃COO), 2.07, 2.08 (2s, 4.3H, CH₃COO), 2.32 (m, 1Ha, H-2'''), 2.33 (m, H-1''), 2.50 (m, 1Ha, H-6'''), 2.72 (m, 1He, H-6'''), 2.85 (m, 1He, H-2'''), 3.11 (d, 0.25H, J = 7.8 Hz, H-3''), 3.15 (d, 0.30H, J = 8 Hz, H-3''), 3.18 (d, 0.25H, J = 9.6 Hz, H-3''), 3.25 (d, 0.2H, J = 9.9 Hz, H-3''), 3.69 (t, 2H, J = 6.28Hz, H-2'''), 3.95 (m, 1H, H-2'), 4.07-4.29 (m, 2H, H-1), 4.41 (m, 1H, H-6'), 5.19 (m, 1H, H-3'), 5.73 (m, 1H, H-4'), 5.89 (m, 1H, H-5'), 7.27-7.30, 7.39-7.43 (2m, 5H, H_{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 16.4, 17.8, 17.6, 18.6 (CH₃-C_{2''}), 20.9, 21.2 (CH₃COO), 31.9, 32.4 (C-2''), 32.6, 32.9 (C-3''', C-5'''), 33.6 (C-4'''), 35.7, 36.9 (C-1''), 39.5 (C-1'''), 53.4, 53.8 (C-2''', C-6'''), 60.7 (C-2'''), 63.3, 64.0 (C-1), 64.4 (C-3''), 65.3, 66.0 (C-3'), 68.4, 68.9, 69.0 (C-2'), 70.3, 70.5, 72.2, 72.4 (C-6'), 86.5, 86.6, 87.1, 87.4 (C-4'', C-5''), 123.7, 124.1 (C-4'), 127.9, 128.3, 131.7 (5C_{ar}), 133.8, 134.1 (C-5'), 170.5, 171.0 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,05 min ; m/z = 498 [M+H]⁺

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-[2-methyl-3-(morpholin-4-yl)tridec-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**11**)

C₂₈H₄₅NO₆
M = 491,32 g.mol⁻¹



Le couplage est réalisé avec le C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol), la morpholine (0,01 g ; 0,11 mmol), la décynes (0,016 g ; 0,12 mmol) et le CuI (0,006 g ; 0,03 mmol). Après purification la propargylamine **11** est obtenue avec un rendement de 79% (0,039 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

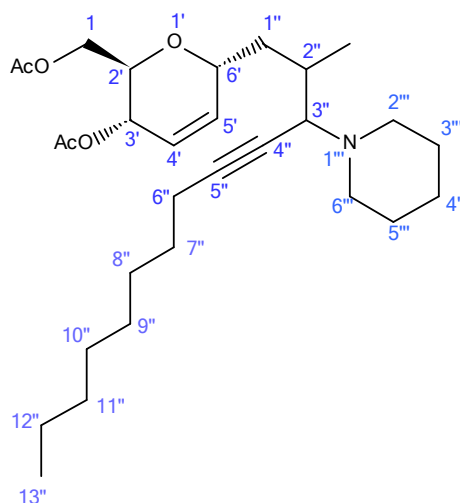
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.88 (t, 3H, J = 6.85Hz, H-13''), 1.01-1.11 (m, 3H, CH₃-C₂''), 1.08 (m, H-1''), 1.20-1.35 (m, 8H, H-9'', H-10'', H-11'', H-12''), 1.35-1.46 (m, 2H, H-8''), 1.46-1.57 (m, 2H, H-7''), 1.58 (m, H-1''), 1.88 (m, H-1''), 1.94 (m, 1H, H-2''), 2.08, 2.09 (2s, 6H, CH₃COO), 2.19-2.26 (m, 2H, H-6''), 2.24 (m, H-1''), 2.37-2.48 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.56-2.68 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 2.92 (m, 1H, H-3''), 3.61-3.79 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 3.87 (m, 1H, H-2'), 4.04-4.28 (m, 2H, H-1), 4.38 (m, 1H, H-6'), 5.18 (m, 1H, H-3'), 5.74 (m, 1H, H-4'), 5.88 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.5 (C-13''), 16.6, 17.1, 18.0 (CH₃-C₂''), 19.0 (C-6''), 21.2, 21.5 (CH₃COO), 23.0 (C-12''), 29.3 (C-7''), 29.4 (C-8'', C-10''), 29.6 (C-9'') 31.6, 31.9, 33.2 (C-2''), 32.2 (C-11''), 36.2, 36.6, 36.7, 37.3 (C-1''), 50.4, 50.7 (C-2''', C-6'''), 63.5, 63.7 (C-1), 63.9 (C-3''), 65.6 (C-3'), 67.5 (C-3''', C-5'''), 68.8, 68.9, 69.1, 69.4 (C-2'), 70.3, 71.6, 72.4 (C-6'), 87.3, 87.3 (C-4'', C-5''), 123.6, 123.9, 124.0 (C-4'), 133.6, 133.9, 134.1, 134.2 (C-5'), 170.7, 170.9 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,25 min ; m/z = 492 [M+H]⁺

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-[2-methyl-3-(piperidin-1-yl)tridec-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**12**)

C₂₉H₄₇NO₅
M = 489,34 g.mol⁻¹



La réaction du C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol), avec la pipéridine (0,009 g ; 0,11 mmol), la décène (0,016 g ; 0,12 mmol) et le CuI (0,006 g ; 0,03 mmol) donne après purification la propargylamine **12** avec un rendement de 87,7% (0,043 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

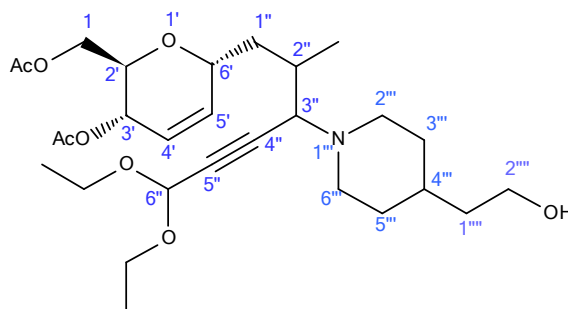
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.88 (t, 3H, J = 6.85Hz, H-13''), 0.96-1.12 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.04 (m, H-1''), 1.18-1.36 (m, 8H, H-9'', H-10'', H-11'', H-12''), 1.36-1.66 (2m, 10H, H-8'', H-7'', H-4'', H-3'', H-5''), 1.54 (m, H-1'), 1.87 (m, H-1''), 1.94 (m, 1H, H-2''), 2.08, 2.09 (2s, 6H, CH₃COO), 2.16-2.26 (m, 2H, H-6''), 2.28 (m, H-1''), 2.26-2.39 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.46-2.62 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 2.88 (m, 1H, H-3''), 3.88 (m, 1H, H-2'), 4.06-4.28 (m, 2H, H-1), 4.39 (m, 1H, H-6'), 5.16 (m, 1H, H-3'), 5.72 (m, 1H, H-4'), 5.90 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.5 (C-13'), 16.7, 17.8, 18.0, 18.6 (CH₃-C_{2''}), 19.0 (C-6''), 21.2, 21.5 (CH₃COO), 23.0 (C-12''), 25.0 (C-4'''), 26.6 (C-3'', C-5''), 29.2 (C-7''), 29.3 (C-8''), 29.5 (C-10''), 29.6 (C-9''), 32.1, 32.7, 33.2 (C-2''), 32.2 (C-11''), 35.9, 36.9, 37.2 (C-1'), 50.9, 51.2 (C-2''', C-6'''), 63.6, 64.2 (C-1), 64.3 (C-3''), 65.6 (C-3'), 67.5 (C-3''', C-5'''), 68.8, 68.9, 69.1, 69.4 (C-2'), 70.3, 71.6, 72.4 (C-6'), 87.3, 87.3 (C-4'', C-5''), 123.6, 123.9, 124.0 (C-4'), 133.6, 133.9, 134.1, 134.2 (C-5'), 170.7, 170.9 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,30 min ; m/z = 490 [M+H]⁺

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-{6,6-diethoxy-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]-2-methylhex-4-yn-1-yl}-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**13**)

C₂₈H₄₅NO₈
M = 523,31 g.mol⁻¹



La réaction du C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol), avec la pipéridineéthanol (0,014 g ; 0,11 mmol), la 3,3-diéthoxypropine (0,015 g ; 0,12 mmol) et le CuBr (0,003 g ; 0,02 mmol) donne après purification la propargylamine **13** avec un rendement de 66% (0,034 g) sous forme d'une huile jaune.

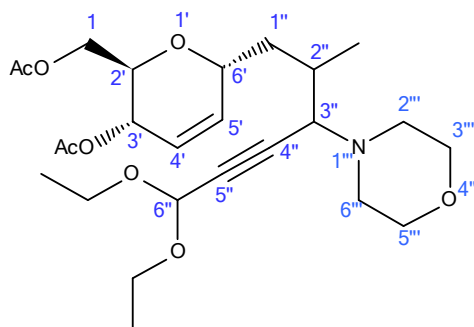
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.95-1.09 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.01 (m, H-1''), 1.18 (t, 6H, J = 7.09Hz, CH₃CH₂O-C_{6''}), 1.07-1.29 (m, 2Ha, H-3''', H-5'''), 1.42-1.47 (m, 2H, H-1'''), 1.50 (m, 1H, H-4'''), 1.59-1.71 (m, 2He, H-3''', H-5'''), 1.55 (m, H-1''), 1.86 (m, H-1''), 1.97 (m, 1H, H-2''), 2.04, 2.05 (2s, 6H, CH₃COO), 2.10-2.49 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.23 (m, H-1''), 2.51-2.81 (m, 2He, H-6''', H-2'''), 2.92 (d, 0.25H, J = 9.7 Hz, H-3''), 2.96 (d, 0.25H, J = 10 Hz, H-3''), 3.03 (d, 0.3H, J = 9.9 Hz, H-3''), 3.06 (d, 0.2H, J = 9.8 Hz, H-3''), 3.49-3.57 (m, 4H, CH₃CH₂O-C_{6''}), 3.58-3.75 (m, 2H, H-2'''), 3.87 (m, 1H, H-2'), 4.03-3.24 (m, 2H, H-1), 4.32 (m, 1H, H-6'), 5.14 (m, 1H, H-3'), 5.28, 5.29 (2s, 1H, H-6'), 5.71 (m, 1H, H-4'), 5.84 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 15.1 (CH₃CH₂O-C_{6''}), 16.2, 17.4, 18.6 (CH₃-C_{2''}), 20.8, 21.0 (CH₃COO), 31.6, 31.9 (C-2''), 32.6, 32.8 (C-3''', C-5'''), 33.1 (C-4'''), 35.7, 36.9 (C-1''), 39.5 (C-1'''), 53.4 (C-2''', C-6'''), 60.6 (C-2'''), 60.7 (CH₃CH₂O-C_{6''}), 63.3 (C-1), 63.9 (C-3'), 65.4 (C-3'), 68.5, 68.6, 69.0, 69.1 (C-2'), 69.9, 70.0, 71.7, 71.8 (C-6'), 82.1, 83.1 (C-4'', C-5''), 91.5 (C-6''), 123.3, 123.7, 123.9 (C-4'), 133.2, 133.6, 133.8 (C-5'), 170.4, 170.8 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,1 min ; m/z = 524 [M+H]⁺

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-[6,6-diethoxy-2-methyl-3-(morpholin-4-yl)hex-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**14**)

C₂₅H₃₉NO₈
M = 481,26 g.mol⁻¹



La propargylamine **14** est obtenue avec un rendement de 58% (0,028 g) sous forme d'une huile jaune après purification par la réaction du C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol) avec la morpholine (0,01 g ; 0,11 mmol), la 3,3-diéthoxypropine (0,015 g ; 0,12 mmol) et le CuBr (0,003 g ; 0,02 mmol).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.01-1.17 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.11 (m, H-1''), 1.23 (t, 6H, J = 7.23Hz, CH₃CH₂O-C_{6''}), 1.61 (m, H-1''), 1.87 (m, H-1''), 1.95 (m, 1H, H-2''), 2.07, 2.08 (2s, 6H, CH₃COO), 2.26 (m, H-1''), 2.40-2.49 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.58-2.71 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 2.84 (d, 0.3H, J = 6.7 Hz, H-3''), 2.87 (d, 0.25H, J = 6.8 Hz, H-3''), 2.91 (d, 0.25H, J =

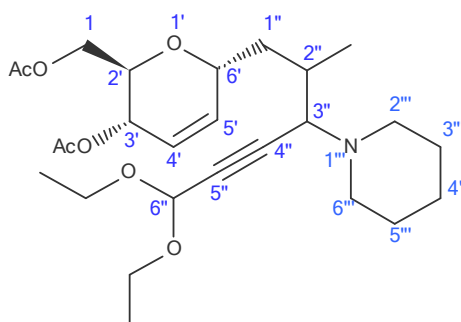
8.9 Hz, H-3''), 2.99 (d, 0.2H, J = 9.7 Hz, H-3''), 3.53-3.64 (m, 4H, CH₃CH₂O-C₆''), 3.67-3.77 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 3.89 (m, 1H, H-2'), 4.02-4.26 (m, 2H, H-1), 4.34 (m, 1H, H-6'), 5.15 (m, 1H, H-3'), 5.30, 5.32 (2s, 1H, H-6''), 5.74 (m, 1H, H-4'), 5.85 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 15.1 (CH₃CH₂O-C₆''), 16.2, 17.0, 17.6, 18.3 (CH₃-C₂''), 21.0, 21.8 (CH₃COO), 31.1, 31.3, 31.7, 32.8 (C-2''), 34.0, 35.9, 36.6, 36.9 (C-1''), 50.1, 50.3 (C-2''', C-6'''), 60.8 (CH₃CH₂O-C₆''), 63.2 (C-1), 63.3 (C-3''), 65.3 (C-3'), 67.1 (C-3''', C-5'''), 68.6, 68.9, 69.0, 69.2 (C-2'), 69.6, 71.4, 71.7 (C-6'), 82.0, 82.6 (C-4'', C-5''), 91.4 (C-6''), 123.5, 123.6, 123.9 (C-4'), 133.2, 133.5, 133.8 (C-5'), 170.1, 171.0 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,45 min ; m/z = 482 [M+H]⁺

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-[6,6-diethoxy-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)hex-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**15**)

C₂₆H₄₁NO₇
M = 479,28 g.mol⁻¹



Le C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol), est condensé avec la pipéridine (0,009 g ; 0,11 mmol), la 3,3-diéthoxypropine (0,015 g ; 0,12 mmol) et le CuBr (0,003 g ; 0,02 mmol). Après purification la propargylamine **15** est obtenue avec un rendement de 70% (0,034 g) sous forme d'une huile jaune.

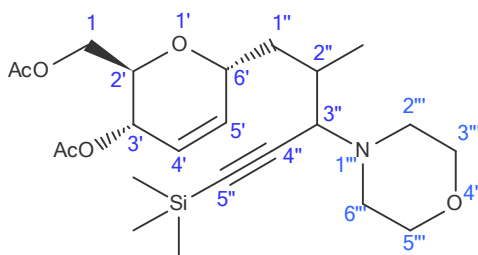
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.96-1.11 (m, 3H, CH₃-C₂''), 1.02 (m, H-1''), 1.21 (t, 6H, J = 7.06Hz, CH₃CH₂O-C₆''), 1.36-1.47 (m, 2H, H-4''), 1.46 (m, H-1'), 1.47-1.61 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 1.82 (m, H-1'), 2.05 (m, 1H, H-2''), 2.02, 2.04 (2s, 1.7H, CH₃COO), 2.05, 2.06 (2s, 4.3H, CH₃COO), 2.27 (m, H-1'), 2.25-2.37 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.49-2.58 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 2.94 (d, 0.25H, J = 8.7 Hz, H-3''), 2.98 (d, 0.25H, J = 8.2 Hz, H-3''), 3.05 (d, 0.3H, J = 9.8 Hz, H-3''), 3.08 (d, 0.2H, J = 9.4 Hz, H-3''), 3.52-3.62, 3.62-3.81 (2m, 4H, CH₃CH₂O-C₆''), 3.88 (m, 1H, H-2'), 4.03-4.27 (m, 2H, H-1), 4.35 (m, 1H, H-6'), 5.16 (m, 1H, H-3'), 5.29, 5.31 (2s, 1H, H-6''), 5.71 (m, 1H, H-4'), 5.84 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 15.2 (CH₃CH₂O-C₆''), 16.2, 17.4, 17.5 18.6 (CH₃-C₂''), 20.8, 21.1 (CH₃COO), 24.6 (C-4'''), 26.3 (C-3''', C-5'''), 31.6, 31.8, 32.4, 33.4 (C-2''), 35.5, 36.9, 367.0 (C-1''), 50.6, 50.8 (C-2''', C-6'''), 60.7 (CH₃CH₂O-C₆''), 63.3 (C-1), 63.7 (C-3''), 65.2, 65.3 (C-3'), 68.4, 68.9, 69.0 (C-2'), 70.0, 70.1, 71.8 (C-6'), 81.5, 82.0 (C-4''), 83.4, 83.5 (C-5''), 91.4 (C-6''), 123.9, 123.9, 124.0 (C-4'), 132.9, 133.0, 133.1 (C-5'), 170.6, 171.0 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,4 min ; m/z = 480 [M+H]⁺

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-[2-methyl-3-(morpholin-4-yl)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate **(16)**

C₂₃H₃₇NO₆Si
M = 451,23 g.mol⁻¹



Le C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol) réagit avec la morpholine (0,01 g ; 0,11 mmol), le TMS acétylène (0,02 g ; 0,2 mmol) en présence de CuI (0,007 g ; 0,035 mmol). Après purification la propargylamine **16** est obtenue avec un rendement de 42% (0,019 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

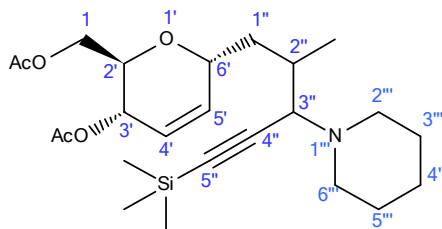
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.18 (s, 9H, (CH₃)₃Si), 0.97-1.22 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.07 (m, H-1''), 1.55 (m, H-1'), 1.83 (m, H-1'), 1.99 (m, 1H, H-2''), 2.06, 2.08 (2s, 6H, CH₃COO), 2.28 (m, H-1'), 2.38-2.47 (m, 2Ha, H-2'', H-6'''), 2.55-2.67 (m, 2He, H-2'', H-6'''), 2.87 (d, 0.3H, J = 9.4 Hz, H-3''), 2.91 (d, 0.25H, J = 8.9 Hz, H-3''), 2.96 (d, 0.25H, J = 6.1 Hz, H-3''), 3.04 (d, 0.2H, J = 6.0 Hz, H-3''), 3.64-3.71 (m, 4H, H-3'', H-5'''), 3.89 (m, 1H, H-2'), 4.06-4.23 (m, 2H, H-1), 4.34 (m, 1H, H-6'), 5.15 (m, 1H, H-3'), 5.73 (m, 1H, H-4'), 5.86 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.1 (CH₃)₃Si), 15.9, 16.7, 17.2, 17.7 (CH₃-C_{2''}), 20.6, 20.9 (CH₃COO), 30.9, 31.2, 32.4 (C-2''), 35.3, 36.2, 36.3, 36.5 (C-1''), 50.0 (C-2''', C-6'''), 62.9, 63.1 (C-1), 63.8, 63.9, 64.1 (C-3''), 65.0, 65.1 (C-3'), 66.9 (C-3''', C-5'''), 67.8, 68.3, 68.5, 68.8 (C-2'), 69.6, 71.0, 71.61 (C-6'), 90.8, 91.1 (C-4'), 102.2, 102.6 (C-5'), 123.2, 123.4, 123.6 (C-4'), 132.9, 133.3, 133.5 (C-5'), 170.2, 170.6 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,6 min ; m/z = 452 [M+H]⁺

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-[2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate **(17)**

C₂₄H₃₉NO₅Si
M = 449,25 g.mol⁻¹



La réaction du C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol), avec la morpholine (0,01 g ; 0,11 mmol), le TMS acétylène (0,02 g ; 0,2 mmol) et le CuI (0,007 g ; 0,035 mmol) donne après purification la propargylamine **16** avec un rendement de 54% (0,024 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

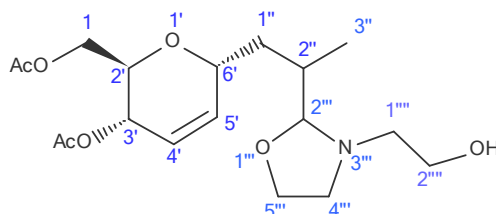
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.22 (s, 9H, (CH₃)₃Si), 1.01-1.15 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.08 (m, H-1''), 1.42-1.47 (m, 2H, H-4''), 1.49-1.64 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 1.57 (m, H-1'), 1.85 (m, H-1'), 1.93 (m, 1H, H-2''), 2.06, 2.07 (2s, 1.34H, (CH₃COO), 2.08, 2.09 (2s, 4.66H, (CH₃COO), 2.31 (m, H-1'), 2.28-2.41 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.52-2.61 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 2.91 (d, 0.25H, J = 9.8 Hz, H-3''), 2.94 (d, 0.3H, J = 9.7 Hz, H-3''), 3.0 (d, 0.25H, J = 8.1 Hz, H-3''), 3.04 (d, 0.2H, J = 8.4 Hz, H-3''), 3.86 (m, 1H, H-2'), 4.13-4.29 (m, 2H, H-1), 4.39 (m, 1H, H-6'), 5.21 (m, 1H, H-3'), 5.75 (m, 1H, H-4'), 5.90 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 0.3 ((CH₃)₃Si), 16.2, 17.4, 17.5, 18.4 (CH₃-C_{2''}), 20.9, 21.2 (CH₃COO), 24.7 (C-2'''), 26.3 (C-2''', C-5'''), 31.2, 31.5, 33.2 (C-2''), 35.3, 36.7 (C-1'), 50.7 (C-2'', C-6'''), 63.4 (C-1), 64.4, 64.5 (C-3''), 65.2, 65.4 (C-3'), 67.9, 68.2, 68.7, 68.9 (C-2'), 70.0, 70.3, 71.8, 72.1 (C-6'), 90.1 (C-4'), 104.4 (C-5'), 123.2, 123.7 (C-4'), 133.8 (C-5'), 170.0, 170.6 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,5 min ; m/z = 450 [M+H]⁺

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-{2-[3-(2-hydroxyethyl)-1,3-oxazolidin-2-yl]propyl}-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**18**)

C₁₈H₂₉NO₇
M = 371,19 g.mol⁻¹



La réaction du C-glycoside **5** (0,03 g ; 0,1 mmol) avec la diéthanoline (0,01 g ; 0,11 mmol), le TMS acétylène (0,02 g ; 0,2 mmol) et le CuBr (0,003 g ; 0,02 mmol) conduit à la formation de l'oxazolidine **18** avec un rendement de 86% (0,032 g).

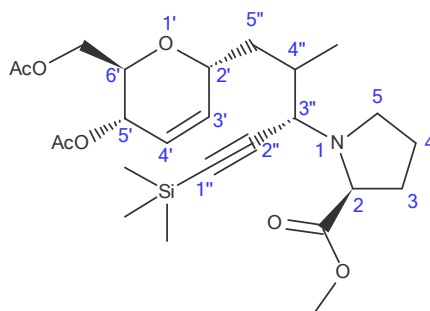
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.89-1.14 (m, 3H, H-3''), 1.15 (m, H-1''), 1.42 (m, H-1''), 1.89 (m, H-1''), 2.0, 2.04 (2s, 6H, CH₃COO), 2.07-2.21 (m, 2H, H-4''), 2.23 (m, H-1'), 2.51 (m, 1H, H-2''), 2.65-2.80 (m, 2H, H-1'''), 3.22 (m, 1H, OH), 3.61-3.74 (m, 2H, H-2'''), 3.82-3.99 (m, 3H, H-2', H-5'''), 4.01 (m, 1H, H-6'), 4.04-4.16 (m, 2H, H-1), 4.72 (m, 1H, H-3'), 5.10 (m, 1H, H-2'''), 5.72 (m, 1H, H-4'), 5.85 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.8, 14.2, 15.8, 18.0 (C-3''), 20.8, 21.0 (CH₃COO), 32.5, 32.9, 33.1, 33.3 (C-2''), 34.1, 34.6 (C-1'), 52.0 (C-4'''), 55.7, 55.9, 56.2 (C-1'''), 60.3 (C-1), 63.1, 63.2 (C-2'''), 64.7, 64.9 (C-3'), 65.0, 65.3 (C-5'''), 68.9, 69.1, 69.3, 69.4 (C-2'), 70.3, 71.5 (C-6'), 98.6, 100.4, 100.7, 101.0 (C-2''), 123.3 (C-4'), 133.6, 134.0, 134.1 (C-5'), 170.4, 170.8 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 3,55 min ; m/z = 372 [M+H]⁺

methyl (2S)-1-[(3S)-5-[(2R,5S,6R)-5-(acetyloxy)-6-[(acetyloxy)methyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]-4-methyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl]pyrrolidine-2-carboxylate (**19**)

C₂₅H₃₉NO₇Si
M = 493,24 g.mol⁻¹



Un mélange de C-glycoside **5** (0,4 g ; 1,41 mmol), de chlorhydrate d'ester méthylique de L-proline (0,303 g ; 1,83 mmol), de TMS acétylène (0,276 g ; 2,81 mmol), de CuI (0,536 g ; 2,81 mmol) et de DIPEA (0,2 g ; 1,55 mmol) est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'éther puis la phase organique est concentrée pour donner la propargylamine **19** sous forme d'une huile jaune foncé, avec un rendement de 86,4% (0,6 g). Cette propargylamine est utilisée sans purification sur colonne.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.15 (s, 9H, (CH₃)₃Si), 1.03(1d, 1.4H, J = 6.68, CH₃-C_{4''}), 1.08(1d, 1.6H, J = 7.51, CH₃-C_{4''}), 1.12 (m, H-5''), 1.46 (m, H-5''), 1.69-1.94 (m, 4H, H-3, H-4), 1.88 (m, 1H, H-4''), 1.99 (m, H-5''), 2.02, 2.04 (2s, 6H, CH₃COO), 2.24 (m, H-5''), 2.67 (m, 1H, H-5), 2.82 (m, 1H, H-5), 3.29 (d, 1H, J = 9.98Hz, H-3''), 3.48 (m, 1H, H-2), 3.65 (s, 3H, CH₃OCO-C₂), 3.87 (m, 1H, H-6'), 4.05-4.22 (m, 2H, AcOCH₂-C_{6'}), 4.36 (m, 1H, H-2'), 5.15 (m, 1H, H-5'), 5.69 (m, 1H, H-4'), 5.89 (m, 1H, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.1 ((CH₃)₃Si), 15.7, 18.6 (CH₃-C_{4''}), 20.6, 20.9 (CH₃COO), 23.5, 23.6 (C-4), 28.8, 28.9 (C-3), 33.3, 34.0 (C-4''), 36.6 (C-5''), 46.2, 46.7 (C-5), 51.4 (CH₃OCO-C₂), 63.2, 63.4 (AcOCH₂-C_{6'}), 64.1, 64.4 (C-3''), 65.3 (C-5'), 67.2 (C-2), 68.7, 69.2 (C-6'), 71.2, 72.9 (C-2'), 90.9, 91.2 (C-1'', C-2''), 123.7, 123.9 (C-4'), 133.6, 133.8 (C-3'), 170.5, 171.0 (CH₃COO), 174.40 (CH₃OCOC-2).

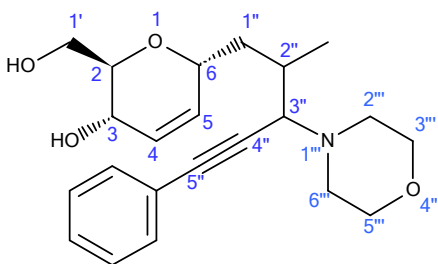
LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 8,45 min ; m/z = 494 [M+H]⁺

Désacétylation des propargylamines **20** à **31**

A une solution de propargylamine dans le méthanol aqueux à 8% (4 mL / mmol), on ajoute du K₂CO₃ (2,2 eq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes, filtré puis concentré. Le résidu est dissout dans un minimum d'éthanol absolu afin de précipiter le bicarbonate de potassium restant, filtré et concentré.

(2R,3S,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-[2-methyl-3-(morpholin-4-yl)-5-phenylpent-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**20**)

C₂₂H₂₉NO₄
M = 371,20 g.mol⁻¹



La propargylamine **8** (0,045 g ; 0,1 mmol) est désacétylée à l'aide de K₂CO₃ (0,03 g ; 0,22 mmol). Le produit **20** est obtenu avec un rendement de 95% (0,035 g) sous forme d'une huile jaune.

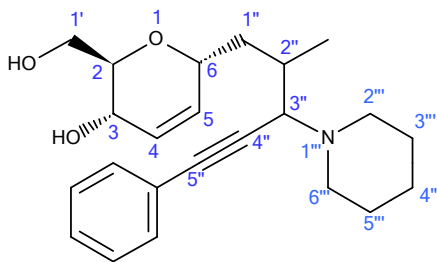
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.06-1.25 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.08 (m, H-1''), 1.61 (m, H-1''), 1.87 (m, H-1''), 2.09 (m, 1H, H-2''), 2.32 (m, H-1''), 2.49-2.58 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.67-2.75 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 3.2 (m, 1H, H-3''), 3.47 (m, 1H, H-2), 3.69-3.83 (m, 6H, H-3''', H-5''', H-1'), 4.14 (m, 1H, H-3), 4.32 (m, 1H, H-6), 5.72-5.83 (m, 2H, H-4, H-5), 7.29-7.32, 7.41-7.45 (2m, 5H, H_{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.5, 15.7, 16.4, 16.8 (CH₃-C_{2''}), 31.4, 32.3, 33.1 (C-2''), 35.5, 36.3, 36.6 (C-1''), 49.9, 50.2 (C-2''', C-6'''), 62.4 (C-1'), 63.4 (C-3''), 63.7, 63.9 (C-3), 66.8 (C-3''', C-5'''), 69.7, 69.9 (C-6), 71.4, 73.1, 73.5 (C-2), 86.5, 86.9 (C-4'', C-5''), 128.2, 128.5 (C-4), 128.9 (5 C_{ar}), 130.8, 131.2, 131.5 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 2,5 min ; m/z = 372 [M+H]⁺

(2R,3S,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-[2-methyl-5-phenyl-3-(piperidin-1-yl)pent-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**21**)

C₂₃H₃₁NO₃
M = 369,23 g.mol⁻¹



Le produit **21** est obtenu avec un rendement de 99% (0,036 g), sous forme d'une huile jaune, suite au traitement de la propargylamine **9** (0,045 g ; 0,1 mmol) avec du K₂CO₃ (0,03 g ; 0,22 mmol).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.03-1.25 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.11 (m, H-1''), 1.37-1.47 (m, 2H, H-4'''), 1.52-1.66 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 1.64 (m, H-1''), 1.86 (m, H-1''), 2.08 (m, 1H, H-2''), 2.35 (m, H-1''), 2.37-2.50 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.57-2.73 (m, 2He, H-2''', H-6'''),

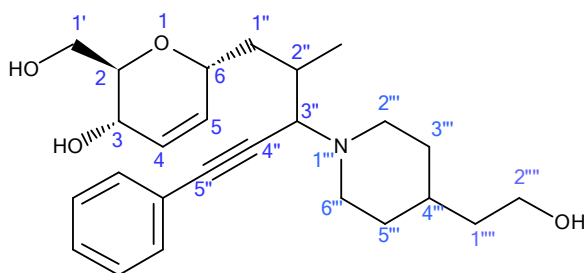
6'''), 3.19 (m, 1H, H-3''), 3.46 (m, 1H, H-2), 3.73-3.82 (m, 2H, H-1'), 4.13 (m, 1H, H-3), 4.32 (m, 1H, H-6), 5.71-5.82 (m, 2H, H-4, H-5), 7.24-7.31, 7.38-7.45 (2m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 16.8, 17.7, 18.9 ($\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$), 24.5, 24.6 ($\text{C-4}'''$), 26.1 ($\text{C-3}'''$, $\text{C-5}'''$), 32.1, 32.2, 32.6, 33.5 ($\text{C-2}''$), 36.3, 37.0, 37.2, 37.4 ($\text{C-1}''$), 50.9, 51.1 ($\text{C-2}'''$, $\text{C-6}'''$), 63.0, 63.1 ($\text{C-1}'$), 64.4 ($\text{C-3}''$), 64.3, 64.4 (C-3), 70.5, 71.7, 72.0 (C-6), 72.4, 72.5, 72.9, 73.2 (C-2), 87.1, 87.6 ($\text{C-4}''$, $\text{C-5}''$), 127.9 (C-4), 128.3 (5 C_{ar}), 131.6, 131.7 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 2,33$ min ; $m/z = 369$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

(2R,3S,6R)-6-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-1-yl}-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**22**)

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4$
 $M = 413,25 \text{ g.mol}^{-1}$



La propargylamine **10** (0,05 g ; 0,1 mmol) est traitée avec du K_2CO_3 (0,03 g ; 0,22 mmol) pour donner le produit **22** avec un rendement de 92% (0,038 g) sous forme d'une huile jaune.

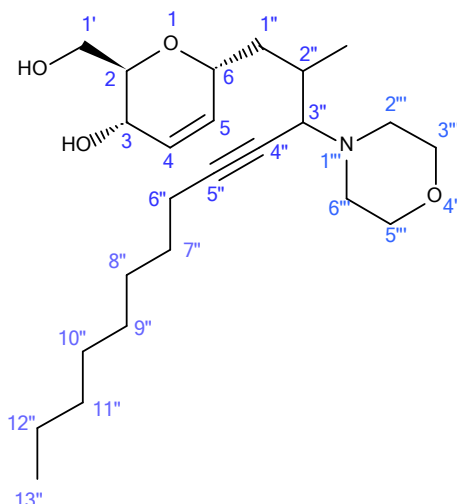
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.0-1.16 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$), 1.06 (m, H-1''), 1.19-1.31 (m, 2Ha, H-3''', H-5'''), 1.38-1.45 (m, 2H, H-1'''), 1.66-1.74 (m, 1H + 2He, H-4''', H-3''', H-5'''), 1.62 (m, H-1''), 1.91 (m, 1H, H-2''), 2.05 (m, H-1''), 2.14 (m, 1Ha, H-2'''), 2.31 (m, H-1''), 2.45 (m, 1Ha, H-6'''), 2.64 (m, 1He, H-6'''), 2.82 (m, 1He, H-2'''), 3.19 (m, 1H, H-3''), 3.41 (m, 1H, H-2), 3.53 (t, 2H, $J = 6.32\text{Hz}$, H-2'''), 3.57-3.69 (m, 2H, H-1'), 3.95 (m, 1H, H-3), 4.29 (m, 1H, H-6), 5.67-5.83 (m, 2H, H-4, H-5), 7.31-7.39, 7.39-7.48 (2m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 15.7, 16.6, 17.9 ($\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$), 31.9, 32.1 ($\text{C-2}''$), 32.5 ($\text{C-4}'''$), 32.7, 32.9 ($\text{C-3}'''$, $\text{C-5}'''$), 35.5, 36.7, 36.9, 37.0 ($\text{C-1}''$), 39.4 ($\text{C-1}'''$), 52.8, 53.1, 53.3 ($\text{C-2}'''$, $\text{C-6}'''$), 59.4 ($\text{C-2}''''$), 62.4 ($\text{C-1}'$), 63.4 ($\text{C-3}''$), 63.8, 63.9, 64.1 (C-3), 69.8, 70.4, 71.5 (C-6), 73.1, 73.5 (C-2), 86.1, 87.8 ($\text{C-4}''$, $\text{C-5}''$), 128.0, 128.5, 131.2 (5 C_{ar}), 128.7 (C-4), 131.5 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 1,95$ min ; $m/z = 414$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

(2R,3S,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-[2-methyl-3-(morpholin-4-yl)tridec-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**23**)

C₂₄H₄₁NO₄
M = 407,30 g.mol⁻¹



Le produit **23** est obtenu avec un rendement de 94% (0,038 g), sous forme d'une huile jaune, suite au traitement de la propargylamine **11** (0,049 g ; 0,1 mmol) avec du K₂CO₃ (0,03 g ; 0,22 mmol).

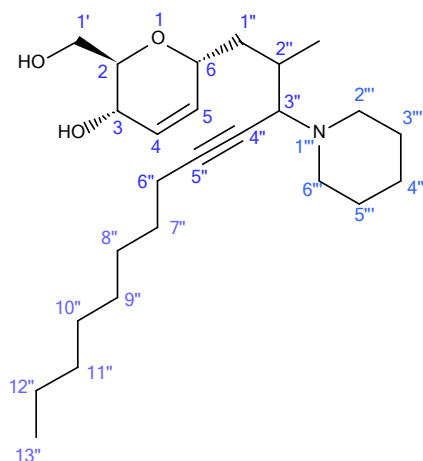
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.88 (t, 3H, J = 7.06Hz, H-13''), 0.94-1.12 (m, 3H, CH₃-C2''), 1.03 (m, H-1''), 1.16-1.41 (m, 10H, H-8'', H-9'', H-10'', H-11'', H-12''), 1.41-1.56 (m, 2H, H-7''), 1.55 (m, H-1''), 1.82 (m, H-1''), 1.89 (m, 1H, H-2''), 2.12-2.26 (m, 2H, H-6''), 2.22 (m, H-1''), 2.34-2.48 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.51-2.79 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 2.93 (m, 1H, H-3''), 3.39 (m, 1H, H-2), 3.59-3.87 (m, 6H, H-1', H-3''', H-5'''), 4.11 (m, 1H, H-3), 4.28 (m, 1H, H-6), 5.67-5.81 (m, 2H, H-4, H-5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.1 (C-13''), 16.6, 17.0, 17.8, 17.9 (CH₃-C2''), 18.6 (C-6''), 22.6 (C-12''), 28.8 (C-7''), 28.9 (C-10''), 29.1 (C-9''), 31.5 (C-8''), 31.6, 32.9 (C-2''), 31.8 (C-11''), 36.2, 36.8, 37.2 (C-1''), 50.0, 50.2, 50.4 (C-2''', C-6'''), 63.0 (C-1'), 63.1 (C-3''), 63.6, 63.8 (C-3), 67.2 (C-3''', C-5'''), 70.4, 70.6, 71.7 (C-6), 72.1, 72.4, 72.8, 72.9 (C-2), 75.9, 76.1 (C-4''), 87.1, 87.4 (C-5''), 128.3, 128.4, 128.8 (C-4), 131.1, 131.6 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 2,25 min ; m/z = 408 [M+H]⁺

(2R,3S,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-[2-methyl-3-(piperidin-1-yl)tridec-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**24**)

C₂₅H₄₃NO₃
M = 405,32 g.mol⁻¹



La propargylamine **12** (0,049 g ; 0,1 mmol) est désacétylée à l'aide de K₂CO₃ (0,03 g ; 0,22 mmol). Le produit **24** est obtenu avec un rendement de 91% (0,037 g) sous forme d'une huile jaune.

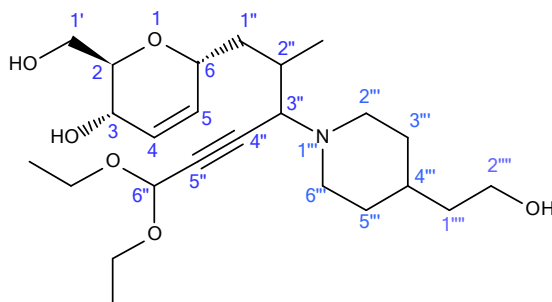
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.86 (t, 3H, J = 6.90Hz, H-13''), 0.96-1.06 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.01 (m, H-1''), 1.18-1.34 (m, 8H, H-9'', H-10'', H-11'', H-12''), 1.34-1.63 (2m, 10H, H-8'', H-7'', H-4'', H-3'', H-5''), 1.55 (m, H-1''), 1.83 (m, H-1''), 1.93 (m, 1H, H-2''), 2.17-2.28 (m, 2H, H-6''), 2.24 (m, H-1''), 2.39-2.48 (m, 2Ha, H-2'', H-6''), 2.57-2.67 (m, 2He, H-2'', H-6''), 2.81 (m, 1H, H-3''), 3.47 (m, 1H, H-2), 3.70-3.86 (m, 2H, H-1'), 4.14 (m, 1H, H-3), 4.27 (m, 1H, H-6), 5.67-5.82 (m, 2H, H-4, H-5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.1 (C-13''), 16.7, 17.5, 17.8, 18.6 (CH₃-C_{2''}), 18.7 (C-6''), 22.7 (C-12''), 24.7 (C-4''), 26.3 (C-3'', C-5''), 24.7 (C-7''), 28.9 (C-10''), 29.1 (C-9''), 29.2 (C-8''), 31.3, 31.6, 31.9, 32.9 (C-2''), 31.4 (C-11''), 36.2, 36.7, 37.2, 37.4 (C-1''), 49.8, 49.9, 50.2 (C-2'', C-6''), 63.0 (C-1'), 63.9 (C-3''), 64.1 (C-3), 69.8, 70.0, 71.4, 71.6 (C-6), 73.1, 73.1, 73.5 (C-2), 86.8 (C-4'', C-5''), 128.2, 128.5, 128.8 (C-4), 130.5, 130.7, 131.1 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 2,20 min ; m/z = 406 [M+H]⁺

(2R,3S,6R)-6-{6,6-diethoxy-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]-2-methylhex-4-yn-1-yl}-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**25**)

C₂₄H₄₁NO₆
M = 439,29 g.mol⁻¹



Le produit **25** est obtenu avec un rendement de 94% (0,041 g), sous forme d'une huile jaune, suite au traitement de la propargylamine **13** (0,052 g ; 0,1 mmol) avec du K₂CO₃ (0,03 g ; 0,22 mmol).

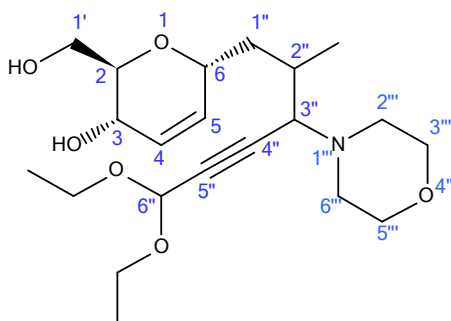
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.97-1.11 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 0.99 (m, H-1''), 1.13-1.21 (m, 2Ha, H-3''', H-5'''), 1.23 (t, 6H, J = 7.06Hz, CH₃CH₂O-C_{6''}), 1.36-1.64 (m, 3H, H-4''', H-1'''), 1.56 (m, H-1'), 1.60-1.75 (m, 2He, H-3''', H-5'''), 1.81 (m, H-1''), 1.97-2.48 (2m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.06 (m, 1H, H-2''), 2.31 (m, H-1'), 2.48-2.81 (2m, 2He, H-2''', H-6'''), 3.11 (m, 1H, H-3''), 3.49-3.87 (m, 9H, H-2''', CH₃CH₂O-C_{6''}, H-2, H-1'), 4.15 (m, 1H, H-3), 4.31 (m, 1H, H-6), 5.32, 5.33 (2s, 1H, H-6''), 5.69-5.84 (m, 2H, H-4, H-5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.6 (CH₃CH₂O-C_{6''}), 15.8, 17.2, 18.8 (CH₃-C_{2''}), 31.7, 31.9 (C-2''), 32.5 (C-4'''), 32.7, 32.9 (C-3''', C-5'''), 35.3, 36.7, 36.8 (C-1''), 39.7 (C-1'''), 53.3 (C-2''', C-6'''), 59.2 (C-1'), 60.2 (C-2'''), 62.6 (CH₃CH₂O-C_{6''}), 63.1, 63.4 (C-3), 63.6 (C-3''), 69.9, 71.6, 71.8 (C-6), 73.1, 73.4 (C-2), 83.2, 83.5 (C-4'', C-5''), 92.2 (C-6''), 129.5, 129.6 (C-4), 130.8 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 1,90 min ; m/z = 440 [M+H]⁺

(2R,3S,6R)-6-[6,6-diethoxy-2-methyl-3-(morpholin-4-yl)hex-4-yn-1-yl]-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**26**)

C₂₁H₃₅NO₆
M = 397,24 g.mol⁻¹



Le produit **26** est obtenu avec un rendement de 91% (0,036 g), sous forme d'une huile jaune, suite à la réaction de la propargylamine **14** (0,048 g ; 0,1 mmol) avec du K₂CO₃ (0,03 g ; 0,22 mmol).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.98-1.10 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.02 (m, H-1''), 1.15 (t, 6H, J = 7.07Hz, CH₃CH₂O-C_{6''}), 1.57 (m, H-1'), 1.86 (m, H-1''), 1.95 (m, 1H, H-2''), 2.25 (m, H-1''), 2.29-2.45 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.51-2.56 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 3.07 (m, 1H, H-3''), 3.33 (m, 1H, H-2), 3.51-3.75 (m, 10H, CH₃CH₂O-C_{6''}, H-1', H-3''', H-5'''), 3.93 (m, 1H, H-3), 4.25 (m, 1H, H-6), 5.31 (s, 1H, H-6''), 5.70-5.76 (m, 2H, H-4, H-5).

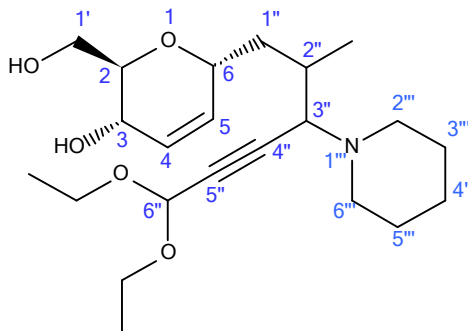
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.5 (CH₃CH₂O-C_{6''}), 15.6, 16.3, 16.7, 17.4 (CH₃-C_{2''}), 31.2, 31.8, 32.6 (C-2''), 33.4, 36.4, 36.6 (C-1''), 49.9, 50.0 (C-2''', C-6'''), 60.6 (C-1'), 62.4 (CH₃CH₂O-C_{6''}), 63.0, 63.2 (C-3''), 63.5 (C-3), 66.7 (C-3''', C-5'''), 69.6, 69.8, 71.3 (C-6),

73.2, 73.5 (C-2), 82.8, 83.0 (C-4'', C-5''), 91.3 (C-6''), 128.8, 129.1 (C-4), 130.1, 130.4, 130.7 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 2,35$ min ; $m/z = 398$ $[M+H]^+$

(2R,3S,6R)-6-[6,6-diethoxy-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)hex-4-yn-1-yl]-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**27**)

$C_{22}H_{37}NO_5$
 $M = 395,26 \text{ g.mol}^{-1}$



La propargylamine **15** (0,048 g ; 0,1 mmol) est désacétylée par K_2CO_3 (0,03 g ; 0,22 mmol). Le produit **27** est obtenu avec un rendement de 98% (0,039 g) sous forme d'une huile jaune.

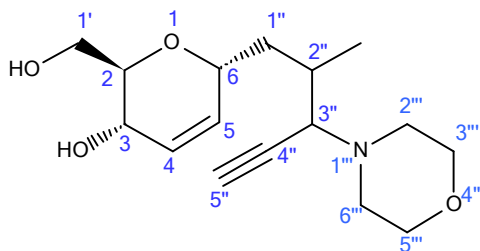
1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 0.97-1.12 (m, 3H, $CH_3-C_{2''}$), 0.98 (m, H-1''), 1.17 (t, 6H, $J = 7.02\text{Hz}$ $CH_3CH_2O-C_{6''}$), 1.38-1.47 (m, 2H, H-4''), 1.47-1.63 (m, 4H, H-3'', H-5''), 1.51 (m, H-1''), 1.79 (m, H-1''), 2.01 (m, 1H, H-2''), 2.29 (m, H-1''), 2.28-2.39 (m, 2Ha, H-2'', H-6''), 2.51-2.61 (m, 2He, H-2'', H-6''), 3.01 (m, 1H, H-3''), 3.31 3.77 (m, 7H, H-2, $CH_3CH_2O-C_{6''}$, H-1'), 4.03 (m, 1H, H-3), 4.25 (m, 1H, H-6), 5.31 (1s, 1H, H-6''), 5.70 5.75 (m, 2H, H-4, H-5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 15.2 ($CH_3CH_2O-C_{6''}$), 16.3, 17.4, 19.1 ($CH_3-C_{2''}$), 25.4 (C-4''), 26.9 (C-3'', C-5''), 32.3, 32.5, 33.2, 33.4 (C-2''), 36.4, 37.7, 37.9, 40.0 (C-1''), 51.4, 51.6 (C-2'', C-6''), 60.8 ($CH_3CH_2O-C_{6''}$), 63.1 (C-1'), 63.7 (C-3''), 64.2 (C-3), 70.4, 70.5, 72.2 (C-6), 73.6, 74.1 (C-2), 82.0, 83.3 (C-4'', C-5''), 91.9 (C-6''), 130.1, 130.3 (C-4), 131.3, 131.5, 131.7 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 2,35$ min ; $m/z = 396$ $[M+H]^+$

(2R,3S,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-[2-methyl-3-(morpholin-4-yl)pent-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**28**)

$C_{16}H_{25}NO_4$
 $M = 295,17 \text{ g.mol}^{-1}$



Le produit **28** est obtenu avec un rendement de 92% (0,027 g), sous forme d'une huile jaune, suite à la réaction de la propargylamine **16** (0,045 g ; 0,1 mmol) avec du K₂CO₃ (0,03 g ; 0,22 mmol).

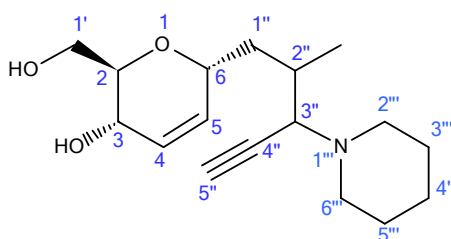
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.79-1.03 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 0.83 (m, H-1''), 1.37 (m, H-1''), 1.82 (m, 1H, H-2''), 1.99 (m, H-1''), 2.19 (m, H-1''), 2.12-2.35 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.35-2.56 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 2.89 (m, 1H, H-3''), 3.18 (m, 1H, H-2), 3.32-3.64 (m, 6H, H-1', H-3''', H-5'''), 3.74 (m, 1H, H-3), 4.09 (m, 1H, H-6), 5.48-5.69 (m, 2H, H-4, H-5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 15.1, 15.9, 16.1, 16.9 (CH₃-C_{2''}), 30.5, 31.2, 31.7, 32.1 (C-2''), 34.7, 35.5, 35.7, 35.9 (C-1''), 49.2, 49.4 (C-2''', C-6'''), 61.9, 61.9 (C-1'), 62.5 (C-3''), 62.7, 62.9 (C-3), 66.2, 66.3 (C-3''', C-5'''), 69.0, 69.3, 70.9 (C-6), 72.7, 72.9, 74.3, 74.5 (C-2), 79.7, 79.9, 80.0 (C-4'', C-5''), 128.3, 128.4, 128.5 (C-4), 130.0, 130.3, 130.7 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 2,60 min ; m/z = 296 [M+H]⁺

(2R,3S,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-[2-methyl-3-(piperidin-1-yl)pent-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**29**)

C₁₇H₂₇NO₃
M = 293,19 g.mol⁻¹



Le produit **29** est obtenu avec un rendement de 97% (0,028 g), sous forme d'une huile jaune, suite à la réaction de la propargylamine **17** (0,045 g ; 0,1 mmol) avec du K₂CO₃ (0,03 g ; 0,22 mmol).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.79-0.94 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 0.83 (m, H-1''), 1.19-1.31 (m, 2H, H-4''), 1.32 (m, H-1''), 1.33-1.46 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 1.71 (m, H-1''), 1.78 (m, 1H, H-2''), 1.99 (m, H-1''), 2.08-2.22 (m, 2Ha, H-2''', H-6'''), 2.31-2.44 (m, 2He, H-2''', H-6'''), 2.79 (m, 1H, H-3''), 3.16 (m, 1H, H-2), 3.39-3.56 (m, 2H, H-1'), 3.78 (m, 1H, H-3), 4.09 (m, 1H, H-6), 5.52-5.66 (m, 2H, H-4, H-5).

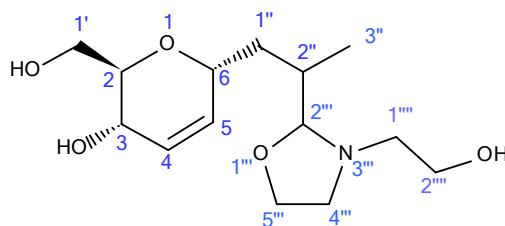
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 16.4, 17.3, 17.5, 18.7 (CH₃-C_{2''}), 25.4 (C-4'''), 26.8, 27.0 (C-3''', C-5'''), 32.3, 32.5, 33.1, 34.0 (C-2''), 35.9, 37.1, 37.4, 37.6 (C-1''), 50.9, 51.3 (C-2''', C-6'''), 63.0 (C-1'), 64.1 (C-3), 64.2, 64.4, 64.7 (C-3''), 70.5, 70.7, 72.3, 72.5 (C-6), 73.9, 74.2, 75.0, 75.2 (C-2), 81.1, 81.2 (C-4'', C-5''), 129.7, 129.9, 130.0 (C-4), 131.2, 131.6, 132.0.

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 2,55 min ; m/z = 294 [M+H]⁺

(2R,3S,6R)-6-{2-[3-(2-hydroxyethyl)-1,3-oxazolidin-2-yl]propyl}-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (**30**)

C₁₄H₂₅NO₅
M = 287,17 g.mol⁻¹

L'oxazolidine **18**



(0,037 g ; 0,1 mmol)

est désacétylée par K₂CO₃

(0,03 g ; 0,22 mmol).

Le produit **30** est obtenu avec un rendement de 89% (0,026 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

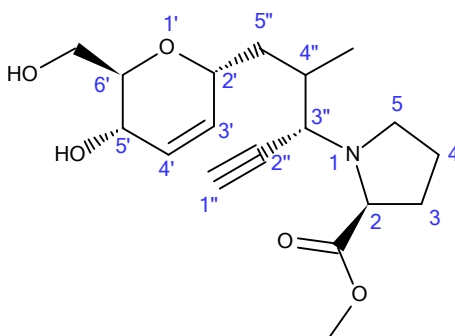
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.87-1.13 (m, 3H, H-3''), 1.14 (m, H-1''), 1.40 (m, H-1''), 1.86 (m, H-1''), 2.05-2.20 (m, 2H, H-4''), 2.21 (m, H-1''), 2.50 (m, 1H, H-2''), 2.63-2.77 (m, 2H, H-1'''), 3.17 (m, 1H, OH), 3.34-3.53 (m, 3H, H-2, H-2'''), 3.61-3.72 (m, 2H, H-5''), 3.84-3.95 (m, 2H, H-1'), 3.98 (m, 1H, H-3), 4.52 (m, 1H, H-6), 5.04 (m, 1H, H-2'''), 5.61-5.73 (m, 2H, H-4, H-5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.3, 14.1, 15.9 (C-3''), 31.5, 32.2, 32.9, 33.1 (C-2''), 33.9, 34.0 (C-1''), 51.1 (C-4''), 54.2, 54.5, 55.3 (C-1'''), 59.7 (C-1'), 62.8, 63.1 (C-2'''), 63.8, 63.9 (C-3), 64.1, 64.4 (C-5''), 67.6, 67.8, 68.1, 68.2 (C-6), 79.3, 70.2 (C-2), 97.3 98.2, 98.3 (C-2'') 124.2 (C-4), 132.4, 133.0, 133.8 (C-5).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 2,10 min ; m/z = 288 [M+H]⁺

methyl (2S)-1-[(3S)-4-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}pent-1-yn-3-yl]pyrrolidine-2-carboxylate (**31**)

C₁₈H₂₇NO₅
M = 337,18 g.mol⁻¹



La propargylamine **19** (0,048 g ; 0,1 mmol) est traitée avec du K₂CO₃ (0,03 g ; 0,22 mmol) pour donner le produit **31** sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 92% (0,031 g).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.02-1.07 (2d, 3H, J = 6.51, 6.71Hz, CH₃-C₄''), 1.12 -1.46 (m, 1H, H-5''), 1.69-1.94 (m, 4H, H-3, H-4), 1.88-1.99 (m, H-4'', H-5''), 2.24 (m, H-1''), 2.67 (m, 1H, H-5), 2.82 (m, 1H, H-5), 3.29 (d, 1H, J = 9.98Hz, H-3''), 3.48 (m, 1H, H-2), 3.65 (s, 3H,

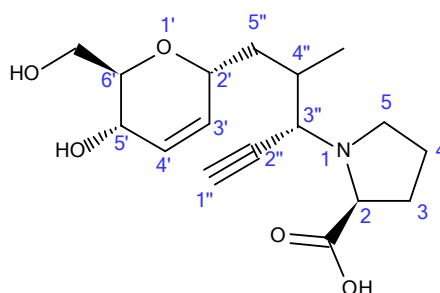
CH₃OCO-C₂), 3.87 (m, 1H, H-6'), 4.05-4.22 (m, 2H, CH₂-C_{6'}), 4.36 (m, 1H, H-5'), 5.15 (m, 1H, H-2'), 5.69 (m, 1H, H-4'), 5.89 (m, 1H, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 16.3, 18.6 (CH₃-C_{4''}), 23.5, 23.6 (C-4), 28.8, 29.0 (C-3), 33.7, 34.0 (C-4'), 36.6 (C-5'), 46.2, 46.7 (C-5), 51.4 (CH₃OCO-C₂), 59.1, 59.3 (C-2), 62.8, 62.9 (CH₂-C_{6'}), 63.9, 64.1 (C-3'), 65.3 (C-5'), 68.6, 69.1 (C-2'), 71.0, 71.7 (C-6'), 73.7, 73.9 (C-1'), 80.7, 81.3 (C-2''), 128.3, 128.7 (C-4'), 131.3, 131.4 (C-3'), 174.2, 174.6 (CH₃OCO-C₂).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 2,80 min ; m/z = 338 [M+H]⁺

(2S)-1-[(3S)-4-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}pent-1-yn-3-yl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (**32**)

C₁₇H₂₅NO₅
M = 323,17 g.mol⁻¹



A une solution de propargylamine **19** (0,9 g ; 1,84 mmol) dans du THF (9 mL), est ajoutée une solution aqueuse de NaOH 5N (7,36 mmol). Le mélange est agité pendant 48 heures à température ambiante. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est acidifié à l'aide d'une solution de HCl 5N jusqu'à pH = 3 puis lyophilisé. Le résidu est repris dans de l'éthanol absolu, filtré et concentré pour donner le produit **32** avec un rendement de 100% (0,595 g) sous forme d'une huile marron.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.98-1.07 (m, 3H, CH₃-C_{4''}), 1.49-1.94 (m, 6H, H-3, H-4, H-5'), 2.14 -2.69 (m, 4H, H-4'', H-5'', H-1'), 2.82-3.31 (m, 3H, H-5, H-3'), 3.42 (m, 1H, H-2), 3.89 (m, 1H, H-6'), 4.20-4.31 (m, 2H, CH₂-C_{6'}), 4.39 (m, 1H, H-5'), 5.22 (m, 1H, H-2'), 5.73 (m, 1H, H-4'), 5.93 (m, 1H, H-3').

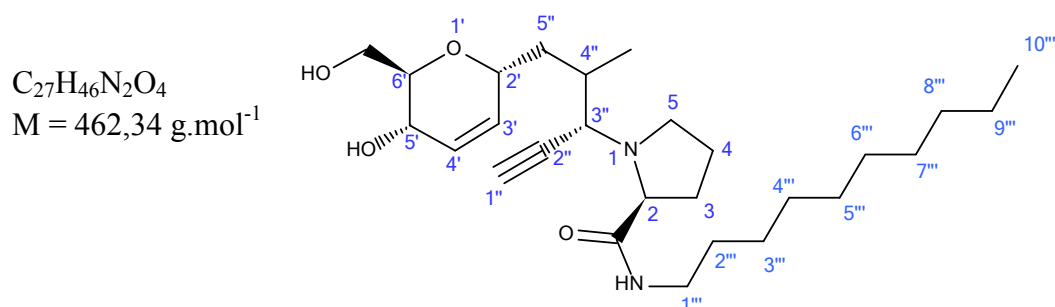
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 16.5, 18.9 (CH₃-C_{4''}), 23.7, 23.9 (C-4), 29.1, 29.6 (C-3), 33.9, 34.2 (C-4'), 36.8 (C-5'), 46.5, 46.8 (C-5), 59.3, 59.6 (C-2), 63.0, 63.2 (CH₂-C_{6'}), 64.1, 64.2 (C-3'), 65.7 (C-5'), 68.8, 69.3 (C-2'), 71.3, 71.9 (C-6'), 73.9, 74.1 (C-1'), 80.9, 81.4 (C-2''), 128.5, 128.9 (C-4'), 131.6, 131.8 (C-3').

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 1,55 min ; m/z = 324 [M+H]⁺

Prédation des dérivés amides 33 à 36

A une solution d'amine (1 éq.), d'EDC (1 éq.) et d'HOBt (0,1 éq.) dans le dichlorométhane (4mL) refroidie à 0°C est additionnée lentement la propargylamine **41** (1 éq.) diluée dans de l'éthanol (3mL). Le mélange réactionnel est agité à 0°C durant une heure puis remis lentement à température ambiante. L'agitation est maintenue durant 48 heures. Le milieu est alors concentré et le résidu est repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée (MgSO₄) puis évaporée. Le brut est purifié par chromatographie flash en phase inverse (éluant : H₂O / CH₃CN).

(2S)-N-decyl-1-[(3S)-4-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}pent-1-yn-3-yl]pyrrolidine-2-carboxamide (**33**)



Le couplage est réalisé entre le composé **32** (0,78 g ; 2,41 mmol) et la décylamine (0,379 g ; 2,41 mmol) en présence d'EDC (0,462 g ; 2,41 mmol) et d'HOBt (0,032 g ; 0,24 mmol). Après purification sur colonne en phase inverse, le produit correspondant est obtenu avec un rendement de 28% (0,312 g) sous forme d'un solide marron.

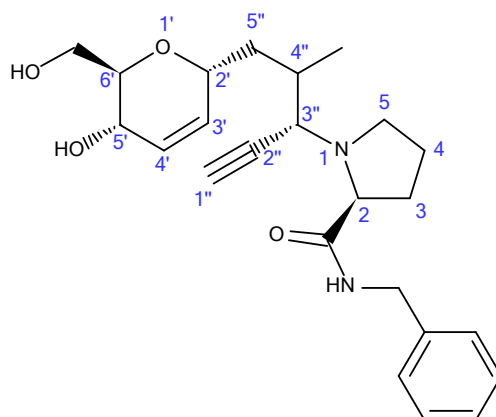
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.73 (t, 3H, J = 6.7Hz, H-10'''), 0.91-1.23 (m, 14H, CH₃-C₂'', H-5'', H-9'', H-8'', H-7'', H-6'', H-5'''), 1.27-1.41 (m, 2H, H-4'''), 1.51-1.77 (m, 4H, 2'', H-3'''), 1.79-1.93 (m, 3H, H-5'', H-4), 1.97-2.21 (m, 2H, H-4'', H-1''), 2.51-2.83 (m, 2H, H-3), 2.93-3.13 (m, 5H, H-1''', H-3'', H-5), 3.21-3.44 (m, 2H, H-6', H-2), 3.54-3.78 (m, 2H, CH₂-C_{6'}), 4.01-4.17 (m, 1H, H-5', H-2'), 5.40-5.79 (m, 2H, H-3', H-4'), 7.10 (m, 0.4H, NHCO), 7.22 (m, 0.6H, NHCO).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.6 (C-10'''), 16.6, 18.2 (CH₃-C₂''), 22.2 (C-9'''), 23.0 (C-8'''), 24.1 (C-4), 27.1 (C-3'''), 29.0 (C-4''', C-7'''), 29.6 (C-6''', C-5'''), 30.9 (C-3), 31.8 (C-2'''), 34.1, 34.3 (C-4''), 36.7, 36.8 (C-5''), 39.9 (C-1'''), 46.4, 48.6 (C-5), 60.1 (C-3''), 62.5, 63.8 (CH₂-C_{6'}), 64.7 (C-5'), 65.6, 66.2 (C-2), 70.1, 71.2 (C-2'), 71.8, 72.8 (C-6'), 74.0 (C-1'), 80.2, 80.8 (C-2''), 129.3, 130.1 (C-4', C-3'), 170.8 (NHCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 1,78 min ; m/z = 463 [M+H]⁺

(2S)-N-benzyl-1-[(3S)-4-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}pent-1-yn-3-yl]pyrrolidine-2-carboxamide (**34**)

$C_{24}H_{32}N_2O_4$
 $M = 412,23 \text{ g.mol}^{-1}$



Un mélange de composé **32** (0,72 g ; 2,23 mmol), de benzylamine (0,239 g ; 2,23 mmol) d'EDC (0,427 g ; 2,23 mmol) et d'HOBt (0,03 g ; 0,22 mmol) est agité durant 48 heures pour donner, après purification sur colonne en phase inverse, le produit **34** avec un rendement de 32% (0,294 g) sous la forme d'une huile marron.

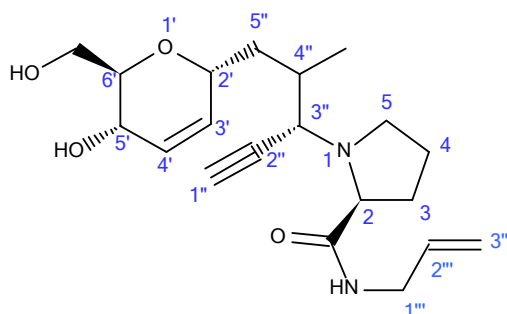
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 0.84-1.27 (m, 3.6H, $\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$, H-5''), 1.56-1.99 (m, 3.4H, H-5'', H-4), 2.07-2.39 (m, 2H, H-4'', H-1''), 2.65-2.94 (m, 2H, H-3), 3.00-3.38 (m, 3H, H-3'', H-5), 3.39-3.60 (m, 2H, H-6', H-2), 3.65-3.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_{6'}$), 4.01-4.62 (m, 4H, CH_2NH , H-5', H-2'), 5.51-5.88 (m, 2H, H-3', H-4'), 7.13-7.45 (m, 5H, H_{ar}), 7.51 (m, 0.5H, NHCO), 7.64 (m, 0.5H, NHCO).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 16.3, 18.0 ($\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$), 24.5 (C-4), 30.7 (C-3), 34.0, 34.4 (C-4''), 36.7 (C-5''), 43.1, 43.2 (CH_2NH), 46.8, 48.3 (C-5), 60.0, 60.2 (C-3''), 62.8, 63.0 ($\text{CH}_2\text{-C}_{6'}$), 64.0, 64.1 (C-5'), 65.8, 66.3 (C-2), 70.0, 71.2 (C-2'), 72.1, 72.9 (C-6'), 74.0, 74.1 (C-1''), 80.4, 81.1 (C-2''), 127.5, 127.8, 128.7, 138.2 (C_{ar}), 130.1, 130.8 (C-4', C-3'), 174.7, 174.8 (NHCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 1,85 \text{ min}$; $m/z = 413 [\text{M}+\text{H}]^+$

(2S)-1-[(3S)-4-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}pent-1-yn-3-yl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**35**)

$C_{20}H_{30}N_2O_4$
 $M = 362,22 \text{ g.mol}^{-1}$



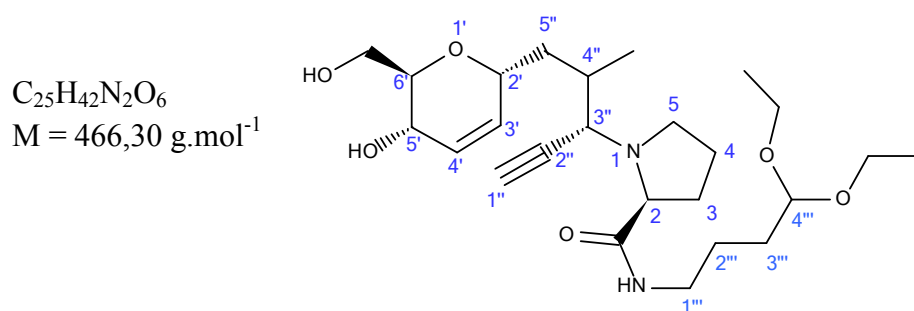
La réaction entre le composé **32** (0,78 g ; 2,41 mmol) et l'allylamine (0,138 g ; 2,41 mmol) en présence d'EDC (0,462 g ; 2,41 mmol) et d'HOBT (0,032 g ; 0,24 mmol) donne après purification sur colonne en phase inverse, le produit **35** avec un rendement de 23% (0,2 g) sous forme d'une huile marron.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.90-1.26 (m, 4H, CH₃-C_{2''}, H-5''), 1.59-1.98 (m, 4H, H-5'', H-4, H-4''), 2.22 (m, 1H, H-1''), 2.69-2.98 (m, 2H, H-3), 3.18 (m, 1H, H-3''), 3.39-3.98 (m, 4H, H-5, H-1'''), 3.71-4.01 (m, 4H, H-6', H-2, CH₂-C_{6'}), 4.07-4.43 (m, 2H, H-5', H-2'), 5.03-5.24 (m, 2H, H-3'''), 5.62-5.96 (m, 3H, H-3', H-4', H-2'''), 7.35 (m, 0.4H, NHCO), 7.46 (m, 0.6H, NHCO).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 16.7, 17.8 (CH₃-C_{2''}), 24.7 (C-4), 30.6 (C-3), 34.1 (C-4''), 36.9 (C-5''), 41.5 (C-1'''), 46.9, 48.4 (C-5), 60.3 (C-3''), 63.2, 64.0 (CH₂-C_{6'}), 65.8 (C-5'), 66.3 (C-2), 70.0, 70.9 (C-2'), 71.8, 72.9 (C-6'), 74.1 (C-1''), 80.3, 80.9 (C-2''), 116.3, 116.5 (C-3'''), 128.8, 130.7 (C-4', C-3'), 134.3 (C-2'''), 174.8 (NHCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 1,80 min ; m/z = 363 [M+H]⁺

(2S)-N-(4,4-diethoxybutyl)-1-[(3S)-4-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}pent-1-yn-3-yl]pyrrolidine-2-carboxamide (**36**)



Le couplage est réalisé entre le composé **32** (0,6 g ; 1,86 mmol) et la 4,4-diéthoxybutan-1-amine (0,3 g ; 1,86 mmol) en présence d'EDC (0,35 g ; 1,86 mmol) et d'HOBT (0,026 g ; 0,19 mmol). Après purification sur colonne en phase inverse, le produit **36** est obtenu avec un rendement de 27% (0,234 g) sous forme d'une huile marron.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.82-1.10 (m, 10H, CH₃-C_{2''}, H-5'', CH₃CH₂O-C_{4'''}), 1.20-1.47 (m, 4H, H-2''', H-3'''), 1.49-1.65 (m, 2H, H-4), 1.84-2.10 (m, 3H, H-5'', H-4'', H-1''), 2.43-2.70 (m, 2H, H-3), 3.10 (m, 1H, H-3''), 3.14-3.29 (m, 4H, H-5, H-1'''), 3.30-3.45 (m, 4H, CH₃CH₂O-C_{4'''}), 3.48-3.61 (m, 4H, H-6', H-2, CH₂-C_{6'}), 3.77-4.03 (m, 2H, H-5', H-2'), 4.24 (m, 1H, H-4''), 5.37-5.64 (m, 2H, H-3', H-4'), 7.00 (m, 0.4H, NHCO), 7.10 (m, 0.6H, NHCO).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 15.4 (CH₃CH₂O-C_{6'''}), 16.1, 17.4 (CH₃-C_{2''}), 22.5, 23.1 (C-2'''), 24.3 (C-4), 28.9 (C-3), 31.8 (C-3'''), 34.1, 34.5 (C-4''), 36.7 (C-5''), 39.2, 40.1 (C-1'''), 46.9, 47.9 (C-5), 59.9, 60.3 (C-3''), 61.4 (CH₃CH₂O-C_{6'''}), 63.0, 64.1 (CH₂-C_{6'}), 65.5 (C-5'),

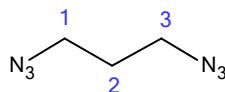
66.1 (C-2), 69.9, 71.0 (C-2'), 72.1, 73.0 (C-6'), 73.9 (C-1''), 80.4, 80.8 (C-2''), 102.5, 102.7 (C-4'''), 129.1, 129.3, 130.2, 130.7 (C-4', C-3'), 174.3 (NHCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 1,85$ min ; $m/z = 467$ $[M+H]^+$

1,3-diazidopropane (**37**)

$C_3H_6N_6$

$M = 126,06 \text{ g.mol}^{-1}$



L'azoture de sodium (8.69 g ; 133.73 mmol) est ajouté à une solution de 1,3-dibromopropane (9 g ; 44.57 mmol) dans le DMF (45 mL). Le milieu est agité sous N_2 à 80°C pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est alors dilué dans l'eau et extrait à l'éther (x3). La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée ($MgSO_4$) puis concentrée. Le produit est obtenu avec un rendement de 93% (5,22 g) sous forme d'une huile incolore. Il est engagé dans l'étape suivante sans purification sur colonne.

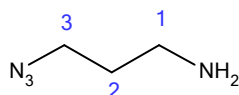
1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.76 (qn ,1H, $J = 6.6\text{Hz}$, H-2), 3.35 (t, 4H, $J = 6.4\text{Hz}$, H-1, H-3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 28.3 (C-2), 48.4 (C-1, C-3).

3-azidopropan-1-amine (**38**)

$C_3H_8N_4$

$M = 100,07 \text{ g.mol}^{-1}$



A une solution de 1,3-diazidopropane **37** (10.44 g ; 82.80 mmol) dans un mélange éther / acétate d'éthyle (1 :1) (100 mL) et de HCl à 5% (80 mL), est ajoutée la triphénylphosphine (20.63 g ; 78.66 mmol) par petites portions sur 1 heure à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. La phase organique est retirée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase aqueuse résultante est basifiée avec NaOH 1N et extraite de nouveau avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée ($MgSO_4$) puis concentrée. Le produit est obtenu avec un rendement de 33% (2,73 g) sous forme d'une huile incolore. Il est utilisé sans purification sur colonne.

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.14 (s, 2H, NH_2 -C₁), 1.66 (qn ,2H, $J = 6.6\text{Hz}$, H-2), 2.78 (t, 2H, $J = 6.5\text{Hz}$, H-1), 3.31 (t, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$, H-3).

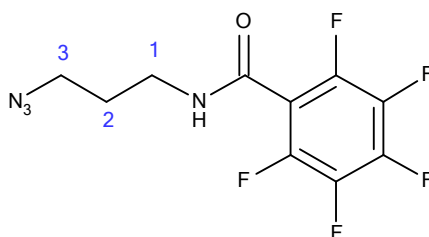
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 34.2 (C-1), 39.455 (C-1), 48.6 (C-3).

• Acylation

Un mélange de 3-azidopropan-1-amine **38**, de chlorure d'acide (1 éq.) et d'Amberlite A-21 sèche (1,2 éq.) dans le dichlorométhane (7 mL) est agité pendant 3 heures à 0°C et sous atmosphère d'azote. Le milieu réactionnel est filtré puis concentré. Le brut est purifié sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant : heptane / acétate d'éthyle.

N-(3-azidopropyl)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamide (**39**)

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$
 $M = 249,05 \text{ g.mol}^{-1}$



La réaction entre le 3-azidopropan-1-amine **38** (0,3 g ; 3 mmol), le chlorure de pentafluorobenzoyl (0,44 mL ; 3 mmol) en présence de l'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) fournit, après purification sur colonne, le composé **39** avec un rendement de 55% (0,411 g) sous forme d'un solide blanc.

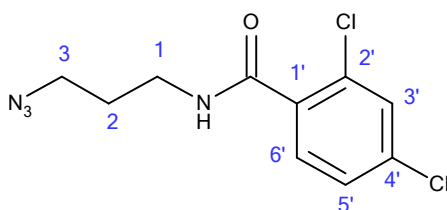
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.80-1.86 (m, 2H, H-2), 3.38 (t, 2H, $J = 4.5\text{Hz}$, H-1), 3.48 (t, 2H, $J = 4.5\text{Hz}$, H-3), 6.34 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 29.3 (C-2), 39.2 (C-3), 49.8 (C-1), 159.6 (NHCO), 136.4, 137.5, 141.4, 147.9 (C_{ar}).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,55 \text{ min}$; $m/z = 250 [\text{M}+\text{H}]^+$

N-(3-azidopropyl)-2,4-dichlorobenzamide (**40**)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
 $M = 272,02 \text{ g.mol}^{-1}$



Un mélange de 3-azidopropan-1-amine **38** (0,3 g ; 3 mmol), de chlorure de 2,4-dichlorobenzoyl (0,43 mL ; 3 mmol) en présence de l'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) est agité durant 3 heures pour donner le composé **40** avec un rendement de 59% (0,48 g) sous forme d'un solide jaune.

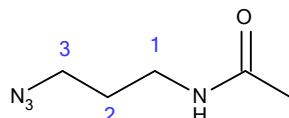
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.71-1.77 (m, 2H, H-2), 3.27 (t, 2H, J = 4.7Hz, H-1), 3.46 (t, 2H, J = 4.6Hz, H-3), 6.23 (s, 1H, NH), 7.40-7.49 (m, 2H, H-5', H-6'), 7.99 (s, 1H, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 29.6 (C-2), 40.2 (C-3), 53.4 (C-1), 167.6 (NHCO), 126.9, 127.4, 131.9 (C-3', C-5', C-6'), 134.9, 136.1 (C-2', C-4').

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 3,51 min ; m/z = 273 [M+H]⁺

N-(3-azidopropyl)acetamide (**41**)

C₅H₁₀N₄O
M = 142,08 g.mol⁻¹



La réaction entre le 3-azido-1-amino-propane **38** (0,3 g ; 3 mmol), le chlorure d'acétyle (0,214 mL ; 3 mmol) en présence de l'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) fournit, après 3 heures d'agitation, le composé **41** avec un rendement de 77% (0,328 g) sous forme d'une huile jaune.

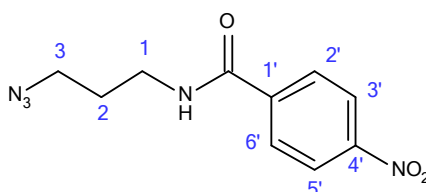
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.62 (s, 3H, CH₃CO), 2.17-2.20 (m, 2H, H-2), 3.38 (m, 2H, H-1), 3.47 (m, 2H, H-3), 6.50 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 29.7 (C-2), 38.6 (CH₃CO), 40.1 (C-1), 51.4 (C-3), 175.3 (NHCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 3,46 min ; m/z = 143 [M+H]⁺

N-(3-azidopropyl)-4-nitrobenzamide (**42**)

C₁₀H₁₁N₅O₃
M = 249,08 g.mol⁻¹



Un mélange de 3-azido-1-amino-propane **38** (0,3 g ; 3 mmol), de chlorure de 4-nitrobenzoyle (0,556 g ; 3 mmol) en présence de l'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) est agité durant 3 heures pour donner le composé **42** avec un rendement de 60% (0,45 g) sous forme d'un solide jaune.

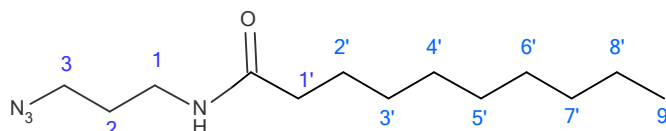
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.95-2.02 (m, 2H, H-2), 3.25-3.67 (m, 4H, H-1, H-3), 6.58 (s, 1H, NH), 7.97-7.98 (d, 2H, J = 7.6Hz, H-2', H-6'), 8.33-8.35 (d, 2H, J = 7.6Hz, H-3', H-5').

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ 29.9 (C-2), 39.1 (C-1), 50.0 (C-3), 124.9 (C-2', C-6'), 128.1 (C-3', C-5'), 140.0 (C-1'), 150.6 (C-4'), 166.0 (HNCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 3,50 min ; m/z = 250 [M+H]⁺

N-(3-azidopropyl)decanamide (**43**)

$C_{13}H_{26}N_4O$
 $M = 254,21 \text{ g.mol}^{-1}$



Une solution d'amine **38** (0,3 g ; 3 mmol), de chlorure de décanoyle (0,61 mL ; 3 mmol) et d'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) dans du dichlorométhane est agitée durant 3 heures pour donner l'amide **43** avec un rendement de 83% (0,633 g) sous forme d'une huile jaune.

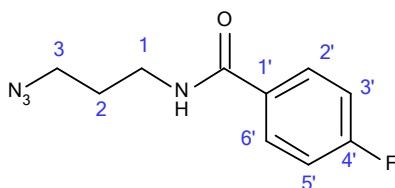
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 0.89 (m, 3H, H-9'), 1.27-1.32 (m, 12H, H-8', H-7', H-6', H-5', H-4', H-3'), 1.63-1.74 (m, 2H, H-2'), 1.78 (t, 2H, $J = 6.5\text{Hz}$, H-1'), 2.16-2.20 (m, 2H, H-2), 3.33-3.40 (m, 4H, H-1, H-3), 5.75 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) : δ 14.6 (C-9'), 23.1 (C-8'), 26.6 (C-2'), 30.2 (C-2), 31.5, 32.0, 32.7 (C-3', C-4', C-5', C-6'), 33.8 (C-7'), 37.8 (C-1), 49.9 (C-3), 173.4 (HNCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,45 \text{ min}$; $m/z = 255$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

N-(3-azidopropyl)-4-fluorobenzamide (**44**)

$C_{10}H_{11}FN_4O$
 $M = 222,09 \text{ g.mol}^{-1}$



La réaction entre le 3-azido-1-amino-propane **38** (0,3 g ; 3 mmol), le chlorure de 4-fluorobenzoyl (0,35 mL ; 3 mmol) en présence de l'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) fournit, après 3 heures d'agitation, le composé **44** avec un rendement de 67% (0,446 g) sous forme d'un solide blanc.

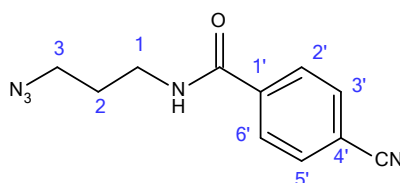
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.83 (qn, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$, H-2), 3.36 (t, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$, H-1), 3.45 (t, 4H, $J = 6.4\text{Hz}$, H-3), 6.255 (s, 1H, NH), 7.01-7.05 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.70-7.73 (m, 2H, H-3', H-5').

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) : δ 29.8 (C-2), 39.9 (C-1), 50.0 (C-3), 115.9, 116,2 (C-2', C-6'), 129.3 (C-5', C-3'), 131.1 (C-1'), 165.4 (C-4'), 167.5 (HNCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,48 \text{ min}$; $m/z = 223$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

N-(3-azidopropyl)-4-cyanobenzamide (**45**)

$C_{11}H_{11}N_5O$
 $M = 229,09 \text{ g.mol}^{-1}$



Un mélange de 3-azido-1-amino-propane **38** (0,3 g ; 3 mmol), de chlorure de 4-cyanobenzoyl (0,496 g ; 3 mmol) en présence de l'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) est agité durant 3 heures pour donner le composé **45** avec un rendement de 45% (0,31 g) sous forme d'un solide jaune.

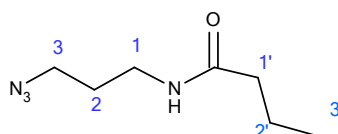
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.82 (qn, 2H, J = 6.2Hz, H-2), 3.40-3.53 (m, 4H, H-1, H-3), 6.40 (s, 1H, NH), 7.67 (d, 2H, J = 7.2Hz, H-2', H-6'), 7.79 (d, 2H, J = 6.8Hz, H-3', H-5').

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ 29.0 (C-2), 38.9 (C-1), 50.8 (C-3), 115.9 (C-4'), 118.7 (CN), 127.0 (C-2', C-6'), 133.6 (C-3', C-5'), 139.6 (C-1'), 165.895 (HNCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 3,51 min ; m/z = 230 [M+H]⁺

N-(3-azidopropyl)butanamide (**46**)

C₇H₁₄N₄O
M = 170,11 g.mol⁻¹



La réaction entre le 3-azido-1-amino-propane **38** (0,3 g ; 3 mmol), le chlorure de butanoyl (0,316 mL ; 3 mmol) en présence de l'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) fournit, après 3 heures d'agitation, le composé **46** avec un rendement de 81% (0,413 g) sous forme d'un solide blanc.

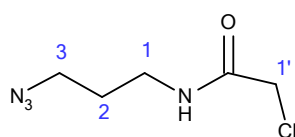
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.91-0.95 (m, 3H, H-3'), 1.60-1.81 (m, 4H, H-2', H-1'), 2.13-2.16 (m, 2H, H-2), 3.30-3.37 (m, 4H, H-1, H-3), 6.12 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ 15.0 (C-3'), 20.0 (C-2'), 29.8 (C-2), 37.1 (C-1'), 39.8 (C-1), 51.0 (C-3), 174.9 (HNCO)

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 3,45 min ; m/z = 230 [M+H]⁺

N-(3-azidopropyl)-2-chloroacetamide (**47**)

C₅H₉ClN₄O
M = 176,04 g.mol⁻¹



Une solution de 3-azido-1-amino-propane **38** (0,3 g ; 3 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,24 mL ; 3 mmol) et d'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) dans le DCM est agitée durant 3 heures pour donner le composé **47** avec un rendement de 66% (0,348 g) sous forme d'un solide blanc.

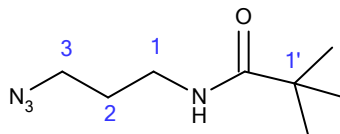
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.75 (qn, 2H, J = 6.8Hz, H-2), 3.33-3.38 (m, 4H, H-1, H-3), 4.05 (s, 2H, H-1'), 6.78 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) : δ 27.9 (C-2), 36.5 (C-1), 42.1 (C-3), 48.5 (C-1'), 165.0 (HNCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 3,48 min ; m/z = 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$

N-(3-azidopropyl)-2,2-dimethylpropanamide (48)

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$
 $M = 184,13 \text{ g.mol}^{-1}$



Un mélange de 3-azido-1-amino-propane **38** (0,3 g ; 3 mmol), de chlorure de triméthylacétyle (0,37 mL ; 3 mmol) en présence de l'A-21 sèche (0,749 g ; 3,6 mmol) est agité durant 3 heures pour donner le composé **48** avec un rendement de 71% (0,39 g) sous forme d'un solide jaune.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.13 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}_{1'}$), 1.70-1.76 (m, 2H, H-2), 3.24-3.31 (m, 4H, H-1, H-3), 6.2 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) : δ 28.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}_{1'}$), 29.8 (C-2), 38.4 (C-1), 39.1 (C-1'), 50.0 (C-3), 179.9 (HNCO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 3,50 min ; m/z = 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Préparation du catalyseur A21-CuI

Amberlyst A-21 sèche :

L'A-21 commerciale hydratée (100 g) est suspendue dans 500 mL de MeOH pendant une demi-heure. La résine est filtrée puis lavée trois fois avec du méthanol. La résine récupérée est suspendue dans 500 mL du dichlorométhane durant une demi-heure. Puis elle est filtrée et lavée trois fois de suite avec du dichlorométhane. Les traces de solvant sont éliminées sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. La résine séchée est conservée au vide dans un dessiccateur en présence de P_2O_5 . Le fournisseur indique que la résine contient 4,8 équivalents d'amine par gramme de résine sèche.

Catalyseur supporté (A-21.CuI) :

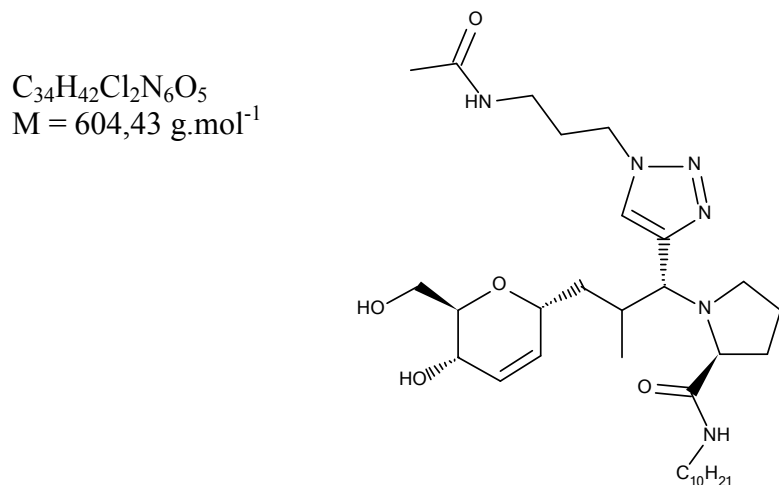
On ajoute l'amberlyst A-21 sèche (2 g, 9,6 mmol d'amine) à une solution d'iodure de cuivre (0,76 g, 4,0 mmol) dans l'acétonitrile (50 mL). La suspension est mise sous agitation orbitale pendant 17 heures. La résine est ensuite filtrée, lavée avec de l'acétonitrile (2 x 50 mL), du dichlorométhane (2 x 50 mL) puis elle est séchée *in vacuo* à 40°C. La masse de la

résine a augmenté de 536,7 mg (2,82 mmol) ce qui donne une résine possédant 1,11 mmol de CuI par gramme d'A-21.

Synthèse des triazoles par chimie click

On ajoute l'alcyne (**33** à **36**) et l'azoture (**39** à **48**) à une suspension du catalyseur supporté (amberlist A21-CuI, 8 mmol%) dans du dichlorométhane (0,1mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. La solution est alors filtrée et la résine est lavée avec du dichlorométhane. Les filtrats sont rassemblés et concentrés pour donner les produits attendus.

(2S)-N-decyl-1-[(1R)-1-[1-(3-acetamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl}]pyrrolidine-2-carboxamide (**49**)

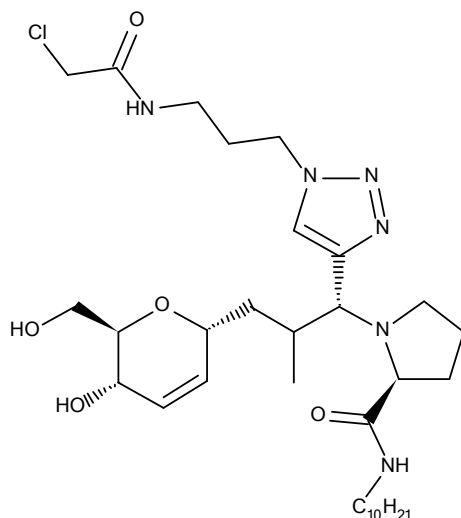


Un mélange d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **41** (0,006 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **49** avec un rendement de 95% (0,023 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 95%; $R_t = 3,53$ et $3,62$ min ; $m/z = 606 [M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-{1-[3-(2-chloroacetamido)propyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-decylpyrrolidine-2-carboxamide (**50**)

$C_{32}H_{55}ClN_6O_5$
 $M = 638,39 \text{ g.mol}^{-1}$

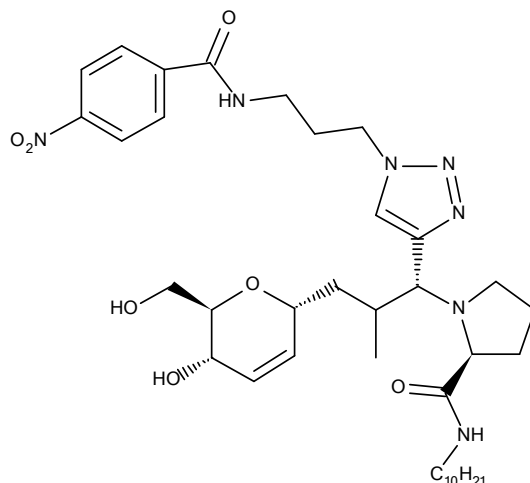


Une suspension d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **47** (0,008 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **50** avec un rendement de 100% (0,026 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,68 \text{ min}$; $m/z = 640 [M+H]^+$

(2S)-N-decyl-1-[(1R)-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}-1-(1-{3-[(4-nitrophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**51**)

$C_{37}H_{57}N_7O_7$
 $M = 711,43 \text{ g.mol}^{-1}$

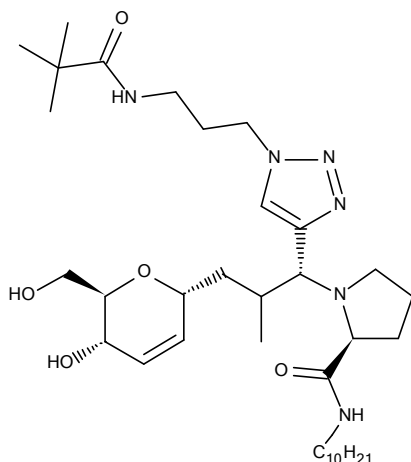


Un mélange d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **42** (0,011 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **51** avec un rendement de 98% (0,028 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,74 \text{ et } 3,93 \text{ min}$; $m/z = 713 [M+H]^+$

(2S)-N-decyl-1-[(1R)-1-{1-[3-(2,2-dimethylpropanamido)propyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-
 {[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-
 yl)methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**52**)

$C_{35}H_{62}N_6O_5$
 $M = 646,47 \text{ g.mol}^{-1}$

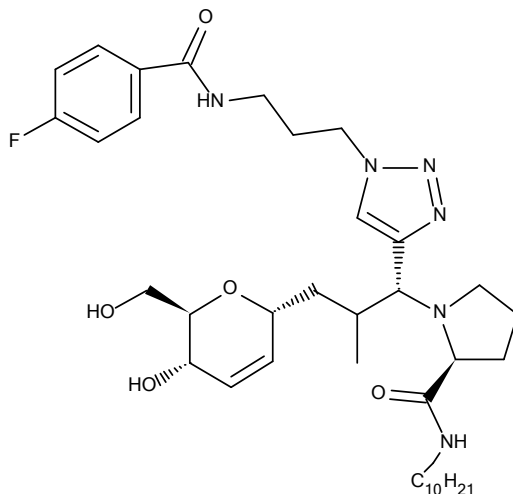


Un mélange d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **48** (0,008 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **52** avec un rendement de 97% (0,025 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,88 \text{ min}$; $m/z = 648 [M+H]^+$

(2S)-N-decyl-1-[(1R)-1-(1-{3-[(4-fluorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-
 {[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-
 yl)methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**53**)

$C_{37}H_{57}FN_6O_5$
 $M = 684,43 \text{ g.mol}^{-1}$

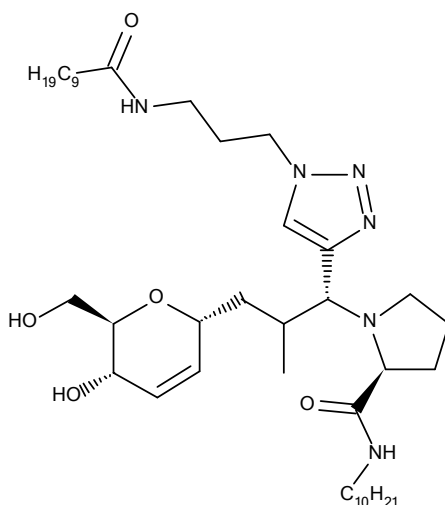


Un mélange d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **44** (0,01 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **53** avec un rendement de 98% (0,027 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,75$ et $3,85 \text{ min}$; $m/z = 685 [M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-[1-(3-decanamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{{(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl}methyl}propyl]-N-decylpyrrolidine-2-carboxamide
(54)

$C_{40}H_{72}N_6O_5$
 $M = 716,55 \text{ g.mol}^{-1}$

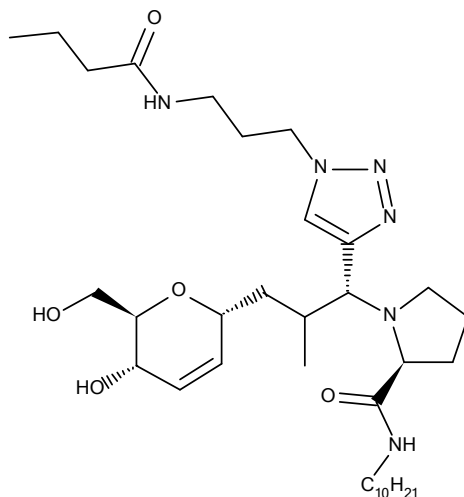


Un mélange d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **43** (0,011 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **54** avec un rendement de 94% (0,027 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 85%; $R_t = 4,11 \text{ min}$; $m/z = 718 [M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-[1-(3-butanamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{{(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl}methyl}propyl]-N-decylpyrrolidine-2-carboxamide
(55)

$C_{34}H_{60}N_6O_5$
 $M = 632,46 \text{ g.mol}^{-1}$

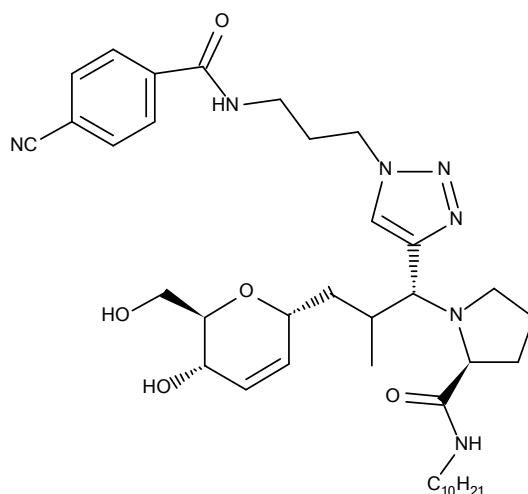


Un mélange d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **46** (0,007 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **55** avec un rendement de 100% (0,026 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 95%; $R_t = 3,67$ et $3,79$ min ; $m/z = 634$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-(1-{3-[(4-cyanophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-
{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-
decylpyrrolidine-2-carboxamide (**56**)

$C_{38}H_{57}N_7O_5$
 $M = 691,44 \text{ g.mol}^{-1}$

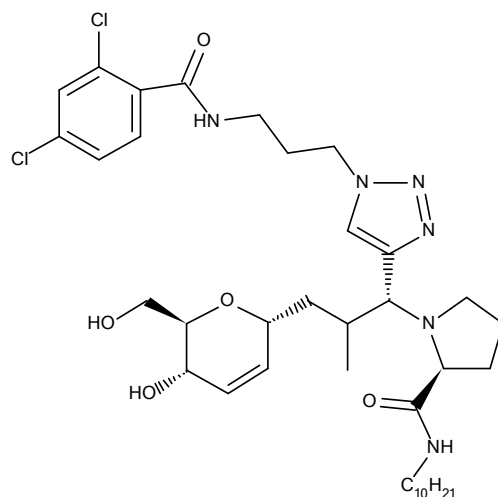


Un mélange d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **45** (0,01 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,03 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **56** avec un rendement de 100% (0,028 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,78$ min ; $m/z = 693$ $[M+H]^+$

(2S)-N-decyl-1-[(1R)-1-(1-{3-[(2,4-dichlorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-
{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**57**)

$C_{37}H_{56}Cl_2N_6O_5$
 $M = 734,36 \text{ g.mol}^{-1}$



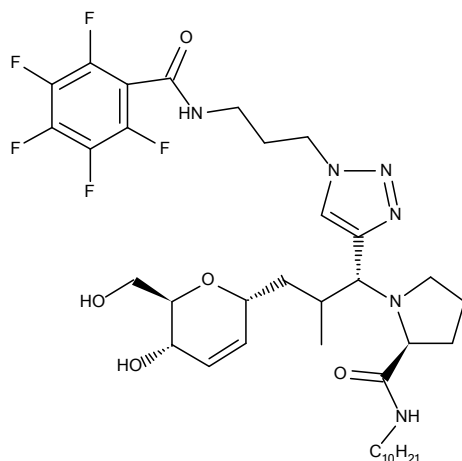
Un mélange d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **40** (0,012 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18

heures à température ambiante pour donner le produit **57** avec un rendement de 73% (0,024 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,78$ min ; $m/z = 736$ $[M+H]^+$

(2S)-N-decyl-1-[(1R)-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}-1-(1-{3-[(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**58**)

$C_{37}H_{53}F_5N_6O_5$
 $M = 756,39$ g.mol⁻¹

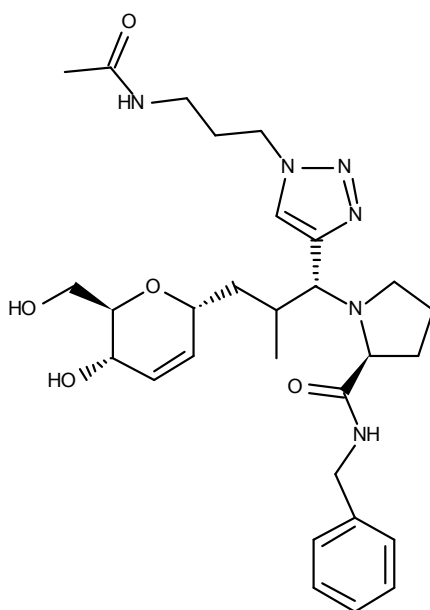


Un mélange d'alcyne **33** (0,02 g ; 0,04 mmol), d'azoture **39** (0,013 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **58** avec un rendement de 96% (0,029 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 3,88$ et $4,06$ min ; $m/z = 758$ $[M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-1-[1-(3-acetamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**59**)

$C_{29}H_{42}N_6O_5$
 $M = 554,32$ g.mol⁻¹

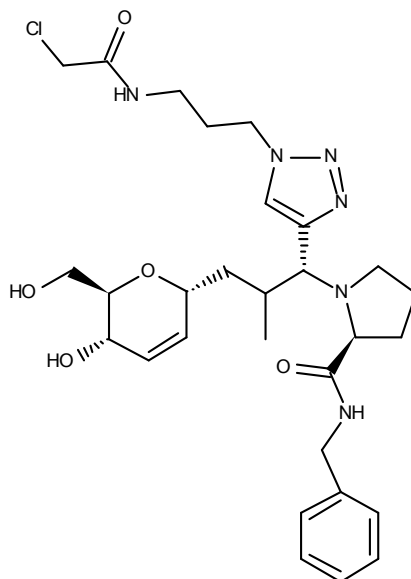


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **41** (0,007 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **59** avec un rendement de 87% (0,017 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 99%; $R_t = 1,97$ min ; $m/z = 555$ $[M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-1-{1-[3-(2-chloroacetamido)propyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-
{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**60**)

$C_{29}H_{41}ClN_6O_5$
M = 588,28 g.mol⁻¹

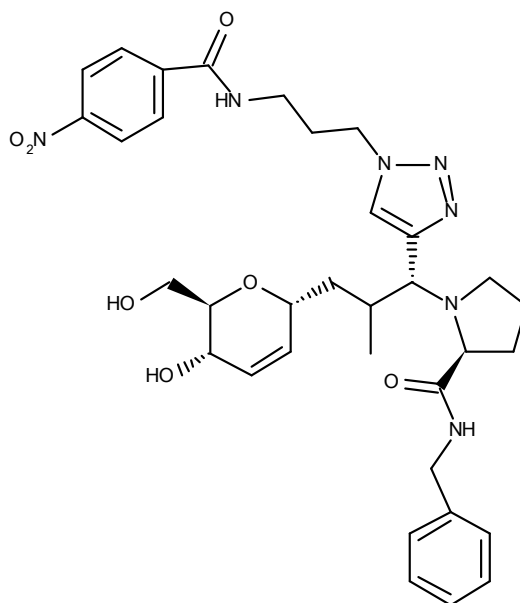


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **47** (0,009 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **60** avec un rendement de 83% (0,024 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 96%; $R_t = 2,08$ min ; $m/z = 590$ $[M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}-1-(1-{3-[(4-nitrophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**61**)

$C_{34}H_{43}N_7O_7$
 $M = 661,32 \text{ g.mol}^{-1}$

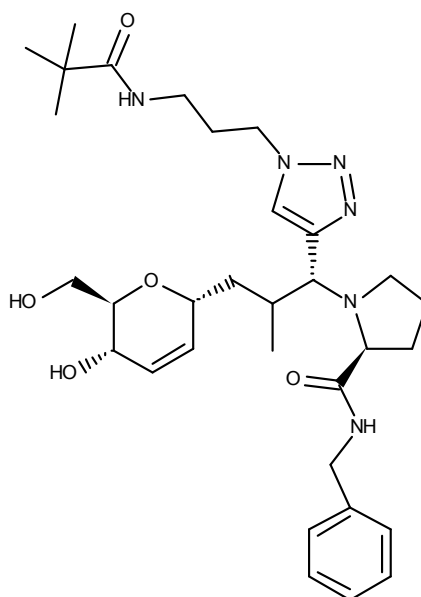


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **42** (0,012 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **61** avec un rendement de 100% (0,034 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 2,51 \text{ min}$; $m/z = 663 [M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-1-{1-[3-(2,2-dimethylpropanamido)propyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**62**)

$C_{32}H_{48}N_6O_5$
 $M = 596,36 \text{ g.mol}^{-1}$

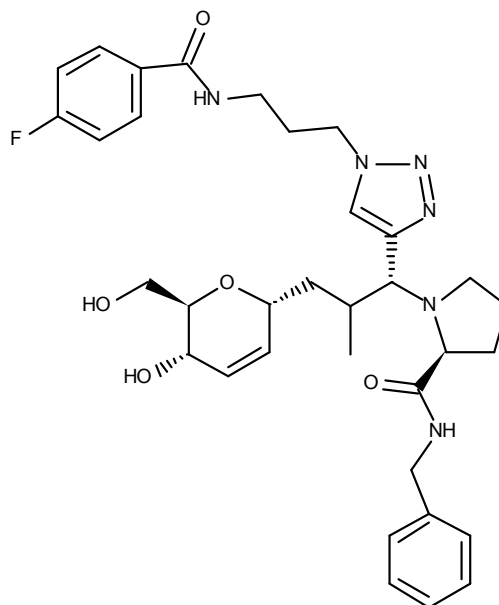


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **48** (0,009 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **62** avec un rendement de 84% (0,025 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 80%; $R_t = 1,94$ min ; $m/z = 598$ $[M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-1-(1-{3-[4-fluorophenyl]formamido}propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[[[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**63**)

$C_{34}H_{43}FN_6O_5$
 $M = 634,32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

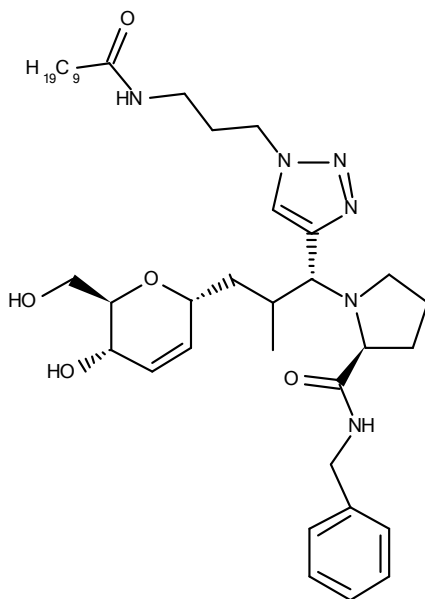


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **44** (0,011 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **63** avec un rendement de 91% (0,031 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 99%; $R_t = 2,14$ min ; $m/z = 636$ $[M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-1-[1-(3-decanamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**64**)

$C_{37}H_{58}N_6O_5$
 $M = 666,44 \text{ g.mol}^{-1}$

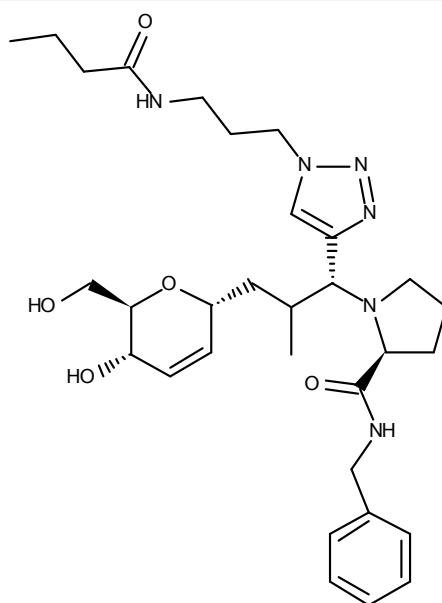


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **43** (0,012 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **64** avec un rendement de 91% (0,03 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 2,51 \text{ min}$; $m/z = 668 [M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-1-[1-(3-butanamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**65**)

$C_{31}H_{46}N_6O_5$
 $M = 582,35 \text{ g.mol}^{-1}$

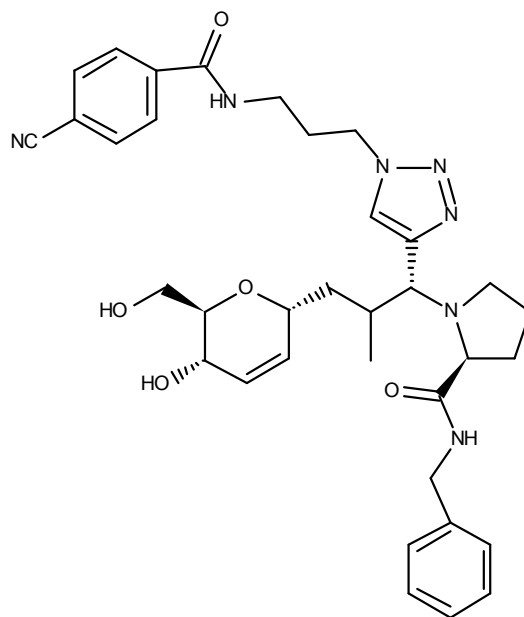


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **46** (0,008 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **65** avec un rendement de 89% (0,026 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 93%; $R_t = 2,08$ min ; $m/z = 584$ $[M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-1-(1-{3-[(4-cyanophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[[[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**66**)

$C_{35}H_{43}N_7O_5$
 $M = 641,33 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

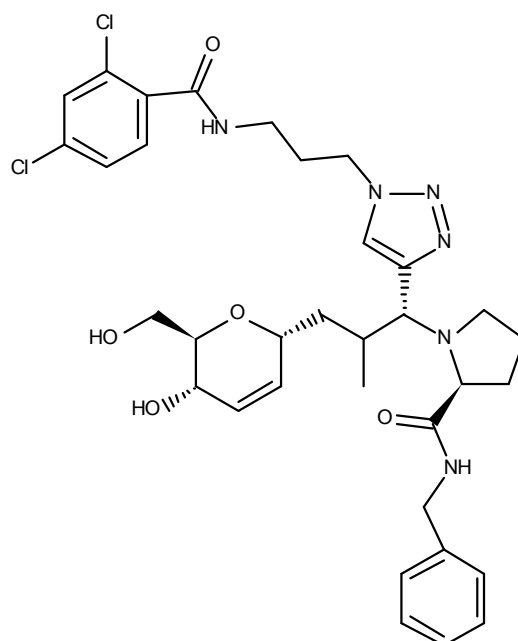


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **45** (0,011 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **66** avec un rendement de 88% (0,028 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 83%; $R_t = 2,08$ min ; $m/z = 643$ $[M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-1-(1-{3-[(2,4-dichlorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)methyl]propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**67**)

$C_{34}H_{42}Cl_2N_6O_5$
 $M = 684,25 \text{ g.mol}^{-1}$

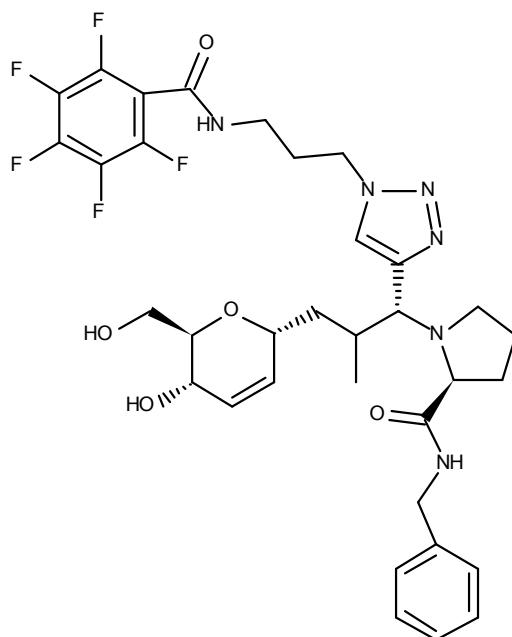


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **40** (0,013 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **67** avec un rendement de 100% (0,037 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 95%; $R_t = 2,55 \text{ min}$; $m/z = 686 [M+H]^+$

(2S)-N-benzyl-1-[(1R)-2-[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)methyl]-1-(1-{3-[(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**68**)

$C_{34}H_{39}F_5N_6O_5$
 $M = 706,29 \text{ g.mol}^{-1}$

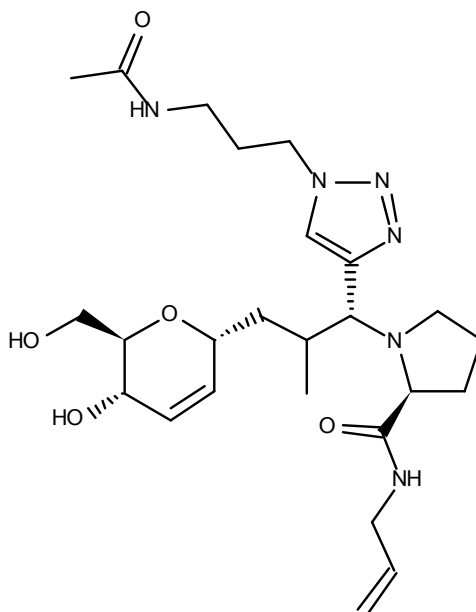


Un mélange d'alcyne **34** (0,02 g ; 0,05 mmol), d'azoture **39** (0,014 g ; 0,05 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,4 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **68** avec un rendement de 100% (0,036 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 96%; $R_t = 2,95$ min ; $m/z = 708$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-[1-(3-acetamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**69**)

$C_{25}H_{40}N_6O_5$
 $M = 504,30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

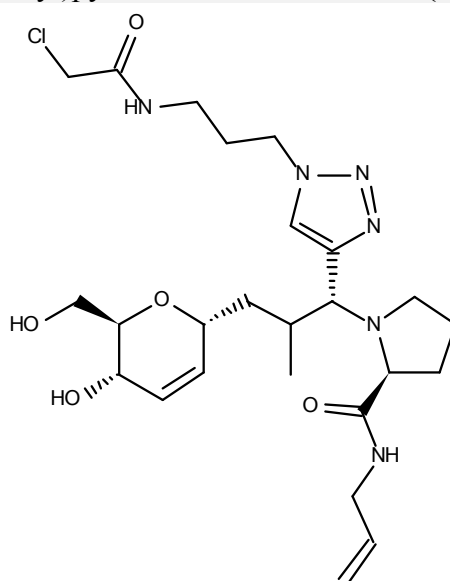


Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **41** (0,006 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **69** avec un rendement de 100% (0,02 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 2,42$ min ; $m/z = 505$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-{1-[3-(2-chloroacetamido)propyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**70**)

$C_{25}H_{39}ClN_6O_5$
 $M = 538,26 \text{ g.mol}^{-1}$

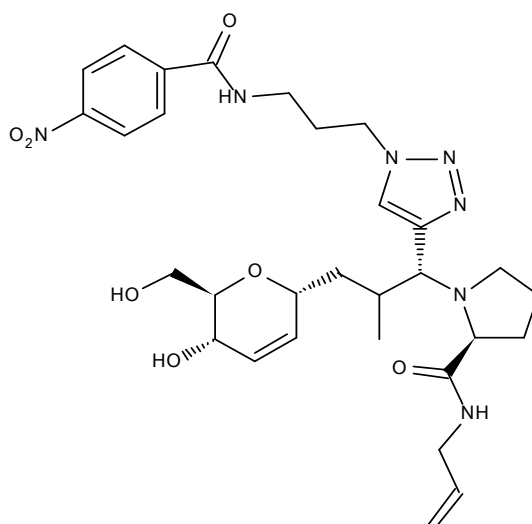


Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **47** (0,008 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **70** avec un rendement de 93% (0,02 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 86%; $R_t = 1,27 \text{ min}$; $m/z = 539 [M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}-1-(1-{3-[(4-nitrophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**71**)

$C_{30}H_{41}N_7O_7$
 $M = 611,30 \text{ g.mol}^{-1}$



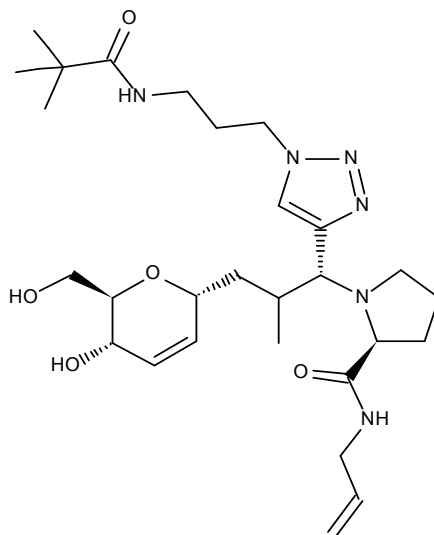
Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **42** (0,011 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18

heures à température ambiante pour donner le produit **71** avec un rendement de 98% (0,024 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 85%; $R_t = 2,01$ min ; $m/z = 613$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-{1-[3-(2,2-dimethylpropanamido)propyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**72**)

$C_{28}H_{46}N_6O_5$
 $M = 546,35 \text{ g.mol}^{-1}$

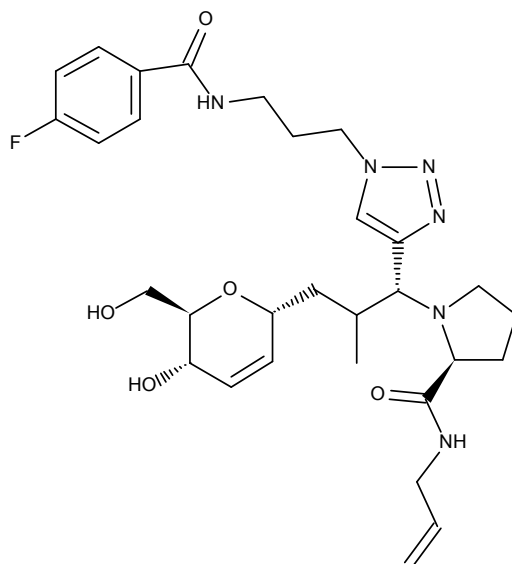


Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **48** (0,008 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **72** avec un rendement de 100% (0,022 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 84%; $R_t = 2,08$ min ; $m/z = 547$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-(1-{3-[(4-fluorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**73**)

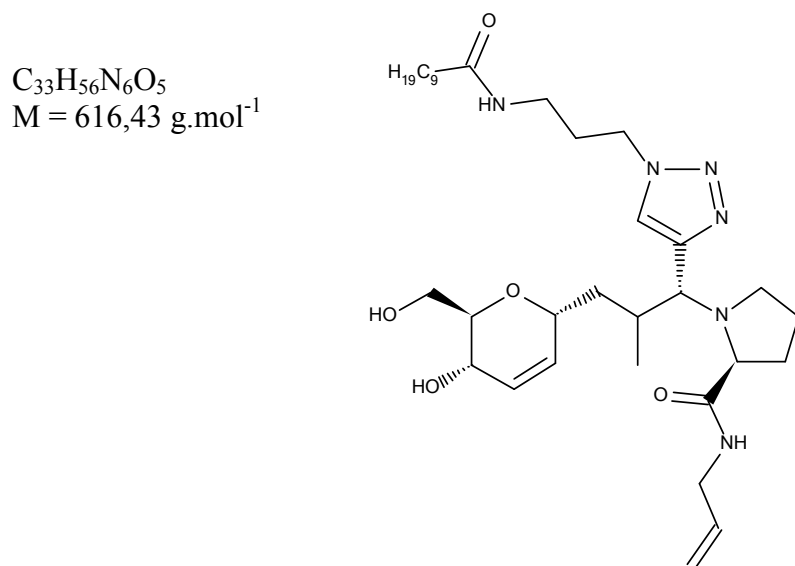
$C_{30}H_{41}FN_6O_5$
 $M = 584,31 \text{ g.mol}^{-1}$



Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **44** (0,01 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **73** avec un rendement de 95% (0,022 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 87%; $R_t = 1,98$ min ; $m/z = 586$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-[1-(3-decanamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**74**)

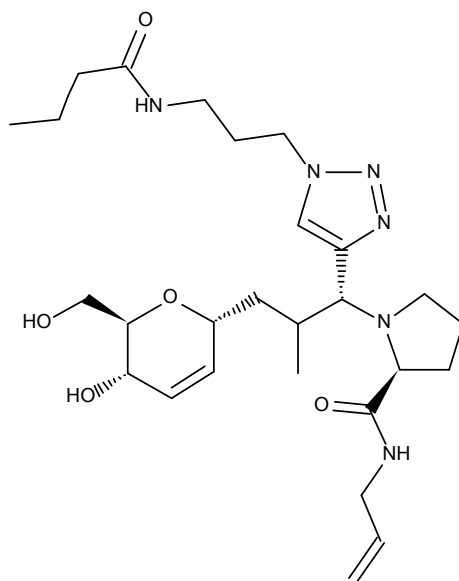


Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **43** (0,011 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **74** avec un rendement de 100% (0,024 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 97%; $R_t = 3,65$ min ; $m/z = 618$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-[1-(3-butanamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{{(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl}methyl}propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**75**)

C₂₇H₄₄N₆O₅
M = 532,33 g.mol⁻¹

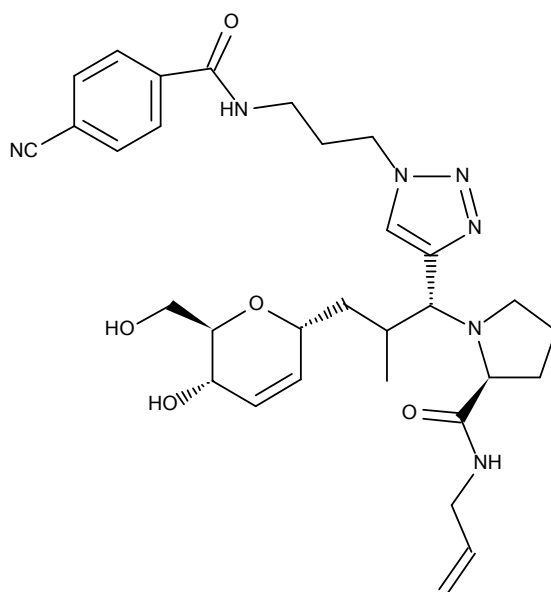


Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **46** (0,007 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; 0,32.10⁻² mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **75** avec un rendement de 100% (0,021 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 1,47 min ; m/z = 534 [M+H]⁺

(2S)-1-[(1R)-1-(1-{3-[(4-cyanophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-{{(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl}methyl}propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**76**)

C₃₁H₄₁N₇O₅
M = 591,31 g.mol⁻¹

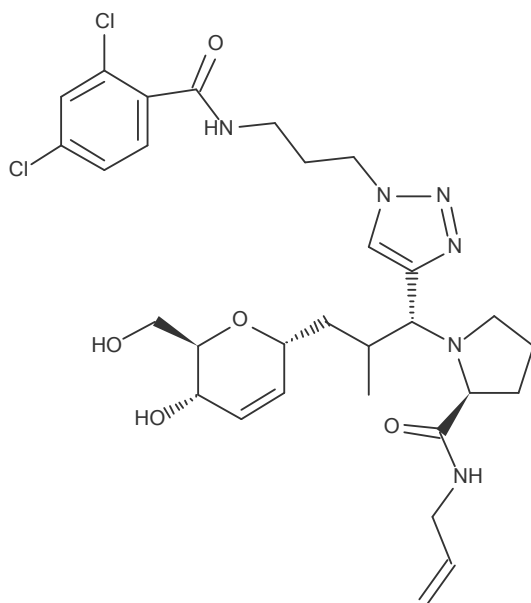


Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **45** (0,01 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **76** avec un rendement de 97% (0,023 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 85%; $R_t = 2,02$ min ; $m/z = 593$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-(1-{3-[(2,4-dichlorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**77**)

$C_{30}H_{40}Cl_2N_6O_5$
 $M = 634,24 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

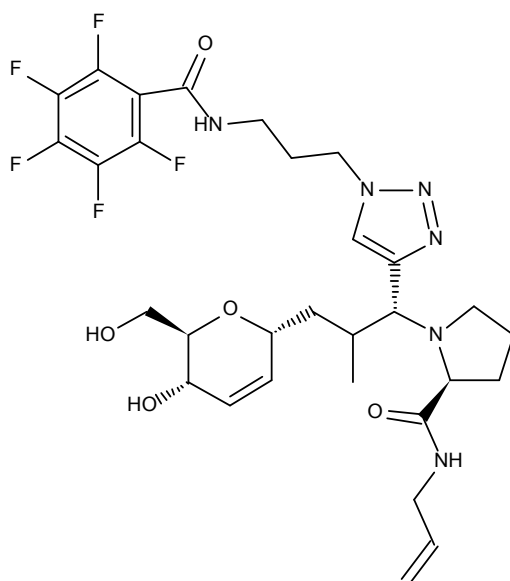


Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **40** (0,012 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **77** avec un rendement de 98% (0,025 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 84%; $R_t = 2,03$ min ; $m/z = 637$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}-1-(1-{3-[(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-N-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **78**

$C_{30}H_{37}F_5N_6O_5$
 $M = 656,27 \text{ g.mol}^{-1}$

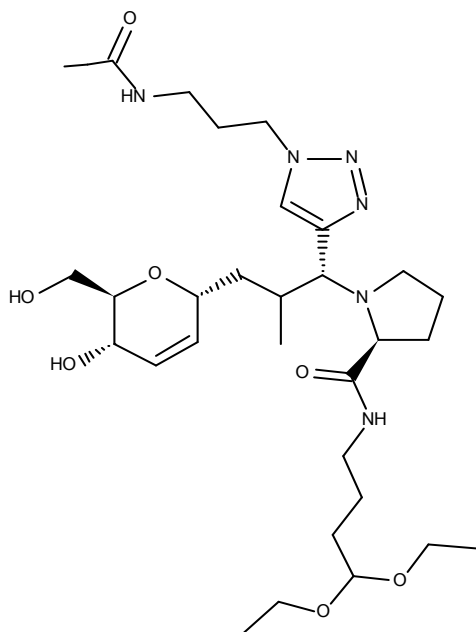


Un mélange d'alcyne **35** (0,016 g ; 0,04 mmol), d'azoture **39** (0,013 g ; 0,04 mmol) et d'A21-CuI (0,003 g ; $0,32 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **78** avec un rendement de 95% (0,025 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 2,14 \text{ min}$; $m/z = 658 [M+H]^+$

(2S)-N-(4,4-diethoxybutyl)-1-[(1R)-1-[1-(3-acetamidopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**79**)

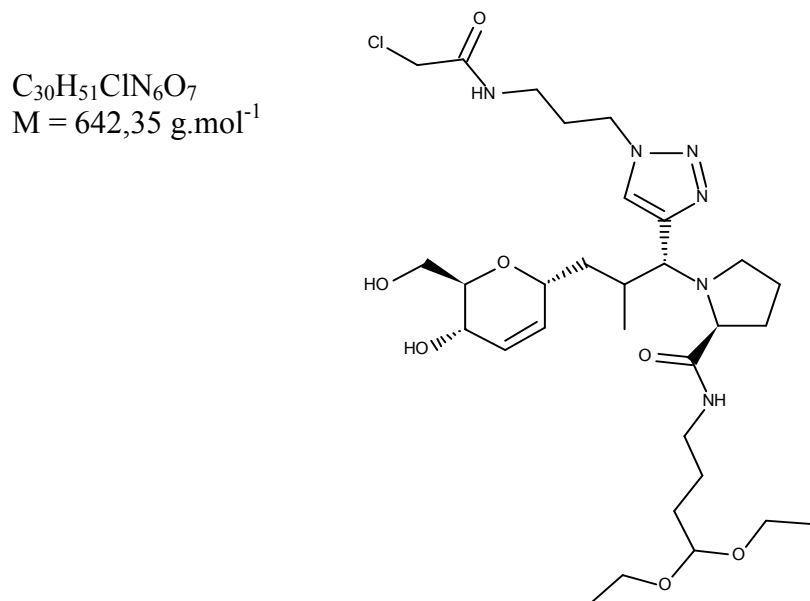
$C_{30}H_{52}N_6O_7$
 $M = 608,38 \text{ g.mol}^{-1}$



Un mélange d'alcyne **36** (0,012 g ; 0,03 mmol), d'azoture **41** (0,004 g ; 0,03 mmol) et d'A21-CuI (0,002 g ; $0,24 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **79** avec un rendement de 87% (0,017 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 80%; $R_t = 2,01$ min ; $m/z = 610$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-{1-[3-(2-chloroacetamido)propyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-(4,4-diethoxybutyl)pyrrolidine-2-carboxamide (**80**)

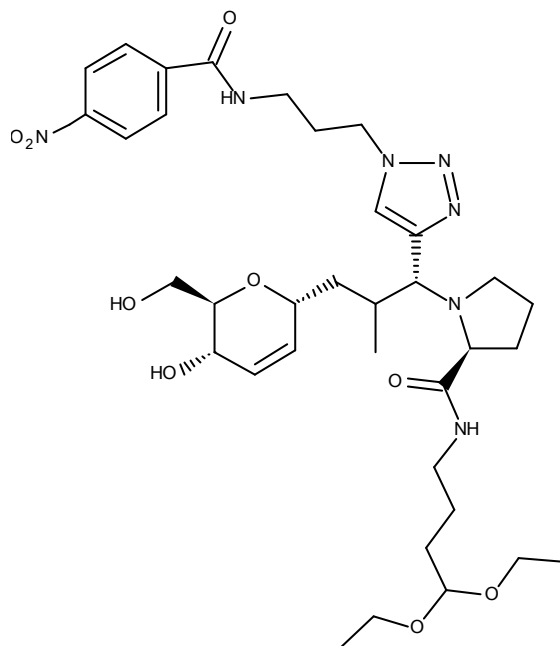


Un mélange d'alcyne **36** (0,012 g ; 0,03 mmol), d'azoture **47** (0,005 g ; 0,03 mmol) et d'A21-CuI (0,002 g ; $0,24 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **80** avec un rendement de 88% (0,017 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 86%; $R_t = 2,11$ min ; $m/z = 644$ $[M+H]^+$

(2S)-N-(4,4-diethoxybutyl)-1-[(1R)-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}-1-(1-{3-[(4-nitrophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**81**)

$C_{35}H_{53}N_7O_9$
 $M = 715,39 \text{ g.mol}^{-1}$

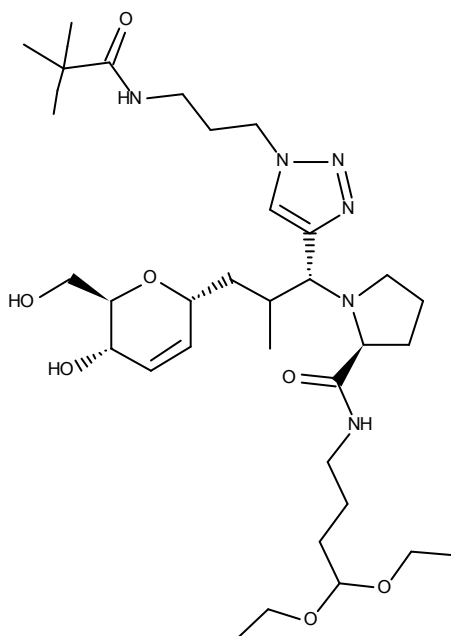


Un mélange d'alcyne **36** (0,012 g ; 0,03 mmol), d'azoture **42** (0,006 g ; 0,03 mmol) et d'A21-CuI (0,002 g ; $0,24 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **81** avec un rendement de 83% (0,017 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 84%; $R_t = 2,20 \text{ min}$; $m/z = 717 [M+H]^+$

(2S)-N-(4,4-diethoxybutyl)-1-[(1R)-1-{1-[3-(2,2-dimethylpropanamido)propyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**82**)

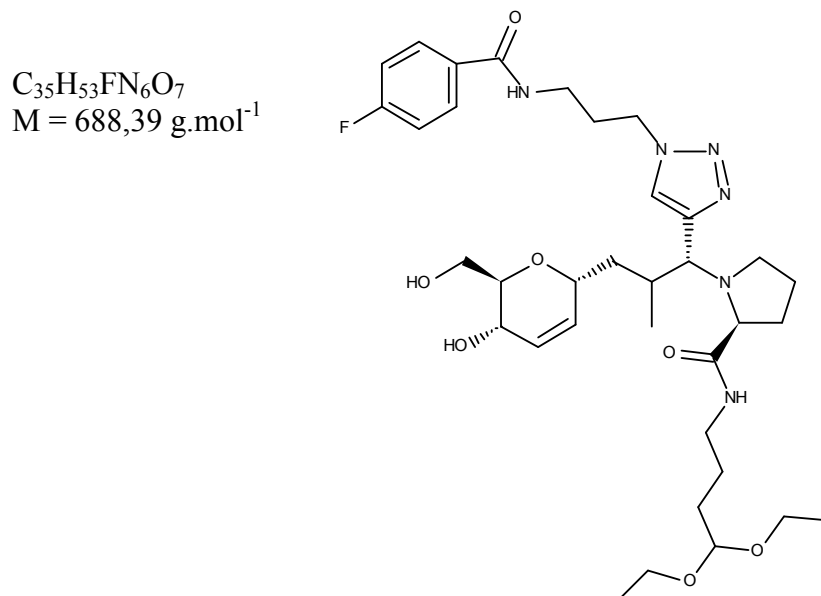
$C_{33}H_{58}N_6O_7$
 $M = 650,43 \text{ g.mol}^{-1}$



Un mélange d'alcyne **36** (0,012 g ; 0,03 mmol), d'azoture **48** (0,005 g ; 0,03 mmol) et d'A21-CuI (0,002 g ; $0,24 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **82** avec un rendement de 81% (0,016 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 87%; $R_t = 2,05$ min ; $m/z = 652$ $[M+H]^+$

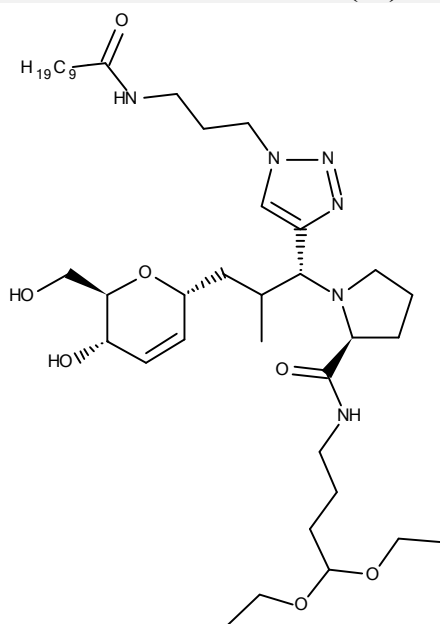
(2S)-N-(4,4-diethoxybutyl)-1-[(1R)-1-(1-{3-[(4-fluorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-{[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**83**)



Un mélange d'alcyne **36** (0,012 g ; 0,03 mmol), d'azoture **44** (0,006 g ; 0,03 mmol) et d'A21-CuI (0,002 g ; $0,24 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **83** avec un rendement de 82% (0,017 g) sous forme d'une huile marron.

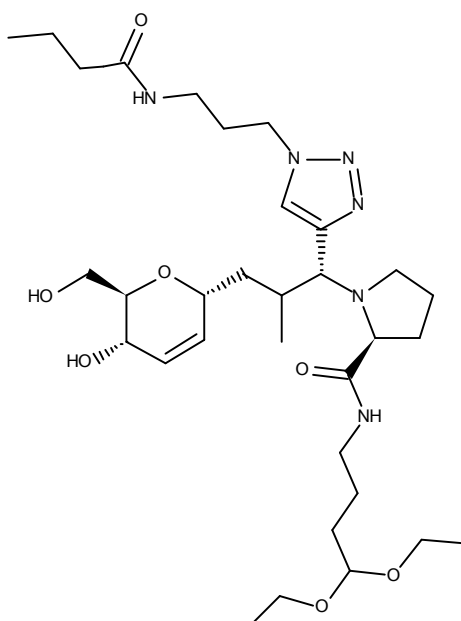
LC-MS : ELSD pur. 81%; $R_t = 2,23$ min ; $m/z = 690$ $[M+H]^+$

$$\text{C}_{38}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_7$$

$$M = 720,51 \text{ g.mol}^{-1}$$


LC-MS : ELSD pur. 92%; $R_t = 3,65$ min ; $m/z = 722$ $[M+H]^+$

$$\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_7$$

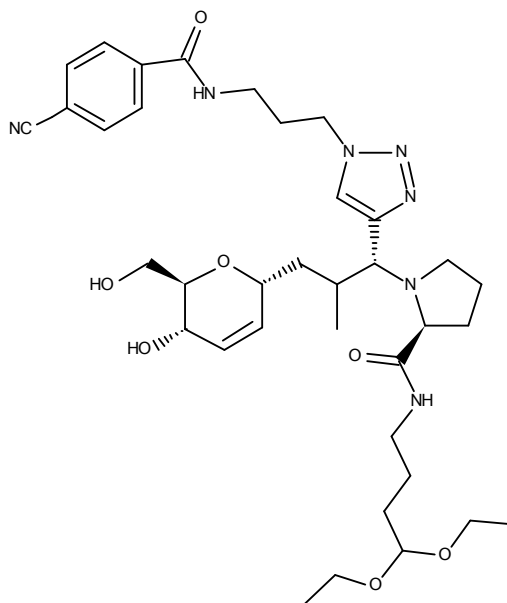
$$M = 636,42 \text{ g.mol}^{-1}$$


Un mélange d'alcyne **36** (0,012 g ; 0,03 mmol), d'azoture **46** (0,004 g ; 0,03 mmol) et d'A21-CuI (0,002 g ; $0,24 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **85** avec un rendement de 84% (0,016 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 80%; $R_t = 2,03$ min ; $m/z = 638$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-(1-{3-[4-cyanophenyl]formamido}propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[[2-(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl]propyl]-N-(4,4-diethoxybutyl)pyrrolidine-2-carboxamide (**86**)

$C_{36}H_{53}N_7O_7$
 $M = 695,40 \text{ g.mol}^{-1}$

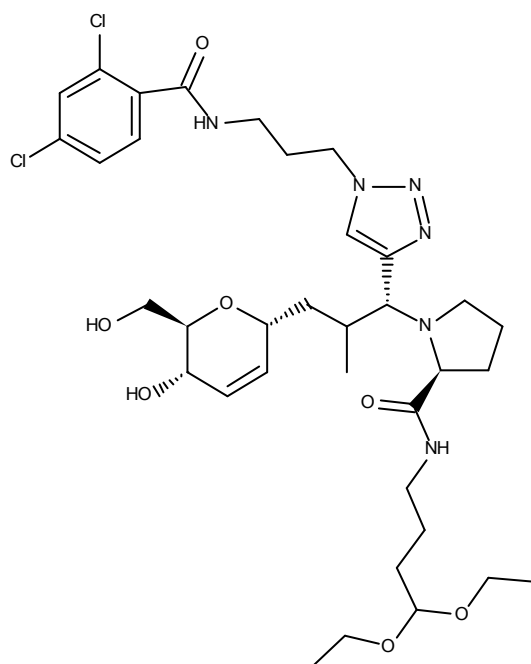


Un mélange d'alcyne **36** (0,012 g ; 0,03 mmol), d'azoture **45** (0,006 g ; 0,03 mmol) et d'A21-CuI (0,002 g ; $0,24 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **86** avec un rendement de 83% (0,017 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 82%; $R_t = 2,14$ min ; $m/z = 697$ $[M+H]^+$

(2S)-1-[(1R)-1-(1-{3-[(2,4-dichlorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[[2,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}propyl]-N-(4,4-diethoxybutyl)pyrrolidine-2-carboxamide (**87**)

$C_{35}H_{52}Cl_2N_6O_7$
 $M = 738,32 \text{ g.mol}^{-1}$

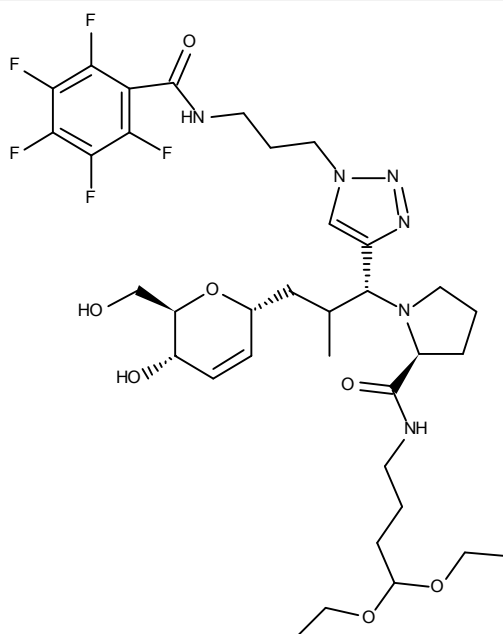


Un mélange d'alcyne **36** (0,012 g ; 0,03 mmol), d'azoture **40** (0,007 g ; 0,03 mmol) et d'A21-CuI (0,002 g ; $0,24 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **87** avec un rendement de 87% (0,016 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 85%; $R_t = 2,61 \text{ min}$; $m/z = 740 [M+H]^+$

(2S)-N-(4,4-diethoxybutyl)-1-[(1R)-2-[[2,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl}-1-(1-{3-[(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)formamido]propyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]pyrrolidine-2-carboxamide (**88**)

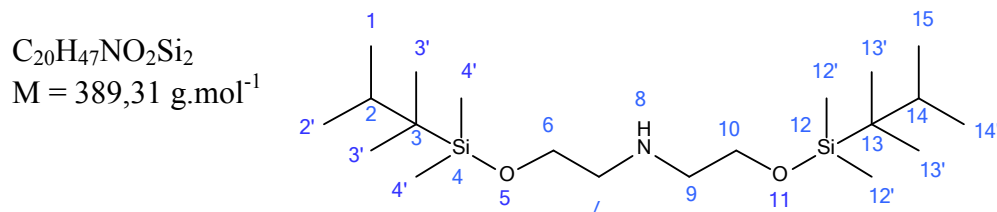
$C_{35}H_{49}F_5N_6O_7$
 $M = 760,35 \text{ g.mol}^{-1}$



Un mélange d'alcyne **36** (0,012 g ; 0,03 mmol), d'azoture **39** (0,008 g ; 0,03 mmol) et d'A21-CuI (0,002 g ; $0,24 \cdot 10^{-2}$ mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agité pendant 18 heures à température ambiante pour donner le produit **88** avec un rendement de 85% (0,019 g) sous forme d'une huile marron.

LC-MS : ELSD pur. 90%; $R_t = 2,73$ min ; $m/z = 762$ $[M+H]^+$

2,3,3,4,4,12,12,13,13,14-decaméthyl-5,11-dioxa-8-aza-4,12-disilapentadécane (**89**)

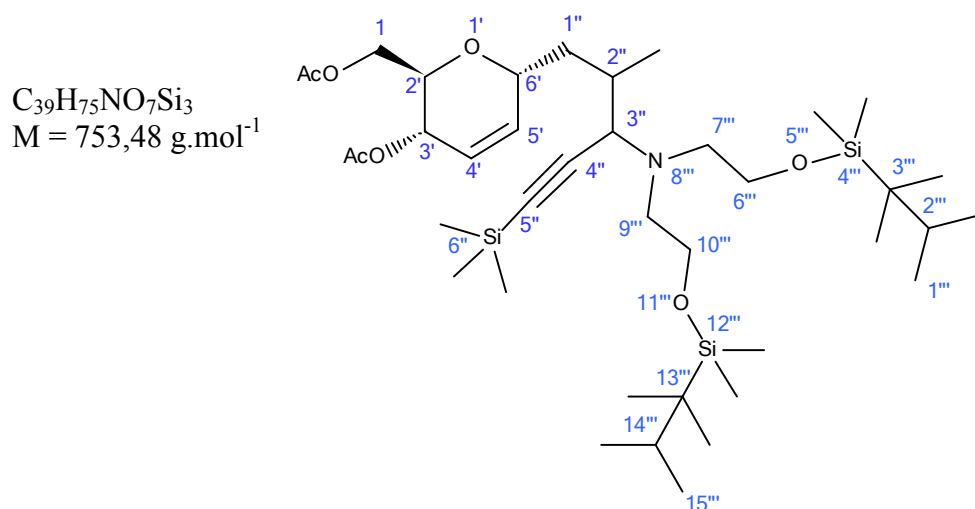


Un mélange de diéthanamine (1 g ; 9,51 mmol), de chlorure de hexyldiméthylsilyle (3,4 g ; 19 mmol), d'imidazole (2,59 g ; 38,04 mmol) dans de la DMF (4,5 mL) est irradié durant 5 minutes à 60°C puis tout au long de 40 minutes à 120°C. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'éther. La phase organique est lavée successivement avec de l'eau (x2) et avec de la saumure, séchée ($MgSO_4$) puis concentrée. Le produit **89**, obtenu avec un rendement de 100% (3,7 g) sous forme d'une huile jaune, est utilisé sans purification sur colonne.

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ -0.02 (s, 12H, H-4', H-12'), 0.64, (s, 12H, H-3', H-13'), 0.78, (d, $J = 2.52\text{Hz}$, 12H, H-1, H-2', H-14', H-15), 1.48-1.54 (m, 2H, H-2, H-14), 1.81 (m, 1H, NH), 2.63-2.77 (m, 4H, H-7, H-9), 3.64-3.73 (m, 4H, H-6, H-10).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ -2.8 (C-4', C-12'), 17.6 (C-3', C-13'), 20.2 (, C-1, C-2', C-14', C-15), 22.2 (C-2, C-14), 24.3 (C-3, C-13), 49.4 (C-7, C-9), 60.5 (C-6, C-10).

[(2R,3S,6R)-3-(acétyloxy)-6-[3-(2,3,3,4,4,12,12,13,13,14-decaméthyl-5,11-dioxa-8-aza-4,12-disilapentadécane-8-yl)-2-méthyl-5-(triméthylsilyl)pent-4-yn-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]méthyl acétate (**90**)



Un mélange de C-glycoside **5** (0,043 g ; 0,15 mmol), du composé **89** (0,063 g ; 0,16 mmol), de TMS acétylène (0,017 g ; 0,18 mmol) et de CuI (0,011 g ; 0,06 mmol) est irradié 10 fois durant 15 secondes entrecoupées d'une minute de refroidissement, à une puissance de 200W et une température comprise entre 45 et 95°C. Le brut est ensuite dilué dans un minimum de dichlorométhane et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle) pour donner la propargylamine **90** sous forme d'une huile orange avec un rendement de 62% (0,07 g).

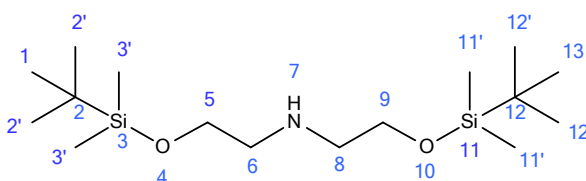
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ -0.04 (s, 12H, (CH₃)₂Si₄'', (CH₃)₂Si₁₂''), 0.07 (s, 9H, (CH₃)₃Si₆''), 0.75 (s, 12H, (CH₃)₂C₃'', (CH₃)₂C₁₃''), 0.78, (d, J = 2.4Hz, 12H, (CH₃)₂C₂'', (CH₃)₂C₁₄''), 0.91-1.04 (m, 3H, CH₃-C₂''), 1.02 (m, H-1''), 1.41 (m, H-1''), 1.46-1.61 (m, 2H, H-2'', H-14''), 1.62 (m, H-1''), 2.98, 2.01 (2s, 6H, CH₃COO), 2.05 (m, 1H, H-2''), 2.17 (m, H-1''), 2.40-2.64 (m, 4H, H-7'', H-9''), 3.05 (m, 1H, H-3''), 3.30-3.68 (m, 4H, H-6'', H-10''), 3.81 (m, 1H, H-2'), 3.69-4.37 (m, 3H, H-6', H-1), 5.08 (m, 1H, H-3'), 5.64 (m, 1H, H-4'), 5.79 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ -3.6 ((CH₃)₂Si₄'', (CH₃)₂Si₁₂''), 0.0 ((CH₃)₃Si₆''), 16.2, 16.7, 17.4, 17.9 (CH₃-C₂''), 18.26 and 18.34 (CH₃)₂C₃'', (CH₃)₂C₁₃''), 19.9, 20.2 (CH₃)₂C₂'', (CH₃)₂C₁₄''), 20.6, 20.9 (CH₃COO), 22.5 (C-2'', C-14''), 24.9 (C-3'', C-13''), 31.7, 32.2, 32.5 (C-2''), 35.3, 36.2, 36.6, 36.8 (C-1''), 53.9, 54.1, 54.4, 54.5 (C-7'', C-9''), 60.1, 61.1, 61.6 (C-1), 62.0, 62.1 (C-6'', C-10''), 63.0, 63.1, 63.2 (C-3''), 65.0, 65.5 (C-3'), 67.8, 68.4, 68.6 (C-2'), 69.4, 69.7, 71.8, 72.1 (C-6'), 89.4 (C-4'), 114.6 (C-5''), 123.2, 123.4, 123.5 (C-4'), 133.0, 133.6, 133.8 (C-5'), 163.4, 170.1 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100 %; R_t = 7.15 min ; m/z: 754 ([M+H]⁺).

2,2,3,3,11,11,12,12-octaméthyl-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecane (**91**)

C₁₆H₃₉NO₂Si₂
M = 333,25 g.mol⁻¹



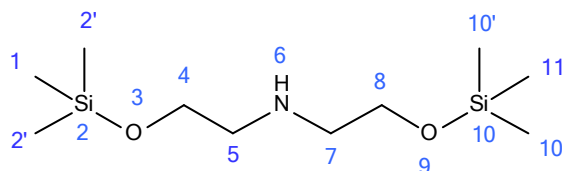
Une suspension de diéthanoline (3 g ; 28,53 mmol), de NaH (1,37 g ; 57,06 mmol) dans le THF (15 mL) est agitée durant 45 minutes à température ambiante. Du t-buthyl diméthylchlorosilane (9 g ; 59,92 mmol) est ensuite ajouté. L'agitation est maintenue durant 18 heures. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est versé dans de l'éther, lavé avec une solution de K₂CO₃ à 10% puis avec de la saumure. La phase organique est séchée (MgSO₄) puis concentrée. Le brut est purifié sur une cartouche de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle) pour donner le produit **34** avec un rendement de 72% (6,8 g) sous forme d'un solide blanc.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ -0.01 (s, 12H, H-3', H-12'), 0.89 (s, 18H, H-1, H-2', H-12', H-13), 1.89 (m, 1H, NH), 2.71-2.79 (m, 4H, H-6, H-8), 3.68-3.75 (m, 4H, H-5, H-9).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.0 (C-3', C-11'), 18.2 (C-1, C-2', C-12', C-13), 21.4 (C-2, C-12), 51.1 (C-6, C-8), 61.4 (C-5, C-9).

2,2,10,10-tetramethyl-3,9-dioxa-6-aza-2,10-disilaundecane (92)

C₁₀H₂₇NO₂Si₂
M = 249,15 g.mol⁻¹



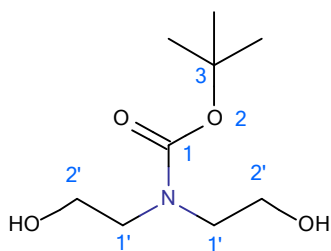
On ajoute à une solution de diéthanolamine (3 g ; 28,53 mmol) dans du dichlorométhane (25 mL) refroidie à 0°C, de l'hexaméthylidisilazane (4,7 g ; 29 mmol) et une solution de saccharine (0,23 g ; 1,14 mmol) dans de l'éthanol (3 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. A la fin de la réaction, le mélange est filtré puis évaporé. Le brut est repris dans de l'éther, lavé de l'eau, séché (MgSO₄) puis concentré. Le produit est obtenu avec un rendement de 96% (6,8 g) sous forme d'une huile jaune. Il est utilisé sans purification sur colonne.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ -0.02 (s, 18H, H-1, H-2', H-10', H-11), 1.96 (m, 1H, NH), 2.54-2.67 (m, 4H, H-5, H-7), 3.51-3.63 (m, 4H, H-4, H-8).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.0 (C-1, C-2', C-10', C-11), 51.9 (C-5, C-7), 62.2 (C-4, C-8).

tert-butyl N,N-bis(2-hydroxyethyl)carbamate (93)

C₉H₁₉NO₄
M = 205,13 g.mol⁻¹



On ajoute à une solution de diéthanolamine (3 g ; 28,53 mmol) dans de l'éthanol (30 mL), du dicarbonate de di-tert-butyle (6,23 g ; 28,5 mmol) dissout dans de l'éthanol (10 mL). Le milieu réactionnel est agité durant 24 heures à température ambiante puis concentré pour donner le produit correspondant sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 100% (5,8 g). Ce produit est utilisé sans purification sur colonne.

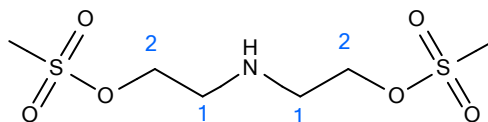
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.56 (s, 9H, (CH₃)₃-C₃), 3.19-3.29 (m, 4H, H-1'), 3.51-3.63 (m, 4H, H-2').

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 28.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{-C}_3$), 44.2, 45.9 (C-1'), 62.6 (C-2'), 73.2 (C-3), 159.0 (NCOO).

tert-butyl N,N-bis[2-(methanesulfonyloxy)ethyl]carbamate (94)

$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}_2$

$M = 261,03 \text{ g.mol}^{-1}$



On additionne à une solution du carbamate **93** (2 g ; 9,74 mmol) dans du dichlorométhane (15mL) refroidie à 0°C, du chlorure de méthanesulfonyle (2,3 g ; 19,5 mmol) et de la triéthylamine (2 g ; 19,5 mmol) par petites proportions. Le mélange est agité pendant 4 heures à température ambiante. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est dilué dans du dichlorométhane (15 mL), neutralisé avec une solution de HCl 1N, lavé avec de la saumure, séché (MgSO_4) puis concentré. Le produit est obtenu avec un rendement de 92% (2,34 g) sous forme d'une huile jaune. Il est utilisé sans purification sur colonne.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 2.71 (s, 1H, -NH), 3.14 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), 3.14-3.25 (m, 4H, H-1', H-1), 4.42-4.51 (m, 4H, H-2, H-2').

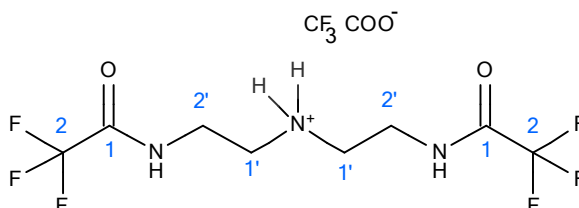
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 36.8 ($\text{CH}_3\text{-SO}_3$), 49.6 (C-1', C-1), 65.7 (C-2, C-2').

LC-MS : ELSD pur. 100 %; $R_t = 2 \text{ min}$; m/z : 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2,2,2-trifluoro-N-(2-{[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl]azaniumyl}ethyl)acetamide (95)

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$

$M = 295,07 \text{ g.mol}^{-1}$



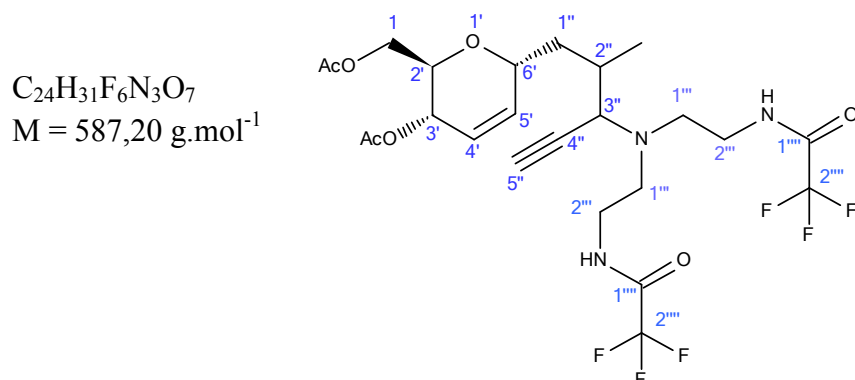
On ajoute du trifluoroacétate d'éthyle (8 mL ; 68 mmol) puis de l'eau (0,5 mL) à une solution de diéthylènetriamine (2 g ; 20 mmol) dans du CH_3CN (58 mL) refroidie à 0°C. Le milieu est agité pendant 3 heures à température ambiante puis concentré. Le solide obtenu est dilué dans de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée (MgSO_4)

puis concentrée pour donner le produit **95** avec un rendement de 85% (5 g) sous forme d'un solide jaune.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 3.14 (m, 4H, H-1'), 3.51 (m, 4H, H-2'), 8.93 (s, 2H, NH₂⁺), 9.59-9.66 (m, 2H, CONH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 36.1 (C-1'), 45.7 (C-2'), 114.6, 117.52 (C-2), 157.4, 150.1 (C-1).

[(2R,3S,6R)-3-(acetyloxy)-6-(3-{bis[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl]amino}-2-methylpent-4-yn-1-yl)-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]methyl acetate (**96**)



Une suspension d'aldo-C-glycoside **5** (0,15 g ; 0,53 mmol), d'amine **95** (0,20 g ; 0,69 mmol), de TMS acétylène (0,10 g ; 1,06 mmol), de CuBr (0,15 g ; 1,06 mmol) et de DIPEA (0,07 g ; 0,58 mmol) dans du dichlorométhane (0,1 mL) est agitée à température ambiante pendant 3 jours. Après concentration sous vide, le brut est directement purifié sur cartouche de silice en phase inverse (éluant : H₂O / CH₃CN). Le produit est obtenu avec un rendement de 21% (0,065 g) sous forme d'un solide beige.

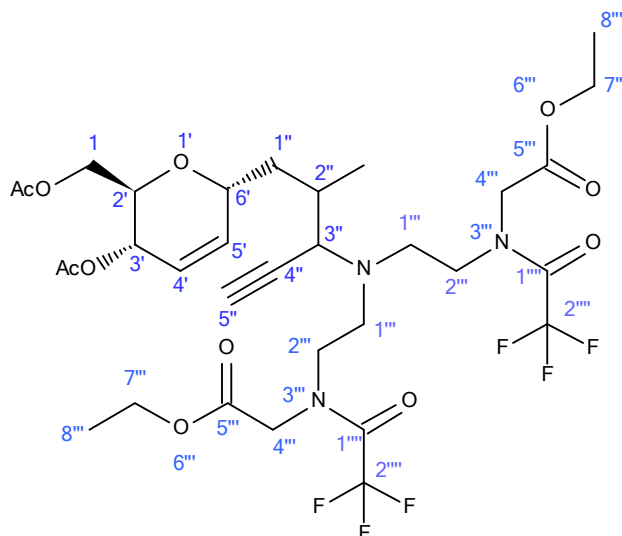
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.96-0.99 (m, 3H, CH₃-C_{2''}), 1.30-2.17 (m, 3H, H-1'', H-2''), 2.02 (s, 6H, CH₃COO), 2.28 (m, 1H, H-5''), 2.54-2.86 (m, 4H, H-1'''), 2.92-3.64 (m, 5H, H-3'', H-2'''), 3.88 (m, 1H, H-2'), 4.04-4.47 (m, 3H, H-1, H-6'), 5.01 (m, 1H, H-3'), 5.66-5.79 (m, 2H, H-4', H-5'), 7.31-7.42 (m, 2H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.1, 14.8 (CH₃-C_{2''}), 18.9, 19.03, 19.2 (CH₃COO), 30.2, 31.8, 32.2 (C-2''), 33.3, 33.9, 34.5, 34.9 (C-1''), 35.3, 35.6, 36.0 (C-1'''), 46.9, 47.9 (C-2'''), 56.5, 57.0, 57.3, 57.9 (C-3''), 61.0 (C-1), 62.7, 64.5 (C-3'), 66.7 (C-2'), 67.8 (C-6'), 72.5, 73.1 (C-5''), 78.3 (C-4''), 108.5, 112.1, 116.2, 119.7 (C-2'''), 121.8, 123.2 (C-4'), 130.5, 132.2 (C-5'), 165.6, 165.9 (C-1'''), 171.3, 172.1 (CH₃COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 9,45 min ; m/z = 588,5 [M+H]⁺

ethyl 2-(N-{2-[(4-{[(2R,5S,6R)-5-(acetyloxy)-6-[(acetyloxy)methyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)methyl]pent-1-yn-3-yl)}(2-[N-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2,2,2-trifluoroacetamido]ethyl)amino]ethyl}-2,2,2-trifluoroacetamido)acetate (**97**)

$C_{32}H_{43}F_6N_3O_{11}$
 $M = 759,28 \text{ g.mol}^{-1}$



Une suspension de NaH (60%, 0,016 g ; 0,25 mmol) dans du THF anhydre (4 mL) est portée à -15°C sous atmosphère de N_2 , puis le C-glycoside **96** (0,06 g ; 0,1 mmol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 20 minutes à température ambiante puis refroidi encore une fois à 0°C . Du bromoacétate d'éthyle (0,05 g ; 0,3 mmol) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 jours à température ambiante, puis concentré. L'huile résultante est diluée dans du dichlorométhane et lavée (x2) avec une solution saturée de Na_2CO_3 . La phase organique est séchée (MgSO_4) puis concentrée. L'huile résultante est purifiée sur cartouche en phase inverse (éluant : H_2O / CH_3CN). Le produit est obtenu sous forme d'une huile orange avec un rendement de 52% (0,04 g).

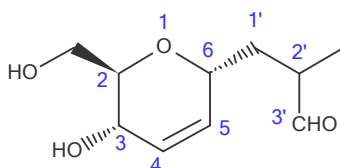
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 0.88-1.03 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$), 1.17-1.23 (m, 6H, $\text{H-8}'''$), 1.37 (m, 0.6H, $\text{H-1}''$), 1.70-1.99 (m, 2.4H, $\text{H-2}''$, $\text{H-1}''$), 1.98 (s, 6H, CH_3COO), 2.07 (m, 1H, $\text{H-4}''$), 2.55-2.72 (m, 4H, $\text{H-1}'''$), 2.94 (m, 1H, $\text{H-3}''$), 3.47-3.61 (m, 4H, $\text{H-2}'''$), 3.82 (m, 1H, $\text{H-2}''$), 3.98-4.22 (m, 11H, H-1 , $\text{H-6}'$, $\text{H-4}'''$, $\text{H-7}'''$), 4.93 (m, 1H, $\text{H-3}'$), 5.67-5.77 (m, 2H, $\text{H-4}'$, $\text{H-5}'$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 14.3 ($\text{CH}_3\text{-C}_{2''}$), 16.8, 18.1 ($\text{C-8}'''$), 21.0, 21.2, 21.3 (CH_3COO), 32.0, 32.2, 33.2, 33.3 ($\text{C-2}''$), 36.7, 36.8, 37.1, 37.5 ($\text{C-1}''$), 46.5, 48.4 ($\text{C-1}'''$), 49.5, 50.8 ($\text{C-2}'''$, $\text{C-4}'''$), 60.7, 61.0, 61.3 ($\text{C-3}''$), 62.3 ($\text{C-7}'''$), 62.9, 63.0, 63.1 (C-1), 64.9, 65.1, 65.2 ($\text{C-3}'$), 71.7, 69.9 ($\text{C-2}'$), 74.3, 74.8 ($\text{C-6}'$), 74.3, 74.8 ($\text{C-5}'$), 80.5, 81.1 ($\text{C-4}'$), 112.5, 115.1, 118.2, 122.7 ($\text{C-2}'''$), 122.0, 124.2 ($\text{C-4}'$), 133.2, 135.2 ($\text{C-5}'$), 157.5, 157.8 ($\text{C-5}'''$), 167.7, 168.4 ($\text{C-1}'''$), 170.7, 171.1 (CH_3COO).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 9,45 \text{ min}$; $m/z = 760,5 [\text{M}+\text{H}]^+$

3-[(2R,5S,6R)-5-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]-2-methylpropanal
(98)

C₁₀H₁₆O₄
M = 200,10 g.mol⁻¹



Une solution de C-glucoside **5** (2 g ; 7mmol) dans le méthanol (6 mL) est traitée avec une solution de méthanolate de sodium 2N (10,5 mL ; 21 mmol). Au bout de 90 minutes d'agitation le milieu est neutralisé avec du NH₄Cl, filtré et concentré. Le résidu est repris dans de l'éthanol absolu et filtré. Le produit est obtenu sous forme d'une huile visqueuse jaune avec un rendement de 100% (1,4 g). Il est utilisé sans purification sur colonne.

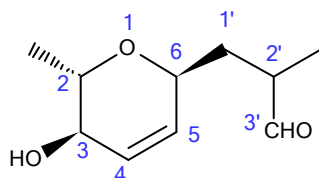
¹H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.02 (d, 1.8H, J = 6.9Hz, CH₃-C₂'), 1.06 (d, 1.2H, J = 7.1 Hz, CH₃-C₂'), 1.28 (ddd, 0.6H, J = 3.1, 6.8, 14.6 Hz, H-1'), 1.76 (m, 0.8H, H-1'), 2.06 (ddd, 0.6H, J = 6.9, 10.9, 14.6 Hz, H-1'), 2.48 (m, 1H, H-2'), 2.57-2.95 (m, 2H, OH), 3.35 (m, 1H, H-2), 3.49-3.75 (m, 2H, CH₂-C₂), 3.95 (m, 1H, H-3), 4.14 (m, 1H, H-6), 5.50-5.78 (m, 2H, H-4, H-5), 9.52 (dd, 1H, J = 2, 6.1 Hz, H-3').

¹³C NMR (75MHz, MeOD) : δ 13.3, 13.9 (CH₃-C₂'), 34.0 (C-1'), 43.3, 44.3 (C-2'), 62.2, 62.7 (CH₂-C₂), 63.4, 63.8 (C-3), 69.3, 70.7 (C-6), 72.6, 73.5 (C-2), 128.8, 129.1 (C-4), 129.9, 130.1 (C-5), 205.2 (C-3').

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 2,3 min ; m/z = 223 [M+Na]⁺

3-[(2S,5R,6S)-5-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]-2-methylpropanal (99)

C₁₀H₁₆O₃
M = 184,10 g.mol⁻¹



Une solution de C-glucoside **6** (0,82 g ; 3,62 mmol) dans le méthanol (3 mL) est traitée avec une solution de méthanolate de sodium 2N (2,7 mL ; 5,43 mmol). A la fin de la réaction le milieu est évaporé et le résidu est dilué avec du dichlorométhane, neutralisé avec une solution de NaHSO₄ de pH = 2 puis décanté. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (x2). La phase organique est séchée (MgSO₄) puis concentrée. Le produit est obtenu avec un rendement de 82% (0,55 g) sous forme d'une huile jaune. Il est utilisé sans purification sur colonne.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.98-1.16 (m, 6H, CH₃-C₂', CH₃-C₂), 1.29 (ddd, 0.6H, J = 3.25, 7.25, 14.43Hz, H-1'), 1.63 (ddd, 0.4H, J = 3.99, 7.71, 14.5 Hz, H-1'), 1.83 (ddd, 0.4H, J = 4.29,

9.31, 14.07Hz, H-1'), 2.01 (m, 0.6H, H-1'), 2.36-2.55 (m, 2H, H-2', OH), 3.48-3.63 (m, 2H, H-2, H-3), 4.11 (m, 1H, H-6), 5.60-5.81 (m, 2H, H-4, H-5), 9.7 (dd, 1H, J = 2.37, 36.29 Hz, H-3').

¹³ C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ 15.2, 15.4 (CH₃-C_{2'}), 18.0, 18.6 (CH₃-C₂), 35.9, 36.3 (C-1'), 44.5, 45.4 (C-2'), 68.7, 69.1 (C-3), 69.6, 70.4 (C-6), 72.1, 73.4 (C-2), 128.9, 129.4 (C-4), 132.6 (C-5), 206.2, 206.7 (C-3').

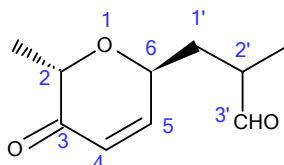
LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 2,45 min ; m/z = 207 [M+Na]⁺

• Préparation du PCC sur alumine

A une solution de PCC (25,8 g ; 120 mmol) dans de l'acétone anhydre (25 mL) est ajoutée 100g d'alumine. Le mélange est agité durant 3 minutes à 40°C puis le solvant est évaporé. Le produit est séché sous vide durant une nuit.

2-methyl-3-[(2S,6S)-6-methyl-5-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]propanal (**100**)

C₁₀H₁₄O₃
M = 182, 09 g.mol⁻¹



A une solution de C-glycoside **99** (1,25 g ; 6,78 mmol) dans un mélange hexane / dichlorométhane (1:1) (30 mL), est ajouté du PCC sur alumine (28,5 g ; 34,20 mmol). Le mélange réactionnel est fortement agité durant 4 heures à température ambiante, sous atmosphère d'argon. A la fin de la réaction, de l'éther est ajouté et l'agitation est maintenue encore durant 10 minutes puis le milieu réactionnel est filtré puis concentré. Le brut est purifié par chromatographie flash (éluant : heptane / acétate d'éthyle) pour donner le produit **100** avec un rendement de 57% (0,7 g) sous forme d'une huile jaune.

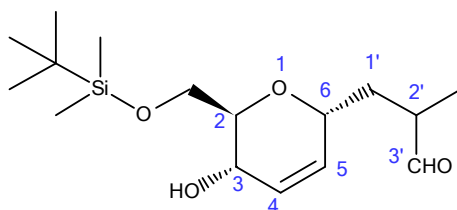
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.12-1.45 (m, 6H, CH₃-C_{2'}, CH₃-C₂), 1.57 (ddd, 0.6H, J = 3.4, 7.3, 14.4 Hz, H-1'), 1.86 (ddd, 0.4H, J = 4.1, 9.0, 13.9 Hz, H-1'), 2.05 (m, 0.4H, H-1'), 2.26 (m, 0.6H, H-1'), 2.68 (m, 1H, H-2'), 4.28 (m, 1H, H-2), 4.55 (m, 1H, H-6), 6.05 (m, 1H, H-4), 6.9 (m, 1H, H-5), 9.66 (m, 1H, H-3').

¹³ C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ 13.6, 13.9 (CH₃-C_{2'}), 14.1, 15.1 (CH₃-C₂), 33.3, 33.5 (C-1'), 42.6, 43.4 (C-2'), 67.3, 67.7 (C-3), 73.2, 73.3 (C-6), 125.4, 125.5 (C-4), 150.1 (C-5), 196.3 (C-3), 203.8 (C-3').

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 6,8 min ; m/z = 183 [M+H]⁺

3-[(2R,5S,6R)-6-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]methyl]-5-hydroxy-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]-2-methylpropanal (**101**)

C₁₆H₃₀O₄Si
M = 314,19 g.mol⁻¹



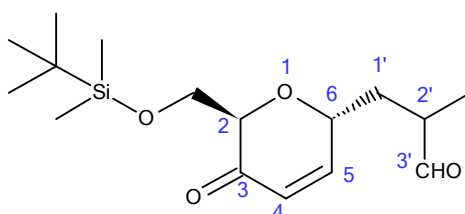
Une solution de composé **98** (0,55 g ; 2,75 mmol) et d'imidazole (0,561 g ; 8,24 mmol M : 68,08) dans du DMF (6 mL) est refroidie à -78°C. Par la suite le TBDMSCl (1,24 g ; 8,24 mmol) est additionné lentement. Après 4 heures d'agitation à -78°C, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée (MgSO₄) puis concentrée. Le brut est purifié par chromatographie flash (éluant : heptane / acétate d'éthyle). Le produit est obtenu avec un rendement de 27% (0,233 g) sous forme d'une huile jaune.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.11 (s, 6H, (CH₃)₂-Si), 0.92 (s, 9H, ((CH₃)₃C-Si), 1.12 (d, 1.8H, J = 6.9Hz, CH₃-C₂'), 1.16 (d, 1.2H, J = 7Hz, CH₃-C₂'), 1.38 (ddd, 0.6H, J = 3.2, 7.5, 14.6Hz, H-1'), 1.85 (m, 0.8H, H-1'), 2.19 (ddd, 0.6H, J = 6.2, 11.0, 14.5 Hz, H-1'), 2.92 (m, 1H, H-2'), 3.13 (m, 1H, OH), 3.50 (m, 1H, H-2), 3.66-3.85 (m, 2H, CH₂-C₂), 4.08 (m, 1H, H-3), 4.23 (m, 1H, H-6), 5.64-5.89 (m, 2H, H-4, H-5), 9.65 (dd, 1H, J = 1.8, 11.7Hz, H-3').

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ -5.6 ((CH₃)₂-Si), 13.5 (CH₃-C₂'), 26.1 ((CH₃)₃C-Si), 34.1 (C-1'), 43.2, 44.4 (C-2'), 64.8, 65.3 (CH₂-C₂), 65.9, 66.4 (C-3), 69.7, 70.4 (C-6), 71.5, 72.4 (C-2), 128.1, 128.4 (C-4), 129.7, 129.9 (C-5), 204.2 (C-3').

3-[(2R,6R)-6-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]methyl]-5-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]-2-methylpropanal (**102**)

C₁₆H₂₈O₄Si
M = 312,17 g.mol⁻¹



Une suspension de l'alcool **101** (1 g ; 3,18 mmol), de PCC (2 g ; 9,5 mmol) et de tamis moléculaire 4A° activé, dans le dichlorométhane (6 mL) est agitée pendant 3 heures à température ambiante, sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est alors filtré sur célite puis concentré. Le brut est purifié par chromatographie flash (éluant : heptane / acétate d'éthyle)

pour donner le produit oxydé **102** avec un rendement de 54% (0,536 g) sous forme d'une huile jaune.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ -0.04-0.16 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$), 0.78-1.01 (m, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 1.26 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 1.56 (m, 0.6H, H-1'), 1.83 (m, 0.8H, H-1'), 2.16 (m, 0.6H, H-1'), 2.72 (m, 1H, H-2'), 3.37 (m, 1H, H-2), 3.90-4.09 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_2$), 4.20 (m, 1H, H-3), 4.85 (m, 1H, H-6), 6.14 (m, 1H, H-4), 6.94 (m, 1H, H-5), 9.71 (s, 1H, H-3').

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) : δ -5.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$), 13.2 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 25.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 34.4, 34.9 (C-1'), 42.3, 43.2 (C-2'), 64.6 ($\text{CH}_2\text{-C}_2$), 69.5 (C-6), 79.2 (C-2), 127.2 (C-4), 150.8 (C-5), 195.4 (C-3), 204.2 (C-3').

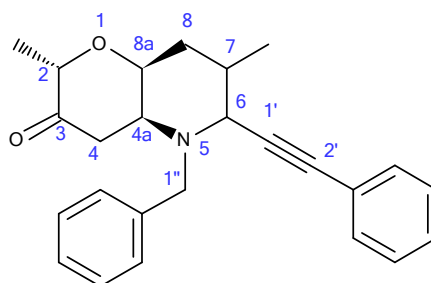
• Synthèse des bicycles **103** à **108**

L'aldo-C-glucoside **100**, l'amine (1,5 eq.), l'alcyne (1,2 à 3 eq.) et CuI (0,3 eq.) sont agités préalablement puis irradiés durant un total de 5 minutes (30s x 10 entrecoupées d'une minute) sous une puissance de 300W. La température étant comprise entre 45 et 80°C. Le milieu réactionnel est alors dilué dans un minimum de dichlorométhane puis transvasé sur une colonne de purification (éluant : heptane / acétate d'éthyle).

L'assignation des signaux ^1H RMN a été réalisée sur le spectre COSY.

(2S,4aS,8aS)-5-benzyl-2,7-diméthyl-6-(2-phényléthynyl)-octahydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-3-one (**103**)

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2$
 $M = 373,20 \text{ g.mol}^{-1}$



Le couplage est réalisé avec le C-glycoside **100** (0,018 g ; 0,1 mmol), la benzylamine (0,016 g ; 0,15 mmol), le phénylacétylène (0,012 g ; 0,12 mmol) et le CuI (0,004 g ; 0,03 mmol). Après purification le produit **103** est obtenu avec un rendement de 67% (0,025 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

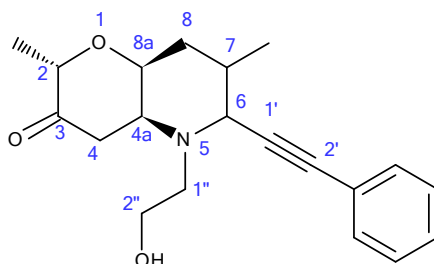
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 0.92, 0.95, 1.16, 1.21 ($\text{CH}_3\text{-C}_7$), 1.29, 1.39, 1.32, 1.48 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 1.77, 1.82, 1.84, 1.88, 1.93, 1.95 (H-8), 2.05, 2.26, 2.31, 2.33 (H-7), 2.68, 2.77, 2.84, 2.92, 2.98, 2.99, 3.03 (H-4), 3.27, 3.28, 3.47, 3.64 (H-6), 3.41, 3.45, 3.51, 3.60 (H-4a), 3.42, 3.49, 3.56, 3.87, 4.03, 4.11, 4.29, 4.39 (H-1''), 4.22 (ddd, $J = 3, 3.3, 3.4 \text{ Hz}$, H-8a) 4.16, 4.32, 4.51, 4.70 (H-2), 7.29-7.60 (H_{Ar}).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) : δ 14.7, 15.4, 15.6 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 17.9, 18.4 ($\text{CH}_3\text{-C}_7$), 28.4, 28.7, 31.1, 32.9 (C-7), 34.1, 35.2 (C-8), 40.7, 42.3 (C-4), 53.1, 53.4, 53.8, 54.0 (C-1''), 54.7, 55.0 (C-4a), 56.2, 57.8 (C-6), 70.9, 73.8 (C-8a), 78.3, 78.4 (C-2), 83.8, 84.2 (C-1'), 88.7, 89.1 (C-2'), 123.2, 127.1, 127.2, 128.3, 129.4, 131.8, 137.9, 138.7 (C_{Ar}), 206.7, 208.2 (C-3).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 6,75 min ; m/z = 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2S,4aS,8aS)-5-(2-hydroxyethyl)-2,7-dimethyl-6-(2-phenylethynyl)-octahydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-3-one (**104**)

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$
 $M = 327,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



La réaction est réalisée au départ du C-glycoside **100** (0,07 g ; 0,38 mmol), de l'éthanolamine (0,035 g ; 0,57 mmol), du phénylacétylène (0,047 g ; 0,46 mmol) et du CuI (0,022 g ; 0,11 mmol). Après purification sur colonne, le produit **104** est obtenu avec un rendement de 43.5% (0,054 g) sous forme d'une huile jaune.

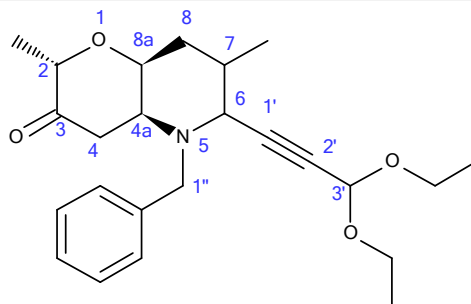
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.04, 1.16, 1.28 ($\text{CH}_3\text{-C}_7$), 1.23, 1.30, 1.32, 1.35 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 1.71, 1.88, 1.94, 2.14 (H-8), 2.10, 2.40, 2.43 (H-7), 2.31, 2.62, 2.87, 2.92 (H-4), 2.83, 2.91 (H-1''), 3.44 (H-4a), 3.58, 3.74 (H-2''), 3.66, 4.02 (H-8a), 3.93, 4.14, 4.23, 4.49 (H-2), 7.20-7.75 (H_{Ar}).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) : δ 14.7, 15.3 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 18.4, 19.8 ($\text{CH}_3\text{-C}_7$), 29.2, 29.5 (C-7), 33.5, 34.1 (C-8), 42.0, 43.5 (C-4), 49.5, 51.8 (C-1''), 55.2, 56.0 (C-6), 57.4 (C-4a), 59.1 (C-2''), 75.2 (C-8a), 73.4, 76.8, 78.0, 78.6 (C-2), 83.7, 84.0 (C-1'), 86.3, 86.7 (C-2'), 122.8, 128.2, 131.1, 131.7 (C_{Ar}), 206.5, 207.9 (C-3).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 6,15 min ; m/z = 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2S,4aS,8aS)-5-benzyl-6-(3,3-diethoxyprop-1-yn-1-yl)-2,7-dimethyl-octahydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-3-one (**105**)

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4$
 $M = 399,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



La réaction est réalisée au départ du C-glycoside **100** (0,09 g ; 0,49 mmol), de la benzylamine (0,079 g ; 0,73 mmol), de la 3,3-diéthoxy-propyne (0,076 g ; 0,59 mmol) et du CuI (0,028 g ; 0,16 mmol). Après purification sur colonne, le produit **105** est obtenu avec un rendement de 55% (0,107 g) sous forme d'une huile jaune.

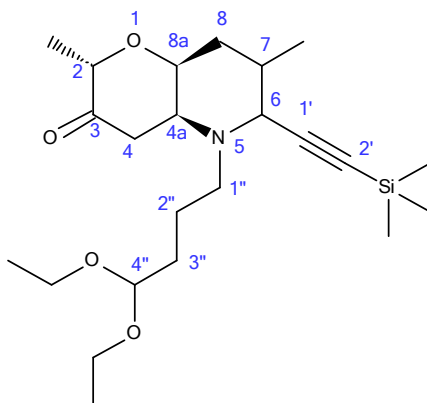
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.88, 1.15, 1.29, 1.38 (CH₃-C₇), 1.25 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 1.26, 1.32, 1.35, 1.39 (CH₃-C₂), 1.70, 1.82 (H-8), 1.96, 2.07, 2.19, 2.29 (H-7), 2.66, 2.78, 2.90, 2.92 (H-4), 3.21, 3.35 (H-4a), 3.64, 3.76 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 3.91 (H-6), 3.39, 3.44, 3.86, 3.90, 4.10, 4.23 (H-1''), 4.16 (, H-8a), 3.99, 4.24, 4.36, 4.56 (H-2), 5.24, 5.38 (H-3'), 7.16-7.45 (H_{Ar}).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ 15.3 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 15.1, 16.5 (CH₃-C₂), 18.1, 19.8 (CH₃-C₇), 28.7, 29.5 (C-7), 35.4 (C-8), 39.1, 40.4 (C-4), 53.4, 54.4 (C-1''), 54.6 (C-6), 57.8 (C-4a), 60.8 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 68.7 (C-8a), 74.5, 77.1, 77.5, 78.6 (C-2), 83.6, 83.9, 84.2, 85.6 (C-1'), 84.0, 85.5 (C-2'), 91.3 (C-3'), 127.1, 128.3, 128.8, 129.4, 137.7, 138.3 (C_{Ar}), 207.9, 209.3 (C-3).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 6,5 min ; m/z = 400 [M+H]⁺

(2S,4aS,8aS)-5-(4,4-diethoxybutyl)-2,7-dimethyl-6-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]-octahydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-3-one (**106**)

C₂₃H₄₁NO₄Si
M = 423,28 g.mol⁻¹



Le couplage est réalisé avec le C-glycoside **100** (0,09 g ; 0,49 mmol), la 4,4-diéthoxybutan-1-amine (0,118 g ; 0,73 mmol), le triméthylsilylacétylène (0,146 g ; 1,47 mmol) et le CuI (0,028 g ; 0,16 mmol). Après purification le produit **106** est obtenu avec un rendement de 49% (0,1 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.16 ((CH₃)₃Si) 0.96, 1.12, 1.18 (CH₃-C₇), 1.20 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 1.31, 1.33 (CH₃-C₂), 1.28, 1.52 (H-2''), 1.64, 1.68 (H-4), 1.52, 1.71 (H-3''), 2.18, 2.20, 2.60 (H-7), 2.35, 2.49, 2.58, 2.60, 2.70, 2.76, 2.86 (H-8), 2.37, 2.48, 2.59, 2.75, 3.25 (H-1''), 3.08 (H-4a), 3.46, 3.63 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 3.61, 3.87, 4.01 (H-8a), 3.89, 3.96, 4.20, 4.42 (H-2), 4.48 (H-4'').

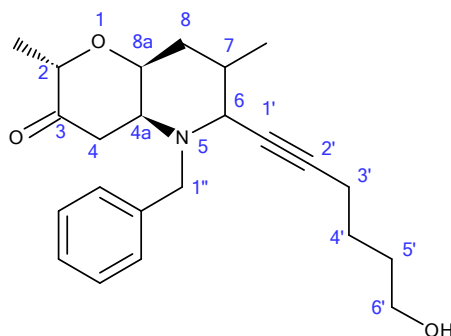
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ -0.1 ((CH₃)₃Si), 15.2 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 15.8, 16.3 (CH₃-C₂), 18.2, 19.3 (CH₃-C₇), 22.2, 22.7 (C-2''), 31.3, 34.6 (C-3''), 29.2, 33.1, 35.8 (C-7), 40.1, 41.4 (C-8), 42.1, 43.8 (C-4), 48.1, 48.5, 49.6 (C-1''), 54.3 (C-6), 55.0 (C-4a), 60.8 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 69.6,

70.0, 73.9 (C-8a), 72.1 (C-2'), 76.7, 77.3, 78.4, 78.8 (C-2), 77.1 (C-1'), 102.7 (C-4''), 208.3, 209.4 (C-3).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 6,75$ min ; $m/z = 424$ $[M+H]^+$

(2S,4aS,8aS)-5-benzyl-6-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-2,7-dimethyl-octahydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-3-one (**107**)

$C_{23}H_{31}NO_3$
 $M = 369,23$ g.mol⁻¹



La réaction est réalisée au départ du C-glycoside **100** (0,050 g ; 0,27 mmol), de la benzylamine (0,043 g ; 0,40 mmol), de l'hexyn-1-ol (0,032 g ; 0,32 mmol) et du CuI (0,016 g ; 0,08 mmol). Après purification le produit **107** est obtenu avec un rendement de 26% (0,026 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

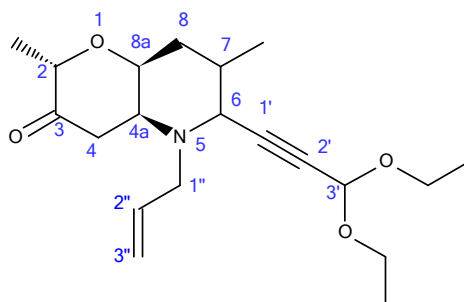
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.81, 0.93, 1.11, 1.26 (CH₃-C₇), 1.25, 1.35, 1.39, 1.47 (CH₃-C₂), 1.65, 1.70, 1.75, 1.79 (H-8), 2.06, 2.37, 2.45 (H-7), 1.58, 1.69 (H-5'), 2.16, 2.26 (H-4), 2.29, 2.36 (H-4'), 2.70, 2.84 (H-1''), 2.87, 2.91 (H-3'), 3.27 (H-4a), 3.60, 3.77 (H-6), 4.14 (ddd, $J = 2.5, 2.9, 2.93$ Hz, H-8a), 4.14, 4.28, 4.33, 4.58 (H-2), 7.19-7.48 (H_{Ar}).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ 13.8, 14.1 (CH₃-C₂), 15.7, 16.1, 17.4 (CH₃-C₇), 18.4 (C-3'), 24.8 (C-4'), 31.4 (C-5'), 38.6, 38.8 (C-7), 39.3 (C-8), 42.7, 43.1 (C-4), 44.0 (C-1''), 54.2, 54.7 (C-6), 61.1 (C-6'), 65.3 (C-4a), 73.8, 74.7 (C-8a), 78.4, 79.2 (C-2), 83.7, 84.0 (C-1'), 86.3, 86.7 (C-2'), 127.1, 128.0, 128.5, 128.7, 129.1 (C_{Ar}), 206.8, 207.2 (C-3).

LC-MS : ELSD pur. 100%; $R_t = 6,15$ min ; $m/z = 370$ $[M+H]^+$

(2S,4aS,8aS)-6-(3,3-diethoxyprop-1-yn-1-yl)-2,7-dimethyl-5-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-3-one (**108**)

$C_{20}H_{31}NO_4$
 $M = 349,22$ g.mol⁻¹



La réaction est réalisée au départ du C-glycoside **100** (0,06 g ; 0,33 mmol), de l'allylamine (0,028 g ; 0,49 mmol), du 3,3-diéthoxy-propyne (0,051 g ; 0,40 mmol) et du CuI (0,019 g ; 0,1 mmol). Après purification le produit **108** est obtenu avec un rendement de 56,5% (0,026 g) sous forme d'une huile jaune foncé.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.87, 0.92, 0.99, 1.20 (CH₃-C₇), 1.26, 1.32 (CH₃-C₂), 1.31 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 1.68, 1.72, 1.77, 1.79 (H-8), 1.93, 2.01, 2.25 (H-7), 2.40, 2.57, 2.61, 2.63, 2.76, 2.83, 2.94 (H-4), 2.92, 3.18 (H-4a), 2.92, 2.96, 3.34, 3.42 (H-1''), 3.31, 3.80 (H-6), 3.62, 3.75 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 3.90, 3.72, 4.05, 4.11 (H-8a), 3.90, 3.97, 4.02, 4.09, 4.17, 4.23, 4.45 (H-2), 5.10, 5.19, 5.23 (H-2''), 5.28 (H-3'), 5.74, 5.78, 5.85 (H-3'').

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ 15.1 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 15.2, 16.1 (CH₃-C₂), 18.0, 18.2, 18.5, 20.1 (CH₃-C₇), 29.4, 30.9, 32.8 (C-7), 34.1, 35.0 (C-8), 39.9, 41.9, 43.8 (C-4), 52.2, 53.5 (C-1''), 54.7, 56.3 (C-6), 54.9, 58.4 (C-4a), 60.8 (CH₃CH₂O-C_{3'}), 68.5, 69.8 (C-8a), 76.9, 77.1, 79.1, 79.5 (C-2), 79.7, 80.1 (C-1'), 83.8, 84.6 (C-2'), 91.5 (C-3'), 117.5, 117.7, 119.0, 119.4 (C-2''), 130.2, 132.1, 135.2 (C-2''), 206.4, 208.3, 209.0, 209.2 (C-3).

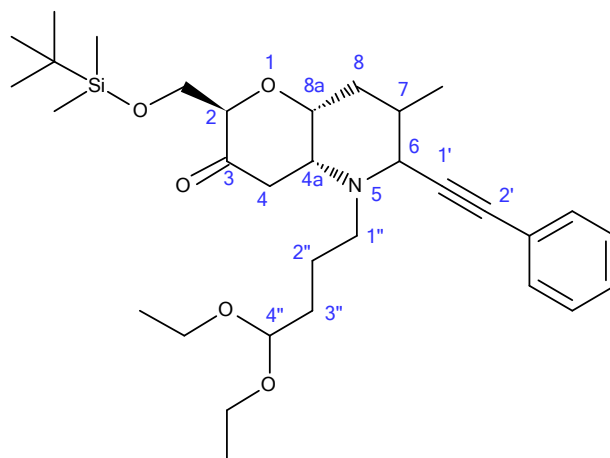
LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 6,82 min ; m/z = 350 [M+H]⁺

• Synthèse des bicycles 109 et 110

L'aldo-C-glucoside **102**, l'amine (1,5 eq.), l'alcyne (1,2 eq.) et CuI (0,4 eq.) sont agités préalablement puis irradiés durant un total de 8 minutes (50s x 10 entrecoupées d'une minute) sous une puissance de 300W. La température étant comprise entre 45 et 95°C. Le milieu réactionnel est alors dilué dans un minimum de dichlorométhane puis transvasé sur une colonne de purification (éluant : heptane / acétate d'éthyle).

(2R,4aR,8aR)-2-{[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]methyl}-5-(4,4-diethoxybutyl)-7-methyl-6-(2-phenylethynyl)-octahydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-3-one (**109**)

C₃₂H₅₁NO₅Si
M = 557,35 g.mol⁻¹



La réaction est réalisée au départ du C-glycoside **100** (0,037 g ; 0,118 mmol), de la 4,4-diéthoxybutan-1-amine (0,028 g ; 0,177 mmol), du phénylacétylène (0,015 g ; 0,142 mmol) et du CuI (0,009 g ; 0,047 mmol). Après purification le produit **109** est obtenu avec un rendement de 84% (0,055 g) sous forme d'une huile jaune.

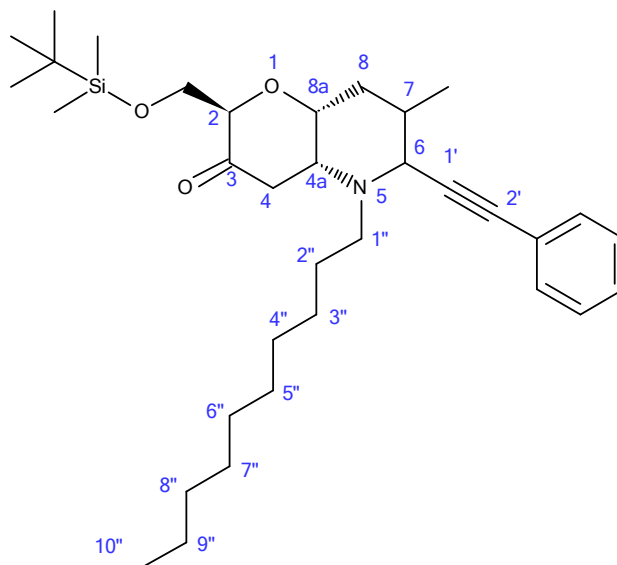
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ -0.06 ((CH₃)₂-Si), 0.77 ((CH₃)₃C-Si), 1.08, 1.24 (CH₃-C₇), 1.20 (CH₃CH₂O-C_{4''}), 1.61 (H-3''), 1.61 (H-2''), 1.76, 1.86 (H-8), 2.37 (H-7), 2.64, 2.88 (H-4), 2.51, 2.70 (H-1''), 3.69 (H-6), 3.21 (ddd, J = 3.27, 2.17, 3.43 Hz, H-4a), 3.48, 3.66 (CH₂O-C_{4''}), 3.84, 3.95 (CH₂-O-Si), 4.38 (ddd, J = 2.71, 2.44, 2.87 Hz, H-8a), 4.21 (H-2), 4.52 (H-4''), 7.09-7.47 (H_{Ar}).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ -5.8, -5.2 ((CH₃)₂-Si), 15.8 (CH₃CH₂O-C_{4''}), 19.1, 20.1 (CH₃-C₇), 22.6 (C-2''), 26.1 ((CH₃)₃C-Si), 29.5 (C-7), 31.5 (C-3''), 35.1 (C-8), 43.5 (C-4), 50.0 (C-1''), 55.7 (C-4a), 56.8 (C-6), 61.5 (CH₃CH₂O-C_{4''}), 66.6 (CH₂-O-Si), 71.9 (C-2), 81.8 (C-8a), 84.3 (C-1'), 88.3 (C-2'), 102.9 (C-4''), 128.4, 128.7, 131.9, 132.1 (C_{Ar}), 208.5 (C-3).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,1 min ; m/z = 558 [M+H]⁺

(2R,4aR,8aR)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]methyl}-5-decyl-7-methyl-6-(2-phenylethynyl)-octahydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-3-one (**110**)

C₃₄H₅₅NO₃Si
M = 553,39 g.mol⁻¹



Le couplage est réalisé avec le C-glycoside **100** (0,038 g ; 0,122 mmol), la décan-1-amine (0,029 g ; 0,183 mmol), le phénylacétylène (0,015 g ; 0,146 mmol) et le CuI (0,01 g ; 0,049 mmol). Après purification le produit **106** est obtenu avec un rendement de 77% (0,052 g) sous forme d'une huile jaune.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ -0.08 ((CH₃)₂-Si), 0.74 ((CH₃)₃C-Si), 0.80 (H-10''), 0.98 (CH₃-C₇), 1.19 (H-9'', H-8'', H-7'', H-6'', H-5'', H-4'', H-3''), 1.40 (H-2''), 1.46, 1.66 (H-1''), 1.64, 1.71

(H-8), 2.32 (H-7), 2.63, 2.86 (H-4), 3.08 (H-6), 3.11 (H-4a), 3.80, 4.04 (CH₂-O-Si), 4.16 (H-2), 4.37 (H-8a), 7.09-7.48 (H_{Ar}).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ -5.1 ((CH₃)₂-Si), 14.4 (C-10''), 18.9, 19.9 (CH₃-C₇), 23.3 (C-9''), 26.1 ((CH₃)₃C-Si), 27.6 (C-7''), 27.8 (C-6''), 29.2 (C-7), 29.6 (C-5''), 29.8 (C-4''), 30.1 (C-8''), 32.3 (C-3''), 35.2 (C-8), 43.3 (C-4), 50.9 (C-1''), 55.9 (C-4a), 56.9 (C-6), 66.5 (CH₂-O-Si), 72.1 (C-2), 81.8 (C-8a), 84.9 (C-1'), 88.3 (C-2'), 103.1 (C-4''), 128.2, 128.4, 132.1 (C_{Ar}), 209.7 (C-3).

LC-MS : ELSD pur. 100%; R_t = 7,0 min ; m/z = 554 [M+H]⁺