



**HAL**  
open science

# C,O-bis-propargyle glycosides pour la synthèse d'inhibiteurs potentiels de SGLT-2 par cyclotrimérisation [2+2+2]

Nicolas Jouandon

► **To cite this version:**

Nicolas Jouandon. C,O-bis-propargyle glycosides pour la synthèse d'inhibiteurs potentiels de SGLT-2 par cyclotrimérisation [2+2+2]. Chimie organique. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMIR33 . tel-04496112

**HAL Id: tel-04496112**

**<https://theses.hal.science/tel-04496112>**

Submitted on 8 Mar 2024

**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.



Normandie Université

# THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **CHIMIE**

Préparée au sein de l'**INSA Rouen Normandie**

**C,O-bis-propargyle glycosides pour la synthèse d'inhibiteurs  
potentiels de SGLT-2 par cyclotrimérisation [2+2+2]**

Présentée et soutenue par  
**NICOLAS JOUANDON**

**Thèse soutenue le 14/12/2023**  
devant le jury composé de :

M. PHILIPPE COMPAIN	PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - Université de Strasbourg	Rapporteur
M. JEROME DESIRE	MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES HDR - Université de Poitiers	Rapporteur
M. ANTOINE JOOSTEN	MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES HDR - INSA de Rouen Normandie	Membre Co-encadrant
MME CHRYSTEL LOPIN-BON	PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - Université d'Orléans	Président du jury
M. THOMAS LECOURT	PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - INSA de Rouen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par **THOMAS LECOURT** (CHIMIE ORGANIQUE, BIOORGANIQUE, REACTIVITE, ANALYSE)



## Résumé

Ces travaux ont été consacrés au développement d'une stratégie de synthèse orientée vers la diversité de potentiels inhibiteurs de SGLT-2 pour le traitement du diabète de type 2. Cette stratégie implique une réaction d'insertion 1,5 C-H effectuée sur un propargylglycoside protégé sur les positions 3, 4 et 6 par des éthers de silyles et comportant un diazoacétate en position 2. Pour isoler la position 2, nous avons d'abord travaillé sur la mise au point de nouvelles conditions pour la synthèse d'orthoesters 1,2 de propargyle. Au vu des difficultés rencontrées, la synthèse d'un propargylmannoside silylé sélectivement sur les positions 3, 4 et 6 a été développée. L'installation du diazoacétate sur la position 2 a pu être effectuée en utilisant les conditions de Regitz. Un triméthylsilyle encombrant a également pu être installé sur l'alcyne depuis cet intermédiaire. Une réaction d'insertion 1,5 C-H catalysée au  $Rh_2(esp)_2$  a permis d'obtenir les 2 lactones correspondantes. La transformation de ces lactones en diynes a permis de réaliser les premières cyclotrimérisations [2+2+2] donnant accès aux spiroacétals [6,6] de sucres fusionnés à un aromatique.

Mots-clés : sucres, insertion C-H, quaternarisation, cyclotrimérisation, diabète, inhibiteurs de SGLT-2.

## Abstract

This work has been focused on the development of a new synthetic strategy towards diversity of potential SGLT-2 inhibitors for type 2 diabetes treatment. This strategy requires a 1,5 C-H insertion reaction performed on 3, 4 and 6 silyl protected propargylglycosides bearing a diazoacetate at position 2. As a first approach to isolate this position 2, we described new conditions for the synthesis of 1,2-propargylic orthoesters. This strategy turned out to be difficult to scale-up. As a backup, we were able to achieve sequenced selective silylation at position 3, 4 and 6 on a propargylmannoside. The diazoacetate at position 2 was obtained using Regitz conditions. We have also been able to introduce a bulky trimethylsilyl group on the terminal alkyne.  $Rh_2(esp)_2$ -catalyzed 1,5 C-H insertion gave the corresponding lactones, affording diynes upon opening. Finally, [2+2+2] cyclotrimerization on these diynes allowed the synthesis of unprecedented spiroketals [6,6] fused with an aromatic ring.

Key words : carbohydrates, C-H insertion, quaternarisation, cyclotrimerization, diabetes, SGLT-2 inhibitors.



## Remerciements

Je tiens dans un premier temps à exprimer ma sincère reconnaissance à Jérôme Désiré et Philippe Compain pour avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteur, ainsi qu'à Chrystel Lopin-Bon pour avoir bien voulu participer à ce jury.

J'ai eu l'opportunité de réaliser ce travail à l'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen, au sein du laboratoire COBRA (UMR 6014) et tiens à remercier le professeur Mourad Boukhalfa, directeur de l'INSA, ainsi que le docteur Vincent Levacher, directeur de l'équipe Hétérocycles au laboratoire COBRA, pour m'avoir accueilli au sein de cette unité de recherche.

Je tiens également à remercier le professeur Thomas Lecourt qui m'a accueilli au sein de son laboratoire pour les nombreuses discussions passionnantes et les touches d'humour, le partage de ses connaissances et de ses compétences, mais aussi son attention et sa bienveillance. Je le remercie aussi pour son optimisme, et la confiance qu'il m'a accordée, et m'a aidé à progresser tout au long de ces 3 années de thèse. Je remercie également le docteur Antoine Joosten pour son encadrement et sa pédagogie, mais aussi pour ses petits traits d'humour, sa sympathie, son écoute attentive et les discussions philosophiques.

Je voudrais également remercier tout le personnel technique, en particulier Camille Mabire, ainsi que Laetitia Bailly et Emilie Petit pour leur bonne humeur et leur gentillesse, et à Alexandra le Foll pour les nombreux moments de rire, mais aussi pour les discussions sérieuses et les conseils pertinents que tu as pu me donner tout au long de ces trois années. Également, merci à Françoise Ringot, Albert Marcual, Laurent Croguennoc, ainsi que tout le pôle administratif du COBRA et de l'école doctorale pour le soutien technique et logistique qu'ils ont apporté au long de ces trois années.

Je tiens également à remercier toute l'équipe des laboratoires 345 et 346 pour le soutien et la bonne humeur quotidienne qu'ils ont apporté. Tout d'abord, un immense merci au docteur Loïc Fontaine pour toutes les discussions plus ou moins sérieuses (surtout des moins sérieuses), les soirées bières (et rhum arrangé), les nombreux quizz, les blind test, la playlist du vendredi évidemment et plus globalement de m'avoir fait sentir très vite à l'aise dès mon

premier jour ici. Un immense merci au docteur Jana Hammoud pour ses nombreux conseils, les nombreuses discussions, les (très) nombreuses pauses café et de manière générale pour le rôle positif qu'elle a joué à mon arrivée par sa grande (bof) sagesse. Merci également au docteur Minh Tran et à Anselme Geulin pour l'ambiance (plus ou moins) agréable qu'ils ont pu créer ces derniers mois, et pour les bons moments au bureau. En particulier, merci à Véronique Chassagne pour sa bonne humeur, sa gentillesse permanente et l'animation musicale quotidienne ! Merci également au docteur Yann Bourne-Branchu et au docteur Romain Renard, ainsi qu'à Kylian Fournis pour les petites discussions et les moments de rigolade. Merci à Léa Richard pour le vent de fraîcheur qu'elle vient d'amener au laboratoire avec sa récente arrivée, et surtout bon courage pour les 3 années à venir. Enfin, j'ai également une pensée pour mes deux anciens stagiaires, Alexandre Tournon et Maria Issoufaly, que j'ai eu la chance et le plaisir d'encadrer.

Un très grand merci à toutes les personnes que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de ces trois années à l'IRCOF. Tout d'abord, au duo Nathan et Anthony pour leur sublime et émouvante reprise de Makassy, mais aussi pour leur disponibilité et pour les grands moments de rire que j'ai partagé avec eux ! Merci également à tous les membres du 3<sup>ème</sup> étage pour les moments de convivialité, surtout ces derniers mois au cours dans la période de rédaction. En particulier, merci à Sigrid, Emeline, Antoine, Vincent, Luis, Nicolas, Ophélie, Arona, Christian, Vincent et Aurore. Merci également aux anciens, Arthur, Alexandra, Sifeddine, Baptiste, Iman et Thomas.

J'ai une pensée pour les membres du PBS que j'ai pu rencontrer, le docteur Vincent Gonnot et Klara Jastak pour leur sympathie. Surtout, merci au génialissime (et le plus beau) docteur Vincent Valette. On a fait du chemin depuis ce premier TP de chimie à Clermont-Ferrand ! Merci pour toutes ces soirées, au Melt à Clermont et ensuite les quelques soirées à Rouen, merci également pour ta bonne humeur et ton humour omniprésent au cours de ces quasiment 10 dernières années.

Je voudrais également remercier mon ancien maître de stage et joueur de foot professionnel, Clément Michelin, dit Miche, pour les nombreuses discussions passionnantes et drôles, ton expertise dans le domaine de l'e-sport et du biathlon ainsi que les conseils

scientifiques toujours pertinents que tu m'as donné ces 4 dernières années. Merci également aux membres de l'équipe CESMA de Clermont-Ferrand avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant 1 année. En particulier, merci à Lolotte, Claire, Dum, Vass et Mama pour les bons moments.

Alexis, Antoine, Jérémy et Paul, merci à tous les quatre pour votre gentillesse, votre soutien et votre bonne humeur, pour les balades à vélo, pour les parties de foot ou les soirées jeux vidéo/de société, et plus globalement pour tous les supers moments que j'ai pu passer avec vous depuis tant d'années. Merci également à la nouvellement docteure Chloé, pour ton soutien inconditionnel durant ces 3 années de thèse.

Merci également à ma famille. A mes parents, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours soutenu dans chacune de mes décisions. A ma sœur que j'admire pour m'avoir supporté quand j'étais un gamin, mais surtout pour ton soutien. A mes grand-mères et mes oncles, qui ont été des inspirations pour moi, et m'ont donné d'excellents conseils dans ma vie quand j'en avais besoin.

Enfin, merci Aurélie, d'être la formidable personne que tu es tous les jours. Surtout, merci pour ton soutien et ton amour sans faille.





## Liste des abréviations

### A

ABSA : 4-acétamido benzènesulfonylazide

Ac : Acétate

acam : Acétamidate

ADP : Adénosine diphosphate

AIBN : Azobisisobutyronitrile

APTS : Acide *para*-toluènesulfonique

Ar : Aromatique

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

### B

bmim : Butylméthylimidazolium

Bn : Benzyle

Bz : Benzyle

### C

°C : Degré Celsius

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Cp\* :  $\eta$ -Pentaméthylcyclopentadiène

cat. : Catalytique

cm : Centimètres

cod : cyclooctadiène

## D

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE : 1,2-Dichloroéthane

DCM : Dichlorométhane

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory)

DIBAL-H : Hydrure de diisobutylaluminium

DMAP : 4-Diméthylaminopyridine

DMDO : Diméthylidioxirane

DME : Diméthoxyéthane

DMF : Diméthylformamide

DMP : Périodinane de Dess-Martin

DPPF : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

## E

EL : Boucle extracellulaire (Extracellular Loop)

éq. : Equivalent

Et : Ethyle

## H

h. : Heures

Het : Hétéro

HMDS : Hexaméthylidisilazane

HOBt : Hydroxybenzotriazole

HRMS : High Resolution Mass Spectrometry

Hz : Hertz

## I

IC<sub>50</sub> : Concentration inhibitrice 50

IDF : International Diabetes Federation

IL : Boucle intracellulaire (Intracellular Loop)

Imid. : Imidazole

*i*-Pr : Isopropyle

IR : Infra-Rouge

## J

j. : Jours

## K

K<sub>m</sub> : constante de Michaelis-Menten

## L

LDA : Diisopropylamidure de lithium

## M

M : Moles par litre

Majo. : Majoritaire

MALA : Acidose lactique à la Metformine (Metformin-Associated Lactose Acidosis)

MAP : Protéine Associé à la Membrane (Membrane-Associated Protein)

mCPBA : Acide *meta*-chloroperbenzoïque

Me : Méthyle

mGDPH : Déhydrogénase glycéraldehyde-3-phosphate mitochondriale

min. : Minutes

mino. : Minoritaire

mM : Millimoles par Litre

mp : Point de fusion (Melting Point)

MS : Spectrométrie de Masse (Mass Spectrometry)

## N

NIS : *N*-Iodosuccinimide

nM : Nanomoles par litre

nm : Nanomètres

NOE: Effet Overhauser Nucléaire (Nuclear Overhauser Effect)

## O

oct : Octyle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

## P

P : Groupement protecteurs

Pd/C : Palladium sur charbon

Ph : Phényle

Pin : Pinène

Piv : Pivalate

PPAR : Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)

ppm : partie par million

PPTS : *Para*-toluènesulfonate de pyridinium

*p*-Tol : *Para*-toluène

## R

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

## S

SFC : Chromatographie en Phase Supercritique (Supercritical fluid chromatography)

SGLT : Co-transporteur de Glucose Sodium-dépendant (Sodium-Glucose coTransporter 2)

SLC : Transporteur de solutés (Solute Carrier)

S<sub>N</sub>2 : Substitution nucléophile d'ordre 2

## T

T : Température

t.a. : Température ambiante

TBAB : Bromure de tétra-*n*-butylammonium

TBAF : Fluorure de tétra-*n*-butylammonium

TBAI : Iodure de tétra-*n*-butylammonium

TBDMS : *Tert*-butyldiméthylsilyle

TBDPS : *Tert*-butyldiphénylsilyle

t-Bu : *Tert*-butyl

TFA : Acide trifluoroacétique

Tf : Triflate

THF : Tétrahydrofurane

TIPDS : Tétraisopropyl disiloxane

TIPS : Triisopropyle

TM : Domaine transmembranaire (Transmembrane domain)

TMSOTf : Triflate de triméthylsilyle

Ts : Tosyle

tps : Temps

tr/min : Tour par minute

## U

UPLC : Chromatographie Liquide Ultra-haute Performance (Ultra Performance Liquid Chromatography)

## V

VDCC : Canal calcique voltage-dépendant



**W**

W : Watt





# Tables des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>3</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>7</b>
<b>Tables des matières .....</b>	<b>15</b>
<b>Table des Figures.....</b>	<b>23</b>
<b>Table des Schémas .....</b>	<b>29</b>
<b>Introduction Générale.....</b>	<b>39</b>
I.    Le diabète .....	39
1.    Une pandémie non contagieuse.....	39
2.    Les formes de diabètes.....	42
A.    Le diabète de type 1 (DT1) .....	42
B.    Le diabète de type 2 (DT2) .....	42
3.    Les risques associés au diabète .....	45
4.    Les traitements médicamenteux du diabète de type 2 .....	47
A.    Les agents diminuant l'absorption intestinale du glucose .....	48
B.    Les agents stimulant l'utilisation et le stockage du glucose sanguin .....	48
C.    Les agents favorisant l'excrétion du glucose.....	57
II.    Inhibition de la réabsorption rénale du glucose pour le traitement du diabète de type 2.....	59

1.	Les co-transporteurs de glucose sodium dépendants.....	59
A.	La famille des transporteurs SGLT.....	59
B.	La réabsorption rénale du glucose.....	62
2.	Diversité structurale des inhibiteurs de SGLT-2 et relation structure-activité.....	63
A.	Les <i>O</i> -Glycosides.....	64
B.	Les <i>N</i> -glycosides.....	65
C.	Les <i>C</i> -Glycosides.....	66
3.	Structure du complexe SGLT-2/Empagliflozine.....	81
A.	Topologie de SGLT-2.....	82
B.	Le complexe Empagliflozine-SGLT-2.....	83
C.	Mise en perspective pour les inhibiteurs de SGLT-2 à conformation restreinte.....	85
4.	Inhibiteurs de SGLT-2 : Aspects chimiques.....	88
A.	Synthèse de Gliflozines « ouvertes ».....	88
B.	Synthèse de la Tofogliflozine et de spirocétals dérivés de sucres fusionnés à un aromatique.....	94
III.	Objectifs des travaux de thèse.....	110

## **Chapitre 1 : Synthèse du propargylmannoside précurseur de quaternarisation .....117**

I.	Synthèse de 201 <i>via</i> l'orthoester de propargyle.....	118
1.	Éléments bibliographiques sur la synthèse des 1,2-orthoesters de propargyle.....	118
2.	Éléments bibliographiques sur la conversion d'esters en éthers de silyles sur des 1,2-orthoesters.....	122
3.	Travaux personnels.....	126

A.	Préparation du bromomannoside .....	127
B.	Préparation de l'orthoester de propargyle .....	127
C.	Interconversion des groupements protecteurs .....	136
II.	Synthèse de <b>201</b> par protection séquentielle d'un propargyle mannoside .....	137
1.	Éléments bibliographiques sur la synthèse d'un propargylglycoside .....	139
A.	Glycosylation depuis un halogénoglycoside .....	139
B.	Glycosylation depuis un trichloroacétimide .....	141
C.	Glycosylation depuis un thioéther .....	143
D.	Glycosylation depuis un sucre peracétylé .....	144
E.	Bilan .....	144
2.	Éléments bibliographiques sur la protection simultanée des positions 4 et 6 par des éthers de silyles. ....	145
A.	Protection sous forme d'acétal de silylidène .....	146
B.	Protection sous forme de disiloxane .....	146
3.	Travaux personnels .....	148
A.	Obtention de l' $\alpha$ -propargyl mannoside peracétylé <b>264</b> .....	148
B.	Protection des hydroxyles en position 4 et 6 .....	148
C.	Silylation régiosélective de l'hydroxyle en position 3 .....	150
III.	Conclusion .....	153

## **Chapitre 2 : Quaternarisation de la position anomère par insertion 1,5 C-H**

..... **157**

I.	Quaternarisation de la position anomère par insertion de carbène : état des lieux	157
----	---	-----

1.	Introduction d'un diazoacétate sur la position 2 d'un sucre. ....	157
2.	Quaternarisation de la position anomère par insertion 1,5-C-H.....	159
A.	Quaternarisation de disaccharides par insertion 1,5-C-H .....	161
II.	Préparation du diazosucre <b>309</b> à partir de <b>284</b> .....	164
1.	Utilisation de la séquence bromoacétylation / transfert diazoïque .....	164
A.	Préparation du bromoacétate <b>311</b> .....	164
B.	Transfert diazoïque dans les conditions de Fukuyama .....	167
2.	Éléments bibliographiques sur la synthèse des diazoacétates .....	167
A.	Réaction de House et Blankley et modifications.....	167
B.	Méthode de Regitz .....	169
3.	Utilisation de la méthode de Regitz pour l'obtention du diazoacétate <b>309</b> .....	172
III.	Décomposition du diazosucre <b>309</b> par les dimères de Rh(II).....	176
1.	Décomposition de <b>309</b> par le Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> .....	176
2.	Autres dimères de Rh(II) pour la décomposition de <b>309</b> .....	177
A.	Catalyseurs envisagés.....	177
B.	Résultats personnels .....	180
IV.	Substitution de l'alcyne par un triméthylsilyle et influence sur la quaternarisation	
	<b>181</b>	
1.	Silylation de l'alcyne terminal <b>309</b> .....	181
A.	Obtention du diazo sucre <b>350</b> en 2 étapes. ....	183
B.	Mise au point d'une procédure « one pot » pour l'obtention de <b>350</b> .....	184
2.	Décomposition du diazoester silylé <b>350</b> par le Rh(II) .....	185

V.	Conclusion .....	186
<b>Chapitre 3 : Obtention des premiers potentiels inhibiteurs de SGLT-2...189</b>		
I.	Préparation des C,O-bispropargyles glycosides <b>353</b> et <b>354</b> .....	190
A.	Réaction de Corey-Fuchs.....	193
B.	Méthode de Colvin.....	193
C.	Homologation de Seyferth-Gilbert et modification d'Ohira-Bestmann.....	194
D.	Autres méthodes.....	196
3.	Réduction partielle des lactones <b>310</b> et <b>352</b> .....	197
4.	Homologation à un carbone des lactols <b>404</b> et <b>405</b> pour l'introduction d'une chaîne C-propargylique .....	197
A.	Utilisation des conditions d'Ohira-Bestmann sur le lactol <b>404</b> .....	197
B.	Utilisation de la méthode de Colvin sur le lactol <b>404</b> .....	199
C.	Utilisation de la méthode de Colvin sur le lactol <b>405</b> .....	201
II.	Accès aux spirocétals [6,6] par réaction de cyclotrimérisation .....	203
1.	Réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] : éléments bibliographiques .....	204
A.	Utilisation de la cyclotrimérisation [2+2+2] en chimie des sucres.....	204
B.	Mécanismes des réactions de cyclotrimérisation [2+2+2] catalysées par le Rh et le Ru.	205
2.	Cyclotrimérisation du diyne <b>353</b> ne comportant pas de TMS et désilylation .....	208
A.	Obtention du spirocétal [6,6] par cyclotrimérisation.....	208
B.	Désilylation et séparation des régioisomères par HPLC.....	212
3.	Cyclotrimérisation du diyne <b>354</b> comportant un TMS et désilylation.....	217
A.	Obtention du spirocétal [6,6] par cyclotrimérisation.....	217



B.	Déprotection du produit de cyclotrimérisation .....	220
III.	Conclusion .....	221
	<b>Conclusion générale et perspectives .....</b>	<b>225</b>
	<b>Experimental Procedure.....</b>	<b>234</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>265</b>





## Table des Figures

Figure 1: Distribution actuelle et prévisionnelle du diabète dans le monde. ....	40
Figure 2: Distribution du diabète en 2021.....	41
Figure 3: Evolution des dépenses liées au diabète depuis 2006.....	41
Figure 4: Répartition par âge et par sexe du diabète de type 2.....	43
Figure 5: Facteurs favorisant l'apparition du diabète de type 2. <sup>14</sup> .....	44
Figure 6: Réaction de Maillard.....	46
Figure 7: Les complications du diabète. ....	47
Figure 8: Structure de l'Acarbose et du Miglitol.....	48
Figure 9: Structure de l'insuline humaine.....	49
Figure 10: Sécrétion de l'insuline.....	50
Figure 11: Structure de l'amyline et son analogue, la Pramlintide. ....	50
Figure 12: Mécanisme d'action des sulfonylurées. ....	51
Figure 13: Structure du Glibenclamide et du Glimepiride.....	52
Figure 14: Structure du Répaglinide. ....	52
Figure 15: Structure du Liraglutide. ....	53
Figure 16: Structure de la Sitagliptine et l'Alogliptine.....	54
Figure 17: Structure de la Metformine.....	54
Figure 18: Mécanisme d'action de la metformine. <sup>36</sup> .....	55
Figure 19: Structure de la Bromocriptine. ....	56

Figure 20: Structure de la Pioglitazone et la Rosiglitazone. ....	57
Figure 21: Structure de la Phloridzine. ....	58
Figure 22: Classes thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2. ....	59
Figure 23: La famille SLC5A (SCFA : short chain fatty acids).....	60
Figure 24: Structure d'un néphron. ....	61
Figure 25: Structure de la Phloridzine et de son métabolite, la Phlorétine. ....	64
Figure 26: Structure de la sertgliflozine et de la rémogliflozine.....	65
Figure 27: Structure de <i>N</i> -glycosides avec un motif triazole.....	65
Figure 28: Structure de <i>N</i> -glycosides inhibiteurs de SGLT-2. ....	66
Figure 29: Structure des gliflozines non contraintes commerciales. ....	67
Figure 30: Eléments structuraux remarquables communs aux inhibiteurs de SGLT-2. ...	68
Figure 31: Exemples de modification de la nature de l'aromatique distal.....	69
Figure 32: Exemples de variation du substituant sur un thiophène distal.....	69
Figure 33: Exemples de variation du substituant sur un phényl distal. ....	70
Figure 34: Exemples de variation de la nature de l'aromatique proximal. ....	71
Figure 35: Exemples de variations de la position en <i>para</i> du glucose. ....	71
Figure 36: Exemples de variation de la position en <i>ortho</i> du glucose.....	72
Figure 37: Effet de la configuration de la position 4 du sucre.....	73
Figure 38: Substitution de l'alcool primaire du sucre.....	74
Figure 39: Exemples de gliflozines possédant un motif furanose. ....	75

Figure 40: Analogue soufré de la dapagliflozine. ....	75
Figure 41: C-glycosides à géométrie contrainte. ....	76
Figure 42: Comparaison entre les séries glucose et mannose. ....	77
Figure 43: Analogue spirobicyclique de la dapagliflozine. ....	77
Figure 44: Structure de la Tofogliflozine et son analogue chloré.....	78
Figure 45: Structure des inhibiteurs spirobicycliques de Lv <i>et al.</i> ....	79
Figure 46: Baisse d'activité par cyclisation du sucre. ....	79
Figure 47: Structure de gliflozines macrocycliques. ....	80
Figure 48: Structure de spirocétals [6,6] ciblé par notre équipe. ....	80
Figure 49: Structure du complexe SGLT-2 MAP17. ....	82
Figure 50: Topologie du complexe SGLT2-MAP17. ....	83
Figure 51: Structure du complexe SGLT-2/Empagliflozine. ....	83
Figure 52: Interaction clé du complexe SGLT-2-Empagliflozine (liaison hydrogène, interaction polaire, interaction hydrophobe, empilement $\pi$ ). ....	84
Figure 53: Analyse de la conformation de l'Empagliflozine liée au SGLT-2 ....	86
Figure 54: Conformation atteignable par les composés 68 et 79. ....	87
Figure 55: Conformation atteignable par les composés 78 et 73. ....	88
Figure 56: Exemples de spirocétals [6,n]. ....	108
Figure 57: Chromatogramme du brut réactionnel (UPLC, $\lambda = 254\text{nm}$ ).....	129
Figure 58: Chromatogramme du brut réactionnel (SFC-HRMS, $\lambda = 254\text{nm}$ ). ....	130

Figure 59: Séquence Glycosylation stéréosélective/Transfert diazoïque/Quaternarisation. .....	161
Figure 60: Comparaison des bruts réactionnels à 0°C, -20°C et -30°C. ....	166
Figure 61: Détermination de la proportion de lactone dans le brut réactionnel d'insertion 1,5 C-H. ....	177
Figure 62: Structure des différents catalyseurs testés.....	178
Figure 63: Brut réactionnel de la réaction du diazoacétate 350 avec le Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> . ....	186
Figure 64: Produits de dimérisation et de trimérisation du diyne 353. ....	210
Figure 65: Séquestration du TBAF par lavage successifs à la résine Amberlite IR-120..	214
Figure 66: Séparation des deux régioisomères par une colonne phénylhexyle.....	216
Figure 67: Séparation des deux régioisomères par une colonne chirale IA. ....	217
Figure 68: Analyse NOE-DIFF du produit <b>357</b> . ....	219







## Table des Schémas

Schéma 1: Mécanisme de réabsorption du glucose au niveau rénal. ....	63
Schéma 2: Synthèse de l'Ipragliflozine. ....	89
Schéma 3: Synthèse divergente de l'aryle distal depuis la gluconolactone. ....	90
Schéma 4: Synthèse de gliflozines depuis le fluoroglucoside. ....	91
Schéma 5: Synthèse de gliflozines par couplage de Suzuki. ....	92
Schéma 6: Obtention de C-glycosides non contraints. ....	93
Schéma 7: Synthèse du précurseur benzylique. ....	95
Schéma 8: Synthèse de spirocétals [6,5] par addition nucléophile. ....	96
Schéma 9: Synthèse multi-grammes de la Tofogliflozine. ....	97
Schéma 10: Synthèse d'un spirocétal par cyclotrimérisation [2+2+2] par McDonald. ....	98
Schéma 11: Synthèse d'un spirocétal par cyclotrimérisation [2+2+2] par Yamamoto. ...	99
Schéma 12: Diversification de l'aglycone par cyclotrimérisation. ....	100
Schéma 13 : Synthèse d'un spirocétal par couplage de Stille. ....	101
Schéma 14 : Synthèse d'un spirocétal depuis un glucolithien. ....	102
Schéma 15: Synthèse d'un spirocétal par couplage de Hiyama. ....	103
Schéma 16: Synthèse d'un spirocétal par couplage de Suzuki. ....	104
Schéma 17 : Synthèse d'un spirocétal par Diels-Alder. ....	105
Schéma 18: Synthèse d'un spirocétal par réarrangement d'Achmatowicz. ....	106
Schéma 19: Synthèse stéréosélective d'un spirocétal. ....	107

Schéma 20: Obtentions d'inhibiteurs de SGLT-2 à motif spirocétal.....	109
Schéma 21: Accès aux spirocétals [6,6] par cyclotrimérisation [2+2+2]. .....	110
Schéma 22: Préparation d'un glycoside bispropargylé depuis la gluconolactone. ....	111
Schéma 23: Synthèse de spirocétals [6,6] en configurations $\alpha$ et $\beta$ .....	113
Schéma 24: Objectifs du chapitre 1. ....	115
Schéma 25: Objectifs du chapitre 2. ....	115
Schéma 26: Objectifs du chapitre 3. ....	116
Schéma 27: Stratégies pour la synthèse du propargylmannoside <b>201</b> .....	118
Schéma 28: Glycosylation via un orthoester.....	119
Schéma 29: Synthèse d'un orthoester de propargyle par Sureshkumar <i>et al.</i> .....	120
Schéma 30: Synthèse d'un orthoester de propargyle par Thadke <i>et al.</i> ....	120
Schéma 31: Synthèse d'un orthoester de propargyle par ultrason.....	121
Schéma 32: Synthèse d'un orthoester de propargyle en liquide ionique. ....	121
Schéma 33: Introduction d'un éther silylé sur un orthoester dérivé de l'acide iduronique. .....	122
Schéma 34: Introduction d'un éther silylé sur un orthoester dérivé du rhamnose. ....	123
Schéma 35: Introduction d'un éther silylé sur un orthoester dérivé du glucose. ....	124
Schéma 36: Introduction d'un éther silylé de manière régiosélective. ....	125
Schéma 37: Introduction de deux éthers silylés sur un orthoester dérivé de l'arabinose. .....	125

Schéma 38: Introduction d'éthers silylés sur des orthoesters de propargyle dérivés d'arabinose et de ribose.....	126
Schéma 39: Synthèse du bromomannoside. ....	127
Schéma 40: Synthèse de l'orthoester de propargyle selon les conditions de Thadke <i>et al.</i> .....	128
Schéma 41: Synthèse du chloromannoside.....	131
Schéma 42: Obtention d'un sous-produit chloré par décomposition du dichlorométhane. .....	132
Schéma 43: Préparation d'un orthoester de propargyle dans différentes séries de sucres. .....	136
Schéma 44: Débenzoylation de l'orthoester.....	136
Schéma 45: Interconversion des groupements protecteurs.....	137
Schéma 46: Obtention du propargylmannoside 3,4,6-silylé à partir d'une propargylation précoce. ....	138
Schéma 47: La réaction de glycosylation. ....	139
Schéma 48: Synthèse de propargylglycosides depuis un halogénoglycoside. ....	140
Schéma 49: Synthèse d'un propargylglycoside par mécanochemie.....	140
Schéma 50: Synthèse d'un propargylglycoside depuis un trichloroacétimide.....	141
Schéma 51: Synthèse d'un propargylglycoside sous activation micro-ondes. ....	142
Schéma 52: Utilisation d'acides de Brønsted en tant que promoteur.....	143
Schéma 53: Synthèse d'un propargylglycoside depuis un thioglycoside.....	144
Schéma 54: Synthèse d'un propargylmannoside depuis un glucose peracétylé.....	144

Schéma 55: Introduction d'un <i>O</i> -propargyl sur la position anomère.....	145
Schéma 56: Protection des positions 4 et 6 par un acétal de silylidène. ....	146
Schéma 57: Protection des positions 4 et 6 par un disiloxane. ....	147
Schéma 58: Synthèse du propargylmannoside.....	148
Schéma 59: Déprotection du propargylmannoside peracétylé.....	149
Schéma 60: Protection de la position 3 dans les conditions de la littérature. ....	151
Schéma 61: Protection séquentielle des positions 4,6, puis de la position 3 selon les conditions optimisées. ....	153
Schéma 62: Synthèse d'orthoester de propargyle en série <i>manno-</i> , <i>gluco-</i> et <i>galacto-</i> .....	154
Schéma 63: Accès à l'orthoester d'intérêt.....	154
Schéma 64: Synthèse du propargylmannoside <b>284</b> .....	155
Schéma 65: Synthèse de diazoacétates par la méthode de Fukuyama.....	158
Schéma 66: Insertion C-H sur les séries mannose et glucose.....	160
Schéma 67: Quaternarisation d'un disaccharide.....	162
Schéma 68: Quaternarisation de la position anomère en série <i>gluco-</i> d'un disaccharide par insertion 1,5 C-H. ....	163
Schéma 69: Préparation de la lactone <b>286</b> . ....	164
Schéma 70: Synthèse du diazoacétate. ....	167
Schéma 71: Préparation d'un diazoacétate selon la réaction de House et Blankley.....	168
Schéma 72: Formation de l'ester de <i>p</i> -toluènesulfinyle.....	168
Schéma 73: Modification du protocole de House et Blankley par Corey et Myers.....	169

Schéma 74: Réaction de transfert diazoïque de Regitz. ....	170
Schéma 75: Mécanisme de la réaction de Regitz. ....	171
Schéma 76: Obtention du diazoacétate <b>333</b> par la méthode de Regitz. ....	171
Schéma 77: Extension de la méthode de Regitz à des diazoacétates sensibles.....	172
Schéma 78: Schéma rétrosynthétique pour la synthèse du diazoacétate d'intérêt 309. .....	173
Schéma 79: Synthèse du chlorure d'acyle <b>338</b> . ....	174
Schéma 80: Synthèse du diazoacétoester <b>336</b> . ....	174
Schéma 81: Insertion C-H du diazoacétate <b>309</b> .....	176
Schéma 82: Effet match/mismatch sur la régiosélectivité d'insertion C-H.....	179
Schéma 83: Insertion 1,5 C-H médiée au Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> .....	180
Schéma 84: Séquences envisageables pour la protection de l'alcyne. ....	182
Schéma 85: Synthèse du produit disilylé <b>351</b> . ....	183
Schéma 86: Obtention du diazoacétate protégé en procédure "two-step-one-pot".....	185
Schéma 87: Insertion C-H du diazoacétate protégé. ....	185
Schéma 88: Synthèse du diazoacétate d'intérêt <b>309</b> .....	187
Schéma 89: Protection de l'alcyne et quaternarisation de la position anomère. ....	188
Schéma 90: Obtention des potentiels inhibiteurs de SGLT-2 avec un motif spiroacétals [6,6]. ....	190
Schéma 91: Obtention d'amides de Weinreb par ouverture de la lactone. ....	191
Schéma 92: Obtention d'alcènes par ouverture de lactones. ....	192

Schéma 93: Synthèse d'un alcyne par réaction de Corey-Fuchs.....	193
Schéma 94: Synthèse d'un alcyne par la méthode de Colvin.....	194
Schéma 95: Synthèse d'un alcyne par l'homologation de Seyferth-Gilbert.....	195
Schéma 96: Synthèse d'un alcyne par la modification d'Ohira-Bestmann.....	195
Schéma 97: Méthodes alternatives pour l'homologation d'aldéhyde en alcyne.....	196
Schéma 98: Réduction de la lactone en lactol.....	197
Schéma 99: Obtention du diyne par la méthode d'Ohira-Bestmann.....	198
Schéma 100: Obtention du sous-produit éther d'énol.....	199
Schéma 101: Obtention du diyne d'intérêt <b>354</b> .....	202
Schéma 102: Cyclotrimérisation de l'alcool propargylique.....	203
Schéma 103: Synthèse de l'alcyoptérosine E par réaction de cyclotrimérisation. ....	204
Schéma 104: Formation d'un cycle à 6 chaînons fusionnés à un aromatique par cyclotrimérisation.....	205
Schéma 105: Obtention d'un spiroacétal [5,5] par cyclotrimérisation catalysée au ruthénium.....	205
Schéma 106: Mécanisme de la cyclotrimérisation de l'acétylène par le catalyseur de Wilkinson.....	207
Schéma 107: Mécanisme de la cyclotrimérisation de l'acétylène par le Cp* RuCl(cod).	208
Schéma 108: Couplage oxydant du phénylpropyne.....	209
Schéma 109: Cyclotrimérisation du diyne protégé <b>354</b> .....	219
Schéma 110: Ouverture de la lactone. ....	222

Schéma 111: Cyclotrimérisation et déprotection du diyne non protégé <b>353</b> .....	223
Schéma 112: Cyclotrimérisation et déprotection du diyne protégé <b>354</b> .....	223
Schéma 113 : Objectifs de ces travaux de thèse. ....	225
Schéma 114: Synthèse d'un orthoester selon les conditions de la littérature et selon de nouvelles conditions.....	226
Schéma 115: Synthèse du <i>O</i> -propargylmannoside <b>284</b> . ....	227
Schéma 116: Synthèse du diazoacétate <b>309</b> . ....	228
Schéma 117: Protection de l'alcyne et quaternarisation de la position anomère.....	229
Schéma 118: Synthèse d'un mélange de spirocétals [6,6] depuis un diyne non protégé. .....	230
Schéma 119: Synthèse régiosélective d'un spirocétal [6,6] par réaction de cyclotrimérisation [2+2+2]. ....	231
Schéma 120: Synthèse d'une bibliothèque de spirocétals [6,6] par réaction de cyclotrimérisation.....	232
Schéma 121: Séquence d'oxydation / réduction développée au sein de notre équipe.	232
Schéma 122: Voie de synthèse orientée vers la diversité de spirocétal [6,6] de série <i>β-gluco</i> . ....	233





# Introduction Générale

## I. Le diabète

### 1. Une pandémie non contagieuse

Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus communes à travers le monde. Elle se caractérise par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire un excès durable de la concentration sanguine en glucose (supérieure à 1,26 g/L à jeun). En situation de diabète, la glycorégulation, assurée habituellement par l'insuline, une hormone hypoglycémisante, et le glucagon, une hormone hyperglycémisante, ne suffit plus à compenser le surplus de glucose dans le sang. Sans prise en charge, c'est une pathologie qui peut être létale de manière directe ou indirecte, en étant à l'origine de lésions vasculaires et de dérèglements ou défaillances dans d'autres organes du corps humain.

Depuis le début du siècle, le nombre de diabétiques diagnostiqués a drastiquement augmenté, passant de 177 millions en 2000 à plus de 537 millions en 2021<sup>1</sup>. Aujourd'hui, c'est donc près de 8% de la population mondiale qui est touchée par le diabète, ce qui en fait la première maladie non contagieuse en termes de prévalence. Les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'International Diabetes Federation (IDF) estiment que ce nombre va continuer à augmenter, jusqu'à atteindre 643 millions de diabétiques en 2030, et 783 millions de diabétiques à l'horizon 2045.<sup>39</sup> La Figure 1 représente ainsi la répartition actuelle et prévisionnelle du diabète dans le monde.

---

<sup>1</sup> 10th Edition | IDF Diabetes Atlas.

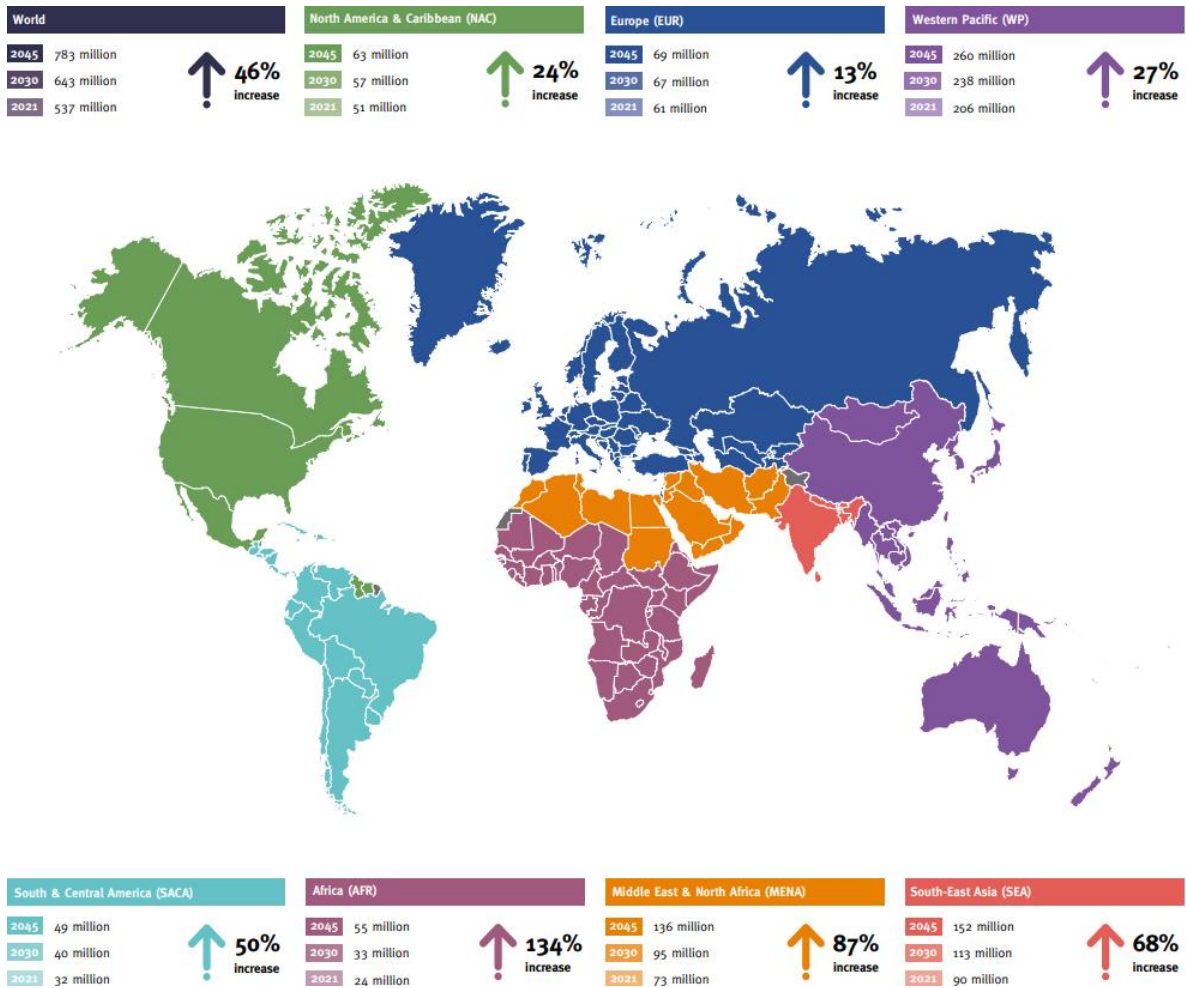


Figure 1: Distribution actuelle et prévisionnelle du diabète dans le monde.<sup>1</sup>

Les pays émergents comme l'Inde et la Chine sont de plus en plus touchés (Figure 2), tout comme les pays à revenu faible ou intermédiaire,<sup>1</sup> qui concentrent près de 80% des diabétiques. En France, on estime que près de 4,5 millions de personnes souffrent de diabète, et près d'une personne sur 3 ignore qu'elle est diabétique.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> LEEM - Les progrès pour diabétiques <https://www.leem.org/100-questions/les-patients-diabetiques-profileront-ils-de-nouveaux-progres>.

Rang	Pays	Nombre de personnes diabétiques (en millions)
1	Chine	140,9
2	Inde	74,2
3	Pakistan	33,0
4	Etats-Unis	32,2
5	Indonésie	19,5

Figure 2: Distribution du diabète en 2021.

Selon l’OMS, il est « l’un des principaux tueurs au monde »<sup>3</sup> avec l’hypertension artérielle et le tabagisme. Ainsi, en 2021, c’est 6,7 millions de personnes qui sont décédées du diabète, soit près d’une personne toutes les 5 secondes.<sup>1</sup> En comparaison, le nombre de décès dû au diabète en 2019 était de 4,2 millions de personnes.<sup>4</sup>

Ces chiffres, ainsi que les dépenses économiques considérables (Figure 3) que la maladie entraîne chaque année (près de 966 milliards de dollars en 2021)<sup>1</sup> font du diabète un enjeu de santé publique majeur au XXI<sup>e</sup> siècle.

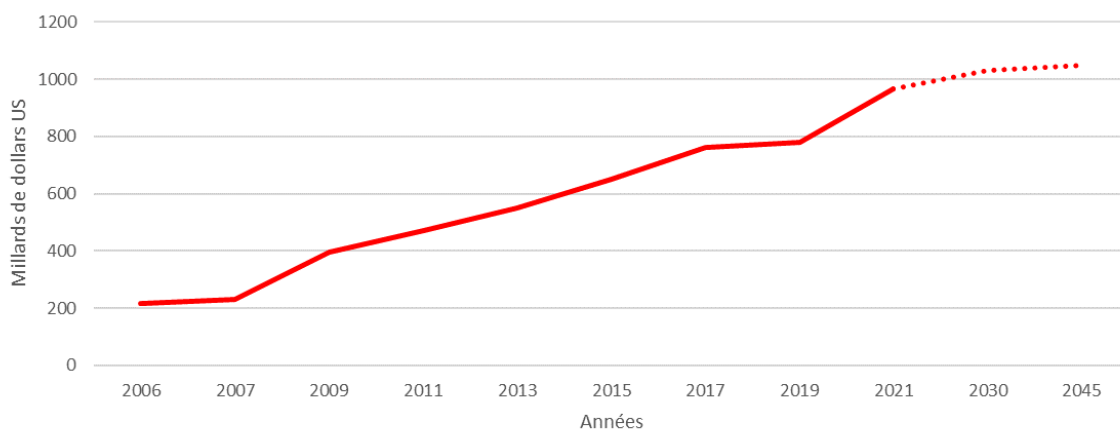


Figure 3: Evolution des dépenses liées au diabète depuis 2006.

<sup>3</sup> CEED Diabète.

<sup>4</sup> 9th Edition | IDF Diabetes Atlas.

## 2. Les formes de diabètes

On distingue plusieurs types de diabètes, en fonction de l'origine de l'hyperglycémie.

### A. Le diabète de type 1 (DT1)

Aussi appelé diabète insulino-dépendant, il apparaît majoritairement à un jeune âge, et se caractérise par une production insuffisante en insuline, produite par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Le diabète de type 1 est d'origine auto-immune, avec le système immunitaire qui détruit ces cellules productrices d'insuline. Si des prédispositions génétiques existent, la cause du DT1 ne semble pas uniquement héréditaire, et des études laissent à penser que des infections virales,<sup>5</sup> ou des facteurs environnementaux<sup>6,7</sup> peuvent intervenir dans le processus de destruction des cellules  $\beta$ .

En l'absence de ces cellules  $\beta$ , la production d'insuline et par conséquent la régulation de la glycémie n'est plus assurée. Le traitement consiste alors en une injection régulière d'insuline pour assurer la régulation de la glycémie.

### B. Le diabète de type 2 (DT2)

Anciennement appelé diabète non-insulino-dépendant, c'est la forme la plus courante du diabète, puisque 9 cas de diabète sur 10 sont de type 2. En raison de symptômes moins marqués, ou parfois absents, il est courant que la maladie reste non diagnostiquée pendant une longue durée. Le DT2 est considérée, à l'inverse du DT1, comme une maladie qui se développe tardivement. L'âge moyen de diagnostic est d'environ 62 ans, avec une incidence maximale supérieure à 70 ans, aussi bien pour les hommes que pour les femmes (Figure 4).<sup>8</sup> Toutefois, il est important de noter qu'au cours des dernières années, de plus en plus de cas précoces se développent chez des adolescents, voire même des enfants.<sup>9</sup>

---

<sup>5</sup> Yeung, W.-C. G.; Rawlinson, W. D.; Craig, M. E. *BMJ* **2011**, *342* (feb03 1), d35–d35.

<sup>6</sup> Virtanen, S. M.; Jaakkola, L.; Räsänen, L.; Ylönen, K.; Aro, A.; Lounamaa, R.; Åkerblom, H. K.; Tuomilehto, J.; Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetic Medicine* **1994**, *11* (7), 656–662.

<sup>7</sup> Muntoni, S.; Cocco, P.; Muntoni, S.; Aru, G. *Eur J Epidemiol* **2006**, *21* (3), 245–247.

<sup>8</sup> Saeedi, P.; Petersohn, I.; Salpea, P.; Malanda, B.; Karuranga, S.; Unwin, N.; Colagiuri, S.; Guariguata, L.; Motala, A. A.; Ogurtsova, K.; Shaw, J. E.; Bright, D.; Williams, R. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2019**, *157*, 107843.

<sup>9</sup> Novo Nordisk: Le Diabète de type 2 : une maladie fréquente chez les jeunes. *Diabete.fr*, 2022

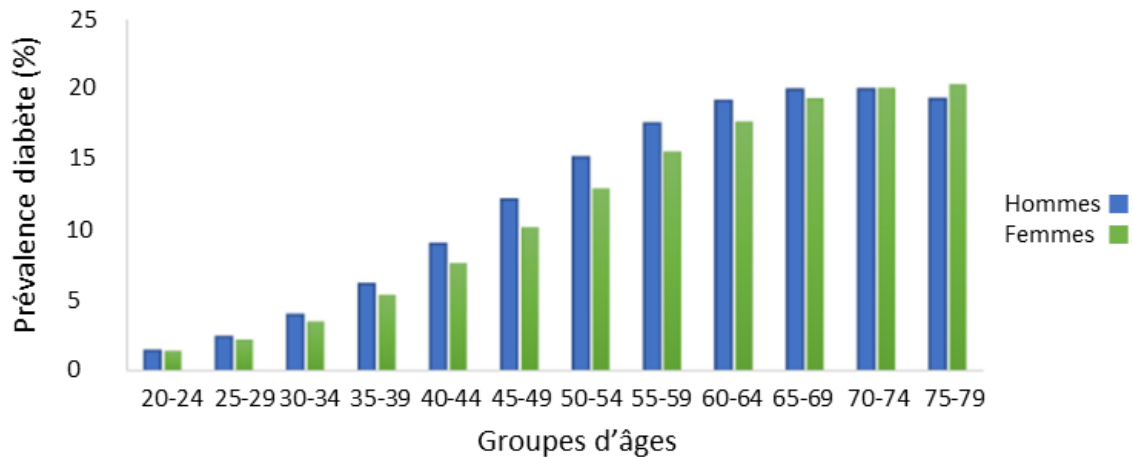


Figure 4: Répartition par âge et par sexe du diabète de type 2.<sup>8</sup>

Des marqueurs génétiques et métaboliques, ainsi que des perturbateurs endocriniens<sup>10</sup> ont été identifiés comme des facteurs de risques favorables à l'apparition d'un diabète de type 2. Celui-ci apparaît surtout chez les individus en surpoids et sédentaire,<sup>11</sup> ainsi que chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel.

Le diabète de type 2 se caractérise notamment par le développement d'une baisse de sensibilité à l'insuline, partielle ou totale, des cellules assurant le stockage du glucose, en particulier celles du foie ou des muscles. On parle ainsi d'insulinorésistance. Le glucose ne pouvant pénétrer dans les cellules, sa concentration sanguine augmente. En réponse, le corps produit davantage d'insuline (hyperinsulinisme), conduisant après plusieurs années à l'épuisement des îlots de Langerhans et une situation d'insulinodéficiência, à l'origine d'une glucotoxicité accrue. Cette dernière va contribuer à l'accélération de l'apoptose des cellules  $\beta$ ,<sup>12,13</sup> et ainsi à la diminution de la synthèse d'insuline. Les phénomènes d'insulinorésistance des muscles, l'altération de la sécrétion d'insuline et l'augmentation de la production de glucose hépatique ont longtemps été qualifié de « triumvirat » expliquant les conditions favorables au développement du diabète de type 2. Toutefois, plus récemment, le

<sup>10</sup> Chevalier, N.; Fénichel, P. *Médecine des Maladies Métaboliques* **2017**, *11* (4), 341–346.

<sup>11</sup> McCarthy, M. I. *New England Journal of Medicine* **2010**, *363* (24), 2339–2350.

<sup>12</sup> Prentki, M. *Journal of Clinical Investigation* **2006**, *116* (7), 1802–1812.

<sup>13</sup> Kaiser N.; Leibowitz G.; Neshor R. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* **2003**, *16* (1), 5–22.

dérèglement d'autres paramètres physiologiques (Figure 5) ont été associés à l'apparition du DT2.<sup>14</sup>

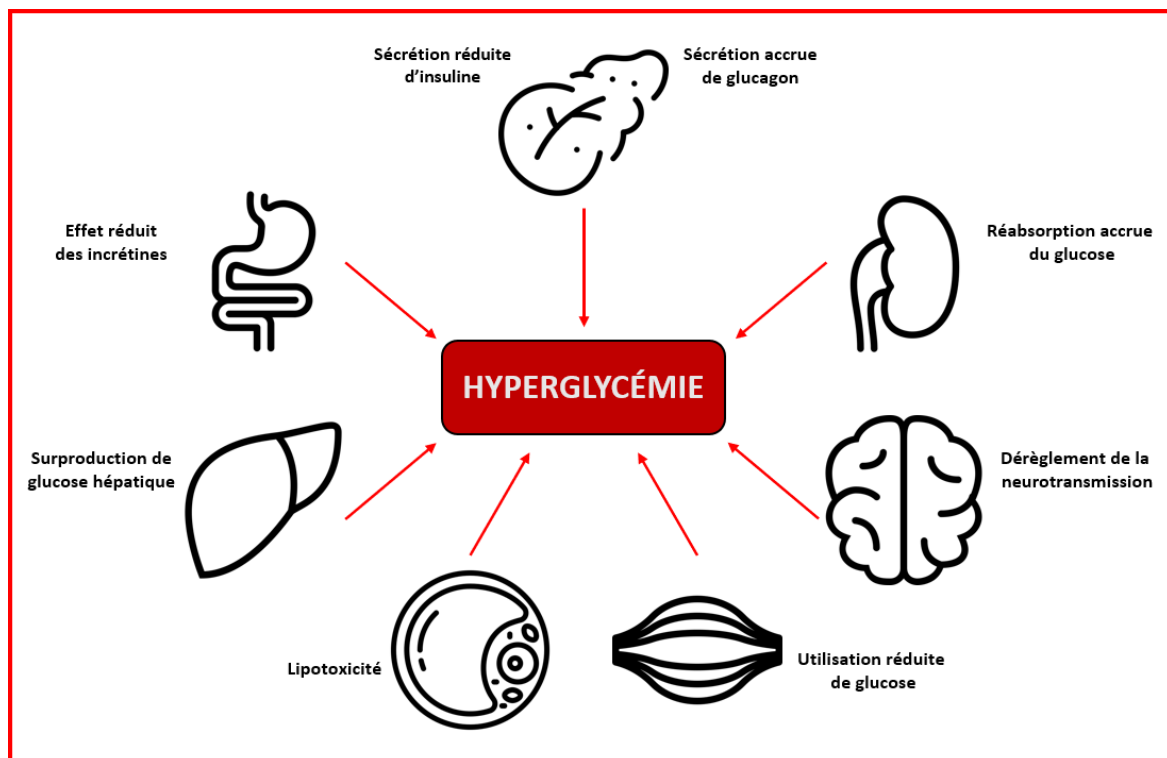


Figure 5: Facteurs favorisant l'apparition du diabète de type 2.<sup>14</sup>

Pour commencer, l'insulinorésistance des adipocytes atténue l'effet anti-lipolytique de l'insuline. Ce dérèglement est à l'origine d'une hausse de la concentration sanguine en acides gras. Cette hausse se traduit par une augmentation de la néoglucogenèse, induit l'insulinorésistance du foie et des muscles et altère la sécrétion d'insuline. D'autre part, au niveau du tractus gastrointestinal, les incrétines sont des hormones permettant la régulation de l'hyperglycémie post-prandiale en favorisant la sécrétion d'insuline et en inhibant celle du glucagon. Chez une personne atteinte de diabète, l'effet des incrétines se retrouve réduit. Au niveau du pancréas ensuite, il a été montré que la sécrétion de glucagon, une hormone hyperglycémiant, devient plus importante chez un individu diabétique que chez un individu sain. Le glucagon possède un effet antagoniste à celui de l'insuline, et cible les cellules hépatiques, les adipocytes et les cellules musculaires pour induire une libération de glucose par glycogénolyse. Par ailleurs, il a été démontré qu'une importante quantité de glucose est

<sup>14</sup> DeFronzo, R. A. *Diabetes* **2009**, 58 (4), 773–795.

réabsorbé au niveau des reins aussi bien chez les individus sains que diabétiques. Pour autant, ce phénomène de réabsorption se retrouve amplifié chez les patients diabétiques, et contribue à maintenir une hyperglycémie chronique. En dernier lieu, le cerveau aussi joue un rôle non négligeable. Il a été constaté une réponse dans deux zones de l'hypothalamus à la suite d'un repas. Chez un individu diabétique, la réponse dans ces deux zones se retrouve grandement réduite, diminuant la sensation de satiété, et montre que le cerveau est impliqué dans la glycorégulation.

### 3. Les risques associés au diabète

Le diabète est une pathologie qui est à l'origine de complications diverses dans l'organisme. Celles-ci sont dues à la glycation des protéines exposées à une concentration anormalement élevée en glucose, comme l'hémoglobine ou les épithéliums des vaisseaux sanguins. Il a ainsi été observé que le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) est bien plus élevé chez les individus atteints de diabète,<sup>15,16</sup> si bien que son dosage est devenu une méthode de choix dans le suivi des personnes diabétiques.

La glycation des protéines est issue d'une réaction biochimique plus communément appelée réaction de Maillard (Figure 6). La condensation de l'amine libre d'une protéine sur le groupement carbonyle d'un sucre réducteur forme une  $\alpha$ -hydroxyimine secondaire, aussi appelée base de Schiff. Ces composés, relativement instables, peuvent subir un réarrangement d'Amadori pour donner une  $\alpha$ -aminocétone<sup>17</sup> qui est considérée comme un produit de glycation précoce. Des réactions de clivage, d'oxydation ou de réticulation au sein de l'organisme conduisent ensuite à des produits de glycation avancée.

---

<sup>15</sup> *Glycoscience: Epimerisation, Isomerisation and Rearrangement Reactions of Carbohydrates*; Stütz, A. E., Albert, M., Albert, M., Eds.; Topics in current chemistry; Springer: Berlin Heidelberg, 2001.

<sup>16</sup> Rahbar, S.; Blumenfeld, O.; Ranney, H. M. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1969**, 36 (5), 838–843.

<sup>17</sup> Jaisson, S.; Gillery, P. *Revue Francophone des Laboratoires* **2018**, 2018 (502), 48–55.



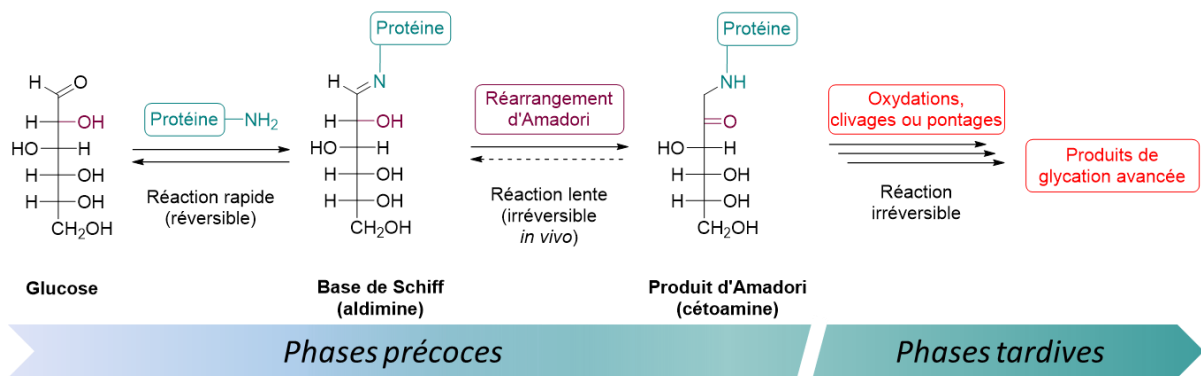


Figure 6: Réaction de Maillard.<sup>17</sup>

Certains produits de glycation avancée sont hautement réactifs et à l'origine de lésions vasculaires, ou angiopathie (Figure 7). En fonction du diamètre du vaisseau sanguin, on distingue les macroangiopathies pour les atteintes des gros vaisseaux, des artères ou des veines. Ces lésions sont à l'origine de complications cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Ainsi, les risques d'infarctus ou d'AVC sont multipliés par 8 chez les diabétiques. De même, le diabète peut être à l'origine d'une nécrose des extrémités pouvant mener à une amputation. Hors accident, le diabète est ainsi la première cause d'amputation.

A l'opposé, les microangiopathies sont des lésions de petits vaisseaux sanguins, comme les artérioles, les veinules et les capillaires. Les rétinopathies sont des exemples typiques de complications microvasculaires liées au diabète. Le diabète est d'ailleurs la première cause de cécité chez l'adulte. Les néphropathies sont un autre exemple de microangiopathies, si bien que l'on estime que le diabète est aujourd'hui responsable d'une maladie sur 4 conduisant à la destruction des reins. Enfin, le diabète est à l'origine de diverses neuropathies qui peuvent notamment se traduire par de l'hypotension, une perte de sensibilité ou encore des mouvements incontrôlés.<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Nathan, D. M. *N Engl J Med* **1993**, 328 (23), 1676–1685.

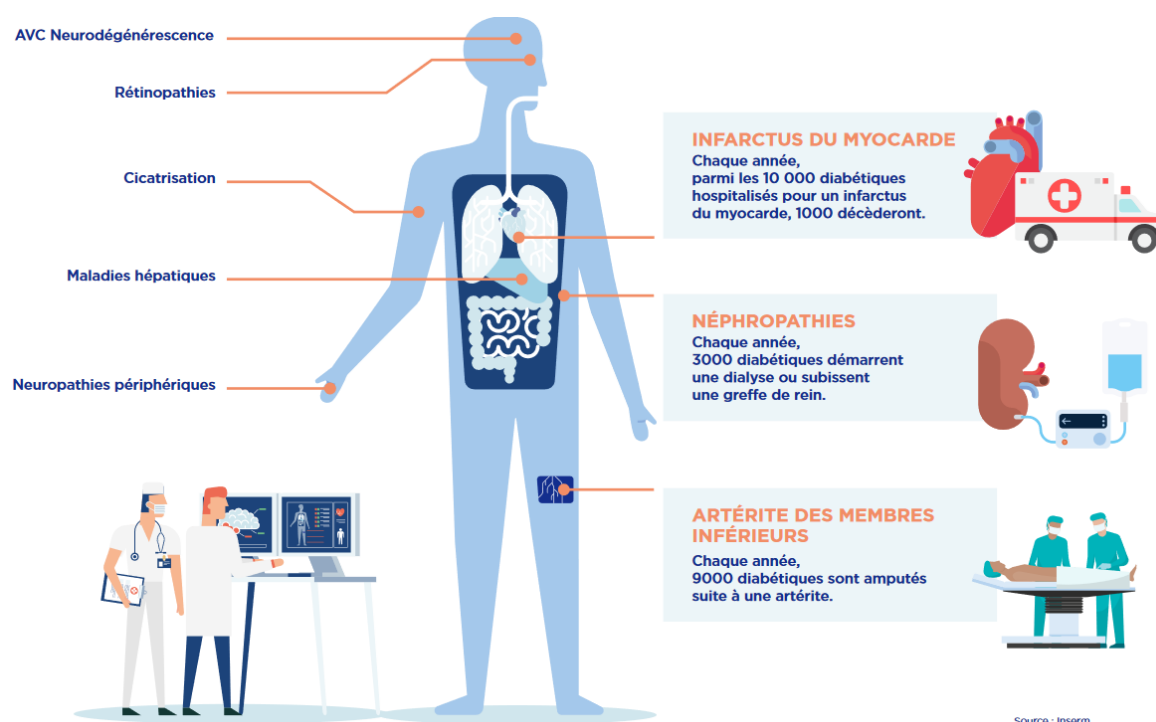


Figure 7: Les complications du diabète.<sup>2</sup>

La prise en charge du diabète s’effectue avant tout par une modification des habitudes de vie. Des études ont ainsi mis en évidence des améliorations notables par la modification du régime alimentaire<sup>19</sup> ou la pratique d’une activité physique régulière.<sup>20</sup> Ces changements seuls s’avèrent cependant souvent insuffisants et il est alors nécessaire d’associer un traitement médicamenteux. De nombreuses molécules ont été développées dans ce sens, visant différentes cibles biologiques impliquées dans la glycorégulation.

#### 4. Les traitements médicamenteux du diabète de type 2

Comme indiqué précédemment, le traitement du diabète de type 2 repose en premier sur des mesures hygiénico-diététiques. Lorsque ces bénéfices sont insuffisants et que la glycémie ne revient pas à des valeurs normales, un traitement médicamenteux est alors prescrit au patient. Plusieurs classes thérapeutiques ont ainsi été développées pour le traitement du diabète de type 2. Les inquiétudes grandissantes autour du développement du diabète, ainsi que l’élucidation des mécanismes biologiques impliqués dans la glycorégulation ont permis

<sup>19</sup> Ley, S. H.; Hamdy, O.; Mohan, V.; Hu, F. B. *The Lancet* **2014**, 383 (9933), 1999–2007.

<sup>20</sup> Hayes, C.; Kriska, A. *Journal of the American Dietetic Association* **2008**, 108 (4), S19–S23.

d'agrandir l'arsenal thérapeutique à disposition, passant de seulement 3 classes d'agents thérapeutiques entre 1950 et 1995 (biguanides, insuline et sulfonylurées), à plus d'une dizaine aujourd'hui. Ces médicaments visent à corriger les dérèglements physiologiques observés chez les patients diabétiques. Pour traiter le diabète de type 2, on peut ainsi envisager d'agir sur l'absorption prandiale du glucose, ou bien agir directement sur la glycémie en favorisant le stockage du glucose, son utilisation ou son excrétion.

### A. Les agents diminuant l'absorption intestinale du glucose

L' $\alpha$ -glucosidase est une enzyme intestinale capable de cliver les liaisons glucosidiques, permettant ainsi la libération de glucose. L'inhibition de ces enzymes permet donc de réduire la dégradation des polysaccharides issus de l'alimentation, et de retarder ainsi l'absorption du glucose.<sup>21</sup> L'efficacité de ces molécules restent modestes sur la glycorégulation fait qu'elles sont assez peu prescrites, malgré des effets indésirables bénins. L'acarbose **1** et le miglitol **2** (Figure 8) sont des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase.

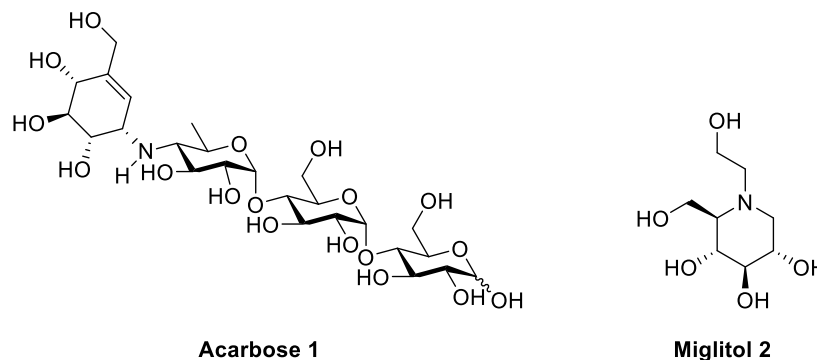


Figure 8: Structure de l'Acarbose et du Miglitol.

### B. Les agents stimulant l'utilisation et le stockage du glucose sanguin

#### a. L'insuline et l'amyline

Traitement de choix pour le diabète de type 1, l'insuline (Figure 9) peut également avoir un rôle hypoglycémiant dans les cas de diabète de type 2,<sup>22</sup> malgré l'insulinorésistance

<sup>21</sup> Chiasson, J.-L.; Josse, R. G.; Gomis, R.; Hanefeld, M.; Karasik, A.; Laakso, M. *The Lancet* **2002**, 359 (9323), 2072–2077.

<sup>22</sup> Holman, R. R.; Thorne, K. I.; Farmer, A. J.; Davies, M. J.; Keenan, J. F.; Paul, S.; Levy, J. C. *N Engl J Med* **2007**, 357 (17), 1716–1730.

inhérente à la pathologie. L'insuline est une protéine de 51 acides aminés, arrangées en deux chaînes polypeptidiques. Une chaîne A (en bleu) de 21 acides aminés qui comporte 2 hélices  $\alpha$  ainsi qu'un pont disulfure interne, et une chaîne B de 31 acides aminés, constitués d'une hélice  $\alpha$  centrale et deux feuillets  $\beta$  externe (en violet). Ces deux chaînes sont liées entre elles par deux ponts disulfures (en jaune).

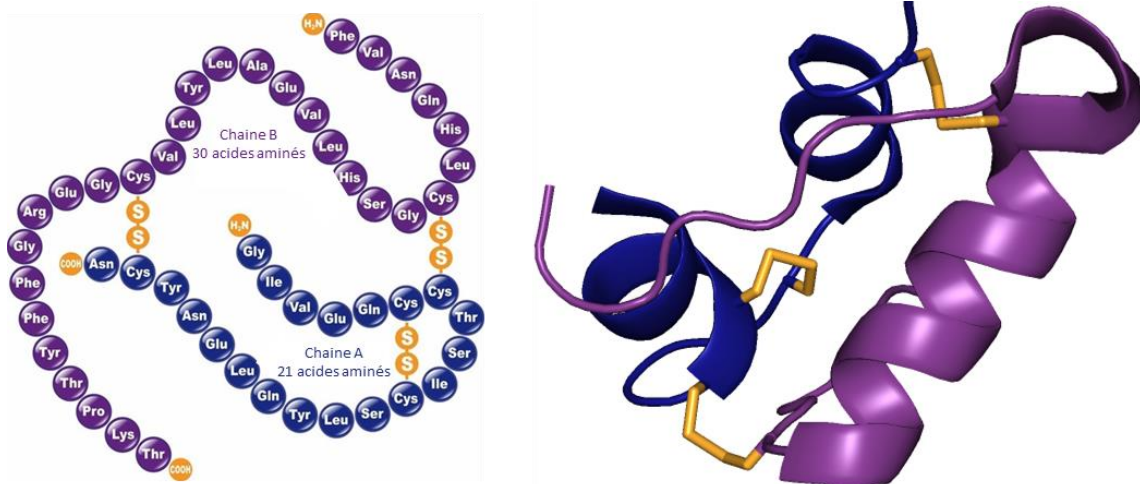


Figure 9: Structure de l'insuline humaine.

En temps normal, la sécrétion de l'insuline par le pancréas est dépendante de la concentration sanguine en glucose. Le liquide interstitiel dans lequel baigne les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans a une concentration en glucose identique à celle du sang. Les canaux GLUT2 permettent l'entrée du glucose dans les cellules, et celui-ci est directement phosphorylé par une hexokinase. La glycolyse puis le cycle de Krebs conduisent à la production d'ATP et augmente la balance ATP/ADP, ce qui provoque la fermeture d'un canal potassique sensible à l'ATP. La dépolarisation de la membrane résultant de l'accumulation des ions  $K^+$  induit l'ouverture d'un canal calcique voltage-dépendant (VDCC), et l'entrée d'ions  $Ca^{2+}$  dans la cellule, permettant l'exocytose de l'insuline (Figure 10).<sup>23</sup>

<sup>23</sup> Boland, B. B.; Rhodes, C. J.; Grimsby, J. S. *Molecular Metabolism* **2017**, 6 (9), 958–973.

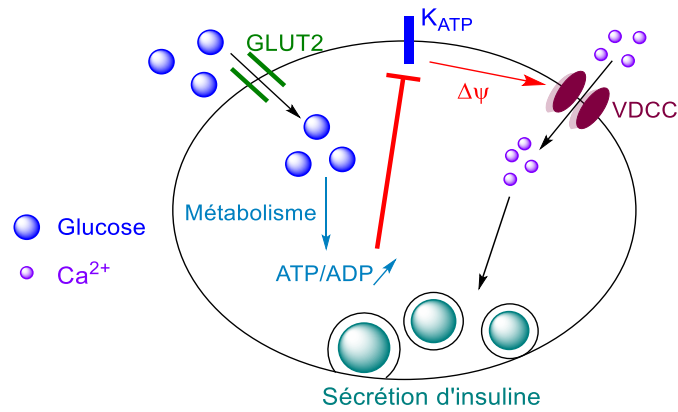


Figure 10: Sécrétion de l'insuline.

Cependant, l'utilisation de l'insuline est souvent associée à une prise de poids, ce qui constitue un frein à son utilisation. De plus, il a été montré que l'insuline en monothérapie ne permet pas de maintenir un index glycémique suffisamment bas sur une longue durée de traitement.<sup>24</sup> Dans le DT2, l'insuline est ainsi utilisée en dernier ressort lorsque les autres classes thérapeutiques ne suffisent plus à maintenir la glycémie suffisamment basse. Elle peut alors être associée à des analogues de l'amyline telle que la Pramlintide<sup>25</sup> pour diminuer les injections d'insuline (Figure 11). L'amyline est une hormone co-sécrétée par les cellules  $\beta$  du pancréas avec l'insuline et qui contribue à la glycorégulation, notamment en ralentissant la vidange gastrique et favorisant la satiété.

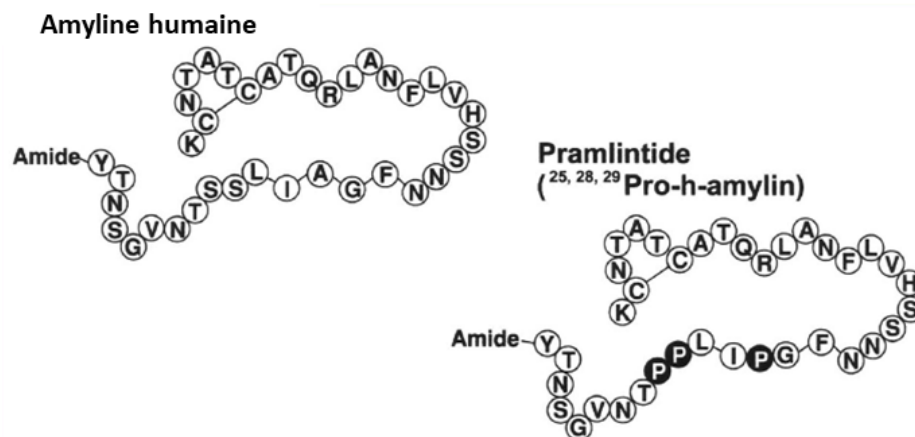


Figure 11: Structure de l'amyline et son analogue, la Pramlintide.

<sup>24</sup> Turner, R. C.; Cull, C. A.; Frighi, V.; Holman, R. R.; for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* **1999**, *281* (21), 2005–2012.

<sup>25</sup> Ryan, G. J.; Jobe, L. J.; Martin, R. *Clin Ther* **2005**, *27* (10), 1500–1512.

## b. Les sulfonylurées

Parfois appelés sulfamides hypoglycémiant, ces molécules sont des sécrétagogues, c'est-à-dire qu'elles stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Les sulfonylurées inhibent un canal potassique ATP-dépendant des cellules  $\beta$ . De manière similaire aux éléments présentés ci-dessus, la fermeture de ce canal induit une dépolarisation de la membrane, qui conduit à l'ouverture d'un canal calcique voltage dépendant et donc à un flux entrant d'ions  $\text{Ca}^{2+}$ , qui déclenche l'exocytose des vésicules d'insuline.<sup>26</sup> De plus, les sulfonylurées permettent l'activation de Epac2, puis de Rap1. Ces deux protéines sont connues pour leur rôle essentiel dans l'exocytose de l'insuline.<sup>27</sup> Ces deux effets synergiques favorisent ainsi la sécrétion d'insuline et sont résumés dans la Figure 12.

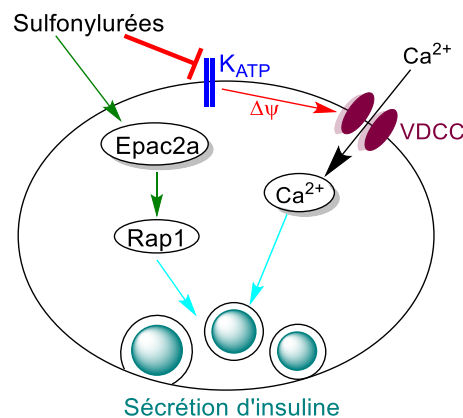


Figure 12: Mécanisme d'action des sulfonylurées.

L'utilisation de sulfonylurées, tel le Glibenclamide **3**, ou le Glimépiride **4** (Figure 13), s'accompagne souvent d'une prise de poids et est surtout potentiellement responsable d'hypoglycémie. En raison de ces effets indésirables, couplés à l'apparition sur le marché de la classe des glinides, les sulfonylurées sont désormais peu utilisées.

<sup>26</sup> Seino, S. *Diabetologia* **2012**, 55 (8), 2096–2108.

<sup>27</sup> Shibasaki, T.; Takahashi, H.; Miki, T.; Sunaga, Y.; Matsumura, K.; Yamanaka, M.; Zhang, C.; Tamamoto, A.; Satoh, T.; Miyazaki, J.; Seino, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, 104 (49), 19333–19338.

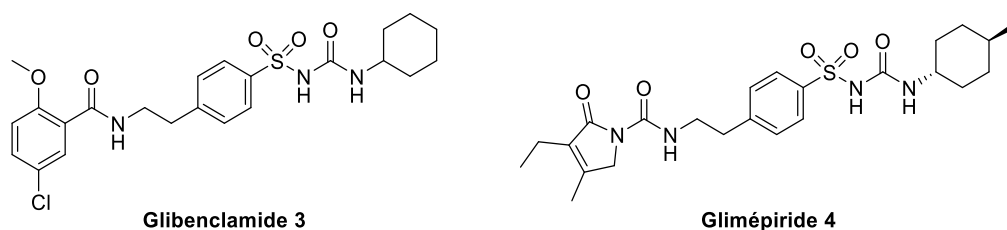


Figure 13: Structure du Glibenclamide et du Glimépiride.

### c. Les glinides

Les glinides sont une classe dont le mécanisme est identique à celui des sulfonylurées.<sup>28</sup> Il a été observé toutefois que les glinides ont une affinité plus faible et se dissocient plus rapidement du canal K<sup>+</sup> ATP-dépendant, ce qui amplifie la dépolarisation de la membrane et permet donc une action plus rapide. D'autre part, les glinides semblent provoquer sensiblement moins de cas d'hypoglycémie que les sulfonylurées. Le Répaglinide **5** est la seule molécule de la famille commercialisée en France (Figure 14).<sup>29</sup>

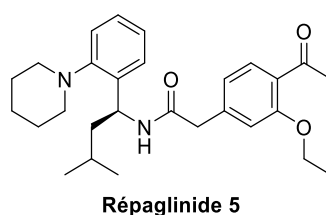


Figure 14: Structure du Répaglinide.

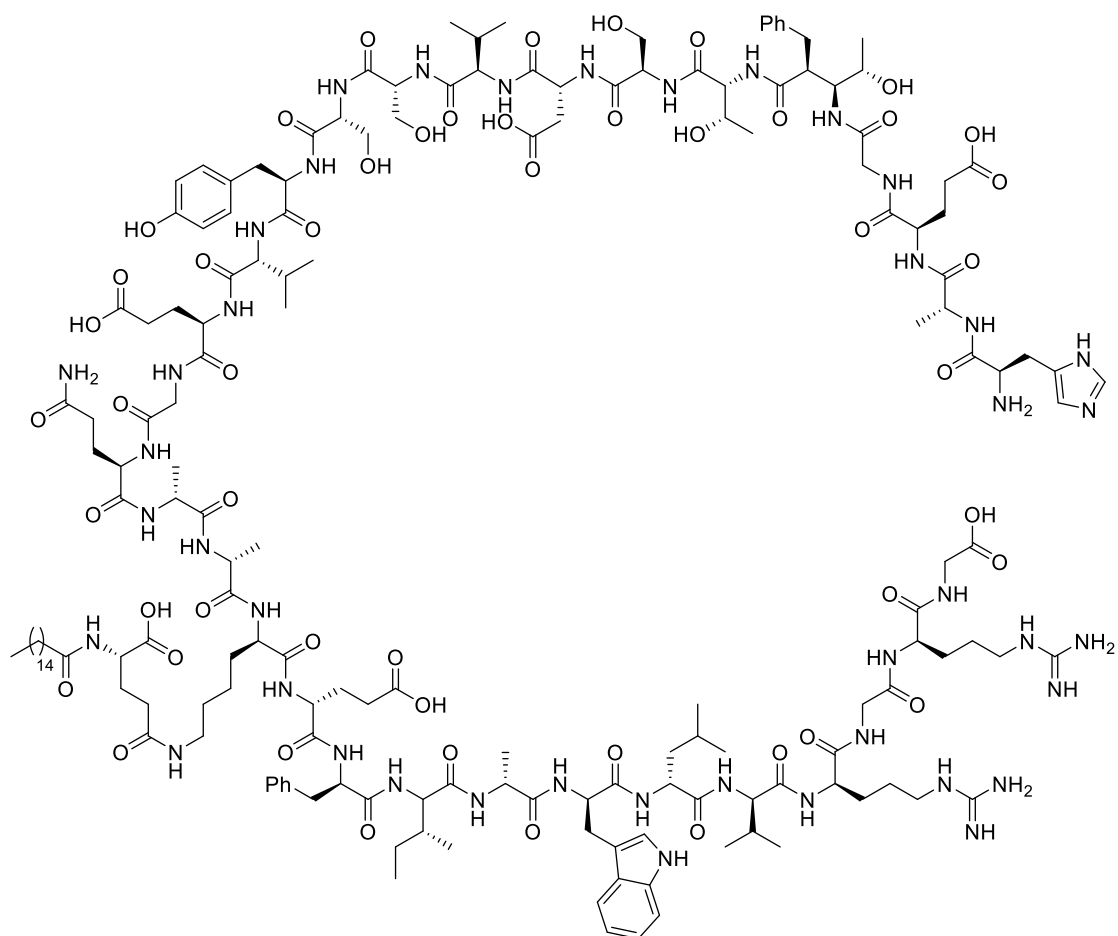
### d. Les analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Les agonistes de GLP-1, comme le Liraglutide **6** (Figure 15), sont des incrétinomimétiques, analogues des incrétines humaines. Les incrétines, tel que GLP-1, sont des hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline, et réduit celle de glucagon lorsque la glycémie est trop élevée. En outre, les incrétines ralentissent la vidange gastrique, et peuvent provoquer une

<sup>28</sup> Tentolouris, N.; Voulgari, C.; Katsilambros, N. *Vasc Health Risk Manag* **2007**, 3 (6), 797–807.

<sup>29</sup> Guardado-Mendoza, R.; Prioletta, A.; Jiménez-Ceja, L. M.; Sosale, A.; Folli, F. *aoms* **2013**, 5, 936–943.

perte de poids chez le patient.<sup>30</sup> Une association entre l'utilisation d'agonistes de GLP-1 et le développement de pancréatite aiguë a été suggéré, mais n'a pas encore été confirmé.<sup>31</sup>



Liraglutide 6

Figure 15: Structure du Liraglutide.

#### e. Les gliptines

Les gliptines, tels que la Sitagliptine **7**, ou l'Alogliptine **8** (Figure 16) sont des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), une enzyme capable de dégrader les incrétines.<sup>32</sup> L'inhibition de cette enzyme permet donc de maintenir les incrétines comme GLP-1 ou GIP (Gastric Inhibitory Peptide) actives plus longtemps et donc de stimuler la sécrétion d'insuline,

<sup>30</sup> Drucker, D. J.; Sherman, S. I.; Gorelick, F. S.; Bergenstal, R. M.; Sherwin, R. S.; Buse, J. B. *Diabetes Care* **2010**, *33* (2), 428–433.

<sup>31</sup> Singh, S.; Chang, H.-Y.; Richards, T. M.; Weiner, J. P.; Clark, J. M.; Segal, J. B. *JAMA Intern Med* **2013**, *173* (7), 534.

<sup>32</sup> Drucker, D. J. *Diabetes Care* **2007**, *30* (6), 1335–1343.



et réduire celle de glucagon. Comme les incrétinomimétiques, un risque accru de pancréatite aiguë est sous surveillance. Les gliptines provoquent aussi des infections respiratoires, ou urinaires. Elles représentent malgré tout l'une des classes les plus utilisées en association avec la Metformine, dont nous allons parler par la suite, notamment en raison de leur effet positif sur le système cardiovasculaire.

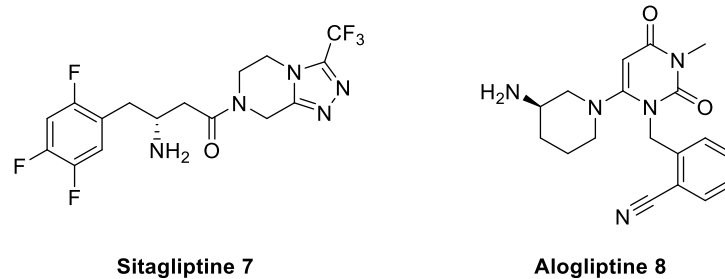


Figure 16: Structure de la Sitagliptine et l'Alogliptine.

#### f. Les biguanides

Il s'agit de la plus ancienne, mais aussi de la première classe thérapeutique utilisée pour le traitement du DT2. Elle ne comporte qu'une seule molécule sur le marché, la metformine **9** (Figure 17), qui peut être utilisée seule ou en bithérapie.

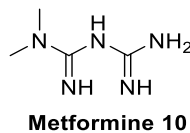


Figure 17: Structure de la Metformine.

Bien que grandement étudié, son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé. Il a ainsi été invoqué qu'elle retarde l'absorption gastro-intestinale du glucose<sup>33</sup> ou augmenter la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline.<sup>34</sup> En outre, il a été démontré qu'elle contribuait à réduire la production de glucose hépatique en inhibant une enzyme mitochondriale essentielle à la néoglucogenèse,<sup>35</sup> la glycérophosphate déshydrogénase

<sup>33</sup> Czyzyk, A.; Tawecki, J.; Sadowski, J.; Ponikowska, I.; Szczepanik, Z. *Diabetes* **1968**, 17 (8), 492–498.

<sup>34</sup> Inzucchi, S. E.; Maggs, D. G.; Spollett, G. R.; Page, S. L.; Rife, F. S.; Walton, V.; Shulman, G. I. *N Engl J Med* **1998**, 338 (13), 867–873.

<sup>35</sup> Madiraju, A. K.; Erion, D. M.; Rahimi, Y.; Zhang, X.-M.; Braddock, D. T.; Albright, R. A.; Prigaro, B. J.; Wood, J. L.; Bhanot, S.; MacDonald, M. J.; Jurczak, M. J.; Camporez, J.-P.; Lee, H.-Y.; Cline, G. W.; Samuel, V. T.; Kibbey, R. G.; Shulman, G. I. *Nature* **2014**, 510 (7506), 542–546.

(mGPDH, Figure 18).<sup>36</sup> D'autre part, elle inhibe le complexe respiratoire 1, impliqué dans le processus de chaîne respiratoire et permet notamment de diminuer l'action du glucagon.

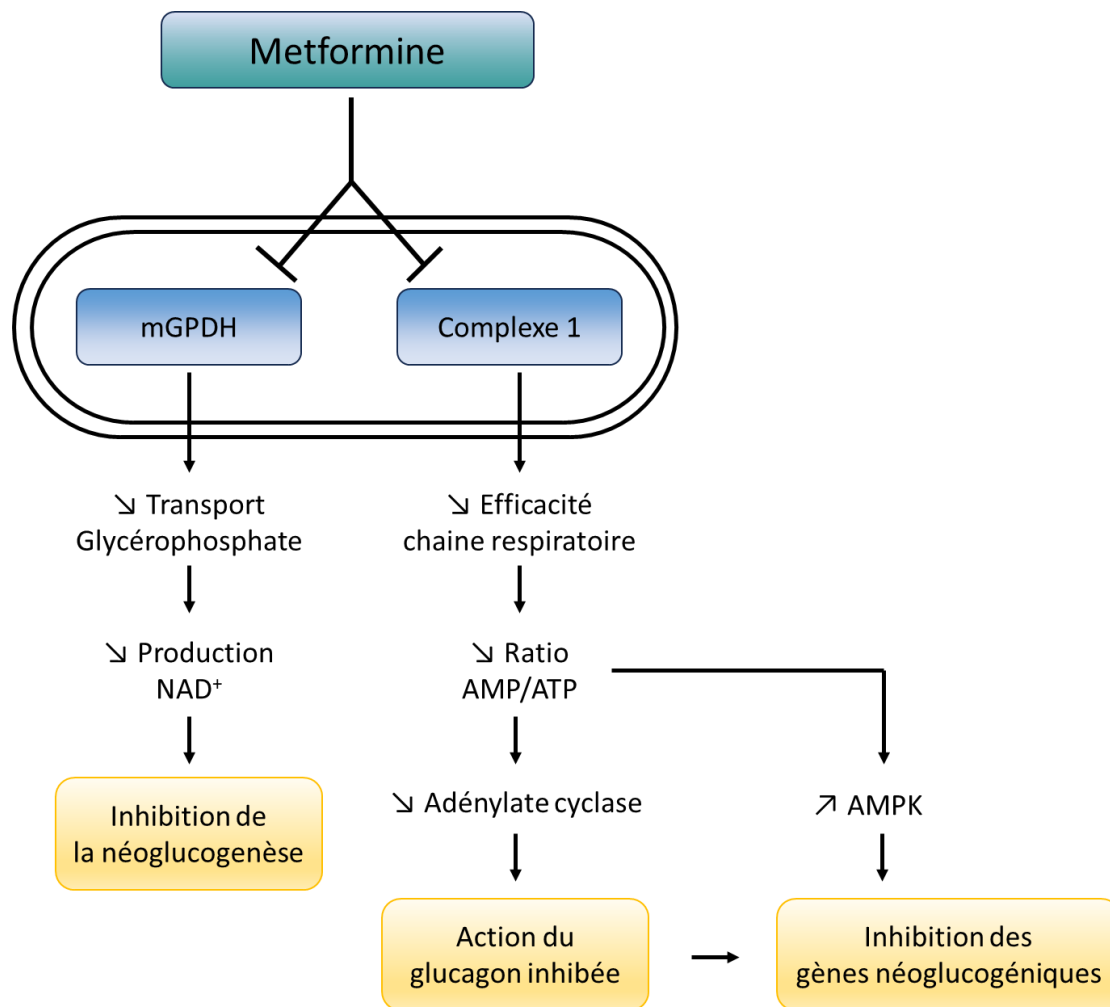


Figure 18: Mécanisme d'action de la metformine.<sup>36</sup>

La prise de Metformine est associée à une complication grave, mais extrêmement rare, la MALA (Metformine-associated lactic acidosis)<sup>37</sup> qui se traduit physiologiquement par un excès d'acide lactique dans le sang.

#### g. Le Colesevelam

Le colesevelam est un agent thérapeutique obtenu par réticulation de polyallylamine modifiées avec l'épichlorhydrine. Il est utilisé en tant qu'agent séquestrant des acides biliaires,

<sup>36</sup> Minamii, T.; Nogami, M.; Ogawa, W. *Journal of Diabetes Investigation* **2018**, 9 (4), 701–703.

<sup>37</sup> DeFronzo, R.; Fleming, G. A.; Chen, K.; Bicsak, T. A. *Metabolism* **2016**, 65 (2), 20–29.

dont le métabolisme est perturbé chez des individus atteints de diabète. Le mécanisme d'action des agents chélateurs de l'acide biliaire sur la glycorégulation est encore mal élucidé. Des études ont toutefois noté une diminution de la glycémie, ainsi qu'une baisse du taux d'hémoglobine glyquée.<sup>38</sup>

#### h. La Bromocriptine

La bromocriptine **11** (Figure 19) est un agoniste du récepteur D2 de la dopamine. Elle stimule l'activité dopaminergique du système nerveux central, et permet ainsi d'augmenter la sensibilité des tissus à l'insuline et de réduire la production hépatique de glucose.<sup>39,40</sup>

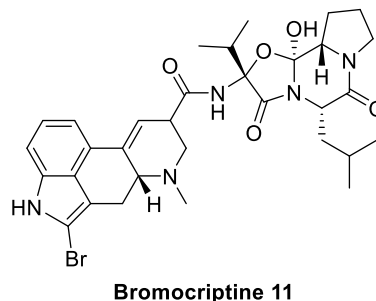


Figure 19: Structure de la Bromocriptine.

#### i. Les glitazones

Les glitazones, ou thiazolidinediones, comme la Pioglitazone **12**, ou la Rosiglitazone **13** (Figure 20) sont une famille de molécules mise sur le marché dans les années 1990. Elles agissent par interaction avec les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydases (PPAR- $\gamma$ ). Une fois activées, les PPAR- $\gamma$  forment un complexe avec les récepteurs X aux rétinoïdes (RXR) qui peuvent se lier à l'ADN et réguler ainsi l'expression de certains gènes impliqués dans la régulation de l'insulinorésistance, la différenciation des cellules adipeuses et le métabolisme des acides gras.<sup>41</sup>

<sup>38</sup> Staels, B.; Fonseca, V. A. *Diabetes Care* **2009**, 32 (suppl\_2), S237–S245.

<sup>39</sup> Pijl, H.; Ohashi, S.; Matsuda, M.; Miyazaki, Y.; Mahankali, A.; Kumar, V.; Pipek, R.; Iozzo, P.; Lancaster, J. L.; Cincotta, A. H.; DeFronzo, R. A. *Diabetes Care* **2000**, 23 (8), 1154–1161.

<sup>40</sup> Garber, A. J.; Blonde, L.; Bloomgarden, Z. T.; Handelsman, Y.; Dagogo-Jack, S. *Endocrine Practice* **2013**, 19 (1), 100–106.

<sup>41</sup> Tontonoz, P.; Spiegelman, B. M. *Annu. Rev. Biochem.* **2008**, 77 (1), 289–312.

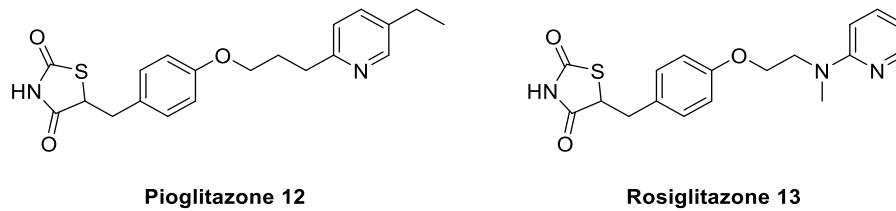


Figure 20: Structure de la Pioglitazone et la Rosiglitazone.

En raison des effets indésirables majeurs (œdème, augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque) associés à l'utilisation de ces molécules, les glitazones ne sont désormais plus utilisées.

### C. Les agents favorisant l'excrétion du glucose

Une dernière classe médicamenteuse mise sur le marché pour le traitement du diabète de type 2 est celle des inhibiteurs du co-transporteur de glucose sodium dépendant de type 2, ou SGLT-2.<sup>42</sup>

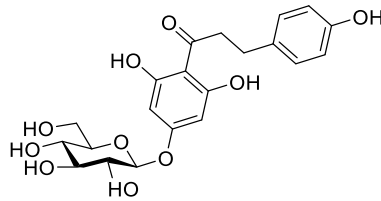
Ces molécules occupent aujourd'hui une place de choix dans la stratégie thérapeutique. Elles sont l'une des classes les plus associées à la metformine en bithérapie, en particulier en raison de leur habilité à réduire la pression systolique, et donc diminuer considérablement les risques cardio-vasculaires.<sup>43</sup> Il a aussi été noté une amélioration des fonctions rénales.<sup>44</sup> En revanche, l'élimination du glucose par les urines (glycosurie), intrinsèque au mécanisme d'action des gliflozines, peut être à l'origine d'infections urinaires et de nécroses.

Leur mécanisme d'action, sans lien avec l'insuline, est unique parmi les classes médicamenteuses sur le marché, ce qui explique l'intérêt porté à cette famille. Le mécanisme d'inhibition de réabsorption du glucose est connu grâce une molécule, la phloridzine **14** qui est à ce titre la première gliflozine (Figure 21).

<sup>42</sup> Idris, I.; Donnelly, R. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **2009**, 11 (2), 79–88.

<sup>43</sup> Zelniker, T. A.; Braunwald, E. *Journal of the American College of Cardiology* **2018**, 72 (15), 1845–1855.

<sup>44</sup> Arakawa, K.; Ishihara, T.; Oku, A.; Nawano, M.; Ueta, K.; Kitamura, K.; Matsumoto, M.; Saito, A. *British Journal of Pharmacology* **2001**, 132 (2), 578–586.



**Phloridzine 14**

Figure 21: Structure de la Phloridzine.

Cette molécule est un glycoside phénolique, isolée de l'écorce du pommier en 1835.<sup>45</sup> Ce n'est en revanche qu'à partir du milieu du XX<sup>e</sup> siècle<sup>46</sup> que sa capacité à bloquer le transport du glucose a été démontrée. Dans les années 1990, les connaissances concernant le transporteur SGLT-2 ont abouti à un regain d'intérêt pour la Phloridzine et conduit à la naissance de la classe thérapeutique des gliflozines.

La régulation de la glycémie est donc un processus complexe, où interviennent de nombreux acteurs, que ce soient des transporteurs, des enzymes, des hormones, ou même des organes entiers. Cette complexité a permis le développement de diverses classes médicamenteuses qui ciblent ces différents processus métaboliques pour permettre la diminution de la glycémie (Figure 22).

---

<sup>45</sup> Ehrenkranz, J. R. L.; Lewis, N. G.; Ronald Kahn, C.; Roth, J. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2005**, 21 (1), 31–38.

<sup>46</sup> Alvarado, F.; Crane, R. K. *Biochimica et Biophysica Acta* **1962**, 56, 170–172.

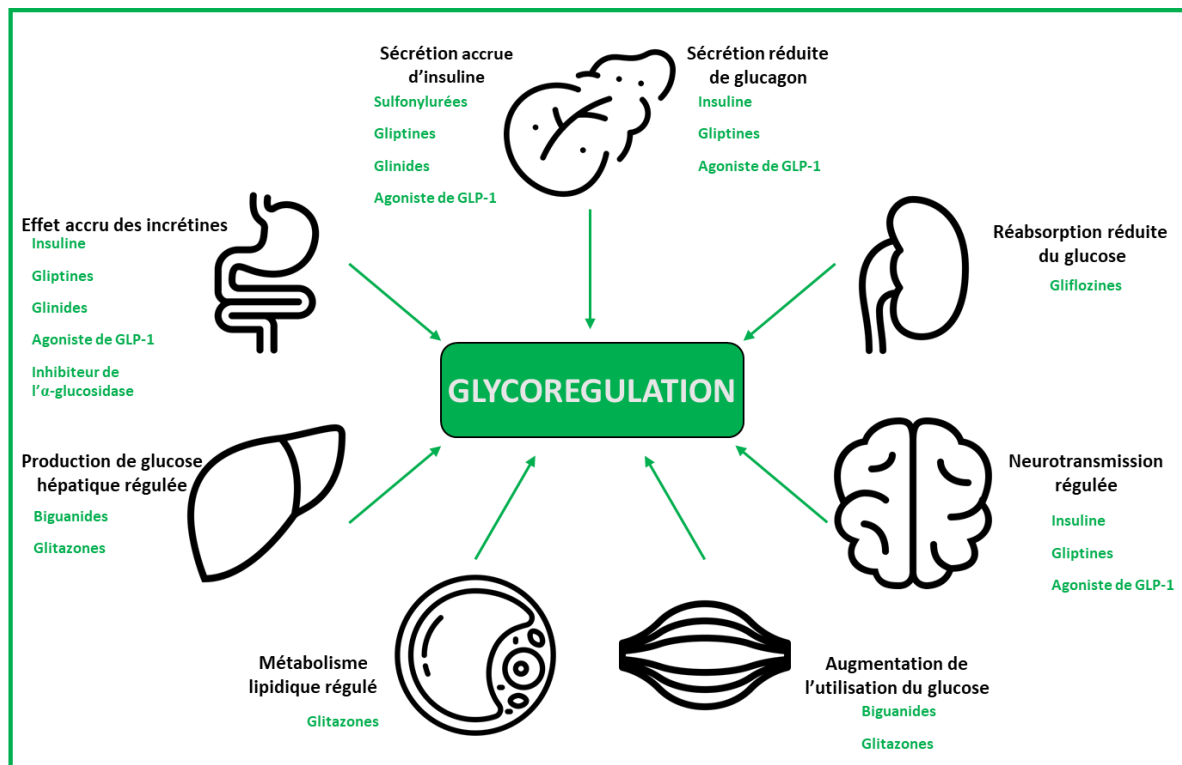


Figure 22: Classes thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2.

La synthèse d'inhibiteurs potentiels de SGLT-2 de structure inédite étant au cœur de ces travaux de thèse, nous allons exposer plus en détail cette famille de molécules et leurs cibles.

## II. Inhibition de la réabsorption rénale du glucose pour le traitement du diabète de type 2

### 1. Les co-transporteurs de glucose sodium dépendants

#### A. La famille des transporteurs SGLT

Malgré le rôle énergétique fondamental du glucose pour l'organisme, les membranes lipidiques des cellules sont imperméables à cette molécule qui nécessite donc un transport, qu'il soit actif ou passif, pour les traverser. On désigne par transport actif tout transport de molécule contre son gradient de concentration et qui nécessite un apport énergétique.

Dans l'organisme humain, il existe une dizaine de protéines de la famille des transporteurs SGLT. Ces protéines sont encodées par les gènes d'une famille de transporteurs de solutés, la famille SLC5A.<sup>47</sup> Ce sont des transporteurs actifs secondaires, permettant de transporter le glucose, mais également le myo-inositol, la choline ou d'autres hexoses, comme le représente la Figure 23.

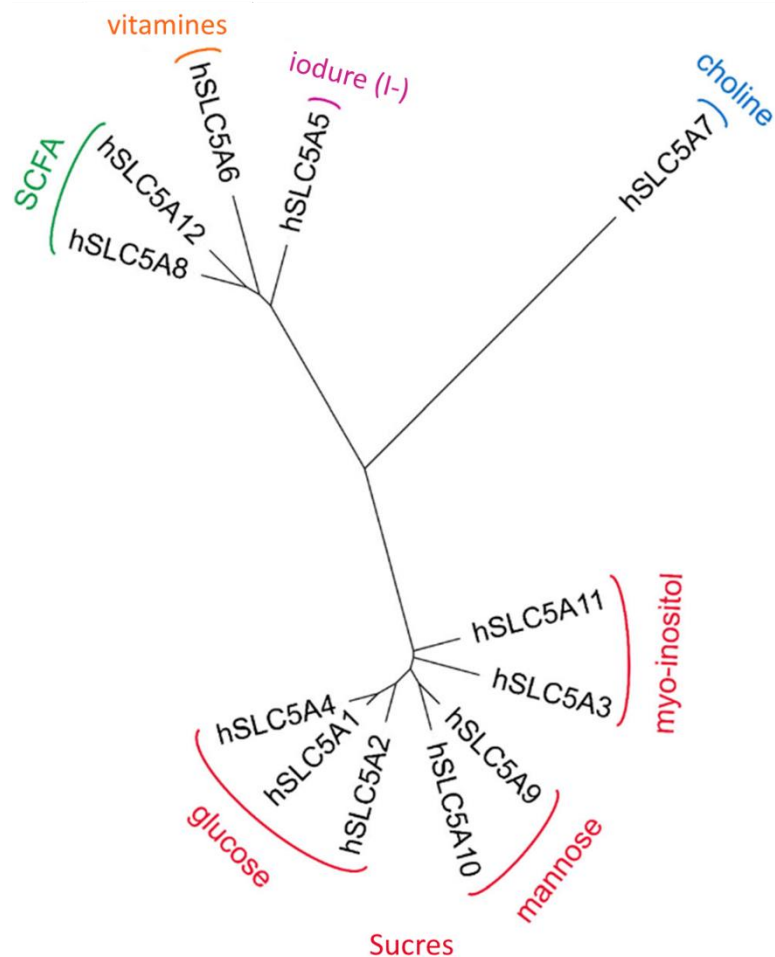


Figure 23: La famille SLC5A (SCFA : short chain fatty acids).<sup>47</sup>

Les deux principaux représentants de SGLT sont SGLT-1 et SGLT-2, codés respectivement par les gènes hSLC5A1 et hSLC5A2, qui transportent tous les deux le glucose depuis le tubule proximal du rein. Alors que SGLT-1 est également capable de transporter le galactose, SGLT-2 est lui hautement spécifique du transport du glucose et ne permet pas le transport efficace

<sup>47</sup> Gyimesi, G.; Pujol-Giménez, J.; Kanai, Y.; Hediger, M. A. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* **2020**, 472 (9), 1177–1206.

d'autres sucres tel que le galactose, le mannose ou le fructose. D'autre part, on note que leur mécanisme d'action, leur emplacement et leur affinité pour le glucose diffère.

Ainsi, SGLT-1 est présent dans le segment S3 du tubule des reins (Figure 24), est caractérisé par une forte affinité ( $K_m = 0,4mM$ ) et une faible capacité pour le glucose et utilise deux ions  $Na^+$  pour transporter une molécule de glucose. On retrouve aussi le transporteur SGLT-1 au niveau des entérocytes de l'intestin grêle.

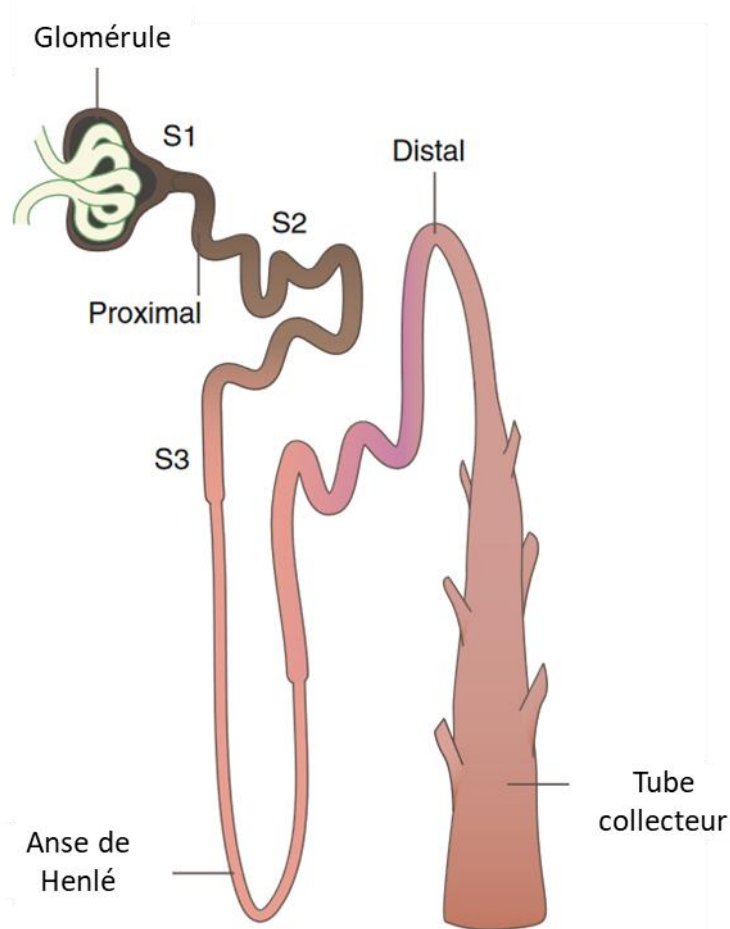


Figure 24: Structure d'un néphron.<sup>48</sup>

En contraste, SGLT-2 est présent dans les segments S1 et S2 du néphron (Figure 24), possède une faible affinité ( $K_m = 2mM$ ) mais une capacité de transport élevée et n'utilise qu'un ion  $Na^+$  pour transporter une molécule de glucose. Pour ces raisons, on considère que SGLT-2 est responsable de 90% du glucose réabsorbé par les reins. De manière intéressante, il a été

<sup>48</sup> Ghezzi, C.; Loo, D. D. F.; Wright, E. M. *Diabetologia* **2018**, *61* (10), 2087–2097.



mis en évidence que la protéine SGLT-2 est davantage exprimée chez les individus atteints de diabète de type 2,<sup>49</sup> ce qui contribue à une réabsorption encore plus importante de glucose, et au maintien de l'hyperglycémie. Le Tableau 1 résume les différences caractéristiques des deux transporteurs.

	<b>SGLT-1</b>	<b>SGLT-2</b>
<b>Situation</b>	Intestin grêle, reins et cœur	Reins
<b>Localisation dans le rein</b>	Tubule proximal tardif	Tubule proximal précoce
<b>Affinité pour le glucose</b>	Forte	Faible
<b>Capacité</b>	Faible	Forte
<b>Réabsorption du glucose</b>	10%	90%

Tableau 1: Comparaison de SGLT-1 et SGLT-2.

Il existe d'autres protéines capables de transporter du glucose, notamment la famille des transporteurs passifs GLUT. Ces deux familles sont toutes deux impliquées dans le phénomène de réabsorption rénale du glucose.

## B. La réabsorption rénale du glucose

Les reins jouent un rôle significatif dans l'homéostasie du glucose. Tout d'abord, les reins sont, à l'instar du foie, le siège de la biosynthèse de glucose par la néoglucogenèse. 20 à 25% du glucose produit par l'organisme provient ainsi de la néoglucogenèse au niveau du rein,<sup>50</sup> et celle-ci est plus importante chez les sujets diabétiques.<sup>51</sup>

Surtout, le rein assure, grâce aux protéines SGLT, la réabsorption du glucose vers la circulation sanguine. Dans le néphron, le glucose est filtré au niveau du glomérule rénal, où il est réabsorbé par les cellules épithéliales au pôle apical de la membrane par le transporteur SGLT-2, en compagnie d'un ion sodium. Le transporteur réalise alors un changement de conformation, permettant de libérer le glucose dans le cytosol. Il est ensuite envoyé dans le sang par diffusion passive par le transporteur GLUT2 au niveau de la face basolatérale. Une

<sup>49</sup> Rahmoune, H.; Thompson, P. W.; Ward, J. M.; Smith, C. D.; Hong, G.; Brown, J. *Diabetes* **2005**, *54* (12), 3427–3434.

<sup>50</sup> Gerich, J. E.; Meyer, C.; Woerle, H. J.; Stumvoll, M. *DIABETES CARE* **2001**, *24* (2).

<sup>51</sup> Gerich, J. E. *Diabetic Medicine* **2010**, *27* (2), 136–142.

pompe Na/K ATP-dépendante, également située au niveau de la membrane basale, permet d'extruder le cation Na<sup>+</sup>, et de maintenir ainsi le gradient électrochimique nécessaire au transport actif du glucose par SGLT-2 (Schéma 1).<sup>52</sup>

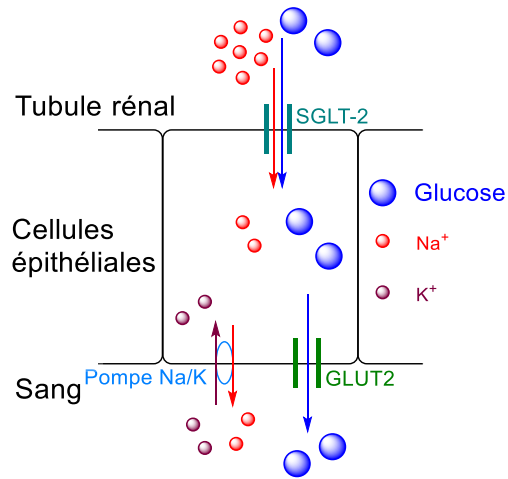


Schéma 1: Mécanisme de réabsorption du glucose au niveau rénal.

Chez un individu sain, les 180 litres de plasma filtrés par le rein quotidiennement permet de réabsorber 180 grammes de glucose par jour. Pour un sujet hyperglycémique, le gène codant pour la protéine SGLT-2<sup>49</sup> est surexprimée, ce qui laisse penser que la quantité de glucose réabsorbée peut être encore supérieure.<sup>53</sup> L'inhibition de ce processus constitue donc une approche prometteuse en vue de réguler la glycémie. L'utilisation d'un ARN antisens pour bloquer l'expression de SGLT-2 est à l'étude.<sup>54</sup> Toutefois, l'utilisation des gliflozines, qui agissent directement sur le transporteur, est une solution plus concrète qui est déjà activement utilisée dans le traitement du diabète de type 2.

## 2. Diversité structurale des inhibiteurs de SGLT-2 et relation structure-activité

Les gliflozines sont une famille de molécules utilisées depuis 2013 pour le traitement du diabète de type 2. Leur efficacité pour réduire la glycémie, couplée à la réduction drastique

<sup>52</sup> Tahrani, A. A.; Barnett, A. H.; Bailey, C. J. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **2013**, 1 (2), 140–151.

<sup>53</sup> Farber, S. J.; Berger, E. Y.; Earle, D. P. *J Clin Invest* **1951**, 30 (2), 125–129.

<sup>54</sup> van Meer, L.; van Dongen, M.; Moerland, M.; de Kam, M.; Cohen, A.; Burggraaf, J. *Pharmacology Research & Perspectives* **2017**, 5 (1), e00292.

du risque de complications cardiovasculaires, leurs confèrent une place de choix dans la lutte contre le diabète.

D'un point de vue structural, les gliflozines se caractérisent par la présence d'un glucose, dont la position anomère est substituée par un groupement aryle en position équatoriale. Ce noyau aryle est lui-même généralement substituée par un groupement (hétéro)aryle.

### A. Les *O*-Glycosides

Nous avons déjà discuté précédemment du rôle pionnier de la Phloridzine **14** dans la découverte et l'élucidation du mécanisme de réabsorption du glucose. Cependant, celle-ci est un inhibiteur non spécifique des transporteurs SGLT-1 et SGLT-2 et a rapidement été écartée, en raison de sa faible biodisponibilité due à sa dégradation par les  $\beta$ -glucosidases intestinales. En outre, le métabolite issu de cette dégradation, la Phlorétine **15** (Figure 25) inhibe les transporteurs GLUT1 responsable de l'absorption du glucose dans de nombreux tissus.<sup>55</sup>

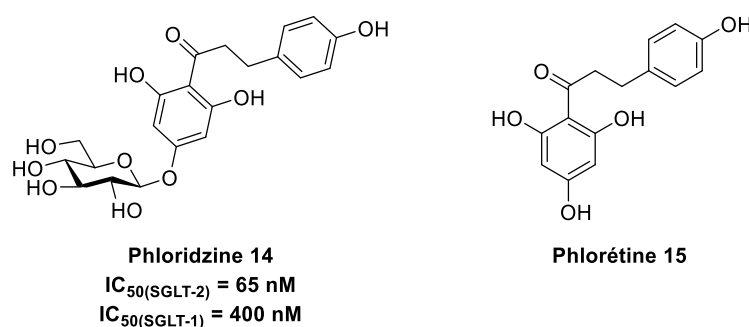


Figure 25: Structure de la Phloridzine et de son métabolite, la Phlorétine.

Par la suite, des inhibiteurs sélectifs de SGLT-2 ont vu le jour, à commencer par la Sergliflozine **16** et la Rémogliflozine **17** (Figure 26). Cependant, en raison de leur vulnérabilité aux  $\beta$ -glucosidases, ils n'ont pas connu de développement en thérapeutique.<sup>56</sup>

<sup>55</sup> Kshirsagar, R. P.; Kulkarni, A. A.; Chouthi, R. S.; Pathan, S. K.; Une, H. D.; Reddy, G. B.; Diwan, P. V.; Ansari, S. A.; Sangshetti, J. N. *RSC Adv.* **2020**, *10* (3), 1733–1756.

<sup>56</sup> Chao, E. C.; Henry, R. R. *Nat Rev Drug Discov* **2010**, *9* (7), 551–559.

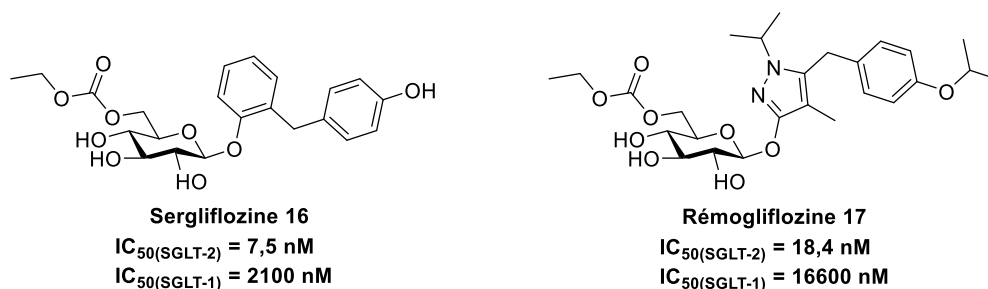


Figure 26: Structure de la sertgliflozine et de la remogliflozine.

## B. Les *N*-glycosides

Afin de s'affranchir de la vulnérabilité à l'hydrolyse enzymatique, la liaison *O*-glycosidique a ensuite été éliminée des structures ciblées. Ainsi, en 2011, l'équipe de Bai *et al.* a développé la synthèse de dérivés *N*-glycosides dont le carbone anomère est lié à un groupement triazole.<sup>57</sup> Cette fonction, qui est un bioisostère du lien amide,<sup>58,59</sup> est très représentée en chimie médicinale pour sa grande stabilité. Les molécules synthétisées **18** et **19** ont cependant montré un effet moyen pour l'inhibition de SGLT-2 (Figure 27).

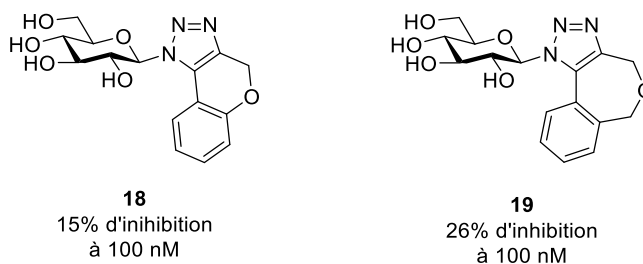


Figure 27: Structure de *N*-glycosides avec un motif triazole.

D'autre part, Chu *et al.* ont travaillé sur des *N*-indolylglucosides<sup>60</sup> substitués au niveau de l'hydroxyle en position 6. Les molécules **20** et **21** (Figure 28) permettent une inhibition intéressante et une bonne sélectivité vis-à-vis de SGLT-1. En revanche, les tests *in vivo* ont montré des propriétés pharmacocinétiques décevantes.

<sup>57</sup> Bai, S.-T.; Xiong, D.-C.; Niu, Y.; Wu, Y.-F.; Ye, X.-S. *Tetrahedron* **2015**, *71* (30), 4909–4919.

<sup>58</sup> Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. *Drug Discovery Today* **2017**, *22* (10), 1572–1581.

<sup>59</sup> Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Medicinal Research Reviews* **2008**, *28* (2), 278–308.

<sup>60</sup> Chu, K.-F.; Yao, C.-H.; Song, J.-S.; Chen, C.-T.; Yeh, T.-K.; Hsieh, T.-C.; Huang, C.-Y.; Wang, M.-H.; Wu, S.-H.; Chang, W.-E.; Chao, Y.-S.; Lee, J.-C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2016**, *24* (10), 2242–2250.

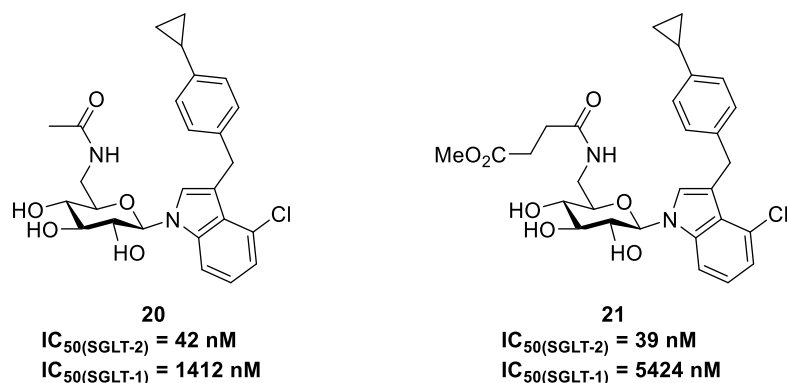


Figure 28: Structure de *N*-glycosides inhibiteurs de SGLT-2.

## C. Les C-Glycosides

### a. Les C-glycosides à conformation non restreinte

Une autre approche qui a montré beaucoup plus d'efficacité consiste à remplacer le lien *O*-glycosidique par un lien *C*-glycosidique, plus stable métaboliquement. En 2008, l'équipe de Meng *et al.* détaille la synthèse de la Dapagliflozine **22** (Figure 29), qui est la première gliflozine portant un lien *C*-aryl en position équatoriale.<sup>61</sup> Par la suite, Nomura *et al.* développe la Canagliflozine **23** (Figure 29)<sup>62</sup>, qui devient en 2013 le premier inhibiteur de SGLT-2 mis sur le marché pour le traitement du diabète de type 2.<sup>63</sup> Depuis, plusieurs autres molécules (Empagliflozine **24**, Luséogliflozine **25** et Ipragliflozine **26**) ont été commercialisées pour le traitement du diabète de type 2, dont les plus récentes sont la Bexagliflozine **27** et la Sotagliflozine **28** (Figure 29), qui ont été mises sur le marché en 2023 aux Etats-Unis, témoignent de l'intérêt grandissant pour cette classe thérapeutique.

<sup>61</sup> Meng, W.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, S. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Han, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (5), 1145–1149.

<sup>62</sup> Nomura, S.; Sakamaki, S.; Hongu, M.; Kawanishi, E.; Koga, Y.; Sakamoto, T.; Yamamoto, Y.; Ueta, K.; Kimata, H.; Nakayama, K.; Tsuda-Tsukimoto, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (17), 6355–6360.

<sup>63</sup> Elkinson, S.; Scott, L. J. *Drugs* **2013**, *73* (9), 979–988.

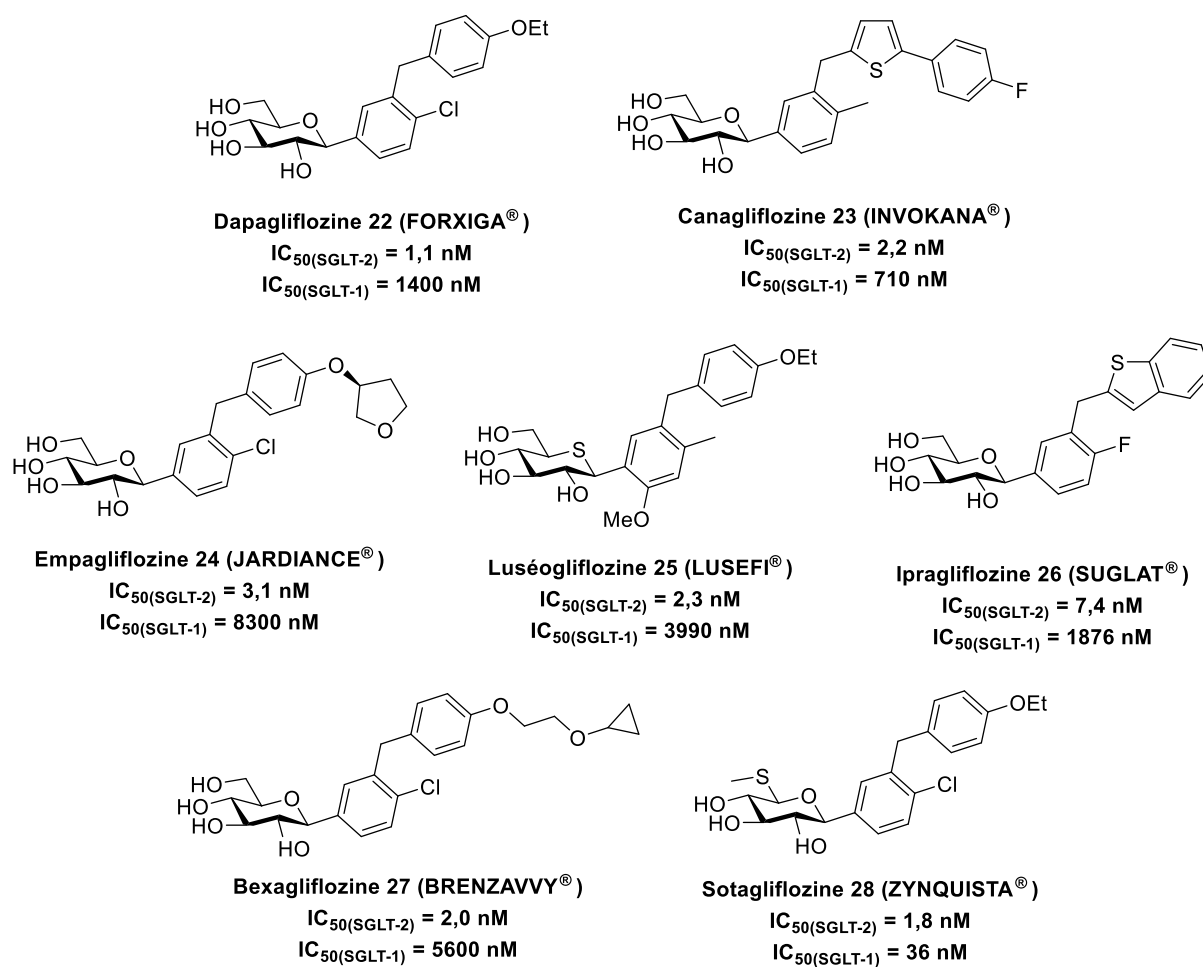


Figure 29: Structure des gliflozines non contraintes commerciales.

En observant les différentes molécules commercialisées, il est ainsi possible de distinguer 3 fragments bien distincts, qui sont le sucre, un aromatique proximal, connecté directement au carbone anomère par une liaison  $\beta$ -C-glycosidique, et un aromatique distal relié au premier aromatique par un lien méthylène (Figure 30). Les molécules de la Figure 29, montrent une large diversité structurale, qui résultent des nombreuses études de relations structure-activité menées pour obtenir les meilleures activités inhibitrices de la protéine SGLT-2.

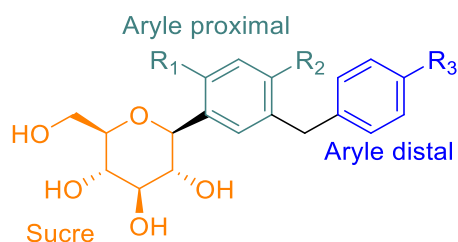


Figure 30: Eléments structuraux remarquables communs aux inhibiteurs de SGLT-2.

## b. Relation structure-activité des C-glycosides

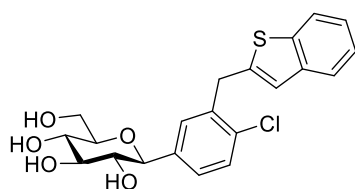
### Relation Structure-Activité concernant l'aromatique distal

En ce qui concerne l'aryle distal, le phényle a pu être remplacé par d'autres noyaux, notamment hétéroaromatiques comme par exemple un benzothiophène **29**, un thiazole **30**, une pyrimidine **31**, ou encore un thiophène **32** (Figure 31).<sup>62,64,65,66</sup> Chacun de ces exemples présente une très bonne activité inhibitrice à l'encontre de SGLT-2, démontrant ainsi qu'il est donc possible de modifier drastiquement la nature de l'aryle distal sans affecter l'activité inhibitrice de la molécule.

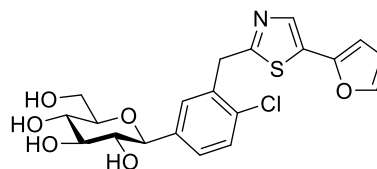
<sup>64</sup> Song, K.-S.; Lee, S. H.; Kim, M. J.; Seo, H. J.; Lee, J.; Lee, S.-H.; Jung, M. E.; Son, E.-J.; Lee, M.; Kim, J.; Lee, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2 (2), 182–187.

<sup>65</sup> Lee, J.; Kim, J. Y.; Choi, J.; Lee, S.-H.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (23), 7046–7049.

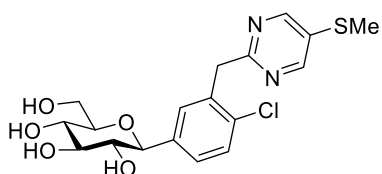
<sup>66</sup> Imamura, M.; Nakanishi, K.; Suzuki, T.; Ikegai, K.; Shiraki, R.; Ogiyama, T.; Murakami, T.; Kurosaki, E.; Noda, A.; Kobayashi, Y.; Yokota, M.; Koide, T.; Kosakai, K.; Ohkura, Y.; Takeuchi, M.; Tomiyama, H.; Ohta, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, 20 (10), 3263–3279.



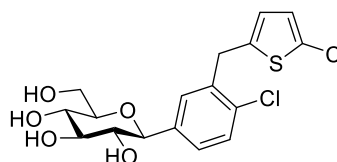
**29**  
 $IC_{50}(SGLT-2) = 3,7 \text{ nM}$



**30**  
 $IC_{50}(SGLT-2) = 0,72 \text{ nM}$



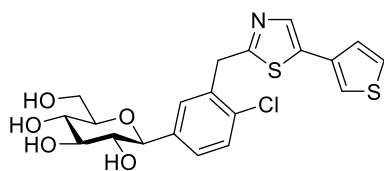
**31**  
 $IC_{50}(SGLT-2) = 10,7 \text{ nM}$



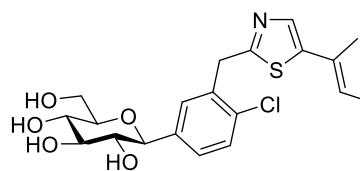
**32**  
 $IC_{50}(SGLT-2) = 2,4 \text{ nM}$

Figure 31: Exemples de modification de la nature de l'aromatique distal.

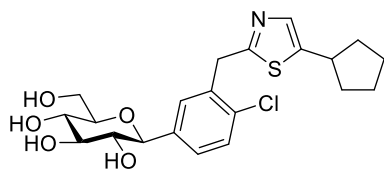
D'autre part, les substituents de ce fragment distal peuvent aussi grandement varier. Dans le cas des thiazoles **33**, **34**, **35** et **36** par exemple,<sup>64</sup> des substituents de nature très variée ont pu être introduits tout en conservant l'activité inhibitrice (Figure 32).



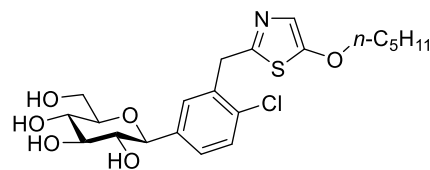
**33**  
 $IC_{50}(SGLT-2) = 0,77 \text{ nM}$



**34**  
 $IC_{50}(SGLT-2) = 4,7 \text{ nM}$



**35**  
 $IC_{50}(SGLT-2) = 9,7 \text{ nM}$



**36**  
 $IC_{50}(SGLT-2) = 8,2 \text{ nM}$

Figure 32: Exemples de variation du substituant sur un thiophène distal.



On peut également citer les travaux de Kakinuma *et al.* qui ont considéré divers substituants sur le phényle distal lors des développements menés sur la Luséogliflozine.<sup>67</sup> On observe que les activités restent encore une fois très bonnes, particulièrement pour les molécules **37** et **38**, même si l'on constate que l'introduction d'un groupement très encombrant comme le *tert*-butyle **39** a tendance à diminuer l'activité (Figure 33).

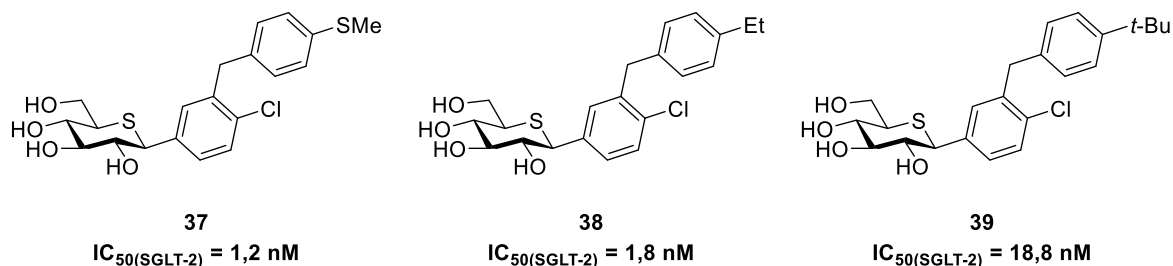


Figure 33: Exemples de variation du substituant sur un phényl distal.

L'étude des relations structure-activité sur le fragment distal montre donc qu'il peut être largement modifié sans influence majeure sur l'activité de la molécule.

#### Relation Structure-Activité de l'aromatique proximal

Comme pour l'aromatique distale, la modification de l'aromatique proximal a fait l'objet de nombreuses études. L'utilisation d'autres noyaux aromatiques à la place du phényle a été envisagé. Ainsi, les noyaux pyridazine,<sup>68</sup> thiazole,<sup>68</sup> triazole,<sup>69</sup> pyrazine,<sup>66</sup> pyridine,<sup>66</sup> pyrrole,<sup>66</sup> indole,<sup>70</sup> indolizine,<sup>71</sup> benzisothiazole<sup>71</sup> et thiophène<sup>72</sup> ont été évalués. Quelques exemples sont représentés dans la Figure 34 et montrent que le benzisothiazole **43** et le thiophène **45**

<sup>67</sup> Kakinuma, H.; Oi, T.; Hashimoto-Tsuchiya, Y.; Arai, M.; Kawakita, Y.; Fukasawa, Y.; Iida, I.; Hagima, N.; Takeuchi, H.; Chino, Y.; Asami, J.; Okumura-Kitajima, L.; Ito, F.; Yamamoto, D.; Miyata, N.; Takahashi, T.; Uchida, S.; Yamamoto, K. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (8), 3247–3261.

<sup>68</sup> Kang, S. Y.; Song, K.-S.; Lee, J.; Lee, S.-H.; Lee, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (16), 6069–6079.

<sup>69</sup> Li, L.-T.; Zhou, L.-F.; Li, Y.-J.; Huang, J.; Liu, R.-H.; Wang, B.; Wang, P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22* (1), 642–644.

<sup>70</sup> Yao, C.-H.; Song, J.-S.; Chen, C.-T.; Yeh, T.-K.; Hsieh, T.-C.; Wu, S.-H.; Huang, C.-Y.; Huang, Y.-L.; Wang, M.-H.; Liu, Y.-W.; Tsai, C.-H.; Kumar, C. R.; Lee, J.-C. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 32–38.

<sup>71</sup> Zhou, H.; Danger, D. P.; Dock, S. T.; Hawley, L.; Roller, S. G.; Smith, C. D.; Handlon, A. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1* (1), 19–23.

<sup>72</sup> Sakamaki, S.; Kawanishi, E.; Koga, Y.; Yamamoto, Y.; Kuriyama, C.; Matsushita, Y.; Ueta, K.; Nomura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61* (10), 1037–1043.

conservent des activités intéressantes, à l'inverse de la pyrazine **41**, de la pyridine **42** et du pyrrole **44** qui montrent tous une activité inférieure au phényle **40**.

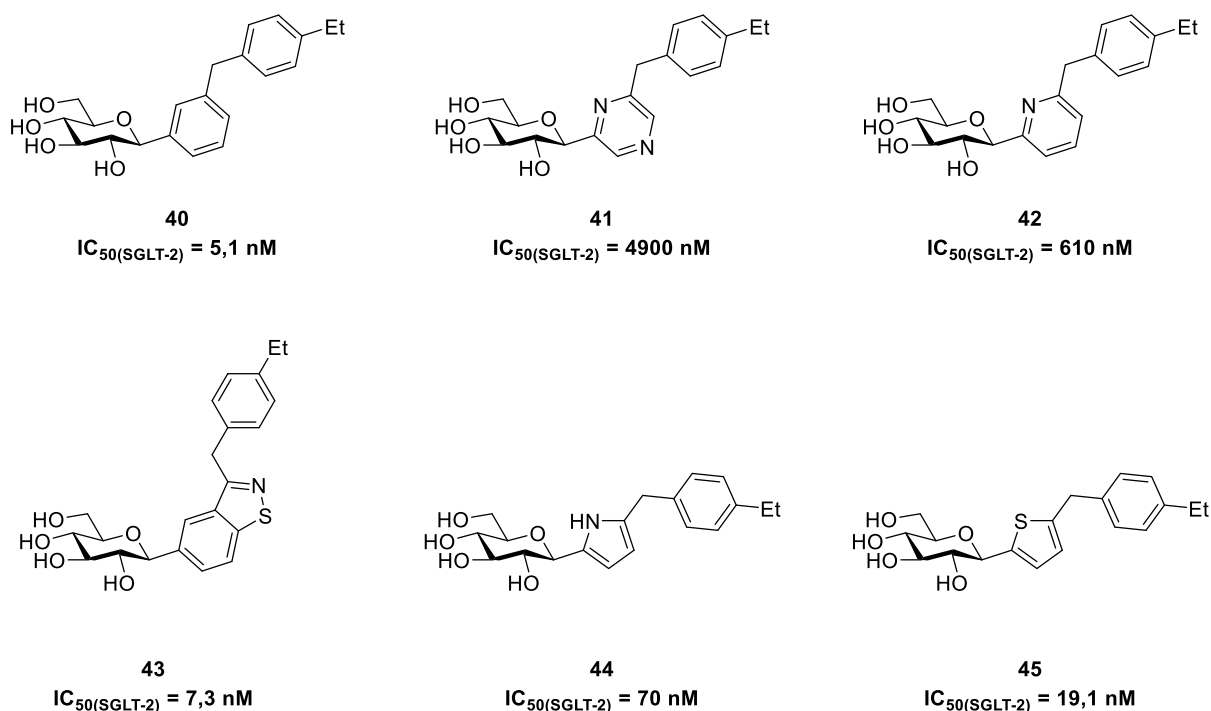


Figure 34: Exemples de variation de la nature de l'aromatique proximal.

D'autre part, l'importance de la substitution des positions *ortho* et *para* du phényle ont été particulièrement étudiées. Tout d'abord, des modifications sur la position en *para* du glucose ont été réalisées dans divers travaux. Par exemple, les travaux de Kakinuma *et al.*<sup>67</sup> ou de Song *et al.*<sup>64</sup> concernant la modification de cette position sont représentés dans la Figure 35. Ceux-ci montrent l'importance de la présence sur cette position d'un atome de chlore, ou d'un méthyle afin d'optimiser l'activité inhibitrice sur le SGLT-2.

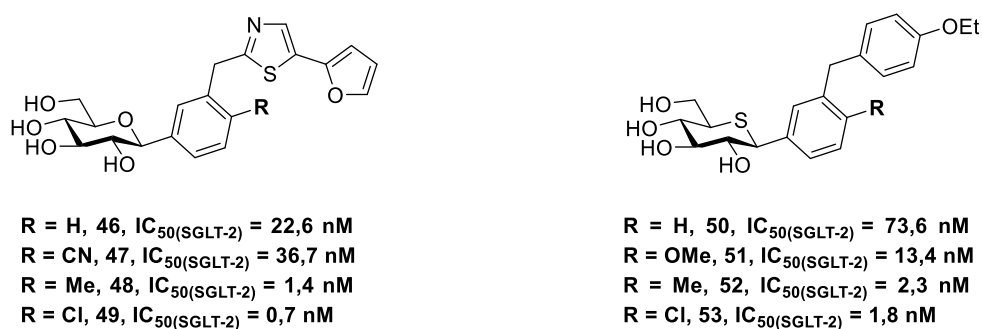


Figure 35: Exemples de variations de la position en *para* du glucose.

Une autre position également étudiée est celle située en *ortho* du carbone aromatique portant glucose. On trouve moins d'études de cette position, cependant les travaux de Imamura *et al.*<sup>66</sup> montrent que l'introduction sur cette position de groupements polaires comme un hydroxyle **55** ou un éther **56** améliore l'activité inhibitrice, alors que des substituants comme les halogènes **57** et **58** diminuent l'activité inhibitrice (Figure 36). Les travaux de Kakinuma *et al.* abondent dans ce sens puisque l'on observe une amélioration de l'activité par l'ajout de l'hydroxyle **60** ou de l'éther **61** (Figure 36).

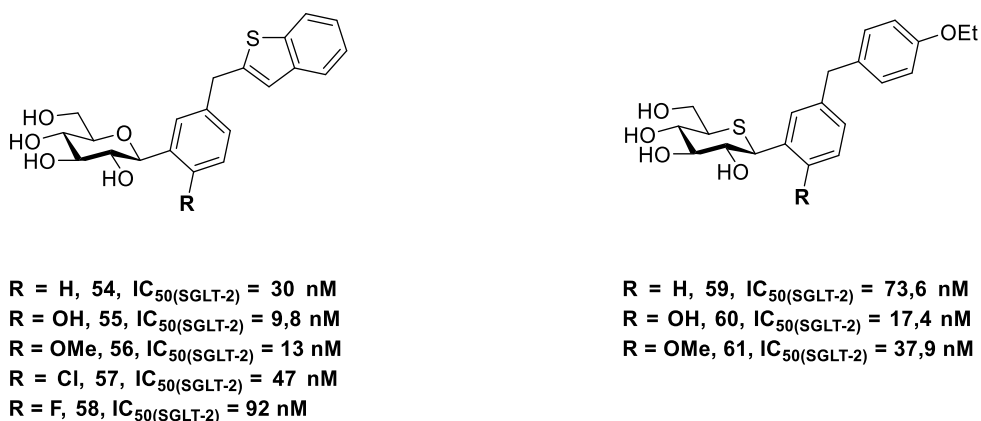


Figure 36: Exemples de variation de la position en *ortho* du glucose.

Si les études de relation structure-activité du fragment distal semblent montrer une grande liberté dans la diversification de ce fragment, les études concernant l'aromatique proximal montrent au contraire que la nature de celui-ci joue un rôle prépondérant dans l'activité inhibitrice de la molécule. Ainsi, le noyau phényle permet d'obtenir les meilleurs activités. D'autre part, les substituants introduits sur ce fragment sont également particulièrement importants. D'un côté, la substitution de la position en *ortho* du glucose par des groupements polaires augmente l'activité. Finalement, la présence d'un groupe hydrophobe en *para* du glucose, et plus particulièrement un chlore semble jouer un rôle particulièrement important pour la bonne activité de la molécule. On constate à ce sujet que les gliflozines commerciales présentées précédemment possèdent toutes cette substitution sur leurs structures, et que pour quatre d'entre elles, il s'agit d'un chlore.

## Relation Structure-Activité du sucre

En ce qui concerne le motif glucidique, très peu de modifications ont été envisagées au niveau des alcools primaires. Comme indiqué précédemment, seul le glucose est transporté efficacement par SGLT-2. Les modifications de la structure du fragment sucre ont donc été limitées afin de conserver une bonne activité. Hummel *et al.* ont ainsi comparé la Dapagliflozine **22** avec son analogue galactose **62** (Figure 37).<sup>73</sup> A concentration égale, ils ont ainsi constaté une baisse de l'inhibition du transport de l' $\alpha$ -méthylglucose (90% contre seulement 30%).

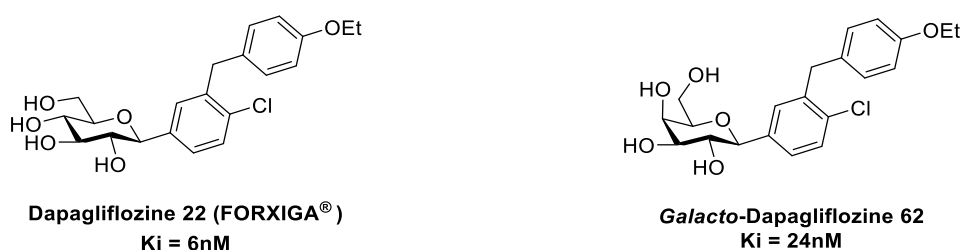
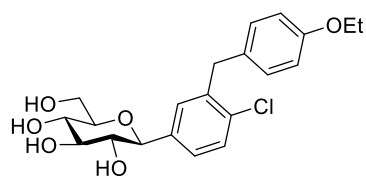


Figure 37: Effet de la configuration de la position 4 du sucre.

En revanche, plusieurs modifications ont été proposées pour l'alcool primaire en position 6 du sucre. L'exemple le plus parlant est la Sotagliflozine **28**, molécule commercialisée pour le traitement du diabète de type 2, analogue de la Dapagliflozine **22** possédant un thioéther en position 6 (Figure 38). Cette molécule conserve une excellente activité, mais perd en revanche en sélectivité par rapport au transporteur SGLT-1.

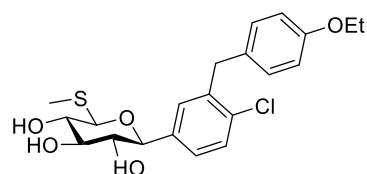
<sup>73</sup> Hummel, C. S.; Lu, C.; Liu, J.; Ghezzi, C.; Hirayama, B. A.; Loo, D. D. F.; Kepe, V.; Barrio, J. R.; Wright, E. M. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2012**, 302 (2), C373–C382.



**Dapagliflozine 22 (FORXIGA®)**

$IC_{50}(SGLT-2) = 1,1 \text{ nM}$

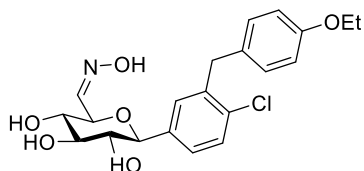
$IC_{50}(SGLT-1) = 1400 \text{ nM}$



**Sotagliflozine 28 (ZYNQUISTA®)**

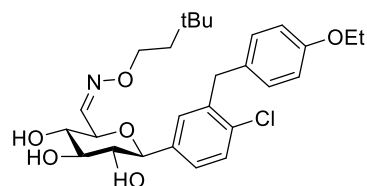
$IC_{50}(SGLT-2) = 1,8 \text{ nM}$

$IC_{50}(SGLT-1) = 36 \text{ nM}$



**63**

$IC_{50}(SGLT-2) = 46 \text{ nM}$



**64**

$IC_{50}(SGLT-2) = 8541 \text{ nM}$

Figure 38: Substitution de l'alcool primaire du sucre.

Un autre exemple de diversification a été proposée par Yuan *et al.* qui ont synthétisé une série de gliflozines analogues de la dapagliflozine où la fonction hydroxyle en C<sub>6</sub> est remplacée par une oxime (Figure 38).<sup>74</sup> On constate une activité inhibitrice variable, restant très correcte pour l'oxime **63** mais qui s'effondre pour l'oxime O-alkylée **64**, montrant que les modifications de cette position doivent se limiter à des groupements peu encombrants.

Dans un registre différent, l'influence de la taille du cycle du sucre a également été étudiée. Les travaux de Liu *et al.* ont notamment montré l'importance du cycle pyranose en synthétisant une série de furanoses comme les molécules **65** et **66** dont l'activité est massivement réduite (Figure 39).

<sup>74</sup> Yuan, M.-C.; Yeh, T.-K.; Chen, C.-T.; Song, J.-S.; Huang, Y.-C.; Hsieh, T.-C.; Huang, C.-Y.; Huang, Y.-L.; Wang, M.-H.; Wu, S.-H.; Yao, C.-H.; Chao, Y.-S.; Lee, J.-C. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *143*, 611–620.

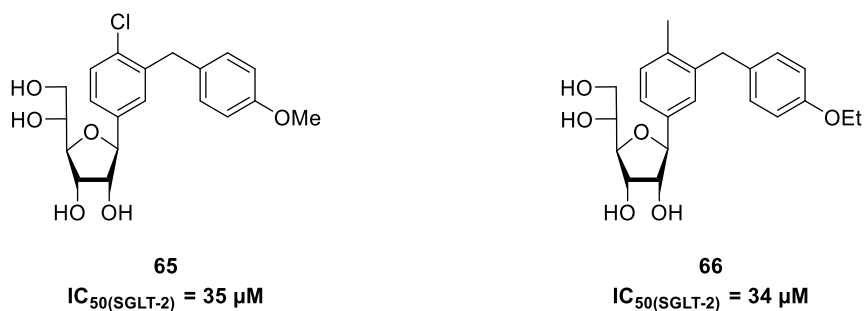


Figure 39: Exemples de gliflozines possédant un motif furanose.

Par ailleurs, lors du développement de la Luséogliflozine **25**, Kakinuma *et al.* ont développé de nombreux analogues possédant un atome de soufre à la place de l'oxygène endocyclique.<sup>67</sup> En particulier, le composé **67**, analogue soufré de la Dapagliflozine **22** (Figure 40), montre que cette modification ne conduit pas à une perte d'activité ou de sélectivité majeures, suggérant que la substitution de l'oxygène par un soufre ne change pas les interactions possibles pour le pyranose. Il a par ailleurs été montré que ces analogues soufrés de sucres offrent une résistance accrue à l'activité métabolique de certaines enzymes.<sup>75,76</sup>

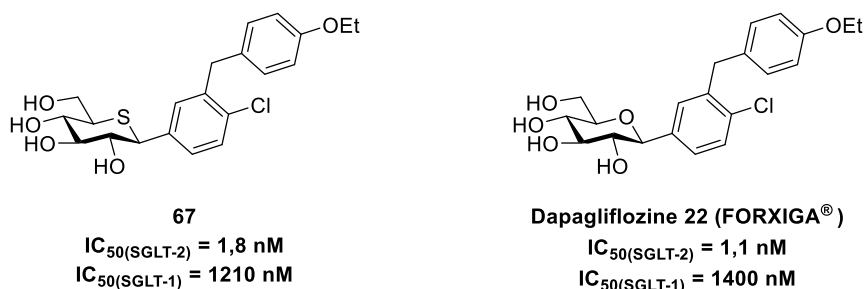


Figure 40: Analogue soufré de la dapagliflozine.

A l'instar du noyau aromatique proximal, le sucre nécessite des éléments importants garantissant une bonne activité inhibitrice de la molécule. Le squelette pyranose, de série glucose semble important. A l'inverse, des substitutions de l'alcool primaire ont montré qu'un certain degré de liberté était possible sur cette position sans affecter l'inhibition du SGLT-2.

<sup>75</sup> Yuasa, H.; Hindsgaul, O.; Palcic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (14), 5891–5892.

<sup>76</sup> Paz, A.; Claxton, D. P.; Kumar, J. P.; Kazmier, K.; Bisignano, P.; Sharma, S.; Nolte, S. A.; Liwag, T. M.; Nayak, V.; Wright, E. M.; Grabe, M.; Mchaourab, H. S.; Abramson, J. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2018**, *115* (12), E2742–E2751.

Au-delà de ces très nombreuses molécules linéaires dans lesquelles le glucose est simplement relié à un fragment aromatique par une liaison C-glycosidique de configuration  $\beta$ , il existe un nombre très restreint de molécules dans lesquelles on retrouve un lien additionnel qui permet d'introduire un cycle supplémentaire et de réduire ainsi la liberté conformationnelle du composé. Ainsi, des liaisons supplémentaires sur le sucre ont permis d'accéder à des composés 1,6-anhydro (Figure 41, en vert) ou à des molécules spiraniques au niveau de la position 5 (Figure 41, en bleu). Par ailleurs, la formation d'une liaison entre le sucre et l'aromatique proximal a été envisagée depuis le carbone anomère (Figure 41, en orange), l'alcool en position 2 (Figure 41, en bordeaux) ou l'alcool en position 6 (Figure 41, en rose), contraignant davantage la partie aglycone de la molécule.

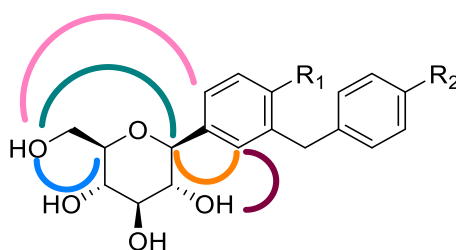


Figure 41: C-glycosides à géométrie contrainte.

### c. Les C-glycosides à conformation restreinte

#### Restriction de la conformation du sucre

Mascitti *et al.* ont élaboré la synthèse de l'Ertugliflozine **68** (Figure 42), qui a la particularité de proposer un motif dioxabicyclique<sup>77</sup> pontant les carbones 1 et 5 du pyranose. Le blocage de la conformation du sucre en chaise  ${}^4C_1$  a ainsi conduit à une excellente inhibition de SGLT-2 tout en conservant une excellente sélectivité vis-à-vis de SGLT-1. Par ailleurs, cette étude a également été de nouveau l'occasion d'évaluer l'influence de la configuration de la position 2. En effet, les gliflozines en série *manno*- se sont avérées 20 à 100 fois moins actives que les composés de configuration glucose. Malgré l'impossibilité du SGLT-2 à transporter le mannose, les composés **70** et **71** conservent tout de même une activité inhibitrice qui est loin

<sup>77</sup> Mascitti, V.; Préville, C. *Org. Lett.* **2010**, *12* (13), 2940–2943.

d'être négligeable alors que la mauvaise orientation de l'alcool en position 2 aurait pu être complètement rédhibitoire.

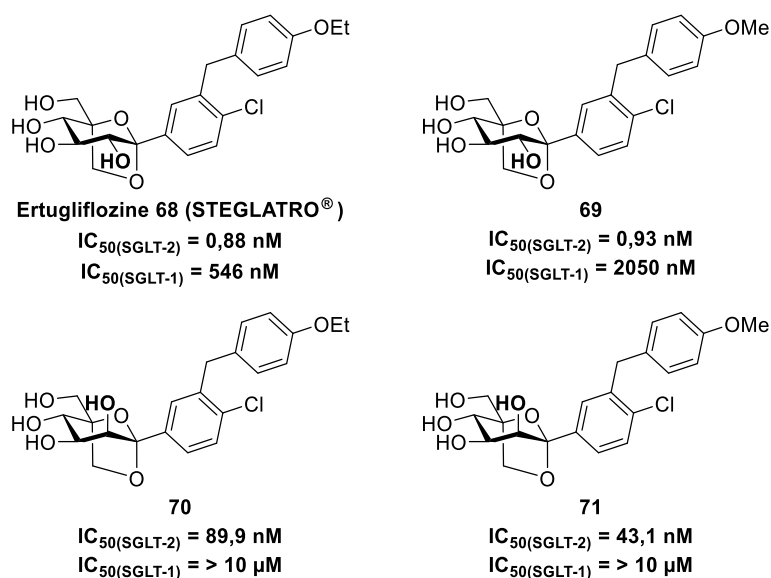


Figure 42: Comparaison entre les séries glucose et mannose.

D'autre part, Mascitti *et al.* ont préparé une deuxième série de molécules où la position 5 porte un motif spirobicyclique.<sup>78</sup> En particulier, l'oxétane **72**, analogue de la Dapagliflozine, présente une activité légèrement inférieure, mais qui reste très correcte (Figure 43).

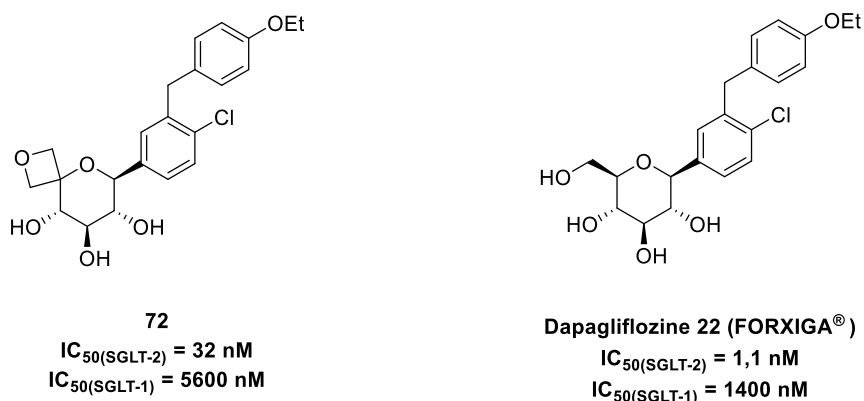


Figure 43: Analogue spirobicyclique de la dapagliflozine.

<sup>78</sup> Mascitti, V.; Robinson, R. P.; Préville, C.; Thuma, B. A.; Carr, C. L.; Reese, M. R.; Maguire, R. J.; Leininger, M. T.; Lowe, A.; Stepan, C. M. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51 (14), 1880–1883.



## Restriction de la conformation de l'aglycone

En plus d'introduire une contrainte conformationnelle au sein du sucre, l'ajout d'un lien supplémentaire au sein des inhibiteurs de SGLT-2 a également été envisagé afin de réduire la liberté conformationnelle entre le sucre et le fragment aromatique proximal. Ce type de structure se retrouve dans la Tofogliflozine **73**,<sup>79</sup> synthétisée par Ohtake *et al.*, qui présente un motif spirocétal [6,5] fusionné au premier aromatique. Il est important de noter que l'absence du chlore n'altère pas l'excellente activité inhibitrice (Figure 44). Au global, l'ajout du cycle furanique confère une excellente activité tout en conservant une sélectivité par rapport à SGLT-1, ainsi que d'excellentes propriétés pharmacocinétiques. Ainsi, la Tofogliflozine **73** constitue l'un des composés mis sur le marché pour le traitement du DT2.

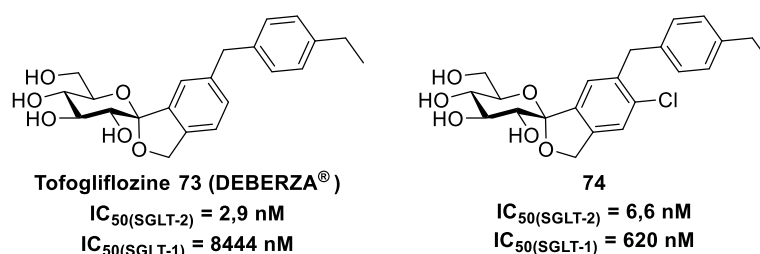


Figure 44: Structure de la Tofogliflozine et son analogue chloré.

Lv *et al.* ont proposé pour leur part la synthèse des composés spiraniques **75** et **76** (Figure 45),<sup>80</sup> dans lesquels un lien carboné relie la position anomère au carbone de l'aromatique proximal situé en *ortho* du lien C-glycosidique avec des cycles à 5 et 6 chaînons respectivement. Ces molécules, qui possèdent le motif glucopyranose ainsi que le chlore sur l'aryle proximal, montrent également une très bonne activité inhibitrice de la protéine SGLT-2, mais une sélectivité médiocre, notamment pour le composé spiranique [6,5].

<sup>79</sup> Ohtake, Y.; Sato, T.; Kobayashi, T.; Nishimoto, M.; Taka, N.; Takano, K.; Yamamoto, K.; Ohmori, M.; Yamaguchi, M.; Takami, K.; Yeu, S.-Y.; Ahn, K.-H.; Matsuoka, H.; Morikawa, K.; Suzuki, M.; Hagita, H.; Ozawa, K.; Yamaguchi, K.; Kato, M.; Ikeda, S. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (17), 7828–7840.

<sup>80</sup> Lv, B.; Feng, Y.; Dong, J.; Xu, M.; Xu, B.; Zhang, W.; Sheng, Z.; Welihinda, A.; Seed, B.; Chen, Y. *ChemMedChem* **2010**, 5 (6), 827–831.

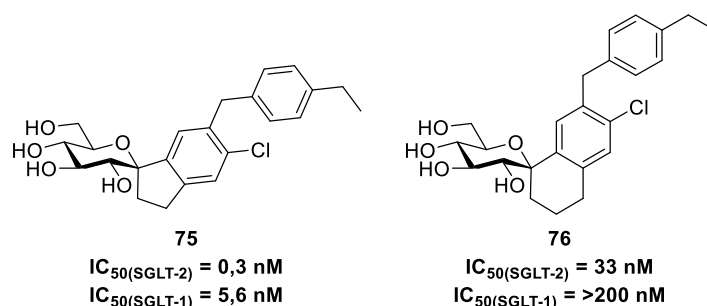


Figure 45: Structure des inhibiteurs spirobicycliques de Lv *et al.*

Afin de restreindre la conformation, l'aromatique proximal a également été relié à une autre position du sucre que le carbone anomère, molécules présentés par Zhao *et al.* Cette étude a abouti à la synthèse d'une série de gliflozines possédant un motif dihydrofurane reliant l'alcool en position 2 et l'aromatique proximal (Figure 46).<sup>81</sup> Ces travaux ont montré que cette contrainte conduit à une perte majeure d'activité.

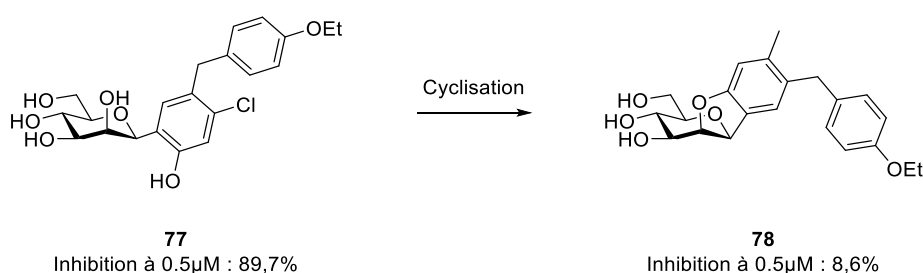


Figure 46: Baisse d'activité par cyclisation du sucre.

Enfin, les molécules macrocycliques **79**, **80** et **81** de la Figure 47, analogues de la Dapagliflozine, dans lesquelles la position 6 du sucre est reliée au carbone de l'aromatique proximal située en *ortho* du carbone reliée au carbone anomère ont été synthétisés et évalués par l'équipe de Lee.<sup>82</sup> On constate que ces composés conduisent à une excellente inhibition du SGLT-2 quel que soit la longueur de la chaîne reliant l'aromatique au sucre.

<sup>81</sup> Zhao, X.; Sun, B.; Zheng, H.; Liu, J.; Qian, L.; Wang, X.; Lou, H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *28* (12), 2201–2205.

<sup>82</sup> Kim, M. J.; Lee, S. H.; Park, S. O.; Kang, H.; Lee, J. S.; Lee, K. N.; Jung, M. E.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19* (18), 5468–5479.

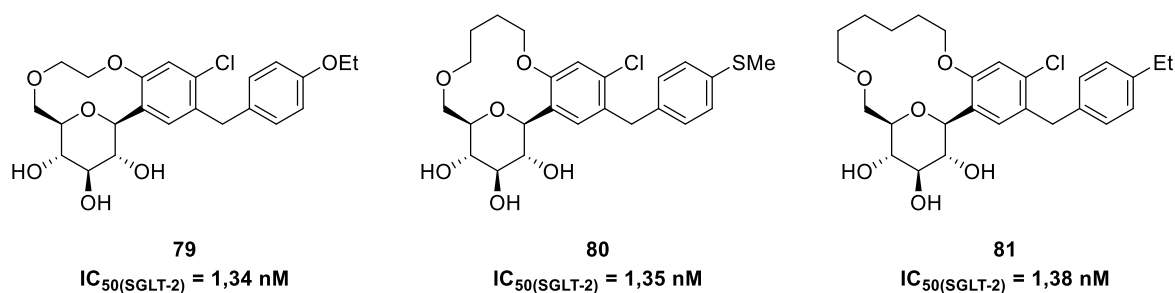


Figure 47: Structure de gliflozines macrocycliques.

Bien que ces structures polycycliques présentent des activités biologiques intéressantes, l'espace chimique couvert par ces analogues reste très restreint. Plus particulièrement, les composés spiraniques restent relativement rares, du fait des difficultés associées à leur synthèse. L'objectif de ces travaux de thèse est de définir une voie de synthèse qui permette d'accéder à des composés présentant un motif spirocétalique [6,6] de configuration  $\alpha$  ou  $\beta$  (Figure 48) et d'ouvrir ainsi un nouvel espace chimique dans le domaine des inhibiteurs de SGLT-2. Cette étude pourrait alors aboutir à l'établissement de relations structure-activité pour cette famille de composés dont le potentiel reste sous-évalué et à l'identification de composés présentant un potentiel thérapeutique.

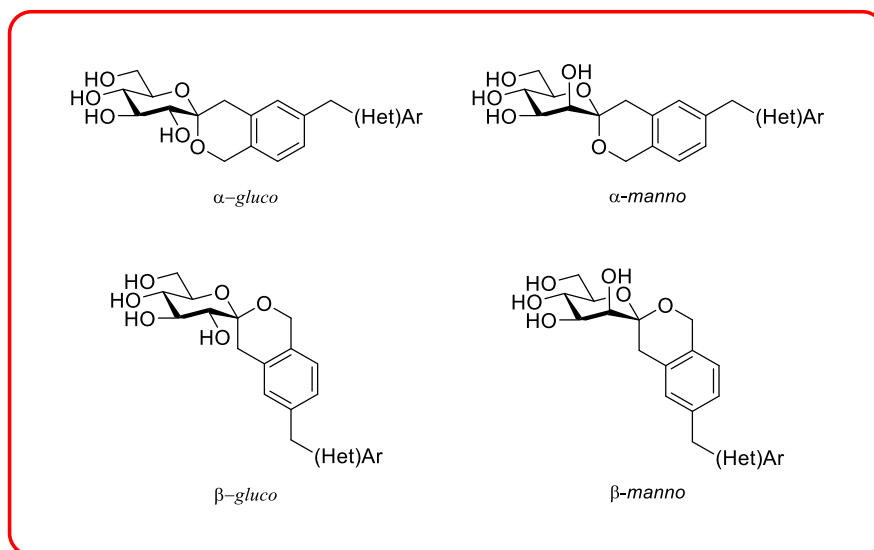


Figure 48: Structure de spirocétals [6,6] ciblé par notre équipe.

Lors de la conception et du démarrage de ce projet, les relations structure-activité des C-aryles glycosides « ouverts » étaient bien établies, mais leur mode de liaison avec SGLT-2

restaient à découvrir. Une publication fin 2022 par Niu *et al.* de la structure du complexe entre le SGLT-2 et l'Empagliflozine a permis de jeter un nouveau regard sur ces aspects.

### 3. Structure du complexe SGLT-2/Empagliflozine

Bien que les gliflozines soient commercialisées depuis 2013, leur mécanisme exact d'action à l'échelle moléculaire sur le transporteur SGLT-2 est longtemps resté méconnu. En effet, les données structurales n'ont longtemps concerné que le vSGLT, un transporteur de galactose couplé au sodium d'origine bactérienne.<sup>83,84</sup> Les seuls éléments disponibles sur le fonctionnement de SGLT-1 et SGLT-2, ainsi que leur inhibition, ont ainsi longtemps reposés sur la construction d'un modèle d'homologie.<sup>85</sup> En 2022, la publication successive des structures de SGLT-1 et de SGLT-2 lié à un inhibiteur ont constitué des avancées considérables dans le domaine.

Dans leurs travaux, Chen *et al.* ont construit une fusion des gènes de SGLT-2 et de GFP (Green Fluorescent Protein) afin de faciliter la visualisation du transporteur dans les étapes d'expression et de purification.<sup>86</sup> Ceci a également permis d'obtenir un complexe hétérodimérique stable entre SGLT-2 et MAP-17 (protéine membranaire auxiliaire indispensable à l'activité du de SGLT-2) grâce à la fusion d'un « nanobody » susceptible de reconnaître la GFP. La Figure 49 montre schématiquement cette construction ayant permis de résoudre la structure tri-dimensionnelle de la protéine SGLT-2 humaine. On y voit notamment le rôle primordial joué par la GFP et le « nanobody » dans la formation et la stabilisation du complexe SGLT-2 / MAP-17.

---

<sup>83</sup> Faham, S.; Watanabe, A.; Besserer, G. M.; Cascio, D.; Specht, A.; Hirayama, B. A.; Wright, E. M.; Abramson, J. *Science* **2008**, *321* (5890), 810–814.

<sup>84</sup> Paz, A.; Claxton, D. P.; Kumar, J. P.; Kazmier, K.; Bisignano, P.; Sharma, S.; Nolte, S. A.; Liwag, T. M.; Nayak, V.; Wright, E. M.; Grabe, M.; Mchaourab, H. S.; Abramson, J. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2018**, *115* (12), E2742–E2751.

<sup>85</sup> Bisignano, P.; Ghezzi, C.; Jo, H.; Polizzi, N. F.; Althoff, T.; Kalyanaraman, C.; Friemann, R.; Jacobson, M. P.; Wright, E. M.; Grabe, M. *Nat Commun* **2018**, *9* (1), 5245.

<sup>86</sup> Niu, Y.; Liu, R.; Guan, C.; Zhang, Y.; Chen, Z.; Hoerer, S.; Nar, H.; Chen, L. *Nature* **2022**, *601* (7892), 280–284.

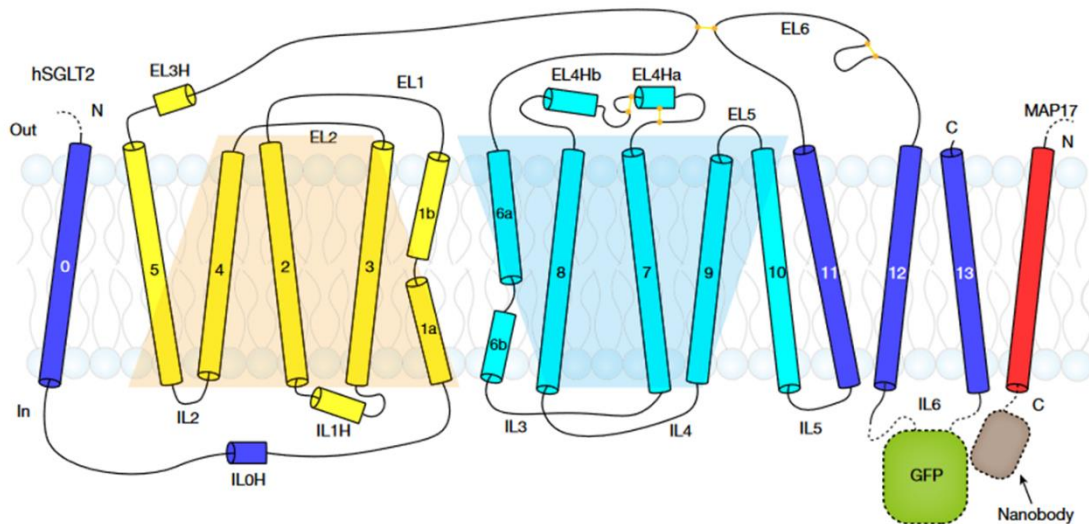


Figure 49: Structure du complexe SGLT-2 MAP17.<sup>86</sup>

Après avoir vérifié que cette chimère possédait bien les propriétés attendues (transport du glucose et inhibition par l'Empagliflozine), la technologie de cryomicroscopie électronique a ensuite été employée pour déterminer la structure du complexe hSGLT-2-MAP17, ainsi que le mécanisme d'inhibition par les gliflozines.

### A. Topologie de SGLT-2

Les études de cryomicroscopie électronique montrent que la protéine SGLT-2 comporte 14 régions transmembranaires (TM), dont 10 d'entre elles forment le cœur du transporteur (Figure 50, en cyan et jaune). Par ailleurs, les boucles extracellulaires EL3, EL4 et EL6, maintenues entre elles par des ponts disulfures, forment une protubérance en forme d'abri (Figure 50, cercle rouge à droite), dont l'intégrité structurale est essentielle aux fonctions de SGLT-2. En effet, des mutations dans cette zone sont responsables d'une pathologie appelée glycosurie rénale héréditaire, caractérisée par une excrétion de glucose par les urines permanentes sans hyperglycémie.

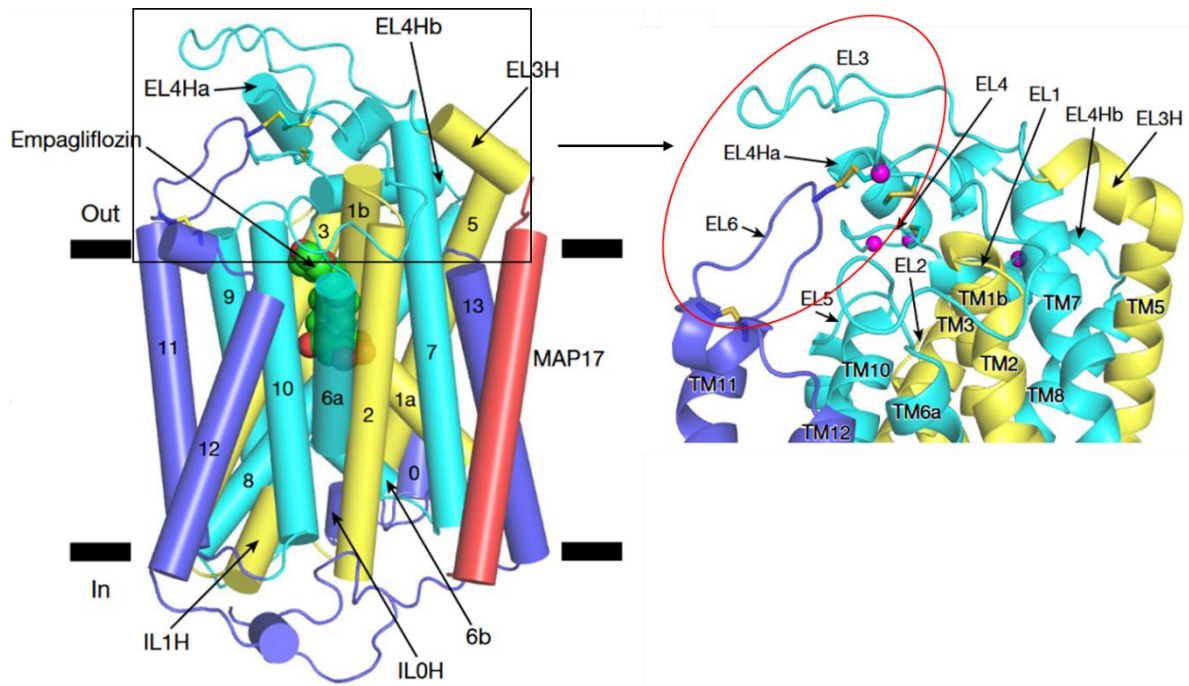


Figure 50: Topologie du complexe SGLT2-MAP17.

## B. Le complexe Empagliflozine-SGLT-2

L'Empagliflozine se lie à la protéine SGLT-2 dans un site délimité par les régions TM1, TM2, TM6 et TM10. En dessous, les régions TM6, TM8 et TM3, assistées par les régions TM7, TM9 et les boucles intracellulaires IL0 et IL2, bloquent l'accès à l'espace intracellulaire (Figure 51).

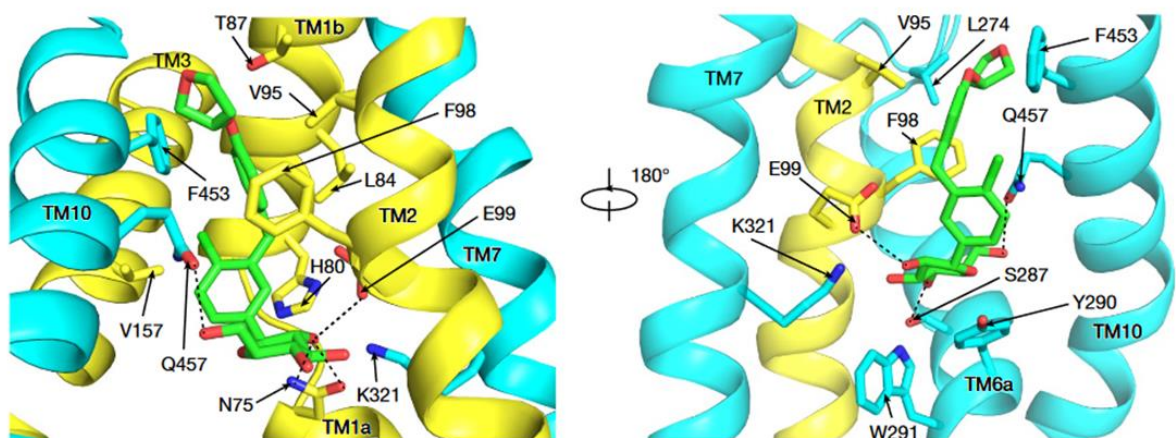


Figure 51: Structure du complexe SGLT-2/Empagliflozine.<sup>86</sup>

L'obtention d'une structure de SGLT-2 liant l'Empagliflozine a permis d'identifier les interactions entre les acides aminés de SGLT-2 et les inhibiteurs et de mieux comprendre ainsi l'importance de chacun des trois fragments des gliflozines. Ces interactions sont représentées synthétiquement dans la Figure 52.

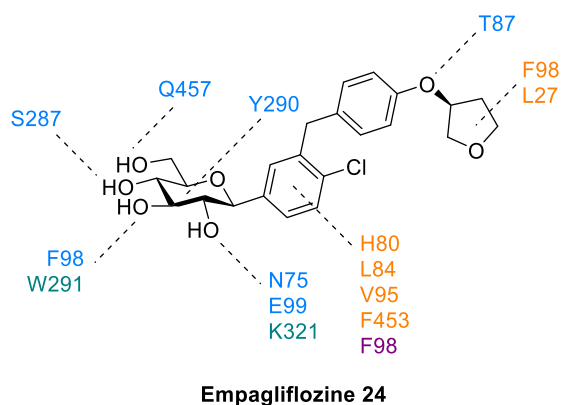


Figure 52: Interaction clé du complexe SGLT-2-Empagliflozine ([liaison hydrogène](#), [interaction polaire](#), [interaction hydrophobe](#), [empilement  \$\pi\$](#) ).

Au niveau de l'aryle distal, le motif tétrahydrofurane de l'empagliflozine fait des interactions hydrophobes avec la Phénylalanine F98 et la Leucine L27. Il existe aussi une liaison hydrogène entre la Thréonine T87 de SGLT-2 et l'oxygène reliant le phényl et le groupement tétrahydrofurane. En revanche, aucune interaction ne semble provenir du phényl distal, ce qui est en accord avec les différentes études de relation structure-activité présentées précédemment qui tendent à montrer que l'aryle distal ne semble pas avoir un rôle majeur dans l'activité de la molécule.

Par ailleurs, plusieurs observations peuvent être faites pour l'aryle proximal. D'une part, le phényl réalise des interactions hydrophobes avec la Valine V95, la Leucine L84 et la Phénylalanine F453, ainsi qu'un empilement  $\pi$  avec le phényl de la Phénylalanine F98. D'autre part, le chlorophényle montre une interaction avec l'Histidine H80.

En ce qui concerne le motif glucidique, on observe de nombreuses interactions entre le motif glucidique et la protéine SGLT-2. Le pyranose présente une forte interaction avec le noyau aromatique de la Tyrosine Y290.

On note également de nombreuses interactions avec les groupements hydroxyles. Ainsi, le C<sub>2</sub>-OH forme des liaisons hydrogènes avec l'Asparagine N75 et l'acide glutamique E99, ainsi qu'une interaction polaire avec la Lysine K321. Le C<sub>3</sub>-OH forme une liaison hydrogène avec la fonction carbonyle de la Phénylalanine F98, et une interaction polaire avec le tryptophane W291. Enfin, on constate également l'établissement d'une liaison hydrogène du C<sub>4</sub>-OH avec la Sérine S287, ainsi qu'entre le C<sub>6</sub>-OH et la Glutamine Q457. Là encore, ces nombreuses interactions entre le glucose et SGLT-2 sont cohérentes avec la grande spécificité du transporteur pour ce sucre.

L'ensemble de ces observations est cohérent avec les relations structure-activité établies précédemment sur les inhibiteurs de SGLT-2 ayant cette structure ouverte. Nous allons maintenant les mettre en perspective avec les activités observées pour les inhibiteurs ayant une conformation restreinte.

### C. Mise en perspective pour les inhibiteurs de SGLT-2 à conformation restreinte

Disposant de la structure de l'Empagliflozine liée au SGLT-2 (Figure 53), nous avons souhaité mettre en perspective les relations structure-activité des inhibiteurs de SGLT-2 ayant une liberté conformationnelle restreinte que nous avons exposés dans le paragraphe II.2.C.b.

Lors de sa liaison au SGLT-2, l'unité glucose de l'Empagliflozine **24** adopte une conformation <sup>4</sup>C<sub>1</sub> comme le montrent une observation de la molécule de face (Figure 53, en jaune) et de côté (Figure 53, en bleu). Par ailleurs, une vue le long de l'axe défini par l'aryl proximal et la position anomère (Figure 53, en vert) montre que l'aryle proximal est éclipsé avec la liaison C1-C2 du glucose. Nous observons également que l'aromatique distal est projetée sur la face supérieure de la molécule (Figure 53, en rose).



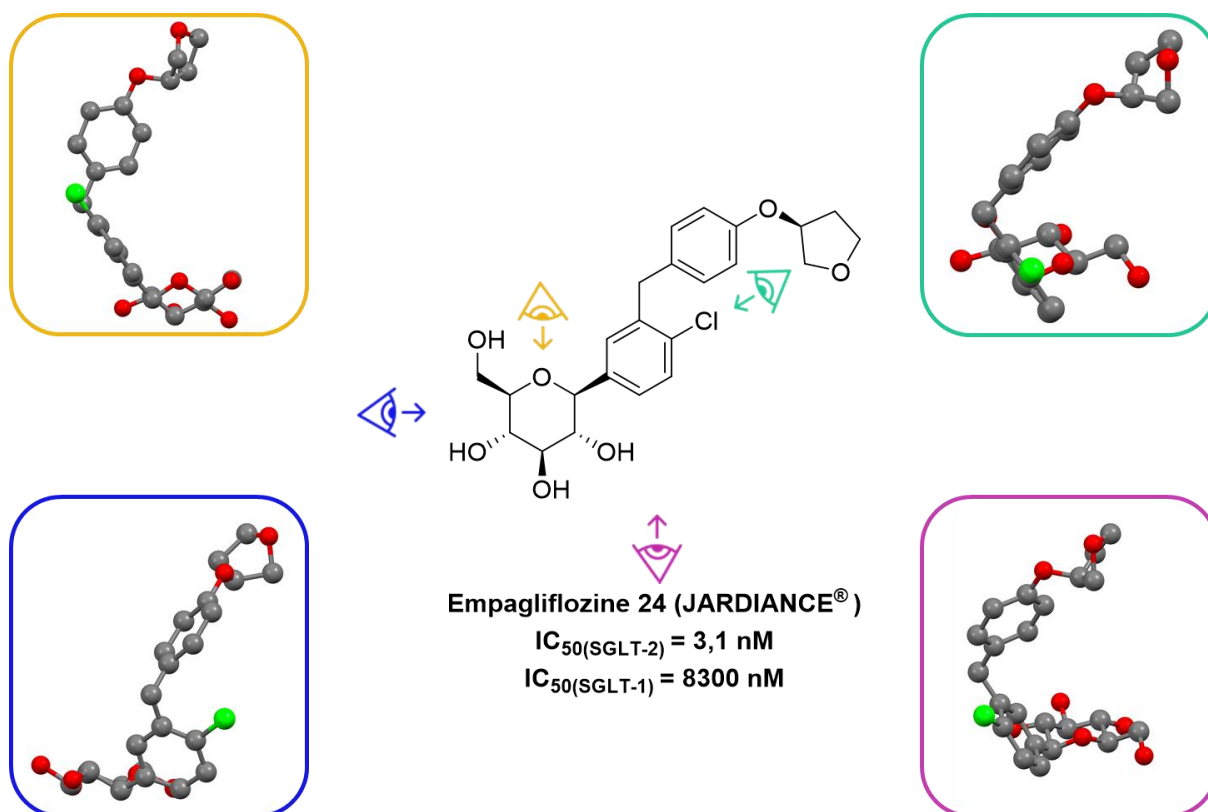


Figure 53: Analyse de la conformation de l'Empagliflozine liée au SGLT-2

Pour les composés ayant une conformation restreinte nous avons ensuite évalué les structures tridimensionnelles qu'ils pouvaient atteindre. Nous avons ensuite comparé ces structures à celle de l'Empagliflozine liée au SGLT-2 en nous intéressant plus particulièrement à deux aspects: 1) l'aryle distal est-il en mesure de pointer vers la face supérieure de la molécule avec une orientation proche de celle observée pour l'Empagliflozine liée au SGLT-2 ? 2) L'orientation de l'aryle proximal par rapport au glucose et la conformation du glucose sont-elles proches de celles observées lorsque l'Empagliflozine est liée au SGLT-2 ?

Pour l'Ertugliflozine **68** nous pouvons voir que l'aryle distal peut s'orienter sur la face supérieure de la molécule et que le sucre adopte bien la conformation  ${}^4C_1$  attendue du fait du lien 1,6-anhydro (Figure 54a). Par ailleurs, l'aryle proximal pouvant tout à fait être éclipsé avec la liaison C1-C2, nous pouvons conclure que l'Ertugliflozine peut adopter une conformation proche de celle de l'Empagliflozine liée au SGLT-2, ce qui justifie son excellente activité inhibitrice. De même, ces éléments de la structure du composé macrocyclique **79** peuvent

adopter une orientation similaire à celle de l'Empagliflozine liée au SGLT-2 (Figure 54b), justifiant ainsi également sa bonne activité inhibitrice.

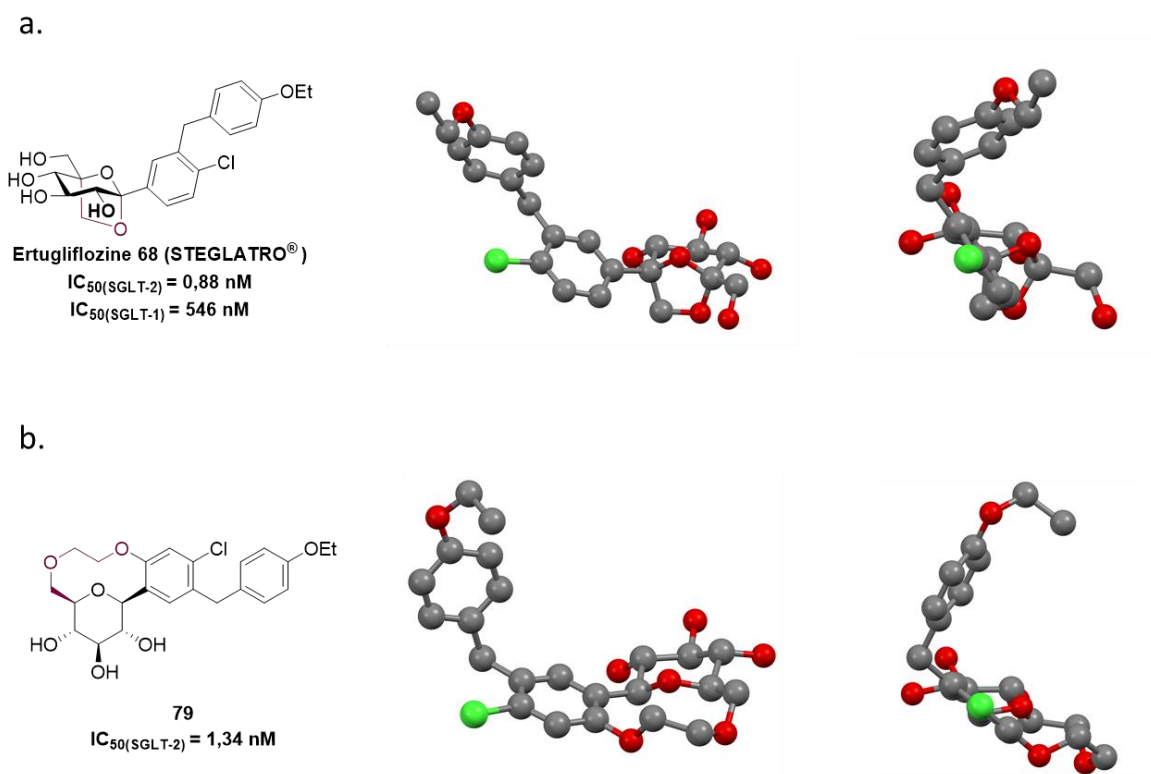


Figure 54: Conformation atteignable par les composés 68 et 79.

Dans le cas du composé **78** dans lequel l'aryle est fusionné au sucre au niveau de la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, nous pouvons voir que l'orientation de l'aryle proximal est très différente de celle observée pour l'Empagliflozine et que le glucose adopte une conformation bateau croisé dans laquelle les alcools en position 3 et 4 sont pseudo-axiaux (Figure 55a). Même si l'aryle distal peut pointer vers la face supérieure de la molécule, ces observations sont cohérentes avec la très large diminution d'activité observée pour ce composé. Pour la Tofogliflozine **73** (Figure 55b), l'aromatique distal peut s'orienter vers la face supérieure, mais l'aryle proximal est décalé par rapport au glucose du fait de la présence du motif spirocétalique [6,5]. Cette modification de l'orientation entre ces deux éléments structuraux primordiaux, par rapport à ce qui est observé pour l'Empagliflozine liée au SGLT-2, constitue de notre point de vue une interrogation compte tenu de l'excellente activité inhibitrice de la Tofogliflozine.

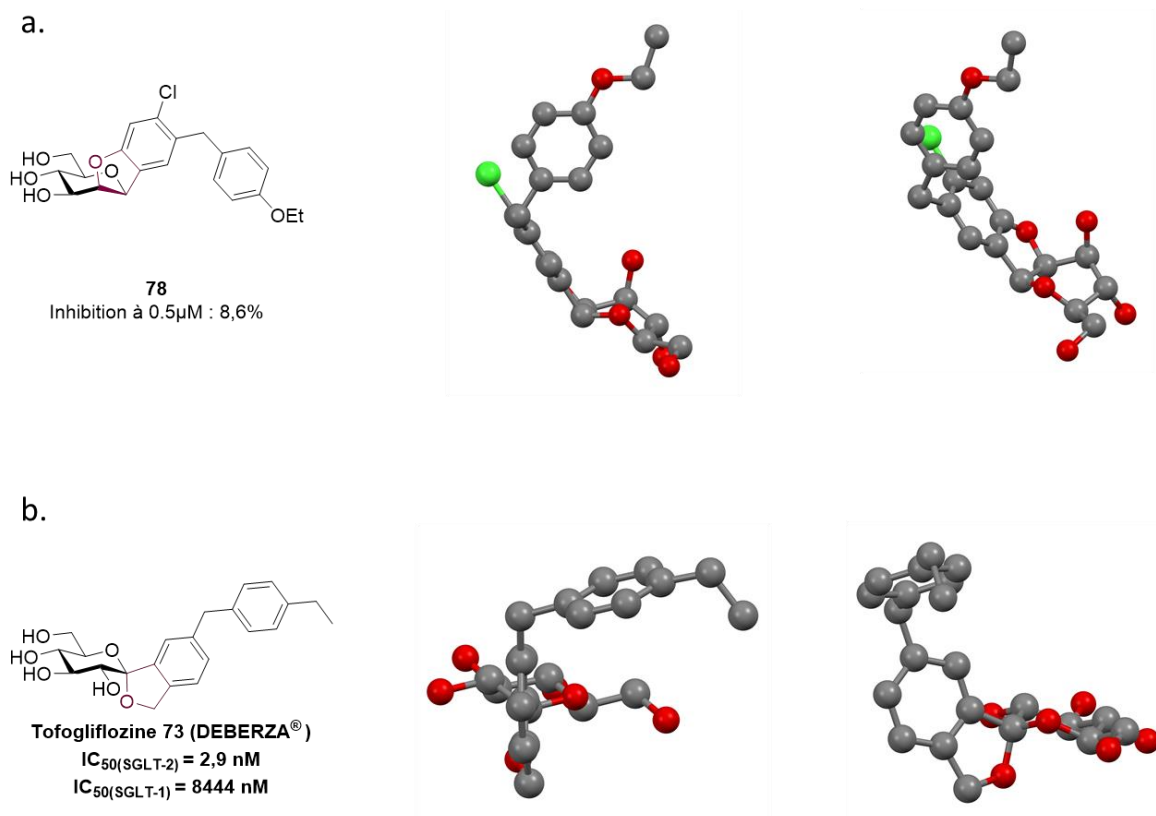


Figure 55: Conformation atteignable par les composés 78 et 73.

Malgré ces observations, il semble délicat de tirer des conclusions sur les relations structure-activité des composés spiraniques du fait du très faible nombre d'exemples décrits. En plus d'ouvrir un nouvel espace chimique, les spirocétals [6,6] que nous ciblons présentent également l'intérêt d'atteindre de nouvelles orientations contraintes entre l'aryl proximal et le sucre, et ainsi d'enrichir les relations structure-activité au sein de ces gliflozines à conformation restreinte. Jusqu'à présent, l'exploration de cet espace chimique a été n'a pas été possible du fait des contraintes associées à la synthèse des inhibiteurs de SGLT-2 et des spirocétals dérivés de sucres.

#### 4. Inhibiteurs de SGLT-2 : Aspects chimiques

##### A. Synthèse de Gliflozines « ouvertes »

De manière générale, l'obtention des gliflozines nécessite la création d'une liaison C-glycosidique de configuration  $\beta$ . La formation de cette liaison C-C entre la position anomère du sucre et l'aryl proximal fait intervenir deux types d'approches.

a. Addition d'un aryle métal sur un carbone anomère électrophile

La méthode la plus classique pour la synthèse d'une majorité de gliflozines, dont les gliflozines commerciales, repose sur l'addition nucléophile d'un arylmagnésien ou d'un aryllithien sur la gluconolactone perbenzylée, obtenue en 3 étapes depuis le glucose. Dans le cas de l'ipragliflozine **26**, l'addition de l'organolithien dérivé du composé **83**, obtenu en 2 étapes depuis le benzaldéhyde **82**, sur la gluconolactone perbenzylée **84**, est suivie d'une étape de réduction de la position anomère pour donner **85** de configuration  $\beta$ . Une étape finale de déprotection au  $\text{BCl}_3$  permet l'obtention de l'ipragliflozine **26** (Schéma 2).<sup>66</sup>

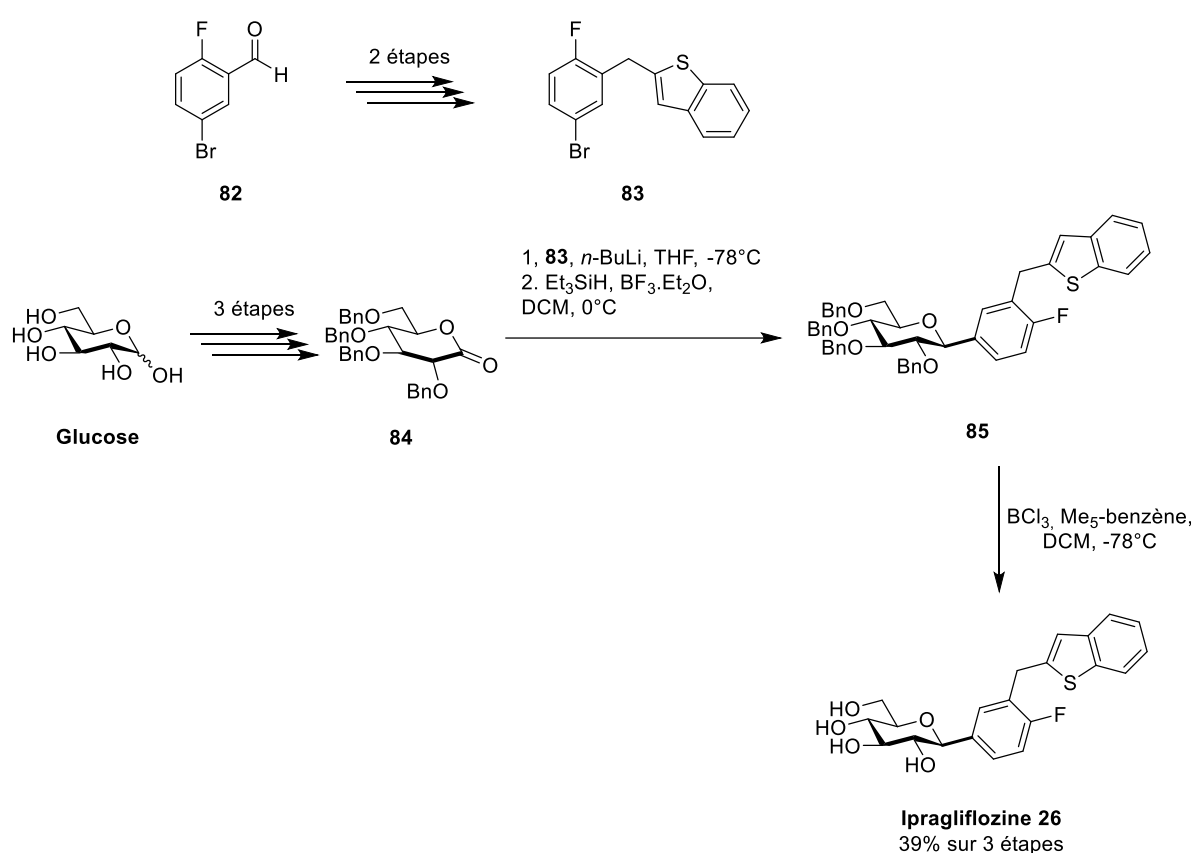


Schéma 2: Synthèse de l'ipragliflozine.

Même si le nombre d'étapes est assez réduit, une nouvelle synthèse est nécessaire pour chaque modification de l'aglycone. Ainsi, il est possible de procéder à l'introduction de l'aglycone en deux temps afin de diversifier l'aromatique distal à partir d'un intermédiaire de synthèse plus avancé (Schéma 3).<sup>66</sup> Dans un premier temps, l'organolithien dérivé de l'alcool benzylique protégé **86** est additionné sur la gluconolactone **84** suivi par la réduction par le

triéthylsilane pour donner le dérivé **87**. L'alcool benzylique est ensuite libéré et oxydé en aldéhyde **88**, afin d'introduire le fragment méthylène-aryle par addition d'un nouvel aryllithien suivie d'une réduction. La débenzylation finale donne un composé de type **90**, porteur d'un aryle distal pouvant être plus aisément diversifié à partir de l'intermédiaire **88**.

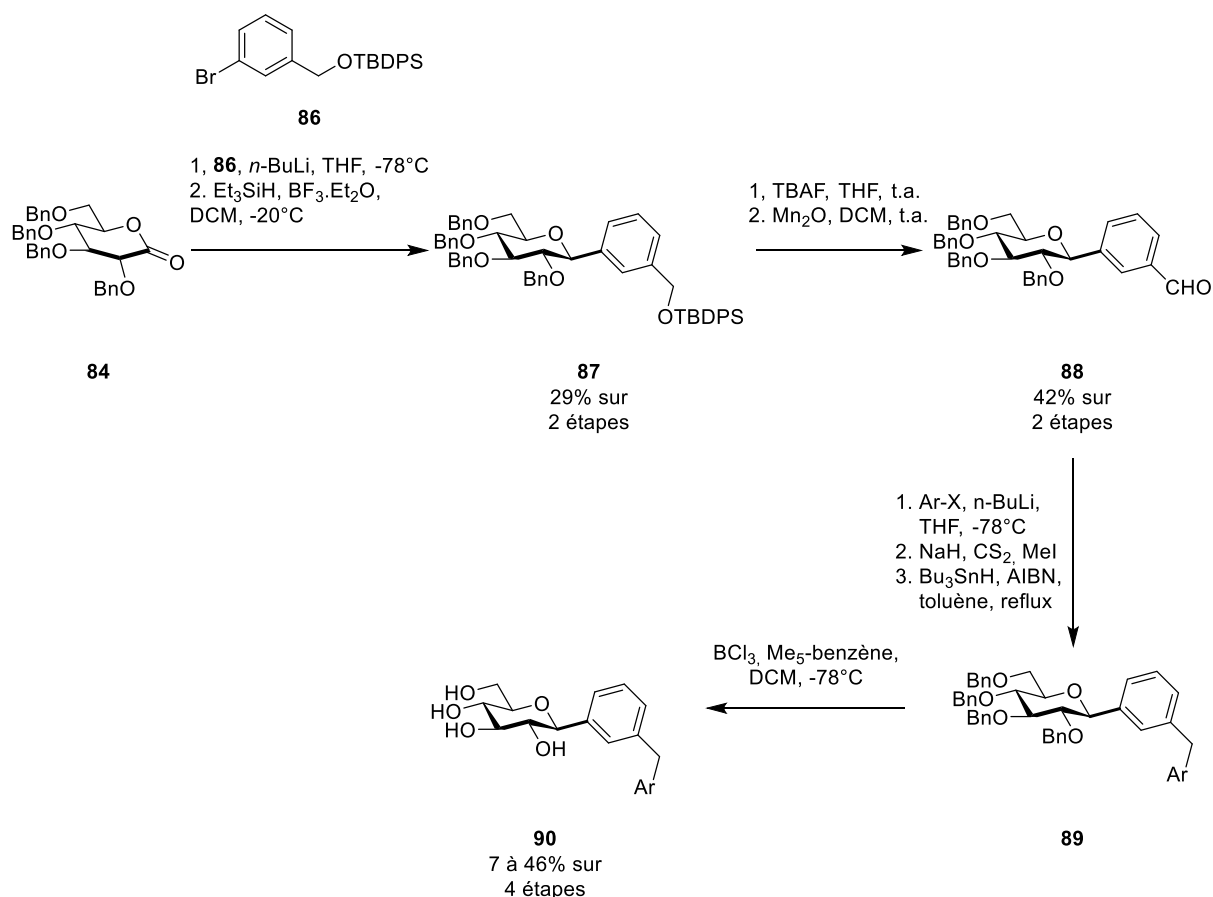


Schéma 3: Synthèse divergente de l'aryle distal depuis la gluconolactone.

Une autre méthode de synthèse consiste à partir d'un donneur de glycoside afin de s'affranchir de la modification du degré d'oxydation de la position anomère. En effet, dans les conditions classiques exposées précédemment, l'oxydation en lactone effectuée pour former la liaison C-C implique une réduction ultérieure de l'hémiacétal pour obtenir le C-glycoside. Dans cette nouvelle approche, l'aglycone **92** est tout d'abord obtenu par substitution nucléophile du pyrrole déprotonné sur le bromure benzylique. L'addition de l'aglycone sur le fluoroglucoside **93** dans des conditions de Grignard permet d'obtenir le composé **94**. Il est à

noter que la préparation du donneur de glycoside nécessite 3 étapes depuis le glucose.<sup>87</sup> Après débenzylation, la gliflozine **95** est obtenu avec un rendement de 1% global depuis l'imidazole (Schéma 4). Même si cette approche permet de s'affranchir de la double modification du degré d'oxydation de la position anomère, elle est peu divergente, et les rendements sont très faibles.

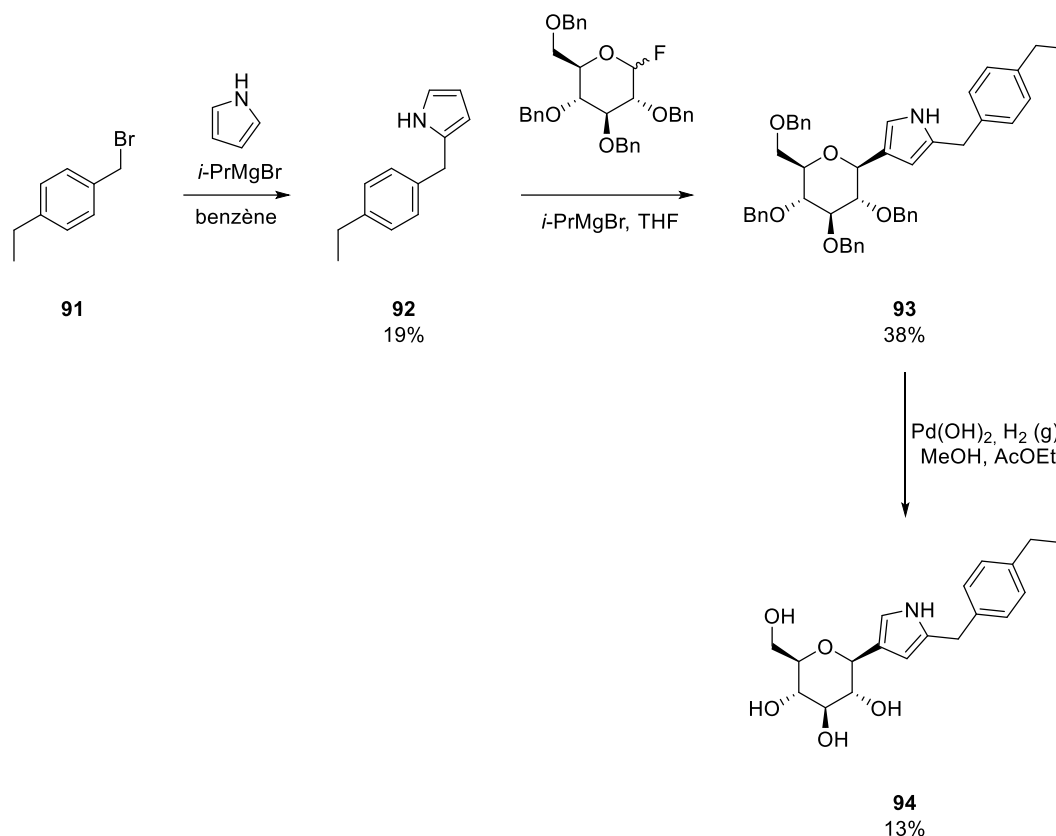


Schéma 4: Synthèse de gliflozines depuis le fluoroglucoside.

Ces stratégies reposant sur l'attaque d'un aglycone lithié sur un carbone anomère électrophile peuvent avoir une réactivité insuffisante, en particulier dans le cas des azahétérocycles.<sup>71</sup> Afin de lever cette limitation, une approche impliquant un carbone anomère nucléophile et un aryle électrophile a été développée.

<sup>87</sup> Burkart, M. D.; Zhang, Z.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (49), 11743–11746.

## b. Couplage entre un glycal métallé et un halogénure d'aryle

Pour pallier le manque de réactivité de certains hétérocycles, Zhou *et al.* ont donc développé une stratégie reposant sur un couplage de Suzuki entre un aglycone halogéné, et l'ester boronique dérivé du glucal **96** (Schéma 5),<sup>71</sup> obtenu en 5 étapes depuis le glucose. Après formation de la liaison C-C, une hydroboration oxydante permet la réduction de la double liaison C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> et la formation de la liaison C<sub>2</sub>-OH de manière stéréosélective afin d'atteindre la configuration  $\beta$ -*gluco* désirée. Au-delà de contourner le problème de réactivité, cette stratégie permet d'obtenir une grande diversité au niveau de l'aglycone, et notamment de faire varier l'aryle proximal. Cependant, des étapes d'oxydation et réduction restent nécessaires au niveau des positions 1 et 2 afin d'obtenir les composés désirés.

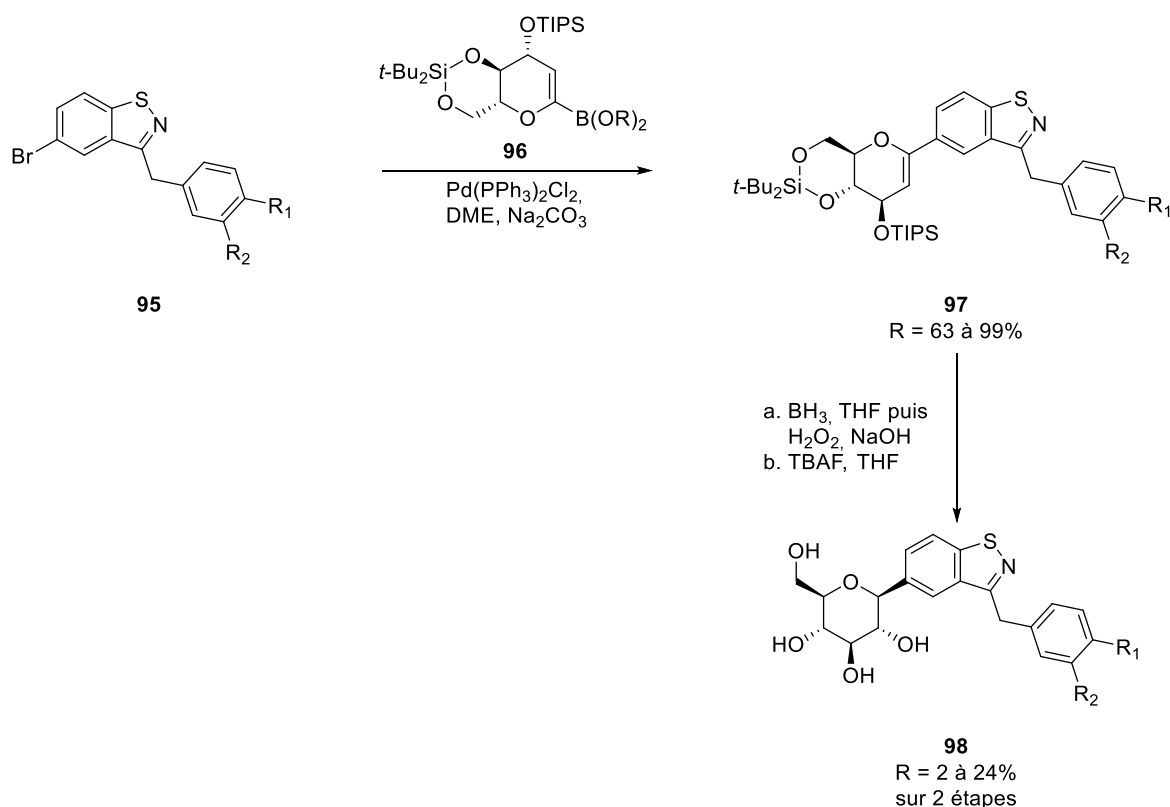


Schéma 5: Synthèse de gliflozines par couplage de Suzuki.

## c. Bilan sur la synthèse de Gliflozines « ouvertes »

Plusieurs stratégies ont été développées pour la synthèse des inhibiteurs de SGLT-2 non contraints depuis le glucose. La plus classique d'entre elles reposent sur l'addition d'un aryle

métallique sur la gluconolactone, obtenu par oxydation de la position anomère. Cette voie qui présente l'avantage d'avoir l'hydroxyle déjà introduit en position 2, autorise une large diversité au niveau de l'aglycone, mais nécessite de refaire une synthèse complète pour chaque nouveau dérivé. D'autre part, l'obtention de l'anomère  $\beta$  implique une séquence d'oxydation-réduction supplémentaire (Schéma 6, Voie du haut).

Pour contourner l'inconvénient de cette modification du degré d'oxydation de la position anomère, il est possible d'utiliser un fluoroglycoside, mais cette stratégie, bien que plus directe, offre des rendements assez médiocres et pose le même problème de diversification de l'aryle (Schéma 6, Voie centrale).

Enfin, une stratégie reposant sur un carbone anomère nucléophile a également été mise au point. L'obtention depuis le glucose d'un dérivé borylé du glucal est suivie d'un couplage avec un bromoaryle, puis d'une hydroboration oxydante et stéréosélective pour conduire au glycoside C-arylé. Cependant, le nombre d'étapes se voit considérablement augmenté notamment avec une hydroboration oxydante stéréosélective nécessaire afin de réduire l'insaturation C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> et de réintroduire un hydroxyle équatorial en position 2 (Schéma 6, Voie du bas).

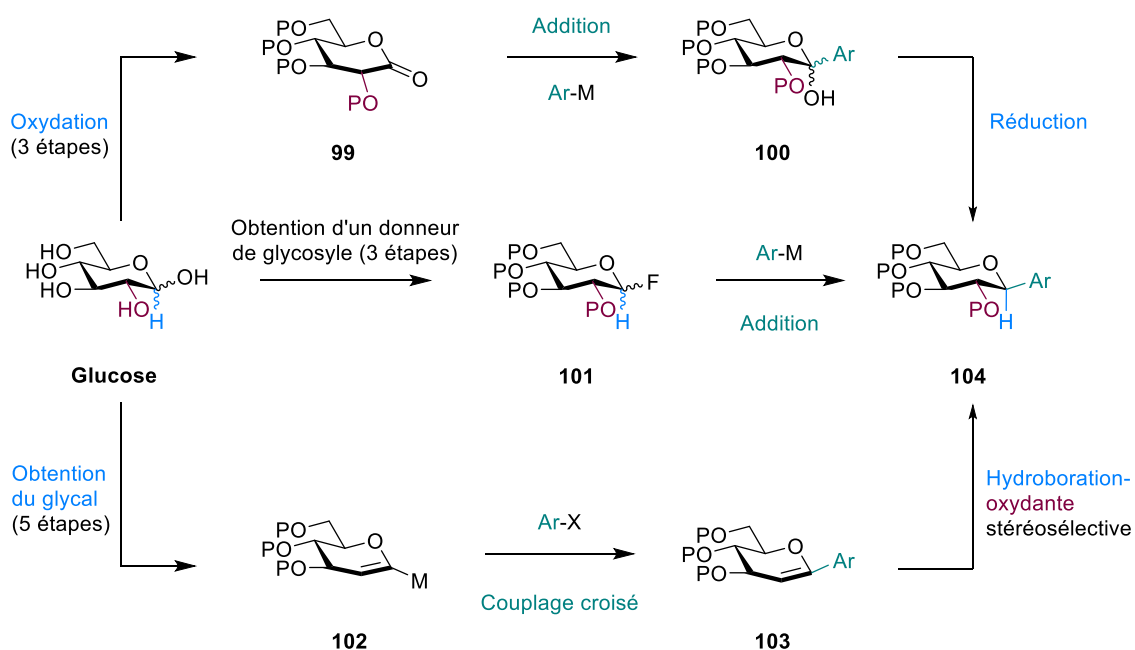


Schéma 6: Obtention de C-glycosides non contraints.



Compte tenu des objectifs de notre projet, nous allons désormais nous intéresser aux méthodes pour obtenir des spirocétals dérivés de sucres.

## B. Synthèse de la Tofogliflozine et de spirocétals dérivés de sucres fusionnés à un aromatique

L'obtention de spirocétals [6,6] dérivés de sucre que nous ciblons nécessite la création d'une liaison C-O en plus de la liaison C-glycosidique, et donc la quaternarisation de la position anomère tout en contrôlant la stéréochimie. En glycochimie, les seules approches qui ont été décrites permettent l'obtention de spirocétals [6,5] de configuration  $\alpha$ .

### a. Spirocétals [6,5] de configuration $\alpha$

Les spirocétals [6,5] et de configuration  $\alpha$  sont les seuls motifs atteignables sur des sucres. Les approches permettant de les obtenir reposent comme précédemment sur des approches où le carbone anomère peut endosser le rôle d'électrophile ou de nucléophile.

#### Synthèse à partir d'une lactone

La synthèse de la Tofogliflozine repose sur une stratégie similaires à celle utilisée pour la préparation des autres gliflozines commerciales qui repose sur la gluconolactone (Schéma 7). La préparation de l'aromatique proximal implique la réduction des carboxyles de l'acide bromotéréphtalique **105** en alcools benzyliques suivie d'une protection par des groupements trityles pour donner le composé **107**. Le glycoside **108** est ensuite obtenu par addition de l'aryle lithien, préparé *in situ*, sur la gluconolactone **84**. Après hydrolyse des trityles, une glycosylation intramoléculaire d'un alcool benzylique permet de créer la liaison C-O anomère pour donner le spirocétal [6,5] thermodynamique **109** de configuration  $\alpha$ .

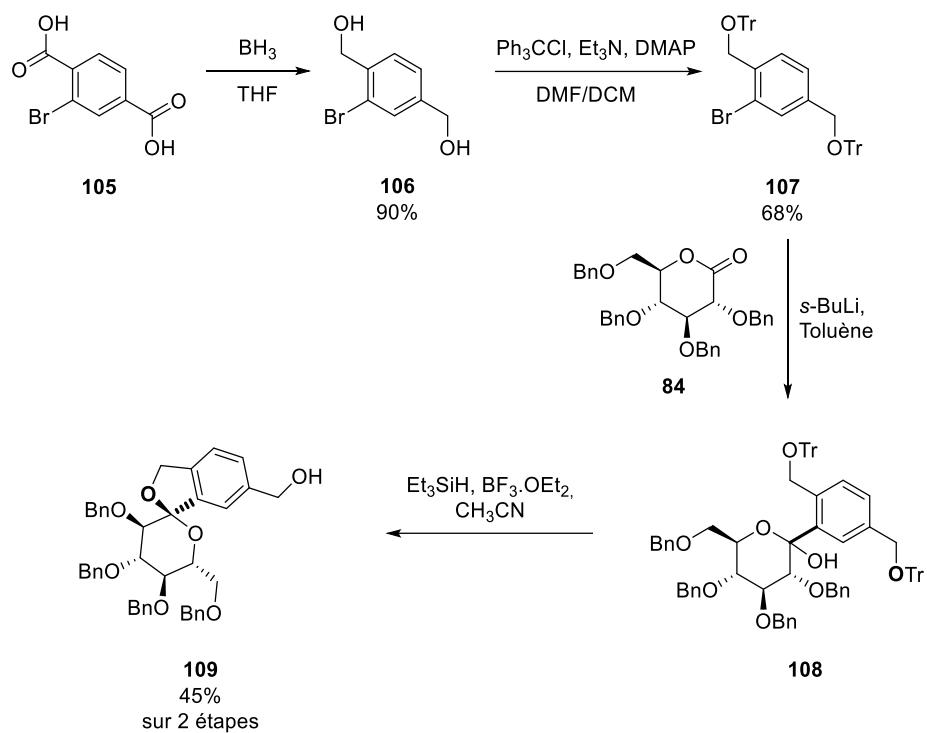


Schéma 7: Synthèse du précurseur benzylique.

Pour introduire l'aromatique distal, l'alcool benzylique est ensuite oxydé en aldéhyde **110** par le périodinate de Dess-Martin. L'addition d'un organométallique obtenu *in situ* par échange halogène-métal conduit au composé **111**. La réduction de l'alcool secondaire par le triéthylsilane est suivie d'une débenzylation par hydrogénation catalytique pour obtenir le composé désiré (Schéma 8).

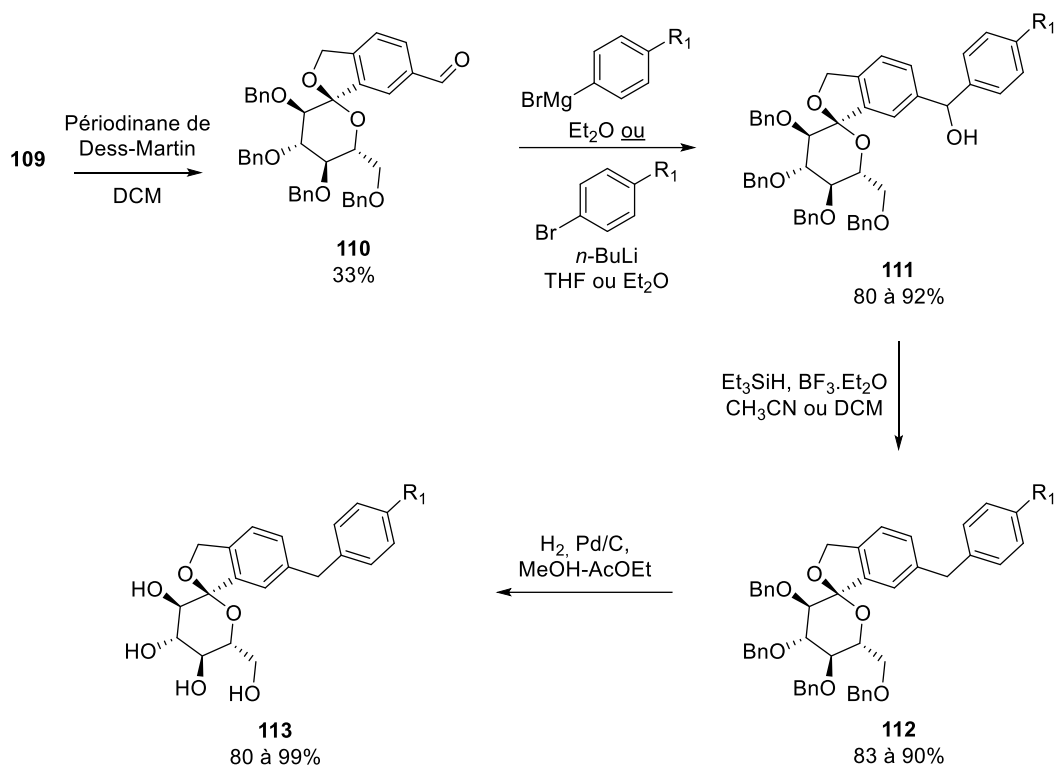


Schéma 8: Synthèse de spirocétales [6,5] par addition nucléophile.

En 2016, la même équipe propose une version modifiée de la synthèse de la Tofogliflozine permettant d'augmenter le rendement de 6% à 49% en prévision de sa préparation à l'échelle industrielle.<sup>88,79</sup> Le diol **114** est protégé en milieu acide avec le 2-méthoxypropène. Un échange halogène-lithium permet ensuite l'attaque nucléophile du diol protégé **115** sur la gluconolactone persilylée **116**. La cyclisation est réalisée en milieu acide avec l'acide *para*-toluènesulfonique pour donner le spirocétal **118**. La carbonatation des alcools à l'aide de chloroformate de méthyle permet de reprotéger les alcools du sucre et d'activer la position benzylique afin de pouvoir engager le produit **119** dans un couplage de Suzuki avec l'acide 4-éthylphénylboronique. Enfin, une saponification permet d'obtenir la Tofogliflozine **73** (Schéma 9).

<sup>88</sup> Ohtake, Y.; Emura, T.; Nishimoto, M.; Takano, K.; Yamamoto, K.; Tsuchiya, S.; Yeu, S.-Y.; Kito, Y.; Kimura, N.; Takeda, S.; Tsukazaki, M.; Murakata, M.; Sato, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (5), 2148–2153.

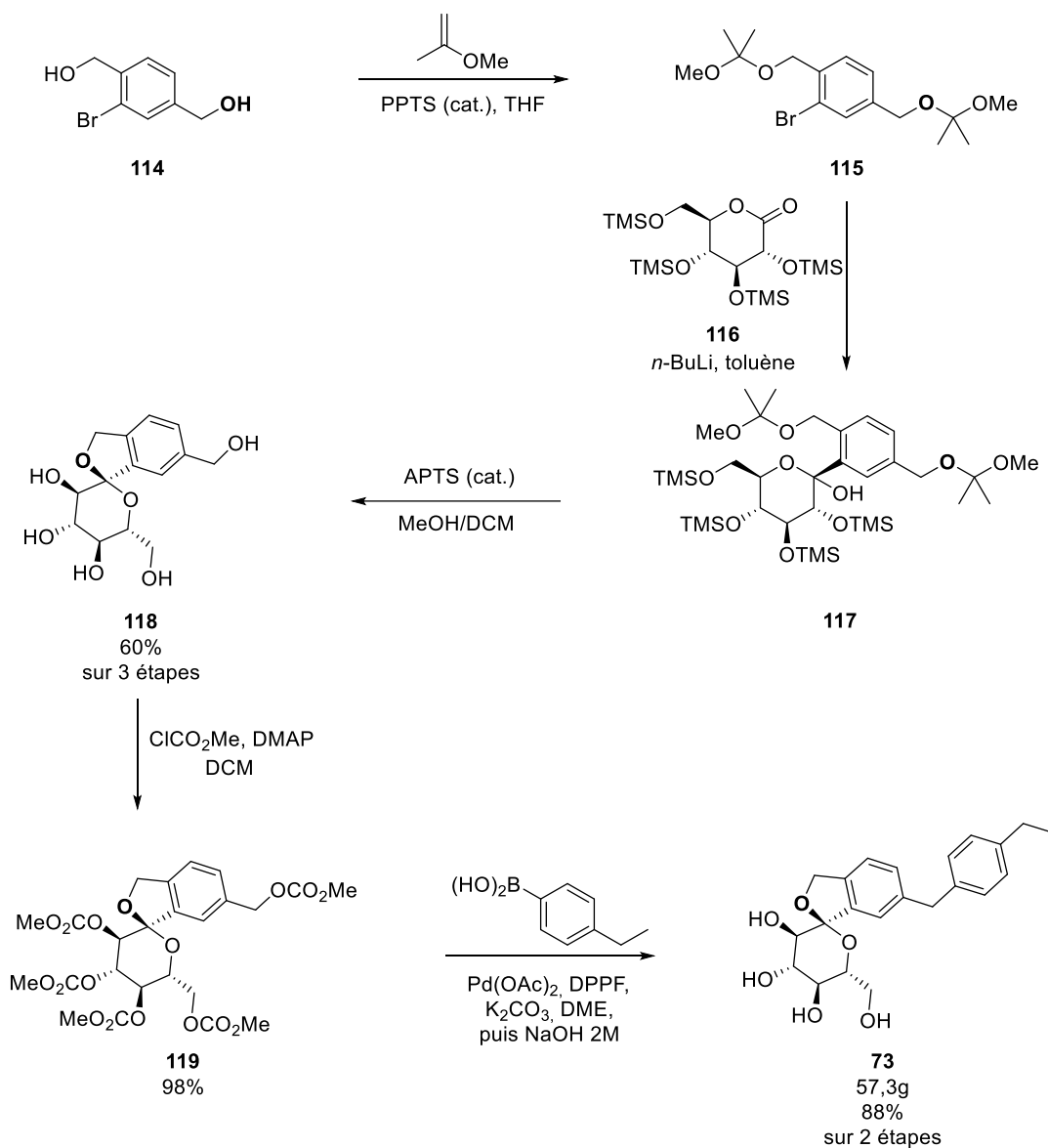


Schéma 9: Synthèse multi-grammes de la Tofogliflozine.

Cependant, la création d'une liaison C-C et C-O entre la lactone et l'aromatique proximal rend complexe une potentielle diversification de l'aglycone. Afin de s'affranchir de cette limitation, une approche utilisant une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] a ainsi été développée afin de construire l'aromatique proximal une fois les liaisons C-O et C-C déjà formées.

Dans ses travaux pionniers, McDonald<sup>89</sup> a ainsi additionné l'alcynure métallique **120** sur la gluconolactone **84** pour obtenir le dérivé **121**. Une glycosylation avec l'alcool propargylique

<sup>89</sup> McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H.; Holmquist, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (24), 6605–6606.

en présence d'un acide de Lewis permet ensuite l'introduction du *O*-propargyl et d'obtenir le diyne **122** sous la forme d'un mélange inséparable des deux anomères dans une proportion 2,2:1. Celui-ci est enfin engagé dans une réaction de cyclotrimérisation avec l'acétylène gazeux en présence du catalyseur de Wilkinson pour donner le spirocétal [6,5] **123** avec un rendement de 89%(Schéma 10).

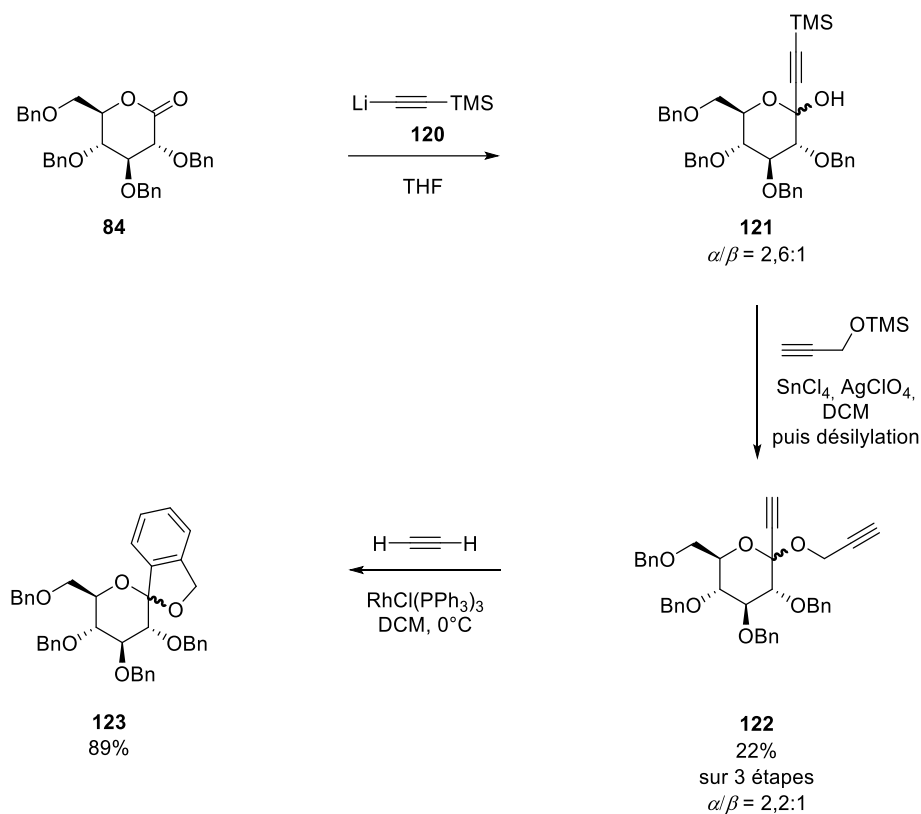


Schéma 10: Synthèse d'un spirocétal par cyclotrimérisation [2+2+2] par McDonald.

Par la suite, Yamamoto *et al.*<sup>90</sup> ont amélioré cette approche, en optimisant l'étape de glycosylation par l'alcool propargylique en utilisant la Montmorillonite. Cette modification permet d'augmenter le rendement de la synthèse en diyne **122**, passant de 22% à 53%, ainsi que la sélectivité en faveur du produit  $\alpha$ . L'étape de cyclotrimérisation catalysée cette fois-ci au ruthénium permet l'obtention du spirocétal **123** avec un rendement de 86% (Schéma 11).

<sup>90</sup> Yamamoto, Y.; Yamashita, K.; Hotta, T.; Hashimoto, T.; Kikuchi, M.; Nishiyama, H. *Chemistry – An Asian Journal* **2007**, 2 (11), 1388–1399.

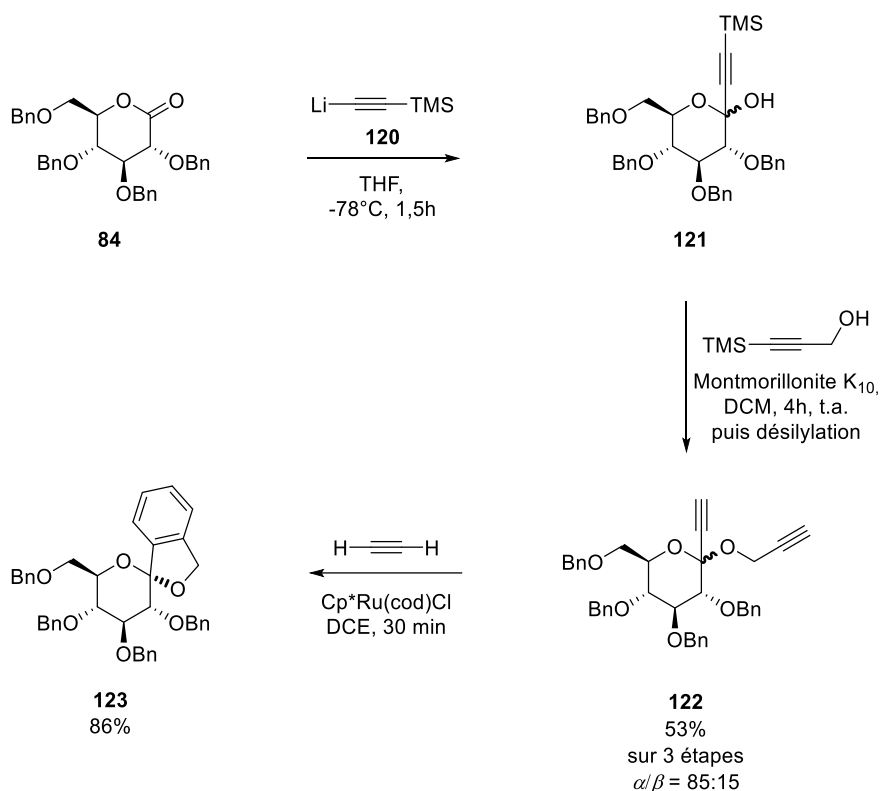


Schéma 11: Synthèse d'un spirocétal par cyclotrimérisation [2+2+2] par Yamamoto.

Par ailleurs, Yamamoto a aussi pu montrer que cette approche est source de diversité. Le diyne **125** obtenu par addition de l'alcynure métallique méthylé, puis glycosylation par l'alcool propargylique est engagé dans une réaction de cyclotrimérisation avec l'hexyne pour donner le produit de cyclotrimérisation **126** avec le groupement butyle en position *méto* par rapport au méthyle du diyne, avec un rendement de 78%. Dans un second exemple, le diyne a été mis en présence d'un nitrile comme partenaire de cyclotrimérisation pour donner le produit avec une pyridine **127** et avec un rendement de 83% (Schéma 12).

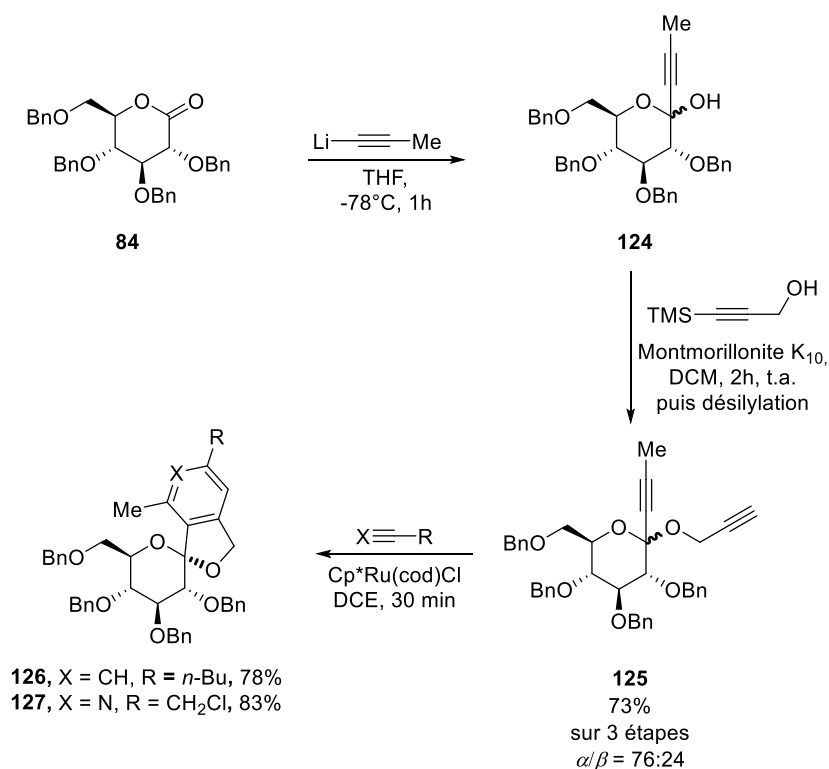


Schéma 12: Diversification de l'aglycone par cyclotrimérisation.

Cette approche s'avère intéressante car la construction tardive du motif spirocétalique fusionné à un aromatique lors d'une étape unique ouvre l'accès à une large diversité d'aglycone à partir d'un intermédiaire de synthèse avancé. Cependant, la méthode d'introduction du diène par addition du dérivé métallique de l'acétylène sur la gluconolactone, suivie d'une glycosylation par l'alcool propargylique ne permet d'obtenir majoritairement que le produit de configuration  $\alpha$  et limite la stratégie à l'obtention de spirocétal de taille [6,5].

#### Synthèse à partir d'un glycal métallé

L'obtention de spirocétals [6,5] dérivés de sucre peut également impliquer des approches dans lequel le carbone anomère est nucléophile. Ces développements, principalement conduits dans le cadre de la synthèse de la Papulacandine B, reposent sur l'utilisation d'un dérivé métallique du glucal. De manière similaire à ce qui a été exposé pour la synthèse des composés « ouverts », la formation de la liaison C-C repose sur un couplage entre le glycal activé et un halogénure d'aryle. Le premier exemple de ce type d'approche a été proposé par

Friesen *et al.*<sup>91</sup> qui ont réalisé un couplage de Stille entre le stannylglycal **129** et le bromobenzène **128** avec l'obtention d'un mélange de spirocétal [6,5] de configuration  $\alpha$  et  $\beta$  après époxydation au DMDO dans le dichlorométhane. Une isomérisation en conditions acides permet d'obtenir uniquement le spirocétal **132** de configuration  $\alpha$ -gluco (Schéma 13).

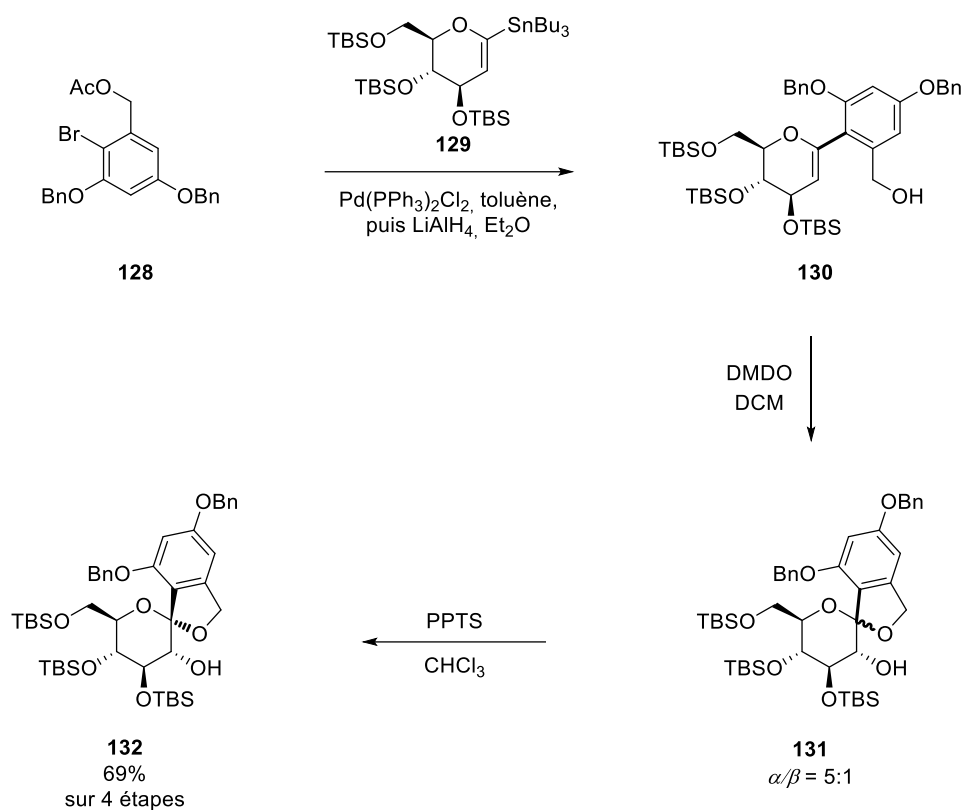


Schéma 13 : Synthèse d'un spirocétal par couplage de Stille.

Parker *et al.*<sup>92</sup> ont par ailleurs utilisé une stratégie reposant sur l'addition nucléophile du glucal lithié **135** sur la benzoquinone **134**, obtenue en 4 étapes depuis le 2,3-dihydroxybenzaldéhyde **133**. L'aromatisation du quinol par réduction conduit au glucal **137**. L'époxydation par l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) permet la cyclisation pour obtenir le produit **138** de configuration  $\alpha$ -gluco exclusivement (Schéma 14).

<sup>91</sup> Friesen, R. W.; Sturino, C. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (23), 5808–5810.

<sup>92</sup> Parker, K. A.; Georges, A. T. *Org. Lett.* **2000**, *2* (4), 497–499.



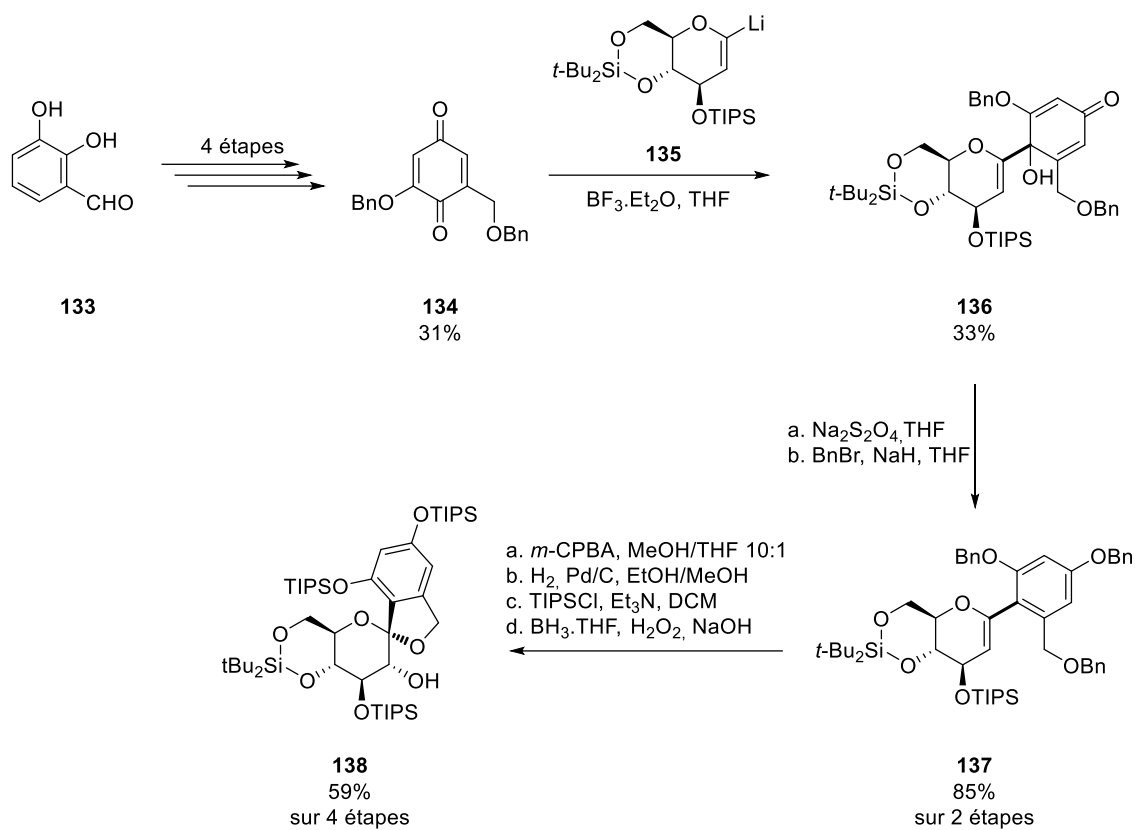


Schéma 14 : Synthèse d'un spirocétal depuis un glucolithien.

D'autre part, Kaaden *et al.*<sup>93</sup> ont utilisé un couplage de Hiyama entre le silanol **140** et le iodobenzène substitué **139**. L'action du *m*-CPBA conduit dans un premier temps à un mélange de spirocétals [6,5] de configuration  $\alpha$  et  $\beta$ -*gluco*. Le traitement de ce mélange par l'acide chlorhydrique permet une isomérisation, pour donner exclusivement le produit thermodynamique  $\alpha$  **143** (Schéma 15).

<sup>93</sup> Kaaden, M. van der; Breukink, E.; Pieters, R. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8 (1), 732–737.

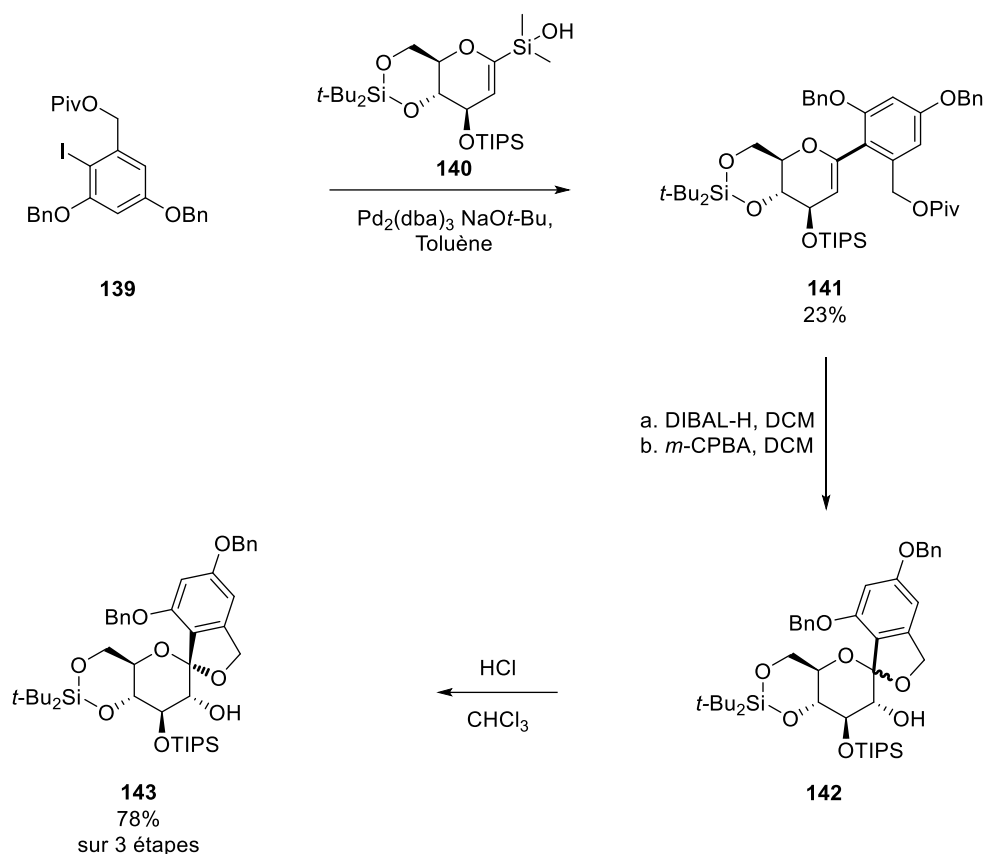


Schéma 15: Synthèse d'un spirocétal par couplage de Hiyama.

Enfin, Parkan *et al.*<sup>94</sup> ont utilisé un couplage de Suzuki entre le glycal **145** et des halogénures d'aryles. Une glycosylation intramoléculaire après époxydation du glycal par le diméthylidioxirane (DMDO) permet ensuite la formation de la liaison C-O anomère, et l'installation d'un hydroxyle équatorial en position 2 pour donner le spirocétal [6,5] de configuration  $\alpha$ -*gluco* **148** de manière totalement régio- et stéréosélective (Schéma 16).

<sup>94</sup> Parkan, K.; Pohl, R.; Kotora, M. *Chemistry – A European Journal* **2014**, 20 (15), 4414–4419.

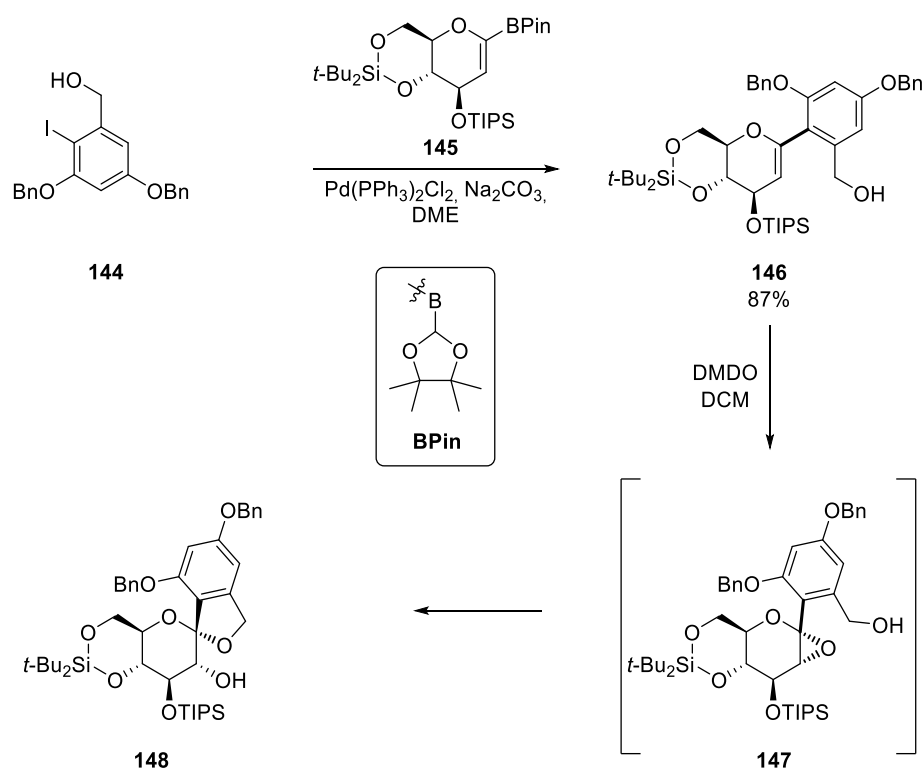


Schéma 16: Synthèse d'un spirocétal par couplage de Suzuki.

Il est intéressant de noter que l'obtention du spirocétal de configuration  $\alpha$  exclusivement, ou d'un mélange des deux anomères semblent dépendre de plusieurs facteurs. Ainsi, la comparaison des conditions présentées dans les schémas 13 et 16 montrent une meilleure sélectivité avec le DMDO qu'avec le *m*-CPBA. D'autre part, les groupements protecteurs du sucre jouent également un rôle important (Schémas 13 et 16). Enfin, le solvant joue également un rôle dans la sélectivité de l'époxydation (Schémas 14 et 15).

Au-delà de ces approches impliquant le glucose comme produit de départ, il existe également des stratégies dans lesquelles le sucre est construit lors de la synthèse.

#### Synthèse *de novo* de l'unité sucre

Lors de leur synthèse de la Papulacandine B, Danishefsky *et al.*<sup>95</sup> ont ainsi construit l'unité glucose grâce à une réaction d'hétéro-Diels-Alder entre le diénophile **149**, obtenu en 5 étapes depuis l'acide 3,5-dihydroxybenzoïque, et le diène **150** (Schéma 17). Cette réaction permet

<sup>95</sup> Danishefsky, S.; Phillips, G.; Ciufolini, M. *Carbohydrate Research* **1987**, 171 (1), 317–327.

d'obtenir la pyrone **151**, qui est fonctionnalisée au travers de réactions d'oxydations et de réductions successives. Finalement, une glycosylation intramoléculaire en conditions acides conduit au spirocétal **153** de configuration  $\alpha$ .

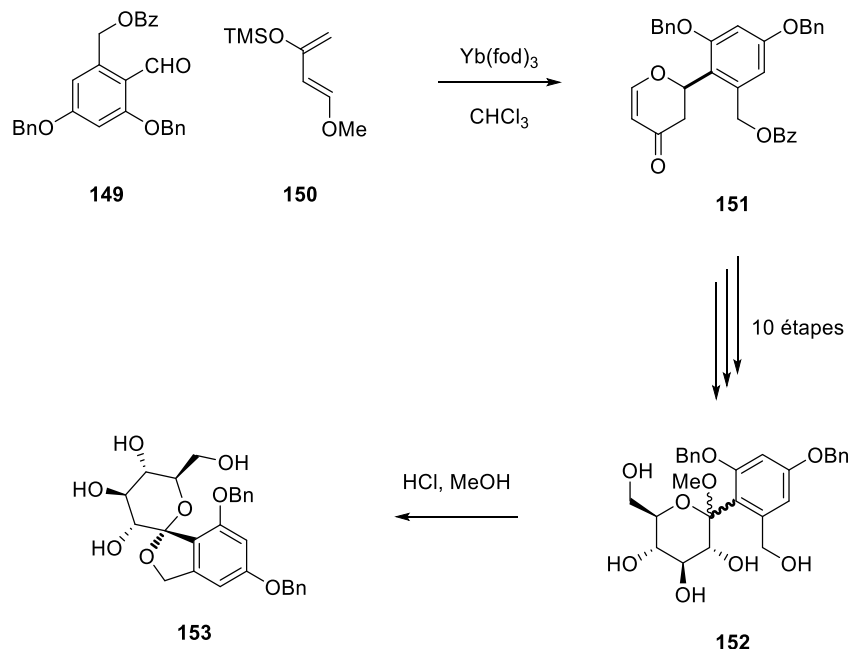


Schéma 17 : Synthèse d'un spirocétal par Diels-Alder.

D'autre part, Balachari *et al.*<sup>96</sup> ont développé une synthèse s'appuyant sur un réarrangement d'Achmatowicz comme étape-clé. La transformation de l'aldéhyde **154** en alcène par réaction de Wittig est suivie d'une dihydroxylation asymétrique de Sharpless par l'AD-mix  $\alpha$  qui permet d'obtenir le diol 1,2 **155** tout en contrôlant la stéréochimie du carbone asymétrique nouvellement créé. Après protection de l'alcool primaire, le réarrangement d'Achmatowicz transforme le furane en un dihydropyrane pour obtenir l'hémicétal **156**. Une cyclisation en milieu acide donne la pyrone **157** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. L'aménagement fonctionnel de l'énone permet d'achever la synthèse et d'obtenir le produit **158** de configuration  $\alpha$ -manno (Schéma 18).

<sup>96</sup> Balachari, D.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2000**, 2 (6), 863–866.

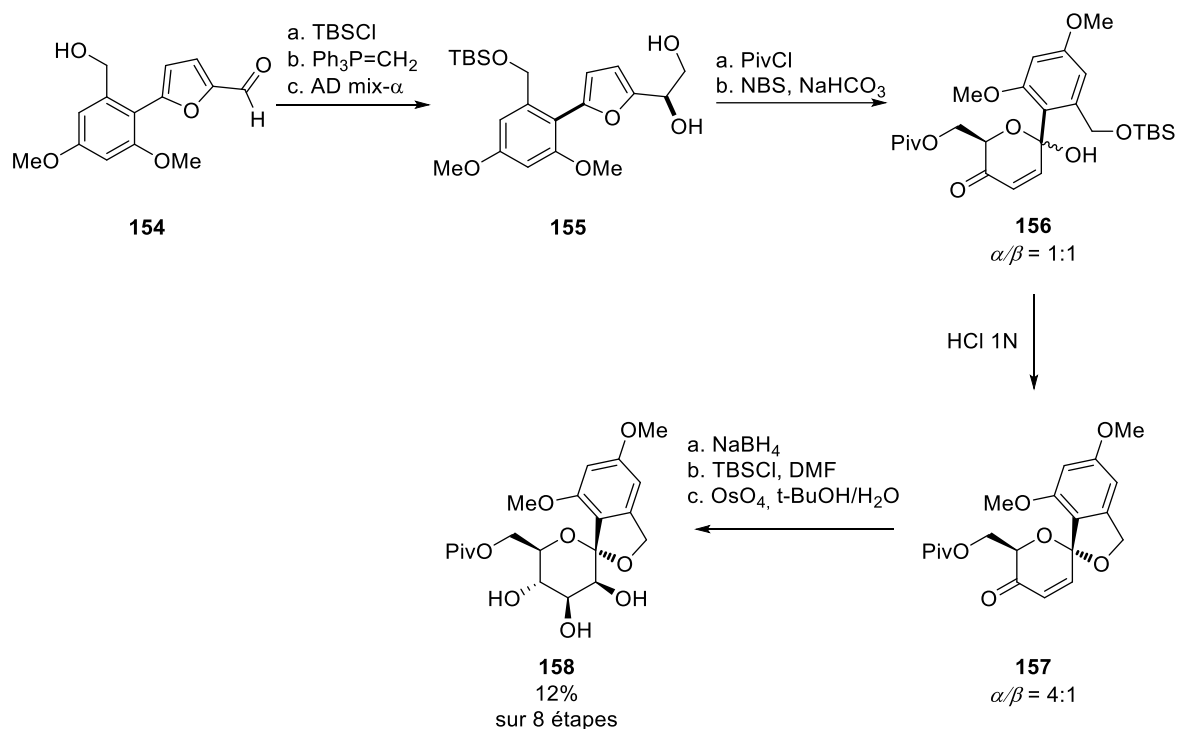


Schéma 18: Synthèse d'un spirocétal par réarrangement d'Achmatowicz.

Ces différentes approches permettent l'accès à des spirocétals dérivés de sucre de manière efficace. Cependant, l'étape de glycosylation intramoléculaire donne très majoritairement, voire exclusivement, le produit de configuration  $\alpha$  et les exemples de la littérature se limitent à l'obtention de spirocétals [6,5]. La préparation de composés de configuration  $\beta$  dans lesquels la taille du motif spiranique est supérieure n'a fait l'objet que d'une seule publication dans la littérature qui ne concerne pas des substrats de type sucre.

#### b. Accès aux spirocétals [6,n] et de configuration $\beta$

Liu *et al.*<sup>97</sup> ont ainsi développé une méthode permettant l'obtention de spirocétals de tailles et de configurations variables. Un couplage de Stille entre l'éther d'énol **159** et un dérivé du benzène **160** substitué en *ortho* par deux chaînes de longueurs variables permet tout d'abord de former la liaison C-C. Après déprotection de l'alcool lié à l'aromatique, une époxydation conduit à une cyclisation en spirocétal [6,n]. La variation de la longueur des chaînes carbonées permet ainsi d'accéder à des cycles à 5, 6 ou 7 chaînons fusionnés à un aromatique pouvant être diversement orienté. Cette réaction d'ouverture de l'époxyde peut

<sup>97</sup> Liu, G.; Wurst, J. M.; Tan, D. S. *Org. Lett.* **2009**, *11* (16), 3670–3673.

se faire avec rétention ou inversion de configuration en fonction des conditions expérimentales. Ainsi, l'ajout d'isopropylate de titane permet d'obtenir préférentiellement le produit  $\alpha$  **162**, avec rétention de configuration. A l'inverse la cyclisation à basse température dans le méthanol ou l'acide acétique favorise l'obtention du produit  $\beta$  **163**, avec inversion de configuration (Schéma 19).

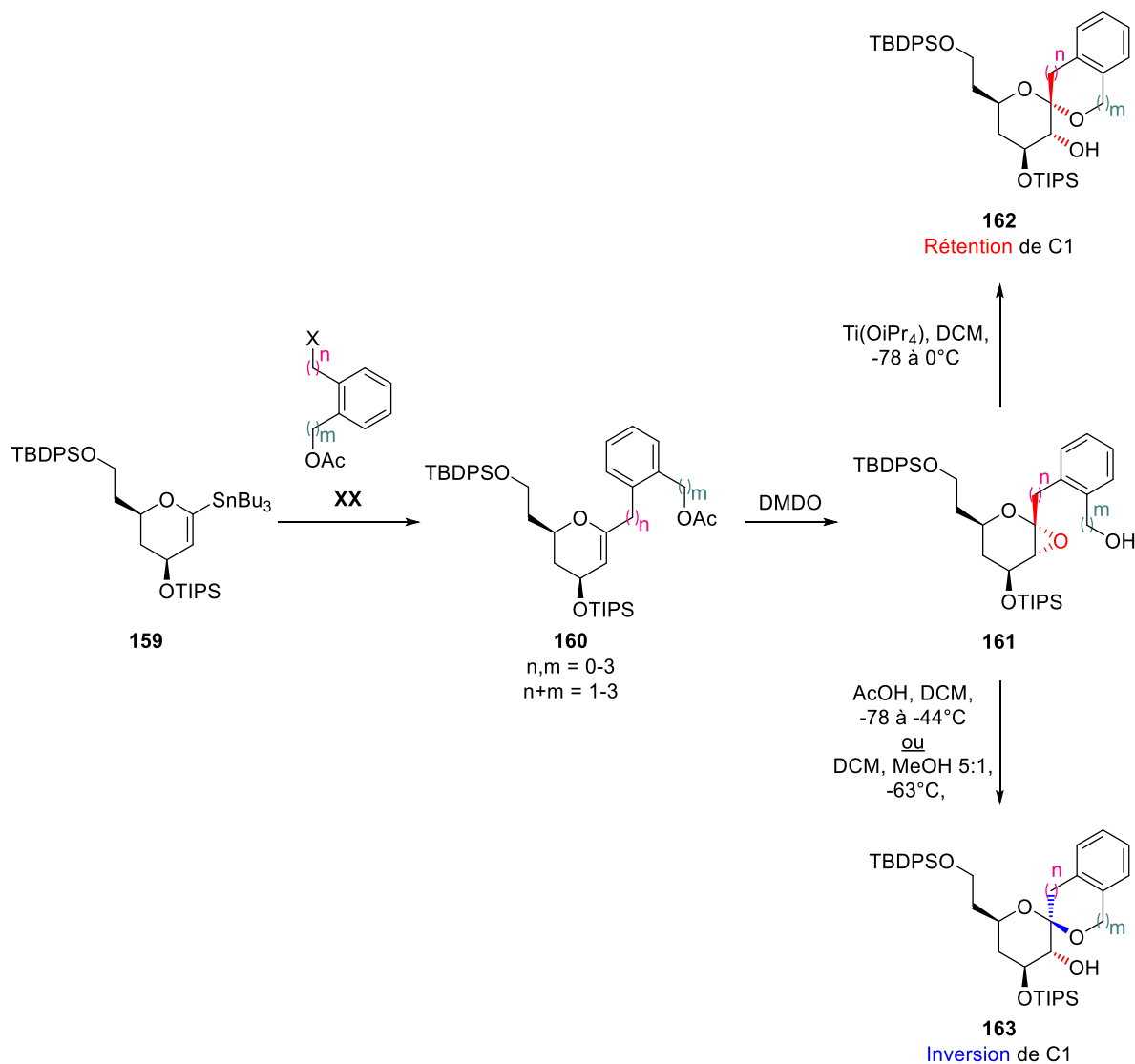


Schéma 19: Synthèse stéréosélective d'un spirocétal.

Cette approche permet donc l'obtention de spirocétals de taille et de configuration définies, mais les résultats pour l'obtention de la configuration  $\beta$  restent assez variables (Figure 56). Par ailleurs, l'introduction précoce de la partie aromatique limite considérablement les possibilités de diversification. Enfin, la dépendance de la

stéréosélectivité de l'époxydation, élément clé de cette méthodologie, à la configuration relative 1,3-*cis* ou 1,3-*trans* des deux substituants du dihydropyrane laisse penser que son extension à des sucres pourrait être délicate.

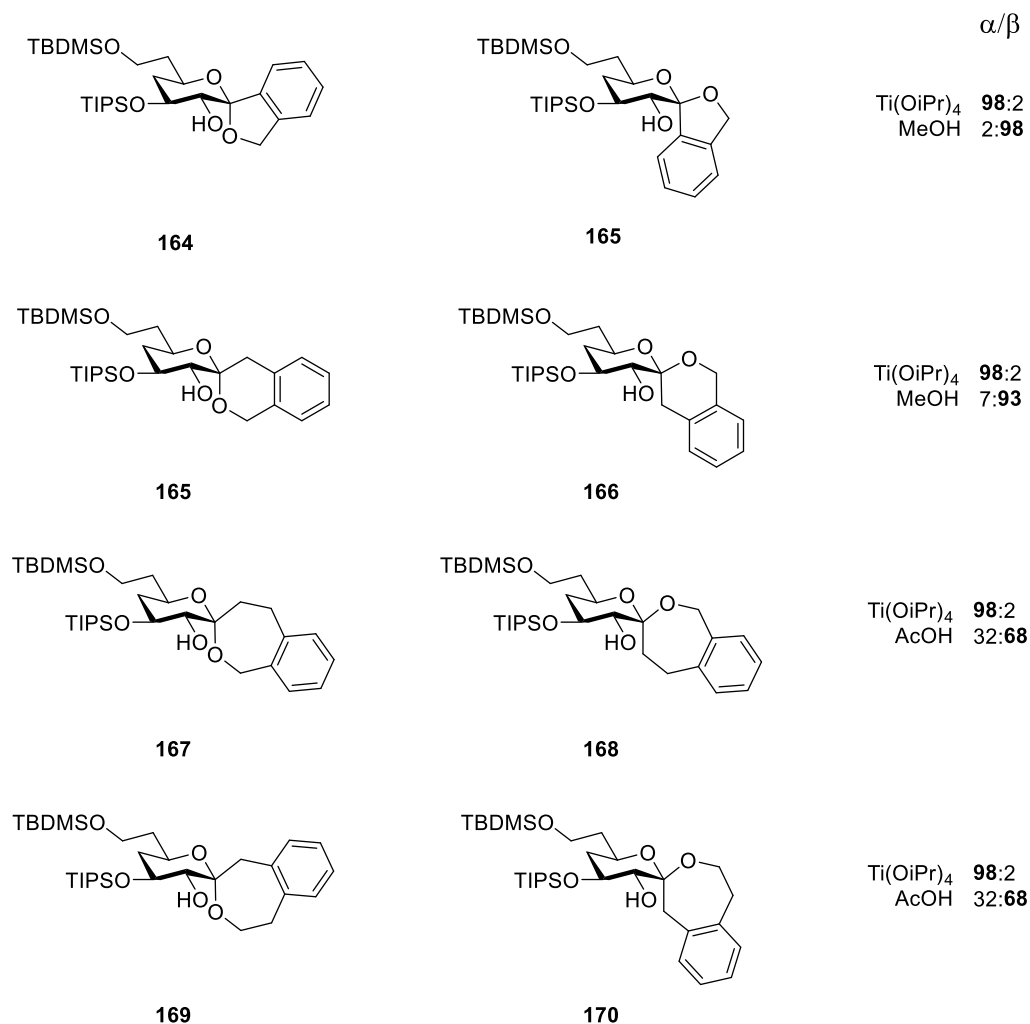


Figure 56: Exemples de spirocétals [6,n].

### c. Bilan sur la synthèse de spirocétals dérivés de sucres.

Ces éléments bibliographiques sur la synthèse de spirocétals dérivés de sucres montrent que l'on retrouve les mêmes approches de synthèse que pour l'obtention des inhibiteurs de SGLT-2 « ouverts ». La formation de la liaison C-C anomère repose ainsi sur un couplage croisé à partir d'un glycal métallique (Schéma 20, voie du haut), ou sur une addition sur une gluconolactone (Schéma 20, voie centrale). Dans le cas du glycal, une époxydation permet dans un second temps une attaque intramoléculaire de l'alcool benzylique qui donne le

spirocétal et permet la réintroduction de l'hydroxyle en position 2. En partant d'une lactone, l'obtention du motif ciblé fait intervenir une glycosylation intramoléculaire. Contrairement à ces deux approches qui impliquent la formation de la liaison anomère à part d'un fragment aromatique préexistant, la mise en œuvre d'une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] permet une construction d'un (hétéro)aromatique après quaternarisation de la position anomère (Schéma 20, Voie du bas). Cette approche alternative présente donc un potentiel important qui n'a pas été exploité pour l'obtention de spirocétals de tailles supérieures.

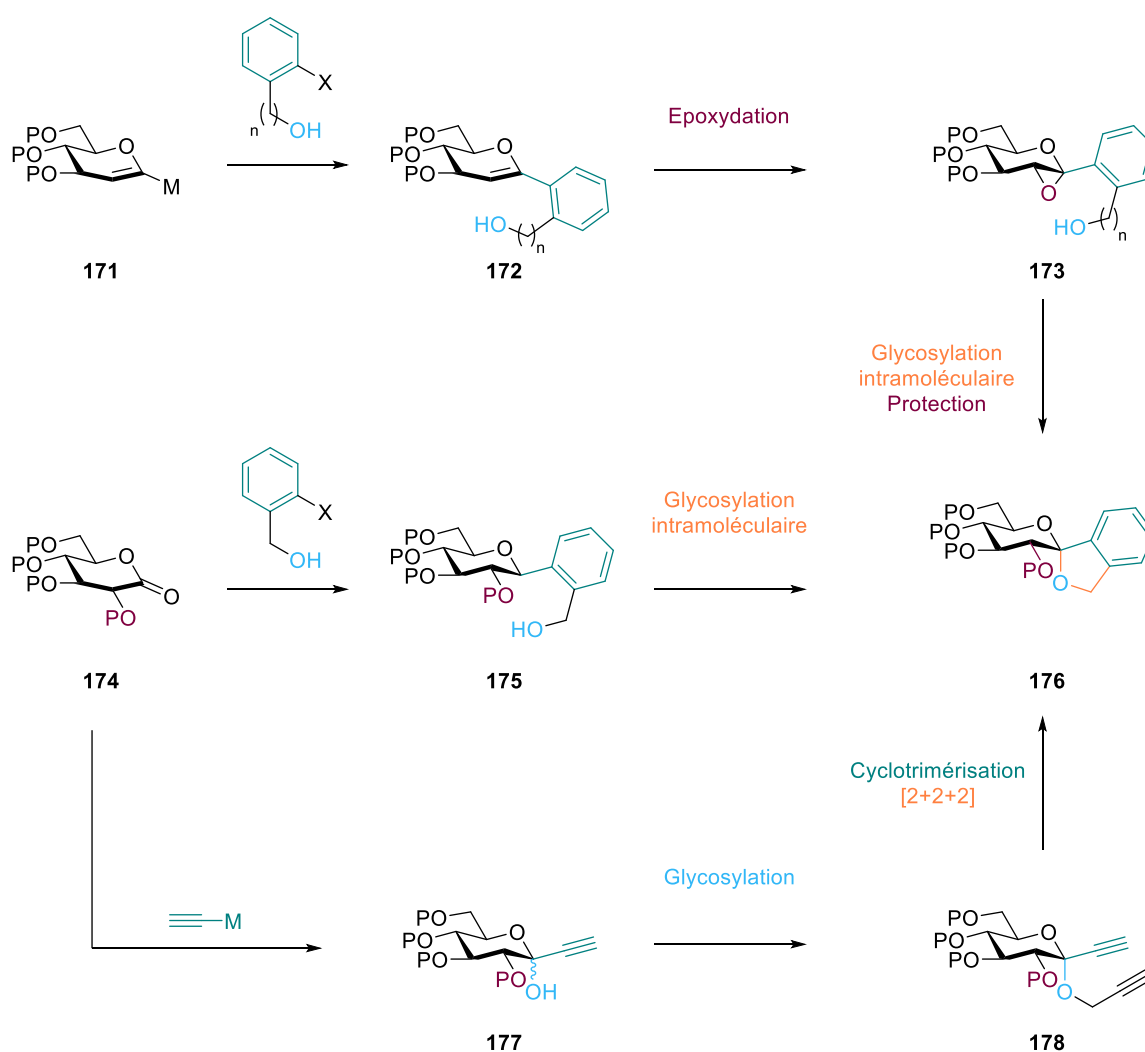


Schéma 20: Obtentions d'inhibiteurs de SGLT-2 à motif spirocétal.

Ces approches pour la préparation de spirocétals fusionnés à un aromatique sont limitées à l'obtention de motifs [6,5] de configuration  $\alpha$ . Par ailleurs, la synthèse de dérivés de taille supérieure et/ou de configuration  $\beta$  sont dépendantes du substrat et ceci constitue un



obstacle potentiel à leur extension aux sucres. Dans ce contexte, nous avons donc envisagé une nouvelle approche qui permette à la fois d'obtenir des spirocétals [6,6] de configuration  $\alpha$  ou  $\beta$  tout en permettant de varier l'aromatique proximal à partir d'un précurseur de synthèse avancé. Cette stratégie de synthèse orientée vers la diversité d'inhibiteurs de SGLT-2 fera ainsi intervenir une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] à partir des diynes **179** et **181** dont la position anomère porte deux chaînes propargyliques d'orientation définie en amont de cette étape clé. Ceci permettra la construction du spirocétal et de l'aromatique proximal dans une seule et même étape (Schéma 21).

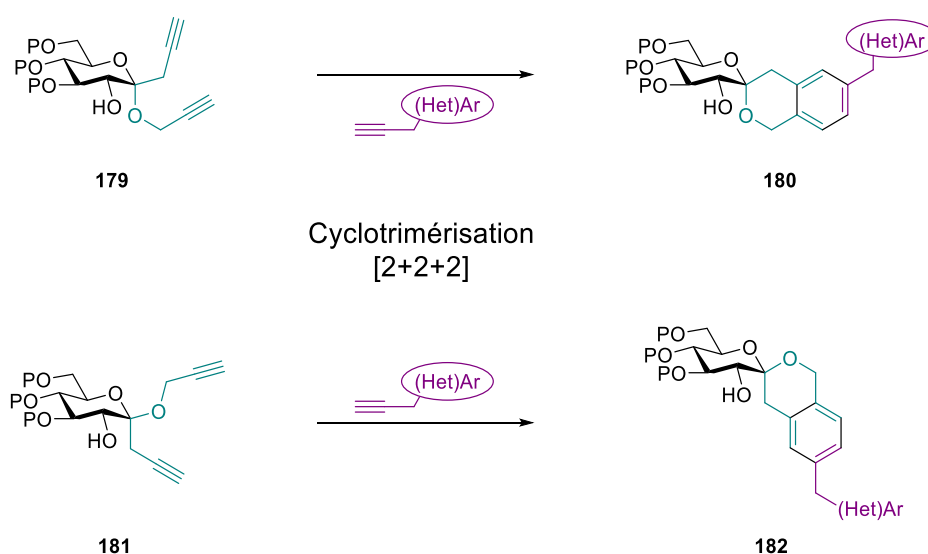


Schéma 21: Accès aux spirocétals [6,6] par cyclotrimérisation [2+2+2].

### III. Objectifs des travaux de thèse

L'intermédiaire clé dans l'approche que nous envisageons pour la construction du motif spirocétalique [6,6] fusionné à un aromatique repose sur l'accès à un C,O-bispropargyl glycoside de configuration  $\alpha$  ou  $\beta$  définie. Les éléments de la littérature montrent qu'une approche évidente pourrait être d'ajouter un propargylmétal sur la gluconolactone afin de former la liaison C-C, puis d'effectuer une réaction de glycosylation avec l'alcool propargylique. Cependant, cette approche pour effectuer la quaternarisation de la position anomère par deux chaînes indépendantes ne permettra d'obtenir que le produit de

configuration  $\alpha$  (Schéma 22).<sup>98</sup> D'autre part, l'addition d'un propargylmétal sur une lactone peut conduire à la formation de l'allényl-sucre **185** comme produit secondaire (Schéma 22).<sup>99,100,101</sup>

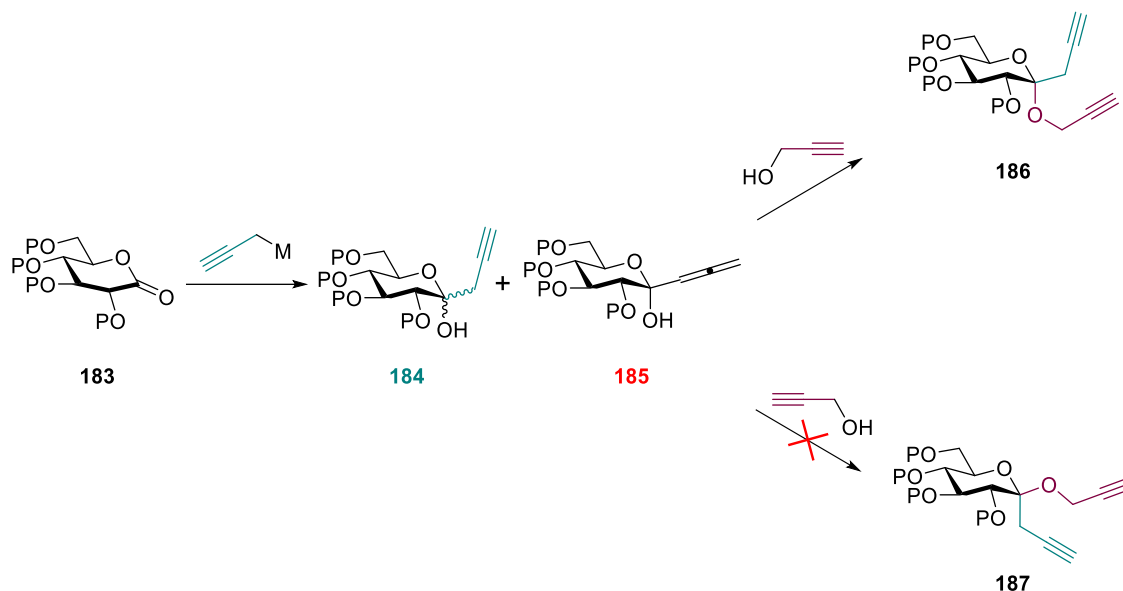


Schéma 22: Préparation d'un glycoside bispropargylé depuis la gluconolactone.

Dans ce contexte, il est nécessaire d'envisager une approche différente pour obtenir les C,O-bispropargyles glycosides précurseurs de la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2]. Nous proposons ici d'étendre notre méthodologie de quaternarisation de la position anomère des sucres par insertion C-H d'un métallo-carbène<sup>102</sup> afin d'obtenir ces intermédiaires clés de notre stratégie de synthèse d'inhibiteurs potentiels de SGLT-2 spirocétaliques.

Les éléments de la littérature montrent que les éthers de silyles et de benzyles sont les groupements protecteurs de choix dans le cadre des synthèses d'inhibiteurs de SGLT-2. Les éthers de benzyles ayant conduit à des réactions secondaires lors de réactions médiées par

<sup>98</sup> Boultaadakis-Arapinis, M.; Lescot, C.; Micouin, L.; Lecourt, T. *Synthesis* **2012**, 44 (24), 3731–3734.

<sup>99</sup> Wotiz, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72 (4), 1639–1642.

<sup>100</sup> Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (3), 1914–1937.

<sup>101</sup> Corey, E. J.; Kirst, H. A. *Tetrahedron Letters* **1968**, 9 (48), 5041–5043.

<sup>102</sup> Boultaadakis-Arapinis, M.; Lemoine, P.; Turcaud, S.; Micouin, L.; Lecourt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (44), 15477–15479.

les carbènes sur les sucres,<sup>103,104</sup> notre choix s'est porté sur les éthers de silyles dont nous avons montré la tolérance lors de nos travaux précédents.<sup>102</sup> Cette insertion de carbène dans la liaison C-H anomère nécessite un ancrage de l'espèce réactive sur la position 2 du sucre, nous devons donc tout d'abord préparer des propargyles glycosides de configuration  $\alpha$  ou  $\beta$  ayant leurs positions 3, 4 et 6 protégées sous forme d'éthers de silyles et leur position 2 libre afin de pouvoir y introduire un diazoacétate précurseur de métallo-carbène. L'insertion 1,5 C-H métallo-catalysée conduira ensuite à une lactone qui pourra être transformée en une chaîne C-propargylique substituant la position anomère. Enfin, la réaction de cyclotrimérisation permettra la construction du spirocétal [6,6] fusionné à un aromatique avant une étape de déprotection unique qui conclura la synthèse. Il est à noter que l'insertion C-H nécessite un ancrage du carbène sur la même face que la liaison C-H ciblée. La préparation du bispropargyl glycoside de configuration  $\alpha$ -*gluco* nécessitera donc d'effectuer la quaternarisation de la position anomère en série *manno* avant d'inverser la configuration de la position 2 grâce aux méthodes développée dans notre équipe (Schéma 23).<sup>105</sup>

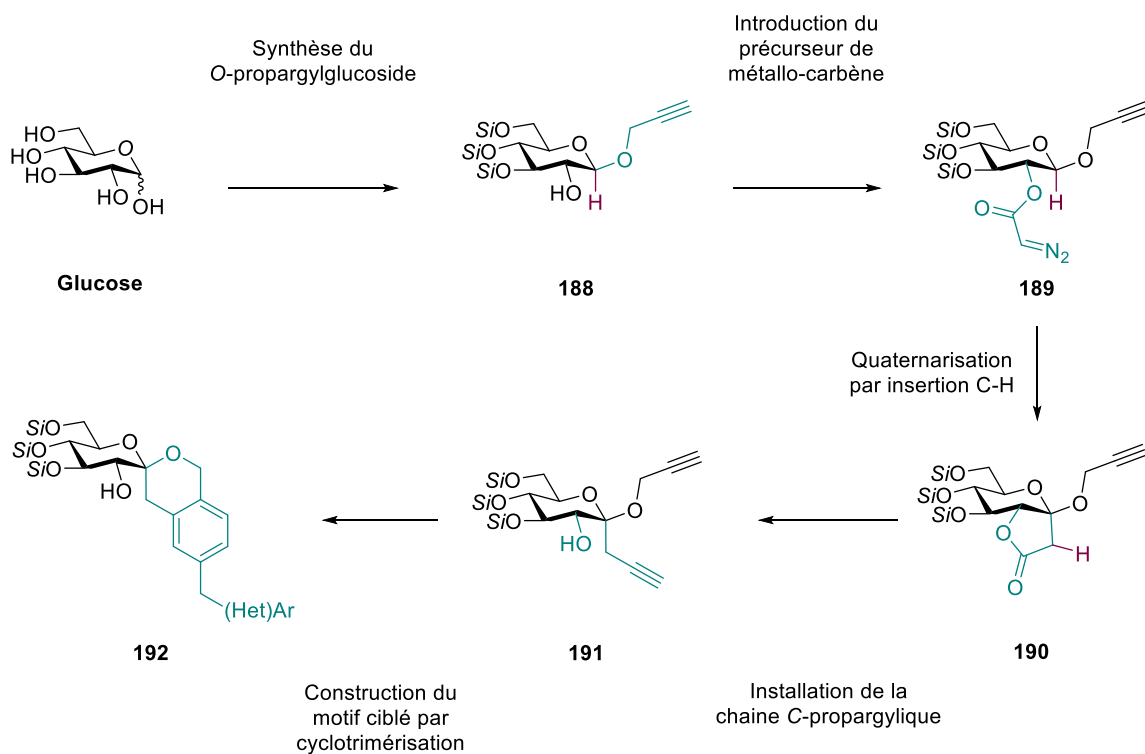
---

<sup>103</sup> Baer, H. H.; Breton, R. L.; Shen, Y. *Carbohydrate Research* **1990**, *200*, 377–389.

<sup>104</sup> Branderhorst, H. M.; Kemmink, J.; Liskamp, R. M. J.; Pieters, R. J. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (52), 9601–9603.

<sup>105</sup> Mébarki, K.; Gavel, M.; Heis, F.; Joosten, A. Y. P.; Lecourt, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (17), 9030–9037.

### Préparation du spiroacétal [6,6] de configuration $\beta$ :



### Préparation du spiroacétal [6,6] de configuration $\alpha$ :

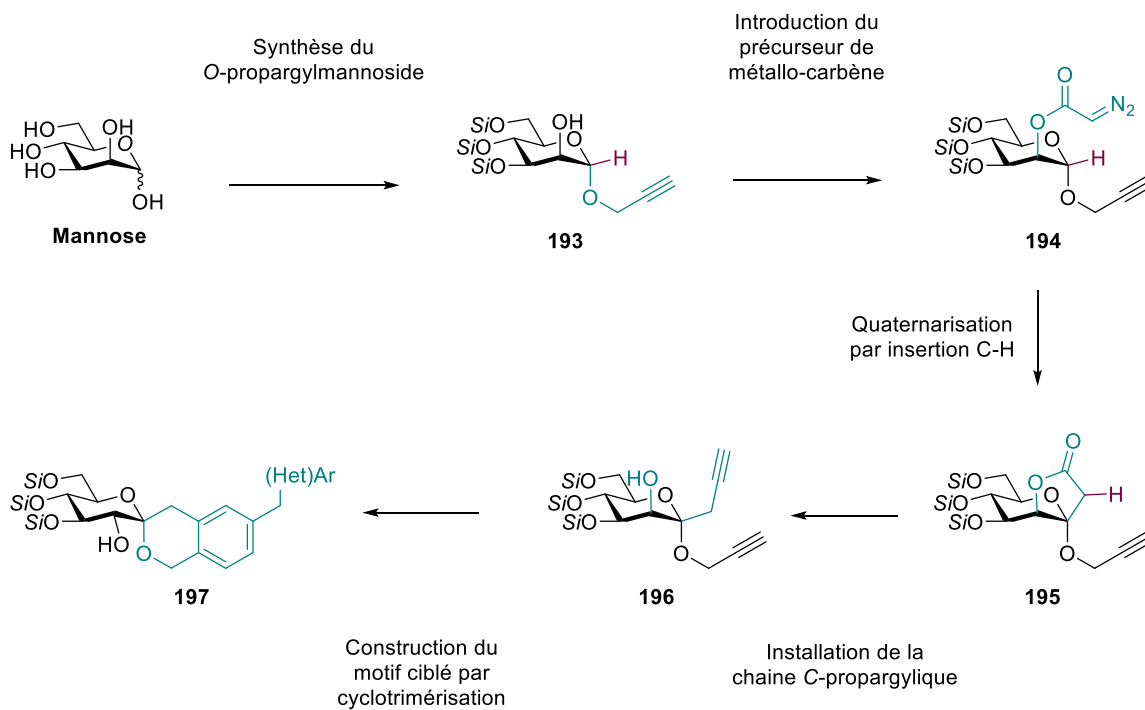


Schéma 23: Synthèse de spirocétals [6,6] en configurations  $\alpha$  et  $\beta$ .

Un aspect primordial de cette approche sera la quaternarisation de la position anomère qui n'a pour l'instant été effectuée dans notre équipe que sur des méthyles glycosides et des disaccharides. Sa compatibilité avec un alcyne sur l'aglycone à proximité de la position anomérique constitue en effet un risque important de réaction secondaire. Afin de limiter ce risque, nous avons ainsi choisi d'explorer cette nouvelle approche pour la synthèse de gliflozines constituées d'un motif spirocétalique [6,6] fusionné à un aromatique en série  $\alpha$ . En effet, le métallo-carbène et le *O*-propargyle auront alors une orientation *trans* di-axiale qui devrait limiter le risque de cyclopropénation. En partant du mannose, nous allons donc dans un premier chapitre nous intéresser à l'obtention du propargylmannoside **201** protégé sur les positions 3, 4 et 6, et avec l'alcool libre en position 2. Une première stratégie reposera sur la formation de l'orthoester de propargyle **198**. Cela permettra de différencier la position 2 des benzoates qui substituent les autres positions et de procéder ainsi rapidement au changement des groupements protecteurs au profit d'éthers de silyles. Le réarrangement de l'orthoester en milieu acide donnera alors le propargylmannoside dont la position 2 pourra alors être déprotégée sélectivement pour donner le dérivé **201** (Schéma 24, Voie A). La seconde approche reposera sur une glycosylation conduisant au *O*-propargyl mannoside **200**. Après déprotection, une protection séquentielle des positions 4 et 6, puis de la position 3 permettra d'obtenir le dérivé **201** (Schéma 24, Voie B).

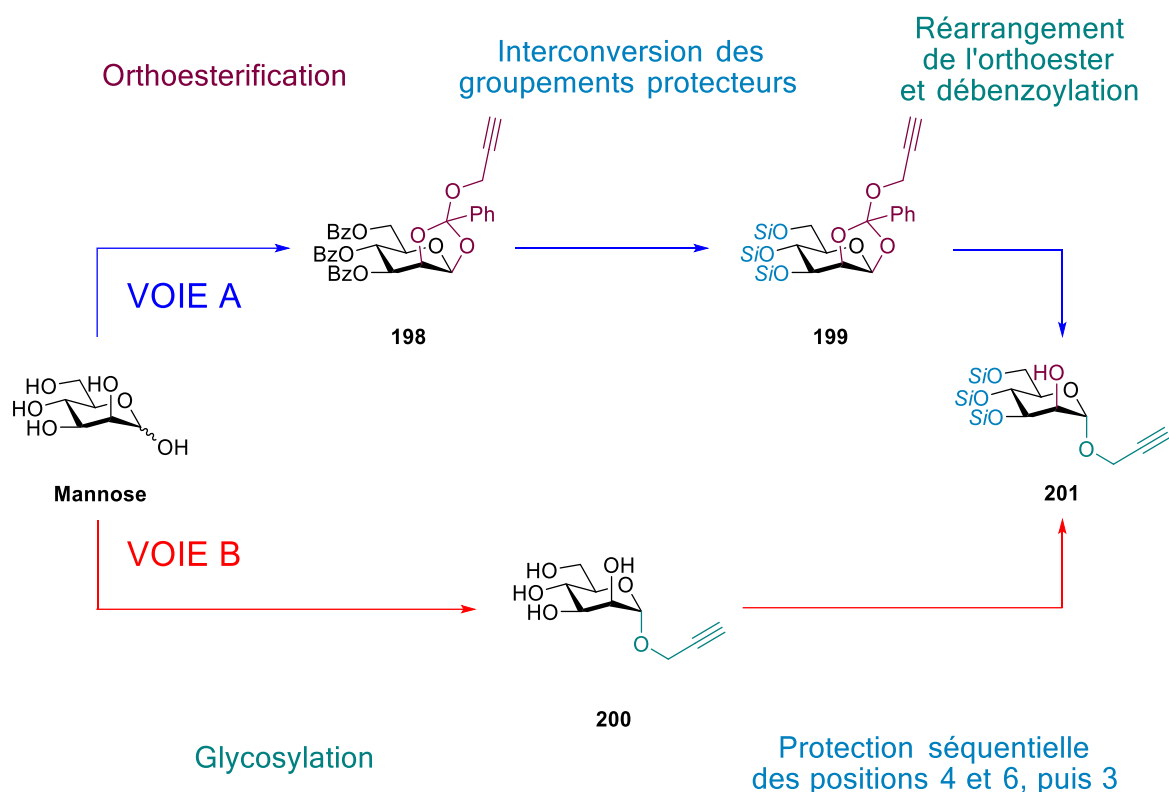


Schéma 24: Objectifs du chapitre 1.

Disposant du propargylmannoside **201** protégé de manière adéquate, nous nous intéresserons dans un second chapitre à la quaternarisation de la position anomère qui conduira à la lactone **203**. Un diazoacétate sera tout d'abord introduit sur la position 2 afin d'obtenir le diazosucre **202** précurseur de métal-carbène. Sa décomposition nous permettra ensuite d'obtenir la lactone **203** ayant une position anomère quaternaire de configuration  $\alpha$  par insertion 1,5 C-H (Schéma 25).

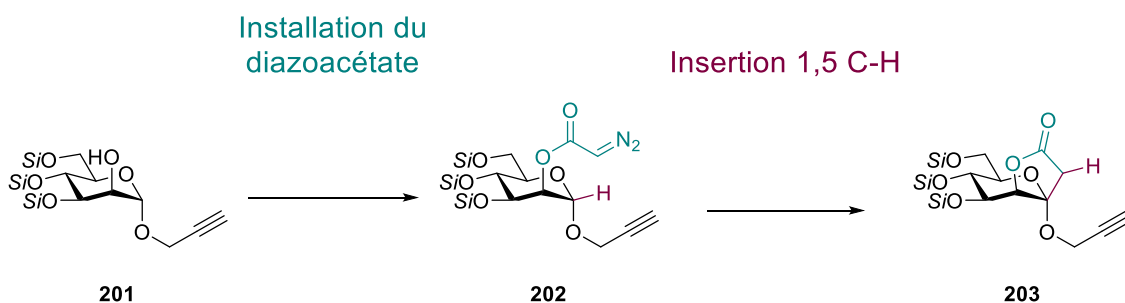


Schéma 25: Objectifs du chapitre 2.

Enfin, dans un troisième et dernier chapitre (Schéma 26), nous aborderons la préparation du glycoside *C,O*-bispropargylé **204** à partir de la lactone **203** et l'étape de cyclotrimérisation qui permettra d'accéder à des gliflozines **206** comportant un spirocétal [6,6]. L'inversion de la stéréochimie de la position 2 fera intervenir une séquence oxydation / réduction qui a été développée précédemment par notre équipe pour accéder aux *C,O*-glycosides de configuration  $\alpha$ -*gluco* et  $\beta$ -*manno* non accessibles par insertion C-H (Schéma 26).<sup>105</sup> Cette inversion de configuration pourra intervenir avant ou après l'étape de cyclotrimérisation. Cette partie se conclura par l'étude de la déprotection et de la purification du produit final **208** qui constituera le premier inhibiteur potentiel de SGLT-2 possédant un motif spirocétal [6,6].

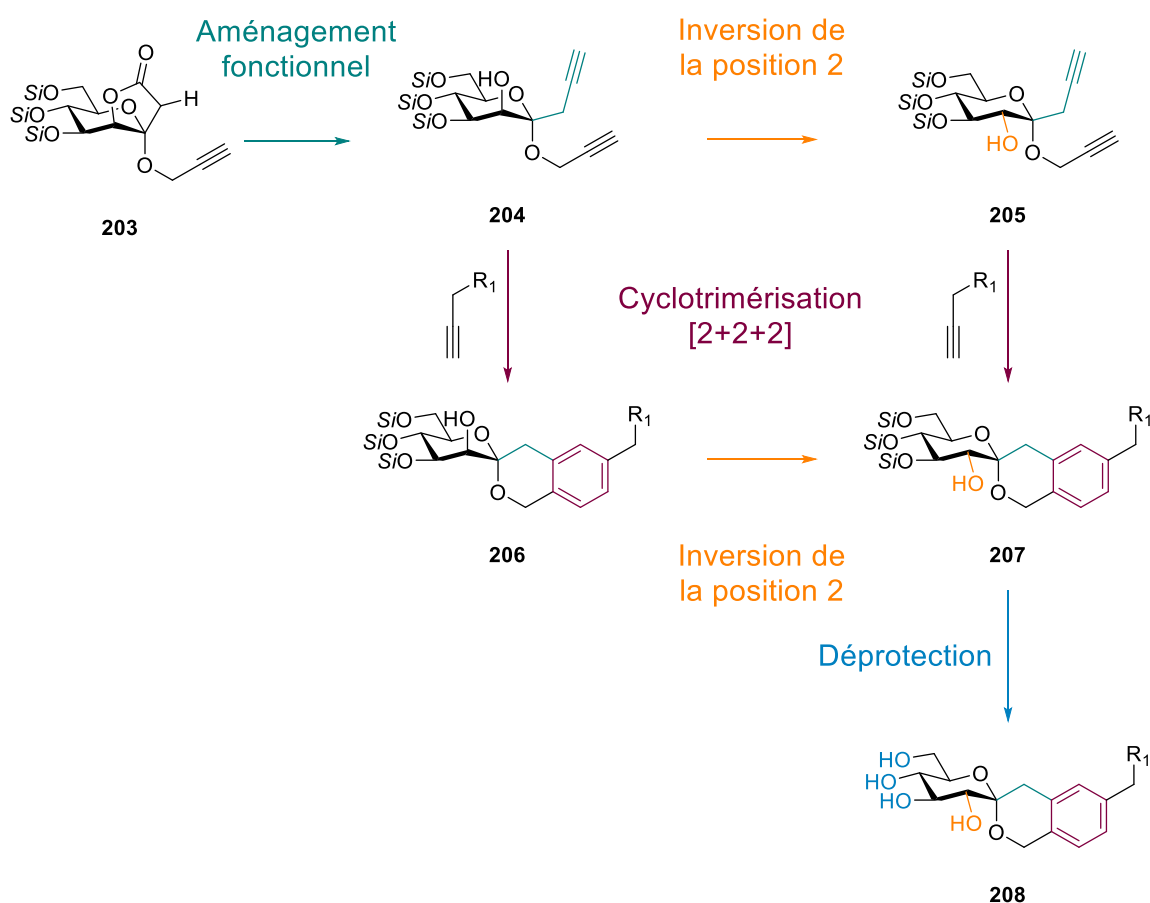


Schéma 26: Objectifs du chapitre 3.

## Chapitre 1 : Synthèse du propargylmannoside précurseur de

### quaternarisation

Dans ce premier chapitre, nous allons nous intéresser à la synthèse du *O*-propargylmannoside **201**, qui est le premier intermédiaire clé dans notre stratégie de synthèse. Ce composé devra être protégé régiosélectivement au niveau des positions 3, 4 et 6 par des éthers de silyle, de façon à laisser la position 2 libre en vue de l'introduction du précurseur de métal-carbène nécessaire à la quaternarisation de la position anomère.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, deux stratégies s'offrent à nous pour envisager la synthèse d'un tel composé, la première implique la formation d'un 1,2-orthoester de propargyle **198** à partir du mannose dans les premières étapes de la synthèse. L'introduction de ce motif permettra d'échanger ensuite les groupements protecteurs des positions 3, 4 et 6 en effectuant une débenzoylation suivie d'une silylation pour donner le composé **199**. Enfin, le réarrangement de l'orthoester et la débenzoylation de la position 2 conduira au *O*-propargylmannoside **201** de configuration  $\alpha$  (Schéma 27, Voie A).

Une autre stratégie repose sur l'introduction précoce à partir du mannose peracétylé du groupement propargyl sur la position anomère dans des conditions classiques de glycosylation pour obtenir le *O*-propargylmannoside **200**. La désacétylation des alcools sera alors suivie d'une protection séquentielle des positions 4 et 6, puis de la position 3 pour donner le propargylmannoside désiré **201** (Schéma 27, Voie B).



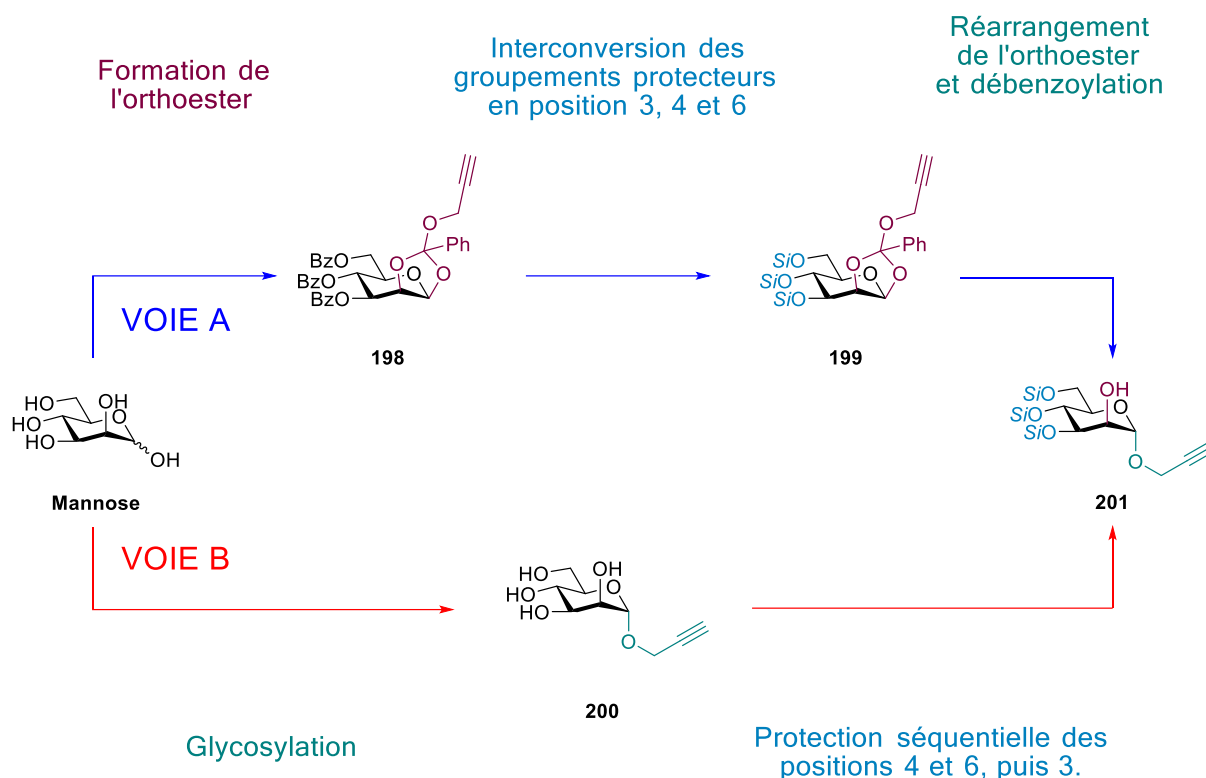


Schéma 27: Stratégies pour la synthèse du propargylmannoside **201**.

Nous allons tout d'abord exposer les résultats que nous avons obtenus concernant la voie A qui ne s'est pas avérée assez robuste pour permettre la synthèse du précurseur **198** à l'échelle de plusieurs grammes et a nécessité le développement de l'approche B comme alternative.

## I. Synthèse de **201** *via* l'orthoester de propargyle

Nous allons dans un premier temps discuter des éléments bibliographiques sur la synthèse des 1,2-orthoesters de propargyle et l'échange des benzoates par des éthers de silyles sur les positions 3, 4 et 6 de ces composés.

### 1. Eléments bibliographiques sur la synthèse des 1,2-orthoesters de propargyle

Récemment, plusieurs équipes ont pu montrer que l'utilisation des orthoesters s'est avéré particulièrement efficace dans les réactions de glycosylation pour la synthèse

d'oligosaccharides<sup>106</sup>, de nucléosides<sup>107</sup> ou de produits naturels complexes.<sup>108</sup> Aujourd'hui encore, la glycosylation stéréosélective demeure un enjeu récurrent de la glycochimie. Grâce à l'assistance anchimérique intermédiaire, l'utilisation d'un orthoester est une méthode de choix pour l'obtention de glycosides 1,2-*trans*. L'emploi d'acides de Brønsted tels que l'acide trifluoroacétique<sup>109</sup> ou l'acide triflique,<sup>110</sup> ou de Lewis comme le PF<sub>5</sub><sup>111</sup> ou le BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O,<sup>112</sup> permet le réarrangement de l'orthoester pour conduire au glycoside souhaité (Schéma 28). Une autre facette intéressante des orthoesters repose sur la possibilité de les activer sélectivement.<sup>113,114</sup> Enfin, l'utilisation des orthoesters comme groupement protecteur des positions C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> a déjà été reportée.<sup>115,116,117</sup>

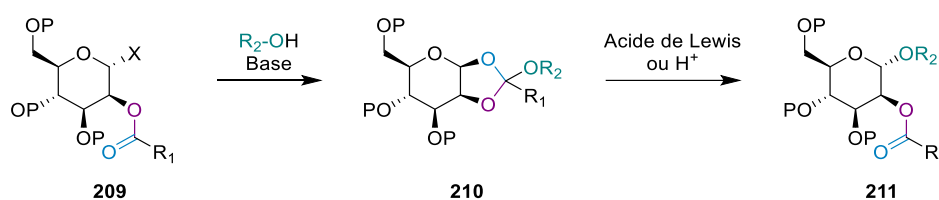


Schéma 28: Glycosylation via un orthoester.

Plusieurs méthodes pour la préparations des 1,2-orthoesters sont répertoriées dans la littérature, la plus courante repose sur la réaction d'un bromoglycoside peracétylé ou perbenzoylé avec un alcool. Cette réaction nécessite souvent l'utilisation d'un sel d'argent et d'une base,<sup>118</sup> comme la 2,6-lutidine au reflux du dichlorométhane, solvant que l'on retrouve très fréquemment dans cette réaction. Cependant, la forte affinité de l'argent pour les alcynes terminaux rend cette méthode inopérante dans le cas de la synthèse d'orthoester de propargyle.<sup>119</sup>

<sup>106</sup> Thadke, S. A.; Hotha, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (48), 9914–9920.

<sup>107</sup> Rao, B. V.; Manmode, S.; Hotha, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (3), 1499–1505.

<sup>108</sup> Maurya, S. K. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2017**, *6* (2), 224–234.

<sup>109</sup> Ramsey, B. G.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (13), 3058–3063.

<sup>110</sup> Millar, A.; Kim, K. H.; Minster, D. K.; Ohgi, T.; Hecht, S. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (2), 189–196.

<sup>111</sup> Olah, G. A.; Olah, J. A.; Svoboda, J. J. *Synthesis* **1973**, *1973* (8), 490–492.

<sup>112</sup> Lam, S. N.; Gervay-Hague, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (22), 8772–8779.

<sup>113</sup> Sureshkumar, G.; Hotha, S. *Chem. Commun.* **2008**, No. 36, 4282–4284.

<sup>114</sup> Vidadala, S. R.; Thadke, S. A.; Hotha, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (23), 9233–9236.

<sup>115</sup> Trumtel, M.; Tavecchia, P.; Veyrières, A.; Sinay, P. *Carbohydrate Research* **1989**, *191* (1), 29–52.

<sup>116</sup> Trumtel, M.; Veyrières, A.; Sinay, P. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30* (19), 2529–2532.

<sup>117</sup> Gorin, P. A. J. *Carbohydrate Research* **1982**, *101* (1), 13–20.

<sup>118</sup> Wang, W.; Kong, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (14), 5091–5095.

<sup>119</sup> Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (22), 8124–8173.

Dans ce contexte, Sureshkumar et Hotha ont développé une méthode n'impliquant pas l'utilisation de sels d'argent.<sup>120</sup> Après peracétylation, le lactose est ainsi traité par l'acide bromhydrique afin d'obtenir le bromoglycoside correspondant. Son traitement par l'alcool propargylique dans le dichlorométhane pendant 36 heures à 70°C en présence de 2,6-lutidine et d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) permet alors d'obtenir l'orthoester de propargyle **212** avec un rendement de 55% sur les deux étapes (Schéma 29).

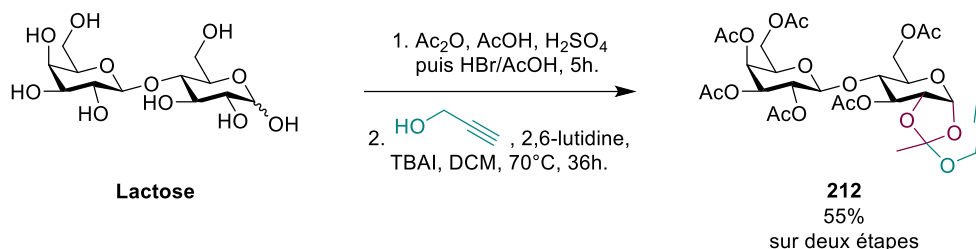


Schéma 29: Synthèse d'un orthoester de propargyle par Sureshkumar *et al.*

Par la suite, Thadke et Hotha ont optimisé cette méthode.<sup>106</sup> Le bromoglycoside, obtenu à partir du *n*-pentényl glycoside **213** et de dibrome, est ainsi mis à réagir avec l'alcool propargylique, la 2,6-lutidine, du tamis moléculaire en poudre et du TBAI dans le dichlorométhane pendant 24h à 60°C pour obtenir l'orthobenzoate de propargyle **214** avec un rendement de 92% sur deux étapes (Schéma 30).

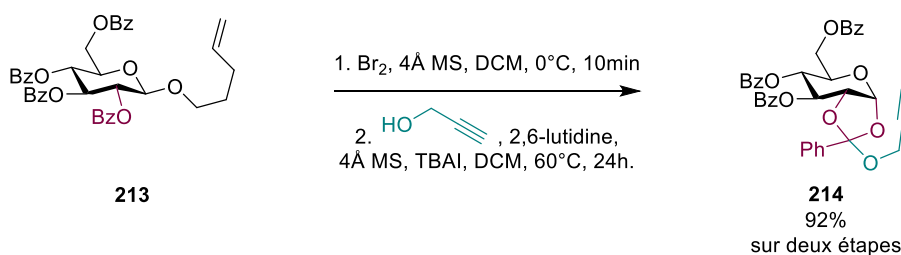


Schéma 30: Synthèse d'un orthoester de propargyle par Thadke *et al.*

Pointant du doigt la toxicité de la lutidine, Wei *et al.*<sup>121</sup> ont par la suite mis au point des conditions permettant l'utilisation d'une base inorganique, le bicarbonate de sodium, pour la synthèse de plusieurs orthoesters dérivés du glucose. Après avoir identifié l'acétonitrile comme étant le meilleur solvant, ils ont ainsi pu réaliser la synthèse des orthoacétates de

<sup>120</sup> Sureshkumar, G.; Hotha, S. *Glycoconj J* **2012**, 29 (4), 221–230.

<sup>121</sup> Wei, S.; Zhao, J.; Shao, H. *Can. J. Chem.* **2009**, 87 (12), 1733–1737.

propargyle **216** et **217** depuis le bromomannoside **215** avec des rendements de 70% et 71% en fonction de la nature du groupe protecteur en position 6. Par la suite, le remplacement du bicarbonate de sodium par l'acétate de sodium et l'emploi de conditions sonochimiques décrites par la même équipe<sup>122</sup>, ont permis d'améliorer le rendement à 78% (Schéma 31).

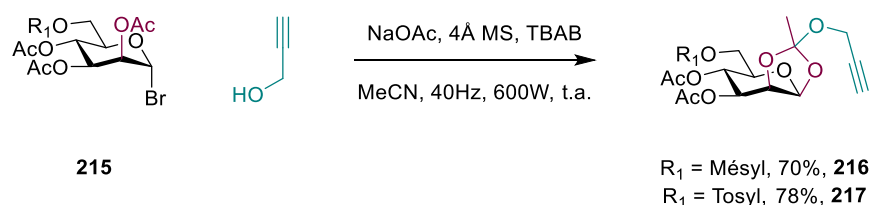


Schéma 31: Synthèse d'un orthoester de propargyle par ultrason.

Dans un contexte où la chimie verte prend une place de plus en plus importante, il est aussi intéressant de rapporter des travaux de Radhakrishnan *et al.*<sup>123</sup> qui ont développé la synthèse d'orthoester de propargyle en utilisant un liquide ionique. Par ailleurs, de nombreux exemples de réactions glycochimiques ont été menés dans de tels solvants.<sup>124,125,126</sup> Ainsi, l'addition de l'alcool propargylique sur le bromoglycoside **218** dans l'hexafluorophosphate de butylméthylimidazolium en présence de lutidine permet d'obtenir l'orthoester **214** avec un rendement de 58% (Schéma 32).

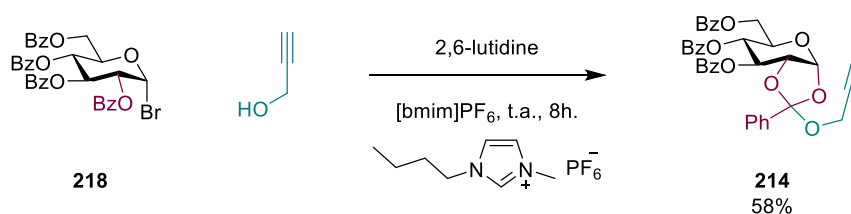


Schéma 32: Synthèse d'un orthoester de propargyle en liquide ionique.

Nous pouvons ainsi constater que la synthèse d'orthoesters de propargyle est un sujet déjà bien étudié, aussi bien sur des sucres simples comme le mannose ou le glucose, que sur des disaccharides, comme le lactose. On constate aussi que des stratégies innovantes, comme

<sup>122</sup> Zhao, J.; Wei, S.; Yue, A.; Shao, H. *Chinese Journal of Chemistry* **2012**, *30* (3), 627–633.

<sup>123</sup> Radhakrishnan, K.; Sajisha, V.; Chacko, J. *Synlett* **2005**, *2005* (06), 0997–0999.

<sup>124</sup> Rencurosi, A.; Lay, L.; Russo, G.; Caneva, E.; Poletti, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (19), 7765–7768.

<sup>125</sup> Murugesan, S.; Karst, N.; Islam, T.; Wiencek, J. M.; Linhardt, R. J. *Synlett* **2003**, *2003* (9), 1283–1286.

<sup>126</sup> Sasaki, K.; Nagai, H.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (30), 5605–5608.

l'utilisation d'ultrasons ou de solvants ioniques, viennent s'ajouter aux méthodes classiques déjà existantes. La synthèse de ces dérivés ne semble donc pas être un obstacle à notre projet.

Les alcools des positions 3, 4 et 6 étant protégés sous forme d'esters après formation de l'orthoester, il convient dès lors de nous intéresser aux méthodes présentes dans la littérature permettant de convertir des esters en éthers de silyles.

## 2. Eléments bibliographiques sur la conversion d'esters en éthers de silyles sur des 1,2-orthoesters

Ayant défini les éthers de silyle comme groupements protecteurs de choix lors de l'élaboration de ce projet, il convient donc de s'intéresser au remplacement des esters protégeant les positions 3, 4 et 6. Plusieurs méthodes permettant l'introduction d'éthers de silyles sur des pyranoses comportant un orthoester 1,2 ont été décrites. Les travaux de Sheng *et al.*<sup>127</sup> sur la synthèse de mimétiques de sulfate d'héparane incluent une étape de déprotection en position 4 de l'orthoacétate de méthyle dérivé de l'acide iduronique **219** dans les conditions de Zemplen.<sup>128</sup> La protection de l'hydroxyle sous la forme d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle par le TBDMSOTf dans la pyridine à froid intervient ensuite avec un rendement de 74% sur deux étapes (Schéma 33).

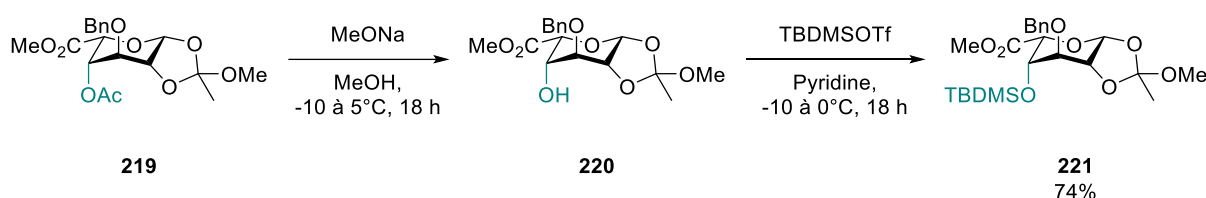


Schéma 33: Introduction d'un éther silylé sur un orthoester dérivé de l'acide iduronique.

Lorsque la déprotection libère deux alcools vicinaux, la formation d'un acétal d'étain intermédiaire permet par ailleurs d'introduire un éther de silyle de manière régiosélective. Ainsi, Wang *et al.*<sup>129</sup> ont effectué la désacétylation de l'orthoester **222** dans les conditions de Zemplen, puis formé le stannylène **223** par réaction avec de l'oxyde de dibutylétain à reflux

<sup>127</sup> Sheng, G. J.; Oh, Y. I.; Chang, S.-K.; Hsieh-Wilson, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (30), 10898–10901.

<sup>128</sup> Zemplén Deacetylation. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Ltd, 2010; pp 3123–3128.

<sup>129</sup> Luo, W.-Y.; Lu, B.; Zhou, R.-Y.; Hu, X.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (16), 10973–10979.

du toluène pendant 8 heures. En présence d'iodure de méthyle et de TBAB dans la DMF, une méthylation régiosélective de la position 3, suivie d'une silylation par le TBDMSCl en présence d'imidazole, conduisent alors à **224** avec un rendement de 55% sur les 4 étapes (Schéma 34).

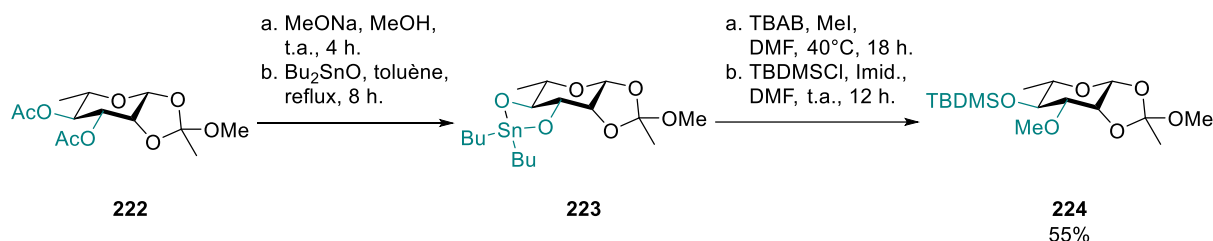


Schéma 34: Introduction d'un éther silylé sur un orthoester dérivé du rhamnose.

Par ailleurs, au cours de leurs travaux sur la synthèse de sulfate de chondroïtine,<sup>130</sup> Lubineau et Bonnaffé ont également eu recours à un acétal d'étain comme groupement protecteur temporaire des positions 3 et 4. Cette approche permet l'installation d'un éther de silyle en position 6 pour donner le composé **227** (Schéma 35). Il est intéressant de noter que l'utilisation du triflate de silyle dans la pyridine a conduit à la formation du 1,2,4-orthoester **228**. Ce résultat indique que les agents de silylation fortement électrophiles sont susceptibles d'activer les 1,2-orthoesters, et qu'ils sont donc à utiliser avec précaution.

<sup>130</sup> Lubineau, A.; Bonnaffé, D. *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 1999 (10), 2523–2532.

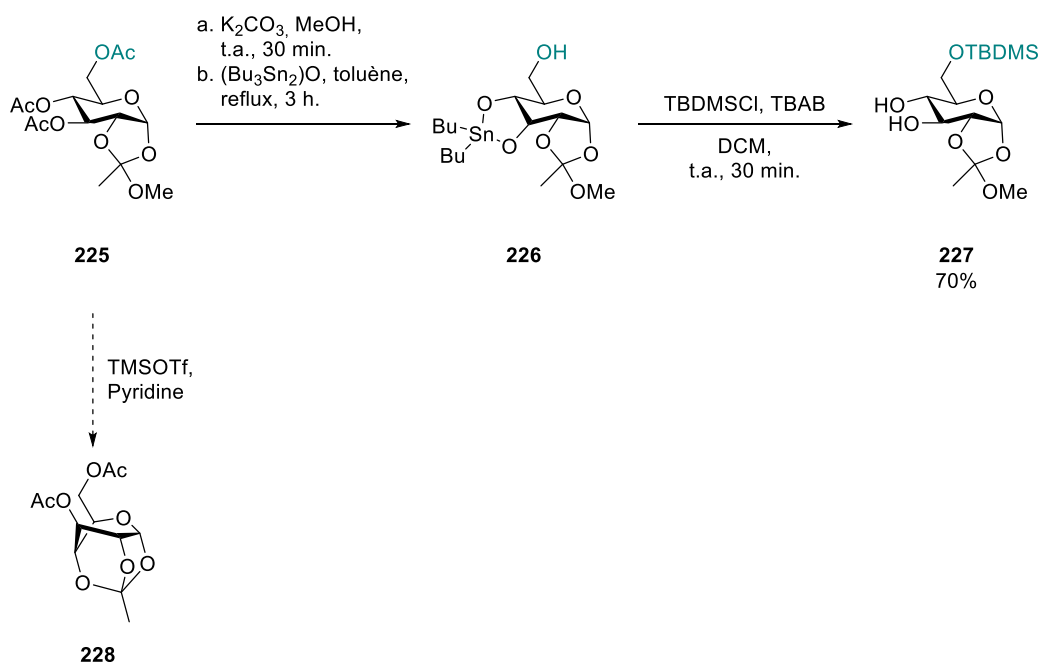


Schéma 35: Introduction d'un éther silylé sur un orthoester dérivé du glucose.

Pour protéger la position 6 de leur orthoester de méthyle **229**, Richichi *et al.* ont quant à eux procédé *via* à une désacétylation utilisant la même procédure à base de  $K_2CO_3$ /méthanol que Lubineau pour donner le triol qui est mis en réaction dans la DMF avec le chlorure de silyle en présence d'imidazole pour obtenir le dérivé **230** protégé de manière régiosélective sur sa position 6 avec un rendement de 87% sur deux étapes (Schéma 36).<sup>131</sup> Cette méthode est très classique en glycochimie et est habituellement utilisée pour protéger des alcools primaires. Toshima *et al.* ont aussi utilisé des conditions très similaires,<sup>132</sup> remplaçant seulement l'imidazole par la lutidine pour obtenir le composé **231** protégé par un groupe TBDMS en position 6 avec un rendement final de 71%.

<sup>131</sup> Richichi, B.; Luzzatto, L.; Notaro, R.; Marca, G. Ia; Nativi, C. *Bioorganic Chemistry* **2011**, 39 (2), 88–93.

<sup>132</sup> Nashida, J.; Nishi, N.; Takahashi, Y.; Hayashi, C.; Igarashi, M.; Takahashi, D.; Toshima, K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (13), 7281–7289.

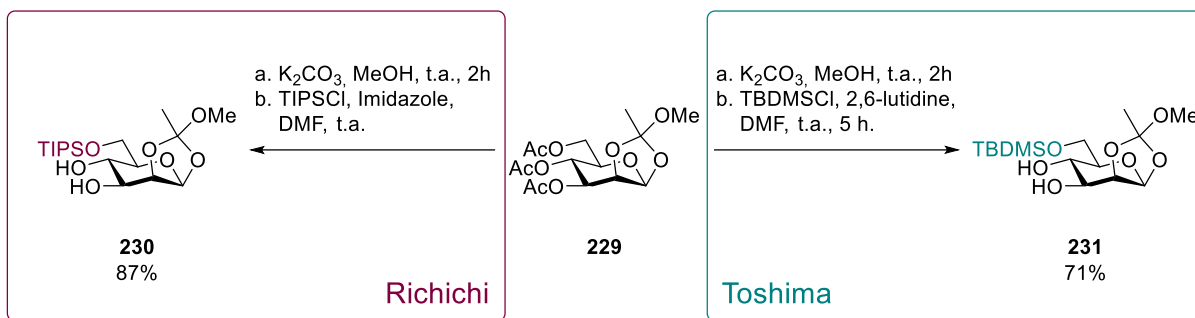


Schéma 36: Introduction d'un éther silylé de manière régiosélective.

A notre connaissance, il n'existe donc aucun exemple d'introduction de plusieurs éthers de silyle en une étape sur des orthoesters dérivés de pyranose. De plus, les travaux de Lubineau montrent qu'en série glucose, un réarrangement de l'orthoester impliquant l'alcool en position 4 peut se produire dans des conditions classiques d'introduction de ces éthers de silyle.<sup>130</sup> Toutefois, l'élargissement de la recherche à des furanoses permet de trouver des méthodes de grand intérêt pour notre stratégie de synthèse.

Ainsi, les travaux du groupe de Hotha ont permis la protection des deux fonctions alcools libres de l'arabinose *n*-penténylé,<sup>133</sup> obtenu par déprotection du produit dibenzoylé **232** dans les conditions classiques MeONa/MeOH. Le diol est ensuite mis en réaction dans la DMF en présence du chlorure de *tert*-butyldiphénylesilyle et de l'imidazole pour conduire à l'orthoester **233** avec un rendement de 81% sur ces deux étapes (Schéma 37).



Schéma 37: Introduction de deux éthers silylés sur un orthoester dérivé de l'arabinose.

<sup>133</sup> Islam, M.; Shinde, G. P.; Hotha, S. *Chem. Sci.* **2017**, 8 (3), 2033–2038.



Cette procédure a également pu être étendue par la suite à des orthoesters de propargyle en série arabinose<sup>134</sup> et ribose<sup>135</sup> permettant d'obtenir les dérivés silylés **235** et **237** avec des rendements sur deux étapes de 85% et 68% respectivement (Schéma 38).

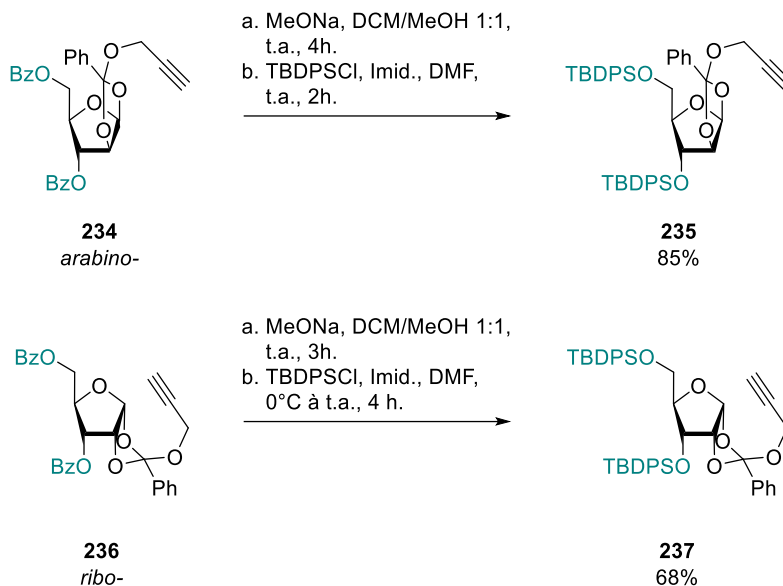


Schéma 38: Introduction d'éthers silylés sur des orthoesters de propargyle dérivés d'arabinose et de ribose.

Ces éléments bibliographiques montrent ainsi que la préparation d'orthoesters 1,2 et la conversion d'esters en éthers de silyle en présence de cette fonction orthoester a déjà été largement décrites en glycochimie. Ces éléments constituent donc des bases solides pour la préparation du propargylmannoside **201** que nous ciblons.

### 3. Travaux personnels

Dans le cadre des travaux envisagés au laboratoire, nous avons ciblé l'orthoester de propargyle en série mannose pour préparer le glycoside de configuration  $\alpha$ . L'état de l'art montre que le bromoglycoside est le précurseur de choix pour accéder rapidement et aisément aux orthoesters.

<sup>134</sup> Mishra, B.; Neralkar, M.; Hotha, S. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, 55 (27), 7786–7791.

<sup>135</sup> Pasari, S.; Manmode, S.; Walke, G.; Hotha, S. *Chemistry – A European Journal* **2018**, 24 (5), 1128–1139.

## A. Préparation du bromomannoside

Nous nous sommes donc dans un premier temps intéressés à obtenir ce dérivé depuis le mannose. Tout d'abord, le mannose a été mis en réaction avec le chlorure de benzoyle dans la pyridine pendant une nuit pour obtenir le dérivé perbenzoylé **238** sous la forme d'un mélange  $\alpha/\beta$  avec un rapport 95:5. Ce dérivé est ensuite traité une nuit à température ambiante par une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique dans le dichlorométhane anhydre pour obtenir le bromomannoside **218** de configuration  $\alpha$  uniquement avec un rendement de 94% sur 2 étapes (Schéma 39).

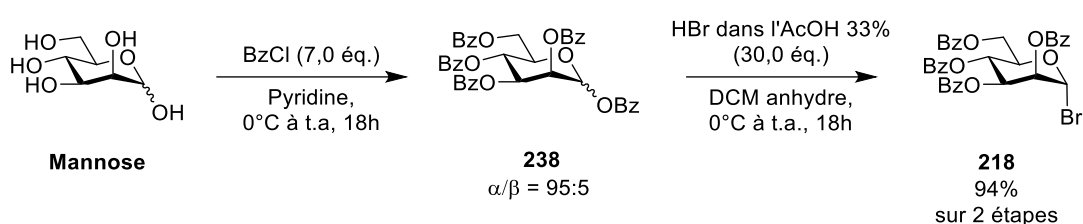


Schéma 39: Synthèse du bromomannoside.

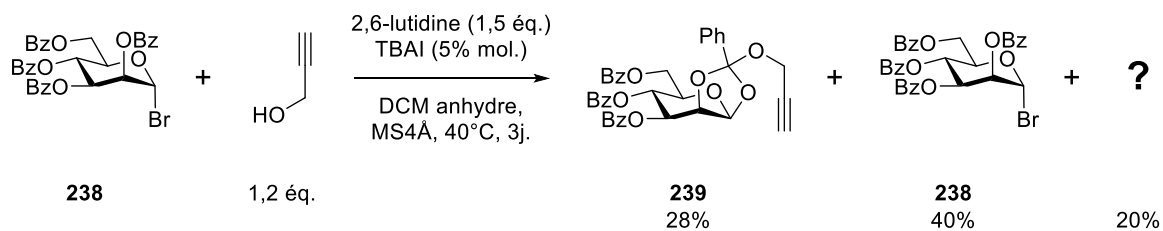
La préparation du 1,2-orthoester a ensuite pu être réalisée à partir du bromomannoside.

## B. Préparation de l'orthoester de propargyle

Cette transformation étant largement documentée dans la littérature, nous avons décidé de reprendre les conditions décrites par Thadke *et al.*<sup>106</sup> pour la préparation de l'orthoester de propargyle **198**.

### a. Reproduction des conditions de la littérature

Le bromomannoside **238** a ainsi été traité avec 1,2 équivalent d'alcool propargylique, 1,5 équivalent de 2,6-lutidine et une quantité catalytique de TBAI (5% mol.) à reflux du dichlorométhane pendant 3 jours en présence de tamis moléculaire 4Å (Schéma 40).



Sch\u00e9ma 40: Synth\u00e8se de l'orthoester de propargyle selon les conditions de Thadke *et al.*

Cependant, au lieu d'observer la formation de l'orthoester **239** avec un excellent rendement, nous avons constat\u00e9 une conversion assez faible, avec 40% du produit de d\u00e9part toujours pr\u00e9sent en fin de r\u00e9action. Par ailleurs, le rendement apr\u00e8s purification s'est av\u00e9r\u00e9 faible, avec seulement 28% d'orthoester obtenu, loin des 92% rapport\u00e9s dans la litt\u00e9rature. Enfin, l'analyse RMN du brut r\u00e9actionnel a r\u00e9v\u00e9l\u00e9 la pr\u00e9sence d'au moins un autre produit, pr\u00e9sent \u00e0 hauteur d'environ 20%, et ins\u00e9parable du bromomannoside de d\u00e9part lors de la purification sur silice.

Compte tenu de ce r\u00e9sultat tr\u00e8s \u00e9loign\u00e9 de la litt\u00e9rature, nous avons envisag\u00e9 de caract\u00e9riser ce produit secondaire majoritaire afin d'identifier des pistes pour am\u00e9liorer notre proc\u00e9dure.

#### b. Identification du produit secondaire majoritaire

Pour identifier ce sous-produit, nous avons analys\u00e9 le brut par chromatographie liquide \u00e0 ultra haute performance (UPLC) coupl\u00e9e \u00e0 la spectrom\u00e9trie de masse (Figure 57). Cette technique nous a permis d'identifier l'orthoester d\u00e9sir\u00e9 **239** \u00e0 un temps de r\u00e9tention ( $t_r$ ) = 9,13 min., ainsi que des traces d'une impuret\u00e9 de m\u00eame masse \u00e0  $t_r$  = 8,67 min. que nous avons identifi\u00e9e comme \u00e9tant le glycoside **240** issu du r\u00e9arrangement de **241** ( $t_r$  = 8,36 min.). Cependant, cette technique ne nous a pas permis d'obtenir une s\u00e9paration du bromoglycoside **218** ( $t_r$  = 9,70 min.) et de notre impuret\u00e9 majoritaire ( $t_r$  = 9,61 min.).

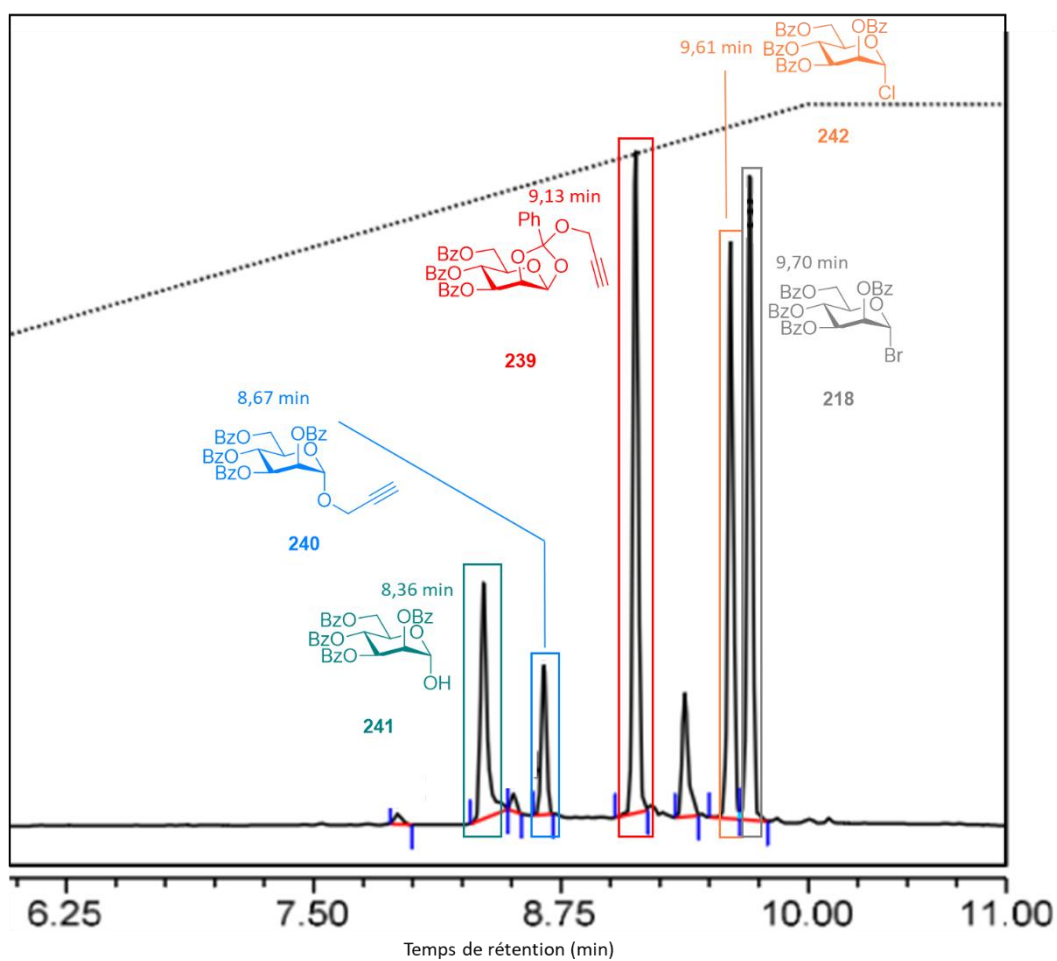


Figure 57: Chromatogramme du brut réactionnel (UPLC,  $\lambda = 254\text{nm}$ ).

L'utilisation de la chromatographie en phase supercritique, couplée à une spectrométrie de masse haute résolution (SFC-HRMS) a alors été envisagée afin d'effectuer cette séparation. Le chromatogramme UV à 254nm a alors révélé la présence de 3 produits majoritaires à des temps de rétention de 2,48 minutes, 2,57 minutes et 3,11 minutes (Figure 58).

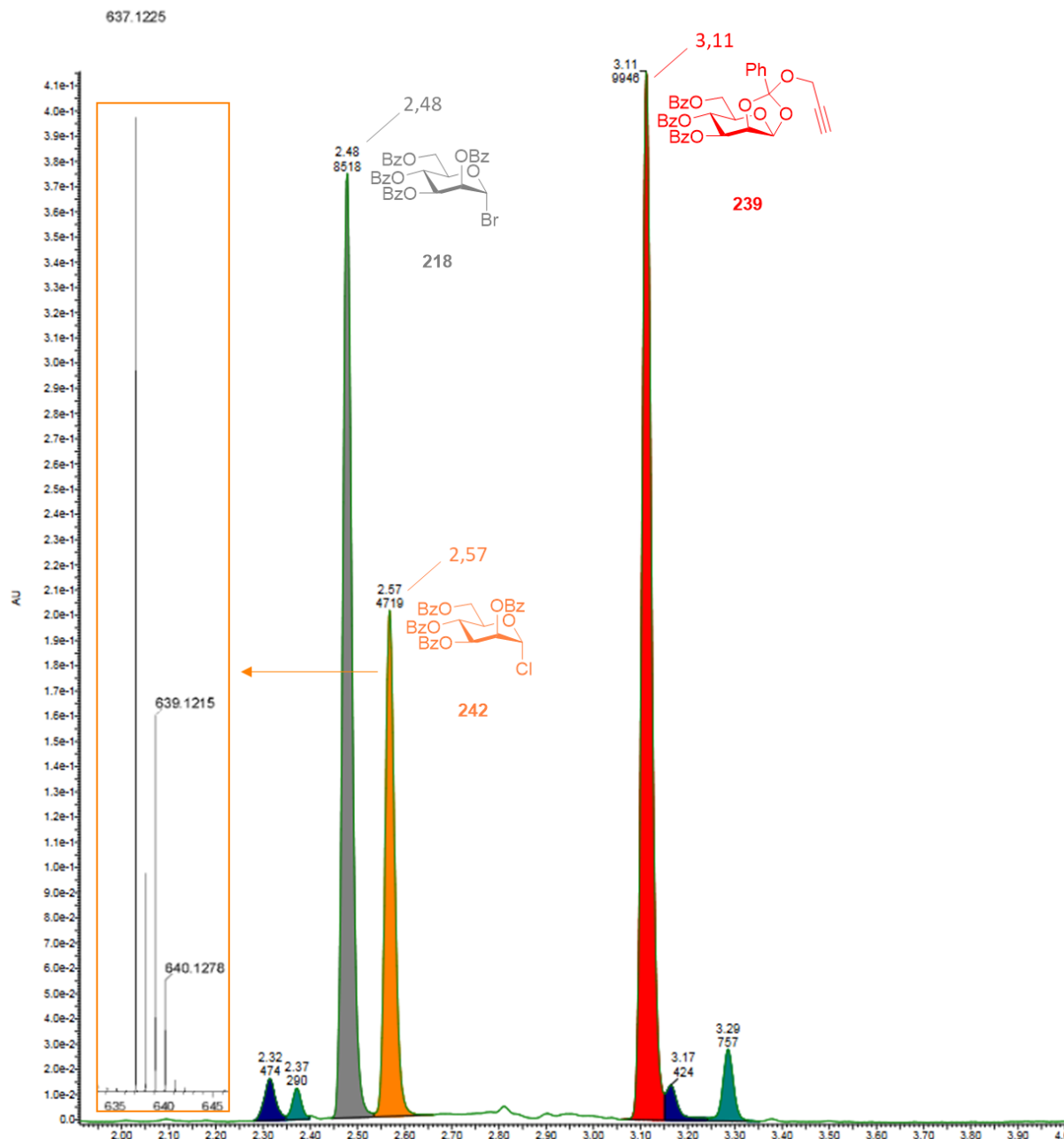


Figure 58: Chromatogramme du brut réactionnel (SFC-HRMS,  $\lambda = 254\text{nm}$ ).

L'analyse du spectrogramme de masse a révélé que le produit dont le  $t_r$  est de 3.11 min. (en rouge sur la Figure 58) est l'orthoester **239**. Le pic en jaune sur la Figure 58, avec un  $t_r$  de 2.57 min. est le bromomannoside de départ **218**. Enfin l'analyse du pic gris à  $t_r = 2.48$  min., avec des signaux  $m/z$  de 637.1225 et 639.1225 dans une proportion isotopique 3:1, conduit à une formule brute  $C_{34}H_{27}O_9NaCl$  qui pourrait correspondre au chloroglycoside **242**.

Pour confirmer la formation de ce produit, nous avons alors décidé de réaliser sa synthèse selon la procédure décrite par Demchenko *et al.*<sup>136</sup> Le mannoside perbenzoylé **238** est mis en réaction avec du chlorure d'oxalyle et de la DMF dans le dichlorométhane pendant 18 heures à 0°C pour donner le chloromannoside **242** avec un rendement de 93% (Schéma 41).

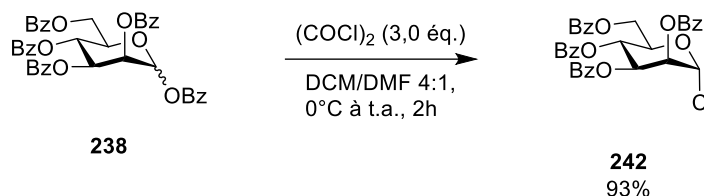


Schéma 41: Synthèse du chloromannoside.

La comparaison des signaux RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de la position anomère et du temps de rétention en UPLC ont alors permis de confirmer la formation de ce produit dans le brut réactionnel de la réaction d'orthoestérification. Confrontés à la formation de ce produit secondaire inattendu, nous avons souhaité déterminer son origine.

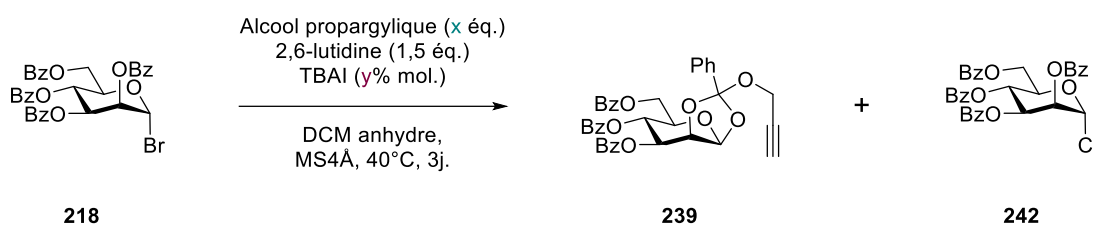
### c. Origine du chloromannoside

La formation du chloromannoside **242** implique probablement le piégeage de l'intermédiaire réactionnel par un chlorure, nous avons donc suspecté la décomposition du dichlorométhane comme étant à l'origine de cette réaction secondaire. Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer l'influence des quantités de TBAI et d'alcool propargylique sur cette réaction secondaire.

En l'absence de TBAI, la conversion est similaire à celle obtenue en présence de 5 mol% de cet additif. En revanche, la quantité de chloromannoside est diminuée à 9% au profit de l'orthoester qui est obtenu à hauteur de 37% (Tableau 2, entrée 1 et 2). En absence d'alcool propargylique et de TBAI, nous avons observé un mélange 1:1 de bromomannoside **218** et de chloromannoside **242** (Tableau 2, entrée 3), confirmant ainsi que le dichlorométhane est la source de chlorure responsable de la formation de **242**. Nous avons enfin varié la source de dichlorométhane utilisée afin d'étudier l'influence de ce paramètre. Le dichlorométhane

<sup>136</sup> Geringer, S. A.; Singh, Y.; Hoard, D. J.; Demchenko, A. V. *Chemistry – A European Journal* **2020**, 26 (36), 8053–8063.

commercial conservé sur tamis (Tableau 2, entrée 4), ainsi que le dichlorométhane fraîchement distillé sur CaH<sub>2</sub> (Tableau 2, entrée 5) ont ainsi donné des quantités plus importantes du chloromannoside **242** par rapport au dichlorométhane séché sur cartouche d'alumine provenant de la machine à solvant utilisée au laboratoire (Tableau 2, entrée 1).



Entrée	x	y	% de 218	% de 239	% de 242
1	1,2	5	40	28	20
2	1,2	0	46	37	9
3	0	0	49	0	51
4	1,2	5	8	12	32
5	1,2	5	19	25	40

Tableau 2 : Influence des paramètres expérimentaux dans la formation de **242**.

La formation du chloromannoside est donc bien due à l'utilisation du dichlorométhane comme solvant. L'ajout de TBAI semble aggraver cette réaction secondaire, potentiellement par décomposition du solvant. La formation de produits secondaires issus du dichlorométhane est un phénomène rare mais qui n'est pas inédit, puisque Pellicciari *et al.* ont déjà pu l'observer au cours de leurs travaux (Schéma 42).<sup>137</sup>

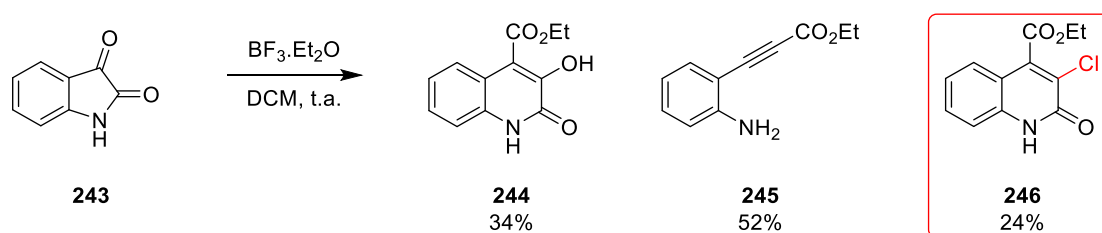


Schéma 42: Obtention d'un sous-produit chloré par décomposition du dichlorométhane.<sup>137</sup>

<sup>137</sup> Gioiello, A.; Venturoni, F.; Marinozzi, M.; Natalini, B.; Pellicciari, R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (18), 7431–7437.

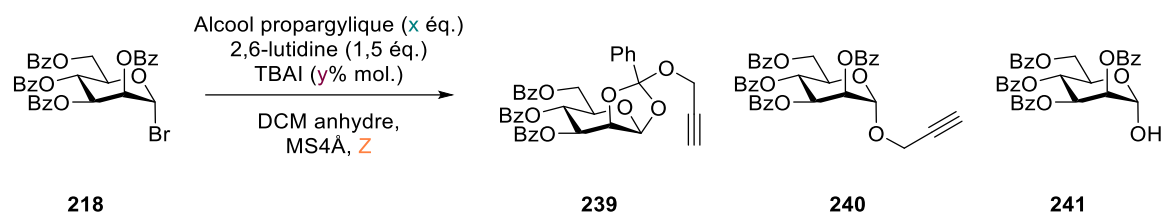
Par la suite, nous avons donc souhaité mettre au point de nouvelles conditions réactionnelles, permettant à la fois d'améliorer la conversion du bromomannoside en orthoester tout en évitant la formation du chloromannoside **242**.

d. Identification de nouvelles conditions réactionnelles pour la synthèse de **239**

Le dichlorométhane étant à l'origine de la formation du chloromannoside **242** lors de la synthèse de l'orthoester **239**, nous avons donc décidé de changer de solvant et d'envisager l'acétonitrile qui avait déjà été utilisé par Wei.<sup>121</sup>

Nous avons ainsi repris les conditions initiales en remplaçant simplement le dichlorométhane par l'acétonitrile. Le bromomannoside **218** est ainsi mis en réaction avec l'alcool propargylique (1,2 équivalent), la lutidine (1,5 équivalent) et 5 mol% de TBAI à 60°C pendant 3 jours. L'analyse RMN du brut montre alors une conversion partielle (56%), conduisant à 27% de l'orthoester **239** souhaité, ainsi que deux sous-produits minoritaires, le glycoside **240** à 9% et l'hémiacétal **241** à 8%. L'absence de chloroglycoside **242** confirme bien que le dichlorométhane constituait la source de la réaction secondaire observée dans ce solvant.





Entrée	x	y	Z	% de 218	% de 239	% de 240	% de 241
1	1,2	5	60°C, 3j	44	27	9	8
2	1,2	5	60°C, 7j	41	32	15	10
3	1,2	5	μ-ondes, 60°C, 5h	67	24	0	7
4	3	5	μ-ondes, 60°C, 5h	43	38	0	8
5	7	5	μ-ondes, 60°C, 5h	13	56	9	25
6	7	5	μ-ondes, 70°C, 5h	11	48	14	22
7	7	5	μ-ondes, 80°C, 5h	12	29	26	21
8	7	0	μ-ondes, 60°C, 5h	14	60	9	22
9	10	0	μ-ondes, 60°C, 5h	16	65	9	13
10	10	0	μ-ondes, 60°C, 8h	0	75	0	15

Tableau 3: Préparation de l'orthoester **239** dans l'acétonitrile.

Afin d'améliorer la conversion, nous avons dans un premier temps essayé d'augmenter le temps de réaction. Cependant, après 7 jours de réaction, nous n'avons constaté qu'une amélioration négligeable et non significative de la conversion de 56% à 59% (Tableau 3, entrées 1 et 2). Une proportion équivalente d'orthoester a pu être obtenue lorsque nous avons soumis le milieu réactionnel à une irradiation micro-ondes à la même température de 60°C. Ces conditions permettent de réduire drastiquement le temps de réaction à 5h tout en obtenant un résultat similaire (Tableau 3, entrée 3), et nous avons donc retenu l'irradiation micro-ondes comme mode d'activation pour la suite de notre optimisation.

Par la suite, nous avons augmenté la quantité d'alcool propargylique et alors observé une franche augmentation de la conversion à 57% en présence de 3 équivalents et 87% avec 7 équivalents. Cette amélioration s'est également accompagnée de quantités d'orthoester largement augmentées dans le brut réactionnel avec 56% de **239** en présence de 7 équivalents d'alcool propargylique (Tableau 3, entrées 3, 4 et 5).

A l'inverse, la modification de la température n'a pas permis d'améliorer davantage la conversion. Ainsi, ce paramètre a conduit à une augmentation de la proportion du propargylmannoside **240** qui passe de 9% à 60°C, à 14% à 70°C, et même à 26% à 80°C (Tableau 3, entrées 5, 6 et 7). Cette observation, couplée à la baisse significative de la quantité d'orthoester (de 56% à 60°C, à 29% à 80°C) laisse supposer qu'un réarrangement thermique de l'orthoester **239** est à l'origine de la formation du glycoside. Par ailleurs, l'absence de TBAI ne modifie pas significativement le résultat (Tableau 3, entrées 7 et 8), démontrant ainsi que cet additif n'apporte rien à l'efficacité de la réaction et que son utilisation massive dans la littérature dans cette transformation est inutile.

Ayant identifié les paramètres importants pour améliorer la conversion et la formation de **239**, nous avons finalisé une nouvelle procédure. L'alcool propargylique est distillé et stocké sur tamis moléculaire pour limiter la présence d'eau dans le milieu réactionnel, et donc la formation de l'hémicétal **241**. Une conversion complète a pu être atteinte avec 10 équivalents d'alcool propargylique en portant la durée d'irradiation de 5h à 8h (Tableau 3, entrée 9 et 10) et obtenir ainsi jusqu'à 75% d'orthoester dans le brut réactionnel.

Ces conditions ont ensuite été transposées à une échelle multi-grammes. Pour ce faire, le substrat a été dissous sous atmosphère inerte dans l'acétonitrile anhydre et agité 2 heures à température ambiante sur tamis moléculaire 4Å de manière à pouvoir limiter la formation du produit d'hydrolyse **241**. Après ajout de la lutidine et de l'alcool propargylique et 2 jours de chauffage à 60°C, une simple filtration suivie d'une purification sur gel de silice ont donné l'orthoester **239** avec un rendement de 74%. Dans le cadre d'une collaboration avec Alexandre Tournon qui a effectué un stage de quatrième année dans notre laboratoire, ces conditions ont par la suite pu être étendues aux séries *gluco-* et *galacto-* pour obtenir les orthoesters **219** et **247** avec des rendements de 71% et 64% à l'échelle du gramme (Schéma 43).

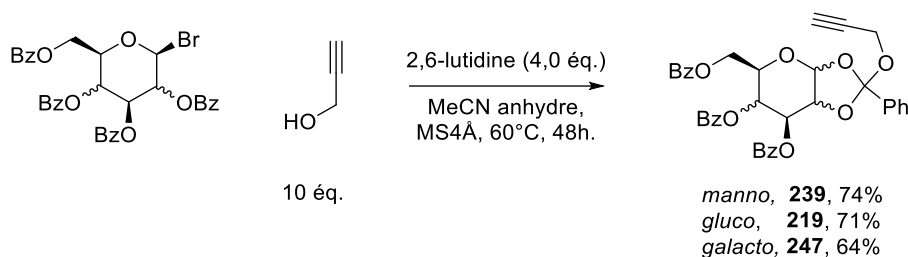


Schéma 43: Préparation d'un orthoester de propargyle dans différentes séries de sucres.

Ayant développé des conditions réactionnelles permettant d'obtenir l'orthoester **239** à une échelle préparative, nous avons ensuite évalué la possibilité de transformer les benzoates protégeant les positions 3, 4 et 6 en éthers de silyles.

### C. Interconversion des groupements protecteurs

Nous avons ensuite procédé à la débenzylation de l'orthoester pour installer les éthers de silyles. Les conditions classiques utilisant une quantité catalytique de  $K_2CO_3$  dans le méthanol ont permis d'obtenir le triol **248** (Schéma 44). Au cours de cette étape, le traitement du milieu réactionnel est réalisé par ajout d'une résine acide Amberlite IR-120C pour neutraliser le  $K_2CO_3$ . Un milieu trop acide pouvant induire l'activation de l'orthoester et donc conduire à sa méthanolyse, la résine est ajoutée par très petites quantités. Le pH est mesuré 5 minutes après chaque ajout, jusqu'à obtenir un pH de 7. Une fois cette valeur de pH atteinte, la résine est filtrée et le filtrat est évaporé pour donner le triol **248** (Schéma 44).

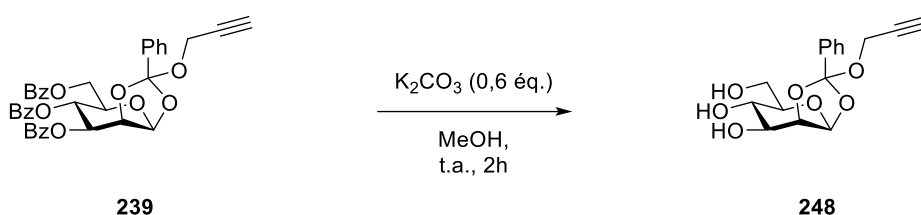


Schéma 44: Débenzylation de l'orthoester.

Nous avons ensuite soumis le triol **248** aux conditions de silylation que nous avons identifiées dans la littérature. L'utilisation du TBDMSCI dans le DMF en présence d'imidazole a conduit à un mélange des produits partiellement silylés **249** et **250** avec un rendement de 49% malgré l'utilisation d'un excès de réactifs (Schéma 45). Lors du traitement de la réaction, l'obtention d'une faible masse de brut issue de la phase organique, ainsi que l'absence de

produits dans la phase aqueuse, laissent penser qu'une dégradation partielle s'est produite dans les conditions de cette réaction.

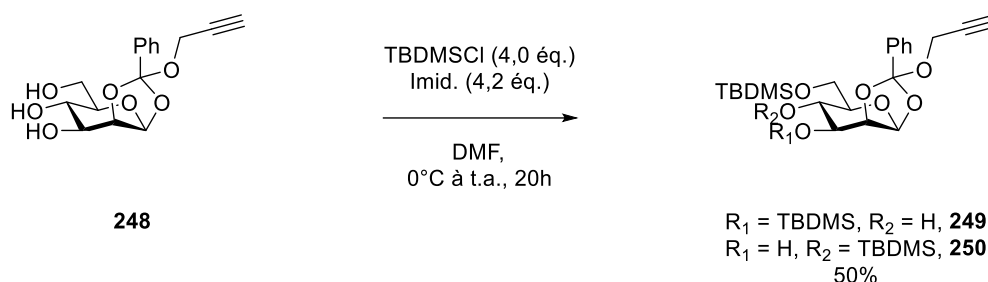


Schéma 45: Interconversion des groupements protecteurs.

L'utilisation d'acétonitrile comme solvant à la place de la DMF, ou celle de pyridine comme solvant et base n'ont malheureusement pas permis d'obtenir le produit persilylé souhaité. Ces résultats préliminaires peu encourageants sur la silylation associées aux difficultés de purification de la réaction d'orthoestérification nous ont amené à modifier notre stratégie et à envisager la préparation de **201** par protection séquentielle des positions 3, 4 et 6 d'un propargyle mannoside obtenu en début de synthèse.

## II. Synthèse de **201** par protection séquentielle d'un propargyle mannoside

Nous nous sommes ainsi dirigés vers une seconde approche pour la synthèse du propargyl mannoside **201** ayant ses positions 3, 4 et 6 protégées sous forme d'éthers de silyle et la position 2 libre en vue de l'introduction du précurseur de métallo-carbène. Cette nouvelle stratégie implique tout d'abord la préparation du propargyl mannoside **200** à partir du mannose suivie d'une protection des positions 4 et 6 puis de la position 3 (Schéma 46).

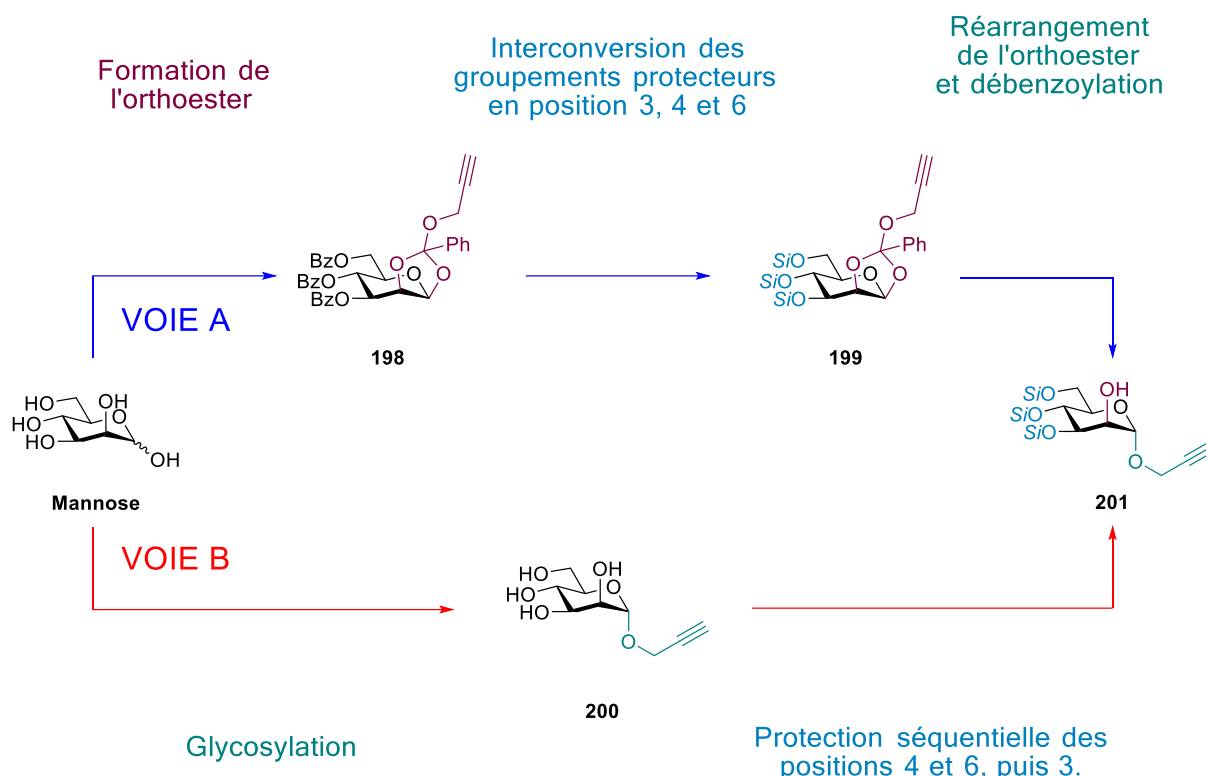


Schéma 46: Obtention du propargylmannoside 3,4,6-silylé à partir d'une propargylation précoce.

Après avoir rappelé les méthodes permettant la glycosylation de l'alcool propargylique par des donneurs de glycosides, nous exposerons ensuite les éléments de la littérature sur la protection simultanée des positions 4 et 6 sous forme d'éthers de silyle. Cette étape est primordiale en vue de la montée en échelle nécessaire à la préparation de grande quantités de **201**.

La glycosylation est l'une des réactions les plus courantes en chimie des sucres, et constitue l'un des éléments de base de la glycochimie. Elle consiste en la fonctionnalisation de la position anomère d'un sucre donneur **251** pro-électrophile, dont la position anomère est activé par la présence d'un groupement partant, généré grâce à l'action d'un promoteur. L'activation du donneur conduit généralement à l'oxocarbenium **253**, un intermédiaire chargé, bien qu'il soit possible que cette réaction procède parfois selon un mécanisme de type  $S_N2$ . L'attaque nucléophile d'un accepteur, par exemple un autre sucre ou bien un alcool permet alors l'obtention d'un glycoside **254** (Schéma 47).

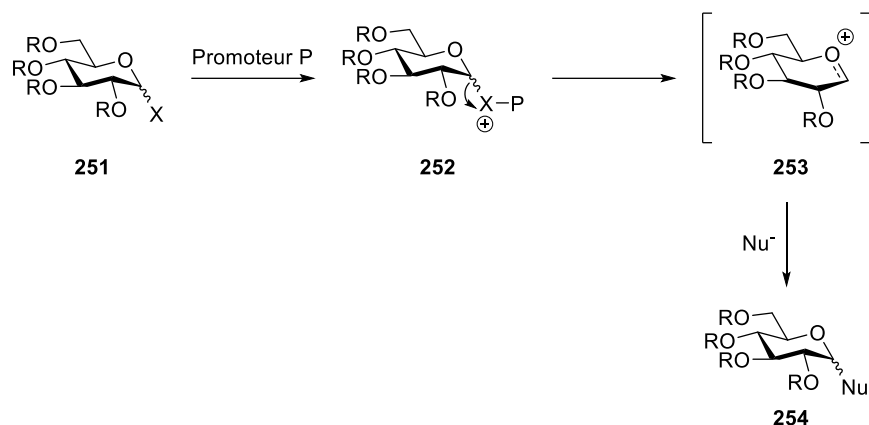


Schéma 47: La réaction de glycosylation.

Dans le cadre de notre stratégie de synthèse, nous avons besoin du mannoside de configuration  $\alpha$ , ce qui implique une relation 1,2-*trans*. Cette relation requiert donc la présence d'un groupement ancillaire tel un ester sur l'alcool en position 2 pour réaliser une assistance anchimérique et ainsi obtenir une glycosylation stéréospécifique.

## 1. Eléments bibliographiques sur la synthèse d'un propargylglycoside

Dans la littérature, de nombreux exemples d'introduction d'un groupement propargyl sur la position anomère d'un sucre existent.

### A. Glycosylation depuis un halogénoglycoside

L'utilisation des halogénures de glycosyles représentent une approche intéressante et courante dans les réactions de glycosylation, malgré la relative instabilité de ces composés. Leur activation repose principalement sur l'utilisation d'acides de Lewis. Ainsi, Skrinjar *et al.* ont utilisé le dérivé fluorure de l'acide iduronique **255** dont la position anomère est fluoré pour obtenir le propargylglycoside **256** en présence de TMSOTf avec un rendement de 73% (Schéma 48).<sup>138</sup>

D'autre part, de nombreux métaux sont connus pour leur caractère halogénophiles, le plus courant d'entre eux étant l'argent. Qi *et al.* ont aussi utilisé ainsi pour leur part un

<sup>138</sup> Skrinjar, P.; Schwarz, M.; Lexmüller, S.; Mechtler, T. P.; Zeyda, M.; Greber-Platzer, S.; Trometer, J.; Kasper, D. C.; Mikula, H. *ACS Cent. Sci.* **2018**, 4 (12), 1688–1696.

bromogalactoside **257** activé par le triflate d'argent pour obtenir le produit **258** avec un rendement de 45% (Schéma 48).<sup>139</sup>

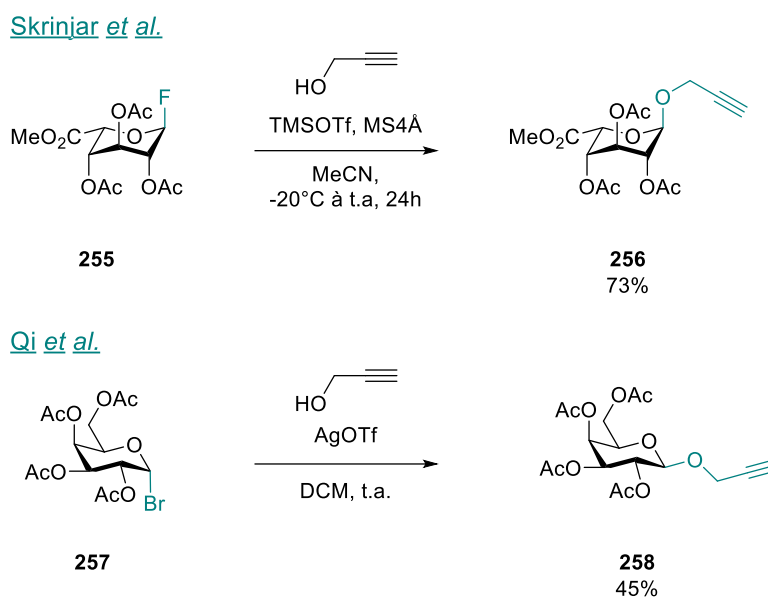


Schéma 48: Synthèse de propargylglycosides depuis un halogénoglycoside.

Cette approche reposant sur des cations métalliques halophiles a d'ailleurs connu un développement particulièrement intéressant en mécanochemie par l'équipe de Kartha.<sup>140,141</sup> Par exemple, le bromoglucoside **259** est ainsi mis en réaction avec l'alcool propargylique et le sous-carbonate de bismuth dans un réacteur pendant 1h pour donner le glycoside **260** avec un rendement de 92% (Schéma 49).

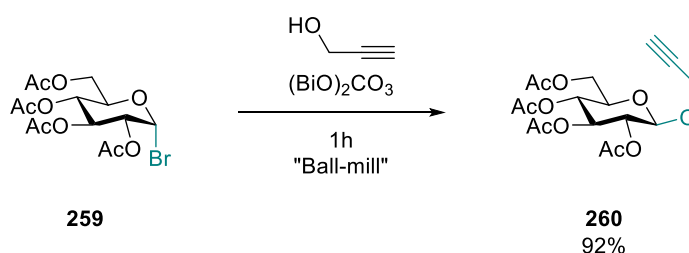


Schéma 49: Synthèse d'un propargylglycoside par mécanochemie.

<sup>139</sup> Qi, W.; Zhang, Y.; Wang, J.; Tao, G.; Wu, L.; Kochovski, Z.; Gao, H.; Chen, G.; Jiang, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (28), 8851–8857.

<sup>140</sup> Sethi, K. P.; Kartha, K. P. R. *Carbohydrate Research* **2016**, *434*, 132–135.

<sup>141</sup> Tyagi, M.; Khurana, D.; Kartha, K. P. R. *Carbohydrate Research* **2013**, *379*, 55–59.

## B. Glycosylation depuis un trichloroacétimide

Il est également possible d'utiliser un trichloroacétimide comme groupement partant. Ces donneurs présentent l'avantage d'être hautement réactifs et leur activation peut se faire en conditions relativement douces. Andreeva *et al.* ont ainsi utilisé un groupement trichloroacétimide pour activer l'hémiacétal obtenu par déprotection régiosélective de la position anomérique du glucose peracétylé, pour obtenir le donneur **261** avec un rendement moyen de 35% sur 3 étapes.<sup>142</sup> Le groupement trichloroacétimide est ensuite activé par un promoteur, ici le TBSOTf, pour donner le propargylglycoside **262** avec un rendement de 82% (Schéma 50). D'autres exemples utilisant ce groupe partant existent et utilisent d'autres acides de Lewis tel  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ <sup>143,144</sup> comme promoteur.

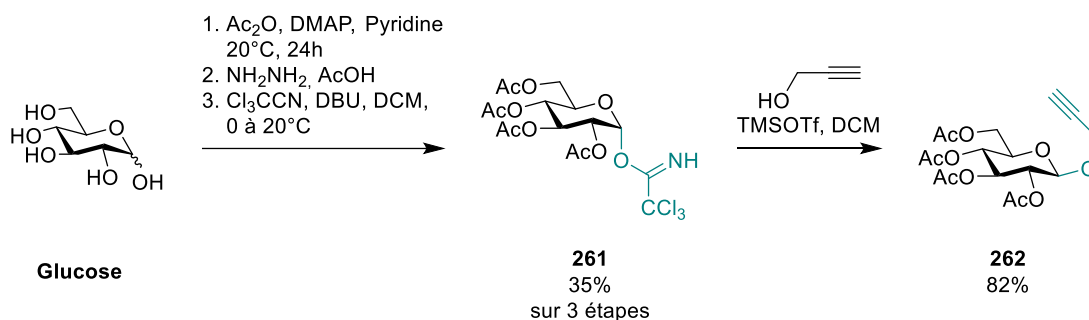


Schéma 50: Synthèse d'un propargylglycoside depuis un trichloroacétimide.

Sarkar *et al.* ont pour leur part procédé à l'introduction d'un alcool propargylique en conditions micro-ondes depuis divers donneurs, parmi lesquels le trichloroacétimide s'est avéré être le plus intéressant.<sup>145</sup> Depuis le mannose peracétylé **263**, l'utilisation des conditions micro-ondes sur une durée de 5 à 15 minutes en présence de triflate de cuivre a permis d'obtenir le propargylmannoside **264** avec un rendement de 90% (Schéma 51).

<sup>142</sup> Andreeva, O. V.; Garifullin, B. F.; Sharipova, R. R.; Strobykina, I. Yu.; Sapunova, A. S.; Voloshina, A. D.; Belenok, M. G.; Dobrynin, A. B.; Khabibulina, L. R.; Kataev, V. E. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (8), 2367–2380.

<sup>143</sup> Fernandez-Megia, E.; Correa, J.; Rodríguez-Meizoso, I.; Riguera, R. *Macromolecules* **2006**, *39* (6), 2113–2120.

<sup>144</sup> van der Peet, P.; Gannon, C. T.; Walker, I.; Dinev, Z.; Angelin, M.; Tam, S.; Ralton, J. E.; McConville, M. J.; Williams, S. J. *ChemBioChem* **2006**, *7* (9), 1384–1391.

<sup>145</sup> Sarkar, S.; Dutta, S.; Sen, A. K. *Synthesis* **2012**, *44* (07), 1079–1089.



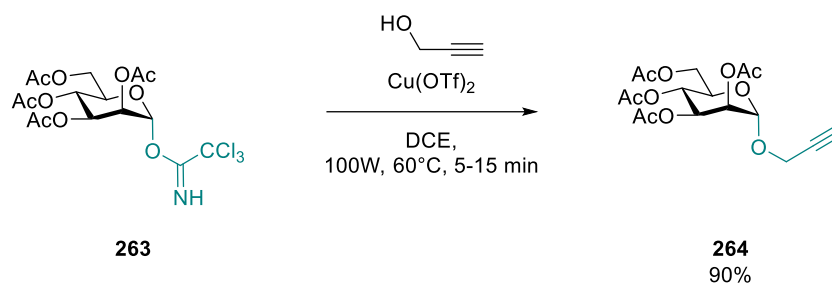


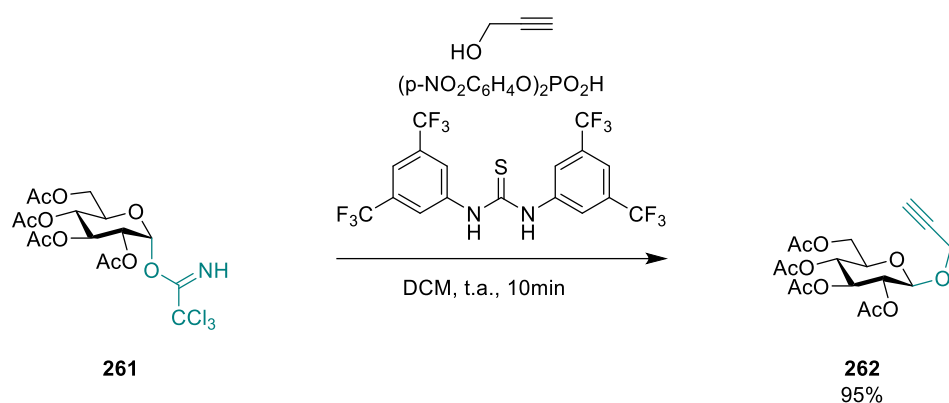
Schéma 51: Synthèse d'un propargylglycoside sous activation micro-ondes.

Une approche originale développée par Geng *et al.* repose sur l'utilisation d'acide de Brønsted en tant que promoteur. Le trichloroacétimidate **261** est ainsi activé par un système utilisant un acide phosphorique et une thiourée en quantités catalytiques pour obtenir le propargylglycoside **262** avec un rendement de 95% (Schéma 52).<sup>146</sup> L'équipe de Jadhav *et al.* utilise quant à elle un oxide de graphène sulfonique en tant qu'acide de Brønsted pour obtenir le composé **262** avec un rendement de 97% (Schéma 52).<sup>147</sup>

<sup>146</sup> Geng, Y.; Kumar, A.; Faidallah, H. M.; Albar, H. A.; Mhkalid, I. A.; Schmidt, R. R. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52 (38), 10089–10092.

<sup>147</sup> Thombal, R. S.; Jadhav, V. H. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2016**, 35 (1), 57–68.

Geng *et al.*



Jadhav *et al.*

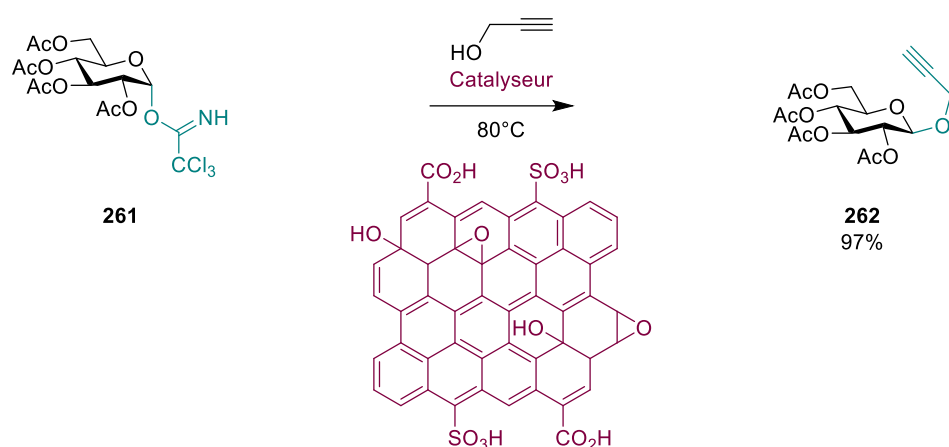


Schéma 52: Utilisation d'acides de Brønsted en tant que promoteur.

### C. Glycosylation depuis un thioéther

Par ailleurs, il est aussi possible d'utiliser des donneurs plus stables, tel que les thioglycosides. Adams *et al.* ont ainsi activé le thioéther **265** par un sel de bismuth pour obtenir le produit **264** avec un rendement de 79% (Schéma 53).<sup>148</sup> L'utilisation de ce sel de bismuth, à l'inverse d'autres promoteurs des thioglycosides, permet d'introduire efficacement des groupements insaturés tels que des alcènes ou des alcynes sur la position anomère.

<sup>148</sup> Adams, J. R.; Goswami, M.; Pohl, N. L. B.; Mallapragada, S. K. *RSC Adv.* **2014**, 4 (30), 15655–15663.

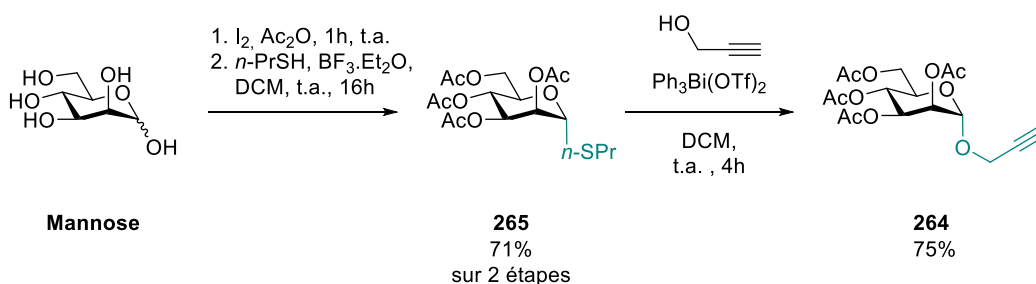


Schéma 53: Synthèse d'un propargylglycoside depuis un thioglycoside.

#### D. Glycosylation depuis un sucre peracétylé

Des stratégies s'affranchissant de l'introduction d'un groupement partant spécifique sur la position anomère ont également pu être développées. Ainsi, Shiao *et al.* ou de Kaufman *et al.* ont utilisé directement le glucose peracétylé **266** en présence d'un acide de Lewis ( $BF_3 \cdot Et_2O$  pour Shiao,  $SnCl_4$  pour Kaufman) et de l'alcool propargylique pour obtenir le propargylglucoside **262** avec des rendements de 92 et 56% respectivement (Schéma 54).<sup>149,150</sup>

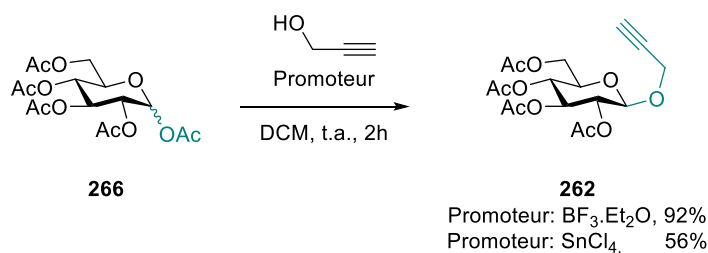


Schéma 54: Synthèse d'un propargylmannoside depuis un glucose peracétylé.

#### E. Bilan

Comme nous avons donc pu le voir, les méthodes permettant l'introduction d'un groupement propargyle sur la position anomère d'un sucre sont nombreuses. Des promoteurs originaux tels que des acides de Brønsted ou des carbonates métalliques dans des conditions de mécanochemie ont été utilisés avec succès. L'utilisation d'un acide de Lewis reste toutefois l'approche la plus courante et la plus simple à mettre en œuvre pour activer la position

<sup>149</sup> Shiao, T. C.; Rej, R.; Rose, M.; Pavan, G. M.; Roy, R. *Molecules* **2016**, 21 (4), 448.

<sup>150</sup> Kaufman, R. J.; Sidhu, R. S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47 (25), 4941–4947.

anomère. Des conditions micro-ondes ont également pu être développées avec de très bon résultats (Schéma 55, voie du haut).

Cependant, il est important de noter que ces composés nécessitent toujours une étape de préparation du donneur. Or, des méthodes permettent de réaliser une réaction de glycosylation directement depuis un produit peracétylé. Cette approche, qui repose également sur l'utilisation d'un acide de Lewis, permet d'obtenir plus rapidement le propargylglycoside souhaité (Schéma 55, voie du bas).

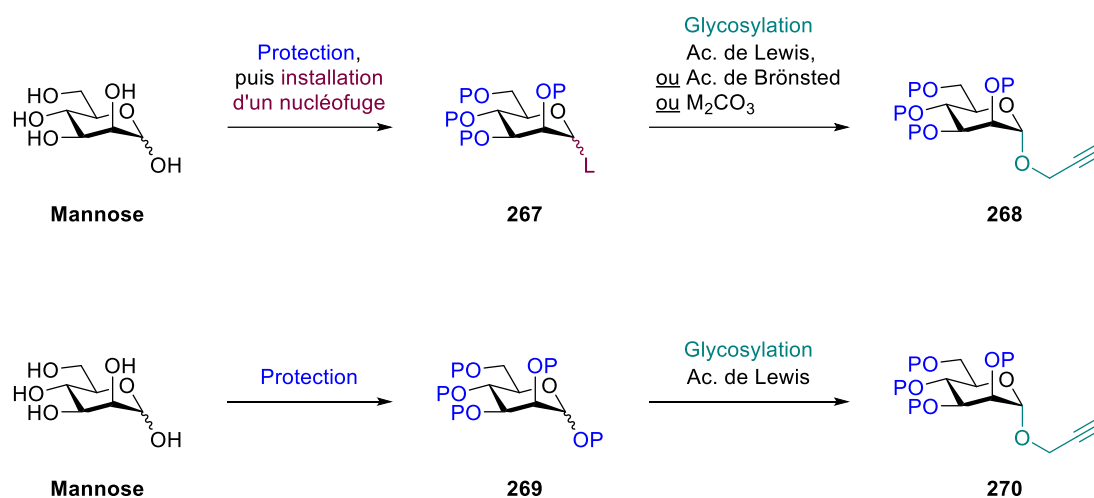


Schéma 55: Introduction d'un O-propargyl sur la position anomère.

Cette approche impliquant la préparation en début de synthèse de l' $\alpha$ -propargyl mannoside nécessite de pouvoir introduire sélectivement notre précurseur de métallo-carbène en position 2. La protection simultanée des positions 4 et 6 semble une approche intéressante car elle conduit à devoir discriminer ensuite les positions 2 et 3, tâche assez simple du fait de la différence de réactivité entre ces deux alcools secondaires. Compte tenu de nos besoins concernant la nature des groupements protecteurs, nous allons désormais évoquer la protection simultanée des positions 4 et 6 sous la forme d'éthers silylés.

## 2. Eléments bibliographiques sur la protection simultanée des positions 4 et 6 par des éthers de silyles.

Les éléments de la littérature montrent que la protection simultanée des positions 4 et 6 par des groupements silylés implique la formation d'un acétal de silylène ou d'un disiloxane.

## A. Protection sous forme d'acétal de silylidène

Le premier groupement protecteur permettant de silyler simultanément les positions 4 et 6 est l'acétal de di-*tert*-butylsilylidène. Il relie les oxygènes des positions 4 et 6 à un même atome de silicium pour donner un cycle à 6 atomes. Ce groupement est stable en conditions acides, résistant aux acides de Lewis, et peut être orthogonalement déprotégé en présence d'esters ou encore d'éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle.<sup>151</sup>

Son introduction à partir du dérivé chloré est lente et nécessite l'ajout d'une quantité catalytique d'hydroxybenzotriazole et des conditions à reflux de la pyridine pour donner un rendement satisfaisant (Schéma 56).<sup>151</sup> Par la suite, le développement du ditriflate de di-*tert*-butyl silane a permis l'introduction à froid aisément ce groupement protecteur dans le DMF en présence de lutidine (Schéma 56).<sup>152</sup>

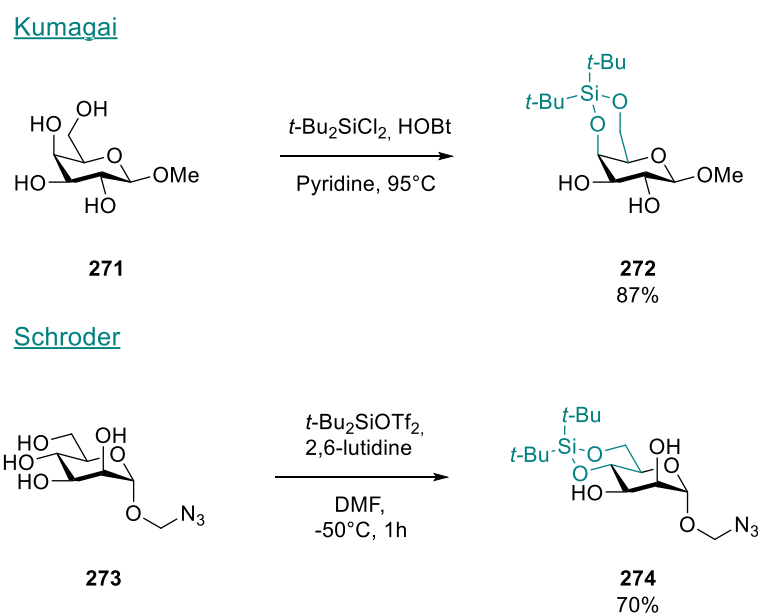


Schéma 56: Protection des positions 4 et 6 par un acétal de silylidène.

## B. Protection sous forme de disiloxane

Le deuxième groupement protecteur silylé connu pour la protection simultanée des alcools en position 4 et 6 est le tétraisopropyl disiloxane (TIPDS). Il engage les deux oxygènes

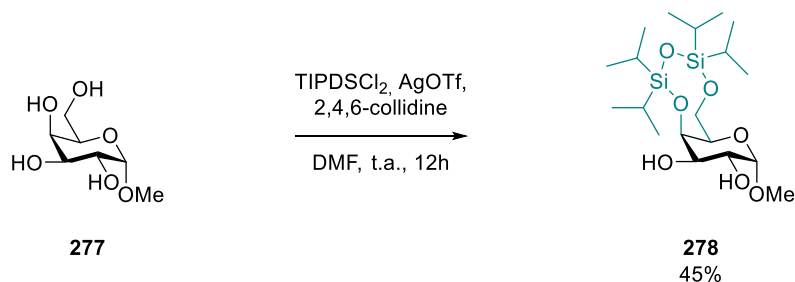
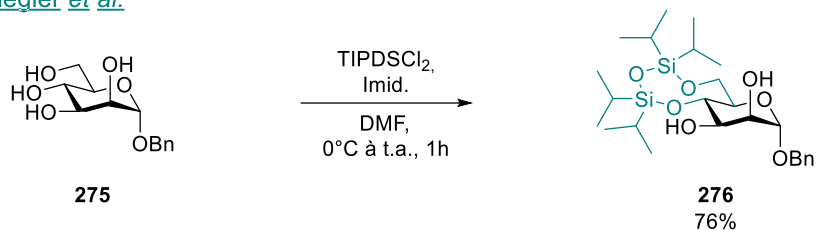
<sup>151</sup> Trost, B. M.; Caldwell, C. G. *Tetrahedron Letters* **1981**, 22 (50), 4999–5002.

<sup>152</sup> Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23 (47), 4871–4874.

du sucre dans des liaisons avec deux atomes distincts de silicium qui sont eux même reliés par un atome d'oxygène pour conduire à un cycle à 8 atomes.

Son introduction implique le précurseur dichloré TIPDSCl<sub>2</sub> et l'orientation de l'hydroxyle en position 4 est prépondérante.<sup>153</sup> Ainsi, l'utilisation de condition douce (imidazole / DMF) ne s'avère efficace qu'en série *gluco-* et *manno-* (Schéma 57). En revanche, dans le cas du galactose, il est nécessaire d'utiliser le triflate d'argent et la collidine pour obtenir le produit **278** avec un rendement acceptable (Schéma 57).

Ziegler *et al.*



Roën *et al.*

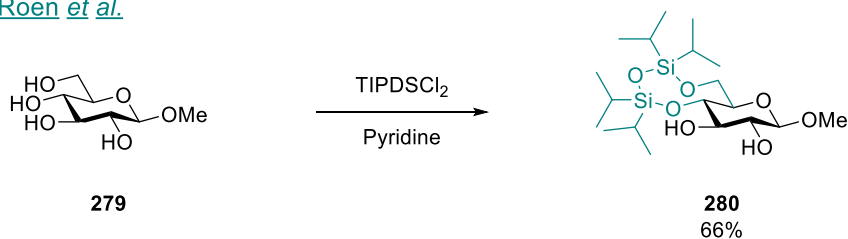


Schéma 57: Protection des positions 4 et 6 par un disiloxane.

Roën *et al.* introduisent quant à eux ce groupement protecteur directement dans la pyridine pour obtenir le glucose protégé **280** avec un rendement de 66% (Schéma 57).<sup>154</sup>

<sup>153</sup> Ziegler, T.; Eckhardt, E.; Neumann, K.; Birault, V. *Synthesis* **1992**, 1992 (10), 1013–1017.

<sup>154</sup> Roën, A.; Padrón, J. I.; Vázquez, J. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (12), 4615–4630.

### 3. Travaux personnels

#### A. Obtention de l' $\alpha$ -propargyl mannoside peracétylé **264**

Dans un premier temps, nous avons préparé l' $\alpha$ -propargyl mannoside peracétylé **264** en 2 étapes depuis le mannose. Le mannose est mis en suspension une nuit à température ambiante dans l'anhydride acétique en présence d'une quantité catalytique de diiode pour donner le dérivé peracétylé **281** sous la forme d'un mélange 87:13 des anomères  $\alpha$  et  $\beta$ . Le brut réactionnel est alors mis en solution dans du dichlorométhane anhydre en présence de tamis moléculaire. L'alcool propargylique et du tétrachlorure d'étain sont ensuite ajoutés, et le mélange est agité une nuit à température ambiante. Après traitement, la purification sur silice du brut réactionnel permet d'obtenir l' $\alpha$ -propargyl mannoside peracétylé **264** de configuration  $\alpha$  uniquement avec un rendement de 78% sur les deux étapes (Schéma 58).<sup>155</sup>

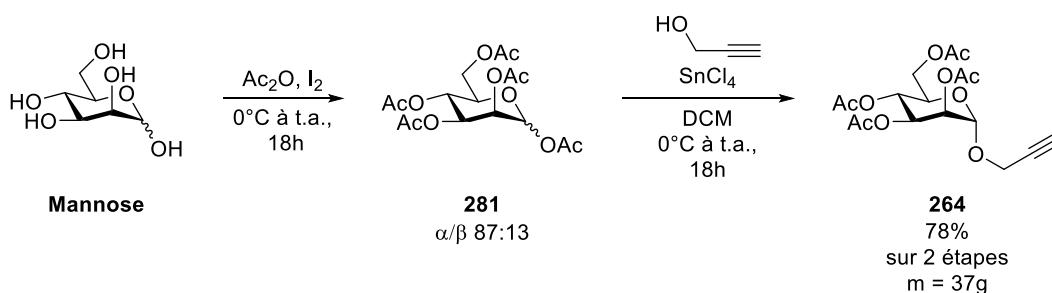


Schéma 58: Synthèse du propargylmannoside.

#### B. Protection des hydroxyles en position 4 et 6

Nous avons ensuite réalisé la déprotection des alcools du peracétate **264** obtenu précédemment dans le méthanol avec une quantité catalytique de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pour obtenir le tétrol **282**.<sup>128</sup> Après séchage, le résidu a été traité par le TIPDSCI<sub>2</sub> (1,3 équivalent) en présence d'imidazole (4,0 équivalents) dans le DMF dans les conditions classiques identifiées dans la littérature (Schéma 59). Malheureusement, l'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a montré un mélange complexe dans lequel le composé désiré **283** n'a pu être identifié.

<sup>155</sup> Voskuhl, J.; Sankaran, S.; Jonkheijm, P. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (96), 15144–15147.

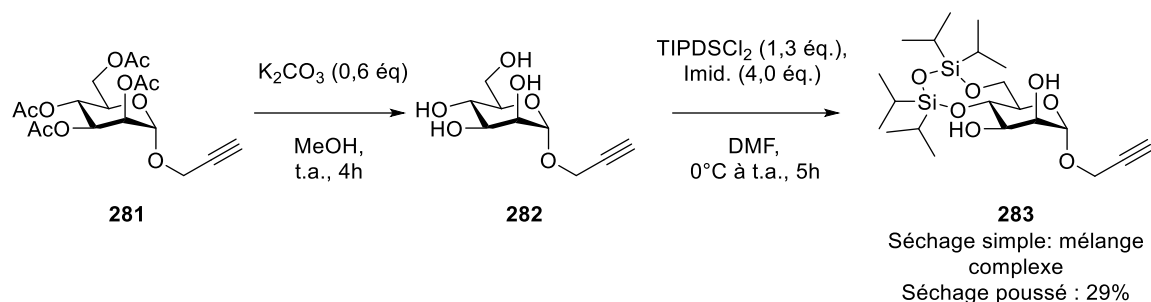


Schéma 59: Déprotection du propargylmannoside peracétylé.

Surpris par ce résultat, nous avons suspecté que du méthanol résiduel issu de l'étape de déprotection précédente pourrait être à l'origine de la formation de ce mélange complexe en consommant une partie de l'agent de silylation. Nous avons alors contrôlé soigneusement le séchage du brut réactionnel de l'étape de déprotection des acétates en contrôlant régulièrement la masse de l'échantillon. Ces précautions nous ont permis de mettre en évidence que l'obtention d'une masse constante, signe qu'il n'y a plus de méthanol à évaporer, nécessitait un séchage de 10 à 15 jours minimum sous un vide poussé (inférieur à 1 mbar). Ayant amélioré la qualité du produit de départ engagé dans l'étape de protection des positions 4 et 6, nous avons repris les conditions de silylation testées précédemment et obtenu alors le produit **283** avec un rendement de 29% (Schéma 59). Encouragé par ce résultat positif, qui montre l'importance considérable du séchage du produit après désacétylation, nous avons alors entrepris d'optimiser cette étape d'introduction du disiloxane.

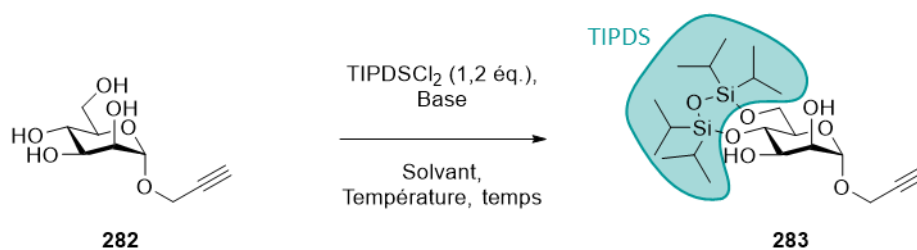
Dans un premier temps, suspectant une conversion incomplète, nous avons essayé d'augmenter le temps de réaction, mais la modification de ce paramètre n'a pas permis d'augmenter significativement le rendement (Tableau 4, entrée 1 et 2). En se basant sur des éléments de la littérature, nous avons ensuite remplacé le DMF par l'acétonitrile,<sup>156</sup> mais le produit silylé n'a jamais pu être obtenu dans ces conditions (Tableau 4, entrée 3 et 4). L'utilisation de la pyridine<sup>157</sup> en tant que solvant et base a permis d'augmenter le rendement de 29 à 39% après 5 heures de réaction, et jusqu'à 45% après 18 heures (Tableau 4, entrée 1, 5 et 6). Pour limiter la formation d'impuretés, non identifiées mais visibles en RMN, et à l'origine d'une purification délicate, nous avons ensuite diminué la température. Ainsi, après

<sup>156</sup> Ohnishi, Y.; Ando, H.; Kawai, T.; Nakahara, Y.; Ito, Y. *Carbohydrate Research* **2000**.

<sup>157</sup> Hoof, S. V.; Ruttens, B.; Hubrecht, I.; Smans, G.; Blom, P.; Sas, B.; Van hemel, J.; Vandenkerckhove, J.; Van der Eycken, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, 16 (6), 1495–1498.



une nuit à 0°C, nous avons encore amélioré le rendement à 52% (Tableau 4, entrée 7), et même jusqu'à 59% en abaissant la température à -20°C (Tableau 4, entrée 8).



Entrée	Solvant/Base	Température	Temps (h)	Rendement
1	DMF/Imidazole	0°C à t.a.	5	29%
2	DMF/Imidazole	0°C à t.a.	18	30%
3	MeCN/Imidazole	0°C à t.a.	5	-
4	MeCN/Imidazole	0°C à t.a.	18	-
5	Pyridine	0°C à t.a.	5	39%
6	Pyridine	0°C à t.a.	18	45%
7	Pyridine	0°C	18	51%
8	Pyridine	-20°C	18	59%

Tableau 4: Protection des positions 4 et 6 de **264** par un disiloxane.

Cette optimisation de la protection des positions 4 et 6 permet d'obtenir le composé **283** à l'échelle de 13 g et d'envisager la suite de la séquence réactionnelle avec la silylation de la position 3.

### C. Silylation régiosélective de l'hydroxyle en position 3

Nous avons ensuite envisagé la protection de l'hydroxyle en position 3 sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle. Afin d'être sélectif par rapport à la position 2, nous avons utilisé des conditions utilisant le TBDMSOTf à 0°C dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine.<sup>158</sup> L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a montré un mélange de 3 produits qui ont pu être isolés et caractérisés. L'un d'entre eux est bien le produit désiré **284** protégé sur

<sup>158</sup> Wang, S.; Zhelavskiy, O.; Lee, J.; Argüelles, A. J.; Khomutnyk, Y. Ya.; Mensah, E.; Guo, H.; Hourani, R.; Zimmerman, P. M.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (44), 18592–18604.

la position 3 qui s'est avéré être présent à hauteur de 44% dans le brut réactionnel. Le second produit, représentant 42% du brut réactionnel, a été identifié comme étant le composé **285** protégé sur la position 2. Enfin, le produit minoritaire **286** correspond à une protection des positions 2 et 3 (Schéma 60).

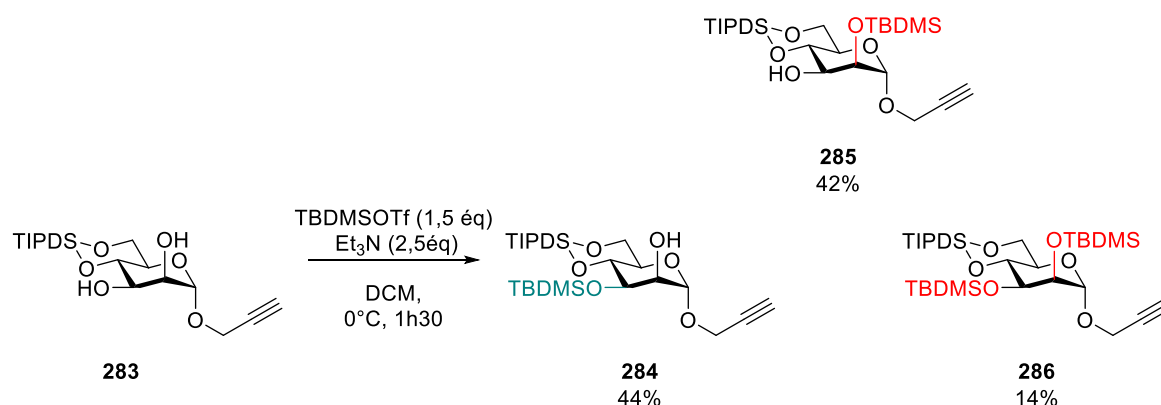
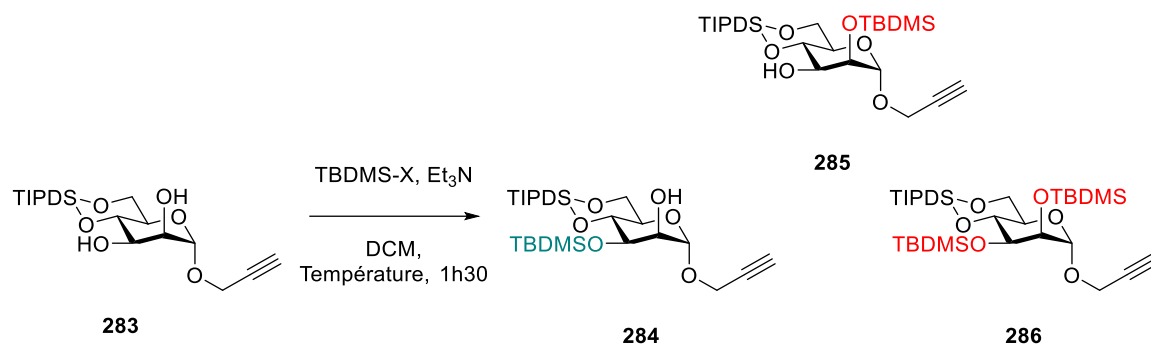


Schéma 60: Protection de la position 3 dans les conditions de la littérature.

Contrairement à nos résultats précédents sur un mannoside protégé en position 4 et 6 par un benzylidène pour lequel la régiosélectivité de la silylation en position 3 est presque totale, nous observons ici une sélectivité pratiquement nulle entre les deux positions libres. Cette observation peut s'expliquer par l'encombrement stérique induit par le 4,6-disiloxane qui diminue considérablement la réactivité de l'alcool en position 3, comme déjà avancé par Roën *et al.*<sup>154</sup> Face à cette difficulté, nous avons modifié les conditions réactionnelles pour optimiser la formation du produit souhaité.

Dans un premier temps, nous avons utilisé le TBDMSCl, agent de silylation moins électrophile, mais celui-ci n'a donné que des traces du produit souhaité **284** (Tableau 5, entrée 1). Une diminution de la température a par contre permis de favoriser considérablement la formation du produit **284** désiré, passant ainsi de 44% à 0°C, à 58% à -20°C, 61% à -40°C et finalement à 70% à -78°C (Tableau 5, entrée 2, 3, 4 et 5). D'autre part, la diminution de la température permet de fortement diminuer la proportion du produit **286** bis-silylé qui n'est plus présent qu'à hauteur de 2% à -40°C et -78°C.



Entrée	Réactif (nb éq)	[283] (M)	Température	% de 284	% de 285	% de 286
1	TBDMS-Cl (1,5)	0,35	0°C	Traces	-	-
2	TBDMS-OTf (1,5)	0,35	0°C	44	42	14
3	TBDMS-OTf (1,5)	0,35	-20°C	58	39	3
4	TBDMS-OTf (1,5)	0,35	-40°C	61	37	2
5	TBDMS-OTf (1,5)	0,35	-78°C	70	28	2
6	TBDMS-OTf (1,3)	0,2	-78°C	76	24	0
7	TBDMS-OTf (1,3)	0,1	-78°C	76	24	0
8	TBDMS-OTf (1,3)	0,1	-90°C	78	22	0

Tableau 5: Protection régiosélective de la position 3.

Le second paramètre modifié a été la concentration du milieu réactionnel. Sa diminution à 0,2 M a donné un mélange 76:24 des produits monosilylés **284** et **285** (Tableau 5, entrée 6), mais une baisse à 0,1 M n'a pas permis d'amélioration supplémentaire (Tableau 5, entrée 7). A cette concentration plus faible, une nouvelle baisse de la température jusqu'à -90°C n'a pas conduit à un gain suffisant (Tableau 5, entrée 8) au regard des difficultés expérimentales engendrées. En raison de la mise en œuvre beaucoup plus simple de la réaction à -78°C, nous avons donc décidé de conserver cette température.

Dans nos conditions optimales (Tableau 5, entrée 8), le produit **284** est obtenu avec un rendement de 67% sur une échelle de 11 grammes (Schéma 61). Ces deux étapes de protection des positions 4 et 6, puis de la position 3 permettent ainsi d'obtenir le propargyl mannoside désiré **284** ayant sa position 2 libre afin d'y introduire un précurseur de métallo-carbène.

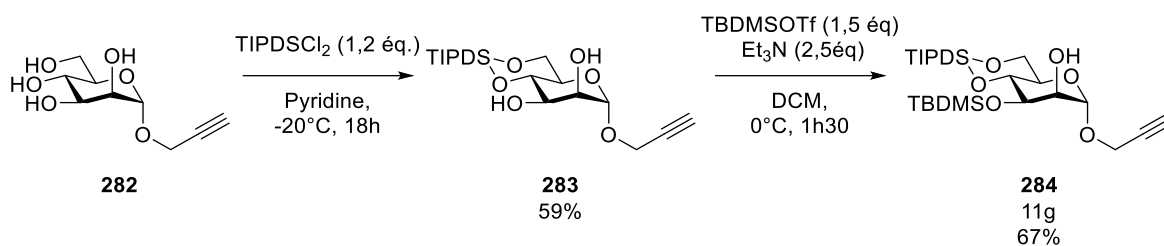


Schéma 61: Protection séquentielle des positions 4,6, puis de la position 3 selon les conditions optimisées.

### III. Conclusion

L'objectif de cette partie était de préparer un propargylmannoside, avec les alcools en position 3, 4 et 6 protégés sous la forme d'éthers de silyle, de façon à n'avoir que l'alcool en position 2 de libre pour pouvoir fonctionnaliser facilement cette position.

Pour ce faire, nous avons évalué une première voie de synthèse reposant sur l'orthoester de propargyle **239** afin de différencier la position 2 des autres positions. Au cours de ces travaux, les conditions décrites dans la littérature ont conduit entre nos mains à la formation du chloromannoside comme sous-produit de la réaction. Afin de s'affranchir du dichlorométhane dont la décomposition représentait la source de chlore la plus évidente, nous avons alors développé de nouvelles conditions en utilisant l'acétonitrile comme solvant. Une optimisation poussée des conditions de réactions a également permis de montrer que l'ajout de TBAI était inutile même si la littérature montre que cet additif est souvent utilisé dans cette réaction. Ces travaux sur la synthèse de l'orthoester ont pu être exemplifiés aux séries *gluco-* et *galacto-* (Schéma 62) à l'échelle du gramme et aboutir à une publication dans *Carbohydrate Research*.<sup>159</sup>

<sup>159</sup> Jouandon, N.; Hammoud, J.; Tournon, A.; Bailly, L.; Le Foll, A.; Joosten, A. Y. P.; Lecourt, T. *Carbohydrate Research* **2022**, *521*, 108652.

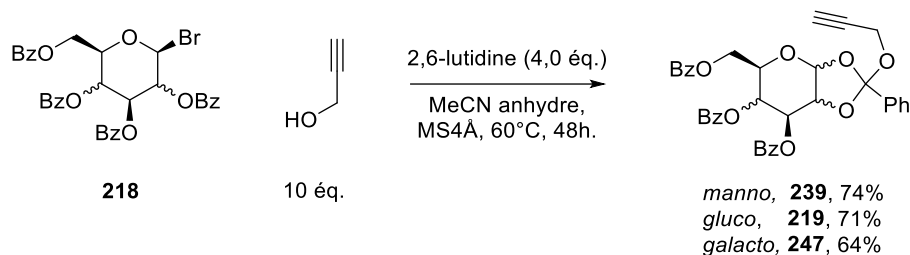


Schéma 62: Synthèse d'orthoester de propargyle en série *manno-*, *gluco-* et *galacto-*.

Par la suite, le remplacement des groupements protecteurs n'a pas permis d'obtenir le produit persilylé **287**. Ce résultat, couplé aux difficultés rencontrées lors des étapes de purification, nous ont amené à constater que cette approche pourrait devenir limitante en rendant difficile la production de quantités suffisantes de produits pour envisager la suite de notre projet (Schéma 63).

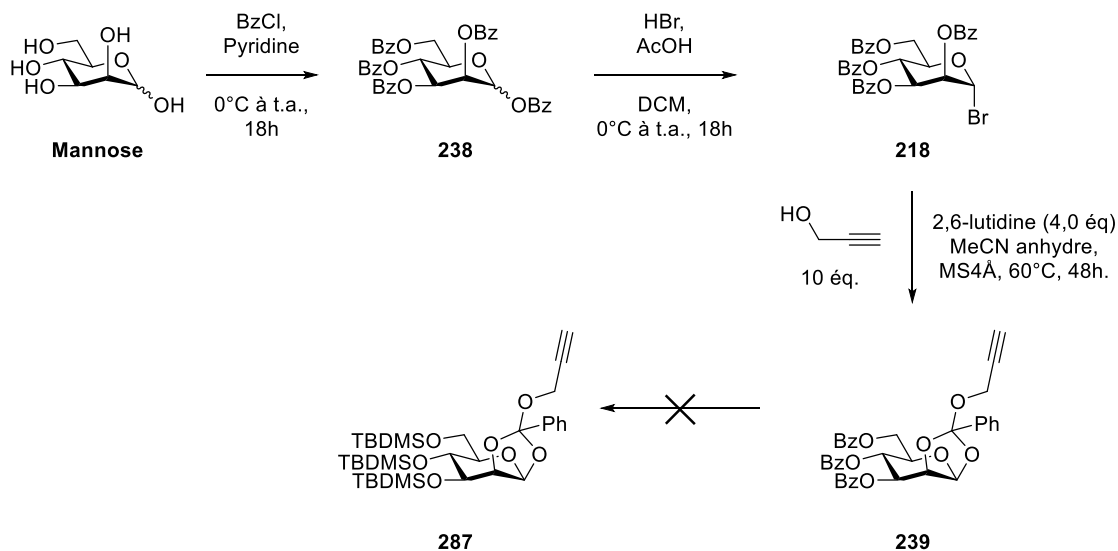


Schéma 63: Accès à l'orthoester d'intérêt.

Ainsi, nous avons dans un second temps envisagé une approche impliquant le propargyl mannoside déprotégé **264** issu d'une réaction de glycosylation entre le mannose et l'alcool propargylique, suivi d'une déprotection en conditions basiques. Les positions 4 et 6 de ce dérivé, obtenu en 3 étapes à l'échelle de 28 grammes, ont ensuite été protégées sous forme d'un disiloxane. Enfin, la protection régiosélective de la position 3, bien que rendue délicate par la présence du disiloxane, a pu être optimisée en travaillant à basse température et à faible concentration pour obtenir le produit ciblé **284** avec 40 % de rendement sur ces deux étapes et sur une échelle de 11 grammes (Schéma 64).

Disposant d'une voie de synthèse robuste pour la préparation de lots d'une dizaine de grammes du dérivé **284** impliquant 5 étapes et un rendement global de 31% (Schéma 64), nous avons ensuite pu poursuivre nos objectifs par l'installation d'un diazoester en position 2 afin de promouvoir la quaternarisation de la position anomère.

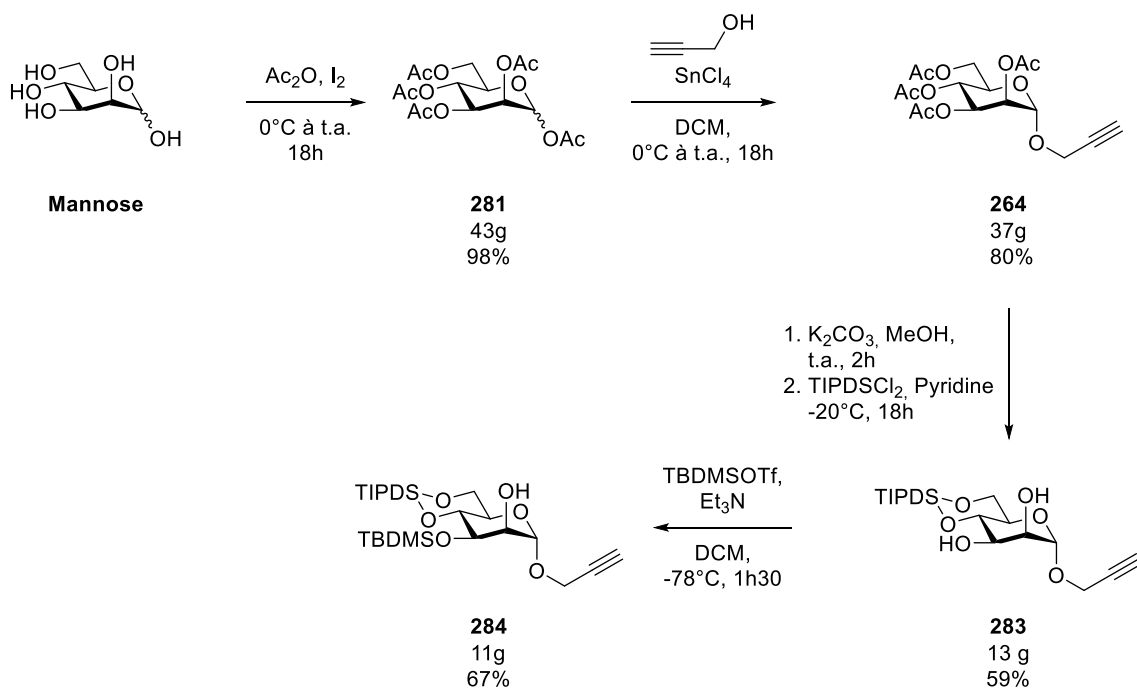


Schéma 64: Synthèse du propargylmannoside **284**.



## **Chapitre 2 : Quaternarisation de la position anomère par**

### **insertion 1,5 C-H**

Ayant obtenu l' $\alpha$ -propargyl mannoside **284** protégé sur ses positions 3, 4 et 6 sous forme d'éthers de silyles et ayant sa position 2 libre, nous nous sommes ensuite tournés vers la quaternarisation de la position anomère par insertion 1,5 C-H. Dans un premier temps, nous allons exposer les principaux éléments concernant la quaternarisation de la position anomère par insertion de carbène, réaction développée dans notre équipe depuis 2010.

#### **I. Quaternarisation de la position anomère par insertion de carbène : état des lieux**

L'approche développée dans notre équipe repose sur l'ancrage d'un diazoacétate précurseur de métallo-carbène sur la position 2 d'un sucre afin de diriger la réaction d'insertion vers la liaison C-H anomère.

##### **1. Introduction d'un diazoacétate sur la position 2 d'un sucre.**

Afin d'obtenir le diazo sucre précurseur de métallo-carbène, notre équipe a utilisé l'approche en deux temps rapportée par Fukuyama.<sup>160</sup> Celle-ci fait tout d'abord intervenir une acylation de l'alcool libre sous forme d'un bromoacétate qui est ensuite transformé en diazoacétate par action de la ditosylhydrazine en présence de DBU (Schéma 65).

---

<sup>160</sup> Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, 9 (16), 3195–3197.



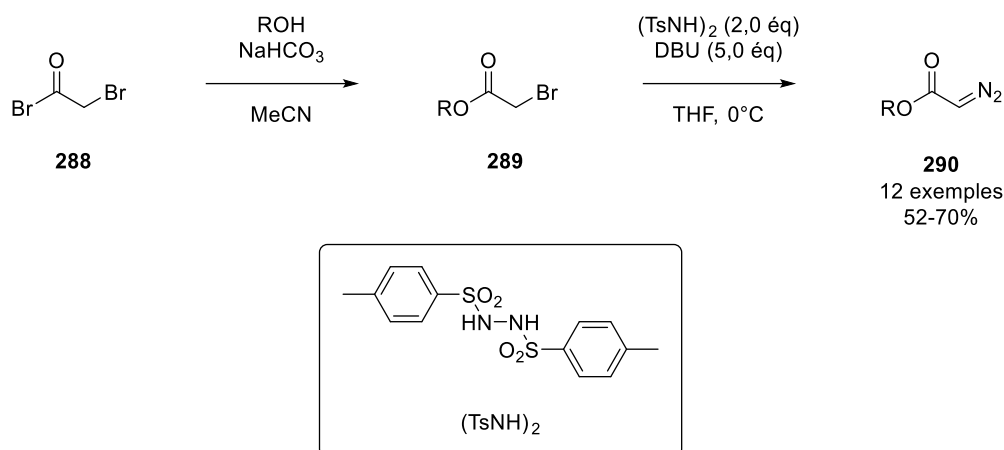
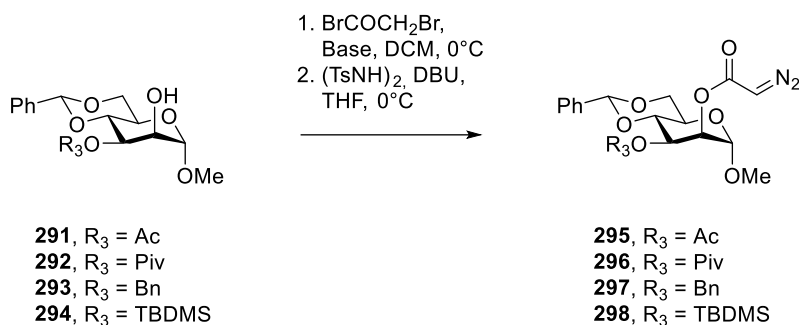


Schéma 65: Synthèse de diazoacétates par la méthode de Fukuyama.

Les travaux du laboratoire ont débuté sur le *O*-méthyl mannoside **291** ayant ses positions 4 et 6 protégées par un acétal de benzylidène et sa position 3 acétylée. Dans les conditions originales de Fukuyama (NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN), aucune réaction n'a été observée (Tableau 6, entrée 1).<sup>161</sup> L'utilisation de bases nucléophiles, afin de catalyser la transformation, a alors permis d'obtenir le bromoacétate **295** avec 73 % de rendement (Tableau 6, entrées 2 et 3). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque la position 3 est protégée sous forme de pivalate (Tableau 6, entrée 4) ou d'éther de benzyle (Tableau 6, entrée 5) en utilisant de manière indifférente une quantité stœchiométrique de pyridine ou de DMAP. En revanche, avec un éther de TBDMS en position 3, la nature de la base a eu une influence majeure sur l'efficacité de la transformation. Ainsi, le bromoacétate **298** n'a en effet été obtenu qu'à hauteur de 30 % avec la DMAP (Tableau 6, entrée 6) alors que la pyridine a conduit à un rendement de 64% (Tableau 6, entrée 7). Ainsi, en cas de fort encombrement stérique de la position 3, il est nécessaire d'adapter les conditions réactionnelles afin d'effectuer la bromoacétylation de la position 2 dont la nucléophilie est plus faible.

<sup>161</sup> Bouladakis-Arapinis, M.; Lescot, C.; Micouin, L.; Lecourt, T. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2011**, *30* (7–9), 587–604.



Entrée	Substrat	Base (éq.)	Rendement
1	291	NaHCO <sub>3</sub> <sup>a</sup>	-
2	291	Et <sub>3</sub> N (1,2), DMAP (0,05)	73%
3	291	Pyridine (3,5)	73%
4	292	Pyridine (2,5)	73%
5	293	DMAP (1,5)	74%
6	294	DMAP (4,5)	30%
7	294	Pyridine (3,0)	64%

Tableau 6: Préparation du précurseur de carbènes (a: solvant = acétonitrile).<sup>161</sup>

Après avoir également déterminé les conditions optimales pour l'introduction d'un diazoacétate en série  $\beta$ -gluco, notre équipe a ensuite étudié la décomposition de ces précurseurs de métal-carbènes par des métaux de transition afin de promouvoir la quaternarisation de la position anomère par insertion de carbène.

## 2. Quaternarisation de la position anomère par insertion 1,5-C-H

La décomposition des composés diazoïques est généralement catalysée par des complexes de métaux de transition. Des essais menés par notre équipe sur les *O*-méthyles glycosides **296** et **300**, respectivement de série  $\alpha$ -manno et  $\beta$ -gluco, ont rapidement démontré une efficacité accrue des complexes de rhodium (Schéma 66).<sup>161,162</sup> En particulier, le Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> s'est révélé être le catalyseur le plus polyvalent, alors que le Rh<sub>2</sub>(acam)<sub>4</sub> s'est avéré uniquement efficace lorsque l'insertion avait lieu dans une liaison C-H axiale. A l'inverse, le Rh<sub>2</sub>(tfa)<sub>4</sub>, qui est constitué de 4 ligands trifluoroacétates, n'a donné que de faibles rendements

<sup>162</sup> Bouladakis-Arapinis, M.; Prost, E.; Gandon, V.; Lemoine, P.; Turcaud, S.; Micouin, L.; Lecourt, T. *Chemistry – A European Journal* **2013**, 19 (19), 6052–6066.

en lactones **299** et **301**. Enfin le  $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$  a une efficacité moindre que celle du  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ . Sur les méthyles glycosides **296** et **300**, nous avons ainsi pu montrer que les ligands du dimère de Rh(II), qui contrôlent activement la réactivité des métallo-carbènes,<sup>163,164</sup> jouaient un rôle primordial dans l'efficacité de la réaction de quaternarisation de la position anomère.

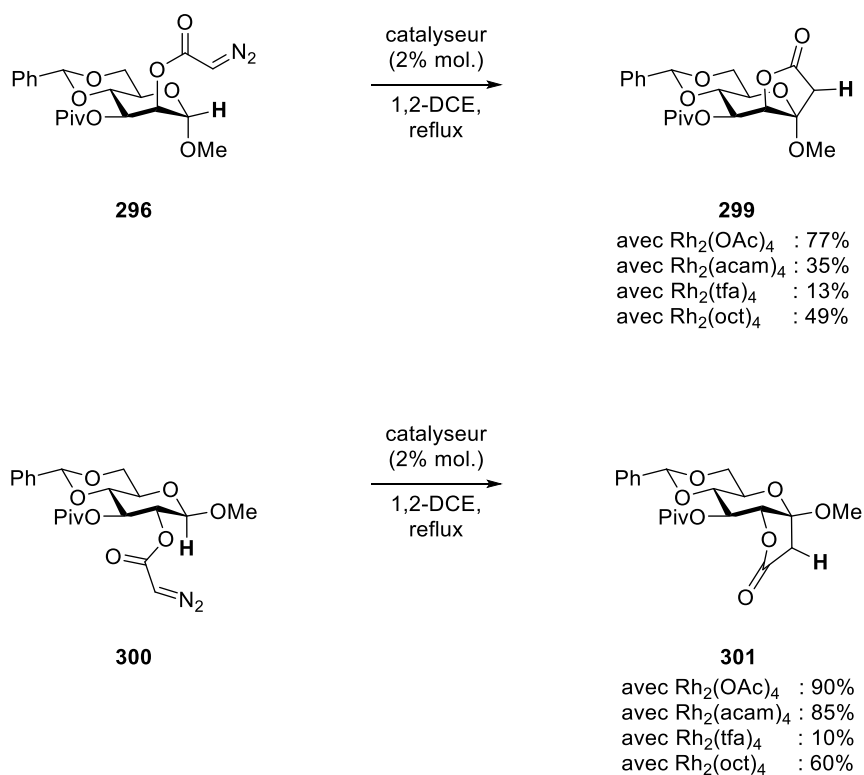


Schéma 66: Insertion C-H sur les séries mannose et glucose.

Au cours des travaux qui ont permis une montée en échelle de cette réaction, nous avons également défini qu'il était indispensable de réaliser une addition lente du substrat dans un milieu extrêmement dilué afin d'éviter la dimérisation du carbène,<sup>165</sup> et que la présence dans le milieu de tamis moléculaire permettait d'éviter une réaction secondaire d'insertion du carbène dans l'eau.<sup>166</sup>

<sup>163</sup> Taber, D. F.; Hennessy, M. J.; Louey, J. P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (2), 436–441.

<sup>164</sup> Vitale, M.; Lecourt, T.; Sheldon, C. G.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (8), 2524–2525.

<sup>165</sup> Branderhorst, H. M.; Kemmink, J.; Liskamp, R. M. J.; Pieters, R. J. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43 (52), 9601–9603.

<sup>166</sup> Sacui, I. A.; Zeller, M.; Norris, P. *Carbohydrate Research* **2008**, 343 (10), 1819–1823.

Ces travaux ont démontré la possibilité d'accéder aux sucres quaternarisés sur la position anomère de configuration  $\alpha$  et  $\beta$  en suivant cette stratégie de fonctionnalisation C-H.

#### A. Quaternarisation de disaccharides par insertion 1,5-C-H

En plus d'être un précurseur de diazoacétate, le bromoacétate en position 2 ouvre également la possibilité de contrôler la stéréosélectivité des réactions de glycosylation en imposant un contrôle ancillaire.<sup>167,168</sup> Afin d'obtenir des disaccharides ayant leur position anomère quaternarisé, notre équipe a ainsi effectué une glycosylation avec un thioglycoside bromoacétylé en position 2 pour donner des disaccharides ayant une stéréochimie *1,2-trans*. Le bromoacétate est ensuite engagé dans un transfert diazoïque selon la méthode de Fukuyama pour donner le diazoacétate précurseur de métallo-carbène. Sa décomposition par un dimère de Rh(II) conduit enfin à la quaternarisation de la position anomère par insertion 1,5 C-H (Figure 59).<sup>169</sup>

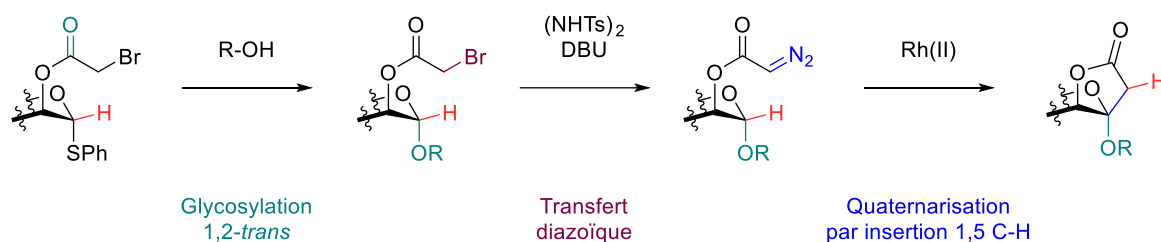


Figure 59: Séquence Glycosylation stéréosélective/Transfert diazoïque/Quaternarisation.

En série *manno*, le couplage du donneur **302** et de l'accepteur primaire **303** donne tout d'abord le disaccharide **304** avec 64 % de rendement après une étape de réarrangement d'un orthoester intermédiaire par le TMSOTf. Le transfert diazoïque dans les conditions de Fukuyama permet alors d'obtenir le diazosucre **305** avec 84 % de rendement. Sa décomposition par le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  conduit enfin à la formation de la lactone **306** avec 65 % de rendement (Schéma 67).<sup>102</sup>

<sup>167</sup> Adamo, R.; Saksena, R.; Kováč, P. *Carbohydrate Research* **2005**, *340* (17), 2579–2582.

<sup>168</sup> Saksena, R.; Adamo, R.; Kováč, P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16* (3), 615–617.

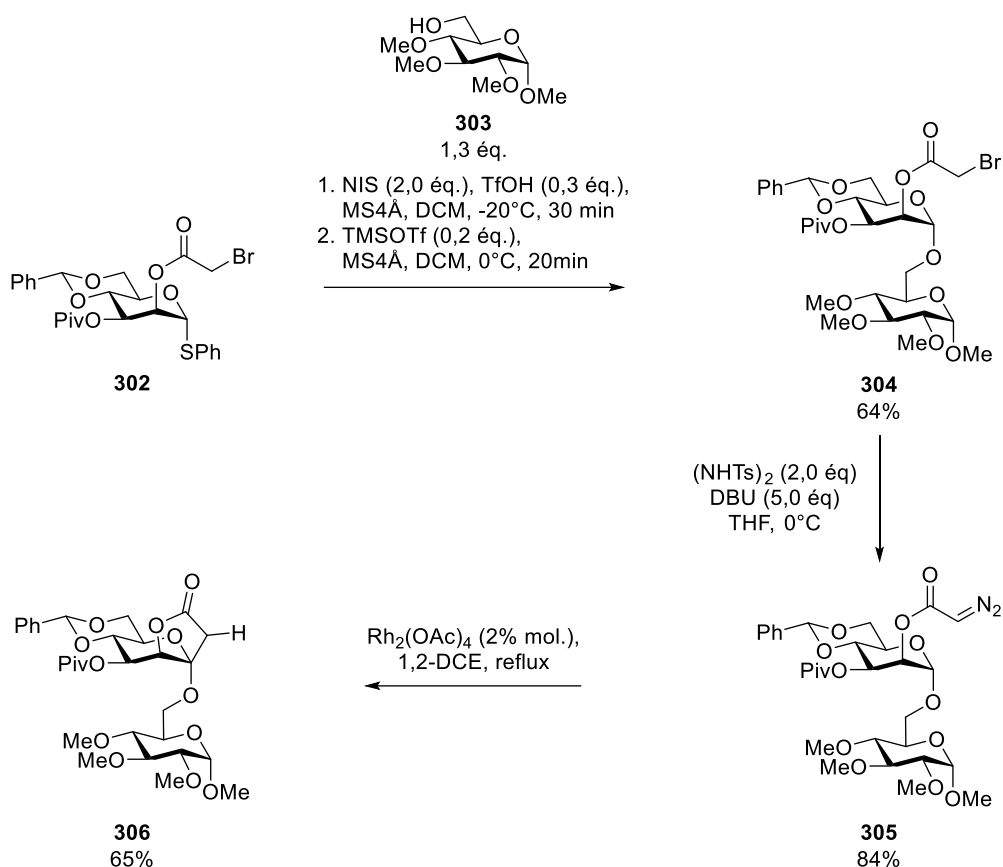


Schéma 67: Quaternarisation d'un disaccharide.

En série  $\beta$ -gluco, la décomposition du diazosucre **307** catalysée par le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  obtenu après glycosylation et transfert diazoïque a par contre donné un mélange 1:1 de la lactone **308** désirée et du produit secondaire **309** résultant de l'insertion 1,11 C-H dans l'extrémité réductrice du disaccharide (Schéma 68).

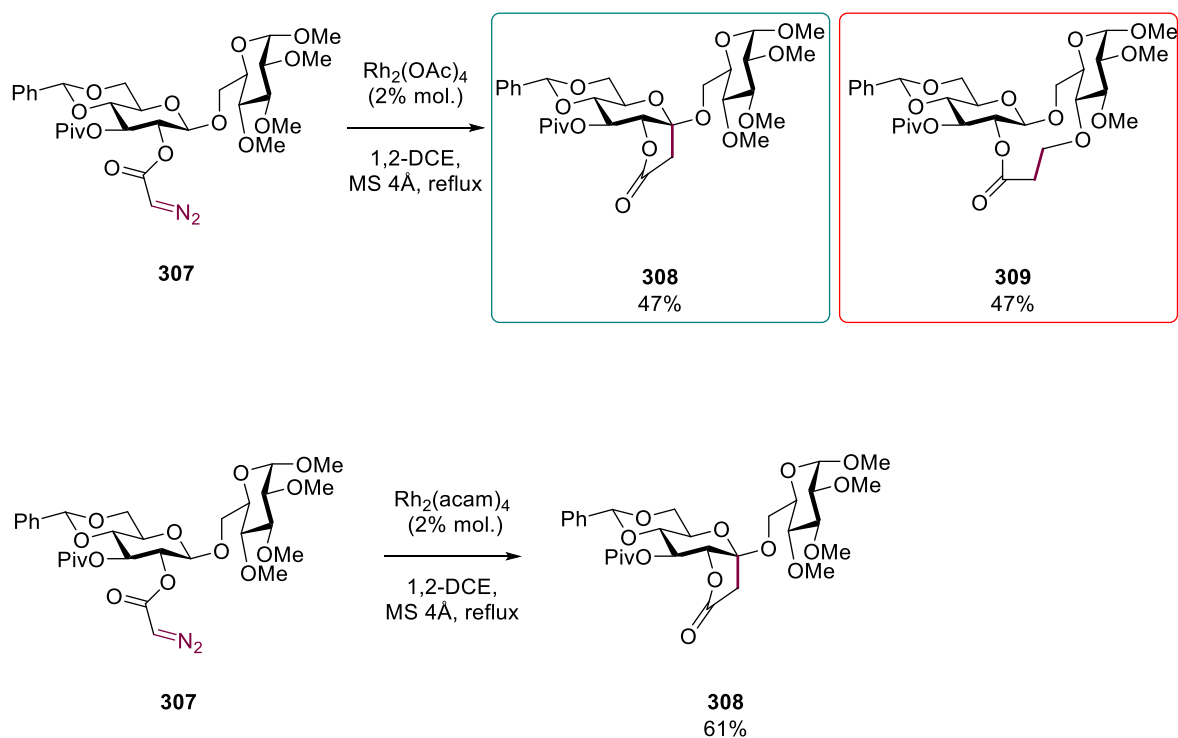


Schéma 68: Quaternarisation de la position anomère en série gluco- d'un disaccharide par insertion 1,5 C-H.

L'utilisation du  $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$ , qui génère un métallo-carbène moins électrophile, a finalement permis de diriger la réaction exclusivement vers la liaison C-H anomérique pour donner la lactone **308** avec un rendement de 61% (Schéma 68).

Cette méthodologie a ainsi fait ses preuves sur des substrats variés tels que des méthyles glycosides ou encore des disaccharides. Dans ce projet, nous souhaitons l'étendre à un *O*-propargyle mannoside. Cet objectif constitue un nouvel enjeu compte tenu de la présence d'une fonction alcyne sur l'aglycone. En effet, celle-ci est susceptible de donner lieu à des réactions de cyclopropénation par réaction avec le métallo-carbène.<sup>170,171,172,173</sup>

A partir du dérivé **284** ayant ses positions 3, 4 et 6 protégées sous forme d'éther de silyle, nous allons donc tout d'abord installer un diazoacétate précurseur de métallo-carbène sur sa

<sup>170</sup> Dowd, P.; Garner, P.; Schappert, R.; Irngartinger, H.; Goldman, A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47 (22), 4240–4246.

<sup>171</sup> Dowd, P.; Schappert, R.; Garner, P.; Go, C. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (1), 44–47.

<sup>172</sup> Petiniot, N.; Anciaux, A. J.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teysié, Ph. *Tetrahedron Letters* **1978**, 19 (14), 1239–1242.

<sup>173</sup> Goto, T.; Takeda, K.; Shimada, N.; Nambu, H.; Anada, M.; Shiro, M.; Ando, K.; Hashimoto, S. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, 50 (30), 6803–6808.

position 2 avant de nous intéresser à sa décomposition par des dimères de Rh(II) afin de promouvoir la quaternarisation de sa position anomère (Schéma 69).

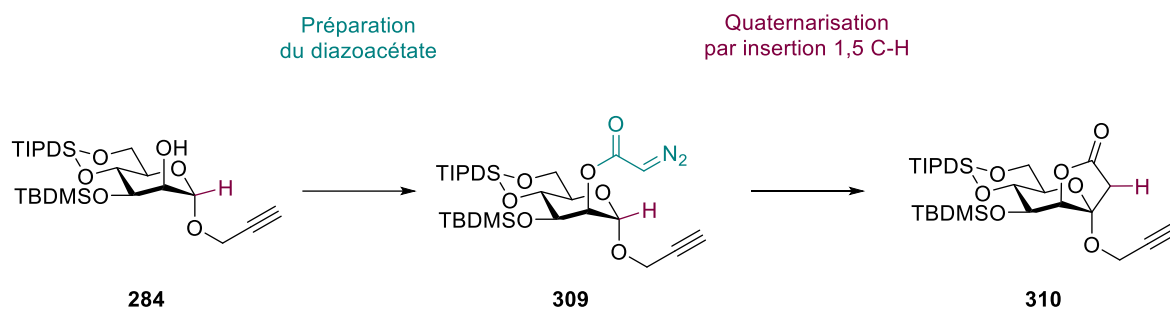


Schéma 69: Préparation de la lactone **310**.

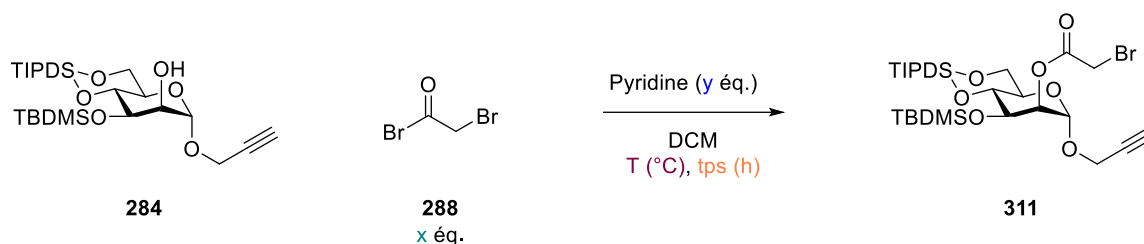
## II. Préparation du diazosucre **309** à partir de **284**

Nous avons tout d'abord envisagé de préparer le diazosucre **309** par bromoacétylation suivie d'un transfert diazoïque dans les conditions précédemment optimisées sur les méthyles glycosides.

### 1. Utilisation de la séquence bromoacétylation / transfert diazoïque

#### A. Préparation du bromoacétate **311**

Dans un premier temps, nous avons donc cherché à réaliser la bromoacétylation de notre propargylmannoside **284** dans les conditions usuellement employées par notre équipe. Ainsi, le bromure de bromoacétyle **288** a été ajouté lentement dans une solution du propargylmannoside **284** et de pyridine dans le dichlorométhane à 0°C.



Entr\u00e9e	[284] (M)	x	y	T° (°C)	Tps (h)	Ratio <sup>1</sup> H de 284	Ratio <sup>1</sup> H de 311
1	0,2	1,5	3	0	24	64%	26%
2	0,2	6	8	0	48	24%	62%
3	0,2	6	8	0 \u00e0 t.a.	48	15%	52%
4	0,06	1,5	3	0	18	74%	26%
5	0,06	3	6	0	18	2%	55%
6	0,06	3	6	-20	30	3%	80%
7	0,06	3	6	-30	30	4%	90%

Tableau 7: Optimisation de l'\u00e9tape de bromoac\u00e9tylation.

Le suivi CCM de la r\u00e9action a alors montr\u00e9 une conversion incompl\u00e8te apr\u00e8s 24 heures de r\u00e9action, tandis que l'analyse du brut r\u00e9actionnel par RMN du proton a indiqu\u00e9 une conversion de 36 % et la pr\u00e9sence du bromoac\u00e9tate **311** \u00e0 hauteur de 26% (Tableau 7, entr\u00e9e 1). Ce m\u00e9lange de produits s'est par ailleurs av\u00e9r\u00e9 ins\u00e9parable lors d'une tentative de purification. L'ajout suppl\u00e9mentaire de bromure d'acyle (jusqu'\u00e0 6 \u00e9quivalents) et de pyridine (jusqu'\u00e0 8 \u00e9quivalents), coupl\u00e9s \u00e0 l'allongement de la dur\u00e9e de r\u00e9action \u00e0 18 heures, ont permis d'am\u00e9liorer la conversion \u00e0 hauteur de 76% et permis d'observer 62% du bromoac\u00e9tate **311** dans le brut r\u00e9actionnel (Tableau 7, entr\u00e9e 2).

Nous avons alors laiss\u00e9 le milieu remonter de 0 °C \u00e0 temp\u00e9rature ambiante apr\u00e8s ajout du r\u00e9actif d'acylation. Malgr\u00e9 une conversion augment\u00e9e, nous avons constat\u00e9 une baisse de la proportion de bromoac\u00e9tate dans le brut, sugg\u00e9rant que nous avons favoris\u00e9 la formation de sous-produits au d\u00e9triment de **311** (Tableau 7, entr\u00e9e 3).

Nous avons ensuite abaiss\u00e9 la concentration en propargylmannoside \u00e0 0,06 M (Tableau 7, entr\u00e9e 4), au lieu des 0,2 M envisag\u00e9s pr\u00e9c\u00e9demment (Tableau 7, entr\u00e9e 1). Cette modification a abouti \u00e0 une conversion de seulement 26%, malgr\u00e9 le fait que le bromoac\u00e9tate



**311** s'est avéré être le seul produit détectable par RMN dans le brut réactionnel. L'introduction du réactif d'acylation et de la pyridine en deux ajouts a ensuite permis d'améliorer la conversion à hauteur de 98%, mais avec seulement 55% de bromoacétate (Tableau 7, entrée 5). L'abaissement de la température à  $-20^{\circ}\text{C}$  (Tableau 7, entrée 6), puis à  $-30^{\circ}\text{C}$  (Tableau 7, entrée 7) ont eu un effet très faible sur la conversion, mais ont permis une franche amélioration de la qualité du brut, avec 80% de bromoacétate **311** à  $-20^{\circ}\text{C}$ , et 90% à  $-30^{\circ}\text{C}$ . La Figure 60 représente les bruts réactionnels des entrées 5, 6 et 7, et permet de visualiser très aisément l'amélioration de la propreté du brut réactionnel.

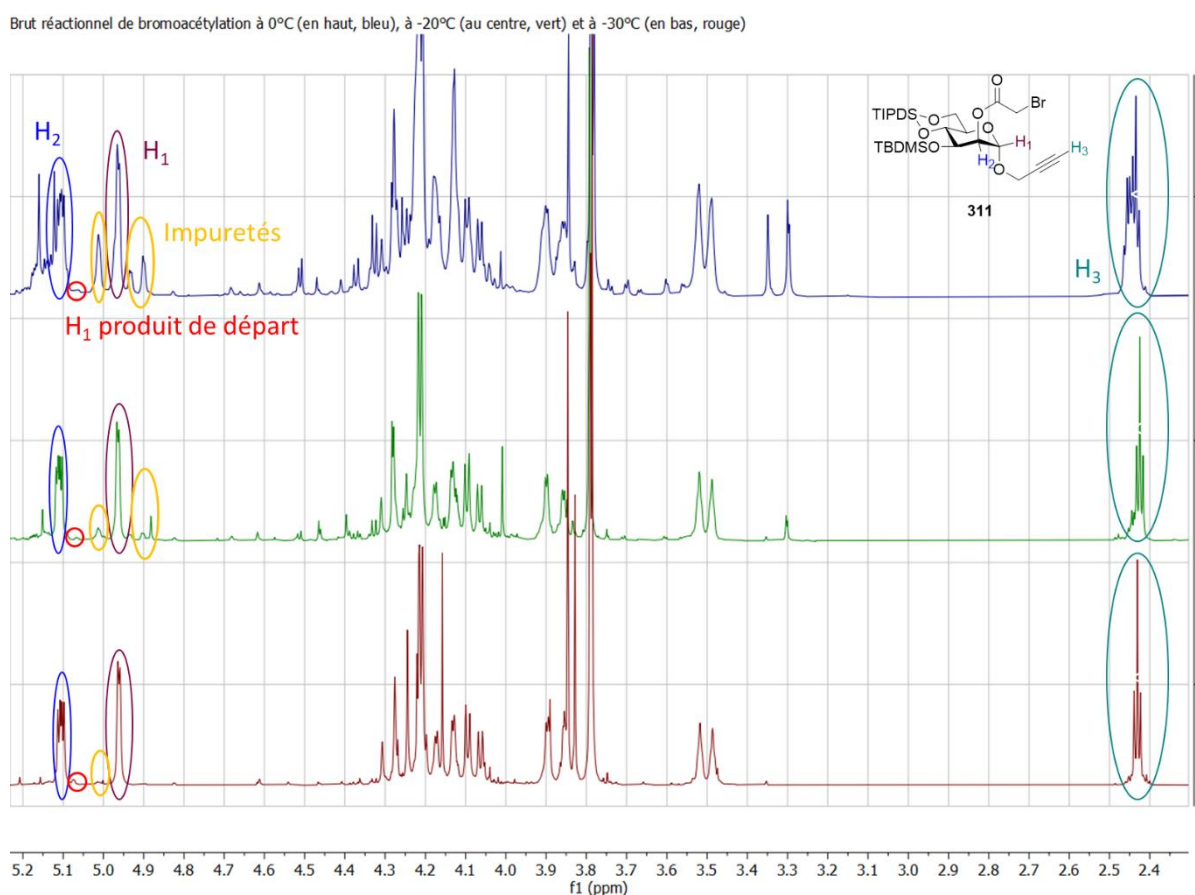


Figure 60: Comparaison des bruts réactionnels à  $0^{\circ}\text{C}$ ,  $-20^{\circ}\text{C}$  et  $-30^{\circ}\text{C}$ .

Disposant du bromoacétate **311**, nous avons ensuite effectué le transfert diazoïque dans les conditions de Fukuyama.

## B. Transfert diazoïque dans les conditions de Fukuyama

Le bromoacétate **311** a ensuite été mis en réaction avec 2 équivalents de ditosylhydrazine et 5 équivalents de DBU dans le THF anhydre pendant 1 heure à 0°C. Une fois le substrat consommé, l'observation du brut réactionnel en RMN a montré la présence du diazoacétate en faible quantité (15%) et d'un deuxième produit majoritaire (85%) qui s'est révélé être le propargylmannoside **284** ayant sa position 2 libre (Schéma 70).

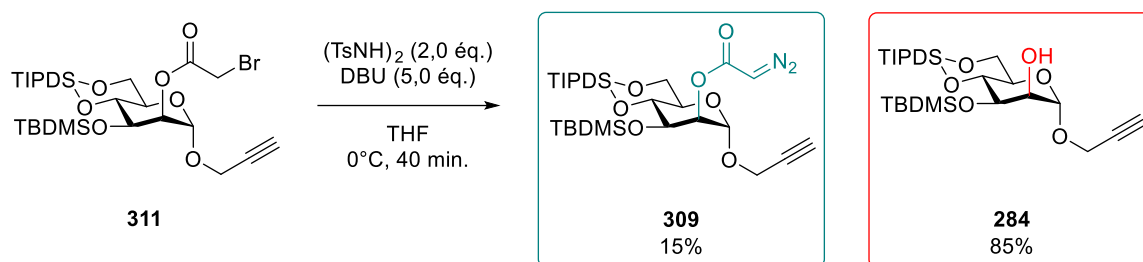


Schéma 70: Synthèse du diazoacétate.

Malgré de nombreux efforts (diminution de la température à -20°C, utilisation de DBU neuve, recristallisation de la ditosylhydrazine juste avant utilisation) le transfert diazoïque n'a pu être réalisé sur ce substrat.

Les difficultés rencontrées pour la synthèse du bromoacétate **311** et l'impossibilité d'effectuer le transfert diazoïque nous a alors amené à explorer d'autres approches pour la synthèse du diazosucre **309**.

## 2. Eléments bibliographiques sur la synthèse des diazoacétates

### A. Réaction de House et Blankley et modifications

#### a. Réaction de House et Blankley

Une méthode possible pour la synthèse de diazoacétates a été proposée par House et Blankley.<sup>174</sup> L'acide glyoxylique **312** est tout d'abord condensé avec la tosylhydrazine **313** pour donner le composé **314**. La fonction acide est ensuite transformée en chlorure d'acyle **315**, qui peut alors être condensé avec un alcool pour donner l'intermédiaire **316**. La

<sup>174</sup> House, H. O.; Blankley, C. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (1), 53–60.

décomposition de la tosylhydrazine en présence de triéthylamine permet l'obtention du diazoacétate **317** (Schéma 71).

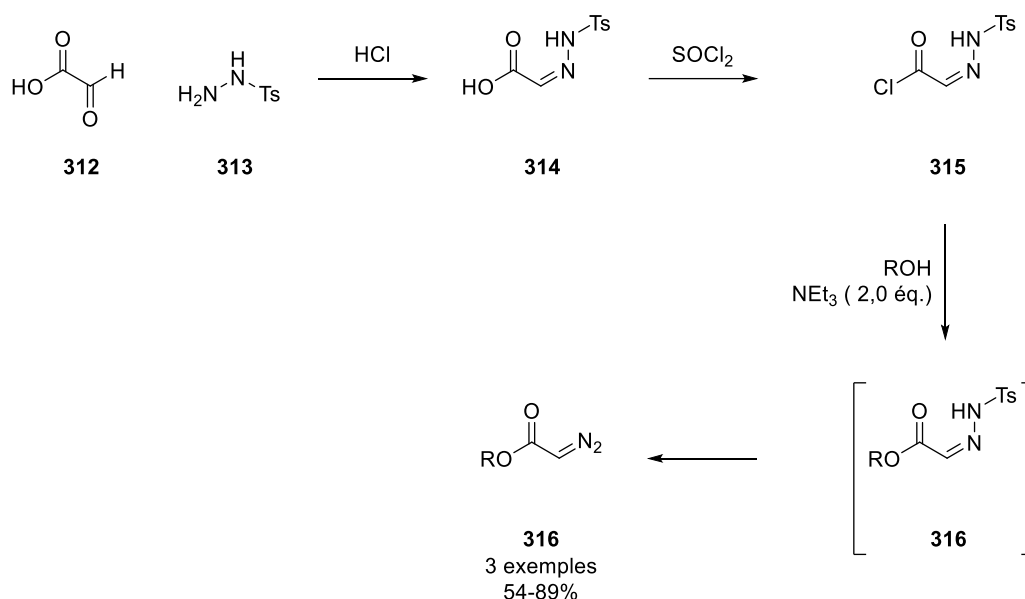


Schéma 71: Préparation d'un diazoacétate selon la réaction de House et Blankley.

L'équipe de House et Blankley a ainsi préparé 3 diazoacétates avec des rendements variant de 54% à 89%.

#### b. Modification de Corey et Myers

L'approche de House et Blankley propose l'avantage de condenser un seul réactif avec un alcool afin d'obtenir le diazoacétate souhaité. En revanche, elle présente l'inconvénient de conduire à la formation de l'ester de *p*-toluènesulfinyle **321** comme produit secondaire par réaction entre l'alcool et le sulfinat **318** qui se forme à la suite de la dégradation du réactif par déprotonation de l'atome d'azote lié au soufre (Schéma 72).

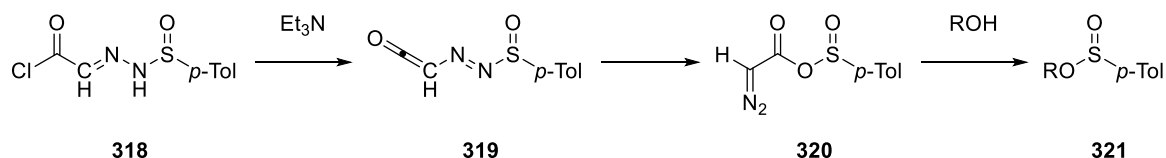


Schéma 72: Formation de l'ester de *p*-toluènesulfinyle.

Pour certains composés, Corey et Myers ont donc proposé en 1984, une modification de cette procédure pour pouvoir l'appliquer à une gamme plus étendue de substrats en

dissociant les étapes de condensation du chlorure d'acyle sur l'alcool, et de décomposition de la tosylhydrazone en diazo.<sup>175</sup> Ainsi, ils utilisent un équivalent de diméthylaniline, dont la très faible basicité ne permet pas de déprotoner l'atome d'azote, afin de capter le proton libéré lors de l'étape d'acylation. Dans un second temps, l'addition de triéthylamine permet alors la décomposition de l'hydrazone **323** pour donner le diazoacétate **324** sans formation de produit secondaire (Schéma 73).

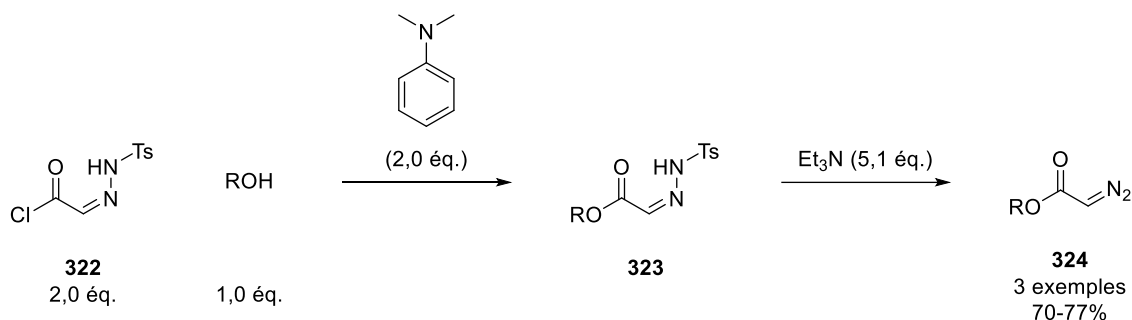


Schéma 73: Modification du protocole de House et Blankley par Corey et Myers.

Cette modification a ainsi permis la préparation de nombreux diazoacétates sur une large diversité de substrat. Notre équipe a testé cette méthode à l'origine du projet de quaternarisation de la position anomère des sucres sur les méthyles glycosides, composés sur lesquels nous n'avions pas besoin du bromoacétate pour contrôler la stéréosélectivité d'une réaction de glycosylation, afin d'obtenir les diazosucres en une seule étape. Malheureusement, nous n'avons jamais été en mesure de réaliser la condensation entre l'alcool libre en position 2 d'un sucre et le chlorure d'acyle **322** en présence de *N,N*-diméthylaniline. L'utilisation de pyridine avait par ailleurs conduit à un mélange complexe.

## B. Méthode de Regitz

Une autre méthode, très largement utilisée en synthèse, a été proposée par Regitz.<sup>176,177</sup> Elle permet de transformer un méthylène actif en une fonction diazoïque et a connu de nombreux développements depuis les travaux initiaux de Regitz.

<sup>175</sup> Corey, E. J.; Myers, A. G. *Tetrahedron Letters* **1984**, 25 (33), 3559–3562.

<sup>176</sup> Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegeher, A. *Org. Synth.* **1968**, 48, 36.

<sup>177</sup> Regitz, M. *Synthesis* **1972**, 1972 (7), 351–373.

### a. Réaction de Regitz

Regitz a initialement décrit la préparation de composés  $\alpha$ -dialzo-1,3-dicarbonylés, tels que les diazo cétoesters ou les diazo malonates par transfert diazoïque depuis un azoture organique, tel que les azotures d'arylsulfonyles, en conditions basiques. Les malonates et les  $\beta$ -cétoesters sont des exemples classiques de substrats pouvant être transformés selon la méthode de Regitz (Schéma 74).

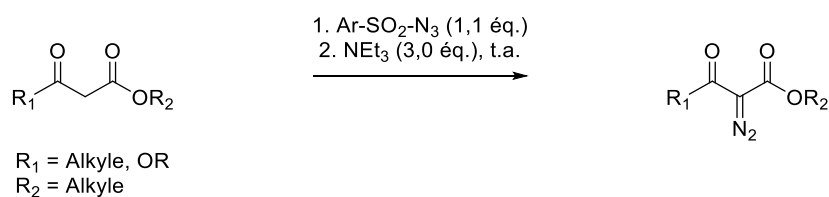


Schéma 74: Réaction de transfert diazoïque de Regitz.

D'un point de vue mécanistique, l'énolate issu de la déprotonation du substrat **325** par la triéthylamine, s'additionne sur l'azote électrophile de l'azoture organique **327** pour donner le triazène **328**. La décomposition de l'intermédiaire **328** par prototropie permet alors la libération du produit **329**. Le *p*-toluènesulfonamide **331**, obtenu par protonation de **330**, est le produit secondaire et peut être retiré lors de la purification (Schéma 75).

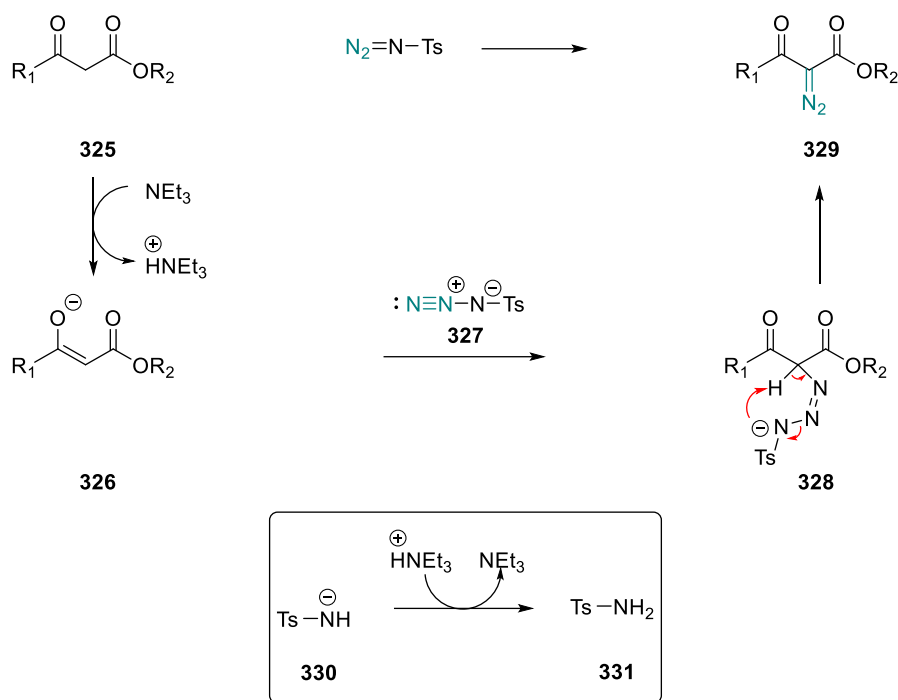


Schéma 75: Mécanisme de la réaction de Regitz.

### b. Obtention du diazoacétate depuis la méthode de Regitz

Les diazoacétates peuvent être préparés depuis les diazoacétoesters décrits précédemment par traitement final en milieu basique. Historiquement décrite par Regitz,<sup>176</sup> cette transformation a ainsi permis de préparer le diazoacétate de *tert*-butyle **333** avec un rendement de 70%, en traitant le diazoacétoacétate de *tert*-butyle **332** par le méthanolate de sodium dans le méthanol à froid (Schéma 76).

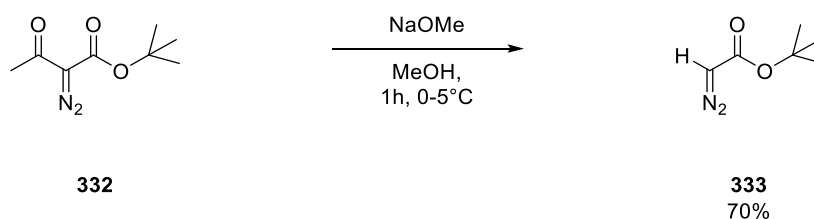


Schéma 76: Obtention du diazoacétate 333 par la méthode de Regitz.

L'utilisation de conditions moins basiques a ensuite permis d'étendre cette procédure à des diazoacétates plus sensibles, tel que le diazoacétate d'isopentényle **335** par traitement du

diazocétoester **334** par l'hydroxyde de lithium dans un mélange eau/acétonitrile à température ambiante (Schéma 77).<sup>178</sup>

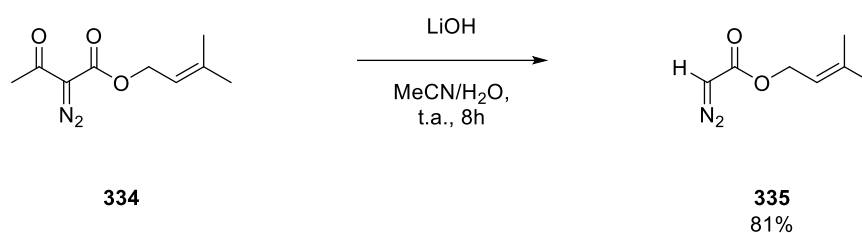


Schéma 77: Extension de la méthode de Regitz à des diazoacétates sensibles.

Les limitations de cette méthode résident dans l'utilisation de conditions basiques, potentiellement incompatibles avec certaines fonctions chimiques. Malgré ce risque, nous nous sommes tournés vers cette approche pour la synthèse du diazosucre **309** après les échecs rencontrés avec les méthodes de Fukuyama et Corey – House.

### 3. Utilisation de la méthode de Regitz pour l'obtention du diazoacétate **309**

L'analyse rétrosynthétique (Schéma 78) montre qu'il est nécessaire de disposer du chlorure d'acyle **338** pour préparer l'acétoacétate **337** qui constitue le substrat permettant l'introduction de la fonction diazo selon la méthode de Regitz. Après formation du diazocétoester **336** par transfert diazoïque, une décarbonylation donnera le diazoacétate d'intérêt **309**.

<sup>178</sup> Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Protopopova, M. N.; Kazala, A. P.; Westrum, L. J. *Org. Synth.* **1996**, *73*, 13.

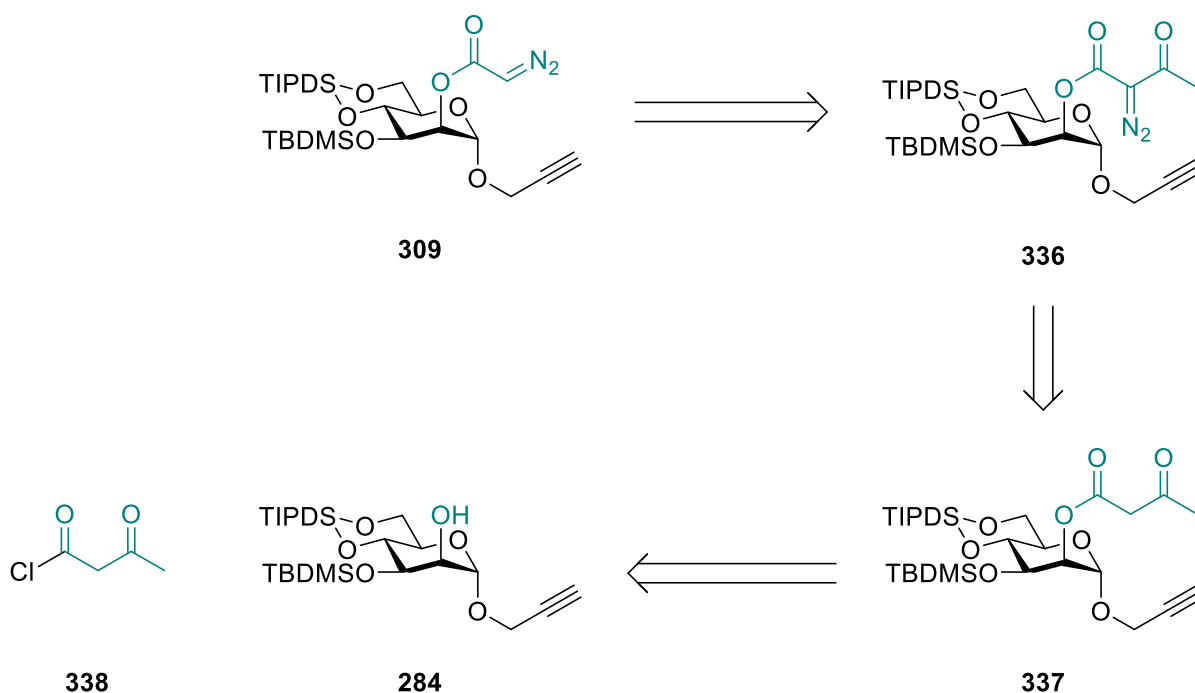


Schéma 78: Schéma rétrosynthétique pour la synthèse du diazoacétate d'intérêt **309**.

Le chlorure d'acyle **338** n'étant pas commercial, sa préparation a été effectuée en suivant une méthode de la littérature.<sup>179</sup> L'acétoacétate de *tert*-butyle **339** est d'abord traité par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 1 heure pour donner le  $\beta$ -cétoacide **340**. Le dichlorométhane et le TFA, tous deux volatiles, sont ensuite évaporés sous pression réduite en présence d'une garde de NaOH qui permet de piéger le TFA. L'acide acétoacétique obtenu, très instable, est alors immédiatement traité par 1,5 équivalents de chlorure d'oxalyle en présence d'une quantité catalytique de DMF dans le dichlorométhane à froid. L'arrêt du dégagement gazeux et la coloration orange du milieu, qui traduisent la consommation totale de l'acide **340**, interviennent généralement après 3 heures de réaction. Le milieu est alors évaporé à 40°C sous une pression de 25 mbar pour donner le chlorure d'acyle **338** qui est utilisé immédiatement sans purification (Schéma 79).

<sup>179</sup> Li, X.; Lu, J.; Xu, Y.; Wang, J.; Qiu, X.; Fan, L.; Li, B.; Liu, W.; Mao, F.; Zhu, J.; Shen, X.; Li, J. *Acta Pharmaceutica Sinica B* **2020**, *10* (4), 646–666.



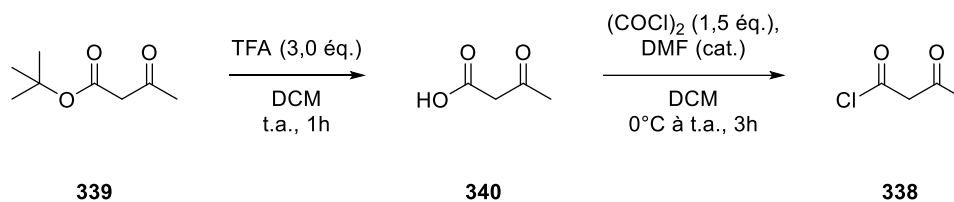


Schéma 79: Synthèse du chlorure d'acyle **338**.

Le chlorure d'acyle **338** a ensuite été condensé avec l'alcool secondaire du propargylmannoside **284** dans le dichlorométhane pendant une nuit à 0°C en présence de pyridine pour donner l'acétoacétate **337**. Après traitement, le brut réactionnel est alors directement engagé dans l'étape de transfert diazoïque en présence de 1,2 équivalent d'azoture de 4-acétamidobenzènesulfonyle (ABSA), et de DBU pour donner le diazocétoester **336** qui est engagé dans l'étape suivante sans purification (Schéma 80).

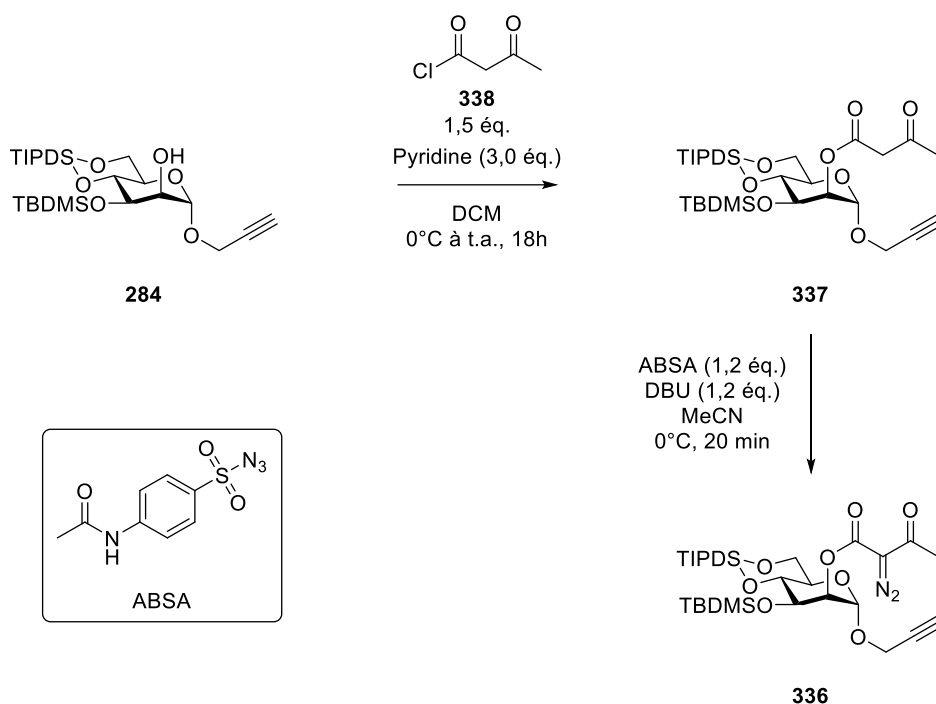
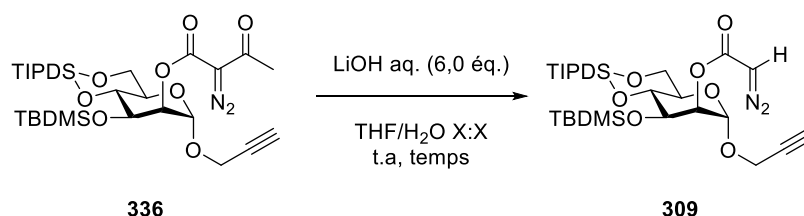


Schéma 80: Synthèse du diazocétoester **336**.

La décarbonylation du diazocétoester **336** a d'abord été réalisée selon des conditions de la littérature<sup>180</sup> faisant intervenir 6 équivalents d'une solution aqueuse fraîchement préparée de LiOH 1M. Celle-ci est ajoutée à une solution du substrat dans le THF pour obtenir un

<sup>180</sup> Doyle, M. P.; Catino, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14 (7), 925–928.

mélange 1:2 THF/eau. Le diazocétoester **336** et le diazoacétate **309** ayant le même rapport frontal, le suivi par CCM de cette réaction s'est avéré impossible et nous avons donc dû mettre en place un suivi de la réaction par RMN. Une conversion incomplète du diazocétoester **336** ayant été constatée après 3 jours à température ambiante (Tableau 8, entrée 1), nous avons modifié les conditions réactionnelles.



Entrée	[336] <sub>THF</sub> (M)	[LiOH] <sub>eau</sub> (M)	Ratio THF/eau	Temps (h)	Conversion
1	0,25	1	1:2	72	75%
2	0,25	1,5	1:1	24	95%
3	0,5	1,5	3:4	18	100%

Tableau 8: Optimisation de la réaction de décarbonylation du diazocétoester.

Ayant constaté une solubilité partielle du substrat dans le mélange 1:2 eau/THF, nous avons augmenté la concentration de LiOH à 1,5 M afin d'avoir un rapport 1:1 eau/THF tout en gardant le même nombre d'équivalents de base (Tableau 8, entrée 2). Ayant obtenu une conversion quasi-complète de 95% dans ces nouvelles conditions, nous avons augmenté la concentration du milieu réactionnel en solubilisant le diazocétoester **336** dans un volume de THF deux fois moindre. Avec une concentration initiale en substrat **336** de 0,5 M dans le THF, au lieu de 0,25 M dans les essais précédents, une conversion totale a été observée après seulement 18 h de réaction (Tableau 8, entrée 3).

D'un point de vue préparatif, le diazoacétate **309** a pu être obtenu à l'échelle de 6,4 grammes avec un rendement de 62% depuis le propargylmannoside **284** sur 3 étapes en effectuant une seule purification sur silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1.

L'obtention du diazoacétate nous permet d'envisager désormais la quaternarisation de la position anomère par insertion 1,5 C-H.

### III. Décomposition du diazosucre 309 par les dimères de Rh(II)

Le diazoacétate **309** synthétisée par la méthode de Regitz a ensuite été soumise aux conditions développées au sein de notre équipe pour la quaternarisation de la position anomère des mannosides.

#### 1. Décomposition de **309** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Le 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE) utilisé dans cette transformation est acheté anhydre et séché de manière supplémentaire pendant 2 heures sous argon sur tamis moléculaires 4Å activés. 1 mol% de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  est mis en suspension dans le 1,2-DCE anhydre sous argon de manière à obtenir une concentration de 0,1 mM en catalyseur. Le milieu est alors agité à 800 tours par minute et porté à reflux. Une fois que le reflux est stable, le diazoacétate **309** mis en solution dans le 1,2-DCE est ajouté très lentement, à un débit de 10  $\mu\text{mol/h}$ , au moyen d'un pousse-seringue. Une fois l'addition complète, la seringue est lavée avec du 1,2-DCE et ajouté au mélange réactionnel sur 4 heures. Une fois l'addition terminée, le mélange est ramené à température ambiante et additionné de Deloxan<sup>®</sup> pour piéger le catalyseur. Après 4 heures d'agitation, le milieu réactionnel est filtré et évaporé.

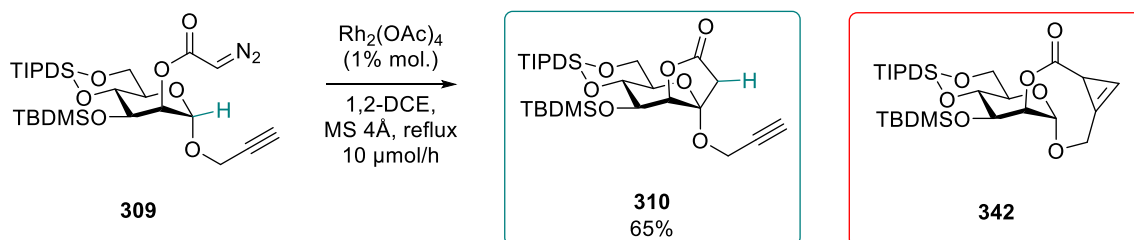


Schéma 81: Insertion C-H du diazoacétate **309**.

L'analyse par RMN du proton du brut réactionnel a ensuite permis de déterminer la proportion de lactone **310**. Pour ce faire, le massif entre 0,03 et 0,18 ppm, caractéristiques des méthyl de l'éther de TBDMS en position 3, sont intégrés pour 6H afin de définir une référence définissant la quantité totale de sucre. L'intégration des deux doublets à 2,80 ppm et 2,97 ppm, correspondants aux 2 hydrogènes du méthylène de la lactone nouvellement formée, permet alors d'évaluer directement la proportion de lactone parmi la population totale des sucres (Figure 61). Ainsi, avec le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , 65% de la lactone **310** est obtenue dans

le brut. Par ailleurs un massif à 6,59 – 6,60 ppm a pu être attribué au produit de cyclopropénation **342** issu de la réaction du carbène avec l'alcyne. Ce produit a été observé à hauteur de 10% lors de cette première réaction catalysée par le  $Rh_2(OAc)_4$  (Schéma 81). Enfin, un large massif étendu entre 4,84 – 5,19ppm correspond à des produits secondaires qui n'ont pu être isolés et caractérisés (Figure 61).

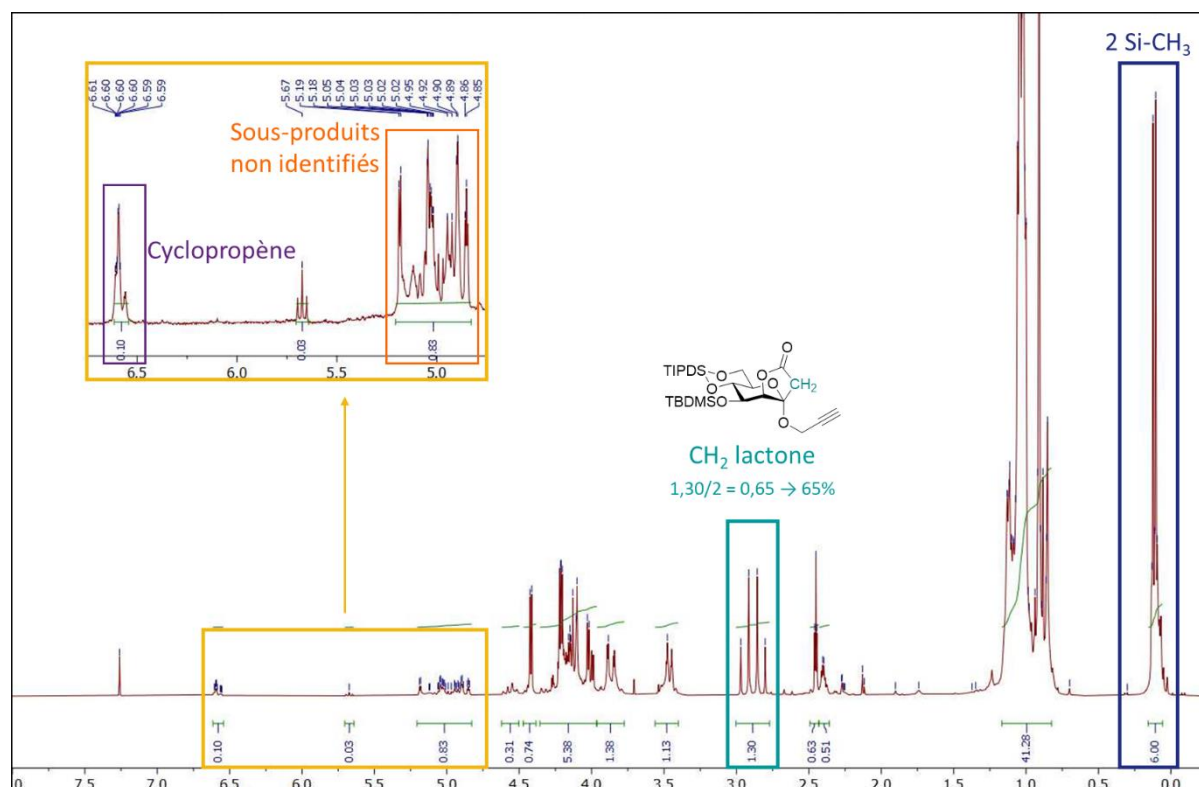


Figure 61: Détermination de la proportion de lactone dans le brut réactionnel d'insertion 1,5 C-H.

Encouragé par ce premier résultat, mais désireux de limiter la formation des produits secondaires qui rendent complexe la purification et conduisent à de faibles rendements isolés en lactone **310**, nous avons donc cherché à améliorer la sélectivité de la réaction en changeant de catalyseur.

## 2. Autres dimères de Rh(II) pour la décomposition de **309**

### A. Catalyseurs envisagés

La modulation des propriétés stériques et électroniques des ligands du dimère de Rh(II) ayant déjà permis de restaurer une sélectivité totale pour l'insertion 1,5-C-H lors de nos

précédents travaux, nous avons donc envisagé de varier le catalyseur afin d'améliorer la quaternarisation du propargylmannoside. Dans cette série *manno*, le  $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$  et le  $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$  n'ayant jamais donné satisfaction, ces catalyseurs n'ont pas été considérés. Nous avons en revanche évalué le  $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$  (Figure 62) qui avait donné des résultats satisfaisants dans le cas de la quaternarisation des méthyle mannosides. Celui-ci, d'une électrophile semblable au  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , voit toutefois sa réactivité diminuée par le fort encombrement stérique induit par la présence des octanoates comme ligands pontant.

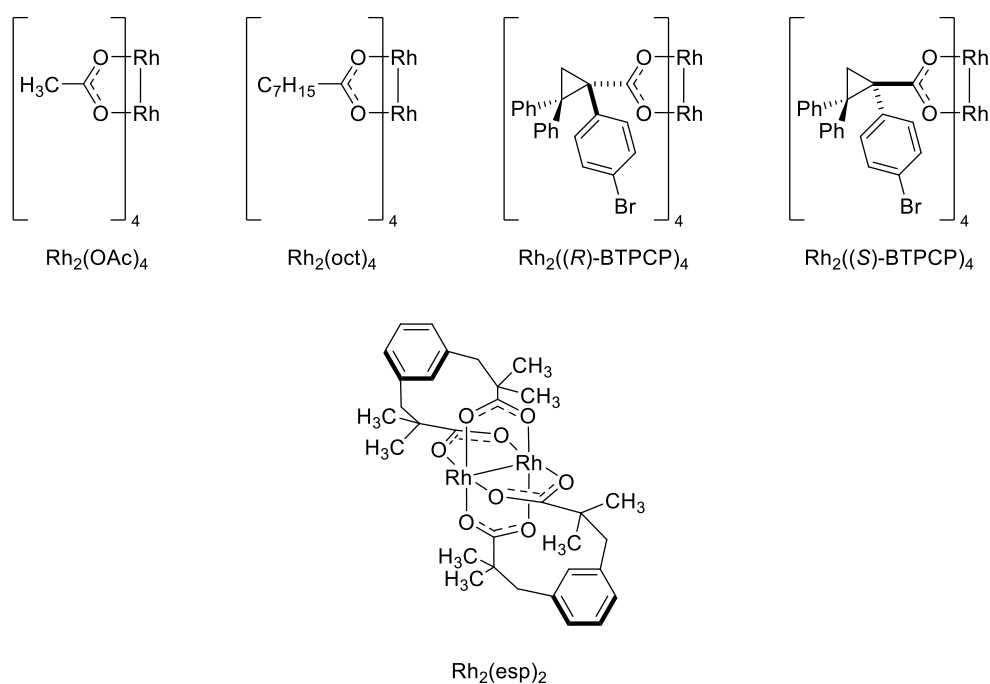


Figure 62: Structure des différents catalyseurs testés.

Nous avons également envisagé l'utilisation de catalyseurs chiraux. Ce choix a été motivé par les travaux de Doyle qui a mis à profit des phénomènes match/mismatch dans des réactions d'insertion C-H afin de moduler la régiosélectivité.<sup>181,182,183</sup> Par exemple, la décomposition du diazoacétate **343** permet soit l'accès à la lactone **345** à 5 chaînons par insertion dans la liaison C-H du carbone secondaire voisin, soit à la lactone **346** à 5 chaînons par insertion dans la liaison C-H du carbone tertiaire voisin (Schéma 82). L'utilisation des

<sup>181</sup> Doyle, M. P.; Kalinin, A. V.; Ene, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (37), 8837–8846.

<sup>182</sup> Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Hoorn, J. A. A.; Lynch, V.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (22), 9968–9978.

<sup>183</sup> Doyle, M. P.; Morgan, J. P.; Fettingner, J. C.; Zavalij, P. Y.; Colyer, J. T.; Timmons, D. J.; Carducci, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (13), 5291–5301.

catalyseurs chiraux de stéréochimie (*S*) a résulté en l'obtention d'un effet match qui a grandement favorisé la régiosélectivité de la réaction en faveur de la lactone **345**, tandis que ceux de stéréochimie (*R*) ont favorisé l'obtention de la lactone **346** (Schéma 82). Souhaitant explorer la possibilité d'un tel effet match/mismatch sur notre substrat, nous avons envisagé de tester le Rh<sub>2</sub>((*R*)-BTPCP)<sub>4</sub> et le Rh<sub>2</sub>((*S*)-BTPCP)<sub>4</sub> (Figure 62).

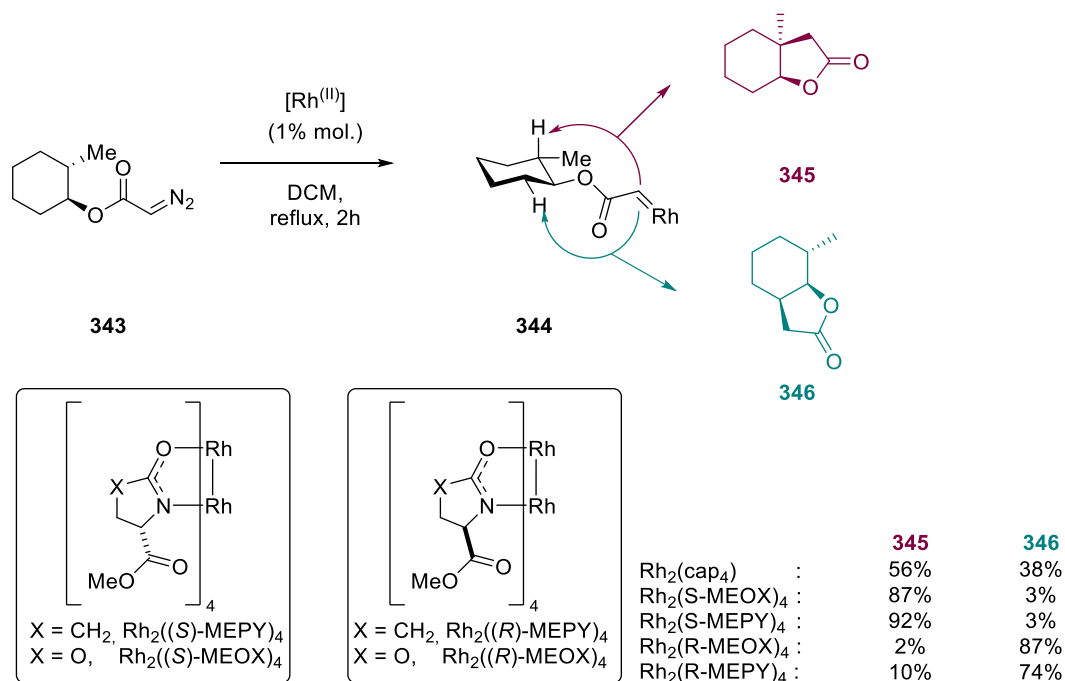


Schéma 82: Effet match/mismatch sur la régiosélectivité d'insertion C-H.

En dernier lieu, nous avons souhaité essayer le Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (Figure 62). Ce carboxylate de dirhodium(II) a été développée par l'équipe de Du Bois dans le cadre de leurs travaux sur l'insertion de nitrènes en conditions oxydantes.<sup>184,185</sup> Il possède une structure originale dans laquelle les 4 ligands carboxylates indépendants qui pontent le dimère de Rh sont remplacés par deux ligands bidentates. Dans le cadre de la décomposition de diazoesters, il a permis d'améliorer les rendements en produits d'insertion C-H<sup>186,187</sup> ou de modifier la

<sup>184</sup> Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (47), 15378–15379.

<sup>185</sup> Varela-Álvarez, A.; Yang, T.; Jennings, H.; Kornecki, K. P.; Macmillan, S. N.; Lancaster, K. M.; Mack, J. B. C.; Du Bois, J.; Berry, J. F.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (7), 2327–2341.

<sup>186</sup> Zhang, X.; Lei, M.; Zhang, Y.-N.; Hu, L.-H. *Tetrahedron* **2014**, *70* (21), 3400–3406.

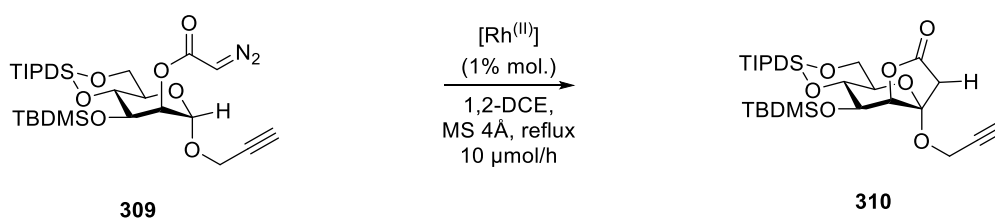
<sup>187</sup> Rodríguez-Cárdenas, E.; Sabala, R.; Romero-Ortega, M.; Ortiz, A.; Olivo, H. F. *Org. Lett.* **2012**, *14* (1), 238–240.

chimiosélectivité<sup>188</sup> de réactions médiées par des métallo-carbènes par rapport aux réactions catalysées par le Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (Schéma 83).



Schéma 83: Insertion 1,5 C-H médiée au Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>.

## B. Résultats personnels



Entrée	Rh <sup>(II)</sup>	Ratio <sup>1</sup> H de 310
1	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	65%
2	Rh <sub>2</sub> (oct) <sub>4</sub>	39%
3	Rh <sub>2</sub> ((R)-BTPCP) <sub>4</sub>	36%
4	Rh <sub>2</sub> ((S)-BTPCP) <sub>4</sub>	34%
5	Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub>	78%

Tableau 9: Optimisation de l'insertion 1,5 C-H.

Dans un premier temps, nous avons donc décidé d'utiliser le Rh<sub>2</sub>(oct)<sub>4</sub> qui diffère du Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> par son encombrement stérique bien plus important. L'utilisation de ce catalyseur a ainsi permis d'obtenir la lactone **310**, avec un faible rendement de 39% (Tableau 9, entrée 2). Par la suite, l'utilisation des deux catalyseurs présentant les mêmes ligands chiraux, mais de stéréochimie opposée, n'a pas permis d'améliorer la proportion de lactone **310** dans le milieu. Le catalyseur de stéréochimie (*R*) donne 36% de la lactone **310** (Tableau 9, entrée 3),

<sup>188</sup> Padwa, A.; Zou, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (3), 1802–1808.

contre 34% avec le catalyseur de stéréochimie (*S*) (Tableau 9, entrée 4). En dernier lieu, l'utilisation du  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  de l'équipe de Du Bois a permis d'observer un gain important sur la formation de la lactone **310**, passant de 65% avec le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  à 78% avec le  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (Tableau 9, entrée 5). Il est intéressant de constater que ce résultat très satisfaisant est en accord avec les travaux cités précédemment montrant de meilleurs résultats avec ce catalyseur.

L'utilisation du  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  permet donc une amélioration importante de cette réaction de quaternarisation de la position anomère. Malgré tout, la purification de la lactone **310** reste complexe en raison de la présence des sous-produits et nous n'obtenons que 43% de rendement isolé malgré la présence de 78% de ce produit dans le brut réactionnel. De manière à limiter la cyclopropéation qui est à l'origine de produits secondaires, nous avons envisagé de substituer notre alcyne terminal par un triméthylsilyle afin d'augmenter la contrainte stérique et de limiter ainsi sa réaction avec le métallo-carbène.

## IV. Substitution de l'alcyne par un triméthylsilyle et influence sur la quaternarisation

### 1. Silylation de l'alcyne terminal 309

L'introduction du groupement TMS sur la fonction alcyne du propargyl mannoside **284** déprotégé en position 2 n'a pas été envisagée en première intention. En effet, nous n'avons pas voulu prendre le risque d'être confronté à une perte de ce TMS lors de l'étape de décarbonylation du diazo cétoester en milieu basique qui intervient dans la voie de synthèse du diazo sucre que nous avons développé précédemment (Schéma 84, voie A).



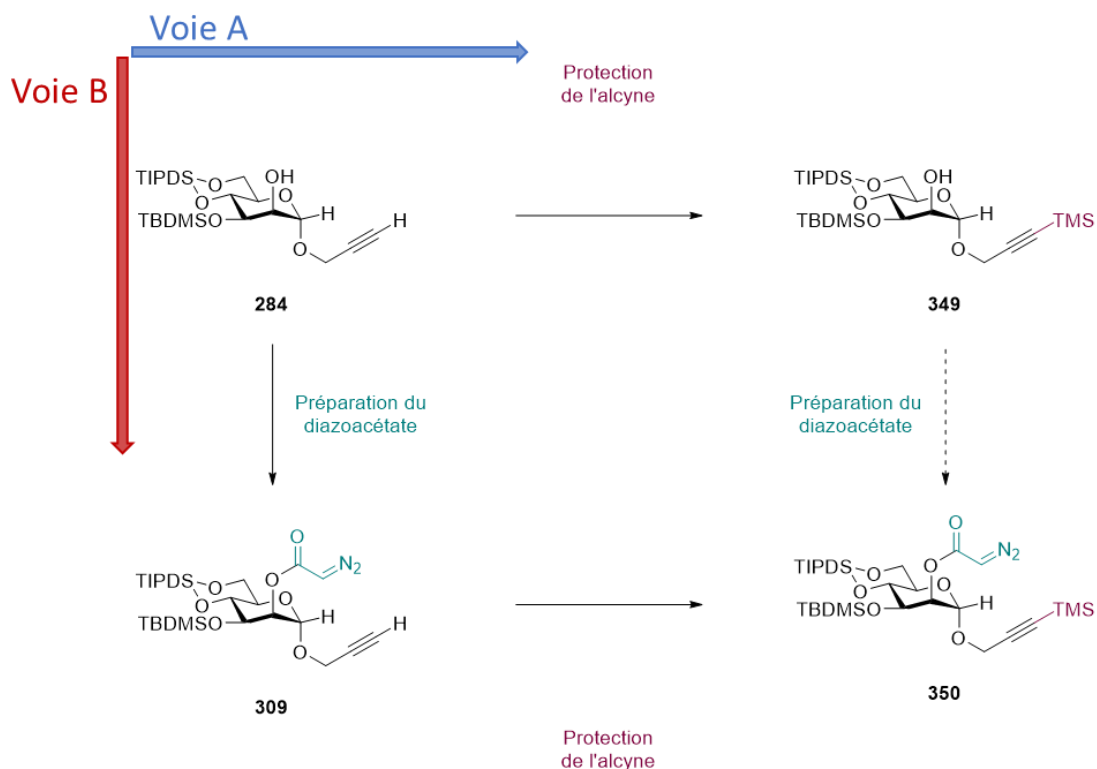


Schéma 84: Séquences envisageables pour la protection de l'alcyne.

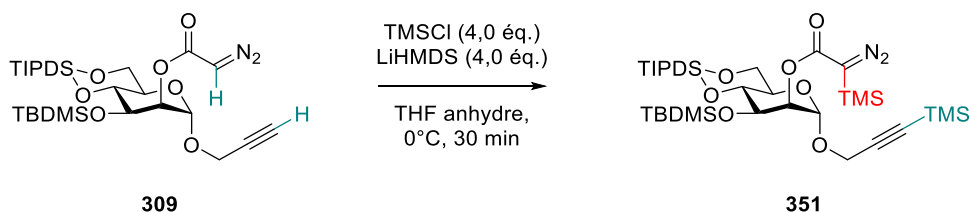
Confronté à un problème de sélectivité lors de la décomposition du diazosucre **309**, nous avons finalement envisagé la préparation du composé **350** ayant sa fonction alcyne protégée stériquement par un TMS. Pour ce faire, nous avons développé une seconde approche, en collaboration avec le Dr. Jana Hammoud, au cours de laquelle l'alcyne terminal est silylé après avoir introduit le diazoester en position 2 (Schéma 84, voie B). Dans ce cas, la principale difficulté concerne la régiosélectivité de la silylation car le diazoester est une fonction acide qui devrait également être silylée dans les conditions basiques qui seront employées.

Afin de retirer le groupement TMS substituant le diazoacétate, tout en conservant celui sur l'alcyne, nous avons envisagé un traitement basique dans des conditions très douces (courte durée, faible concentration) afin d'exploiter la grande fragilité des groupements TMS substituant les diazoesters.<sup>189</sup> Dans un premier temps, nous avons décidé de réaliser la mise au point en dissociant les étapes de silylation et de déprotection du diazoacétate.

<sup>189</sup> Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Grimm, K. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (20), 3335–3336.

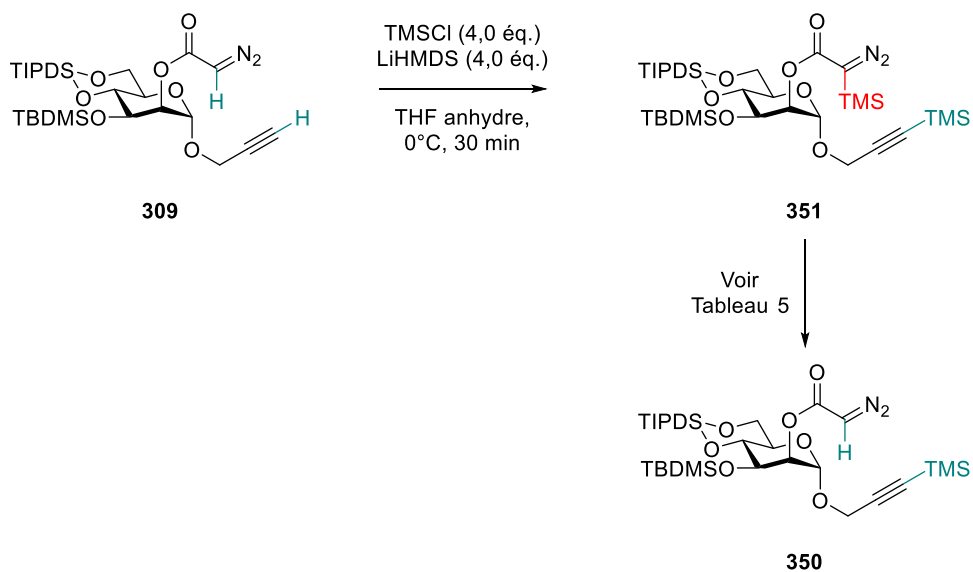
### A. Obtention du diazo sucre **350** en 2 étapes.

Le traitement du diazo sucre **309** par 4 équivalents de LiHMDS et de TMSCl dans le THF à 0 °C a tout d'abord permis d'obtenir le composé disilylé **351** (Schéma 85).



**Schéma 85: Synthèse du produit disilylé **351**.**

Cet intermédiaire a ensuite été soumis à un traitement par KOH dans un mélange THF/eau afin d'enlever le TMS substituant le diazoester sans toucher celui de l'alcyne. Cette mise au point a été réalisée sur une échelle de 100 mg du diazoacétate **309** (Tableau 10).



Entrée	V <sub>THF</sub> (mL)	[KOH](M)	V <sub>KOH</sub> (mL)	Agitation   Durée	% de 351	% de 350
1	5	0,1	1	1000tr/min   10 min	50	50
2	5	1,5	1	1000 tr/min   1 min	67	33
3	5	1,5	1	600 tr/min   1 min	6	94
4	10	2	5	1000 tr/min   1 min	3	97
5	10	2	1,5	1000 tr/min   1 min	0	100

**Tableau 10: Optimisation de l'étape de déprotection.**

Au cours du premier essai, **351** a été dissous dans 5 mL de THF, et 1 mL d'une solution 0,1 M de KOH a été ajouté. Après 10 minutes d'agitation à 1000 tours par minute (tr/min), un mélange 1:1 du produit souhaité **350** et du produit doublement déprotégé **309** a été obtenu (Tableau 10, entrée 1). Par la suite, nous avons diminué la durée d'agitation à 1 minute et joué sur la quantité de KOH nécessaire pour réaliser cette déprotection dans ce temps très court. L'utilisation de 1 mL d'une solution 1,5 M de KOH a donné un mélange dans lequel **309** est majoritaire (Tableau 10, entrée 2). Une diminution de l'agitation dans ces mêmes conditions a permis d'obtenir très majoritairement le produit désiré **350** (Tableau 10, entrée 3). Par la suite, nous avons augmenté le volume de THF à 10 mL et ajouté 5 mL d'une solution 2 M de KOH, et obtenu alors un mélange comportant **350** à hauteur de 97% (Tableau 10, entrée 4). Ces résultats montrent que le ratio volumique THF/eau et l'agitation sont essentiels et que la miscibilité des deux phases est donc certainement un aspect clé de cette transformation. Nous avons alors conservé un volume important de THF, mais réduit le volume de la solution aqueuse à 1,5 mL, tout en conservant une concentration de 2 M. Cette dernière modification a finalement permis d'obtenir une procédure robuste conduisant exclusivement au produit **350** (Tableau 10, entrée 5).

#### B. Mise au point d'une procédure « one pot » pour l'obtention de **350**

Les étapes de silylation et de désilylation du diazo ester s'effectuant toutes les deux dans le THF, nous avons voulu optimiser le mode opératoire en évitant la neutralisation et l'évaporation qui étaient effectuées en fin d'étape de silylation et nous projeter vers une séquence monotope.

Ainsi, après avoir doublement silylé **309** sur cette échelle de 100 mg, le milieu réactionnel a été ramené à température ambiante et le volume de THF ajusté à 10 mL. Après addition de 1,5 mL d'une solution aqueuse 2M de KOH et une minute d'agitation à 1000 tours par minute, le milieu réactionnel a été neutralisé par ajout d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. Après extraction et évaporation, l'analyse RMN du brut réactionnel a alors montré un mélange de **351** et **350** dans un ratio 15:85, indiquant ainsi une désilylation partielle du diazoester. En portant le temps d'agitation à 5 minutes et en ajoutant 1,5 mL d'une solution aqueuse de KOH 2M, nous avons alors observé une désilylation complète du diazoester, sans que le

groupement TMS substituant l'alcyne ne soit touché. Pour éviter toute dégradation, le brut est alors rapidement purifié sur silice pour donner le produit **350**. Cette transformation a par la suite été effectuée à l'échelle du gramme avec un rendement de 98% (Schéma 86).

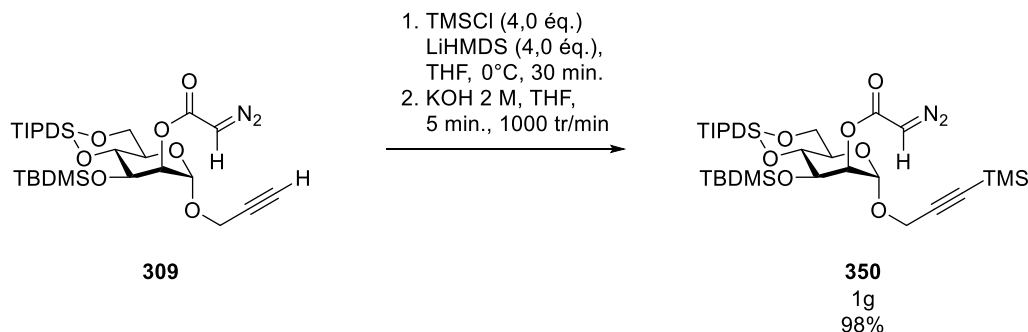


Schéma 86: Obtention du diazoacétate protégé en procédure "two-step-one-pot".

## 2. Décomposition du diazoester silylé **350** par le Rh(II)

Nous avons alors étudié la décomposition du diazoacétate **350** par les dimère de Rh(II) ayant précédemment donné les meilleurs résultats. Ainsi, la décomposition de **350** par le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  a donné la lactone **352** à hauteur de 74% dans le brut réactionnel (Schéma 87). De manière remarquable, le  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  a conduit à la formation de la lactone **352** à hauteur de 96% (Schéma 87) sans qu'aucune trace d'impureté n'ait été identifiée (Figure 63).

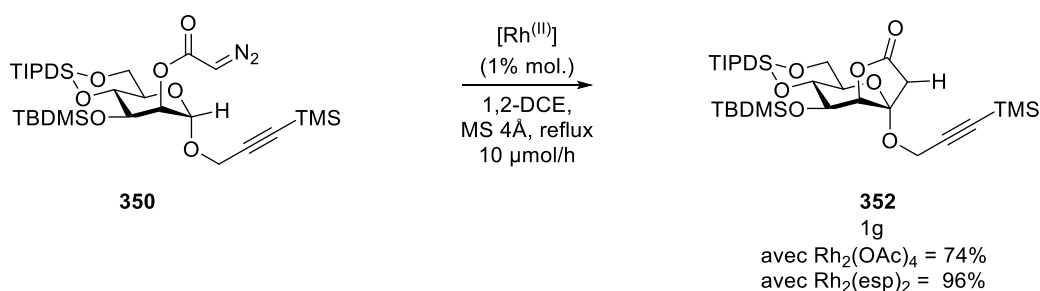


Schéma 87: Insertion C-H du diazoacétate protégé.

Ainsi, la substitution de l'alcyne par un groupement TMS combinée à l'utilisation du  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  pour catalyser la transformation ont permis d'aboutir à une réaction d'insertion 1,5-C-H dans la position anomère totalement sélective. La lactone **352** peut ainsi être préparée à l'échelle du gramme avec une pureté suffisante pour pouvoir engager le brut réactionnel dans les étapes ultérieures qui seront décrites dans le chapitre 3.

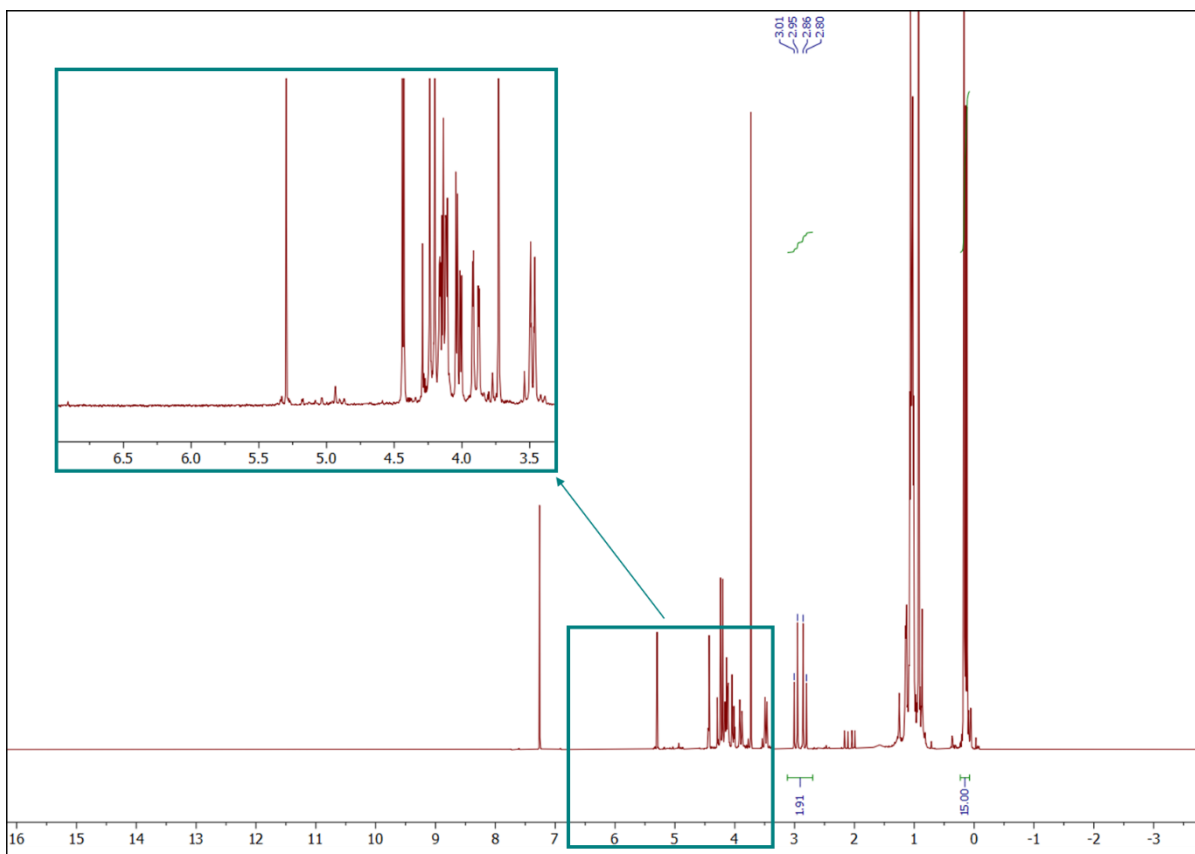


Figure 63: Brut réactionnel de la réaction du diazoacétate **350** avec le  $Rh_2(esp)_2$ .

## V. Conclusion

L'objectif de ce second chapitre était de préparer la lactone **310** dans laquelle la position anomère d'un propargylmannoside a été quaternarisée par insertion 1,5-C-H. Il nécessitait tout d'abord de préparer un diazosucre **309** dans lequel un précurseur de métallo-carbène est ancré sur la position 2, puis d'en étudier la décomposition par le Rh(II).

Dans un premier temps, nous avons repris l'approche de Fukuyama, précédemment utilisée par notre équipe, pour obtenir le diazoacétate **309** précurseur de métallo-carbènes. Dans notre cas, la bromoacétylation s'est avérée délicate tandis que la seconde étape de transfert diazoïque n'a pas permis d'obtenir le diazoacétate **309** (Schéma 88).

Nous nous sommes alors tournés vers l'approche de Regitz pour ce composé. Le chlorure d'acétoacétyle **338**, non disponible commercialement et préparé en deux étapes depuis l'ester de *tert*-butyle, a ainsi été condensé avec **284** pour donner l'acétoacétate **337**. Celui-ci

a été engagé dans une réaction de transfert diazoïque en présence d'ABSA pour donner le diazocétoester **338**. Un traitement par LiOH a finalement permis d'obtenir le diazoacétate **309** avec un rendement de 62% sur 3 étapes après optimisation des conditions réactionnelles (Schéma 88).

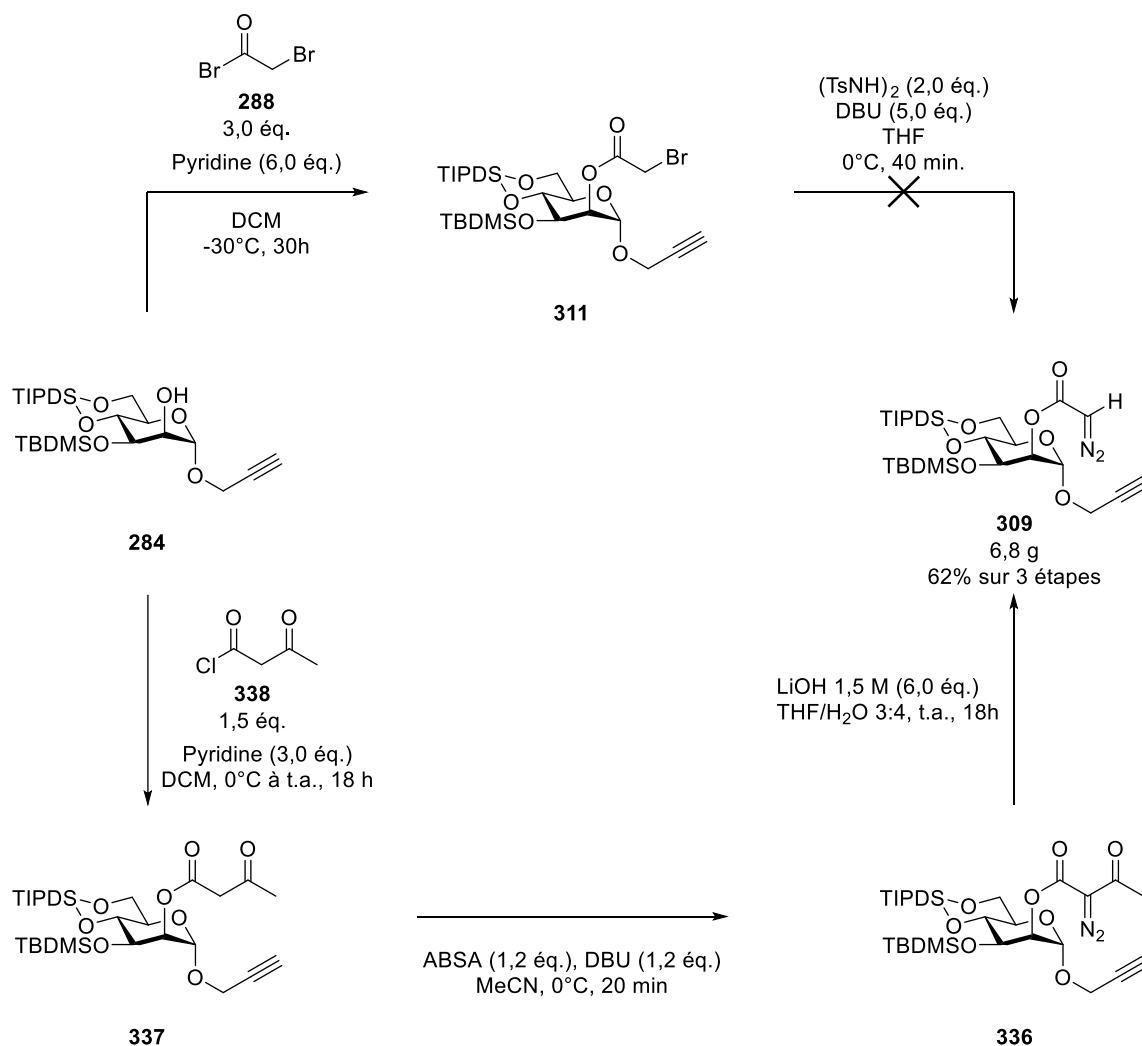


Schéma 88: Synthèse du diazoacétate d'intérêt **309**.

Disposant du diazoacétate **309**, nous avons alors étudié sa décomposition afin de promouvoir la quaternarisation de la position anomère du propargyle mannoside par insertion 1,5 C-H. Dans les conditions classiquement utilisées au sein de notre équipe, le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  a donné la lactone **310** à hauteur de 65% dans le brut réactionnel. Parmi les autres catalyseurs testés, le  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  a permis d'améliorer ce résultat en portant la quantité de lactone à 78%. Dans les deux cas, la formation de sous-produits, en particulier le produit de cyclopropéation

**342**, a nécessité une purification complexe qui a été à l'origine d'un faible rendement (Schéma 89).

Afin de limiter les réactions secondaire liées à l'alcyne, nous avons alors envisagé de le substituer par un TMS afin d'augmenter son encombrement stérique à sa proximité. Son introduction a impliqué deux étapes effectuées dans un seul pot au cours desquelles l'alcyne et le diazoester sont tous deux silylés avant qu'un traitement court à la potasse vienne retirer sélectivement le groupement TMS du diazoacétate. Le diazoacétate **350**, obtenu avec un rendement de 98% à l'échelle du gramme, a ensuite été décomposé par le  $Rh_2(esp)_2$  à reflux du 1,2-dichloroéthane pour donner la lactone **352**, présente à hauteur de 97% dans le brut réactionnel. Nous avons alors estimé que la pureté était suffisante pour poursuivre notre synthèse sans purification de ce propargyle mannoside quaternaire (Schéma 89).

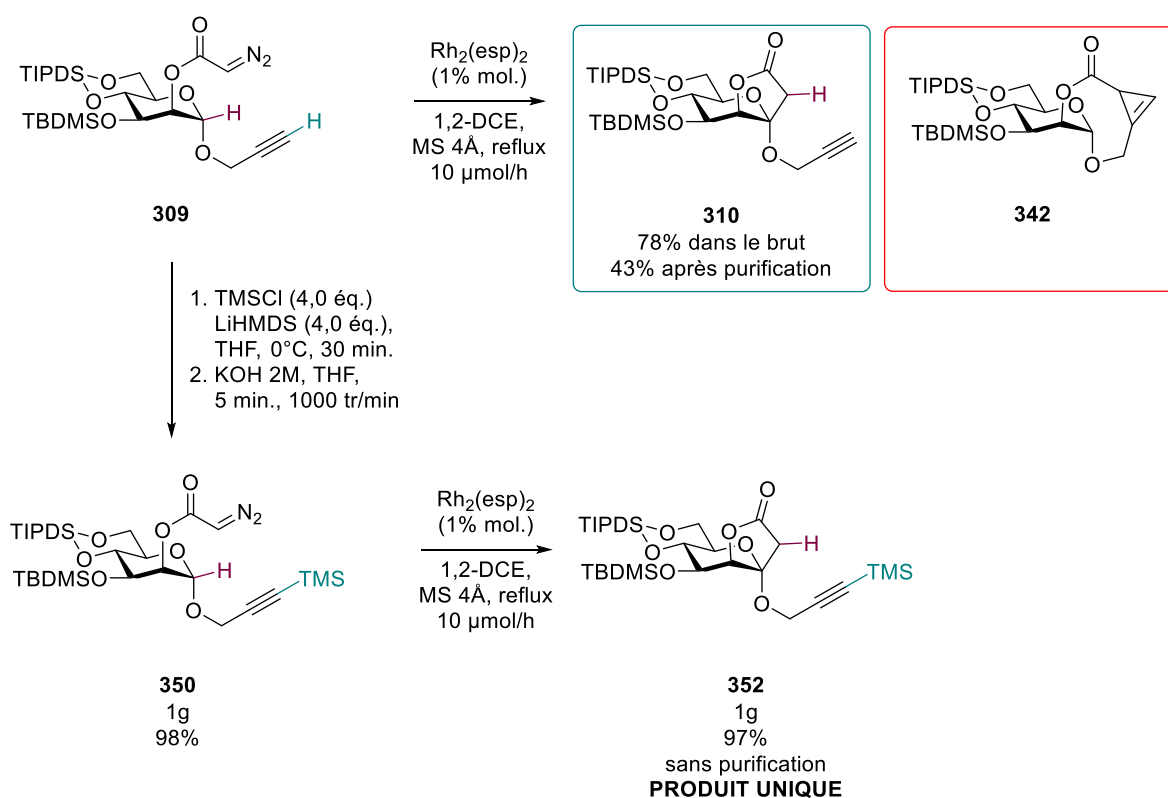


Schéma 89: Protection de l'alcyne et quaternarisation de la position anomère.

## Chapitre 3 : Obtention des premiers potentiels inhibiteurs

### de SGLT-2

Dans le chapitre précédent, nous avons réalisé la quaternarisation de la position anomère au moyen d'une réaction d'insertion 1,5 C-H d'un métallo-carbène ancré sur la position 2 du sucre. Nous avons ainsi obtenu les lactones **310** et **352** dans lesquelles l'alcyne est substitué, ou non, par un groupement TMS. Une première partie de ce dernier chapitre concernera l'obtention des *C,O*-bispropargyle glycosides **353** et **354** par ouverture et aménagement fonctionnel des lactones. Ceux-ci seront ensuite engagés dans une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] pour construire le spiroacétal [6,6] et l'aromatique proximal et obtenir ainsi les composés **356**, **357**, **358** et **359**. Afin d'introduire l'aromatique distal et le lien méthylène caractéristique des gliflozines, nous utiliserons comme modèle le phénylpropyne **355** comme partenaire dans la réaction de cyclotrimérisation. Une désilylation des alcools, et le cas échéant de l'aromatique proximal nouvellement construit, donnera alors les composés ciblés **360** et **361**, premier inhibiteur potentiel de SGLT-2 présentant un motif spiroacétal [6,6] (Schéma 90).



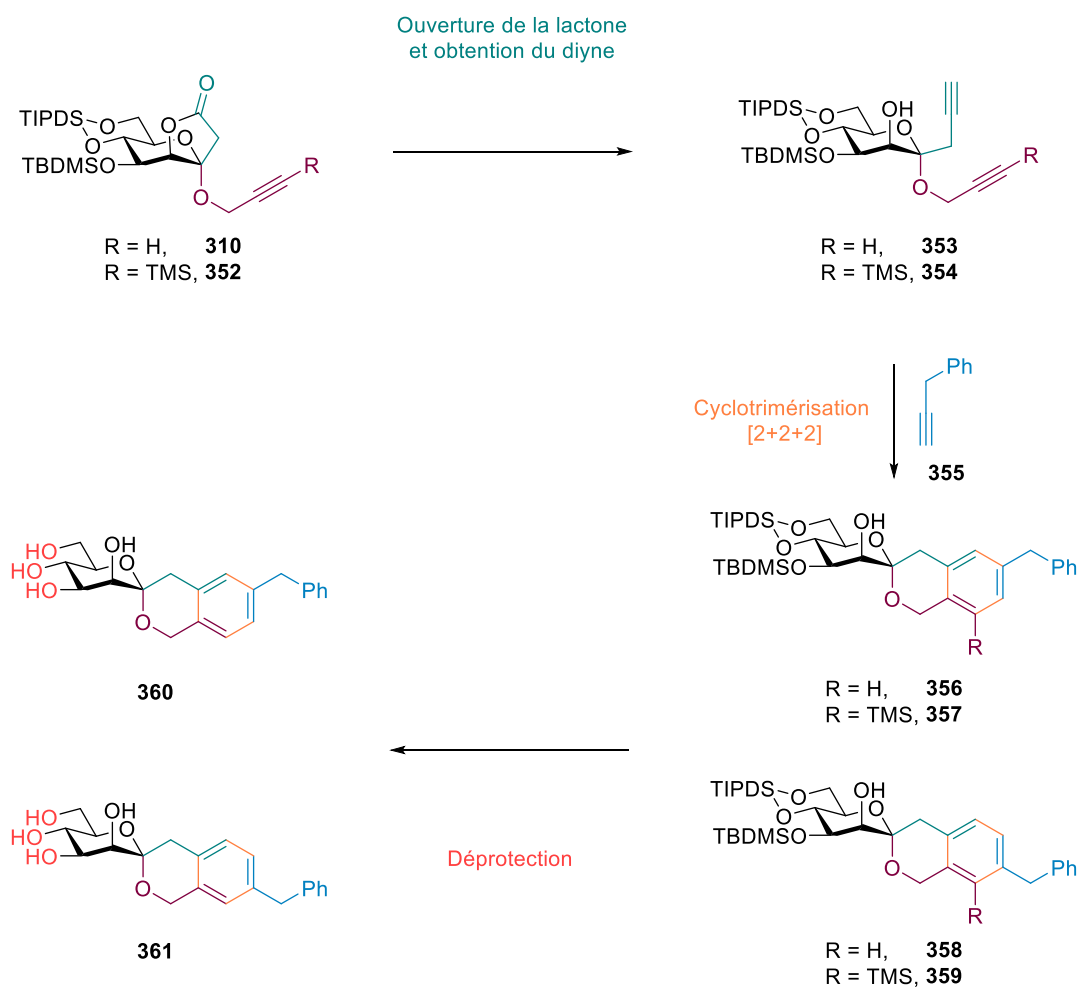


Schéma 90: Obtention des potentiels inhibiteurs de SGLT-2 avec un motif spiroacétals [6,6].

## I. Préparation des C,O-bispropargyles glycosides 353 et 354

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'obtention des glycosides C,O-bispropargyles **353** et **354** précurseurs de l'étape de cyclotrimérisation à partir des lactones **310** et **352**. Elle nécessite une ouverture de la lactone, transformation déjà considérée au sein de notre équipe par le passé dans des contextes différents.

### 1. Ouverture des lactones dérivés de sucres : état des lieux sur les travaux du laboratoire

Ainsi, lors des travaux originaux sur la quaternarisation de la position anomère par insertion de carbène, nous avons réalisé l'ouverture de la  $\gamma$ -lactone pour former des amides de Weinreb.<sup>161</sup> Ce motif est connu pour son fort potentiel en synthèse organique, et plus particulièrement pour sa réactivité en présence de composés organométalliques qui

permettent d'obtenir des cétones dissymétriques. Ainsi, les amides de Weinreb **363** et **365**, de configuration  $\alpha$ -manno et  $\beta$ -gluco ont pu être obtenues avec des rendements quantitatifs depuis les lactones **362** et **364** en utilisant les conditions acides de Lewis initialement décrites par Weinreb (Schéma 91).<sup>190</sup>

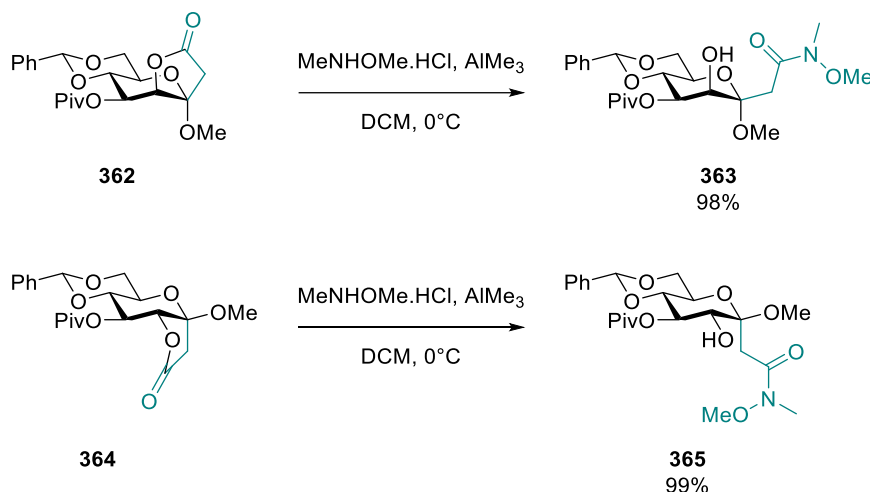


Schéma 91: Obtention d'amides de Weinreb par ouverture de la lactone.

Par la suite, notre équipe a exploré la possibilité d'ouvrir les  $\gamma$ -lactones tout en réduisant le degré d'oxydation du carbone. Ainsi, le traitement des lactones **366** et **367** par le DIBAL-H conduit aux lactols **368** et **369**. Nous avons alors envisagé une oléfination de Wittig afin d'obtenir des alcènes terminaux.<sup>105</sup>

Lors de cette transformation, nous avons malheureusement observé la migration de l'éther de silyle en position 3 vers la position 2 conduisant à un mélange de régioisomères, faisant ainsi perdre l'orthogonalité que nous avons entre les positions 2 et 3. Pour contourner cette difficulté, il a été nécessaire d'échanger le TBS en position 3 par un éther de benzyle. Après l'étape de quaternarisation, les lactones **374** et **375** ont ainsi été obtenues avec des rendements respectifs de 78% et 90%. Leur réduction par le DIBAL-H à froid a donné les lactols **376** et **377** qui ont pu être traité dans les conditions de Wittig pour donner les allyles glycosides quaternaires **378** et **379** avec des rendements sur ces deux étapes de 85% en série *manno*- et de 84% en série *gluco*- (Schéma 92).

<sup>190</sup> Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Letters* **1981**, 22 (39), 3815–3818.

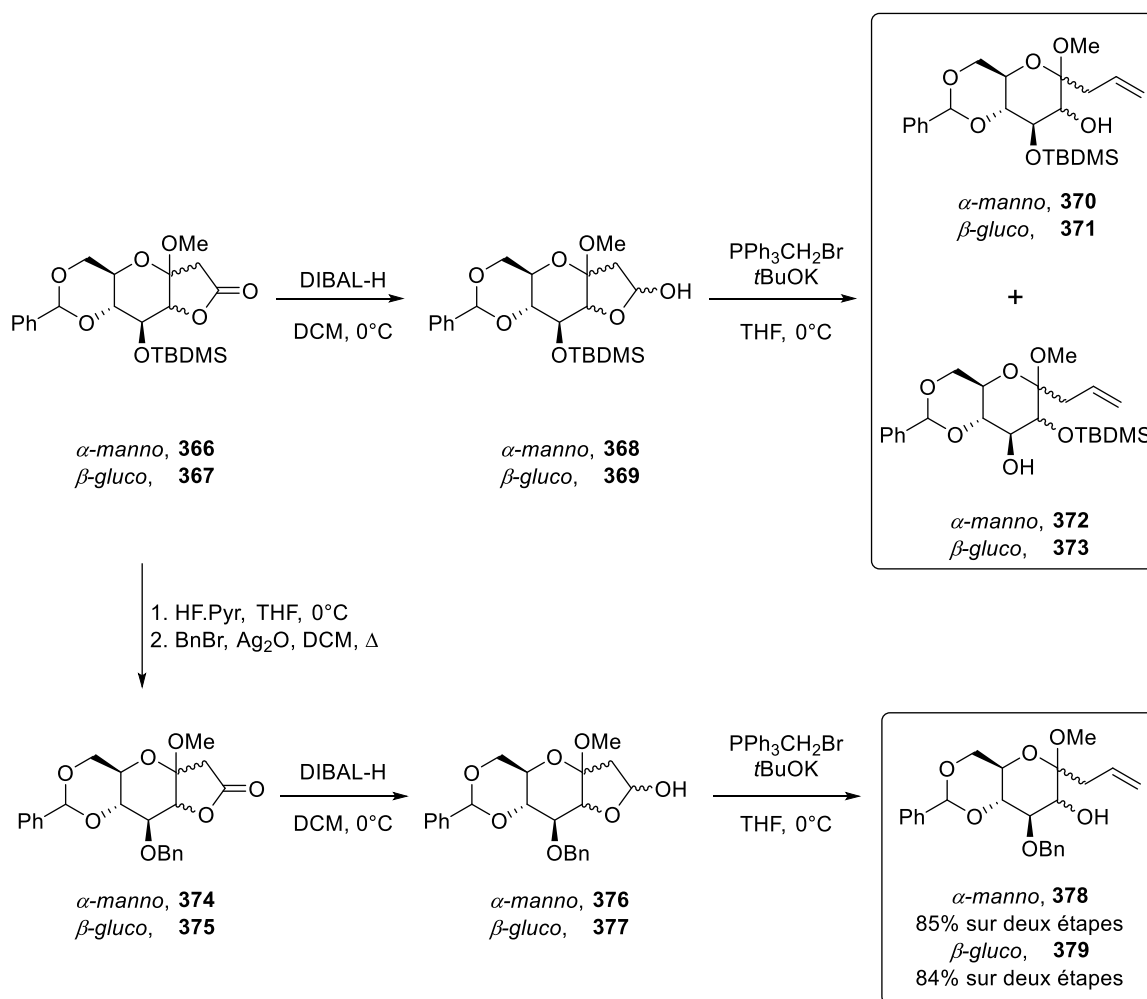


Schéma 92: Obtention d'alcènes par ouverture de lactones.

Dans ce contexte, nous avons considéré qu'une homologation après réduction partielle de la lactone pourrait permettre d'introduire le C-propargyl sur la position anomère nécessaire à l'obtention de spirocétals [6,6] par cyclotrimérisation.

## 2. Éléments bibliographiques sur l'homologation à un carbone d'aldéhydes en alcynes terminaux

### A. Réaction de Corey-Fuchs

En 1972, Corey et Fuchs ont été les premiers à proposer l'homologation d'aldéhyde en alcynes terminaux.<sup>191</sup> Ainsi, un aldéhyde **380** est mis en réaction avec la triphénylphosphine et le tétrabromure de carbone pour donner une dibromo-oléfine **381**. Un échange halogène-métal par le *n*-BuLi et une  $\alpha$ -élimination conduisent alors à un vinylidène qui se réarrange par migration 1,2 pour donner l'alkyne terminal **382** (Schéma 93).

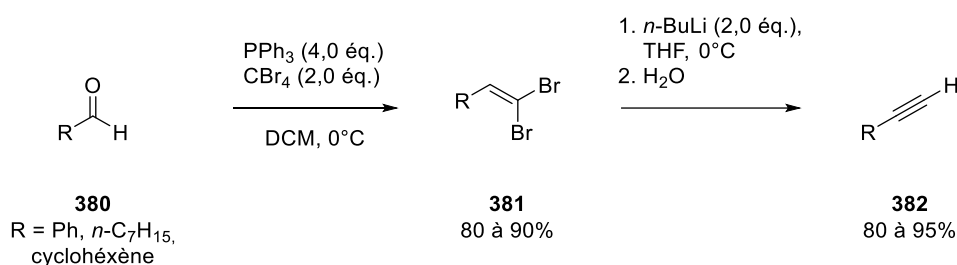


Schéma 93: Synthèse d'un alcyne par réaction de Corey-Fuchs.

L'utilisation d'une base forte nucléophile, ainsi que les réactifs impliqués dans la préparation de la dibromo-oléfine ont par la suite encouragé le développement de nouvelles conditions pour accéder au vinylidène intermédiaire clé de cette transformation. Le risque de migration de l'éther de silyle, relatif à l'utilisation d'une base forte constitue une limitation à cette approche.

### B. Méthode de Colvin

Une autre approche développée par Colvin repose sur l'utilisation du triméthylsilyldiazométhane **384** dont la déprotonation par le *n*-BuLi donne l'anion **385**.<sup>192</sup> Après addition sur un aldéhyde **383**, une oléfination de Peterson conduit alors au diazocumulène **387** qui, très instable, donne le vinylidène **388** par perte de diazote, puis l'alkyne **389** (Schéma 94).

<sup>191</sup> Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Letters* **1972**, 13 (36), 3769–3772.

<sup>192</sup> Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, No. 5, 151–152.

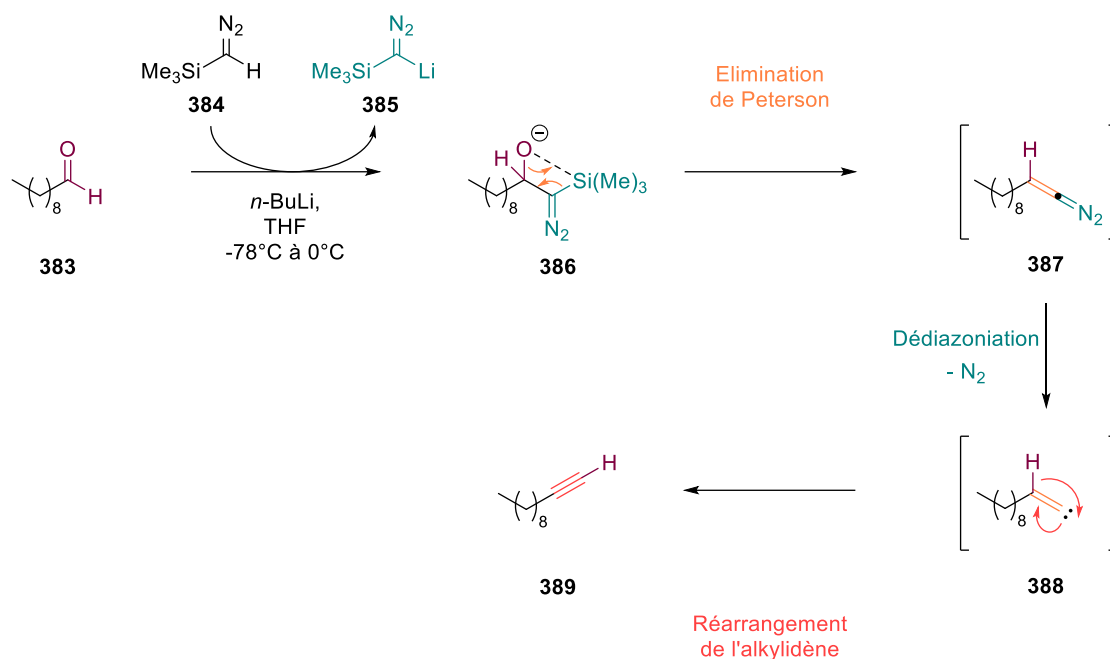


Schéma 94: Synthèse d'un alcyne par la méthode de Colvin.

L'anion lithié du triméthylsilyldiazométhane possède un caractère basique assez marqué qui peut conduire à des réactions secondaires dans le cas de l'homologation d'aldéhyde énolisables. Des méthodes plus douces ont ainsi été développées.

### C. Homologation de Seyferth-Gilbert et modification d'Ohira-Bestmann

Les équipes de Seyferth et Gilbert ont développé une méthode permettant de limiter le risque de réactions secondaires lors de l'utilisation de la méthode de Colvin.<sup>193,194,195</sup> La déprotonation du diazométhylphosphonate de diméthyle **390** donne un anion moins basique s'additionnant sur l'aldéhyde **380**. Un processus de type Horner-Wadsworth-Emmons donne alors un diazocumulène **394** dont la décomposition spontanée et le réarrangement conduit à l'alkyne **396** selon le même mécanisme que celui invoqué précédemment dans la méthode de Colvin (Schéma 95).

<sup>193</sup> Seyferth, D.; Dow, A. W.; Menzel, H.; Flood, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (4), 1080–1082.

<sup>194</sup> Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (10), 1379–1386.

<sup>195</sup> Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (26), 4997–4998.

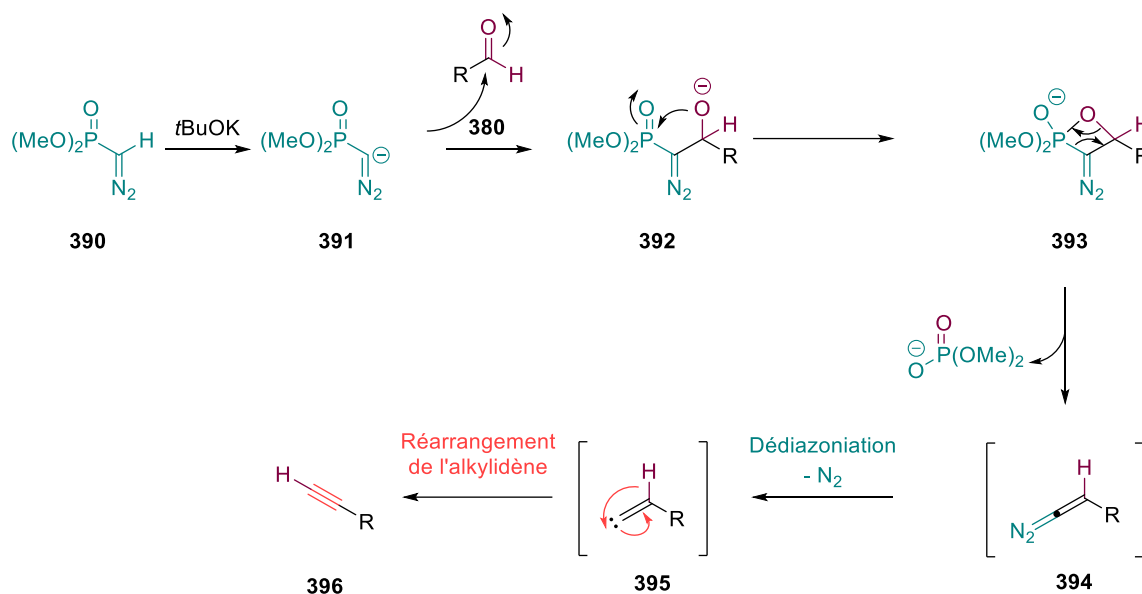


Schéma 95: Synthèse d'un alcyne par l'homologation de Seyferth-Gilbert.

Le diazométhylphosphonate étant instable, Ohira et Bestmann ont ensuite développé le composé **397**, appelé réactif d'Ohira-Bestmann, stabilisé par ajout d'un groupement acétate.<sup>196,197</sup> L'anion s'additionnant sur l'aldéhyde est alors obtenu par un simple traitement avec une base douce comme le  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans le méthanol (Schéma 96).

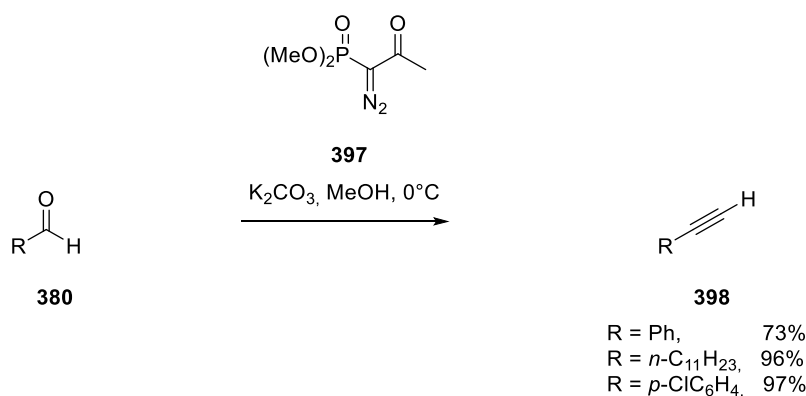


Schéma 96: Synthèse d'un alcyne par la modification d'Ohira-Bestmann.

Cette approche, bien que plus douce, nécessite toutefois l'emploi d'un réactif plus onéreux. D'autre part, Ohira a rapporté une instabilité de l'anion intermédiaire, ainsi qu'une

<sup>196</sup> Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 1996 (06), 521–522.

<sup>197</sup> Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 2004 (01), 59–62.

réactivité plus faible que celle de l'anion lithié dérivé du triméthylsilyldiazométhane qui peut s'avérer limitante.

#### D. Autres méthodes

Au-delà de ces trois méthodes qui constituent la quasi-totalité de ces transformations, l'étude de la littérature a révélé deux autres approches que nous n'avons pas retenues. La première, qui implique une déhydrohalogénéation d'un iodo-alcène **399**,<sup>198,199</sup> nécessite l'utilisation de TBAF qui est incompatible avec les groupements silylés présents sur nos substrats (Schéma 97).

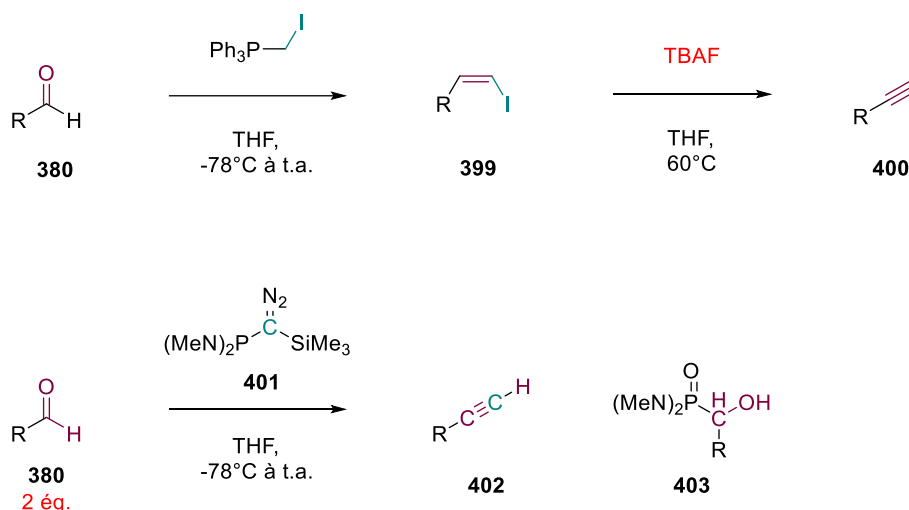


Schéma 97: Méthodes alternatives pour l'homologation d'aldéhyde en alcyne.

La seconde, qui utilise le phosphino(silyl)diazométhane **401** (Schéma 97),<sup>200</sup> nécessite l'utilisation de deux équivalents d'aldéhydes, ce qui n'est pas concevable dans notre cas compte tenu du nombre d'étapes qui ont été nécessaires à l'obtention des lactones **310** et **352**.

Cette étude bibliographique a donc mis en avant trois approches distinctes nous permettant de transformer les lactones **310** et **352** en un dérivé C-propargylique. Afin de

<sup>198</sup> Naso, F.; Ronzini, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, No. 0, 340–343.

<sup>199</sup> Beshai, M.; Dhudshia, B.; Mills, R.; Thadani, A. N. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (48), 6794–6796.

<sup>200</sup> Illa, O.; Bagan, X.; Cazorla, A. M.; Lyon, C.; Baceiredo, A.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (14), 5320–5327.

limiter le risque de migration du groupement TBS en position 3 que nous avons observée lors de l'oléfination, nous avons donc tout d'abord envisagé l'utilisation du réactif d'Ohira et Bestmann qui offre les conditions les plus douces.

### 3. Réduction partielle des lactones **310** et **352**

Dans un premier temps, nous avons réalisé la réduction de la lactone **310** pour laquelle le *O*-propargyle anomère ne possède pas de substituant TMS. Ainsi, le traitement de **310** par 2 équivalents de DIBAL-H dans le dichlorométhane à -78°C pendant 2 heures suivi d'un traitement par le sel de Rochelle a donné le lactol **404** (Schéma 98).

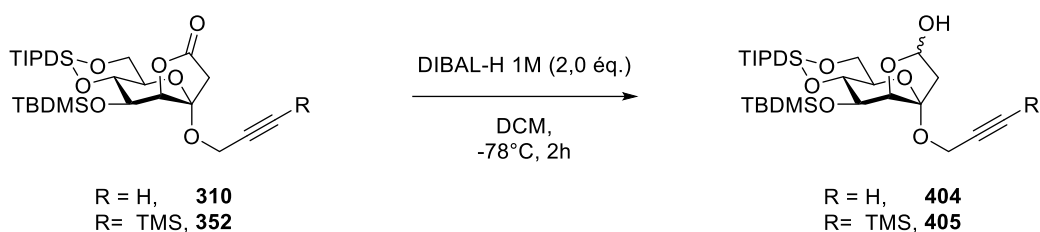


Schéma 98: Réduction de la lactone en lactol.

De manière similaire, la lactone **352** avec le *O*-propargyle substitué par un TMS a donné le lactol désiré. Compte tenu de la propreté de la réaction, nous avons choisi à ce stade avancé du projet de s'affranchir d'une purification afin de limiter les pertes de produit. Les rendements annoncés dans le paragraphe suivant seront donc sur trois étapes (quaternarisation, réduction, homologation).

### 4. Homologation à un carbone des lactols **404** et **405** pour l'introduction d'une chaîne C-propargylique

Les bruts des réactions de réductions partielles des lactones **310** et **352** ont ensuite été engagé dans une réaction d'homologation à un carbone avec le réactif d'Ohira-Bestmann.

#### A. Utilisation des conditions d'Ohira-Bestmann sur le lactol **404**.

Nous avons tout d'abord engagé le lactol **404** présentant un alcyne terminal dans cette transformation. Deux équivalents du réactif d'Ohira-Bestmann **397** sont ainsi mis en solution



dans le méthanol en présence de deux équivalents de  $K_2CO_3$ , de manière à obtenir la forme activée du réactif. Après 1 heure, le lactol **404** est ajouté et la solution est agitée à température ambiante. Cependant, même après 7 jours, aucune trace du produit n'a pu être observée. Nous avons alors essayé d'augmenter la quantité de réactif d'Ohira-Bestmann et de  $K_2CO_3$ , de 2 à 5 équivalents. Cette modification a eu pour effet d'obtenir une conversion modérée du lactol à hauteur de 60% et d'obtenir un mélange de deux produits. Une purification a alors permis d'isoler le diyne **353** avec un rendement de 16% depuis le diazoacétate **309** (Schéma 99). L'allongement du temps de réaction jusqu'à 7 jours n'a pas permis d'observer d'augmentation de la conversion ou du rendement.

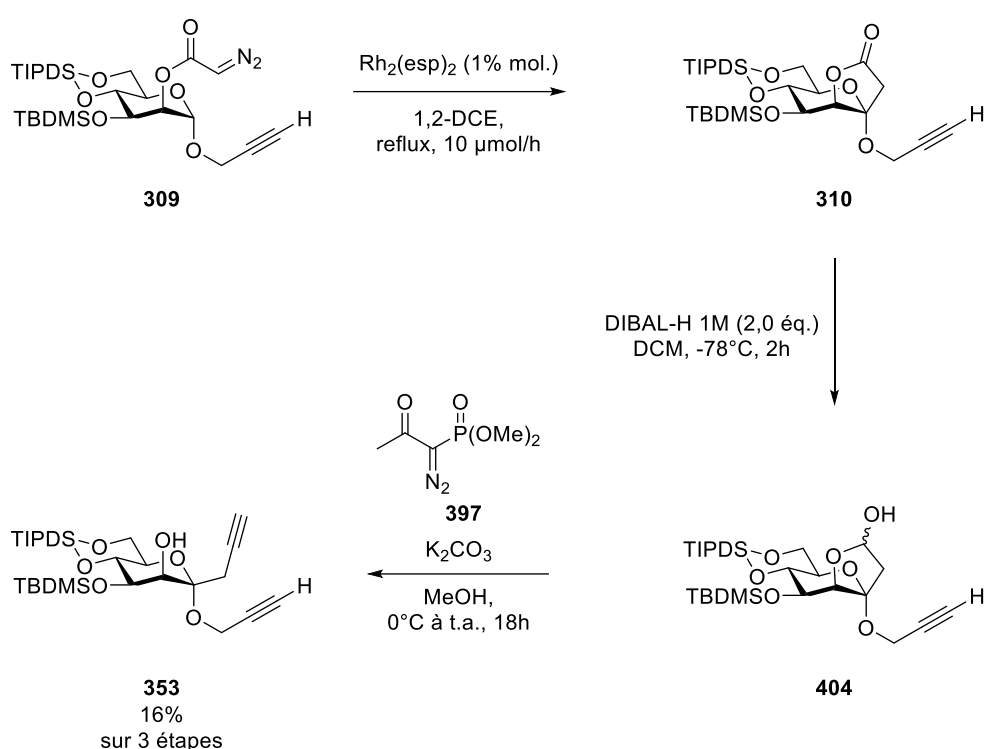


Schéma 99: Obtention du diyne par la méthode d'Ohira-Bestmann.

Le second produit a pu être identifié comme étant l'éther d'énol **407**, obtenu par insertion de l'alkylidène **406** dans la liaison O-H de l'alcool libre en position 2 (Schéma 100). Cette compétition entre l'insertion dans une liaison O-H et le réarrangement en alcyne de

l'alkylidène avec son réarrangement en alcyne par migration 1,2 a déjà été rapportée dans la littérature.<sup>201,202,203</sup>

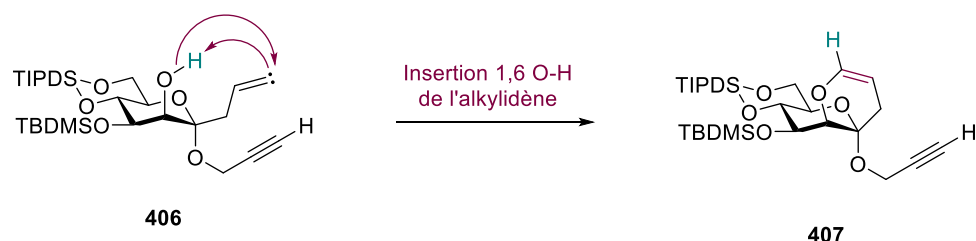


Schéma 100: Obtention du sous-produit éther d'énol.

Confronté à un faible rendement et à une conversion incomplète avec le réactif d'Ohira-Bestmann, nous nous sommes tournés vers la méthode de Colvin faisant intervenir l'anion lithié du triméthylsilyldiazométhane dont la réactivité est théoriquement accrue.

#### B. Utilisation de la méthode de Colvin sur le lactol **404**.

Dans un premier temps, nous avons opté pour le diisopropylamide de lithium pour effectuer la déprotonation du triméthylsilyldiazométhane.<sup>204,205</sup> Le *n*-BuLi et le triméthylsilyldiazométhane **384** ont été dosé selon des méthodes de la littérature afin de contrôler précisément les concentrations de ces réactifs.<sup>206,207</sup>

<sup>201</sup> Kim, S.; Yoon, J.-Y.; Cho, C. M. *Chem. Commun.* **1996**, No. 8, 909–910.

<sup>202</sup> Kim, S.; Yoon, J.-Y. *Synthesis* **2000**, 2000 (11), 1622–1630.

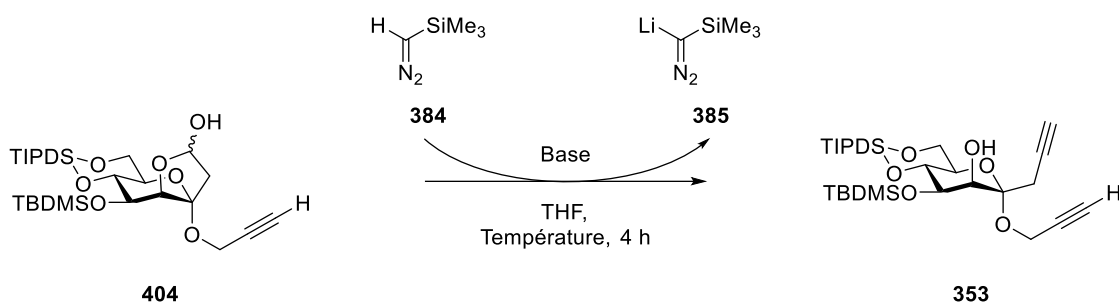
<sup>203</sup> Miwa, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 1994 (2), 107–108.

<sup>204</sup> Touati, R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Hassine, B. B.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17 (24), 3400–3405.

<sup>205</sup> Furstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (17), 6264–6267.

<sup>206</sup> Juaristi, E.; Martinez-Richa, A.; Garcia-Rivera, A.; Cruz-Sanchez, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, 48 (15), 2603–2606.

<sup>207</sup> Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, 68, 1.



Entrée	385 (nb éq)	Température	Conversion de 404	Rendement de 353
1 <sup>a</sup>	2,5	0°C	81%	24%
2 <sup>b</sup>	2,5	0°C	83%	25%
3 <sup>b</sup>	4,0	0°C	91%	28%
4 <sup>b</sup>	4,0	-78°C	-	-
5 <sup>b</sup>	4,0	-78°C à 0°C	100%	31%
6 <sup>b</sup>	4,0	-78°C à 0°C	100%	39%

Tableau 11: Ouverture du lactol **404** par la méthode de Colvin (a : *i*-Pr<sub>2</sub>NLi comme base ; b : *n*-BuLi comme base).

2,5 équivalents de diisopropylamine distillée et de *n*-BuLi sont ainsi agités dans le THF à -78°C pour générer la LDA, puis le triméthylsilyldiazométhane **384** est additionné lentement à 0°C pour donner l'anion lithié **385** (Tableau 11, entrée 1). Une solution de lactol **404** dans le THF est ensuite ajoutée et le mélange est agité à 0°C. Après 4 heures, la consommation totale du substrat semble être indiquée par CCM, et l'analyse du brut réactionnel par RMN du proton montre une conversion partielle de 81%. D'autre part, les analyses CCM et RMN ont montré la formation d'un mélange complexe. Après une purification délicate, le diyne **353** a pu être obtenu avec un rendement de 24% en 3 étapes depuis le diazoacétate **309**. Même si cela reste faible, ce rendement est supérieur à celui obtenu avec le réactif d'Ohira-Bestmann et nous avons donc repris les conditions initialement développées par Colvin utilisant le *n*-BuLi comme base afin d'améliorer ce résultat. Le triméthylsilyldiazométhane **384** (2,5 équivalents) est ainsi ajouté goutte-à-goutte à une solution de *n*-BuLi dans le THF jusqu'à l'obtention d'une solution de couleur jaune brillant persistante indiquant la présence d'un excès de l'anion lithié **385**. Après addition du lactol **404**, la solution est ramenée à 0°C instantanément et agitée pendant 4 heures pour donner une conversion de 83% et un rendement de 25% sur les 3 étapes (Tableau 11, entrée 2). Même si ce résultat ne représente pas en apparence une amélioration par rapport aux conditions précédentes utilisant le LDA, les analyses du brut réactionnel se sont avérées plus propres, avec notamment des signaux nets en RMN pour les groupements

silyles qui pourraient attester d'une absence de migration de l'éther de silyle en position 3. Encouragé par ce résultat, nous avons donc poursuivi l'optimisation avec le *n*-BuLi comme base.

Pour augmenter la conversion, nous avons ensuite augmenté la quantité d'anion lithié introduit dans notre milieu de 2,5 à 4 équivalents. Après 4 heures dans les mêmes conditions de température, nous avons constaté une légère augmentation de la conversion, passant à 91%, et un rendement de 28% (Tableau 11, entrée 3). Encore une fois, et malgré l'augmentation de la quantité d'anion, aucune trace de migration de l'éther silylé de la position 3 vers la position 2 n'a été observée. Suspectant une instabilité de l'anion lithié aux températures employées, nous avons tenté de travailler uniquement à -78°C. Toutefois, aucune réaction ne s'est produite à cette température (Tableau 11, entrée 4). Nous avons alors laissé la réaction remonter lentement en température de -78 à 0°C et avons observé une conversion totale du lactol **404**. Après purification le diyne **353** a été obtenu avec un rendement de 31% (Tableau 11, entrée 5).

Ce rendement modeste s'explique en partie par le fait que la lactone **310** n'est obtenue qu'à hauteur de 78 % dans le brut réactionnel de l'insertion et que celui-ci est engagé dans l'étape de réduction sans purification. Par ailleurs, l'éther d'énol **407** est également présent à hauteur de 15 à 20% et la purification du diyne **353** est assez complexe. Après optimisation de cette dernière, nous avons finalement été en mesure d'obtenir un rendement de 39% en diyne **353** sur les trois étapes depuis le diazoacétate **309** (Tableau 11, entrée 6).

### C. Utilisation de la méthode de Colvin sur le lactol **405**.

Après avoir mis au point l'homologation à un carbone sur le lactol **404** et obtenu ainsi le *C,O*-bispropargyle mannoside **353**, nous avons étendu ces conditions au lactol **405** dont le *O*-propargyle anomère est substitué par un TMS. Le lactol **405** a ainsi été additionné à l'anion lithié du TMS diazométhane **385** (4 équivalents) en solution dans le THF à -78°C. Après une lente remontée de la température, l'analyse par CCM a montré une conversion complète, et le diyne **354** a alors été obtenu avec un rendement de 52% sur 3 étapes après purification (Schéma 101).

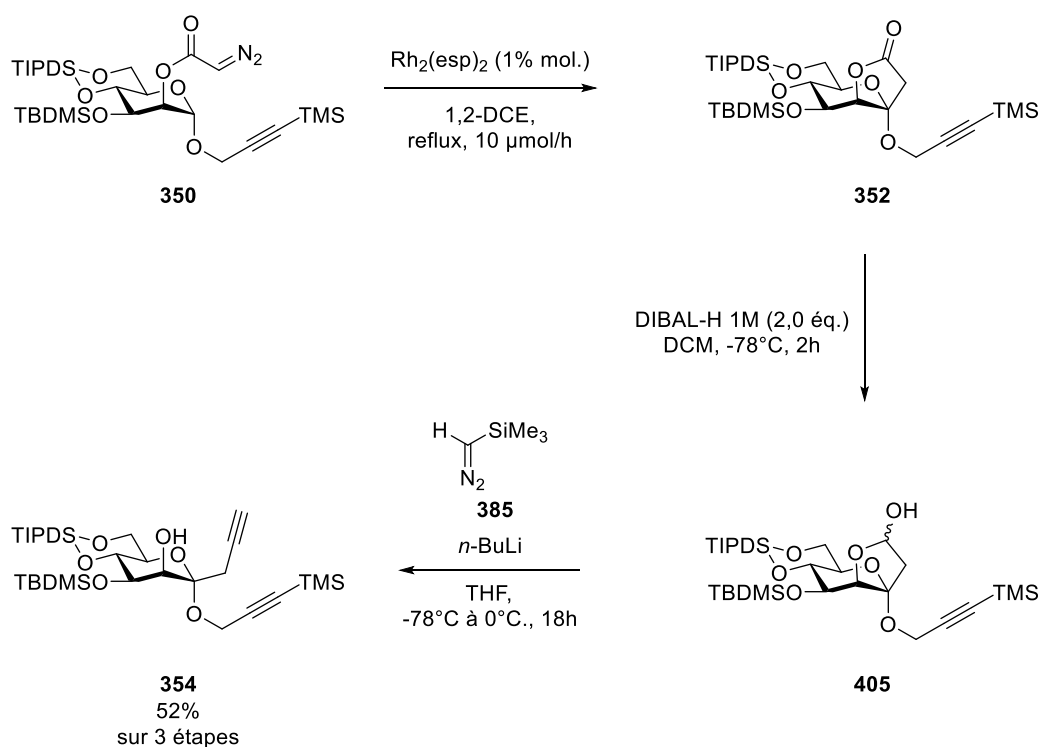


Schéma 101: Obtention du diyne d'intérêt **354**.

En conclusion, lors de la préparation des *C,O*-bispropargyles glycosides **353** et **354**, l'optimisation des conditions réactionnelles a montré qu'un excès important de l'anion lithié dérivé du TMS diazométhane était requis, et qu'il était nécessaire de travailler à basse température avant de remonter lentement celle-ci. Le sens d'addition s'est également avéré très important, en effet l'addition de l'anion lithié du TMS diazométhane sur une solution du lactol n'a mené qu'à une très faible conversion. Un élément notable, et capital en prévision de l'inversion de stéréochimie en position 2 nécessaire afin de passer en série gluco, est que nous n'avons pas observé de migration de l'éther de silyle protégeant la position 3, contrairement à ce que nous avons constaté lors de l'oléfination du lactol **368**.

Disposant des bispropargyles glycosides **353** et **354**, nous les avons ensuite engagés dans la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] qui permettra de construire les spirocétals [6,6] fusionnés à un aromatique.

## II. Accès aux spirocétals [6,6] par réaction de cyclotrimérisation

La construction de dérivés du benzène par réaction de cyclotrimérisation métallocatalysée a rapidement pris de l'ampleur à partir des travaux pionniers de Reppe et Schwekendieck en 1948. Ainsi, ils ont notamment rapporté l'obtention des aryles **407** et **408** à partir d'alcool propargylique en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de nickel (Schéma 102).<sup>208</sup>

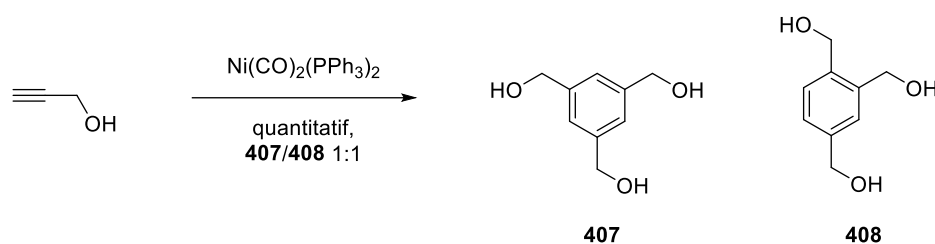


Schéma 102: Cyclotrimérisation de l'alcool propargylique.

A la suite de ces réactions impliquant un seul alcyne, ou se faisant uniquement de manière intramoléculaire, des réactions de cyclotrimérisation impliquant la dimérisation d'un diyne ont été réalisées,<sup>209</sup> puis des réactions impliquant un diyne et un alcyne.<sup>210</sup> Dans le cas de réactions intermoléculaires entre un diyne et un alcyne, le risque de polymérisation des réactifs constitue un obstacle pouvant amener à des rendements faibles. D'autre part, lorsqu'un alcyne non symétrique est utilisé comme partenaire d'un diyne, il existe un risque d'obtenir deux régioisomères. Ces réactions peuvent donc aboutir à des mélanges complexes.

Cette approche, très économe en atomes et source d'une importante diversité moléculaire, a été utilisée pour la synthèse totale de molécules naturelles complexes,<sup>211,212,213,214</sup> comme la synthèse de l'alcyoptérosine E **410**, un sesquiterpène synthétisé par l'équipe de Witulski (Schéma 103), ou encore pour la synthèse de structures originales, comme des

<sup>208</sup> Reppe, W.; Schwekendieck, W. J. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1948**, 560 (1), 104–116.

<sup>209</sup> Colthup, E. C.; Meriwether, L. S. *J. Org. Chem.* **1961**, 26 (12), 5169–5175.

<sup>210</sup> Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23 (26), 2691–2692.

<sup>211</sup> Sato, Y.; Tamura, T.; Mori, M. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43 (18), 2436–2440.

<sup>212</sup> Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N. D. *Chem. Commun.* **2002**, No. 24, 2984–2985.

<sup>213</sup> Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39 (12), 1561–1564.

<sup>214</sup> Kesenheimer, C.; Groth, U. *Org. Lett.* **2006**, 8 (12), 2507–2510.

macromolécules dendritiques,<sup>215,216</sup> des héliphènes,<sup>217</sup> des triptycènes,<sup>218</sup> ou encore des cyclophanes.<sup>219</sup> Elle est catalysée par de nombreux métaux notamment le cobalt, le rhodium et l'iridium, le nickel ou encore le ruthénium, restent privilégiés pour cette réaction.

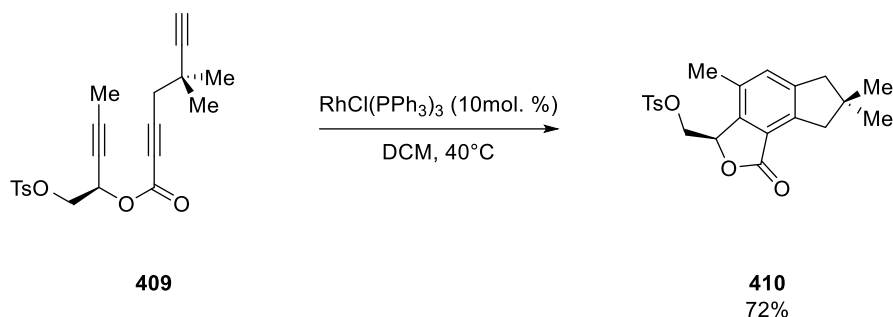


Schéma 103: Synthèse de l'alcoyptérosine E par réaction de cyclotrimérisation.<sup>212</sup>

Nous allons tout d'abord dresser un état des lieux des réactions de cyclotrimérisation réalisées sur des sucres et leurs dérivés et aborder les aspects mécanistiques de cette réaction.

## 1. Réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] : éléments bibliographiques

### A. Utilisation de la cyclotrimérisation [2+2+2] en chimie des sucres

La réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] n'a connu que peu de développements dans le domaine de la chimie des sucres et de leurs dérivés. En plus des travaux rapportés dans l'introduction générale sur la synthèse de spirocétals [6,5] de configuration  $\alpha$  (pages 60-62, Schéma 10-12), nous avons seulement relevé deux autres publications sur des furanoses.<sup>220,221</sup> L'équipe de Ramana a ainsi rapporté la préparation des composés **412** par cyclotrimérisation entre le diène **411** et des alcynes en intermoléculaire catalysée par le complexe de Wilkinson avec des rendements allant de 74% à 85 % (Schéma 104).

<sup>215</sup> Hahn, U.; Maisonhaute, E.; Amatore, C.; Nierengarten, J.-F. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46* (6), 951–954.

<sup>216</sup> Hecht, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (16), 4084–4085.

<sup>217</sup> Han, S.; Anderson, D. R.; Bond, A. D.; Chu, H. V.; Disch, R. L.; Holmes, D.; Schulman, J. M.; Teat, S. J.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (17), 3227–3230.

<sup>218</sup> Taylor, M. S.; Swager, T. M. *Org. Lett.* **2007**, *9* (18), 3695–3697.

<sup>219</sup> Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Noguchi, K. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2006* (16), 3575–3581.

<sup>220</sup> Ramana, C. V.; Salian, S. R.; Gonnade, R. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (33), 5483–5486

<sup>221</sup> Ramana, C. V.; Suryawanshi, S. B. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (3), 445–448

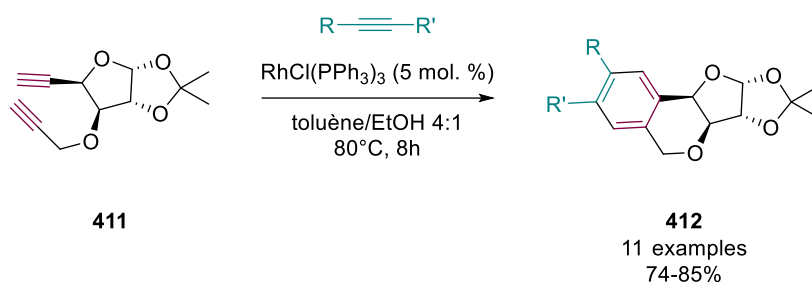


Schéma 104: Formation d'un cycle à 6 chaînons fusionnés à un aromatique par cyclotrimérisation.

D'autre part, des cyclotrimérisations à partir du diyne **413** possédant un groupement *O*-propargyl et un éthyne sur la position ont permis d'obtenir des composés spiraniques [5,5] avec des rendements allant de 74% à 85% grâce à une catalyse par le Cp\*RuCl(cod) (Schéma 105).

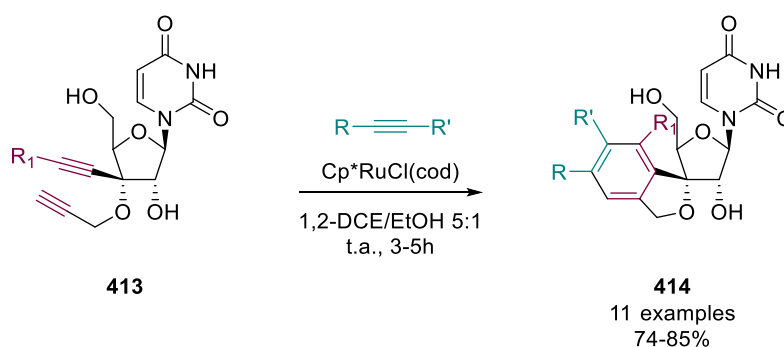


Schéma 105: Obtention d'un spiroacétal [5,5] par cyclotrimérisation catalysée au ruthénium.

Comme évoqué au cours de l'introduction générale, aucune réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] n'a jamais été utilisée pour l'obtention de spiroacétals [6,6] dérivés de sucres. Les réactions identifiées sur les sucres mettent en jeu le catalyseur de Wilkinson et le Cp\*RuCl(cod) qui sont les complexes organométalliques utilisés préférentiellement pour cette transformation. Nous allons maintenant exposer succinctement le mécanisme de la cyclotrimérisation catalysées par ces deux complexes.

## B. Mécanismes des réactions de cyclotrimérisation [2+2+2] catalysées par le Rh et le Ru.

De nombreuses équipes se sont penchées sur les éléments mécanistiques propres à la réaction de cyclotrimérisation. En particulier, des études de DFT impliquant la réaction de



cyclotrimérisation de l'acétylène par le catalyseur de Wilkinson **415**<sup>222</sup> et par le Cp\*RuCl(cod)<sup>223</sup> ont permis d'élucider le mécanisme de cette réaction.

Dans le cas du catalyseur de Wilkinson, l'échange de deux ligands PPh<sub>3</sub> par deux molécules d'acétylène sur le métal permet de former le métallacyclopentadiène **416**, qui a pu être isolé.<sup>224,225,226</sup> Cette étape de cyclisation après échange des ligands est irréversible et constitue l'étape cinétiquement limitante de la réaction de cyclotrimérisation. Depuis le cyclopentadiène **416**, le mécanisme diverge en deux chemins très proches en énergie qui sont tous les deux possibles. Tout d'abord, la cycloaddition [4+2] du troisième alcyne peut donner le rhodanorborniadiène **417** qui subit finalement une élimination réductrice pour donner l'aryle **420** et régénérer le catalyseur. Ce mécanisme a également été observé avec d'autres métaux comme le cobalt.<sup>227,228</sup> D'autre part, une complexation du troisième alcyne et une cycloaddition [2+2] donne le rhodabicyclo[3.2.0]héptatriène **418**.<sup>229,230</sup> La rupture de la liaison Rh-C centrale donne alors le rhodacyclohéptatriène **419** selon un mécanisme décrit initialement par Schore,<sup>231</sup> et une élimination réductrice permet finalement de cloturer le cycle catalytique et de libérer le produit **420** (Schéma 106).

---

<sup>222</sup> Dachs, A.; Osuna, S.; Roglans, A.; Solà, M. *Organometallics* **2010**, 29 (3), 562–569.

<sup>223</sup> Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Schmid, R.; Veiros, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (38), 11721–11729.

<sup>224</sup> Mogue, J. T. *Inorg. Chem.* **1973**, 12 (11), 2649–2654.

<sup>225</sup> Mague, J. T. *Inorg. Chem.* **1970**, 9 (7), 1610–1618.

<sup>226</sup> Nishiyama, H.; Niwa, E.; Inoue, T.; Ishima, Y.; Aoki, K. *Organometallics* **2002**, 21 (13), 2572–2574.

<sup>227</sup> Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (28), 8860–8871.

<sup>228</sup> Hardesty, J. H.; Koerner, J. B.; Albright, T. A.; Lee, G.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (25), 6055–6067.

<sup>229</sup> Dazinger, G.; Torres-Rodrigues, M.; Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Costa, P. J. *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, 691 (21), 4434–4445.

<sup>230</sup> Orian, L.; van Stralen, J. N. P.; Bickelhaupt, F. M. *Organometallics* **2007**, 26 (15), 3816–3830.

<sup>231</sup> Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, 88 (7), 1081–1119.

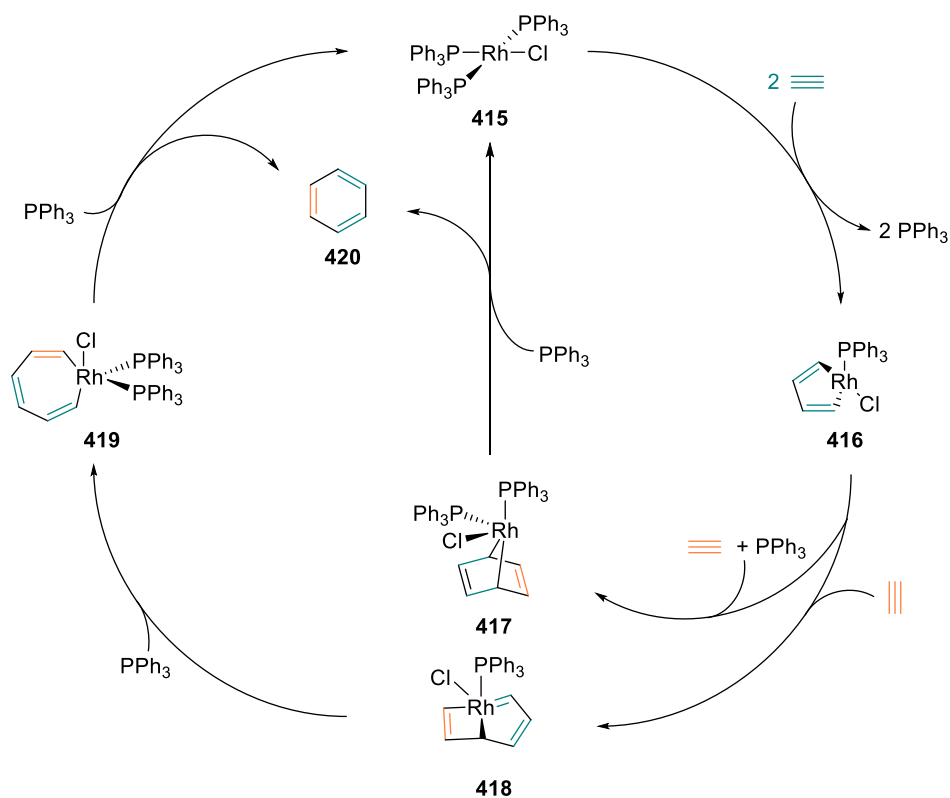


Schéma 106: Mécanisme de la cyclotrimérisation de l'acétylène par le catalyseur de Wilkinson.

Dans le cas du  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  **421**, de légères divergences dans le mécanisme ont pu être mises en évidence. L'échange de ligands concerne cette fois-ci le cyclooctadiène et conduit au ruthénacyclopentatriène **422** de manière proche aux observations faites avec le Rh(I). La réaction de cet intermédiaire, caractérisé par l'équipe d'Albers,<sup>232</sup> avec le troisième alcyne conduit au ruthénabicyclo[3.2.0]heptatriène **423**. La rupture de la liaison central Ru-C permet alors le biscarbène **424**, avant une étape finale d'élimination réductrice qui libère le catalyseur et l'aryle **420** (Schéma 107).

<sup>232</sup> Albers, M. O.; Waal, D. J. A. D.; Liles, D. C.; Robinson, D. J.; Singleton, E.; Wiege, M. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, No. 22, 1680–1682.

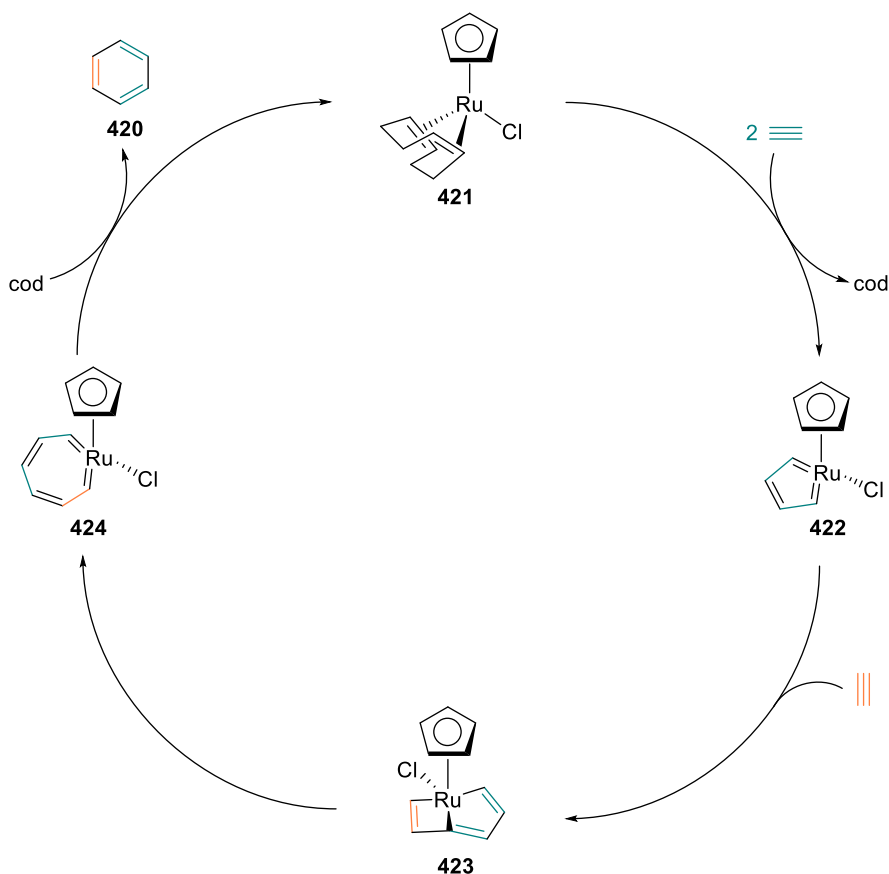


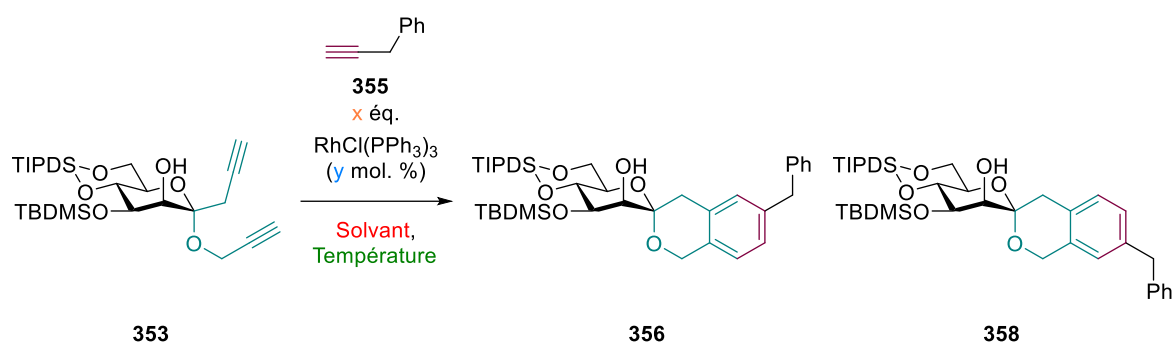
Schéma 107: Mécanisme de la cyclotrimérisation de l'acétylène par le  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ .

De manière générale, la réaction est extrêmement favorable d'un point de vue thermodynamique, la formation de nouvelles liaisons  $\sigma$  et la création d'une aromaticité étant les forces motrices de cette transformation. Cet aspect, ainsi que les barrières énergétiques relativement basses mises en évidence par les études DFT, permettent d'expliquer les conditions relativement douces généralement observées pour les réactions de cyclotrimérisation.

## 2. Cyclotrimérisation du diyne **353** ne comportant pas de TMS et désilylation

### A. Obtention du spirocétal [6,6] par cyclotrimérisation

Le catalyseur de Wilkinson ayant été particulièrement utilisé pour les réactions de cyclotrimérisation, et notamment sur une large majorité des travaux impliquants des dérivés de sucres, nous avons dans un premier temps décider de l'utiliser en tant que catalyseur pour notre réaction.



Entrée	[353]	x	y	Solvant	Température	Conversion	Rendement
1	0,1M	1,3	10	DCM	20°C	64%	-
2	0,1M	10,0	25	DCM	20°C	83%	15%
3	0,1M	10,0	100	DCM	20°C	100%	-
4	0,01M	10,0	25	DCE	83°C	100%	64%
5	0,01M	5,0	25	DCE	83°C	100%	75%
6	0,01M	5,0	10	DCE	83°C	100%	74%

Tableau 12: Cyclotrimerisation du diyne **353**.

Le diyne **353** est ainsi mis en solution dans le dichlorométhane sous atmosphère inerte, puis 1,3 équivalents du phénylpropyne **355** et 10% de catalyseur de Wilkinson sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures pour donner un mélange complexe dans lequel les produits désirés **356** et **358** n'ont pu être identifiés (Tableau 12, entrée 1). L'analyse du brut réactionnel, et la purification ont permis d'isoler les produits **425** et **426** (Schéma 108). Leur formation démontre que le phénylpropyne est consommé rapidement dans un couplage oxydatif qui est compétitif de la réaction de cyclotrimerisation.<sup>233,234</sup>

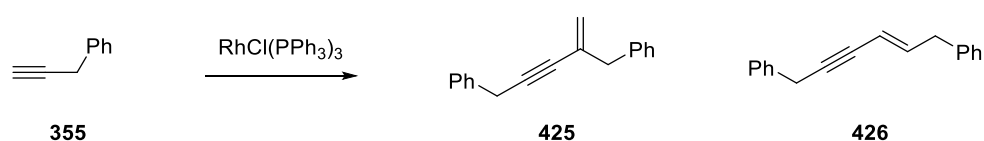


Schéma 108: Couplage oxydatif du phénylpropyne.

Afin de forcer la transformation, nous avons alors augmenté la charge catalytique à 25% et 10 équivalents du phénylpropyne **355**. L'analyse du brut réactionnel a alors mis en évidence

<sup>233</sup> Azpíroz, R.; Rubio-Pérez, L.; Castarlenas, R.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *ChemCatChem* **2014**, 6 (9), 2587–2592.

<sup>234</sup> Weber, S.; Veiros, L. F.; Kirchner, K. *ACS Catal.* **2021**, 11 (11), 6474–6483.

une conversion partielle et un faible rendement de 15% d'un mélange des produits désirés **356** et **358** (Tableau 12, entrée 2). Une analyse poussée par spectrométrie de masse des autres fractions récupérées lors de la purification a permis de mettre en évidence la formation de produits de dimérisation et de trimérisation du sucre dans lesquels une molécule de phénylpropyne a pu être incorporée (Figure 64).

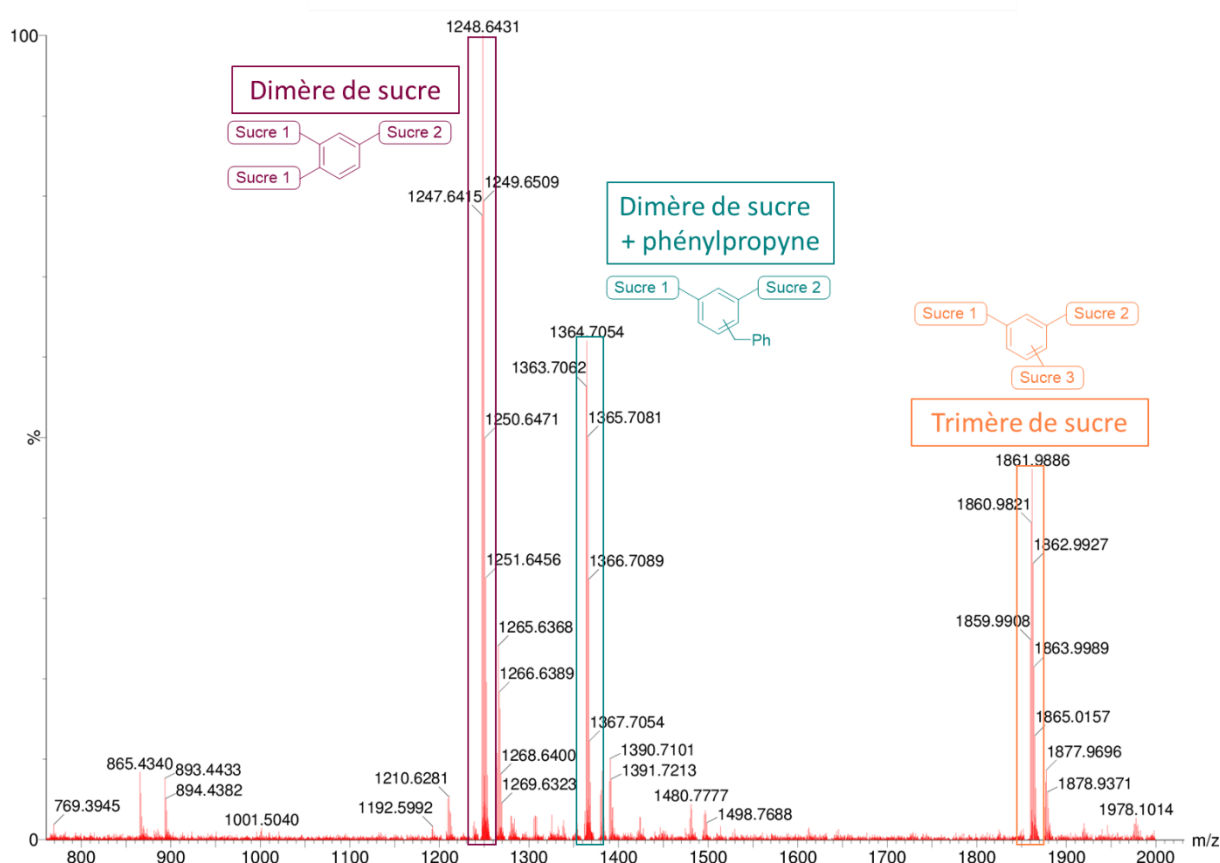


Figure 64: Produits de dimérisation et de trimérisation du diène **353**.

Ce résultat démontre que la formation du métallacyclopentadiène, étape lente de la réaction, semble être problématique dans notre cas car les deux alcynes du substrat **353** sont préférentiellement impliqués dans des processus intermoléculaires. Cette interprétation semble cohérente avec la formation de quantités importantes de l'éther d'énol **407** lors de l'homologation à un carbone qui rend compte d'une proximité spatiale entre l'alkylidène intermédiaire et l'alcool en position 2. Les deux alcynes de notre substrat **353** pourraient ainsi avoir une orientation opposée qui rendrait difficile la formation du métallacyclopentadiène qui nécessite que celles-ci soient dirigées du même côté de la molécule.

Nous avons alors utilisé une quantité stœchiométrique de catalyseur, en absence de phénylpropyne, afin de limiter les possibilité de réactions intermoléculaires et de favoriser ainsi la formation de l'intermédiaire métallacyclopentadiène. Une solution de diyne **353** dans le dichlorométhane à température ambiante a ainsi été additionnée d'un équivalent du catalyseur de Wilkinson. Après 1h, la CCM montre une conversion totale du diyne et 10 équivalents de phénylpropyne ont alors été ajoutés. L'analyse du brut par spectrométrie de masse a alors malheureusement montrer la formation quasi exclusive de produits provenant de la trimérisation du substrat (Tableau 12, entrée 3).

Afin de permettre la formation du métallacyclopentadiène que nous avons attribué à un problème conformationnel, nous avons alors envisagé d'augmenter la température à laquelle nous effectuons la transformation. Parallèlement, nous avons augmenté la dilution afin de limiter les produits issus de la di(tri)mérisation du substrat. En se plaçant à reflux du 1,2-dichloroéthane à 0,01M en présence de 25% de catalyseur de Wilkinson et de 10 équivalents du phénylpropyne, nous avons alors observé une conversion totale en seulement 1h30. Après purification, les produits de cyclotrimérisation **356** et **358** ont été obtenus sous la forme d'un mélange inséparable avec un rendement de 64% (Tableau 12, entrée 4).

Par la suite, nous avons diminué la quantité de phénylpropyne **355** et de catalyseur. Avec 5 équivalents de phénylpropyne **355** (Tableau 12, entrée 5) une conversion complète a été observée en 2h et le rendement pu être porté à 75% grâce à la limitation de la réaction secondaire de couplage du phénylpropyne qui facilite la purification. La charge catalytique a ensuite pu être réduite à 10% tout en conservant une conversion totale au bout de 2h, et un rendement similaire de 74% (Tableau 12, entrée 6).

En raison de l'impossibilité de séparer les deux régioisomères **356** et **358** issus de la cyclotrimérisation, nous avons alors effectué la déprotection des alcools afin d'obtenir des molécules plus polaires dont nous pourrions envisager la séparation et purification par HPLC semi-préparative.

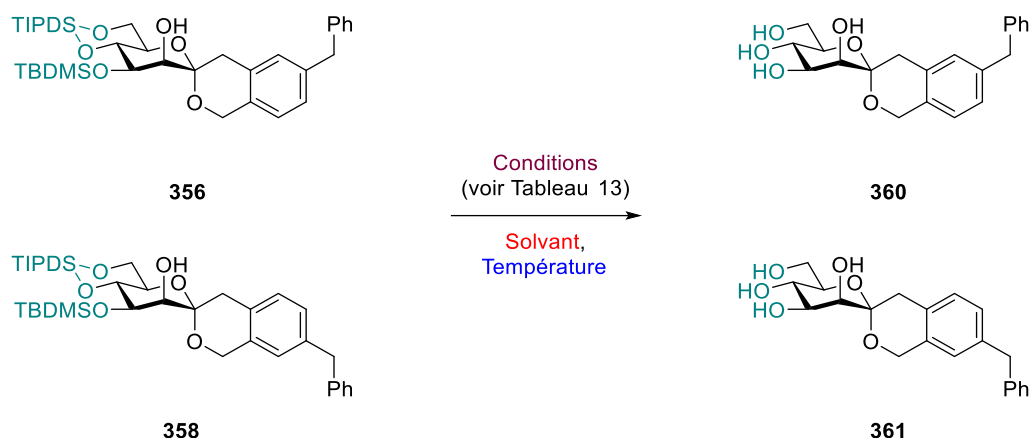
## B. Désilylation et séparation des régioisomères par HPLC.

### a. Déprotection des alcools

Les deux régioisomères **356** et **358** obtenus sous forme d'un mélange inséparable, nous avons libéré les fonctions alcools protégés sous la forme d'éthers de silyle. Estimant que les produits déprotégés seraient potentiellement partiellement solubles dans l'eau, nous avons souhaité limiter la présence de sels afin d'obtenir une phase aqueuse la moins contaminée possible en vue de faciliter l'étape finale de purification.

Nous avons ainsi tout d'abord utilisé l'Amberlyst® A26, une résine cationique donneuse de fluorures pour réaliser cette déprotection. Cependant, l'utilisation de cette dernière, même en très large excès, jusqu'à 30 équivalents, n'a pas permis d'observer la déprotection du produit (Tableau 13, entrée 1 et 2). Devant cet échec, nous sommes retournés vers des sources plus classiques de fluorures.

L'utilisation de 6 équivalents d'une solution commerciale de TBAF 1M n'a pas permis d'effectuer la déprotection de **356** et **358**, même en portant le milieu réactionnel à 60°C (Tableau 13, entrée 3 et 4). Une solution de NaOH 10M à reflux dans le MeOH (Tableau 13, entrée 5) ou le fluorure de tétraméthylammonium (Tableau 13, entrée 6) n'ont pas non plus conduit à la déprotection des alcools. En revanche, le fluorure d'ammonium NH<sub>4</sub>F a permis d'obtenir une déprotection partielle à température ambiante (Tableau 13, entrée 7 et 9), qui a pu être augmentée à reflux (Tableau 13, entrée 8 et 10). Finalement, l'utilisation de 6 équivalents de TBAF solide dans du THF anhydre a finalement conduit à une déprotection complète à température ambiante en seulement deux heures (Tableau 13, entrée 11). Par la suite, la quantité de TBAF introduite a pu être abaissée jusqu'à 6, puis 4,5 équivalents pour donner le même résultat (Tableau 13, entrée 12 et 13).



Entrée	Conditions de déprotection (nbr éq)	Solvant	Température	% Déprotection
1	Amberlyst® A26 (6,0) + NaHCO <sub>3</sub> (6,0)	THF	20°C	-
2	Amberlyst® A26 (30,0) + NaHCO <sub>3</sub> (30,0)	THF	20°C	-
3	TBAF 1M (6,0)	THF	20°C	-
4	TBAF 1M (6,0)	THF	60°C	-
5	NaOH 10M (6,0)	MeOH	66°C	-
6	TMAF (6,0)	THF	20°C	-
7	NH <sub>4</sub> F (6,0)	THF	20°C	36%
8	NH <sub>4</sub> F (6,0)	THF	66°C	91%
9	NH <sub>4</sub> F (6,0)	MeOH	20°C	21%
10	NH <sub>4</sub> F (6,0)	MeOH	66°C	87%
11	TBAF (12,0)	THF	20°C	100%
12	TBAF (6,0)	THF	20°C	100%
13	TBAF (4,5)	THF	20°C	100%

Tableau 13: Déprotection des produits de cyclotrimérisation **356** et **358**.

Ayant dû utiliser en grandes quantités une source de fluorure partiellement soluble en phase aqueuse, et entraînant donc sa contamination, nous avons envisagé d'effectuer un traitement afin d'éliminer ces sels et de faciliter ainsi la purification par HPLC du mélange des produits **360** et **361**.

b. Traitements pour une purification sommaire du brut réactionnel

Après évaporation du milieu réactionnel, nous obtenons un brut contenant les sucres **360** et **361** déprotégés, mais aussi des sels d'ammonium et des sous-produits silylés issus de la déprotection. Nous avons ainsi tenté une partition entre une phase aqueuse et une phase organique constituée d'acétate d'éthyle. L'analyse par RMN de chacune des phases a montré



que le produit était entraîné dans la phase aqueuse, les sous-produits silylés dans la phase organique, tandis que les sels d'ammonium se partageaient entre les deux. Afin de diminuer la quantité d'ammonium en phase aqueuse, nous avons ainsi envisagé d'utiliser une résine acide pour réaliser un échange et les séquestrer. Nous avons ainsi repris le résidu provenant de l'évaporation de la phase aqueuse, qui contenait 8 équivalents d'ammonium selon l'analyse RMN (Figure 65), et ajouté 2,5 équivalents massiques de résine Amberlite™ IR-120 /H<sup>+</sup>. Après 2 heures d'agitation, filtration et évaporation, l'analyse RMN (Figure 65) montre une diminution de la quantité d'ammonium par rapport au sucre (5,5 équivalents). En répétant ce protocole une seconde fois, nous avons diminué la quantité d'ammonium à 1,8 équivalents (Figure 65). Un troisième échange a même permis de diminuer la quantité d'ammoniums à 0,13 équivalents (Figure 65) mais a révélé l'apparition de nouveaux signaux, potentiellement liés à une dégradation du produit.

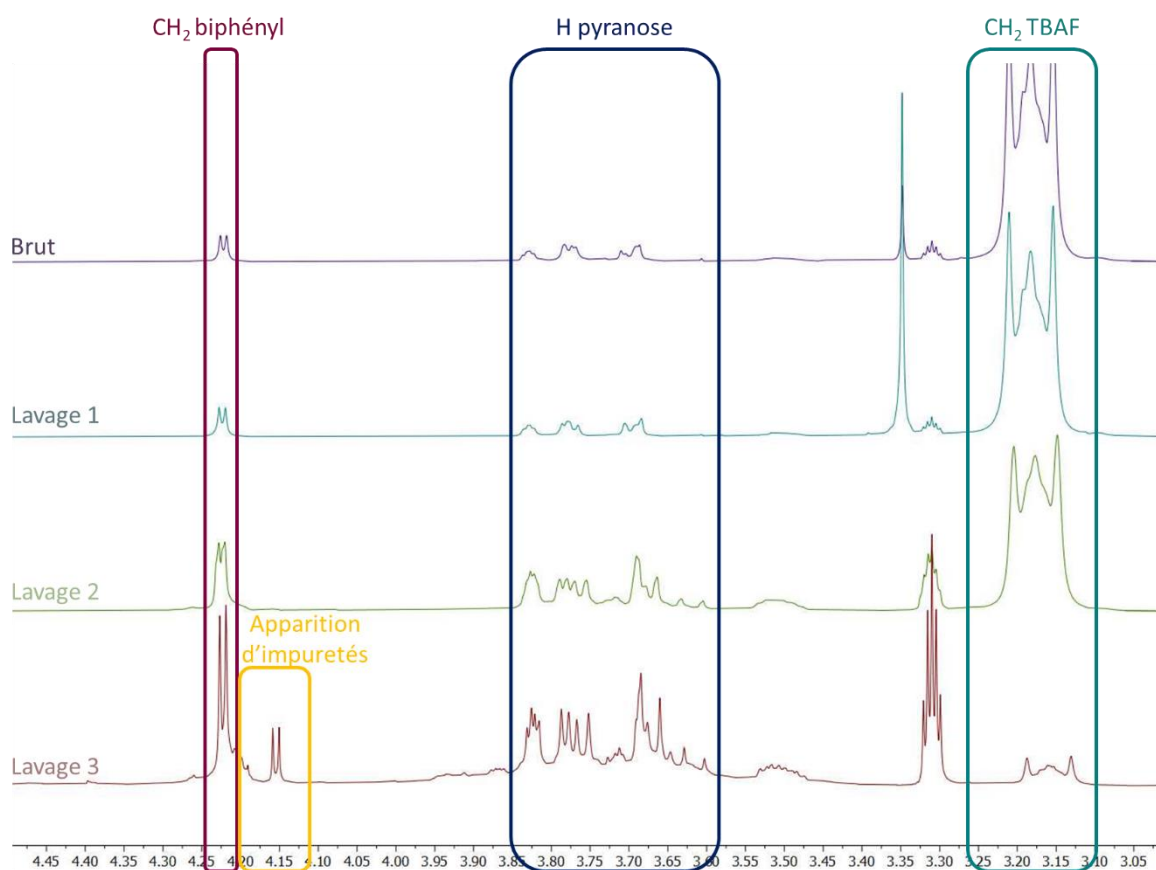


Figure 65: Séquestration du TBAF par lavage successifs à la résine Amberlite IR-120.

Convaincus que ce traitement par la résine Amberlite™ IR-120 /H<sup>+</sup> permettait de diminuer la quantité d'ammoniums contaminant le produit et de faciliter ainsi la purification par HPLC qui suit, nous avons alors envisagé d'effectuer l'échange directement dans le milieu réactionnel une fois la déprotection finie. Sur une échelle de 50 mg, un mélange de **356** et **358** a été traité par 4,5 équivalents de TBAF (104 mg) dans 0,7 mL de THF pendant deux heures. Après ajout de 2 mL d'eau distillée et 1,3 mL de THF, 500 mg de résine Amberlite™ IR-120/H<sup>+</sup> ont été ajoutés. Après 4 heures d'agitation, puis filtration, le filtrat est évaporé. Le résidu est repris avec 3 mL d'eau et 4 mL d'acétate d'éthyle. Après séparation des phases, la phase organique est extraite 5 fois avec 3 mL d'eau, et les phases aqueuses regroupées sont alors évaporées pour obtenir un brut de 22 mg. L'analyse RMN a montré que la phase aqueuse contenait bien les produits déprotégés **360** et **361**, ainsi qu'une très faible quantité d'ammoniums (0,12 équivalents), démontrant ainsi qu'un traitement avec cette résine acide permettait de séquestrer efficacement les ammoniums provenant des déprotections d'éthers de silyles.

#### c. Séparation des régioisomères par HPLC

Disposant d'un premier lot de 22 mg contenant très majoritairement les composés **360** et **361**, nous avons alors envisagé d'effectuer leur séparation par HPLC en vue de leur purification. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Laetitia Bailly et Emilie Petit du service commun d'analyse du laboratoire COBRA.

Compte tenu du caractère amphiphile de nos produits, nous nous sommes d'abord orientés vers des méthodes en phase inverse, avec une phase stationnaire hydrophobe et une phase mobile constituée d'un mélange eau/acétonitrile (gradient de 95:5 à 0:100, débit de 1 ml/min). Avec une colonne greffée C18, nous avons observé un temps de rétention unique de 15,4 min. (Annexe 1) et n'avons donc obtenu aucune séparation des deux régioisomères. Nous avons alors utilisé des colonnes avec des ligands aromatiques greffés à la silice de manière à générer des interactions  $\pi$  avec les cycles aromatiques de nos molécules. L'utilisation d'une colonne présentant des ligands pentafluorophényl a de nouveau donné un pic unique ayant un temps de rétention de 12,9 min. (Annexe 2). L'utilisation d'une colonne biphényle a permis d'observer une très légère séparation, avec des temps de rétention 12,43 min. et 12,47 min.

(Annexe 3), mais celle-ci est insuffisante pour envisager une séparation à l'échelle semi-préparative en raison du besoin d'avoir un ratio important d'acétonitrile pour permettre la séparation des deux régiosomères. Finalement, une colonne phénylhexyle avec le système d'éluants eau/acétonitrile a permis d'obtenir deux pics distincts avec des temps de rétention de 5,55 min. et 5,58 min. (Annexe 4). Le remplacement de l'acétonitrile par le méthanol, dans les mêmes conditions de gradient, a même permis d'obtenir une séparation plus nette des deux composés, avec des temps de rétention de 6,71 min. et 6,81 min. (Figure 66). Même si cette séparation est toujours insuffisante pour envisager d'isoler chacun de ces produits, cette méthode analytique permet de quantifier les deux régiosomères **360** et **361** qui se sont donc formés dans des proportions identiques.

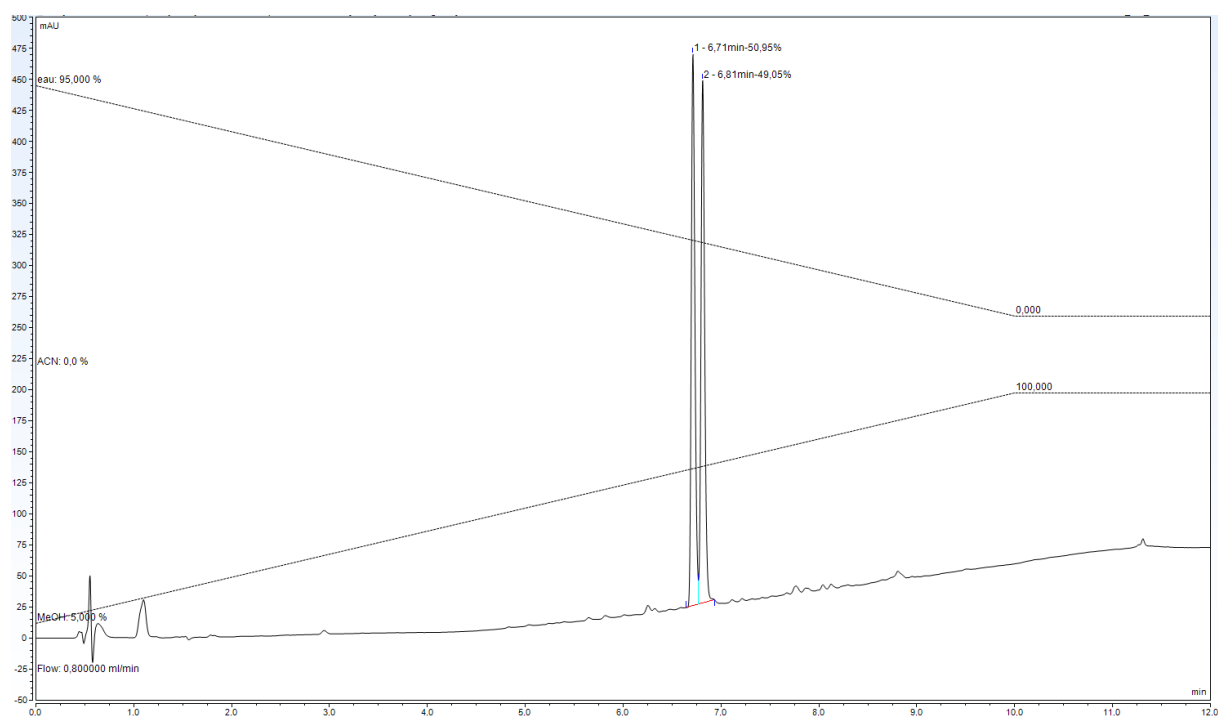


Figure 66: Séparation des deux régiosomères par une colonne phénylhexyle.

Confrontés à ces échecs avec une colonne hydrophobe, nous avons alors envisagé d'utiliser une colonne chirale pour séparer nos deux régiosomères. L'utilisation d'une colonne chirale IA avec un éluant *n*-heptane/isopropanol 6:4 a ainsi donné deux pics distincts ayant des temps de rétention de 3,20 min. et de 7,22 min. (Figure 67).

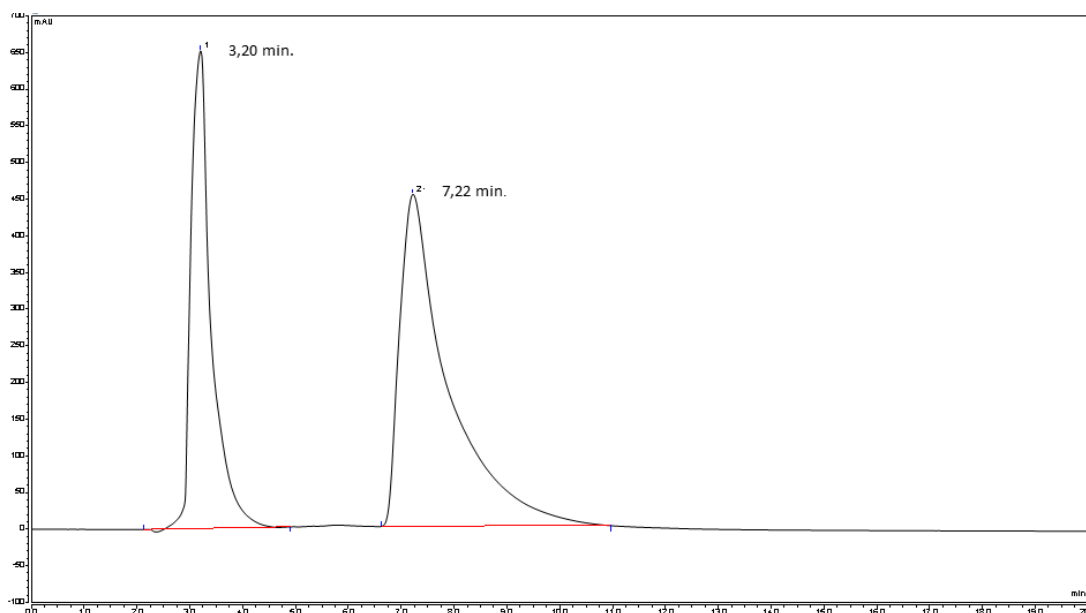


Figure 67: Séparation des deux régioisomères par une colonne chirale IA.

Forts de ce résultat, et disposant d'une colonne IA semi-préparative, nous avons tenté d'effectuer une séparation sur 10 mg de notre résidu. L'analyse des 8 fractions collectés grâce à la méthode développée précédemment a malheureusement montré une seule fraction contenant le premier régioisomère, le second produit n'ayant pu être retrouvé. Après évaporation, les quantités récupérées sont insignifiantes et n'ont pas permis de caractérisation. A ce stade, nous supposons qu'un problème de solubilité de nos composés est à l'origine de ce résultat. Nous envisageons donc de conserver cette séparation avec une colonne chirale, mais en utilisant cette fois ci un mélange de solvants dichlorométhane/méthanol qui devrait permettre une solubilité suffisante de nos composés.

Disposant par ailleurs du diyne **354** dans lequel le *O*-propargyle anomère est substitué par un groupement TMS, nous avons alors envisagé d'effectuer la réaction de cyclotrimérisation sur ce composé.

### 3. Cyclotrimérisation du diyne **354** comportant un TMS et désilylation

#### A. Obtention du spirocétal [6,6] par cyclotrimérisation

Dans un premier temps, nous avons repris les conditions identifiées précédemment pour effectuer la cyclotrimérisation avec le diyne **354** ne comportant pas de TMS. Une solution de

diyne **354** dans le 1,2-DCE a donc été portée à reflux en présence de 5,0 équivalents de phénylpropyne **355** et de 10 mol. % de catalyseur de Wilkinson pendant 2 heures. N'ayant observé aucune conversion, 15 mol. % supplémentaires de catalyseur ont été ajoutés et le milieu réactionnel a été porté à reflux pour 24 h. Même si une conversion totale a pu être observée, l'analyse RMN du brut réactionnel a cependant révélé un mélange complexe de produits qui se sont avérés impossibles à séparer.

Devant cet échec, le catalyseur de Wilkinson a été remplacé par le Cp\**RuCl(cod)* qui a déjà été utilisé avec des alcynes silylés.<sup>235,236</sup> Dans les conditions utilisées précédemment, une conversion complète a pu être observée en 3 heures. L'analyse RMN montre par ailleurs l'obtention du seul régioisomère **357** que l'on a pu identifier grâce à l'analyse du produit par NOE-DIFF. Celle-ci a alors révélé un couplage du CH<sub>2</sub> qui relie les deux phényles avec les deux protons en ortho de l'aryle distal, mais surtout avec chacun des deux protons du cycle aromatique fusionné au spirocétal (Figure 68, en vert). D'autre part, H<sub>10</sub> couple avec les protons du groupement triméthylsilyle (Figure 68, en bleu), tandis que H<sub>9</sub> couple avec le CH<sub>2</sub> C-anomérique (Figure 68, en violet).

---

<sup>235</sup> Goh, S. S.; Baars, H.; Gockel, B.; Anderson, E. A. *Org. Lett.* **2012**, *14* (24), 6278–6281.

<sup>236</sup> Kaiser, R. P.; Nečas, D.; Cadart, T.; Gyepes, R.; Císařová, I.; Mosinger, J.; Pospíšil, L.; Kotora, M. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (48), 17169–17174.

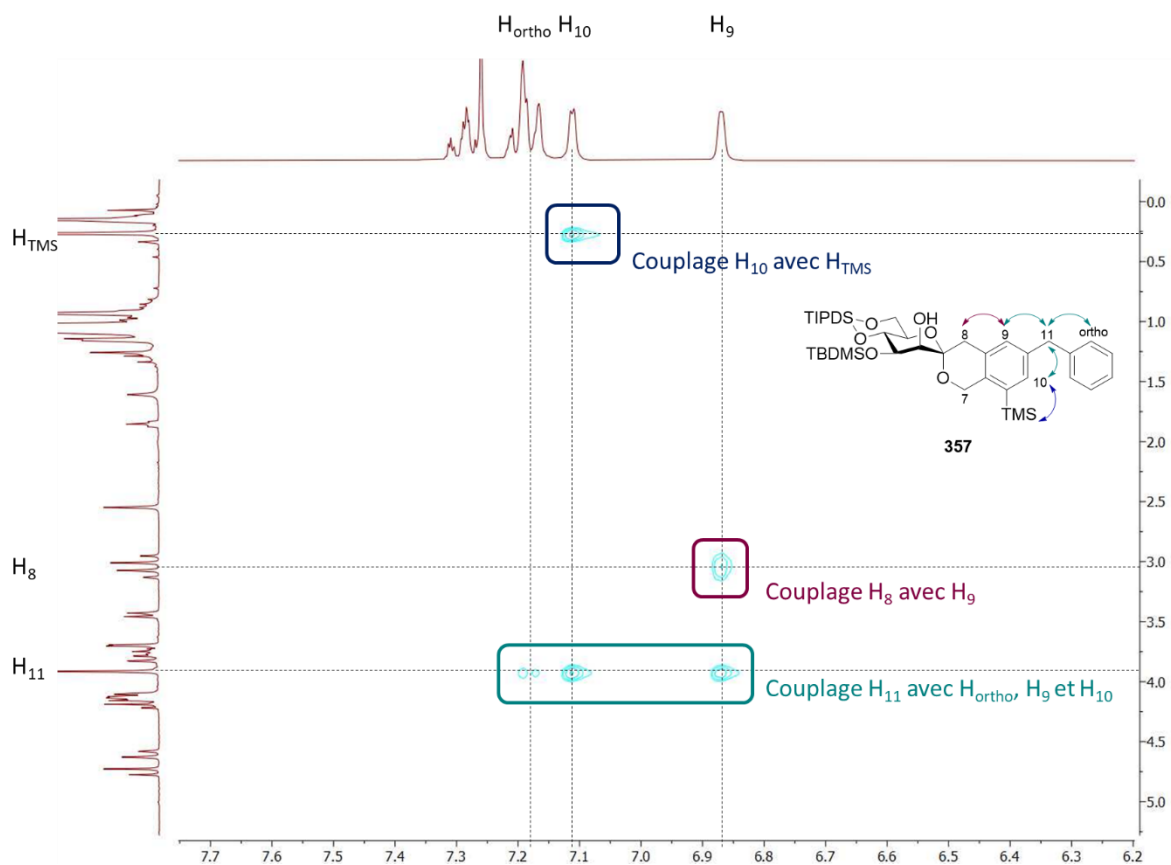


Figure 68: Analyse NOE-DIFF du produit **357**.

Ces différents couplages montrent donc bien l'obtention du produit **357**, qui a pu être isolé avec un rendement de 80% (Schéma 109).

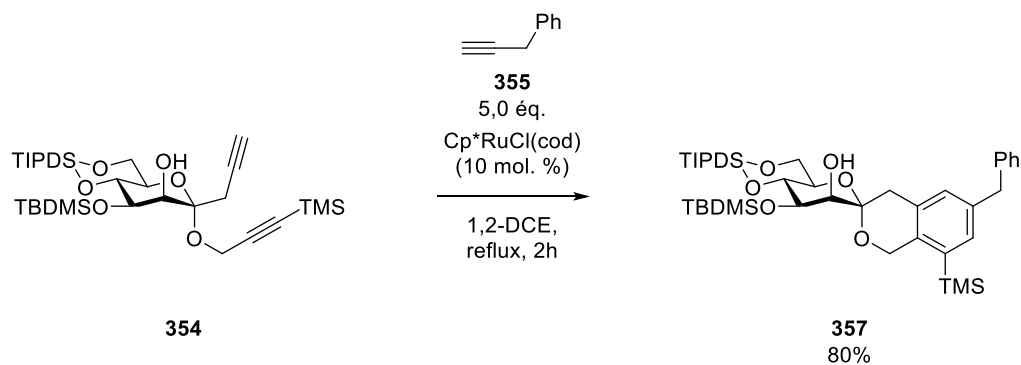
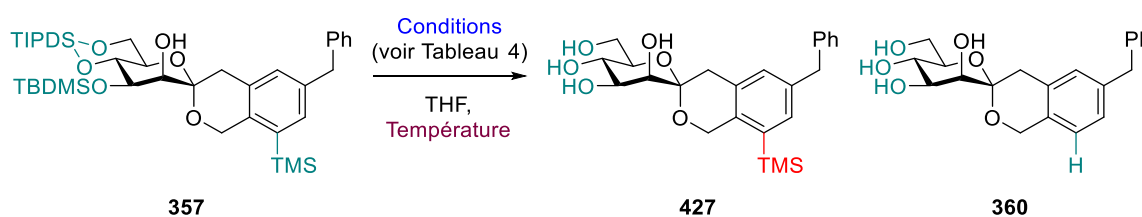


Schéma 109: Cyclotrimérisation du diyne protégé **354**.

## B. Déprotection du produit de cyclotrimérisation

Disposant du produit de cyclotrimérisation **357**, nous avons alors réalisé une désilylation afin de déprotéger les alcools du sucre et enlever le groupement TMS substituant l'aryle proximal.

Dans un premier essai, nous avons traité le produit **357** avec 6,0 équivalents de TBAF dans le THF. Constatant par CCM que la réaction n'évoluait plus et que le produit désiré **360** n'était pas formé, 6 équivalents supplémentaires de TBAF ont alors été ajoutés. Après avoir reproduit le traitement mis au point précédemment, nous avons obtenu une phase aqueuse ne contenant que quelques traces de produits, et une phase organique contenant les sous-produits silylés et le composé **427** dans lequel les éthers de silyle ont bien été déprotégés, mais dont l'aryle proximal porte toujours le TMS (Tableau 14, entrée 1).



Entrée	Conditions (éq)	Température	Ratio 427/360
1	TBAF (6,0)	20°C	100:0
2	TBAF (6,0)	50°C	100:0
3	KF/éther 18-C-6	20°C	100:0
4	KF/éther 18-C-6	50°C	100:0

Tableau 14: Déprotection du spirocétal **357**.

Ne disposant que de faibles quantités de produit à déprotéger, nous avons décidé de réutiliser le brut réactionnel issu de ce premier essai pour identifier des conditions permettant d'effectuer la désilylation de l'aryle. L'utilisation de 6 équivalents de TBAF dans le THF à 50°C n'a pas permis d'obtenir le produit désiré (Tableau 14, entrée 2). L'utilisation de fluorure de potassium en présence d'éther 18-couronne-6, très largement documentée dans la littérature pour effectuer cette transformation, à température ambiante (Tableau 14, entrée 3) ou à 50°C (Tableau 14, entrée 4) n'a pas non plus permis de désilyler l'aromatique proximal.

Craignant que le fait de travailler sur un même lot pour effectuer tous ces essais ait pu avoir des conséquences sur la réactivité (solvation des fluorures par de l'eau résiduelle), nous souhaitons désormais utiliser le mélange KF/éther 18-couronne-6 sur un nouveau lot purifié du produit de cyclotrimérisation **357**.

### III. Conclusion

L'objectif de ce dernier chapitre était de préparer les premiers spirocétals [6,6] dérivés de sucres et fusionnés à un groupement aromatique par une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2]. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps réalisé la transformation de la lactone **310** et **352** en *C,O*-bispropargyles glycosides **353** et **354**, précurseurs de la réaction de cyclotrimérisation.

Après réduction partielle de la lactone par le DIBAL-H, les conditions décrites par Ohira et Bestmann pour réaliser l'homologation du  $\gamma$ -hydroxyaldéhyde **428**, forme ouverte du lactol **404**, n'ont permis d'obtenir qu'un faible rendement de 16% en diyne **353** (Schéma 110, Voie du haut). Nous nous sommes alors tournés vers l'approche décrite par Colvin, qui utilise l'anion lithié du TMS diazométhane qui présente une nucléophilie accrue. Cette méthode nous a permis d'obtenir **353** avec un rendement de 39% dans le cas où le *O*-propargyle anomère ne porte pas de substituant TMS (Schéma 110, Voie du bas). Dans le cas de la lactone **352**, le diyne **354** a quant à lui pu être obtenu avec un rendement de 52% sur 3 étapes (Schéma 110, Voie du bas). Lors de cette transformation, nous avons observé la formation de l'éther d'énol **407** par réaction de l'alkylidène intermédiaire avec l'alcool en position 2.



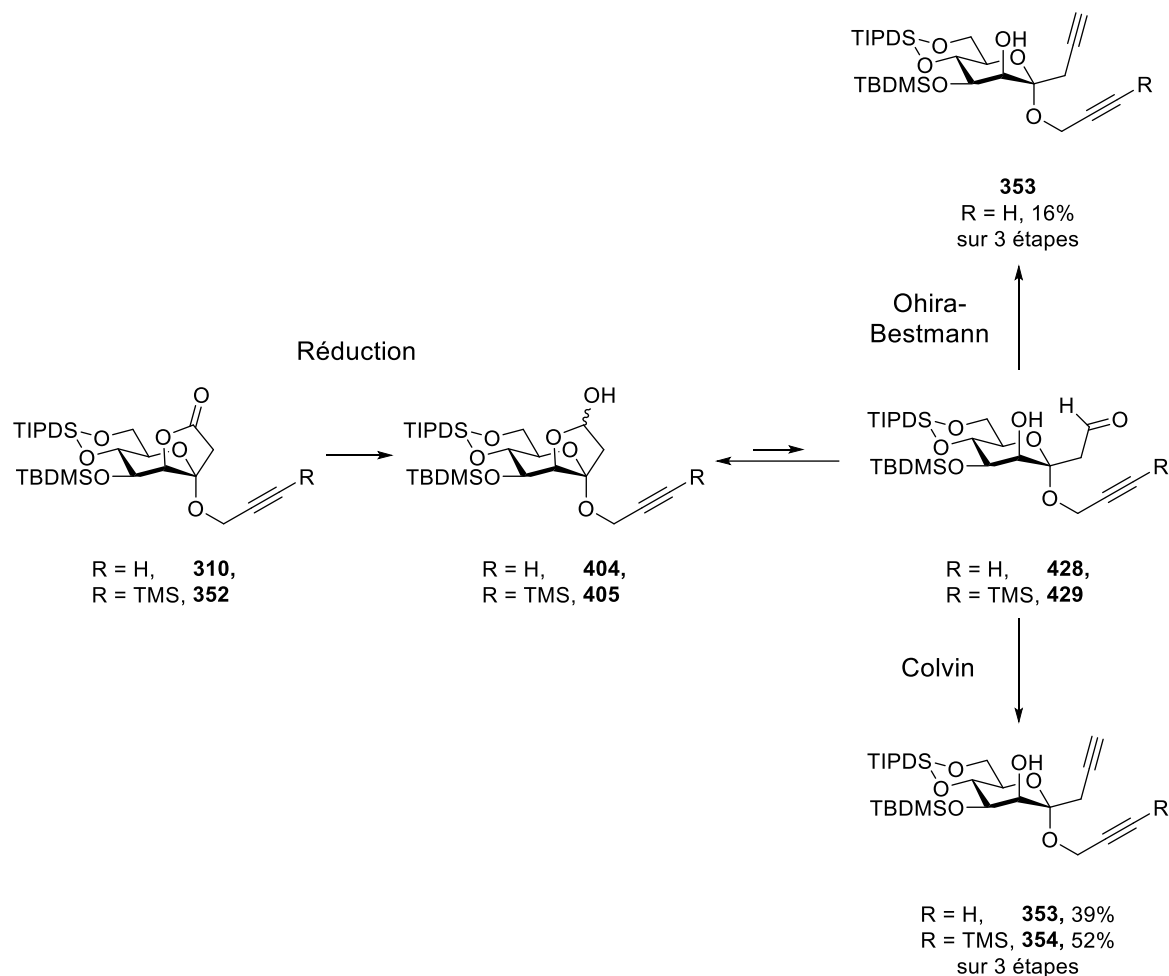


Schéma 110: Ouverture de la lactone.

Disposant des diynes **353** et **354**, ceux-ci ont été engagés avec le 3-phénylpropyne dans une réaction de cyclotrimérisation. Dans le cas du diyne **353** ne portant pas de groupement TMS, nous avons pu obtenir 63% d'un mélange inséparable des deux régioisomères **356** et **358** en utilisant le catalyseur de Wilkinson à reflux du 1,2-dichloroéthane et en diluant le milieu réactionnel afin d'éviter les réactions de dimérisation et de trimérisation du substrat. La déprotection a pu ensuite être réalisée par le TBAF solide pour donner les deux composés **360** et **361**. Un traitement par la résine acide Amberlite™ IR-120 a permis de réduire drastiquement la quantité d'ammoniums contaminant ces produits. Cette première purification a permis de définir des conditions de séparations des régioisomères **360** et **361** par HPLC mais celle-ci n'a pu être réalisée à l'échelle semi préparative, vraisemblablement pour des raisons de solubilité (Schéma 111).

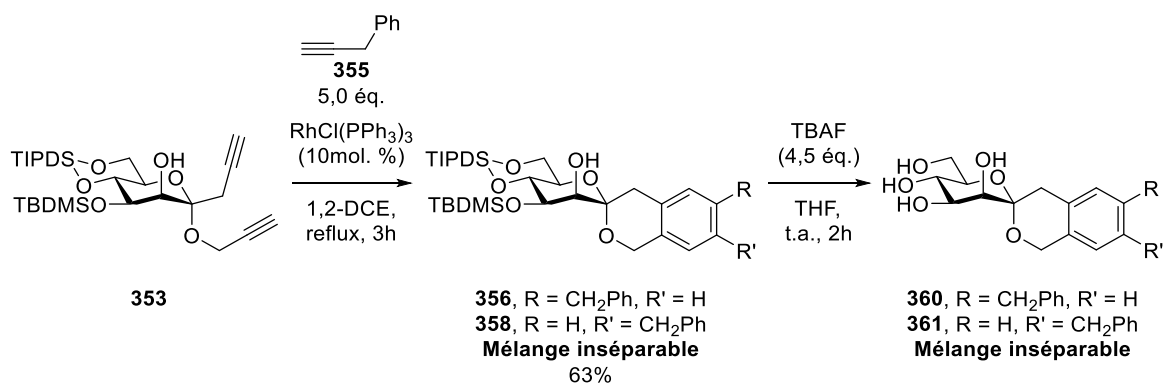


Schéma 111: Cyclotrimérisation et déprotection du diyne non protégé **353**.

Par ailleurs, le diyne **354** possédant un groupement TMS sur la chaîne *O*-propargylique a également été engagé dans une cyclotrimérisation avec le phénylpropyne. Celle-ci a nécessité le remplacement du catalyseur de Wilkinson par le Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) et a conduit uniquement au produit **357**. Sa déprotection au TBAF n'a permis de libérer que les fonctions alcools, tandis que le substituant TMS de l'aryle proximal n'a pu être retiré (Schéma 112). Les tentatives ultérieures de désilylation de l'aryle par le fluorure de potassium en présence d'éther couronne n'ayant pas été effectuées dans des conditions satisfaisantes, nous envisageons de tester ces conditions sur un nouveau lot de **357** dans lequel l'ensemble des silyles sera à enlever.

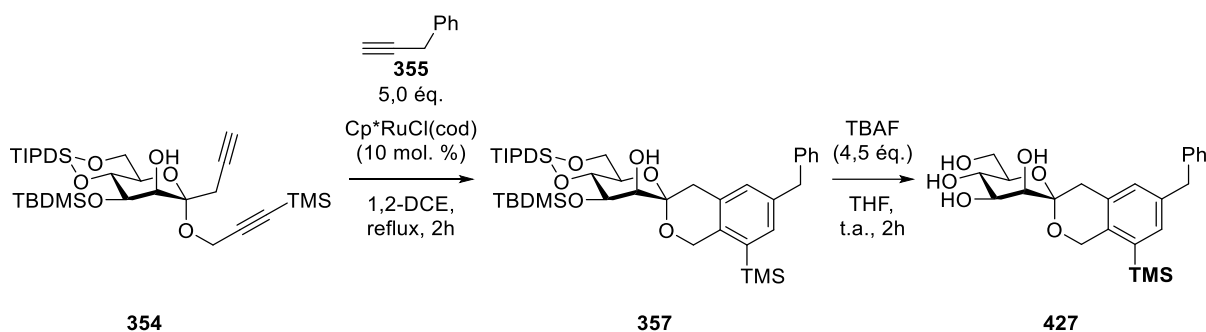


Schéma 112: Cyclotrimérisation et déprotection du diyne protégé **354**.



## Conclusion générale et perspectives

Ces travaux de thèse ont concerné le développement d'une voie de synthèse permettant l'obtention de spirocétals [6,6] dérivés de sucres fusionnés à un aromatique. Cette approche repose sur un *C,O*-bispropargyle glycoside qui servira de précurseur à une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] permettant de construire lors d'une étape tardive de la synthèse les deux motifs. L'obtention de cet intermédiaire clé implique une réaction de quaternarisation de la position anomère d'un propargyl mannoside par insertion 1,5 C-H d'un carbène ancré temporairement sur la position 2 (Schéma 113).

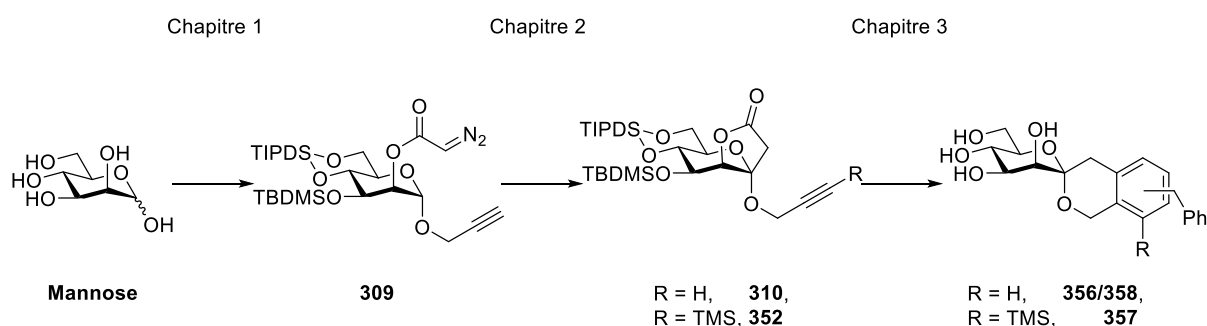


Schéma 113 : Objectifs de ces travaux de thèse.

Dans un premier chapitre, nous nous sommes intéressés à la préparation du composé **309** ayant ses positions 3, 4 et 6 protégées sous forme d'éthers de silyle et sa position 2 libre en vue de l'introduction d'un diazoacétate précurseur de métal-carbène. Notre première stratégie a impliqué le 1,2-orthoester de propargyle **239** afin d'installer cette orthogonalité entre la position 2 et les autres positions. L'utilisation des conditions décrites dans la littérature pour la synthèse de **239** a conduit à un faible rendement causé d'une part par une conversion incomplète du bromomannoside **238**, et d'autre part par la formation du chloromannoside **242** comme sous-produit (Schéma 114). Ayant montré que cette réaction secondaire provenait de la décomposition du dichlorométhane, nous avons mis au point de nouvelles conditions réactionnelles impliquant un excès d'alcool propargylique dans l'acétonitrile et obtenu ainsi **239** avec un rendement de 74%. L'extension de ces conditions aux séries *gluco-* et *galacto-* en collaboration avec Alexandre Touron a conduit à une publication sur cette étude. Cependant, les difficultés de montée en échelle pour la synthèse

de l'orthoester et d'échange des benzoates en position 3, 4 et 6 par des éthers de silyles nous ont conduit à envisager une autre voie pour la préparation de **309**.

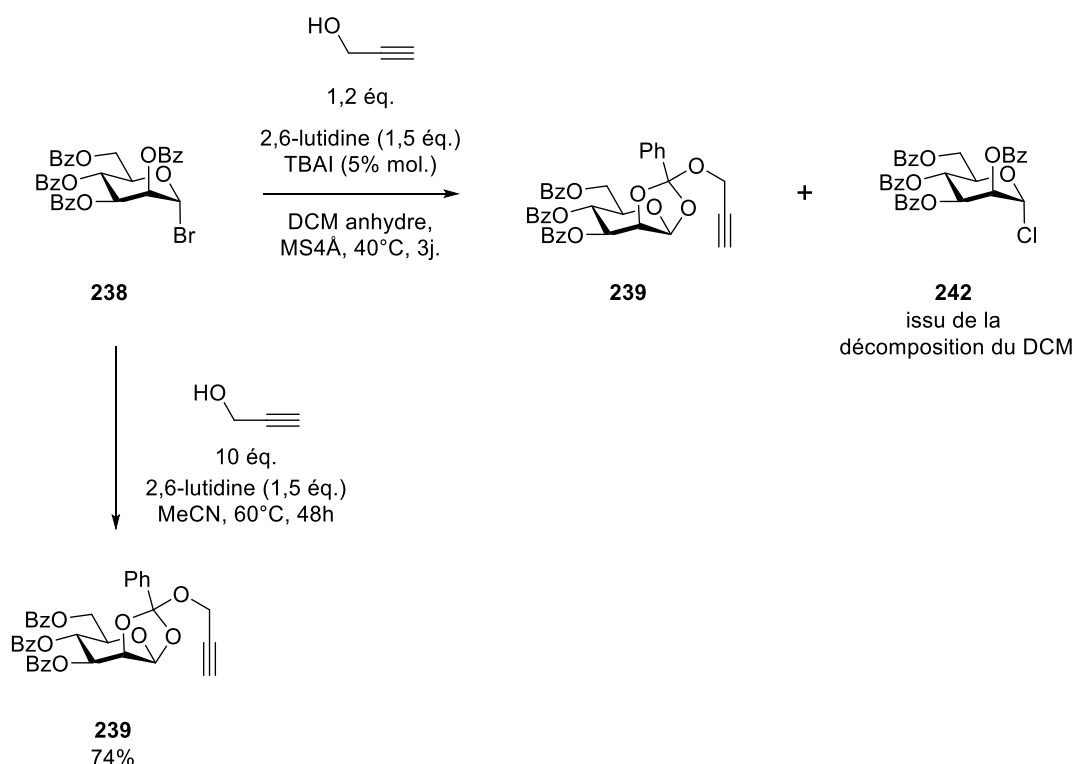


Schéma 114: Synthèse d'un orthoester selon les conditions de la littérature et selon de nouvelles conditions.

Afin de préparer le composé **309**, nous avons alors développé une approche de protection séquentielle du propargylmannoside **264**, obtenu par glycosylation du mannose peracétylé **281** suivie d'une déprotection des alcools. Après un séchage prolongé et rigoureux de **285**, les positions 4 et 6 ont été protégées par un groupement disiloxane pour donner le produit **283**. Un contrôle précis de la température a permis d'optimiser la protection de la position 3 par un éther de TBDMS en limitant la réaction avec l'alcool en position 2. Le propargylmannoside **284** ayant ses positions 3, 4 et 6 protégées sous forme d'éthers de silyle et la position 2 libre a ainsi été obtenu avec un rendement de 31% sur 5 étapes sur une échelle de 11 g (Schéma 115).

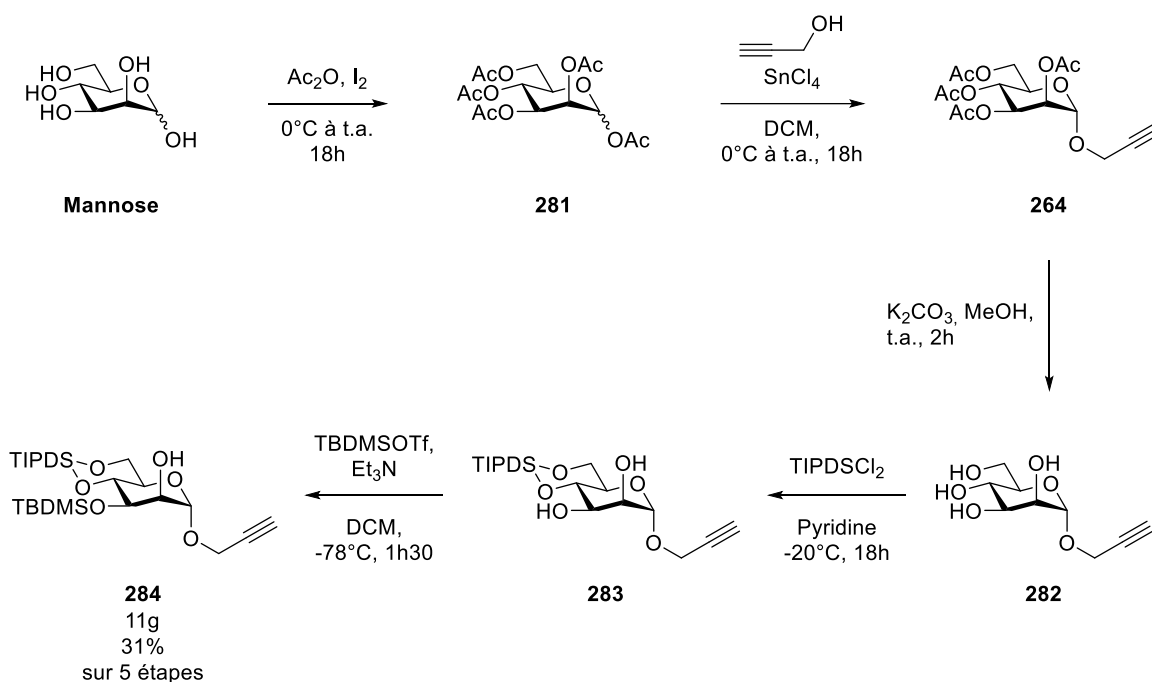


Schéma 115: Synthèse du *O*-propargylmannoside **284**.

Dans un second chapitre, nous nous sommes intéressés à la quaternarisation de la position anomère de **284**. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps dû installer un diazoacétate précurseur de métallo-carbène en position 2 afin de diriger la réaction d'insertion vers la position anomère. Nous avons d'abord envisagé l'approche de Fukuyama qui avait été utilisée par notre équipe lors de nos travaux précédents. Celle-ci s'est malheureusement avérée inefficace, avec une bromoacétylation complexe à mener à son terme, et surtout un transfert diazoïque en présence de ditosylhydrazine et de DBU qui n'a donné que des traces du diazoacétate **309** escompté (Schéma 116).

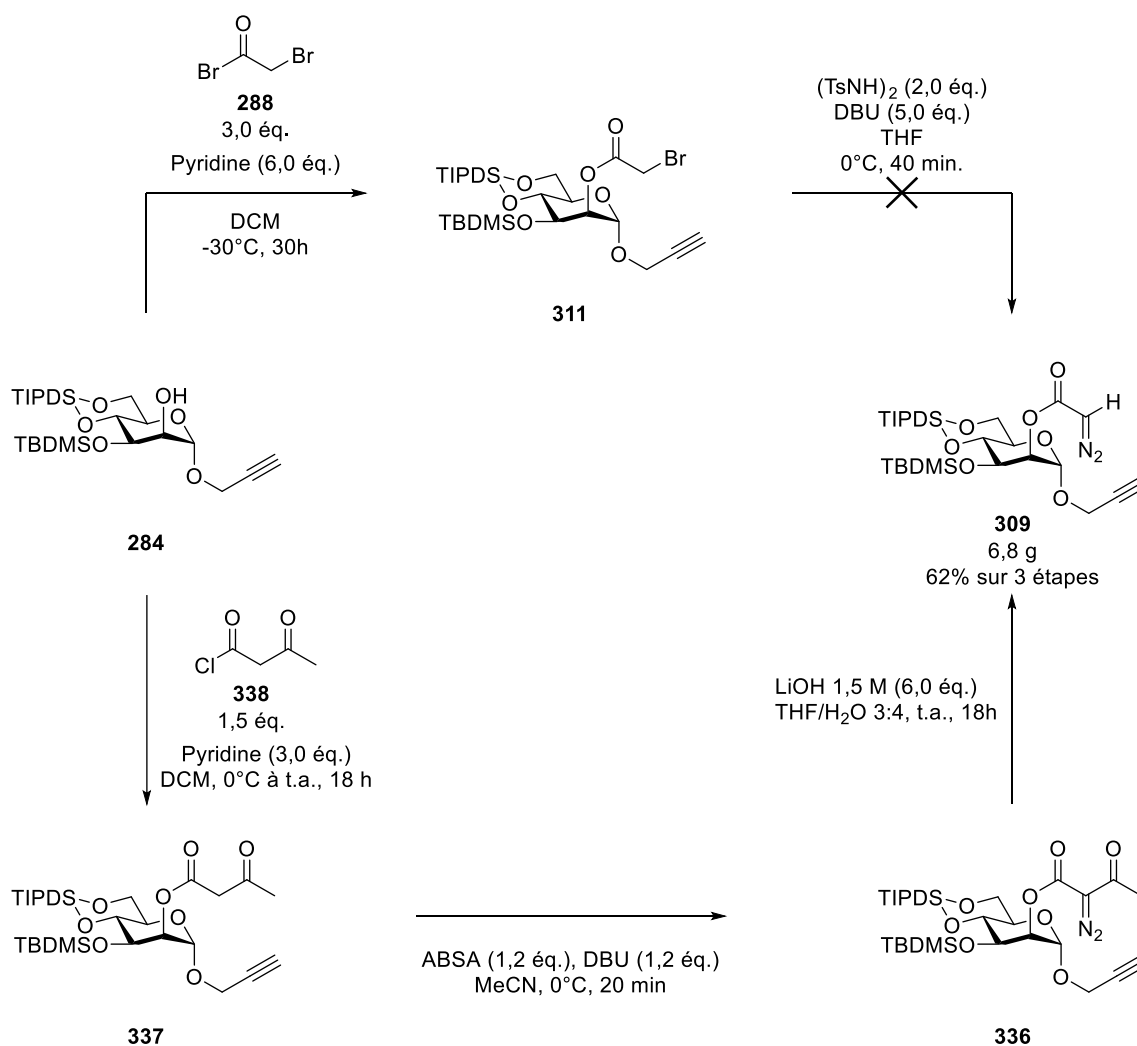


Schéma 116: Synthèse du diazoacétate **309**.

Nous nous sommes alors tournés vers l'approche de Regitz qui implique un transfert diazoïque sur un  $\beta$ -cétoester suivi d'une décarbonylation. Le propargylmannoside **284** a ainsi été traité par le chlorure d'acyle **338** pour donner l'acétoacétate **337**. Après un transfert diazoïque avec l'ABSA, une décarbonylation du diazo cétoester **336** par LiOH a permis d'obtenir le diazoacétate ciblé **309** avec un rendement de 62% sur trois étapes (Schéma 116).

Le diazoacétate **309** a ensuite été décomposé par différents complexes de Rh(II) afin de promouvoir la quaternarisation de la position anomère par insertion 1,5 C-H. Parmi les complexes testés, le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , qui constitue le catalyseur de référence, a donné la lactone **310** à hauteur de 65% dans le brut réactionnel. Le  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  a permis d'améliorer la sélectivité et de porter la proportion de **310** à 78% (Schéma 117).

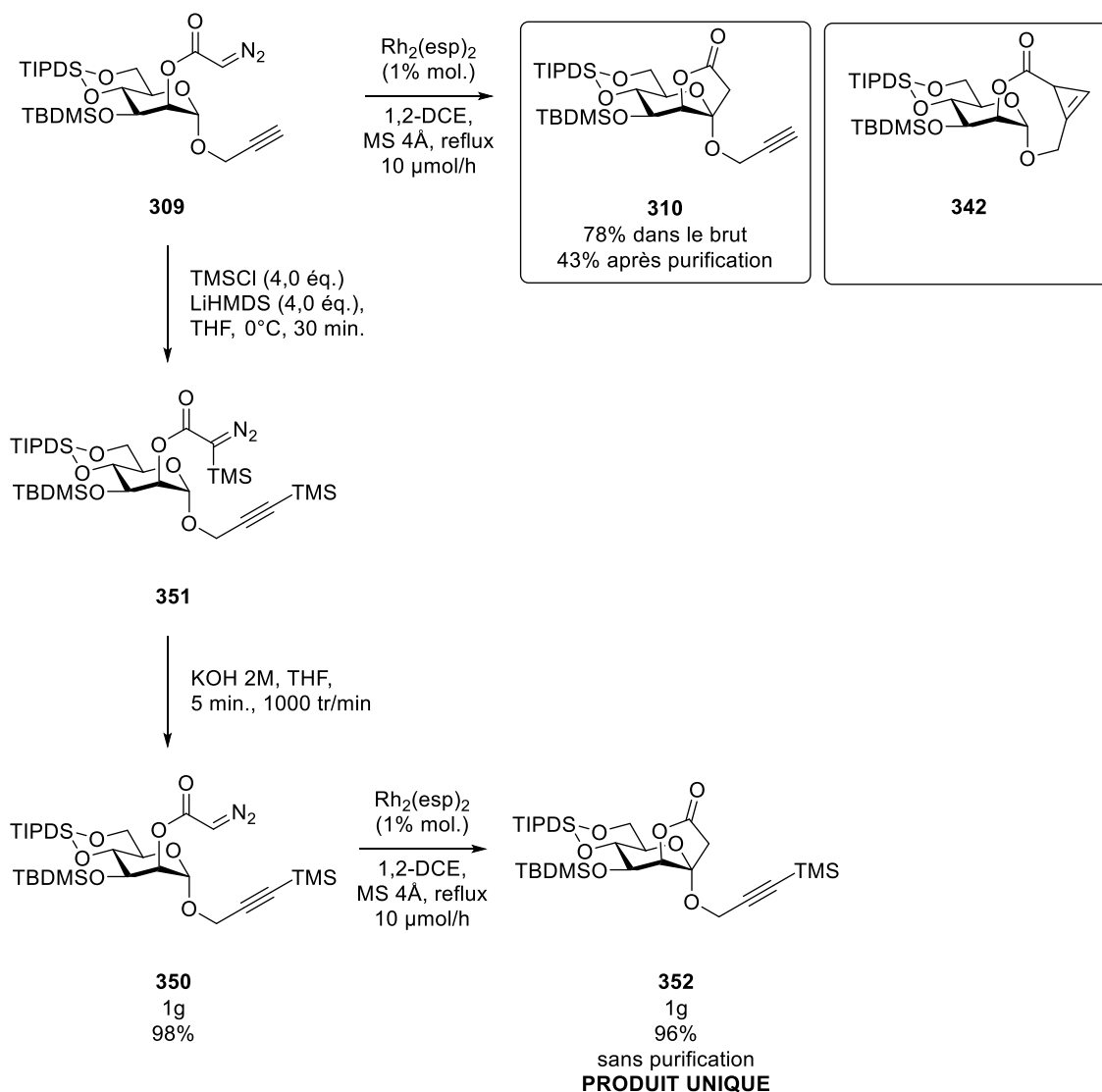


Schéma 117: Protection de l'alcyne et quaternarisation de la position anomère.

Parmi les sous-produits, nous avons pu identifier le cyclopropène **342** qui résulte d'une réaction du métallo-carbène avec l'alcyne de l'aglycone. Afin d'améliorer la sélectivité et de faciliter ainsi la purification de la lactone, nous avons alors installé un groupement TMS sur l'alcyne afin d'introduire une protection stérique de la triple liaison. L'obtention du diazoacetate **350** ayant son substituant *O*-propargylique silylé, a été réalisée en collaboration avec le Dr. Jana Hammoud. Elle fait intervenir une séquence monotope qui implique tout d'abord la formation d'un intermédiaire doublement silylé **351**, suivi d'un rapide traitement par la potasse qui permet d'enlever sélectivement le TMS substituant le diazoester. Le diazo sucre **350**, obtenu avec un rendement de 98% à l'échelle du gramme après purification sur



colonne de silice, a ensuite été décomposé par le  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  pour donner la lactone **352** à hauteur de 96% dans le brut réactionnel (Schéma 117).

Enfin, dans un dernier chapitre, nous nous sommes intéressés à la réaction de cyclotrimérisation qui permet de construire le spirocétal [6,6] fusionné à un aromatique. Dans un premier temps, la réduction partielle de la lactone **310** a donné le lactol **404** qui a été converti en *C,O*-bispropargyle mannosides **353** selon l'approche développée par Colvin avec un rendement de 39% sur 3 étapes. Ce diyne a ensuite été engagé dans une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] avec le phénylpropyne **355** catalysée par le complexe de Wilkinson à reflux du 1,2-dichloroéthane pour donner un mélange inséparable des régioisomères **356** et **358** avec 63% de rendement. La déprotection des alcools par le TBAF, suivi d'un traitement par une résine acide a permis de séquestrer la majeure partie des ammoniums et d'obtenir ainsi un brut réactionnel plus facile à purifier par HPLC préparative. Après avoir testé de nombreuses méthodes chromatographiques, une séparation des deux régioisomères déprotégés **360** et **361** a pu être réalisée sur une colonne chirale. Malheureusement une tentative de purification par HPLC semi-préparative c'est avéré infructueuse, probablement à cause de la faible solubilité de nos composés dans le solvant d'élution (Schéma 118).

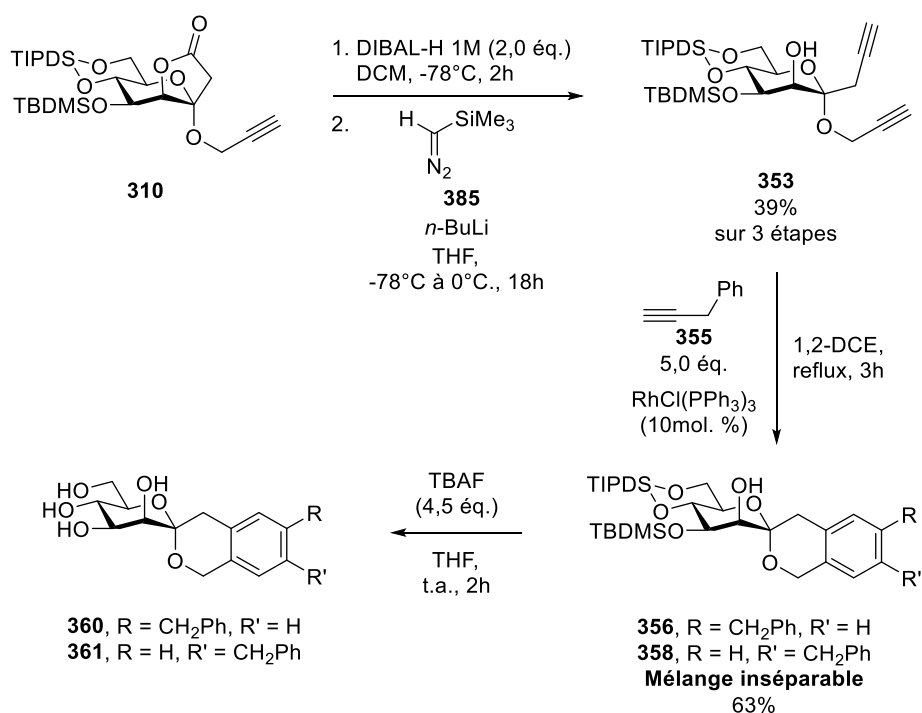


Schéma 118: Synthèse d'un mélange de spirocétals [6,6] depuis un diyne non protégé.

La lactone **352** dont la chaîne *O*-propargylique est substituée à son extrémité par un TMS a également été engagé dans la séquence de réduction et d'homologation dans les conditions de Colvin pour obtenir le diyne **354** avec un rendement de 52% sur 3 étapes. La réaction de cyclotrimérisation avec le phénylpropyne **355**, qui a nécessité de remplacer le catalyseur de Wilkinson par un complexe de ruthénium, a donné le produit unique **357** avec un rendement isolé de 80%. La désilylation de ce composé par le TBAF n'a conduit, à l'heure actuelle, qu'à la déprotection des alcools à l'heure pour donner le produit **427** ayant son aryle proximal toujours substitué par un TMS (Schéma 119).

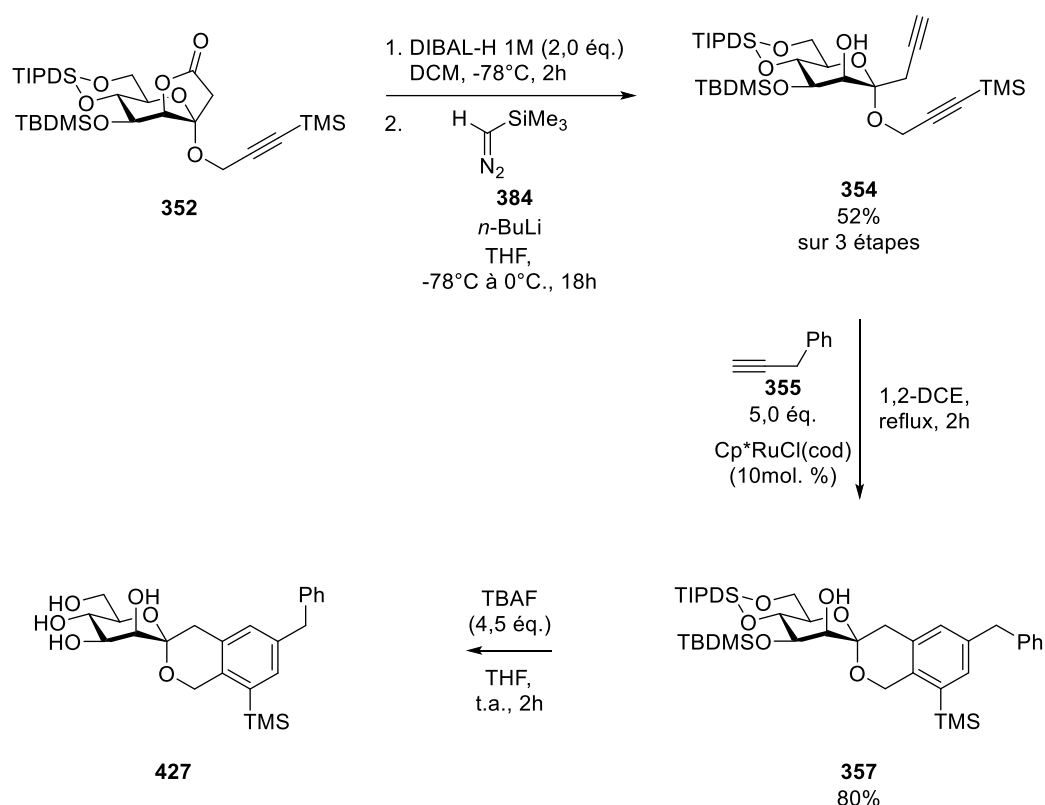


Schéma 119: Synthèse régiosélective d'un spirocétal [6,6] par réaction de cyclotrimérisation [2+2+2].

A court terme, la priorité du projet est de poursuivre les efforts sur la séparation / purification des produits finaux par HPLC et d'identifier des conditions permettant d'effectuer la désilylation de l'aryle proximal lorsque le diyne silylé **357** est engagé dans une réaction de cyclotrimérisation. Par la suite, nous souhaitons générer une bibliothèque de spirocétals [6,6] diversifiés au niveau du fragment aromatique en utilisant d'autres alcynes lors de la réaction de cyclotrimérisation (Schéma 120).

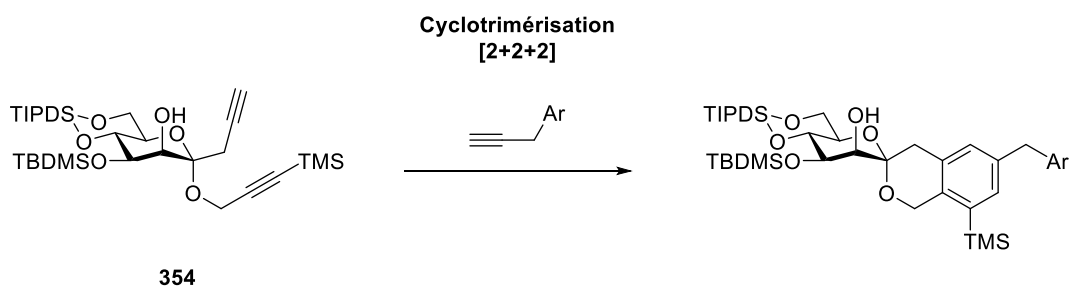


Schéma 120: Synthèse d'une bibliothèque de spirocétals [6,6] par réaction de cyclotrimérisation.

Par la suite, une séquence d'oxydation / réduction de la position 2, développée précédemment par notre équipe sur les méthyles glycosides portant une chaîne carbonée de type alcène, sera utilisée afin d'inverser la configuration de la position 2 pour passer en série *gluco* qui semble plus favorable à l'inhibition du SGLT-2 (Schéma 121).<sup>105</sup>

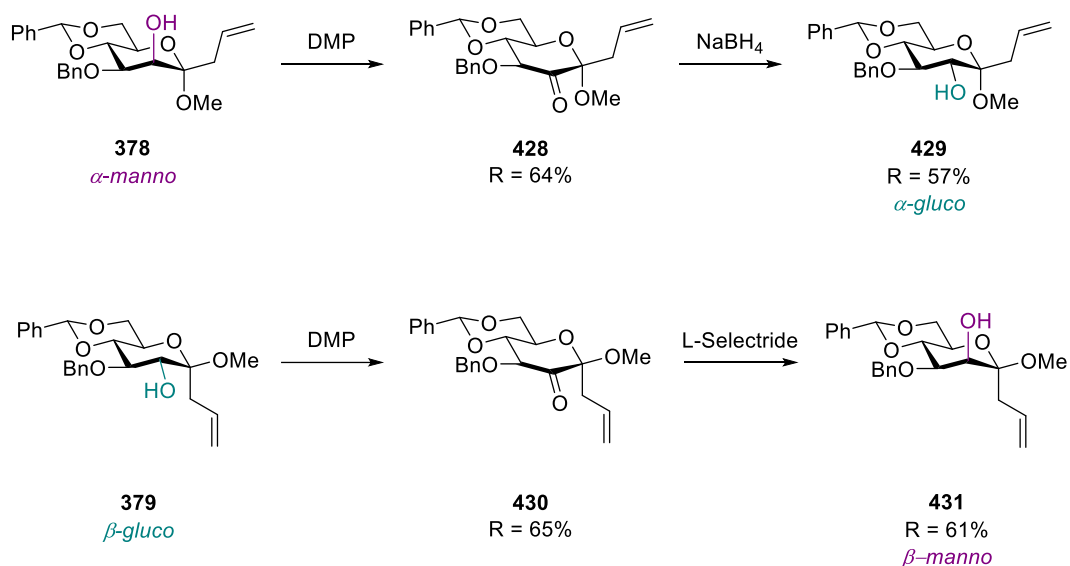


Schéma 121: Séquence d'oxydation / réduction développée au sein de notre équipe.<sup>105</sup>

Enfin, nous envisageons de transposer la séquence réactionnelle mise au point au cours de ces travaux de thèse au  $\beta$ -propargyle glucoside **195** afin d'en effectuer la quaternarisation et de pouvoir ainsi envisager la préparation de spiroacétals [6,6] **197** fusionnés à un aromatique de configuration  $\beta$ -*gluco* (Schéma 122).

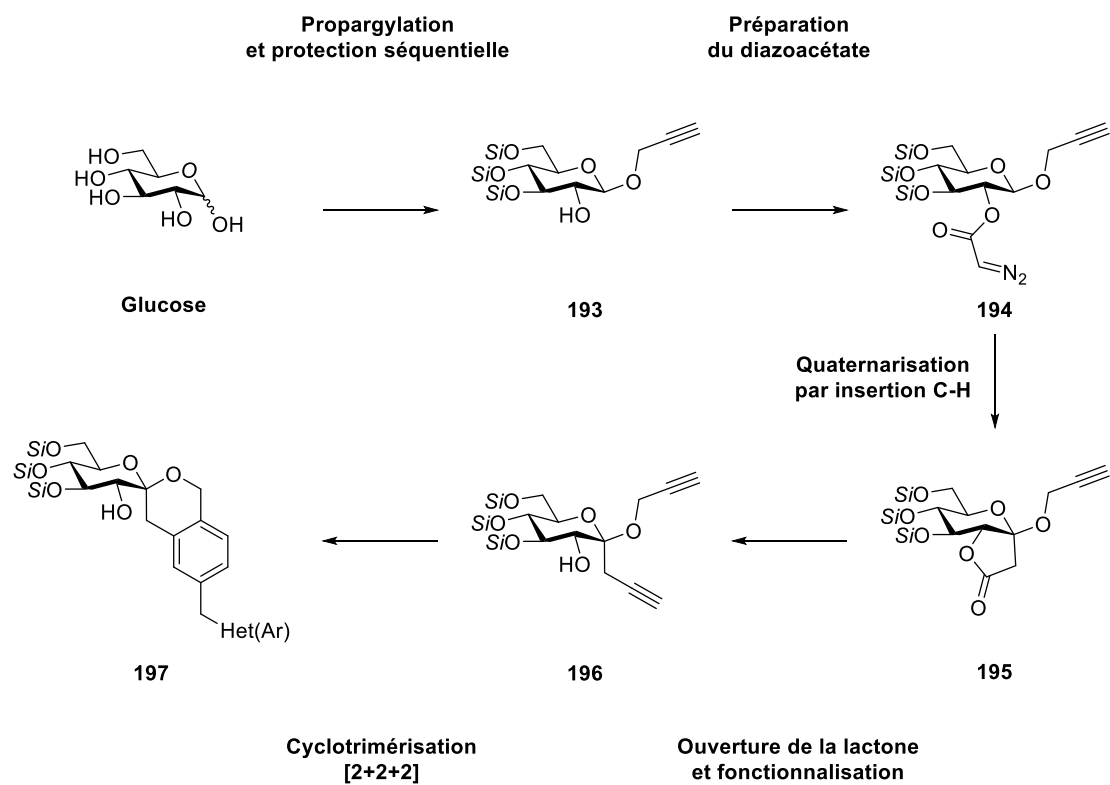


Schéma 122: Voie de synthèse orientée vers la diversité de spirocétal [6,6] de série  $\beta$ -gluco.

Enfin, les molécules synthétisées seront évaluées pour leur inhibition de la protéine SGLT-2 selon une procédure mise au point par le professeur Dore qui repose sur un test cellulaire. Cette méthode s'affranchit de l'utilisation de glucose radioactif et mesure la pénétration du 2-deoxyglucose dans des cellules exprimant SGLT-1 et SGLT-2.<sup>237</sup>

<sup>237</sup> Jesus, A. R.; Vila-Viçosa, D.; Machuqueiro, M.; Marques, A. P.; Dore, T. M.; Rauter, A. P. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (2), 568–579.

## Experimental Procedure

### General Method

All reactions were performed under an inert atmosphere and were monitored by thin layer chromatography (TLC) with silica gel 60 F254 precoated aluminium plates (0.25 mm). Visualization was made under UV light (254nm) and with phosphomolybdic acid oxidation. Flash chromatography was performed on silica gel (particle size 40-63  $\mu\text{m}$ ).

Solvents were purchased anhydrous (dichloroethane, methanol, acetonitrile) or purified and dried on a solvent dispensing system MBRAUN MB-SPS-800 (dichloromethane, tetrahydrofuran, toluene, acetonitrile). Reagents were used as received from various commercial sources (Aldrich, Fisher, Fluorochem, StremChemicals, Alfa Aesar, Carbosynth), unless indicated otherwise. Solvents used for purification were either from technical grade quality (cyclohexane), or freshly distilled (ethyl acetate). Dropwise addition of LiHMDS and diazoester were performed using a kdScientific syringe driver model KD-100-CE.

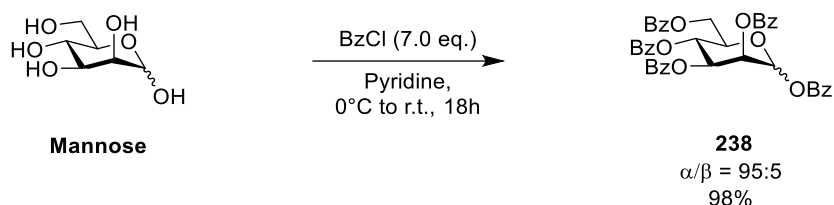
$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR were recorded at room temperature on a Bruker Advance spectrometer, operating respectively at 300 MHz for  $^1\text{H}$  and 75 MHz for  $^{13}\text{C}$ . Chemical shifts ( $\delta$ ) are given as ppm referenced to the residual solvent peak ( $\text{CDCl}_3$ , 7.26 ppm for  $^1\text{H}$ , and 77.16 ppm for  $^{13}\text{C}$ ). Multiplicity are indicating as follow: br s: broad signal; s: singulet ; d: doublet; t: triplet; app t: apparent triplet ; dd: doublet of doublets; dt: double of triplets; app dt: apparent doublet of triplets ; ddd: doublet of doublets of doublets; app td: apparent triplet of doublets ; m: multiplet. Coupling constants  $J$  are in Hz. Carbon multiplicities were assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  signals were assigned using COSY and HSQC experiments, as well as HMBC, and NOESY experiments when needed.

Accurate mass measurements (HRMS) were performed with a Q-TOF analyzer. Infrared spectrum (IR) were recorded by application of oils and solids on a single-reflection attenuated total reflectance (ATR) accessory. Accessories and absorption bands datas are reported in  $\text{cm}^{-1}$ . Optical rotations were determined with a water-jacketed 10 cm cell. Specific rotations were reported in  $10^{-1} \text{ deg.cm}^2.\text{g}^{-1}$  and concentration is reported in g per 100 mL. Melting points were measured on a Fisher scientific and are uncorrected. SFC-HRMS analysis was achieved with an ACQUITY UPC<sup>2</sup> System (Waters) equipped with a diode array detection coupled to a SYNAPT G2 (Q-TOF) High Resolution Mass Spectrometer (Waters). Separation was performed on a TORUS 2-PIC Column with a  $\text{sc-CO}_2/\text{MeOH}$  gradient from 99/1 to 60/40 over 4 min at 2000 psi (1.6 mL/min,  $\lambda$  detection at = 254 nm).

Microwave-assisted reactions were carried out in sealed tubes with a Biotage Initiator microwave synthesis instrument, and temperatures were measured by IR-sensor (Biotage).

The time indicated is the time measured when the mixtures were at the programmed temperature. The pressure measured in the sealed tubes at the end of the reactions performed never exceeded 10 bar.

### Experimental procedure for synthesis of perbenzoylated mannose **238**:



To a solution of D-Mannose (2.0 g, 11.1 mmol, 1 eq.) in dry pyridine (30 mL) at 0 °C was added benzoyl chloride (9.0 mL, 10.9 g, 77.7 mmol, 7.0 eq.) dropwise. The mixture was stirred overnight while allowing it to warm up to room temperature. Water (20 mL) was added, and aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane (3 x 30 mL). Organic layers were combined and washed with 1M HCl (3 x 50 mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum to afford the title compound **238** as a white solid (7.6 g, 10.9 mmol, 98% yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.22 – 8.19 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.11 – 8.07 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.98 – 7.94 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.88 – 7.85 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.72 – 7.26 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 6.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.95H, H<sub>1majo.</sub>), 6.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.05H, H<sub>1mino.</sub>), 6.29 (app t, *J* = 10.2 Hz, 1H, H<sub>4majo.</sub>), 6.17 (app t, *J* = 10.2 Hz, 1H, H<sub>4mino.</sub>), 6.10 (dd, *J* = 3.3, 2.0 Hz, 0.05H, H<sub>2mino.</sub>), 6.07 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 0.95H, H<sub>3majo.</sub>), 5.91 (dd, *J* = 3.3, 2.0 Hz, 0.95H, H<sub>2majo.</sub>), 5.80 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 0.05H, H<sub>3mino.</sub>), 4.70 (dd, *J* = 12.2 Hz, 2.8 Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.57 (dt, *J* = 10.2 Hz, 2.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.50 (dd, *J* = 12.2 Hz, 2.8 Hz, 1H, H<sub>6b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166,2 (C(O)Ph), 165,8 (C(O)Ph), 165,4 (C(O)Ph), 165,3 (C(O)Ph), 164.0 (C(O)Ph), 134,2 (C<sub>Ar</sub>), 133,8 (C<sub>Ar</sub>), 133,7 (C<sub>Ar</sub>), 133,5 (C<sub>Ar</sub>), 133,2 (C<sub>Ar</sub>), 130,3 (2C, C<sub>Ar</sub>), 130,13(C<sub>Ar</sub>), 130.08 (2C, C<sub>Ar</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 129.93 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129,89 (4C, C<sub>Ar</sub>), 129,1 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128,9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128,8 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128,60 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128,56 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128,5 (2C, C<sub>Ar</sub>), 91,5 (C<sub>1</sub>), 71,2 (C<sub>5</sub>), 70,1 (1C, C<sub>3</sub>), 69,7 (C<sub>2</sub>), 66,2 (C<sub>4</sub>), 62,3 (C<sub>6</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 3293, 1721, 1602, 1451, 1367, 1262, 1177, 1091, 1067, 1023, 766, 705, 498.

HRMS (ESI+): *m/z* calculated for C<sub>41</sub>H<sub>32</sub>O<sub>11</sub>Na (M+Na): 723,1842,

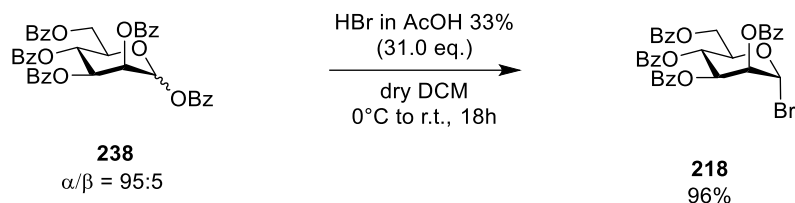
found (M+Na): 723.1826.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: - 22.5 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

*mp* : 84.9 °C.

*R<sub>f</sub>* (cyclohexane/ethyl acetate: 4/1): 0.33.

**Experimental procedure for the synthesis of bromomannoside 218:**



To a solution of **238** (1.5 g, 2.14 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (24 mL) at 0°C under argon was slowly added a solution of HBr in AcOH (12 mL, 8.86 g, 66.9 mmol, 31.0 eq.). the mixture was stirred overnight while allowing it to warm up to room temperature, then poured into ice-cold water. Dichloromethane (50 mL) was added and the resulting mixture was stirred for an hour. The layers were separated, and aqueous layer extracted 3 times with dichloromethane (3 x 60 mL). Organic layers were combined and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (3 x 60 mL), brine (3 x 60 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and solvent was removed under pressure to afford compound **218** as a white solid (1.36g, 2.06 mmol, 96% yield). Compound **218** was used without further purifications.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.14 – 8.11 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.07 – 7.99 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.89 – 7.85 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.65 – 7.26 (m, 12H, H<sub>Ar</sub>), 6.62 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.30 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 5.93 (dd,  $J = 2.8, 1.4$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.77 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.69 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.54 (dd,  $J = 12.5, 4.5$  Hz, 1H, H<sub>6b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.1 (C(O)Ph), 165.5 (C(O)Ph), 165.4 (C(O)Ph), 165.1 (C(O)Ph), 133.9 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 133.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.3 (C<sub>Ar</sub>), 130.0 (3C, C<sub>Ar</sub>), 129.9 (3C, C<sub>Ar</sub>), 129.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, C<sub>Ar</sub>), 83.4 (C<sub>1</sub>), 73.2 (C<sub>4</sub>), 73.1 (C<sub>2</sub>), 69.2 (C<sub>3</sub>), 66.0 (C<sub>5</sub>), 61.9 (C<sub>6</sub>).

IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1723, 1601, 1451, 1254, 1178, 1089, 1067, 1025, 705, 453.

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>9</sub>Na (M+Na): 681.0736,

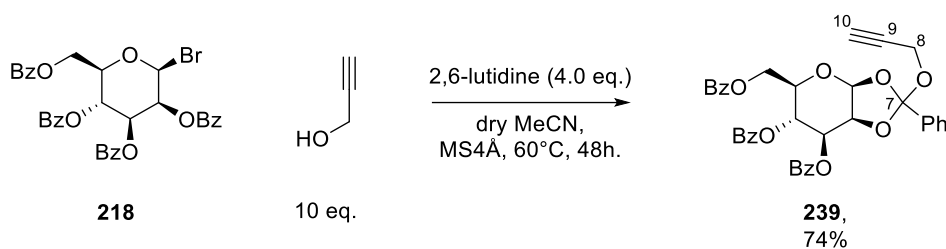
found (M+Na): 681.0726.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 9.5 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

*mp* : 72.8 °C.

*R<sub>f</sub>* (cyclohexane/ethyl acetate: 4/1): 0.42.

### Experimental procedure for the synthesis of orthoester **239**:



4Å molecular sieves (4.50 g) were activated at 600°C for an hour under argon and cooled down to room temperature under inert atmosphere. Dry acetonitrile (6.0 mL), compound **218** (3.00 g, 4.55 mmol, 1 eq.), 2,6-lutidine (2.11 mL, 1.94 g, 18.2 mmol, 4.0 eq.) and propargyl alcohol (2.65 mL, 2.58 g, 46.0 mmol, 10.0 eq.) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then at 60 °C for 48 hours. The mixture was cooled down, diluted with dichloromethane (10 mL), filtered over celite and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (30mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate 4:1 to afford 1,2-orthoester **239** as a colorless oil (2.10 g, 3.31 mmol, 74% yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.05 – 8.02 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.97 – 7.91 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.76 – 7.73 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.59 – 7.49 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.43 – 7.30 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>), 5.95 (dd, J = 10.0, 9.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.73 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.18 (dd, J = 4.0, 3.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.57 (dd, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.39 (dd, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H, H<sub>6b</sub>), 4.21 – 4.10 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.08 (dd, J = 6.6, 2.5 Hz, 2H, H<sub>8a</sub>, H<sub>8b</sub>), 2.27 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.1 (C(O)Ph), 165.9 (C(O)Ph), 165.2 (C(O)Ph), 135.3 (C<sub>ar</sub>), 133.6 (C<sub>ar</sub>), 133.5 (C<sub>ar</sub>), 133.1 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (2C, C<sub>ar</sub>), 129.9 (2C, C<sub>ar</sub>), 129.82 (2C, C<sub>ar</sub>), 129.80 (2C, C<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>), 129.20 (C<sub>ar</sub>), 128.97 (C<sub>ar</sub>), 128.52 (3C, C<sub>ar</sub>), 128.45 (2C, C<sub>ar</sub>), 128.40 (2C, C<sub>ar</sub>), 126.7 (2C, C<sub>ar</sub>), 122.8 (C<sub>7</sub>), 98.1 (C<sub>1</sub>), 79.3 (C<sub>8</sub>), 76.3 (C<sub>2</sub>), 73.9 (C<sub>9</sub>), 72.3 (C<sub>5</sub>), 70.8 (C<sub>3</sub>), 66.5 (C<sub>4</sub>), 63.1 (C<sub>6</sub>), 52.5 (C<sub>10</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 3300, 2975, 1721, 1602, 1451, 1263, 1090, 1067, 1024, 705, 387.

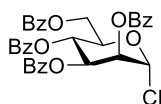
HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z            calculated for C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub>K (M+K): 673.1476,  
found (M+K): 673.1481.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: - 112.2 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

R<sub>f</sub> (cyclohexane/ethyl acetate: 3/1): 0.33.



## Chloromannoside 242



242

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.13 – 8.10 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.05 – 7.96 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.86 – 7.83 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.64 – 7.36 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.30 – 7.25 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.29 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 6.27 – 6.15 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 5.86 (dd,  $J = 2.8, 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.82 – 4.67 (m, 2H,  $\text{H}_{6\text{a}}$ ,  $\text{H}_5$ ), 4.56 – 4.46 (m, 1H,  $\text{H}_{6\text{b}}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166.1 ( $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ), 165.5 ( $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ), 165.4 ( $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ), 165.1 ( $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.03 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.99 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.93 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.89 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.93 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.87 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.82 (3C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.6 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.5 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 89.0 ( $\text{C}_1$ ), 72.5 ( $\text{C}_2$ ), 71.7 ( $\text{C}_5$ ), 68.9 ( $\text{C}_3$ ), 66.1 ( $\text{C}_4$ ), 62.0 ( $\text{C}_6$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1602, 1451, 1259, 1091, 1068, 706, 486.

**HRMS (ESI+)**:  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{ClO}_9$  ( $\text{M}+\text{H}$ ): 615.1422

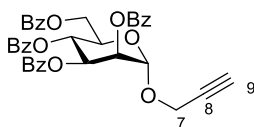
found ( $\text{M}+\text{H}$ ): 615.1450.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : - 31.4 ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**mp** = 67.8 °C.

**Rf** (cyclohexane/ethyl acetate: 4/1): 0.41.

## Propargylmannoside 240



240

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.16 – 8.03 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.97 – 7.94 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.86 – 7.82 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.64 – 7.31 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.29 – 7.24 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.18 – 6.12 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 5.93 (dd,  $J = 10.2, 3.3$ , Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.75 (dd,  $J = 3.3, 1.8$ , Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.32 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.79 – 4.67 (m, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 4.54 – 4.45 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_{6b}$ ), 4.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{7a}$ ,  $\text{H}_{7b}$ ), 2.52 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166.2 ( $\text{C(O)Ph}$ ), 165.6 (2C,  $\text{C(O)Ph}$ ), 165.4 ( $\text{C(O)Ph}$ ), 133.63 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.58 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.00 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.98 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.94 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.87 (3C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.59 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.59 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 96.6 ( $\text{C}_1$ ), 78.2 ( $\text{C}_8$ ), 75.8 ( $\text{C}_9$ ), 70.4 ( $\text{C}_2$ ), 70.0 ( $\text{C}_3$ ), 69.5 ( $\text{C}_5$ ), 66.9 ( $\text{C}_4$ ), 62.8 ( $\text{C}_6$ ), 55.5 ( $\text{C}_7$ ).

IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3293, 1721, 1602, 1451, 1264, 1107, 1069, 707, 490.

HRMS (ESI+):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{K}$  (M+K): 673.1476,

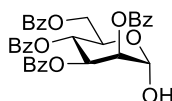
found (M+K): 673.1483.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -28.5 ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$mp = 53.9$  °C.

$R_f$  (cyclohexane/ethyl acetate: 3/1): 0.33.

## Hydrolysis byproduct 241



241

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.13 – 8.11 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 8.05 – 8.01 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.98 – 7.95 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.87 – 7.83 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.60 – 7.24 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.18 (app t,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.01 (dd,  $J = 10.1, 3.2$ , Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.75 (dd,  $J = 3.2, 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.55 – 5.53 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.78 (dd,  $J = 12.2, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{a}}$ ), 4.68 (dt,  $J = 10.1, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.45 (dd,  $J = 12.2, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{b}}$ ), 3.66 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H,  $\text{OH}_1$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166.6 ( $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ), 165.8 ( $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ), 165.7 ( $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ), 165.6 ( $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ), 133.6 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.94 (5C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.89 (3C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.7 (3C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.6 (3C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 (3C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 92.4 ( $\text{C}_1$ ), 71.1 ( $\text{C}_2$ ), 70.0 ( $\text{C}_3$ ), 68.9 ( $\text{C}_5$ ), 67.0 ( $\text{C}_4$ ), 62.9 ( $\text{C}_6$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1723, 1451, 1264, 1095, 1067, 706, 474.

**HRMS (ESI+)**:  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{O}_{10}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ): 597.1761,

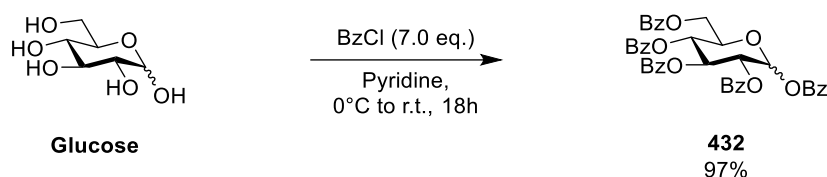
found ( $\text{M}+\text{H}$ ): 597.1785.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : - 85.2 ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**mp** = 177.2 °C.

**Rf** (cyclohexane/ethyl acetate: 3/1): 0.25.

### Experimental procedure for the synthesis of perbenzoylated glucose 432:



To a solution of D-Glucose (2.0 g, 11.1 mmol, 1 eq.) in dry pyridine (30 mL) at 0 °C was added dropwise benzoyl chloride (9.0 mL, 10.9 g, 77.5 mmol, 7.0 eq.). The mixture was stirred overnight while allowing it to warm up to room temperature. Water (20 mL) was added the layers were separated and aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane (3 x 30 mL). Organic layers were combined and washed with 1M HCl (3 x 50 mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid (7.54 g, 10.8 mmol, 97% yield). Compound **432** was used without further purifications.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.27 – 8.20 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.13 – 8.07 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.04 – 7.98 m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.98 – 7.91 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.74 – 7.28 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 6.94 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.41 (app t, J = 10.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.95 (app t, J = 10.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.77 (dd, J = 10.0, 3.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.77 – 4.67 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6a</sub>), 4.57 (dd, J = 13.0, 5.1 Hz, 1H, H<sub>6b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.2 (C(O)Ph), 166.0 (C(O)Ph), 165.4 (C(O)Ph), 165.2 (C(O)Ph), 164.5 (C(O)Ph), 134.0 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.1 (2C, C<sub>Ar</sub>), 130.0 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.8 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (3C, C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.5 (4C, C<sub>Ar</sub>), 90.1 (C<sub>1</sub>), 70.6 (C<sub>5</sub>), 70.6 (C<sub>2</sub>), 70.5 (C<sub>3</sub>), 68.9 (C<sub>4</sub>), 62.5 (C<sub>6</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 1723, 1601, 1451, 1260, 1177, 1092, 1067, 1021, 704, 419, 404.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z calculated for C<sub>41</sub>H<sub>32</sub>O<sub>11</sub>Na(M+Na): 723,1842,

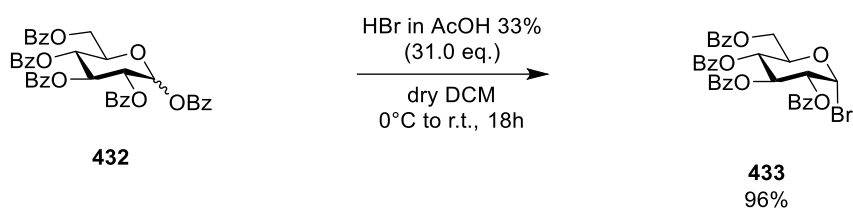
found (M+Na): 723.1852.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 131.8 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

mp : 187.5 °C.

R<sub>f</sub> (cyclohexane/ethyl acetate: 4:1): 0.36

### Experimental procedure for the synthesis of bromoglucoside 433:



To a solution of **432** (1.5 g, 2.14 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (24 mL) at 0°C under argon was slowly added a solution of HBr in AcOH 33% wt. (12 mL, 1.25 g, 66.3 mmol, 31.0 eq.). The mixture was stirred overnight while allowing it to warm up to room temperature, then poured into ice-cold water. Dichloromethane (50 mL) was added and the resulting mixture was stirred for an hour. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane (3 x 60 mL). Organic layers were combined and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (3 x 60 mL), brine (3 x 60 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and solvent was removed under pressure to afford compound **433** as a white solid (1.36 g, 2.06 mmol, 96% yield). Compound **433** was used without further purifications.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.04 – 7.96 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.96 – 7.84 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.84 – 7.76 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.55 – 7.16 (m, 12H, H<sub>Ar</sub>), 6.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.20 (app t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.76 (app t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.27 (dd, *J* = 9.8, 4.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.71 – 4.57 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6a</sub>), 4.45 (dd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H, H<sub>6b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.1 (C(O)Ph), 165.7 (C(O)Ph), 165.4 (C(O)Ph), 165.2 (C(O)Ph), 133.9 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 133.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.4 (C<sub>Ar</sub>), 130.2 (2C, C<sub>Ar</sub>), 130.1 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.94 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.86 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.64 (C<sub>Ar</sub>), 128.61 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.58 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.50 (C<sub>Ar</sub>), 128.48 (2C, C<sub>Ar</sub>), 87.0 (C<sub>1</sub>), 72.9 (C<sub>5</sub>), 71.6 (C<sub>2</sub>), 70.8 (C<sub>3</sub>), 68.1 (C<sub>4</sub>), 62.1 (C<sub>6</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 1721, 1602, 1584, 1492, 1451, 1367, 1264, 1177, 1091, 1025, 766, 706, 498.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>9</sub>Na (M+Na): 681.0736,

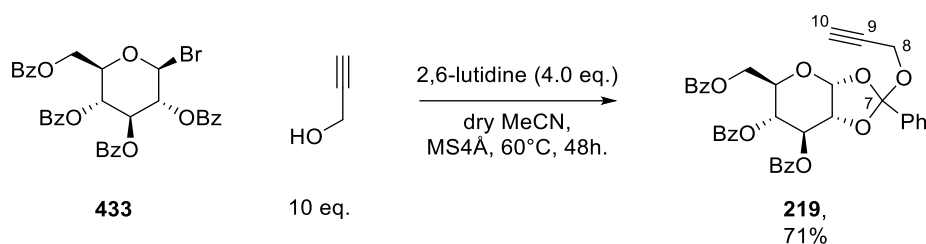
found (M+Na): 681.0726.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 121.5 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

*mp* : 76.5 °C.

*R<sub>f</sub>* (cyclohexane/ethyl acetate: 4:1): 0.43.

### Experimental procedure for the synthesis of orthoester **219**:



4 Å molecular sieves (2.25 g) were activated and cooled down to room temperature under inert atmosphere. Dry acetonitrile (3.0 mL), compound **433** (1.5 g, 2.27 mmol, 1 eq.), 2,6-lutidine (1.06 mL, 975.7 mg, 9.08 mmol, 4.0 eq.) and propargyl alcohol (1.32 mL, 1.27g, 22.7 mmol, 10.0 eq.) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then at 60 °C for 48 hours. The mixture was cooled down, diluted with dichloromethane (10 mL), filtered over celite and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under *vacuum* and purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 4:1) to afford 1,2-orthoester **219** as an amorphous white solid (1.0 g, 1.58 mmol, 71% yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.10 – 8.07 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.99 – 7.90 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.81 – 7.78 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.66 – 7.54 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.51 – 7.40 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>), 7.31 – 7.22 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.10 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.77 (dd, *J* = 3.1, 1.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.52 (app dt, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.87 (ddd, *J* = 5.3, 3.1, 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.55 (dd, *J* = 12.1, 3.0 Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.39 (dd, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H, H<sub>6b</sub>), 4.15 (ddd, *J* = 8.7, 4.8, 3.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.99 (dd, *J* = 2.5, 1.6 Hz, 2H, H<sub>8a</sub>, H<sub>8b</sub>), 2.38 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.1 (C(O)Ph), 165.0 (C(O)Ph), 164.6 (C(O)Ph), 134.2 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.1 (C<sub>Ar</sub>), 130.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.1 (2C, C<sub>Ar</sub>), 130.0 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.8 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.7 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C, C<sub>Ar</sub>), 126.6 (2C, C<sub>Ar</sub>), 121.3 (C<sub>7</sub>), 97.8 (C<sub>1</sub>), 79.3 (C<sub>9</sub>), 74.0 (C<sub>10</sub>), 72.2 (C<sub>2</sub>), 69.1 (C<sub>4</sub>), 68.5 (C<sub>3</sub>), 67.6 (C<sub>5</sub>), 64.0 (C<sub>6</sub>), 52.4 (C<sub>8</sub>).

IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3291, 3064, 1720, 1261, 1092, 1024, 706.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*                      calculated for C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub>K (M+K): 673.1476,

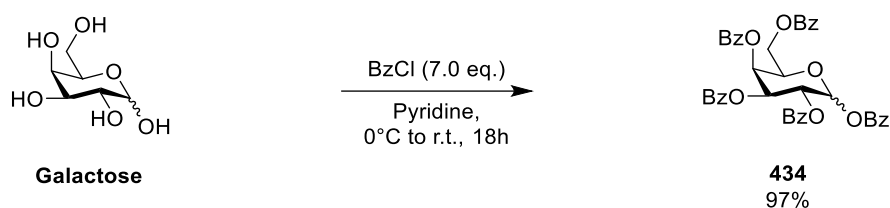
found (M+K): 673.1495.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: - 6.0 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

*mp* : 61.1 °C.

*Rf* (cyclohexane/ethyl acetate: 4/1): 0.30.

### Experimental procedure for the synthesis of perbenzoylated galactose **434**:



To a solution of D-Galactose (2.0 g, 11.1 mmol, 1 eq.) in dry pyridine (30 mL) at 0 °C was added dropwise benzoyl chloride (9.0 mL, 10.9 g, 77.7 mmol, 7.0 eq.). The mixture was stirred overnight while allowing it to warm up to room temperature. Water (20 mL) was added, and the aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane (3 x 30 mL). Organic layers were combined and washed with 1M HCl (3 x 50 mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum to afford the title compound **434** as a white solid (7.6 g, 10.8 mmol, 97% yield). Compound **434** was used without further purifications.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.22 – 8.14 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 8.03 – 7.96 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.94 – 7.82 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.71 – 7.61 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.60 – 7.23 (m, 12H, H<sub>Ar</sub>), 7.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.26 – 6.25 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 6.20 (dd, *J* = 10.6, 3.3 Hz 1H, H<sub>3</sub>), 6.10 (dd, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.91 (app t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.69 (dd, *J* = 11.3, 6.7 Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.49 (dd, *J* = 11.3, 6.7 Hz, 1H, H<sub>6b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.0 (C(O)Ph), 165.8 (C(O)Ph), 165.6 (C(O)Ph), 165.6 (C(O)Ph), 164.4 (C(O)Ph), 134.0 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.3 (C<sub>Ar</sub>), 130.6 (C<sub>Ar</sub>), 130.03 (2C, C<sub>Ar</sub>), 130.00 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.8 (4C, C<sub>Ar</sub>), 129.4 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.94 (C<sub>Ar</sub>), 128.90 (C<sub>Ar</sub>), 128.85 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.81 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.76 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.49 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.47 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, C<sub>Ar</sub>) 90.8 (C<sub>1</sub>), 69.5 (C<sub>5</sub>), 68.6 (C<sub>4</sub>), 68.6 (C<sub>3</sub>), 67.8 (C<sub>2</sub>), 61.9 (C<sub>6</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 1721, 1602, 1451, 1263, 1177, 1091, 1067, 705, 497.

HRMS (ESI+): *m/z* calculated for C<sub>41</sub>H<sub>32</sub>O<sub>11</sub>Na(M+Na): 723,1842,

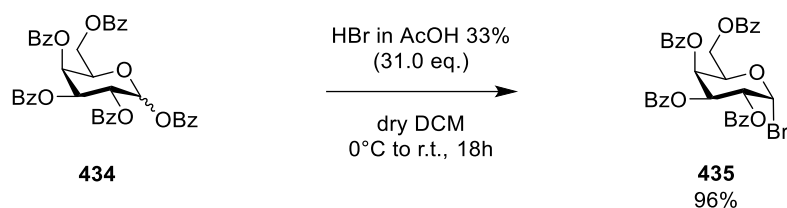
found (M+Na): 723.1826.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 178.3 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

*mp* : 73.2 °C.

*R<sub>f</sub>* (cyclohexane/ethyl acetate: 5:1): 0.28.

### Experimental procedure for the synthesis of bromogalactoside 435:



To a solution of **434** (1.50 g, 2.14 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (24 mL) at 0°C under argon was slowly added a solution of HBr in AcOH (12 mL, 1.25 g, 66.3 mmol, 31.0 eq.). The mixture was stirred overnight while allowing it to warm up to room temperature, then poured into ice-cold water. Dichloromethane (50 mL) was added and the resulting mixture was stirred for an hour. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane (3 x 60 mL). Organic layers were combined and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (3 x 60 mL), brine (3 x 60 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under pressure to afford compound **435** as a white solid (1.33 g, 2.01 mmol, 94% yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.16 – 8.00 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 7.88 – 7.81 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.70 – 7.34 (m, 12H, H<sub>Ar</sub>), 7.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.21 – 6.17 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 6.12 (dd, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.74 (dd, *J* = 10.3, 4.0 Hz 1H, H<sub>2</sub>), 4.98 (app t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.69 (dd, *J* = 11.5, 6.4 Hz, H<sub>6a</sub>), 4.52 (dd, *J* = 11.5, 6.4 Hz, H<sub>6b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.0 (C(O)Ph), 165.6 (C(O)Ph), 165.4 (C(O)Ph), 165.4 (C(O)Ph), 133.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 133.4 (C<sub>Ar</sub>), 133.4 (C<sub>Ar</sub>), 130.1 (2C, C<sub>Ar</sub>), 130.0 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.8 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, C<sub>Ar</sub>), 88.4 (C<sub>1</sub>), 71.9 (C<sub>5</sub>), 70.0 (C<sub>3</sub>), 68.7 (C<sub>2</sub>), 68.2 (C<sub>4</sub>), 61.8 (C<sub>6</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 1723, 1602, 1451, 1316, 1262, 1177, 1091, 1068, 1025, 707, 495.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>9</sub>Na (M+Na): 681.0736,

found (M+Na): 681.0724.

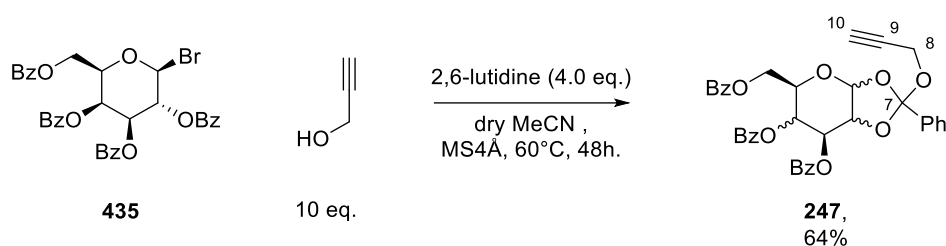
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 182.6 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

*mp*: 68.8 °C.

*R<sub>f</sub>* (cyclohexane/ethyl acetate: 4:1): 0.37.



### Experimental procedure for the synthesis of orthoester 247:



4Å molecular sieves (2.25 g) were activated and cooled down to room temperature under inert atmosphere. Dry acetonitrile (3.0 mL), compound **435** (1.5 g, 2.27 mmol, 1 eq.), 2,6-lutidine (1.06 mL, 975.7 mg, 9.08 mmol, 4.0 eq.) and propargyl alcohol (1.32 mL, 1.27 g, 22.7 mmol, 10.0 eq.) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then at 60 °C for 48 hours. The mixture was cooled down, diluted with dichloromethane (10 mL), filtered over celite and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under *vacuum* and purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 3.5:1) to afford 1,2-orthoester **247** as a 8:2 mixture of diastereoisomers, amorphous white solid (0.9 g, 1.42 mmol, 64% yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.16 – 7.90 (m, 6H, **H<sub>Ar</sub>**), 7.81 – 7.33 (m, 14H, **H<sub>Ar</sub>**), 6.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 0.8H, **H<sub>1majo.</sub>**), 6.16 – 6.08 (m, 0.4H, **H<sub>3mino.</sub>**, **H<sub>4mino.</sub>**), 6.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.2H, **H<sub>1mino.</sub>**), 5.87 (dd, *J* = 4.2, 2.5 Hz, 0.8H, **H<sub>4majo.</sub>**), 5.63 (dd, *J* = 6.0, 4.2 Hz 0.8H, **H<sub>3majo.</sub>**), 5.01 – 4.93 (m, 0.2H, **H<sub>2mino.</sub>**), 4.87 (dd, *J* = 6.0, 5.1 Hz 0.8H, **H<sub>2majo.</sub>**), 4.77 – 4.53 (m, 2H, **H<sub>6amajo.</sub>**, **H<sub>5majo.</sub>**, **H<sub>6amino.</sub>**, **H<sub>6bmino.</sub>**), 4.51 – 4.34 (m, 1H, **H<sub>6bmajo.</sub>**, **H<sub>5mino.</sub>**), 4.33 (dd, *J* = 15.5, 2.4 Hz, 0.2H, **H<sub>8amino.</sub>**), 4.23 (dd, *J* = 15.5, 2.4 Hz, 0.2H, **H<sub>8bmino.</sub>**), 4.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1.6H, **H<sub>8amajo.</sub>**, **H<sub>8bmajo.</sub>**), 2.45 – 2.39 (m, 1H, **H<sub>10majo.</sub>**, **H<sub>10mino.</sub>**).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.1 (**C(O)Ph<sub>mino.</sub>**), 166.0 (**C(O)Ph<sub>majo.</sub>**), 165.4 (**C(O)Ph<sub>mino.</sub>**), 165.3 (**C(O)Ph<sub>mino.</sub>**), 165.3 (**C(O)Ph<sub>majo.</sub>**), 165.2 (**C(O)Ph<sub>majo.</sub>**), 136.6 (**C<sub>Ar</sub>**), 135.3 (**C<sub>Ar</sub>**), 133.7 (**C<sub>Ar</sub>**), 133.6 (**C<sub>Ar</sub>**), 133.5 (**C<sub>Ar</sub>**), 133.4 (**C<sub>Ar</sub>**), 133.3 (**C<sub>Ar</sub>**), 133.2 (**C<sub>Ar</sub>**), 130.0 (**C<sub>Ar</sub>**), 129.9 (**C<sub>Ar</sub>**), 129.8 (**C<sub>Ar</sub>**), 129.80 (**C<sub>Ar</sub>**), 129.77 (**C<sub>Ar</sub>**), 129.5 (**C<sub>Ar</sub>**), 129.1 (**C<sub>Ar</sub>**), 129.1 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.9 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.7 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.6 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.5 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.4 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.4 (**C<sub>Ar</sub>**), 126.3 (**C<sub>Ar</sub>**), 126.1 (**C<sub>Ar</sub>**), 121.2 (**C<sub>7mino.</sub>**), 120.3 (**C<sub>7majo.</sub>**), 98.6 (**C<sub>1majo.</sub>**), 98.4 (**C<sub>1mino.</sub>**), 79.3 (**C<sub>9majo.</sub>**, **C<sub>9mino.</sub>**), 74.7 (**C<sub>10mino.</sub>**), 74.4 (**C<sub>2mino.</sub>**), 74.0 (**C<sub>10majo.</sub>**), 73.6 (**C<sub>2majo.</sub>**), 72.3 (**C<sub>3mino.</sub>**), 70.0 (**C<sub>3majo.</sub>**), 69.9 (**C<sub>5mino.</sub>**), 69.0 (**C<sub>5majo.</sub>**), 67.2 (**C<sub>4majo.</sub>**), 66.4 (**C<sub>4mino.</sub>**), 62.4 (**C<sub>6majo.</sub>**), 62.3 (**C<sub>6mino.</sub>**), 52.6 (**C<sub>8majo.</sub>**), 52.2 (**C<sub>8mino.</sub>**).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 3292, 3064, 1721, 1263, 1086, 1067, 1023, 702.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*                      calculated for C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub>K: (M+K): 673.1476,

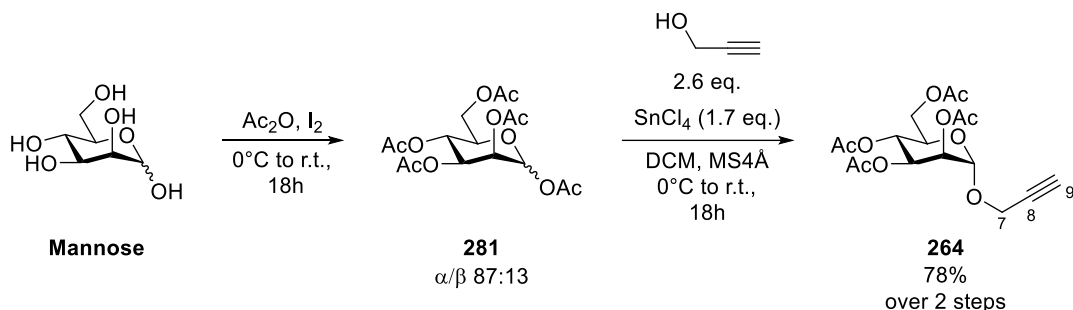
found (M+Na): 673.1505.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 42.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**mp** : 58.7 °C.

**R<sub>f</sub>** (cyclohexane/ethyl acetate: 7/2): 0.35.

**Experimental procedure for the synthesis of propargylmannoside 264:**



To a solution of D-Mannose (20 g, 111.0 mmol, 1 eq.) in 180 mL of acetic anhydride at 0°C under argon was added iodine (400,0 mg, 1.58 mmol, 0,015 eq.). The resulting dark mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. 75 mL of a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  was added at 0°C, followed by 100 mL of dichloromethane. After 15 minutes, the mixture was poured into a beaker containing 750 mL of a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  and stirred for 4 hours. The layers were separated and aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane (50 mL). Organic layers were combined, washed by saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution until pH reached 8, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under *vacuum* to yield the peracetylated product as a mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ - anomers (87/13). Compound **281** was used without further purifications.

This colorless oil was dissolved in dry dichloromethane (250 mL), and 10 g of activated molecular sieves 4Å were added, followed by 16.5 mL of propargyl alcohol (15.8 g, 282.5 mmol, 2.6 eq.). The solution was cooled to 0°C and tin tetrachloride (21.2 mL, 47.3 g, 181.5 mmol, 1,7 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred overnight, while allowing it to warm up to room temperature. When TLC showed complete consumption of the starting material, 40 mL of a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  was added, as well as solid  $\text{NaHCO}_3$ . The slurry was filtered on celite pad, washed with dichloromethane, concentrated under *vacuum* and purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 60:40) to give **264** as a pale-yellow solid (33.5 g, 86.6 mmol, 78% yield over two steps).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.34 – 5.27 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 5.24 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.01 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.29 – 4.23 (m, 3H,  $\text{H}_{7a}$ ,  $\text{H}_{7b}$ ,  $\text{H}_{6a}$ ), 4.09 (dd,  $J$  = 12.3, 2.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{6b}$ ), 4.02 – 3.97 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.45 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{C(O)CH}_3$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{C(O)CH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{C(O)CH}_3$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{C(O)CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.7 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 170.0 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 169.9 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 169.8 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 96.9 ( $\text{C}_1$ ), 78.0 ( $\text{C}_8$ ), 75.7 ( $\text{C}_9$ ), 69.4 ( $\text{C}_2$ ), 69.1 ( $\text{C}_4$ ), 69.0 ( $\text{C}_5$ ), 66.1 ( $\text{C}_3$ ), 62.4 ( $\text{C}_6$ ), 55.0 ( $\text{C}_7$ ), 20.9 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 20.82 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 20.77 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3255, 1739, 1371, 1233, 1217, 1168, 1138, 1078, 1056, 1014.

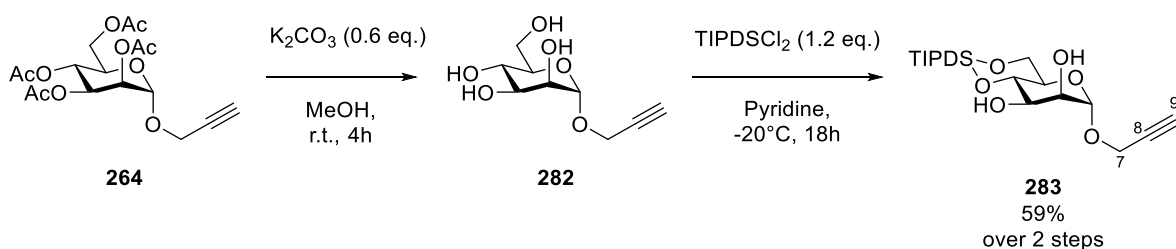
HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ): 409.1111,  
found ( $\text{M}+\text{Na}$ ): 409.1122.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : + 63.5 ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$R_f$  (cyclohexane/ethyl acetate: 3/2): 0.39.

$mp$ : 101.2 °C.

#### Experimental procedure for the synthesis of 4,6 silylated mannoside 283:



To a solution of compound **264** (40.5 g, 104.8 mmol, 1 eq.) in methanol (600mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.69 g, 62.90 mmol, 0.6 eq.) and the resulting suspension was stirred for 2 hours at room temperature. Mixture was quenched by adding Amberlite IR-120C, until pH reached 7-8, filtered and evaporated to yield propargylmannoside **282** as a pale brown powder, which was used in the next step without further purification.

A solution of **282** (2 g, 9.17 mmol, 1eq.) in 46 mL of dry pyridine was stirred at  $-20^\circ\text{C}$ , and 3.52 mL of 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxane (3.5 g, 11.0 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred overnight. Methanol (0.5 mL) was added, and mixture was concentrated under vacuum. The residue was taken into dichloromethane (40 mL), and this organic phase was washed with HCl 1M (3 x 20 mL), saturated  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20mL) and brine (25mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , concentrated under *vacuum* and purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 75:25) to yield product **283** as a white powder (2.51g, 5.44mmol, 59% yield over two steps).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.07 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{7a}$ ,  $\text{H}_{7b}$ ), 4.16 – 4.07 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{6a}$ ), 4.01 (app td,  $J = 3.7, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.94 – 3.84 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,

**H**<sub>6b</sub>), 3.52 (app. dt, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>), 2.35 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, **OH**<sub>3</sub>), 2.26 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, **OH**<sub>2</sub>), 1.12 – 1.02 (m, 28H, Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 98.9 (**C**<sub>1</sub>), 79.0 (**C**<sub>8</sub>), 74.9 (**C**<sub>9</sub>), 73.2 (**C**<sub>5</sub>), 71.9 (**C**<sub>3</sub>), 71.1 (**C**<sub>2</sub>), 67.2 (**C**<sub>4</sub>), 60.8 (**C**<sub>6</sub>), 54.6 (**C**<sub>7</sub>), 17.7 (Si-Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.42 (2C, Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.39 (3C, Si-Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.3 (Si-Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.2 (Si-Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.9 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.4 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.7 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.6 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 3303, 2114, 1790, 1318, 1033, 982, 656

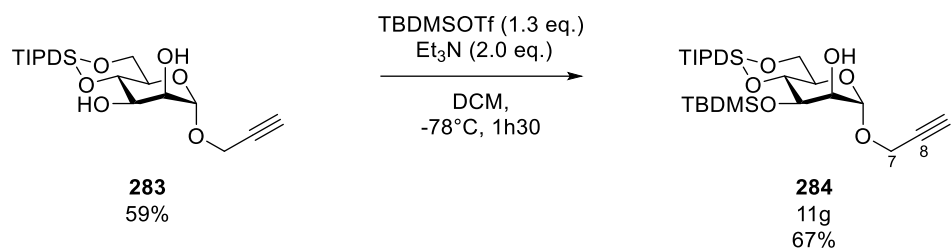
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 64.4 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

*R*<sub>f</sub> (cyclohexane/ethyl acetate: 7/3): 0.31.

*mp* : 102.4 °C.

### Experimental procedure for the synthesis of 3-*O*-*tert*-butyldimethylsilylated mannoside

#### 284:



To a solution of **283** (450 mg, 0.977 mmol, 1 eq.) in dry dichloromethane (4.9 mL) under argon at -78 °C was added freshly distilled triethylamine (0.28 mL, 203.0 mg, 2.01 mmol, 2 eq.), followed by dropwise addition of TBSOTf (0.29 mL, 338.8 mg, 1.26 mmol, 1.3 eq.). After being stirred for 2 hours at -78 °C, the reaction mixture was quenched with saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) while TLC showed complete consumption of the starting material. The layers were separated, and the aqueous layer extracted 3 times with dichloromethane (3 x 5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated, giving a crude mixture of product **284** and **285** in a 3:1 <sup>1</sup>H NMR ratio. Crude material was purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 21:2) to provide compound **284** (388.2 mg, 0.675 mmol, 69% yield) as a white powder.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.07 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.30 – 4.20 (m, 2H, **H**<sub>7a</sub>, **H**<sub>7b</sub>), 4.19 (app t, *J* = 9.2 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.12 (dd, *J* = 12.6, 1.9 Hz 1H, **H**<sub>6a</sub>), 3.96 – 3.80 (m, 3H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>6b</sub>, **H**<sub>3</sub>), 3.45 (app dt, *J* = 9.2, 1.7 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.49 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, **OH**<sub>2</sub>), 2.38 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>), 1.21 – 0.97 (m, 28H, Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (s, 9H, Si-**C**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3H, **Si-CH**<sub>3</sub>), 0.13 (s, 3H, **Si-CH**<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 98.4 ( $\text{C}_1$ ), 79.3 ( $\text{C}_8$ ), 74.6 ( $\text{C}_9$ ), 74.0 ( $\text{C}_5$ ), 73.8 ( $\text{C}_2$ ), 72.4 ( $\text{C}_3$ ), 67.2 ( $\text{C}_4$ ), 61.0 ( $\text{C}_6$ ), 54.4 ( $\text{C}_7$ ), 26.2 (3C, Si-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 18.3 (Si-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 17.8 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.7 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.6 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.54 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.52 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.33 (2C, Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.32 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 13.5 (2C, Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 13.4 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 12.9 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), -3.8 (Si- $\text{CH}_3$ ), -4.7 (Si- $\text{CH}_3$ ).

IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 2867, 1752, 1473, 1409, 1289, 1249, 1225, 1154, 1105, 1070, 1030.

HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}_3\text{K}$  (M+K): 613.2814,

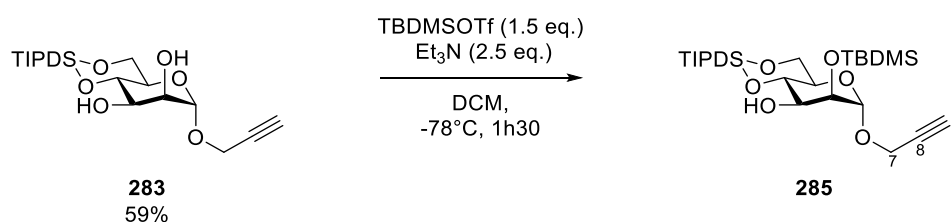
found (M+K): 613.2808.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +54.3 ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$R_f$  (cyclohexane/ethyl acetate: 85/15): 0.30.

$mp$ : 82.8  $^\circ\text{C}$ .

**2-O-tert-butyldimethylsilylated mannoside 285 obtained as a side product in the synthesis of compound 284:**



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.95 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{7a}$ ,  $\text{H}_{7b}$ ), 4.12 (dd,  $J = 12.5$ , 1.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 4.08 (app t,  $J = 9.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.98 (dd,  $J = 3.4$ , 1.4 Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.88 (dd,  $J = 12.5$  Hz, 1.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{6b}$ ), 3.77 (ddd,  $J = 9.5$ , 8.3, 3.4 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.46 (app dt,  $J = 9.5$ , 1.7 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.40 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 1.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{OH}_3$ ), 1.19 – 0.98 (28H, m, H, Si-CH( $\text{CH}_3$ )), 0.90 (s, 9H, Si-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 0.11 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.10 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 99.5 ( $\text{C}_1$ ), 79.1 ( $\text{C}_8$ ), 74.6 ( $\text{C}_9$ ), 73.7 ( $\text{C}_5$ ), 72.6 ( $\text{C}_2$ ), 72.0 ( $\text{C}_3$ ), 67.5 ( $\text{C}_4$ ), 60.9 ( $\text{C}_6$ ), 54.4 ( $\text{C}_7$ ), 25.8 (3C, Si-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 18.2 (Si-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 17.6 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.6 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.5 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.4 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.4 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.4 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 17.3 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 13.9 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 13.5 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 12.69 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 12.67 (Si-CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), -4.6 (Si- $\text{CH}_3$ ), -4.8 (Si- $\text{CH}_3$ ).

IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3314, 2946, 2867, 1752, 1466, 1289, 1251, 1224, 1148, 1098, 1069, 1044, 1028.

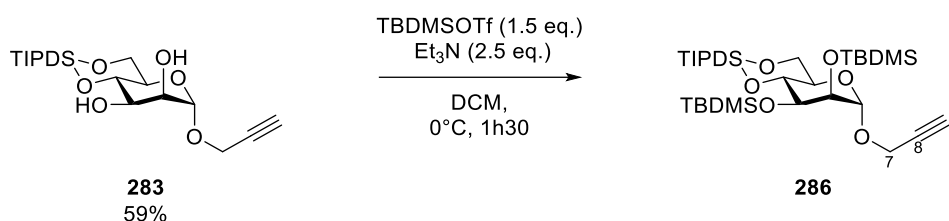
**HRMS (ESI+):** m/z calculated for C<sub>27</sub>H<sub>54</sub>Si<sub>3</sub>O<sub>7</sub>K (M+K): 613,2814

found (M+K): 613,2826.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** + 23.1 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**R<sub>f</sub>** (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) = 0,49.

**2,3-bis-O-tert-butylidimethylsilylated mannoside 286 obtained as a side product in the optimization of the synthesis of compound 284:**



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.88 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 4.34 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 4.22 – 4.17 (m, 2H, **H<sub>7a</sub>**, **H<sub>7b</sub>**), 4.12 (dd, *J* = 12.6, 1.8 Hz, 1H, **H<sub>6a</sub>**), 3.95 – 3.82 (m, 3H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>**, **H<sub>6b</sub>**), 3.38 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, **H<sub>5</sub>**), 2.38 (t, *J* = 2.4 Hz, **H<sub>9</sub>**), 1.12 – 0.99 (m, 28H, Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 0.93, (s, 9H, Si-**C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 0.88 (s, 9H, Si-**C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 0.11 (s, 3H, Si-**CH<sub>3</sub>**), 0.10 (s, 3H, Si-**CH<sub>3</sub>**), 0.07 (s, 6H, Si-**CH<sub>3</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 99.6 (**C<sub>1</sub>**), 79.5 (**C<sub>8</sub>**), 75.5 (**C<sub>5</sub>**), 74.4 (**C<sub>9</sub>**), 74.2 (**C<sub>3</sub>**), 73.7 (**C<sub>2</sub>**), 68.9 (**C<sub>4</sub>**), 60.9 (**C<sub>6</sub>**), 54.3 (**C<sub>7</sub>**), 26.6 (3C, Si-**C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 25.9 (3C, Si-**C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 18.8 (Si-**C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 18.2 (Si-**C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 17.9 (Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 17.8 (Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 17.7 (2C, Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 17.60 (Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 17.55 (Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 17.5 (2C, Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 13.7 (Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 13.5 (2C, Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 13.2 (Si-**CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), -3.9 (Si-**CH<sub>3</sub>**), -4.2 (Si-**CH<sub>3</sub>**), -4.3 (Si-**CH<sub>3</sub>**), -4.4 (Si-**CH<sub>3</sub>**).

**IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 3312, 2929, 2866, 1463, 1387, 1362, 1252, 1140, 1103, 1066, 1046, 1027.

**HRMS (ESI+):** m/z calculated for C<sub>33</sub>H<sub>68</sub>Si<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Na (M+Na): 711.3940,

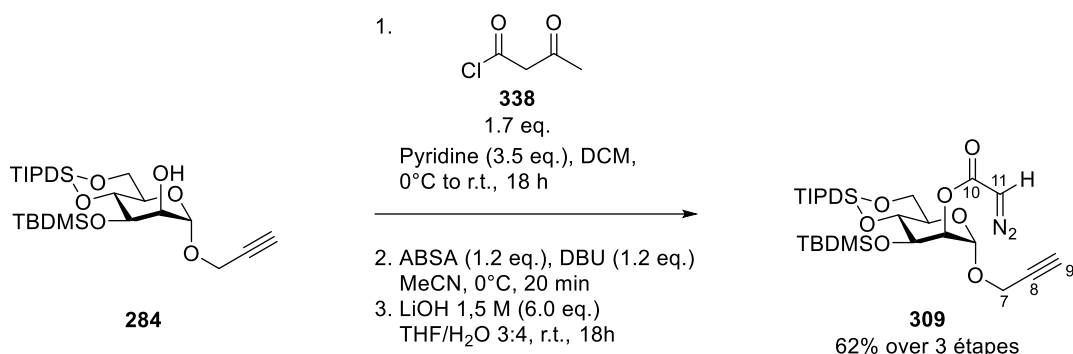
found (M+Na): 711.3914.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** + 32.3 (c=0.84, CHCl<sub>3</sub>).

**R<sub>f</sub>** (cyclohexane/ethyl acetate: 97/3): 0.64.

**mp** : 65.3 °C.

### Experimental procedure for the synthesis of diazocompound 309:



### Synthesis of acyl chloride 338:

To a solution of 2.6 mL of tert-butyl acetoacetate (2.5 g, 15.8 mmol, 1.0 eq.) in 4 mL of dichloromethane was added at room temperature 5 mL of trifluoroacetic acid (10.4 g, 91.5 mmol, 5.8 eq.). The reaction mixture was stirred for 1 h 30, before being evaporated under *vacuum* to give acetoacetic acid.

Then, the resulting solution was dissolved in 40 mL of dry dichloromethane and 3 drops of dimethylformamide were added. The solution was stirred at 0°C and 2 mL of oxalyl chloride was added (3.0 g, 23.7 mmol, 1.5 eq.). The mixture was stirred for 4 more hours while allowed to warm up to room temperature. When the solution turned orange, the mixture was evaporated under *vacuum* to yield acetoacetyl chloride as a red-brown solution.

### Synthesis of 309:

To a solution of compound **284** (633.5 mg, 1.13 mmol, 1 eq.) in 10 mL of dry dichloromethane under argon at 0 °C was added dry pyridine (0.31 mL, 304.8 mg, 3.86 mmol, 3.5 eq.) and acyl chloride **338** (0.20 mL, 226 mg, 1.87 mmol, 1.7 eq.). The reaction mixture was stirred overnight while allowing it to warm up to room temperature. When complete consumption of starting material was achieved (indicated by TLC analysis), methanol was added (2 mL) and organic layer was transferred in a separating funnel washed with HCl 1M (5 mL) and 3 times with saturated NaHCO<sub>3</sub> (3 x 7 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under *vacuum*.



To a solution of this residue in dry acetonitrile (6.2 mL) at 0 °C under argon was added 4-acetamidobenzenesulfonyl azide (ABSA, 342.0 mg, 1.372 mmol, 1.2 eq.) followed by a slow addition of DBU (0.200 mL, 204.0 mg, 1.372 mmol, 1.2 eq.) and the mixture was stirred for 20 minutes at 0 °C. The mixture was next neutralized by an addition of a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). The layers were separated, and aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane (3 x 8 mL). Organic layers were combined and washed with water (2 x 20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under *vacuum*.

To a solution of this crude product in dry tetrahydrofuran (4.5 mL) under argon was added a freshly prepared 1.5 M solution of LiOH was added (4.5 mL, 6.78 mmol, 6.0 eq.), and the solution was stirred overnight. Ethyl acetate (10 mL) was added, layers were separated, and aqueous layer was extracted 3 times with ethyl acetate (3 x 8 mL). Organic layers were combined and washed with water (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated, and purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 9:1) to give compound **309** as a yellow solid (450 mg, 0.702 mmol, 62 % yield over three steps).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.09 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.68 (br s, 1H, H<sub>11</sub>), 4.25 – 4.10 (m, 4H, H<sub>4</sub>, H<sub>6a</sub>, H<sub>7a</sub>, H<sub>7b</sub>), 4.05 (dd, *J* = 9.4, 3.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.87 (dd, *J* = 12.6, 1.7 Hz, 1H, H<sub>6b</sub>), 3.49 (app dt, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.42 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 1.30 – 0.98 (m, 28H, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.13 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 97.3 (C<sub>1</sub>), 78.9 (C<sub>8</sub>), 74.9 (C<sub>9</sub>), 74.3 (C<sub>5</sub>), 73.8 (C<sub>2</sub>), 71.5 (C<sub>3</sub>), 67.3 (C<sub>4</sub>), 60.9 (C<sub>6</sub>), 54.9 (C<sub>7</sub>), 46.3 (C<sub>11</sub>), 26.1 (3C, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.8 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.6 (2C, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.5 (2C, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.44 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.36 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.3 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.51 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.45 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.3 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.8 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.0 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.8 (Si-CH<sub>3</sub>).

IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3264, 2948, 2867, 2123, 1696, 1677, 1465, 1385, 1363, 1345, 1195, 1110, 1082.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>3</sub>Na (M+Na): 665.3086,

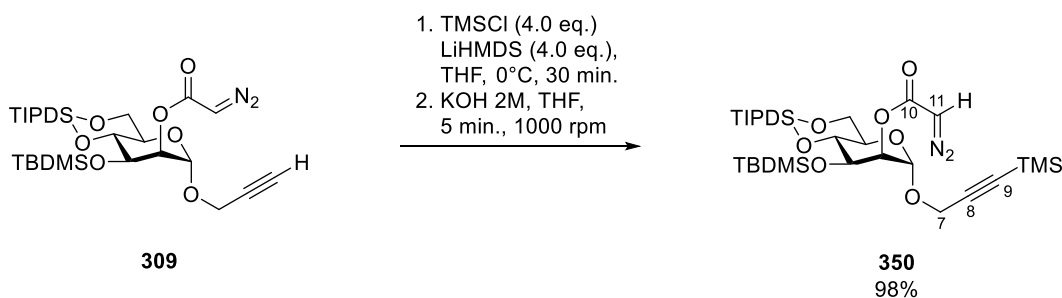
found (M+Na): 665.3065.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 60.7 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

*R<sub>f</sub>* (cyclohexane/ethyl acetate: 85/15): 0.43.

*mp* : 125,4 °C.

**Experimental procedure for the synthesis of diazocompound 350:**



To a solution of compound **309** (410.3 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq.) and freshly distilled TMSCl (0.324 mL, 278.1 mg, 2.56 mmol, 4.0 eq.) in dry tetrahydrofuran (6.2 mL) at -78 °C was added over 30 minutes *via* syringe pump a 1.6M solution of LiHMDS (1.6 mL, 2.56 mmol, 4.0 eq.). At the end of the addition, the mixture was allowed to warm to room temperature and THF (3.2 mL) was added. A 2M solution of KOH (3 mL) was added and the mixture was stirred vigorously (1 000 rpm) for 5 minutes, then saturated NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) was added and stirred vigorously for another 5 minutes. Dichloromethane (20 mL) and water (5 mL) were added, and layers were separated. Aqueous layers were extracted 3 times with dichloromethane (3 x 10 mL), organic layers were combined and washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under *vacuum* and purified over silica gel (cyclohexane, then cyclohexane/ethyl acetate: 95:5) to afford compound **350** as a pale-yellow powder (448.6 g, 0.63 mmol, 98% yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.08 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.67 (br s, 1H, **H**<sub>11</sub>), 4.26 – 4.13 (m, 2H, **H**<sub>7a</sub>, **H**<sub>7b</sub>), 4.19 (app t, *J* = 9.4 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.14 (dd, *J* = 12.6, 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>6a</sub>), 4.05 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.87 (dd, *J* = 12.6, 1.6 Hz 1H, **H**<sub>6b</sub>), 3.52 (app dt, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 1.18 – 0.98 (m, 28H, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.16 (s, 9H, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.0 (C(O)CHN<sub>2</sub>), 100.7 (C<sub>8</sub>), 97.4 (C<sub>1</sub>), 91.8 (C<sub>9</sub>), 74.1 (C<sub>5</sub>), 73.8 (C<sub>2</sub>), 71.5 (C<sub>3</sub>), 67.3 (C<sub>4</sub>), 60.9 (C<sub>6</sub>), 55.8 (C<sub>7</sub>), 46.2 (C<sub>11</sub>), 26.1 (3C, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.8 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.51 (2C, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.47 (2C, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.5 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.4 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.3 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.5 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.4 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.3 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.8 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.2 (3C, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.0 (Si-CH<sub>3</sub>), 4.8 (Si-CH<sub>3</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 2946, 2868, 2114, 1705, 1465, 1382, 1250, 1112, 1031, 838, 776, 690.

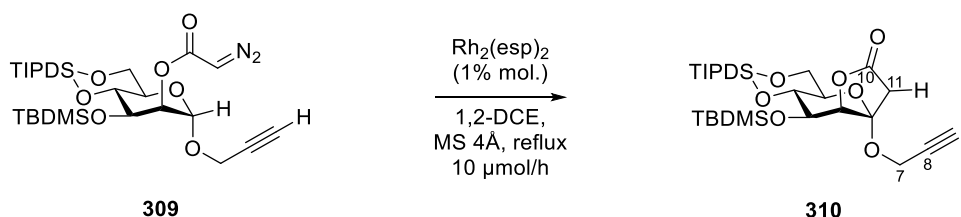
HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z calculated for C<sub>32</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>4</sub>Na (M+Na): 737.3481

found (M+Na): 737.3483.

R<sub>f</sub> (cyclohexane/ethyl acetate: 9:1): 0,64.

mp : 57.8 °C.

#### Experimental procedure for the synthesis of lactone 310:



To a solution of Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (5.37 mg, 7.08 μmol, 0.01 eq) in refluxing 1,2-dichloroethane (125mL) dried beforehand over activated molecular sieves 4Å (10 g) was added dropwise *via* syringe pump (10 μmol/h) a solution of **309** (506.3 mg, 0.708 mmol, 1 eq.) in anhydrous 1,2-dichloroethane (3.1 mL). At the end of the addition, the reaction mixture was cooled down to room temperature, stirred over Deloxan for 4 hours, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude product **310** (78% in <sup>1</sup>H NMR) was used as a solid in the next step without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.43 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.25 – 4.20 (m, 2H, H<sub>7a</sub>, H<sub>7b</sub>), 4.14 (dd, *J* = 12.7, 1.9 Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.14 (app t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.02 (dd, *J* = 8.9, 3.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.88 (dd, *J* = 12.7, 1.9 Hz, 1H, H<sub>6b</sub>), 3.47 (app dt, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.96 (d, *J* = 16.4

Hz, 1H, **H**<sub>11a</sub>), 2.84 (d, *J* = 16.4, 1H, **H**<sub>11b</sub>), 2.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>) 1.17 – 1.00 (m, 28H, Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (s, 9H, Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.16 (s, 3H, Si-**CH**<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3H, Si-**CH**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.8 (**C**<sub>10</sub>), 103.3 (**C**<sub>1</sub>), 82.7 (**C**<sub>2</sub>), 79.3 (**C**<sub>8</sub>), 75.8 (**C**<sub>5</sub>), 75.1 (**C**<sub>9</sub>), 72.1 (**C**<sub>3</sub>), 66.6 (**C**<sub>4</sub>), 60.8 (**C**<sub>6</sub>), 52.1 (**C**<sub>7</sub>), 41.2 (**C**<sub>11</sub>), 26.1 (3C, Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.8 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.6 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.54 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.50 (2C, Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.3 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.2 (2C, Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.6 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.4 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.3 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -3.8 (Si-**CH**<sub>3</sub>), -4.8 (Si-**CH**<sub>3</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 3264, 2948, 2867, 2123, 1696, 1677, 1465, 1385, 1363, 1345, 1195, 1110, 1082.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>3</sub>Na: 637.3024,

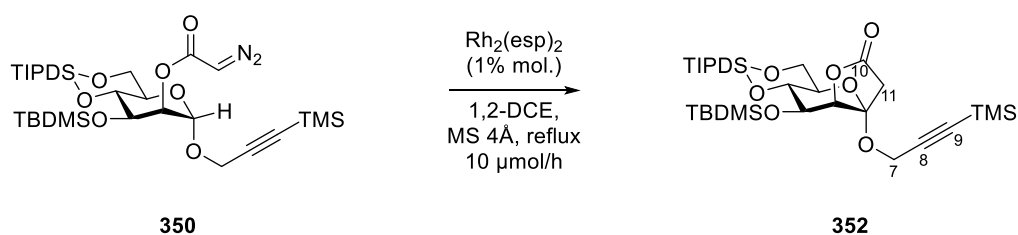
found: 637.3024.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -5.2 (c = 0.48, CHCl<sub>3</sub>).

*mp*: 105.8 °C.

*R<sub>f</sub>* (cyclohexane/ethyl acetate: 85/15): 0.41.

#### Experimental procedure for the synthesis of lactone 352:



To a solution of Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (5.37 mg, 7.08 μmol, 0.01 eq) in refluxing 1,2-dichloroethane (125mL) dried beforehand over activated molecular sieves 4Å (10 g) was added dropwise *via* syringe pump (10 μmol/h) a solution of **350** (506.3 mg, 0.708 mmol, 1 eq.) in anhydrous 1,2-dichloroethane (3,6 mL). At the end of the addition, the reaction mixture was cooled down to room temperature, stirred over Deloxan for 4 hours, filtered and concentrated under *vacuum*

to give **352** as a solid. The crude product (97% in NMR) was used in the next step without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.43 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.29 – 4.15 (m, 2H, **H**<sub>7a</sub>, **H**<sub>7b</sub>), 4.14 (app t, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.14 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 1H, **H**<sub>6a</sub>), 4.02 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.90 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 1H, **H**<sub>6b</sub>), 3.48 (app dt, *J* = 9.0, 2.1 Hz 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.98 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**<sub>11a</sub>), 2.83 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**<sub>11b</sub>), 1.17 – 0.98 (m, 28H, Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (s, 9H, Si-(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.17 (s, 9H, Si-(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3H, Si-**CH**<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H, Si-**CH**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172.1 (**C**<sub>10</sub>), 103.3 (**C**<sub>8</sub>), 101.0 (**C**<sub>9</sub>), 92.3 (**C**<sub>1</sub>), 82.8 (**C**<sub>2</sub>), 75.6 (**C**<sub>5</sub>), 72.2 (**C**<sub>3</sub>), 66.6 (**C**<sub>4</sub>), 60.8 (**C**<sub>6</sub>), 52.9 (**C**<sub>7</sub>), 41.4 (**C**<sub>11</sub>), 26.1 (3C, Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.8 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.60 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.56 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.5 (2C, Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.3 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.2 (2C, Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.6 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.4 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.3 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.2 (3C, Si-(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.8 (Si-**CH**<sub>3</sub>), -4.8 (Si-**CH**<sub>3</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 2948, 2874, 1803, 1460, 1218, 1167, 1119, 1031, 776, 690, 593.

HRMS (ESI+): *m/z* calculated for C<sub>32</sub>H<sub>63</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>4</sub>Na (M+Na): 687.6300,

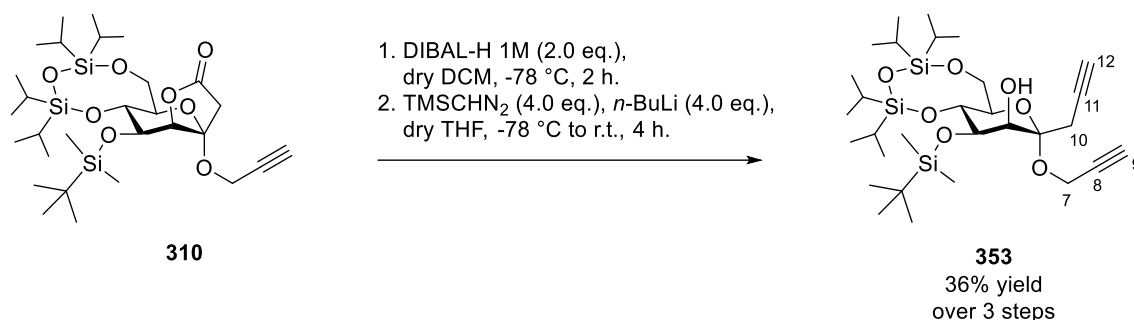
found (M+Na): 687.3586.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -6.8 (c= 0.52, CHCl<sub>3</sub>).

*mp* : 113.0 °C.

*R<sub>f</sub>* (cyclohexane/ethyl acetate: 10/1): 0.37.

### Experimental procedure for the synthesis of diyne 353:



To a solution of **310** (200.0 mg, 0.325mmol, 1 eq.) in dry dichloromethane (4 mL) at -78 °C was added dropwise a 1M solution of diisobutylaluminium hydride (0.650 mL, 0.65 mmol, 2.0 eq.). After TLC (cyclohexane/ ethyl acetate: 9/1) showed complete consumption of the starting material (2 hours), a 1M solution of Rochelle salts (20mL) and dichloromethane (20mL) were added and stirred overnight. The layers were separated, and the organic layer was dried, filtered, concentrated under *vacuum* and lactol **404** was used in the next step without further purification.

To a solution of *n*-Buli (0.640 mL, 1.11 mmol, 4.0 eq.) in dry tetrahydrofuran (2 mL) at -78°C was added dropwise trimethylsilyldiazomethane (0.770 mL, 1.11 mmol, 4.0 eq.). To this bright yellow solution was added a solution of lactol **404** (170.7 mg, 0.277 mmol, 1.0 eq.) in dry tetrahydrofuran (1.2mL) and the mixture was stirred while allowing it to warm up to 0 °C. When TLC (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) showed complete consumption of the starting material, a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) and dichloromethane (15 mL) were added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane (3 x 8 mL). The organic layers were combined and washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 35/2) to give compound **353** as a white gel (74 mg, 0.121 mmol, 36% yield over 2 steps).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.26 (dd, *J* = 15.4, 2.5 Hz, 1H, **H**<sub>7a</sub>), 4.17 (dd, *J* = 15.4, 2.5 Hz, 1H, **H**<sub>7b</sub>), 4.15 (app t, *J* = 9.2 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.12 (dd, *J* = 12.7, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>6a</sub>), 4.04 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.95 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.86 (dd, *J* = 12.7, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>6b</sub>), 3.42 (app dt, *J* = 9.2, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.96 (dd, *J* = 17.6, 2.7 Hz, 1H, **H**<sub>10a</sub>), 2.66 (dd, *J* = 17.6, 2.7 Hz 1H,

**H**<sub>10b</sub>), 2.54 (br s, 1H, **OH**<sub>2</sub>), 2.40 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>), 2.01 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**<sub>12</sub>), 1.17 – 1.00 (m, 28H, Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (s, 9H, Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.16 (s, 3H, Si-**CH**<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3H, Si-**CH**<sub>3</sub>).

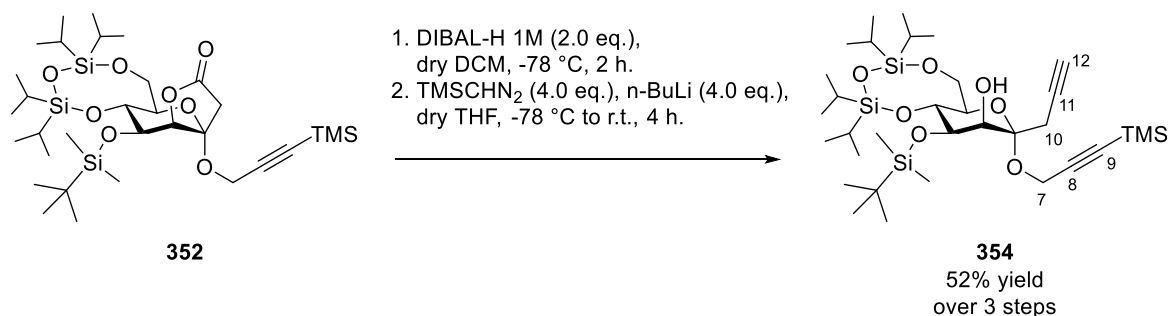
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 102.1 (**C**<sub>1</sub>), 79.9 (**C**<sub>8</sub>), 78.7 (**C**<sub>11</sub>), 75.0 (**C**<sub>5</sub>), 74.0 (**C**<sub>9</sub>), 73.9 (**C**<sub>3</sub>), 71.8 (**C**<sub>2</sub>), 70.5 (**C**<sub>12</sub>), 66.6 (**C**<sub>4</sub>), 60.9 (**C**<sub>6</sub>), 48.9 (**C**<sub>7</sub>), 26.2 (3C, Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.3 (**C**<sub>10</sub>), 18.3 (Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.7 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.60 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.55 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.5 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.31 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.26 (2C, Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.6 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.5 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.4 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), - 3.8 (Si-**CH**<sub>3</sub>), - 4.7 (Si-**CH**<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI+):** *m/z* calculated for C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>3</sub>Na (M+Na): 635.3232,

found (M+Na): 635.3220.

**R<sub>f</sub>** (cyclohexane/ethyl acetate: 10:1): 0.44.

#### **Experimental procedure for the synthesis of diyne 354:**



To a solution of **352** (520.0 mg, 0.757 mmol, 1 eq.) in dry dichloromethane (7.6 mL) at -78 °C was added dropwise a 1M solution of diisobutylaluminium hydride (1.5 mL, 1.5 mmol, 2.0 eq.). After TLC (cyclohexane/ ethyl acetate: 9/1) showed complete consumption of the starting material (2 hours), a 1M solution of Rochelle salts (40mL) and dichloromethane (30mL) were added and stirred overnight. The layers were separated and the organic layer was dried, filtered, concentrated under *vacuum* and lactol **405** was used in the next step without further purification.

To a solution of *n*-Buli (1.6 mL, 3.03 mmol, 4.0 eq.) in dry tetrahydrofuran (5 mL) at -78°C was added dropwise trimethylsilyldiazomethane (2.5 mL, 3.03 mmol, 4.0 eq.). To this bright yellow solution was added a solution of **405** (537.6 mg, 0.782 mmol, 1.0 eq.) in dry tetrahydrofuran (3 mL) and the mixture was stirred while allowing it to warm up to 0 °C. When TLC (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) showed complete consumption of the starting material, a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) and dichloromethane (15 mL) were added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane (3 x 8 mL). The organic layers were combined and washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 35/2) to give compound **354** as a white gel (269.7 mg, 0.393 mmol, 52% yield over 2 steps).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.21 (m, 2H, **H**<sub>7a</sub>, **H**<sub>7b</sub>), 4.15 (app t, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.11 (dd, *J* = 12.7 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>6a</sub>), 4.04 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.95 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.87 (dd, *J* = 12.7 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>6b</sub>), 3.47 (app dt, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.93 (dd, *J* = 17.5, 2.7 Hz, 1H, **H**<sub>10a</sub>), 2.70 (dd, *J* = 17.5, 2.7 Hz, 1H, **H**<sub>10b</sub>), 2.52 (br s, 1H, **OH**<sub>2</sub>), 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**<sub>12</sub>), 1.14 – 1.02 (m, 28H, Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (s, 9H, Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.17 (s, 9H, Si-(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.16 (s, 3H, Si-**CH**<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3H, Si-**CH**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 102.2 (**C**<sub>8</sub>), 102.1 (**C**<sub>9</sub>), 90.7 (**C**<sub>1</sub>), 78.9 (**C**<sub>11</sub>), 75.0 (**C**<sub>5</sub>), 74.0 (**C**<sub>3</sub>), 71.9 (**C**<sub>2</sub>), 70.3 (**C**<sub>12</sub>), 68.7 (**C**<sub>4</sub>), 61.0 (**C**<sub>6</sub>), 49.6 (**C**<sub>7</sub>), 26.2 (3C, Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.5 (**C**<sub>10</sub>), 18.3 (Si-C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.7 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.60 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.57 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.5 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.33 (Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.27 (2C, Si-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.6 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.5 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.4 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.9 (Si-**CH**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.1 (3C, Si-(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.7 (Si-**CH**<sub>3</sub>), -4.6 (Si-**CH**<sub>3</sub>).

IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>): 3316, 2946, 2868, 1466, 1251, 1188, 1134, 1109, 1063, 1031, 839.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculated for C<sub>33</sub>H<sub>67</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>4</sub>Na (M+Na): 707.3627,

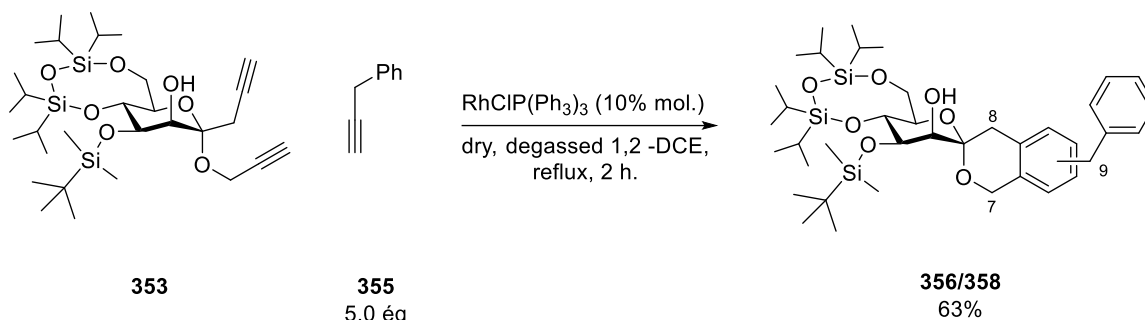
found (M+Na): 707.3636.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 2.8 (c= 0.67, CHCl<sub>3</sub>).



*Rf* (cyclohexane/ethyl acetate: 35/2) = 0.31.

**Experimental procedure for the synthesis of spiroketal **356** and **358**:**



To a solution of **353** (87.7 mg, 0.143 mmol, 1.0 eq.) and 3-phenylprop-1-yne (0.090 mL, 83.7 mg, 0.72 mmol, 5.0 eq.) in dry and degassed 1,2-dichloroethane (14.3 mL) was added  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (33.1 mg, 0.0358 mmol, 0.25 eq.) and the mixture was immediately brought to reflux. When TLC (cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) showed complete consumption of the starting material, the mixture was cooled to room temperature and concentrated under *vacuum*. The residue was purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 99/1, then 97/3) to give a 1:1 mixture of regioisomers **356** and **358** as a colorless gel (78.2 mg, 0.107 mmol, 75% yield).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.30 – 7.18 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.22 – 7.13 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.03 – 6.77 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.61 – 4.52 (m, 2H,  $\text{H}_{7\text{a}}$ ,  $\text{H}_{7\text{b}}$ ), 4.22 – 4.07 (m, 3H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{6\text{a}}$ ), 3.91 (s, 2H,  $\text{H}_{9\text{a}}$ ,  $\text{H}_{9\text{b}}$ ), 3.81 (dd,  $J = 12.6, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{b}}$ ), 3.72 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.41 (app. dt,  $J = 8.8, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.02 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{8\text{a}}$ ,  $\text{H}_{8\text{b}}$ ), 2.56 (s, 1H,  $\text{OH}_2$ ), 1.16 – 1.00 (m, 28H,  $\text{Si-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.93 (s, 9H,  $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.16 (s, 3H,  $\text{Si-CH}_3$ ), 0.15 (s, 3H,  $\text{Si-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 141.4 ( $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ), 141.3 ( $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 139.5 ( $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ), 131.3 ( $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ), 129.1 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 129.02 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ), 128.96 ( $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ), 128.5 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 126.1 ( $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{Ar.majo.}}$ ), 123.8 ( $\text{C}_{\text{Ar.mino.}}$ ), 98.6 ( $\text{C}_{1\text{majo.}}$ ), 98.5 ( $\text{C}_{1\text{mino.}}$ ), 75.4 ( $\text{C}_2$ ), 74.3 ( $\text{C}_3$ ), 74.0 ( $\text{C}_5$ ), 67.2 ( $\text{C}_4$ ), 61.3 ( $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$  majo.), 61.1 ( $\text{C}_{7\text{mino.}}$ ), 41.74 ( $\text{C}_{9\text{mino.}}$ ), 41.70 ( $\text{C}_{9\text{majo.}}$ ), 34.4 ( $\text{C}_{8\text{mino.}}$ ), 34.1 ( $\text{C}_{8\text{majo.}}$ ), 26.2 (3C,  $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.9 ( $\text{Si-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.8 ( $\text{Si-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.61 ( $\text{Si-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.60 ( $\text{Si-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.55

(Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.4 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.3 (2C, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.52 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.50 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.4 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.0 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -3.8 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.7 (Si-CH<sub>3</sub>).

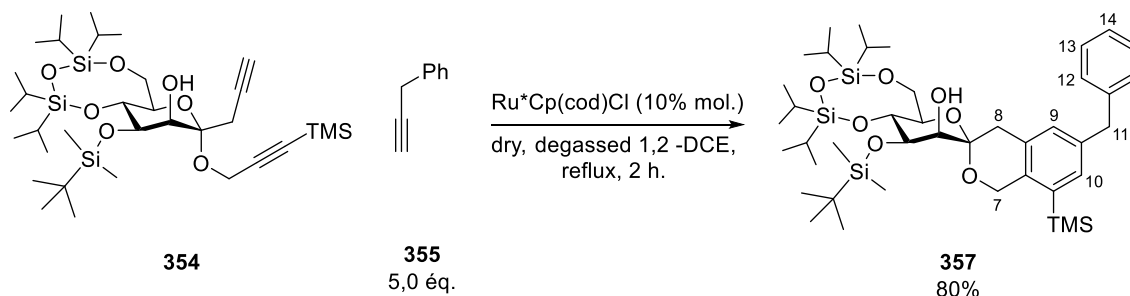
IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2930, 2866, 1465, 1251, 1137, 1106, 1066, 1031, 1003, 862, 694.

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculated for C<sub>39</sub>H<sub>64</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>3</sub>Na (M+Na): 751.3858,

found (M+Na): 751.3865.

*R<sub>f</sub>* (cyclohexane/ethyl acetate: 97/3) = 0.29.

### Experimental procedure for the synthesis of spiroketal 357:



To a solution of **354** (220.2 mg, 0.321 mmol, 1.0 eq.) and 3-phenylprop-1-yne (0.200 mL, 186.4 mg, 1.605 mmol, 5.0 eq.) in dry, degassed 1,2-dichloroethane (32 mL) was added Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (12.2 mg, 0.0321 mmol, 10 mol%) and the mixture was immediately brought to reflux. When TLC (cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) showed complete consumption of the starting material, the mixture was cooled to room temperature and concentrated under *vacuum*. The residue was purified over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 100/0, then 98/2) to give compound **357** as a colorless oil (180.1 mg, 0.257 mmol, 80% yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.31 – 7.25 (m, 2H, **H**<sub>13</sub>), 7.23 – 7.15 (m, 3H, **H**<sub>12</sub>, **H**<sub>12</sub>, **H**<sub>14</sub>), 7.11 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>10</sub>), 6.87 (s, 1H, **H**<sub>9</sub>), 4.75 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H, **H**<sub>7a</sub>), 4.60 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H, **H**<sub>7b</sub>), 4.23 – 4.08 (m, 3H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6a</sub>), 3.92 (s, 2H, **H**<sub>11a</sub>, **H**<sub>11b</sub>), 3.81 (dd,  $J$  = 12.6, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>6b</sub>), 3.70 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.44 (app dt,  $J$  = 9.0, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.10 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, **H**<sub>8a</sub>), 2.98 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, **H**<sub>8b</sub>), 2.55 (s, 1H, **OH**<sub>2</sub>), 1.16 – 1.01 (m, 28H, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.26 (s, 9H, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>).

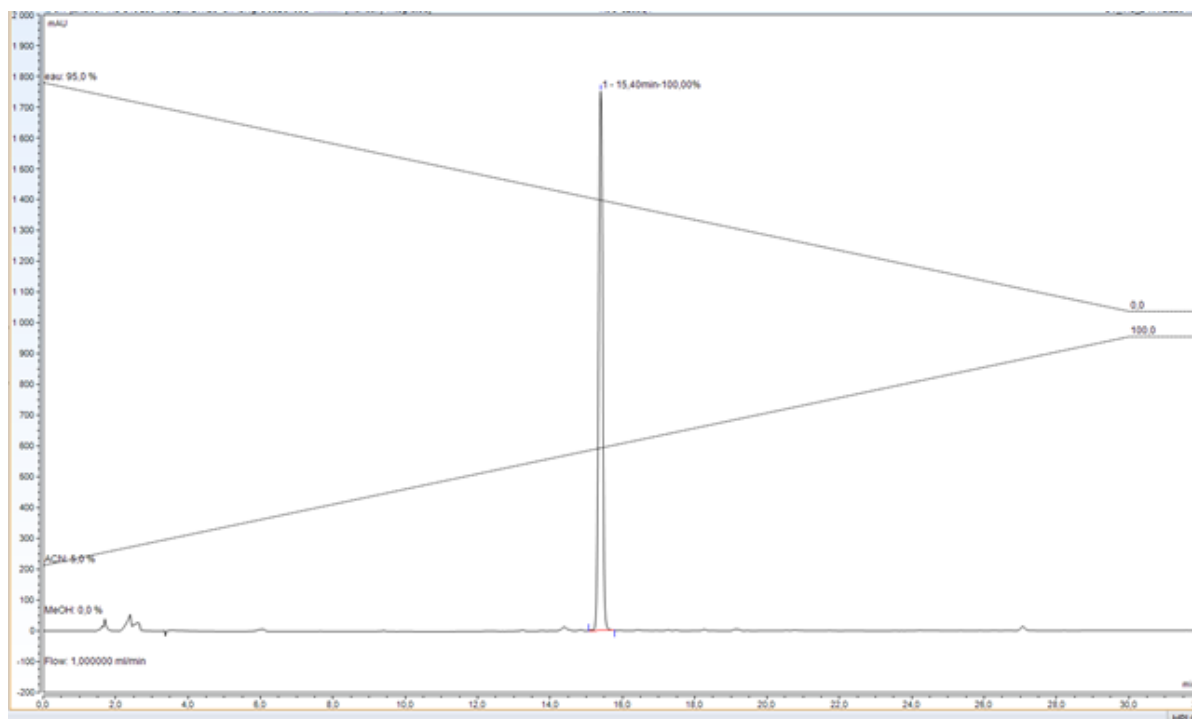
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 141.2 (C<sub>Ar</sub>), 138.6 (C<sub>Ar</sub>), 136.4 (C<sub>Ar</sub>), 134.5 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (C<sub>10</sub>), 130.94 (C<sub>9</sub>), 130.9 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (2C, C<sub>12</sub>), 128.5 (2C, C<sub>13</sub>), 126.1 (C<sub>14</sub>), 98.2 (C<sub>1</sub>), 75.3(C<sub>2</sub>), 74.3 (C<sub>3</sub>), 74.1 (C<sub>5</sub>), 67.1 (C<sub>4</sub>), 61.7 (C<sub>7</sub>), 61.2 (C<sub>6</sub>) 41.8 (C<sub>11</sub>), 35.1 (C<sub>8</sub>), 26.2 (3C, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.62 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.60 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.57 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.4 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.3 (2C, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.5 (2C, Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.4 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.0 (Si-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.1 (3C, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.8 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.7(Si-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI+):** m/z            calculated for C<sub>42</sub>H<sub>72</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>4</sub>Na (M+Na): 823.4253,

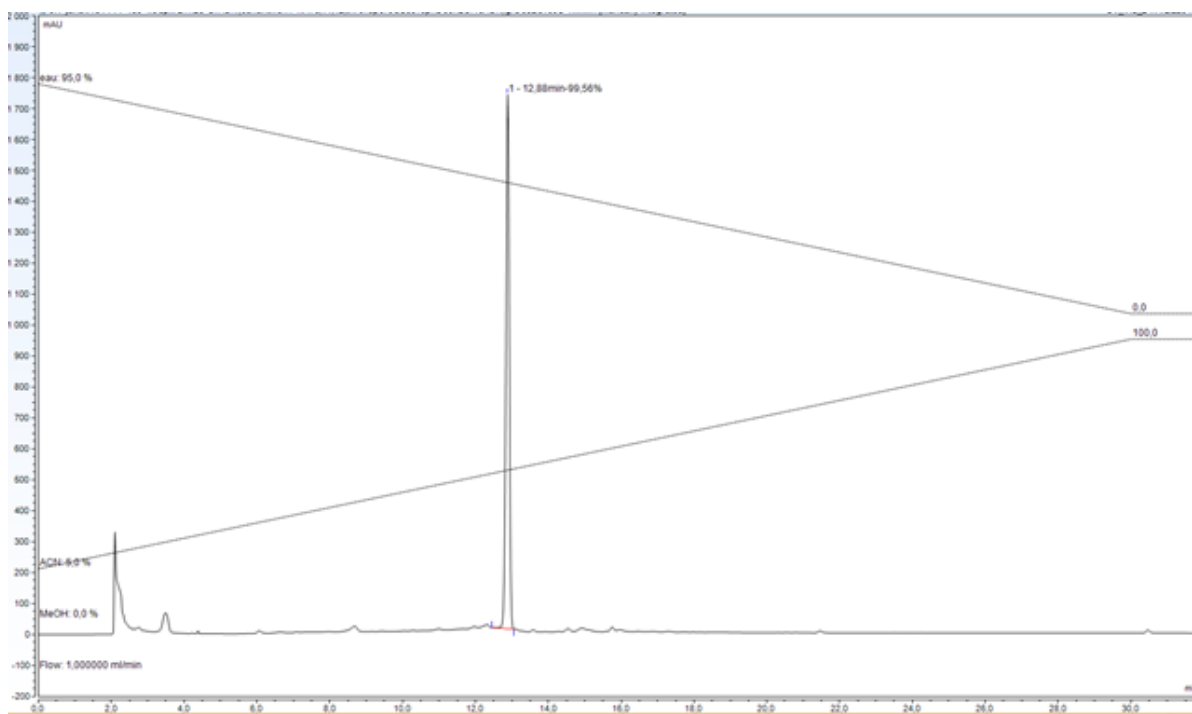
found (M+Na): 823.4214.

**R<sub>f</sub>** (cyclohexane/ethyl acetate: 98/2): 0.28.

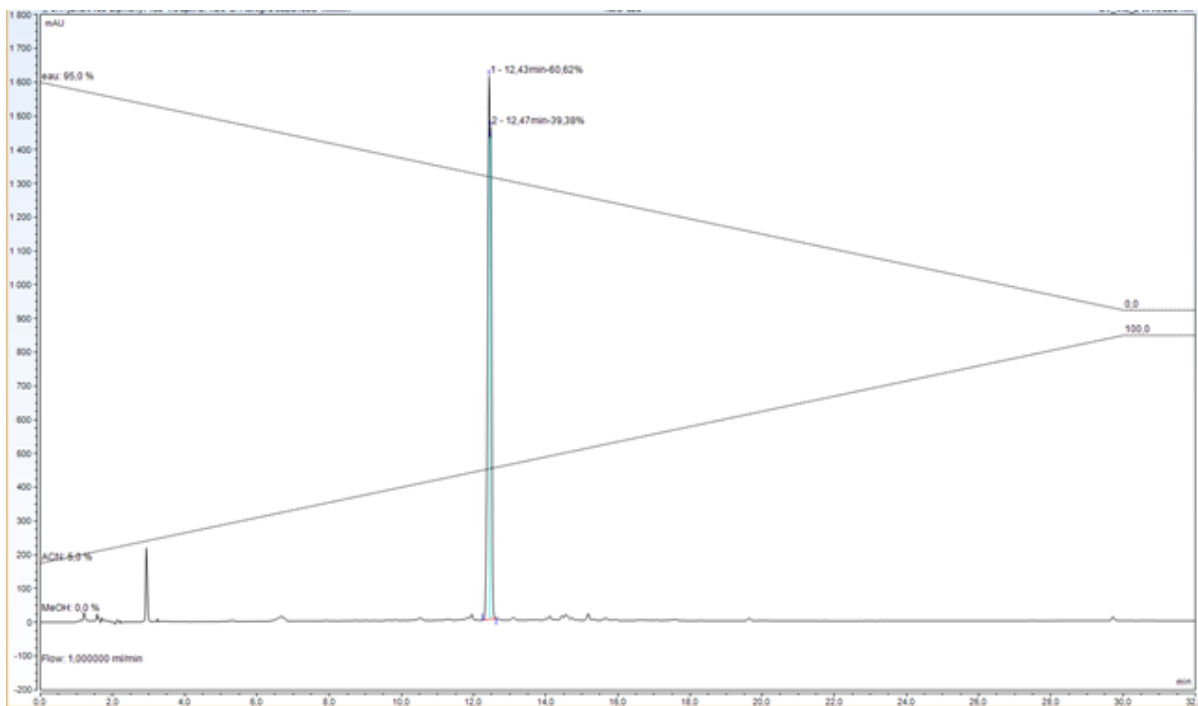
## Annexes



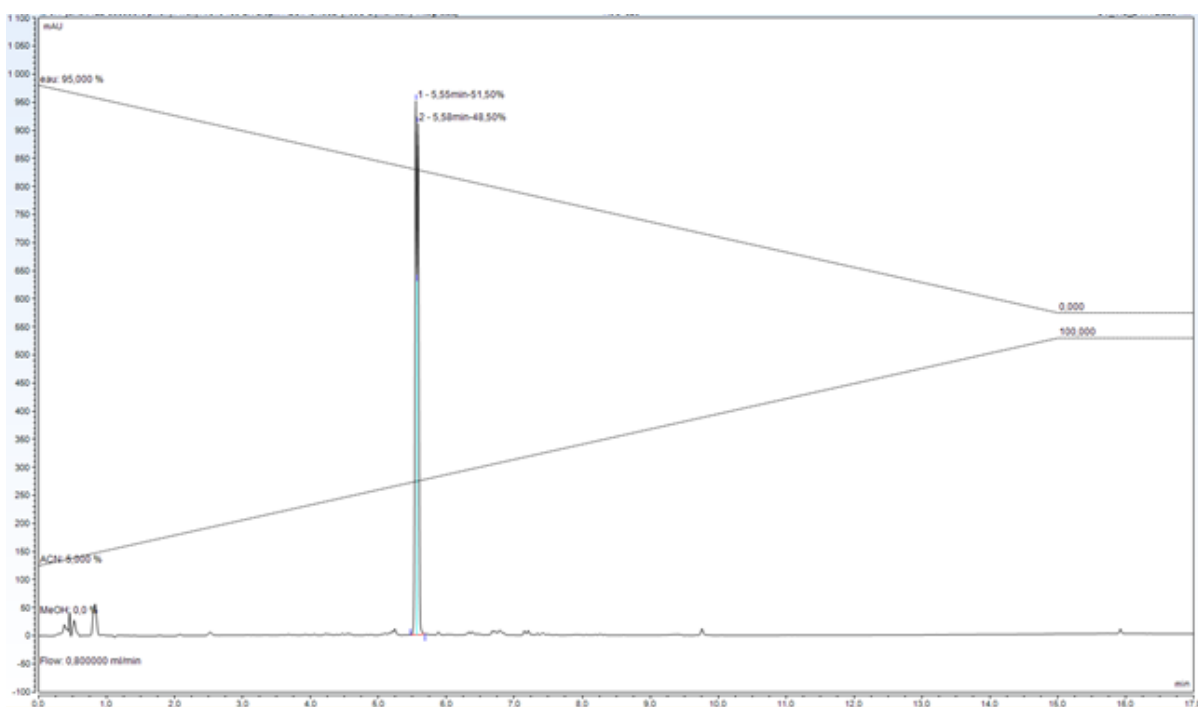
Annexe 1: Chromatogramme des régioisomères 356 et 358 séparés sur une colonne C18.



Annexe 2 : Chromatogramme des régioisomères 356 et 358 séparés sur une colonne pentafluorophényle.



Annexe 3: Chromatogramme des régioisomères **356** et **358** séparés sur une colonne biphenyle.



Annexe 4 : Chromatogramme des régioisomères **356** et **358** séparés sur une colonne phénylhexyle.