

**UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE  
ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES, TECHNOLOGIES ET SANTÉ  
THÈSE DE DOCTORAT**

---

**Présentée par**

**Marie BUCHOTTE**

**En vue d'obtenir le grade de**

**Docteur en chimie organique**

**SYNTHÈSE D'UNE NOUVELLE SÉRIE DE THIOSUCRES ET SULFONIUMS INSATURÉS  
À PARTIR DE DITHIOACÉTALS DE CÉTÈNE DÉRIVÉS DE SUCRES**

**Soutenue le 12 Décembre 2008**

**Devant le jury :**

**M. Yves BLÉRIOT**, Maître de conférences à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI.

**M. Thierry LEQUEUX**, Professeur à l'ENSICAEN.

**M. Charles PORTELLA**, Professeur à l'Université de Reims Champagne-Ardenne.

**Mme Anne WADOUACHI**, Maître de conférences à l'Université Jules Verne, Amiens.

**Mme Murielle MUZARD**, Maître de conférences à l'Université de Reims Champagne-Ardenne.

**M. Richard PLANTIER-ROYON**, Professeur à l'Université de Reims Champagne-Ardenne.



*À mes parents*

*À ma famille*



Ce manuscrit est le résultat d'un travail effectué au sein de l'équipe BSMA (Biomolécules : Synthèse et Mécanismes d'Action) de l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims (ICMR), UMR URCA/CNRS 6229, sous la direction du Professeur Richard Plantier-Royon. Je tiens à lui exprimer ma plus grande reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et je le remercie sincèrement pour sa disponibilité et ses conseils avisés. Je remercie également le docteur Murielle Muzard, pour m'avoir encadrée tout au long de ces trois années. Merci d'avoir toujours été disponible et d'avoir pris le temps de faire mon éducation chimique.

Je tiens à remercier le professeur Thierry Lequeux et le docteur Yves Blériot d'avoir accepté d'être les rapporteurs et membres du jury de cette thèse.

Je remercie également le professeur Charles Portella et le docteur Anne Wadouachi pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Cette thèse a pu être réalisée grâce au soutien financier de la région Champagne-Ardenne à laquelle je souhaite exprimer ma gratitude.



<b>Abréviations.....</b>	<b>11</b>
<b>Introduction générale.....</b>	<b>13</b>
<b>Chapitre I : Partie Bibliographique .....</b>	<b>17</b>
<b>I/ Les carbasucres.....</b>	<b>19</b>
A) Composés naturels .....	19
B) Voies de synthèse.....	21
1. Cyclisation par attaque nucléophile .....	21
2. Synthèse à partir de dérivés de furanes .....	22
C) Propriétés biologiques .....	23
<b>II/ Les iminosucres.....</b>	<b>25</b>
A) Les iminosucres naturels .....	25
1. Les pipéridines .....	25
2. Les pyrrolidines .....	26
3. Les indolizidines (bicycles [6-5], jonction 1-2).....	26
4. Les pyrrolizidines (bicycles [5-5]) .....	27
5. Les nortropanes (bicycles [6-5], jonction 1-3) .....	27
6. Les glycosides.....	28
B) Voies de synthèse.....	28
1. Synthèses à partir de précurseurs de type non sucre .....	28
a. À partir de molécules simples .....	28
b. Par cycloaddition hétéro Diels-Alder .....	29
c. Par aldolisation catalysée par proline .....	30
2. Synthèses à partir de précurseurs de type sucre .....	30
a. Par amination de la position anomérique puis cyclisation ....	31
b. Par amination sur chaîne ouverte puis cyclisation .....	32
c. À partir d'aminosucres.....	33
C) Propriétés biologiques .....	33
1. Inhibiteurs de glycosidases .....	34
2. Propriétés biologiques associées.....	35
a. Activité anti-diabétique .....	35
b. Activité anti-cancéreuse .....	35
c. Activité anti-virale .....	35
d. Effet toxique.....	36
<b>III/ Thiosucres.....</b>	<b>36</b>
A) Voies de synthèse.....	37
1. Substitution nucléophile par un thiolate .....	38
a. Substitution nucléophile directe.....	38
b. Ouverture d'un époxyde .....	40
c. Ouverture d'un épisulfure .....	41

2.	Cyclisation de dithioacétals.....	43
3.	À partir de bis-électrophiles.....	46
4.	Contraction de cycle.....	48
B)	<i>Dérivés de thiosucres et activité biologique.....</i>	<i>49</i>
1.	Les analogues simples de thiosucres .....	49
2.	Les thio-oligosaccharides.....	49
3.	Les thionucléosides.....	50
4.	Les 5-thioglycosides.....	50
5.	Les sulfoniums .....	52
<b>Chapitre II : Synthèse de thiosucres insaturés.....</b>		<b>57</b>
I/	<b><i>Dithioacétals de cétène.....</i></b>	<b>61</b>
A)	<i>Généralités.....</i>	<i>61</i>
B)	<i>Méthodes de synthèse.....</i>	<i>62</i>
1.	À partir d'acides et de dérivés d'acides .....	62
a.	En présence de dérivés d'aluminium .....	62
b.	À partir d'acides (di)thiocarboxyliques et dérivés.....	63
2.	À partir d'aldéhydes et de cétones par réaction d'oléfination .....	65
a.	Oléfinations de Wittig et d'Horner-Wadworth-Emmons.....	65
b.	Oléfination de Peterson.....	66
C)	<i>Réactivité .....</i>	<i>67</i>
1.	Réactivité normale « a <sup>1</sup> d <sup>2</sup> ».....	67
a.	Protonation et applications .....	68
b.	Autres électrophiles.....	68
c.	Hydrolyse.....	69
d.	Radicaux.....	70
2.	Réactivité « umpolung » « d <sup>1</sup> a <sup>2</sup> » .....	71
D)	<i>Méthodes de synthèse appliquées aux sucres.....</i>	<i>73</i>
1.	Par voie d'élimination en $\alpha$ d'un dithioacétal dérivé de sucre.....	73
2.	Oléfination d'Horner-Wadworth-Emmons .....	75
3.	Oléfination de Peterson.....	76
II/	<b><i>Accès à des thiosucres cycliques insaturés à six atomes.....</i></b>	<b>77</b>
A)	<i>Synthèse de dithioacétals de cétène dérivés de sucres.....</i>	<i>78</i>
1.	Par voie d'élimination en $\alpha$ du dithioacétal .....	78
2.	Oléfination de Peterson.....	81
a.	Synthèse des sucres protégés .....	81
i.	2,3-O-isopropylidène-L-érythrofurane.....	81
ii.	2,3-O-isopropylidène-D-érythrofurane.....	81
iii.	2,3-di-O-benzyl-D-thréofurane.....	82
iv.	2,3-O-isopropylidène-5-O-trityl-D-ribofurane.....	82

	b.	Synthèse de dithioacétals de cétène .....	83
B)		Cyclisation.....	84
	1.	Rappel bibliographique .....	84
	2.	Résultats .....	85
	a.	Premiers essais .....	85
		i. Activation <i>in situ</i> .....	85
		ii. Activation par un groupement partant .....	87
	b.	Activation par un groupement triflate .....	88
		i. Utilisation de la pyridine comme base.....	88
		ii. Screening de bases .....	90
		iii. Utilisation de la 4-picoline .....	91
C)		Déprotection.....	93
<b>III/</b>		<b>Accès à des cycles à cinq atomes.....</b>	<b>94</b>
A)		Synthèse des sucres protégés.....	95
	1.	2,4-di-O-benzyl-L-thréose.....	95
	2.	2,4-O-isopropylidène-D-érythrose .....	96
B)		Synthèse des dithioacétals de cétène .....	96
C)		Essais de cyclisation.....	97
<b>IV/</b>		<b>Accès à des cycles à sept atomes.....</b>	<b>98</b>
A)		Synthèse des dithioacétals de cétène .....	98
B)		Essais de cyclisation.....	99
<b>V/</b>		<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>105</b>
A)		Instrumentation .....	105
B)		Modes opératoires généraux .....	106
C)		Caractérisation des produits .....	106
<b>Chapitre III : Fonctionnalisation des thiosucres insaturés.....</b>			<b>137</b>
<b>I/</b>		<b>Étude théorique.....</b>	<b>139</b>
<b>II/</b>		<b>Résultats.....</b>	<b>142</b>
A)		Réduction de la double liaison.....	142
B)		Fonctionnalisation par un groupement alkyle .....	143
C)		Fonctionnalisation par une liaison C=O .....	143
	1.	Fonctionnalisation par une cétone .....	143
	2.	Fonctionnalisation par un aldéhyde .....	144
D)		Fonctionnalisation par une liaison C-O.....	145
	1.	Addition d'acétaldéhyde .....	146
	2.	Addition d'autres aldéhydes .....	147
E)		Fonctionnalisation par oxydation .....	148
<b>III/</b>		<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>153</b>
A)		Instrumentation .....	153

B)	Caractérisation des produits .....	153
<b>Chapitre IV : Synthèse de sulfoniums insaturés.....</b>		<b>161</b>
<b>I/ Accès aux sulfoniums bicycliques insaturés .....</b>		<b>167</b>
A)	Synthèse de dithioacétals de cétène .....	167
B)	Cyclisation.....	168
1.	Cyclisation sur une fonction alcool primaire.....	168
a.	Mise au point des conditions réactionnelles.....	168
b.	Résultats.....	169
2.	Cyclisation sur une fonction alcool secondaire .....	171
<b>II/ Accès aux sulfoniums méthylés insaturés .....</b>		<b>171</b>
<b>III/ Déprotection .....</b>		<b>172</b>
A)	Résultats .....	172
B)	Étude de la configuration des sulfoniums déprotégés.....	173
<b>IV/ Inhibition de glycosidases.....</b>		<b>174</b>
A)	Introduction sur les glycosidases .....	174
B)	Modélisation .....	176
C)	Docking .....	178
1.	Protocole utilisé .....	178
2.	Validation de la méthode de modélisation .....	178
3.	Résultats .....	179
D)	Résultats .....	180
E)	Discussion.....	181
<b>IV/ Partie expérimentale.....</b>		<b>187</b>
A)	Instrumentation .....	187
B)	Modes opératoires généraux .....	187
C)	Caractérisation des produits .....	188
<b>Conclusion Générale .....</b>		<b>199</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>		<b>203</b>
<b>Remerciements.....</b>	Erreur ! Signet non défini.	

## Abréviations

Ac : acétyle  
APTS : acide *para*-toluènesulfonique  
Bn : benzyle  
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle  
*t*-Bu : *tert*-butyle  
Bz : benzoyle  
Cbz : benzyloxycarbonyle  
*m*-CPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque  
DBH : dibromodiméthylhydantoïne  
DCM : dichlorométhane  
DE<sub>50</sub> ou Dose Efficace 50 : dose entraînant 50 % de l'effet maximum d'un composé  
DIBAL-H : di-isobutylaluminium hydride  
DMAP : *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine  
DMF : diméthylformamide  
DMP : 2,2 diméthoxypropane  
e.d. : excès diastéréoisomérique  
équiv. : équivalent  
H<sub>0</sub> : enthalpie à 0°K  
HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital  
LTMP : 2,2',6,6'-tétraméthylpipéridinyle lithium  
LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital  
nOe : nuclear Overhauser effect  
PCC : chlorochromate de pyridinium  
PMB : *para*-méthoxybenzyle  
Red-Al : dihydrure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium  
TBS ou TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle  
TES : triéthylsilyle  
TFA : acide trifluoroacétique  
THF : tétrahydrofurane  
Ts : tosyle



## **Introduction générale**



Les sucres représentent la classe de composés naturels la plus abondante. La photosynthèse produit, à elle seule,  $4 \times 10^{14}$  kg de sucres par an. Ces molécules constituent la base de divers conjugués comme les glycoprotéines ou les glycolipides. Les sucres sont donc des molécules biologiques clés, entrant ainsi en jeu dans de nombreux processus physiologiques impliquant une reconnaissance cellulaire (métastases des cellules tumorales, prolifération cellulaire ou encore infections bactériennes ou virales).

La synthèse d'analogues structuraux de mono- ou oligosaccharides est un des grands domaines de la chimie des sucres. Étudiés depuis les années 1960, les analogues de sucres ont permis de mieux comprendre différents processus biologiques dans lesquels les sucres sont impliqués. Parmi ces analogues, on peut citer des sucres modifiés par l'introduction d'un atome de fluor, de phosphore ou d'une chaîne carbonée, ou encore par désoxygénation partielle. Cependant, les analogues les plus importants sont ceux pour lesquels l'oxygène intracyclique a été remplacé par un groupement méthylène (les carbasucres) ou par un hétéroatome comme l'azote (les iminosucres) ou le soufre (les thiosucres).

Les carbasucres existent peu sous leur forme libre. Par contre, lorsqu'ils apparaissent sous forme de dérivés ou sous forme de sous-unités comme dans les carbanucléosides, ils présentent divers intérêts biologiques.

Les iminosucres représentent les analogues de sucres les plus importants et les plus développés. L'existence de nombreux iminosucres naturels biologiquement actifs a conduit au développement d'un grand nombre d'études sur ces composés. Ce sont, en particulier, de très bons inhibiteurs de glycosidases, ce qui leur confère des propriétés anti-diabétiques, antivirales ou encore anticancéreuses. En se substituant aux sucres, ces composés ont également été très utiles dans la compréhension de différents processus biologiques.

À l'exception du 5-thio-D-mannopyranose, il n'existe pas de thiosucres naturels. Même si les premières synthèses datent du début des années 1960, les thiosucres ont été beaucoup moins étudiés que leurs analogues azotés car ils ne possédaient pas de propriétés biologiques reconnues. La chimie des thiosucres a connu un regain d'intérêt au milieu des années 1990 grâce à la découverte de propriétés biologiques associées à des dérivés de thiosucres. Ainsi, les laboratoires Fournier ont breveté des molécules de type 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranosides qui présentent une activité anti-thrombotique (Beciparcil<sup>®</sup>, schéma 1). D'autre part, deux sulfoniums naturels, le salacinol et le kotalanol, ont été découverts à la même période. Ces deux molécules sont de puissants inhibiteurs de glucosidases intestinales et agissent comme anti-diabétiques (schéma 1).

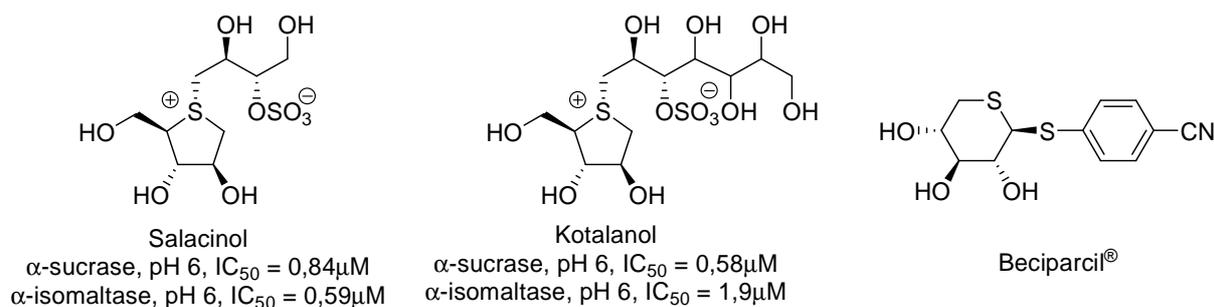


schéma 1

Ces nouveaux composés aux propriétés biologiques intéressantes ont relancé l'intérêt pour la synthèse de nombreux analogues. Ainsi la synthèse de nouveaux thiosucres s'inscrit comme l'un des thèmes de recherche développés dans notre laboratoire.

Mes travaux de recherche ont porté sur la mise au point d'une nouvelle voie d'accès à des thiosucres et sulfoniums insaturés à partir de dithioacétals de cétène dérivés de sucres. Les objectifs étaient de mettre en place une voie de synthèse générale permettant d'accéder à des dithiopyranosides ou furanosides insaturés originaux, pouvant être fonctionnalisés grâce au groupement dithioacétal de cétène toujours présent. Cette méthode pourrait également être utilisée pour synthétiser des sulfoniums insaturés.

Une première partie bibliographique portera sur les carbasucres, les iminosucres et les thiosucres. Les principales voies de synthèses ainsi que leurs propriétés biologiques seront décrites.

Une deuxième partie détaillera la synthèse de 1,5-dithiopent-1-énopyranosides à partir de dithioacétals de cétène. Les différentes voies d'accès aux dithioacétals de cétène ainsi que leur réactivité seront d'abord abordées. Puis la synthèse de dithioacétals de cétène dérivés de sucres et les résultats concernant la synthèse de thiosucres insaturés seront décrits.

Dans un troisième temps, la fonctionnalisation des thiosucres insaturés précédemment obtenus sera abordée sur une molécule modèle. Ainsi, ce composé présentant une fonction dithioacétal de cétène pourra réagir avec différents électrophiles.

Enfin, une dernière partie sera consacrée à la synthèse des sulfoniums insaturés correspondants et à l'évaluation du pouvoir inhibiteur des molécules obtenues vis-à-vis de glycosidases.

## **Chapitre I : Partie Bibliographique**



Ce chapitre va présenter les différents analogues de sucres pour lesquels l'oxygène intracyclique est remplacé par un atome de carbone, d'azote ou de soufre. Un rapide résumé sur les carbasucres sera présenté, puis les différentes voies de synthèse des iminosucres, analogues les plus connus, ainsi que leurs propriétés biologiques seront exposées. Enfin, une dernière partie sera consacrée aux thiosucres et à leurs dérivés avec une description des différentes voies d'accès et des activités biologiques associées.

## I/ Les carbasucres

Les carbasucres sont des analogues de sucres pour lesquels l'oxygène intracyclique est remplacé par un groupement méthylène (schéma I-1). Le terme « 4a » ou « 5a », précédant le préfixe « carba », correspond à la position de l'oxygène remplacé : « 4a » dans le cas des furanoses et « 5a » pour les pyranoses.

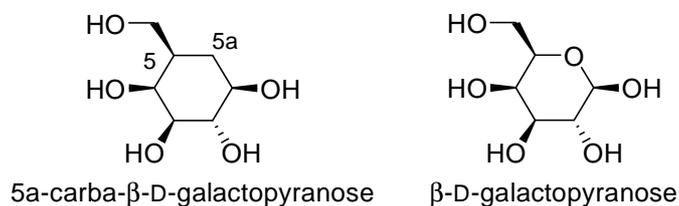


schéma I-1

Tout d'abord appelés « pseudo-sucres » par l'équipe du professeur McCasland, premier groupe à avoir synthétisé ce type de molécules, les carbasucres sont étudiés depuis une quarantaine d'années. Le remplacement de l'oxygène intracyclique d'un sucre par un groupement méthylène entraîne la perte de sa fonction la plus réactive : la fonction hémiacétale. Cette modification lui confère une plus grande stabilité vis-à-vis des enzymes dégradatives endogènes.<sup>1,2</sup> Ainsi, grâce à leur forte ressemblance structurale, les carbasucres se substituent facilement aux sucres dans un système biologique donné et peuvent d'une part, permettre de comprendre le mécanisme d'action de certains processus biologiques et d'autre part, être des inhibiteurs de ces systèmes.

### A) Composés naturels

Il n'existe à ce jour qu'un seul carbasucre naturel : le 5a-carba-α-D-galactopyranose<sup>3</sup> (schéma I-1) a été isolé d'un milieu de culture de *Streptomyces* sp. MA-4145 par l'équipe d'Albers-Schonberg. Cependant, on trouve dans la nature de nombreux dérivés de carbasucres comme les aminocarbasucres. Par exemple, la manostatine A **I-1**<sup>4</sup> a été isolée de *Streptoverticillium verticillus* et la famille des pyralomicines (composés **I-2** et **I-3**)<sup>5,6</sup> a été isolée d'un milieu de culture de *Microtetraspora spiralis* (schéma I-2).

<sup>1</sup> Arjona, O.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919-2036.

<sup>2</sup> Suami, T.; Ogawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 21-90.

<sup>3</sup> Miller, T. W.; Arison, B. H.; Albers-Schonberg, G. *Biotechnol. Bioeng.* **1973**, *15*, 1075-1080.

<sup>4</sup> Aoyagi, T.; Yamamoto, T.; Kojiri, K.; Morishima, T.; Nagai, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 883-889.

<sup>5</sup> Kawamura, N.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Issiki, K.; Sawa, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 435-438.

<sup>6</sup> Kawamura, N.; Kinshita, N.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Sawa, T.; Naganawa, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 706-710.

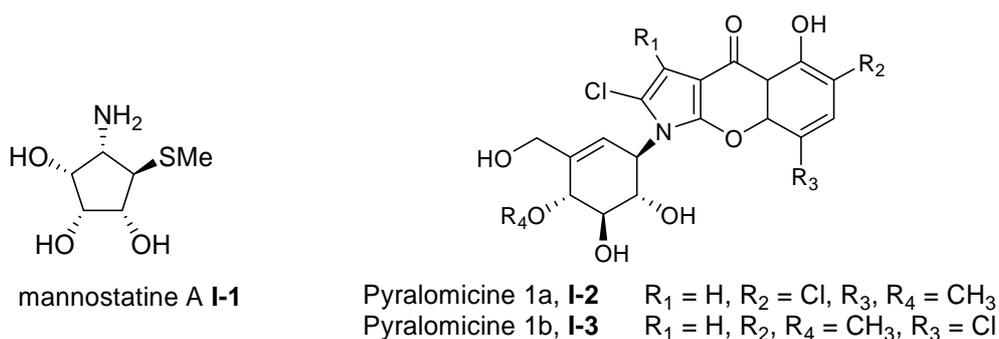


schéma I-2

Ils sont également présents dans des carba-oligosaccharides comme dans l'acarbose **I-4**,<sup>7</sup> isolé d'*Actinomycete* (schéma I-3).

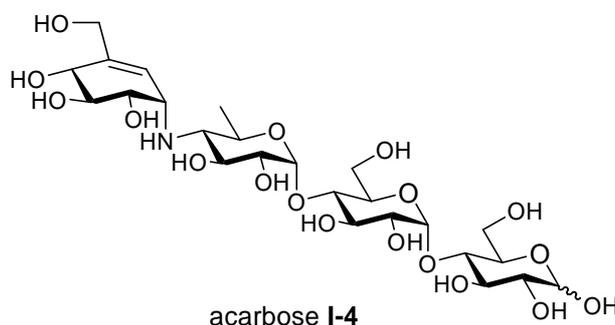


schéma I-3

Enfin, on trouve également des carbasucres dans les carbanucléosides.<sup>8,9</sup> Par exemple, l'aristéromycine **I-5**<sup>10</sup> (isolée d'une culture de *Streptomyces citricolor*) agit comme antibactérien à visée phytosanitaire et antifongique, tandis que la néplanocine A **I-6**<sup>11</sup> (isolée d'*Ampullariella regularis* A11079) possède des propriétés antitumorales (schéma I-4). Ces deux composés sont de puissants inhibiteurs de la S-adénosyl-L-homocystéine hydrolase.<sup>12</sup>

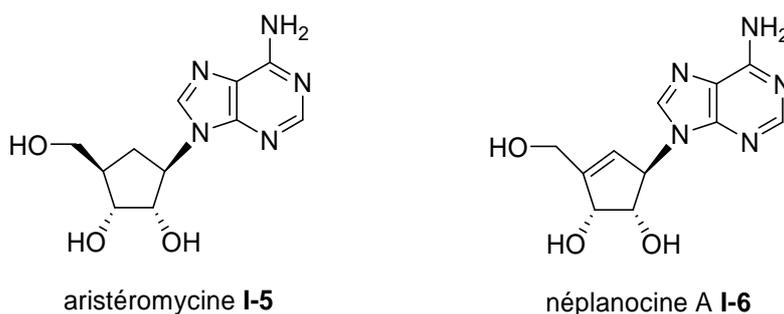


schéma I-4

De nombreux analogues carbonés de nucléosides<sup>9,10</sup> ont également été synthétisés, les modifications se faisant soit sur la partie sucre soit sur la partie base associée. Ces composés sont souvent de bons

<sup>7</sup> Yoon, S.-H.; Robyt, J. F. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1969-1980.

<sup>8</sup> Ferrero, M.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4319-4348.

<sup>9</sup> Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 9229-9272.

<sup>10</sup> Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizuno, K. *J. Antibiot.* **1968**, 21, 255-263.

<sup>11</sup> Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, 34, 359-366.

<sup>12</sup> Yuan, C.-S.; Saso, Y.; Lazarides, E.; Borchardt, R. T.; Robins, M. J. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1999**, 9, 1197-1206.

antiviraux comme le carbovir **I-7**<sup>13</sup> ou le (-)-C-BVDU **I-8**<sup>14</sup> (schéma I-5).

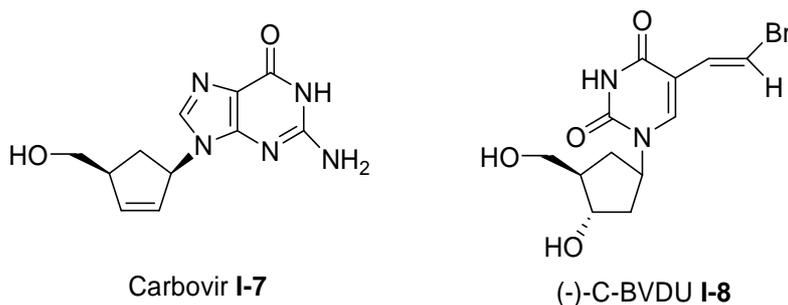


schéma I-5

## B) Voies de synthèse

Les premiers carbasucres synthétisés furent des carbapyranoses sous forme racémique. Ainsi, entre 1966 et 1968, l'équipe de McCasland a synthétisé le 5a-carba- $\alpha$ -DL-talopyranose **I-9**,<sup>15</sup> le 5a-carba- $\alpha$ -DL-galactopyranose **I-10**<sup>16</sup> et le 5a-carba- $\beta$ -DL-gulopyranose **I-11**<sup>17</sup> (schéma I-6). Ils ont été synthétisés à partir de  $\beta$ -cétacide par une suite de réductions et d'épimérisations.

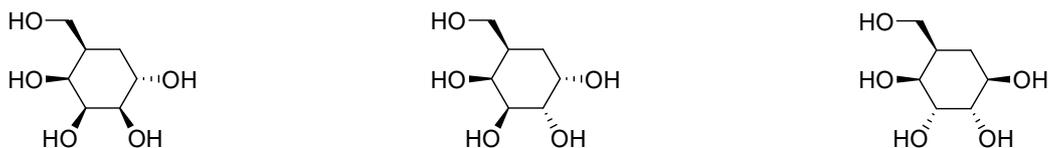
5a-carba- $\alpha$ -DL-talopyranose **I-9**5a-carba- $\alpha$ -DL-galactopyranose **I-10**5a-carba- $\beta$ -DL-gulopyranose **I-11**

schéma I-6

Depuis lors, de nombreuses synthèses de carbasucres et de dérivés ont été décrites. Deux voies d'accès sont détaillées ci-dessous.

### 1. Cyclisation par attaque nucléophile

Beaucoup de synthèses utilisent comme étape-clé une attaque nucléophile intramoléculaire sur la fonction aldéhyde ou cétone d'un sucre protégé.

L'équipe de Tadano<sup>18</sup> a ainsi synthétisé le 4a-carba- $\beta$ -L-arabinofuranose **I-17** à partir du D-érythrose protégé **I-12** (schéma I-7). L'aldéhyde est d'abord transformé en diester insaturé par une condensation de Knoevenagel puis réduit en diester saturé **I-13**. Après déprotection de la fonction hydroxyle primaire, celle-ci est oxydée en aldéhyde. Puis une cyclisation spontanée conduit au carbasucre **I-14**. Le cyclopentène **I-15** est obtenu après décarboxylation et  $\beta$ -élimination. Enfin, la réduction de la fonction ester, l'hydroboration sélective suivie d'une oxydation et finalement la

<sup>13</sup> Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17-21.

<sup>14</sup> Balzarini, J.; Baumgartner, H.; Bodenteich, M.; De Clercq, E.; Griengl, H. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1861-1865.

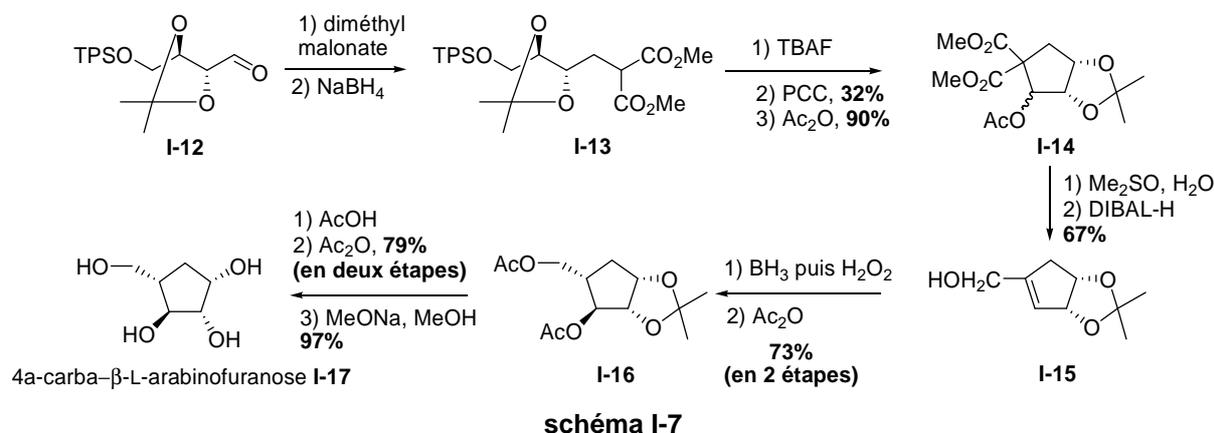
<sup>15</sup> McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516-1521.

<sup>16</sup> McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2841-2844.

<sup>17</sup> McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2835-2841.

<sup>18</sup> Tadano, K.; Maeda, H.; Hoshino, M.; Imura, Y.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1946-1956.

déprotection des fonctions alcools permet la formation du carbasucre **I-17** sous forme énantiomériquement pure.



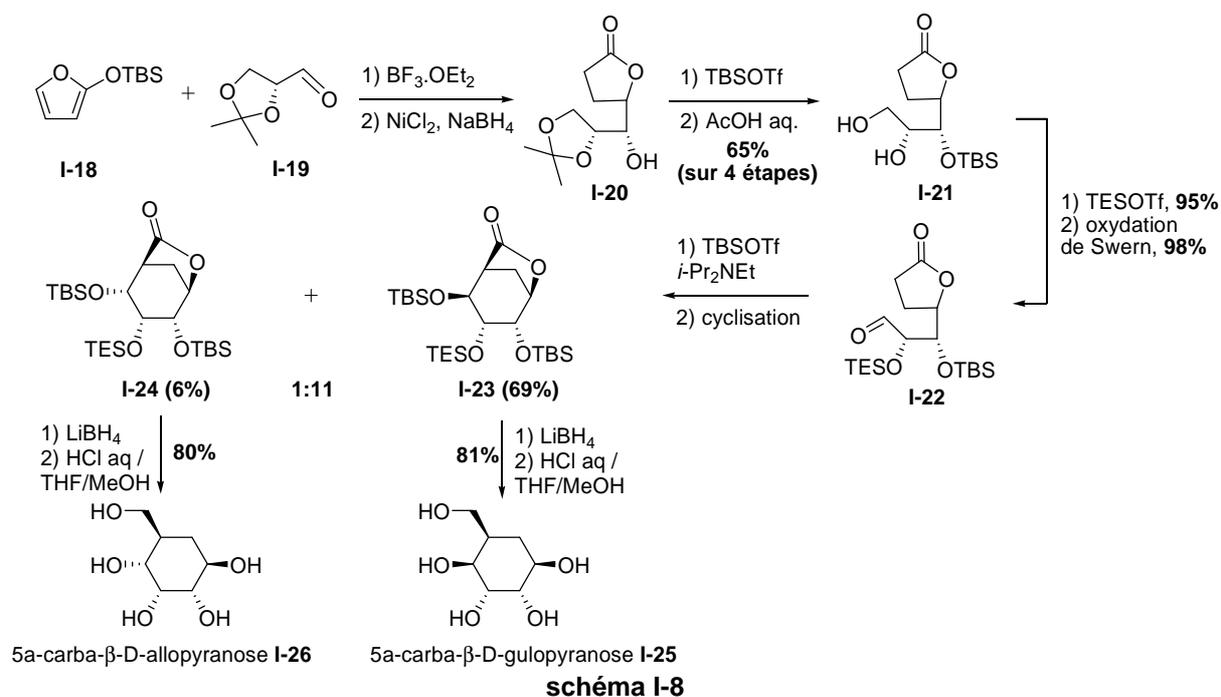
## 2. Synthèse à partir de dérivés de furanes

L'équipe de Casiraghi décrit quant à elle la synthèse de carba-furanoses<sup>19,20</sup> et de carbapyranoses<sup>21</sup> énantiomériquement purs ainsi que plusieurs de leurs dérivés. Ainsi, la lactone **I-20** est formée par aldolisation croisée vinylogue entre le dérivé furanique **I-18** et l'aldéhyde **I-19** (schéma I-8). Une étape d'hydrogénation suivie d'une déprotection conduit à la lactone **I-21**. L'aldéhyde **I-22** est formé par oxydation de Swern pour ensuite subir une cycloaldolisation et conduire aux bicyclooctanes **I-23** et **I-24**. Enfin, une réduction et une déprotection conduisent au 5a-carba-β-D-gulopyranose **I-25** et au 5a-carba-β-D-allopyranose **I-26**.

<sup>19</sup> Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8070-8075.

<sup>20</sup> Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6307-6318.

<sup>21</sup> Zanardi, F.; Battistini, L.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Rasso, G.; Pinna, L.; Auzzas, L.; Zambrano, V.; Casiraghi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1956-1964.



### C) Propriétés biologiques

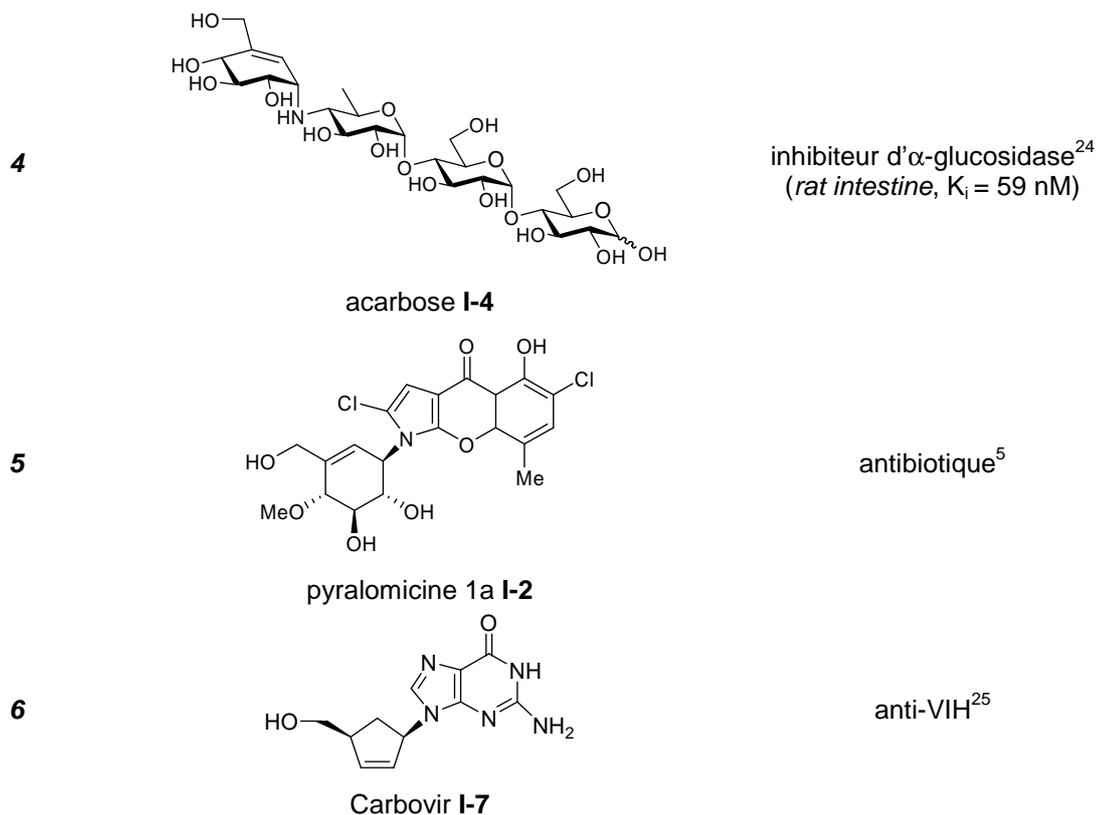
Les carbapyranoses et les carba-furanoses ainsi que leurs dérivés présentent diverses propriétés biologiques. Celles-ci sont répertoriées dans le Tableau 1 :

**Tableau 1 : Activité biologiques de différents carbasucres et de leurs dérivés**

Entrée	Composé	Activité
1	 Mannostatine A I-1	Inhibiteur d' $\alpha$ -D-mannosidase <sup>4,22</sup> ( <i>rat epididymis</i> , IC <sub>50</sub> = 20 nM)
2	 5a-carba- $\alpha$ -DL-glucofuranose	inhibiteur de glucokinase <sup>1</sup>
3	 dodécyl-5a-carba- $\beta$ -D-galactopyranoside	inhibiteur de $\beta$ -galactosidase <sup>23</sup> ( <i>bovin liver</i> , IC <sub>50</sub> = 6,4 $\mu$ M)

<sup>22</sup> Kawatkar, S. P.; Kuntz, D. A.; Woods, R. J.; Rose, D. R.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8310-8319.

<sup>23</sup> Ogawa, S.; Aoyama, H.; Sato, T. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1979-1992.



La plupart des propriétés biologiques des carbasucres sont reliées à l'inhibition de glycosidases.

La mannostatine A **I-1** est un des plus puissants inhibiteurs d' $\alpha$ -mannosidase (entrée 1) et possède ainsi, une activité anti-métastatique.<sup>26</sup>

L'acarbose **I-4**<sup>7</sup> (entrée 4), pseudo-tétraccharide, puissant inhibiteur d' $\alpha$ -glucosidase intestinale, est l'un des carbasucres les plus connus cliniquement puisqu'il est actuellement utilisé pour traiter les diabètes insulino-indépendants de type II (Glucor<sup>®</sup>).

Le 5a-carba- $\alpha$ -DL-glucopyranose (entrée 2) est un inhibiteur de glucokinase, utilisé pour l'étude de l'inhibition de la libération d'insuline stimulée par le D-glucose dans les îlots pancréatiques. Il a ainsi été démontré que ce composé inhibe la libération d'insuline stimulée par le D-glucose et l'activité glucokinase des îlots.<sup>1</sup>

Le dodécyl-5a-carba- $\beta$ -D-galactopyranoside (entrée 3) appartient à la famille des carbaglycosides et agit comme inhibiteur spécifique de  $\beta$ -galactosidase.

D'autre part, les pyralomicines<sup>5,6</sup> (cf schéma I-2) ont une structure chimique unique reposant sur un chromophore benzopyranopyrrole contenant un atome d'azote. Ces molécules possèdent une activité antimicrobienne (entrée 5).

Le carbovir **I-7**<sup>13</sup> est un inhibiteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (entrée 6).

<sup>24</sup> Kim, M.-J.; Lee, S.-B.; Lee, H.-S.; Lee, S.-Y.; Baek, J.-S.; Kim, D.; Moon, T.-W.; Robyt, J. F.; Park, K.-H. *Arch. Biochem. Biophys.* **1999**, *371*, 277-283.

<sup>25</sup> Parker, W. B.; Shaddix, S. C.; Bowdon, B. J.; Rose, L. M.; Vince, R.; Shannon, W. M.; Bennett JR, L. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1004-1009.

<sup>26</sup> Umezawa, K. *Adv. Enzyme Regul.* **1996**, *36*, 267-281.

### III/ Les iminosucres

Les iminosucres<sup>27</sup> sont des sucres pour lesquels l'oxygène intracyclique est remplacé par un atome d'azote. Ils représentent la classe d'analogues de sucres la plus étudiée car ils possèdent un fort potentiel thérapeutique : ce sont des inhibiteurs de glycosidases et de glycosyltransférases,<sup>28</sup> enzymes impliquées dans de nombreux processus biologiques tels que la dégradation de polysaccharides en monosaccharides ou la biosynthèse d'oligosaccharides. Ces propriétés font des iminosucres de bonnes cibles pour la recherche d'agents actifs contre le diabète, l'obésité, le VIH ou encore certaines formes de cancers. Plus d'une centaine d'alkaloïdes polyhydroxylés de type iminosucre issus de plantes ou de microorganismes ont été identifiés à ce jour. De nombreux analogues synthétiques ont été préparés afin d'en améliorer les propriétés biologiques.<sup>28,29,30</sup> L'intense recherche dans ce domaine a conduit récemment à la mise sur le marché de deux iminosucres (schéma I-9) : le miglitol ou *N*-hydroxyéthyl-1-désoxynojirimycine (Diastabol<sup>®</sup>) comme antidiabétique et le *N*-butyl-1-désoxynojirimycine (Zavesca<sup>®</sup>) contre la maladie de Gaucher, maladie lysosomale.

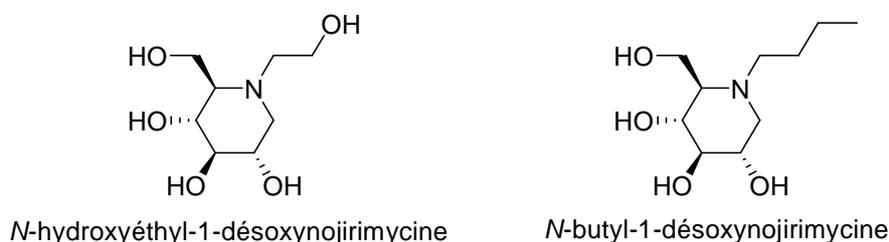


schéma I-9

#### A) Les iminosucres naturels

Depuis 1965 et la découverte de la nojirimycine **I-27**, isolée d'un milieu de fermentation de *Streptomyces roseochromogenes* R-486 par l'équipe d'Ishida,<sup>31</sup> les iminosucres ont été largement étudiés. Ces composés peuvent être classés en différentes familles : les pipéridines (cycles à 6 atomes), les pyrrolidines (cycles à 5 atomes), les indolizidines (bicycles 6-5, jonction 1-2), les pyrrolizidines (bicycles 5-5), les nortropanes (bicycles 6-5, jonction 1-3). Plusieurs de ces composés se retrouvent associés à d'autres sucres sous forme de glycosides.

##### 1. Les pipéridines

Le composé le plus connu est la nojirimycine **I-27**, analogue du D-glucose (schéma I-10). Plusieurs de ses dérivés ont été isolés comme l' $\alpha$ -homonojirimycine **I-28**,<sup>32</sup> (*Omphalea diandra*) ou la 1-désoxynojirimycine **I-29**, d'abord synthétisée<sup>33</sup> puis isolée de *S. lavandulae*.<sup>27</sup> Ces trois iminosucres

<sup>27</sup> *Iminosugars as glycosidases inhibitors : Nojirimycin and beyond*; Stütz, A. E. Eds., Wiley-VCH Weinheim, 1999.

<sup>28</sup> *Iminosugars, From Synthesis to Therapeutic applications*; Compain, P.; Martin, O. R. Eds., Wiley, 2007.

<sup>29</sup> Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R-104.

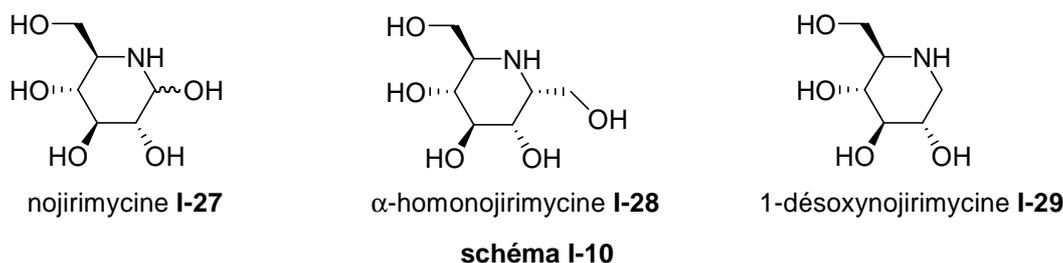
<sup>30</sup> Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680.

<sup>31</sup> Nishikawa, N.; Ishida, N. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 132-133.

<sup>32</sup> Kite, G. C.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Liu, P. S.; M. Scofield, A.; G. Smith, N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6483-6485.

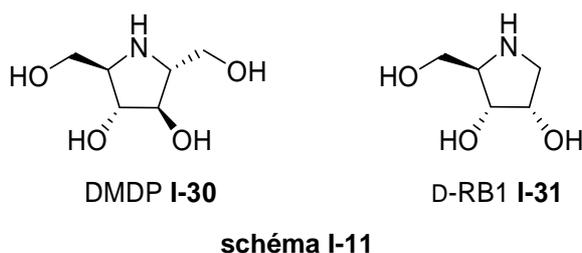
<sup>33</sup> Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495-510.

sont des inhibiteurs de glucosidases, la nojirimycine possédant en plus des propriétés antimicrobiennes et le composé **I-29**, une activité antivirale.



## 2. Les pyrrolidines

La pyrrolidine la plus connue est la DMDP **I-30**<sup>34</sup> ou 2,5-DihydroxyMéthyl-3,4-DihydroxyPyrrolidine (schéma I-11). Elle a été isolée des légumineuses *Lonchocarpus* et *Derris elliptica*. C'est un inhibiteur de glycosidases et présente des propriétés nématocidales et anti-appétantes. La D-RB1 **I-31**<sup>35</sup> a également été isolée des racines de *Morus alba*, c'est un analogue dérivé du D-ribose qui présente une bonne activité inhibitrice de lactase.



## 3. Les indolizidines (bicycles [6-5], jonction 1-2)

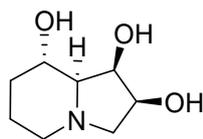
La swainsonine **I-32**, alcaloïde trihydroxyindolizidinique isolé de la légumineuse *Swainsona canescens*<sup>27</sup> en 1979, fut le premier composé bicyclique à être découvert (schéma I-12). Elle inhibe l' $\alpha$ -mannosidase II de l'appareil de Golgi et bloque ainsi la biosynthèse d'une glycoprotéine nécessaire à la prolifération des cellules tumorales lors de la cascade métastatique.<sup>28</sup> Cependant, son utilisation génère des effets secondaires de type hépatotoxique.

En 1981, la castanospermine **I-33** fut à son tour isolée d'une autre légumineuse australienne, *Castanospermum australe*.<sup>36</sup> C'est un inhibiteur d' $\alpha$ -glucosidase I qui permet de contrôler l'angiogénèse et la croissance tumorale.<sup>28</sup>

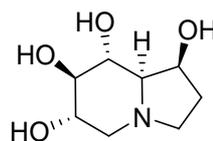
<sup>34</sup> Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochem.* **1976**, *15*, 747-749.

<sup>35</sup> Asano, N.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 243-255.

<sup>36</sup> Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochem.* **1981**, *20*, 811-814.



Swainsonine I-32

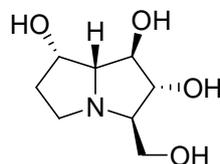


Castanospermine I-33

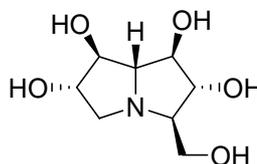
schéma I-12

#### 4. Les pyrrolizidines (bicycles [5-5])

Les deux pyrrolizidines les plus connues sont l'australine I-34<sup>37</sup> et la casuarine I-35,<sup>38</sup> isolées respectivement de *Castanospermum australe* et de *Casuarina equisetifolia* (schéma I-13). Ces deux molécules sont des inhibiteurs de glucosidases.<sup>28</sup>



Australine I-34



Casuarine I-35

schéma I-13

#### 5. Les nortropanes (bicycles [6-5], jonction 1-3)

La famille des calystégines<sup>39,40</sup> fait partie de l'un des derniers groupes d'iminosucres découverts. Ainsi, ces alcaloïdes tri-, tétra- et penta-hydroxy nortropanes, ont été isolés des racines du *Calystegia sepium*, à la fin des années 80 (schéma I-14). Outre leurs propriétés d'inhibition de glycosidases,<sup>27</sup> ces composés sont des métabolites secondaires qui peuvent promouvoir sélectivement la croissance de certaines bactéries dans la rhizosphère.<sup>39</sup>

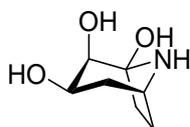
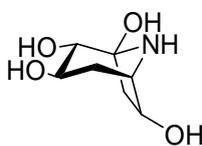
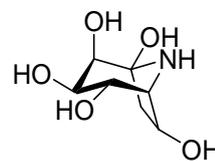
calystégine A<sub>3</sub>calystégine B<sub>1</sub>calystégine C<sub>2</sub>

schéma I-14

<sup>37</sup> Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198-1206.

<sup>38</sup> Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849-7852.

<sup>39</sup> Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Dénarié, J.; Rosenberg, C. *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153-1161.

<sup>40</sup> Goldmann, A.; Milat, M.-L.; Ducrot, P.-H.; Lallemand, J.-Y.; Maille, M.; Lepingle, A.; Charpin, I.; Tepfer, D. *Phytochem.* **1990**, *29*, 2125-2127.

## 6. Les glycosides

Enfin, quatre des cinq classes d'alcaloïdes sont également présents sous forme de glycosides, à l'exception des indolizidines ; les plus abondants étant les glycosides de pipéridines. Un galactoside d' $\alpha$ -homonojirimycine **I-36**,<sup>41</sup> un glucoside de  $\beta$ -fagomine **I-37**<sup>42</sup> ou un glucoside de calystégine B **I-38**<sup>43</sup> ont, entre autres, été isolés de plantes ou de végétaux (schéma I-15).

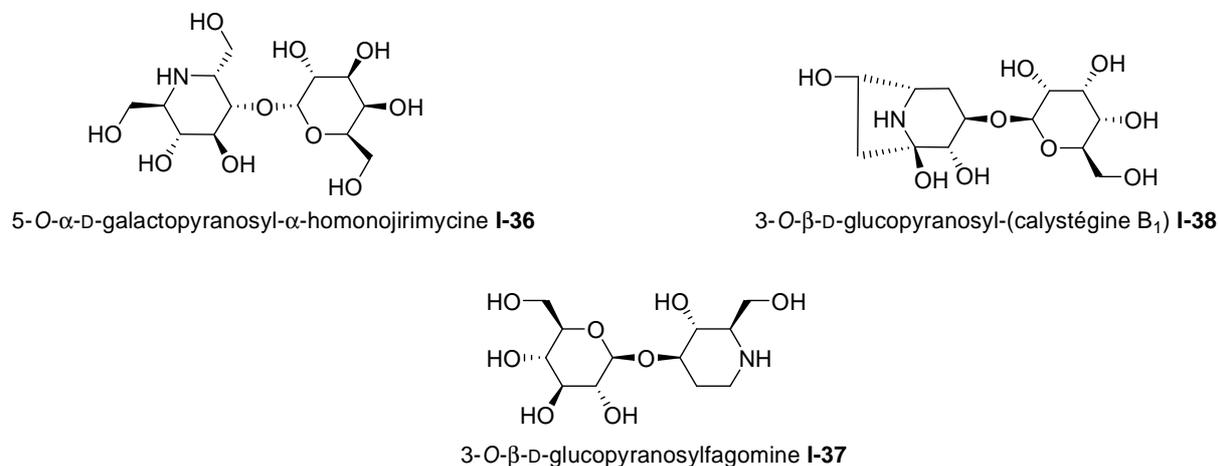


schéma I-15

### B) Voies de synthèse

Après la découverte de la nojirimycine **I-27**, de nombreux iminosucres ont été synthétisés. Diverses modifications structurales ont été envisagées afin d'améliorer, par exemple, l'affinité des iminosucres vis-à-vis du site actif des glycosidases. Pour cela, plusieurs voies d'accès ont été exploitées ; celles-ci peuvent être classées en deux groupes selon le précurseur utilisé : de type non sucre ou de type sucre.

#### 1. Synthèses à partir de précurseurs de type non sucre

L'utilisation de précurseurs de type non sucre peut donner lieu à une synthèse efficace. Ces méthodes s'appuient sur des produits de départ facilement accessibles à partir du pool chiral. Les étapes-clés sont des réactions de condensation, de cycloaddition ou encore des fonctionnalisations stéréosélectives d'intermédiaires carbocycliques ou hétérocycliques.

##### a. À partir de molécules simples

Les iminosucres peuvent être obtenus à partir de synthons optiquement actifs commerciaux dont le squelette va être allongé par réaction stéréosélective. Cette approche nécessite, en général, la

<sup>41</sup> Asano, N.; Nishida, M.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 98-101.

<sup>42</sup> Kato, A.; Asano, N.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 312-314.

<sup>43</sup> Griffiths, R. C.; Watson, A. A.; Kizu, H.; Asano, N.; Sharp, H. J.; Jones, M. G.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3207-3208.

dihydroxylation d'une double liaison afin de créer le squelette polyhydroxylé des iminosucres avec la stéréochimie désirée.

L'équipe de Dondoni<sup>44</sup> a décrit la synthèse L(-)-mannonojirimicine **I-43** à partir d'un dérivé de la L-sérine (schéma I-16). La première étape consiste en une réaction de Wittig qui conduit à la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **I-39** et ayant pour effet un allongement de 3 carbones de la chaîne carbonée. La dihydroxylation stéréosélective, suivie de la protection des -OH formés, puis de la réduction de la cétone et la conversion du thiazole en aldéhyde conduisent au composé **I-42**. Enfin, la déprotection finale permet l'obtention de la L(-)-mannonojirimicine **I-43** attendue, isolée sous forme de son adduit bisulfite.

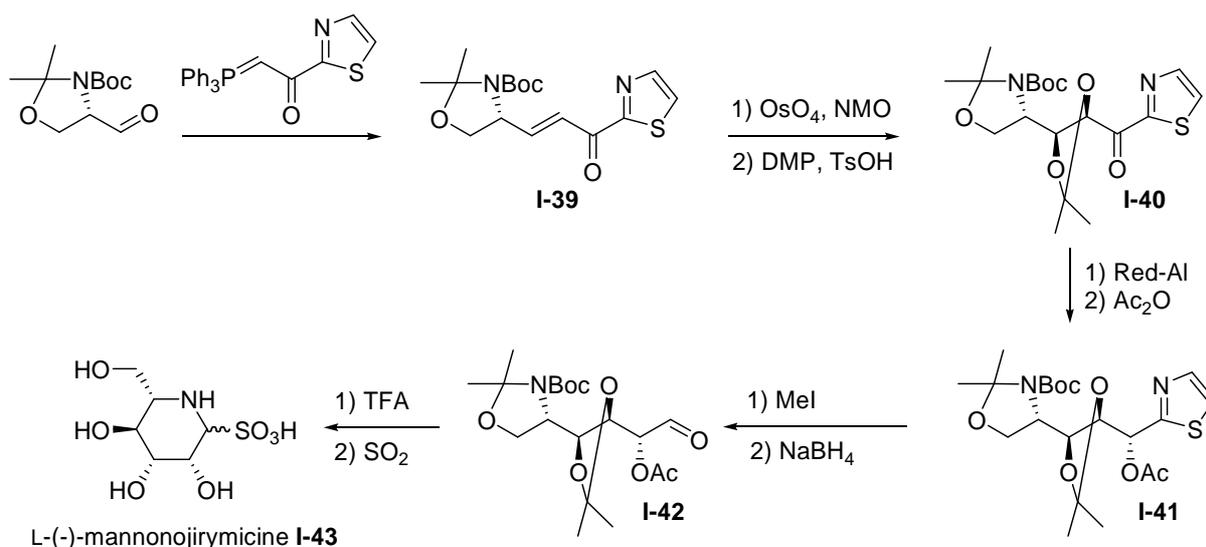


schéma I-16

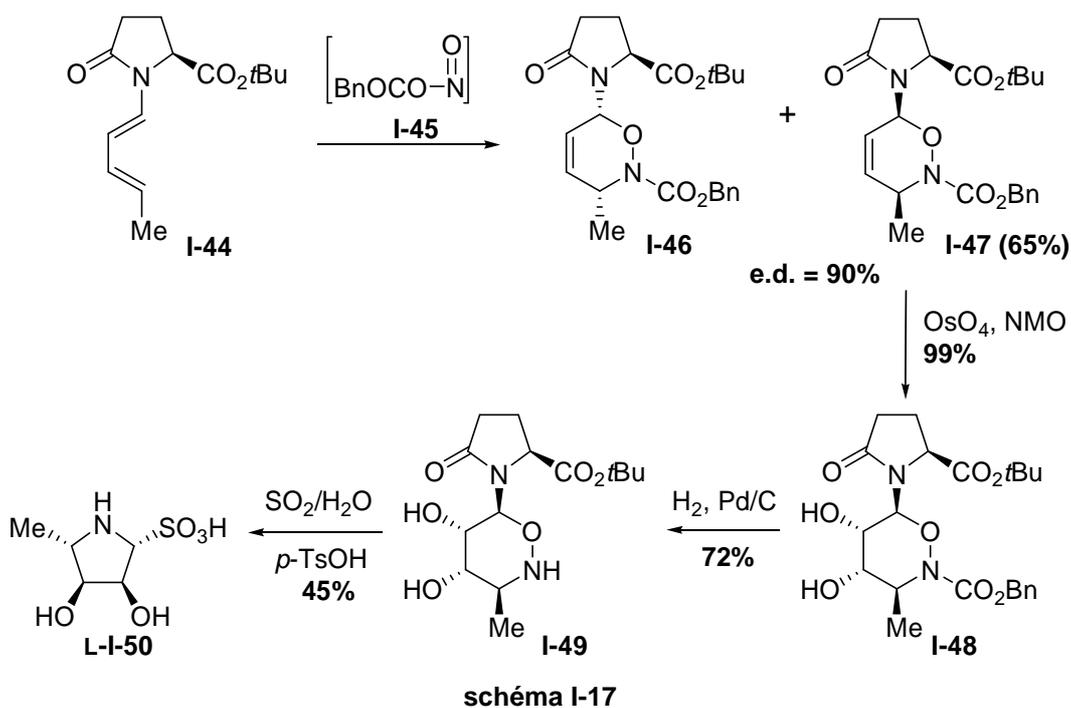
### b. Par cycloaddition hétéro Diels-Alder

Les iminosucres peuvent être obtenus par synthèse asymétrique en utilisant comme étape-clé une cycloaddition hétéro-Diels-Alder. Cette réaction est complètement régiosélective et se fait avec une bonne induction asymétrique. Ainsi Defoin *et al.*<sup>45</sup> rapportent la synthèse du 4-amino-4-désoxy-L-érythrose **I-50**, sous forme de l'adduit sulfite, à partir d'un diénophile acylnitrosé achiral **I-45** et d'un ester *N*-diényl-pyroglytamate chiral **I-44** (schéma I-17). La cycloaddition hétéro-Diels-Alder conduit majoritairement au composé **I-47**.<sup>46</sup> Une osmylation catalytique suivie d'une hydrogénéolyse permet la formation de l'oxazinane *N*-déprotégé **I-49**. Enfin, le traitement dans de l'eau sous atmosphère de SO<sub>2</sub> et en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, permet les réactions suivantes : a) coupure de la copule chirale, b) coupure réductrice de la liaison N-O, c) formation de l'adduit sulfite de l'iminosucre **I-50**.

<sup>44</sup> Dondoni, A.; Merino, P.; Perrone, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2939-2956.

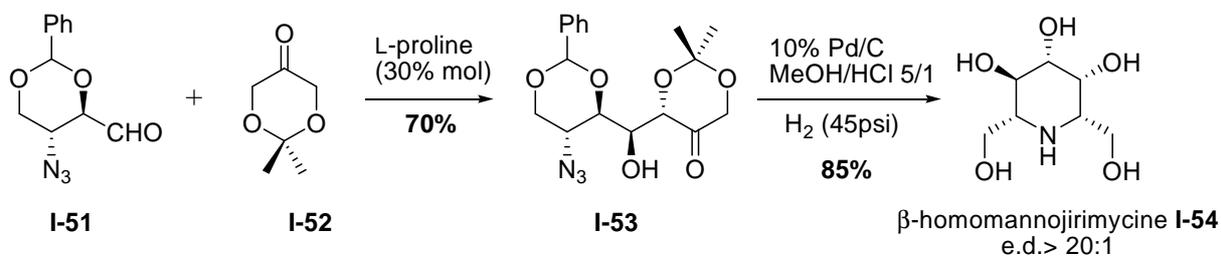
<sup>45</sup> Behr, J.-B.; Chevrier, C.; Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 543-553.

<sup>46</sup> Behr, J.-B.; Defoin, A.; Pires, J.; Streith, J.; Macko, L.; Zehnder, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3283-3302.



### c. Par aldolisation catalysée par proline

Récemment a été décrite la synthèse d'analogues de sucres dont l'étape-clé est une réaction d'aldolisation catalysée par la D- ou L-proline.<sup>47,48</sup> L'utilisation de ce catalyseur permet d'obtenir de très bonnes diastéréosélectivités. Ainsi, la  $\beta$ -homomannojirimycine **I-54** a été synthétisée à partir de l'aldéhyde **I-51**, provenant du diéthyl-L-tartrate, et de la cétone **I-52** (schéma I-18).<sup>47</sup>



## 2. Synthèses à partir de précurseurs de type sucre

Les sucres et les iminosucres étant très proches du point de vue structural, les sucres sont donc des précurseurs de choix pour la synthèse de leurs analogues azotés. La méthode la plus courante consiste en l'introduction d'une fonction amine suivie d'une réaction de cyclisation impliquant l'attaque de l'atome d'azote sur un carbone électrophile (groupement carbonyle, un carbone portant un groupement partant ou une double liaison activée).

<sup>47</sup> Calderon, F.; Doyaguez, E. G.; Fernandez-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6258-6261.

<sup>48</sup> Doyaguez, E. G.; Calderon, F.; Sanchez, F.; Fernandez-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9353-9356.

a. Par amination de la position anomérique puis cyclisation

L'amination de la position anomérique d'un sucre se fait facilement par traitement avec de l'ammoniaque ou avec une amine primaire. La glycosylamine **I-55** obtenue est en équilibre avec la forme imine ouverte **I-56** qui après réaction avec un réactif organométallique conduit à un aminoalditol **I-57** (schéma I-19). Ce dernier est enfin cyclisé pour obtenir un iminosucre.

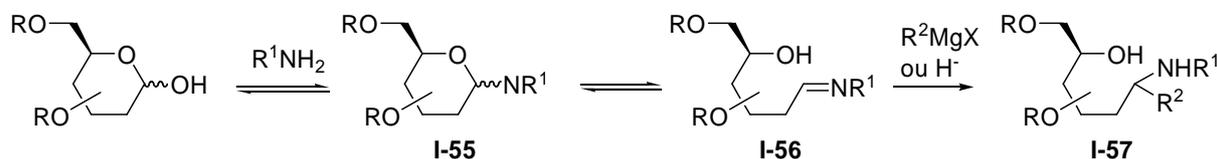


schéma I-19

Cette réaction de cyclisation peut se produire selon plusieurs voies (schéma I-20) : (a) activation de la fonction alcool sous forme de groupement partant (tosylate, triflate...), puis substitution nucléophile par l'atome d'azote ; (b) formation d'une double liaison suivie de son activation par un électrophile (des sels mercuriques par exemple) ce qui entraîne la cyclisation ; (c) formation d'un époxyde puis attaque du groupement amine.

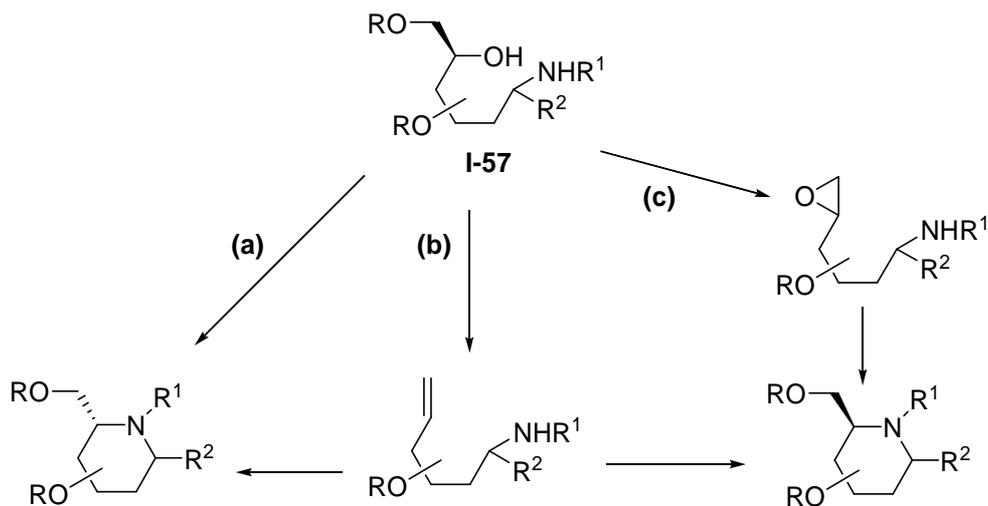


schéma I-20

Par exemple, suivant cette stratégie, la synthèse de dérivés difluorophosphorés d'iminosucres a été mise au point au laboratoire.<sup>49</sup> Ainsi, la pyrrolidine **I-60**, comportant un groupement difluorophosphonate, a été obtenue sous forme de deux diastéréoisomères, à partir du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose (schéma I-21). Il y a d'abord formation de la furanosylamine **I-58** par amination de la position anomérique, puis addition nucléophile du groupement difluorophosphonate. Le composé **I-59** est obtenu sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport syn/anti 85/15 et, après séparation, la cyclisation conduit aux deux isomères **I-60** avec une inversion de configuration au niveau du carbone C<sub>4</sub>.

<sup>49</sup> Behr, J.-B.; Mvondo Evina, C.; Phung, N.; Guillem, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1597-1599.

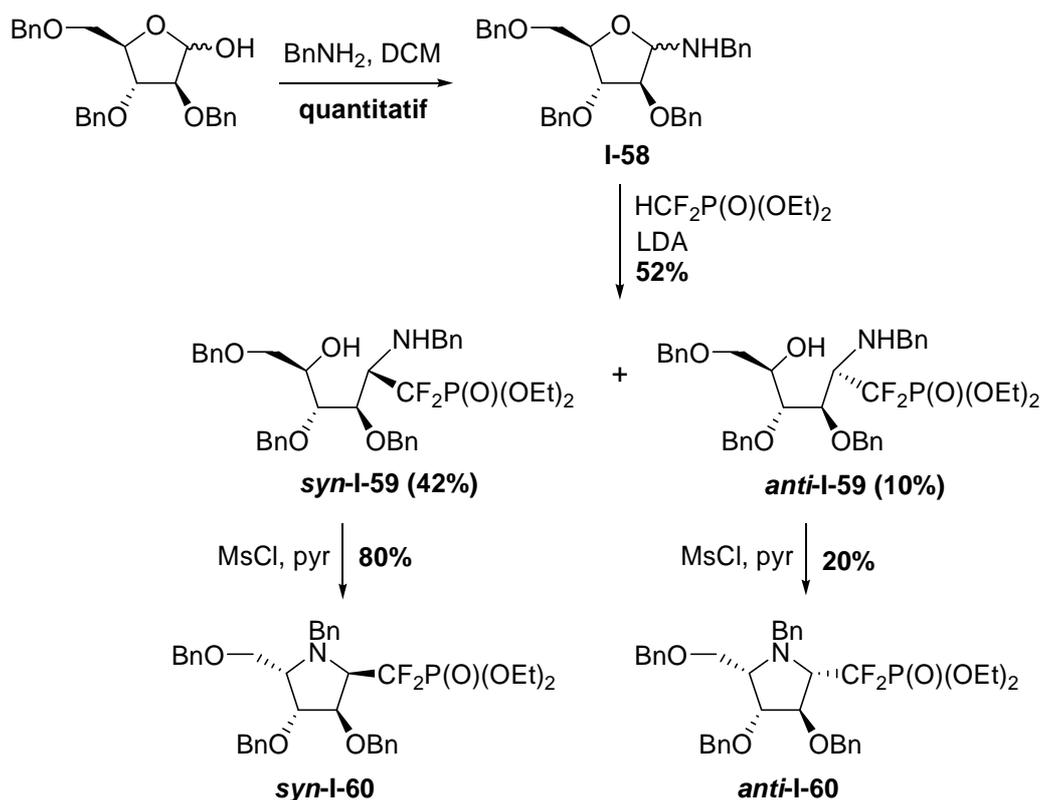


schéma I-21

### b. Par amination sur chaîne ouverte puis cyclisation

Les iminosucres peuvent également être obtenus à partir de dérivés de sucres linéaires ouverts. Ainsi, l'une des positions hydroxyles libres est convertie en groupement partant, puis substituée par un azoture précurseur du groupement amino. L'iminosucre désiré est ensuite obtenu par cyclisation par attaque sur un groupement aldéhyde ou sur une fonction alcool activée.

Par exemple, l'équipe de Pearson<sup>50</sup> décrit la synthèse des bicycles azotés **I-65** et **I-66** à partir du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-xylofuranose (schéma I-22). Le sucre est transformé en alcène **I-61** par oléfination de Wittig, puis converti en azoture **I-62** par substitution d'un groupement triflate par un ion azoture. Une ozonolyse suivie d'une seconde oléfination de Wittig permet la formation de l'alcène **I-63**. Ce dernier est converti en époxyde, puis la position hydroxyle libre est activée par un groupement tosyloyle. La réduction de la fonction azoture conduit directement à la (-)-7-épialexine **I-65** et (+)-7-épiaustraline **I-66** dans un rapport 1/2.

<sup>50</sup> Pearson, W. H.; Hines, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5513-5516.

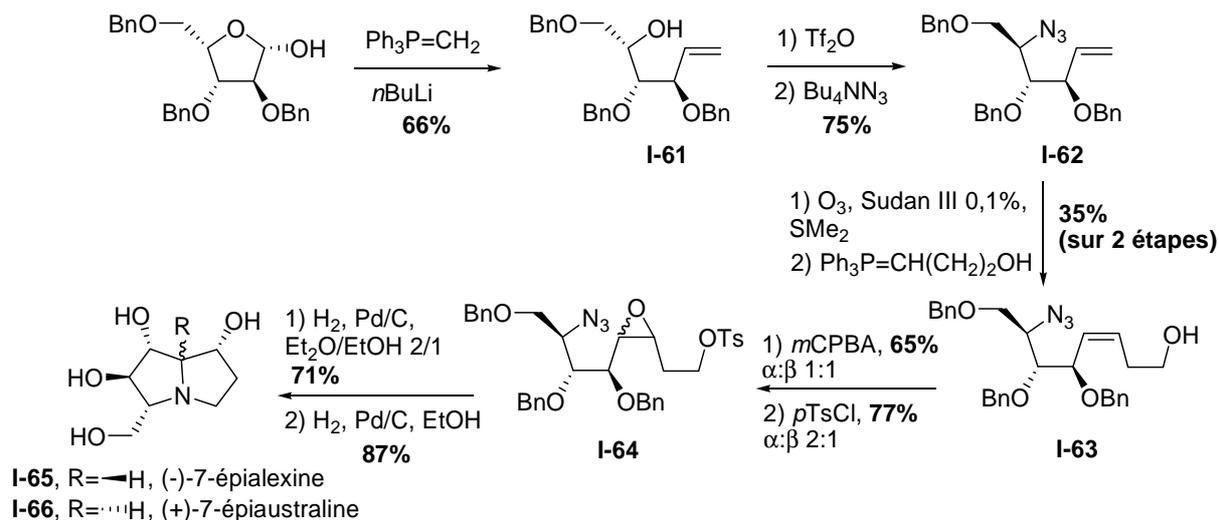


schéma I-22

### c. À partir d'aminosucres

Dans ce cas, la fonction amine du sucre de départ est impliquée dans une réaction de cyclisation qui nécessite, au préalable, la fonctionnalisation adéquate de l'atome de carbone situé en position  $\delta$  ou  $\gamma$ . L'équipe de Ganem<sup>51</sup> rapporte ainsi la formation d'un dérivé d'aminosucres (la L-fucoamidrazone **I-71**) à partir de la D-galactosamine (schéma I-23).

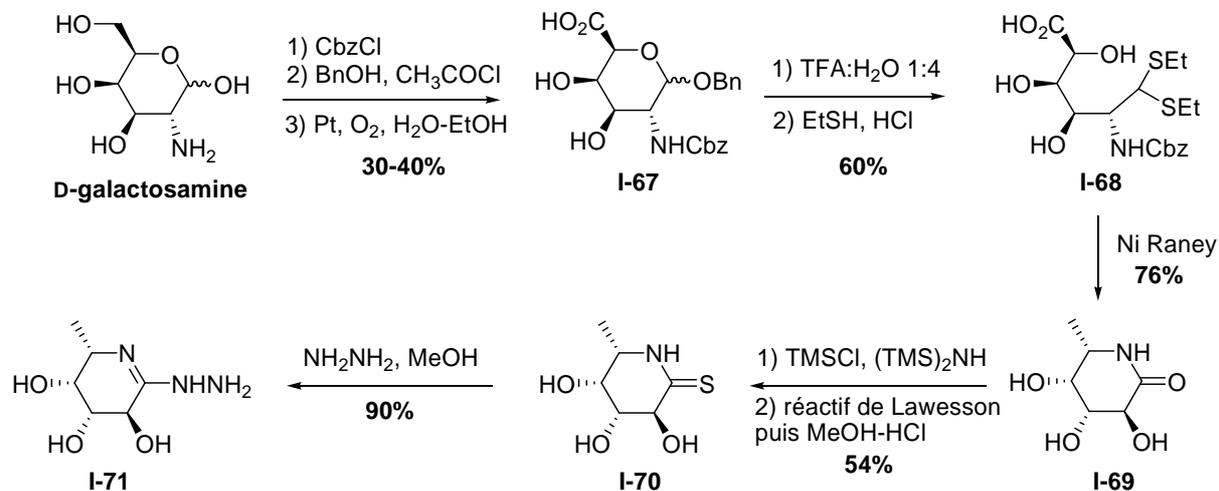


schéma I-23

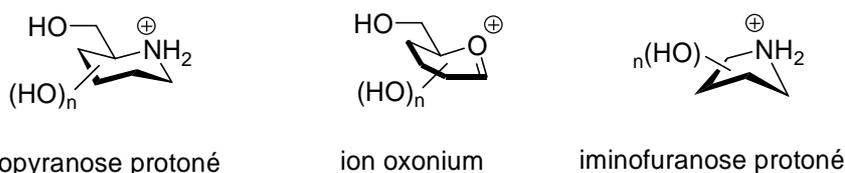
### C) Propriétés biologiques

<sup>51</sup> Schedler, D. J. A.; Bowen, B. R.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3845-3848.

## 1. Inhibiteurs de glycosidases

La plupart des iminosucres sont des inhibiteurs de glycosidases, enzymes impliquées dans de nombreux phénomènes physiologiques. Elles catalysent l'hydrolyse des liaisons glycosidiques d'oligosaccharides et de glycoconjugués dans divers systèmes biologiques.

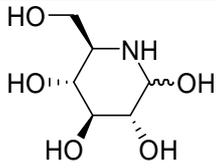
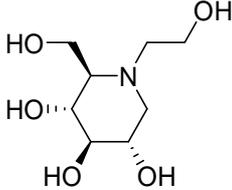
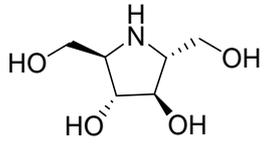
Dans le cas des iminosucres, l'atome d'azote peut, selon le pH, se protoner et mimer ainsi l'état de charge de l'état de transition de la réaction enzymatique (schéma I-24).<sup>27,52</sup> De plus, un iminofuranose protoné va adopter une conformation en enveloppe proche de la conformation demi-chaise de l'ion oxonium. Cette caractéristique fait des iminosucres des inhibiteurs de glycosidases de type analogue de l'état de transition avec des affinités vis-à-vis du site actif généralement très supérieures à celle du substrat.



**schéma I-24**

Quelques exemples d'inhibiteurs sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2)<sup>27</sup>:

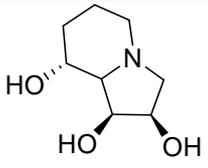
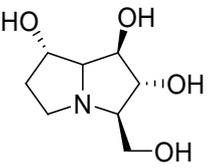
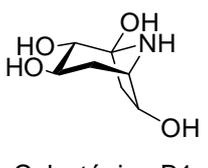
**Tableau 2 : Constantes d'inhibition de différents iminosucres vis-à-vis de glycosidases**

Entrée	Composé	Constante d'inhibition ( $\mu\text{M}$ )	Source
1	 nojirimycine I-27	sucrase, $\text{IC}_{50} = 0,55$	Petit intestin de lapin <sup>27</sup>
2	 miglitol	$\alpha$ -1,4-glycosidase, $\text{IC}_{50} = 0,19$ (pH 6,8)	Sucrase intestinale de rat <sup>53</sup>
3	 DMDP I-30	$\alpha$ -glycosidase, $\text{IC}_{50} = 55$	Sucrase porcine <sup>54</sup>

<sup>52</sup> Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750-770.

<sup>53</sup> Yasuda, K.; Kizu, H.; Yamashita, T.; Kameda, Y.; Kato, A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Molyneux, R. J.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 198-202.

<sup>54</sup> Yu, C.-Y.; Asano, N.; Ikeda, K.; Wang, M.-X.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Winters, A. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Chem. Comm.* **2004**, 1936-1937.

4	 <p>Swainsonine I-32</p>	<p><math>\alpha</math>-D-mannosidase, <math>K_i = 0,07</math> (pH 4,0) Golgi <math>\alpha</math>-mannosidase II, <math>K_i = 0,02</math> (pH 4,0)</p>	Foie humain <sup>55</sup>
5	 <p>Australine I-34</p>	<p><math>\alpha</math>-glucosidase, <math>IC_{50} = 4,6</math></p>	Sucrase intestinale de rat <sup>56</sup>
6	 <p>Calystégine B1</p>	<p><math>\beta</math>-galactosidase, <math>K_i = 1,6</math> (pH optimal)</p>	Foie de boeuf <sup>57</sup>

## 2. Propriétés biologiques associées

Cette capacité à inhiber les glycosidases est à l'origine des effets thérapeutiques des iminosucres.

### a. Activité anti-diabétique

Les iminosucres, inhibiteurs de glucosidases, sont des anti-diabétiques de choix. Ainsi le miglitol (entrée 2) est actuellement utilisé contre le diabète sous le nom de Diastabol<sup>®</sup>. Son mode d'action repose sur l'inhibition des  $\alpha$ -1,4-glucosidases de la paroi intestinale, ce qui réduit ainsi la libération de glucose et d'oligosaccharides lors de la digestion.

### b. Activité anti-cancéreuse

Il est bien établi dans la littérature que les oligosaccharides à la surface des cellules cancéreuses jouent un rôle important dans la croissance des tumeurs. Or, les mannosidases sont des enzymes indispensables dans le processus de glycosylation des oligopeptides. Ainsi, la swainsonine I-32 (entrée 4), inhibiteur d' $\alpha$ -mannosidases, inhibe la croissance des tumeurs et stimule la réponse immunitaire.<sup>58,59,60</sup>

### c. Activité anti-virale

<sup>55</sup> Cenci di Bello, I.; Fleet, G.; Namgoong, S. K.; Tadano, K.; Winchester, B. *Biochem. J.* **1989**, 259, 855-861.

<sup>56</sup> Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R. J.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 325-331.

<sup>57</sup> Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *Carbohydr. Res.* **1996**, 293, 195-204.

<sup>58</sup> Hino, M.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Adachi, K.; Shibata, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 926-935.

<sup>59</sup> Kino, T.; Inamura, N.; Nakahara, K.; Kiyoto, S.; Goto, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 936-940.

<sup>60</sup> Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Proc. Natl Acad. Sci USA* **1986**, 83, 1752-1756.

Les virus sont entourés d'une enveloppe constituée, entre autres, de glycoprotéines ce qui en font des cibles potentielles pour le développement d'anti-viraux. Les iminosucres vont donc agir sur certaines maladies comme l'hépatite B, la dengue, l'herpès ou encore le VIH.

Par exemple, la castanospermine **I-33** (cf schéma I-12) bloque la croissance du cytomégalo virus (CMV), virus relié au VIH puisqu'il encode certaines glycoprotéines importantes pour le potentiel infectieux de ce virus.

#### d. Effet toxique

La faible spécificité des iminosucres vis-à-vis des glycosidases d'intérêt thérapeutique, induit évidemment des effets secondaires. Ainsi, la swainsonine **I-32**, présente dans différentes plantes australiennes sous de très faibles quantités, provoque l'empoisonnement du bétail. En tant qu'inhibiteur d' $\alpha$ -mannosidase, la swainsonine induit l'accumulation d'oligosaccharides riches en mannoses dans les lysosomes et entraînent chez les animaux des problèmes neurologiques proche d'une maladie lysosomale<sup>27</sup> : la mannosidose.

### III/ Thiosucres

Les thiosucres sont des analogues de sucres pour lesquels l'oxygène intracyclique est remplacé par un atome de soufre. À ce jour, un seul thiosucre naturel a été découvert : le 5-thio-D-mannopyranose **I-72**,<sup>61</sup> isolé d'une éponge marine en 1987. Synthétisés depuis le début des années 1960,<sup>62,63</sup> les thiosucres n'ont montré que de faibles activités biologiques. Cependant, au milieu des années 90, les thiosucres et dérivés ont connu un regain d'intérêt grâce à la découverte de deux composés possédant des propriétés biologiques intéressantes. Ainsi, deux sulfoniums naturels isolés de plantes, le salacinol **I-73**<sup>64</sup> et le kotalanol **I-74**<sup>65</sup> se sont avérés être de puissants inhibiteurs de glucosidases intestinales et présentent des propriétés antidiabétiques (schéma I-25). D'autre part, une grande variété de 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranosides (par exemple le Beciparcil® **I-75**, l'Illiparcil® **I-76** et le Naroparcil® **I-77**) ont été synthétisés et brevetés par les laboratoires Fournier pour leurs propriétés anti-thrombotiques et leurs éventuelles potentialités de substitution de l'héparine (schéma I-25).<sup>66</sup>

---

<sup>61</sup> Capon, R. J.; MacLeod, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1200-1201.

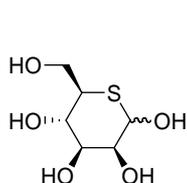
<sup>62</sup> Schwarz, J. C. P.; Yule, K. C. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 417.

<sup>63</sup> Adley, T. J.; Owen, L. N. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 418.

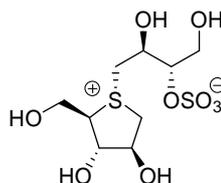
<sup>64</sup> Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Shimada, H.; Matsuda, H.; Yamahara, J.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8367-8370.

<sup>65</sup> Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Yashiro, K.; Matsuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1339-1340.

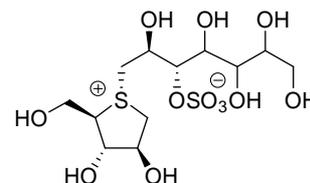
<sup>66</sup> Bellamy, F.; Barberousse, V.; Martin, N.; Masson, P.; Millet, J.; Samreth, S.; Sepulcre, C.; Theveniaux, J.; Horton, D. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, Suppl (1s-688s).



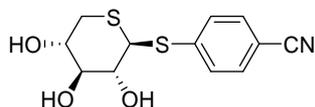
5-thio-D-mannopyranose I-72



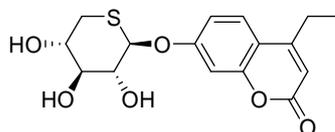
Salacinol I-73



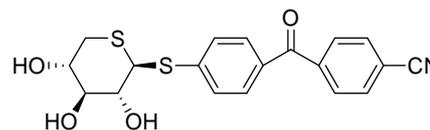
Kotalanol I-74



Beciparcil® I-75



Iliparcil® I-76



Naroparcil® I-77

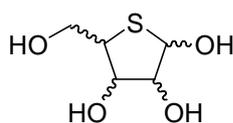
## schéma I-25

Ces nouveaux composés aux propriétés biologiques intéressantes, ont conduit à la synthèse de nombreux analogues et à un développement important de la chimie des thiosucres.

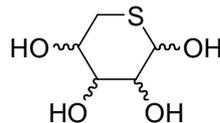
Le remplacement de l'atome d'oxygène intracyclique par un soufre conduit à des changements de conformation et de réactivité du sucre concerné. Ainsi, l'atome de soufre est plus gros et plus polarisable que l'atome d'oxygène, la liaison carbone-soufre est plus longue ( $C-S = 1,82 \text{ \AA}$ ,  $C-O = 1,43 \text{ \AA}$ ) et l'angle  $C-S-C$  est plus étroit ( $C-S-C = 96-100^\circ$ ,  $C-O-C = 110-113^\circ$ ). Ces différences influent sur la réactivité du carbone anomérique,<sup>67</sup> la flexibilité et la conformation de la molécule,<sup>68,69</sup> la réactivité chimique et l'activité biologique.<sup>70</sup>

## A) Voies de synthèse

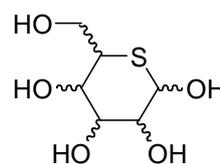
Les différents thiosucres d'intérêt sont les 4-thiopentofuranoses, précurseurs d'analogues du salacinol, ainsi que des cycles à 6 atomes tels que les 5-thiopentopyranoses ou les 5-thiohexopyranoses (schéma I-26). Les différentes voies de synthèse peuvent être classées en trois catégories selon la manière dont le soufre est introduit dans la structure : la première utilise une substitution nucléophile d'un groupement partant par un thiolate, la deuxième correspond à la cyclisation d'un dithioacétal dérivé de sucre, et enfin la dernière met en jeu des composés bis-électrophiles et un ion sulfure.<sup>70,71</sup>



4-thiopentofuranose



5-thiopentopyranose



5-thiohexopyranose

## schéma I-26

<sup>67</sup> Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019-5087.

<sup>68</sup> Lambert, J. B.; Wharry, S. M. *Carbohydr. Res.* **1983**, *115*, 33-40.

<sup>69</sup> Cicero, D.; Varela, O. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8019-8024.

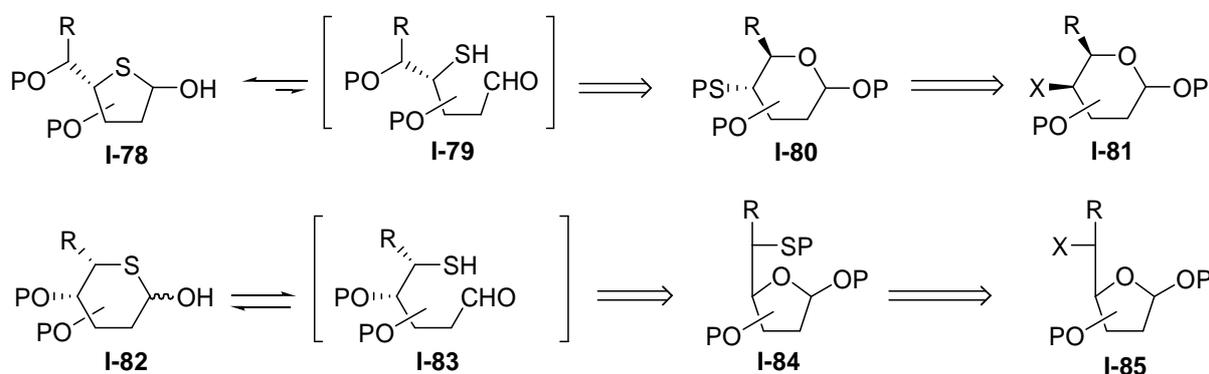
<sup>70</sup> Fernandez-Bolanos, J.; Al-Massoudi, N. A.; Maya, I. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2001**, *57*, 21-98.

<sup>71</sup> Robina, I.; Vogel, P.; Witczak, Z. J. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 1177-1214.

## 1. Substitution nucléophile par un thiolate

### a. Substitution nucléophile directe

Les 4-thiofuranoses **I-78** et les 5-thiopyranoses **I-82** sont en équilibre respectivement avec la forme ouverte  $\gamma$ -thioaldéhyde **I-79** et  $\delta$ -thioaldéhyde **I-83**, ce qui permet de les synthétiser à partir de sucres protégés dont la position hydroxyle en C<sub>4</sub> (composé **I-81**) ou en C<sub>5</sub> (composé **I-85**) ont été activées (schéma I-27). Une substitution nucléophile de type S<sub>N</sub>2, en utilisant comme nucléophile un thiobenzoate par exemple, permet d'obtenir les intermédiaires soufrés **I-80** et **I-84**. Cette attaque va se faire en anti du groupement activé et va donc conduire à une inversion de configuration au niveau du carbone C<sub>4</sub> (composé **I-81**) ou C<sub>5</sub> (composé **I-85**). Ainsi, pour synthétiser un sucre de la série D, il faudra partir d'un sucre de la série L.



P = groupement protecteur ; R = H, alkyl, CH<sub>2</sub>OH ; X = groupement partant  
schéma I-27

Les 4-thio-L- et D-ribofuranoses<sup>72,73</sup> ont été les premiers thiosucres à être synthétisés selon cette méthode, à partir, respectivement, du D- et du L-lyxose (schéma I-28).

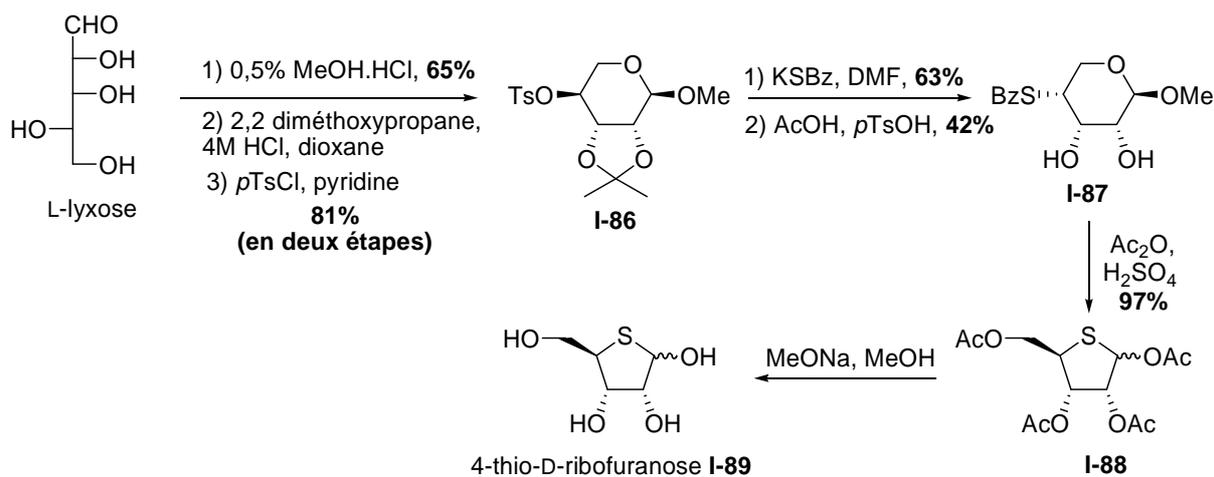


schéma I-28

<sup>72</sup> Reist, E. J.; Gueffroy, D. E.; Goodman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *86*, 3715.

<sup>73</sup> Reist, E. J.; Gueffroy, D. E.; Goodman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5658-5663.

L'étape-clé de cette synthèse est la substitution du groupement tosylate (composé **I-86**) par le groupement thiobenzoate (composé **I-87**). Cette réaction est suivie d'une acétylolyse entraînant la formation du thiosucre **I-88**, qui, après déprotection, permet l'obtention du 4-thio-D-ribofuranose **I-89**.

Cette méthode a été largement utilisée dans la synthèse de thiosucres. Par exemple, l'équipe de Hugues<sup>74</sup> a décrit la synthèse du 5-thio-D-arabinopyranose **I-93** à partir du dérivé du D-arabinofuranose **I-90** (schéma I-29).

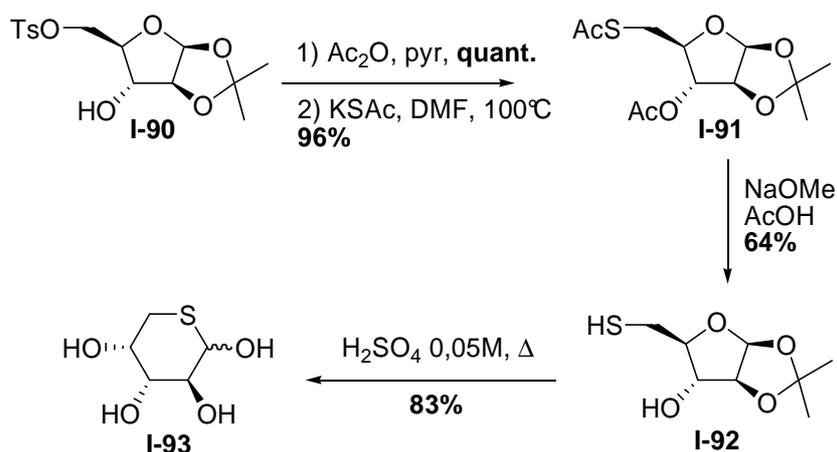


schéma I-29

Récemment, l'équipe de Wang<sup>75</sup> a synthétisé le 4-thio-D-ribofuranose peracétylé **I-98** à partir du dérivé du D-allose **I-94** en conservant la configuration de départ du carbone C<sub>5</sub> (schéma I-30). Le passage par le dérivé iodé **I-95** suivi d'une substitution nucléophile par traitement avec du thioacétate de potassium (composé **I-96**) permet une double inversion de configuration du carbone C<sub>5</sub>.

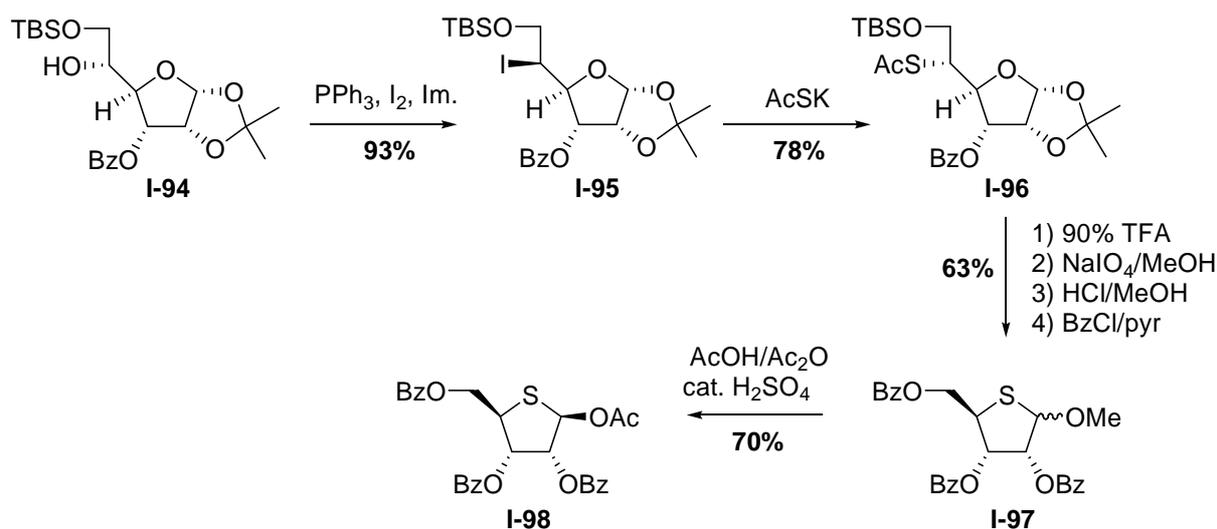


schéma I-30

<sup>74</sup> Hugues, N. A.; Munkombwe, N. M. *Carbohydr. Res.* **1985**, 136, 397-409.

<sup>75</sup> Sun, Z. H.; Wang, B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2462-2465.

b. Ouverture d'un époxyde

Une autre voie de synthèse consiste en l'ouverture des époxydes **I-102** ou **I-106** par attaque d'un nucléophile soufré pour conduire aux intermédiaires soufrés **I-101** et **I-105**, qui dans un second temps, vont cycliser et conduire aux thiosucres **I-99** et **I-103** (schéma I-31).<sup>70,71</sup> Cette méthode implique également une inversion de configuration du carbone C4 (composé **I-102**) ou C5 (composé **I-106**) lors de l'ouverture de l'époxyde.

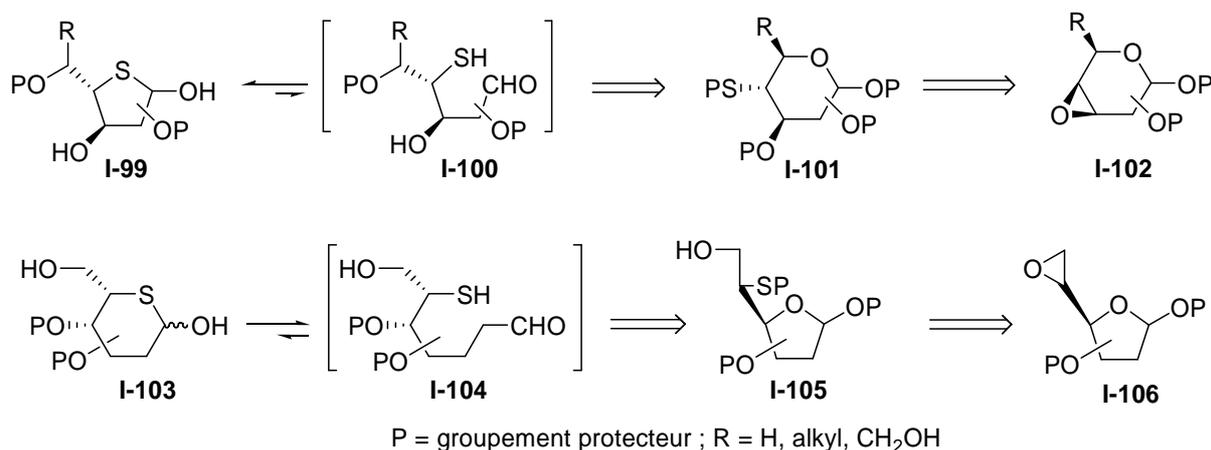


schéma I-31

Ainsi, en 1979, Shah *et al.*<sup>76</sup> ont décrit la formation du 4-thio-D-mannofuranose à partir du 1,6:3,4-dianhydro-β-D-talopyranose (schéma I-32). Le thiobenzoate, formé *in situ* à partir d'acide thiobenzoïque et de pyridine, entraîne une ouverture régiosélective en anti de l'époxyde (composé **I-107**). L'acétylolyse puis la déprotection de la position anomérique permettent, ensuite, à l'un des doublets du soufre d'attaquer le carbone C<sub>1</sub> et de conduire au 4-thio-D-mannofuranose **I-109**.

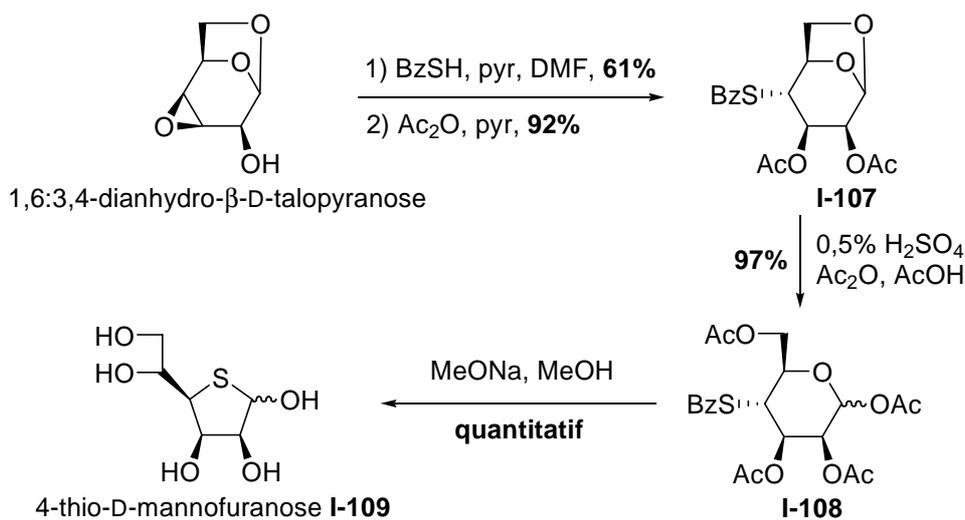
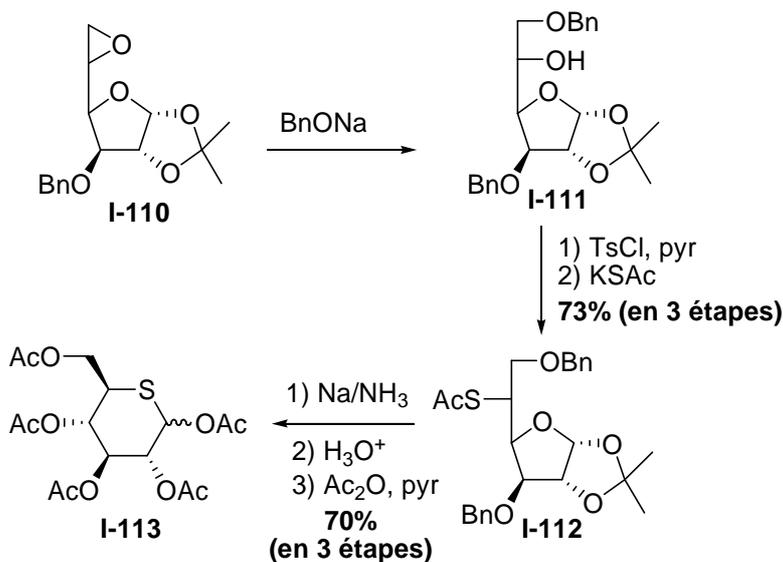


schéma I-32

<sup>76</sup> Shah, R. H.; Bose, J. L.; Bahl, O. P. *Carbohydr. Res.* **1979**, 77, 107-115.

De la même manière, le 5-thio-D-glucopyranose peracétylé **I-113** a été synthétisé à partir du dérivé du L-idose **I-110** (schéma I-33).<sup>77</sup>



### c. Ouverture d'un épisulfure

Une alternative à cette synthèse est le passage par un épisulfure (schéma I-34). Dans le cas des 4-thiofuranoses, l'ouverture nucléophile adéquate du 4,5-épisulfure **I-114**, obtenu à partir de l'époxyde **I-115** avec inversion de configuration, permet la formation du composé **I-78**. Concernant les thiopyranoses, les intermédiaires de type **I-116** peuvent être obtenus par addition nucléophile (hydrure, oxygène ou soufre nucléophile...) sur des 5,6-épisulfures **I-117**. Ces derniers sont synthétisés à partir de diols *via* les époxydes correspondants **I-106** ou *via* les thiocarbonates **I-118** qui proviennent du réarrangement radicalaire de thionocarbonates **I-119**. La transformation des époxydes **I-106** en épisulfures **I-117** entraîne une inversion de configuration au niveau du carbone C<sub>5</sub> tandis que celle des thiocarbonates **I-118** en épisulfures **I-117** impliquent une rétention de configuration.

<sup>77</sup> Nayak, U. G.; Whistler, R. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 97-100.

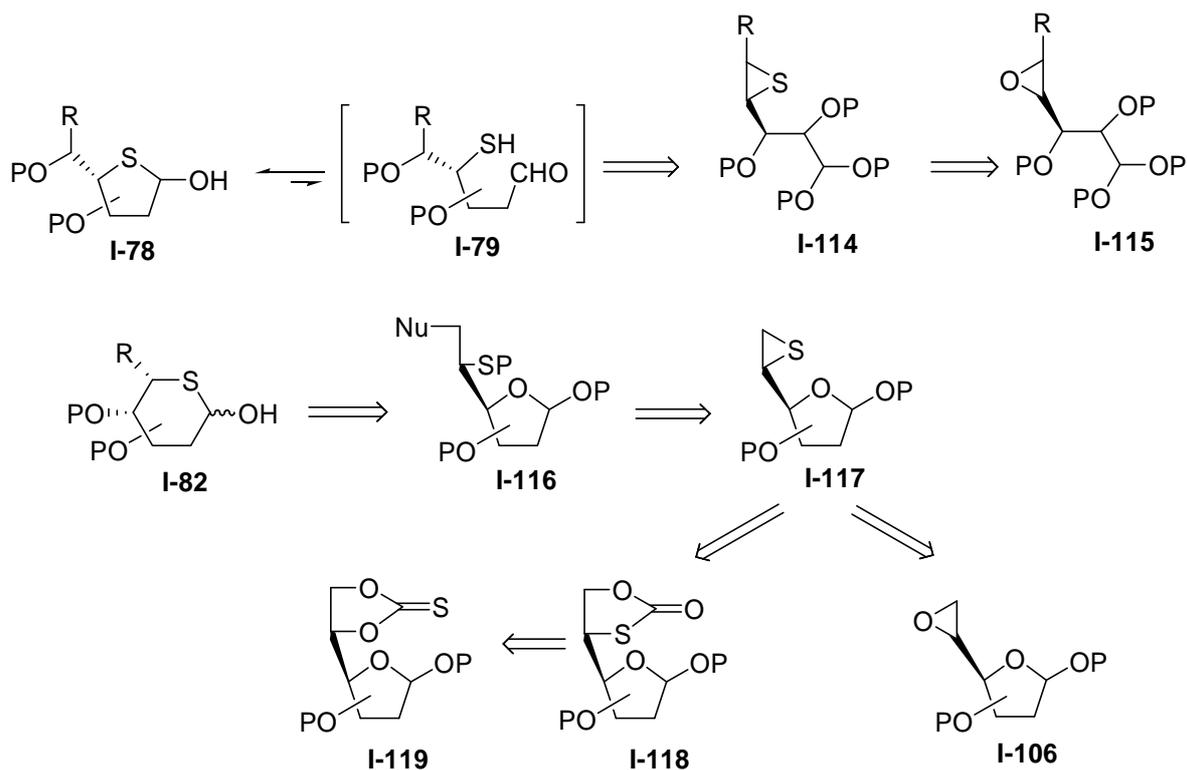


schéma I-34

Whistler *et al.*<sup>78</sup> ont, par exemple, synthétisé le méthyl 5-thio-D-glucopyranoside **I-123** à partir du 5,6-épi-thio-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose **I-121** (schéma I-35).

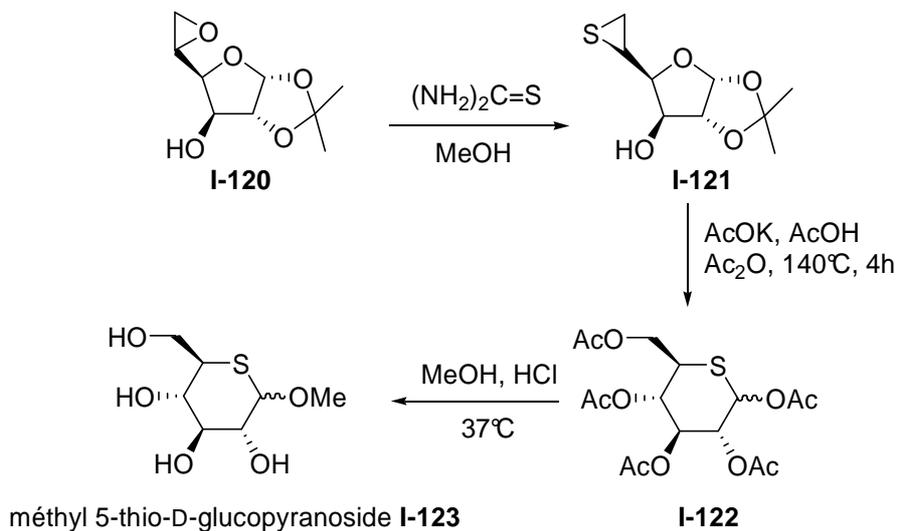


schéma I-35

Les épisulfures peuvent également être obtenus à partir de sulfate cyclique de diols vicinaux. Ainsi, l'équipe de Santoyo-Gonzalez a utilisé cette méthode pour synthétiser le 3-O-méthyl-5-thio-L-idopyranose **I-129** à partir du 1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- $\alpha$ -D-glucofuranose **I-124**

<sup>78</sup> Feather, M. S.; Whistler, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 667-668.

(schéma I-36).<sup>79</sup> Tout d'abord, le diol vicinal est transformé en sulfate cyclique **I-125** qui est ensuite ouvert sélectivement en position 6 par du thioacétate de potassium, puis traité avec du méthanolate de sodium, ce qui permet la formation en une étape de l'épisulfure **I-127**. Ce dernier est ouvert par attaque nucléophile d'un groupement acétate régiosélectivement sur le C<sub>6</sub>. Enfin, l'hydrolyse du groupement isopropylidène suivie d'une déprotection des acétates permet d'obtenir le thiosucre **I-129**.

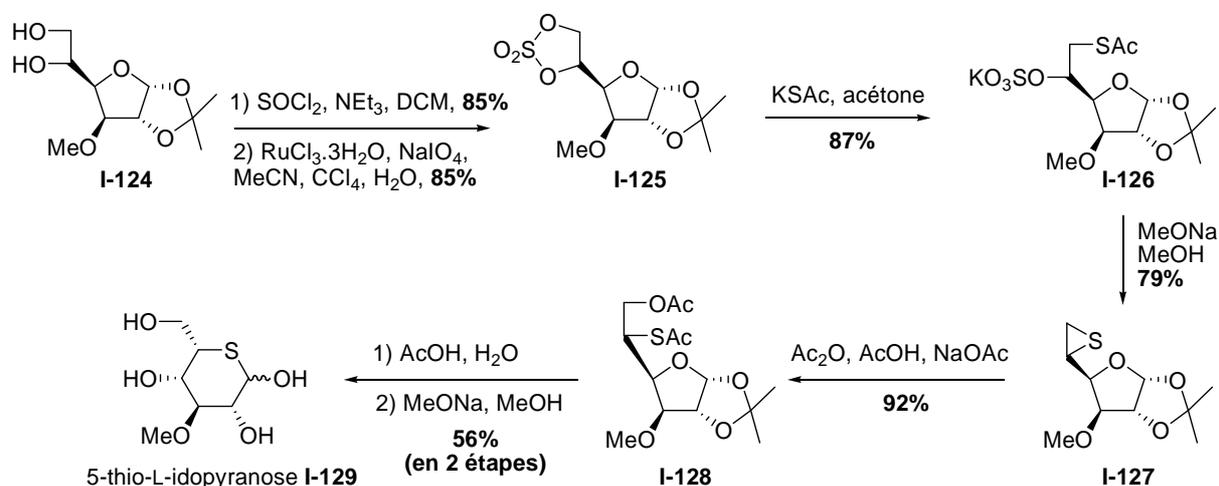
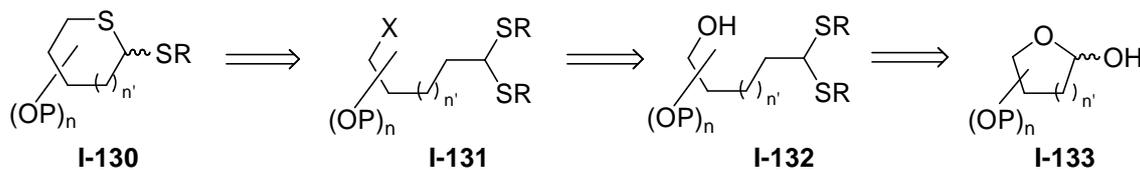


schéma I-36

Les épisulfures peuvent également être obtenus à partir de thioncarbonate par réaction radicalaire. Cependant, cette voie conduit à de nombreux sous-produits dû au manque de régio- et stéréosélectivité comme l'a observé l'équipe de Tsuda.

## 2. Cyclisation de dithioacétals

La cyclisation de dithioacétals **I-131**, provenant d'aldoses **I-133** et possédant un groupement partant en C<sub>4</sub> ou en C<sub>5</sub>, permet d'obtenir les thiosucres **I-130** (schéma I-37).<sup>70,71</sup>



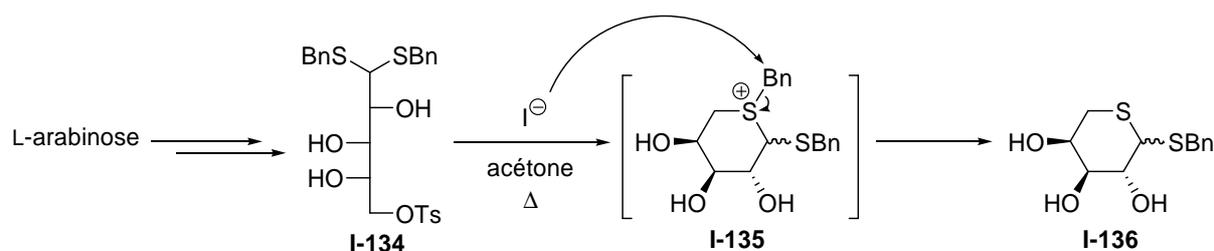
P = groupement protecteur ; R = alkyl ; X = groupement activé ; n' = 0,1

schéma I-37

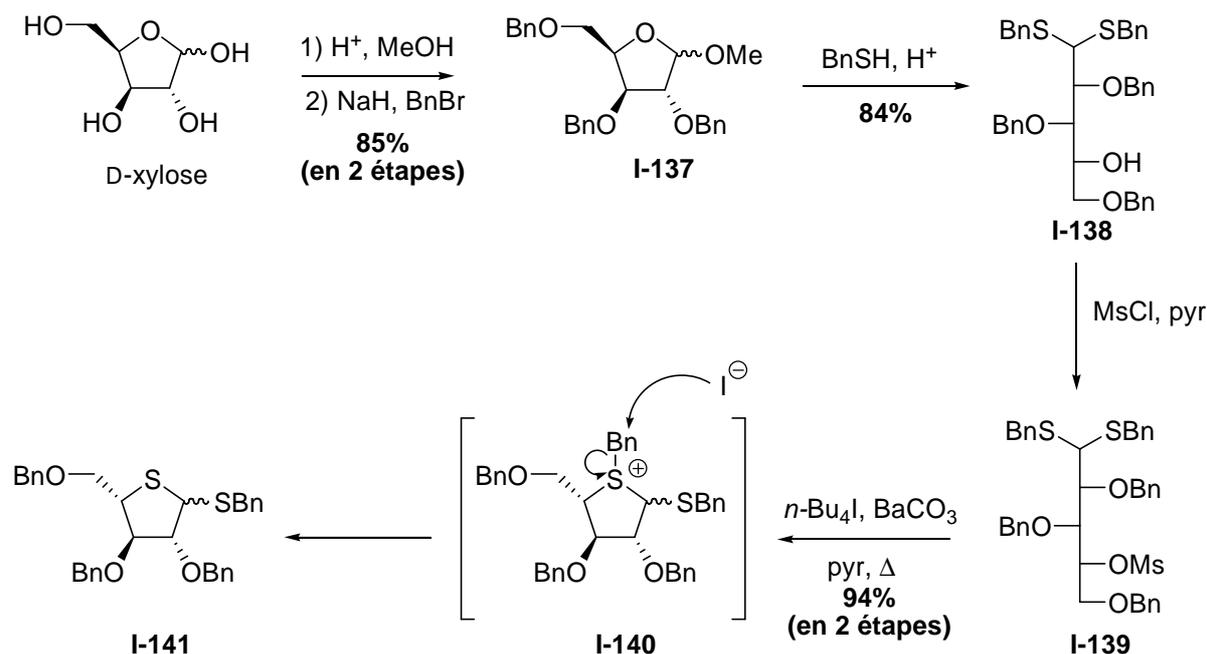
Harness et Hugues<sup>80</sup> furent les premiers, en 1971, à décrire la synthèse de 1,5-dithiopentopyranosides (schéma I-38). Ainsi, le benzyl 1,5-dithio-L-arabinopyranoside **I-136** a été synthétisé à partir du dérivé du L-arabinose **I-134** par traitement avec un ion iodure dans de l'acétone anhydre.

<sup>79</sup> Calvo-Flores, F. G.; Garcia-Mendoza, P.; Hernandez-Mateo, F.; Isac-Garcia, J.; Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3944-3961.

<sup>80</sup> Harness, J.; Hugues, N. A. *Chem. Comm.* **1971**, 811.



La stratégie de synthèse employée nécessite, après la formation du dithioacétal, l'activation de la position hydroxyle libre afin de pouvoir cycliser. Différentes conditions réactionnelles pour l'étape d'activation/cyclisation peuvent être utilisées. Par exemple, Voss *et al.*<sup>81</sup> décrivent la synthèse du thiosucre **I-141** en cinq étapes à partir du D-xylose en utilisant de l'iodure de *n*-tétrabutylammonium associé au carbonate de barium, au reflux de la pyridine (schéma I-39). Après protection adéquate des fonctions alcools du D-xylose, le dithioacétal **I-138** est formé et la position hydroxyle libre est transformée en groupement partant (composé **I-139**). Le chauffage permet la réaction de cyclisation avec attaque d'un soufre du dithioacétal et inversion de configuration du C<sub>5</sub>. Après cyclisation, l'ion iodure joue le rôle de nucléophile et va attaquer le groupement benzyle porté par le sulfonium intermédiaire **I-140**.



Des conditions de type Mitsunobu peuvent également être utilisées pour activer l'hydroxyle libre. Ainsi l'équipe de Hui<sup>82</sup> a décrit la synthèse du 2-désoxy-1,4-dithio-D-*erythro*-pentofuranoside de benzyle **I-146** à partir du 2-désoxy-D-*erythro*-pentofuranose (schéma I-40). L'hypothèse de mécanisme émise consiste en la formation du dithioacétal **I-143** puis formation du dérivé iodé **I-144**,

<sup>81</sup> Wirsching, J.; Voss, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 691-696.

<sup>82</sup> Huang, B.; Hui, Y. *Nucleotides, Nucleotides* **1993**, 12, 139-147.

suivie de la cyclisation en sulfonium **I-145**. L'iodure libéré dans le milieu, viendrait alors attaquer le groupement benzyle porté par le sulfonium **I-145** pour conduire au thiosucre **I-146**.

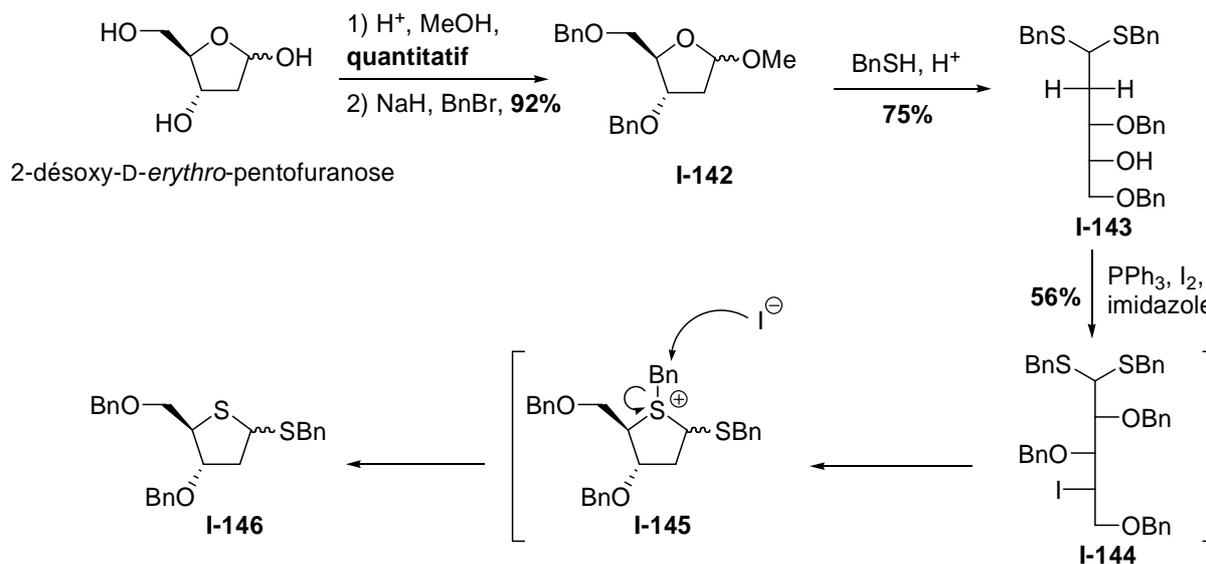


schéma I-40

Cependant, cette hypothèse d'une double inversion de configuration, avec intervention d'un iode puis  $S_N2$  intramoléculaire, a été réfutée par différentes équipes<sup>83,84</sup> qui ont montré que cette réaction s'effectuait avec une simple inversion de configuration. Ainsi, l'équipe de Montgomery<sup>83</sup> a synthétisé le 1,4-dithio-2-désoxy-L-*threo*-pentofuranoside **I-149** à partir du 2-désoxy-D-erythro-pentofuranose et a démontré que l'ion iodure n'intervenait donc qu'après la cyclisation du dithioacétal activé **I-147** (schéma I-41).

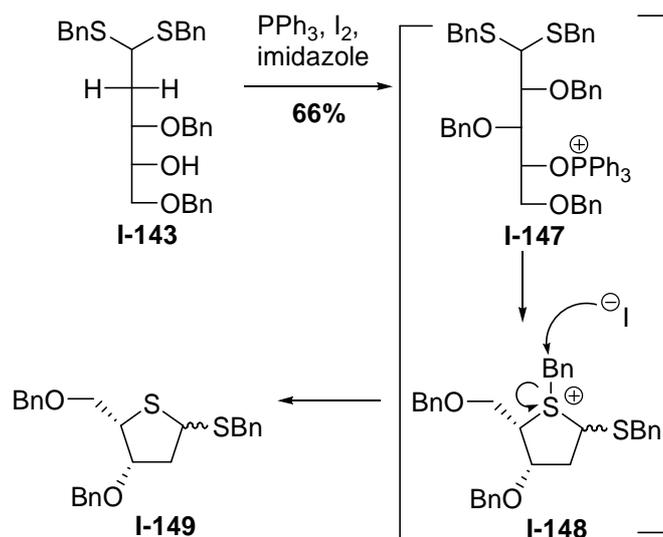
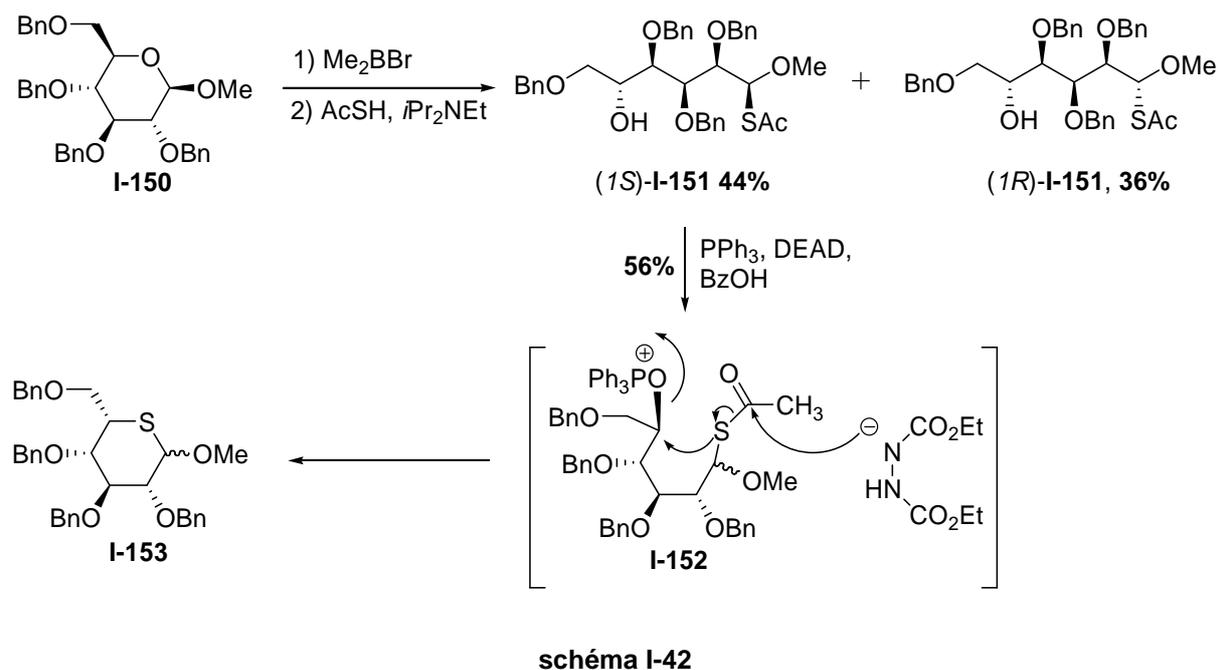


schéma I-41

<sup>83</sup> Secrist III, J. A.; Parker, W. B.; Tiwari, K. N.; Messini, L.; Shaddix, S. C.; Rose, L. M.; Lee Bennet Jr., L.; Montgomery, J. A. *Nucleotides, Nucleotides* **1995**, *14*, 675-686.

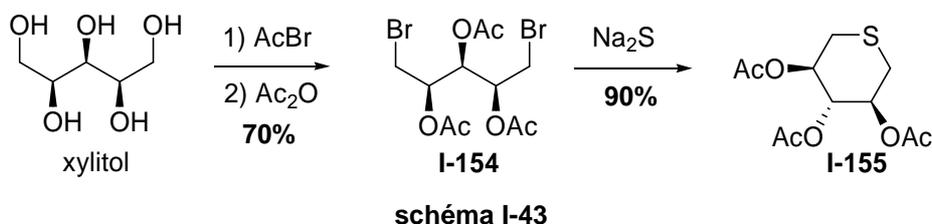
<sup>84</sup> Ait-Sir, H.; Fahmi, N.-E.; Goethals, G.; Ronco, G.; Tber, B.; Villa, P.; Ewing, D. F.; Mackenzie, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1665-1671.

Une alternative à cette synthèse est la formation d'un monothioacétal à partir d'un méthyl pyranoside qui, après cyclisation, permet l'accès à des thiopyranoses. Ainsi, Hashimoto<sup>85</sup> *et al* ont décrit la formation d'un dérivé du 5-thio-L-idopyranose **I-153** en deux étapes à partir du méthyl 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-β-D-glucopyranoside **I-150** (schéma I-42). Le sucre de départ est ouvert par traitement avec du bromure de diméthyl-bore puis converti en monothioacétal **I-151**, sous forme de mélange de diastéréoisomères. La cyclisation est obtenue dans des conditions analogues à la synthèse précédente (Mitsunobu : PPh<sub>3</sub>, DEAD). Le mécanisme supposé de la transformation est décrit dans le schéma I-42 (composé **I-152**).



### 3. À partir de bis-électrophiles

Les alditols sont une source de précurseurs de thiosucres. Ainsi, l'équipe de Demailly<sup>86</sup> a mis au point une voie de synthèse de thiosucres simple et rapide ayant comme étape-clé une thiahétérocyclisation d'α,ω-dibromoalditols, substrats bis-électrophiles, en présence de sulfure de sodium. Par exemple, le dérivé du 1,5-anhydro-1-thioxylitol **I-155** a été obtenu en deux étapes à partir du xylitol (schéma I-43).



<sup>85</sup> Hashimoto, H.; Kawanishi, M.; Yuasa, H. *Carbohydr. Res.* **1996**, *282*, 207-221.

<sup>86</sup> Benazza, M.; Halila, S.; Viot, C.; Danquigny, A.; Pierru, C.; Demailly, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2889-2895.

L'utilisation de bis-thionocarbonates en tant que composés bis-électrophiles a également été décrite.<sup>87</sup> Ainsi, le traitement par du sulfure de sodium, du bis-thionocarbonate **I-156** (R = H) conduit, après acétylation, à un mélange des thiahétérocycles **I-160** et **I-161** avec un rendement de 50% et dans un rapport 1/4 (schéma I-44).

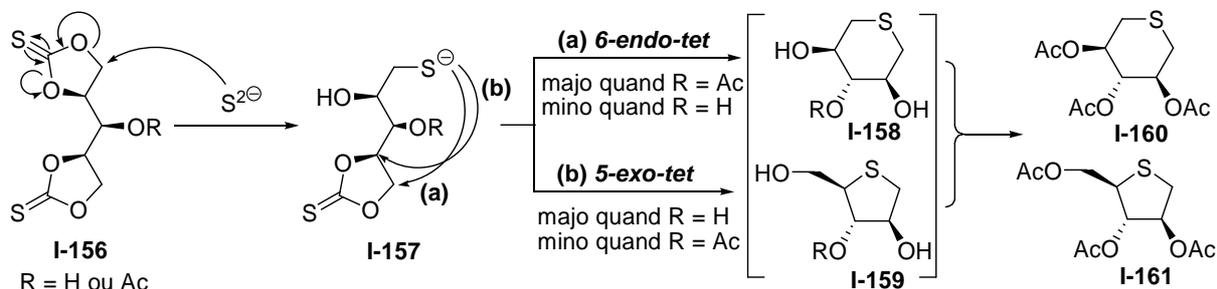


schéma I-44

La formation de ces deux composés peut s'expliquer par une première attaque régiosélective de l'ion  $S^{2-}$  sur le carbone primaire  $C_1$  ou  $C_5$  conduisant au thiolate intermédiaire **I-157** (R = H). Deux voies de cyclisation sont ensuite possibles : voie (a), de type *6-endo-tet* correspondant à l'attaque sur le carbone primaire (composé **I-158**, R = H) ; voie (b), de type *5-exo-tet* correspondant à l'attaque sur un carbone secondaire suivie d'une inversion de configuration en  $C_4$  (composé **I-159**, R = H). La voie (b) est la plus favorisée. Par contre, lorsque l'on effectue la même réaction mais avec du 3-O-acétyl-1,2:4,5-bicyclique thionocarbonate xylitol **I-156** (R = Ac), c'est la voie (a) qui est favorisée et le composé **I-160** est obtenu majoritairement avec un rendement de 68%. Cela peut s'expliquer par un encombrement stérique créé par le groupement acétyle sur le carbone secondaire  $C_4$  ou  $C_2$ .

D'autres bis-électrophiles comme les bis-époxydes<sup>88</sup> ou les bis-sulfates<sup>89</sup> ont également été utilisés dans la synthèse de dérivés de thiosucres (schéma I-45).

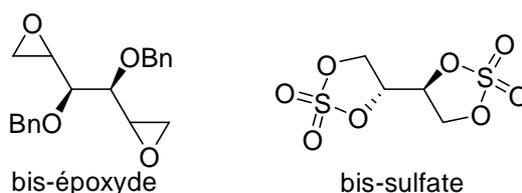


schéma I-45

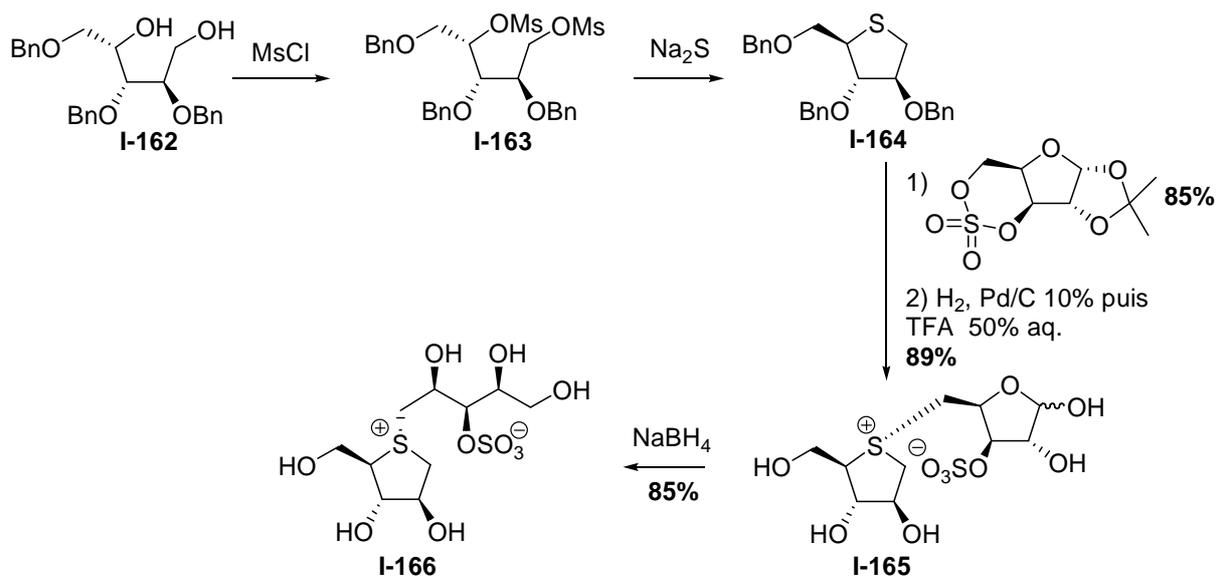
Cette stratégie a été largement utilisée par Pinto *et al.*<sup>90</sup> afin de synthétiser une grande variété d'analogues du salacinol **I-73** (schéma I-46). Ainsi, la double activation du composé **I-162** en bis-mésylates **I-163**, composé bis-électrophile, suivie d'une cyclisation permet d'obtenir le thiosucre **I-164**. L'introduction de la chaîne polyhydroxylée sur l'atome de soufre est alors effectuée et conduit au sulfonium **I-166**, analogue du salacinol **I-73** comportant un carbone supplémentaire sur la chaîne.

<sup>87</sup> Halila, S.; Benazza, M.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 815-818.

<sup>88</sup> Le Merrer, Y.; Fuzier, M.; Dosbaa, I.; Foglietti, M.-J.; Depezay, J.-C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16731-16746.

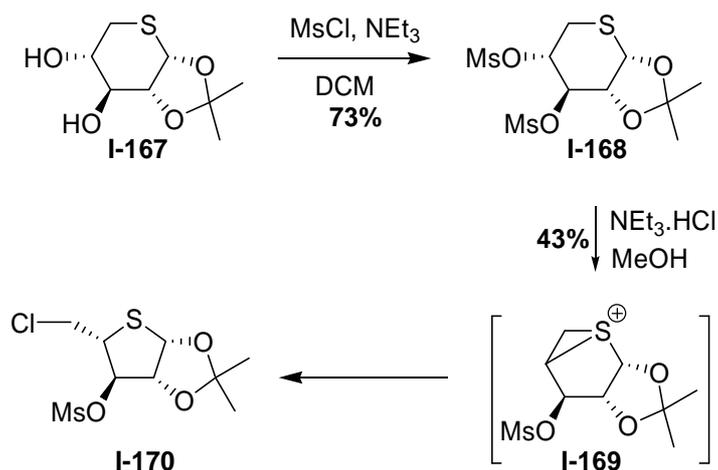
<sup>89</sup> Glaçon, V.; Benazza, M.; Beaupère, D.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5053-5056.

<sup>90</sup> Mohan, S.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1551-1580.



#### 4. Contraction de cycle

Les 4-thiopentofuranoses peuvent être obtenus à partir de 5-thiopentopyranoses par contraction de cycle. Ainsi, l'équipe de Hugues<sup>91</sup> fut la première à décrire la synthèse du dérivé du 4-thio- $\beta$ -L-arabinofuranose **I-170** à partir du 1,2-O-isopropylidène-5-thio- $\alpha$ -D-xylopyranose **I-167** (schéma I-47). L'étape-clé est la formation de l'épisulfonium **I-169** intermédiaire dont l'ouverture par attaque nucléophile d'un ion chlorure conduit au composé **I-170**.



<sup>91</sup>Hugues, N. A.; Wood, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 695-700.

## B) Dérivés de thiosucres et activité biologique

Seuls quelques thiosucres sous forme libre présentent une activité biologique. En revanche, lorsqu'ils sont associés à une base purine ou pyrimidique comme dans les thionucléosides ou présentant un soufre cationique dans le cas de sulfoniums, ces composés ont montré différentes propriétés biologiques.<sup>92</sup>

### 1. Les analogues simples de thiosucres

Les thiosucres n'existent pas sous forme naturelle, à l'exception le 5-thio-D-mannopyranose **I-72**. Cependant, quelques produits synthétiques dérivés présentent une activité biologique. Par exemple, le di-azido-dihydroxythiépane **I-171** est un inhibiteur modéré d' $\alpha$ -glucosidase (schéma I-48).<sup>93</sup>

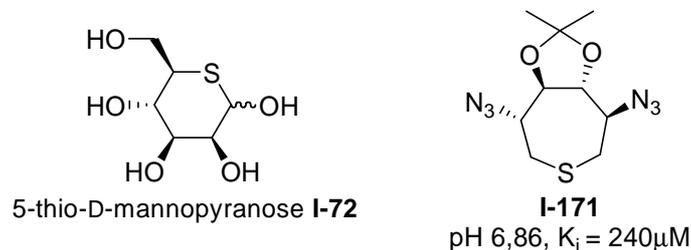


schéma I-48

### 2. Les thio-oligosaccharides

L'association d'un thioaldose avec d'autres monosaccharides (ou oligosaccharides) conduit à des thiodisaccharides (ou thio-oligosaccharides) plus résistants vis-à-vis des coupures hydrolytiques que les oligosaccharides naturels.<sup>94</sup> Ainsi, ils peuvent mimer la partie sucre des épitopes (molécules présentes sur les antigènes par exemple, et leur permettant d'être reconnus par les anticorps ou les récepteurs membranaires) et ainsi agir comme agents immunostimulants ou anti-cancéreux.

L'équipe de Pinto<sup>95</sup> a synthétisé le disaccharide **I-172** sous forme d'un mélange  $\alpha/\beta$ , analogue d' $\alpha$ -maltoside (schéma I-49). Ce composé est un inhibiteur compétitif de la glucoamylase G2.

Witczak *et al.* ont décrit la formation du disaccharide **I-173**, faible inhibiteur d' $\alpha$ -fucosidase (schéma I-49).<sup>96</sup>

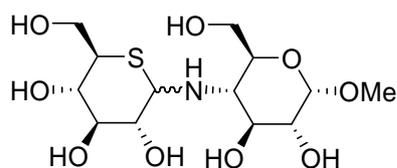
<sup>92</sup> Witczak, Z. J.; Culhane, J. M. *Appl Microbiol Biotechnol* **2005**, *69*, 237-244.

<sup>93</sup> Arcelli, A.; Cerè, V.; Peri, F.; Pollicino, S.; Ricci, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 191-196.

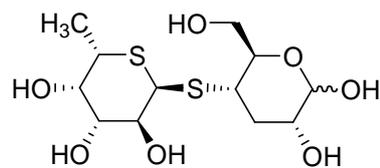
<sup>94</sup> Robina, I.; Vogel, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 471-491.

<sup>95</sup> Andrews, J. S.; Weimar, T.; Frandsen, T. P.; Svensson, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10799-10804.

<sup>96</sup> Witczak, Z. J.; Sun, J.; Mielguj, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2169-2174.

**I-172**

*A. niger*, glucoamylase G2  
pH 4,5,  $K_i = 4 \pm 0,3 \mu\text{M}$

**I-173**

bovine liver, α-L-fucosidase  
 $K_i = 4 \text{ mM}$

schéma I-49

### 3. Les thionucléosides

Les analogues soufrés de nucléosides présentent de nombreuses propriétés biologiques.<sup>97</sup> Ainsi, l'équipe de Montgomery<sup>98</sup> a synthétisé la 2-chloro-2'-déoxy-4'-thioadénosine **I-174** qui s'est avérée cytotoxique vis-à-vis de cellules tumorales humaines (schéma I-50).

D'autre part, les thionucléosides sont de bons antiviraux. Par exemple, le composé **I-175** a une puissante activité contre le virus de l'hépatite B ainsi que le cytomégalovirus humain (schéma I-50).<sup>97</sup>

Enfin, ils peuvent également agir en tant qu'anti-VIH comme l'analogue de thionucléoside, le thiétanose pyrimidinique **I-176** (schéma I-50).<sup>99</sup>

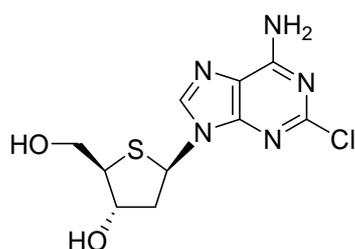
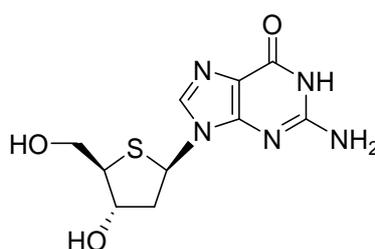
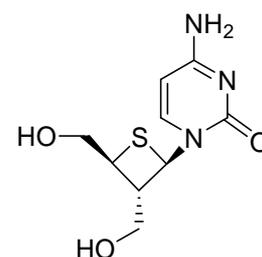
2-chloro-2'-déoxy-4'-thioadénosine **I-174****I-175****I-176**

schéma I-50

### 4. Les 5-thioglycosides

Les 5-thioglycosides les plus connus sont les 5-thio-β-D-xylopyranosides qui possèdent une forte activité anti-thrombotique. Ce sont des inducteurs de la biosynthèse de glycosaminoglycanes libres, responsables du phénomène d'anticoagulation. Contrairement à l'héparine, anti-thrombotique le plus connu, ces composés sont actifs par voie orale et permettent d'éviter les inconvénients des injections intraveineuses. Les laboratoires Fournier ont breveté, dans les années 1990, trois molécules de type 5-thio-β-D-xylopyranosides (Beciparcil<sup>®</sup> **I-75**, Iliparcil<sup>®</sup> **I-76**, Naroparcil<sup>®</sup> **I-77**) pour leurs propriétés anti-thrombotiques (schéma I-51).<sup>66</sup> Cependant, le Naroparcil<sup>®</sup> **I-77** s'est avéré être largement métabolisé avant d'arriver dans la circulation sanguine de l'homme. Le Beciparcil<sup>®</sup> **I-75** a été arrêté en

<sup>97</sup> Yokoyama, M. *Synthesis* **2000**, 12, 1637-1655.

<sup>98</sup> Tiwari, K. N.; Secrist III, J. A.; Montgomery, J. A. *Nucleotides, Nucleotides* **1994**, 13, 1819-1828.

<sup>99</sup> Choo, H.; Chen, X.; Yadav, V.; Wang, J.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1635-1647.

phase II d'études cliniques car il provoquait des éruptions cutanées chez les volontaires. L'Iliparcil® **I-76** n'est également plus en cours de tests cliniques.

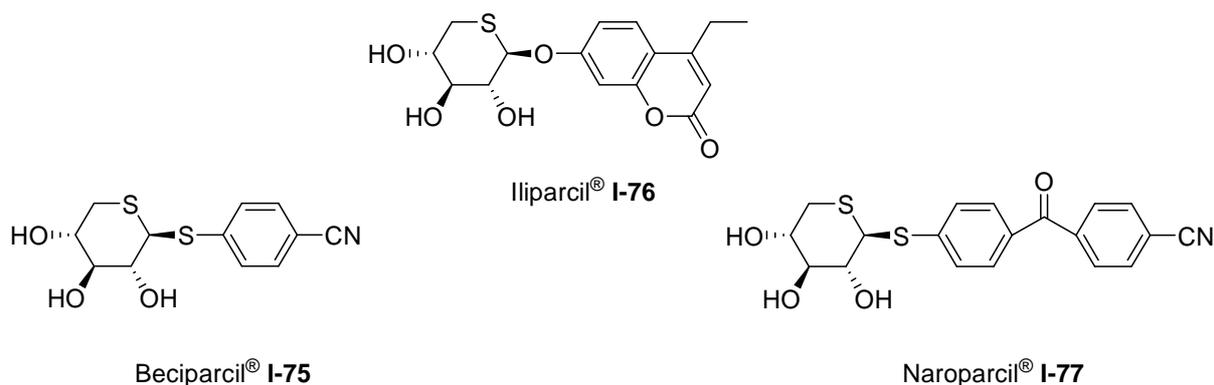


schéma I-51

Cependant, deux nouveaux 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranosides ont récemment été brevetés : l'Odiparcil® **I-177**<sup>100</sup> par les laboratoires GlaxoSmithKline<sup>101</sup> et Solvay et le composé **I-178**<sup>102</sup> par les laboratoires Fournier (schéma I-52). Ces molécules présentent une activité antithrombotique très intéressante et sont actuellement étudiées en phase clinique.<sup>103,104</sup>

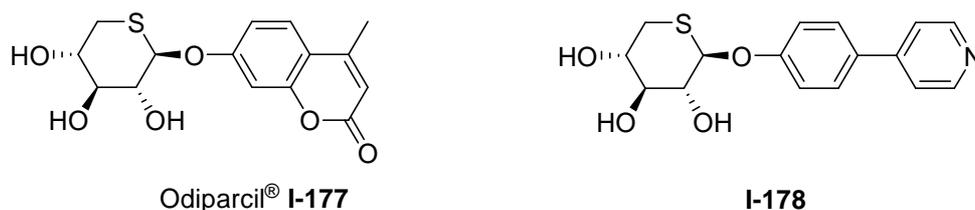


schéma I-52

D'autre part, l'équipe de Kuszmann a synthétisé des 6-thio- $\alpha$ -L-guloseptanosides et 6-thio- $\alpha$ -D-glucoseptanosides (schéma I-53).<sup>105</sup> L'activité antithrombotique des composés **I-179** et **I-180** est meilleure que celle du Beciparcil® **I-75** (rat,  $DE_{50}$  = 25 mg/kg).

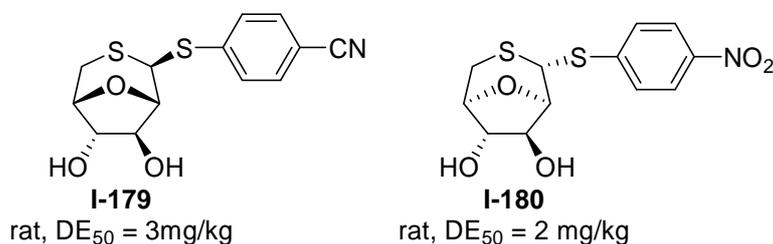


schéma I-53

<sup>100</sup> Samreth, S.; Barberousse, V.; Renaut, P.; Bellamy, F.; Millet, J. *Demand, U. S.* 5169838 *Chem. Abstr.* **1992**.

<sup>101</sup> Ohlstein, E. H. *Demand, W.* WO 2006/110726 A2 2006; *Chem. Abstr.* **2006**.

<sup>102</sup> Barberousse, V.; Thomas, D.; Bondoux, M. *Demand, F.* FR 2906247 A1 2008; *Chem Abstr.* **2008**, *148*, 356078.

<sup>103</sup> Eriksson, B. I.; Quinlan, D. J. *Drugs* **2006**, *66*, 1411-1429.

<sup>104</sup> Toomey, J. R.; Abboud, M. A.; Valocik, R. E.; Koster, P. F.; Burns-Kurtis, C. L.; Pillarisetti, K.; Danoff, T. M.; Erhardt, J. A. *J. Thromb. Haemost.* **2006**, *4*, 1989-1996.

<sup>105</sup> Bozó, É.; Medgyes, A.; Boros, S.; Kuszmann, J. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 25-40.

## 5. Les sulfoniums

Dans le cas des sulfoniums de type salacinol, la charge positive de l'atome de soufre ainsi que la conformation du cycle à 5 miment de manière stable l'état de transition de la réaction catalysée par des glycosidases. Cet état de transition a une structure proche d'un ion oxonium (schéma I-54).

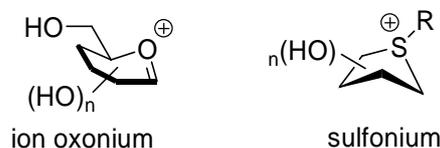


schéma I-54

Précédemment évoqués, le salacinol **I-73**<sup>64</sup> et le kotalanol **I-74**<sup>65</sup> sont des sulfoniums naturels isolés d'une plante indienne *Salacia Reticulata*. Utilisés depuis des siècles, comme antidiabétiques dans la médecine ayurvédique, ces composés sont de puissants inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases intestinales (schéma I-55).<sup>106</sup> Le contre-ion de ces sulfoniums est un sel interne présent sur la chaîne portée par le soufre.

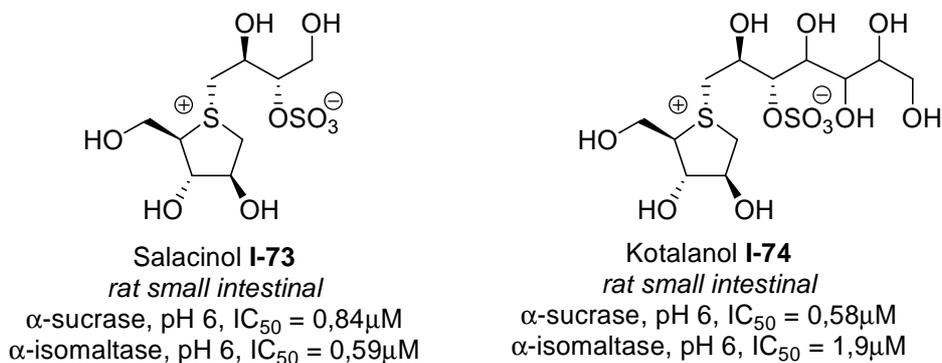


schéma I-55

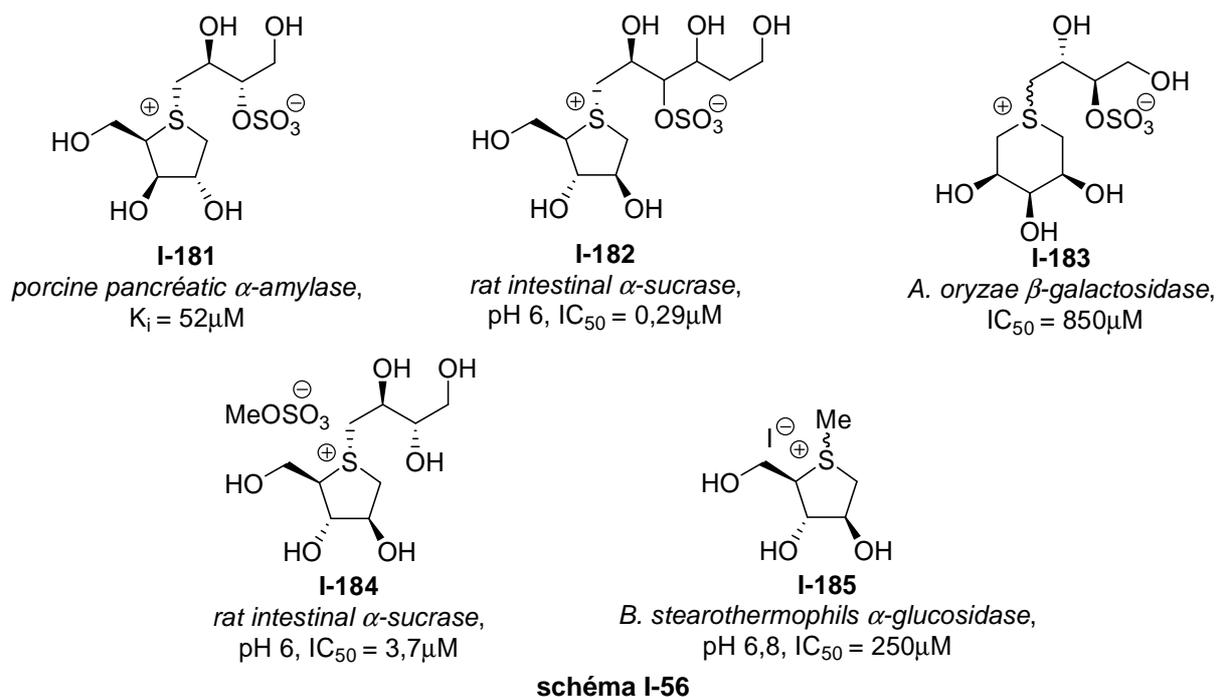
Ces propriétés ont conduit à la synthèse de nombreux analogues, les modifications ayant lieu au niveau de la stéréochimie (composé **I-181**,<sup>90</sup> schéma I-56), de la longueur de la chaîne sulfatée (ponkoranol **I-182**,<sup>107</sup> schéma I-56), de la taille du cycle (composé **I-183**,<sup>90</sup> schéma I-56), des substituants de la chaîne (composé **I-184**,<sup>108</sup> schéma I-56) ou encore de la nature de la chaîne (composé **I-185**,<sup>109</sup> schéma I-56)

<sup>106</sup> Matsuda, H.; Morikawa, T.; Yoshikawa, M. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1301-1308.

<sup>107</sup> Yoshikawa, M.; Xu, F.; Nakamura, S.; Wang, T.; Matsuda, H.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1397-1405.

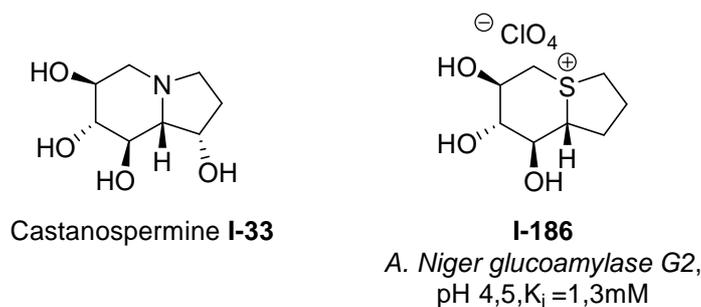
<sup>108</sup> Tanabe, G.; Yoshikai, K.; Hatanaka, T.; Yamamoto, M.; Shao, Y.; Minematsu, T.; Muraoka, O.; Wang, T.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3926-3937.

<sup>109</sup> Yuasa, H.; Takada, J.; Hashimoto, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1137-1139.



Les composés **I-181**, **I-182** et **I-184**, comprenant un cycle à 5 atomes, présentent de bonnes constantes d'inhibition. Par contre, lorsque l'on passe à un cycle à six atomes (composé **I-183**) ou que l'on remplace la chaîne latérale par un méthyle (composé **I-185**), on observe une diminution de l'inhibition.

Par ailleurs, les analogues soufrés des iminosucres les plus actifs ont été synthétisés et leurs activités inhibitrices ont été évaluées. L'équipe de Pinto a décrit la synthèse du sulfonium bicyclique **I-186**,<sup>110</sup> analogue de la castanospermine **I-33** et inhibiteur de la glucoamylase G2 (schéma I-57).<sup>111</sup>



L'équipe de Boons<sup>112</sup> a synthétisé l'analogue **I-187** de la swainsonine **I-32**, puissant inhibiteur d' $\alpha$ -mannosidase, enzyme cible pour le développement d'anti-cancéreux (schéma I-58). L'équipe de Pinto a également décrit la formation du composé **I-188**<sup>113</sup> (schéma I-58), dont l'activité biologique n'a pas été évaluée.

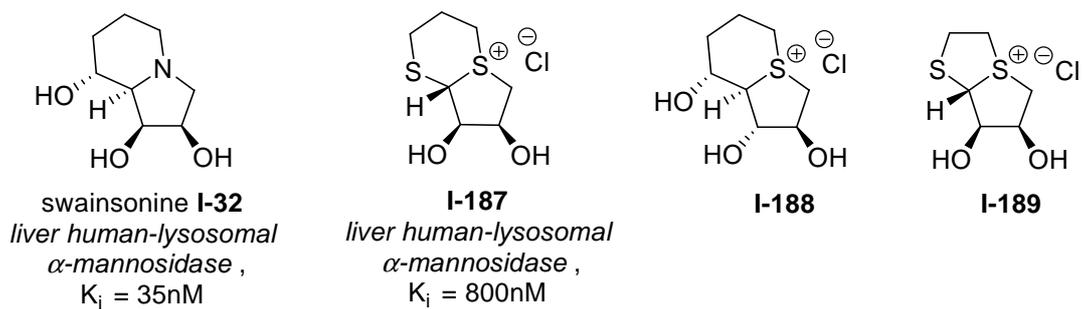
<sup>110</sup> Svansson, L.; Johnston, B. D.; Gu, J. H.; Patrick, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10769-10775.

<sup>111</sup> Johnson, M. A.; Jensen, M. T.; Svensson, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5663-5670.

<sup>112</sup> Siriwardena, A.; Strachan, H.; El-Daheer, S.; Way, G.; Winchester, B.; Glushka, J.; Moremen, K.; Boons, G.-J. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 845-848.

<sup>113</sup> Kumar, N. S.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1685-1691.

L'équipe de Grierson<sup>114</sup> a synthétisé l'analogue soufré **I-189** d'une pyrrolizidine (schéma I-58). Ce composé inhibe sélectivement l' $\alpha$ -mannosidase de foie humain.



**schéma I-58**

<sup>114</sup> Siriwardena, A.; Chiaroni, A.; Riche, C.; El-Daher, S.; Winchester, B.; Grierson, D. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1531-1533.

Les iminosucres représentent la classe d'analogues de sucres la plus étudiée à ce jour. Une grande partie des différentes propriétés biologiques associées à ces composés, ainsi qu'à leurs dérivés, reposent sur leur puissant pouvoir d'inhibition de glycosidases.

En comparaison, les thiosucres biologiquement actifs sont moins nombreux et possèdent une activité biologique moins importante. Par contre, leurs dérivés présentent des propriétés intéressantes : les sulfoniums sont de bons inhibiteurs de glycosidases et les thionucléosides sont des antiviraux reconnus. La synthèse de ces dérivés nécessite cependant des voies d'accès performantes et rapides aux thiosucres précurseurs.

Nous nous sommes donc intéressés à la mise au point d'une voie de synthèse conduisant à une nouvelle famille de thiosucres de type 1,5-dithiopent-1-ène-pyranoside. La présence de l'insaturation pourra permettre d'une part, des modifications ultérieures des thiosucres obtenus et d'autre part, conférer à ces composés une conformation différente de celle d'un cycle à 6 chaînons non insaturé.



## **Chapitre II : Synthèse de thiosucres insaturés**



Dans un premier temps, le but de mon travail a été de synthétiser des thiosucres insaturés à partir de dithioacétals de cétène dérivés de sucres. La voie de synthèse envisagée permettrait d'accéder à ces composés grâce à une séquence de deux étapes seulement (schéma II-1). Après formation d'un dithioacétal de cétène dérivé d'un aldose protégé, l'activation de la fonction alcool libre permettra la cyclisation et l'obtention de 1,5-dithio-pent-1-énopyranosides.

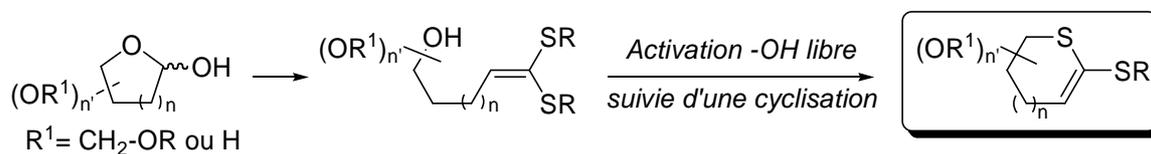


schéma II-1

Selon le sucre de départ choisi, cette méthode pourrait donner accès à des furanosides ( $n = 0$ ), à des pyranosides ( $n = 1$ ) ou bien à des septanosides ( $n = 2$ ).

Il existe à ce jour peu d'exemples de thiosucres et de dérivés présentant une insaturation. Ainsi l'équipe de Korytnyk a décrit la synthèse du 5-thio-D-glucal **II-2** à partir du 5-thio-D-glucose peracétylé (schéma II-2).<sup>115</sup> La formation *in situ* du dérivé bromé entraîne l'élimination conduisant au 3,4,6-tri-O-acétyl-5-thio-D-glucal **II-1** intermédiaire qui, une fois déprotégé, permet la formation du 5-thio-D-glucal **II-2**. Ce composé est un inhibiteur compétitif d' $\alpha$ -D-mannosidase (*Jack Beans*,  $K_i = 3,9$  mM) et de  $\beta$ -D-glucosidase (*almonds*,  $K_i = 6,3$  mM).

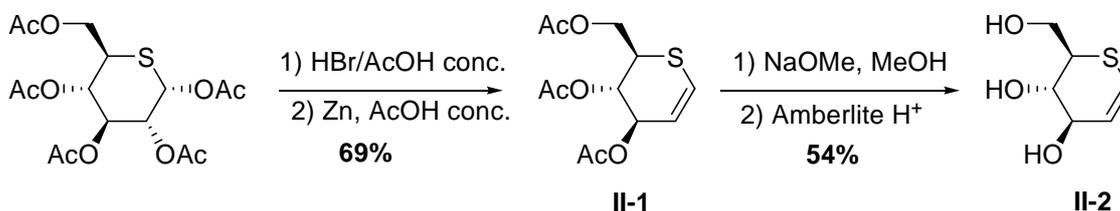


schéma II-2

L'équipe de Haraguchi a, quant à elle, décrit la synthèse de 4-thioglycals.<sup>116</sup> Une débenzylation sélective du 3,5-di-O-benzyl-1,4-dithio-D-*erythro*-pentofuranoside suivie d'une protection permet la formation du thiopentofuranoside silylé **II-3** (schéma II-3). Puis une acétylolyse et une désacétylolyse de la position anomérique conduit au thiosucre silylé **II-4**. Enfin, un traitement par du chlorure de mésyle entraîne une  $\beta$ -élimination qui permet la formation du 3,5-O-(*tert*-butyldiméthylsilyl)-4-thioglycal **II-5**.

<sup>115</sup> Korytnyk, W.; Angelino, N.; Dodson-Simmons, O.; Hanchak, M.; Madson, M.; Valentekovic-Horvath, S. *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 166-171.

<sup>116</sup> Haraguchi, K.; Takahashi, H.; Shiina, N.; Horii, C.; Yoshimura, Y.; Nishikawa, A.; Sasakura, E.; Nakamura, K. T.; Tanaka, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5919-5927.

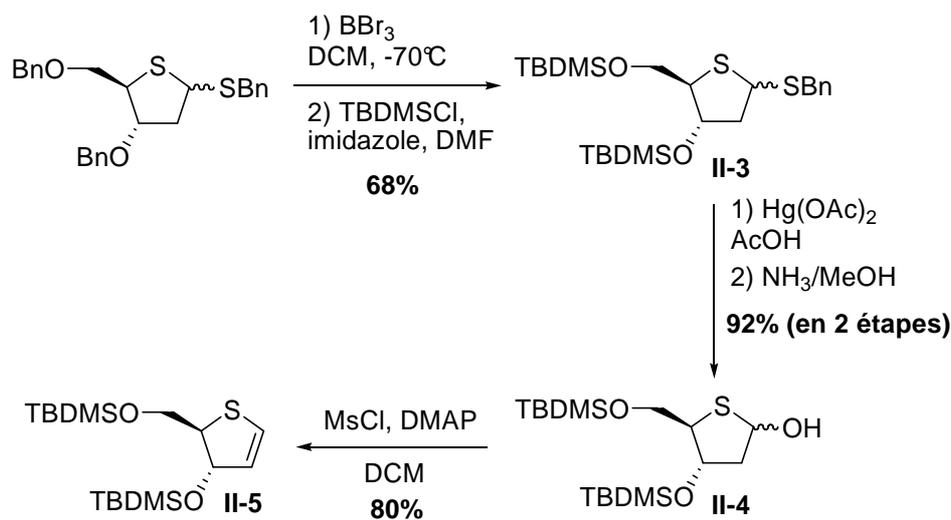


schéma II-3

Enfin, un exemple de synthèse de 1,5-dithiopyranoside a été décrit. Ainsi Gallos *et al.*<sup>117</sup> ont synthétisé le 1,5-dithiopyranoside **II-8** à partir du dérivé sulfoné **II-6** (schéma II-4). Le composé **II-7** est obtenu par méthylation des deux fonctions hydroxyles libres de **II-6** conduisant à l'élimination de celle en position secondaire en milieu basique. Puis, un traitement par de l'iodure de sodium au reflux du DMF donne lieu à une cyclisation permettant la formation du 1,5-dithiopyranoside insaturé **II-8**.

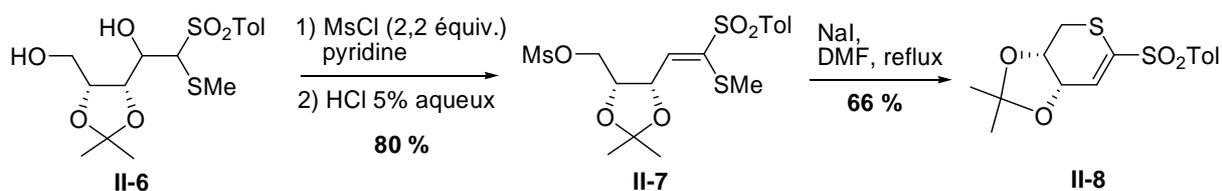


schéma II-4

Ce chapitre sera consacré dans une première partie, à des rappels bibliographiques concernant les dithioacétals de cétène : synthèse, réactivité et applications dans le domaine des sucres. Les résultats concernant la synthèse de dithioacétals de cétène seront exposés dans une deuxième partie avec la synthèse de dithioacétals de cétène dérivés de sucres et la mise au point de la réaction de cyclisation. Enfin, les parties 3 et 4 concerneront les tentatives d'applications à des cycles à cinq et sept atomes.

<sup>117</sup> Gallos, J. K.; Dellios, C. C. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 579-584.

## I/ Dithioacétals de cétène

### A) Généralités

Les dithioacétals de cétène sont des équivalents de cétènes protégés (schéma II-5). Les premiers dithioacétals de cétène furent synthétisés par Freund en 1919<sup>118</sup> et représentent aujourd'hui une classe d'intermédiaires reconnus dans la synthèse organique.<sup>119,120</sup>

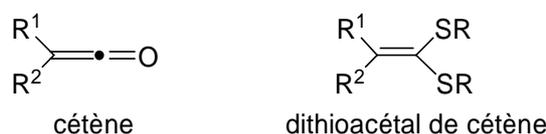


schéma II-5

Leur grand potentiel synthétique est dû à la présence de deux atomes de soufre. Ainsi, ces analogues structuraux des acétals de cétènes possèdent des propriétés spécifiques : les atomes de soufre ont un effet stabilisant sur les charges voisines aussi bien positives que négatives.<sup>121</sup>

La stabilisation d'une charge positive en  $\alpha$  s'explique par la délocalisation des doublets non liants de l'atome de soufre (schéma II-6).

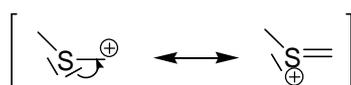


schéma II-6

La stabilisation d'une charge négative en  $\alpha$  n'est pas due à la présence d'orbitales d libres sur l'atome de soufre, mais à des effets stéréoélectroniques.<sup>122</sup> Ainsi, il a été démontré que les  $\alpha$ -thiocarbanions ont une forte tendance à exister sous des conformations présentant des « effets gauches » c'est-à-dire des conformations ayant le maximum d'interactions entre les orbitales adjacentes. Dans ce cas, les interactions ont lieu entre l'orbitale  $\sigma^*$  de la liaison S-C et l'orbitale occupée du carbanion quand elles sont situées dans un même plan (schéma II-7).<sup>123</sup>

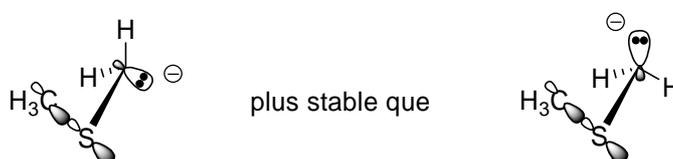


schéma II-7

Cette capacité du soufre à stabiliser les charges positives et négatives rend les dithioacétals de cétène réactifs vis-à-vis des nucléophiles  $\text{Nu}^-$  et des électrophiles  $\text{E}^+$  (schéma II-8).

<sup>118</sup> Freund, E. *Chem. Ber.* **1919**, 52, 542.

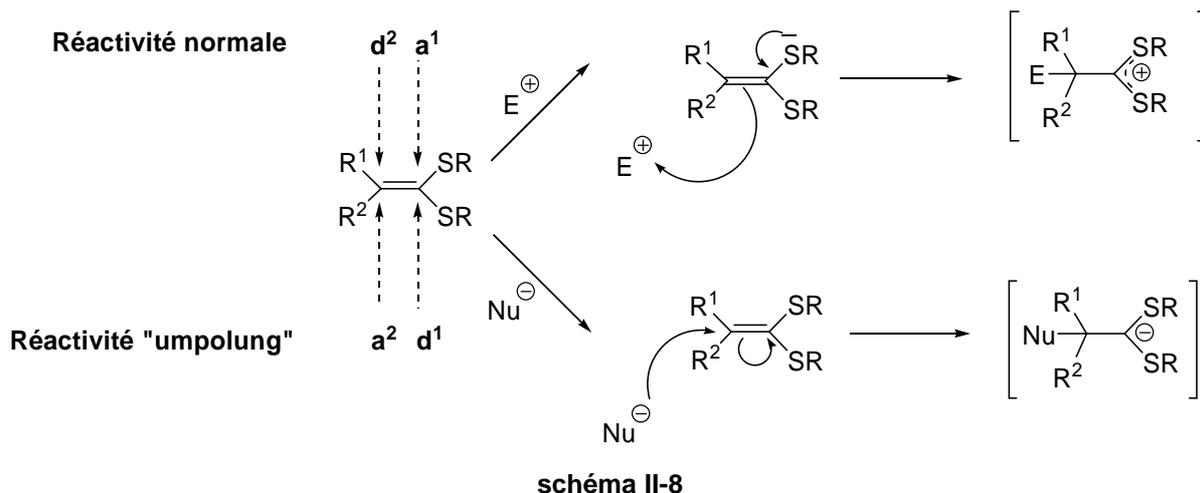
<sup>119</sup> Gröbel, B.-T.; Seebach, D. *Synthesis* **1977**, 357-402.

<sup>120</sup> Kolb, M. *Synthesis* **1990**, 171-190.

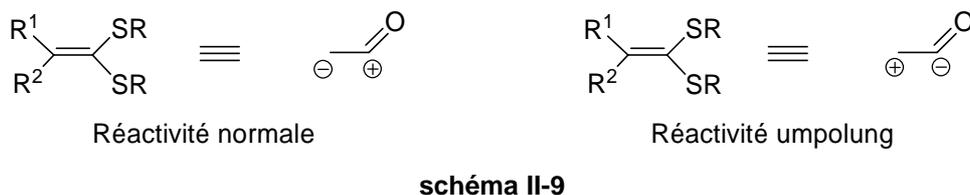
<sup>121</sup> Kolb, M. In *The chemistry of ketenes, allenes, and related compounds* Vol. 2; Patai, S., Ed.; John Wiley & sons: Chichester, **1980**, 669-700.

<sup>122</sup> Bernardi, F.; Bottoni, A.; Venturini, A.; Mangini, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8171-8175.

<sup>123</sup> Lehn, J. M.; Wipff, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7498-7505.



Les espèces électrophiles réagissent avec les dithioacétals de cétène selon une voie normale, dite « a<sup>1</sup> d<sup>2</sup> », générant une charge positive stabilisée au pied des deux sulfures. Le carbocation formé est comparable en réactivité, à un ion acylium avec un carbone nucléophile en α. En revanche, les nucléophiles inversent la polarité des dithioacétals de cétène. Cette réactivité « umpolung », dite « d<sup>1</sup> a<sup>2</sup> », les assimilent ainsi à des anions acyles possédant un carbone électrophile en α (schéma II-9).<sup>124</sup>

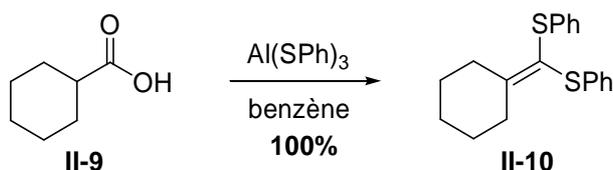


## B) Méthodes de synthèse

### 1. À partir d'acides et de dérivés d'acides

#### a. En présence de dérivés d'aluminium

Les dithioacétals de cétène peuvent être obtenus à partir d'acides carboxyliques en présence de dérivés d'aluminium. L'équipe de Cohen<sup>125</sup> a décrit la synthèse du dithioacétal **II-10** à partir de l'acide cyclohexanecarboxylique **II-9** (schéma II-10).



<sup>124</sup> Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239-258.

<sup>125</sup> Cohen, T.; Gapinski, R. E.; Hutchins, R. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3599-3601.

D'autre part, Corey a montré que la protection de lactones et d'esters sous forme de dithiolanes était plus stable que la protection sous forme des dioxolanes correspondants.<sup>126</sup> La formation du thiolane implique au préalable le passage par un dithioacétal de cétène. Par exemple, le dithioacétal de cétène **II-12** a été obtenu à partir de la lactone **II-11** par traitement avec du bis(diméthylaluminium)-1,2-éthanedithiolate (schéma II-11).

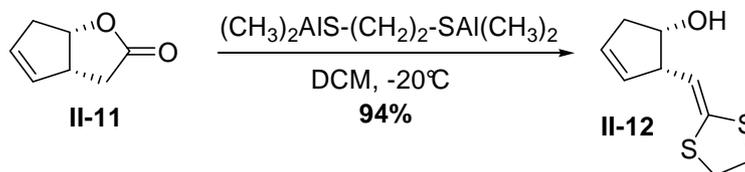


schéma II-11

En présence de traces d'acide, le composé **II-12** cyclise rapidement en thiolane **II-13** (schéma II-12).

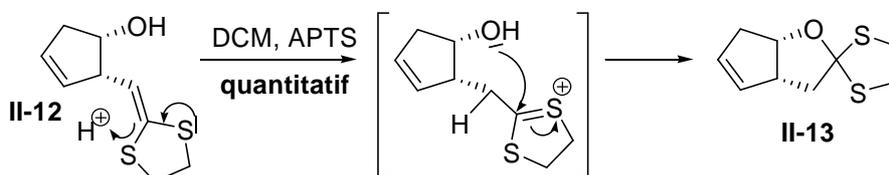


schéma II-12

Récemment, la synthèse de dithioacétals de cétène à partir d'un lactame a été décrite.<sup>127</sup> Ainsi le composé **II-15** a été obtenu à partir du dérivé d'oxoazépane **II-14** par traitement avec du triméthylaluminium et du propane-1,3-dithiol (schéma II-13).

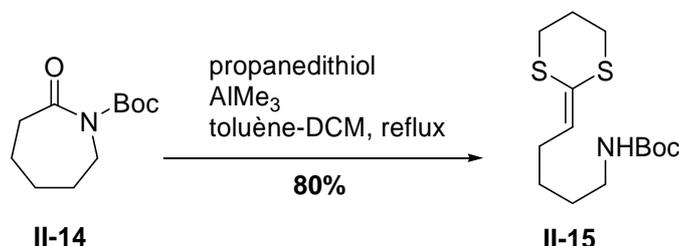


schéma II-13

### b. À partir d'acides (di)thiocarboxyliques et dérivés

Une voie de synthèse possible est l'obtention de dithioacétals de cétène à partir d'acides dithiocarboxyliques. Par action d'un organomagnésien **II-17** sur le disulfure de carbone, on obtient dans un premier temps, le sel de magnésium de l'acide dithioïque correspondant **II-18**, puis par action d'une base forte, le composé **II-19** qui est alkylé pour donner le dithioacétal de cétène **II-20** (schéma II-14).<sup>128</sup>

<sup>126</sup> Corey, E. J.; Beames, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5829-5831.

<sup>127</sup> Gehring, T.; Podlech, J.; Rothenberger, A. *Synthesis* **2008**, 2476-2487.

<sup>128</sup> Kaya, R.; Beller, N. R. *Synthesis* **1981**, 814-816.

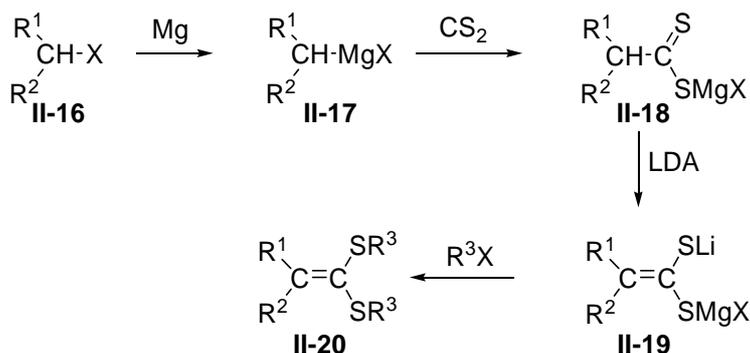


schéma II-14

Cette méthode permet également de synthétiser des  $\alpha$ -oxo-dithioacétals de cétène par condensation d'un énolate sur du disulfure de carbone. Le composé **II-23** a ainsi été obtenu à partir de la cétone **II-21** (schéma II-15).<sup>129</sup>

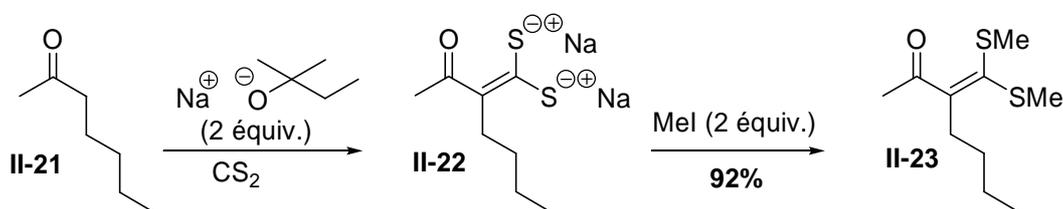


schéma II-15

À partir d'un énolate de dithioester, des dithioacétals de cétène non symétriques sont obtenus. La stéréochimie de la double liaison est contrôlée par celle de l'intermédiaire ènethiolate, qui dépend des conditions expérimentales, de la nature des substituants et de la base utilisée.

L'équipe de Vallée<sup>130</sup> a ainsi décrit la synthèse des dithioacétals de cétène **II-27** et **II-28** à partir du dithiopropanoate de *tert*-butyle **II-24** (schéma II-16).

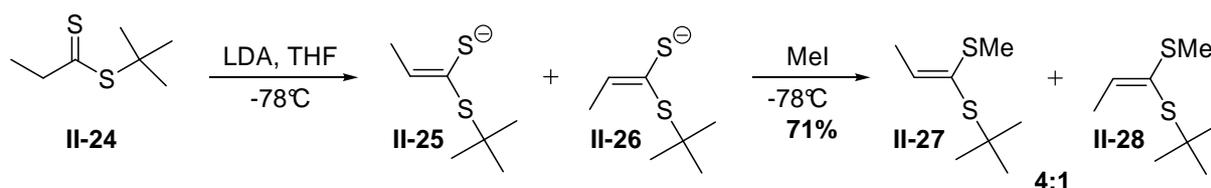


schéma II-16

Les dithioacétals de cétène **II-31** peuvent également être obtenus à partir de thioamides **II-29**, *via* un sel de *S*-méthyl onium **II-30**, obtenu par action de l'iodure de méthyle sur un atome de soufre, suivi par un traitement avec du propane-1,3-dithiol (schéma II-17).<sup>131</sup>

<sup>129</sup> Thuillier, A.; Viallé, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2187-2193.

<sup>130</sup> Beslin, P.; Vallée, Y. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2691-2705.

<sup>131</sup> Harada, T.; Tamaru, Y.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3525-3528.

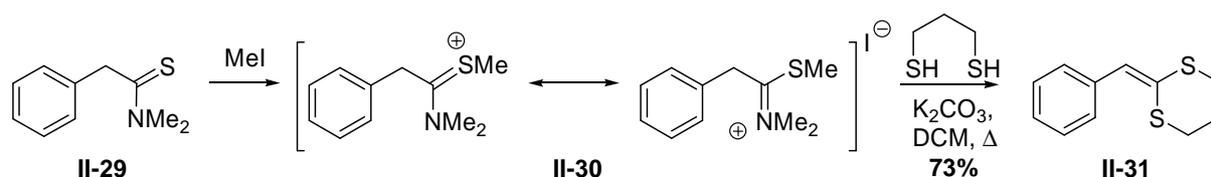


schéma II-17

## 2. À partir d'aldéhydes et de cétones par réaction d'oléfination

La méthode de synthèse de dithioacétals de cétène la plus répandue est celle mettant en jeu une réaction d'oléfination. Cette méthode permet l'homologation d'un carbone du composé carbonyle de départ.

D'une façon générale, les dithioacétals de cétène **II-34** sont obtenus à partir de l'anion  $\alpha$ -thiocarbanionique **II-33**, généré à partir du dithioacétal hétérosubstitué **II-32** (schéma II-18). Les réactions d'oléfination de Peterson ( $X = \text{SiMe}_3$ ),<sup>132,133,134</sup> d'Horner-Wadworth-Emmons ( $X = \text{P(O)(OR)}_2$ )<sup>135,136</sup> et de Wittig ( $X = \text{}^+\text{PR}_3$ )<sup>137</sup> ont été les plus utilisées.

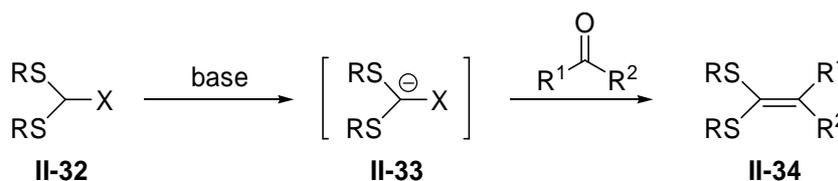


schéma II-18

### a. Oléfinations de Wittig et d'Horner-Wadworth-Emmons

L'oléfination de Wittig et l'oléfination d'Horner-Wadworth-Emmons permettent la formation d'un alcène par la réaction d'un aldéhyde (ou une cétone) avec un ylure généré à partir d'un sel de phosphonium. La stéréosélectivité de la réaction dépend de l'ylure utilisé : un ylure stabilisé conduira majoritairement à un alcène de configuration *E* tandis qu'un ylure non stabilisé formera préférentiellement un alcène de configuration *Z* (schéma II-19).

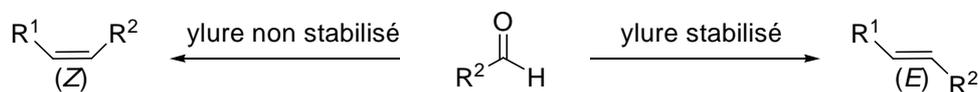


schéma II-19

Ces réactions peuvent être utilisées pour la formation de dithioacétals de cétène. Par exemple, l'équipe de Kruse<sup>138</sup> a décrit la synthèse du dithioacétal de cétène **II-39** à partir du 1,3-dithiane **II-35**

<sup>132</sup> Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780-784.

<sup>133</sup> Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384-398.

<sup>134</sup> Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, 38, 1-223.

<sup>135</sup> Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.

<sup>136</sup> Mikolajczyk, M.; Grzejszczak, S.; Zatorski, A.; Mlotkowska, B. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2731-2734.

<sup>137</sup> Maercker, A. *Org. React.* **1965**, 14, 270-490.

<sup>138</sup> Kruse, C. G.; Broekhof, N. L. J. M.; Wijsman, A.; Van der gen, A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 885-888.

(schéma II-20). L'activation du composé **II-35** en intermédiaire chloré **II-36** est suivie de la formation du sel de phosphonium par réaction avec de la triphénylphosphine. Puis, l'action d'une base permet la formation de l'ylure phosphoré **II-38**. Celui-ci est ensuite utilisé dans une réaction de Wittig en présence de benzaldéhyde et conduit à la synthèse du dithioacétal de cétène **II-39**.

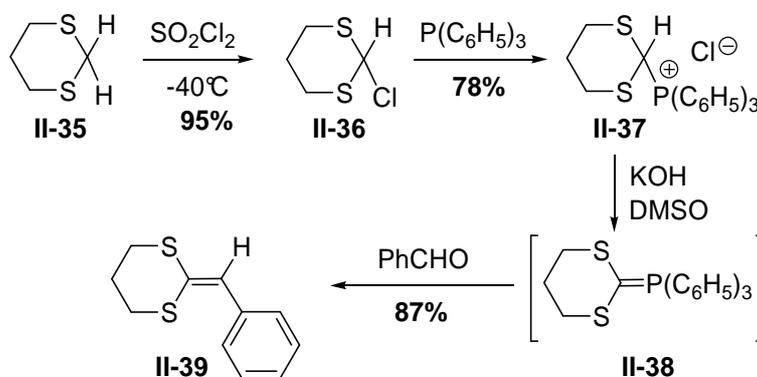


schéma II-20

Cette équipe a également décrit la synthèse de dithioacétals de cétène par oléfination d'Horner-Wadworth-Emmons.<sup>138</sup> Ainsi, comme précédemment, l'ylure de phosphonate **II-41** est obtenu à partir de l'intermédiaire chloré **II-36** par traitement successif avec du phosphonate de diéthyle puis avec une base (schéma II-21). Enfin, en présence d'acétophénone, le dithioacétal de cétène **II-42** correspondant est synthétisé avec un rendement de 88%.

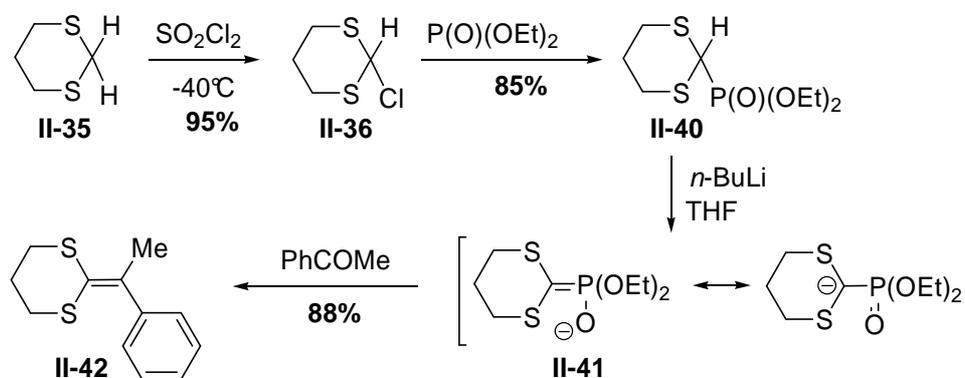


schéma II-21

### b. Oléfination de Peterson

L'oléfination de Peterson est la réaction entre un aldéhyde (ou une cétone) et un carbanion  $\alpha$ -silylé. Celle-ci permet d'obtenir les deux  $\beta$ -hydroxysilanes intermédiaires qui peuvent être traités soit dans des conditions acides soit dans des conditions basiques ; chacune de ces éliminations conduisant à un alcène présentant une stéréosélectivité différente (schéma II-22).<sup>132,139</sup>

<sup>139</sup> van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 195-200.

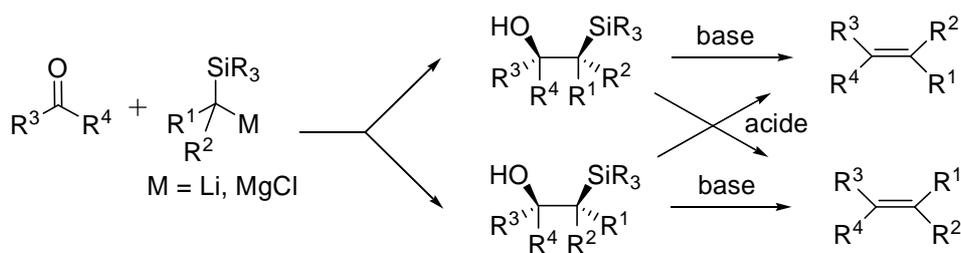


schéma II-22

L'oléfination de Peterson permet de synthétiser les alcènes *E*- ou *Z*- à partir d'un seul diastéréoisomère du  $\beta$ -hydroxysilane intermédiaire. Un traitement dans des conditions basiques conduit à une *syn* élimination tandis que des conditions acides favorisent une *anti* élimination. Cette réaction permet donc d'obtenir stéréosélectivement l'isomère *E* ou l'isomère *Z*, à partir de chacun des deux stéréoisomères du  $\beta$ -hydroxysilane.<sup>134</sup>

L'utilisation d'un dérivé lithié d'un dithioacétal  $\alpha$ -silylé permet d'obtenir des dithioacétals de cétène. Ainsi, Carey *et al.*<sup>140</sup> ont décrit la formation du composé **II-44** à partir du tiglaldéhyde **II-43** par traitement avec le dérivé lithié du 2-triméthylsilyl-1,3-dithiane (schéma II-23).

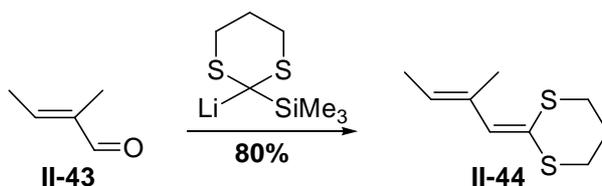


schéma II-23

Ces différentes réactions d'oléfination permettent une grande flexibilité dans le choix du composé carbonylé de départ : les cétones ou aldéhydes saturés, insaturés ou aryliques réagissent avec de bons rendements.

### C) Réactivité

La double réactivité des dithioacétals de cétène leur confère une grande polyvalence synthétique.

#### 1. Réactivité normale « a<sup>1</sup> d<sup>2</sup> »

La réactivité « a<sup>1</sup> d<sup>2</sup> » permet de transformer les dithioacétals de cétène en acides carboxyliques, esters, lactones, thioesters ou encore aldéhydes.<sup>120</sup> Ils réagissent d'abord avec un électrophile générant ainsi une charge positive au pied des deux sulfures, qui est ensuite piégée par un nucléophile (schéma II-24).

<sup>140</sup> Carey, F. A.; Court, A. S. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1926-1929.

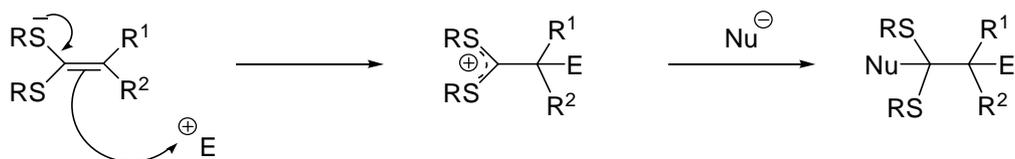


schéma II-24

### a. Protonation et applications

L'exemple le plus courant est celui de la protonation des dithioacétals de cétène ( $E^+ = H^+$ , par exemple de l'acide trifluoroacétique<sup>140</sup> ou de l'acide fluoroborique<sup>141</sup>). Le carbocation formé peut être piégé par un hydrure ( $Nu^- = H^-$ ). Cette voie constitue la méthode classique de réduction des dithioacétals de cétène. Par exemple, l'équipe de Carey<sup>142</sup> a synthétisé le 2-*n*-butyl-1,3-dithiane **II-47** à partir du 2-butylidène-1,3-dithiane **II-45** (schéma II-25).

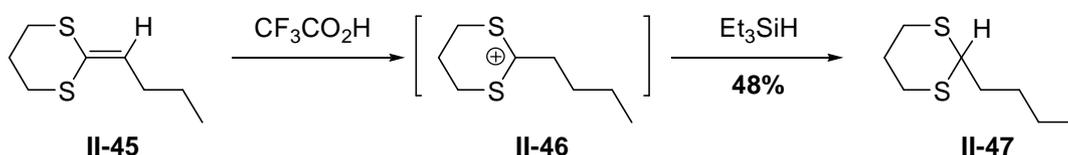


schéma II-25

L'ion hydrure n'est pas le seul nucléophile permettant de piéger le carbocation formé lors de l'étape de protonation des dithioacétals de cétène. L'utilisation de façon intramoléculaire, d'un noyau aromatique,<sup>143</sup> d'un alcool terminal<sup>144</sup> ou encore d'un alcène terminal<sup>145</sup> a également été décrite.

### b. Autres électrophiles

Les dithioacétals de cétène présentant un hydrogène vinylique peuvent réagir différemment avec des électrophiles. Ainsi, si le carbocation intermédiaire n'est pas piégé, cela peut conduire à l'élimination d'un  $H^+$  et donc à la reformation de l'insaturation (schéma II-26). Le bilan de cette réaction est alors une substitution électrophile.

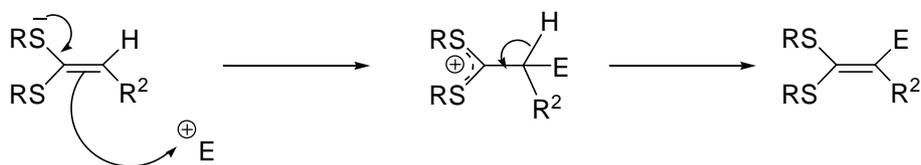


schéma II-26

Par exemple, l'équipe de Kamitori<sup>146</sup> a décrit la synthèse du dithioacétal de cétène fluoré **II-50** à partir du dithioacétal de cétène **II-48**, par traitement avec de l'anhydride trifluoroacétique (schéma II-27). Il y a

<sup>141</sup> Ceruti, M.; Degani, I.; Fochi, R. *Synthesis* **1987**, 79-82.

<sup>142</sup> Carey, F. A.; Neergaard, J. R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2731-2735.

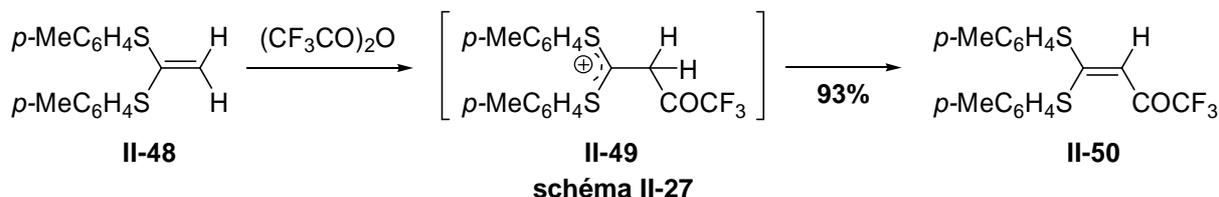
<sup>143</sup> Rigby, J. H.; Kotnis, A.; Kramer, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5078-5088.

<sup>144</sup> Lee, T. J.; Holtz, W. J.; Smith, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4750-4757.

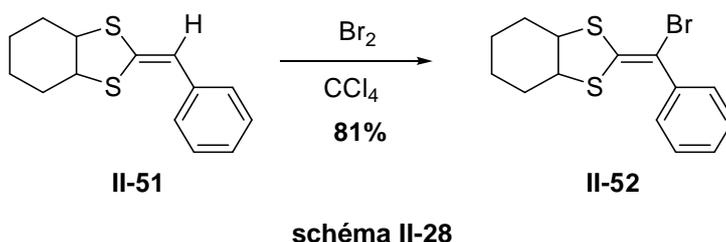
<sup>145</sup> Andersen, N. H.; Yamamoto, Y.; Denniston, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4547-4550.

<sup>146</sup> Hojo, M.; Masuda, R.; Kamitori, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1009-1012.

d'abord addition de l'anhydride trifluoroacétique pour conduire au carbocation intermédiaire **II-49** suivie d'une étape d'élimination.

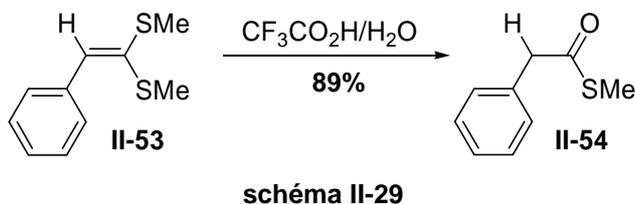


Selon le même principe, des réactions d'halogénéation ont également été décrites. Ainsi, le dithioacétal de cétène **II-51** conduit au composé bromé **II-52** après réaction avec du brome (schéma II-28).<sup>142</sup>

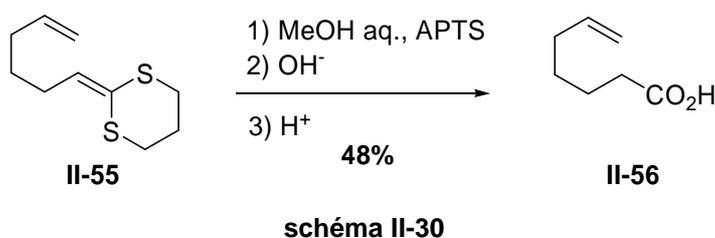


### c. Hydrolyse

L'utilisation d'acide trifluoroacétique et d'eau est la méthode d'hydrolyse de dithioacétals de cétène en thioesters la plus courante. Ainsi, Seebach et *al.*<sup>147</sup> ont synthétisé le thioester **II-54** à partir du composé **II-53** (schéma II-29).



D'autre part, certaines conditions réactionnelles d'hydrolyse permettent d'obtenir des acides carboxyliques. L'équipe de Marshall<sup>148</sup> a décrit la formation de l'acide **II-56** à partir du dithioacétal de cétène **II-55** par hydrolyse suivie d'une saponification (schéma II-30).



<sup>147</sup> Seebach, D.; Bürstinghaus, R. *Synthesis* **1975**, 461-462.

<sup>148</sup> Marshall, J. A.; Belletire, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 871-874.

Enfin, l'hydrolyse du dithioacétal de cétène **II-57** en présence de *N*-chlorosuccinimide permet l'accès à l'ester  $\alpha$ -halogéné **II-58** (schéma II-31).<sup>149</sup>

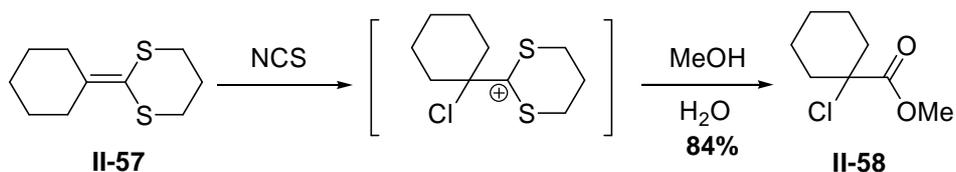


schéma II-31

#### d. Radicaux

Les dithioacétals de cétène peuvent réagir avec des radicaux fluorés. Ainsi l'équipe de Portella a décrit la synthèse de dithioacétals de cétène  $\alpha$ -perfluoroalkylés.<sup>150</sup> Le composé **II-59** a été obtenu à partir du dithioacétal de cétène **II-39** par traitement avec de l'iodure de nonafluorobutyle en utilisant le dithionite de sodium comme amorceur radicalaire en milieu basique.

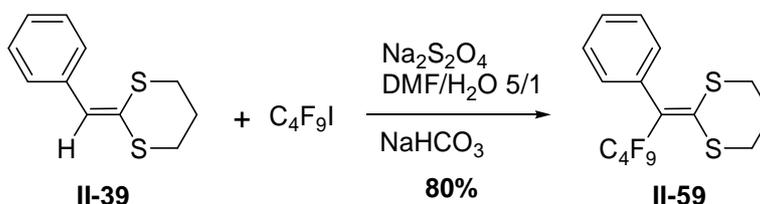


schéma II-32

Après avoir mis au point cette réaction sur des molécules simples, elle a été appliquée à des sucres. L'équipe de Portella a également décrit la synthèse de la lactone trifluorométhylée en  $\text{C}_2$  **II-62** à partir du dithioacétal de cétène **II-60** dérivé du 2,3:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannofuranose (schéma II-33).<sup>151,152</sup>

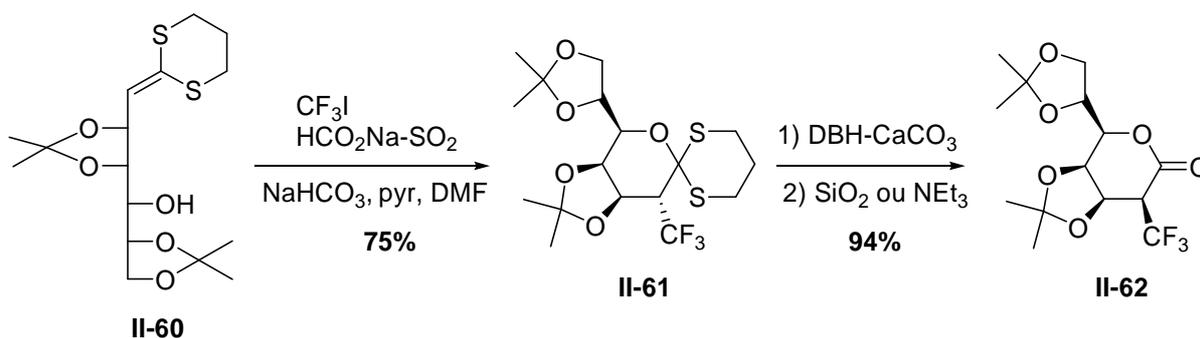


schéma II-33

Le mécanisme de cette réaction s'explique par une addition d'un radical trifluorométhylé (composé **II-63**) suivie d'un déplacement nucléophile intramoléculaire de la fonction alcool libre du

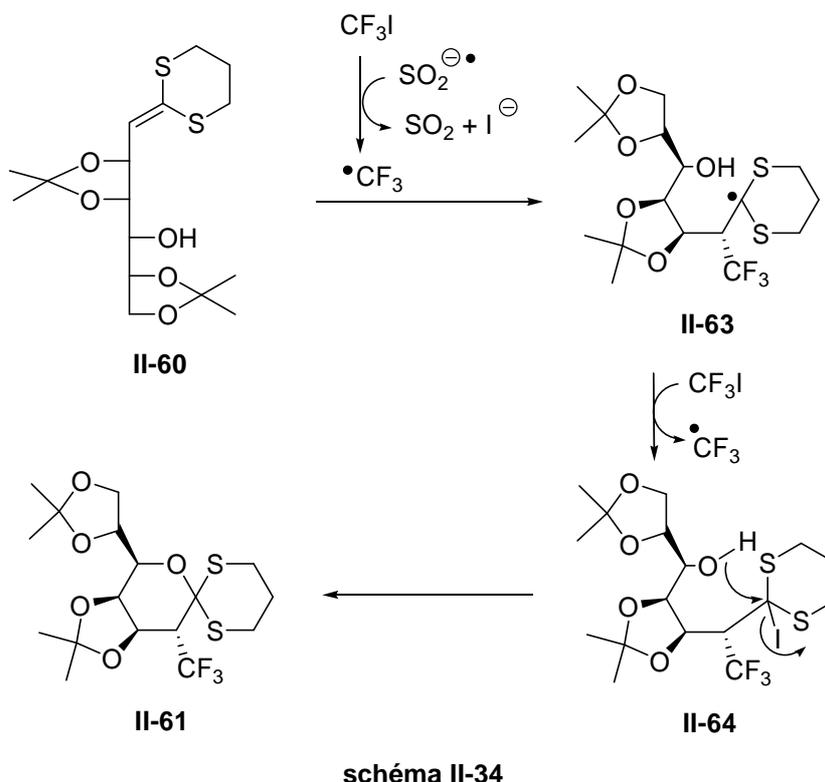
<sup>149</sup> Gröbel, B.-T.; Bürstinghaus, R.; Seebach, D. *Synthesis* **1976**, 121-123.

<sup>150</sup> Bergeron, S.; Brigaud, T.; Foulard, G.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1985-1988.

<sup>151</sup> Foulard, G.; Brigaud, T.; Portella, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9107-9113.

<sup>152</sup> Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 119-146.

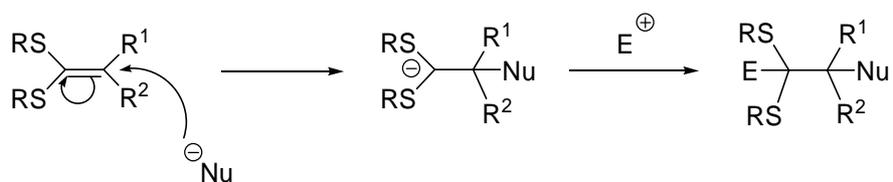
sucres (schéma II-34). Le radical trifluorométhyle est formé par transfert d'un électron du système  $\text{HCO}_2\text{Na}/\text{SO}_2$  sur du trifluoriodométhane.



La fonction dithioacétal est ensuite déprotégée par traitement avec de la dibromodiméthylhydantoïne pour conduire à une lactone intermédiaire qui s'épimérise rapidement en la *D-glycero-D-talo*-heptonolactone **II-62** par contact avec de la silice ou par traitement avec une trace de triéthylamine. Cette épimérisation peut s'expliquer par le caractère acide des protons en  $\alpha$  d'une lactone qui est augmenté par la présence du groupement trifluorométhyle.

## 2. Réactivité « umpolung » « $d^1 a^2$ »

Lors d'une réactivité « umpolung », les dithioacétals de cétène agissent comme anion acyle en position «  $d^1$  » et comme énolate cationique en position «  $a^2$  » (schéma II-35).



En l'absence de proton allylique sur les dithioacétals de cétène, un organolithien  $\text{RLi}$  réagit comme un nucléophile. Il va ainsi réagir sur le carbone en  $\beta$  du dithioacétal pour former le dérivé lithié correspondant qui peut ensuite être piégé par un électrophile (schéma II-36).

D'un point de vue synthétique, l'introduction d'un organolithien sur le dithioacétal de cétène **II-65** permet une homologation d'au moins deux carbones de la chaîne R (schéma II-36).<sup>153</sup>

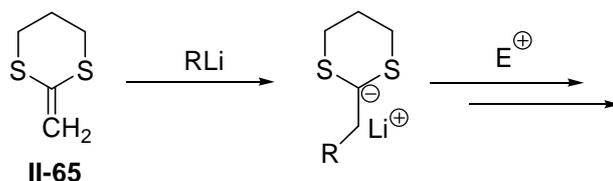


schéma II-36

En revanche, en présence d'un proton allylique en C<sub>3</sub>, les organolithiens réagissent comme des bases, générant ainsi une espèce lithiée **II-66** qui une fois piégée va conduire aux composés **II-67** et **II-68** (schéma II-37). La régiosélectivité de l'attaque dépend de plusieurs facteurs comme la nature de l'électrophile,<sup>154</sup> de la présence ou non d'acide de Lewis<sup>155</sup> ou de sels<sup>156</sup> dans le milieu réactionnel.

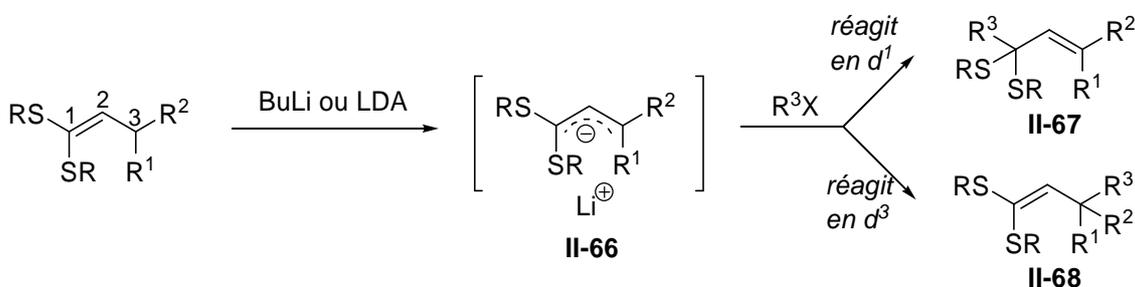


schéma II-37

Par exemple, Seebach *et al.*<sup>157</sup> ont décrit la synthèse de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **II-72** à partir de l'acétone (schéma II-38). Il y a d'abord formation du dithioacétal de cétène **II-69** par oléfination de Peterson, puis traitement par une base conduisant à l'intermédiaire **II-70**. Le piégage du carbanion par du 2-chloropropane suivi d'une hydrolyse conduit à la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **II-72**. Cette séquence réactionnelle permet une homologation par rapport à la cétone de départ.

<sup>153</sup> Carlson, R. M.; Helquist, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 173-176.

<sup>154</sup> Hünig, S.; Klaunzer, N.; Schlund, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 1281-1282.

<sup>155</sup> Fang, J.-M.; Chen, M.-Y.; Yang, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5937-5938.

<sup>156</sup> Bo, L.; Fallis, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5193-5196.

<sup>157</sup> Seebach, D.; Kolb, M.; Gröbel, B.-T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3171-3174.

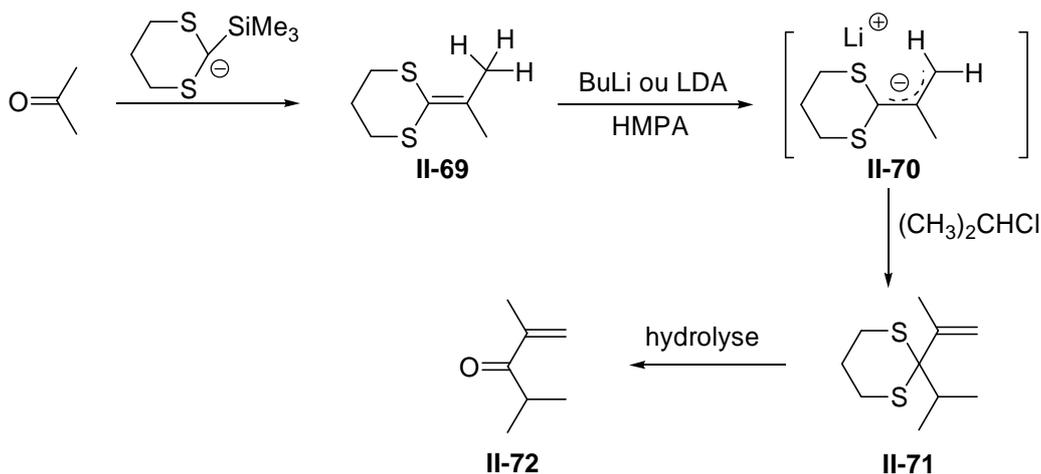


schéma II-38

### D) Méthodes de synthèse appliquées aux sucres

Il existe peu de voies de synthèse de dithioacétals de cétène ayant comme produit de départ un sucre. L'élimination d'un groupement en  $\alpha$  d'une fonction dithioacétal dérivé de sucre, l'oléfination d'Horner-Wadworth-Emmons et l'oléfination de Peterson sont les méthodes les plus utilisées.

#### 1. Par voie d'élimination en $\alpha$ d'un dithioacétal dérivé de sucre

L'équipe de Wander<sup>158</sup> fut la première à décrire la synthèse du 2-désoxy-4,5-O-isopropylidène-D-arabino-pent-1-èneose diphényl dithioacétal **II-74** à partir du 2,3:4,5-di-O-isopropylidène-D-arabinose diphényl dithioacétal **II-73** (schéma II-39). L'ion dimsyle, formé *in situ*, vient arracher l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  du dithioacétal, puis l'élimination d'une molécule d'acétone conduit au composé **II-74**.

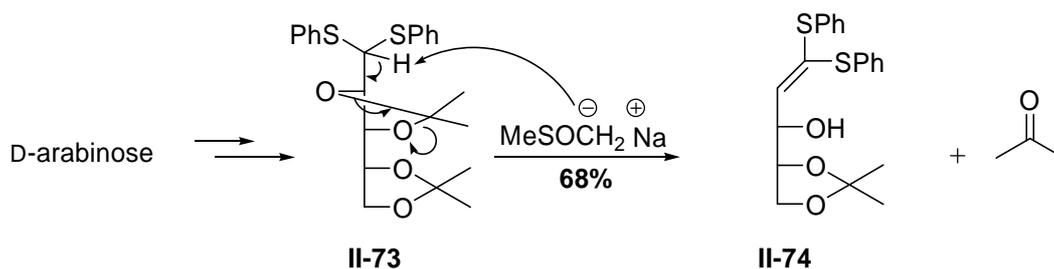


schéma II-39

Des résultats similaires ont été obtenus avec d'autres bases : le *tert*-butylate de potassium et le *n*-butyllithium.<sup>158</sup>

<sup>158</sup> Horton, D.; Wander, J. D. *Carbohydr. Res.* **1970**, *13*, 33-47.

Actuellement les conditions les plus employées, proches de celles préalablement citées, sont celles mises au point par l'équipe de Gray.<sup>159,160</sup> L'utilisation de *tert*-butylate de potassium dans un mélange DMSO/THF permet d'obtenir le dithioacétal de cétène **II-74** avec de bons rendements (schéma II-40).

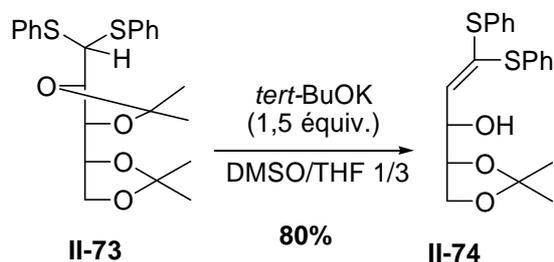


schéma II-40

Récemment, des travaux portant sur la synthèse de dithioacétals de cétène dérivés de sucre portant des groupements thiobenzyles ont été effectués au sein de notre laboratoire.<sup>161</sup> En utilisant les conditions de Gray, le dithioacétal de cétène **II-76** a été obtenu avec un rendement de 20% à partir du dérivé du D-xylose **II-75** (schéma II-41). Le proton sur le carbone du dithioacétal et les hydrogènes benzyliques ayant un pKa de l'ordre de 30, une partie de la base est donc consommée sans conduire à l'élimination. L'utilisation d'un excès de base (3 équivalents) est nécessaire pour obtenir le composé **II-76** avec un rendement de 87%.

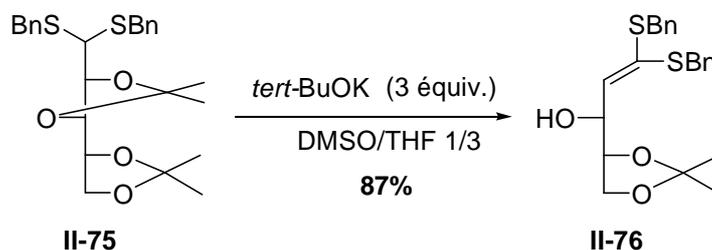


schéma II-41

Ces conditions réactionnelles ont également été appliquées à du D-xylose protégé par des groupements benzyliques en position 3 et 5 et un groupement benzoate en position 2. Ainsi, le dithioacétal de cétène **II-78** a été synthétisé à partir du dérivé du D-xylofuranose **II-77** (schéma II-46).<sup>161</sup> Le modeste rendement obtenu peut être en partie expliqué par l'élimination plus difficile d'un groupement benzoate qui n'est peut être pas assez bon groupe partant. Cependant, ce résultat reste encourageant puisque cette réaction n'avait jamais été réalisée auparavant.

<sup>159</sup> Wong, M. Y. H.; Gray, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1617-1620.

<sup>160</sup> Wong, M. Y. H.; Gray, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3548-3553.

<sup>161</sup> Gruit, M. "Synthèse de thiosucres par cyclisation de dithioacétals de cétènes," Master II, Université de Reims Champagne Ardenne, 2005.

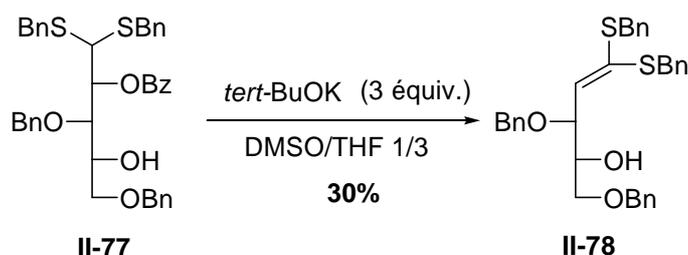


schéma II-42

Enfin, afin d'éviter les problèmes liés aux pKa des protons benzyliques, les groupements benzyliques de la fonction dithioacétal ont été remplacés par des groupements éthyles. Dans les conditions de Gray, le dithioacétal de cétène **II-80** a été obtenu à partir du dérivé du D-xylofuranose **II-79** avec un rendement de 45% après une mésylation *in situ* (schéma II-43).<sup>161</sup>

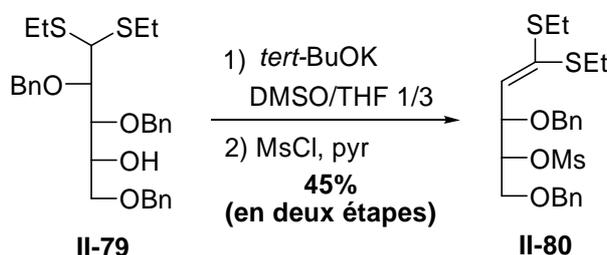


schéma II-43

Ces travaux ont permis de mettre au point une méthode d'élimination applicable à différents groupements protecteurs et permettant d'obtenir des dithioacétals de cétène dérivés de sucres.

## 2. Oléfination d'Horner-Wadworth-Emmons

L'oléfination d'Horner-Wadworth-Emmons a permis la formation de dithioacétals de cétène à partir de lactones dérivées de sucres (schéma II-44).<sup>162</sup>

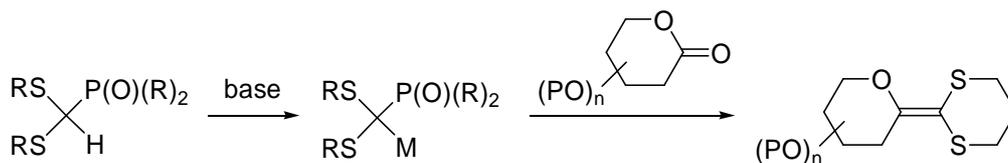


schéma II-44

L'équipe de Banaszek<sup>163</sup> a décrit la formation du glycoside **II-84** de l'acide 3-désoxy- $\alpha$ -D-manno-oct-2-ulosonique (Kdo) à partir de la lactone **II-82** dérivant du D-mannose protégé **II-81** (schéma II-45). L'étape clé de cette réaction est la formation du dithioacétal de cétène **II-83** obtenu par oléfination d'Horner-Wadworth-Emmons sur la lactone précédemment obtenue.

<sup>162</sup> Mlynarski, J.; Banaszek, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2785-2794.

<sup>163</sup> Mlynarski, J.; Banaszek, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1709-1711.

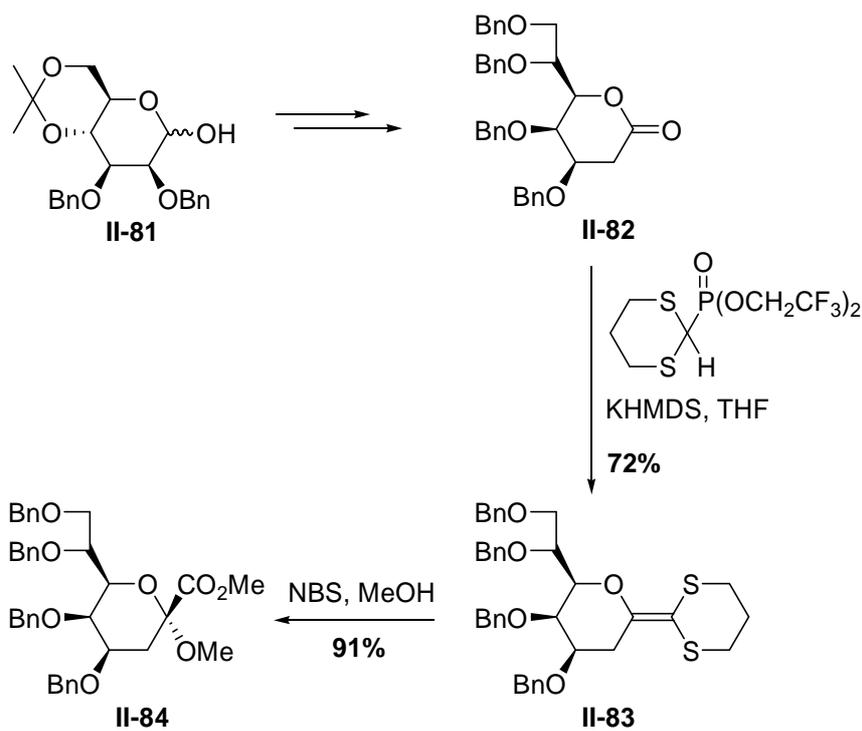


schéma II-45

### 3. Oléfination de Peterson

La réaction d'oléfination de Peterson donne accès, avec de bons rendements, à des dithioacétals de cétène présentant une grande variété de substituants (schéma II-46).

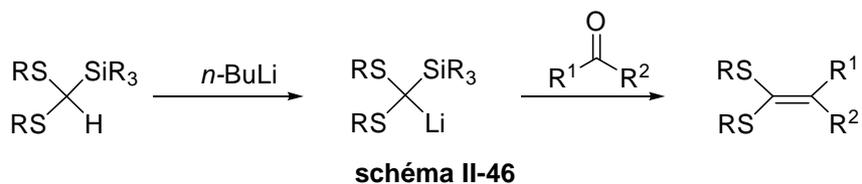


schéma II-46

En 1990, Gallagher *et al.*<sup>164</sup> ont décrit la synthèse du dithioacétal de cétène II-85 à partir du 2,3-O-isopropylidène-D-érythrofuranose avec un bon rendement (schéma II-47).

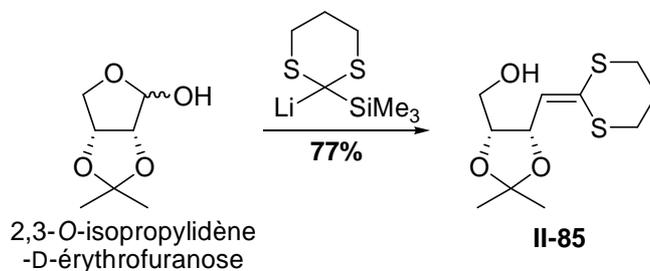


schéma II-47

L'équipe de Portella<sup>151</sup> a synthétisé le 2-désoxy-3,4:6,7-di-O-isopropylidène-D-manno-pent-1-ène diméthyl dithioacétal II-86 à partir du 2,3:5,6-di-O-isopropylidène-D-mannofuranose avec un

<sup>164</sup> Moss, W. O.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J.; Gallagher, T. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 51-53.

rendement de 82% (schéma II-48). L'utilisation d'hydrure de sodium permet de déprotoner le groupement hydroxyle en position anomérique et d'utiliser une plus faible quantité du lithien  $\alpha$ -silylé.

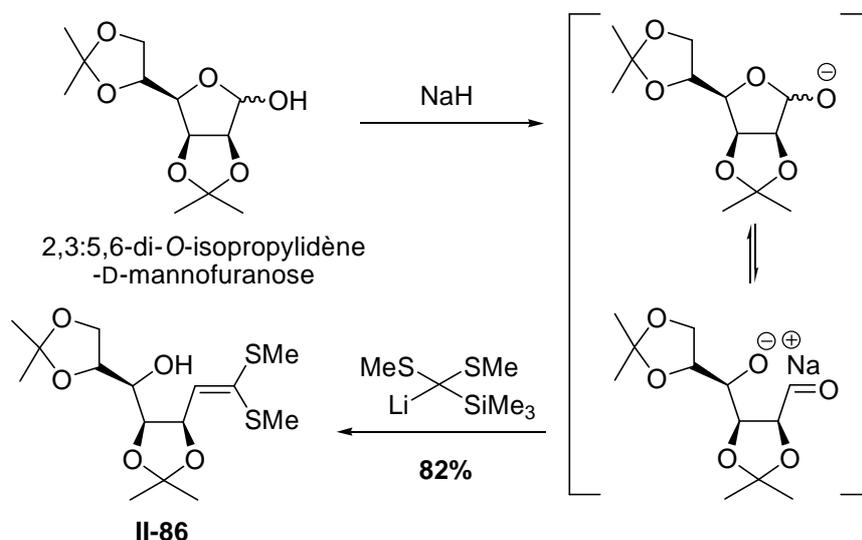


schéma II-48

Cette équipe a également décrit la synthèse du 2-désoxy-3,4,6-tri-O-benzyl-D-arabino-pent-1-énose dithiane dithioacétal **II-87** à partir du 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranose avec un rendement de 93% (schéma II-49).<sup>165</sup>

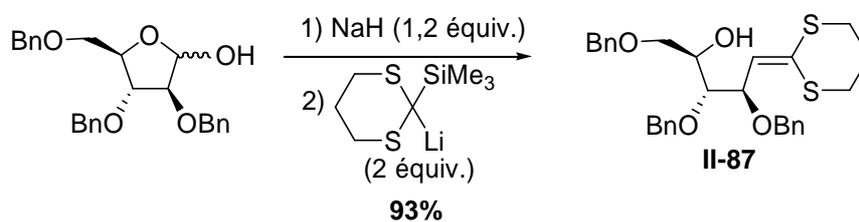


schéma II-49

Peu d'exemples ont donc été décrits dans le domaine des sucres. Mon travail a consisté dans un premier temps, à généraliser la synthèse de dithioacétals de cétène dérivés de sucres. Dans un second temps, leur utilisation dans une réaction de cyclisation permettant d'accéder à une nouvelle classe de thiosucres insaturés à cinq, six ou sept atomes, a été étudiée.

### III/ Accès à des thiosucres cycliques insaturés à six atomes

L'objectif de ce travail est de mettre au point une voie de synthèse rapide et efficace de dithio1,5-pent-1-énopyranosides en seulement deux étapes à partir d'aldofuranoses : 1) formation de

<sup>165</sup> Kikelj, V.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Synthesis* **2006**, 1200-1204.

dithioacétals de cétène dérivés de sucres (pentofuranoses ou hexofuranoses) ; 2) activation de la position hydroxyle et cyclisation par l'un des atomes de soufre du dithioacétal de cétène (schéma II-50).

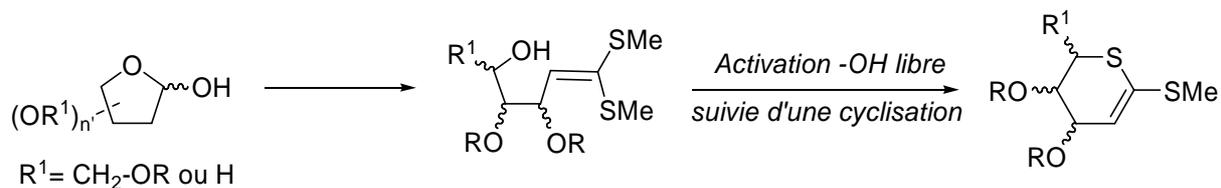


schéma II-50

La présence d'une insaturation va modifier la conformation du thiosucre obtenu et éventuellement modifier les propriétés biologiques.

## A) Synthèse de dithioacétals de cétène dérivés de sucres

### 1. Par voie d'élimination en $\alpha$ du dithioacétal

Dans un premier temps, l'objectif de mon travail fut de généraliser la réaction d'élimination utilisée au laboratoire<sup>161</sup> en modifiant la nature du sucre, du groupe partant et des conditions basiques. Le D-xylose a dans un premier temps, été choisi comme sucre de départ. Comme vu précédemment, afin d'éviter les problèmes liés aux pKa des protons benzyles, les groupements benzyles de la fonction dithioacétal ont été remplacés par des groupements éthyles. Pour les hydroxyles en positions 4 et 5, une protection labile en milieu acide, tel que le groupement isopropylidène, est à éviter. En effet, il a été décrit qu'en milieu acide, la cyclisation de l'hydroxyle libre sur la fonction dithioacétal de cétène était observée (schéma II-51).<sup>165</sup>

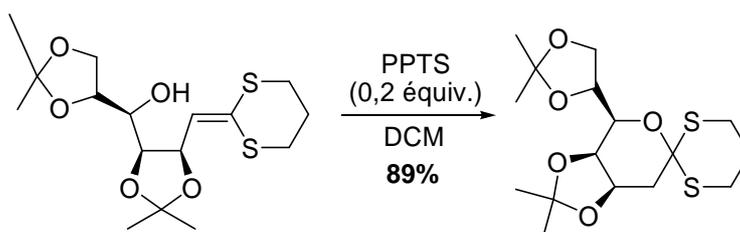


schéma II-51

Par exemple, le dithioacétal **II-92** a été synthétisé à partir du D-xylose (schéma II-52). Après formation du dithioacétal **II-88**, les fonctions hydroxyles en 2,3 et 4,5 sont protégées par des groupements isopropylidènes pour conduire au composé **II-89**.<sup>166</sup> Les positions 4 et 5 sont ensuite sélectivement déprotégées par traitement acide puis l'alcool primaire libre est transformé en éther silylé. Enfin le composé **II-92** est obtenu par une réaction de benzoylation de l'hydroxyle libre en position C<sub>4</sub>.

<sup>166</sup> Yu, B.; Wang, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1919-1922.

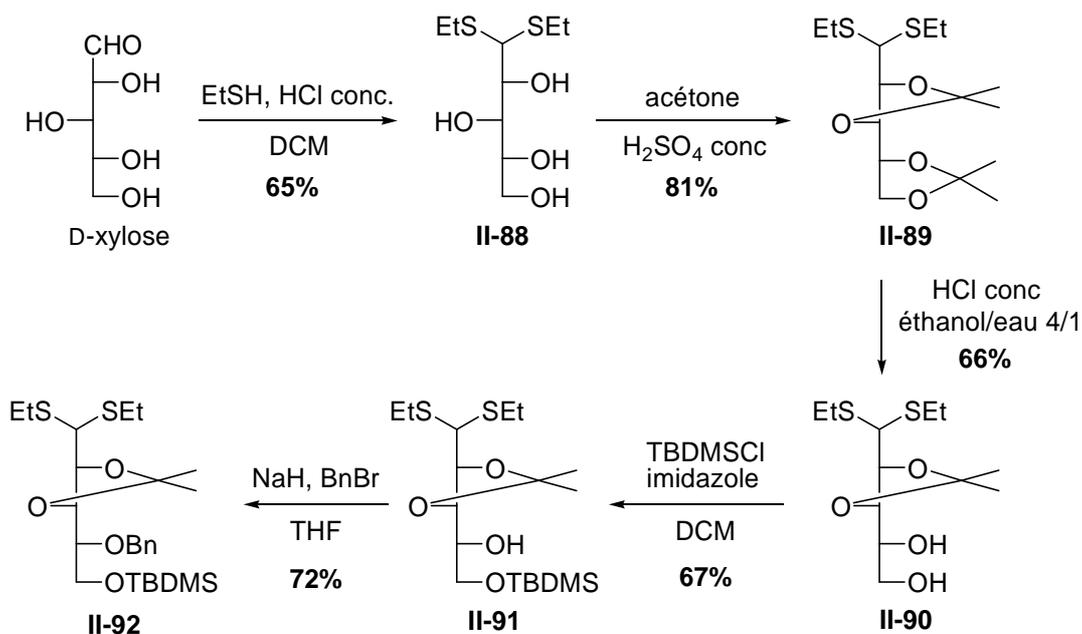


schéma II-52

Plusieurs essais d'élimination du groupement acétal en position 2,3 ont été effectués en présence de *tert*-butylate de potassium (schéma II-53). Quel que soit le nombre d'équivalents de base utilisée, entre 1,2 équivalent et 3 équivalents, il n'y a pas formation du dithioacétal de cétène II-93 mais la dégradation du produit de départ II-92 est observée.

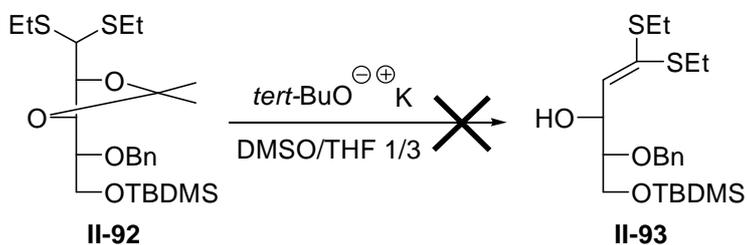


schéma II-53

Afin d'éviter la formation d'un alcoolate, le dithioacétal II-96 avec les positions 2, 3 et 4 protégées par des groupements benzyles, a ensuite été synthétisé en trois étapes à partir du D-xylose et a été soumis à des essais d'élimination, d'un benzylate cette fois, en position 2. (schéma II-54).<sup>167</sup>

<sup>167</sup> Ziegler, F. E.; Wang, Y. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 426-427.

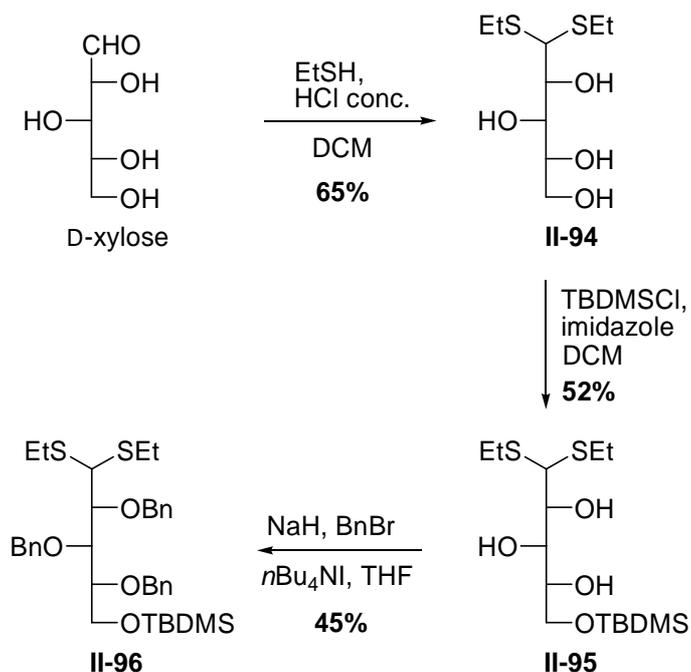


schéma II-54

Différentes conditions basiques (*n*-BuLi et *tert*-BuOK) ont été utilisées et le produit d'élimination est cette fois bien obtenu, mais les rendements sont faibles et les résultats peu reproductibles. Cette difficulté dans la réaction d'élimination peut être due au faible pouvoir nucléofuge du groupement benzyle.

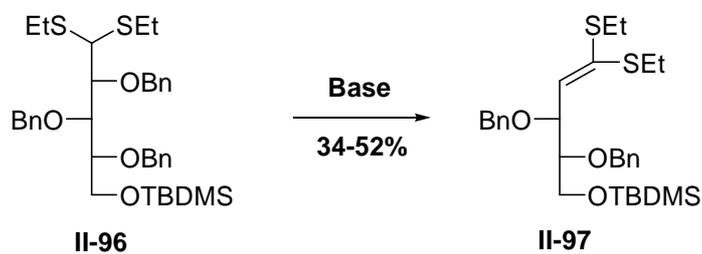


schéma II-55

Les résultats étant peu satisfaisants, une seconde voie d'accès à des dithioacétals de cétène dérivés de sucres, *via* une oléfination de Peterson, a alors été utilisée.

## 2. Oléfination de Peterson

Comme présentée précédemment (cf chapitre II I.A.4.b), la réaction d'oléfination de Peterson permet d'obtenir des dithioacétals de cétène avec homologation d'un atome de carbone du sucre de départ. Différents aldofuranoses protégés ont été synthétisés afin d'accéder aux dithioacétals de cétène correspondants (schéma II-56).

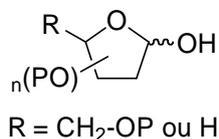


schéma II-56

### a. Synthèse des sucres protégés

#### i. 2,3-O-isopropylidène-L-érythrofuranose

Le 2,3-O-isopropylidène-L-érythrofuranose **II-98** a été obtenu à partir du L-arabinose, selon un mode opératoire décrit dans la littérature (schéma II-57).<sup>168</sup> Une monoprotection sélective des positions 3 et 4 du L-arabinose par un isopropylidène, suivie d'une coupure oxydante conduit au sucre désiré.

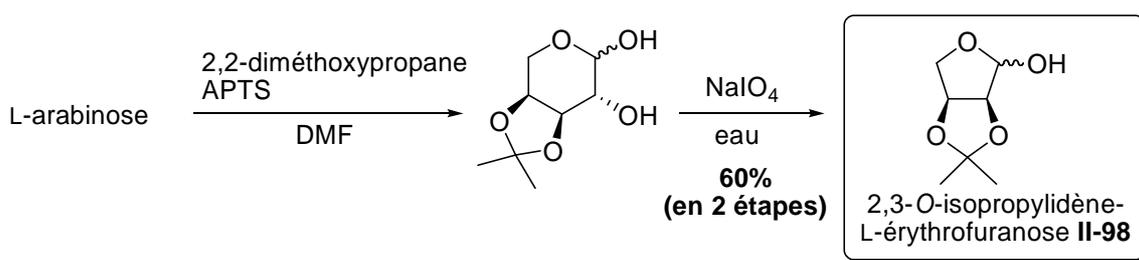


schéma II-57

#### ii. 2,3-O-isopropylidène-D-érythrofuranose

De la même manière, le 2,3-O-isopropylidène-D-érythrofuranose **II-99** a été obtenu à partir du D-arabinose (schéma II-58).

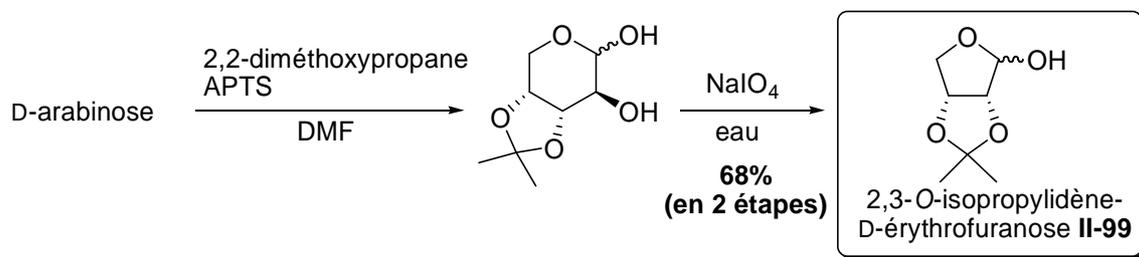


schéma II-58

<sup>168</sup> Chapman, T. M.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3397-3414.

## iii. 2,3-di-O-benzyl-D-thréofuranose

Le 2,3-di-O-benzyl-D-thréofuranose **II-103** a été synthétisé à partir du D-arabinose en six étapes (schéma II-59). L'intermédiaire **II-102** a été obtenu selon la procédure mise en place par l'équipe de Lowary<sup>169</sup> : dans un premier temps, il y a méthylation de la position anomérique suivie de la tritylation de la position hydroxyle primaire. Puis les fonctions alcools libres du composé **II-100** sont benzylées par traitement avec du bromure de benzyle. Ensuite, les conditions réactionnelles de déprotection des positions 1 et 5 ont dû être mises au point. Différentes conditions acides ont été testées : acide sulfurique concentré/acide acétique, acide acétique aqueux 80%, acide trifluoroacétique/eau 9/1, résine DOWEX H<sup>+</sup>. Cependant, ils conduisent généralement à de faibles rendements voire à la dégradation du produit. Les meilleures conditions se sont avérées être HCl concentré/eau 1/1 dans du dioxane à 80°C, et ont permis l'obtention de l'intermédiaire **II-102** avec un rendement de 58%. Enfin, une réduction suivie d'une coupure oxydante ont conduit à la synthèse du 2,3-di-O-benzyl-D-thréofuranose **II-103** avec un rendement de 65% sur les deux étapes.

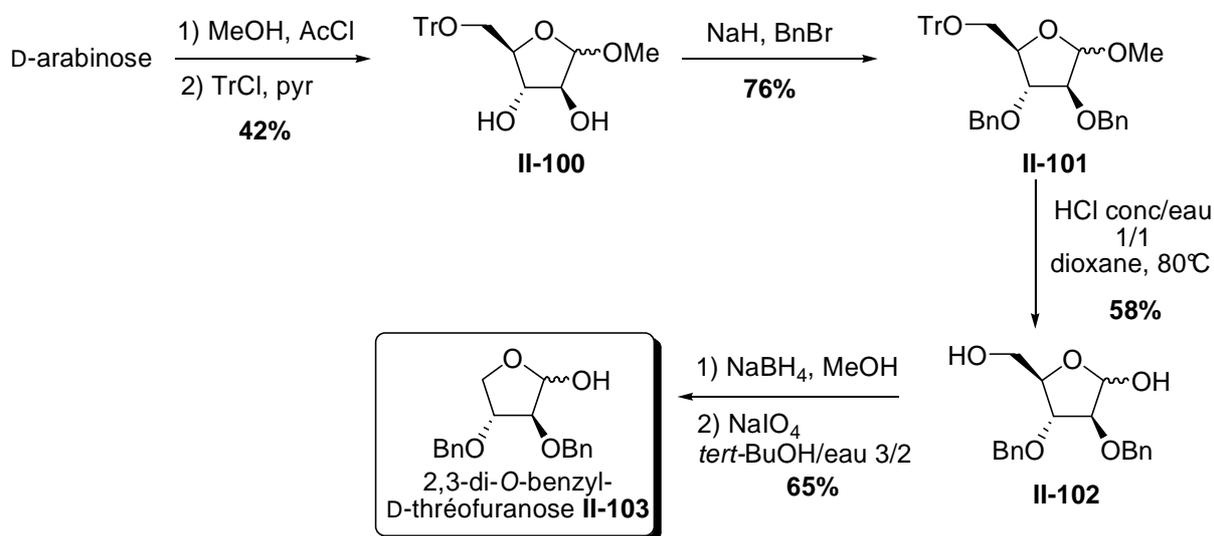


schéma II-59

## iv. 2,3-O-isopropylidène-5-O-trityl-D-ribofuranose

Le 2,3-O-isopropylidène-5-O-trityl-D-ribofuranose **II-105** a été obtenu en 2 étapes à partir du D-ribose (schéma II-60). Après protection par un isopropylidène des fonctions alcools secondaires en position 2 et 3, la position hydroxyle primaire est sélectivement tritylée et conduit au composé **II-105**.

<sup>169</sup> Gadikota, R. R.; Callam, C. S.; Wagner, T.; Del Fraino, B.; Lowary, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4155-4165.

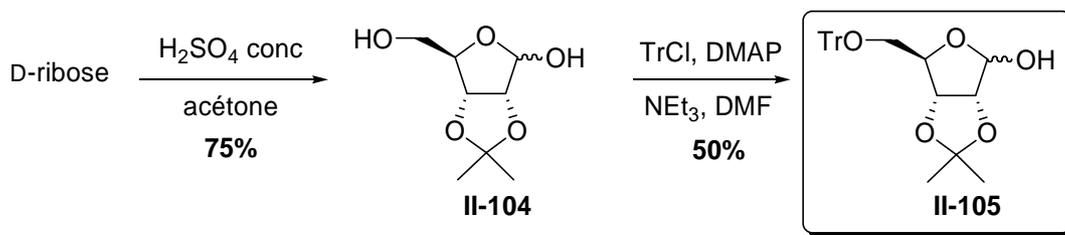


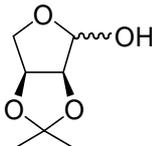
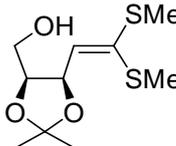
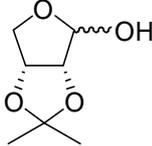
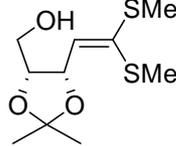
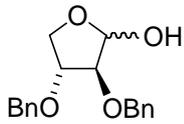
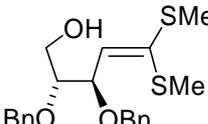
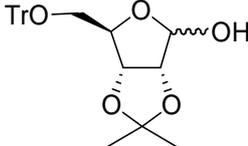
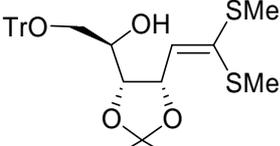
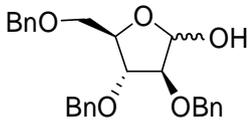
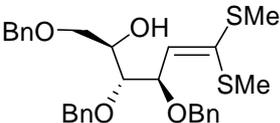
schéma II-60

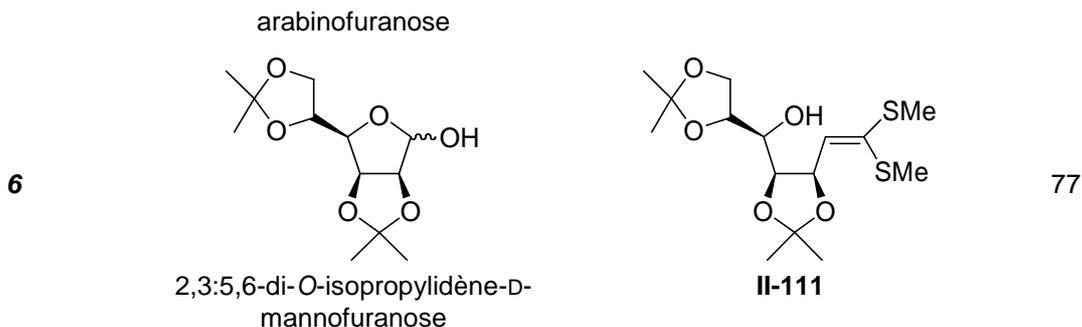
**b. Synthèse de dithioacétals de cétène**

Les dithioacétals de cétène correspondants aux sucres de départ synthétisés et à deux autres aldofuranoses commerciaux (le 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranose et le 2,3,5,6-di-O-isopropylidène-D-mannofuranose) ont été formés dans les conditions précédemment décrites<sup>165</sup> c'est-à-dire en présence de 1,2 équivalent d'hydrure de sodium puis de 2 équivalents de dérivé lithié du triméthylsilyl(bisméthylthio)méthane (cf schéma II-48).

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le Tableau II-1:

**Tableau II-1 : Synthèse des dithioacétals de cétène**

Entrée	Aldofuranose	Dithioacétal de cétène	Rendement %
1	 2,3-O-isopropylidène-L-érythrofurane <b>II-98</b>	 <b>II-106</b>	87
2	 2,3-O-isopropylidène-D-érythrofurane <b>II-99</b>	 <b>II-107</b>	74
3	 2,3-di-O-benzyl-D-thréofurane <b>II-103</b>	 <b>II-108</b>	Non isolé
4	 2,3-O-isopropylidène-5-O-trityl-D-ribofurane <b>II-105</b>	 <b>II-109</b>	56
5	 2,3,5-tri-O-benzyl-D-	 <b>II-110</b>	81



Les dithioacétals de cétène **II-106** (entrée 1), **II-107** (entrée 2), **II-109** (entrée 4), **II-110** (entrée 5) et **II-111** (entrée 6) ont été obtenus à partir des aldofuranoses correspondants. Le composé **II-108** (entrée 3), dérivant du 2,3-di-O-benzyl-D-thréofuranose **II-103**, n'a pas pu être isolé pour des raisons d'instabilité : lors de sa purification sur silice, la fonction alcool libre attaque la fonction dithioacétal de cétène et conduit ainsi au produit cyclisé **II-112** (schéma II-61). En revanche, il peut être utilisé sous forme brute pour la réaction suivante.

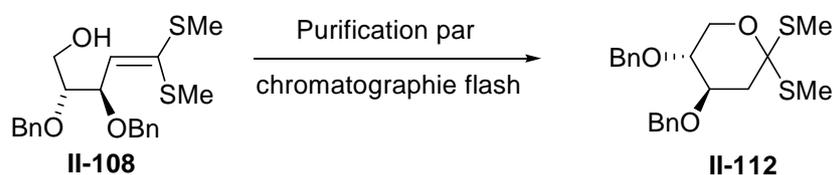


schéma II-61

La réaction d'oléfination de Peterson a donc permis de synthétiser plusieurs dithioacétals de cétène présentant différents groupements protecteurs. D'autre part, les composés **II-106**, **II-107** et **II-108** possèdent une fonction hydroxyle en position primaire tandis que les composés **II-109**, **II-110** et **II-111** possèdent une fonction hydroxyle en position secondaire. Ceci permettra d'étudier la différence de réactivité entre ces dithioacétals de cétène lors de l'étape de cyclisation.

## B) Cyclisation

### 1. Rappel bibliographique

Seulement deux exemples de cyclisation de dithioacétals de cétène ou molécules analogues conduisant à des thia-hétérocycles, ont à ce jour été décrits.

La première concerne la synthèse du 1,5-dithiopyranoside **II-8** effectuée par l'équipe de Gallos (schéma II-62).<sup>117</sup> Il y a d'abord méthylation des deux positions hydroxyles libres conduisant à l'élimination de celle en position secondaire en milieu basique. Puis, un traitement par de l'iodure de sodium au reflux du DMF donne lieu à une cyclisation permettant la formation du 1,5-dithiopyranoside insaturé **II-8**.

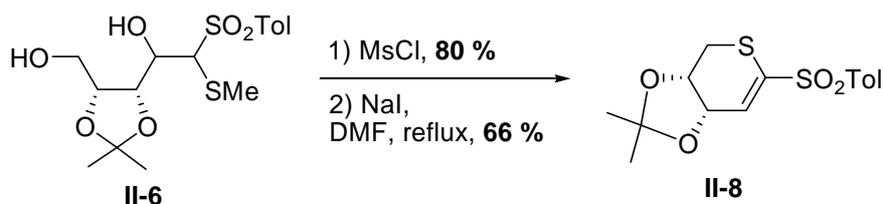


schéma II-62

D'autre part, Gallagher *et al.*<sup>170</sup> ont décrit la formation de l'azido-1,5-dithiopyranoside **II-115**, en tant que produit secondaire, lors de la conversion du dithioacétal de cétène tosylé **II-113** en azoture **II-114** correspondant (schéma II-63).

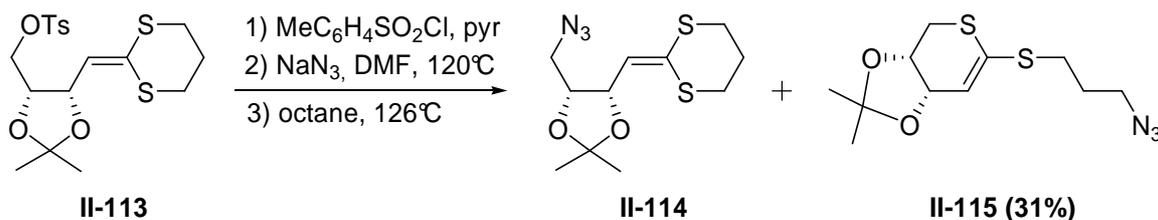


schéma II-63

La formation du composé **II-115** peut s'expliquer ainsi : l'un des doublets du soufre vient attaquer le groupement tosylate du dithioacétal de cétène **II-113** pour former le sulfonium bicyclique intermédiaire **II-116** (schéma II-64). Puis l'azoture vient attaquer le carbone en  $\alpha$  du sulfonium et conduit à l'azido-1,5-dithiopyranoside **II-115**.

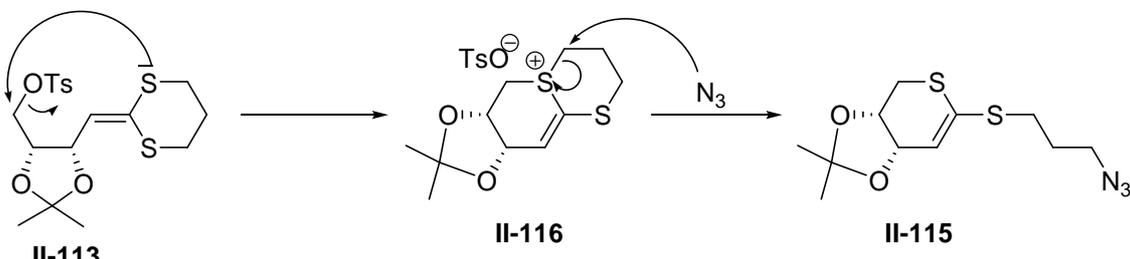


schéma II-64

Ces deux exemples montrent que les atomes de soufre d'une fonction dithioacétal de cétène sont suffisamment nucléophiles pour déplacer un bon groupement nucléophile (mésylate ou triflate par exemple) et ainsi former des 1,5-dithiopyranosides insaturés, bien que les doublets soient engagés dans une délocalisation.

## 2. Résultats

### a. Premiers essais

#### i. Activation in situ

<sup>170</sup> Moss, W. O.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J.; Gallagher, T. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1901-1906.

Comme rappelé dans le chapitre I, une des voies d'accès les plus efficaces pour accéder aux thiosucres est la cyclisation d'un dithioacétal sur un groupement partant. Par exemple, Montgomery<sup>171</sup> décrit la formation du thiosucre **II-118** par activation *in situ* de la position hydroxyle libre du dithioacétal **II-117** par traitement avec de la triphénylphosphine, de l'iode et de l'imidazole (schéma II-65). Comme évoqué précédemment, cette réaction entraîne une inversion de configuration au niveau du carbone C<sub>4</sub> (cf chapitre I III.A.2.).

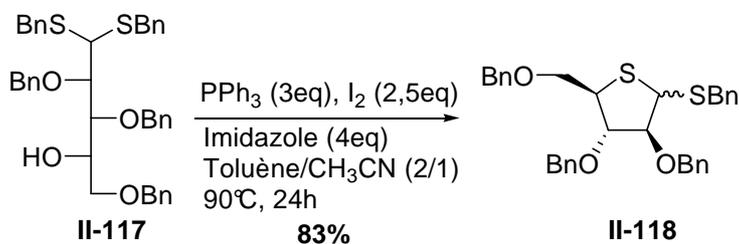


schéma II-65

Cette méthode étant efficace avec les dithioacétals, les mêmes conditions réactionnelles ont été testées sur les dithioacétals de cétène.

Un premier essai a été effectué sur le dithioacétal de cétène **II-97** préalablement déprotégé en position primaire par traitement avec du fluorure de tétrabutylammonium (schéma II-66). Dans les conditions décrites par Montgomery, le thiosucre insaturé **II-120** n'est pas obtenu et le dithioacétal de cétène **II-119** s'est dégradé.

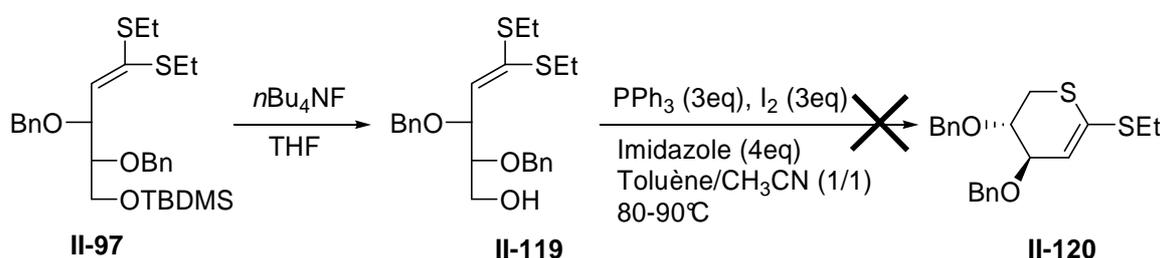


schéma II-66

Dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment, le dithioacétal de cétène **II-110** conduit également à une dégradation (schéma II-67).

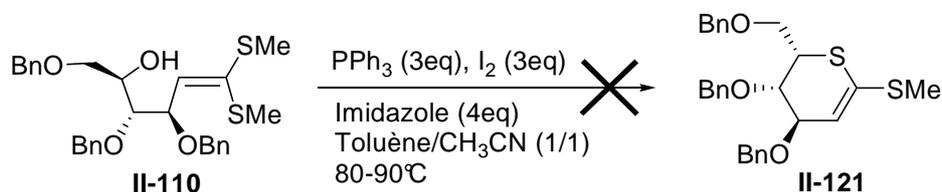


schéma II-67

Ces essais n'étant pas concluants, l'activation par un groupement partant tel qu'un mésylate a été envisagée. Dans ces conditions, le mésylate intermédiaire pourra être isolé.

<sup>171</sup> Secrist, J. A.; Tiwari, K. N.; Shortnacy-Fowler, A. T.; Messini, L.; Riordan, J. M.; Montgomery, J. A.; Meyers, S. C.; Ealick, S. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3865-3871.

### ii. Activation par un groupement partant

Le dithioacétal de cétène **II-110** dérivé du D-arabinose a été choisi comme modèle. La fonction alcool libre est préalablement activée par un groupement mésylate pour conduire au composé **II-122** (schéma II-68).

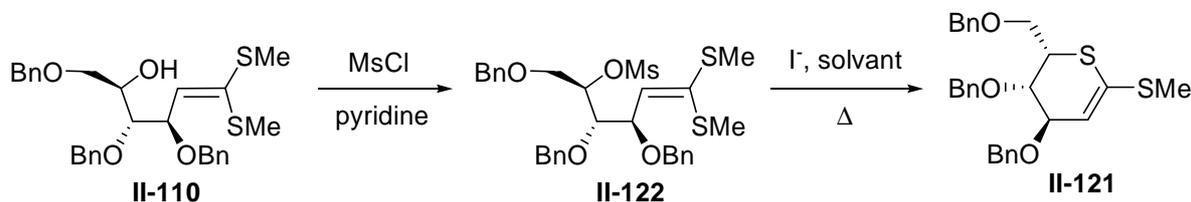


schéma II-68

Les conditions réactionnelles de cyclisation utilisées par Gallos<sup>117</sup> (10 équivalents de NaI, reflux du DMF) ainsi que celles de Voss<sup>81</sup> (*n*-Bu<sub>4</sub>NI, BaCO<sub>3</sub>, reflux de la pyridine) ont été testées (cf Tableau II-2).

Tableau II-2 : Étude sur les conditions réactionnelles

Entrée	Source d'ions iodure	Solvant	T (°C)	Additif
1	NaI (10 équiv.)	DMF	80	-
2	NaI (10 équiv.)	DMF	100	-
3	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI (1,1 équiv.)	Pyridine	110	-
4	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI (5 équiv.)	Pyridine	110	BaCO <sub>3</sub> (5 équiv.)

Dans les conditions de Gallos à 80°C (entrée 1), aucune conversion n'est observée.

Lorsque la température est élevée à 100°C (entrée 2) ou lorsque le dithioacétal de cétène **II-122** est traité par de l'iodure de *n*-tétrabutylammonium au reflux de la pyridine (entrée 3), il y a dégradation du produit de départ.

Par contre, lorsque l'on utilise une grande quantité d'iodure de *n*-tétrabutylammonium associée à la même quantité de carbonate de barium (entrée 4), le thiosucre insaturé **II-121** est obtenu mais avec un faible rendement de 11%. D'autre part, la formation du produit secondaire **II-123**, provenant de l'élimination d'un groupement benzyle, est également observée (schéma II-69).

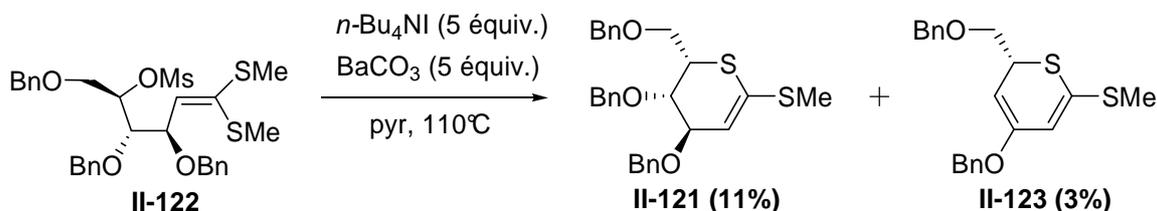


schéma II-69

La formation du composé **II-123** ainsi que les faibles rendements obtenus peuvent s'expliquer par la nécessité d'un chauffage important du milieu réactionnel.

Nous avons alors envisagé d'utiliser un groupement triflate à la place du groupement mésylate : meilleur groupe partant, il permettra d'utiliser des conditions réactionnelles plus douces.

## b. Activation par un groupement triflate

### i. Utilisation de la pyridine comme base

Les premiers essais ont été effectués avec le dithioacétal de cétène **II-110** possédant une fonction alcool secondaire (schéma II-70). La fonction hydroxyle est activée par de l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence d'une base, ici la pyridine. Le thiosucre insaturé **II-121** correspondant est alors obtenu directement avec un rendement de 49%. Au cours de la réaction, il y a d'abord formation du triflate intermédiaire **II-124** puis cyclisation *in situ* conduisant au sulfonium **II-125**. La pyridine, en plus de son rôle de base, va alors agir comme nucléophile et attaquer le groupement méthyle porté par le soufre, et permettre ainsi la formation du composé cyclique **II-121**.

Cette réaction peut être parfaitement suivie par chromatographie sur couche mince. Il y a tout d'abord apparition du triflate **II-124** apolaire à  $-20^{\circ}\text{C}$ , puis transformation en sulfonium **II-125** très polaire à  $0^{\circ}\text{C}$  et finalement formation du thiosucre insaturé **II-121** apolaire lorsque le milieu est à température ambiante.

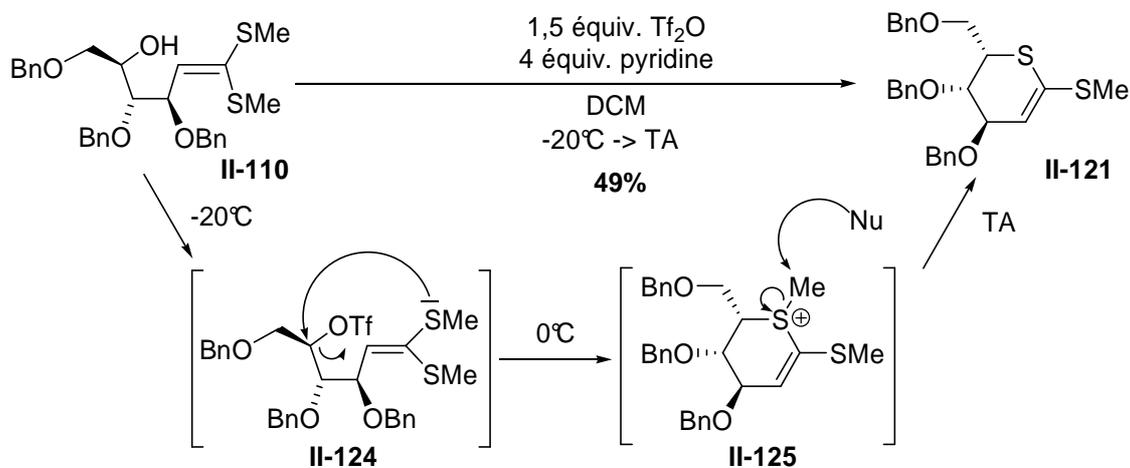
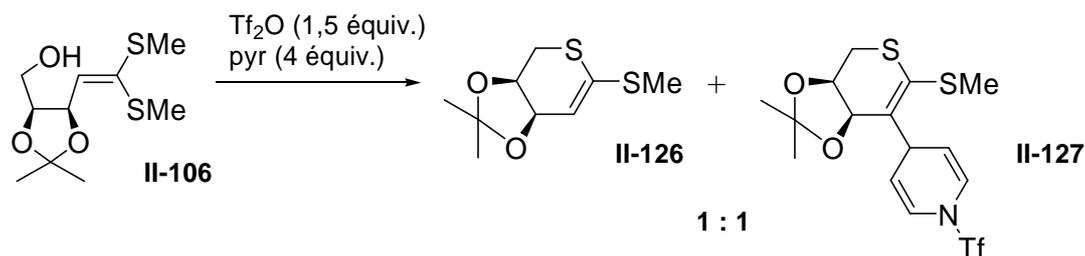


schéma II-70

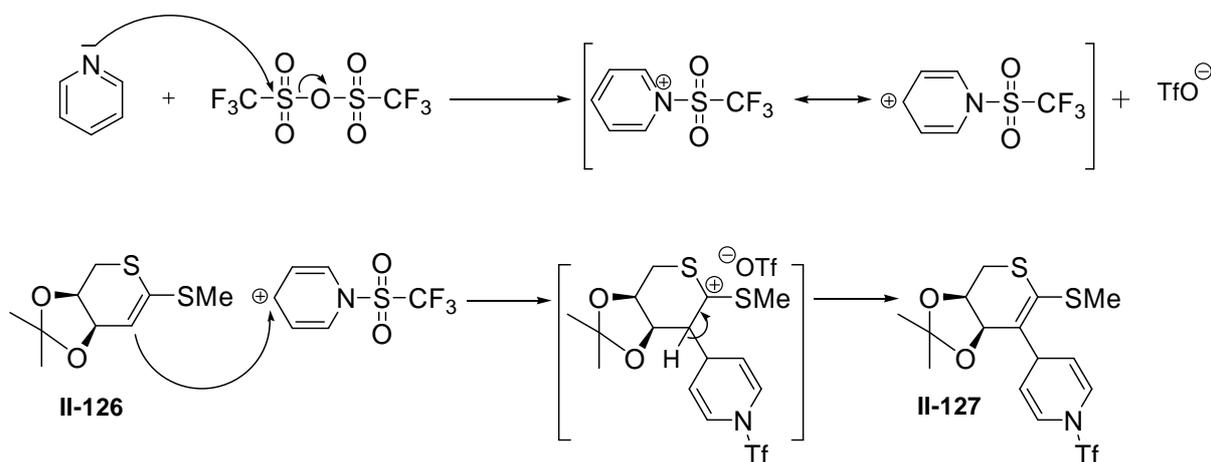
L'addition d'une source nucléophile supplémentaire dans le milieu réactionnel a ensuite été envisagée afin d'améliorer le résultat obtenu. L'association de 4 équivalents de pyridine à 1,1 équivalent d'iodure de *n*-tétrabutylammonium a conduit à la formation du thiosucre insaturé **II-121** avec un rendement similaire de 50%. Le résultat n'ayant pas été amélioré par l'addition d'un nucléophile, les premières conditions réactionnelles (1,5 équivalent de  $\text{Tf}_2\text{O}$  et 4 équivalents de pyridine) ont donc été retenues.

Les conditions choisies ont ensuite été appliquées au dithioacétal de cétène **II-106**, présentant une fonction hydroxyle en position primaire (schéma II-71). Dans ce cas, le thiosucre **II-126** a été obtenu mais il est toujours accompagné d'un produit secondaire dont il est difficilement séparable. Une

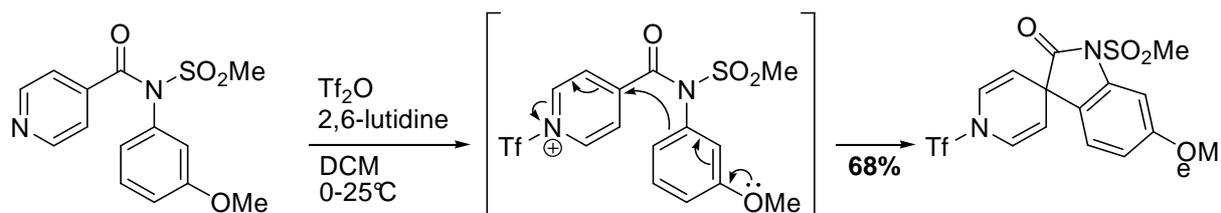
chromatographie flash a néanmoins permis la purification d'une petite quantité de ce sous-produit et la structure **II-127** a pu être attribuée à ce composé après étude RMN et spectrométrie de masse.



La formation du produit secondaire **II-127** peut s'expliquer de la manière suivante : la pyridine réagit avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique pour conduire à une entité électrophile qui va réagir avec la double liaison du produit cyclisé **II-126** et conduire au produit parasite **II-127** par substitution électrophile (schéma II-72).



Ce type de réaction a déjà été observé dans la littérature.<sup>172</sup> Ainsi, la synthèse de dihydropyridines spirocycliques a été décrite à partir de *N*-arylsonicotinamides (schéma II-73).<sup>173</sup> Le traitement par de l'anhydride trifluorométhanesulfonique de *N*-arylsonicotinamide permet une attaque nucléophile intramoléculaire de l'aryle sur la position 4 du pyridinium intermédiaire.



<sup>172</sup> Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077-3119.

<sup>173</sup> Arnott, G.; Brice, H.; Clayden, J.; Blaney, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3089-3092.

Afin de vérifier cette hypothèse, le thiosucre insaturé **II-126** a été mis en présence de l'électrophile préalablement formé par réaction entre l'anhydride trifluorométhanesulfonique et la pyridine, et a conduit à la formation du dérivé **II-127** de façon quasi-quantitative (schéma II-74).

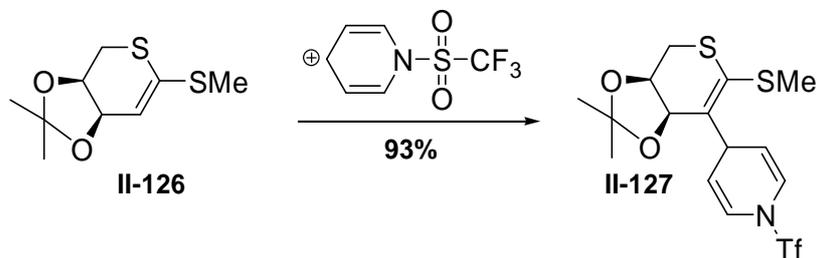


schéma II-74

Pour éviter la formation du composé parasite **II-127**, l'utilisation d'une pyridine substituée en *para* ou d'autres amines tertiaires a été envisagée.

### ii. Screening de bases

Afin d'améliorer les résultats, une mise au point des conditions réactionnelles a été nécessaire. L'anhydride trifluorométhanesulfonique a été associé à différentes bases (schéma II-75).

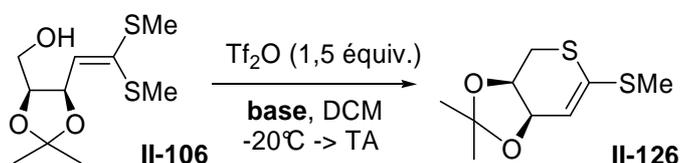


schéma II-75

Les essais ont, cette fois-ci, été effectués sur le dithioacétal de cétène **II-106** et les résultats obtenus sont répertoriés dans le Tableau II-3.

**Tableau II-3 : Etude de différentes bases sur le dithioacétal de cétène II-106**

Entrée	Conditions	Additif	Rendement %
1	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 4 équiv. NEt <sub>3</sub>	-	55
2	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 4 équiv. 2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine	-	13
3	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 2,4 équiv. 2,4,6-triméthylpyridine	1,5 équiv. DMAP	21
4	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 2,4 équiv. 2,4,6-triméthylpyridine	4 équiv. DMAP	83
5	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 3,6 équiv. 4-picoline	-	95

Un premier essai a été effectué avec 4 équivalents de triéthylamine utilisée comme base et a conduit à un rendement de 55% (entrée 1).

Le traitement du dithioacétal de cétène **II-106** par de l'anhydride trifluorométhanesulfonique associée à une base encombrée telle que la 2,6-di-*tert*-butylpyridine, n'a permis la formation que d'une faible quantité du thiosucre insaturé **II-126** (entrée 2).

L'addition de la diméthylaminopyridine (DMAP) au milieu réactionnel a ensuite été envisagée. Cette dernière est connue pour être une amine ayant un fort pouvoir nucléophile. Associée à une base, la 2,4,6-triméthylpyridine, la DMAP pourrait peut-être favoriser la synthèse du thiosucre désiré. L'utilisation de 2,4 équivalents de base et de 1,5 équivalent de DMAP, a permis la formation du produit cyclisé **II-126** mais avec un faible rendement de 21% (entrée 3).

Cependant, lorsque la quantité de nucléophile est largement augmentée (4 équivalents), le thiosucre insaturé **II-126** est obtenu avec un bon rendement de 83% (entrée 4).

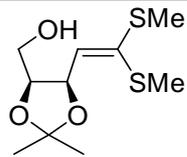
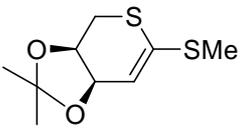
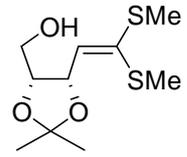
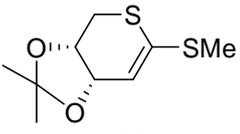
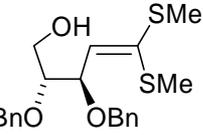
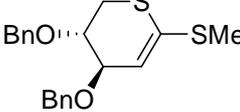
Enfin, l'utilisation de 3,6 équivalents de 4-picoline (ou 4-méthylpyridine) a permis d'obtenir le composé **II-126** avec un rendement de 95% (entrée 5). Dans ce cas, la 4-picoline joue le rôle de base et de nucléophile.

Ces dernières conditions réactionnelles permettant d'obtenir les meilleurs résultats, elles ont donc été appliquées aux autres dithioacétals de cétène **II-107**, **II-108**, **II-109** et **II-110**.

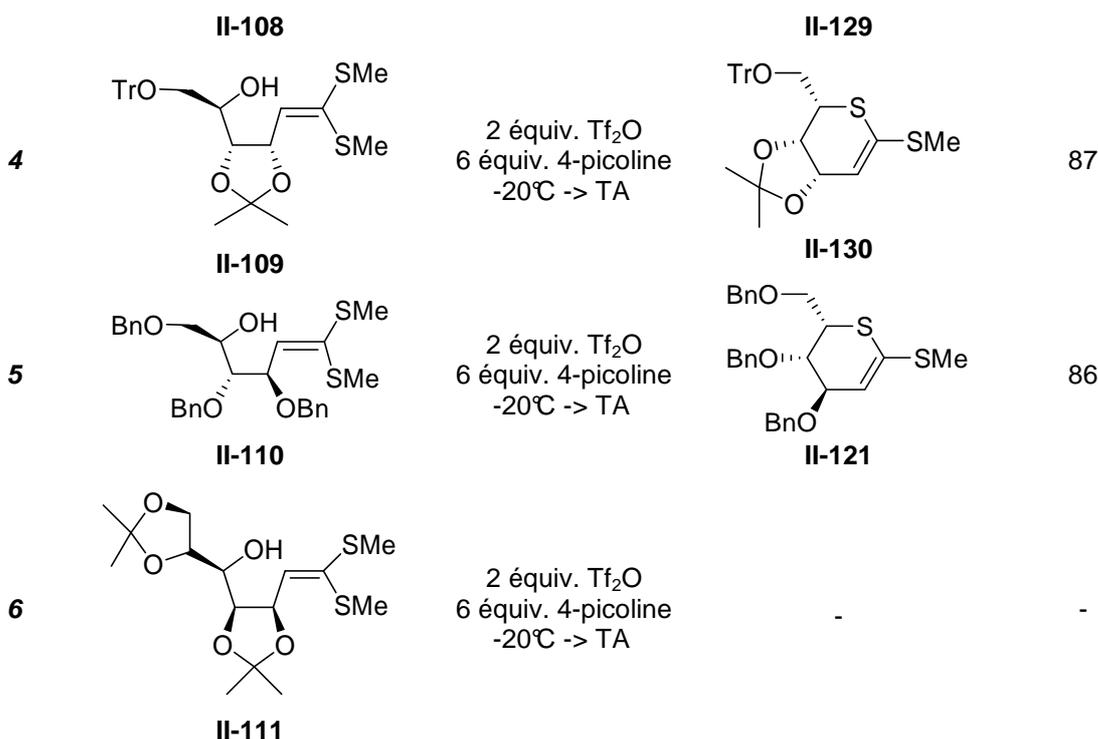
### iii. Utilisation de la 4-picoline

Les résultats obtenus avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique associé à la 4-picoline sont répertoriés dans le Tableau II-4.<sup>174</sup>

**Tableau II-4 : Synthèse de thiosucres insaturés**

Entrée	Dithioacétal de Cétène	Conditions réactionnelles	Thiosucre insaturé	Rendement %
1		1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 3,6 équiv. 4-picoline -20°C -> TA		95
2		1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 3,6 équiv. 4-picoline -20°C -> TA		79
3		1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 3,6 équiv. 4-picoline -20°C -> TA		46 (en 2 étapes)

<sup>174</sup> Buchotte, M.; Muzard, M.; Plantier-Royon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3529-3534.



Les thiosucres insaturés **II-121** (entrée 5), **II-126** (entrée 1), **II-127** (entrée 2) et **II-130** (entrée 4) ont été synthétisés avec de bons rendements. Le composé **II-129** (entrée 3) a été obtenu avec un rendement de 46% (en deux étapes) à partir du 2,3-di-O-benzyl-D-thréofuranose **II-103**, le dithioacétal de cétène **II-108** correspondant étant trop instable pour être isolé.

Cependant, dans les mêmes conditions, le dithioacétal de cétène **II-111** (entrée 6) s'est totalement dégradé.

Un rapport 1/3 entre l'anhydride trifluorométhanesulfonique et la 4-picoline a permis d'obtenir les meilleurs résultats. D'autre part, un excès d'anhydride est nécessaire dans le cas des dithioacétals de cétène **II-109** (entrée 4) et **II-110** (entrée 5), présentant une fonction alcool en position secondaire.

Le mécanisme de type S<sub>N</sub><sub>2</sub> de la réaction de cyclisation doit conduire à une inversion de configuration au niveau du carbone C<sub>5</sub>. Cette inversion a été confirmée par expérience nOe sur le thiosucre **II-130** (schéma II-76). La position cis des protons H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub> est clairement établie par un effet nOe de 9,5%.

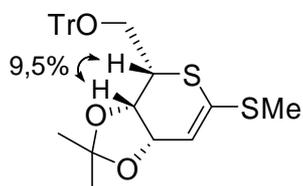


schéma II-76

Les conditions réactionnelles mises au point ont permis de synthétiser en deux étapes, les thiosucres insaturés **II-121**, **II-126**, **II-128**, **II-129** et **II-130** à partir des aldofuranoses correspondants avec d'excellents rendements. La méthode de cyclisation mise au point est applicable à des sucres différemment protégés ainsi qu'à des sucres possédant une position hydroxyle libre primaire ou secondaire.

### C) Déprotection

Des essais de déprotection ont été effectués sur le composé **II-128**, énantiomère du thiosucre **II-126**. Ainsi, lorsque l'on traite le thiosucre **II-128** avec un mélange HCl 100 mM/eau 1/1 et en chauffant pendant 3h à 40°C, on n'obtient pas le thiosucre déprotégé **II-131** mais la thiolactone protégée **II-132** avec un rendement de 25% (schéma II-77).

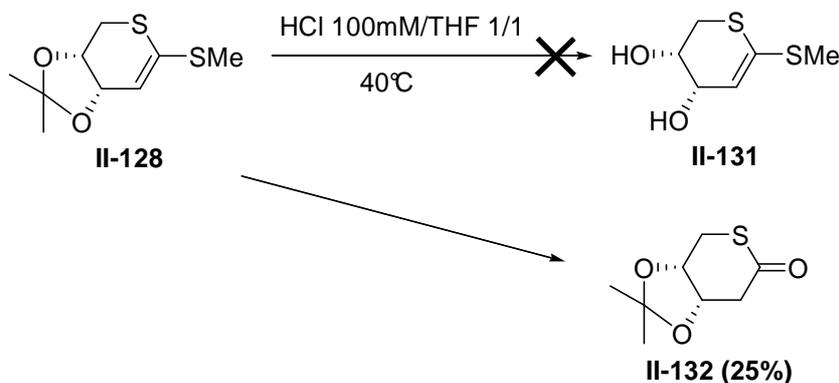


schéma II-77

Des conditions plus acides ont alors été utilisées : HCl 100mM/THF 4/1 à 55°C pendant une nuit. Le produit isolé après neutralisation n'est pas la thiolactone déprotégée **II-133** mais la lactone **II-134** (schéma II-78).

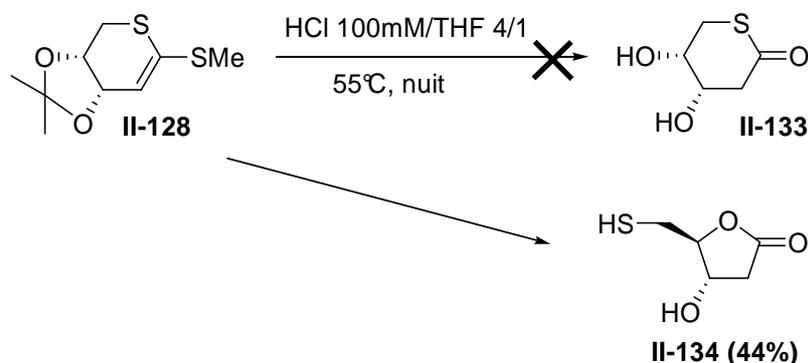
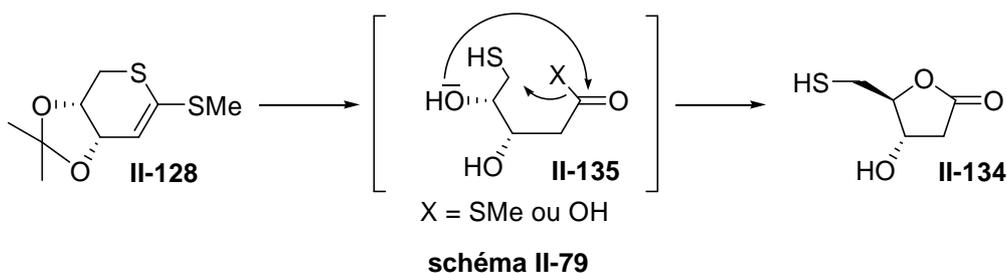


schéma II-78

La fonction dithioacétal de cétène semble donc être plus réactive que le groupement acétone vis-à-vis du milieu acide.

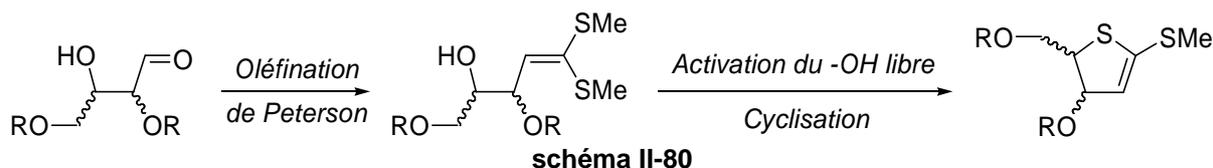
Une déprotection conjointe de la fonction dithioacétal de cétène et du groupement isopropylidène conduit à la formation du thiol intermédiaire **II-135** qui cyclise spontanément en la lactone **II-134** (schéma II-79).



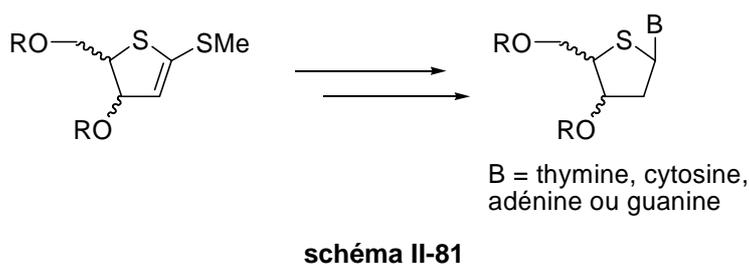
Les conditions réactionnelles permettant de déprotéger le groupement isopropylidène sans toucher à la fonction dithioacétal de cétène restent à être mises au point.

### III/ Accès à des cycles à cinq atomes

Afin de généraliser cette réaction à d'autres tailles de cycles, la synthèse de thiofuranoses insaturés a été envisagée. L'utilisation d'aldoses à quatre atomes de carbones comme sucre de départ, pourrait conduire à la synthèse de thiosucres insaturés comportant 5 atomes (schéma II-80).

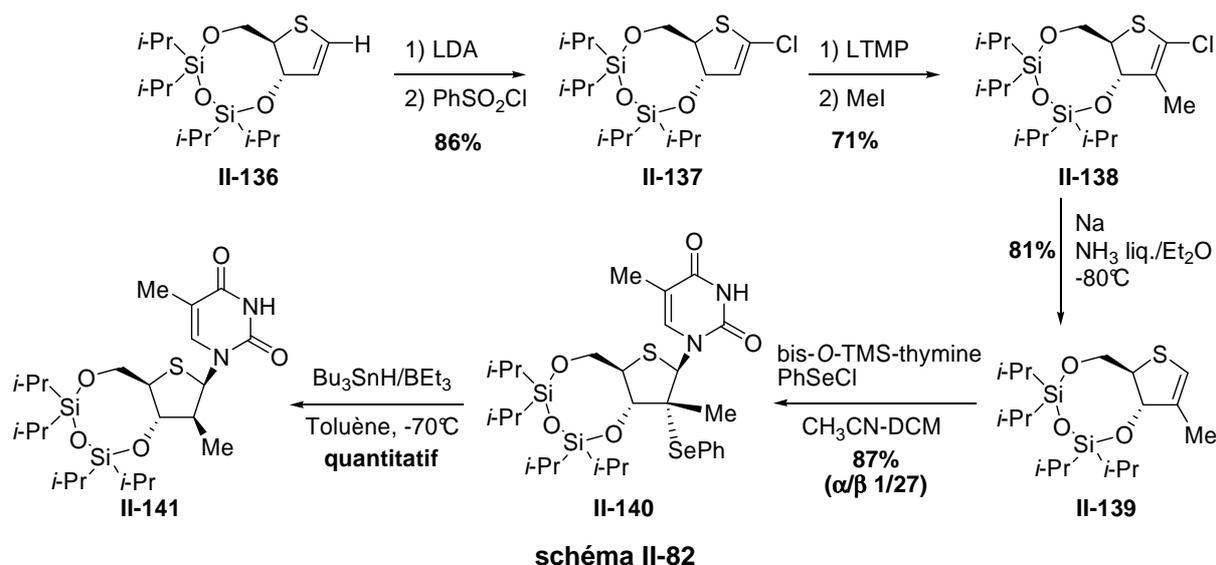


Ces composés pourraient être utilisés comme précurseurs de thionucléosides (schéma II-81) ou comme précurseurs d'analogues de salacinol.



En effet, l'équipe de Haraguchi<sup>175</sup> a récemment décrit la formation de 4'-thionucléosides fonctionnalisés en position 2 (schéma II-82). L'activation de la position C<sub>1</sub> par chloration suivie d'une méthylation du carbone C<sub>2</sub> permet de transformer le thioglycal **II-136** en composé **II-138**. Une réduction de Birch suivie d'une réaction de glycosylation amorcée par du chlorure de phénylsélénium et enfin une réduction radicalaire conduit au 4'-thionucléoside **II-141**.

<sup>175</sup> Haraguchi, K.; Shiina, N.; Yoshimura, Y.; Shimada, H.; Hashimoto, K.; Tanaka, H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2645-2648.

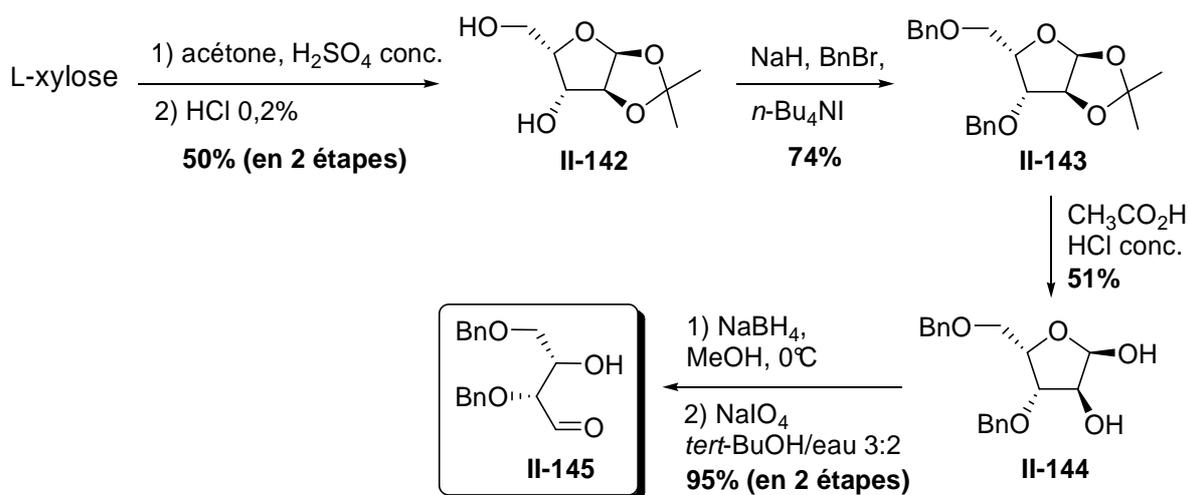


Afin de pouvoir tester notre voie de synthèse pour l'obtention de thiosucres insaturés à cinq atomes, il est nécessaire de synthétiser des tétroses correctement protégés.

## A) Synthèse des sucres protégés

### 1. 2,4-di-O-benzyl-L-thréose

Le 2,4-di-O-benzyl-L-thréose **II-145** a été synthétisé en six étapes à partir du L-xylose (schéma II-83).<sup>176,177</sup> Une protection par un acétal isopropylidène des positions 1,2 et 3,5 suivie d'une monodéprotection sélective en position 3,5 conduit au composé **II-142**. Une double benzoylation puis la déprotection de l'acétone permet la formation du sucre **II-144**. Enfin, le 2,4-di-O-benzyl-L-thréose **II-145** est obtenu par réduction suivie d'une coupure oxydante.

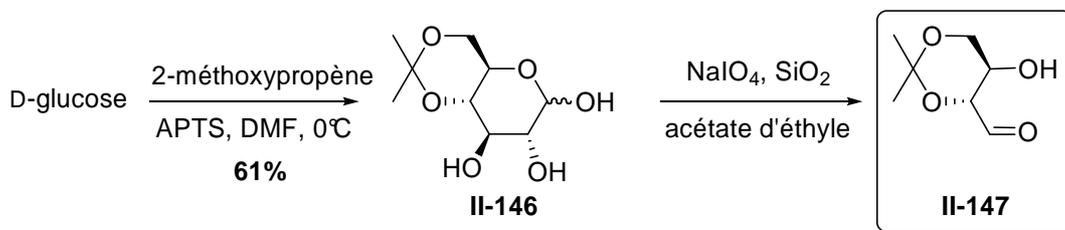


<sup>176</sup> Renaut, P.; Millet, J.; Sepulcre, C.; Theveniaux, J.; Barberousse, V. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2043-2052.

<sup>177</sup> Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4721-4736.

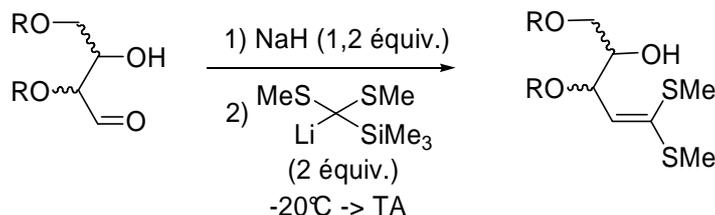
## 2. 2,4-O-isopropylidène-D-érythrose

Le 2,4-O-isopropylidène-D-érythrose **II-147** a été synthétisé en deux étapes à partir du D-glucose (schéma II-84).<sup>178,179,180</sup> Des conditions cinétiques sont nécessaires afin d'effectuer la protection sélective des positions 4,6 du D-glucose. Ainsi, un traitement par du 2-méthoxypropène en présence d'acide *para*-toluènesulfonique dans du DMF et à 0°C permet la formation du composé **II-146**. Ensuite, une coupure oxydante conduit à l'aldéhyde **II-147** qui n'a pas été purifié pour des raisons de stabilité et a été utilisé brut dans la réaction d'oléfination.



### B) Synthèse des dithioacétals de cétène

Les dithioacétals de cétène correspondants ont été obtenus par réaction d'oléfination de Peterson, dans les mêmes conditions que précédemment (schéma II-85).



Les résultats non optimisés sont décrits dans le Tableau II-5 ci-dessous.

**Tableau II-5 : Synthèse des dithioacétals de cétène II-148 et II-149**

Entrée	Sucre	Dithioacétals de cétène	Rendement %
1	<p>2,4-di-O-benzyl-L-thréose <b>II-145</b></p>	<p><b>II-148</b></p>	34
2	<p>2,4-O-isopropylidène-D-érythrose <b>II-147</b></p>	<p><b>II-149</b></p>	17 (en 2 étapes à partir de <b>II-146</b> )

<sup>178</sup> Wolfrom, M. L.; Diwadkar, A. B.; Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1974**, 35, 87-96.

<sup>179</sup> Kiso, M.; Nakamura, A.; Tomita, Y.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1986**, 158, 101-111.

<sup>180</sup> Plantier-Royon, R. Thèse de Doctorat ès-sciences, Université Claude Bernard - Lyon I, 1990.

### C) Essais de cyclisation

Les dithioacétals de cétène **II-148** et **II-149**, présentant tous les deux une fonction alcool libre en position secondaire, ont ensuite été traités dans les conditions réactionnelles mises au point précédemment, afin de former des thiosucres insaturés à cinq atomes.

Le composé **II-150** a ainsi été mis en présence de 2 équivalents d'anhydride trifluorométhanesulfonique et de 6 équivalents de 4-picoline (schéma II-86).

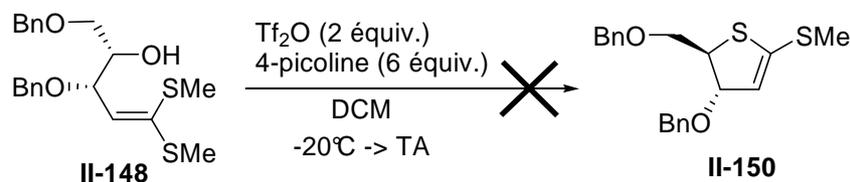


schéma II-86

Dans ces conditions, la formation du thiosucre insaturé **II-150** n'est pas observée et le dithioacétal de cétène **II-148** se dégrade dans le milieu.

Un second essai a été effectué avec le dithioacétal de cétène **II-149**, protégé par un groupement acétonide. En présence d'anhydride trifluorométhanesulfonique et de 4-picoline, la dégradation de ce composé est observée (schéma II-87).

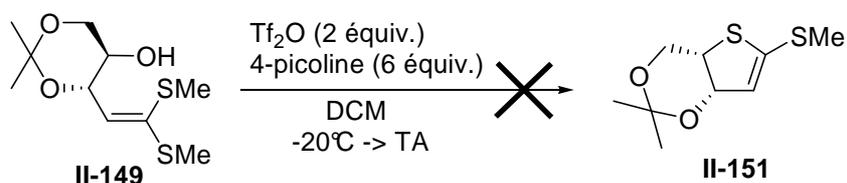


schéma II-87

Le dithioacétal de cétène **II-149** présente des contraintes conformationnelles peu favorables ce qui peut expliquer l'absence de formation du thiosucre insaturé **II-151**.

Ces premiers résultats obtenus ne sont pas concluants. La synthèse de thiofuranoses insaturés, dans les conditions expérimentales utilisées, semble plus compliquée. La formation de nouveaux dithioacétals de cétène possédant une fonction alcool primaire permettrait d'évaluer leur réactivité vis-à-vis de la réaction de cyclisation. Cependant, ces substrats étant difficiles d'accès, leur synthèse n'a pas été poursuivie pour l'instant.

#### IV/ Accès à des cycles à sept atomes

Certains thioheptoses et leurs dérivés présentent une activité biologique intéressante. Ainsi le di-azido-dihydroxythiépane **I-171**<sup>93</sup> est un inhibiteur d' $\alpha$ -glucosidase tandis que le thioglycoside **I-180**<sup>105</sup> possède une meilleure activité antithrombotique que le Beciparil<sup>®</sup> **I-75** (rat,  $DE_{50} = 25$  mg/kg) (schéma II-88).

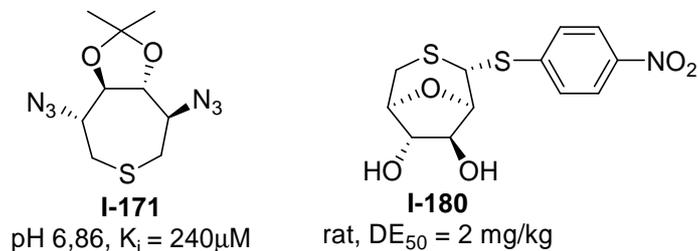


schéma II-88

La méthode mise au point précédemment permettrait de synthétiser des thiosucres insaturés comportant 7 atomes à partir d'aldopyranoses (schéma II-89).

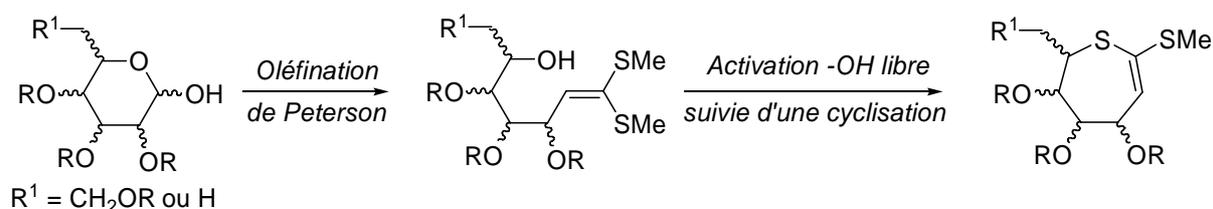


schéma II-89

#### A) Synthèse des dithioacétals de cétène

L'oléfination de Peterson a été appliquée à quatre sucres : le 2,3:4,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannopyranose,<sup>181</sup> le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose,<sup>182</sup> le 2,3,4-tri-*O*-allyl-D-xylopyranose<sup>183,184</sup> et le 2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-D-ribofuranose.<sup>185</sup>

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le Tableau II-6.

<sup>181</sup> Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1978**, *67*, 371-387.

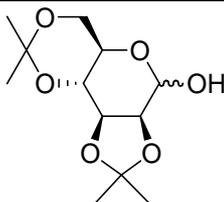
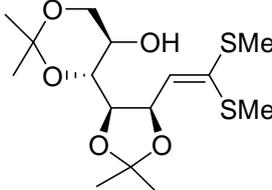
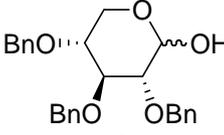
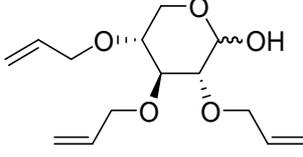
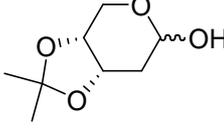
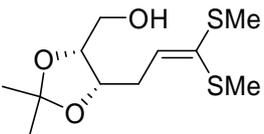
<sup>182</sup> Finch, P.; Iskander, G. M.; Siriwardena, A. H. *Carbohydr. Res.* **1991**, *210*, 319-325.

<sup>183</sup> Kireev, A. S.; Nadein, O. N.; Agustin, V. J.; Bush, N. E.; Evidente, A.; Manpadi, M.; Ogasawara, M. A.; Rastogi, S. K.; Rogelj, S.; Shors, S. T.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5694-5707.

<sup>184</sup> Sun, L.; Li, P.; Amankulor, N.; Tang, W.; Landry, D. W.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6472-6475.

<sup>185</sup> Barbat, J.; Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 312-316.

Tableau II-6 : Synthèse des dithioacétals de cétène II-152 et II-153

Entrée	Aldopyranose	Dithioacétals de cétène	Rendement %
1	 2,3:4,6-di-O-isopropylidène- D-mannopyranose	 <b>II-152</b>	57
2	 2,3,4-tri-O-benzyl- D-xylopyranose	-	-
3	 2,3,4-tri-O-allyl-D-xylopyranose	-	-
4	 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène- D-ribose	 <b>II-153</b>	Non isolé

Le dithioacétal de cétène **II-152** (entrée 1), dérivant du 2,3:4,6-di-O-isopropylidène-D-mannopyranose, a été obtenu avec un rendement de 57%.

Dans le cas du 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose (entrée 2), la formation du dithioacétal de cétène correspondant n'a pas été observée.

En ce qui concerne le 2,3,4-tri-O-allyl-D-xylopyranose (entrée 3), le produit de départ ne réagit pas.

Pour des raisons d'instabilité, le dithioacétal de cétène **II-153** (entrée 4) n'a pas été purifié mais utilisé sous forme brute pour les essais de cyclisation.

## B) Essais de cyclisation

Le dithioacétal de cétène **II-152** a été traité dans les conditions réactionnelles mises au point précédemment (schéma II-90). Dans ces conditions, le thiosucre insaturé **II-154** n'a pas été obtenu et la dégradation du produit de départ a été observée. Ceci peut peut-être s'expliquer par la structure assez contrainte du composé **II-152** qui n'est pas favorable à la cyclisation envisagée.

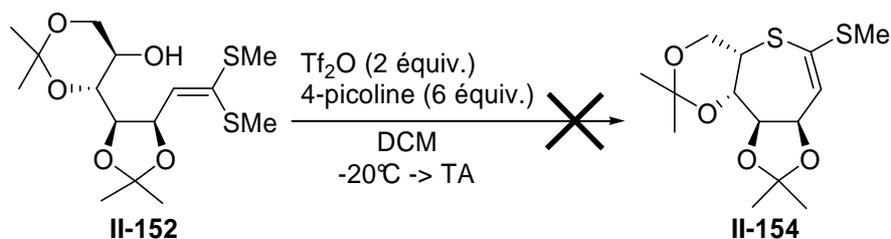


schéma II-90

Le dithioacétal de cétène **II-153** présentant une fonction alcool en position primaire, a également été mis en présence de 1,2 équivalent d'anhydride trifluorométhanesulfonique et de 3,6 équivalents de 4-picoline (schéma II-91). Dans ces conditions, la réaction ne conduit pas au thiosucre insaturé **II-155** mais au carbasucre **II-156** possédant un plan de symétrie.

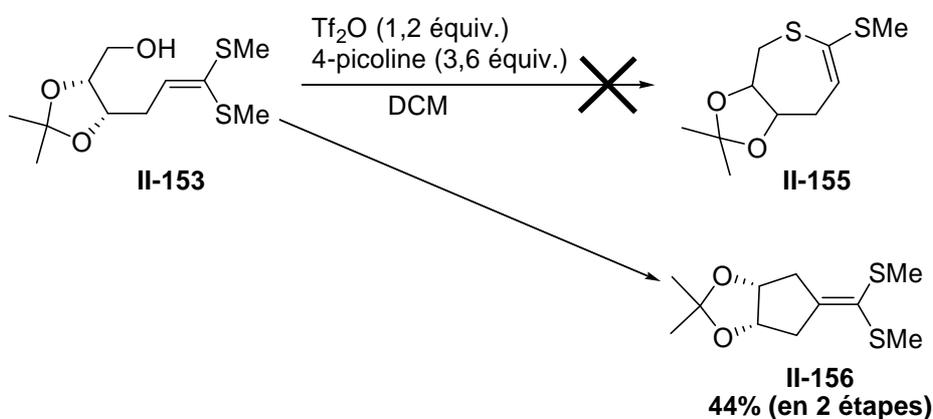


schéma II-91

La formation du carbasucre **II-156** peut s'expliquer ainsi (schéma II-92) : il y a d'abord activation de la fonction hydroxyle en groupement triflate (composé **II-157**) puis ce n'est pas l'atome de soufre mais le carbone C<sub>2</sub> qui vient attaquer le carbone C<sub>6</sub> (composé **II-158**). L'élimination de l'hydrogène H<sub>2</sub> conduit au composé **II-156**.

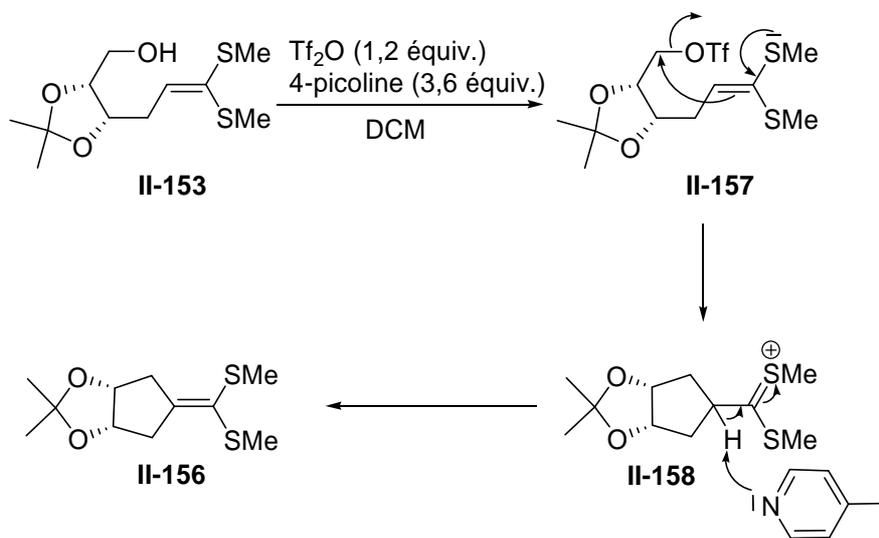
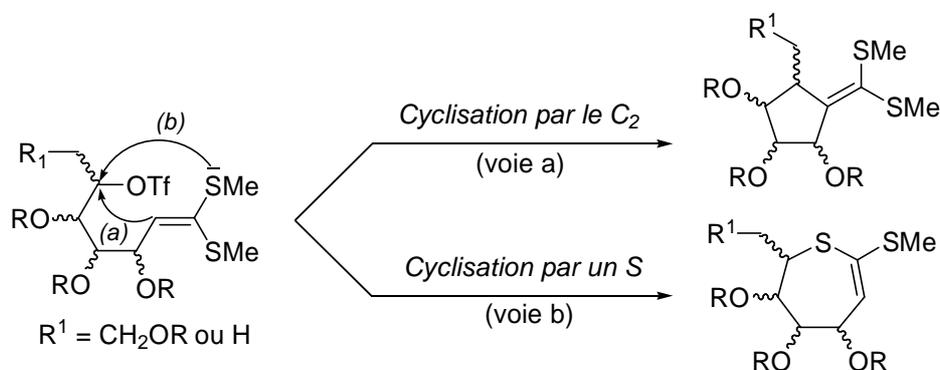
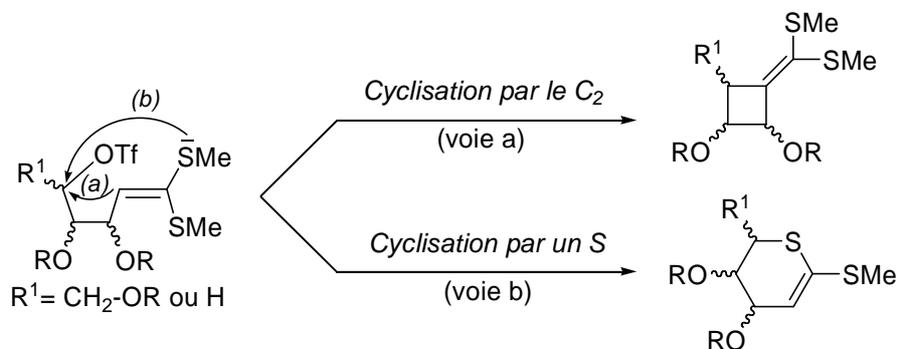


schéma II-92

Dans cet exemple, c'est l'atome de carbone C<sub>2</sub>, plus nucléophile que les deux atomes de soufre, qui va permettre la cyclisation et conduire au carbasucre **II-156**. Ce résultat peut s'expliquer par la plus grande stabilité du composé formé. Ainsi, une fois le dithioacétal de cétène obtenu, deux réactions de cyclisation sont possibles : soit le carbone C<sub>2</sub> soit l'un des atomes de soufre va réagir (schéma II-93). Or la cyclisation par le C<sub>2</sub> conduit à un carbasucre à cinq chaînons, composé sans doute plus stable que le thioheptoside obtenu par cyclisation avec un atome de soufre.



Ce résultat diffère de celui obtenu lors de la synthèse dans le cas des thiopyranosides. Ainsi, bien que le carbone C<sub>2</sub> soit sans doute le centre le plus nucléophile du dithioacétal de cétène formé, sa cyclisation entraînerait la formation d'un carbasucre à quatre atomes (schéma II-94). La formation de ce cyclobutane doit sans doute être thermodynamiquement défavorisée et c'est donc la cyclisation par un soufre conduisant à un thiopyranose qui a lieu.



Ce résultat est particulièrement intéressant puisqu'il donne accès à une nouvelle famille de cyclopentanes polysubstitués et polyhydroxylés. Si pour l'instant, seul le 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-ribofuranose a conduit à ce type de molécule, nous avons bon espoir de pouvoir obtenir par cette réaction, un cyclopentane substitué sur chaque carbone comme par exemple, à partir d'un D-mannopyranose convenablement protégé (schéma II-95).

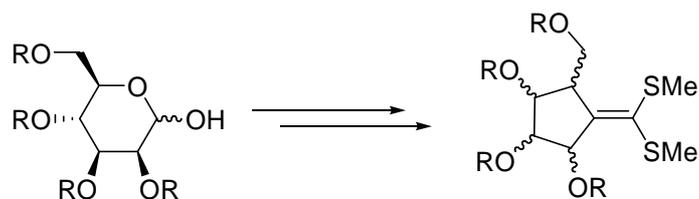


schéma II-95

De plus, la présence de la fonction dithioacétal de cétène exocyclique permet d'envisager sa transformation par différentes méthodes en dérivés d'acides (acides, esters, thioesters...), eux-même modulables par la suite (schéma II-96).

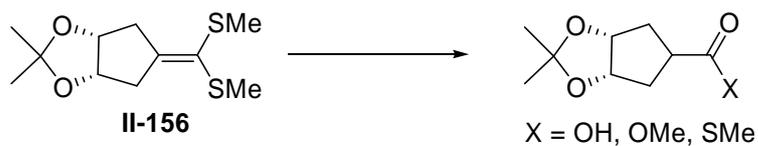


schéma II-96

Enfin, il est raisonnable de penser que cette réaction puisse être étendue à la formation de cyclohexanes polysubstitués.

Ce chapitre a détaillé la synthèse de dithiopyranosides insaturés obtenus à partir de dithioacétals de cétène dérivés de sucres. La formation de ces derniers a été envisagée de deux façons : soit par élimination à partir d'un dithioacétal soit par réaction d'oléfination de Peterson. La première voie a présenté différents problèmes comme une compétition entre le proton en  $\alpha$  du dithioacétal et les protons benzyliques des groupements thiobenzyles. De plus les dithioacétals de cétène ne sont obtenus qu'avec de faibles rendements. Suite à ces résultats, l'oléfination de Peterson a été envisagée. Cette voie a permis, avec homologation d'un carbone de la chaîne carbonée, la synthèse avec de bons rendements, d'une série de dithioacétals de cétène dérivant de sucres et présentant divers groupements protecteurs.

Afin d'obtenir les dithiopyranosides insaturés désirés, une réaction de cyclisation avec activation de la fonction alcool libre a été étudiée et différentes conditions réactionnelles ont été utilisées. Une activation *in situ* dans les conditions de Mitsunobu ou une activation par un groupement mésylate n'a conduit qu'à de très faibles rendements en produit attendu. Une activation par un groupement triflate a ensuite été envisagée. L'utilisation de la pyridine comme base et nucléophile associé, a permis l'obtention de rendements corrects mais a entraîné la formation d'un produit secondaire dans le cas du méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-énopyranoside. Afin d'éviter la formation de ce produit secondaire, la 4-méthylpyridine, pyridine substituée en *para*, a été utilisée et a permis d'obtenir cinq 1,5-dithiopyranosides insaturés en position 1,2 avec de bons rendements.

La synthèse de 1,4-dithiofuranosides insaturés a ensuite été envisagée. Deux dithioacétals de cétène dérivant d'aldoses à quatre carbones ont été synthétisés par oléfination de Peterson. Par contre, les 1,4-dithiofuranosides correspondants n'ont pas pu être obtenus dans les conditions réactionnelles mises au point précédemment.

Enfin, la synthèse de 1,6-dithioseptanosides a également été considérée. Deux dithioacétals de cétène dérivant du 2,3:4,6-di-O-isopropylidène-D-mannopyranose et du 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-ribose, ont été obtenus. Seul le second a réagi dans une réaction de cyclisation. Cependant, il n'a pas conduit au 1,6-dithioseptanoside ciblé mais à un carbasucre comportant une fonction dithioacétal de cétène exocyclique. Toutefois, ce résultat est très intéressant puisqu'il peut permettre l'accès à toute une gamme d'analogues carbocycliques polysubstitués.



## V/ *Partie expérimentale*

### A) Instrumentation

#### Les solvants

La plupart des réactions sont réalisées avec les solvants commerciaux. Lorsque les traces d'eau doivent être éliminées, ils sont purifiés par distillation sous argon :

- le tétrahydrofurane et l'éther diéthylique sur sodium / benzophénone
- le dichlorométhane sur  $\text{CaH}_2$

#### Chromatographies

L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince de silice (Merck Art 5554 DC Alufolien Kieselgel 60 PF<sub>254</sub>).

La purification des produits se fait par chromatographie sur gel de silice (MERCK Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm).

#### Caractérisation des produits

- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$  sont enregistrés sur un appareil Bruker AC 250, respectivement à 250,13 et 62,89 MHz, ou sur un Bruker DRX 500, respectivement 500,13 MHz et 125,76 MHz, à température ambiante dans  $\text{CDCl}_3$  avec le tétraméthylsilane comme référence interne, dans l'acétone- $d_6$  ou dans le méthanol deutéré. Pour les spectres du fluor  $^{19}\text{F}$ , enregistrés à 235,36 MHz, la référence utilisée est le trichlorofluorométhane. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les couplages en hertz et la multiplicité des signaux est symbolisée comme suit : s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint. (quintuplet) et m (massif ou multiplet).
- Les spectres de masse basse et haute résolution ont été réalisés sur un appareil Q-TOF (Micromass Manchester) possédant une source électrospray.
- Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil Perkin-Elmer CHN 2400.
- Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Büchi RP47V350 ou d'un Stuart SMP3.
- Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer modèle 241 ou 341 à la température indiquée.

## B) Modes opératoires généraux

### Synthèse de dithioacétals de cétène dérivés du bis(méthylthio)méthane :

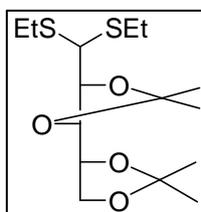
Une solution de *n*-BuLi dans l'hexane (2,1 équiv.) est additionnée goutte à goutte à une solution de triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (2 équiv.) en solution dans du THF anhydre (2 mL/mmol) à -30°C. Le mélange est agité pendant 2h à -30°C puis refroidi à -78°C. Simultanément, une solution du sucre protégé (1 équiv.) dans du THF anhydre (1,2 mL/mmol) est ajoutée goutte à goutte à une suspension de NaH 60% (1,2 équiv.) dans du THF anhydre (2 mL/mmol) à 0°C. Après 2h d'agitation, la solution de réactif silylé est additionnée lentement à la solution de sucre. La solution obtenue est agitée pendant 2h à température ambiante. Une solution saturée de chlorure d'ammonium est ensuite ajoutée. Après extraction à l'éther diéthylique, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, concentrée sous pression réduite. Le produit brut est enfin purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 75:25).

### Synthèse de thiosucres insaturés :

À une solution de dithioacétal de cétène (1 équiv.) dans du dichlorométhane (10 mL/mmol), est ajoutée de la 4-picoline (3,6 équiv. pour une position hydroxyle primaire, 6,6 équiv. pour une position hydroxyle secondaire). Le mélange est refroidi à -20°C et l'anhydride trifluorométhanesulfonique est additionné goutte à goutte (1,2 équiv. pour une position hydroxyle primaire, 2,2 équiv. pour une position hydroxyle secondaire). Le mélange est agité pendant 10 min à -20°C, puis pendant 1h à 0°C, et enfin, pendant une nuit à température ambiante. Le dichlorométhane est évaporé et le produit brut est purifié sur colonne de silice flash (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 8:2).

## C) Caractérisation des produits

### 2,3:4,5-di-O-isopropylidène-D-xylose diéthyl dithioacétal (II-89)<sup>166</sup>



À une solution de D-xylose diéthyl dithioacétal<sup>167</sup> (10,14 g, 27,36 mmol) dissous dans de l'acétone (60 mL), est additionné goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré (2,6 mL, 47,87 mmol). Le mélange est agité pendant 20h à température ambiante. Du Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solide est ajouté afin de

neutraliser le milieu puis le mélange est filtré sur fritté. Le filtrat est évaporé à sec et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95:5).

Huile incolore.

PM = 336,51.

Rendement : 81% (7,5 g, 22,23 mmol).

$[\alpha]_D^{23} = -49,2$  ( $c = 9,96$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), (litt. :  $[\alpha]_D^{20} = -55,1$  ( $c = 0,33$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).<sup>186</sup>

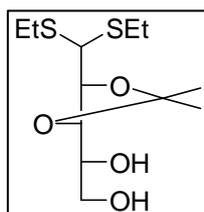
SM (ES) :  $[\text{M}+\text{Li}]^+ = 343,1$  ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 359,1$

Analyse élémentaire (%) : C : 53,46 ; H : 8,65 ; S : 18,59 (théorique : C : 53,54 ; H : 8,39 ; S : 19,06).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,23 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,24 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,38 (s, 3H, Me); 1,44 (s, 6H, 2 x Me); 1,47 (s, 3H, Me); 2,70-2,80 (m, 4H, 2 x  $\text{SCH}_2$ ); 3,91-3,93 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 3,95 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz,  $\text{H}_1$ ); 4,06 (dd, 1H,  $J = 6,9$  Hz,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 4,14 (dd, 1H,  $J = 3,1$  Hz,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 4,32-4,35 (m, 2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_4$ ).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 24,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 25,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 25,5 ( $\text{CH}_3$ , Me); 26,1 ( $\text{CH}_3$ , Me); 27,1 ( $\text{CH}_3$ , Me); 27,3 ( $\text{CH}_3$ , Me); 52,9 (CH,  $\text{C}_1$ ); 65,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 75,2 (CH,  $\text{C}_4$ ); 78,6 (CH,  $\text{C}_3$ ); 80,0 (CH,  $\text{C}_2$ ); 109,4 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 109,7 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

### 2,3-O-isopropylidène-D-xylose diéthyl dithioacétal (II-90)<sup>167</sup>



À une solution de 2,3:4,5-di-O-isopropylidène-D-xylose diéthyl dithioacétal **II-89** (6,9 g, 20,40 mmol) dissous dans un mélange éthanol/eau : 4/1 (297 mL / 74 mL), est additionné goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré (0,76 mL). La température du milieu est portée à 40°C et l'agitation maintenue pendant 18h. Du  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solide est ajouté afin de neutraliser le milieu puis le mélange est filtré sur fritté. Le filtrat est évaporé à sec et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 1:1).

<sup>186</sup> Arroyo-Gómez, Y.; López-Sastre, J. A.; Rodríguez-Amo, J. F.; Santos-García, M.; Sanz-Tejedor, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 973-990.

Huile.

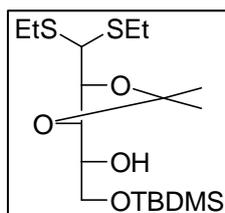
PM = 296,45.

Rendement : 66% (4,0 g, 13,5 mmol).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,22 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,23 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,40 (s, 3H, Me); 1,42 (s, 3H, Me); 2,65-2,77 (m, 4H, 2 x  $\text{SCH}_2$ ); 3,68 (dd, 1H,  $J = 4,3$  Hz et  $J = 10,8$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,72 (dd, 1H,  $J = 5,1$  Hz et  $J = 10,8$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,85-3,87 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 3,88 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{H}_1$ ); 4,09 (dd, 1H,  $J = 1,9$  Hz et  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 4,34 (dd, 1H,  $J = 6,0$  Hz et  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 24,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 25,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 27,0 ( $\text{CH}_3$ , Me); 27,1 ( $\text{CH}_3$ , Me); 52,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ); 65,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 70,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 79,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 80,7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 110,0 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

### **5-O-tert-butyldiméthylsilyl-2,3-O-isopropylidène-D-xylose diéthyl dithioacétal (II-91)**



À une solution de 2,3-O-isopropylidène-D-xylose diéthyl dithioacétal **II-90** (1,4 g, 4,86 mmol) dissous dans du dichlorométhane (5 mL) est ajouté de l'imidazole (430 mg, 6,32 mmol). Le mélange est agité pendant 5 minutes avant d'ajouter du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (879 mg, 5,83 mmol) en petites portions. L'agitation est maintenue pendant 4h puis une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) et de l'eau (15 mL) sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). La phase organique obtenue est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (40 mL), séchée su  $\text{MgSO}_4$  et évaporée à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 9:1).

Huile.

PM = 410,71.

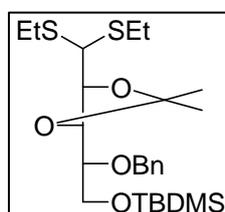
Rendement : 67% (1,34 g, 3,26 mmol).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40,1$  ( $c = 1,43$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,06 (s, 6H, 2 x  $\text{SiCH}_3$ ); 0,88 (s, 9H, *tert*-Bu); 1,24 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,25 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,41 (s, 3H, Me); 1,43 (s, 3H, Me); 2,31 (sl, 1H, OH); 2,61-2,79 (m, 4H, 2 x  $\text{SCH}_2$ ); 3,60 (dd, 1H,  $J = 6,6$  Hz et  $J = 10,0$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,69 (dd, 1H,  $J = 6,1$  Hz et  $J = 10,0$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,76-3,84 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 3,87 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{H}_1$ ); 4,19 (dd, 1H,  $J = 1,8$  Hz et  $J = 7,7$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 4,35 (dd, 1H,  $J = 5,4$  Hz et  $J = 7,7$  Hz,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : -5,5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ); -5,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ); 14,2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 18,2 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 25,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 25,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 25,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 27,1 ( $\text{CH}_3$ , 2 x Me); 53,1 (CH,  $\text{C}_1$ ); 64,6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 70,5 (CH,  $\text{C}_4$ ); 78,8 (CH,  $\text{C}_2$ ); 79,4 (CH,  $\text{C}_3$ ); 109,7 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### 4-O-benzyl-5-O-*tert*-butyldiméthylsilyl-2,3-O-isopropylidène-D-xylose diéthyl dithioacétal (II-92)



À une solution de 5-*O-tert*-butyldiméthylsilyl-2,3-*O*-isopropylidène-D-xylose diéthyl dithioacétal **II-91** (1,4 g, 3,32 mmol) dissous dans du THF anhydre (6 mL), à 0°C, est ajouté de l'hydrure de sodium à 60% (266 mg, 6,65 mmol) dissous dans du THF anhydre (12 mL). L'agitation est maintenue pendant 15 min à 0°C puis pendant 1h30 à température ambiante. Du bromure de benzyle (1,19 mL, 9,97 mmol) est ensuite additionné goutte à goutte à 0°C ainsi que du  $n\text{Bu}_4\text{NI}$  (209 mg, 0,57 mmol). Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  glacée (10 mL) et de l'eau glacée (5 mL) sont additionnées puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (100% éther de pétrole puis éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95:5).

Huile.

PM = 500,83.

Rendement : 72% (1,2 g, 2,40 mmol).

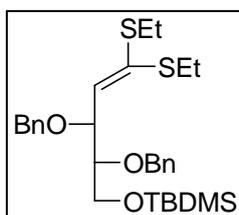
SM (ES) :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 523,1$ .

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,07 (s, 6H, 2 x  $\text{SiCH}_3$ ); 0,91 (s, 9H, *tert*-Bu); 1,22-1,27 (m, 6H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,41 (s, 3H, Me); 1,44 (s, 3H, Me); 2,60-2,74 (m, 4H, 2 x  $\text{SCH}_2$ ); 3,68 (dt, 1H,  $J_{4,3} = 3,0$  Hz et  $J_{4,5} = 5,9$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 3,83-3,86 (m, 3H,  $\text{H}_1 + \text{H}_5$ ); 4,28 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 3,0$  Hz et  $J_{3,2} = 7,7$  Hz,

H<sub>3</sub>); 4,35 (dd, 1H,  $J_{2,1} = 4,8$  Hz et  $J_{2,3} = 7,7$  Hz, H<sub>2</sub>); 4,62 (d, 1H,  $J = 11,7$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,82 (d, 1H,  $J = 11,7$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 7,27-7,36 (5H, Ph).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -5,3 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>); -5,2 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>); 14,5 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 14,6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 18,4 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>, 2 x SCH<sub>2</sub>); 26,1 (CH<sub>3</sub>, *tert*-Bu); 27,2 (CH<sub>3</sub>, Me); 27,4 (CH<sub>3</sub>, Me); 53,4 (CH, C<sub>1</sub>); 63,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 73,5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph); 78,7 (CH, C<sub>4</sub>); 79,2 (CH, C<sub>2</sub>); 79,8 (CH, C<sub>3</sub>); 109,8 (C, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)); 127,7 ; 128,0 ; 128,5 (CH, Ph); 138,7 (C, Ph).

### **3,4-di-O-benzyl-5-O-*tert*-butyldiméthylsilyl-2-désoxy-D-threo-pent-1-ènose diéthyl dithioacétal (II-97)**



À une solution de 2,3,4-tri-O-benzyl-5-O-*tert*-butyldiméthylsilyl-D-xylose diéthyl dithioacétal **II-96**<sup>167</sup> (500 mg, 0,78 mmol) dissous dans du THF anhydre (5 mL) est additionnée, à 0°C, une solution de *n*BuLi dans l'hexane (0,83 mL, 1,33 mmol). Le mélange est agité pendant 24h à température ambiante. De l'eau glacée (10 mL) puis une solution saturée de NaCl (10 mL) sont ajoutées. La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme (3 x 10 mL) et la phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 98:2).

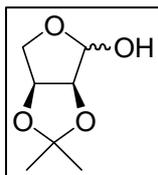
Huile.

PM = 532,88.

Rendement : 54% (225 mg, 0,42 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,02 (s, 6H, 2 x SiCH<sub>3</sub>); 0,87 (s, 9H, *tert*-Bu); 1,20 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,22 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,62-2,91 (m, 4H, 2 x SCH<sub>2</sub>); 3,43 (dd, 1H,  $J_{5',4} = 6,2$  Hz,  $J_{5',5} = 9,6$  Hz, H<sub>5'</sub>); 3,60 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 4,4$  Hz,  $J_{5,5'} = 9,6$  Hz, H<sub>5</sub>); 3,89 (dt, 1H,  $J_{4,5} = 4,4$  Hz,  $J_{4,5'} = 6,2$  Hz, H<sub>4</sub>); 4,35-4,58 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>Ph); 4,66 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 4,8$  Hz,  $J_{3,2} = 9,1$  Hz, H<sub>3</sub>); 5,98 (d, H,  $J_{2,3} = 9,1$  Hz, H<sub>2</sub>); 7,22-7,36 (m, 10H, 2 x Ph).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -4,9 (CH<sub>3</sub>, 2 x SiCH<sub>3</sub>); 14,6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 15,6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 18,7 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 26,4 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 27,3 (CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>); 27,8 (CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>); 63,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 71,3 (CH<sub>2</sub>Ph); 74,2 (CH<sub>2</sub>Ph); 76,9 (CH, C<sub>3</sub>); 83,1(CH, C<sub>4</sub>); 128,3 ; 128,5 ; 128,6 ; 127,9 (CH, Ph); 135,0 (CH, C<sub>2</sub>); 139,1 (C, C<sub>1</sub>); 139,2 (C, Ph).

**2,3-O-isopropylidène-L-érythrofuraneose (II-98)**<sup>168</sup>

À une solution de L-arabinose (7,1 g, 47,3 mmol) dans du DMF (93 mL) sont ajoutés, sous atmosphère inerte, de l'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate (90 mg) et du 2,2-diméthoxypropane (19,4 mL, 156,1 mmol). La solution est agitée pendant 1h à température ambiante puis du carbonate de sodium est ajouté afin de neutraliser le milieu. La solution est évaporée à sec puis de l'eau (86 mL) et de l'éther de pétrole (43 mL) sont ajoutés. La phase aqueuse obtenue est utilisée dans la réaction suivante.

À la phase aqueuse précédemment obtenue, est additionné du périodate de sodium (25,3 g, 118,2 mmol) par portions. Le mélange est agité pendant une nuit puis du carbonate de sodium est ajouté afin de neutraliser le milieu. Après extraction à l'acétate d'éthyle (6 x 30 mL), les phases organiques sont séchées sur du MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 2:8).

Solide blanc (F < 20°C).

PM = 160,17.

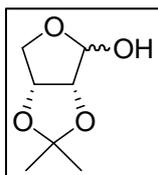
Rendement : 60% en 2 étapes (4,6 g, 28,5 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = +71,7$  (c = 1,3, CHCl<sub>3</sub>, à l'équilibre). (litt.:  $[\alpha]_D^{25} = +75$  (c = 0,1, CHCl<sub>3</sub>, à l'équilibre)).<sup>169</sup>

Proportion des anomères % :  $\alpha/\beta = 80/20$

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,33 (s, 2,4H, Me<sub>α</sub>); 1,39 (s, 0,6H, Me<sub>β</sub>); 1,48 (s, 2,4H, Me<sub>α</sub>); 1,55 (s, 0,6H, Me<sub>β</sub>); 3,55 (dd, 0,2H,  $J_{4,3} = 3,6$  Hz,  $J_{4,4'} = 11,1$  Hz, H<sub>4β</sub>); 4,06 (m, 1,6H, 2 x H<sub>4α</sub>); 4,12 (m, 0,2H, H<sub>4β</sub>); 4,50 (dd, 0,2H,  $J_{2,1} = 3,6$  Hz,  $J_{2,3} = 6,3$  Hz, H<sub>2β</sub>); 4,58 (d, 0,8H,  $J_{2,3} = 6,3$  Hz, H<sub>2α</sub>); 4,77 (ddd, 0,2H,  $J_{3,4'} = 0,8$  Hz ;  $J_{3,4} = 3,6$  Hz ;  $J_{3,2} = 6,3$  Hz, H<sub>3β</sub>); 4,85 (dd, 0,8H,  $J_{3,4} = 3,1$  Hz,  $J_{3,2} = 5,9$  Hz, H<sub>3α</sub>); 5,00 (d, 0,2H,  $J_{1,2} = 3,6$  Hz, H<sub>1β</sub>); 5,43 (s, 0,8H, H<sub>1α</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 24,8 (CH<sub>3</sub>, Me<sub>α</sub>); 25,0 (CH<sub>3</sub>, Me<sub>β</sub>); 26,0 (CH<sub>3</sub>, Me<sub>β</sub>); 26,3 (CH<sub>3</sub>, Me<sub>α</sub>); 67,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4β</sub>); 71,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4α</sub>); 78,3 (CH, C<sub>2β</sub>); 79,7 (CH, C<sub>3β</sub>); 80,0 (CH, C<sub>3α</sub>); 85,3 (CH, C<sub>2α</sub>); 97,6 (2C, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)); 101,8 (CH, C<sub>1α</sub>); 112,4 (CH, C<sub>1β</sub>).

**2,3-O-isopropylidène-D-érythrofuranoose (II-99)**<sup>178,179</sup>

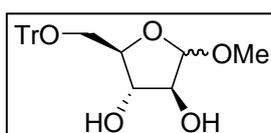
À une solution de D-arabinose (6,1 g, 40,8 mmol) dans du DMF (80 mL) sont ajoutés, sous atmosphère inerte, de l'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate (9078 mg) et du 2,2-diméthoxypropane (16,7 mL, 134,7 mmol). La solution est agitée pendant 1h à température ambiante puis du carbonate de sodium est ajouté afin de neutraliser le milieu. La solution est évaporée à sec puis de l'eau (74 mL) et de l'éther de pétrole (37 mL) sont ajoutés. La phase aqueuse obtenue est utilisée dans la réaction suivante.

À la phase aqueuse précédemment obtenue, est additionné du périodate de sodium (21,8 g, 102,1 mmol) par portions. Le mélange est agité pendant une nuit puis du carbonate de sodium est ajouté afin de neutraliser le milieu. Après extraction à l'acétate d'éthyle (6 x 20 mL), les phases organiques sont séchées sur du MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 2:8).

Solide blanc (F < 20°C).

PM = 160,17.

Rendement : 68% en 2 étapes (4,5 g, 28,1 mmol).

**Méthyl 5-O-trityl-D-arabinofuranoside (II-100)**<sup>169</sup>

À une solution de D-arabinose (15 g, 99,9 mmol) dans du méthanol (300 mL) est additionnée du chlorure d'acétyle (2,84 mL, 40 mmol). Le mélange est agité pendant une nuit puis du carbonate de calcium (3,0 g) est ajouté. Après filtration sur célite, le filtrat est évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu est utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

À une solution du produit brut précédemment obtenu dissous dans de la pyridine (200 mL), est ajouté du chlorure de trityle (23,6 g, 84,8 mmol). Le mélange est agité pendant une nuit. De l'eau (200 mL) est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 80 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 4:6).

Huile.

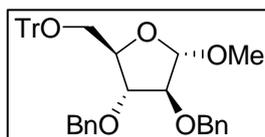
PM = 406,47.

Rendement : 42% en 2 étapes (8,6 g, 21,2 mmol).

Mélange d'anomères:  $\alpha/\beta = 20/80$ .

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3,22-3,26 (m, 2H,  $\text{H}_{5\alpha} + \text{H}_{5'\alpha} + \text{H}_{5\beta} + \text{H}_{5'\beta}$ ); 3,40 (s, 0,6H,  $\text{OMe}_\alpha$ ); 3,41 (s, 2,4H,  $\text{OMe}_\beta$ ); 3,66 (dd, 0,8H,  $J = 2,9$  Hz et  $J = 10,5$  Hz,  $\text{H}_{2\beta}$ ); 3,98 (sl, 0,8H,  $\text{H}_\beta$ ); 4,05 (sl, 0,8H,  $\text{H}_\beta$ ); 4,06-4,13 (m, 0,4H,  $2 \times \text{H}_\alpha$ ); 4,83 (d, 0,2H,  $J = 4,2$  Hz,  $\text{H}_{1\alpha}$ ); 5,00 (s, 0,8H,  $\text{H}_{1\beta}$ ); 7,25-7,38 (m, 10H, Ph); 7,40-7,50 (m, 5H, Ph).

**Méthyl 2,3-di-O-benzyl-5-O-trityl- $\alpha$ -D-arabinofuranoside (II-101)**<sup>169</sup>



À une solution de méthyl 5-O-trityl-D-arabinofuranoside **II-100** (6,57 g, 16,18 mmol) dissous dans du DMF (44,7 mL), à 0°C, est ajouté de l'hydrure de sodium à 60% (1,62 g, 40,41 mmol). L'agitation est maintenue pendant 15 min. Du bromure de benzyle (4,84 mL, 40,73 mmol) est ensuite additionné goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1h à 0°C puis 2h à température ambiante. De l'eau (40mL) est additionnée goutte à goutte, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 50 mL). Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (100% éther de pétrole puis éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6:4).

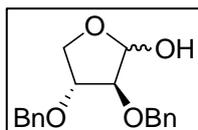
Solide blanc ( $F = 70^\circ\text{C}$ ).

PM = 586,27.

Rendement : 76% (7,2 g, 12,28 mmol).

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3,27 (d, 2H,  $J_{5,4} = 4,9$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,41 (s, 3H, Me); 3,96 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ); 3,98 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ); 4,22 (q, 1H,  $J_{4,5} = 4,9$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 4,41-4,55 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,97 (sl, 1H,  $\text{H}_1$ ); 7,18-7,45 (m, 25H, Ph).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 55,0 ( $\text{CH}_3$ , Me); 63,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 71,9 et 72,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 81,5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 83,7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 86,7 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}(\text{Ph})_3$ ); 88,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 107,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ); 127,1-128,9 ( $\text{CH}$ , Ph); 137,8 et 138,0 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 144,1 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph).

**2,3-di-O-benzyl-D-thréofuranose (II-103)**<sup>187</sup>

À une solution de méthyl 2,3-di-O-benzyl-5-O-trityl-D-arabinofuranoside **II-101** (0,96 g, 1,64 mmol) dissous dans du dioxane (8,1 mL), est ajouté 1 mL d'eau et 1 mL d'acide chlorhydrique 37%. Le mélange est porté à 80°C et agité pendant 4h. Une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> est ensuite ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 × 20 mL). Les phases organiques sont séchées sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est filtré sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 4:6) et conduit à l'obtention du 2,3-di-O-benzyl-D-arabinose (58%, 315 mg, 0,95 mmol).

À une solution de 2,3-di-O-benzyl-D-arabinofuranose (1,12 g, 3,41 mmol) dissous dans du méthanol (6,4 mL), à 0°C, est ajouté du NaBH<sub>4</sub> (322 mg, 8,51 mmol), en petites portions pendant 1h. Après retour à température ambiante, le mélange est agité pendant 2h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu est utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

À une solution du produit brut précédemment obtenu, dissous dans un mélange de *tert*-butanol/eau, 3:2 (5,6 mL/3,8 mL), est ajouté du NaIO<sub>4</sub> (2,92 g, 13,64 mmol). Le mélange est agité pendant une nuit. Une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> est ensuite ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 × 20 mL). Les phases organiques sont séchées sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 8:2).

Huile incolore.

PM = 300,35.

Rendement : 65% en 2 étapes (682 mg, 2,27 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -12,8$  ( $c = 0,99$ , CHCl<sub>3</sub>).

SM (ES) :  $[M+Na]^+ = 323,1$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na  $[M + Na]^+ = 323,1266$ ; trouvé = 323,1259.

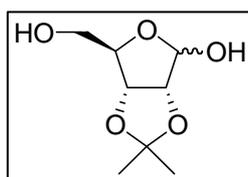
Mélange d'anomères:  $\alpha/\beta = 60/40$

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,79-3,85 (m, 0,4H, H<sub>4β</sub>); 3,94-3,99 (m, 1H, H<sub>2α</sub> + H<sub>2β</sub>); 4,06-4,20 (m, 2,6H, H<sub>3α</sub> + H<sub>3β</sub> + 2 × H<sub>4α</sub> + H<sub>4β</sub>); 4,48-4,64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ph); 5,32 (d, 0,6H,  $J = 9,6$  Hz, H<sub>1α</sub>); 5,43 (dd, 0,4H,  $J = 4,1$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H<sub>1β</sub>); 7,25-7,33 (m, 12H, Ph).

<sup>187</sup> Kutterer, K. M. K.; Just, G. *Heterocycles* **1999**, 51, 1409-1420.

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 69,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{4\beta}$ ); 71,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  et  $\text{C}_{4\alpha}$ ); 71,8; 72,1; 73,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 81,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{3\alpha}$ ); 81,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{3\beta}$ ); 82,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{2\alpha}$ ); 85,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{2\beta}$ ); 96,7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{1\beta}$ ); 101,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{1\alpha}$ ); 127,9 ; 128 ; 128,1 ; 128,2 ; 128,3 ; 128,5 ; 128,7 ; 128,8 ( $\text{CH}$ , Ph); 137,0; 137,2; 137,5; 137,7 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph).

### 2,3-O-isopropylidène-D-ribofuranose (II-104)<sup>188</sup>



À une solution de D-ribose (4,3 g, 28,8 mmol) dans de l'acétone (43 mL) est additionné goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré (0,20 mL). Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante puis du carbonate de sodium est ajouté afin de neutraliser le milieu. Après filtration sur célite, la solution est évaporée à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (100% acétate d'éthyle).

Huile.

PM = 190,08.

Rendement : 75% (4,1 g, 21,6 mmol).

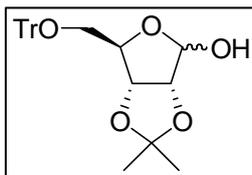
SM (ES) :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 213,09$ .

Mélange anomères  $\alpha/\beta = 20/80$ .

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,30 (2,4H,  $\text{Me}_\beta$ ); 1,38 (s, 0,6H,  $\text{Me}_\alpha$ ); 1,47 (s, 2,4H,  $\text{Me}_\beta$ ); 1,53 (s, 0,6H,  $\text{Me}_\alpha$ ); 3,65-3,67 (m, 0,4H,  $\text{H}_{5\alpha}$ ); 3,70-3,73 (m, 1,6H,  $\text{H}_{5\beta}$ ); 4,15-4,18 (m, 0,2H,  $\text{H}_{4\alpha}$ ); 4,39 (sl, 0,8H,  $\text{H}_{4\beta}$ ); 4,56 (d, 0,8H,  $J = 5,6$  Hz,  $\text{H}_{3\beta}$ ); 4,60-4,65 (m, 0,2H,  $\text{H}_{3\alpha}$ ); 4,72 (dd, 0,2H,  $J = 2,3$  Hz,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{H}_{2\alpha}$ ); 4,82 (d, 0,8H,  $J = 5,3$  Hz,  $\text{H}_{2\beta}$ ); 5,40 (sl, 1H,  $\text{H}_{1\alpha} + \text{H}_{1\beta}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 14,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Me}_\alpha$ ); 24,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Me}_\beta$ ); 26,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Me}_\alpha$ ); 26,5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Me}_\beta$ ); 63,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{5\alpha}$ ); 63,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{5\beta}$ ); 79,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{2\alpha}$ ); 81,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{3\alpha}$ ); 81,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{4\alpha}$ ); 81,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{2\beta}$ ); 86,9 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{3\beta}$ ); 87,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{4\beta}$ ); 97,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{1\alpha}$ ); 102,9 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{1\beta}$ ); 112,3 (2C,  $(\text{C}(\text{CH}_3)_2)_{\alpha+\beta}$ ).

<sup>188</sup> Moon, H. R.; Choi, W. J.; Kim, H. O.; Jeong, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1189-1193.

**2,3-O-isopropylidène-5-O-trityl-D-ribofuranose (II-105)**<sup>189</sup>

À une solution de 2,3-O-isopropylidène-D-ribofuranose **II-104** (1,7 g, 9,1 mmol) dissous dans du DMF (23 mL), est additionné du chlorure de trityle (3,0 g, 10,9 mmol), de la DMAP (33 mg, 0,27 mmol) et de la triéthylamine (1,9 mL, 13,6 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 48h puis de l'eau froide (70 mL) est ajoutée. Après extraction au dichlorométhane (3 × 50 mL), la phase organique est lavée, deux fois, avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl puis avec de l'eau. Elle est ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 8:2).

Mousse blanche.

PM = 432,51.

Rendement : 50% (2,0 g, 4,5 mmol).

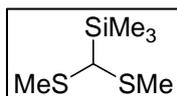
SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 455,1838; trouvée = 455,1834.

Proportion % :  $\alpha/\beta$  = 20/80.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,35 (s, 2,4H, Me<sub>β</sub>); 1,37 (s, 0,6H, Me<sub>α</sub>); 1,48 (s, 2,4H, Me<sub>β</sub>); 1,55 (s, 0,6H, Me<sub>α</sub>); 3,00 (dd, 0,2H,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 10,3$  Hz, H<sub>5α</sub>); 3,34 (dd, 0,8H,  $J = 3,6$  Hz,  $J = 10,3$  Hz, H<sub>5β</sub>); 3,42 (m, 0,8H, H<sub>5β</sub>); 3,46 (dd, 0,2H,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>5α</sub>); 3,92 (d, 0,8H,  $J = 8,5$  Hz, OH<sub>β</sub>); 4,00 (d, 0,2H,  $J = 12,9$  Hz, OH<sub>α</sub>); 4,19 (m, 0,2H, H<sub>4α</sub>); 4,35 (t, 0,8H,  $J = 3,3$  Hz, H<sub>4β</sub>); 4,58 (dd, 0,2H,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 6,3$  Hz, H<sub>3α</sub>); 4,66 (d, 0,8H,  $J = 5,9$  Hz, H<sub>2β</sub>); 4,77 (dd, 0,2H,  $J = 4,1$  Hz,  $J = 6,3$  Hz, H<sub>2α</sub>); 4,79 (d, 0,8H,  $J = 5,9$  Hz, H<sub>3β</sub>); 5,33 (d, 0,8H,  $J = 8,5$  Hz, H<sub>1β</sub>); 5,75 (dd, 0,2H,  $J = 4,1$  Hz,  $J = 12,9$  Hz, H<sub>1α</sub>); 7,26-7,30 (m, 18H, Ph).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 24,9 (CH<sub>3</sub>, Me<sub>α</sub>); 25,3 (CH<sub>3</sub>, Me<sub>β</sub>); 26,3 (CH<sub>3</sub>, Me<sub>α</sub>); 26,7 (CH<sub>3</sub>, Me<sub>β</sub>); 65,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5α</sub>); 65,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5β</sub>); 79,6 (CH, C<sub>2α</sub>); 80,2 (CH, C<sub>4α</sub>); 82,3 (CH, C<sub>3α</sub>); 82,1 (CH, C<sub>3β</sub>); 86,4 (CH, C<sub>4β</sub>); 87,1 (CH, C<sub>2β</sub>); 87,7 (C, C(Ph)<sub>3</sub> α); 88,3 (C, C(Ph)<sub>3</sub> β); 98,2 (CH, C<sub>1β</sub>); 103,6 (CH, C<sub>1α</sub>); 112,4 (C, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>β</sub>); 113,3 (C, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>α</sub>); 127,4-128,8 (CH, Ph); 143,0 (C<sub>ipso</sub>, Ph<sub>β</sub>); 143,6 (C<sub>ipso</sub>, Ph<sub>α</sub>).

<sup>189</sup> Choi, W. J.; Moon, H. R.; Kim, H. O.; Yoo, B. N.; Lee, J. A.; Shin, D. H.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2634-2636.

**Bis(méthylsulfanyl)triméthylsilylméthane**<sup>165</sup>

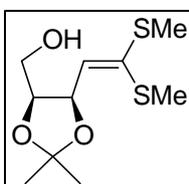
À une solution de bis(méthylthio)méthane (13 g, 120 mmol) dans du THF anhydre (117 mL) est ajoutée, goutte à goutte, une solution de *n*-BuLi 1,8M dans du *n*-hexane (144,4 mmol, 80,5 mL) à -78°C. Le mélange est agité pendant 4h à -78°C puis le chlorotriméthylsilane (144,4 mmol, 18,2 mL) est lentement additionné. Le mélange est ensuite agité pendant toute la nuit à température ambiante. Une solution de chlorure d'ammonium saturée est ajoutée et une extraction à l'éther de pétrole est ensuite effectuée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite ( $E_{b17} = 80^\circ\text{C}$ ).

Huile jaune.

Rendement : 72% (15,6 g, 86,5 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,18 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,17 (s, 6H, 2 x SMe); 2,87 (s, 1H, CH).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -1,7 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 14,9 (CH<sub>3</sub>, 2 x SMe); 41,6 (CH, CH).

**2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-L-erythro-pent-1-énose diméthyl dithioacétal (II-106)**

En suivant le mode opératoire général, du *n*-BuLi (11,3 mL, 13,94 mmol), du triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (2,41 g, 12,69 mmol), du NaH 60% (305 mg, 7,62 mmol) et du 2,3-O-isopropylidène-L-érythrofuraneose **II-98** (1,00 g, 6,35 mmol) ont été utilisés.

Huile jaune.

PM = 250,38.

Rendement : 87% (1,38 g et 5,51 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -164,0$  ( $c = 1,97$ , CHCl<sub>3</sub>).

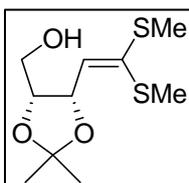
SM (ES) :  $[M+Na]^+ = 273,0$  ; SM (ES) :  $[2M+Na]^+ = 523,1$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NaS<sub>2</sub>  $[M + Na]^+ = 273,0595$ ; trouvée = 273,0600.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,40 (s, 3H, Me); 1,50 (s, 3H, Me); 2,30 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,34 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 3,52 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 4,28 (dt, 1H,  $J_{4,5} = 4,4$  Hz,  $J_{4,3} = 6,8$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 5,35 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 6,8$  Hz,  $J_{3,2} = 8,1$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 5,72 (d, 1H,  $J_{2,3} = 8,1$  Hz,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz, acétone  $d_6$ ) : 17,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 18,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 26,3 ( $\text{CH}_3$ , Me); 28,9 ( $\text{CH}_3$ , Me); 62,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 76,7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 80,5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 109,6 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 128,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 139,0 (C,  $\text{C}_1$ ).

### **2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-erythro-pent-1-èneose diméthyl dithioacétal (II-107)**



En suivant le mode opératoire général, du  $n\text{-BuLi}$  (6,5 mL, 13,0 mmol), du triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (2,23 g, 12,36 mmol), du  $\text{NaH}$  60% (297 mg, 7,42 mmol) et du 2,3-O-isopropylidène-D-érythrofuraneose **II-99** (990 mg, 6,18 mmol) ont été mélangés.

Huile jaune.

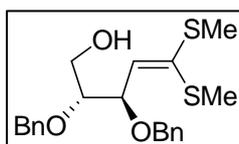
PM = 250,38.

Rendement : 74% (1,14 g et 4,55 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = + 168,0$  ( $c = 1,15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

SM (ES) :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 273,1$  ;  $[\text{M}+\text{K}]^+ = 289,1$ .

### **3,4-di-O-benzyl 2-désoxy-D-threo-pent-1-èneose diméthyl dithioacétal (II-108)**



En suivant le mode opératoire général, du  $n\text{-BuLi}$  (1,4 mL, 2,76 mmol), du triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (474 mg, 2,63 mmol), du  $\text{NaH}$  60% (63 mg, 1,58 mmol) et du 2,3-di-O-benzyl-D-thréofuraneose **II-103** (395 mg, 1,32 mmol) ont été mélangés. Le produit brut est utilisé sans purification dans la réaction suivante.

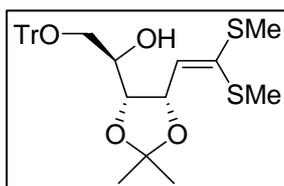
Huile.

PM = 390,56.

SM (ES):  $[M+Na]^+ = 413,1$  ;  $[2M+Na]^+ = 803,2$ .

RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ) : 2,19 (s, 3 H,  $SCH_3$ ); 2,21 (s, 3 H,  $SCH_3$ ); 3,50-3,55 (m, 2H,  $H_5$ ); 4,33 (d, 1H,  $J = 12$  Hz,  $CH_2Ph$ ); 4,47-4,60 (m, 3H,  $CH_2Ph$ ); 4,68-4,78 (m, 2H,  $H_3 + H_4$ ); 5,61 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz,  $H_1$ ); 7,17-7,27 (m, 10H, Ph).

### **2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-6-O-trityl-D-ribo-hex-1-èneose diméthyl dithioacétal (II-109)**



En suivant le mode opératoire général, une solution de *n*-BuLi (1,92 mL, 3,54 mmol), du triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (660 mg, 3,66 mmol), du NaH 60% (88 mg, 2,20 mmol) et du 5-O-trityl-2,3-O-isopropylidène-D-ribofuranose **II-105** (791 mg, 1,83 mmol) ont été mélangés.

Mousse blanche.

PM = 522,72.

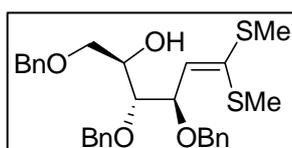
Rendement : 56% (517 mg, 0,99 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = + 51,9$  ( $c = 0,9$ ,  $CHCl_3$ ).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $C_{30}H_{34}O_4NaS_2$   $[M + Na]^+ = 545,1796$ ; trouvée = 545,1799.

RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ) : 1,36 (s, 6H,  $2 \times Me$ ); 2,29 (s, 3H,  $SCH_3$ ); 2,34 (s, 3H,  $SCH_3$ ); 3,32 (d, 2H,  $J = 4,7$  Hz,  $H_6$ ); 4,18 (dd, 1H,  $J = 6,2$  Hz,  $J = 8,2$  Hz,  $H_4$ ); 3,77–4,68 (m, 1H,  $H_5$ ); 5,42 (dd, 1H,  $J = 6,2$  Hz,  $J = 8,8$  Hz,  $H_3$ ); 5,76 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz,  $H_2$ ); 7,26 (m, 10H,  $2 \times Ph$ ); 7,34–7,50 (m, 5H, Ph).

RMN  $^{13}C$  (62,9 MHz,  $CDCl_3$ ) : 16,7 ( $CH_3$ ,  $SCH_3$ ); 17,4 ( $CH_3$ ,  $SCH_3$ ); 25,7 ( $CH_3$ , Me); 28,0 ( $CH_3$ , Me); 65,2 ( $CH_2$ ,  $C_6$ ); 69,8 (CH,  $C_5$ ); 75,8 (CH,  $C_3$ ); 78,2 (CH,  $C_4$ ); 87,0 (C,  $C(Ph)_3$ ); 108,8 (C,  $C(CH_3)_2$ ); 126,0 (CH,  $C_2$ ); 127,1–128,8 (CH, Ph); 139,1 (C,  $C_1$ ); 144,0 ( $C_{ipso}$ , Ph).

**3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-D-arabino-hex-1-èneose diméthyl dithioacétal (II-110)**

En suivant le mode opératoire général, du *n*-BuLi (2,97 mL, 5,34 mmol), du triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (918 mg, 5,09 mmol), du NaH 60% (122 mg, 3,05 mmol) et du 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranose (1,07 g, 2,55 mmol) ont été mélangés.

Huile jaune.

PM = 510,71.

Rendement : 81% (1,05 g et 2,06 mmol).

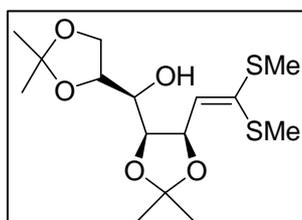
$[\alpha]_D^{20} = -49,6$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

SM (ES) :  $[M+\text{Li}]^+ = 517,1$  ;  $[M+\text{Na}]^+ = 533,1$  ;  $[M+\text{K}]^+ = 549,1$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{NaS}_2$   $[M + \text{Na}]^+ = 533,1796$ ; trouvée = 533,1784.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,24 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,27 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,93 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, OH); 3,58-3,63 (m, 3H,  $\text{H}_4 + \text{H}_6$ ); 3,97-4,06 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 4,36-4,65 (m, 7H,  $\text{H}_5 + 3 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,95 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 3,6$  Hz et  $J_{3,2} = 8,8$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 5,83 (d, 1H,  $J_{2,3} = 8,8$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,25-7,31 (m, 15H,  $3 \times \text{Ph}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 17,0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 70,5 (CH,  $\text{C}_5$ ); 70,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 71,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 73,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 73,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 76,4 (CH,  $\text{C}_3$ ); 80,7 (CH,  $\text{C}_4$ ); 127,6; 127,8; 128,1; 128,2; 128,3; 128,4 (CH,  $\text{Ph} + \text{C}_2$ ); 138,0 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph); 138,3 (C,  $\text{C}_1$ ).

**2-désoxy-3,4:6,7-di-O-isopropylidène-D-manno-hept-1-èneose diméthyl dithioacétal (II-111)<sup>165</sup>**

En suivant le mode opératoire général, du *n*-BuLi (5,63 mL, 9,85 mmol), du triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (1,69 g, 9,38 mmol), du NaH 60% (225 mg, 5,63 mmol) et du 2,3:5,6-di-O-isopropylidène-D-mannofuranose (1,22 g, 4,69 mmol) ont été mélangés.

Huile.

PM = 350,49.

Rendement : 77% (1,27 g, 3,62 mmol).

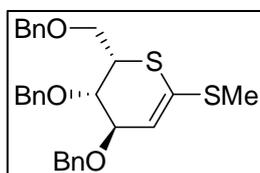
$[\alpha]_D^{20} = -101,0$  ( $c = 0,85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), (litt. :  $[\alpha]_D^{22} = -105,0$  ( $c = 0,50$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).<sup>165</sup>

SM (ES) :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 373,0$ .

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,30 (s, 3H, Me); 1,31 (s, 3H, Me); 1,36 (s, 3H, Me); 1,39 (s, 3H, Me); 2,30 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,32 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 3,30 (dt, 1H,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,93-3,98 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ); 4,03 (dt, 1H,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_6$ ); 4,40 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 5,41 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 5,86 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 17,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 24,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 25,5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 26,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 27,0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 66,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ); 70,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ); 75,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 76,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 76,7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ); 108,6 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 109,4 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 125,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 138,9 (C,  $\text{C}_1$ ).

### Méthyl 3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-1,5-dithio-L-xylo-hex-1-énopyranoside (II-121)



En suivant le mode opératoire général, du 3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-D-arabino-hex-1-énose diméthyl dithioacétal **II-110** (273 mg, 0,54 mmol), de la 4-picoline (350  $\mu\text{L}$ , 3,56 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (200  $\mu\text{L}$ , 2,13 mmol) ont été mélangés.

Huile.

PM = 478, 67.

Rendement : 86% (222 mg, 0,46 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -143,0$  ( $c = 1,00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

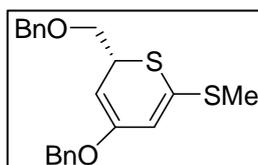
SM (ES) :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 501,4$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaS}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 501,1534$ ; trouvée = 501,1528.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,28 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 3,53 (dd, 1H,  $J_{6,5} = 7,3$  Hz,  $J_{6,6'} = 8,8$  Hz,  $\text{H}_6$ ); 3,59 (ddd, 1H,  $J_{5,4} = 2,0$  Hz,  $J_{5,6'} = 5,9$  Hz,  $J_{5,6} = 7,3$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,65 (dd, 1H,  $J_{6',5} = 5,9$  Hz,  $J_{6',6} = 8,8$  Hz,  $\text{H}_6'$ ); 3,84–3,86 (m, 2H,  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_4$ ); 4,38–4,60 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5,79 (dd, 1H,  $J = 0,7$  Hz,  $J_{2,3} = 4,4$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,17–7,23 (m, 15H, Ph).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 43,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ); 68,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 70,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 71,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 72,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 72,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 73,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 117,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 127,6; 127,6; 127,8; 127,9; 128,3 ( $\text{CH}$ , Ph); 134,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ); 137,7; 137,8; 138,2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph).

### **Méthyl 3,6-di-O-benzyl-2,4-didésoxy-1,5-dithio-L-glycero-hex-1,3-diénoxyranoside (II-123)**



Huile.

PM = 370,53.

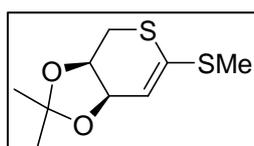
Rendement : 3% (12 mg, 0,03 mmol).

SM (ES) :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 393,0$  ;  $[\text{M} + \text{K}]^+ = 409,0$ .

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,37 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 3,47–3,68 (m, 3H,  $\text{H}_5 + \text{H}_6$ ); 4,51 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,58 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,80 (d, 1H,  $J = 11,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,88 (d, 1H,  $J = 11,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5,29 (d, 1H,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 6,24 (d, 1H,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 19,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 43,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ); 68,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 70,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 73,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 97,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 120,5 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ ); 121,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 127,8; 128,3; 128,5; 128,7 ( $\text{CH}$ , Ph); 136,2; 138,2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph) 150,7 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_3$ ).

### **Méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-énoxyranoside (II-126)**



En suivant le mode opératoire général, du 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-L-erythro-pent-1-énose diméthyl dithioacétal **II-106** (490 mg, 1,96 mmol), de la 4-picoline (690  $\mu\text{L}$ , 7,06 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (390  $\mu\text{L}$ , 2,35 mmol) ont été mélangés.

Solide blanc (F = 62°C).

PM = 218,34.

Rendement : 95% (413 mg, 1,89 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -249,0$  (c = 0,89, CHCl<sub>3</sub>).

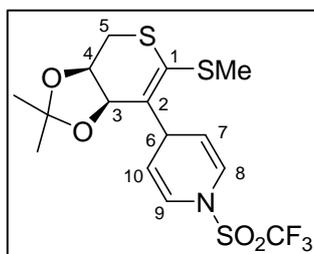
SM (ES) :  $[M+H]^+ = 219,0$  ; SM (ES) :  $[M+Na]^+ = 241,0$  ; SM (ES) :  $[M+K]^+ = 257,0$ .

SMHR (ES) : m/z calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>K [M + K]<sup>+</sup> = 257,0072; trouvée = 257,0063.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,38 (s, 3H, Me); 1,47 (s, 3H, Me); 2,37 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,70 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 10,8$  Hz,  $J_{5,5} = 12,4$  Hz, H<sub>5</sub>); 2,79 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 4,7$  Hz,  $J_{5,5} = 12,4$  Hz, H<sub>5</sub>); 4,27 (ddd, 1H,  $J_{4,5} = 4,7$  Hz ;  $J_{4,3} = 5,7$  Hz,  $J_{4,5} = 10,8$  Hz, H<sub>4</sub>); 4,49 (dd, 1H,  $J_{3,2} = 4,2$  Hz et  $J_{3,4} = 5,7$  Hz, H<sub>3</sub>); 5,98 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,2$  Hz, H<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 16,5 (CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>); 25,5 (CH<sub>3</sub>, Me); 28,3 (CH<sub>3</sub>, Me); 31,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 71,1 (CH, C<sub>3</sub>); 73,3 (CH, C<sub>4</sub>); 107,4 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 116,8 (CH, C<sub>2</sub>); 138,1 (C, C<sub>1</sub>).

**Méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-2[N-trifluorométhanesulfonyl-1,4-dihydropyridinyl]-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-énopyranoside (II-127)**



À une solution de pyridine (0,38 mL, 4,64 mmol) dans du dichlorométhane (5,5 mL) est additionnée, à -20°C et sous atmosphère inerte, de l'anhydride tri fluorométhanesulfonique (0,23 mL, 1,40 mmol). Après 5 minutes d'agitation, une solution de 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-énopyranoside **II-126** (235,8 mg, 1,16 mmol) dans du dichlorométhane (5,5 mL) est ajoutée. Le mélange est agité pendant une heure à -20°C puis pendant trois heures à température ambiante et enfin concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 9:1).

Huile.

PM = 429, 50.

Rendement : 93% (462 mg, 1,08 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -89,5$  ( $c = 1,1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

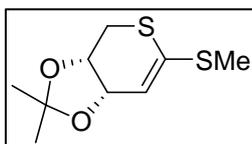
SM (ES) :  $[\text{M}-\text{SO}_2\text{CF}_3 + \text{H}]^+ = 296,1$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+ = 296,0779$ ; trouvée = 296,0783.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,30 (s, 3H, Me); 1,42 (s, 3H, Me); 2,38 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,68–2,80 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 4,21 (dt, 1H,  $J = 3,8$  Hz,  $J = 5,4$  Hz, H<sub>4</sub>); 4,50 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H<sub>3</sub>); 4,73 (sl, 1H, H<sub>6</sub>); 4,94 et 5,12 (2 × ddd, 2 × 1H,  $J = 2,3$  Hz,  $J = 3,6$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H<sub>7</sub> + H<sub>10</sub>); 6,42 et 6,52 (2 × d, 2 × 1H,  $J = 8,4$  Hz, H<sub>8</sub> + H<sub>9</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17,1 (CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>); 25,4 (CH<sub>3</sub>, Me); 28,5 (CH<sub>3</sub>, Me); 31,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 36,6 (CH, C<sub>6</sub>); 71,8 (CH, C<sub>3</sub>); 73,4 (CH, C<sub>4</sub>); 107,8 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 111,1; 112,2 (CH, C<sub>7</sub> + C<sub>10</sub>); 117,2 (C, C<sub>2</sub>); 120,9; 122,4 (CH, C<sub>8</sub> + C<sub>9</sub>); 131,8 (C, C<sub>1</sub>).

#### **Méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-D-erythro-pent-1-ènopyranoside (II-128)**



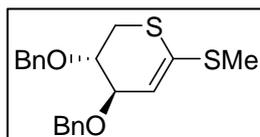
En suivant le mode opératoire général, du 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-erythro-pent-1-énose diméthyl dithioacétal **II-107** (307 mg, 1,23 mmol), de la 4-picoline (430  $\mu\text{L}$ , 4,43 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (240  $\mu\text{L}$ , 1,47 mmol) ont été mélangés.

Solide blanc ( $F = 60^\circ\text{C}$ ).

PM = 218,34.

Rendement : 95% (255 mg, 1,17 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = +261,9$  ( $c = 0,86$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Méthyl 3,4-di-O-benzyl-2-désoxy-1,5-dithio-D-threo-pent-1-énopyranoside (II-129)**

En suivant le mode opératoire général, du 3,4-di-O-benzyl-2-désoxy-D-threo-pent-1-énose diméthyl dithioacétal **II-108** (1,64 mmol), de la 4-picoline (620  $\mu\text{L}$ , 6,38 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (350  $\mu\text{L}$ , 2,13 mmol) ont été utilisés.

Huile jaune.

PM = 358,52.

Rendement : 46% en 2 étapes (270 mg, 0,75 mmol).

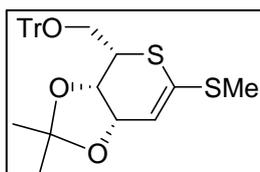
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -164,5$  ( $c = 0,92$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

SM (ES) :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 381,1$ ;  $[\text{M} + \text{K}]^+ = 397,1$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NaS}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 381,0959$ ; trouvée = 381,0963.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,34 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 3,00 (ddd, 1H,  $J_{5',3} = 0,6$  Hz,  $J_{5',4} = 7,3$  Hz,  $J_{5',5} = 13,3$  Hz,  $\text{H}_{5'}$ ); 3,07 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 2,4$  Hz,  $J_{5,5'} = 13,3$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,95 (ddd, 1H,  $J_{4,5} = 2,4$  Hz,  $J_{4,3} = 5,0$  Hz,  $J_{4,5'} = 7,3$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 4,01 (ddd, 1H,  $J_{3,5'} = 0,6$  Hz,  $J_{3,2} = 4,4$  Hz,  $J_{3,4} = 5,0$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 4,58 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,60 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,68 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5,82 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,4$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,28 (m, 10H, Ph).

RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 29,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 71,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 71,6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 73,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 75,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 118,7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 128,0; 128,1; 128,6; 128,7 ( $\text{CH}$ , Ph); 135,1 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ ); 138,1; 138,5 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph).

**Méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-6-O-trityl-L-lyxo-hex-1-énopyranoside (II-130)**

En suivant le mode opératoire général, du 3,4-di-O-benzyl 2-désoxy-D-threo-pent-1-énose diméthyl dithioacétal **II-109** (0,44 g, 0,85 mmol), de la 4-picoline (500  $\mu\text{L}$ , 1,70 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (280  $\mu\text{L}$ , 5,11 mmol) ont été utilisés.

Huile.

PM = 490,68.

Rendement : 87% (360 mg, 0,73 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -48,4$  ( $c = 0,8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

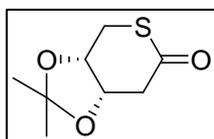
SM (ES) :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 513,1$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaS}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 513,1534$ ; trouvée = 513,1529.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,26 (s, 3H, Me); 1,38 (s, 3H, Me); 2,42 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 3,31 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ); 3,49-3,56 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 4,54 (dd, 1H,  $J = 3,2$  Hz,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 4,65 (dd, 1H,  $J = 4,0$  Hz,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 5,83 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,27–7,36 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ); 7,50-7,58 (m, 5H, Ph).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 25,9 ( $\text{CH}_3$ , Me); 26,7 ( $\text{CH}_3$ , Me); 45,8 (CH,  $\text{C}_5$ ); 61,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 72,1 (CH,  $\text{C}_3$ ); 73,3 (CH,  $\text{C}_4$ ); 86,9 (C,  $\text{C}(\text{Ph})_3$ ); 108,6 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 117,7 (CH,  $\text{C}_2$ ); 127,2–129,8 (CH, Ph); 135,0 (C,  $\text{C}_1$ ); 144,0 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph).

### **2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-5-thio-D-erythro-pentono-1,5-lactone (II-132)**



Le méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-D-erythro-pent-1-ène-pyranoside **II-126** (111 mg, 0,51 mmol) est dissous dans un mélange THF/HCl 100mM 1/1 (2,4 mL / 2,4 mL), puis la température du milieu est portée à 40°C et l'agitation est main tenue pendant 3h30. Du carbonate de sodium est ajouté puis le mélange est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 7:3).

Huile.

PM = 188,24.

Rendement : 25% (24 mg, 0,13 mmol).

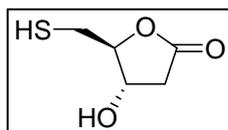
SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NaS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 211,0406$ ; trouvée = 211,0405.

$[\alpha]_D^{20} = -93,8$  ( $c = 0,42$ , MeOH).

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,34 (s, 3H, Me); 1,41 (s, 3H, Me); 2,83 (sl, 2H,  $\text{H}_2$ ); 3,08 (d, 1H,  $J = 14,6$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,43 (d, 1H,  $J = 14,6$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 4,72 (sl, 2H,  $\text{H}_3 + \text{H}_4$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 24,4 ( $\text{CH}_3$ , Me); 25,9 ( $\text{CH}_3$ , Me); 33,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 44,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ); 72,2 ; 75,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3 + \text{C}_4$ ); 109,8 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 202,4 (C,  $\text{C}_1$ ).

### 2,5-didésoxy-5-thio-D-erythro-pentono-1,4-lactone (II-134)



Le méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-D-erythro-pent-1-ène-pyranoside **II-126** (104 mg, 0,48 mmol) est dissous dans un mélange THF/HCl 100mM 1/4 (1,1 mL / 4,4 mL), puis la température du milieu est portée à 55°C et l'agitation est maintenue pendant une nuit. Le mélange est évaporé sous pression réduite et rincé plusieurs fois au méthanol (3 x 1 mL). Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6:4 puis 3:7).

Huile.

PM = 148,18.

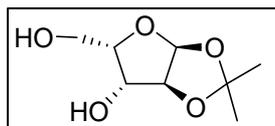
Rendement : 44% (31mg, 0,21 mmol).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3\text{NaS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 171,0095$ ; trouvée = 171,0092.

$[\alpha]_D^{20} = +20,0$  ( $c = 0,6$ , MeOH).

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,60 (t, 1H,  $J = 8,9$  Hz, OH); 2,59 (dd, 1H,  $J = 3,9$  Hz,  $J = 18,4$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 2,84 (dd, 2H,  $J = 5,1$  Hz,  $J = 8,7$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 2,97 (dd, 1H,  $J = 6,8$  Hz,  $J = 18,4$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 3,31 (sl, 1H, OH); 4,51 (m, 2H,  $\text{H}_3 + \text{H}_4$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 26,6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ); 38,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 70,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 87,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 175,4 (C,  $\text{C}_1$ ).

**1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-xylofuranose (II-142)**<sup>176</sup>

À une solution de L-xylose (10 g, 66,6 mmol) dans de l'acétone (200 mL) est ajouté de l'acide sulfurique concentré (1,5 mL) sous atmosphère inerte. Le mélange est agité pendant 2 jours à température ambiante. Puis de l'ammoniaque est ajouté jusqu'à atteindre un pH neutre. La solution est filtrée sur fritté puis concentrée sous pression réduite. Le 1,2:3,5-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-xylofuranose obtenu est utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

Le 1,2:3,5-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-xylofuranose (7,5 g, 32,6 mmol) est dissous dans de l'acide chlorhydrique 0,2% (0,5 mL HCl 37% dans 100 mL H<sub>2</sub>O) (45 mL). La solution obtenue est agitée pendant 1h30 à température ambiante puis évaporée à sec. Du dichlorométhane est ensuite ajouté et la phase organique résultante est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (100% acétate d'éthyle).

Huile.

PM = 190,19.

Rendement : 50% en deux étapes (6,1 g, 32 mmol).

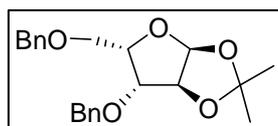
$[\alpha]_D^{20} = + 15,0$  ( $c = 0,6$ , CHCl<sub>3</sub>), (Litt. :  $[\alpha]_D^{24} = + 20,4$  ( $c = 1,1$ , MeOH)).

SM (ES) :  $[M + Na]^+ = 213,1$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na  $[M + Na]^+ = 213,0732$ ; trouvée = 213,0739.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,33 (s, 3H, Me); 1,49 (s, 3H, Me); 3,44 (sl, 1H, OH); 4,05-4,07 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 4,17 (dd, 1H,  $J = 3,2$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, H<sub>4</sub>); 4,32 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 4,36 (m, 1H, OH); 4,52 (d, 1H,  $J_{2,1} = 3,7$  Hz, H<sub>2</sub>); 5,98 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3,7$  Hz, H<sub>1</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 26,1 ; 26,7 (CH<sub>3</sub>, Me); 60,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 76,5 (CH, C<sub>3</sub>); 78,8 (CH, C<sub>4</sub>); 85,5 (CH, C<sub>2</sub>); 104,8 (CH, C<sub>1</sub>); 111,7 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 127,5 ; 127,6 ; 127,7 ; 127,8 ; 128,3 ; 128,4 (CH, Ph).

**3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-xylofuranose (II-143)**<sup>177</sup>

Une solution de 1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-xylofuranose **II-142** (6,3 g, 33,1 mmol) dans du THF anhydre (87 mL) est additionnée par canule à une solution d'hydrure de sodium 60% (8,2 g, 205,4 mmol) dans du THF anhydre (43 mL) à 0°C. La température du milieu est portée à 70°C pendant 15 min puis redescendue à température ambiante. Du bromure de benzyle (21,4 mL, 178,9 mmol) est ensuite additionné ainsi que du bromure de *n*-tétrabutylammonium (1,81 g, 5,60 mmol). La température du milieu est portée à 70°C pendant 5 min puis redescendue à 0°C. De l'eau est ajoutée au milieu (30 mL). Après extraction à l'éther diéthylique et lavage avec une solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (100% éther de pétrole puis éther de pétrole / acétate d'éthyle : 8:2).

Huile jaune.

PM = 370,44.

Rendement : 74% (9,1 g, 24,6 mmol).

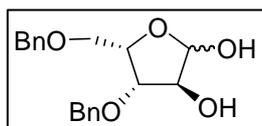
$[\alpha]_D^{20} = +50,1$  ( $c = 1,05$ , CHCl<sub>3</sub>), (litt. :  $[\alpha]_D^{20} = +48,4$  ( $c = 1,00$ , CHCl<sub>3</sub>)).<sup>177</sup>

SM (ES) :  $[M + Na]^+ = 393,2$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Na  $[M + Na]^+ = 393,1671$ ; trouvée = 393,1678.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,31 (s, 3H, Me); 1,48 (s, 3H, Me); 3,70-3,82 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 3,97 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3,2$  Hz, H<sub>3</sub>); 4,41 (dt, 1H,  $J_{4,3} = 3,2$  Hz,  $J_{4,5} = 6,1$  Hz, H<sub>4</sub>); 4,47-4,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,58-4,68 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph + H<sub>2</sub>); 5,93 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3,8$  Hz, H<sub>1</sub>); 7,23-7,33 (m, 10H, Ph).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 26,2 (CH<sub>3</sub>, Me); 26,7 (CH<sub>3</sub>, Me); 67,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 71,9 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph); 73,5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph); 79,2 (CH, C<sub>4</sub>); 81,6 (CH, C<sub>3</sub>); 82,3 (CH, C<sub>2</sub>); 105,0 (CH, C<sub>1</sub>); 111,7 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 127,5-128,4 (CH, Ph); 137,5; 138,0 (C<sub>ipso</sub>, Ph).

**3,5-di-O-benzyl-L-xylofuranose (II-144)**<sup>177</sup>

À une solution de 3,5-di-O-benzyl-1,2-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-xylofuranose **II-143** (5,3 g, 14,31 mmol) dans de l'acide acétique (53 mL) est additionné de l'acide chlorhydrique concentré (105 mL). La solution est agitée pendant 10 min puis une solution saturée de chlorure de sodium (30 mL) est ajoutée. Après extraction à l'acétate d'éthyle et lavage avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de chlorure de sodium, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 8:2 puis 5:5 puis 100% d'acétate d'éthyle).

Solide blanc

PM = 330,37.

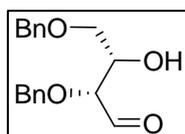
Rendement : 51% (2,4 g, 7,26 mmol).

SM (ES) :  $[M + Na]^+ = 353,0$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Na  $[M + Na]^+ = 353,1365$ ; trouvée = 353,1352.

Proportion % :  $\alpha/\beta = 30/70$ .

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,92 (0,3H, OH <sub>$\alpha$</sub> ); 3,20 (0,7H, OH <sub>$\beta$</sub> ); 3,65 (d, 1,4H,  $J = 5,4$  Hz, H<sub>5 $\beta$</sub> ); 3,74 (d, 0,6H,  $J = 5,4$  Hz, H<sub>5 $\beta$</sub> ); 3,96-4,12 (m, 3H, H<sub>2</sub> + H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>); 4,44-4,72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ph); 5,11 (d, 0,3H,  $J = 7,3$  Hz, H<sub>1 $\alpha$</sub> ); 5,45 (d, 0,7H,  $J = 3,6$  Hz, H<sub>1 $\beta$</sub> ); 7,27-7,30 (m, 10H, Ph).

**2,4-di-O-benzyl-L-thréose (II-145)**

À une solution de 3,5-di-O-benzyl-L-xylofuranose **II-144** (2,4 g, 7,27 mmol) dissous dans du méthanol (9 mL), à 0 °C, est ajouté du NaBH<sub>4</sub> (412 mg, 10,9 mmol), en petites portions pendant 1h. Après retour à température ambiante, le mélange est agité pendant 1 nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu est utilisé sans autre purification dans la réaction suivante.

À une solution du produit brut précédemment obtenu, dissous dans un mélange de *tert*-butanol/eau, 3:2 (12 mL/8 mL), est ajouté du périodate de sodium (6,2 g, 29,1 mmol). Le mélange est agité pendant une nuit. Une solution de NaHCO<sub>3</sub> aqueuse est ensuite ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 × 20 mL). Les phases organiques sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est filtré sur silice et utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

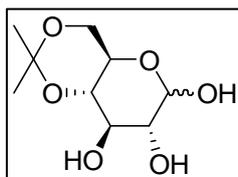
Huile.

PM = 300,35.

Rendement en produit brut : 95% en deux étapes (2,1 g, 6,9 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9,65 (d, 1H, *J* = 0,8 Hz, CHO).

#### **4,6-O-isopropylidène-D-glucofuranose (II-146)**<sup>178,179</sup>



À une solution de D-glucose (5,4 g, 30 mmol) dissous dans du DMF (100 mL) est additionné, sous atmosphère inerte et à 0°C, de l'acide *para*-toluènesulfonique monohydrate (10 mg) et du 2-méthoxypropène (5,75 mL, 60 mmol). Le mélange est agité pendant 4h à 0°C puis du carbonate de sodium est ajouté jusqu'à neutralisation du milieu. De l'eau glacée est additionnée (50 mL) puis la solution est reprise au dichlorométhane (2 x 20 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 50 mL). Toutes les phases aqueuses sont concentrées sous pression réduite puis séchées au lyophilisateur. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (dichlorométhane / méthanol : 9 : 1).

Solide blanc (F = 172°C).

PM = 220,22.

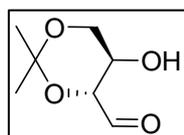
Rendement : 61% (4,0 g, 18,2 mmol).

Proportion % : α/β = 70/30.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,35 (s, 3H, Me); 1,47 (s, 3H, Me); 3,37-3,47 (m, 2H, H<sub>2α</sub> + H<sub>2β</sub> + H<sub>5α</sub> + H<sub>5β</sub>); 3,36-3,81 (m, 4H, H<sub>3α</sub> + H<sub>3β</sub> + H<sub>4α</sub> + H<sub>4β</sub> + H<sub>6α</sub> + H<sub>6β</sub>); 4,49 (d, 0,3H, *J* = 7,8 Hz, H<sub>1β</sub>); 5,07 (d, 0,7H, *J* = 3,8 Hz, H<sub>1α</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 19,2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Me}_\beta$ ); 19,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Me}_\alpha$ ); 29,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Me}_\beta$ ); 29,5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Me}_\alpha$ ); 63,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{6\beta}$ ); 63,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{6\alpha}$ ); 64,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{4\alpha}$ ); 68,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{4\beta}$ ); 72,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{3\alpha}$ ); 74,5; 75,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{2\alpha} + \text{C}_{5\alpha}$ ); 75,0; 75,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{2\beta} + \text{C}_{5\beta}$ ); 77,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{3\beta}$ ); 94,7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{1\alpha}$ ); 98,9 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{1\beta}$ ); 100,7 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

### **2,4-O-isopropylidène-D-érythrose (II-147)**<sup>180</sup>



À une solution de silice en suspension dans de l'acétate d'éthyle (75 mL) est additionnée une solution de périodate de sodium (1,44 g, 6,74 mmol) dissous dans de l'eau (10,5 mL). Le mélange est agité pendant 5 minutes puis une solution de 4,6-O-isopropylidène-D-glucopyranose **II-146** (1,06 g, 4,81 mmol) dissous dans de l'acétate d'éthyle (9,5 mL) est ajoutée. L'agitation est maintenue pendant 2h puis la solution est filtrée sur fritté. La silice est rincée plusieurs avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL) et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est utilisé sans autre purification dans la réaction suivante.

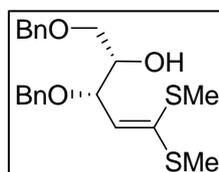
Huile jaune.

PM = 160,17.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 9,65 (d, 1H,  $J = 0,8$  Hz, CHO).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 21,6 ( $\text{CH}_3$ , Me); 26,4 ( $\text{CH}_3$ , Me); 61,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ); 65,3 ; 75,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2 + \text{C}_3$ ); 197,9 ( $\text{CH}$ , CHO).

### **3,5-di-O-benzyl-2-désoxy-D-threo-pent-1-ène diméthyl dithioacétal (II-148)**



En suivant le mode opératoire général, du *n*-BuLi (2,77 mL, 5,26 mmol), du triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (904 mg, 5,01 mmol), du NaH 60% (120 mg, 3,01 mmol) et du 2,4-di-O-benzyl-D-thréofuranose **II-145** (753 mg, 2,51 mmol) ont été utilisés.

Huile.

PM = 390,56.

Rendement : 34% (335,7 mg, 0,86 mmol).

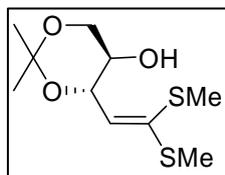
$[\alpha]_D^{20} = + 50,0$  ( $c = 0,20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

SM (ES) :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 413,1$ .

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,25 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,31 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,74 (d, 1H,  $J = 3,7$  Hz, OH), 3,51 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 3,81 (m,  $\text{H}_4$ ); 4,42 (d, 1H,  $J = 11,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,51 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,54 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,55 (d, 1H,  $J = 11,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,70 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 6,3$  Hz,  $J_{3,2} = 9,1$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 5,64 (d, 1H,  $J_{2,3} = 9,1$  Hz,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 17,0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 70,6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 70,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 73,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 73,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 77,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 126,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 127,5; 127,6; 127,7; 127,9; 128,3 ( $\text{CH}$ , Ph); 138,0; 138,2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph); 139,8 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ ).

### 2-désoxy-3,5-O-isopropylidène-D-erythro-pent-1-énose diméthyl dithioacétal (II-149)



Une solution de *n*-BuLi dans l'hexane (9,4 mL, 15,39 mmol) est additionnée goutte à goutte à une solution de triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (2,6 g, 14,43 mmol) en solution dans du THF anhydre (2 mL/mmol) à  $-30^\circ\text{C}$ . Le mélange est agité pendant 2 h à  $-30^\circ\text{C}$  puis refroidi à  $-78^\circ\text{C}$ . Après 2 h d'agitation, la solution de réactif silylé est additionnée lentement à une solution de 2,4-O-isopropylidène-D-érythrose **II-147** (4,81 mmol) dissous dans du THF anhydre (5,9 mL) à  $0^\circ\text{C}$ . La solution obtenue est agitée pendant 2 h à température ambiante. Une solution saturée de chlorure d'ammonium est ensuite ajoutée. Après extraction à l'éther diéthylique, la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 7:3).

Huile

PM = 250,38.

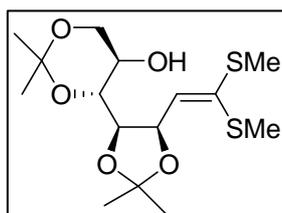
Rendement : 17% en 2 étapes (199 mg, 0,80 mmol).

SM (ES) :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 273,2$ .

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,42 (s, 3H, Me); 1,57 (s, 3H, Me); 2,34 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,38 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 3,51-3,59 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 3,71 (dd, 1H,  $J = 9,7$  Hz et  $J = 11,1$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,95 (dd, 1H,  $J = 5,4$  Hz et  $J = 11,1$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 4,86 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 5,56 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 17,7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 19,8 ( $\text{CH}_3$ , Me); 29,2 ( $\text{CH}_3$ , Me); 64,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 68,8 ; 73,1 (CH,  $\text{C}_3 + \text{C}_4$ ); 99,4 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 126,0 (CH,  $\text{C}_2$ ).

**2-désoxy-3,4:5,7-di-O-isopropylidène-D-manno-hept-1-èneose diméthyl dithioacétal (II-152)**



En suivant le mode opératoire général, du *n*-BuLi (1,80 mL, 2,97 mmol), du triméthylsilyl bis(méthylthio)méthane (510 mg, 2,83 mmol), du NaH 60% (68 mg, 1,70 mmol) et du 2,3:4,6-di-O-isopropylidène-D-mannopyranose (365 mg, 2,83 mmol) ont été utilisés.

Huile.

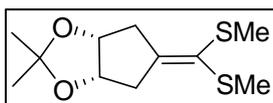
PM = 350,49.

Rendement = 57% (283 mg, 0,81 mmol).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -148,0$  ( $c = 0,94$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,40-1,53 (m, 12H, 4 x Me); 2,31 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,36 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 3,39 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,55-3,65 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ); 3,89 (m, 2H,  $\text{H}_6 + \text{H}_7$ ); 4,49 (d, 1H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 5,40 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 5,94 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 17,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 19,5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 26,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 26,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 28,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 63,3 (CH,  $\text{C}_6$ ); 64,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ); 72,8 (CH,  $\text{C}_5$ ); 75,8; 75,9 (CH,  $\text{C}_3 + \text{C}_4$ ); 98,7 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 109,4 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 127,7 (CH,  $\text{C}_2$ ); 137,4 (C,  $\text{C}_1$ ).

**1,2-O-isopropylidène-4-[bis(méthylsulfanyl)méthylidène]-cyclopentane (II-156)**

En suivant le mode opératoire général, du 2,3-didésoxy-4,5-O-isopropylidène-D-ribo-hex-1-ènose diméthyl dithioacétal **II-126** (2,35 mmol), de la 4-picoline (820  $\mu\text{L}$ , 8,46 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (470  $\mu\text{L}$ , 2,82 mmol) ont été utilisés.

Huile jaune.

PM = 232,36.

Rendement : 44% en deux étapes (252 mg, 1,08 mmol).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0,0$  ( $c = 0,97$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), molécule symétrique.

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+ = 247,0826$ ; trouvée = 247,0821.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, acétone  $d_6$ ) : 1,05 (s, 3H, Me); 1,12 (s, 3H, Me); 1,86 (s, 6H, 2 x  $\text{SCH}_3$ ); 2,40 (dl, 2H,  $J = 18,5$  Hz,  $\text{H}_3 + \text{H}_6$ ); 2,66 (d, 2H,  $J = 18,5$  Hz,  $\text{H}_3 + \text{H}_6$ ); 4,51 (d, 2H,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{H}_4 + \text{H}_5$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 25,2 ( $\text{CH}_3$ , Me); 27,4 ( $\text{CH}_3$ , Me); 39,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3 + \text{C}_6$ ); 80,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4 + \text{C}_5$ ); 110,3 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 124,9 (C,  $\text{C}_2$ ); 149,6 (C,  $\text{C}_1$ ).



## **Chapitre III : Fonctionnalisation des thiosucres insaturés**



La méthode de cyclisation mise en place permet de conserver la fonction dithioacétal de cétène dans les thiosucres obtenus. Comme évoqué précédemment, la réactivité de cette fonction permet diverses fonctionnalisations par des réactions électrophiles, nucléophiles ou encore radicalaires (schéma III-1). Nous avons donc envisagé l'introduction de divers groupements sur la position 2 d'un thiosucre synthétisé.

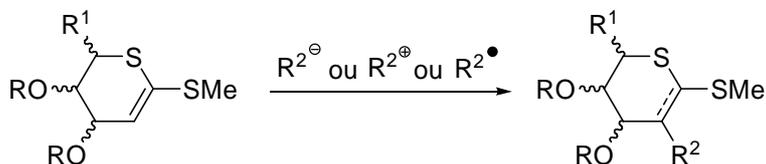


schéma III-1

Avant de commencer ce travail, une étude théorique a été entreprise en collaboration avec le professeur Eric Hénon, sur le thiosucre insaturé **II-126** qui a été choisi comme modèle pour ce travail. Le but est de déterminer la densité de charge présente sur les atomes de la fonction dithioacétal de cétène et d'étudier le profil des réactions visées (électrophiles, radicalaire et nucléophiles) afin de cibler de façon efficace, les meilleures réactions à effectuer.

### I/ Étude théorique

En premier lieu, un calcul de charges a été effectué sur le méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-*erythro*-pent-1-ènopyranoside **II-126** qui a été choisi comme modèle (schéma III-2).

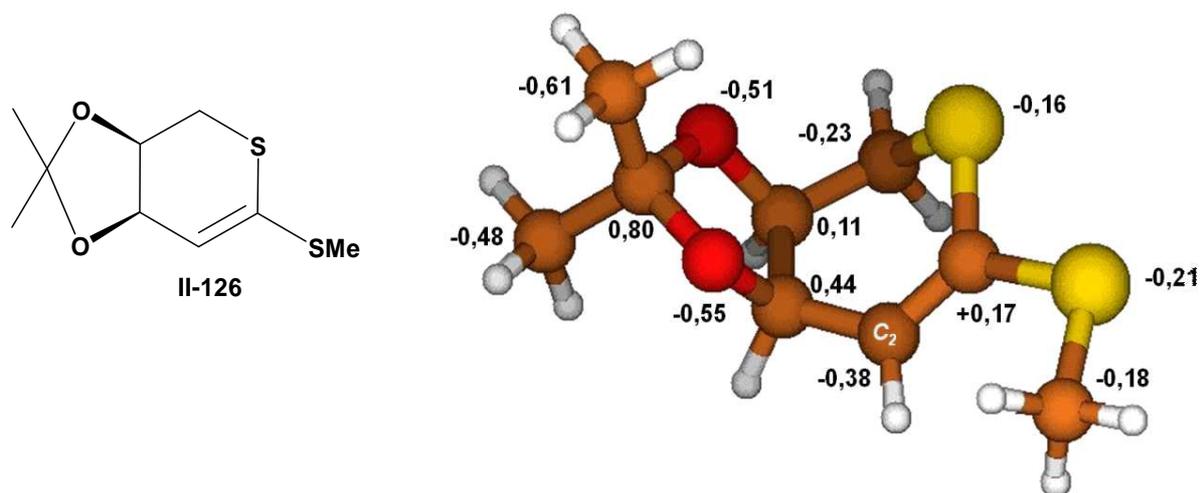
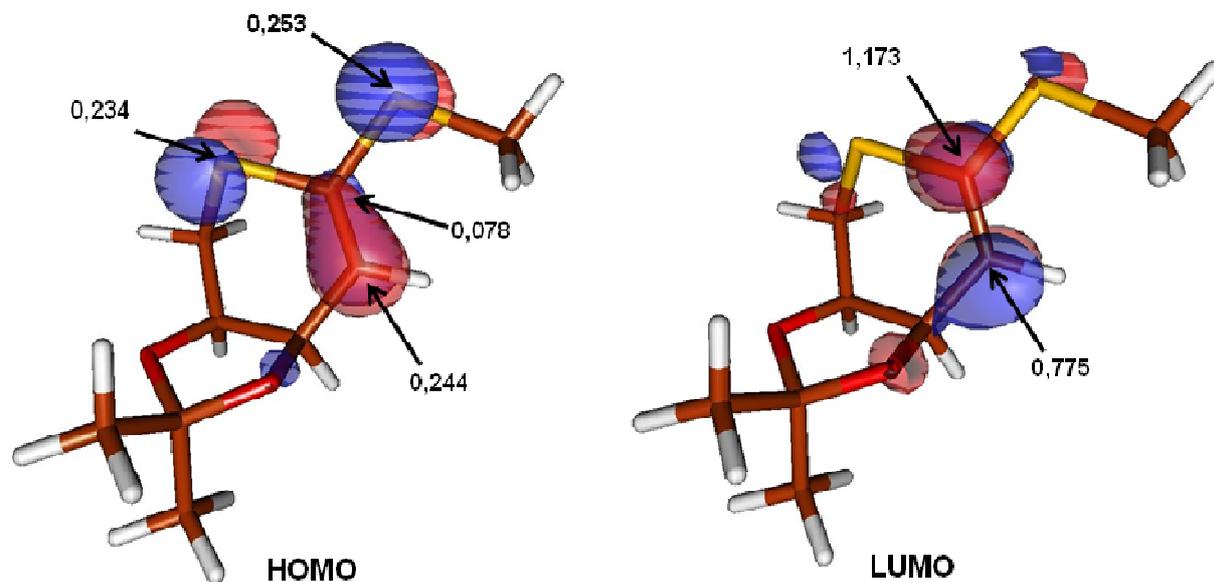


schéma III-2 : Charges calculées sur la géométrie optimisée (B3LYP/6-311++G\*\*/PCM) du composé II-126

Les charges obtenues indiquent que ce ne sont pas les atomes de soufre mais, comme attendu, le carbone C<sub>2</sub> qui est l'atome le plus nucléophile (avec une charge de -0,38) de la fonction dithioacétal de cétène du composé **II-126**.

De plus, la réactivité d'un composé est également guidée par ses orbitales frontières HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) (schéma III-3).



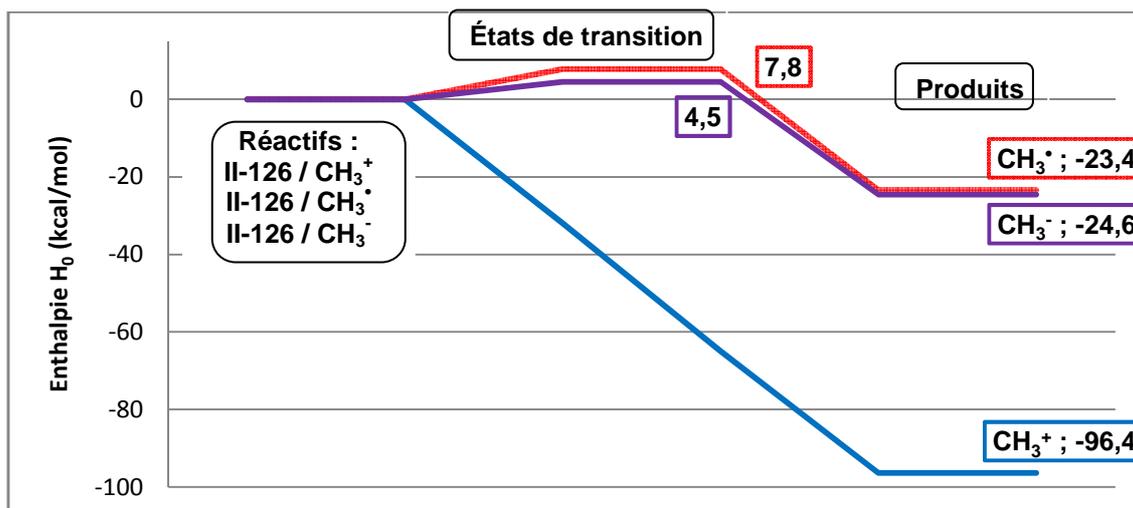
**schéma III-3 : Orbitales frontières et leurs coefficients (B3LYP/6-311++G\*\*/PCM) du composé II-126**

La HOMO du composé **II-126** est délocalisée sur les paires libres des atomes de soufre et aussi sur la liaison  $\pi$  avec une plus forte proportion sur le carbone  $C_2$ . Une attaque électrophile est donc envisageable sur le carbone  $C_2$ .

La LUMO quant à elle ( $\pi^*$  C=C), est localisée de manière égale sur la double liaison. Ainsi, dans le cas d'une attaque nucléophile, l'addition sur le carbone  $C_2$  n'est pas, a priori, à écarter.

Ces premiers calculs modèles ne permettent pas de trancher catégoriquement entre les deux voies (approche électrophile ou nucléophile).

Une étude de profil réactionnel a donc été réalisée (aspects thermodynamique et cinétique). La simulation de l'addition d'un groupe méthyle sur le thiosucre **II-126** a ainsi été effectuée. Trois approches ont été envisagées : une addition électrophile ( $\text{CH}_3^+$ ), une addition radicalaire ( $\text{CH}_3^\bullet$ ) et une addition nucléophile ( $\text{CH}_3^-$ ) (voir le détail des calculs au début de la partie expérimentale de ce chapitre) (schéma III-4).



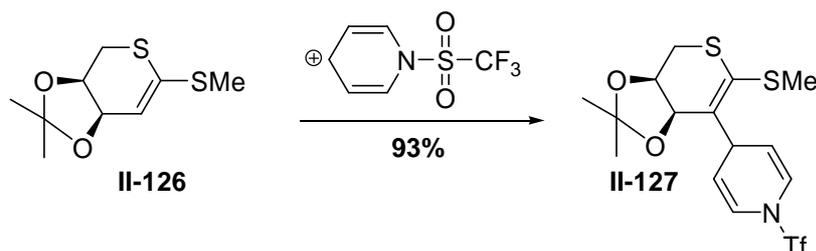
**schéma III-4 : Profil réactionnel (B3LYP/6-311++G\*\*/PCM) de l'addition d'un groupement méthyle sur le composé II-126 dans le dichlorométhane**

Dans le cas d'une addition radicalaire ou nucléophile, le passage par un état de transition est constaté. Les hauteurs de barrière calculées ( $\Delta_r H_0^\ddagger$ , kcal/mol) sont respectivement de 7,8 et 4,5 pour CH<sub>3</sub><sup>•</sup> et CH<sub>3</sub><sup>-</sup>. Par contre, l'approche électrophile présente un profil asymptotique, c'est-à-dire sans état de transition sur la surface d'énergie potentielle. Ainsi, d'un point de vue cinétique, l'approche électrophile ne présente pas de barrière contrairement aux voies radicalaire et nucléophile. Ces résultats ont été confirmés au niveau du profil en enthalpie libre.

D'autre part, une forte exothermicité est prédite pour la voie électrophile ( $\Delta_r H_0 = -96,4$  kcal/mol), beaucoup plus que pour les voies radicalaire ( $\Delta_r H_0 = -23,4$  kcal/mol) et nucléophile ( $\Delta_r H_0 = -24,6$  kcal/mol).

Cette étude théorique préliminaire sur le thiosucre modèle **II-126** prédit des conditions énergétiques favorables pour l'addition électrophile.

Ces résultats théoriques sont en accord avec une de nos observations expérimentales. En effet, lors de la mise au point des conditions réactionnelles de la réaction de cyclisation (cf. Chapitre II II.B.2.b.iii), la formation du produit secondaire **II-127** avait été observée et s'expliquait par une substitution électrophile sur le thiosucre **II-126**, avec un rendement quasi-quantitatif (schéma III-5).



**schéma III-5**

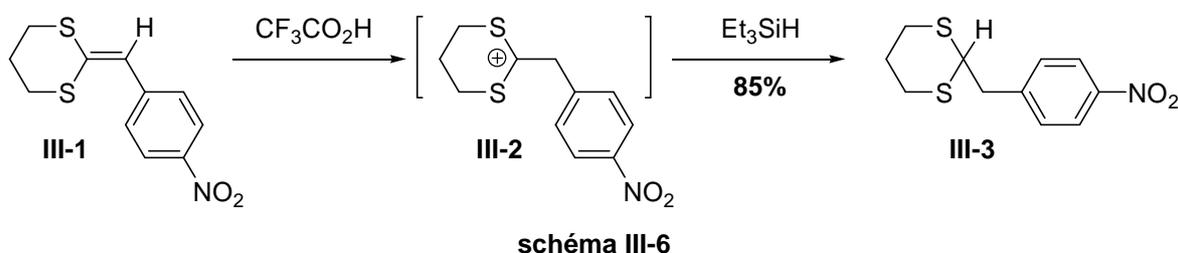
Suite à l'approche théorique et à la formation du composé **II-127** par substitution électrophile, la fonctionnalisation de la position 2 par des réactions électrophiles a été envisagée.

### III/ Résultats

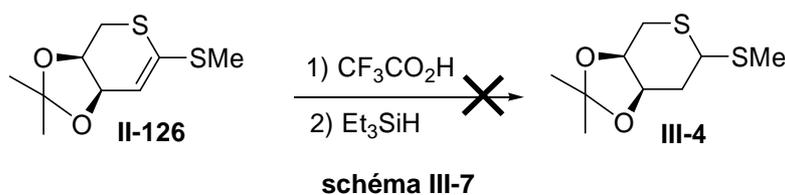
Un screening de divers groupements électrophiles a été réalisé. Diverses conditions expérimentales d'activation des électrophiles suivie ou non d'une réduction de l'intermédiaire obtenu, ont été testées sur le thiosucre modèle **II-126** dans le but d'étudier la spécificité de cette réaction.

#### A) Réduction de la double liaison

Une des réactions les plus utilisées sur les dithioacétals de cétène est la réduction de l'insaturation par une addition de proton suivie d'hydrure. L'équipe de Carey a ainsi décrit la réduction du dithioacétal de cétène **III-1** en composé **III-3** par protonation puis transfert d'hydrure (schéma III-6).<sup>142</sup>



Ces conditions réactionnelles ont été testées sur le 1,5-dithiopent-1-énopyranoside **II-126** mais elles ont conduit à la dégradation du produit de départ et non pas au thiosucre **III-4** (schéma III-7).



La présence de l'acétal semble problématique, la protonation peut avoir lieu sur les atomes d'oxygène et conduire à des réactions parasites avec l'hydrure de triéthylsilane. Ainsi, la mise au point des conditions réactionnelles permettant d'accéder au thiosucre **III-4** reste à faire.

## B) Fonctionnalisation par un groupement alkyle

L'addition d'un groupement alkyle sans addition d'hydrure au milieu réactionnel permettrait de conserver la fonction dithioacétal de cétène (schéma III-8).

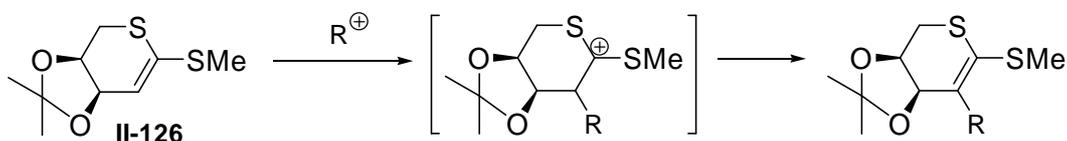


schéma III-8

Plusieurs conditions permettant de générer un carbocation  $R^+$  ont été utilisées : un premier essai de méthylation par traitement avec de l'iodure de méthyle en présence de triflate d'argent, à température ambiante, a été effectué. Dans ces conditions, la dégradation du produit de départ est observée.

De puissants agents méthylants ont ensuite été envisagés. Cependant, l'utilisation de tétrafluoroborate de triméthylxonium ou de triflate de méthyle dans du dichlorométhane et à température ambiante, n'ont pas conduit au thiosucre désiré.

Enfin, une alkylation par du bromure d'allyle, activé par du triflate d'argent, a été testée mais seule la dégradation du produit de départ a été observée.

Aucunes des conditions utilisées n'ont permis de fonctionnaliser le thiosucre **II-126** par un groupement alkyle. L'espèce  $R^+$  formée *in situ* n'est peut-être pas assez stable ou pas assez réactive pour conduire au résultat escompté.

## C) Fonctionnalisation par une liaison C=O

Dans un deuxième temps, une fonctionnalisation par un groupement carbonyle a été réalisée (schéma III-9). Pour cela, une espèce  $^+CHO$  et/ou  $^{+\delta}COR$  doit être générée.

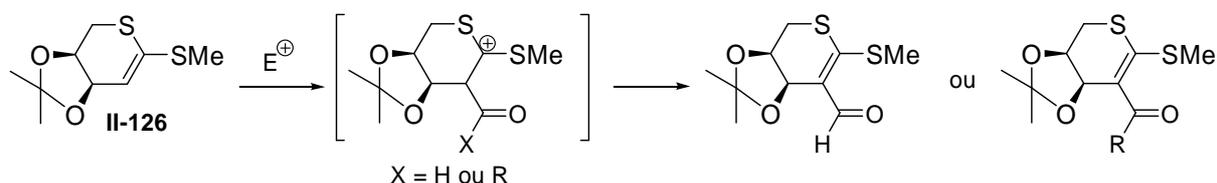


schéma III-9

### 1. Fonctionnalisation par une cétone

Un premier essai a été effectué avec de l'anhydride acétique activée par du  $BF_3 \cdot OEt_2$ . Dans ce cas, la dégradation du thiosucre de départ est uniquement observée.

En revanche, l'utilisation de l'anhydride trifluoroacétique, comme décrit dans la littérature,<sup>146</sup> conduit à la formation du thiosucre **III-5** avec un rendement de 70% (schéma III-10).

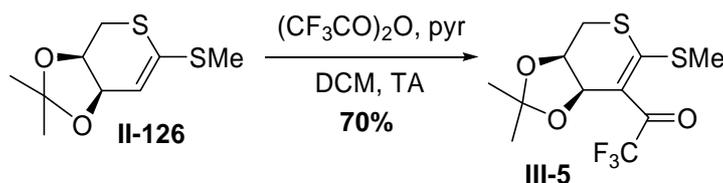


schéma III-10

Dans ce cas, aucune activation n'est nécessaire. Ce résultat peut s'expliquer par le fort caractère électrophile de l'anhydride trifluoroacétique. De plus, cette cétone trifluorométhylée peut par la suite être transformée en divers groupements.

## 2. Fonctionnalisation par un aldéhyde

Afin d'introduire une fonction aldéhyde sur l'insaturation, la réaction de Vilsmeier-Haack a été envisagée. Cette réaction de formylation est généralement employée sur des arènes riches en électrons.<sup>190</sup> Récemment, l'équipe d'Asokan a décrit la synthèse de 2-aryol-3,3-bis(alkylsulfanyl)acrylaldéhydes à partir de dithioacétals d'arylcétène.<sup>191</sup> Ainsi, le composé **III-7** est obtenu par réaction de Vilsmeier-Haack sur le composé **III-6** avec un rendement quasi-quantitatif (schéma III-11).

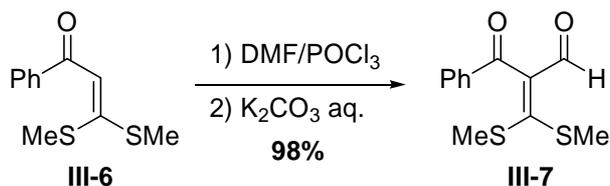


schéma III-11

Le mécanisme est le suivant : l'agent de formylation ou réactif de Vilsmeier-Haack est formé *in situ* par réaction entre le diméthylformamide et l'oxychlorure de phosphore (schéma III-12).

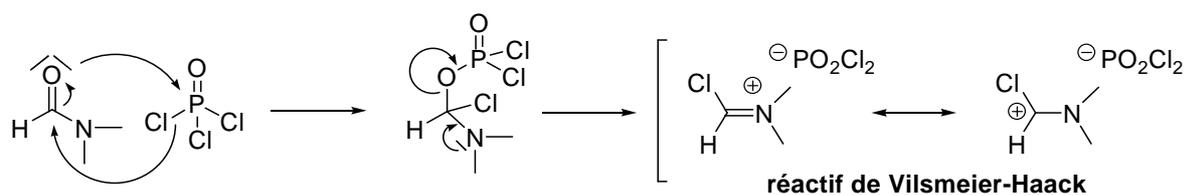
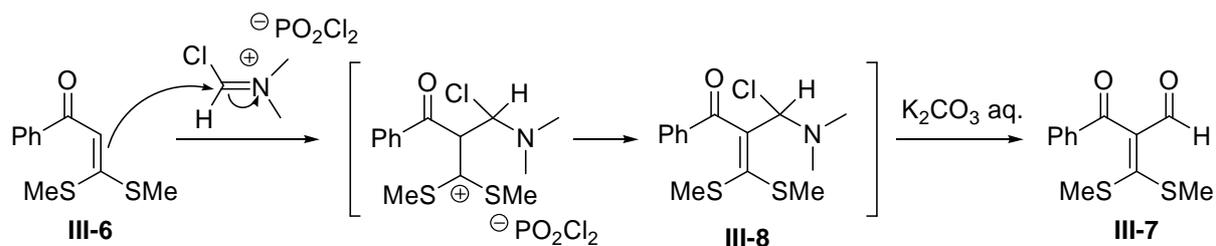


schéma III-12

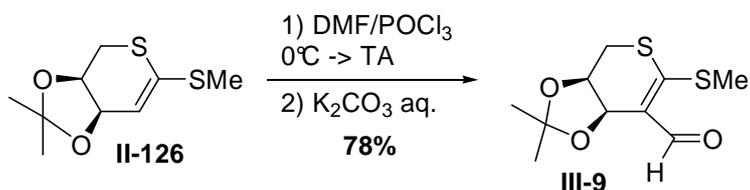
Puis une substitution électrophile conduit au dérivé  $\alpha$ -aminochloré **III-8** qui est rapidement hydrolysé pour permettre la formation du composé **III-7** (schéma III-13).

<sup>190</sup> Meth-Cohn, O.; Stanforth, S. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: New York, **1990**, 777-794.

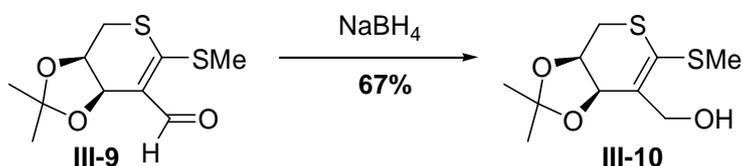
<sup>191</sup> Anabha, E. R.; Asokan, C. V. *Synthesis* **2006**, 151-155.



Ces conditions réactionnelles ont été appliquées au thiosucre insaturé **II-126**. Ainsi, par traitement avec le réactif de Vilsmeier-Haack à 0°C, le composé substitué **III-9** a été obtenu avec un rendement de 78% (schéma III-14).

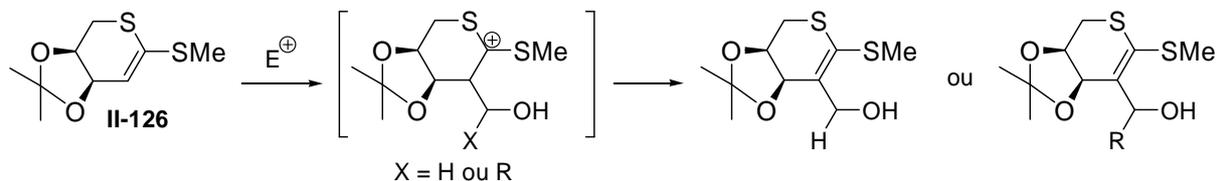


Le composé **III-9** présente de nombreux intérêts car la fonction aldéhyde peut être transformée en d'autres groupements. La réduction de l'aldéhyde par du tétraborohydruure de sodium a permis la formation du thiosucre **III-10** possédant une fonction alcool primaire (schéma III-15).



#### D) Fonctionnalisation par une liaison C-O

Par la suite, une fonctionnalisation par une fonction alcool a également été envisagée (schéma III-16).



Pour effectuer ce type de réaction, l'utilisation d'un aldéhyde activé par un acide de Lewis a été choisie. Les premiers essais ont été effectués avec de l'acétaldéhyde.

### 1. Addition d'acétaldéhyde

Récemment la synthèse de  $\beta$ -hydroxy dithioacétals par réaction de type « cross-aldol » entre des aldéhydes et des dithioacétals de cétène, a été décrite. Ainsi, l'équipe d'Ichikawa a synthétisé le  $\beta$ -hydroxy dithioacétal **III-14** avec un rendement de 75% (schéma III-17).<sup>192</sup> La réaction entre le dithioacétal de cétène **III-11** et l'aldéhyde **III-12**, activé par du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , conduit au carbocation intermédiaire **III-13**. L'addition par la suite, d'un donneur d'hydrure, sous forme de Red-Al, vient piéger le carbocation **III-13** et permet la formation du composé **III-14**.

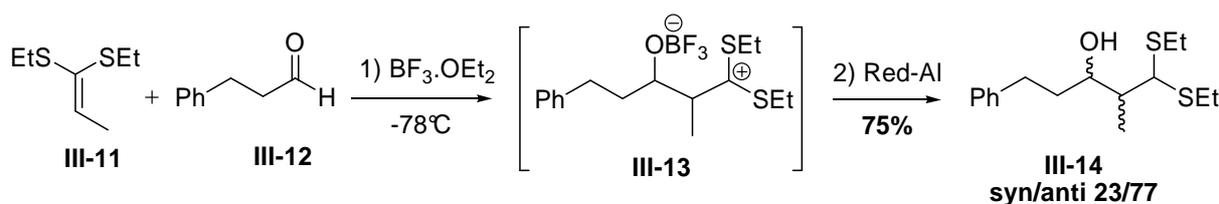


schéma III-17

Ces conditions réactionnelles ont été appliquées au thiosucre **II-126** et à l'acétaldéhyde (schéma III-18). Le produit d'addition **III-15** est ainsi obtenu avec un rendement de 40% sous forme d'un mélange de plusieurs diastéréoisomères. La création de trois carbones asymétriques rend l'analyse RMN complexe et ne permet pas d'évaluer le nombre de diastéréoisomères formés.

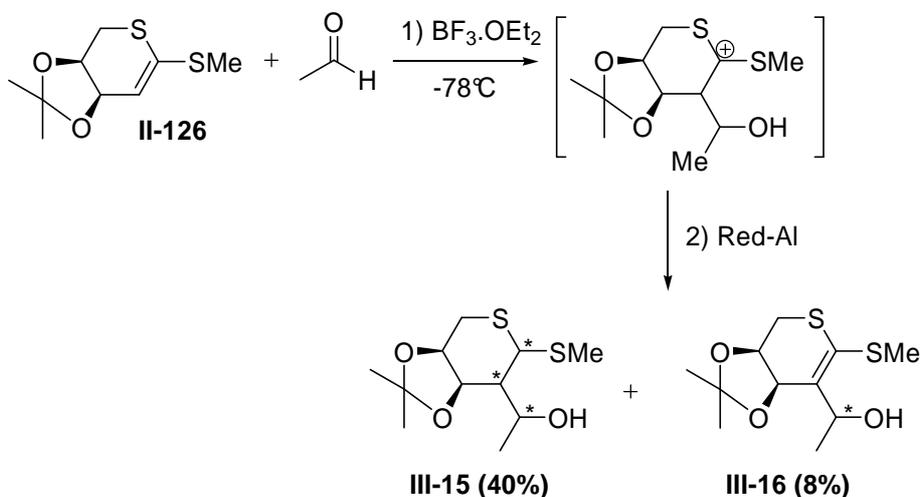
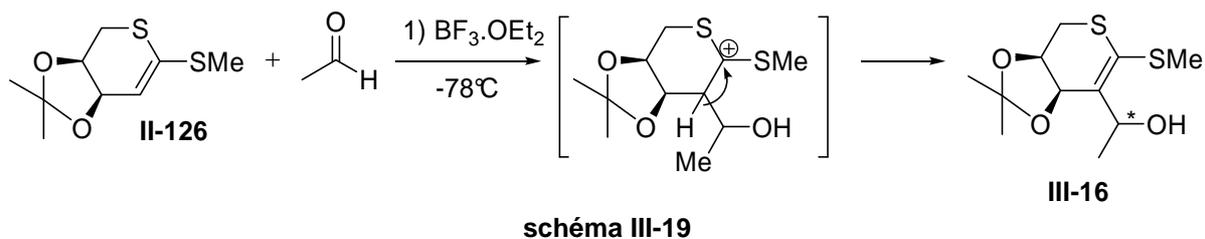


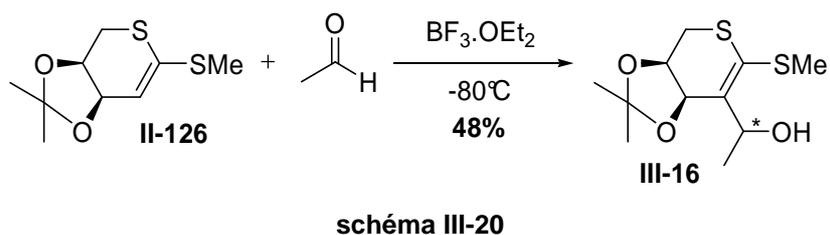
schéma III-18

On observe également la formation, en petite quantité, du composé **III-16** correspondant à une réaction d'élimination sur le carbocation intermédiaire (schéma III-19).

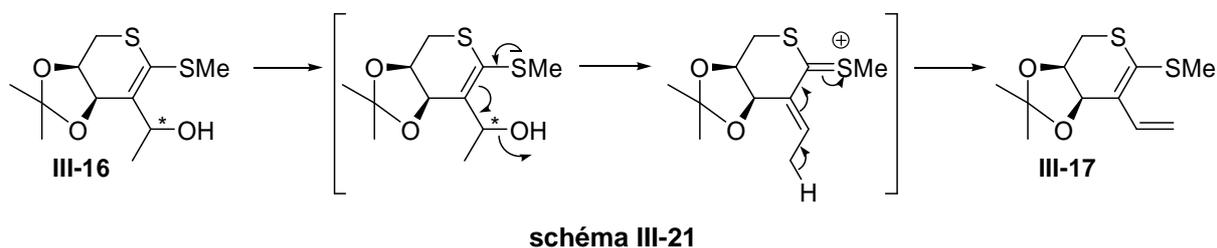
<sup>192</sup> Saitoh, T.; N., J.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1032-1033.



Dans un deuxième temps la réaction précédente a été effectuée sans addition de donneur d'hydrure. Dans ces conditions, le thiosucre **III-16** a été synthétisé avec un rendement de 48% sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans des proportions 65/35 (schéma III-20).



En solution dans le chloroforme deutéré, on observe la dégradation du composé **III-16** en un produit moins polaire qui semble être le produit de déshydratation **III-17** (schéma III-21).



Ainsi, la présence de la double liaison sur le thiosucre final peut être contrôlée par l'addition ou non d'un donneur d'hydrure.

## 2. Addition d'autres aldéhydes

Afin d'éviter la formation d'un produit d'élimination, l'acétaldéhyde a été remplacé par du benzaldéhyde activé préalablement par du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Dans ce cas, le produit formé ne posséderait pas d'hydrogène susceptible d'être éliminé. Cependant, aucune réaction n'est observée.

D'autre part, pour diminuer le nombre de carbone asymétrique formé et voir si l'addition est stéréosélective, la réaction a été effectuée avec du formaldéhyde sous forme de paraformaldéhyde, activé par du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Malheureusement, seule la dégradation du thiosucre de départ **II-126** a été observée.

## E) Fonctionnalisation par oxydation

L'oxydation de la molécule modèle a également été étudiée. Ainsi, le traitement du thiosucre **II-126** par un équivalent de *m*-CPBA permet d'obtenir sélectivement le sulfoxyde **III-18** sous forme de mélange de deux diastéréoisomères dans une proportion 40/60 (schéma III-22).

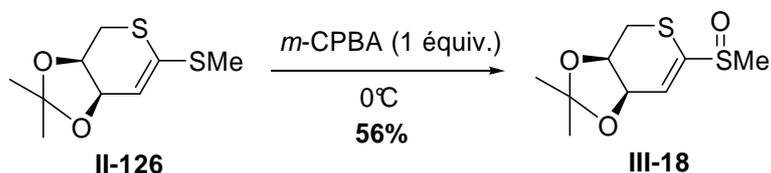


schéma III-22

Lorsque l'on augmente la quantité de *m*-CPBA à 3,3 équivalents, on observe la formation du composé **III-19** avec un rendement de 27% (schéma III-23). La structure de cette molécule a été déduite d'une étude RMN et de spectrométrie de masse détaillée.

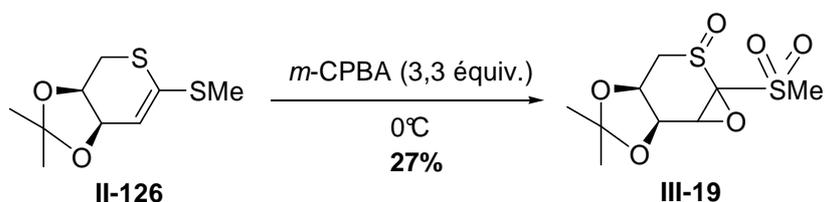


schéma III-23

D'autre part, le composé **III-18** synthétisé possédant un atome de soufre oxydé, la position C<sub>2</sub> devrait être plus électrophile que celle du thiosucre **II-126**. Une addition nucléophile a donc été envisagée avec un traitement par du méthyllithium à -45°C (schéma III-24). Dans ces conditions, la réaction ne conduit pas au composé **III-20** mais au thioglycal **III-21** avec un rendement de 40%.

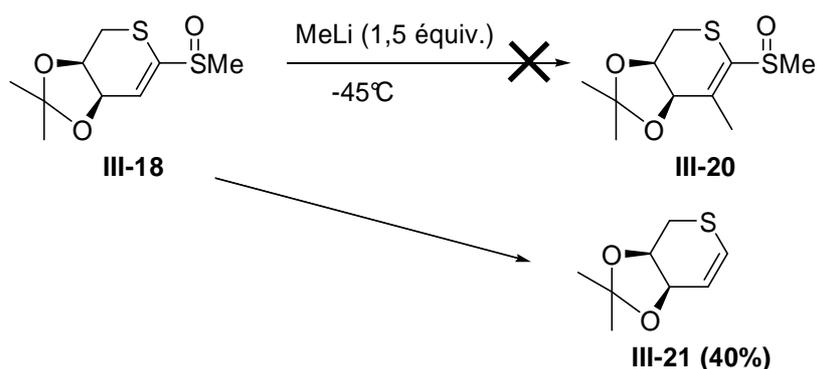
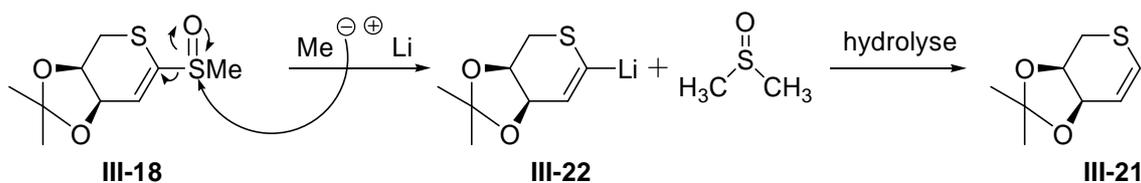
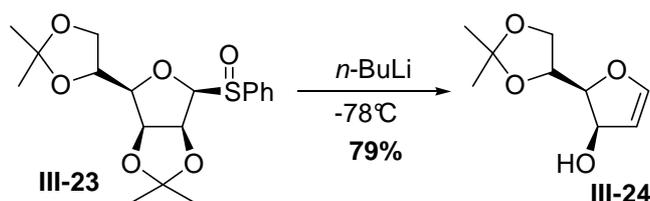


schéma III-24

La formation du composé **III-21** peut s'expliquer ainsi (schéma III-25) : l'attaque nucléophile a lieu sur le sulfoxyde pour conduire à la formation du composé lithié **III-22** et à l'élimination de diméthylsulfoxyde. Après hydrolyse, le thioglycal **III-21** est obtenu.



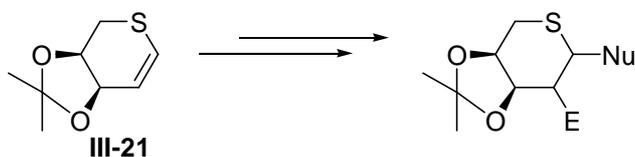
La formation de glycols à partir de sulfoxydes en position anomérique de sucre a très récemment été décrite. Ainsi, l'équipe de Gómez a synthétisé le glycol **III-24** à partir du sulfoxyde **III-23** par traitement avec du *n*-BuLi à  $-78^{\circ}\text{C}$  (schéma III-26).<sup>193</sup>



La synthèse du glycol **III-21** nous semble particulièrement intéressante car elle permet d'envisager une séquence en deux étapes : oxydation, addition de méthyllithium, permettant d'éliminer le groupement SMe en position anomérique en fin de synthèse.

D'autre part, l'introduction de divers électrophiles sur le carbone anomérique pourrait être étudiée à partir de l'intermédiaire **III-22**. Enfin, l'addition de nucléophiles plus mous ( $\text{R}_2\text{CuLi}$ , énolates,...) reste à tester pour effectuer l'attaque sur le carbone  $\text{C}_2$  et ainsi compléter l'éventail de groupements à introduire en cette position.

Enfin, ce thioglycol **III-21** pourrait être fonctionnalisé par addition électrophile avec introduction de différents atomes sur le carbone 2 et divers nucléophiles en position anomérique (schéma III-27).



<sup>193</sup> Gómez, A. M.; Casillas, M.; Barrio, A.; Gawel, A.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3933-3942.



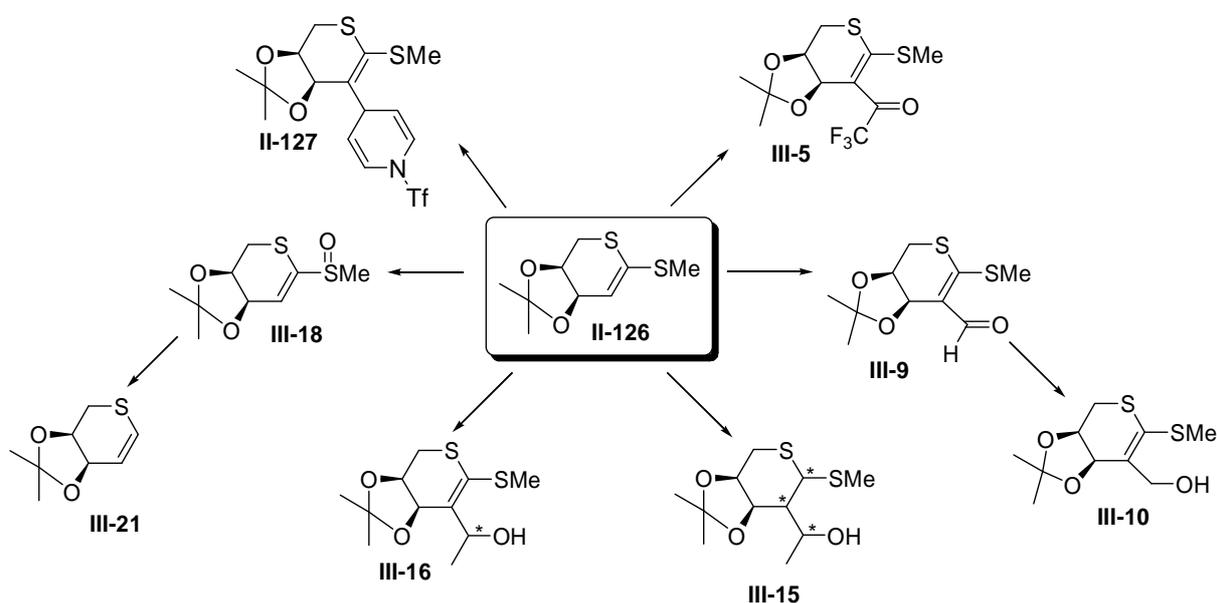
Ce chapitre a permis de mettre en évidence la réactivité du méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-*erythro*-pent-1-énopyranoside vis-à-vis de différents groupements électrophiles. Les essais de substitution électrophile par un groupement alkyle n'ont pas été concluants. L'utilisation de bromure d'allyle activé par du triflate d'argent ou de puissants agents méthylants a conduit à la dégradation du thiosucre de départ.

Une fonctionnalisation par un groupement carbonyle a alors été envisagée. Des thiosucres insaturés substitués en position 2 par un aldéhyde ou par une cétone trifluorométhylée, ont pu être synthétisés avec de bons rendements. La modification des groupements introduits reste à poursuivre.

Le méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-*erythro*-pent-1-énopyranoside, traité par de l'acétaldéhyde activé par du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , a conduit à la formation du thiosucre substitué par un alcool secondaire correspondant, sous forme de mélange de diastéréoisomères. Dans ce cas, nous avons montré que l'insaturation pouvait être réduite ou conservée selon l'addition ou non d'un donneur d'hydrure.

L'ensemble de cette étude préliminaire a permis l'introduction de divers groupements en position 2 du thiosucre insaturé modèle.

Enfin, le comportement en milieu oxydant a été étudié : lors d'une oxydation par du *m*-CPBA, le sulfoxyde exocyclique est obtenu régiosélectivement. Le traitement de ce sulfoxyde par du méthyllithium a conduit au glycol avec élimination de diméthylsulfoxyde. Ce sulfoxyde permet également d'envisager une fonctionnalisation sur le carbone C<sub>2</sub> par addition de divers nucléophiles.





### III/ Partie expérimentale

#### A) Instrumentation

##### Modélisation

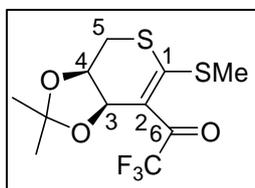
##### ■ Calculs effectués sur le thiosucre insaturé **II-126**

Tous les calculs (optimisation, fréquences) ont été effectués en utilisant la méthode HF-DFT (Hartree-Fock - Théorie de la fonctionnelle de la densité) avec la fonctionnelle B3LYP. La base d'orbitales atomiques employée est: 6-311++G\*\* (fonctions diffuses et de polarisation sur tous les atomes). Un calcul de fréquences vibrationnelles (dans l'approximation harmonique) a été réalisé sur chaque point stationnaire trouvé pour s'assurer de la nature de ce point (minimum ou état de transition). Les profils ont été déterminés au niveau  $H_0$  (enthalpie à 0 K): énergie potentielle + ZPE (Zero Point Energy), et au niveau G (enthalpie libre à 298K). Au cours de toute l'étude, le solvant a été simulé par la méthode du continuum polarisé (solvant implicite), en choisissant  $CH_2Cl_2$  comme solvant. L'analyse de charges atomiques a été obtenue en utilisant la méthodologie « ESP » (charges ajustées sur le potentiel électrostatique). Tous les calculs ont été réalisés sur le calculateur régional de Champagne-Ardenne ROMEO (<http://romeo2.univ-reims.fr>) à l'aide du logiciel Gaussian.

Pour le schéma III-3 (orbitales frontières), les coefficients indiqués correspondent à la somme des carrés des coefficients de leurs orbitales atomiques contribuant à l'orbitale moléculaire considérée.

#### B) Caractérisation des produits

##### Méthyl 2 - désoxy - 3,4 - O - isopropylidène - 2 - trifluoroacétyl - 1,5 - dithio - L - erythro - pent-1-énopyranoside (III-5)



À une solution de 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-énopyranoside **II-126** (131,6 mg, 0,6 mmol) dans du dichlorométhane (0,75 mL) est additionné, sous atmosphère inerte, de la pyridine (0,034 mL, 0,42 mmol) et de l'anhydride trifluoroacétique (0,12 mL, 0,84 mmol). Le mélange est agité pendant 2 heures puis une solution saturée de  $Na_2CO_3$  est ajoutée. Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques sont séchées sur  $Na_2SO_4$  et concentrées sous

pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 8:2).

Solide jaune (F = 78°C).

PM = 314,34.

Rendement : 70% (143 mg, 0,46 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -229,8$  ( $c = 0,88$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NaF}_3\text{S}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 337,0156$ ; trouvée = 337,0158.

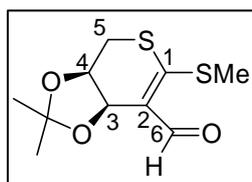
Analyse élémentaire (%) : C : 41,85 ; H : 4,41 ; S : 20,50 (théorique : C : 42,03 ; H : 4,17 ; S : 20,40).

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,41 (s, 3H, Me); 1,49 (s, 3H, Me); 2,54 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,87 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 3,9$  Hz;  $J_{5,5'} = 12,9$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 2,96 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 7,0$  Hz;  $J_{5,5'} = 12,9$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 4,53 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 5,19 (d, 1H,  $J_{3,4} = 6,1$  Hz,  $\text{H}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 25,0 ( $\text{CH}_3$ , Me); 27,4 ( $\text{CH}_3$ , Me); 33,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 69,9 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 73,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 108,5 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 117,0 (q, C,  $J_{\text{C,F}} = 291$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 118,5 (C,  $\text{C}_1$ ); 174,0 (C,  $\text{C}_2$ ); 176,7 (q, C,  $J_{\text{C,F}} = 34$  Hz, CO).

RMN  $^{19}\text{F}$  (235,4 MHz) : -71,5 (s,  $\text{CF}_3$ ).

### Méthyl 2-désoxy-2-formyl-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-énopyranoside (III-9)



À du DMF (1,2 mL, 1,53 mmol) est ajouté du  $\text{POCl}_3$  (0,15 mL, 1,53 mmol) à 0°C, sous atmosphère inerte. Une solution de méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-énopyranoside **II-126** (223 mg, 1,02 mmol) dissous dans du DMF (0,2 mL) est additionnée. Le mélange est agité 1h30 à température ambiante puis versé dans une solution saturée de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Après extraction à l'éther diéthylique, la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 8:2).

Solide (F = 45°C).

PM = 246, 35.

Rendement : 78% (196 mg, 0,8 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -56,9$  ( $c = 0,58$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

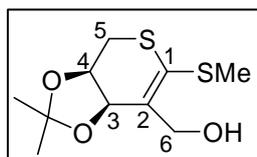
SM (ES) :  $[M + \text{Na}]^+ = 393,2$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}_2$   $[M + \text{H}]^+ = 247,0463$ ; trouvée = 247,0457.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,45 (s, 3H, Me); 1,47 (s, 3H, Me); 2,56 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,87-2,90 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 4,37-4,43 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 5,07 (d, 1H,  $J_{3,4} = 5,7$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 10,10 (s, 1H, CHO).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16,9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 25,6 ( $\text{CH}_3$ , Me); 28,0 ( $\text{CH}_3$ , Me); 32,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 68,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 72,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 108,6 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 129,3 (C,  $\text{C}_1$ ); 165,2 (C,  $\text{C}_2$ ); 185,6 (C, CHO).

**Méthyl 2 - désoxy - 2 - hydroxyméthyl - 3,4 - O - isopropylidène - 1,5 - dithio - L - erythro-pent-1-énopyranoside (III-10)**



À une solution de méthyl 2-désoxy-2-formyl-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-énopyranoside **III-9** (92,4 mg, 0,38 mmol) dans du MeOH (0,7 mL) est additionné du  $\text{NaBH}_4$  (36 mg, 0,94 mmol) en portions à 0°C. Le mélange est agité pendant 10 minutes à 0°C puis pendant 2 heures à température ambiante. Deux gouttes d'eau sont ajoutées puis la solution est concentrée à sec. Le produit brut réactionnel est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 1:1).

Huile incolore.

PM = 248, 36.

Rendement : 67% (63 mg, 0,25 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -273,0$  ( $c = 0,87$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

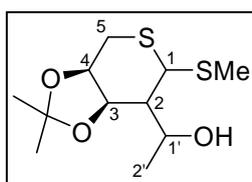
SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NaS}_2$   $[M + \text{Na}]^+ = 271,0439$ ; trouvée = 271,0435.

Analyse élémentaire (%) : C : 48,47 ; H : 6,50 ; S : 25,52 (théorique : C : 48,36 ; H : 6,49 ; S : 25,82).

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,41 (s, 3H, Me); 1,47 (s, 3H, Me); 2,26 (sl, 1H, OH); 2,41 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,61-2,71 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 2,82 (dd, 1H,  $J = 4,4$  Hz;  $J = 12,2$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 4,29 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 4,48 (d, 1H,  $J = 12,2$  Hz,  $\text{H}_6$ ); 4,58-4,64 (d, 1H,  $J_{3,4} = 5,7$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_6$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 17,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 25,8 ( $\text{CH}_3$ , Me); 28,5 ( $\text{CH}_3$ , Me); 31,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 62,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 73,5; 73,6 (CH,  $\text{C}_3 + \text{C}_4$ ); 108,0 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 131,7 (C,  $\text{C}_1$ ); 135,3 (C,  $\text{C}_2$ ).

**Méthyl 2 - désoxy - 2 - [1' - hydroxy(éthyl)] - 3,4 - O - isopropylidène - 1,5 - dithio - L - erythro - pentopyranoside (III-15)**



À une solution de 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-énopyranoside **II-126** (298 mg, 1,36 mmol) dans du dichlorométhane (9,1 mL) est additionné de l'acétaldéhyde (0,09 mL, 1,63 mmol). La température du milieu est abaissée à  $-78^\circ\text{C}$  puis du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,41 mL, 3,26 mmol) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 1h à  $-78^\circ\text{C}$  puis une solution de Red-Al dans du toluène (0,47 mL, 1,63 mmol) est additionnée lentement. Le mélange est agité pendant encore 1h puis versé dans une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques sont séchées sur du  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 9:1 puis 8:2).

Huile.

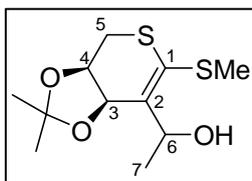
PM = 264,40.

Rendement : 40% (142 mg, 0,54 mmol) sous forme de plusieurs diastéréoisomères.

**RMN du diastéréoisomère majoritaire :**

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,33 (d, 3H,  $J = 3,1$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 1,34 (s, 3H, Me); 1,55 (s, 3H, Me); 2,09 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,32-2,35 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ); 2,50 (ddd, 1H,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 6,1$  Hz et  $J = 13,3$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,25 (dd, 1H,  $J = 11,1$  Hz, et  $J = 13,3$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 3,65 (dd, 1H,  $J = 1,4$  Hz et  $J = 4,6$  Hz,  $\text{H}_1$ ); 4,13-4,18 (m, 2H,  $\text{H}_4 + \text{H}_1$ ); 4,52 (t, 1H,  $J = 4,2$  Hz,  $\text{H}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 15,0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ); 20,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2$ ); 26,6 ( $\text{CH}_3$ , Me); 28,4 ( $\text{CH}_3$ , Me); 47,2; 48,9 (CH,  $\text{C}_1 + \text{C}_2$ ); 69,2 (CH,  $\text{C}_1$ ); 74,6; 78,2 (CH,  $\text{C}_3 + \text{C}_4$ ); 91,3 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

**Méthyl 2 - désoxy - 2 - [1' - hydroxy(éthyl)] - 3,4 - O - isopropylidène - 1,5 - dithio - L - erythro-pent-1-énopyranoside (III-16)**

À une solution de 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-*erythro*-pent-1-énopyranoside **II-126** (222 mg, 1,02 mmol) dans du dichlorométhane (6,8 mL) est additionné de l'acétaldéhyde (0,29 mL, 5,09 mmol). La température du milieu est abaissée à -78°C puis du BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (0,71 mL, 5,61 mmol) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 2h à -78°C puis une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> est ajoutée. Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques sont séchées sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 7:3).

Huile.

PM = 262,39.

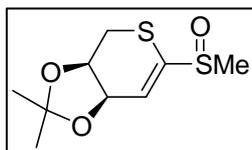
Rendement : 48% (126 mg, 0,48 mmol).

Mélange de diastéréoisomères : 65/35.

**RMN du produit majoritaire :**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,39 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>7</sub>); 1,43 (s, 3H, Me); 1,49 (s, 3H, Me); 2,42 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,64-2,82 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 3,10 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, OH); 4,28 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 4,66 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz, H<sub>3</sub>); 6,35 (quint., 1H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 17,5 (CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>); 22,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>); 25,8 (CH<sub>3</sub>, Me); 28,5 (CH<sub>3</sub>, Me); 31,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 68,4 (CH, C<sub>6</sub>); 71,2 ; 73,9 (CH, C<sub>3</sub> + C<sub>4</sub>); 108,1 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 133,2 ; 133,6 (CH, C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub>).

**S-oxyde de méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-erythro-pent-1-ène-pyranoside (III-18)**

À une solution de méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-*erythro*-pent-1-énopyranoside **II-126** (233 mg, 1,07 mmol) dans du DCM (10,7 mL) est additionné, par canule, du *m*-CPBA (203 mg,

1,17 mmol) dissous dans du dichlorométhane (3 mL) à 0°C. Le mélange est agité pendant 1h puis une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) est ajoutée. Après extraction au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (100% acétate d'éthyle).

Solide blanc.

PM = 234,34.

Rendement : 56% (142 mg, 0,61 mmol).

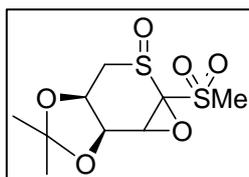
SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> = 235,0463; trouvée = 235,0463.

Mélange de diastéréoisomères a/b : 40/60

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,42 (s, 3H, Me<sub>a</sub> + Me<sub>b</sub>); 1,47 (s, 3H, Me<sub>a</sub> + Me<sub>b</sub>); 2,57-2,62 (m, 1H, H<sub>5'a</sub> + H<sub>5'b</sub>); 2,69 (s, 1,8H, S(O)CH<sub>3b</sub>); 2,76 (s, 1,2H, S(O)CH<sub>3a</sub>); 2,95-3,06 (m, 1H, H<sub>5'a</sub> + H<sub>5'b</sub>); 4,31-4,42 (m, 1H, H<sub>4'a</sub> + H<sub>4'b</sub>); 4,60-4,64 (m, 1H, H<sub>3'a</sub> + H<sub>3'b</sub>); 6,75 (d, 0,6H,  $J = 3,6$  Hz, H<sub>2b</sub>); 6,78 (d, 0,4H,  $J = 3,8$  Hz, H<sub>2a</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 25,5 (CH<sub>3</sub>, Me); 28,1 (CH<sub>3</sub>, Me); 30,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5a</sub> + C<sub>5b</sub>); 39,7 (CH<sub>3</sub>, S(O)CH<sub>3b</sub>); 40,8 (CH<sub>3</sub>, S(O)CH<sub>3a</sub>); 69,9 (CH, C<sub>3a</sub>); 70,2 (CH, C<sub>3b</sub>); 73,3 (CH, C<sub>4a</sub>); 73,5 (CH, C<sub>4b</sub>); 108,3 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2a</sub>); 108,4 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2b</sub>); 122,5 (CH, C<sub>2a</sub>); 123,4 (CH, C<sub>2b</sub>); 146,1 (C, C<sub>1b</sub>); 147,3 (C, C<sub>1a</sub>).

### Composé III-19



À une solution de méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,5-dithio-L-*erythro*-pent-1-ènopyranoside **II-126** (241 mg, 1,10 mmol) dans du dichlorométhane (12,3 mL) est additionné, par canule, du *m*CPBA (629 mg, 3,64 mmol) dissous dans du dichlorométhane (3,1 mL) à 0°C. Le mélange est agité pendant 40 minutes puis une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) est ajoutée. Après extraction au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (100% acétate d'éthyle).

Huile

PM = 282,33

Rendement : 27% (84,4 mg, 0,30 mmol).

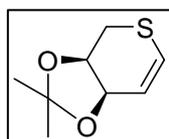
SM (ES) :  $[M + Na]^+ = 305,0$  ;  $[M + K]^+ = 321,0$ .

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $C_9H_{14}O_2NaS_2$   $[M + Na]^+ = 305,0130$ ; trouvée = 305,0125.

RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ) : 1,32 (s, 3H, Me); 1,39 (s, 3H, Me); 3,15-3,19 (m, 1H,  $H_5$ ); 3,20 (s, 3H,  $S(O)_2CH_3$ ); 3,83 (dd, 1H,  $J = 5,0$  Hz et  $J = 13,2$  Hz,  $H_5'$ ); 4,17 (m, 1H,  $H_2$ ); 4,57-4,68 (m, 2H,  $H_3 + H_4$ ).

RMN  $^{13}C$  (62,9 MHz,  $CDCl_3$ ) : 25,1 ( $CH_3$ , Me); 27,4 ( $CH_3$ , Me); 42,3 ( $CH_3$ ,  $S(O)_2CH_3$ ); 45,6 ( $CH_2$ ,  $C_5$ ); 62,8 ( $CH$ ,  $C_2$ ); 69,1 ( $CH$ ,  $C_4$ ); 72,8 ( $CH$ ,  $C_3$ ); 111,4 (C,  $C(CH_3)_2$ ).

### 3,4-O-isopropylidène-5-thio-L-arabinal (III-21)



Une solution de MeLi dans l'éther diéthylique (0,26 mL, 0,42 mmol) est additionnée goutte à goutte à une solution du sulfoxyde **III-18** (65,9 mg, 0,28 mmol) en solution dans du THF anhydre (0,9 mL) à  $-30^\circ C$ . Le mélange est agité pendant 3h puis de l'eau (1 mL) est ajoutée. Après extraction à l'éther diéthylique, la phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 9:1).

Solide blanc ( $F = 30^\circ C$ ).

PM = 172,24.

Rendement : 40% (19,4 mg, 0,13 mmol).

SM (ES) :  $[M + Na]^+ = 195,1$ .

$[\alpha]_D^{20} = -210,1$  ( $c = 0,30$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ) : 1,40 (s, 3H, Me); 1,48 (s, 3H, Me); 2,55 (t, 1H,  $J = 11,9$  Hz,  $H_5$ ); 2,78 (dd, 1H,  $J = 4,4$  Hz et  $J = 11,9$  Hz,  $H_5'$ ); 4,18-4,24 (m, 1H,  $H_4$ ); 4,41-4,45 (m, 1H,  $H_3$ ); 6,07 (dd, 1H,  $J = 4,1$  Hz et  $J = 9,8$  Hz,  $H_2$ ); 6,45 (d, 1H,  $J = 9,8$  Hz,  $H_1$ ).

RMN  $^{13}C$  (62,9 MHz,  $CDCl_3$ ) : 25,9 ( $CH_3$ , Me); 28,6 ( $CH_2$ ,  $C_5$ ); 28,7 ( $CH_3$ , Me); 69,5 ( $CH$ ,  $C_3$ ); 72,9 ( $CH$ ,  $C_4$ ); 107,3 (C,  $C(CH_3)_2$ ); 120,8 ( $CH$ ,  $C_2$ ); 126,7 ( $CH$ ,  $C_1$ ).



## **Chapitre IV : Synthèse de sulfoniums insaturés**



Certains sulfoniums dérivés de sucres sont des composés présentant des propriétés biologiques intéressantes. Ainsi, comme décrit précédemment, le salacinol **I-73**, sulfonium naturel, est un puissant inhibiteur de glucosidases (schéma IV-1).

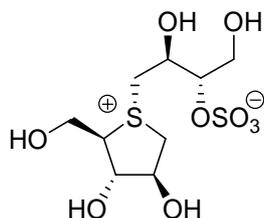
Salacinol **I-73***rat small intestinal* $\alpha$ -sucrase, pH 6,  $IC_{50} = 0,84\mu M$  $\alpha$ -isomaltase, pH 6,  $IC_{50} = 0,59\mu M$ 

schéma IV-1

Plusieurs synthèses du salacinol et de nombreux analogues sont décrites dans la littérature. Un grand nombre de modifications au niveau de la stéréochimie du sucre (composé **I-181**<sup>90</sup>), de la longueur de la chaîne portée par le soufre (composé **I-182**<sup>107</sup>) ou encore de la taille du cycle osidique (composé **I-183**<sup>90</sup>) ont été réalisées (schéma IV-2).

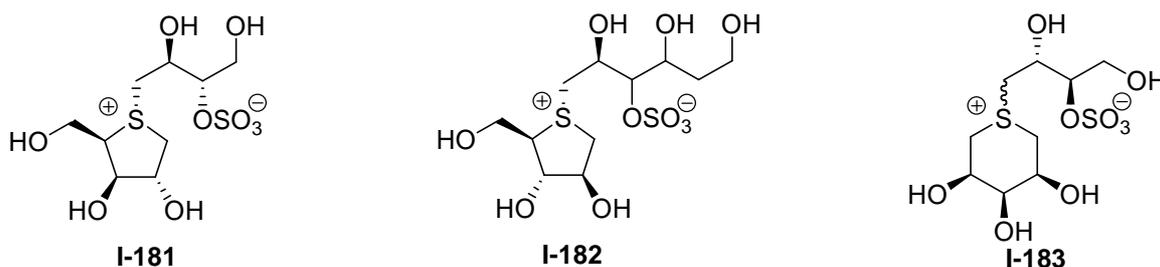


schéma IV-2

D'autre part, des sulfoniums méthylés présentant des propriétés biologiques ont également été décrits. Ainsi le composé **I-185** est un faible inhibiteur d' $\alpha$ -glucosidase<sup>109</sup> et le composé **IV-1** est un inhibiteur d' $\alpha$ -L-fucosidase (schéma IV-3).<sup>194</sup>

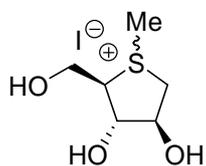
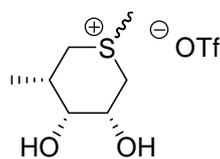
**I-185***B. stearothermophils*  $\alpha$ -glucosidase,  
pH 6,8,  $IC_{50} = 250\mu M$ **IV-1***bovine kidney*  $\alpha$ -L-fucosidase,  
pH 6,8,  $K_i = 102\mu M$ 

schéma IV-3

<sup>194</sup> Ulgar, V.; Fernandez-Bolanos, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 10, 1242-1246.

Il existe également des sulfoniums bicycliques synthétiques qui ont montré une activité intéressante. Le composé **I-189** est un analogue de la swainsonine **I-32** (schéma IV-4) et il s'est révélé être un puissant inhibiteur d' $\alpha$ -mannosidase.

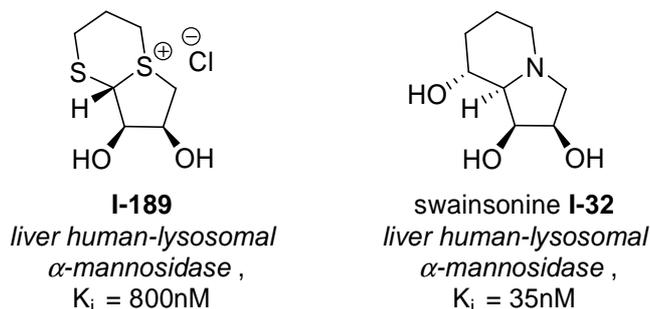


schéma IV-4

Ce composé a été synthétisé par l'équipe de Boons<sup>112</sup> en deux étapes à partir du D-érythrose (schéma IV-5). Il y a d'abord formation du dithioacétal puis activation de la fonction alcool par traitement avec du chlorure de *p*-tosyle et cyclisation pour conduire au composé **I-189**.

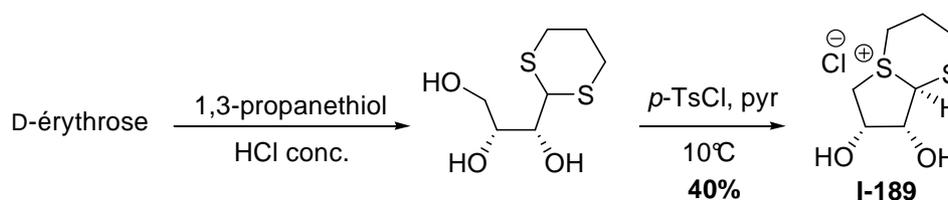


schéma IV-5

La voie d'accès aux thiosucres insaturés mise au point dans le chapitre 2 permettrait également d'accéder à des sulfoniums possédant une insaturation. Comme vu précédemment, les meilleurs inhibiteurs de glycosidases possèdent un atome d'azote, protoné à pH physiologique, inclus dans un cycle à 5 atomes qui mime la conformation de l'état de transition de la réaction catalysée par l'enzyme.

Des sulfoniums dérivés des 1,5-dithiopyranosides insaturés précédemment synthétisés, combinerait les avantages dûs à la présence d'une charge positive permanente sur le soufre, d'un carbone  $sp^2$  en position anomérique et d'un cycle à six atomes insaturé avec une conformation susceptible de se rapprocher de celle de l'état de transition, proche d'un ion oxonium (schéma IV-6).

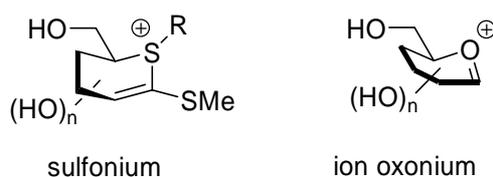


schéma IV-6

Un seul sulfonium insaturé a été décrit à ce jour. L'équipe de Pinto<sup>195</sup> a ainsi synthétisé le composé **IV-6**, analogue du salacinol, à partir du thiosucre **IV-2** en deux étapes (schéma IV-7). Il y a d'abord attaque nucléophile de l'atome de soufre du composé **IV-2** sur le carbone le moins encombré du sulfate cyclique **IV-3** pour conduire au sulfonium intermédiaire **IV-4**. L'élimination du fluorure est ensuite observée dans le milieu réactionnel basique ; celle-ci peut s'expliquer par l'augmentation de l'acidité des protons en  $\alpha$  du sulfonium. Enfin une déprotection des groupements *para*-méthoxybenzyles par de l'acide trifluoroacétique permet l'obtention du composé **IV-6**.

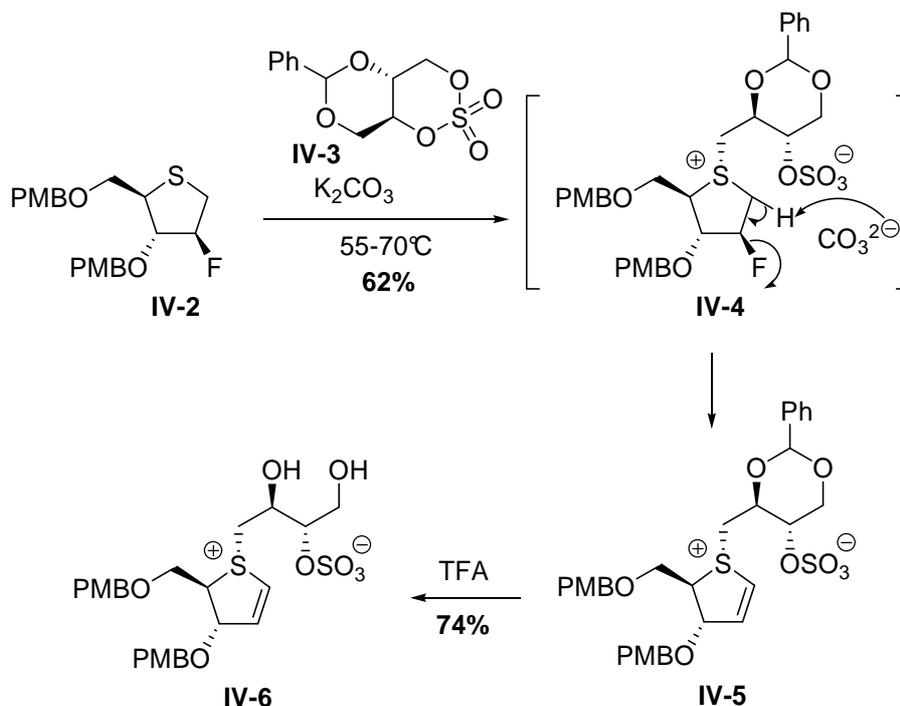


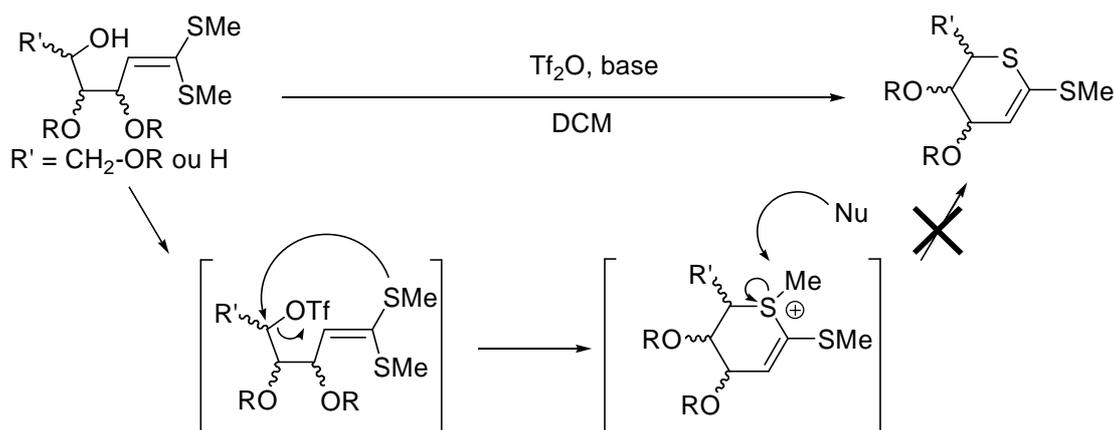
schéma IV-7

Le composé **IV-6** (*human maltase glucoamylase*, pH 6,5,  $IC_{50} = 150 \mu\text{M}$ ) est un moins bon inhibiteur de glucoamylase que le salacinol (*human maltase glucoamylase*, pH 6,5,  $K_i = 0,2 \mu\text{M}$ ). Selon les auteurs, cette diminution d'activité est due à l'absence de fonction hydroxyle en position C<sub>2</sub>.

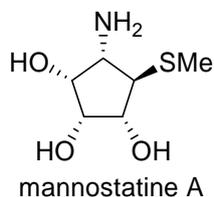
En utilisant la voie d'accès aux thiosucres insaturés décrite dans le chapitre II, la synthèse de deux types de sulfonium peut être visée : des sulfoniums méthylés et des sulfoniums bicycliques.

La méthode mise au point précédemment permettrait de synthétiser des sulfoniums méthylés insaturés (schéma IV-8), à condition d'éviter la dernière étape c'est-à-dire l'attaque d'un nucléophile présent dans le milieu sur le groupement méthyle porté par le sulfonium.

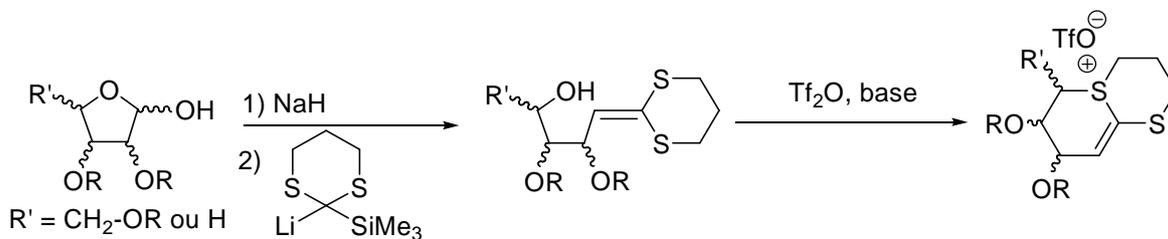
<sup>195</sup> Choubdar, N.; Sim, L.; Rose, D. R.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 951-956.



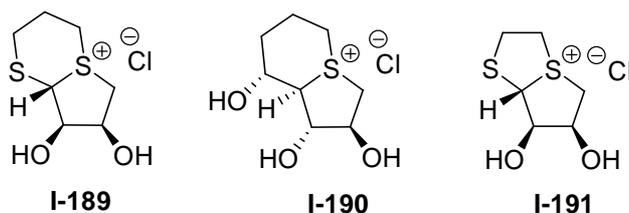
La présence du groupement thiométhyle en position anomérique pourrait également être un avantage puisque l'équipe de Boons a montré que ce groupement, présent sur la mannostatine A, contribuait fortement à l'affinité de cette molécule pour la mannosidase (schéma IV-9).<sup>22</sup>



D'autre part, l'utilisation lors de l'oléfination de Peterson, du dérivé lithié du 1,3-dithiane conduirait après cyclisation, à des sulfoniums bicycliques [6-6] insaturés (schéma IV-10).



Ces composés représentent une nouvelle classe de sulfoniums bicycliques puisqu'il n'existe à ce jour, que des sulfoniums bicycliques [5-6] et [5-5] (schéma IV-11) et aucun de ces composés ne possèdent de double liaison.



Les résultats concernant les sulfoniums bicycliques seront d'abord détaillés suivis de ceux portant sur les sulfoniums méthylés.

## I/ Accès aux sulfoniums bicycliques insaturés

## A) Synthèse de dithioacétals de cétène

Les dithioacétals de cétène **IV-7** à **IV-11** ont été synthétisés comme précédemment par oléfination de Peterson (cf chapitre II II.A.2.b) à partir des aldofuranoses correspondants (schéma IV-12).

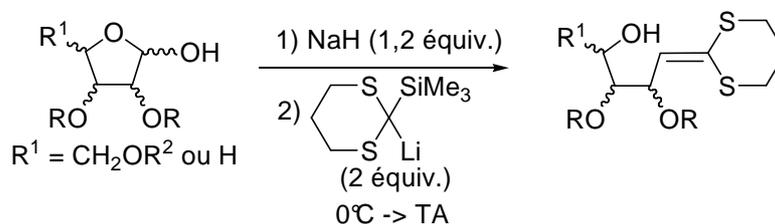


schéma IV-12

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le Tableau IV-1:

Tableau IV-1 : Synthèse de dithioacétals de cétène

Entrée	Aldofuranose	Dithioacétals de cétène	Rendement %
1	 2,3-O-isopropylidène-L-érythrofuraneose <b>II-98</b>	 <b>IV-7</b>	73
2	 2,3-O-isopropylidène-D-érythrofuraneose <b>II-99</b>	 <b>IV-8</b>	85
3	 2,3-di-O-benzyl-D-thréofuraneose <b>II-103</b>	 <b>IV-9</b>	58
4	 2,3-O-isopropylidène-5-O-trityl-D-ribofuraneose <b>II-105</b>	 <b>IV-10</b>	Non isolé
5	 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuraneose <b>II-106</b>	 <b>IV-11</b>	79

Les quatre dithioacétals de cétène **IV-7** (entrée 1), **IV-8** (entrée 2), **IV-9** (entrée 3) et **IV-11** (entrée 5) ont été obtenus avec de bons rendements.

Le composé **IV-10** (entrée 4), dérivant du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose, n'a pas pu être purifié pour des raisons de dégradation lors de sa purification sur silice et sera engagé sous forme brute dans les essais de cyclisation.

## B) Cyclisation

### 1. Cyclisation sur une fonction alcool primaire

#### a. Mise au point des conditions réactionnelles

Les premiers essais ont été effectués dans les mêmes conditions réactionnelles que celles utilisées lors de la synthèse de thiosucres insaturés mais en utilisant cette fois-ci seulement deux équivalents de 4-picoline. Un large excès de 4-picoline n'est plus nécessaire puisque dans ce cas, cette amine ne joue plus que le rôle de base et non plus celui de nucléophile.

Le dithioacétal de cétène **IV-7**, provenant du 2,3-isopropylidène-L-érythrose **II-98**, a été mis en présence de 1,2 équivalent d'anhydride trifluorométhanesulfonique et de 2 équivalents de 4-picoline, dans du dichlorométhane en faisant varier la température de -20°C à température ambiante (schéma IV-13).

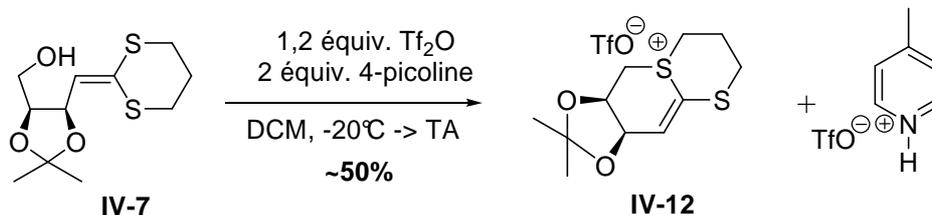


schéma IV-13

Le sulfonium bicyclique **IV-12** est obtenu avec un rendement proche de 50% et sous forme d'un seul diastéréoisomère. Cependant, ce composé est accompagné d'un produit secondaire : le sel de 4-picoline et sa purification par chromatographie (DCM/MeOH 14/2) est rendue difficile car le composé **IV-12** et le sel de 4-picoline ont des rapports frontaux similaires. L'utilisation d'une autre base azotée a donc été envisagée et les résultats sont répertoriés dans le Tableau IV-2.

**Tableau IV-2 : Utilisation de différentes bases azotées**

<i>Entrée</i>	<i>Conditions réactionnelles</i>	<i>Rendement %</i>
<b>1</b>	1,2 \u00e9quiv. Tf <sub>2</sub> O 2 \u00e9quiv. pyridine	~50 (pr\u00e9sence de sels de pyridinium)
<b>2</b>	1,2 \u00e9quiv. Tf <sub>2</sub> O 2 \u00e9quiv. NEt <sub>3</sub>	~17 (pr\u00e9sence de sels de NEt <sub>3</sub> )
<b>3</b>	1,2 \u00e9quiv. Tf <sub>2</sub> O 2 \u00e9quiv. 2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-m\u00e9thylpyridine	49
<b>4</b>	1,2 \u00e9quiv. Tf <sub>2</sub> O 1,6 \u00e9quiv. 2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-m\u00e9thylpyridine	90

Le remplacement de la 4-picoline par la même quantité de pyridine conduit à des résultats équivalents (entrée 1) : obtention du sulfonium bicyclique **IV-12** avec un rendement de 50%, mais inséparable des sels de pyridinium formés dans le milieu réactionnel.

Lorsque la triéthylamine est utilisée comme base azotée, la présence de sels est également observée et le rendement obtenu est plus faible (entrée 2).

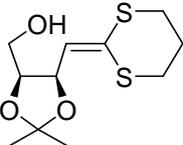
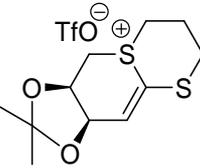
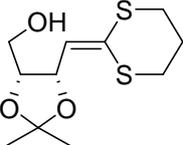
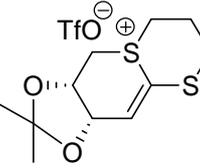
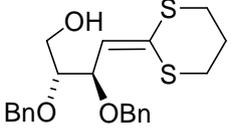
L'utilisation d'une pyridine tri-substituée par des groupements alkyles donc plus encombrée et plus apolaire a été envisagée. Ainsi, la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (2 équivalents) permet d'obtenir le composé **IV-12** avec un rendement de 49% (entrée 3). Les sels de cette base azotée étant insolubles dans le dichlorométhane, une filtration permet de les éliminer.

Enfin, lorsque l'on diminue la quantité de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine à 1,6 équivalent, le sulfonium bicyclique **IV-12** est synthétisé avec un rendement de 90% (entrée 4).

### b. Résultats

Les conditions réactionnelles mises au point ont donc été appliquées aux trois dithioacétals de cétène possédant une position hydroxyle libre primaire (Tableau IV-3).

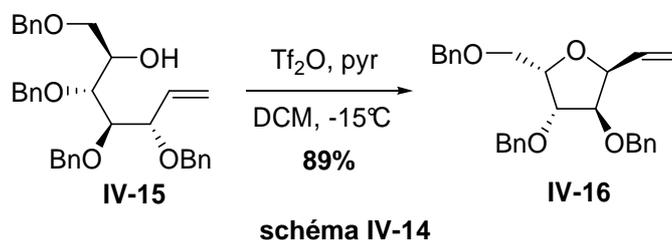
**Tableau IV-3 : Synthèse de sulfoniures bicycliques insaturés**

Entrée	Dithioacétal de Cétène	Conditions réactionnelles	Sulfonium insaturé	Rendement %
1	 <b>IV-7</b>	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 1,6 équiv. 2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-méthylpyridine	 <b>IV-12</b>	90
2	 <b>IV-8</b>	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 1,6 équiv. 2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-méthylpyridine	 <b>IV-13</b>	83
3	 <b>IV-9</b>	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 1,6 équiv. 2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-méthylpyridine	 <b>IV-14</b>	18 (en 2 étapes)

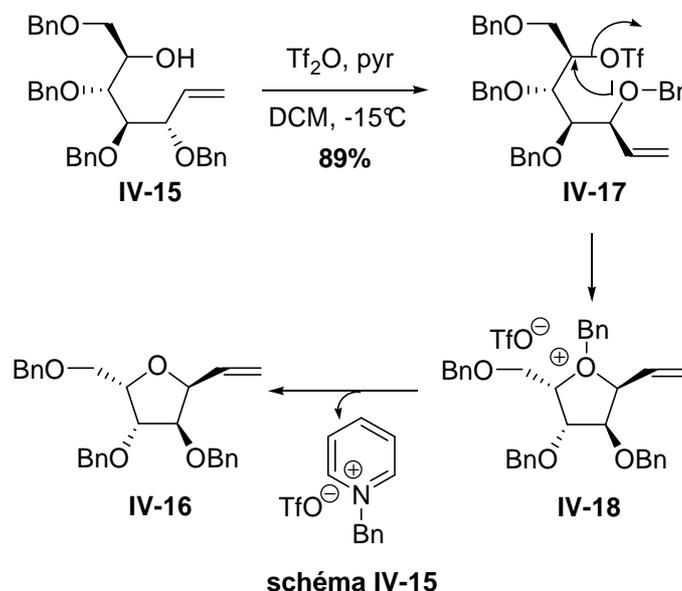
Les deux sulfoniures bicycliques **IV-12** (entrée 1) et **IV-13** (entrée 2) ont été obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère et avec des rendements satisfaisants.

Le 1,5-dithio-pent-1-énopyranoside **IV-14** est synthétisé sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 80/20. Le faible rendement obtenu pour le composé **IV-14** peut s'expliquer par le fait que le dithioacétal de cétène **IV-9** n'a pas été purifié. D'autre part, la présence de groupements benzyles est

connue pour générer des produits secondaires. Entre autre, un oxygène protégé par un groupement benzyle peut entrer en compétition avec les atomes de soufre lors de l'étape de cyclisation. Ainsi, l'équipe de Martin a décrit la synthèse de 3,6-anhydro-hepténitol **IV-16** à partir du D-*gluco* hepténitol **IV-15** (schéma IV-14).<sup>196</sup>



Le mécanisme est le suivant : il y a d'abord formation du triflate **IV-17** puis le groupe alkoxy en C<sub>3</sub> vient déplacer le groupement triflate avec inversion de configuration. Enfin l'oxonium benzylé intermédiaire **IV-18** est désalkylé par transfert sur la pyridine et conduit au composé **IV-16** (schéma IV-15).

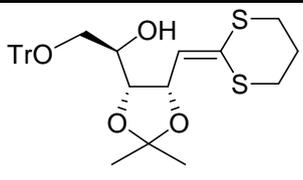
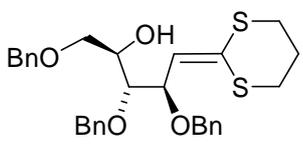


<sup>196</sup> Martin, O. R.; Feng, Y.; Fang, X. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 47-50.

## 2. Cyclisation sur une fonction alcool secondaire

Les conditions réactionnelles mises au point précédemment, ont été utilisées sur les dithioacétals de cétène **IV-10** et **IV-11**, présentant une fonction alcool secondaire (Tableau IV-4).

**Tableau IV-4 : Synthèse de sulfonioms bicycliques insaturés**

Entrée	Dithioacétal de Cétène	Conditions réactionnelles	Sulfonium insaturé
1	 <p style="text-align: center;"><b>IV-10</b></p>	2,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 3,3 équiv. 2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-méthylpyridine	-
2	 <p style="text-align: center;"><b>IV-11</b></p>	2,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 3,3 équiv. 2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-méthylpyridine	-

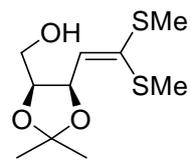
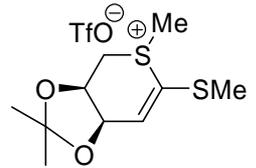
Le traitement par de l'anhydride triflorométhanesulfonique et la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine des dithioacétals de cétène **IV-10** (entrée 1) et **IV-11** (entrée 2) semble conduire dans un premier temps, à la formation des triflates correspondants, observés par chromatographie sur couche mince. Cependant, la dégradation de ces produits est observée et les sulfonioms visés n'ont pas pu être caractérisés au cours de ces réactions.

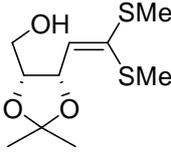
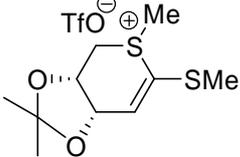
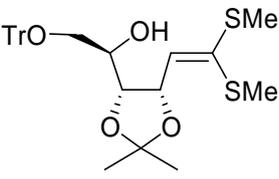
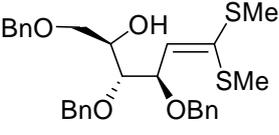
Les conditions expérimentales pour former ces produits restent donc à être déterminées.

### III/ Accès aux sulfonioms méthylés insaturés

Les conditions réactionnelles mises au point dans le cas des sulfonioms bicycliques insaturés (cf chapitre IV I.B.1.b.) ont été appliquées aux dithioacétals de cétène ciblés et les résultats obtenus sont décrits dans le tableau suivant.

**Tableau IV-5 : Synthèse de sulfonioms méthylés insaturés**

Entrée	Dithioacétal de Cétène	Conditions réactionnelles	Sulfonium insaturé	Rendement %
1	 <p style="text-align: center;"><b>II-106</b></p>	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 1,6 équiv. 2,6-di- <i>t</i> -bu-4-méthylpyridine	 <p style="text-align: center;"><b>IV-19</b></p>	100

2	 <p><b>II-107</b></p>	1,2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 1,6 équiv. 2,6-di- <i>tert</i> -bu- 4-méthylpyridine	 <p><b>IV-20</b></p>	90
3	 <p><b>II-109</b></p>	2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 2,5 équiv. 2,6-di- <i>tert</i> -bu- 4-méthylpyridine	-	-
4	 <p><b>II-110</b></p>	2 équiv. Tf <sub>2</sub> O 2,5 équiv. 2,6-di- <i>tert</i> -bu- 4-méthylpyridine	-	-

Dans le cas des dithioacétals de cétène **II-106** (entrée 1) et **II-107** (entrée 2), présentant une position hydroxyle libre primaire, les sulfonioms méthylés insaturés **IV-19** (entrée 1) et **IV-20** (entrée 2) correspondants ont été obtenus avec des rendements quasi-quantitatifs et sous forme d'un seul diastéréoisomère.

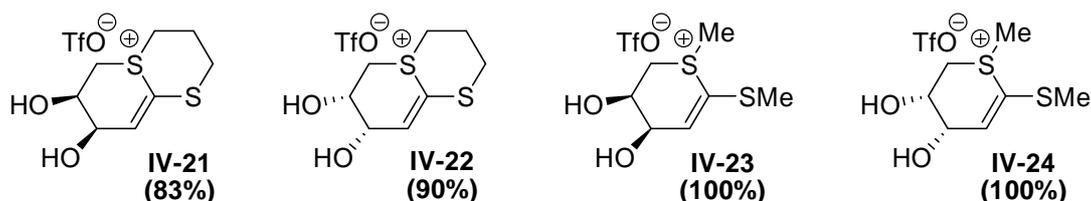
La mise en réaction des dithioacétals de cétène **II-109** (entrée 3) et **II-110** (entrée 4) avec de l'anhydride trifluorométhanesulfonique et de la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine a conduit à leur dégradation. La formation du triflate intermédiaire puis sa disparition pour former le sulfonium visé sont observées par chromatographie sur couche mince. Cependant, une purification par chromatographie du milieu réactionnel ne nous a jamais permis d'isoler le sulfonium.

Notre méthode a permis de synthétiser cinq sulfonioms insaturés. Une fois déprotégés, les propriétés d'inhibition des glycosidases des composés **IV-12**, **IV-13**, **IV-19** et **IV-20** pourront être évaluées.

### III/ Déprotection

#### A) Résultats

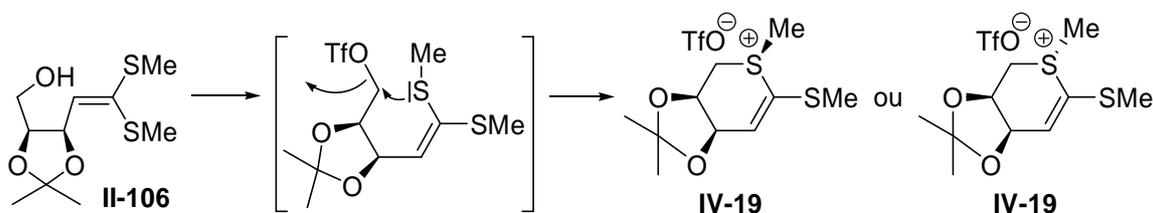
Une déprotection des positions 3 et 4 des sulfonioms insaturés synthétisés est préalablement nécessaire afin de pouvoir évaluer leurs propriétés d'inhibition. Les composés **IV-12**, **IV-13**, **IV-19** et **IV-20** ont donc été mis en réaction dans un mélange HCl 100mM/THF 4/1 à 55°C. Après 4-5h d'agitation, les sulfonioms insaturés déprotégés, respectivement **IV-21**, **IV-22**, **IV-23** et **IV-24** ont été obtenus avec de bons rendements (schéma IV-16).



### B) Étude de la configuration des sulfoniums déprotégés

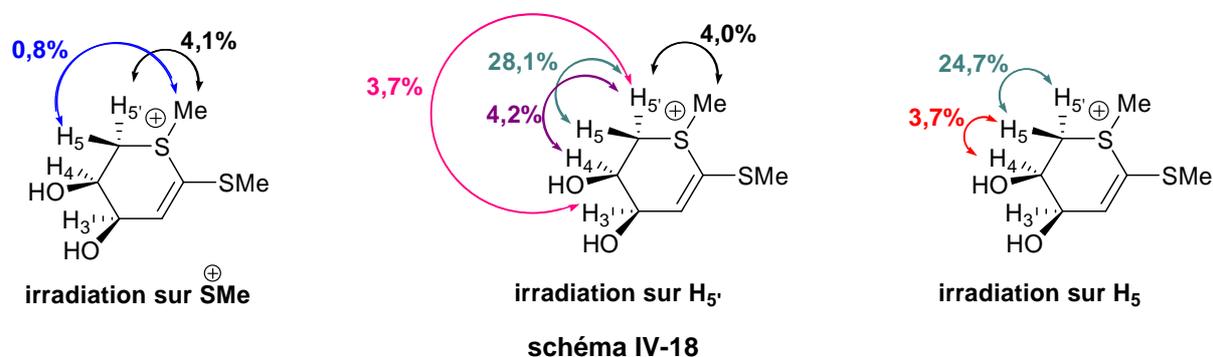
Lors de la formation des sulfoniums insaturés **IV-12**, **IV-13**, **IV-19** et **IV-20**, un seul diastéréoisomère a été obtenu. Afin de déterminer la stéréochimie au niveau de l'atome de soufre du sulfonium, une étude de RMN a été réalisée.

Au cours de la cyclisation du dithioacétal de cétène **II-106**, le doublet libre du soufre va se placer en anti par rapport au groupement triflate c'est-à-dire dans le plan de la molécule. Le groupement méthyle peut se placer soit au dessus soit en dessous de ce plan (schéma IV-17).



La face supérieure du composé **II-106** étant encombrée par le groupement isopropylidène, l'approche la plus favorable semble donc être celle où le méthyle porté par le sulfonium est positionné en dessous du plan.

Afin de vérifier cette proposition, une expérience nOe a été effectuée sur le sulfonium méthylé **IV-23**. Le groupement  $S^+Me$ , le proton  $H_5$  et le proton  $H_{5'}$  ont, chacun leur tour, été irradiés (schéma IV-18).

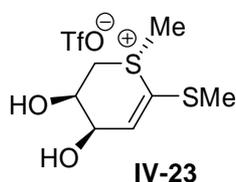


Lorsque le méthyle porté par le sulfonium est irradié, on observe un effet de 4,1% avec le  $H_{5'}$  et de 0,8% avec le  $H_5$ . Ce groupement se trouve donc du côté du  $H_{5'}$ .

Ne connaissant pas les positions de  $H_5$  et  $H_{5'}$ , ces protons ont également été soumis à une expérience nOe. Dans le cas du proton  $H_{5'}$ , un effet de 4% avec le méthyle porté par le sulfonium, de 28,1% avec

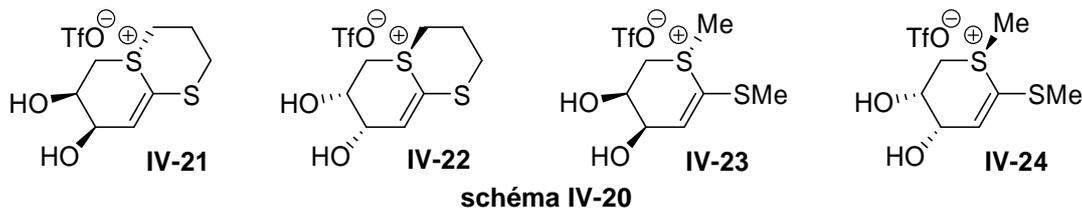
le H<sub>5</sub>, de 4,2% avec le H<sub>4</sub> et de 3,7% avec le H<sub>3</sub> ont été mesurés. Le proton H<sub>5</sub> est donc, a priori, sur la même face du cycle que les protons H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub>. Cela a été vérifié par irradiation sur le proton H<sub>5</sub>, seul un effet de 24,7% avec le H<sub>5</sub> et de 3,7% avec H<sub>4</sub> ont été observés. Le proton H<sub>5</sub> n'interagissant pas avec le proton H<sub>3</sub>, il se situe donc du côté des deux hydroxyles.

Ainsi, le méthyle porté par le sulfonium se situe du même côté que le proton H<sub>5</sub> (schéma IV-19).



**schéma IV-19**

Cette stéréochimie correspond à l'hypothèse d'une approche où le méthyle se positionne sur la face opposée au groupement isopropylidène de l'acétal. Par conséquent, il est raisonnable de supposer que pour les autres sulfoniums méthylés ou bicycliques obtenus, la position trans par rapport à l'acétal sera la stéréochimie privilégiée (schéma IV-20). Une expérience nOe a été envisagée sur le composé **IV-21**, cependant les protons H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub> sont trop proches en déplacement chimique pour être irradiés sélectivement.



## IV/ Inhibition de glycosidases

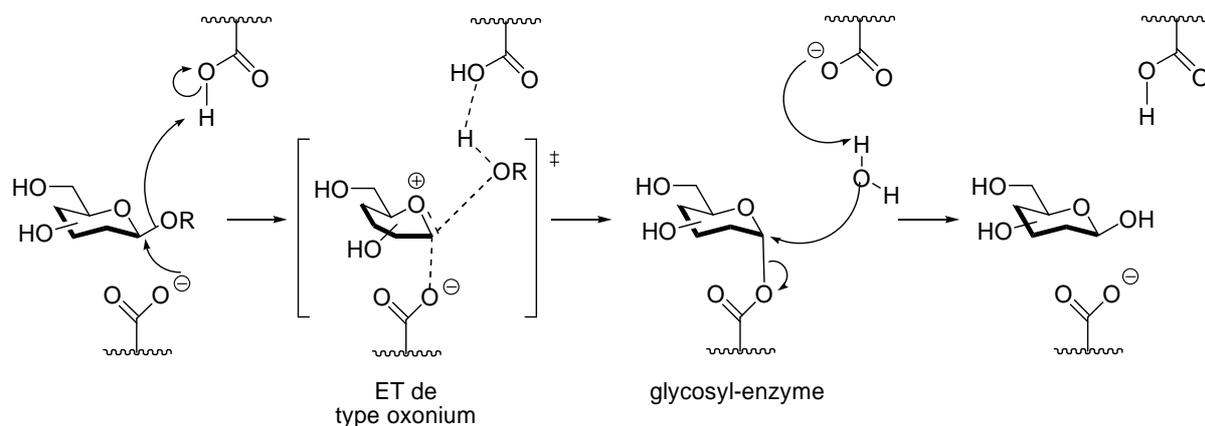
### A) Introduction sur les glycosidases

Les glycosidases sont des enzymes impliquées dans de nombreux phénomènes physiologiques. Elles catalysent l'hydrolyse des liaisons glycosidiques d'oligosaccharides et de glycoconjugués dans divers systèmes biologiques.

L'hydrolyse enzymatique des glycosides consiste formellement en un déplacement nucléophile de la partie aglycone sur le carbone anomérique. D'un point de vue stéréochimique, cette réaction peut se faire de deux façons : avec rétention ou inversion de configuration. Elle fait intervenir deux résidus d'acides aminés comportant une fonction acide carboxylique (Asp ou Glu) présents dans le site actif : l'un jouant le rôle d'acide/base et l'autre de nucléophile.

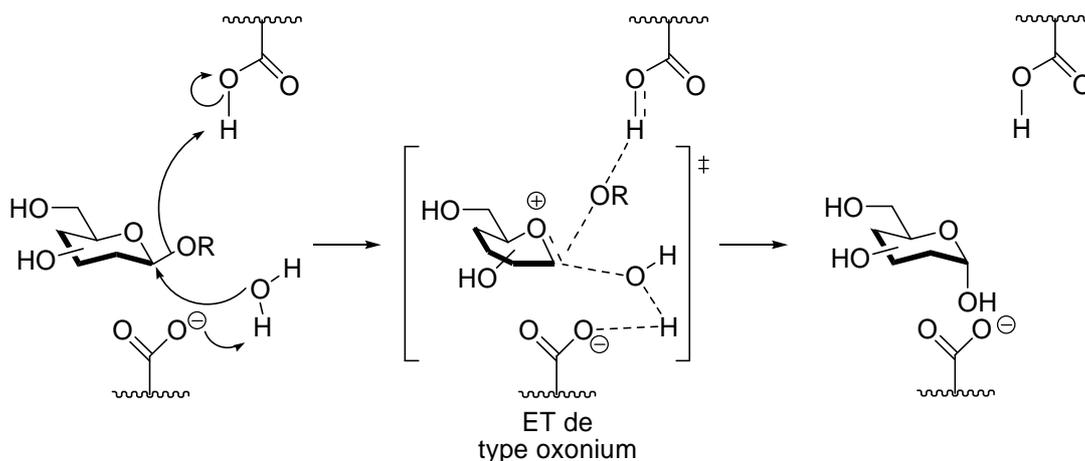
Dans le cas où il y a rétention de configuration (schéma IV-21), un double déplacement nucléophile a lieu.<sup>27</sup> Dans une première étape, il y a libération de la partie aglycone pour conduire à un intermédiaire glycosyl-enzyme de configuration inversée par rapport au composé de départ. Dans un deuxième

temps, l'attaque d'une molécule d'eau activée sur le carbone C<sub>1</sub> conduit à une seconde inversion de configuration de ce carbone.



**schéma IV-21** : Mécanisme de l'hydrolyse enzymatique d'une β-glycosidase « avec rétention de configuration ».

Dans le cas de glycosidases conduisant à une inversion de configuration, on observe un remplacement direct de l'aglycone par une molécule d'eau activée (schéma IV-22).



**schéma IV-22** : Mécanisme de l'hydrolyse enzymatique d'une β-glycosidase « avec inversion de configuration ».

L'existence de deux mécanismes d'hydrolyse enzymatique est due à une différence de taille du site actif, c'est-à-dire à la distance entre les deux résidus Asp qui est de 5 Å dans le cas d'un mécanisme « avec rétention de configuration » et de 10 Å dans le cas d'un mécanisme « avec inversion de configuration ». Dans ce dernier cas, il y a suffisamment de place pour avoir en même temps dans le site actif la molécule d'eau et la partie aglycone.

L'intérêt biologique des glycanes est multiple et l'importance de leur présence a pu être mise en évidence dans des pathologies ayant pour origine un défaut de glycosylation du support protéique. L'un de leurs rôles essentiels est leur intervention dans des mécanismes de reconnaissance moléculaire. Ils participent de ce fait à la modulation des processus biologiques et leur modification

entraîne des aberrations concernant des phénomènes cellulaires tels que la prolifération.<sup>197</sup> Il est ainsi établi dans la littérature que les *N*-glycanes jouent un rôle important dans la croissance des tumeurs. Or, les  $\alpha$ -mannosidases sont des enzymes indispensables dans le processus de glycosylation de ces oligopeptides. Les inhibiteurs d' $\alpha$ -mannosidases connus, comme la 1-déoxymannojirimycine ou la swainsonine, vont interférer au niveau du site actif et ainsi diminuer la croissance des tumeurs d'une part et stimuler la réponse immunitaire d'autre part.<sup>58,59,60</sup>

Les sulfoniums **IV-21** et **IV-22** étant des analogues de la swainsonine **I-32**, nous nous sommes donc plus particulièrement intéressés à l' $\alpha$ -mannosidase (schéma IV-23).

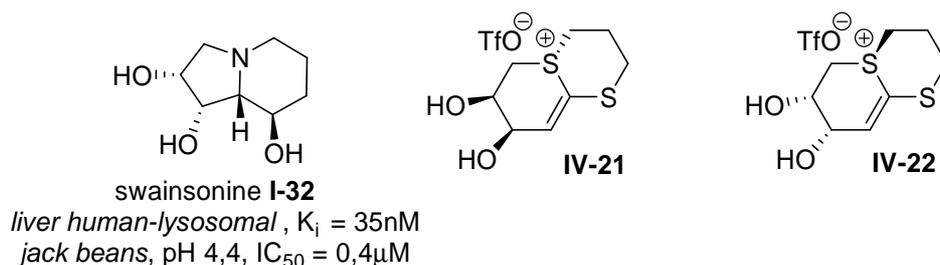
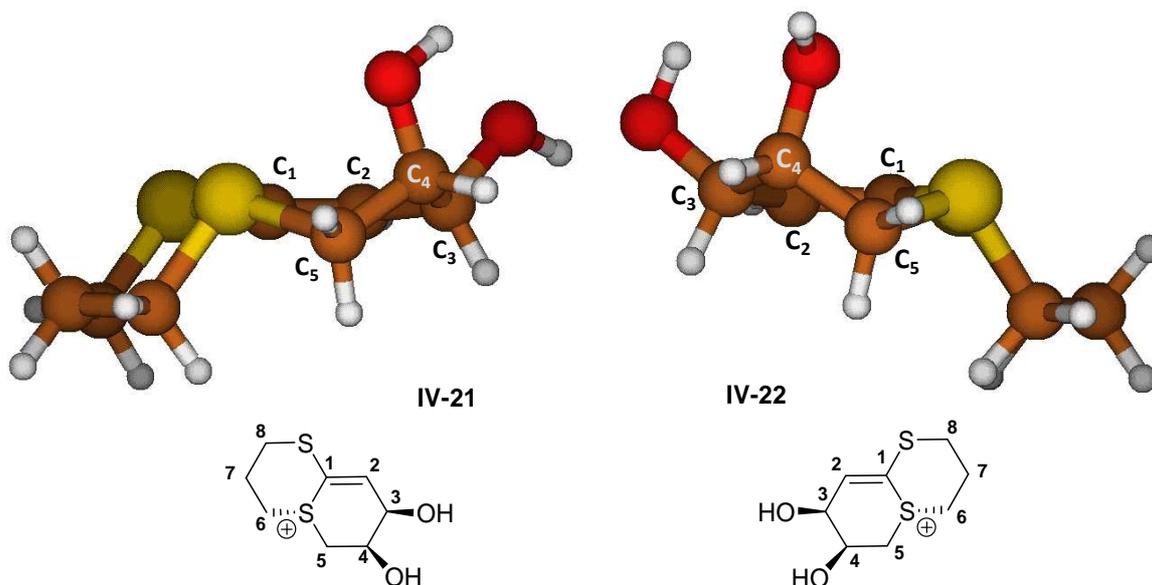


schéma IV-23

## B) Modélisation

Dans un premier temps, une étude de la conformation des sulfoniums **IV-21**, **IV-22**, **IV-23** et **IV-24** a été effectuée par modélisation moléculaire. En utilisant le logiciel de modélisation Molden, disponible au laboratoire, la minimisation d'énergie d'une des conformations stables de ces composés a été réalisée (schéma IV-24 et schéma IV-25).

schéma IV-24 : Géométrie ((B3LYP/6-31+G\*)) des sulfoniums **IV-21** et **IV-22**

<sup>197</sup> Guillot, J.; Guerry, M.; Kanska, G.; Caldefie-Chezet, F.; de Latour, M.; Penault-Llorca, F. *Bull. Cancer* **2004**, 91, 141-158.

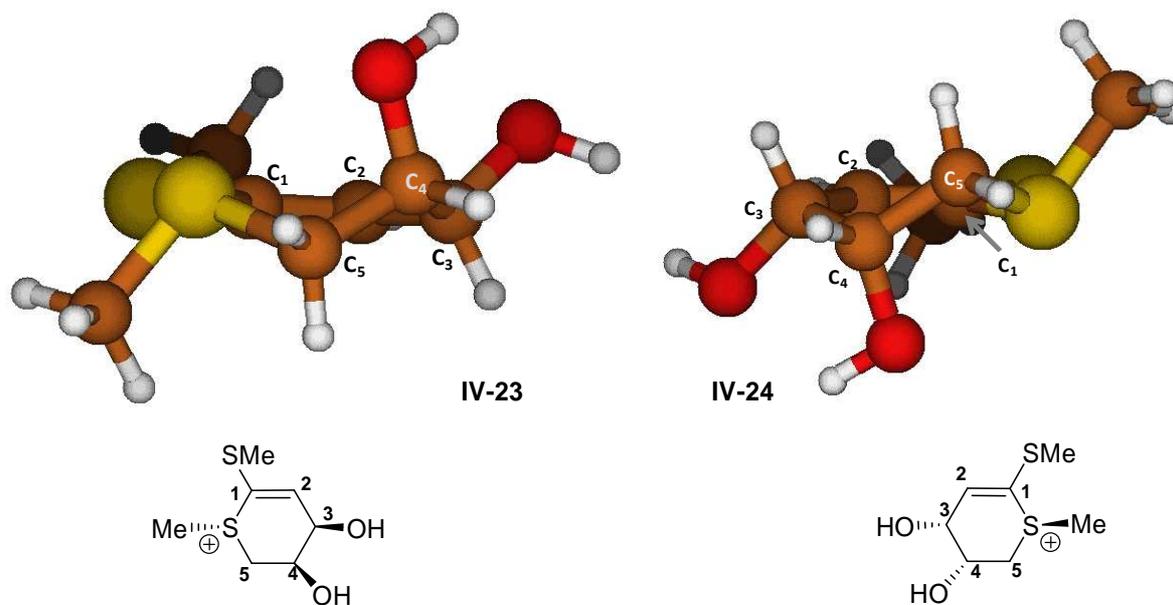


schéma IV-25 : Géométrie ((B3LYP/6-31+G\*)) des sulfoniums IV-23 et IV-24

L'atome de soufre du sulfonium et les carbones C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> sont dans un plan à cause de la double liaison en position 1,2. Les carbones C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub> se positionnent, quant à eux, de part et d'autre de ce plan.

Cette approche par modélisation permet de voir que la conformation du cycle osidique est proche d'une conformation demi-chaîse <sup>4</sup>H<sub>5</sub> pour les sulfoniums IV-21, IV-22 et IV-23 et d'une conformation demi-chaîse <sup>5</sup>H<sub>4</sub> pour le sulfonium IV-24. La conformation demi-chaîse est moins prononcée que dans le cas d'un oxonium car l'angle C-S-C est plus étroit que l'angle C-O-C.

Il est connu que la conformation du substrat lors de l'acte catalytique dépend de la classe d'enzymes considérée. D'autre part, des contraintes stéréoélectroniques imposent au cycle pyranose une torsion lorsqu'il est proche de l'état de transition. Ainsi, six conformations sont favorisées : deux conformations bateau (*B*<sub>2,5</sub> et <sup>2,5</sup>*B*) ou deux conformations demi-chaîse (<sup>4</sup>H<sub>3</sub> et <sup>3</sup>H<sub>4</sub>) et les formes enveloppe (<sup>4</sup>*E* et <sup>3</sup>*E*) qui leurs sont proches (schéma IV-26).<sup>198</sup>

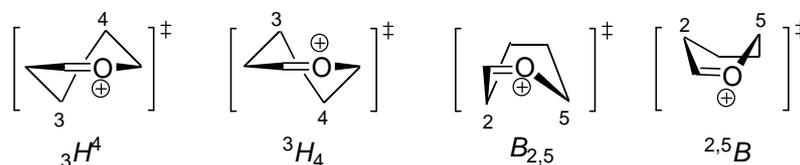


schéma IV-26

Ainsi, la conformation demi-chaîse observée des composés IV-21, IV-22, IV-23 et IV-24 est un résultat intéressant puisqu'elle se rapproche d'une des conformations supposées pour l'état de transition des réactions catalysées par ce type d'enzymes.

<sup>198</sup> Davies, G. J.; Ducros, V. M. A.; Varrot, A.; Zechel, D. L. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 523-527.

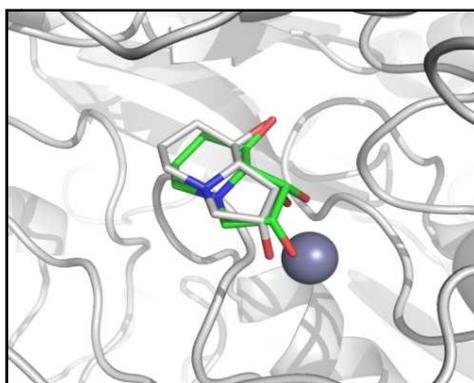
## C) Docking

### 1. Protocole utilisé

Les calculs de docking ont été réalisés par le docteur Nicolas Floquet (IBMM, Montpellier) avec le logiciel Gold (version 4, [http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life\\_sciences/gold/](http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/)); concernant la cible, la structure RX décrivant l' $\alpha$ -mannosidase II de l'appareil de Golgi de *Drosophila* complexée à la swainsonine a été utilisée (PDB: 1HWW).<sup>199</sup> Les hydrogènes ont été ajoutés avec Chimera, en tenant compte des groupements donneurs et/ou accepteurs environnant. Lors des expériences de docking, le zinc est considéré comme ayant une géométrie octaédrique. Concernant les molécules, elles ont été construites avec Chemdraw et Chem3D avant de minimiser leurs énergie avec le champ de force empirique MM2 (chem3D). Pour chaque molécule, cent dockings ont été effectués avec les trois fonctions de scores implémentées dans Gold (Chemscore, Goldscore et ASP) et en utilisant les paramètres par défaut du logiciel. Une sphère de 15 Å a été choisie autour du ligand swainsonine dans le fichier de structure initial de la mannosidase (PDB: 1HWW) comme région d'exploration pour le docking. Les meilleures poses (présentant les scores les plus élevés) de chacun des ligands ont été représentées avec le logiciel pymol <http://pymol.sourceforge.net/>.

### 2. Validation de la méthode de modélisation

La structure du complexe site actif-swainsonine a été utilisée pour tester et valider les protocoles de docking utilisés. Les simulations obtenues à l'aide du logiciel Autodock reproduisent fidèlement le positionnement de la swainsonine dans le site actif tel qu'il existe dans la structure cristallographique (Figure IV-1). L' $\alpha$ -mannosidase est une métalloprotéine et un atome de zinc  $Zn^{2+}$  est donc présent dans le site actif.



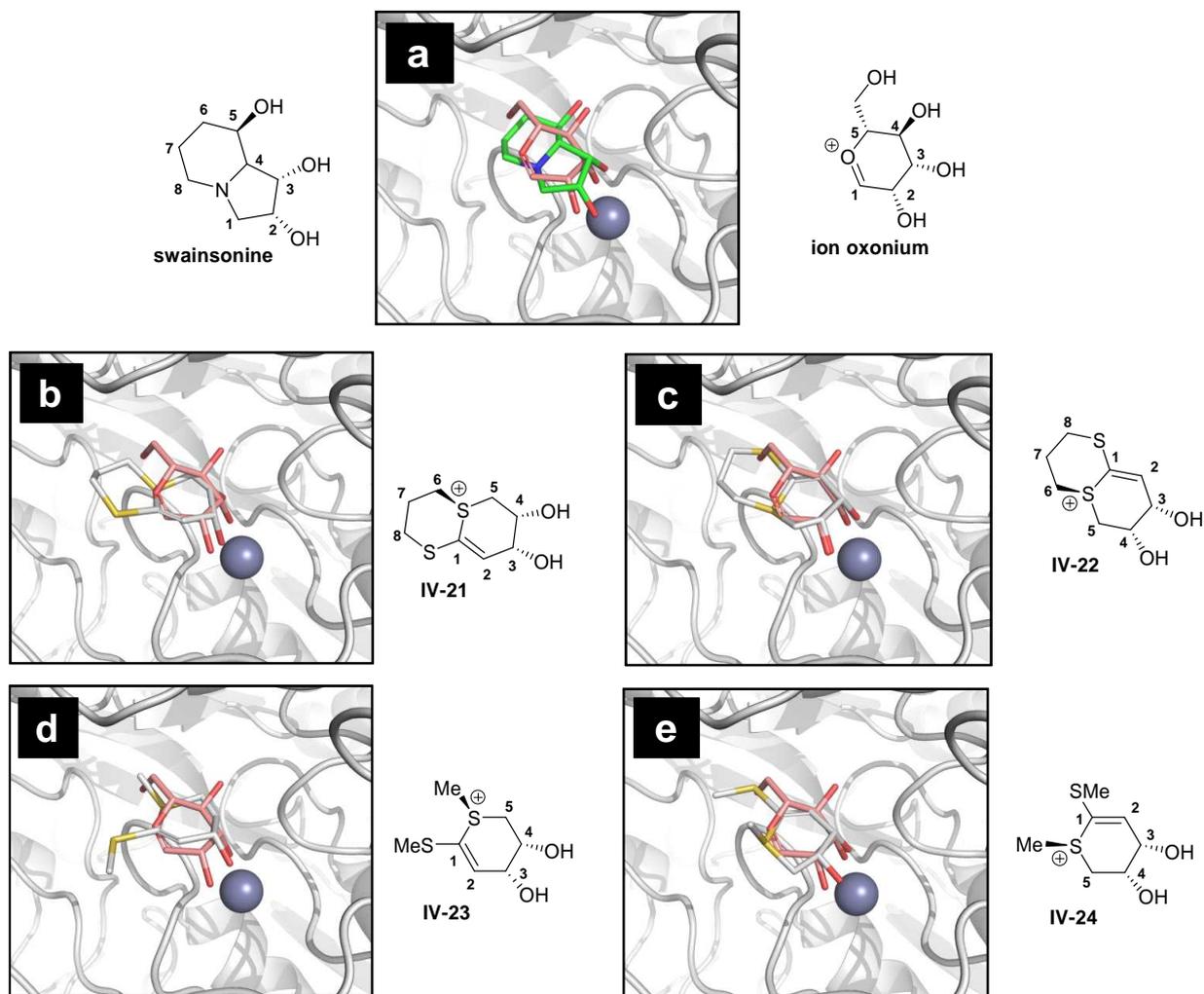
**Figure IV-1 : Ancre de la swainsonine dans le site actif l' $\alpha$ -mannosidase II de l'appareil de Golgi de *Drosophila* : comparaison entre les données bibliographiques (en blanc) et les expériences de docking (en vert). L'atome de zinc est représenté par une sphère grise.**

Ce résultat valide la méthode de docking utilisée. Cette méthode a donc été choisie pour la mise en œuvre de l'étude du positionnement des molécules synthétisées dans le site actif de l'enzyme.

<sup>199</sup> van den Elsen, J. M. H.; Kuntz, D. A.; Rose, D. R. *EMBO J.* **2001**, *20*, 3008-3017.

### 3. Résultats

Chaque sulfonium a été modélisé selon le même protocole. De même, l'ion oxonium correspondant à la réaction catalysé par l' $\alpha$ -mannosidase a été modélisée (Figure IV-2). L'état de transition de cette réaction doit être proche en structure de cet oxonium.



**Figure IV-2 : Molécules modélisées dans le site actif de l' $\alpha$ -mannosidase II de l'appareil de Golgi de *Drosophila*. L'atome de zinc est représenté par une sphère grise.**

- a) oxonium (en rouge) et swainsonine (en vert). b) oxonium (en rouge) et sulfonium bicyclique IV-21 (en blanc). c) oxonium (en rouge) et sulfonium bicyclique IV-22 (en blanc). d) oxonium (en rouge) et sulfonium méthylé IV-23 (en blanc). e) oxonium (en rouge) et sulfonium méthylé IV-24 (en blanc).**

Lorsque l'on superpose la swainsonine et l'ion oxonium (Figure IV-2 a), on remarque que l'atome d'azote de la swainsonine se superpose à l'atome d'oxygène de l'ion oxonium ce qui confirme l'hypothèse que l'azote protoné à pH physiologique, mime l'état de charge de l'état de transition. De plus, la position des hydroxyles en C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub> de la swainsonine est proche de celle des hydroxyles en C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> de l'oxonium.

Le cycle sucre du sulfonium bicyclique **IV-21** ne se superpose pas bien à celui de l'oxonium, la double liaison est légèrement éloignée de la liaison  $C=O^+$  et les hydroxyles en  $C_3$  et  $C_4$  sont décalés (Figure IV-2 b). Le cycle soufré quant à lui, est loin de la fonction hydroxyle en  $C_5$ .

Par contre, le sulfonium bicyclique **IV-22** mime assez bien l'ion oxonium (Figure IV-2 c). Ainsi, l'ion sulfonium se superpose à l'ion oxonium. Les alcools en  $C_3$  et  $C_4$  sont très proches de ceux de l'ion oxonium en  $C_2$  et  $C_3$ , ce qui laisse penser qu'ils vont pouvoir chélater efficacement l'atome de zinc du site actif. L'atome de soufre exocyclique se superpose à l'hydroxyle en  $C_5$  de l'ion oxonium. Cependant, la double liaison du composé **IV-22** se positionne à l'opposé de la liaison  $C=O^+$  : les deux carbones  $sp^2$  ne sont donc pas superposés.

Le sulfonium méthylé **IV-23** ne se superpose pas à l'ion oxonium (Figure IV-2 d) : les hydroxyles en  $C_3$  et  $C_4$  sont décalés ce qui empêche toute interaction avec l'atome de zinc, et le sulfonium est également décalé par rapport à l'ion oxonium.

Le positionnement du sulfonium méthylé **IV-24** dans le site actif de la l' $\alpha$ -mannosidase II est proche de celui de l'ion oxonium (Figure IV-2 e). Le sulfonium est très proche de l'atome d'oxygène de l'ion oxonium et les positions hydroxyles en  $C_3$  et  $C_4$  sont très proches de ceux de l'ion oxonium en  $C_2$  et  $C_3$ . De plus, l'atome de soufre se positionne près de l'alcool en  $C_5$  de l'ion oxonium. Par contre, la double liaison du composé **IV-24** se positionne à l'opposé de la liaison  $C=O^+$ .

D'après ces expériences préliminaires de docking, le sulfonium bicyclique **IV-22** et le sulfonium méthylé **IV-24** se positionnent de manière comparable à la swainsonine dans le site actif et pourrait inhiber l' $\alpha$ -mannosidase, à conditions qu'ils pénètrent dans le site actif de l'enzyme.

## D) Résultats

Les sulfoniums insaturés déprotégés **IV-21**, **IV-22**, **IV-23** et **IV-24** ont été envoyés à l'équipe du Pr Vogel (EPFL, Lausanne) afin d'évaluer leur pouvoir d'inhibition de glycosidases. Les tests d'inhibition seront réalisés sur une batterie d'enzymes (environ une vingtaine de glycosidases). Ces tests permettront d'effectuer un screening rapide et large du potentiel d'inhibition des molécules testées. L'évaluation de nos composés est actuellement en cours.

D'autre part, nous avons effectué des tests préliminaires au laboratoire. Le pouvoir d'inhibition de ces composés **IV-21**, **IV-22**, **IV-23** et **IV-24** vis-à-vis d'une  $\alpha$ -mannosidase (*Jack Beans*, SIGMA<sup>®</sup>, EC 232-794-1) a donc été évalué.

Le mode opératoire utilisé est le suivant<sup>200</sup> : le 4-*para*-nitrophényl- $\alpha$ -D-mannopyranoside (SIGMA<sup>®</sup>) est utilisé comme substrat et la libération de *para*-nitrophénol est mesurée de façon continue à 400 nm afin de déterminer la vitesse initiale. Toutes les cinétiques ont été commencées par addition d' $\alpha$ -mannosidase dans un milieu comprenant une concentration en substrat proche du  $K_m$  de l'enzyme (2 mM). L'essai est effectué dans un volume total de 1 mL d'une solution tampon

<sup>200</sup> Sifferlen, T.; Defoin, A.; Streith, J.; Le Nouën, D.; Tarnus, C.; Dosbaâ, I.; Foglietti, M.-J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 971-978.

acétate de sodium 0,1 M, pH 4,5. Chaque inhibiteur a été testé à une concentration de 1 mM. La stabilité des composés **IV-21**, **IV-22**, **IV-23** et **IV-24** dans le tampon utilisé a été vérifiée par RMN  $^1\text{H}$ .

Les droites obtenues sont représentées ci-dessous (Figure IV-3). L'échantillon témoin correspond au test sans inhibiteur et nous avons testé la swainsonine (isolé de *Metarrhizium anisopliae*, SIGMA<sup>®</sup>, 1mM) comme inhibiteur de référence.

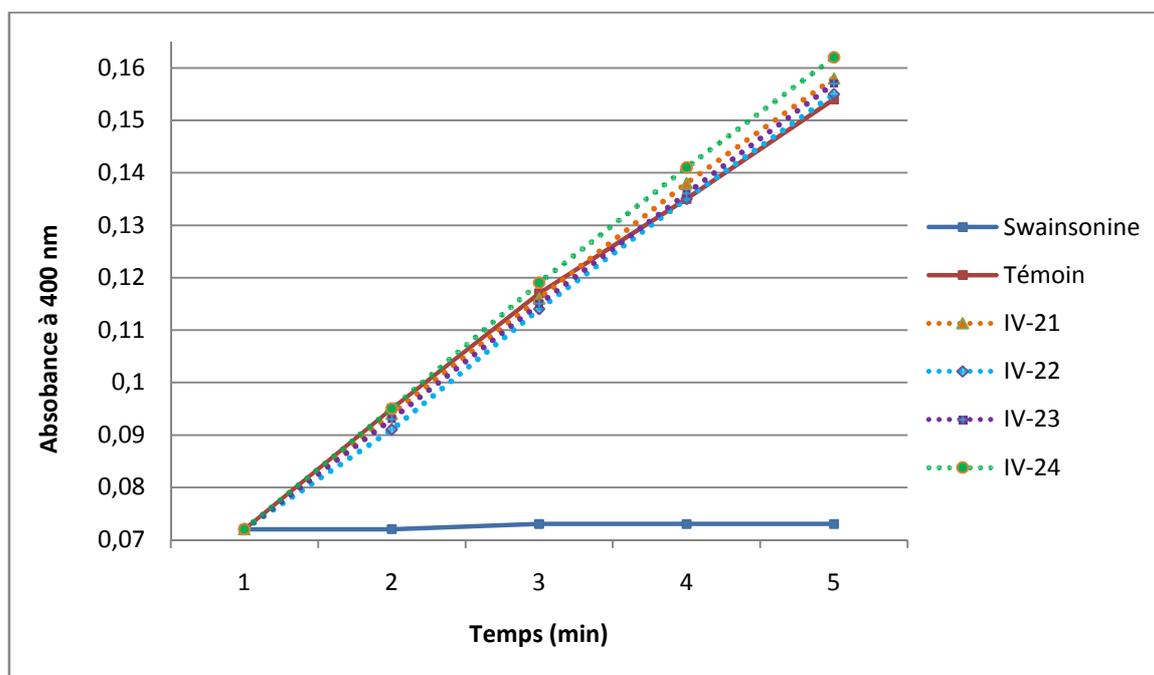


Figure IV-3

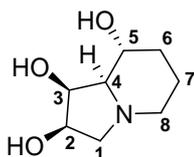
Dans le cas de la swainsonine, une inhibition totale est observée ce qui valide le mode opératoire utilisé.

Malheureusement, les sulfoniums **IV-21**, **IV-22**, **IV-23** et **IV-24** testés ne présentent pas de pouvoir inhibiteur de l' $\alpha$ -mannosidase de *Jack Beans*, puisque nous n'observons pas de diminution de l'activité de l'enzyme dans les conditions utilisées.

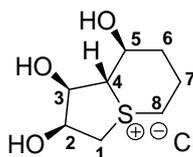
## E) Discussion

Plusieurs analogues soufrés de la swainsonine **I-32**, puissant inhibiteur d' $\alpha$ -mannosidase, ont déjà été décrits dans la littérature. Par exemple, Rose *et al.*<sup>201</sup> ont synthétisé la di-*epi*-thioswainsonine et la 8-*epi*-thiolentiginosine tandis que l'équipe de Grierson<sup>114</sup> a synthétisé l'analogue soufré **I-189** (schéma IV-27).

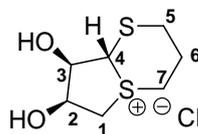
<sup>201</sup> Kumar, N. S.; Kuntz, D. A.; Wen, X.; Pinto, B. M.; Rose, D. R. *Proteins* **2008**, *71*, 1484-1496.

**swainsonine I-32**

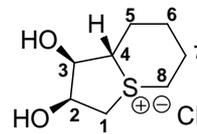
*liver human-lysosomal*,  $K_i = 35\text{nM}$   
*jack beans*, pH 4,4,  $IC_{50} = 0,4\mu\text{M}$

**di-epi-thioswainsonine**

*Drosophila Golgi α-mannosidase II*,  
 pH 5,75,  $IC_{50} = 2\text{mM}$

**I-189**

*liver human-lysosomal*  
*α-mannosidase*,  
 $K_i = 0,8\mu\text{M}$

**8-epi-thioleptiginosine**

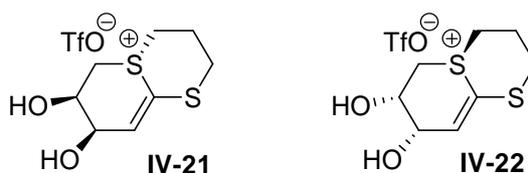
*Drosophila Golgi α-mannosidase II*,  
 pH 5,75,  $IC_{50} = 14\mu\text{M}$

**schéma IV-27**

Ces trois analogues soufrés de la swainsonine possèdent des pouvoirs d'inhibition différents. Ainsi, la di-epi-thioswainsonine a un faible pouvoir d'inhibition qui peut s'expliquer par la configuration de l'hydroxyle en C<sub>5</sub>. Il a été démontré que dans le site actif de l'α-mannosidase II de l'appareil de Golgi de *Drosophila*, la position de cet hydroxyle entraîne un déplacement du résidu Arg228 comparé au positionnement de la swainsonine et a pour conséquence une grande baisse de l'inhibition vis-à-vis de cet enzyme.<sup>201</sup> Cette observation suggère qu'un composé ne possédant pas de fonction alcool en C<sub>5</sub> serait plus actif et cela a été vérifié avec la 8-epi-thioleptiginosine qui est 140 fois plus efficace que la di-epi-thioswainsonine vis-à-vis de l'α-mannosidase II de l'appareil de Golgi de *Drosophila*. Cependant, les auteurs soulignent également l'importance des molécules d'eau présentes dans le site actif.

Le composé **I-189** diffère de la 8-epi-thioleptiginosine par la présence d'un atome de soufre à la place du carbone C<sub>5</sub>. Il agit comme inhibiteur compétitif de l'α-mannosidase lysosomale humaine recombinante ( $K_i = 0,8\mu\text{M}$ ).<sup>112</sup> La présence d'un deuxième soufre dans cette position ne semble donc pas beaucoup influencer sur le pouvoir d'inhibition.

Les sulfoniums bicycliques **IV-21** et **IV-22** sont à ce jour, les premiers sulfoniums bicycliques [6-6] comportant une insaturation à avoir été synthétisés (schéma IV-28).

**schéma IV-28**

La modélisation moléculaire semble montrer que ces composés présentent une conformation privilégiée de type demi-chaise (cf schéma IV-24).

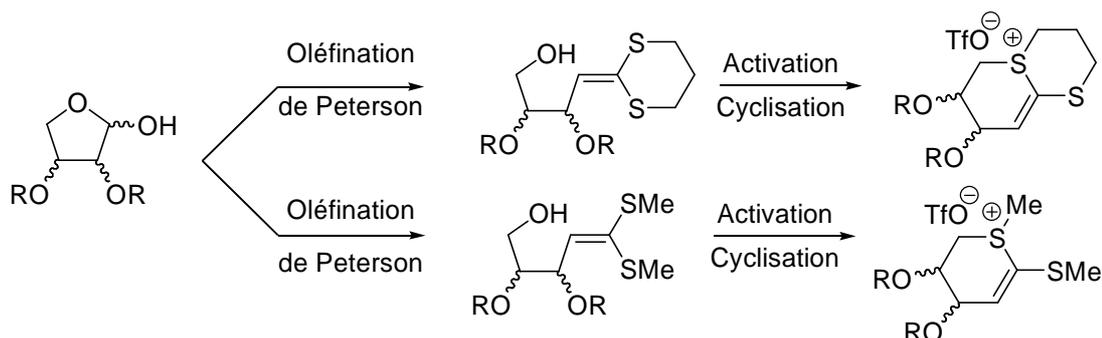
De plus, une approche par docking a montré que le composé **IV-22** se superposait assez bien à la swainsonine dans le site actif de l' $\alpha$ -mannosidase II de l'appareil de Golgi de *Drosophila* (cf Figure IV-2). Cette approche ne comportait cependant aucune dynamique moléculaire.

L'étude théorique semblait donc encourageante. Cependant les tests biologiques n'ont pour l'instant, pas été concluants sur l' $\alpha$ -mannosidase testée.

La double liaison en position 1,2 de nos composés est peut-être mal placée. On a pu observer lors de l'étude par docking, que cette insaturation est soit décalée (composés **IV-21** et **IV-23**) soit à l'opposé de celle de l'ion oxonium (composés **IV-22** et **IV-24**) et surtout, le carbone  $sp^2$  ne se superpose pas à celui de l'ion oxonium. Enfin, l'hydroxyle en C<sub>5</sub> de l'ion oxonium est remplacé par un atome de soufre dans le cas des composés **IV-22** et **IV-24** : cette substitution ne permet plus la formation de liaisons hydrogènes dans le site actif.



Ce chapitre a détaillé la synthèse de sulfoniums insaturés obtenus à partir de dithioacétals de cétène dérivés de sucres. Ainsi, la méthode mise au point précédemment pour accéder aux thiosucres insaturés, permet également l'accès à ce type de composés. Selon le dérivé silylé utilisé lors de l'oléfination de Peterson, des dithioacétals de cétène dérivés du bis(méthylthio)méthane ou du 1,3-dithiane ont été obtenus. Les conditions de cyclisation utilisées pour la synthèse des thiosucres insaturés, ont ensuite été appliquées. Cependant, pour des problèmes de purification, la 4-picoline a été remplacé par la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine. Plusieurs sulfoniums ont ainsi été synthétisés avec de bons rendements. Quatre d'entre eux, ont par la suite été déprotégés, afin d'en évaluer les propriétés d'inhibition vis-à-vis de glycosidases.



Une étude théorique a tout d'abord permis de définir les conformations stables de ces composés ainsi que leur positionnement dans le site actif de l' $\alpha$ -mannosidase II de l'appareil de Golgi de *Drosophila*.

Par la suite, leurs pouvoirs d'inhibition vis-à-vis d'une  $\alpha$ -mannosidase issue de *Jack Beans* ont été évalués mais n'ont pas conduit aux résultats escomptés : les sulfoniums **IV-21**, **IV-22**, **IV-23** et **IV-24** n'ont montré aucune inhibition de l'activité enzymatique. Les tests d'inhibition vis-à-vis d'une série de glycosidases sont actuellement en cours dans le laboratoire du Professeur P. Vogel.



## IV/ Partie expérimentale

### A) Instrumentation

#### Modélisation

- Calculs effectués sur les thiosucres insaturés **IV-21**, **IV-22**, **IV-23** et **IV-24**.

Tous les calculs (optimisation, fréquences) ont été effectués en utilisant la méthode HF-DFT (Hartree-Fock - Théorie de la fonctionnelle de la densité) en phase gazeuse, avec la fonctionnelle B3LYP. La base d'orbitales atomiques employée est: 6-31+G\* (fonctions diffuses et de polarisation sur tous les atomes lourds).

### B) Modes opératoires généraux

#### Synthèse de dithioacétals de cétène dérivés du 1,3-dithiane :

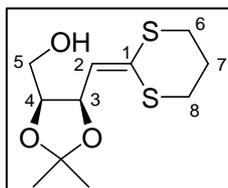
Une solution de *n*-BuLi dans l'hexane (2,1 équiv.) est additionnée goutte à goutte à une solution de 2-triméthylsilyl-1,3-dithiane (2 équiv.) en solution dans du THF anhydre (2 mL/mmol) à 0°C. Le mélange est agité pendant 2h à 0°C. Simultanément, une solution du sucre protégé (1 équiv.) dans du THF anhydre (1,2 mL/mmol) est ajoutée goutte à goutte à une suspension de NaH 60% (1,2 équiv.) dans du THF anhydre (2 mL/mmol) à 0°C. Après 2h d'agitation, la solution de réactif silylé est additionnée lentement à la solution de sucre. La solution obtenue est agitée pendant 2h à température ambiante. Une solution saturée de chlorure d'ammonium est ensuite ajoutée. Après extraction à l'éther diéthylique, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 75:25).

#### Synthèse de sulfoniums bicycliques insaturés :

À une solution de dithioacétal de cétène (1 équiv.) dans du dichlorométhane (10 mL/mmol), est ajouté de la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (1,6 équiv.). Le mélange est refroidi à -20°C et l'anhydride trifluorométhanesulfonique est additionné goutte à goutte (1,2 équiv.). Le mélange est agité pendant 10 min à -20°C, puis pendant 45 min à 0°C, et enfin, pendant 1h30 à température ambiante. Après filtration des sels de pyridinium, le dichlorométhane est évaporé et le produit brut est purifié sur colonne de silice flash (dichlorométhane / méthanol : 14:1,5).

**Synthèse de sulfoniums méthylés insaturés :**

À une solution de dithioacétal de cétène (1 équiv.) dans du dichlorométhane (10 mL/mmol), est ajouté de la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (1,6 équiv.). Le mélange est refroidi à -20°C et l'anhydride trifluorométhanesulfonique est additionné goutte à goutte (1,2 équiv.). Le mélange est agité pendant 10 min à -20°C puis pendant 45 min à 0°C. Après filtration des sels de pyridinium, le dichlorométhane est évaporé et le produit brut est purifié sur colonne de silice flash (dichlorométhane / méthanol : 14:1,5).

**C) Caractérisation des produits****2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-L-erythro-pent-1-énose propane-1,3-diyl dithioacétal (IV-7)**

En suivant le mode opératoire général, du *n*-BuLi (3,91 mL, 7,04 mmol), du 2-triméthylsilyl-1,3-dithiane (1,28 mL, 6,70 mmol), du NaH 60% (161 mg, 4,02 mmol) et du 2,3-O-isopropylidène-L-érythrofuraneose **II-98** (537 mg, 3,35 mmol) ont été utilisés.

Huile jaune.

PM = 262,39.

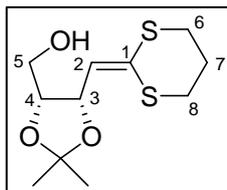
Rendement : 73% (646 mg, 2,46 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -96,1$  ( $c = 0,86$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NaS}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 285,0595$ ; trouvée = 285,0605.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1,35 (s, 3H, Me); 1,45 (s, 3H, Me); 2,10-2,20 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ); 2,80-3,06 (m, 4H,  $\text{H}_6 + \text{H}_8$ ); 3,44 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 4,16 (dt, 1H,  $J_{4,5} = 5,0$  Hz,  $J_{4,3} = 6,6$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 5,18 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 6,6$  Hz,  $J_{3,2} = 8,6$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 5,81 (d, 1H,  $J_{2,3} = 8,6$  Hz,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 25,5 ( $\text{CH}_3$ , Me); 25,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ); 28,2 ( $\text{CH}_3$ , Me); 30,1; 30,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6 + \text{C}_8$ ); 62,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 75,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 80,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ); 109,9 (C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 127,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 135,1 (C,  $\text{C}_1$ ).

**2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-erythro-pent-1-èneose propane-1,3-diyl dithioacétal (IV-8)**

En suivant le mode opératoire général, du *n*-BuLi (5,90 mL, 11,79 mmol), du 2-triméthylsilyl-1,3-dithiane **II-99** (2,14 mL, 11,23 mmol), du NaH 60% (269 mg, 6,74 mmol) et du 2,3-O-isopropylidène-D-érythrofuraneose (899 mg, 5,61 mmol) ont été utilisés.

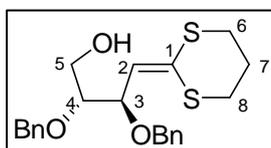
Huile jaune.

PM = 262,39.

Rendement : 85% (1,25 mg, 4,76 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = + 121,2$  ( $c = 1,09$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

SM (ES) :  $[M]^+ = 285,1$ .

**3,4-di-O-benzyl 2-désoxy-D-threo-pent-1-èneose propane-1,3-diyl dithioacétal (IV-9)**

En suivant le mode opératoire général, du *n*-BuLi (1,77 mL, 2,90 mmol), du 2-triméthylsilyl-1,3-dithiane **II-103** (0,53 mL, 2,76 mmol), du NaH 60% (66 mg, 1,65 mmol) et du 2,3-di-O-benzyl-D-thréofuraneose (414 mg, 1,38 mmol) ont été utilisés.

Huile.

PM = 402,57.

Rendement : 58% (322 mg, 0,8 mmol).

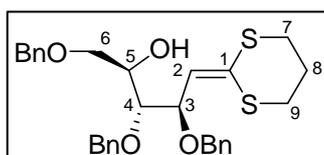
$[\alpha]_D^{20} = - 7,9$  ( $c = 0,89$ , MeOH).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NaS}_2$   $[M + \text{Na}]^+ = 425,1221$ ; trouvée = 425,1228.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 2,09-2,15 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ); 2,77-2,96 (m, 4H,  $\text{H}_6 + \text{H}_8$ ); 3,53-3,60 (m, 2H,  $\text{H}_4 + \text{H}_5$ ); 3,66-3,71 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 4,42 (d, 1H,  $J = 11,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,60-4,67 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{H}_3$ ); 5,83 (d, 1H,  $J_{2,3} = 9,3$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,25-7,33 (CH, Ph).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 26,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ); 30,7 ; 31,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6 + \text{C}_8$ ); 63,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 72,4 ; 74,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 77,2 (CH,  $\text{C}_3$ ); 83,9 (CH,  $\text{C}_4$ ); 129,0 (CH,  $\text{C}_2$ ); 129,6-129,7 (CH, Ph); 136,2 (C,  $\text{C}_1$ ); 140,2 ; 140,3 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph).

### **3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-D-arabino-hex-1-èneose propane-1,3-diyl dithioacétal (IV-11)**



En suivant le mode opératoire général, du  $n\text{-BuLi}$  (1,72 mL, 3,28 mmol), du 2-triméthylsilyl-1,3-dithiane (0,59 mL, 3,12 mmol), du NaH 60% (75 mg, 1,87 mmol) et du 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranose (657 mg, 1,56 mmol) ont été utilisés.

Huile.

PM = 522,72.

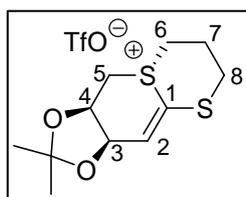
Rendement : 78% (637 mg et 1,22 mmol).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38,7$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NaS}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 545,1782$ ; trouvée = 545,1796.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,12-2,20 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ); 2,85-2,94 (m, 4H,  $\text{H}_7 + \text{H}_9$ ); 3,57-3,61 (m, 3H,  $\text{H}_4 + \text{H}_6$ ); 3,95-4,01 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 4,40 (d, 2H,  $J = 11,8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,51 (d, 2H,  $J = 11,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,62 (d, 2H,  $J = 11,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4,74 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 3,9$  Hz et  $J_{3,2} = 9,2$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 6,04 (d, 1H,  $J_{2,3} = 9,2$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,25-7,32 (m, 15H, 3 x Ph).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 24,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ); 28,8 ; 29,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7 + \text{C}_9$ ); 70,0 (CH,  $\text{C}_4$ ); 70,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 70,6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 72,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 73,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 74,9 (CH,  $\text{C}_3$ ); 79,8 (CH,  $\text{C}_5$ ); 127,1-127,8 (CH, Ph); 128,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ); 132,8 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph); 137,5 (C,  $\text{C}_1$ ).

**Sulfonium bicyclique IV-12**

En suivant le mode opératoire général, du 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-L-*erythro*-pent-1-énose dithiane dithioacétal **IV-7** (500 mg, 1,90 mmol), de la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (626 mg, 3,05 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (0,38 mL, 2,29 mmol) ont été utilisés.

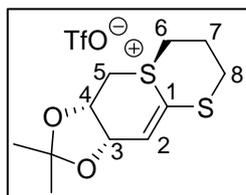
Huile.

PM = 394,45.

Rendement : 90% (673 mg, 1,71 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = + 156,6$  ( $c = 1,13$ , MeOH).

SM (ES) :  $[M]^+ = 245,1$ .

**Sulfonium bicyclique IV-13**

En suivant le mode opératoire général, du 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-*erythro*-pent-1-énose dithiane dithioacétal **IV-8** (1,25 g, 4,77 mmol), de la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (1,57 g, 7,63 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (0,95 mL, 5,72 mmol) ont été utilisés.

Huile

PM = 394,45

Rendement : 81% (1,52 g, 3,84 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = - 146,5$  ( $c = 1,01$ , MeOH).

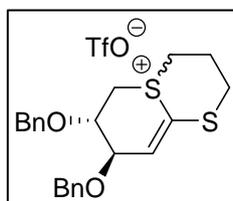
SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_{17}O_2S_2 [M]^+ = 245,0670$ ; trouvée = 245,0674.

RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CD_3OD$ ) : 1,42 (s, 3H, Me); 1,48 (s, 3H, Me); 2,50-2,80 (m, 2H,  $H_7$ ); 3,02 (dt, 1H,  $J_{8,7} = 3,5$  Hz,  $J_{8,8'} = 13,4$  Hz,  $H_8$ ); 3,27-3,33 (m, 1H,  $H_8'$ ); 3,73 (td, 1H,  $J_{6,7} = 1,9$  Hz,  $J_{6,6'} = 12,2$  Hz,  $H_6$ ); 3,93-4,06 (m, 1H,  $H_6'$ ); 4,09 (d, 1H,  $J_{5,5'} = 12,8$  Hz,  $H_5$ ); 4,38 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 3,1$  Hz,  $J_{5,5'} = 12,8$  Hz,  $H_5'$ ); 4,92-5,02 (m, 2H,  $H_3 + H_4$ ); 6,98 (d, 1H,  $J_{2,3} = 2,1$  Hz,  $H_2$ ).

RMN  $^{13}C$  (62,9 MHz,  $CD_3OD$ ) : 25,9 ( $CH_2$ ,  $C_8$ ); 26,4 ( $CH_3$ , Me); 27,7 ( $CH_3$ , Me); 31,5 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ); 41,9 ( $CH_2$ ,  $C_6$ ); 43,5 ( $CH_2$ ,  $C_5$ ); 68,9 (CH,  $C_4$ ); 71,0 (CH,  $C_3$ ); 111,3 (C,  $C(CH_3)_2$ ); 140,7 (CH,  $C_2$ ); 145,9 (C,  $C_1$ ).

RMN  $^{19}F$  (235,4 MHz) : - 99,2 (s,  $CF_3$ ).

### Sulfonium bicyclique IV-14



En suivant le mode opératoire général, du 3,4-di-*O*-benzyl 2-désoxy-*D*-*threo*-pent-1-èneose dithiane dithioacétal **IV-9** non purifié (0,96 mmol), de la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (315 mg, 1,54 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (0,19 mL, 1,15 mmol) ont été utilisés.

Huile jaune.

PM = 534,63.

Rendement : 18% en 2 étapes (94,2 mg, 0,17 mmol).

Mélange de diastéréoisomères a/b : 80/20.

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $C_{22}H_{25}O_2S_2 [M]^+ = 385,1296$ ; trouvée = 385,1294.

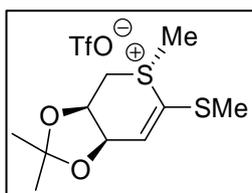
RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CD_3OD$ ) : 2,41-2,51 (m, 1H,  $H_7$ ); 2,60-2,67 (m, 1H,  $H_7'$ ); 2,85-2,92 (m, 1H,  $H_8$ ); 3,03-3,15 (m, 1H,  $H_8'$ ); 3,68 (dd, 1H,  $J = 5,2$  Hz,  $J = 14,0$  Hz,  $H_5$ ); 3,83-3,89 (m, 2H,  $H_6$ ); 4,02 (dd, 1H,  $J = 2,5$  Hz,  $J = 14,0$  Hz,  $H_5'$ ); 4,25-4,30 (m, 1H,  $H_4$ ); 4,40 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz,  $H_3$ ); 4,62-4,77 (m, 4H,  $CH_2Ph$ ); 7,04 (d, 0,8H,  $J = 5,2$  Hz,  $H_{2b}$ ); 7,17 (d, 0,2H,  $J = 5,6$  Hz,  $H_{2a}$ ); 7,32-7,35 (m, 10H, Ph).

RMN  $^{13}C$  (62,9 MHz,  $CD_3OD$ ) : 26,7 ( $CH_2$ ,  $C_{7b}$ ); 27,7 ( $CH_2$ ,  $C_{7a}$ ); 32,6 ( $CH_2$ ,  $C_{8b}$ ); 33,6 ( $CH_2$ ,  $C_{8a}$ ); 39,1 ( $CH_2$ ,  $C_{5a}$ ); 44,6; 47,3 ( $CH_2$ ,  $C_{8b} + C_{5b}$ ); 48,0 ( $CH_2$ ,  $C_{6a}$ ); 69,9 (CH,  $C_{4b}$ ); 70,0 (CH,  $C_{4a}$ ); 71,2 (CH,  $C_{3a}$ ); 71,4 (CH,  $C_{3b}$ ); 73,1; ( $CH_2$ ,  $CH_2Ph_b$ ); 73,2; 73,6 ( $CH_2$ ,  $CH_2Ph_a$ ); 73,9 ( $CH_2$ ,  $CH_2Ph_b$ );

122,2 (C, C<sub>1a</sub>); 124,4 (C, C<sub>1b</sub>); 129,1-129,8 (CH, Ph); 138,4; 138,8 (C<sub>ipso</sub>, Ph); 140,1 (CH, C<sub>2b</sub>); 142,3 (CH, C<sub>2a</sub>).

RMN <sup>19</sup>F (235,4 MHz) : - 80,3 (s, CF<sub>3</sub>).

**Trifluorométhanesulfonate de méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-5-[méthyl-sulfonium]-1-thio-L-erythro-pent-1-énopyranoside (IV-19)**



En suivant le mode opératoire général, du 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-L-erythro-pent-1-énose diméthyl dithioacétal **II-106** (456 mg, 1,83 mmol), de la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (601 mg, 2,93 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (370  $\mu$ L, 2,20 mmol) ont été utilisés.

Huile.

PM = 382,44.

Rendement : 100% (700 mg, 1,83 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = + 32,5$  ( $c = 1,35$ , MeOH).

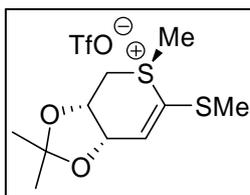
SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> = 233,0670; trouvée = 233,0678.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,42 (s, 6H, 2 x Me); 2,57 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 3,22 (s, 3H, S<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 3,99 (dd, 1H,  $J_{5',4} = 2,0$  Hz,  $J_{5',5} = 12,9$  Hz, H<sub>5'</sub>); 4,25 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 5,3$  Hz,  $J_{5,5'} = 12,9$  Hz, H<sub>5</sub>); 4,81-4,91 (m, 2H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>); 6,82 (d, 1H,  $J_{2,3} = 4,2$  Hz, H<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 18,5 (CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>); 25,6 (CH<sub>3</sub>, S<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 26,1 (CH<sub>3</sub>, Me); 27,7 (CH<sub>3</sub>, Me); 42,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 68,8 (CH, C<sub>4</sub>); 71,6 (CH, C<sub>3</sub>); 111,9 (C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 124,3 (C, C<sub>1</sub>); 139,2 (CH, C<sub>2</sub>).

RMN <sup>19</sup>F (235,4 MHz) : - 78,8 (s, CF<sub>3</sub>).

**Trifluorométhanesulfonate de méthyl 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-5-[méthyl-sulfonium]-1-thio-D-erythro-pent-1-énopyranoside (IV-20)**



En suivant le mode opératoire général, du 2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-erythro-pent-1-énose diméthyl dithioacétal **II-107** (560 mg, 2,24 mmol), de la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (740 mg, 3,59 mmol) et de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (450  $\mu$ L, 2,68 mmol) ont été utilisés.

Huile jaune.

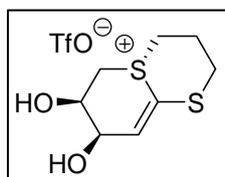
PM = 382,44.

Rendement : 90% (766 mg, 2,00 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = -32,2$  ( $c = 0,97$ , MeOH).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_{17}O_2S_2$   $[M]^+ = 233,0670$ ; trouvée = 233,0666.

**Sulfonium bicyclique IV-21**



Le composé **IV-12** (111 mg, 0,28 mmol) est dissous dans un mélange THF/HCl 100mM 1/4 (0,6 mL / 2,4 mL), puis la température du milieu est portée à 55°C et l'agitation est maintenue pendant 6h. Le mélange est évaporé sous pression réduite et rincé plusieurs fois au méthanol (3 x 1 mL). Le produit brut est purifié sur résine hydrophobe HP 20 SS (DIAION) avec de l'eau comme éluant puis lyophilisé.

Solide.

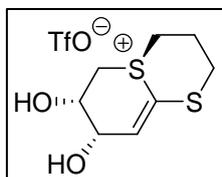
PM = 354,39.

Rendement : 83% (83 mg, 0,23 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = +92,2$  ( $c = 1,65$ , MeOH).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $C_9H_{13}O_2S_2$   $[M]^+$  = 205,0357; trouvée = 205,0354.

### Sulfonium bicyclique IV-22



Le composé **IV-13** (110 mg, 0,28 mmol) est dissous dans un mélange THF/HCl 100mM 1/4 (0,6 mL / 2,4 mL), puis la température du milieu est portée à 55°C et l'agitation est maintenue pendant 6h. Le mélange est évaporé sous pression réduite et rincé plusieurs fois au méthanol (3 x 1 mL). Le produit brut est purifié sur résine hydrophobe HP 20 SS (DIAION) avec de l'eau comme éluant puis lyophilisé.

Solide (température de décomposition = 140°C).

PM = 354,39.

Rendement : 90% (90 mg, 0,25 mmol).

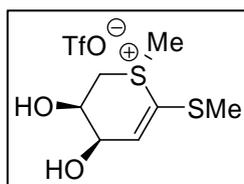
$[\alpha]_D^{20} = -96,0$  (c = 0,60, MeOH).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $C_9H_{13}O_2S_2$   $[M]^+$  = 205,0357; trouvée = 205,0351.

RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ ) : 2,47-2,53 (m, 1H,  $H_8$ ); 2,67-2,70 (m, 1H,  $H_8'$ ); 2,92-2,95 (m, 1H,  $H_7$ ); 3,17 (ddd, 1H,  $J = 2,4$  Hz ;  $J = 7,5$  Hz ;  $J = 13,5$  Hz,  $H_7$ ); 3,58 (ddd, 1H,  $J = 2,4$  Hz ;  $J = 7,5$  Hz ;  $J = 11,5$  Hz,  $H_6$ ); 3,74 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $H_5$ ); 3,81-3,84 (m, 1H,  $H_6'$ ); 4,06 (dd, 1H,  $J = 5,8$  Hz,  $J = 12,2$  Hz,  $H_5$ ); 4,42 (m, 1H,  $H_4$ ); 4,45 (m, 1H,  $H_3$ ); 6,85 (sl, 1H,  $H_2$ ).

RMN  $^{13}C$  (62,9 MHz,  $CD_3OD$ ) : 27,0 ( $CH_2$ ,  $C_8$ ); 32,8 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ); 44,5 ( $CH_2$ ,  $C_6$ ); 48,0 ( $CH_2$ ,  $C_5$ ); 63,9 (CH,  $C_4$ ); 67,9 (CH,  $C_3$ ); 118,3 (CH,  $C_2$ ); 145,9 (C,  $C_1$ ).

**Trifluorométhanesulfonate de méthyl 2-désoxy-5-[méthyl-épisulfonium]-1-thio-L-erythro-pent-1-énopyranoside (IV-23)**



Le composé **IV-19** (100 mg, 0,26 mmol) est dissous dans un mélange THF/HCl 100 mM 1/4 (0,6 mL / 2,4 mL), puis la température du milieu est portée à 55°C et l'agitation est maintenue pendant 5h. Le mélange est évaporé sous pression réduite et rincé plusieurs fois au méthanol (3 x 1 mL). Le produit brut est purifié sur résine hydrophobe HP 20 SS (DIAION) avec de l'eau comme éluant puis lyophilisé.

Huile transparente.

PM = 342,38.

Rendement = 100% (89 mg, 0,26 mmol).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $C_7H_{13}O_2S_2$   $[M]^+$  = 193,0357; trouvée = 193,0360.

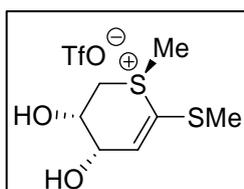
$[\alpha]_D^{20} = -24,9$  ( $c = 1,71$ , MeOH).

RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ ) : 2,52 (s, 3H,  $SCH_3$ ); 3,17 (s, 3H,  $S^+CH_3$ ); 3,81 (dd, 1H,  $J_{5',4} = 1,0$  Hz,  $J_{5',5} = 12,4$  Hz,  $H_{5'}$ ); 4,17 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 6,4$  Hz,  $J_{5,5'} = 12,4$  Hz,  $H_5$ ); 4,39 (dd, 1H,  $J_{4,3} = 3,1$  Hz,  $J_{4,5} = 6,4$  Hz,  $H_4$ ); 4,44 (t, 1H,  $J_{3,4} = 3,1$  Hz,  $H_3$ ); 6,79 (d, 1H,  $J_{2,3} = 2,8$  Hz,  $H_2$ ).

RMN  $^{13}C$  (62 MHz,  $CD_3OD$ ) : 18,5 ( $CH_3$ ,  $SCH_3$ ); 26,3 ( $CH_3$ ,  $S^+CH_3$ ); 46,3 ( $CH_2$ ,  $C_5$ ); 64,4 ( $CH$ ,  $C_4$ ); 67,8 ( $CH$ ,  $C_3$ ); 124,2 (C,  $C_1$ ); 147,0 ( $CH$ ,  $C_2$ ).

RMN  $^{19}F$  (235,4 MHz) : -80,4 (s,  $CF_3$ ).

**Trifluorométhanesulfonate de méthyl 2-désoxy-5-[méthyl-épisulfonium]-1-thio-D-erythro-pent-1-éno-pyranoside (IV-24)**



Le composé **IV-20** (198 mg, 0,52 mmol) est dissous dans un mélange THF/HCl 100 mM 1/4 (1,2 mL / 4,7 mL), puis la température du milieu est portée à 55°C et l'agitation est maintenue pendant

5h. Le mélange est évaporé sous pression réduite et rincé plusieurs fois au méthanol (3 x 1 mL). Le produit brut est purifié sur résine hydrophobe HP 20 SS (DIAION) avec de l'eau comme éluant puis lyophilisé.

Huile transparente.

PM = 342,38.

Rendement = 100% (177 mg, 0,52 mmol).

SMHR (ES) :  $m/z$  calculée pour  $C_7H_{13}O_2S_2$   $[M]^+$  = 193,0357; trouvée = 193,0354.

$[\alpha]_D^{20} = + 44,0$  ( $c = 0,25$ , MeOH).



## **Conclusion Générale**

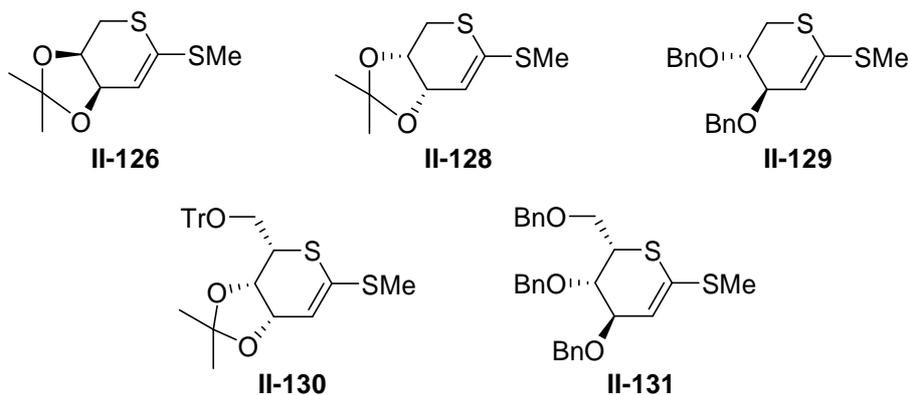


L'intérêt pour les thiosucres et leurs dérivés est relativement récent et en cours d'évolution. La découverte de plusieurs composés naturels (sulfonioms) ou synthétiques (thioxylopyranosides, thionucléosides) présentant différentes propriétés biologiques (anti-diabétique, anti-thrombotique ou anti-virale) en est à l'origine. Il paraissait donc intéressant de mettre au point de nouvelles voies de synthèse permettant d'accéder facilement à des thiosucres originaux et par la suite à leurs dérivés.

L'objectif de mes travaux a consisté à mettre au point une nouvelle voie d'accès à des thiosucres et sulfonioms insaturés à partir de dithioacétals de cétène dérivés de sucres.

Dans un premier temps, une voie d'accès en deux étapes à des 1,5-dithio-pent-1-énopyranosides à partir d'aldofuranoses protégés, a été mise au point.

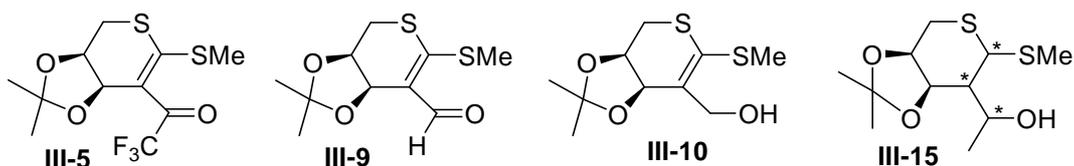
Une réaction d'oléfination de Peterson a d'abord permis d'accéder, à partir d'aldofuranoses, à des dithioacétals de cétène homologués d'un carbone, présentant divers groupements protecteurs et possédant une position hydroxyle libre primaire ou secondaire. Les conditions de cyclisation avec activation de la fonction alcool libre, ont ensuite été étudiées. Ainsi, une activation par un groupement triflate conduit directement au thiosucre insaturé visé. Le choix de l'amine, agissant comme base et nucléophile, est important puisque l'utilisation d'une pyridine substituée en *para* a permis d'éviter la formation de produit secondaire. Ainsi, plusieurs 1,5-dithiopyranosides insaturés en position 1,2 ont été obtenus avec de bons rendements.



Ces conditions réactionnelles n'ont pas permis d'obtenir des 1,4-dithiofuranosides insaturés. Cependant, à partir d'un aldopyranose, la cyclisation du dithioacétal de cétène correspondant, dans les conditions expérimentales précédentes, conduit à un carbasucre comportant une fonction dithioacétal de cétène exocyclique. Ce résultat est particulièrement intéressant puisqu'il pourrait permettre l'accès à toute une gamme d'analogues carbocycliques polysubstitués.

Ensuite la fonctionnalisation des thiosucres insaturés synthétisés précédemment a été abordée. Une étude théorique a montré que la réaction avec des électrophiles était sans doute la plus favorisée et que le carbone C<sub>2</sub> de la fonction dithioacétal de cétène du composé **II-126** était le plus nucléophile.

Suite à ces résultats, différentes fonctionnalisations par voie électrophile ont donc été réalisées permettant l'accès à des 1,5-dithio-pent-1-énopyranosides substitués en position 2 d'un thiosucre modèle.



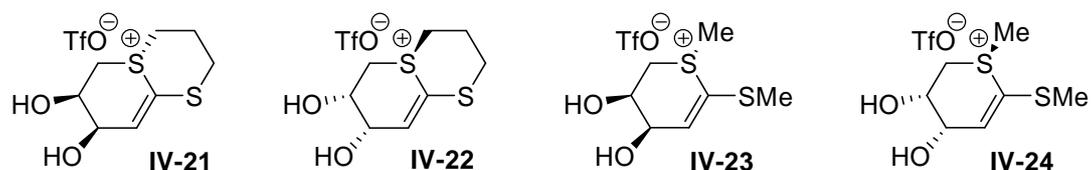
Les conditions expérimentales et en particulier l'addition ou non d'un donneur d'hydrure dans le milieu réactionnel permettent de conserver ou non l'insaturation dans le composé final. Cette étude préliminaire reste à être poursuivie, d'une part en effectuant un screening plus important des électrophiles, d'autre part en modifiant les groupements introduits comme par exemple, en transformant les fonctions alcool et cétone en groupements  $\text{CHF}_2$  et  $\text{CH}_2\text{F}$ .

La formation de sulfoxyde par oxydation du groupement SMe par traitement avec du *m*-CPBA est intéressante puisqu'elle permet de réaliser une séquence en deux étapes : oxydation, addition de méthyllithium, permettant d'éliminer le groupement SMe en position anomérique en fin de synthèse. D'une part, l'addition de nucléophiles mous en position  $\text{C}_2$  du sulfoxyde peut être envisagée, afin de faire varier les substituants en cette position. D'autre part, l'introduction de divers électrophiles sur le carbone anomérique pourrait être effectué à partir de l'intermédiaire lithié **III-22** du thioglycal **III-21**.

Enfin, la méthode de cyclisation mise au point précédemment a également permis l'accès à des sulfoniums insaturés.

Des sulfoniums dérivés des 1,5-dithiopyranosides insaturés précédemment synthétisés, combinent les avantages dûs à la présence d'une charge positive permanente sur le soufre, d'un carbone  $\text{sp}^2$  en position anomérique et d'un cycle à six atomes insaturé avec une conformation susceptible de se rapprocher de l'état de transition des réactions catalysées par les glycosidases.

Selon le dérivé silylé utilisé lors de l'oléfination de Peterson, notre méthode peut conduire soit à des sulfoniums méthylés soit à des sulfoniums bicycliques. Plusieurs sulfoniums ont ainsi été synthétisés avec des rendements corrects. Quatre d'entre eux, obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère, ont par la suite été déprotégés afin d'en évaluer les propriétés d'inhibition vis-à-vis de glycosidases.



Une étude théorique a d'abord été réalisée : les conformations stables de type « demi-chaise » de ces composés ont été trouvées par modélisation moléculaire et leur positionnement dans le site actif cristallisé de l' $\alpha$ -mannosidase II de l'appareil de Golgi de *Drosophila* a été étudiée par docking. D'après cette expérience de docking, le sulfonium bicyclique **IV-22** et le sulfonium méthylé **IV-24** se positionnent de manière comparable à la swainsonine dans le site actif de l'enzyme. Cependant, les composés **IV-21**, **IV-22**, **IV-23** et **IV-24** n'ont pas montré de pouvoir d'inhibition lorsqu'ils ont été testés à une concentration de 1mM sur l' $\alpha$ -mannosidase de *Jack Beans*. Les tests d'inhibition vis-à-vis d'une série de glycosidases sont actuellement en cours dans le laboratoire du Professeur P. Vogel.

## **Références bibliographiques**



1. Arjona, O.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919-2036.
2. Suami, T.; Ogawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 21-90.
3. Miller, T. W.; Arison, B. H.; Albers-Schonberg, G. *Biotechnol. Bioeng.* **1973**, *15*, 1075-1080.
4. Aoyagi, T.; Yamamoto, T.; Kojiri, K.; Morishima, T.; Nagai, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 883-889.
5. Kawamura, N.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Issiki, K.; Sawa, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 435-438.
6. Kawamura, N.; Kinshita, N.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Sawa, T.; Naganawa, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 706-710.
7. Yoon, S.-H.; Robyt, J. F. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1969-1980.
8. Ferrero, M.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4319-4348.
9. Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229-9272.
10. Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizuno, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255-263.
11. Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359-366.
12. Yuan, C.-S.; Saso, Y.; Lazarides, E.; Borchardt, R. T.; Robins, M. J. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1999**, *9*, 1197-1206.
13. Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17-21.
14. Balzarini, J.; Baumgartner, H.; Bodenteich, M.; De Clercq, E.; Griengl, H. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1861-1865.
15. McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516-1521.
16. McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2841-2844.
17. McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2835-2841.
18. Tadano, K.; Maeda, H.; Hoshino, M.; Imura, Y.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1946-1956.
19. Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8070-8075.
20. Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6307-6318.
21. Zanardi, F.; Battistini, L.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Rasso, G.; Pinna, L.; Auzzas, L.; Zambrano, V.; Casiraghi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1956-1964.
22. Kawatkar, S. P.; Kuntz, D. A.; Woods, R. J.; Rose, D. R.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8310-8319.
23. Ogawa, S.; Aoyama, H.; Sato, T. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1979-1992.
24. Kim, M.-J.; Lee, S.-B.; Lee, H.-S.; Lee, S.-Y.; Baek, J.-S.; Kim, D.; Moon, T.-W.; Robyt, J. F.; Park, K.-H. *Arch. Biochem. Biophys.* **1999**, *371*, 277-283.
25. Parker, W. B.; Shaddix, S. C.; Bowdon, B. J.; Rose, L. M.; Vince, R.; Shannon, W. M.; Bennett JR, L. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1004-1009.
26. Umezawa, K. *Adv. Enzyme Regul.* **1996**, *36*, 267-281.
27. *Iminosugars as glycosidases inhibitors : Nojirimycin and beyond*; Stütz, A. E. Eds., Wiley-VCH Weinheim, 1999.
28. *Iminosugars, From Synthesis to Therapeutic applications*; Compain, P.; Martin, O. R. Eds., Wiley, 2007.
29. Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R-104.
30. Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680.
31. Nishikawa, N.; Ishida, N. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 132-133.
32. Kite, G. C.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Liu, P. S.; M. Scofield, A.; G. Smith, N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6483-6485.
33. Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495-510.
34. Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochem.* **1976**, *15*, 747-749.
35. Asano, N.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 243-255.
36. Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochem.* **1981**, *20*, 811-814.
37. Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198-1206.
38. Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849-7852.
39. Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Dénarié, J.; Rosenberg, C. *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153-1161.
40. Goldmann, A.; Milat, M.-L.; Ducrot, P.-H.; Lallemand, J.-Y.; Maille, M.; Lepingle, A.; Charpin, I.; Tepfer, D. *Phytochem.* **1990**, *29*, 2125-2127.

41. Asano, N.; Nishida, M.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 98-101.
42. Kato, A.; Asano, N.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 312-314.
43. Griffiths, R. C.; Watson, A. A.; Kizu, H.; Asano, N.; Sharp, H. J.; Jones, M. G.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3207-3208.
44. Dondoni, A.; Merino, P.; Perrone, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2939-2956.
45. Behr, J.-B.; Chevrier, C.; Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 543-553.
46. Behr, J.-B.; Defoin, A.; Pires, J.; Streith, J.; Macko, L.; Zehnder, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3283-3302.
47. Calderon, F.; Doyaguez, E. G.; Fernandez-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6258-6261.
48. Doyaguez, E. G.; Calderon, F.; Sanchez, F.; Fernandez-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9353-9356.
49. Behr, J.-B.; Mvondo Evina, C.; Phung, N.; Guillermin, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1597-1599.
50. Pearson, W. H.; Hines, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5513-5516.
51. Schedler, D. J. A.; Bowen, B. R.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3845-3848.
52. Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750-770.
53. Yasuda, K.; Kizu, H.; Yamashita, T.; Kameda, Y.; Kato, A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Molyneux, R. J.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 198-202.
54. Yu, C.-Y.; Asano, N.; Ikeda, K.; Wang, M.-X.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Winters, A. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Chem. Comm.* **2004**, 1936-1937.
55. Cenci di Bello, I.; Fleet, G.; Namgoong, S. K.; Tadano, K.; Winchester, B. *Biochem. J.* **1989**, *259*, 855-861.
56. Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R. J.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 325-331.
57. Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *Carbohydr. Res.* **1996**, *293*, 195-204.
58. Hino, M.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Adachi, K.; Shibata, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 926-935.
59. Kino, T.; Inamura, N.; Nakahara, K.; Kiyoto, S.; Goto, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 936-940.
60. Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Proc. Natl Acad. Sci USA* **1986**, *83*, 1752-1756.
61. Capon, R. J.; MacLeod, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1200-1201.
62. Schwarz, J. C. P.; Yule, K. C. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 417.
63. Adley, T. J.; Owen, L. N. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 418.
64. Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Shimada, H.; Matsuda, H.; Yamahara, J.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8367-8370.
65. Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Yashiro, K.; Matsuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1339-1340.
66. Bellamy, F.; Barberousse, V.; Martin, N.; Masson, P.; Millet, J.; Samreth, S.; Sepulcre, C.; Theveniaux, J.; Horton, D. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, Suppl (1s-688s).
67. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019-5087.
68. Lambert, J. B.; Wharry, S. M. *Carbohydr. Res.* **1983**, *115*, 33-40.
69. Cicero, D.; Varela, O. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8019-8024.
70. Fernandez-Bolanos, J.; Al-Massoudi, N. A.; Maya, I. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2001**, *57*, 21-98.
71. Robina, I.; Vogel, P.; Witczak, Z. J. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 1177-1214.
72. Reist, E. J.; Gueffroy, D. E.; Goodman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *86*, 3715.
73. Reist, E. J.; Gueffroy, D. E.; Goodman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5658-5663.
74. Hughes, N. A.; Munkombwe, N. M. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 397-409.
75. Sun, Z. H.; Wang, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2462-2465.
76. Shah, R. H.; Bose, J. L.; Bahl, O. P. *Carbohydr. Res.* **1979**, *77*, 107-115.
77. Nayak, U. G.; Whistler, R. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 97-100.
78. Feather, M. S.; Whistler, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 667-668.
79. Calvo-Flores, F. G.; Garcia-Mendoza, P.; Hernandez-Mateo, F.; Isac-Garcia, J.; Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3944-3961.
80. Harness, J.; Hugues, N. A. *Chem. Comm.* **1971**, 811.
81. Wirsching, J.; Voss, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 691-696.
82. Huang, B.; Hui, Y. *Nucleotides, Nucleotides* **1993**, *12*, 139-147.

83. Secrist III, J. A.; Parker, W. B.; Tiwari, K. N.; Messini, L.; Shaddix, S. C.; Rose, L. M.; Lee Bennet Jr., L.; Montgomery, J. A. *Nucleotides, Nucleotides* **1995**, *14*, 675-686.
84. Ait-Sir, H.; Fahmi, N.-E.; Goethals, G.; Ronco, G.; Tber, B.; Villa, P.; Ewing, D. F.; Mackenzie, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1665-1671.
85. Hashimoto, H.; Kawanishi, M.; Yuasa, H. *Carbohydr. Res.* **1996**, *282*, 207-221.
86. Benazza, M.; Halila, S.; Viot, C.; Danquigny, A.; Pierru, C.; Demailly, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2889-2895.
87. Halila, S.; Benazza, M.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 815-818.
88. Le Merrer, Y.; Fuzier, M.; Dosbaa, I.; Foglietti, M.-J.; Depezay, J.-C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16731-16746.
89. Glaçon, V.; Benazza, M.; Beaupère, D.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5053-5056.
90. Mohan, S.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1551-1580.
91. Hugues, N. A.; Wood, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 695-700.
92. Witczak, Z. J.; Culhane, J. M. *Appl Microbiol Biotechnol* **2005**, *69*, 237-244.
93. Arcelli, A.; Cerè, V.; Peri, F.; Pollicino, S.; Ricci, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 191-196.
94. Robina, I.; Vogel, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 471-491.
95. Andrews, J. S.; Weimar, T.; Frandsen, T. P.; Svensson, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10799-10804.
96. Witczak, Z. J.; Sun, J.; Mielguj, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2169-2174.
97. Yokoyama, M. *Synthesis* **2000**, *12*, 1637-1655.
98. Tiwari, K. N.; Secrist III, J. A.; Montgomery, J. A. *Nucleotides, Nucleotides* **1994**, *13*, 1819-1828.
99. Choo, H.; Chen, X.; Yadav, V.; Wang, J.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1635-1647.
100. Samreth, S.; Barberousse, V.; Renaut, P.; Bellamy, F.; Millet, J. *Demand, U. S.* 5169838 *Chem. Abstr.* **1992**,
101. Ohlstein, E. H. *Demand, W.* WO 2006/110726 A2 2006; *Chem. Abstr.* **2006**,
102. Barberousse, V.; Thomas, D.; Bondoux, M. *Demande, F.* FR 2906247 A1 2008; *Chem Abstr.* **2008**, *148*, 356078.
103. Eriksson, B. I.; Quinlan, D. J. *Drugs* **2006**, *66*, 1411-1429.
104. Toomey, J. R.; Abboud, M. A.; Valocik, R. E.; Koster, P. F.; Burns-Kurtis, C. L.; Pillarisetti, K.; Danoff, T. M.; Erhardt, J. A. *J. Thromb. Haemost.* **2006**, *4*, 1989-1996.
105. Bozó, É.; Medgyes, A.; Boros, S.; Kuzmann, J. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 25-40.
106. Matsuda, H.; Morikawa, T.; Yoshikawa, M. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1301-1308.
107. Yoshikawa, M.; Xu, F.; Nakamura, S.; Wang, T.; Matsuda, H.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1397-1405.
108. Tanabe, G.; Yoshikai, K.; Hatanaka, T.; Yamamoto, M.; Shao, Y.; Minematsu, T.; Muraoka, O.; Wang, T.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3926-3937.
109. Yuasa, H.; Takada, J.; Hashimoto, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1137-1139.
110. Svansson, L.; Johnston, B. D.; Gu, J. H.; Patrick, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10769-10775.
111. Johnson, M. A.; Jensen, M. T.; Svensson, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5663-5670.
112. Siriwardena, A.; Strachan, H.; El-Daher, S.; Way, G.; Winchester, B.; Glushka, J.; Moremen, K.; Boons, G.-J. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 845-848.
113. Kumar, N. S.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1685-1691.
114. Siriwardena, A.; Chiaroni, A.; Riche, C.; El-Daher, S.; Winchester, B.; Grierson, D. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1531-1533.
115. Korytnyk, W.; Angelino, N.; Dodson-Simmons, O.; Hanchak, M.; Madson, M.; Valentekovic-Horvath, S. *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 166-171.
116. Haraguchi, K.; Takahashi, H.; Shiina, N.; Horii, C.; Yoshimura, Y.; Nishikawa, A.; Sasakura, E.; Nakamura, K. T.; Tanaka, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5919-5927.
117. Gallos, J. K.; Dellios, C. C. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 579-584.
118. Freund, E. *Chem. Ber.* **1919**, *52*, 542.
119. Gröbel, B.-T.; Seebach, D. *Synthesis* **1977**, 357-402.
120. Kolb, M. *Synthesis* **1990**, 171-190.
121. Kolb, M. In *The chemistry of ketenes, allenes, and related compounds* Vol. 2; Patai, S., Ed.; John Wiley & sons: Chichester, **1980**, 669-700.
122. Bernardi, F.; Bottoni, A.; Venturini, A.; Mangini, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8171-8175.
123. Lehn, J. M.; Wipff, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7498-7505.
124. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239-258.
125. Cohen, T.; Gapinski, R. E.; Hutchins, R. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3599-3601.
126. Corey, E. J.; Beames, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5829-5831.

127. Gehring, T.; Podlech, J.; Rothenberger, A. *Synthesis* **2008**, 2476-2487.
128. Kaya, R.; Beller, N. R. *Synthesis* **1981**, 814-816.
129. Thuillier, A.; Viallé, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2187-2193.
130. Beslin, P.; Vallee, Y. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2691-2705.
131. Harada, T.; Tamaru, Y.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3525-3528.
132. Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.
133. Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384-398.
134. Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, *38*, 1-223.
135. Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.
136. Mikolajczyk, M.; Grzejszczak, S.; Zatorski, A.; Mlotkowska, B. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2731-2734.
137. Maercker, A. *Org. React.* **1965**, *14*, 270-490.
138. Kruse, C. G.; Broekhof, N. L. J. M.; Wijsman, A.; Van der gen, A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 885-888.
139. van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.
140. Carey, F. A.; Court, A. S. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1926-1929.
141. Ceruti, M.; Degani, I.; Fochi, R. *Synthesis* **1987**, 79-82.
142. Carey, F. A.; Neergaard, J. R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2731-2735.
143. Rigby, J. H.; Kotnis, A.; Kramer, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5078-5088.
144. Lee, T. J.; Holtz, W. J.; Smith, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4750-4757.
145. Andersen, N. H.; Yamamoto, Y.; Denniston, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4547-4550.
146. Hojo, M.; Masuda, R.; Kamitori, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1009-1012.
147. Seebach, D.; Bürstinghaus, R. *Synthesis* **1975**, 461-462.
148. Marshall, J. A.; Belletire, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 871-874.
149. Gröbel, B.-T.; Bürstinghaus, R.; Seebach, D. *Synthesis* **1976**, 121-123.
150. Bergeron, S.; Brigaud, T.; Foulard, G.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1985-1988.
151. Foulard, G.; Brigaud, T.; Portella, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9107-9113.
152. Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 119-146.
153. Carlson, R. M.; Helquist, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 173-176.
154. Hünig, S.; Klaunzer, N.; Schlund, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1281-1282.
155. Fang, J.-M.; Chen, M.-Y.; Yang, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5937-5938.
156. Bo, L.; Fallis, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5193-5196.
157. Seebach, D.; Kolb, M.; Gröbel, B.-T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3171-3174.
158. Horton, D.; Wander, J. D. *Carbohydr. Res.* **1970**, *13*, 33-47.
159. Wong, M. Y. H.; Gray, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1617-1620.
160. Wong, M. Y. H.; Gray, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3548-3553.
161. Gruit, M. "Synthèse de thiosucres par cyclisation de dithioacétals de cétènes," Master II, Université de Reims Champagne Ardenne, 2005.
162. Mlynarski, J.; Banaszek, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2785-2794.
163. Mlynarski, J.; Banaszek, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1709-1711.
164. Moss, W. O.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 51-53.
165. Kikelj, V.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Synthesis* **2006**, 1200-1204.
166. Yu, B.; Wang, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1919-1922.
167. Ziegler, F. E.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 426-427.
168. Chapman, T. M.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3397-3414.
169. Gadikota, R. R.; Callam, C. S.; Wagner, T.; Del Fraino, B.; Lowary, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4155-4165.
170. Moss, W. O.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1901-1906.
171. Secrist, J. A.; Tiwari, K. N.; Shortnacy-Fowler, A. T.; Messini, L.; Riordan, J. M.; Montgomery, J. A.; Meyers, S. C.; Ealick, S. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3865-3871.
172. Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077-3119.
173. Arnott, G.; Brice, H.; Clayden, J.; Blaney, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3089-3092.
174. Buchotte, M.; Muzard, M.; Plantier-Royon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3529-3534.
175. Haraguchi, K.; Shiina, N.; Yoshimura, Y.; Shimada, H.; Hashimoto, K.; Tanaka, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2645-2648.
176. Renaut, P.; Millet, J.; Sepulcre, C.; Theveniaux, J.; Barberousse, V. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2043-2052.
177. Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4721-4736.
178. Wolfrom, M. L.; Diwadkar, A. B.; Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1974**, *35*, 87-96.

179. Kiso, M.; Nakamura, A.; Tomita, Y.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1986**, *158*, 101-111.
180. Plantier-Royon, R. Thèse de Doctorat ès-sciences, Université Claude Bernard - Lyon I, 1990.
181. Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1978**, *67*, 371-387.
182. Finch, P.; Iskander, G. M.; Siriwardena, A. H. *Carbohydr. Res.* **1991**, *210*, 319-325.
183. Kireev, A. S.; Nadein, O. N.; Agustin, V. J.; Bush, N. E.; Evidente, A.; Manpadi, M.; Ogasawara, M. A.; Rastogi, S. K.; Rogelj, S.; Shors, S. T.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5694-5707.
184. Sun, L.; Li, P.; Amankulor, N.; Tang, W.; Landry, D. W.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6472-6475.
185. Barbat, J.; Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 312-316.
186. Arroyo-Gómez, Y.; López-Sastre, J. A.; Rodríguez-Amo, J. F.; Santos-García, M.; Sanz-Tejedor, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 973-990.
187. Kutterer, K. M. K.; Just, G. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1409-1420.
188. Moon, H. R.; Choi, W. J.; Kim, H. O.; Jeong, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1189-1193.
189. Choi, W. J.; Moon, H. R.; Kim, H. O.; Yoo, B. N.; Lee, J. A.; Shin, D. H.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2634-2636.
190. Meth-Cohn, O.; Stanforth, S. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: New York, **1990**, 777-794.
191. Anabha, E. R.; Asokan, C. V. *Synthesis* **2006**, 151-155.
192. Saitoh, T.; N., J.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1032-1033.
193. Gómez, A. M.; Casillas, M.; Barrio, A.; Gawel, A.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3933-3942.
194. Ulgar, V.; Fernandez-Bolanos, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, *10*, 1242-1246.
195. Choubdar, N.; Sim, L.; Rose, D. R.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 951-956.
196. Martin, O. R.; Feng, Y.; Fang, X. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 47-50.
197. Guillot, J.; Guerry, M.; Konska, G.; Caldefie-Chezet, F.; de Latour, M.; Penault-Llorca, F. *Bull. Cancer* **2004**, *91*, 141-158.
198. Davies, G. J.; Ducros, V. M. A.; Varrot, A.; Zechel, D. L. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 523-527.
199. van den Elsen, J. M. H.; Kuntz, D. A.; Rose, D. R. *EMBO J.* **2001**, *20*, 3008-3017.
200. Sifferlen, T.; Defoin, A.; Streith, J.; Le Nouën, D.; Tarnus, C.; Dosbaâ, I.; Foglietti, M.-J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 971-978.
201. Kumar, N. S.; Kuntz, D. A.; Wen, X.; Pinto, B. M.; Rose, D. R. *Proteins* **2008**, *71*, 1484-1496.